

201128216A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

傍シルビウス裂症候群の実態調査と 診断基準の作成に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 光 広

平成24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究	1
加藤光広	
(資料) 第1回班会議 (滑脳症親の会との共催)	
第2回班会議	
第3回班会議	
一次調査依頼状	
診断基準	
一次調査患者数回答票はがき	
封筒 差出人名	
一次調査再依頼状	
診療科および階層別の一次調査回収率	
II. 分担研究報告	
1. Congenital Bilateral perisylvian syndromeの臨床的特徴に関する文献的調査に関する研究	25
小倉 加恵子	
2. Worster-Drought症候群の診断基準に関する研究	32
荒井 洋	
3. 傍シルビウス裂症候群における感染要因の検討	34
鳥巢 浩幸	
4. 非定型良性小児部分てんかんに関する研究	36
白石 秀明	
5. 悪性ローランド・シルビウスてんかんに関する研究	38
遠山 潤	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	43

平成23年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究

研究代表者 加藤 光広 山形大学医学部附属病院 小児科講師

研究要旨

傍シルビウス裂症候群は、シルビウス裂周辺の構造的・機能的異常によって偽性球麻痺や上肢優位の運動障害もしくは焦点性てんかん発作や聴覚処理障害などをきたす一群の難治性疾患であり、小児期に発症することが多い。原因はさまざまであり、構成する症状や基礎疾患によって診断名が異なり、統一された診断基準はなく、海外・国内ともに疫学調査の報告もなく実態は不明である。本研究は、日本小児神経学会共同研究支援委員会の協力を得て、2回の班会議と e-mail による班員間の検討を繰り返し、①先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群、②先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）、③非定型良性小児部分てんかん、④悪性ローランド・シルビウスてんかんの4疾患に整理した。疫学調査は、研究開始当初から難病の疫学調査班と共同で、全国の病院の小児科、神経小児科、神経内科、脳神経外科、リハビリテーション科を対象に層化無作為抽出と患者集積が高い特別階層病院を選択し、疫学調査に資する診断基準を作成し、約40項目の二次調査項目を作成した。患者実数把握のための一次調査を合計3947機関に対して1月下旬に発送し、2月に未回答施設に対して再依頼を行った。全体の一次調査回収率は54.3%であった。3月中旬に症例の詳細調査のための二次調査を発送した。疾患概念の普及のために、滑脳症親の会と共催で班会議を行った。29家族80名の一般参加があり、研究紹介と共に班員による全体の質疑応答と個別相談を行い盛況であった。遺伝素因が想定される先天性両側性傍シルビウス裂症候群の病態を明らかにするために、多小脳回の原因遺伝子とその関連遺伝子7つに対する高感度融解曲線分析法を用いた最新の変異スクリーニングシステムを構築した。現在37症例を解析中である。傍シルビウス裂症候群は、今回の予備調査では適切な薬剤選択もしくは手術によって一部は治癒可能であることが判明した。疫学調査の結果でさらに実態を明らかにし、診断基準を普及させ、正確な診断と病態解明により、適切な治療法が選択できるようにしたい。

研究分担者

白石秀明・北海道大学病院 小児科・助教
遠山 潤・国立病院機構西新潟中央病院 神経小
児科・医長

小倉加恵子・国立障害者リハビリテーションセン
ター研究所 脳機能系障害研究部発達障害研
究室・室長
荒井 洋・社会医療法人大道会森之宮病院 小児

A. 研究目的

傍シルビウス裂症候群は、大脳シルビウス裂周辺の構造異常もしくは機能異常により、構語障害・嚥下困難・上肢優位の痙性麻痺を認めるほか、知能障害やてんかん発作・聴覚処理などの高次脳機能障害を併発する難治性疾患である。1993年にKuznieckyらが多小脳回と考えられる脳形成障害を基盤とする31例を先天性両側性傍シルビウス裂症候群としてLancet誌に報告後、幅広く知られるようになった。シルビウス裂周辺の病変による類似症状は脳形成障害以外にも、周産期脳障害や感染症、脳血管障害、神経変性でも認められ、1837年にMagnusらが脳病理所見を、1926年にFoixらが神経症候を始めて報告して以来、これまでにFoix-Chavany-Marie症候群、前部弁蓋部症候群、Worster-Drought症候群、先天性核上性球麻痺、発達性両側性傍シルビウス裂異形成、先天性Foix-Chavany-Marie症候群などさまざまな名称で報告されている。しかし症例は少なく、疾患名と診断基準が統一されていない。また、シルビウス裂周辺に発作焦点を有する難治のてんかん症候群として、2001年にOtsuboらは悪性ローランド・シルビウスてんかんを報告したが、国内での認知度は低く実態は不明である。同様にシルビウス裂周辺に発作焦点を有するてんかん症候群の一型として、1982年にAicardiらによって報告された非定型良性小児部分てんかんは、全般発作、認知障害を主体とする、より重度なてんかん症候群のLennox-Gastaut症候群に対して「良性」と名付けられたものであり、実際には発達遅滞や認知障害の併発例もみられるが、診断基準が確立されていないために、病名から誤解を受けて正しく診断されていない症例が存在する。いずれの疾患も稀なために国内では症例報告が中心で、疫学調査は実施されておらず正確な実数は不明であり、治療法も確立されていない。

傍シルビウス裂症候群は、シルビウス裂周辺以外の併発症状を示すことも多く、症状のみによる診断は困難であり、CTやMRI、脳波などの検査によって診断されることが多い。傍シルビウス裂症候群に含まれる疾患群が初報告された時代と異なり、現在では3テスラMRIによる解像度の改善や、脳磁図による正確な発作焦点の同定など、最先端機器の臨床応用によって診断精度が向上

しており、実態調査に有利な環境が整ってきている。てんかんについては、脳磁図やPETなどの先進医療を用いた発作焦点の正確な同定による手術治療が可能になってきており、診断基準の作成により発症早期からの正確な診断が可能となり、てんかん発作だけでなく、発達や認知機能の改善も期待される。また、基礎原因として頻度が高いと考えられる多小脳回では、臍帯を用いたサイトメガロウイルスのゲノム解析による胎内感染の診断が可能になっているほか、最近数年間で*GPR56*, *SRPX2*, *TUBB2B*, *TUBA8*など多小脳回の原因遺伝子が複数同定され、病態解明がなされつつあり、臨床的にも遺伝相談の上で有用な情報を提供する。このように傍シルビウス裂症候群においては、画像診断とゲノム医学の先端技術を応用した診断・治療法の確立が急務である。

本研究では、研究代表者と研究分担者、研究協力者の経験症例と既報告症例を参考に疾患概念を整理し、疫学調査に耐えうる診断基準を作成し、傍シルビウス裂症候群の患者数と病像を明らかにした後に、原因や病態に基づいた診断基準を作成することが目的である。

B. 研究方法

傍シルビウス裂症候群の疾患概念を整理するために、まず生物医学領域の文献に関する汎用的な検索データベースシステムであるPubMed(米国National Library of Medicine提供)を利用して、過去の研究報告を検索した。さらに各施設における自験例の検索と抽出結果に基づき、2回の班会議と200件以上に及ぶe-mailでの班員間の討議を繰り返し、偽性球麻痺など運動障害を主症候とする疾患群とてんかん発作を主症候とする疾患群に二分した。前者の運動障害主体の群は、画像診断上構造異常が認められる①先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群と、画像診断上構造異常が認められない②先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群)にさらに分類し、研究分担者の荒井と小倉、鳥巢の3名が担当した。後者のてんかん発作主体の群は、③非定型良性小児部分てんかんと④悪性ローランド・シルビウスてんかんに分類し、研究分担者の白石と遠山および研究協力者の大坪(④悪性ローランド・シルビウスてんかんの初報告者)の3名が担当した。他のてんかん症候群では、中心側頭部に棘波をもつ良性小児部分てんかん(BECT)とLandau-Kleffner症候群もシルビウス裂周辺に発

作焦点を有し、広い意味では傍シルビウス裂症候群に含まれるが、BECTは良性疾患で頻度も高く難治性疾患には該当しない。Landau-Kleffner症候群は平成21年度に疫学調査が行われているため、今回の対象には含めなかった。研究代表者の加藤は研究の統括とともに、病態解明のために、多小脳回もしくは裂脳症が原因の先天性傍シルビウス裂症候群に対して、候補遺伝子解析を担当した。

疫学調査は、研究協力者の寶澤（山形大学医学部公衆衛生学講座 講師）とともに、「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」分担研究班（班長 廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授）と共同で行い、平成23年度第1回難病の疫学分担研究会議（8月30日学士会館）に小倉が参加した。その後、疫学リエゾンとして「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第2版」の編著者である川村 孝（京都大学環境安全保健機構健康科学センター長）が研究協力者として参加した。傍シルビウス裂症候群4疾患（①先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群、②先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）、③非定型良性小児部分てんかん、④悪性ローランド・シルビウスてんかん）それぞれについて、疾患毎の担当者が原著論文と自験例を参考に、診断基準の素案を作り、他の研究分担者の討議を経て川村に提示し、疫学調査の観点から指摘を受けた事項について修正を繰り返した。平成23年10月5日新潟での第2回研究会議を経て、4疾患で重複かつ遺漏がなく、一般臨床医にもわかりやすい記載内容で、疫学調査に資する診断基準を確診と疑診に分けて作成した。傍シルビウス裂症候群の多くは小児期に発症するが、成人例も存在すると考えられるため、疫学調査の対象となる診療科は、標榜可能な「小児科」「神経小児科」「神経内科」「脳神経外科」「リハビリテーション科」の5科とした。標榜科として認められていない「高次機能科」と「てんかん科」は除外した。調査機関の選定に当たっては、上記の調査対象診療科ごとに全病院を対象とし、全体の抽出率を約20%として、大学医学部附属病院は全数、一般病院は病床数の規模に応じて6つの層に分けて抽出率を100%、80%、40%、20%、10%、5%に振り分け、層化無作為抽出を行なった。「神経小児科」を標榜する機関（27施設）と、病床規模が小さいもしくは無床の療育機関や診療所でも対象患者の集積が高いと

考えられる施設は特別階層病院として全数調査を行なった。患者実数把握のための一次調査を1月下旬に発送し、2月に未回答施設に対して再依頼を行った。層化無作為抽出と配送回収集計作業は、民間の専門業者（(株)メディサイエンスプランニング）に業務を委託契約した。患者実数調査（一次調査）の後に、症例の詳細調査のため、運動障害主体の①先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群と②先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）およびてんかん発作主体の③非定型良性小児部分てんかんと④悪性ローランド・シルビウスてんかんに分けて二次調査項目（①と②は1. 診断名、2. 患者背景、3. 発症時の症状、4. 現在の症状、5. 検査所見、6. 治療・介入、7. 自由記載の計37項目。③と④は1. 診断名、2. 患者背景、3. てんかん発作、4. てんかん発作に対する薬物治療、5. 他の臨床症状、6. 検査所見、7. 外科治療、8. 自由記載の計41項目）を作成した。

日本小児神経学会共同研究支援委員会に本研究課題の共同研究申請を行い、平成23年12月3日付けで承認を受けた。将来的に日本小児神経学会に診断基準の審査委員会が設置された場合は診断基準の学会認定を申請する予定である。

遺伝子解析は加藤と研究協力者の高橋（山形大学医学部小児科 医員）が担当した。対象は臨床所見と画像から多小脳回もしくは裂脳症による先天性傍シルビウス裂症候群と診断された37例である。本人もしくは保護者から文書で同意を得た後に、血液を採取しDNAを抽出した。多小脳回の原因遺伝子として報告されている *GPR56*, *SPRX2*, *SNAP29*, *EOMES*, *TUBA8*, *TUBB2B* の6遺伝子と、関連遺伝子の *TUBB3* の合計7遺伝子について、翻訳領域の全エクソンと近傍イントロンについて高感度融解曲線分析(HRM)法で遺伝子変異をスクリーニングし、陽性例について直接塩基配列を決定した。プライマー設計には primer 3

(<http://www.bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi>)を用い、HRM法に適合するようにPCR産物長を350塩基対以下に設定した。

傍シルビウス裂症候群の疾患概念を患者家族に正しく知ってもらい、診療上の疑問を解消するために、多小脳回の患者も数多く参加している滑脳症親の会と共催で第1回研究会議を平成23年5月28日横浜で行った。

(倫理面への配慮)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に則り、平成 23 年 9 月 12 日に山形大学医学部倫理審査委員会において「傍シルビウス裂症候群の実態調査と原因解明についての研究」として、ヒトゲノム・遺伝子解析、疫学、臨床研究、アンケート調査の各分野で研究課題の倫理審査を受け、承認を得た(受付番号 8 6)。また、脳形成障害に対する先行研究(厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 17A-11, 20A-14)は、平成 15 年 6 月 20 日(受付番号 1 9)と平成 17 年 5 月 16 日(受付番号 2 0)、平成 18 年 4 月 17 日(受付番号 6 と 7)に承認を得た。

C. 研究結果

疫学調査について、対象機関数は 5 科の合計が 11,994 で、特別階層病院 59 機関を加えた調査機関数の合計は 3947 機関となり、全体の抽出率は 32.9%であった。回答再依頼後の一次調査回収率は小児科が 61.9%、神経小児科が 61.5%、神経内科が 54.8%、脳神経外科が 53.8%、リハビリテーション科が 47.5%、全体で 54.3%であった(添付表参照)。現在患者数の集計と二次調査を依頼中である。

傍シルビウス裂症候群 4 疾患における文献もしくは自験例における解析結果は次の通りである。

①先天性両側性傍シルビウス裂症候群(CBPS)(担当:小倉)

1. 対象症例 CBPS 症例は 94 名(男性 49 名、女性 33 名、性別不明 12 名)で、平均年齢 12.4 歳(0~68 歳)であった。

2. 必須症状(Essential criteria: present in 100% in cases) 偽性球麻痺が認められた症例は記載があった 70 名中 53 名(76%)および構音障害が認められた症例は記載があった 58 名中 43 名(74%)であった。全症例において頭部 MRI 検査が施行され、93 名(99%)に両側シルビウス裂周辺に皮質形態の異常が認められていた。

3. 付加的基準(Additional criteria: present in > 85% of cases) 発達里程碑からの遅れについて、記載のない 39 名を除く 55 名中、精神運動発達の遅れ 34 例(62%)、言語発達の遅れ 13 例(24%)、運動発達の遅れ(言語発達については低年齢のため未評価)が 4 例(7%)であった。知能障害については、記述のあった 75 名のうち、正常

範囲 33 名(44%)、軽度障害 13 名(17%)、中等度障害 6 名(8%)、重度障害 3 名(4%)、最重度障害 2 名(3%)、程度不明の知能障害 18 名(24%)であった。このうち知能検査結果の記載があったのは 32 名で平均 IQ 74.9(0.6~110)であった。

てんかん有病者は 52 名(全例の 70%)で、そのうち難治性てんかんと記述のあった症例、もしくは薬剤にて痙攣コントロールが不可能であった症例は 14 名(26%)であった。また、熱性痙攣のみの症例は 3 名であった。脳波検査所見の記述があったのは 56 名で、正常範囲内の所見であった症例は 8 名であった。異常所見は、局在性棘波のみから背景活動の異常を伴う全般的な高度の異常所見まで幅広かった。てんかんの合併がなく、脳波所見の異常のみ認めた症例は 8 名であった。

4. その他の所見(present in < 50% of cases) 合併奇形について記述があった 28 名のうち、先天性多発性関節拘縮 6 名、その他の四肢奇形 6 名、消化管奇形が 3 名、小頭や特異的顔貌など頭部の奇形が 8 名であった(複数合併例含む)。また、Ehlers-Danlos 症候群の合併が 2 名でみられた。

①後天性両側性傍シルビウス裂症候群(Foix-Chavany-Marie 症候群:FCMS)と②先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群:WDS)(担当:荒井)

FCMS は元来後天性疾患を指し、WDS とともに画像診断技術が未発達な時代の疾患概念であった。画像所見を主徴候とする CBPS はどちらの疾患概念にも含まれ、臨床画像的診断として一つの疾患単位を形成することから、WDS は胎生期~周産期に原因を有し、両側傍シルビウス裂に形態異常を伴わない核上性球麻痺と規定するのが妥当と考えられた。重度四肢麻痺(3 歳以上で独歩不可能)、下位ニューロン障害(舌の線維束攣縮・萎縮)を除外基準とした。

当院に最近 5 年間で受診した 1620 例の脳性麻痺児から上記の基準を満たす症例を抽出したところ、7~10 歳の 3 例(0.2%)が該当した。全例で乳児期の嚥下障害を認めたが、調査時は全量経口摂取可能であった。誤嚥性肺炎の既往を 1 例に、咀嚼障害、構音障害を 2 例に認めた。痙性、四肢関節拘縮、小顎、顎関節拘縮、を伴う症例があった。軽度発達遅滞を全例に、自閉症を 1 例に認めた。周産期仮死の既往は 1 例にあった。脳 MRI には異常を認めなかった。

下位ニューロン障害が明らかな球麻痺 3 例と比

較したところ、上記の臨床所見、合併症、既往歴、画像所見に明らかな差は認めなかった。

③非定型良性小児部分てんかん (ABPE)(担当：白石)

国内外 4 施設において経験された 18 例 (男 9 例、女 9 例) の ABPE 症例において、発作型、ビデオ脳波所見、脳磁図所見、発作予後に関し、後方視的に検討した。発作発現時期は 1.3~8.8 歳 (中間 2.9 歳) であった。初発発作症状は 15 例で局所性運動発作、3 例で非定型欠神発作であった。17 例で 2 つ以上の発作型持ち、16 例で転倒発作、16 例で局所性運動発作、14 例でてんかん性陰性ミオクローヌス (ENM)、11 例で非定型欠神発作、10 例で局所性ミオクロニー発作を持った。ビデオ脳波検査では、中心・側頭部の棘波と、徐波睡眠期持続性棘・徐波 (CSWS) を全例で認めた。MRI は全例で正常であった。脳磁図による磁場源推定では、8 例で両側のローランド溝シルビウス裂周辺に、5 例で両側シルビウス裂周辺に、4 例でローランド溝周辺に、1 例で頭頂後頭部に認められた。また、全体で両半球の分布が 10 例、片側半球の分布が 8 例であった。全症例で多剤併用の抗てんかん薬が使用されており、ENM と非定型欠神発作は 14 例においてエトサクシミド (ESM) により抑制された。

④悪性ローランド・シルビウスてんかん (MRSE) (担当：遠山)

Otsubo らの報告 (Neurology 2001) に基づき、MRSE の診断基準を作成した。2000 年 4 月より 2011 年 11 月まで西新潟中央病院小児科を受診したてんかん患者 1317 名を対象として、MRSE の診断基準に合致する症例は 1 名であった。該当症例は、抗けいれん剤で発作は消失せず、3 歳 3 か月時に外科手術が行われ、てんかん発作は消失し、発達も改善した。

⑤傍シルビウス裂症候群の感染要因 (担当：鳥巢)

先天性傍シルビウス裂症候群 (CBPS) と胎内感染、特に先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の関連性について既報告例の検索を行い、画像所見について比較検討した。画像が確認できた CBPS 54 例 (胎内感染は 3 例で否定) 中、白質病変を 3 例に、脳室拡大を 6 例に、石灰化を 2 例に、小脳異常を 3 例に認めた。一方、皮質形成異常を伴う先天性 CMV 感染症例 30 例中、白質病変を

20 例に、脳室拡大を 18 例に、石灰化を 14 例に、小脳異常を 9 例に認め、CBPS 症例とは明らかに頻度が異なっていた。

画像および遺伝子解析 (担当：加藤、高橋)

対象の 37 例 (男 24 例、女 13 例) 中、多小脳回のみ症例は 22 例、多小脳回と他の脳形成障害の併発が 14 例、裂脳症のみの症例が 1 例であった。多小脳回に併発する脳形成障害は、裂脳症が 5 例、脳梁欠損症が 2 例、大頭症が 2 例 (多指症と水頭症を伴う巨脳症と傍シルビウス裂多小脳回 (MPPH) 症候群の 2 症例)、その他 5 例であった。

7 遺伝子で 50 個の PCR 産物を設計し、全ての条件設定を完了した。13 個の PCR 産物については、条件を変更しても融解曲線が安定せず HRM 法での解析が困難であったため、PCR 法による遺伝子増幅後に直接塩基配列を決定することにした。3 月 31 日時点で病的意義のある変異は同定されていない。

啓蒙活動

滑脳症親の会との共催による第 1 回班会議 (担当：加藤、大田)

参加者は 29 家族 80 名と研究班員 6 名の合計 86 名であった。研究計画の概要説明後に各班員の自己紹介と研究紹介を行い、加藤が「傍シルビウス裂症候群の疾患概念について」30 分間の講演を行った。その後、全体での質疑応答を 1 時間行った後に、各班員が家族からの個別相談を 1 時間以上行い、予定終了時刻を過ぎるほど盛況であった。(添付図)

広報 (担当：加藤)

日本小児神経学会、日本神経病理学会、日本てんかん学会、日本小児神経放射線研究会など全国規模の学会で講演を行ない、傍シルビウス裂症候群の疾患概念の普及に務めた。山形大学医学部小児科学講座のホームページに研究内容の一部を掲載した。今後ホームページを独立させ、内容も充実させる予定である。

D. 考察

疫学調査は現在実施中であり結果の解析はこれからであるが、回収率は小児科で高くリハビリテーション科で低い傾向があった。傍シルビウス裂症候群は小児に多く、疾患の認知度合いが回収

率に影響した可能性がある。

先天性両側性傍シルビウス裂症候群 CBPS の臨床症状は軽度から重度まで幅広い。Kuzniecky らによる CBPS 診断基準の必須項目のうち、頭部 MRI 所見による両側シルビウス裂周辺の皮質形成異常は全例で条件を満たしていたが、偽性球麻痺および構音障害については 9 名に所見の記述がなく、所見の記述がある症例のうち両方の所見を有していたのは 18 名 (53%) であった。低年齢もしくは発達の遅れが著しいことで発語が確認できず、構音障害が評価できない例が含まれていると考えられ、臨床症状のみで CBPS を疑うことは困難であった。このため診断には画像検査が必須だが、画像検査に至らない症例 (臨床症候が軽微な例や重度発達遅滞でてんかんを伴わない症例など) では CBPS が見落とされている可能性が考えられた。

脳性麻痺児における WDS の頻度は英国における推定 (1%) よりも低く、運動障害が軽度で麻痺に対する療育が行われていない症例が多く存在する可能性が示唆された。臨床所見は既報告と一致したが、球麻痺例との差異はなかった。

脳磁図は ABPE 症例において、ローランド溝シルビウス裂周辺に電流源の局在を表わし、有用な診断価値を示した。これらの電流源推定と、局所性運動発作の存在は、ABPE が、この領域に原因を持つ、てんかん発作の一型であることを示している。また、二次性全般化発作の表現である CSWS と欠神発作の存在、ESM の有効性は ABPE が皮質視床連関に関連する、特異な年齢依存性の小児てんかん症候群であることを示唆している。

MRSE の頻度は検討した対象中 1 名 (0.08%) であった。その症例も薬物ではコントロールできず外科手術を要した。早期に疾患を認知していれば、早期に適切な治療を選択できた。

E. 結論

CBPS は幅広い臨床像を示し、診断に画像検査が必須である。疾患概念に混乱があるため、類似疾患間における定義の見直しが必要である。

疾患概念を整理し、明確な診断基準を作成したが、抽出される WDS の病態は不均一であり、今後より詳細な検討が必要である。疫学調査に際しては、麻痺がないか軽い言語障害児にも目を向ける必要がある。

ABPE 診断に脳磁図は有効であり、ESM はそ

の治療において必須の薬剤であり、特異な小児てんかん症候群である。

MRSE はまれであるが本邦にも存在する。広く認知され、早期診断、適切な治療が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura K, Kato M, Sasaki A, Kanai M, Hayasaka K. Congenital Dysplastic Microcephaly and Hypoplasia of the Brainstem and Cerebellum With Diffuse Intracranial Calcification. J Child Neurol (in press)
2. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, and Saitu H. De novo and inherited mutations in *COL4A2*, encoding the type IV collagen $\alpha 2$ chain cause porencephaly. Am J Hum Genet. (in press)
3. Saitu H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N. Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Slit-Robo Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2). Am J Med Genet A. 2011 Nov 21 online.
4. Saitu H, Igarashi N, Kato M, Okada I, Kosho T, Shimokawa O, Sasaki Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Hayasaka K, Matsumoto N. De novo 5q14.3 translocation 121.5-kb upstream of *MEF2C* in a patient with severe intellectual disability and early-onset epileptic encephalopathy. Am J Med Genet A. 2011 155A(11):2879-84.
5. Saitu H*, Kato M*, Shimono M, Senju A, Tanabe S, Kimura T, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. Association of genomic deletions in the *STXBPI* gene with Ohtahara syndrome. Clinical Genetics (in press)(*co-first author).
6. Kato M. Going BAC or oligo microarray to the well: a commentary on Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. J Hum Genet 56:104-105, 2011
7. Komaki H, Hayashi YK, Tsuburaya R, Sugie K, Kato M, Nagai T, Imataka G, Suzuki S, Saitoh S, Asahina N, Honke K, Higuchi Y, Sakuma H, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nonaka I, Nishino I. Inflammatory changes in infantile-onset LMNA-associated myopathy.

- Neuromuscul Disord 21:563-568, 2011
8. Saitsu H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama K, Okada I, Yoneda Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kubota M, Hayasaka K, Matsumoto N. Paternal mosaicism of an *STXBPI* mutation in OS. *Clinical Genetics*. 2011 80(5):484-488
 9. Tohyama J, Kato M, Kawasaki S, Harada N, Kawara H, Matsui T, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Matsumoto N. Dandy-Walker malformation associated with heterozygous *ZIC1* and *ZIC4* deletion: Report of a new patient. *Am J Med Genet A* 155A:130-133, 2011
 10. Hirose M, Haginoya K, Yokoyama H, Kikuchi A, Hino-Fukuyo N, Munakata M, Uematsu M, Iinuma K, Kato M, Yamamoto T, Tsuchiya S. Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extraaxial space. *Neuropediatrics* 42:163-166, 2011
 11. Tohyama J, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y. Acquired opercular epilepsy with oromotor dysfunction: magnetoencephalographic analysis and efficacy of corticosteroid therapy. *J Child Neurol* 26: 885-890, 2011.
 12. Yamazaki S, Ikeno K, Abe T, Tohyama J, Adachi Y. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with *CACNA1A* S218L mutation. *Pediatr Neurol* 45: 193-196, 2011.
 13. 大沢真木子、白坂幸義、大塚頌子、今井克美、御牧信義、佐々木征行、遠山潤、赤坂紀幸、伊予田邦昭、山邊太陽、町井克行。日本人の小児難治てんかんの部分発作に対する gabapentin の併用療法の有効性と安全性の検討。臨床精神薬理。14:1205-1222, 2011.
 14. Shiraishi H, Ahlfors SP, Stufflebeam SM, Knake S, Larsson PG, Hämäläinen MS, Takano K, Okajima M, Hatanaka K, Saitoh S, Dale AM, Halgren E. Comparison of three methods for localizing interictal epileptiform discharges with magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 2011; 28: 431-40.
 15. Shiraishi H. Magnetoencephalography findings in medial temporal lobe epilepsy. In *The Mesial Temporal Lobe Epilepsies*, ed. Felix Rosenow, Philippe Ryvlin and Hans Luders, pp. 135-144 (2011) Surrey: John Libbey Eurotext.
 16. Shiraishi H. Source localization in magnetoencephalography to identify epileptogenic foci. *Brain Dev*. 2011; 33: 276-81
 17. Yagy K, Sueda K, Shiraishi H, Asahina N, Sakurai K, Kohsaka S, Sawamura Y, Saitoh S. Direct correlation between the facial nerve nucleus and hemifacial seizures associated with a gangliocytoma of the floor of the fourth ventricle: A case report. *Epilepsia*. 2011 52: e204-6.
 18. Lee S, Sanefuji M, Watanabe K, Uematsu A, Torisu H, Baba H, Kira R, Takada Y, Ishizaki Y, Toyoshima M, Aragaki F, Hata D, Hara T. Clinical and MRI characteristics of acute encephalopathy in congenital adrenal hyperplasia. *J Neurol Sci*. 306:91-93, 2011.
 19. Sanefuji M, Takada Y, Kimura N, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Hara T. Strategy in short-term memory for pictures in childhood: a near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 54:2394-2400, 2011.
 20. Iwayama M, Kira R, Kinukawa N, Sakai Y, Torisu H, Sanefuji M, Ishizaki Y, Nose Y, Matsumoto T, Hara T. Parental age and child growth and development: child health check-up data. *Pediatr Int* 53:709-714, 2011.
 21. Torisu H, Iwaki A, Takeshita K, Hiwatashi A, Sanefuji M, Fukumaki Y, Hara T. Clinical and genetic characterization of a 2-year-old boy with complete PLP1 deletion. *Brain Dev*. (in press)
 22. Ogura K, Fujii T, Abe N, Hosokai Y, Shinohara M, Takahashi S, Mori E. Small gray matter volume in orbitofrontal cortex in Prader-Willi syndrome: a voxel-based MRI study. *Hum Brain Mapp*. 2011 Jul;32(7):1059-1066.
 23. (2) Ogura K, Fujii T, Mori E. Frontal behavioral symptoms in Prader-Willi syndrome. In: *Handbook of Behavior, Food and Nutrition*, ed. Preedy V. R., Watson R. R., and Martin C. R, pp. 1445-1456 (2011) London: Springer.
2. 学会発表
- 【講演】
1. Mitsuhiro Kato, Renzo Guerrini: Early-onset epileptic encephalopathies (EOEE) with *ARX* abnormalities. Genetically determined early onset epileptic encephalopathies: from phenotype to diagnostic algorithms, Florence, Italy, August 26-27, 2011 (invited lecture for the workshop)
 2. Mitsuhiro Kato, Ingrid E. Scheffer: EOEE with *STXBPI* abnormalities. Genetically determined early onset epileptic encephalopathies: from phenotype to diagnostic algorithms, Florence, Italy, August 26-27, 2011 (invited lecture for the workshop)
 3. Mitsuhiro Kato: Analysis of a cohort of Japanese patients with EOEE and overview of treatment issues. Genetically determined early onset epileptic encephalopathies: from phenotype to diagnostic algorithms, Florence, Italy, August 26-27, 2011 (invited lecture for

the workshop)

4. 加藤光広：脳形成異常の分子病態と MRI 診断. 教育講演. 第 6 回小児神経放射線研究会：京都 2011 年 10 月 29 日
5. 加藤光広：脳形成異常とてんかん. ランチョンセミナー. 第 45 回日本てんかん学会総会：新潟 2011 年 10 月 6 日
6. 加藤光広：新生児の神経発達 -正常と異常-. 第 28 回庄内周産期懇話会 教育講演：酒田 2011 年 6 月 10 日
7. 加藤光広：脳形成障害の遺伝型と表現型. 第 52 回日本神経病理学会 シンポジウム「脳形成障害とオミックス」講演：京都 2011 年 6 月 3 日
8. 加藤光広：脳形成異常の画像診断. 小児神経学会実践教育セミナー「小児神経科医のための画像診断」 教育講演：横浜 2011 年 5 月 25 日
9. 加藤光広：てんかんと遺伝子. 山形県小児科医会総会 特別講演：山形 2011 年 5 月 22 日
10. 加藤光広：滑脳症の分類と分子病態. 東京都立府中療育センター研修セミナー：府中 2011 年 3 月 8 日

【学会報告 一般演題】

1. Mitsuhiro Kato, Yuichi Takami, Kimio Minagawa, Tamiko Negoro, Jun Natsume, Kiyoshi Hayasaka: Mutation analysis of TUBA1A in patients with lissencephaly sequence. 2011 Pediatric Academic Societies' & Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, Denver, Colorado, USA, April 30 – May 3, 2011
2. Jun Tohyama, Hiroto Saito, Keiko Shimojima, Noriyuki Akasaka, Tsukasa Ohashi, Yu Kobayashi, Toshiyuki Yamamoto, Naomichi Matsumoto, Mitsuhiro Kato: Involvement of chromosomal aberrations in patients with early epileptic encephalopathy. 29th International Epilepsy Congress Rome, Italy, August 28 – September 1, 2011
3. Hideaki Shiraishi, Kazuhiro Haginoya, Eiji Nakagawa, Shinji Saitoh, Shinobu Kohsaka, Yutaka Kaneko, Kenji Sugai, Mitsugu Uematsu, Yosuke Kakisaka, Nobukazu Nakasato, Derrick Chan, Ryosuke Hanaya, Tomoyuki Akiyama, Hiroshi Otsubo. Magnetoencephalography and Ethosuximide to identify atypical benign partial epilepsy: Rolandic-sylvian and thalamo-cortical epilepsy network. The 65th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Baltimore, Maryland, December 2 – 6, 2011.
4. 平木洋子、神野和彦、林谷道子、岡本伸彦、加藤光広、西村玄、西村章、松本直通：眼瞼裂狭小に精神遅滞を伴う症候群；Ohdo 症

候群および Young-Simpson 症候群と診断した 2 症例. 第 34 回日本小児遺伝学会学術集会：東京 2011 年 4 月 14 日

5. 遠山潤、赤坂紀幸、大橋 伯、小林 悠、齋藤なか、熊田聡子、中川栄二、加藤光広：ヒョレア様の不随意運動をともなう West 症候群症例. 第 53 回日本小児神経学会総会横浜 2011 年 5 月 26-28 日
6. 五十嵐愛子、川谷正男、中井昭夫、大嶋勇成、加藤光広：DCX 遺伝子変異を認めた皮質下帯状異所性灰白質の男児例. 第 53 回日本小児神経学会総会：横浜 2011 年 5 月 26-28 日
7. 白幡恵美、伊東愛子、清和ちづる、加藤光広、後藤雄一、早坂清：ミトコンドリア DNA G14459A 変異を有する Leigh 脳症の 2 家系 3 症例の臨床像. 第 53 回日本小児神経学会総会：横浜 2011 年 5 月 26-28 日
8. 塩浜直、富田美佳、大曾根義輝、藤井克則、河野陽一、加藤光広：遅発進行性の水頭症を合併した MPPH-CM Syndrome の男児乳児例. 第 53 回日本小児神経学会総会：横浜 2011 年 5 月 26-28 日
9. 井上大嗣、里龍晴、宇野奈菜子、国場英雄、森内浩幸、松尾光弘、松坂哲應、加藤光広：Leucodysplasia, microcephaly, cerebral malformation (LMC) の女児例. 第 53 回日本小児神経学会総会：横浜 2011 年 5 月 26-28 日
10. 中村和幸、菊池貴洋、加藤光広、早坂清：好酸球性関節炎・骨髄炎による歩行障害をきたした単純脳回型小頭症の 1 例. 第 53 回日本小児神経学会総会：横浜 2011 年 5 月 26-28 日
11. 柏井洋文、寺島宙、太田さやか、星野英紀、久保田雅也、加藤光広、才津浩智、松本直通：STXBP1 遺伝子異常を認めた乳児期早期発症のてんかん性脳症 3 症例の臨床的検討. 第 53 回日本小児神経学会総会：横浜 2011 年 5 月 26-28 日
12. 田邊さおり、加藤光広、中村和幸、高橋辰徳、笹真一、木村敏之、才津浩智、松本直通、早坂清：PB 大量療法と ACTH が有効であった STXBP1 変異による年齢依存性てんかん性脳症の 1 例. 第 114 回日本小児学会学術集会：高輪 2011 年 8 月 12-14 日
13. 高橋信也、加藤光広、小坂仁、松本直通、早坂清：サブプレッション・バーストをきたす乳児期発症てんかん性脳症の全国疫学調査. 第 45 回日本てんかん学会：新潟 2011 年 10 月 6-7 日
14. 山下哲史、千代延友裕、大内一孝、森田高史、諸戸雅治、森岡茂己、加藤光広、才津浩智、松本直通、森本昌史、細井創：STXBP1 遺伝子に変異を認めた大田原症候群の 1 例. 第 45 回日本てんかん学会：新潟 2011 年 10 月 6-7 日

15. 平田佑子、浜野晋一郎、松浦隆樹、日暮憲道、加藤光広、井田博幸：ARX 遺伝子ポリアラニン伸展変異による X 連鎖性 West 症候群と、その自然寛解が疑われる同胞例。第 45 回日本てんかん学会：新潟 2011 年 10 月 6-7 日
 16. 安孫子 優、高橋 辰徳、笹 真一、田邊 さおり、木村 敏之、才津 浩智、松本 直通、加藤光広：アレキ解析で確定診断された Rett 症候群の 1 例。第 90 回日本小児科学会山形地方会：山形 2011 年 5 月
 17. 中村 和幸、菊池 貴洋、加藤光広、早坂 清、椎原隆、日暮 憲道、廣瀬 伸一：PCDH19 変異による難治性部分てんかんの 1 女児例。第 5 回日本てんかん学会東北地方会：仙台 2011 年 7 月 9 日
 18. 鈴木基正、大野敦子、糸見和也、大澤弘勝、加藤美穂子、長坂昌登、井澤雅子、濱島 崇、横塚太郎、生田岳人、糸見世子、加藤光広：硬膜下液貯留を伴った X-linked lissencephaly with abnormal genitalia(XLAG)の 1 例。第 35 回日本小児神経学会当会地方会：名古屋 2011 年 7 月 30 日
 19. 安孫子優、笹真一、田邊さおり、木村敏之、加藤光広：特発性頭蓋内石灰化を伴う発作性運動誘発性舞踏アテトーゼの 1 例。第 17 回日本小児神経学会東北地方会：盛岡 2011 年 10 月 15 日
 20. 白石秀明 萩野谷和裕 中川栄二 大坪宏、非定型良性小児部分てんかん診断における脳磁図検査の有用性 第 45 回日本てんかん学会 平成 23 年 10 月 7 日(新潟市)
 21. 鳥巢浩幸 小児免疫性中枢神経疾患の臨床—最近の進歩—；小児急性散在性脳脊髄炎の臨床像。第 53 回日本小児神経学会総会 2011.5.26-28 横浜。
 22. 鳥巢浩幸、楠原浩一、權藤健二郎、林北見、平林伸一、島川修一、岩松浩子、前垣義弘、安元佐和、日高靖文、奥村彰久、高梨潤一、廣瀬伸一、原 寿郎：小児急性脳症における早期尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン補正值の検討（第 2 報）。第 53 回日本小児神経学会総会 2011.5.26-28 横浜。
 23. 鳥巢浩幸、吉川陽子、實藤雅文、石崎義人、李 守永、山口 結、矢野珠巨、沢石由記夫、原 寿郎：West 症候群を発症した乳児型 Alexander 病の 1 例。第 45 回日本てんかん学会 2011.10.6-7 新潟。
 24. 小倉加恵子、藤井俊勝、森悦朗。Prader-Willi 症候群の異常食行動と脳局所血流。第 53 回日本小児神経学会総会 平成 23 年 5 月 26 日（横浜）
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

添付資料) 第1回班会議

平成23年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」班
第1回班会議
(共催:滑脳症親の会)

日時:平成23年5月28日(土) 13:00~17:00

場所:相鉄岩崎学園ビル 509号室

横浜市神奈川区鶴屋町2-17 045-312-5622

13:00~ 滑脳症親の会 定例会開会 大田崇子(滑脳症親の会 会長)

13:10~ 家族による自己紹介と現状報告(参加29家族,80名)

14:00~ 班会議開会

(1)開会挨拶と研究計画説明 加藤光広(山形大学)

(2)班員紹介 氏名(所属):担当

加藤 光広(山形大学 小児科):研究総括 多小脳回/裂脳症

白石 秀明(北海道大学大学院 小児科学分野):悪性ローランド・シルビウスてんかん 非定型良性小児部分てんかん

遠山 潤(国立病院機構西新潟中央病院 小児科):多小脳回/裂脳症悪性ローランド・シルビウスてんかん 非定型良性小児部分てんかん

小倉加恵子(国立障害者リハビリテーションセンター病院 小児科/研究所 発達障害情報センター):Worster-Drought症候群, Foix-Chavany-Marie症候群

荒井 洋(森之宮病院 小児神経科):Worster-Drought症候群, Foix-Chavany-Marie症候群

鳥巢 浩幸(九州大学病院 小児科):自己免疫・感染性要因

(3)23年度年間スケジュール確認

5月 第1回班会議 横浜(疾患概念の整理・調査項目の設定)

6-9月 疫学調査(一次/二次)

10月 第2回班会議 新潟(中間解析)

H24年2月 第3回班会議 山形(診断基準・報告書作成)

14:30~ 講演

「傍シルビウス裂症候群の疾患概念について」

座長 遠山 潤 (西新潟中央病院)

演者 加藤光広 (山形大学医学部)

15:00~ 滑脳症・傍シルビウス裂症候群に関する質疑応答(加藤・荒井・鳥巢・遠山)(約20件)

16:30~ 全体写真撮影

16:40~ 滑脳症・傍シルビウス裂症候群に関する個別相談(加藤・遠山・小倉)(約10家族)

18:00 閉会

会場案内 相鉄岩崎学園ビル 509号室

〒221-0835 横浜市神奈川区鶴屋町 2-17 相鉄岩崎学園ビル

Tel:045-311-5562 (代)

主要交通機関

- ・ JR 東海道線・横須賀線・京浜東北線・湘南新宿ライン
- ・ 相鉄線 ・ 横浜市営地下鉄
- ・ 東急東横線 ・ 京浜急行線
- ・ みなとみらい線

J R 横浜駅 きた西口 徒歩 1 分

添付資料) 滑脳症親の会との共催による第1回班会議 (プライバシー保護のため画質補正)



添付資料) 第2回班会議

平成23年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」班

第2回班会議のご案内

日時:平成23年10月5日(水) 18:00~20:00

場所:新潟大学 駅南キャンパス「ときめいと」

〒950-0911 新潟県新潟市中央区笹口1丁目1番地 プラーク1(2階)

Tel: 025-248-8141

18:00~

(1)開会挨拶 加藤光広

(2)「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」分担研究班

疫学リエゾン担当 ご紹介

川村孝先生(京都大学環境安全保健機構健康科学センター 教授)

18:10~

(3)班員発表(診断基準・疾患概要と疫学調査に当たっての調査項目と問題点について)
氏名(所属):担当

加藤 光広(山形大学 小児科):研究総括 多小脳回/裂脳症

白石 秀明(北海道大学大学院 小児科学分野)・遠山 潤(国立病院機構西新潟中央病院 小児科):悪性ローランド・シルビウスてんかん 非定型良性小児部分てんかん

小倉加恵子(国立障害者リハビリテーションセンター病院 小児科/研究所 発達障害情報センター)・荒井 洋(森之宮病院 小児神経科):Worster-Drought症候群, Foix-Chavany-Marie症候群

鳥巢 浩幸(九州大学病院 小児科):感染性要因

19:10~

(4)総合討論 司会 加藤光広

19:40~

(5)まとめ・今後のスケジュール確認

10月中旬 調査会社と連絡

11月中旬 調査用紙発送

12月上旬 平成24年度新規課題研究計画書提出

12月中旬 調査用紙回収

12月下旬 報告書概要版提出

H24年2月下旬 第3回班会議 山形(診断基準・報告書作成)

5月末日 事業実績報告書・総括・分担研究報告書提出

20:00 閉会

会場案内 新潟大学 駅南キャンパス「ときめいと」

〒950-0911 新潟県新潟市中央区笹口1丁目1番地 プラーカ1 (2階)

Tel: 025-248-8141

<http://www1.niigata-u.ac.jp/tokimate/outline.html>

J R新潟駅 南口 徒歩3分

通常の万代口（東急インや朱鷺メッセのある側）に出ってしまうと逆側になってしまいますのでご注意ください。もしおわかりにならなければ、新潟駅新幹線改札口や空港リムジンバスを降りたところで、「プラーカ1」とお尋ねください。

添付資料) 第3回班会議

平成23年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」班
第3回班会議のご案内

日時:平成24年2月26日(日) 13:00~15:00

場所:月岡ホテル ロビー

〒999-3141 山形県上山市新湯1-33

Tel: 023-672-1212 Fax: 023-672-1216

13:00~

開会挨拶 加藤光広

今年度の総括報告 加藤光広

13:30~

次年度の二次調査とそれ以外の研究計画について全体討論

15:00 閉会

平成23年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」
(H23 - 難治 - 一般 - 060)
研究代表者 加藤光広

990-9585 山形市飯田西2丁目2-2 山形大学医学部小児科学講座

Tel: 023-628-5329、Fax: 023-628-5332

E-mail:mkato@med.id.yamagata-u.ac.jp

当日参加者:加藤光広、白石秀明、遠山潤、荒井洋、小倉加恵子、鳥巢浩幸

2012年1月

診療科責任者様

厚生労働省「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究班」
研究代表者 加藤光広(山形大学医学部小児科講師)
厚生労働省「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」分担研究班
班長 廣田良夫(大阪市立大学医学部公衆衛生学教授)
班員(疫学調査担当) 川村 孝(京都大学健康科学センター教授)

先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群、先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群)、
非定型良性小児部分てんかん、および小児悪性ローランド・シルビウスてんかん
の全国疫学調査(一次調査)のお願い

拝啓

初春の候、貴科には益々清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび 厚生労働省「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究班」の研究の一環として、厚生労働省「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」分担研究班と共同で、「先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群」「先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群)」「非定型良性小児部分てんかん」および「小児悪性ローランド・シルビウスてんかん」の全国疫学調査を実施することになりました。

「原因不明で先天的に嚥下障害や構音障害がある子」「良性小児部分てんかん(BECCT)かと思っていたら、難治だったり、他の発作型があったりする症例」「シルビウス裂周囲に多小脳回、裂脳症を認める症例」「脳卒中や脳炎で構音障害や嚥下障害が主体の方」など、嚥下や構音に障害のある偽性球麻痺や特異的な発作および脳波所見を呈し、形態もしくは機能的にシルビウス裂周辺に病変が存在する疾患(傍シルビウス裂症候群)が複数報告されております。原因はさまざまで、画像・脳波/脳磁図・遺伝子解析により細分類され、治療や遺伝相談に成果を挙げています。しかし、わが国における上記4疾患についての全国的な疫学的検討は未だ行われておりません。その実態を把握し、正しい診断法と的確な治療法を考察するために全国疫学調査を企画しましたので、以下3点につき、ご理解ご協力をお願い申し上げます。

- 1) 過去1年間(2011年1月1日から2011年12月31日まで)に初診・再診を問わず貴科を受診した「先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群」「先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群)」「非定型良性小児部分てんかん」および「小児悪性ローランド・シルビウスてんかん」の患者数を同封の葉書にご記入の上、2012年2月10日までにご返送ください。
- 2) 該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、「1.なし」に○をつけご返送ください。
- 3) 該当する患者ありの場合には、後日個人票をお送りいたしますので、併せてご協力くださいますようお願い申し上げます。

本研究は日本小児神経学会共同研究支援委員会の認定を受けております。ご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

ご多忙の中、まことに恐縮ですが当調査の趣旨をご高察の上、なにとぞご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

問い合わせ先: 「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究班」事務局
〒990-9585 山形市飯田西2丁目2-2 山形大学医学部小児科
電話:023-628-5329 FAX:023-628-5332 e-mail:mkato@med.id.yamagata-u.ac.jp

「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」分担研究班事務局
〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3 大阪市立大学医学部公衆衛生学
電話:06-6645-3756 FAX:06-6645-3757 e-mail:epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp

1. 先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群

Congenital or acquired bilateral perisylvian syndrome

概念 シルビウス裂周辺の構造異常により、構音障害、嚥下困難をきたし、てんかん発作、上肢優位の痙性麻痺、知能障害、高次脳機能障害を併発する。

【必須項目】

(1) 臨床症状

a. 嚥下障害

- 摂食に関する症状: 食事時間の延長, 嚥下食の使用 (軽度) ~ 経管栄養の併用 (重度), 唾液コントロールの障害 (年齢不相応の流涎)

b. 構音障害

- 開鼻声, 歯茎音・唇音の困難さ (軽症) ~ 発語不可 (重度)
(歯茎音とは: タ行・ナ行・ラ行などの音で, 舌と歯茎を用いて発音する破裂音)
(唇音とは: パ行・バ行・マ行・ワ行などの音で, 呼気が唇に触れて出す音)

(2) 画像所見

- 頭部 MRI もしくは CT でシルビウス裂周辺の両側性病変

【除外項目】(以下のうち 1 項目でもあれば除外する)

- 下位ニューロンの障害によるもの (舌の弱力・線維束攣縮・萎縮の存在, 下顎反射の消失)
- 大脳全体 (前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後頭葉の全てを含む) の病変

【参考項目】(併発所見)

- てんかん発作・脳波異常
- 認知機能障害: 精神発達遅滞, 知能障害, 学習障害
- 上肢優位の運動麻痺
- 画像所見: 先天性病変では多小脳回が多い。後天性病変は前部弁蓋部症候群もしくはフォア・シャヴァニ・マリー (Foix-Chavany-Marie) 症候群ともよばれる。

診断基準 必須項目の(1)臨床症状と(2)画像所見を満たし, 除外項目を全て否定できる場合を「確診」とし, 以下に該当する場合を「疑診」とする。

- ① 必須症状 (特に嚥下障害) に改善が見られ, 現在症状が確認できないもの
- ② 必須症状が脳性麻痺, 広汎性発達障害など併発症の二次障害と区別しにくいもの
- ③ シルビウス裂周囲の異常が片側しか確認できないもの
- ④ 除外項目の確認が困難なもの

2. 先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群)

Worster-Drought syndrome

概念 初期脳発達の非進行性障害による嚥下, 摂食, 会話, 唾液コントロールの持続的な困難をきたす球筋 bulbar muscle の永続的だが変化しうる運動障害. 先天性傍シルビウス裂症候群とは異なり, 画像上病変を伴わない.

【必須項目】

(1) 臨床症状

a. 嚥下障害

- 摂食に関する症状: 食事時間の延長, 嚥下食の使用(軽度)～経管栄養の併用(重度), 唾液コントロールの障害(年齢不相応の流涎)

b. 構音障害

- 開鼻声, 歯茎音・唇音の困難さ(軽症)～発語不可(重度)
(歯茎音とは: タ行・ナ行・ラ行などの音で, 舌と歯茎を用いて発音する破裂音)
(唇音とは: パ行・バ行・マ行・ワ行などの音で, 呼気が唇に触れて出す音)

(2) 画像所見

- シルビウス裂周辺に異常を認めない

【除外項目】(以下のうち1項目でもあれば除外する)

- 下位ニューロンの障害によるもの(舌の弱力・線維束攣縮・萎縮の存在, 下顎反射の消失)
- 口腔・舌・咽頭の構造異常のみによるもの(舌小帯短縮, 粘膜下口蓋裂など)
- 胎生期・周産期以外の後天性の原因によるもの

【参考項目】(併発所見)

- 胃食道逆流症, 誤嚥の既往
- 小奇形(高口蓋, 顎関節拘縮, 内反足など), 四肢の拘縮
- 運動発達遅滞, 軽度四肢麻痺(3歳以上では歩行可能), 錐体路症状, 上肢の巧緻性低下
- 精神発達遅滞, 知能障害, 学習障害, 模倣能力の低下
- 注意欠陥・多動性障害(AD/HD), 広汎性発達障害(PDD)
- 眼球運動障害
- てんかん発作・脳波異常

診断基準

必須項目の(1)臨床症状と(2)画像所見を満たし, 除外項目を全て否定できる場合を「確診」とし, 以下に該当する場合を「疑診」とする.

- ① 必須症状(特に嚥下障害)に改善が見られ, 現在症状が確認できないもの
- ② 必須症状が脳性麻痺, 広汎性発達障害など併発症の二次障害と区別しにくいもの
- ③ シルビウス裂周囲の画像所見が確認できていないもの
- ④ 除外項目の確認が困難なもの