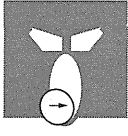
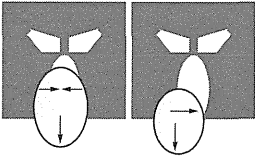
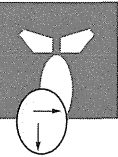
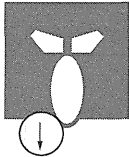


【表 1】MRI 分類と臨床的特徴

サブタイプ	intrahypothalamic	mixed hypothalamic		parahypothalamic
過誤腫と視床下部との接合図解 (MRI 前額断)				
接合	片側	両側	片側	片側
症例数	右 : 13, 左 : 8	18	右 : 13, 左 : 19	右 : 5, 左 : 4
全症例数 (n = 80)	21	50		9
最大径 (mm)	9.2 ± 1.9	21.3 ± 12.6		15.1 ± 6.2
IQ (DQ) 69.1 ± 24.0	82.1 ± 18.0	65.1 ± 24.2		62.3 ± 25.7
精神発達遅滞 (53%)	7 (33%)	30 (60%)		5 (50%)
行動異常 (46%)	2 (10%)	31 (62%)		4 (44%)
思春期早発症 (35%)	0%	25 (50%)		3 (33%)

冠状断 MRI 所見から, HH を 3 つのサブタイプに分類した. intrahypothalamic type は第三脳室内のみに突出して認められるタイプで最大径が 10 mm 前後で比較的小さく, 臨床症状も比較的軽い例が多かった. parahypothalamic type は第三脳室とは全く関係せず, 大脳脚の前に突出するタイプである. mixed hypothalamic type は前 2 者の特徴を併せもつタイプで平均の最大径が 2 cm を超える大型のものが多く, てんかん性脳症や思春期早発症の合併頻度が高い傾向を示した. また巨大 HH はすべてこのタイプに分類可能であった.

さを伴うとされ, 前頭葉てんかんや頭頂葉てんかんでは楽しさを伴わない GS が特徴であるとされる. 楽しさを伴わない GS の場合は, 頻度の多い HH を疑うべきである. 第四脳室底にごくまれに過誤腫ができることがあるが, その場合のてんかん発作は GS ではなく, 顔面けいれんであるとされ, GS は HH に特有の発作症状である.

検査

1. 脳波検査

側頭葉に限局する棘波, 全般性の棘徐波や多極徐波, 前頭葉棘波が多いが, 異常波のない例も少なくない. 両側の視床下部に接合を有する HH では, 発作伝播がどちらの半球に優位かを脳波で検討する.

2. SPECT 検査

発作時 SPECT から発作間欠時 SPECT を引き算する SISCOM 解析で, HH のどこが発作原性であるか, どちらの半球に伝播するかを精査する.

治療

難治てんかんであり, 外科治療を早期に行つて GS を止めることが推奨される. 定位温熱凝固術が安全性と有効性から第一選択になる.

予 後

定位温熱凝固術は GS やほかの発作型に対して 80% 以上で有効で, GS が消失すれば知能の改善や行動異常の消失が 100% で期待できる. ほかの手術法では, 定位温熱凝固術に比して発作消失率が低くかつ永久的合併症が多いという報告がほとんどである. ガンマナイフなどの定位放射線療法での後遺症はないが, 有効率が低く, 視索が HH に隣接するために十分な線量を照射できないことが理由とされている.

参考文献

- 1) 亀山茂樹: 視床下部過誤腫による笑い発作に対する定位温熱凝固術. 辻 貞俊(編), てんかん治療 Update - 研究と臨床の最前線. 別冊・医学のあゆみ. 医歯薬出版, 2011: 45-51.
- 2) Kameyama S, et al.: Ictogenesis and symptomatogenesis of gelastic seizures in hypothalamic hamartomas: An ictal SPECT study. *Epilepsia* 2010; 51: 2270-2279.
- 3) Kameyama S, et al.: Minimally invasive magnetic resonance imaging-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for epileptogenic hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* 2009; 65: 438-449.

[国立病院機構西新潟中央病院] 亀山茂樹

22. 異形成性腫瘍に伴うてんかん

概念

異形成性腫瘍の定義は明確ではないが、臨床的にはてんかんに関連して大脳半球にみられる神経細胞系および神経細胞グリア細胞混合腫瘍を指し、glioneuronal tumorともよばれる。代表は神経節膠腫(ganglioglioma)と胚芽異形成性神経上皮腫瘍(dysembryoplastic neuroepithelial tumor: DNT)で、若年成人までに発見されることが多い、腫瘍の増大はみられないか極めて緩徐、側頭葉に好発、高頻度到大脳皮質形成異常を合併、切除手術による良好なてんかん発作転帰などの特徴を有する。本腫瘍に特異的なてんかん症候群やてんかん発作はない。gangliogliomaは脳腫瘍の約2%にすぎないが、てんかん外科で切除される腫瘍では約60%と最も多い。画像では嚢胞と石灰化を伴う壁在結節が特徴である。DNTは約20%を占め、多房性の嚢胞状で造影はされない。標準的な外科治療適応は、薬剤抵抗性てんかンを呈する場合か腫瘍の増大を認める場合である。肉眼的全摘出による良好な腫瘍制御と約80%で発作消失が得られる¹⁾。したがって可能な限り全摘出を目標とする。

診断のポイント

1. 疾患の特徴

切除標本の病理学的診断によって確定する。病理像の特徴を示す。

1) ganglioglioma

分化した大型の神経節細胞と異型性のあるグリア細胞が特徴である(図1)。グリア細胞の密度が低く異型性のない場合は神経節細胞腫(gangliocytoma)である。まれに悪性化の報告がある²⁾。

2) DNT

粘液を入れた微小嚢胞状の基質と乏突起膠細胞様細胞の索状配列、そして基質に浮かぶ異型性のない小型神経細胞(floating neuron)が特徴で、specific glioneuronal elementとよばれる(図2)。これらの所見のみのものをsimple form, glial noduleなど副病変を伴うものをcomplex formと分けることがあるが、臨床像に差異は

ない³⁾。

2. 鑑別診断

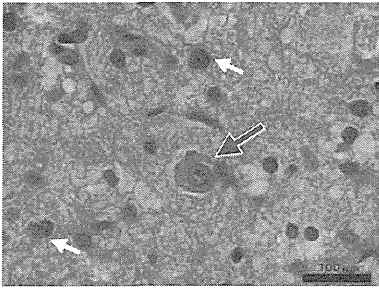
術前の鑑別診断として、てんかんに関連するその他の脳腫瘍、すわなち、毛様細胞性星細胞腫(pilocytic astrocytoma)、多形黄色星細胞腫(pleomorphic xanthoastrocytoma)、血管中心性神経膠腫(angiocentric glioma)、神経細胞性過誤腫(neuronal hamartoma)などや限局性大脳皮質形成異常(focal cortical dysplasia)があげられる。確実な除外診断には組織診断が必要である。

検査

1. 画像検査

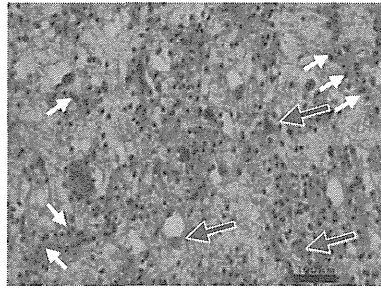
1) ganglioglioma

MRIでは、T1強調画像で低信号から等信号、T2強調画像で高信号を呈し、造影の程度は様々である。典型的所見は、嚢胞と石灰化を伴う壁在結節で、壁在結節が約50%で造影される(図3)。側頭葉内側に好発する。側頭葉内側から



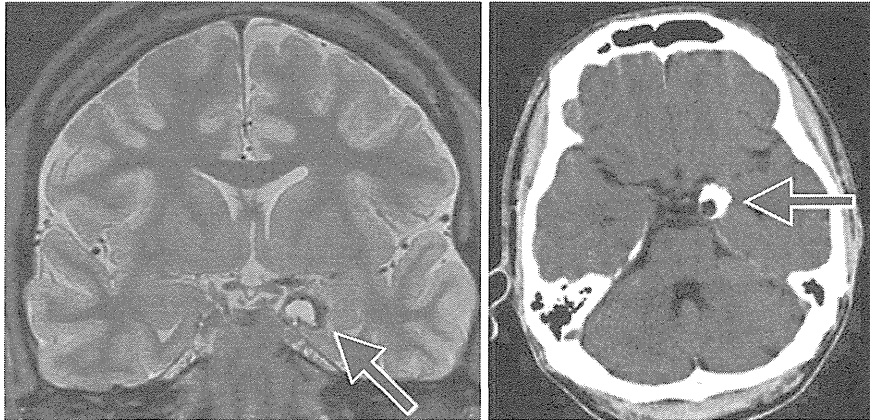
【図 1】 神経節膠腫の病理組織像(⇒口
絵カラーp. ●参照)

分化した大型の神経節細胞(矢印)と異型性のあるグリア細胞(白矢印)。ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色。
(病理写真協力：東京都医学総合研究所 新井信隆博士)



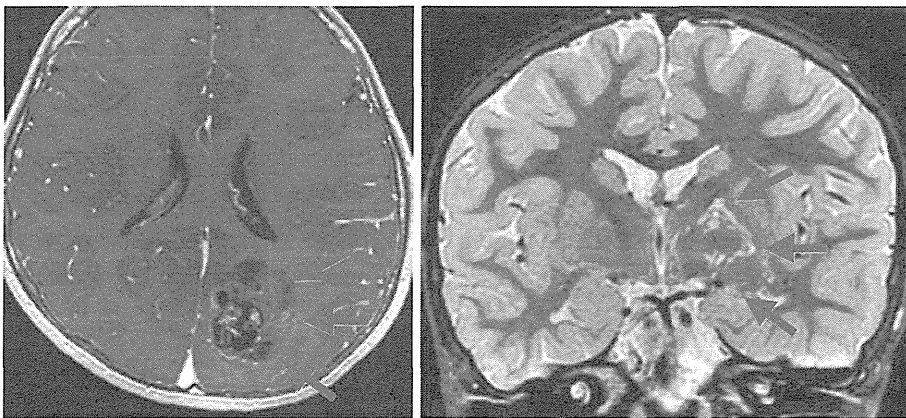
【図 2】 胚芽異形成性神経上皮腫瘍の病理
組織像(⇒口絵カラーp. ●参照)

粘液を入れた微小嚢胞状の基質と乏突起膠細胞様細胞の索状配列(白矢印)、そして基質に浮かぶ異型性のない小型神経細胞(floating neuron)(矢印)。HE染色。
(病理写真協力：東京都医学総合研究所 新井信隆博士)



【図 3】 神経節膠腫のMRIとCT(T2強調画像)

左側頭葉内側、鉤部の神経節膠腫。嚢胞と石灰化を伴う。薬剤抵抗性側頭葉てんかんを呈し切除手術によって発作は消失した。



【図 4】 様々な神経節膠腫

MK2(左：T1強調画像造影軸位像，右：T2強調画像冠状断)

左：左後頭葉の神経節膠腫。術前にみられたけいれん発作と複雑部分発作は切除手術で消失した。右：左基底核から側頭葉内側に及ぶ神経節膠腫。軽度の不全片麻痺があるがてんかん発作なし。部分切除を行い診断された。

上方進展するものや巨大腫瘍を形成するものがある(図4).

2) DNT

MRIでは、T1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈し、典型的には、中隔を有する多房性の嚢胞状である(図5). 造影はされない。側頭葉に好発し、以下、頭頂葉、尾状核、透明中隔にも認められる。新皮質に発生した場合、皮質を底辺とし白質側に突出する三角形の形状をとることが多い。

2. 脳波

異形成性腫瘍に伴うてんかんに特異的な脳波所見はない。

● 治療

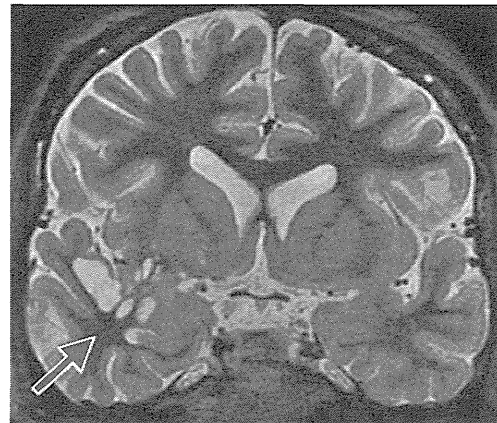
てんかん原性を有する周囲の脳組織を含めた全摘出を目指す。そのためにはMRIによる形態診断のみならず、術前の機能的検査が推奨され、術中の大脳皮質脳波測定も有用である。

● 予後

外科治療により全体として約80%で、日常生活の支障となる発作が消失する。発作発症後1年以内の手術は1年以後の手術に比べ転機良好で、肉眼的全摘出は亜全摘出よりも転機良好である。

❖ 引用文献

- 1) Englot DJ, et al. : Factors associated with seizure



【図5】胚芽異形成性神経上皮腫瘍のMRI(T2強調画像冠状断)

右上側頭回から側頭幹の胚芽異形成性神経上皮腫瘍。多房性嚢胞を呈する。術前にみられた複雑部分発作は切除手術で消失した。

freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia* 2012 ; 53 : 51-57.

- 2) Luyken C, et al. : Supratentorial gangliogliomas : histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer* 2004 ; 101 : 146-155.
- 3) Thom M, et al. : One hundred and one dysembryoplastic neuroepithelial tumors : an adult epilepsy series with immunohistochemical, molecular genetic, and clinical correlations and a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011 ; 70 : 859-878.

[東京大学医学部脳神経外科] 川合謙介

23. 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん

概念

側頭葉てんかんは、国際抗てんかん連盟 (ILAE) による 1989 年の「てんかんおよびてんかん症候群の国際分類」で、臨床発作が側頭葉の内側辺縁系に起始する扁桃体海馬発作、あるいは側頭葉外側の新皮質に起始する外側側頭葉発作を伴うてんかに二分された¹⁾。その後、扁桃体海馬発作を伴うてんかんは、推定病因、臨床経過、発作症状、脳波所見、画像所見などが概ね共通していることから、一つの症候群とみなされ、内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy : MTL) とよばれるようになった。

MTLE の病因は単一ではないが、組織学的基盤として海馬硬化 (hippocampal sclerosis : HS) を有する症例が代表的であり、外科治療の成績もすぐれていることから、特に海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん (MTLE with HS) と称されている²⁾。

海馬硬化症では、海馬の神経細胞が脱落し、代わりにグリアが増殖している。このような所見は、海馬に限らず、その周辺の扁桃体、海馬傍回などにもみられるので、内側側頭葉硬化 (mesial temporal sclerosis : MTS) と総称されることもある。また、硬化所見の他に、海馬歯状回の顆粒細胞層における苔状線維の発芽現象など、神経回路網の再構築を示す所見もみられ、てんかん原性に関与していると考えられている。

診断のポイント

1. 疾患の特徴

1) 必須項目

- a. MRI 所見：海馬硬化を示唆する一側性の海馬萎縮を認める。
- b. 発作型：複雑部分発作を認める。意識が減損する前に、上腹部不快感、恐怖感、既視感、未視感などの前兆を自覚することがある。これだけで発作が終わることもある (単純部分発作)。意識減損後に目立つ症状は、口を鳴らしたりもぐもぐさせる口部自動症や、体をさすったり周囲をまさぐる身振り自動症であり、一側のジストニー肢位 (dystonic posturing) が挿入されることもある。時に二次性全般化発作がみられる。

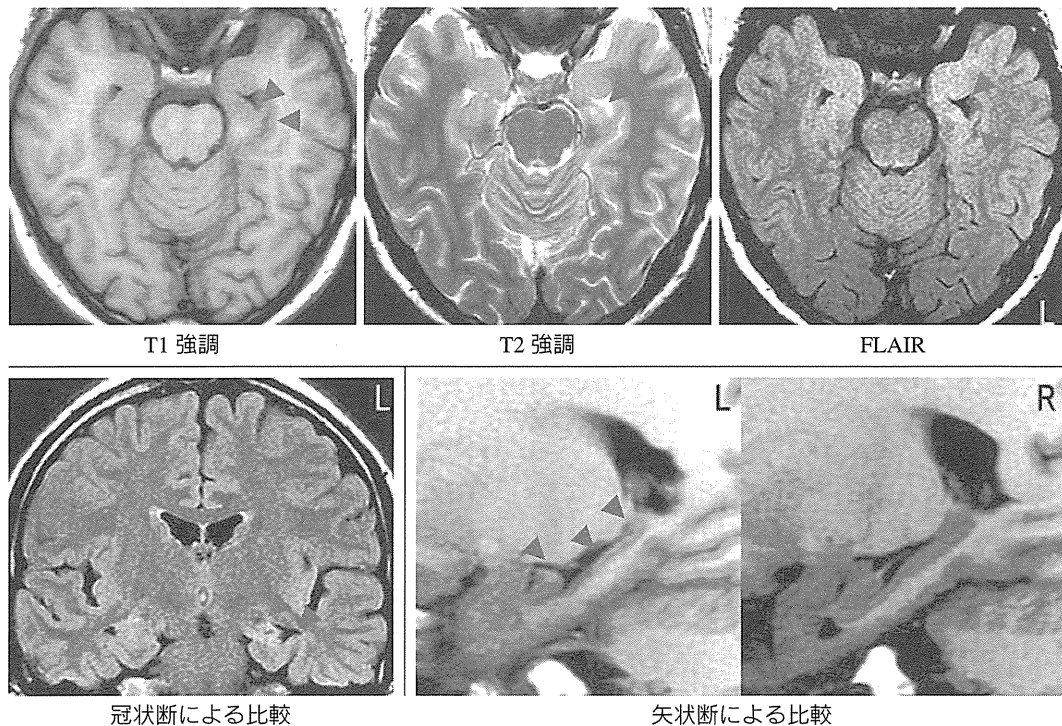
- c. 発作間欠期脳波所見：側頭前部や蝶形骨電極で振幅最大の棘波を認める。左右から独立して出現することもあるが、ほとんどの症例では海馬硬化側の頻度が高い。

2) 重要項目

- a. 発症年齢：ほとんどが 20 歳以前に発症する。4～16 歳頃 (平均 10 歳) が多い。
- b. 発作時脳波所見：一側の側頭前部や蝶形骨電極に θ 帯域の律動発射がはじまり、棘波律動に移行する。その後両側化することが多い。

3) 参考項目

- a. 推定病因：乳幼児期に、海馬硬化をまねく先行損傷 (initial precipitating injury : IPS) の既往を有することが多いが、必須ではない。IPS の具体例としては、熱性けいれん、外傷、



【図 1】左海馬硬化症の MRI (17 歳女性)

4 歳時に発症し難治に経過したため、17 歳時に左扁桃体海馬切除術を行った症例の術前 MRI。左の海馬が萎縮し、T2 強調および FLAIR 像で高信号を呈している (矢頭)。

低酸素脳症、中枢神経系感染症などが知られている。

b. SPECT・PET 所見：発作間欠期に、患側の側頭葉で血流や代謝の低下がみられる。

2. 鑑別診断

海馬硬化以外にてんかん原性病変が存在する重複病理 (dual pathology)³⁾ の症例で、側頭葉外より発作が起始している場合には、診断から除外する。重複病理には、限局性皮質異形成、異形成性腫瘍などがある。これらの病変が前頭葉眼窩面、弁蓋部、島回などにあると、臨床特徴が側頭葉てんかんと類似するので注意する。

● 検査

1. 頭部 MRI

一側性の海馬萎縮を認め、T2 強調や FLAIR 像を行うと萎縮した海馬は、高信号域として描出される (図 1)。左右の海馬は、軸位、冠状、および矢状断を用いて比較する。このような海馬硬化所見の詳細な観察には、3 テスラ以上の

高解像度 MRI が有用である。詳細は II 章 2. MRI 診断マニュアル (p. ●) 参照。

2. 脳波

1) 発作間欠期

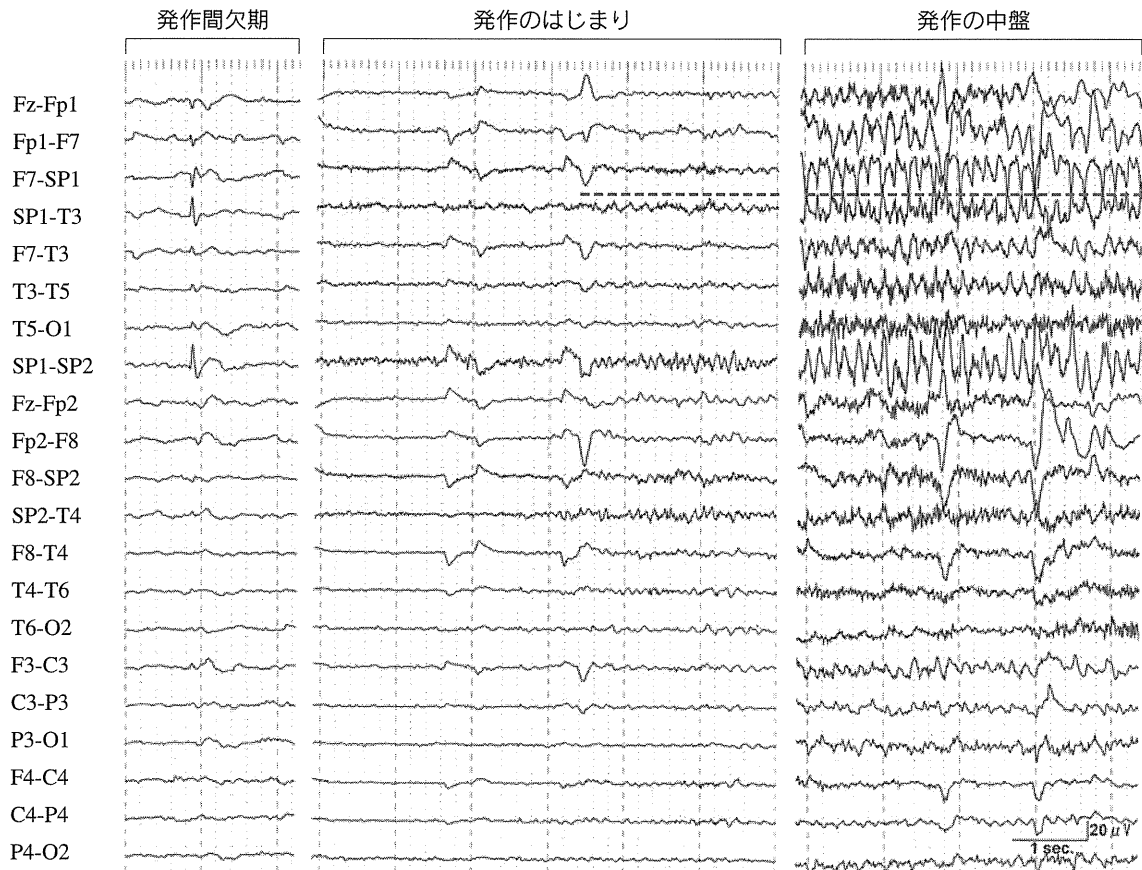
F7/8, T1/2 などの側頭前部の電極や蝶形骨電極で振幅最大の棘波を認める (図 2)。約 4 割の症例では両側側頭部から独立して出現する。棘波はノンレム睡眠時に頻度を増し、両側化しやすい。

2) 発作時

典型例では一側の側頭前部や蝶形骨誘導に θ 帯域の律動波がはじまる (図 2)。しかし、蝶形骨電極を含め頭皮脳波で検出される発作波は、内側構造に起始した発作発射が近傍に波及したものであり、視察的には発作の始まりより両側化していることもある。

3. 病理診断

II 章 5. 病理診断マニュアル (p. ●) 参照。



[図 2] 図 1 の症例の発作間欠期および発作時脳波

発作間欠期には、左蝶形骨電極 (SP1) で振幅最大の棘波がみられた。発作時には、臨床症状に先行して、SP1 で振幅最大の θ 帯域の律動波が出現し、その後、近傍の電極に拡がるが左側頭部にとどまる棘波律動がみられた (破線)。

治療

カルバマゼピン (CBZ)、ラモトリギン (LTG)、レベチラセタム (LEV) などによる初期の薬物治療で発作がいったん寛解することもあるが、再発すると難治に経過しやすい。

予後

薬物抵抗性であっても、扁桃体、海馬、および海馬傍回を含む側頭葉内側構造を外科的に切除する事により、約 80% の症例で発作は消失する。

引用文献

- 1) Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
- 2) ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695-714.
- 3) Kazemi NJ, et al. : The double lesion : dual pathology and pathological correlation. In : Kotagal P, et al. (eds), *The Epilepsies : Etiologies and Prevention*. 1st ed, Academic Press, London, 1999; 349-356.

[国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
脳神経外科] 馬場好一

24. 結節性硬化症

概念

結節性硬化症 (tuberous sclerosis) は、神経皮膚症候群の代表的な疾患である。外胚葉系、中胚葉系の発生異常により、皮膚、大脳、心臓、腎臓、網膜など様々な臓器に過誤腫性病変が多発する。1881年に Bourneville によつて最初の報告がなされ、剖検脳で皮質結節が固く触れることから、結節性硬化症と名付けられた。以来、顔面の血管線維腫、てんかん、精神遅滞が臨床上の三徴候とされてきた。しかし、臨床症状は多様であり、障害される臓器も多岐にわたるので、結節性硬化症複合 (tuberous sclerosis complex) とよばれることもある。小児科医が比較的によく遭遇する疾患であり、さらに幼小児期から West 症候群を含む難治てんかンを合併することが多い。責任遺伝子は判明しているが、遺伝子異常を見出せない例も多く、診断基準と頭部画像所見から診断される。

● 診断のポイント

- ・顔面の血管線維腫、てんかん、精神遅滞が三徴候とされているが、すべて揃うのは3割前後で、皮質結節のみの症例(孤立性皮質結節または結節性硬化症不全型)もてんかん発作の原因として重要である。
- ・近年は、1998年アメリカのメリーランド州のアナポリスで開催された結節性硬化症 Consensus Conference において批准された、てんかん、精神遅滞を含まない診断基準が用いられる(表1)。
- ・診断基準の大症状として、①皮膚にみられる顔面の血管線維腫、爪周囲線維腫、3個以上の葉状白斑、隆起革様斑、②網膜過誤腫、③中枢神経系の皮質結節、上衣下結節、上衣下巨細胞性星細胞腫、④心横紋筋腫、⑤肺リンパ脈管平滑筋腫症、⑥腎血管筋脂肪腫があげられ、全身にわたる過誤腫を特徴とする。

1. 疾患の特徴

- 1) 責任遺伝子：TSC1(9q34)、TSC2(16p13.3)の2つ、TSC1はhamartin、TSC2はtuberinをコードしている。いずれの蛋白も細胞増殖・分化の調整に関係する。患者の8割に遺伝子異常が見出され、3割が家族例(常染色体優性遺伝、浸透率95%)。
- 2) 発生頻度：日本では約6,000～7,000人に1人、患者数は15,000人前後。
- 3) 発作型：8～9割の患者で難治性けいれんがみられ、けいれん発作が初発症状であることが多い。生後4～6か月頃、epileptic spasm、部分発作を生じ、治療に抵抗性である。epileptic spasmsを呈する患者の2/3で脳波上ヒプスアリスミアを認めWest症候群と診断される(患者の3割前後、成書により異なる)。逆にWest症候群の約1/4が結節性硬化症によると推定され、West症候群を呈する乳児では結節性硬化症を考慮する必要がある。ほかに複雑部分発作、強直間代性発作、ミオクロニー発作など種々の発

作型がみられる。4歳以下で、高頻度に全身けいれんを認め、治療に抵抗性の場合には、知的発達の遅れを高率に伴う。

4) 脳波所見：9割の患者が脳波異常を示す。全般性の徐波化、ヒプスアリスミア(West症候群発症時)、局所性棘波・鋭波、多焦点性棘波・鋭波、全般性の極徐波複合など多様な変化がみられる。

2. 鑑別診断

乳児期、幼児期早期に epileptic spasm (West症候群を含む) やミオクロニー発作を呈する遺伝子異常 (ARX, CDKL5, 等)、先天脳奇形 (皮質形成異常症, 片側巨脳症, 先天性サイトメガロウイルス感染症, 等)、先天代謝異常症 (ミトコンドリア脳筋症, Menkes病, 白質ジストロフィー, 等)、周産期障害などとの鑑別が必要となる (詳細は他項を参照)。診断基準 (表1) と画像検査 (後述) により他疾患との鑑別は比較的容易である。葉状白斑は結節性硬化症に比較的特異的な皮膚病変で、乳児健診において葉状白斑を認めた場合は結節性硬化症を疑い精査を行う。病変は多臓器にわたるため、乳児期からてんかんの有無にかかわらず、脳波に加え、頭部CT・MRI、眼底検査を含む眼科的診察、胸部X線、心臓・腹部超音波検査、腹部CT・MRIを定期的実施する。頭蓋内病変、内臓病変は胎児超音波検査でも同定可能である。なお現在、日本では、遺伝子解析は通常検査として行われておらず、さらに三徴が揃った患者でも結果が陰性となることもあり、ルーチン検査として実施する状況にはない。

検査

1. 脳波検査

必須であるが、前述の通り多様な変化を示す。

2. 頭部画像所見 (図1)

頭部MRI・CTによる確認が必須である。孤立性皮質結節と限局性皮質異形成の鑑別が必要となる場合があり、前者での石灰化と脳回の膨らみ、後者でのT2強調像での低信号などが鑑別診断の目安となる。

[表1] 診断基準

確定：2つの大症状、あるいは1つの大症状と2つの小症状
推定：1つの大症状と1つの小症状
可能性：1つの大症状あるいは2つ以上の小症状
大症状
1. 顔面の血管線維腫または前額部皮線隆起
2. 爪周囲線維腫
3. 3個以上の葉状白斑
4. 隆起革様斑
5. 多発性の網膜過誤腫
6. 皮質結節*1
7. 上衣下結節
8. 上衣下巨細胞性星細胞腫
9. 心横紋筋腫, 単発あるいは多発性
10. 肺リンパ脈管平滑筋腫症*2
11. 腎血管筋脂肪腫*2
小症状
1. 多発歯エナメル陥没
2. 過誤腫性直腸ポリープ*3
3. 骨嚢腫*4
4. 大脳白質の放射状遊走線*1,4,5
5. 歯肉線維腫
6. 腎臓以外の過誤腫*3
7. 網膜無色素斑
8. 散在性の皮膚病変
9. 多発性腎嚢胞*3

*1：皮質結節、上衣下結節、大脳白質病変を同時に認める場合は1つと考える。

*2：肺リンパ脈管平滑筋腫症と腎血管筋脂肪腫を同時に認める場合は、「確定」と診断するにはほかの所見も出現している必要がある。

*3：組織診断があることが望ましい。

*4：放射線学的所見で十分。

1) 皮質結節 (cortical tuber)

患者の95%以上で検出される。皮質の異常信号 (T1強調像で低～等信号, T2強調像で等～高信号, FLAIR像で高信号。FLAIRが最も鋭敏)、さらに脳表中央に陥没を伴う脳回の膨らみ (2割前後) として確認される。数が多いほど脳障害が重症となる。年齢につれ石灰化の頻度も高まる (CTが有用)。

2) 上衣下結節 (subependymal nodule)

患者の95%以上で検出される。上衣下から側脳室に結節状に突出し、T1強調像で軽度高信号, T2強調像で低信号, CTで石灰化を認める。

3) 上衣下巨細胞性星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma : SEGA)

患者の1割前後でMonro孔付近に発生する。本来良性腫瘍だが、小児期から思春期にかけて徐々に増大し水頭症を惹起する。信号強度は上衣下結節に類似。

4) 大脳白質の放射状遊走線 (radially-oriented white matter band)

皮質結節に連続する形で側脳室に向かって伸びる放射状のT2強調像で高信号の白質病変は、皮質結節と同頻度の検出が推定され、時に上衣下結節に連続する。

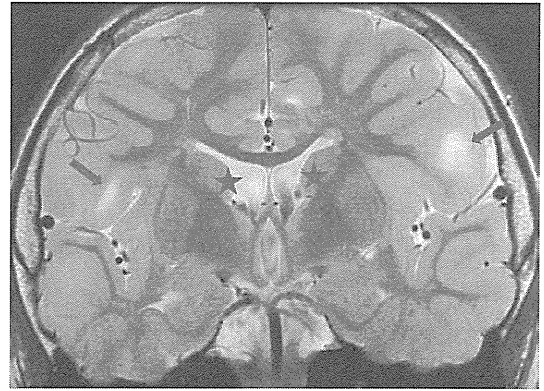
治療

発作型に応じて、バルプロ酸ナトリウム、ベンゾジアゼピン系薬物などによる治療が行われるが、難治で経過することが多い。West症候群にはvigabatrinが著効を呈するが、半数前後で視野狭窄が生じるため、欧米では乳児West症候群に限定して使用されている。日本でも臨床試験が準備中である。ケトン食療法、迷走神経刺激療法も考慮される。さらに皮質結節(孤立性皮質結節を含む)とその周囲の外科的切除が有効な場合があり、機能画像によるてんかん焦点決定後、早期の外科治療が推奨される。

最近、神経内を含む過誤腫に有効なmTOR阻害薬(ラパマイシン, エベロリムスなど)のてんかんに対する効果も注目されている。

予後

生命予後は、脳神経系を含む各臓器の過誤腫



【図1】 頭部MRI 冠状断 T2 強調像 (11 歳男児)
皮質結節(直下の大脳白質内の信号異常として同定される、矢印)、上衣下結節(星印)が認められる。
(東京医科歯科大学小児科 菅原祐之先生のご厚意により供覧)

に対する対応により左右される。

参考文献

- 1) 大越優美, 他: 神経皮膚症候群 - 結節性硬化症. 有馬正高監修, 加我牧子, 他(編), 小児神経学. 診断と治療社, 2008; 148-152.
- 2) Franz DN, et al.: Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestation. *Neuropediatrics* 2010; 41: 199-208.
- 3) Roach ES, et al.: Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13: 624-628.

[公益財団法人東京都医学総合研究所こどもの脳プロジェクト] 林 雅晴

25. 環状 20 番染色体てんかん症候群

概念

環状 20 番染色体〔以下 r(20)〕は高率にてんかんを合併する。てんかんは極めて薬物抵抗性であり、頻回の非けいれん性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus : NCSE) が特徴的である。脳波では、高振幅徐波や鋭波が前頭部優位、しばしば両側広汎性に頻回に出現する。多くの染色体異常と異なり外表奇形はまれであり、知的障害の程度も様々である。

● 診断のポイント

高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現する脳波所見と NCSE を特徴とする発作症状から本疾患を疑い、染色体検査で診断する。r(20) はモザイクを示すことが多い。非モザイクの患者では併存症が多い。

1. 疾患の特徴

1) **家族歴**：てんかんの家族歴は乏しい。親が r(20) を有していた報告は 3 家系のみである。

2) **外表奇形**：特徴的な奇形はなく、あっても軽微である。

3) **認知・行動面の問題**：知的には正常範囲または軽度低下にとどまることが多い。発作の悪化に伴い、精神遅滞や衝動性・攻撃性などの行動障害を呈することがある。NCSE による長時間持続する意識減損と行動変化が心因性と誤診されることもある。

4) **発症**：てんかんの平均発症年齢は 6 歳 (0～24 歳)、NCSE の発症年齢は平均 9.5 歳 (1～24 歳)。r(20) のモザイク率が高いほど、発作の発症年齢が早い。

5) **発作型**：NCSE が特徴的である。小型または大型の運動発作、複雑部分発作、非対称性強直発作、過運動発作などがおもに夜間にみられることがある。年少の子どもの発作は短く、運動

性の発作であることが多く、長じるにつれ NCSE が出現し主発作型になる。10 歳以降はてんかんの表現形の変化は乏しい。

① NCSE

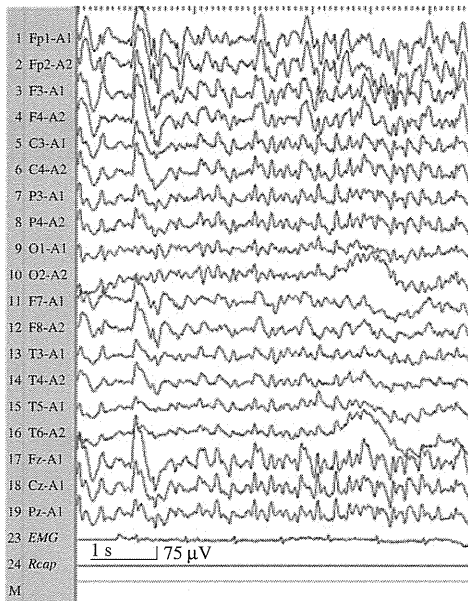
動揺性の意識障害や認知障害を示し、口周囲、眼瞼、肩、手足などのミオクローヌスを伴うことがある。1 回の持続は数分～数十分で、1 時間以上続くことは少ない。発作は頻回でしばしば日に何回もみられる。身体的あるいは精神的負荷が誘因となる場合がある。てんかん性脳波活動および NCSE は、午後から夕方にかけてより顕著になる傾向がある。

② NCSE 以外の発作型

小児期には NCSE 以外の発作型が多い。自動症や運動現象を伴う短い複雑部分発作や幻視や恐怖感などがみられることがある。また、夜間睡眠時に覚醒時の行動に似たかすかな変化 (subtle nocturnal seizure) や短い強直発作が好発する。

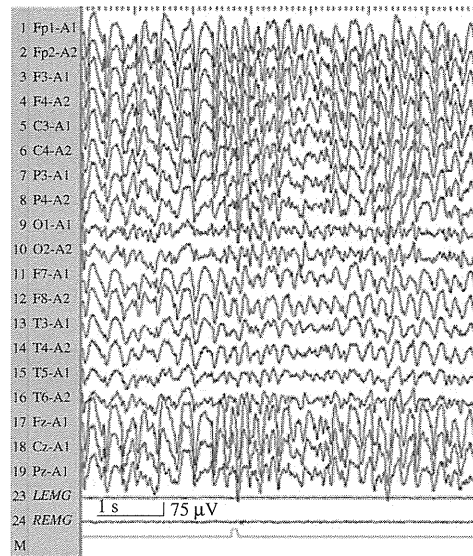
2. 鑑別診断

徐波成分の多い持続性の脳波異常から Lennox-Gastaut 症候群や Landau-Kleffner 症候群が疑われることがある。また、夜間に生じやすい運動性要素のある複雑部分発作から前頭葉てんかんが疑われやすい。NCSE を主発作型として反復するてんかん患者も鑑別対象となる。



【図 1】 発作間欠期

両側広汎性，前頭部優位に徐波，鋭波，棘波が混在して高頻度にみられる。



【図 2】 発作時

両側広汎性，前頭部優位の高振幅徐波や棘徐波が持続性に出現。周波数は一定でない。

検査

1. 脳波検査

高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し，前頭・側頭部に優位性を示したり，側方性を示すこともあるが，容易に両側化する（図 1）。小児では比較的脳波異常が乏しいこともあるが，長じるにつれ脳波異常は顕著となる。

発作時（NCSE）の脳波は長時間持続する両側性の高振幅徐波であり，その周波数はしばしば変化し，小棘波や棘徐波複合が混在する（図 2）。

2. 染色体検査

非モザイクもあるが，正常細胞と r(20) をもつ細胞とのモザイクで成り立っていることが多く，その比率は末梢リンパ球で 0.5～100% と様々である。このため，疑いが強い場合には 100 細胞まで検査を依頼することが望ましい。

3. 画像検査

CT，MRI に特異的な異常はない。

治療

抗てんかん薬治療は極めて難治であるが，バルプロ酸ナトリウムやラモトリギンが有効との報告がある。多剤を避け，認知・行動面に影響

の少ない薬剤選択を心がける。切除あるいは遮断外科治療は奏功しない。食事療法，迷走神経刺激の有効性は定まっていない。

予後

10 歳頃には脳波および発作症状はほぼ固定し，その後進行性に増悪することは少ないが，年齢とともに発作が軽減することもなく，てんかんは難治なままである。けいれん重積状態を示し重篤な後遺症を残したり，死に至る転帰をとった報告なども散見される。

参考文献

- ・ Inoue Y, et al. : Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome. Brain 1997 ; 120 : 939-953.
- ・ Conlin LK, et al. : Molecular analysis of ring chromosome 20 syndrome reveals two distinct groups of patients. J Med Genet 2011 ; 48 : 1-9.
- ・ 井上有史 : 環状 20 番染色体. 兼本浩祐, 他(編), 専門医のための精神科臨床リユミエール 14 精神科領域におけるけいれん・けいれん様運動. 中山書店, 2009 ; 89-92.

[国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター]

井上有史, 池田 仁

I. 疾患の特徴と診断のポイント

26. グルコーストランスポーター 1 (GLUT-1) 欠損症

概念

グルコーストランスポーター 1 欠損症 (glucose transporter type 1 deficiency syndrome : GLUT-1 欠損症, OMIM 606777) は, 脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で, 1991 年に De Vivo らによりはじめて報告された. 乳児期早期に発作性異常眼球運動, てんかん発作で発症し, 発達遅滞, 筋緊張低下, 痙性麻痺, 小脳失調, ジストニアなどの症状を認める. 神経症状や脳波所見は空腹時に悪化し, 食事摂取後に改善する傾向がある. 常染色体優性遺伝を示すが, 常染色体劣性遺伝の家系も報告されている. 多くで *SLC2A1* (GLUT1) 遺伝子 (1p34.2 : OMIM 138140) におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異を認め, 本症はハプロ不全で発症する. 本症はケトン食による治療が有効な疾患であり, 早期発見・治療により予後を改善する可能性がある. 最近, てんかん発作とのかかわりにおいて早期発症欠神発作 (4 歳以下発症) や家族性の欠神発作, Doose 症候群の一部においても本症が存在する可能性が指摘されている.

診断のポイント

1. 疾患の特徴

- 1) 空腹時, 食前での神経学的症状 (痙性麻痺, 小脳失調, ジストニアなどの運動障害, 欠神発作, ミオクロニー発作, 部分発作や失立発作などのてんかん発作) の増悪とその食後での改善.
- 2) 髄液検査所見で髄液糖 / 血糖比 < 0.45 *¹
- 3) *SLC2A1* 遺伝子 (1p34.2) におけるヘテロ接合性の変異 *²
- 4) 赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験の低下 *³

2. 確定診断

- 1) 疾患の特徴の 1) ± 2) と 3) あるいは 4) を満たす.

2) 診断が強く疑われる.

- (1) 診断の特徴の 1) + 2) のみ
- (2) 診断の特徴の 1) と参考所見の一つを満たす場合, 髄液検査へ
- (3) 診断の特徴の 2) と参考所見を 1) + 2) を満たす場合診断, 治療アルゴリズムを図 1 に示す.

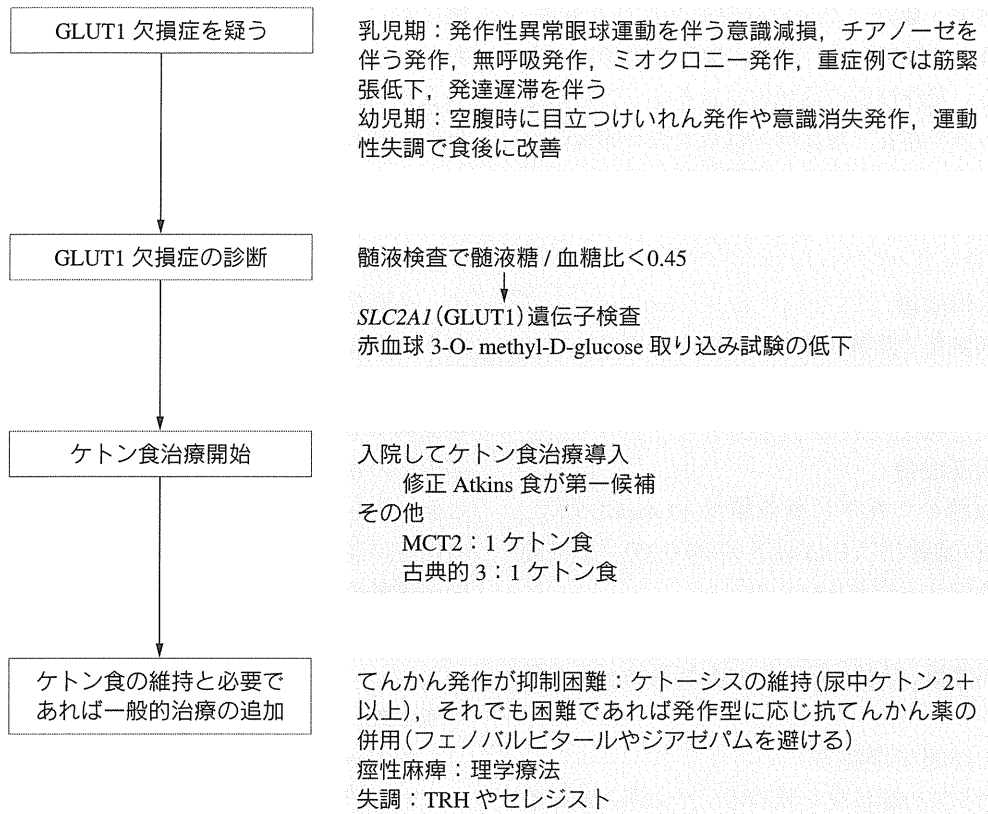
3. 参考所見

- 1) **乳児期発症** : チアノーゼ発作, 発作性異常眼球運動, ミオクロニーなどの発作性症状と筋緊張低下, 発達遅滞が主体.
- 2) **幼児期以降発症** : 発達遅滞, 筋緊張低下, 固定性の複雑運動障害の合併, 治療抵抗性のてんかん発作 (欠神発作, ミオクロニー発作, 部分発作や失立発作) の出現. また発作性の精神錯

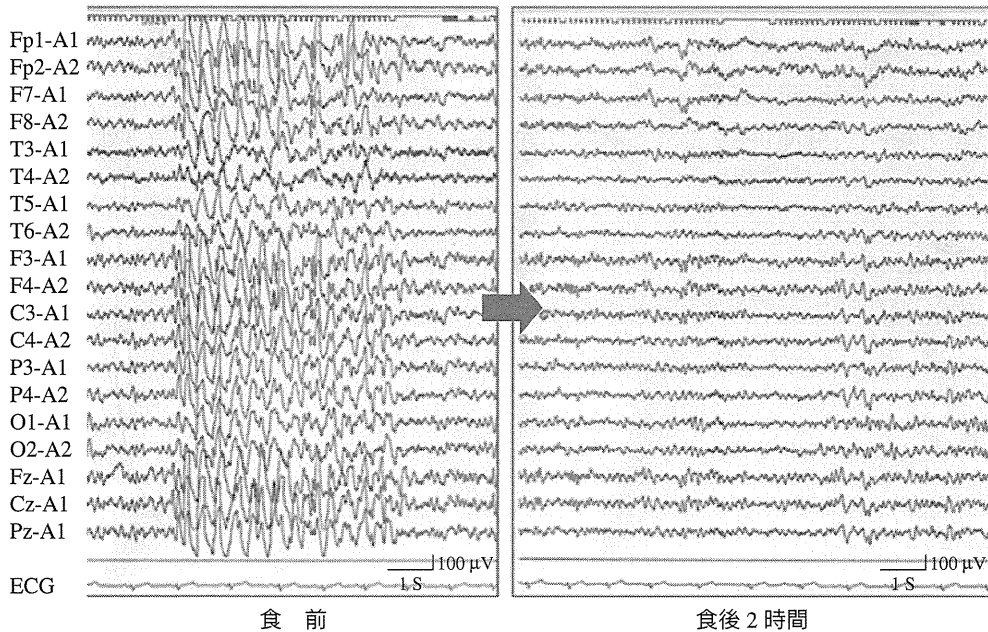
* 1 早朝空腹時に血糖採血後に髄液検査施行 (髄液検査のストレスで血糖が上昇する場合がある)

* 2 90% で陽性

* 3 T295M 変異では取り込み低下を示さない.



[図 1] グルコーストランスポーター 1 (GLUT-1) 欠損症の診断と治療アルゴリズム



[図 2] 食前，食後脳波変化(12 歳，男児)

患児は生後 8 か月眼瞼発症，2 歳時ミオクロニー発作発症，12 歳時欠神発作を合併，本症と診断。

左側脳波：食前には背景脳波の徐波化と全般性不規則性棘徐波複合群発が散見。

右側脳波：食後 2 時間には背景脳波が速くなり，発作性異常波が著明に減少。

乱、嗜眠・傾眠、不全片麻痺や交代性片麻痺、全身麻痺、睡眠障害、頭痛、嘔吐を認めることがある。発作性労作誘発性ジスキネジア症状を呈する例も存在。重症例では後天性小頭症の報告がある。認知障害は、学習障害の程度から重度精神遅滞まで様々である。対人相互性に問題がない。

4. 除外診断

髄液検査で低髄液糖値を呈さない例。

● 検査

1. 髄液検査

低血糖の不在下に髄液糖は 40 mg/dL 以下、髄液糖 / 血糖比は 0.45 以下 (平均 0.35)、髄液乳酸値は正常～低下を呈する。

2. 頭部 CT・MRI

大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を呈する。

3. 発作間欠期脳波

背景脳波の徐波化を認める。てんかん波はないことが多いが、初期に焦点性棘波を、成長とともに 2.5-4 Hz の全般性棘徐波を認める。脳波異常は食事やグルコース静注で改善する (図 2)。

4. 遺伝子検査

確定診断されるが、遺伝子異常がない場合は赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験や赤血球膜における GLUT1 免疫反応定量を行う。

● 治療

てんかん発作や不随意運動発作は抗てんかん

薬に対して治療抵抗性である。グルコースに代わりケトンエネルギー源として供給するケトン食療法 (3 : 1 ~ 4 : 1) や修正 Atkins 食療法が早期診断のもとに推奨されている。

● 予 後

当初は、重症例が多く報告され、難治てんかん、小頭症、重度の精神遅滞、失調や麻痺、ジストニアなどの複合神経障害の合併など予後は不良と考えられていた。しかしながら、最近では軽症例やてんかんを合併しない不随意運動のみの症例の存在など様々な臨床表見形が存在することが明らかになってきている。早期のケトン食治療の普及とともにてんかん発作や発作性不随意運動の抑制が容易となり、神経学的予後の改善も期待されている。

❖ 参考文献

- 1) De Vivo DC, et al. : Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 703-709.
- 2) Leen WG, et al. : Glucose transporter 1 deficiency syndrome : the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010 ; 133 : 655-670.
- 3) Ito Y, et al. : A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011 ; 53 : 658-663.

[東京女子医科大学小児科] 小国弘量

27. Rett 症候群

概念

Rett 症候群(RTT)は、おもに女兒に発症し、乳児期早期から筋緊張低下、自閉傾向、その後、乳児期後期に口コモーションの障害、重度精神遅滞が出現する。幼児期～早期小児期には、目的をもった手の運動機能の消失および、手もみ様、手で絞る、片手を口にもっていき、他方の手で胸を叩く等の特有な手の常同運動が出現する。これらの症状は typical RTT(典型例)と分類されている症例ではほぼ必発である。また、後天的な小頭症、早期小児期の筋緊張亢進、ジストニー、呼吸異常、自律神経の異常の頻度は高いが必発症状ではない。各症状は年齢依存性に出現する。

1999年、Amirらはメチル化 CpG 結合蛋白 2(methyl-CpG-binding protein 2: MeCP2)が RTT のおもな原因遺伝子であることを発見した¹⁾。典型例では約 90% 以上で MeCP2 遺伝子が同定されると報告されている²⁾。精神運動機能があるステージで改善する症例があること、仮性安定期が認められる点などから、本症は発達障害であり、退行性変性疾患ではないと理解されている²⁾。

● 診断のポイント

現在まで、世界で統一した診断基準は確立されていない。

1. 疾患の特徴

典型例女兒の診断(案)²⁾(表 1)、以下のすべてを満たすことが重要²⁾。

- ・部分的、または完全な手の機能の喪失
- ・部分的、または完全な話し言葉の喪失
- ・歩行の異常または歩行不能
- ・特有な手の常同行動を認める。
- ・除外基準：頭部外傷、代謝性疾患、重症感染症、周産期異常や生後 6 か月以内の著明な発達異常

2. 症状と経過

- ・乳児期早期から筋緊張低下、自閉傾向
- ・乳児期後期に口コモーションの障害、重度

精神遅滞が出現

- ・幼児期～早期小児期に、目的をもった手の運動機能の消失および、手もみ様、手で絞る等の特有な手の常同運動が出現する。

また、頭囲発育の停滞と後天的な小頭症、早期小児期の筋緊張亢進、ジストニー、歯ぎしり、過呼吸・無呼吸等の呼吸異常、便秘、冷たく小

[表 1] 女兒の典型例 RTT の診断(案)²⁾

診断基準	<ul style="list-style-type: none"> ・大多数は女兒 ・部分的または完全な合目的の上肢運動の喪失 ・部分的または完全な話し言葉の喪失 ・歩行異常、四つ這いなどの口コモーション障害 ・上肢の常同運動
除外診断	重大な周産期・新生児期の異常、明らかな代謝性疾患はない

診断は病歴と神経所見による臨床診断である。

さい足などの自律神経の異常の頻度は高いが必発症状ではない。上記の症状は年齢依存性に出現することが本疾患の理解に重要である。

MeCP2 遺伝子が発見される前後で変化があり、1985年、1988年、および *MeCP2* 遺伝子を発見後の2001年、2002年、2010年で診断基準の再検討がされている。Nuelらは819例の検討で、上記5つのおもな基準が重要としている²⁾。

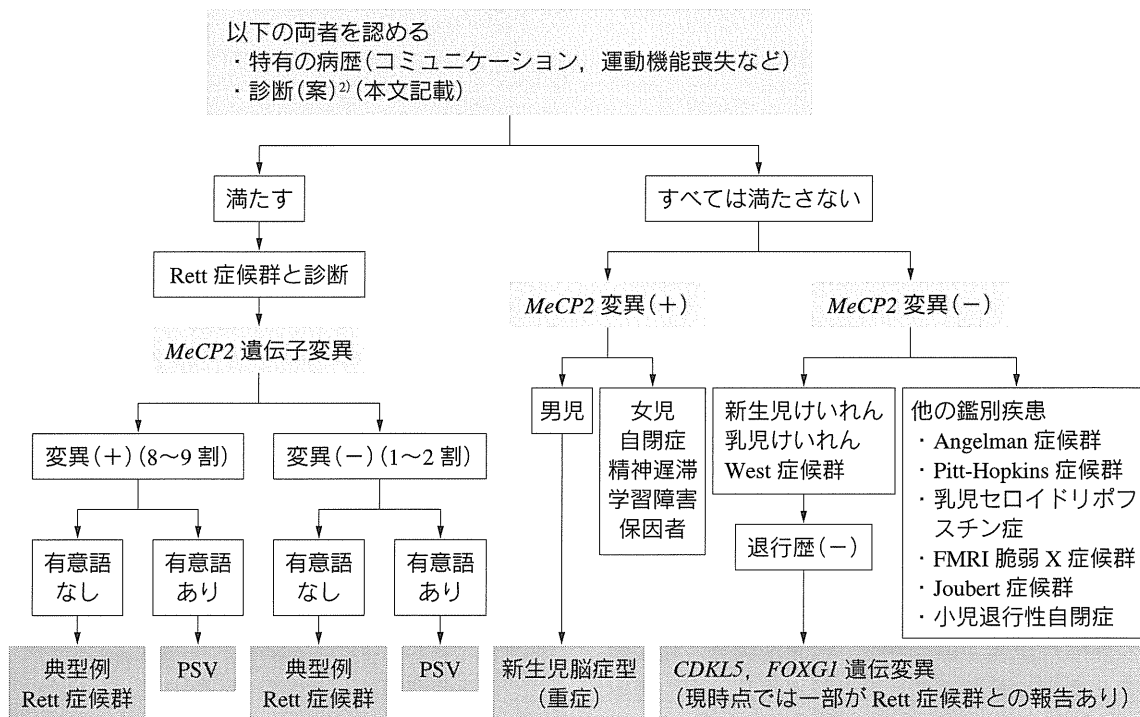
一時退行後の精神運動機能の回復、安定はRTTと矛盾しない。診断チャート(案)を示す(図1)。*MeCP2* 変異イコールRTTではないことも重要で、男児の重症の新生児脳症型、進行性痙攣性麻痺を伴うX連鎖性精神遅滞、女児の自閉症様病型、軽度学習障害、正常保因者等がある。

発症年齢：典型例のRTTでは、一見正常に見える時期を過ぎた8か月～1歳前からの発症に気づくことが多い。2010年に行われたわが

国の全国調査では、乳児期からの筋緊張低下、生後10か月～1歳6か月頃までに、四つ這いの遅れ、独歩の遅れ等のロコモーションの異常に気づいていることが多かった。また1～4歳の合目的な手の運動機能の喪失が強調されている。非典型例とされている、早期からけいれんがあり最初から発達が遅れている群の *CDKL5*、*FOXG1* 遺伝子異常群では発症が早く、発語があり歩行できる軽症の *preserved speech variant (PSV)* では発症は遅い(図1)。

3. 鑑別診断

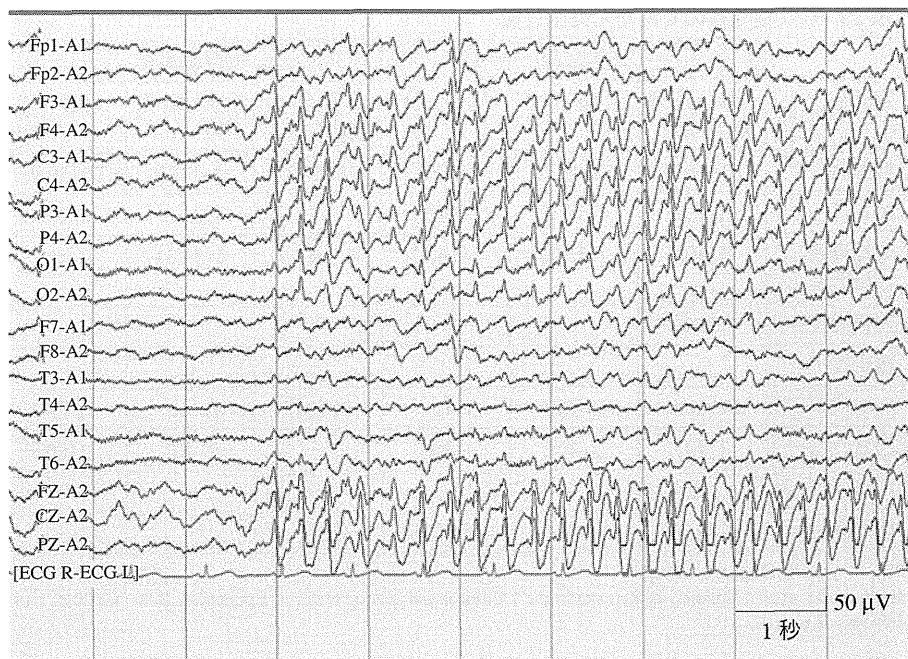
自閉症(折れ線型)、Angelman症候群、Pitt-Hopkins症候群、FMR1関連脆弱X症候群、重度精神遅滞、Lennox-Gastaut症候群、Joubert症候群、乳幼児セロイドリポフスチン症(Haltia-Santavuori症候群)、脳性麻痺、周産期脳傷害で常同運動のあるもの、その他。



【図1】 Rett 症候群診断チャート

PSV：preserved speed variant 発症遅く有意語(+)、多くは小走り可能、*CDKL5*：cyclin-dependent kinase-like 5、*FOXG1*：forkhead box protein G1

CDKL5、*FOXG1* 変異は上肢の常同行動が典型例 RTT に一部類似するが、明らかな退行歴(-)、Nuel JF らの2010年の Ann Neurol²⁾の報告で *CDKL5*、*FOXG1* の多くは RTT の Criteria を満たしていないと報告。



【図2】 症例1：10歳女児

遺伝子検査で *MeCP2* 遺伝子の R294X のナンセンス変異あり。2歳11か月から、目をパチパチまばたきしビクツとなり首、肩の脱力を示すミオクローニー脱力発作、5～10秒ボーッとなる非定型欠神発作、および全身性強直発作が起こり難治性である。非定型欠神発作時の脳波を示す。バルプロ酸ナトリウム、エソサクシミド、ゾニサミド、クロバザム併用で発作は減少したが、完全なコントロール困難である。



【図3】 症例2：9歳女児

MeCP2 検査では異常なし、1歳11か月から全身性強直発作、右上肢の間代発作が頻発して紹介来院、けいれん群発して入院を繰り返す。カルバマゼピン、ゾニサミドで発作が著減したが完全にコントロールできず、レベチラセタムを追加して発作は完全にコントロールされた。焦点発作を主とした発作と診断。発作間欠時の睡眠脳波を示す。

[表 2] Rett 症候群のてんかん発作分類

臨床型	発症時			経過観察中		
	複雑部分発作 (%)	全般発作 (%)	両者 (%)	複雑部分発作 (%)	全般発作 (%)	両者 (%)
典型例	50(46.3)	53(49.1)	5(4.6)	22(27.2)	34(42)	25(30.9)
PSV	2(28.6)	4(57.1)	1(14.3)		3(75.1)	1(25)
早期発症 けいれん	3(50)	2(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	2(33.3)	3(50)
先天発症型	1(100)					
遺伝型						
<i>MeCP2</i> (+)	50(45.5)	55(50)	5(4.5)	21(26)	37(46)	23(28)
<i>CDKL5</i> (+)	2(40)	2(40)	1(20)	—	2(40)	3(60)
<i>FOXP1</i> (+)	1(100)			—	—	—
検査陰性	3(42.9)	3(42.9)	1(14.3)	3(10)	—	3(50)

PSV = preserved speech variant

(Pintaudi M, et al. : Epilepsy in Rett syndrome : Clinical and genetic features. *Epilepsy & Behavior* 2010 ; 19 : 269-300 より引用)

検査

1. 脳波検査

覚醒 - 睡眠脳波, ビデオ脳波同時解析, 終夜睡眠ポリソムノグラフィー解析が行われている。自験例の典型例 RTT2 症例の脳波を示す(図 2, 3)。

Pintaudi らの多数例の分析を紹介する(表 2)。

発作型: 全般発作の強直, 間代発作(すべての組み合わせ), 非定型欠神発作, ミオクロニー発作, 焦点発作(意識障害あり, 意識障害なし), 全般発作と焦点発作の両者をもつものなど多彩である³⁾。

2. 頭部画像所見

頭部 CT, MRI では非特異的な所見ではあるが, 前頭葉, 側頭葉の萎縮が幼児期後半から小児期にかけて出現することが多い。Iomazenil-SPECT では, GABA-A レセプターの減少, PET ではドパミンの定量的な検査で, 学童期以後にドパミンレセプターの異常を示唆する報告もある。

治療

臨床発作型, 脳波, ビデオ脳波同時記録を元に, 多彩な抗けいれん薬が用いられている。焦点発作では, カルバマゼピン, oxcarbazepine, ゾニサミド, トピラマート, フェニトイン, レベチラセタム, 全般発作では, バルプロ酸ナトリウム, アセタゾラミド, クロバザム, クロナゼパム, ラモトリギン, レベチラセタムなどが使用されている。

❖ 引用文献

- 1) Amir RE, et al. : Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 185-188.
- 2) Nuel JF, et al. : Rett syndrome : Revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010 ; 68 : 944-950.
- 3) Pintaudi M, et al. : Epilepsy in Rett syndrome : Clinical and genetic features. *Epilepsy & Behavior* 2010 ; 19 : 269-300.

[久留米大学医学部小児科] 松石豊次郎

