

201231176A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業

傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の  
確立と新しい治療法の開発に関する研究

平成24年度 研究報告書

研究代表者 加藤 光 広  
(山形大学医学部小児科学講座 講師)

平成25 (2013) 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と 新しい治療法の開発に関する研究 .....	1
加藤 光広	
(資料) 第1回班会議 議事録	
第2回班会議 議事録	
滑脳症親の会写真	
4疾患の診断基準	
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. 傍シルビウス裂症候群の全国疫学調査結果：患者数の推計と 調査上の問題点 .....	21
川村 孝	
2. 傍シルビウス裂症候群の臨床的特徴 .....	25
鳥巢 浩幸	
3. 傍シルビウス裂症候群における症候特定とその神経基盤の 解明に向けて .....	29
小倉 加恵子	
4. Worster-Drought症候群の診断基準に関する研究 .....	32
荒井 洋	
5. 非定型良性小児部分てんかんに関する研究 .....	34
白石 秀明	
6. 悪性ローランド・シルビウスてんかんに関する研究 .....	35
遠山 潤	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	37
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	41
-----------------------	----

# I. 総括研究報告



平成24年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
研究報告書

傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究

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異常（多くは多小脳回）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きたし、知能障害やてんかん発作・高次脳機能障害を併発する難治性疾患である。確立された診断基準はなく国内での実態は不明であったが、昨年度既報告の文献調査と自験例をもとに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。国内における有病実態を把握するために、日本小児神経学会共同研究支援委員会の協力を得て、難病の疫学調査班と共同で層化無作為抽出による全国調査を行った。その結果、上記4疾患（確診例）の患者数は、それぞれ140例（95%信頼区間60～230例）、36例（95%信頼区間11～110例）、210例（95%信頼区間100～320例）、75例（95%信頼区間11～160例）と推計された。傍シルビウス裂症候群のてんかん原性焦点の推定に脳磁図が有用であり、エトスクシミドが陰性ミオクロニー発作で脱力を示す症例に有効である。傍シルビウス裂症候群の37例で高感度融解曲線分析(HRM)法を用い多小脳回の8つの既知原因遺伝子の変異スクリーニングを行い、国内で初めて常染色体劣性遺伝形式の*GPR56*変異と*AH11*遺伝子変異を同定した。大頭症を伴う多小脳回3家系については、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行い、2家系で*AKT3*と*PIK3R2*に変異を同定し、原因遺伝子を明らかにした。傍シルビウス裂症候群の多くは臨床検査では原因不明だが、国内でも遺伝素因が認められ、適切な遺伝カウンセリングが必要である。

研究分担者

川村 孝・京都大学環境安全保健機構 健康科学センター・教授

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 小児神経科・部長

鳥巢浩幸・九州大学病院 小児科学・診療講師

## 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った。よって昨年度の「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」班において、日本小児神経学会共同研究支援委員会の協力を得て、文献調査と自験例をもとに班員間で検討を行い、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、国内における有病調査を目的として層化無作為抽出と特別階層病院として選ばれた機関に対し一次調査を行なった。今年度は患者数の推計処理と症例詳細調査のための二次調査を行った。

その一方、遺伝子解析技術と神経生理および脳画像解析技術の進歩により傍シルビウス裂症候群の各疾患についての病態解明が期待される。これまで多小脳回の原因として *GPR56*, *SPRX2*, *SNAP29*, *EOMES*, *TUBA1A*, *TUBA8*, *TUBB2B*, *TUBB3*, *AHT1*などが報告されている。多小脳回はサイトメガロウイルスに代表される胎内感染など胎生期の環境要因によっても生じるが、原因遺伝子によって常染色体劣性やX染色体連鎖性の家族性発症が報告されており、原因遺伝子の同定は遺伝相談の観点からも重要である。今年度は先天性両側性傍シルビウス裂症候群における既知遺伝子の変異スクリーニングを行い、遺伝学的原因を調査した。

## B. 研究方法

傍シルビウス裂症候群を、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、「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）が担当した。傍シルビウス裂症候群4疾患について診断基準を確診と疑診に分けて作成し、「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科を調査対象とした。全体の抽出率を約20%として、大学医学部附属病院と、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、一般病院は層化無作為抽出を行なった。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。患者実数把握のための一次調査は平成23年1月に発送し、2月に未回答施設に対して再依頼を行ない、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。今年度に集計データの解析を行ない、患者数を推計した。また、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、二次調査を行った。

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*, *TUBA1A*, *TUBA8*, *TUBB2B*, *TUBB3* の合計8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原因として一部の症例で染色体微細欠失が報告されている。イルミナ社の Human CytoSNP-12 を用いて全ゲノムアレイ解析を行い、微細欠失・重複変異、片親性ダイソミーの有無を確認する。

大頭症を伴う多小脳回の3家系に対し、遺伝子解析拠点施設の横浜市立大学と共同研究で次世代シーケンサーを用いて全エクソームシーケンスを行い、患児と両親の検体間で変異を比較し新規原因遺伝子の同定を行う。

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定例会（平成24年5月19日札幌）で講演と個別相談会を行なう。

#### （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86）。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19）と平成17年5月16日（受付番号20）、平成18年4月17日（受付番号6と7）に承認を得た。さらに、平成24年8月6日に次世代シーケンサーを用いた解析について補足を加えた修正版の疫学調査と遺伝子解析・細胞実験の承認を得た。

なお、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。

## C. 研究結果

疫学調査（担当：川村）

傍シルビウス裂症候群の国内推計患者数（確診例）は先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群が140例（95%信頼区間60～230例）、先天性核上性球麻痺（ウスター・ドロート症候群）が36例（95%信頼区間11～110例）、非定型良性小児部分てんかんが210例（95%信頼区間100～320例）、小児悪性ローランド・シルビウスてんかんが75例（95%信頼区間11～160例）と推計された。

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

二次調査で集積された37例（男23女14）では、染色体異常の合併を2例、先天性サイトメガロウイルス感染症を1例に認め、原因不明が34例であった。構音障害（78%）、摂食嚥下障害（56%）に加え、運動機能障害（70%）、精神遅滞（81%）、てんかん（56%）を高率に合併し、歩行不能例（33%）や中等度・重度の精神遅滞例（48%）も認められた。同症候群の発症時期別の分類では、新生児期例では哺乳障害やてんかん発作、乳児期発症例では運動発達遅滞、幼児期以降ではてんかん発作で発症する傾向を認めた。

（担当：小倉）

三次調査における課題を検討するために自験例を予備的に調査した。CBPS症例3名、WDS症例3名を抽出し、臨床症状および検査所見の詳細を検討した。偽性球麻痺と構音障害はCBPSに比べWDSにおいて症状がより重篤であった。知的発達は重度精神遅滞から正常範囲内まで幅広かった。てんかんはCBPS全例に認められ、WDSには認められなかった。WDSは微細運動拙劣を認め、一部の症例には脳幹機能障害を合併していた。

（担当：荒井）

6例のWDSと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、舌挺出障害、嚥下障害、構音障害、発達遅滞、関節拘縮、痙性麻痺、てんかん、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）

18例（男9例、女9）のABPE症例において、MEG所見と発作型、抗てんかん薬による治療効果を検討した。MEGで確認されたてんかん原性焦点の電流源は、ローランド溝・シルビウス裂周辺が8例、シルビウス裂周辺のみが5例、ローランド溝周辺のみが4例、後頭・頭頂部が1例であった。初発発作は15例で局所性運動発作、非定型欠神発作が3例であった。陰性ミオクロニー発作で脱力を示す症例が14例で認められ、ethosuximide (ESM)の投与によって抑制された。

④悪性ローランド・シルビウスてんかん（MRSE）（担当：遠山）

全国疫学調査の一次調査結果によるMRSEの確診例は11例、疑診例は10例であった。2次調査では5例（男児3例、女児2例）の回答があった。家族歴、既往歴、胎生期、周産期歴には特別な事項なく全例孤発例であった。てんかん発作は、全例が焦点性運動発作で発症し、経過中に非定型欠神発作、二次性全般化発作、焦点性感覚発作を併発した。発作頻度は全例、日単位であった。球麻痺症状は、流涎、えん下障害はないが、2例に構音障害がみられた。5例中1例でDQ70未満の発達障害を合併していた。脳波は、全例側頭部に焦点性突発波を認めた。脳磁図は1例で施行され、右中心側頭部に磁場源がみられた。MRIは5例とも正常であった。脳血流検査（SPECT）と脳代謝検査（PET）は施行された全例で異常所見がみられた。病理学的にgliosisが1例で認められた。

画像および遺伝子解析（担当：加藤、高橋）

原因遺伝子解析のためのDNAは、これまでに70検体を収集した。平成23年度までに収集された37検体（男24例、女13例；多小脳回のみ22例、多小脳回と他の脳形成障害の併発14例（裂脳症5例、脳梁欠損症2例、巨脳症（MPPH症候群）2例、その他5例）、裂脳症のみ1例）について高解像度融解曲線分析（HRM）法で7個の既知遺伝子の変異スクリーニングを行ない、常染色体劣性遺伝形式の*GPR56*変異例を同定した。また、小脳虫部低形成を伴う多小脳回例において、常染色体劣性遺伝形式の*AHI1*遺伝子変異を同定した。大頭症を伴う多小脳回3家系については、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行い、2家系で*AKT3*と*PIK3R2*に変異を同定した。

## 啓蒙活動

滑脳症親の会との共催による講演会（担当：加藤、大田）

当班の研究内容と成果について講演した。（添付図）

## 広報（担当：加藤）

国際シンポジウム、国際小児神経学会、韓国小児神経学会、日本小児神経学会、日本でんかん学会、日本脳神経外科コンgres総会、日本臨床分子形態学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。

## D. 考察

疫学調査は一次調査の初回収率が 40%未満と低かったが、再依頼のリマインダーを送付し、全体で約 55%まで上昇した。診療科および病床規模で回収率に差がみられ、回収率は報告患者数に比例していた。傍シルビウス裂症候群の認知度や公益性の自覚などが回収率に影響した可能性がある。

一般病院の層化無作為抽出を行うことにより信頼区間をもつ推計患者数を算出することができた。4 疾患とも報告患者数は 100 人未満であり、推計患者数の合計も 1000 人に満たず極めて稀であることが確認された。ただし、先天性核上性球麻痺（ウスター・ドロート症候群）については疑診例が多く、本研究班員の経験をもとにした実感や英国での報告と比較して数が少なかった。疾患認知度が国内では低いことと、患者の受療行動が今回の調査対象である病院ではなく、無床の訓練施設やことばの教室などの教育施設で言語訓練を受けている可能性があり、医療機関以外も調査対象とすることが必要である。今回行った予備的な三次調査では特別支援教育領域では先天性核上性球麻痺例の補足はできず、療育機関で介入が主に行われていることが示唆された。今後、言語聴覚士の協力を得て患者の病態スペクトルを把握する質的研究を行う予定である。

先天性両側性傍シルビウス裂症候群の二次調査では、1 例を除き孤発性であった。多くが原因不明であり、先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症が 1 例に認められたが、CMV 感染の検討は一部の症例に限られ、見逃されている可能性がある。また、染色体検査 (G-band) は約半数で行われているが、先天性両側性傍シルビウス裂症候群の

原因になる 1p36 や 22q11.2 の微細欠失は、一般的な G-band 法では検出されず、FISH 法やアレイ解析を行う必要がある。アレイ解析が保険適応になっていない現状では FISH 法検査の有用性を啓蒙する必要がある。併発症状として運動機能障害と精神遅滞の併発が多く、てんかんも半数に認められた。発症時期により併発症状に差がみられることが判明した。

非定型良性小児部分てんかんは、脳磁図では均一で定型的な所見が多施設において得られ、明確に診断されることが明らかになった。多くの症例で非定型欠神発作を有し、エトスクシミドの投与によって寛解が得られており、脳磁図による診断とエトスクシミドによる治療が診療に役立つ。

悪性シルビウス・ローランドてんかんの報告患者数は確診・疑診併せて 21 例とまれで、5 例から二次調査の回収が得られた。全例 MRI は正常であるが、脳血流検査もしくは脳代謝検査では施行された全例で異常が認められ、機能検査が病変の確認に有効であることが判明した。病理所見では、グリオーシスのみを示しており、皮質形成異常症と異なった本症の特徴である可能性が示唆された。手術施行例は発作が抑制され、薬剤抵抗例に対しては外科的治療を考慮する必要がある。

既知遺伝子の変異スクリーニングで変異が同定された *GPR56* と *AHI1* は常染色体劣性遺伝であり、両親は予想通りヘテロ接合体の保因者であり、遺伝相談に寄与した。大頭症を伴う多小脳回の原因は不明であったが、3 家系中 2 家系で新しい遺伝子に変異を同定した。6 月に米国からも同遺伝子変異の報告がなされ、我々の結果が正しいことが示され、次世代シーケンサーを用いた全エクソームシーケンスの有用性を確認した。同定された *AKT3* と *PIK3R2* は、結節性硬化症の原因遺伝子産物である TSC1/TSC2 複合体を含む mTOR 信号伝達経路の上流で作用する。mTOR に対する作用薬であるエベロリムスが腎癌や結節性硬化症の腫瘍病変に対する治療薬として保険認可されており、傍シルビウス裂症候群についても分子標的薬による治療の可能性がみえてきた。

## E. 結論

国内における傍シルビウス裂症候群 4 疾患の推計患者数は 36-210 名とまれである。傍シルビウス裂症候群の多くは臨床検査では原因不明だが、国内でも遺伝素因が認められ、適切な遺伝カウンセリングが必要である。てんかん主体の傍



シルビウス裂症候群の診断には脳磁図が有用であり、非定型良性小児部分てんかんの治療にはエトスクシミドが有効である。

F. 健康危険情報  
なし

○研究成果の公表

・学術雑誌等での発表

(研究代表者：加藤光広)

1. Saitsu H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: Whole exome sequencing identifies *KCNQ2* mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol* 72:298-300, 2012
2. Saitsu H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: *CASK* aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia. *Epilepsia* 53:1441-1449, 2012
3. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H: De Novo and Inherited Mutations in *COL4A2*, Encoding the Type IV Collagen alpha2 Chain Cause Porencephaly. *Am J Hum Genet* 90:86-90, 2012
4. Saitsu 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. *Clin Genet* 81:399-402, 2012 (\*contributed equally)
5. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N: Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet* 44:376-378, 2012
6. 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* 27:218-221, 2012
7. Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving *MECP2* is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A* 158A:1292-1303, 2012
8. 加藤光広: 乳幼児期てんかん性脳症の分子遺伝学的発症機構 北海道小児神経症例検討会10周年記念誌 189-191, 2012
9. 加藤光広: ARX 遺伝子と介在ニューロン病. 抑制性シナプスの基礎と臨床 *Clinical Neuroscience* 30(12);1401-1403, 2012
10. 加藤光広: 脳・脊髄形成異常、皮質形成異常、Dandy-Walker 奇形、Chiari 奇形、二分脊椎 遠藤文夫総編集 小児科診断・治療指針 中山書店 744-748, 2012
11. 加藤光広: 小脳奇形 小児疾患の診断治療基準 第4版 小児内科増刊号 東京医学社 44:678-679, 2012

(研究分担者：白石秀明)

12. Hideaki Shiraishi, Kazuhiro Haginoya, Eiji Nakagawa, Shinji Saitoh, Yutaka, Kaneko, Nobukazu Nakasato, Derrick Chan, Hiroshi Otsubo. Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* (in press)
13. Takahashi Y, Sugiyama M, Ueda Y, Itoh T, Yagyu K, Shiraishi H, Ukeba-Terashita Y, Nakanishi M, Nagashima T, Imai T, Motomura M, Saitoh S. Childhood-onset anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis demonstrates a distinct clinical

- course. *Brain Dev* 2012;34:784-6.
14. Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagyu K, Asahina N, Kohsaka S, Saitoh S. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. *Epi Res* 2012.
  15. Ozaki I, Shiraishi H, Kamada K, Kameyama S, Tsuyuguchi N, Yumoto M, Watanabe Y, Hirata M, Ishii R, Iguchi Y, Kimura T, Takino R, Hashimoto I. Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain: A proposal. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clin Neurophysiol* 2012;123:2116-21.
  16. Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. *PCDH19* mutation in Japanese females with epilepsy. *Epi Res* 2012;99:28-37.
  17. Asano T, Kuroda S, Houkin K, Yoshida D, Cho K, Shiraishi H, Saito S. [A case of vein of Galen aneurysmal malformation with a newly developed dural arteriovenous fistula after successful embolization]. *No Shinkei Geka*. 2012;40:519-25.
  18. Tsurusaki Y, Saitoh S, Tomizawa K, Sudo A, Asahina N, Shiraishi H, Ito J, Tanaka H, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. A *DYNC1H1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity. *Neurogenet* 2012;13:327-32.
  19. 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 石井良平, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 露口尚弘, 中里信和, 平田雅之, 渡辺裕貴, 橋本勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第3報): 小児疾患. *臨床神経生理* 40: 203-208, 2012
  20. 露口尚弘, 鎌田恭輔, 中里信和, 宇田武弘, 池田英敏, 坂本真一, 尾崎勇, 井口義信, 平田雅之, 亀山茂樹, 石井良平, 白石秀明, 渡辺裕貴, 橋本勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第2報): 虚血性脳血管障害. *臨床神経生理* 40: 195-202, 2012
  21. 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 石井良平, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 露口尚弘, 中里信和, 長峯隆, 平田雅之, 湯本真人, 渡辺裕貴, 橋本勲: 本邦における脳磁図検査施行の実態とその問題点. *臨床神経生理* 40: 119-130, 2012
  22. 白石秀明 熱性けいれんはてんかんのでしょうか? *治療* vol 94, 1737-1738, 2012
  23. 白石秀明: 急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症 遠藤文夫編集「小児科 診断・治療指針」中山書店 東京 741-744, 2012
- (研究分担者: 遠山 潤)
24. Okumura A, Uematsu M, Imataka G, Tanaka M, Okanishi T, Kubota T, Tohyama J, Tsuji M, Ohmori I, Naiki M, Hiraiwa-Sofue A, Sato H, Saitoh S, Shimizu T. Acute encephalopathy in children with Drave syndrome. *Epilepsia* 53: 79-86, 2012.
  25. Masuda H, Shariff E, Tohyama J, Murakami H, Kameyama S. Clinical patterns and pathophysiology of hypermotor seizures: an ictal SPECT study. *Epileptic Disord* 14: 32-40, 2012.
  26. Kobayashi Y, Ohashi T, Akasaka N, Tohyama J. Congenital variant of Rett syndrome due to an intragenic large deletion in MECP2. *Brain Dev* 34: 601-604, 2012.
  27. 小林 悠, 遠山 潤. てんかん. *こどもケア* 6: 14-22, 2012.
  28. 遠山 潤, 柿田明美 (共著) 動脈管開存の既往があり, 難治性てんかんを示した女性例. *小児神経学の進歩* 第41集, 診断と治療社 2012; pp78-101
  29. 遠山 潤. 朝に出現する全身性けいれん. *小児科診療* 75: 1419-1423, 2012
- (研究分担者: 小倉加恵子)
30. Ogura K, Fujii T, Abe N, Hosokai Y, Shinohara M, Fukuda H, Mori E. Regional cerebral blood flow and abnormal eating behavior in Prader-Willi syndrome. *Brain Dev* (in press)
  31. Ogura K, Fujii T, Suzuki K, Mori E. Pure agraphia in Romaji after left inferior

- frontal gyrus infarction: a case of selective deficit in syllable-to-grapheme conversion in Japanese. *Brain Language* (in press)
32. 小倉加恵子. 発達障害概説およびリハビリテーションが関わりうる課題. *Jpn J Rehabil Med (リハビリテーション医学)* 2012; 49: 895-898
- (研究分担者: 荒井 洋)
33. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H: De Novo and Inherited Mutations in *COL4A2*, Encoding the Type IV Collagen alpha2 Chain Cause Porencephaly. *Am J Hum Genet* 90:86-90, 2012
34. Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J: Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK mutations. *Am J Med Genet A* 158A:3112-8, 2012
35. Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, Okamoto N, Arai H, Yamamoto T: Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet* 55:400-403, 2012
36. 荒井洋: 特集 乳幼児健診 Q&A I. 成長発達. *小児科診療* 75:1839-1842, 2012
- (研究分担者: 鳥巢浩幸)
37. 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* 34: 852-6, 2012.
38. Torisu H, Yoshikawa Y, Yamaguchi-Takada Y, Yano T, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sawaishi Y, Hara T. Alexander disease with mild dorsal brainstem atrophy and infantile spasms. *Brain Dev.* in press
39. Sanefuji M, Torisu H, Kira R, Yamashita H, Ejima K, Shigeto H, et al. A case of childhood stiff-person syndrome with striatal lesions: A possible entity distinct from the classical adult form. *Brain Dev.* in press
40. Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuhara K, Kira R, Torisu H, Ihara K, Sakai Y, Sanefuji M, Pipo-Deveza JR, Silao CL, Sanchez BC, Lukban MB, Salonga AM, Hara T: PD1 as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet.* in press.
41. 鳥巢浩幸:【疑問解決 小児の診かた】小児の診察法 正しい大泉門の診察法を教えてください. *小児内科* 43 巻: 97-99, 2012.
42. 鳥巢浩幸、原寿郎: 小児多発性硬化症. 辻省次総編集 吉良潤一専門編集 <アクチュアル脳・神経疾患の臨床> 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎 pp85-91. 中山書店, 東京, 2012
- (研究分担者: 川村 孝)
43. Iwami T, Kitamura T, Kawamura T, Mitamura H, Nagao K, Takayama M, Seino Y, Tanaka H, Nonogi H, Yonemoto N, Kimura T. Chest compression-only cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest with public-access defibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012 (in press).
44. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nitta M, Nagao K, Nonogi H, Yonemoto N, Kimura T. Nationwide improvements in survival form out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *Circulation* 2012 (in press).
45. Yoshimizu M, Teo A, Ando M, Kiyohara K, Kawamura T. Relief of chronic shoulder and neck pain by electro-acupuncture and transcutaneous electrical nervous stimulation: a randomized crossover trial. *Medical Acupuncture* 2012; 24:

97-103.

46. Wakai K, Naito M, Naito T, Kojima M, Nakagaki H, Umemura O, Yokota M, Hanada N, Kawamura T. Tooth loss and risk of hip fracture: a prospective study of male Japanese dentists. *Community Dent Oral Epidemiol* 2012 (in press).
47. Kiyohara K, Kawamura T, Itani Y, Matsumoto Y, Takahashi Y. Changes in teachers' smoking behaviour following enforcement of a total smoke-free school policy. *Public Health* 2012; 126: 678-681.

・学会等での講演、発表  
講演

- Mitsuhiro Kato: Genetic mechanisms of epileptic encephalopathies in infants. International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants (ISCE). The 14th annual meeting of Infantile Seizure Society (ISS), February 18, 2012, Tokyo, Japan
- Mitsuhiro Kato: Lissencephaly and related disorders. International Child Neurology Congress (ICNC) Pre Congress Symposium Malformations of Cortical Development, May 27, 2012, Brisbane, Australia
- Mitsuhiro Kato: New genetic discoveries in malignant forms of neonatal seizures. The conjoined congresses of the 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (ICNC/AOCCN 2012) Symposium: Update in genetics of neonatal seizures, May 31, 2012, Brisbane, Australia
- Mitsuhiro Kato: Genetics in Epilepsy, update. Annual Autumn Meeting of the Korean Child Neurology Society, October 12, 2012, Busan, Korea
- 加藤光広：脳形成異常と遺伝子。第32回日本脳神経外科コンgres総会：横浜 2012年5月11日
- 加藤光広：新しい疾患概念“介在ニューロン病”について。第9回小児病理セミナー：大阪 2012

年9月8日

- 加藤光広：大脳介在ニューロンの分子機構障害による形態異常と機能異常 ―介在ニューロン病―。シンポジウム“小児神経の「臨床」における「分子・形態」アプローチ”第44回日本臨床分子形態学会総会・学術集会：高知 2012年9月28日
- 加藤光広：中枢神経系疾患の出生前診断の現状と課題。シンポジウム5：個別化治療 up to date：遺伝子診断の現状と治療への応用 第46回日本てんかん学会：東京 2012年10月11日
- 遠山 潤：小児の発作ビデオ供覧。第46回日本てんかん学会：東京 2012年10月11日-12日

発表

- Kato M, Saitsu H, Yamagata T, Arai H, Fujii T, Hirata Y, Kusama Y, Yamashita S, Nakagawa T, Koide A, Goto T, Kubota M, Fujita T, Ihara Y, Sugai K, Saito K, Hayasaka K, Matsumoto N: Ohtahara syndrome and other neonatal-onset epileptic encephalopathies caused by missense mutations of the *KCNQ2* gene. American Epilepsy Society 2012 Annual meeting Nov 30-Dec 4, 2012, San Diego, USA
- 高橋信也、加藤光広、菊池貴洋、才津浩智、松本直通、早坂清：COL4A1 遺伝子変異が同定された孔脳症の1例。第54回日本小児神経学会総会：札幌 2012年5月17-19日
- 瀬戸俊之、加藤光広、三木幸雄、植松貢、新宅治夫：自傷行為を繰り返す多発性多小脳回と片側性脳梁体部欠損の男児例。第54回日本小児神経学会総会：札幌 2012年5月17-19日
- 荒井洋。Worster-Drought 症候群（先天性核上性球麻痺）6例の臨床像。第26回近畿小児科学会（平成25年3月24日、大阪国際会議場）
- Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kohsaka S, Kaneko Y, Sugai K, Uematsu M, Kakisaka Y, Nakasato N, Chan D, Hanaya R, Akiyama T, Otsubo H: 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, 12/2 - 6, 2011

(Baltimore, USA)

鳥巢浩幸、金城唯宗、石崎義人、實藤雅文、酒井康成、村海信哉、萩原綱一、板倉朋子、酒田あゆみ、原寿郎：West 症候群を発症したMCAP/MPPH症候群の乳児例。第46回日本てんかん学会 2012. 10. 11-12 東京。

・その他、専門医、一般医等医療従事者への情報提供（シンポジウムの開催、講演等での発表）

講演

Mitsuhiro Kato: Infantile spasms. International Child Neurology Association / African Child Neurology Association Children with Epilepsy workshop, February 2-4, 2012, Entebbe, Uganda

加藤光広：脳形成障害とてんかん。第31回香川発達神経研究会・学術講演会：高松 2012年3月10日

加藤光広：てんかん症候群の遺伝子解析。第63回広島てんかん懇話会：広島 2012年9月1日

加藤光広：新しい疾患概念“介在ニューロン病”について。第9回小児病理セミナー：大阪 2012年9月8日

加藤光広：小児てんかんの診断と治療。日本医師会生涯教育協力講座セミナーてんかんの診断から最新の治療まで：山形 2012年10

月21日

遠山 潤：小児脳波の判読。第17回てんかんに関する臨床検査技師研修会：新潟 2012年7月4日

遠山 潤：てんかん総論。第12回西新潟中央病院てんかん夏季セミナー：新潟 2012年7月27日

遠山 潤：脳磁図について。第17回てんかんに関する看護師研修会：新潟 2012年9月26日

遠山 潤：小児てんかんの診断と治療。-脳磁図の有用性-。第2回新潟トランスレーショナルてんかん研究会：新潟 2012年11月30日

・患者、家族、患者会や一般市民への情報提供（シンポジウムの開催、講演等での発表、マスコミでの発表など）

当班の研究内容と成果を、傍シルビウス裂症候群を含む脳形成障害の患者団体である滑脳症親の会の定例会において報告した。（加藤光広：滑脳症について。滑脳症親の会定例会：札幌 2012年5月19日 参考資料添付）

・出願・取得した特許等知的財産権なし

・その他、研究成果の周知のために実施した活動（開設したホームページのアドレスや内容等）なし（平成25年度に予定）



添付資料)

平成24年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究」

班（H24 - 難治等（難） - 一般 - 075）（略称 PSS 班）

第1回班会議 議事録

日時：平成24年11月24日（土）14：00～18：00

場所：TKP 東京駅八重洲カンファレンスセンター

ミーティングルーム 3B

〒104-0031 東京都中央区京橋2-3-19TKP八重洲ビル

Tel: 03-6202-6100

14：00～

開会挨拶 加藤光広

14：05～

研究計画概要説明 加藤光広

昨年度からの3年計画

H23 疫学調査 1次（患者数）2次（詳細）\*疫学班と共同で民間委託

H24 分析：疫学調査 3次（画像・脳波・遺伝子）

症例登録・資料と試料の管理体制整備（山形大学）

ガイドライン：

c. f. 厚労難治（大槻班）「希少難治性てんかん診療の手引き」出版予定：CBPS として

H25 学会承認診断基準作成（日本小児神経学会研究支援委員会）

H25 日本小児神経学会総会モーニング教育セミナーで発表予定

学会公認は該当委員会発足まち

広報活動（Web等）

病態・病因解析 画像：加藤・小倉・鳥巢

脳波・脳磁図：白石・遠山・大坪

遺伝子：加藤・連携拠点（\*）

\*原因遺伝子解析 既知遺伝子：加藤・高橋

原因同定、遺伝相談 iPS細胞化の見通し：慶応大学 岡野先生

全エクソーム解析・新規原因遺伝子同定：横浜市大松本

\*川村先生からのコメント

1. 二次調査で大まかなことはつかめる

→スペクトラムとしてケースシリーズをまとめる

Disease entityを明確化する

2. 二次調査協力機関を対象に追跡調査

→予後的な評価

3. 調査協力機関に何を還せるか?

14:30～

班員報告・意見交換 氏名(所属):担当(発表10分)

加藤 光広(山形大学 小児科):研究総括 多小脳回/裂脳症  
遺伝子解析

- ・多小脳回の既知原因遺伝子8つの変異スクリーニング  
最初の37例の解析終了→追加32例の解析
- ・Joubert syndrome併発例
- ・Megalencephaly and polymicrogyria with polydactyly syndrome  
3例中2例でde novo変異同定

機能解析

iPS細胞化の見通し

慶応大学 岡野先生

1p36.33微細欠失 →アレイ解析

白石 秀明(北海道大学大学院 小児科学分野):非定型良性小児部分てんかん

- ・他施設の経験症例をまとめ、抗てんかん薬としてESMの有効性が示された  
→学会及び論文報告
- エビデンスを高めて、治療薬の啓蒙活動にまでもっていく  
\*川村先生より非介入効果調査、propensity scoreの利用等研究デザインのコメントあり

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

- ・症例数がきわめて少ない、分類する必然性に疑問もある  
→疫学調査結果を踏まえて検討する

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: Foix-Chavany-Marie症候群)

- ・山陰地方の症例呈示(病歴、神経学的所見、画像、電気整理学的所見)  
乳幼児期の髄鞘化が不十分な時期は皮質形成状態を判別しがたい  
→フォローアップ、再検査が必要
- ・今後の計画として、WDSでの脳MRIのDTI解析  
→まずは、対象症例を捕捉するところから  
潜在するWDSを把握するために  
「ことばの教室」に通所している方の症候、経過  
特別支援学級、保健センターへの問い合わせなど

荒井 洋(森之宮病院 小児神経科):Worster-Drought症候群

- ・アジアオセアニア小児神経学会での発表報告

経験症例は脳神経系の所見を少なからず合併している  
→症候の見直しが必要かも

鳥巢 浩幸（九州大学病院 小児科）：感染性要因

- ・感染性要因の候補と研究方法について
- ・てんかん学会での報告症例について

川村 孝（京都大学環境安全保健機構健康科学センター）：疫学調査結果

- ・事前に配布された疫学調査結果の解説  
一次調査結果  
二次調査：症例数が低いため、1例による偏りの影響が大きい  
→数字はそこまで厳密にとらえないで概算値と考えること

16:00～

総合討論 司会 加藤光広

\*今年度以降の予定

1. 三次調査：二次調査回収施設から抽出
2. ABPE の治療指針確立  
CSWS を含める、啓蒙活動、ESM 非介入効果調査等でエビデンスを高める  
追跡調査 H26 に計画
3. 専門家・一般社会への広報活動
4. WDS についてことばの教室にコンタクト 教育委員会など
5. LK 症候群 次年度加我先生分担加入
6. アレイ解析 30 例
7. 協力機関へのフィードバック
8. 各自の課題を進める

16:40～

まとめ・今後のスケジュール確認

H24 年 12 月下旬 報告書概要版提出？

H25 年 2 月 10 日 第 2 回班会議 山形（二次調査集計結果報告）

5 月末日 事業実績報告書・総括・分担研究報告書提出

17:00 閉会

平成24年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究」班（H24 - 難治等（難） - 一般 - 075）（略称 PSS 班）

## 第2回班会議 議事録

日時：平成25年2月10日（日）14：30～17：40

場所：ホテルメトロポリタン山形 5階「ちとせ」

〒990-0039 山形市香澄町1丁目1番1号

Tel: 023-628-1111

### 班員報告・意見交換

加藤 光広（山形大学 小児科）：研究進展状況の報告

平成24年度の計画はほぼ達成され、平成25年度に予定していた全エクソーム解析による原因遺伝子同定も前倒して達成された。

山形大学医学部に予定していた資料と試料の管理体制整備は、研究棟の耐震工事が始まり物理的に遅延している。

遺伝子解析は、①多小脳回の既知原因遺伝子8個をHRM法を用いて37例をスクリーニングし1例でGPR56に変異を同定した。論文作成中。さらに32例の変異スクリーニング中である。②MPPH/MCAPの3例を横浜市立大学の松本直通先生と連携して全エクソーム解析を行い、2例でde novoの変異を同定した。論文投稿中。③単一遺伝子の変異陽性例は予想よりも少ないため、1p36欠失や22q11欠失など微細欠失のスクリーニングのため、追加予算が交付された。現在試薬を発注しており、3月以降、60症例に対し全ゲノムマイクロアレイ解析を行う予定。

平成25年度計画について

iPS細胞作成に関しては血液細胞からの作成が成功し、慶応大学の岡野先生から採血用の試験管を送っていただいた。遺伝子変異同定症例に順次依頼予定。

加我牧子先生に研究分担者としてご加入いただき、Landau-Kleffner症候群を対象に加える。傍シルビウス裂に病変を有する難治性疾患が網羅された。

診断基準作成は小児神経学会共同研究支援委員会と連携し、学会公認は承認のための当該委員会発足待ち

ガイドラインは「希少難治性てんかんに関する調査研究」班および日本てんかん学会専門医委員会と連携中。「希少難治性てんかんに関する調査研究」班とは、先天性両側性傍シルビウス裂症候群に限定。日本てんかん学会とは遺伝子解析に限定。本研究班としては、治療効果を検討するだけの期間をあけて検証しておらず、エビデンスのあるガイドライン作成はまだ困難であるが、平成25年度中に診断面の診療に役立つ情報を記載した小冊子を作成する。

広報活動は6月1日（土）に大分で開催される滑脳症親の会定例会に合わせて、研究報告会を行う。

川村 孝（京都大学環境安全保健機構健康科学センター）：一次調査結果

診療科別・階層別の回収状況と二次調査の不適合例を補正した推計患者数報告。回収率は54.7%で平均的。リマインダー（督促）で10%上昇した。患者集積性が高いところ、大学病院としての責任自覚、専門分化が進んでいるところは、回収率が高い。返信する施設と返信しない施設で症例数に差がないのか、問題になる。

ウースター・ドロート症候群(WDS)では、確診よりも疑診の推計患者数が多い。感覚的にはWDSがもっとも多いと思われるが、確診例は最も少なかった。まだ知られていない疾患概念のためか、診断基準に問題がないか検討が必要。WDSはよほど重症でなければ入院することはなく、今回の有床医療機関のみを対象とした調査では患者把握に遺漏が生じる恐れ有り。無床診療所や非医療機関の調査手法は確立されていない。WDSに関しては、教育関係のことばの教室にまず行くと考えられるが、ことばの教室には一過性の非WDSがたくさんおり、疫学調査の対象としては非効率的であり、教育機関への疫学調査の依頼には数多くの障壁がある。WDSの見はことばの教室を経て改善せずに医療機関特に言語聴覚士STの指導・訓練を受けている場合が多いと推測される。次年度はパイロットスタディとして、いくつかの施設のSTに加わってもらい、質的研究として関連する周辺症状も含めWDSのスペクトラムを明らかにしたい。そのためには、医師以外にもわかりやすく診断基準を書き換える必要がある。荒井先生と小倉先生に担当していただき、表現を検討・修正いただいた上で、班員の知己のあるSTに協力を要請する。質的研究の調査・解析については、川村先生から専門家に相談していただく。

小児悪性ローランド・シルビウスてんかん(MRSE)の二次調査回収率が他の3疾患より低い。確診・疑診を含めた症例数も少ないので、再度一次調査で回答いただいた主治医に研究班から直接連絡をとり回収率を上げた上で、二次調査項目の解析を行う。(担当 遠山先生)

二次調査の回収率を上げる手法として、ウェブ調査やUSBメモリの送付を検討する。2回目の調査には、1回目の調査結果や成果を同封する。

#### 二次調査結果

項目別回答数報告。回答をそのままとめた数値であり、両側と片側の両者に○が付いているなど論理的に矛盾する回答もあり今後補正が必要。項目間の関連性をみるクロス集計を今後行うので、関連性に気づく点があれば指摘して欲しい。(担当 BPS 鳥巢先生、WDS 荒井先生、ABPE 白石先生、MRSE 遠山先生)

サイトメガロウイルスなど感染症は引き続き鳥巢先生を中心にまとめていただく。

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：傍シルビウス裂症候群における特徴的症候とその神経基盤の解明(研究計画案))



添付資料) 滑脳症親の会定例会における報告会札幌 (2012年5月19日)

(プライバシー保護のため画質補正)



## 添付資料) 診断基準

### 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