

## 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 の永続的だが変化する運動障害．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

### 3. 非定型良性小児部分てんかん

Atypical Benign Partial Epilepsy of Childhood

概念 焦点性運動発作と全般発作を併発し、睡眠時には脳波で広汎性棘徐波複合の群発を認めるてんかん症候群の一型。

#### 【必須項目】

##### (1) 臨床症状

- a. 発作発現年齢：15歳以下
- b. 発作型：初期は焦点性運動発作をもち、その後、全経過中に、非定型欠伸発作、ミオクロニー失立発作、脱力発作のうちの最低1つ（焦点性運動発作と併せて2つ以上）を持つ。さらに2次性全般化強直間代発作を合併しても良い。

##### (2) 検査所見

- a. 脳波：覚醒時は中心・中側頭部優位の一側性棘波や、両側同期性広汎性棘徐波複合がみられ、睡眠時には両側同期性広汎性棘徐波複合がきわめて増え、ほぼ連続して出現する。
- b. 画像：MRIで異常がない

【除外項目】（以下のうち1項目でもあれば除外する）

- Lennox-Gastaut 症候群
- Landau-Kleffner 症候群

#### 【参考項目】

- 病初期は中心側頭部に棘波を示す小児良性部分てんかん（benign partial epilepsy with centro-temporal spikes:BECT）に類似する場合あり。
- 偽性球麻痺（嚥下障害、流涎、構語障害、口部失行）が一過性におきることがある。
- 発達遅滞は合併しても良い。
- てんかん性陰性ミオクローヌスの存在
- カルバマゼピン投与での症状の悪化
- 睡眠時の棘徐波インデックス（占有率）は約50%以上。
- 脳磁図所見：ローランド溝やシルビウス裂周囲に棘波の磁場源が推定される。

診断基準 必須項目の(1)臨床症状と(2)検査所見を満たし、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 焦点性運動発作は存在するも、非定型欠伸発作、ミオクロニー失立発作、脱力発作の存在が不明な例
- ② 脳波所見において、睡眠時の棘徐波インデックスが50%未満、もしくは棘徐波複合の群発が非広汎性の例
- ③ 病期の中で発達遅滞が進行し、病期の終了とともに改善した例
- ④ 画像所見に異常を認める例
- ⑤ 除外項目の確認が困難なもの

#### 4. 小児悪性ローランド・シルビウスてんかん

Malignant Rolandic-sylvian epilepsy in children

概念 感覚もしくは運動発作が頻発し、睡眠時には脳波で中心・側頭部の局在性棘波の群発を認めるてんかん症候群の一型。

##### 【必須項目】

##### (1) 臨床症状

- a. 発作発現年齢：15 歳以下
- b. 発作型と頻度：感覚発作または焦点性運動発作。てんかん発作は睡眠中に多く、群発することがある。治療前の発作頻度は週に3回以上であり、手術以外の治療には抵抗性で、抗けいれん薬では発作が完全に抑制できない。
- c. 発作発現後に認知障害の併発もしくは悪化を認める。

##### (2) 検査所見

- a. 脳波：中心・側頭部の局在性棘波。睡眠時にはきわめて増加し、ほぼ持続的に連続して出現することもある。
- b. 画像：MRI で異常がない。

##### 【除外項目】（以下のうち1項目でもあれば除外する）

- 感覚発作や焦点性運動発作から始まらない複雑部分発作が主体
- 非定型欠神発作，ミオクロニー失立発作，脱力発作の併発
- 急性脳炎・急性脳症の既往
- 手術標本で脳腫瘍や血管病変の所見
- 持続性部分てんかん（epilepsia partialis continua: EPC）や Rasmussen 脳炎

##### 【参考項目】

- 二次性全般化全身強直間代けいれんの併発
- 脳磁図所見：ローランド溝やシルビウス裂周囲に棘波の磁場源推定
- 病巣切除標本で cortical dysplasia や gliosis の所見

**診断基準** 必須項目の(1)臨床症状と(2)検査所見を満たし、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 発作頻度が週に2回以下の例
- ② 睡眠時の棘波の群発が認められない例
- ③ 抗けいれん剤で発作が抑制された例
- ④ 認知障害が診られない例
- ⑤ 画像所見に異常を認める例
- ⑥ 除外項目の確認が困難なもの

添付資料) 診療科および階層別の一次調査回収率

## Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

分担研究課題：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

研究分担者 川村 孝（京都大学健康科学センター）

#### 研究要旨

傍シルビウス裂症候群に属する先天性/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、小児悪性ローランド・シルビウスてんかんの有病実態を把握するため、全国疫学調査を行った。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。抽出率の低い小規模施設で受療する患者がいたために推計患者数の信頼区間が広がった疾患もあった。

#### A. 研究目的

傍シルビウス裂症候群は、1993年のKuznieckyらの報告に端を発し、大脳外側に位置する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、構語障害や嚥下困難をきたし、てんかん発作、上肢優位の痙性麻痺、知能障害などを併発する難治性疾患である。病因として、遺伝子の異常、胎児期のサイトメガロ・ウイルス感染などが考えられている。

本症候群について国内外で症例報告はあるものの、疫学的な知見は今まで得られていなかった。本研究は、傍シルビウス裂症候群として包括される4つの疾患、すなわち「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」「小児悪性ローランド・シルビウスてんかん」に関して、患者数および基本的臨床像を明らかにするため、全国疫学調査を行った。今回はその一次調査による患者数の推計結果と調査が内包する問題点について報告する。

#### B. 研究方法

調査は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者 永井正規）による『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』（平成18年）に準拠して行われた。

調査対象の診療科は、小児科、神経小児科、神経内科、脳神経外科、およびリハビリテーション科の5診療科である。全国の病院リストから病床規模別に所定の割合（大学病院および特別階層病院：100%、500床以上：100%、400～499床：80%、300～399床：40%、200～299床：20%、100～199床：10%、99床以下：5%）で抽出し、調査対象施設とした。また特別階層として、療育センターや障害児施設、無床診療所など40施設を指定した。

診断基準はまだ確立していないため、4疾患のそれぞれについて一般的な臨床概念をもとに調査用の診断基準を設定した。疾患概念が専門医以外にはまだ普及していないため、調査対象機関の医師がイメージを掴めるよう、冒頭に「疾患概念」を2行程度でまとめ、その後に「必須項目」「除外項目」「参考項目」を列記し、最後に「診断基準」として「確診」および「疑診」の要件を記載した。

2012年の1月に、2011年1月1日～12月31日の期間に初診・再診で受診した確診および疑診の患者数を問う一次調査を行い、その調査で患者ありと返答した施設に対して基本的臨床像を訊ねる二次調査を施行した。回収した調査票の記載事項はコンピュータに入力され、解析に供された。

患者数の推計については、調査施設の抽出率や回収率を勘案して点推計と95%信頼区間の推計を行った。その際、二次調査で判明した疾患ごとの重複例や不適格例の割合を患者数推計に反映して補正を行った。信頼区間の下限値は、実際の報告数を下回ることがないように記載し、また有効数字は2桁とした。

《倫理面への配慮》 本研究は山形大学医学部倫理委員会の承認を得た。既存資料のみを用いた研究であるため、文部科学省・厚生労働省合同の『疫学

別のインフォームド・コンセントは得なかった。また、日本小児神経学会共同研究支援委員会の認定を受けた。

### C. 研究結果

#### 1) 回収状況

11994施設から3923施設(32.7%)を抽出し、20012年2月に依頼状や診断基準とともに調査票を送付した。そのうち2145施設(54.7%)から回答を得た。

表1. 傍シルビウス裂症候群全国疫学調査一次調査の発送・回収状況(診療科別)

診療科	施設数	抽出数	抽出率	回収数	回収率	報告患者数							
						BPS		WDS		ABPE		MRSE	
						確診	疑診	確診	疑診	確診	疑診	確診	疑診
小児科	2823	1006	35.6%	644	64.0%	26	6	3	15	50	27	7	8
神経小児科	26	26	100.0%	19	73.1%	21	3	5	0	2	1	0	1
神経内科	1919	795	41.4%	407	51.2%	4	0	1	1	1	2	0	0
脳神経外科	2358	944	40.0%	516	54.7%	5	1	1	0	1	0	1	0
リハビリテーション科	4868	1152	23.7%	559	48.5%	3	1	1	2	4	2	3	1
合計	11994	3923	32.7%	2145	54.7%	59	11	11	18	58	32	11	10

BPS: 先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群

WDS: 先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群)

ABPE: 非定型良性小児部分てんかん

MRSE: 小児悪性ローランド・シルビウスてんかん

表2. 傍シルビウス裂症候群全国疫学調査一次調査の発送・回収状況(施設階層別)

階層	施設数	抽出数	抽出率	回収数	回収率	報告患者数							
						BPS		WDS		ABPE		MRSE	
						確診	疑診	確診	疑診	確診	疑診	確診	疑診
大学病院	411	410	99.8%	269	65.6%	17	2	0	1	26	13	3	5
500床以上	1010	1009	99.9%	574	56.9%	8	1	2	6	9	4	2	2
400~499床	791	708	89.5%	389	54.9%	6	3	0	2	6	7	1	0
300~399床	1453	654	45.0%	345	52.8%	3	1	2	0	6	3	2	1
200~299床	1522	379	24.9%	197	52.0%	1	0	0	2	2	0	2	0
100~199床	3671	448	12.2%	224	50.0%	0	0	0	1	4	0	0	0
99床以下	3077	256	8.3%	108	42.2%	1	0	1	0	1	0	1	0
特別病院	59	59	100.0%	39	66.1%	23	4	6	6	4	5	0	2
合計	11994	3923	32.7%	2145	54.7%	59	11	11	18	58	32	11	10

BPS: 先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群

WDS: 先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群)

ABPE: 非定型良性小児部分てんかん

MRSE: 小児悪性ローランド・シルビウスてんかん

研究に関する倫理指針』(平成19年)に基づいて個

①先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群の確

診例 59 例、同疑診例 11 例、②先天性核上性球麻痺の確診例 11 例、同疑診例 18 例、③非定型良性小児部分てんかんの確診例 58 例、同疑診例 32 例、④小児悪性ローランド・シルビウスてんかんの確診例 11 例、同疑診例 10 例——が報告された。

対象診療科別の発送・回収状況を表 1 に示す。回収率は神経小児科の 73.1%や小児科の 64.0%が高く、その他の 3 診療科は 50%前後であった。報告患者数は神経小児科や小児科で大半を占めたが、非定型良性小児部分てんかんはリハビリテーション科でも散見された。

表 3. 傍シルビウス裂症候群推計患者数

疾患名	確／疑	推計患者数	95%信頼区間	
先天性／後天性両側性傍シルビウス裂症候群	確診	140	60	230
	疑診	19	11	29
先天性核上性球麻痺 (ウースター・ドロート症候群)	確診	36	11	110
	疑診	55	18	94
非定型良性小児部分てんかん	確診	210	100	320
	疑診	58	38	78
小児悪性ローランド・シルビウスてんかん	確診	75	11	160
	疑診	18	10	27

95%信頼区間の下限算定値が報告数を下回る場合は報告数とした。

病床規模別の発送・回収状況を表 2 に示す。回収率は大学病院の 65.6%から 99 床以下の 42.2%まで病床数が少なくなるほど回収率も低下した。大規模施設で報告患者数が多かったが、小規模施設で受療している患者もいた。

なお、回収率は、最初の締め切りで 37.4%であったが、リマインダーの送付後に 54.3%となり、最終的に 54.7%となった。

## 2) 推計患者数

推計患者数を表 3 に示す。①先天性／後天性両側性傍シルビウス裂症候群の確診例 140 例 (95%信頼区間 60~230 例)、同疑診例 19 例 (95%信頼区間 11~29 例)、②先天性核上性球麻痺の確診例 36 例 (95%信頼区間 11~110 例)、同疑診例 55 例 (95%信頼区間 18~94 例)、③非定型良性小児部分てんかんの確診例 210 例 (95%信頼区間 100~320 例)、同疑診例 58 例 (95%信頼区間 38~78 例)、④小児悪性ローラ

ンド・シルビウスてんかんの確診例 75 例 (95%信頼区間 11~160 例)、同疑診例 18 例 (95%信頼区間 10~27 例) と推計された。

なお、二次調査において、報告された先天性核上性球麻痺 17 例中の 1 例が診断基準に合致せず、不適格例と判断されたため、不適格率を 5.9%と算定し、一次調査結果に反映した。ただし、二次調査では確診・疑診の区別をしていないため、患者数の推計に当たっては一律に補正をおこなった。

## D. 考察

傍シルビウス裂症候群はきわめて稀であり、疾患概念も浸透しているとはいえない。そのため本調査では、診断基準において「このような患者さんはいませんか？」と、努めて臨床家にイメージしやすい形で問いかけ、該当症例の報告を求

めた。その結果、低くない回収率で当該 4 疾患の患者数の報告を受けることができた。

今回の調査ではリマインダーによって 17%の回収率の増加が得られた。臨床家にとっては回答する意思があっても多忙に紛れて忘れることがあり、再度の依頼で回答が促される。ただし、リマインダーの送付件数は初回の約 3 分の 2 程度もあり、郵送経費が問題となる。初回送達は宅配便によって費用を抑えたが、リマインダーは送付時期が年度末になったため、研究費の年度内処理の関係で切手貼付による郵送にせざるを得なかった。調査時期の再検討とともに、経理処理の柔軟性が望まれる。

回収率は病床規模が大きいほど高かった。大規模施設では専門家を確保しやすいため受療者が集積しやすいこと、公益性を自覚していること、などによると思われる。診療科別では本疾患の専門性に合致した診療科で高かったが、著しく低い診療科はなか

った。

報告患者数は全体に少なかったが、とりわけ先天性核上性球麻痺は確診より疑診の報告数が多く、また推計値が臨床上の実感に比べて少なく感じられた。この疾患が必ずしも医療機関で受療せず、学校や福祉施設で言語聴覚士による訓練を受けている可能性があることが推察された。そのため臨床像を把握するには医療機関外をも調査対象とすることが必要であり、今後、言語聴覚士の協力を得て病院外の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。

一般に難病は難治性であるがゆえに大病院に集積すると考えられており、全国疫学調査もそのことを前提に対象施設の抽出割合を設定している。しかし、近年は高い専門性を持って開業する医師も少なくなく、無床診療所等にも患者が通院している可能性がある。とりわけ、本疾患のように、高度な治療を要するというより、日常の世話が主体となる疾患では病床規模の大小は必ずしも受療動態を決める要因にはならないであろう。今後の調査対象施設の抽出方法を見直すことも考えられるが、当面は小規模ながら受療が予想される施設を特定階層として積極的に調査対象とすることで十分対応できるものと思われる。

他の疾患の調査と同様、本調査には回答施設の偏りが否定できない。特に本疾患のような稀発性の疾患では患者が受療している施設から積極的な回答が寄せられる傾向がある。回収率が6割に満たないため、回答施設と未回答施設の受療率を同程度とする

仮定のもとに行った推計は過大評価している可能性がある。

患者数の推計に当たって、下限値が実際の報告数を下回る事態が発生した。これは、抽出率が低い小規模施設からも受療患者が報告されたために信頼区間が広くなり、また患者数の少ない疾患では推計におけるモデル適合性がよくなかったためと思われる。この点については、推計方法を再検討する必要がある。なお、今回は、信頼区間の下限値が実際の報告数を下回ることがないように修正を加えた。

## E. 結論

確立した方法により、傍シルビウス裂症候群4疾患について全国疫学調査を行い、患者数を推計した。その結果、当初の予測通り、きわめて揮発性の疾患であることが確認された。ひきつづき、二次調査で得られた情報をもとに基本的臨床像を明らかにする。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

川村 孝. 傍シルビウス裂症候群全国疫学調査：一次調査結果と問題点. 平成 25 年 3 月 19 日 難病疫学研究会（東京）.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。



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）  
分担研究報告書

分担研究課題：傍シルビウス裂症候群における臨床的特徴

研究分担者 鳥巢 浩幸 九州大学病院総合周産期母子医療センター 診療講師

研究要旨：2011年に全国の小児科、小児神経科、神経内科、脳神経外科、リハビリテーション科を標榜する病院を受診した傍シルビウス裂症候群患者の調査を行い、我が国での患者数を158.7(65.8-251.6)人と推定した。37例（男23女14）の詳細な調査では、34例で背景疾患が不明であったが、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例に認めた。傍シルビウス裂症候群患者は、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。幼児期以降発症例では、運動障害や知的障害が軽度である傾向が示され、“口腔機能の障害を意識せず、てんかんで思春期や成人期に発症する”未診断軽症患者の存在が示唆された。

A. 研究目的

傍シルビウス裂症候群は、新生児期から成人期において発症する、大脳シルビウス裂周囲の先天的または後天的皮質異常に起因する、摂食・嚥下・構音障害などの口腔機能の障害やてんかん発作を主症状とする症候群である。我々は、同症候群の疫学的特徴や詳細な臨床像を明らかにするため、全国調査の結果を解析した。

B. 研究方法

【対象】2011年1月1日～2011年12月31日に全国の小児科、小児神経科、神経内科、脳神経外科、リハビリテーション科を標榜する病院を受診した傍シルビウス裂症候群患者【調査医療機関】病床数で層化し、無作為に抽出した、上記診療科を標榜する病院に患者集積が高い特別階層病院を加えた、3,947機関【一次調査（患者数調査）】当研究班で作成した診断基準をもとに、調査票を用いて患者数を調査した。【二次調査（症例調査）】

一次調査で「患者あり」と回答した医療機関に調査票を送付し、個々の対象の「背景、発症時の症状、現在の症状、検査所見、治療・介入」について調査を実施した。

C. 研究結果

A. 一次調査

総回収率 54.7%（小児科 64.0% 神経小児科 73.1% 神経内科 51.2% 脳神経外科 54.7% リハビリテーション科 48.5%）

傍シルビウス裂症候群患者 59例（小児科 26例、小児神経科 21例、神経内科 3例、脳神経外科 5例、リハビリテーション科 4例）が集積され、我が国の同疾患の患者数は158.7(65.8-251.6)人と推定された。（診療科別推定：小児科 38.7人、小児神経科 28.2人、神経内科 8.3人、脳神経外科 11.7人、リハビリテーション科 71.8人）

B. 二次調査

二次調査では37例（男23女14）が集積された。2013年1月1日を基準とした年齢は、20歳未満が33例（男22女11）であり、20歳

未満の患者平均年齢は9.1±5.5歳であった。

<患者背景>

家族歴：なし33例、あり1例、不明3例。

胎生期：異常なし20例、感染3例、放射線暴露0例、妊娠中毒症1例、胎児仮死1例、その他7例、不明/未回答5例（重複なし）。

周産期：満期産27例、早産3例、過期産1例、不明/未回答6例。新生児仮死を5例（3例は早産児）に認めた。サイトメガロウイルス（CMV）感染に関する検査を実施したものは8例であり、その内1例がDNA検査で先天性CMV感染と診断された。先天奇形の合併を11例に認め、特異顔貌3例、内反足2例、関節拘縮3例（重複有り）であった。新生児期以降に脳障害を受けた患者はいなかった。

<発症時の症状>

新生児期発症9例、乳児期発症20例、

幼児期以降発症7例、未回答1例

○新生児期発症例：

哺乳嚥下障害4例、てんかん発作4例、  
無呼吸1例

○乳児期発症例：

運動発達遅滞17例、言語発達遅滞7例、  
摂食嚥下障害6例、てんかん発作6例

○幼児期発症例：

てんかん発作4例、摂食嚥下障害1例、  
言語発達遅滞1例

○言語発達遅滞の特徴：

表出性遅滞5例、理解性遅滞2例

○てんかん発作の発作型：

焦点性運動発作5例、他の部分発作4例、  
非定型欠神発作2例、強直間代発作1例

<現在の症状>

新生児期2例、乳児期8例、

幼児期以降27例

○新生児症例：

哺乳嚥下障害2例

○乳児期症例：

摂食嚥下障害7例、構音障害6例、  
運動機能障害8例（歩行可能4例、

独座可能2例、寝たきり2例）、

言語発達遅滞6例（表出・理解5例、  
表出1例）、

知的障害7例（境界1例、軽度1例、  
中等度3例、重度1例）、

てんかん0例

○幼児期以降例：

脳性まひ11例、精神遅滞22例、難聴3例、  
広汎性発達障害1例、

注意欠陥多動性障害1例、

摂食嚥下障害15例、構音障害21例、

運動機能障害19例（歩行可10例、独座可  
能4例、寝返り可能2例、寝たきり3例）、

不随意運動3例（ジストニア2例、ミオク  
ローヌス1例）、

微細運動障害10例、

言語発達遅滞13例（表出・理解5例、  
表出6例、理解2例）、

知的障害23例（境界2例、軽度7例、  
中等度6例、重度4例、最重度3例、  
不明3例）、

てんかん15例

○てんかん発作の発作型：

焦点性運動発作6例、他の部分発作9例、  
脱力発作3例、非定型欠神発作1例、  
強直発作2例、強直間代発作1例

<検査結果>

血液検査（血算，生化学）：異常なし33例

染色体検査（17例で実施）：異常あり2例

脳波：背景活動（異常なし21例、異常あ  
り9例）、てんかん性異常波（なし17例、  
あり16例）、

脳磁図（3例中2例で異常あり）

頭部画像検査：異常ありCT7例、MRI34例

病変：片側3例（全て右側）、

両側33例（左右対称19例、非対称14例）

形成異常の範囲：シルビウス裂限局19例、  
前頭葉12例、頭頂葉11例、側頭葉13例、  
後頭葉3例

性状：多小脳回27例、厚脳回13例、

裂脳症 7 例、側脳室拡大 3 例、白質の信号異常 3 例、石灰化、萎縮、梗塞巣 各 1 例  
脳 SPECT (7 例) 異常信号：片側 1 例 (左側)、両側 4 例 (左右対称 2 例、非対称 2 例)

異常信号の範囲：シルビウス裂限局 3 例、前頭葉 3 例、頭頂葉 4 例、側頭葉 4 例、後頭葉 1 例

<治療等>

○薬物療法：

抗てんかん薬 18 例、向精神薬 1 例、筋弛緩薬 1 例 (重複有り)

○手術：

9 例 (整形外科 5 例 脳外科 2 例  
心臓外科 1 例 気管切開 1)

○療育・リハビリテーション：29 例

理学療法 21 例、作業療法 18 例、言語療法 15 例、心理療法 5 例 (重複有り)

○特別支援教育：21 例 (支援学校 13 例  
支援学級 5 例)

<特徴的な症例>

## 1 染色体異常

【症例 1】家族歴あり。胎児期異常なし。満期産で仮死なく出生したが、出生体重が 2500g 以下で合併奇形を認め、新生児期より筋緊張の低下と哺乳障害を認めた。頭部 MRI で非対称の多小脳回、大脳白質の信号異常を認めた。

【症例 2】家族歴なし。胎児期異常なし。満期産で仮死なく出生。出生体重と頭囲は正常範囲。特異顔貌有り。1 か月で哺乳障害を認め、4 歳時、摂食障害、構音障害、下肢の痙性麻痺を認め、中等度の知的障害を合併。片側のシルビウス裂周囲と側頭葉に多小脳回を認めた。

## 2 先天性 CMV 感染

満期産で仮死なく出生。出生体重は 2500g 以上で、合併奇形はなかったが、頭囲 31cm。4 か月時に粗大運動の遅滞を認めた。2 歳時に摂食嚥下障害、上下肢の痙性麻痺 (独座不能)、

表出性の言語遅滞を認めた。頭部 MRI で両側非対称にシルビウス裂周囲および前頭葉と側頭葉に多小脳回、側脳室拡大、大脳白質の信号異常を認めた。

## D. 考察

本調査の結果にもとに、我が国の傍シルビウス裂症候群患者数は 158.7 (65.8-251.6) 人と推定された。一次調査の回収率は、診療科間に明らかな相違を認めなかったが、推定患者数では偏りを認め、多くの傍シルビウス裂症候群患者がリハビリテーション科を受診していることが示された。

二次調査で集積された傍シルビウス症候群患者の大部分は孤発例であったが、染色体異常に起因すると考えられる、家族歴を有する 1 例 (前述) を認めた。この症例は、新生児期より症状を認め、複数の合併奇形を有し、際立つ臨床的特徴を有していた。1p36 や 22q11.2 欠失などの染色体微細欠失症候群では大脳皮質形成異常の合併が知られており、身体的特徴を有する症例の場合、病因として染色体異常を挙げる必要がある。

集積症例では、胎児期に何らかの事象を約 3 分の 1 の症例に認め、母体感染を 3 例に認めた。本調査での先天性 CMV 感染例は 1 例であったが、CMV 感染の検討は 8 例にとどまっていた。先天性 CMV 感染例には、胎児期・周産期に明らかな異常を認めず、診断が困難な症例があることから、CMV 感染未検討例の中には先天性 CMV 例が潜んでいる可能性がある。集積症例 (前述) のように出生時に小頭を認め、頭部 MRI で側脳室拡大や大脳白質異常を認める症例では、ガスリー濾紙や臍帯を用いた DNA 検査が考慮される。

傍シルビウス裂症候群の症候を調査時幼児期以降の 27 症例で検討すると、構音障害 (78%)、摂食嚥下障害 (56%) を呈することに加え、運動機能障害 (70%) と精神遅滞 (81%) を高率に合併していることが示された。特に歩行不可能な患者は 9 例 (33%)、中等度・重度の精神遅滞患者は 13 例 (48%) であり、重度障害の合併例の存在が示された。てんかんの合併は 15 例 (56%) に認められた。

傍シルビウス裂症候群を発症時期で分類すると、新生児期発症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、幼児期以降の発症例ではてんかん発作で発症することが多いことが明らかになった。頭部MRIでは、新生児期発症例で病変が左右対称でシルビウス裂に限局する割合が高いのに対し、乳児期発症例は非対称例が多く、シルビウス裂限局例は少なかった。調査時の症状では、新生児・乳児期発症例で運動障害を高率に認めたが、幼児期以降発症例は低かった。知的障害の割合は3群に相違はなかったが、幼児期以降の発症例は軽度であった。てんかん発作を示す割合は、幼児期以降発症例が高かった。

今回の調査において、二次調査の解析対象は小児が多数を占めていたが、傍シルビウス裂症候群は、一般的に“乳幼児期に気付かれ、進行性の疾患ではない”と考えられることから、本調査結果は、基本的に我が国の同疾患患者の臨床像を反映すると考えられる。ただし、“口腔機能の症状を意識せず、てんかんで思春期や成人期に発症する”患者の存在は否定できないことから、今後さらなる検討が必要と考えられる。

## E. 結論

2011年に傍シルビウス裂症候群患者の全国調査を行い、同疾患患者37例(男23女14)の臨床情報を集積した。我が国の同症候群の推定患者数は158.7(65.8-251.6)人であり、ほとんどの患者で背景疾患が不明であった。同症候群患者は、構音障害、摂食嚥下障害に加え、運動機能障害と精神遅滞を高率に合併し、約半数にてんかんの合併を認めた。幼児期以降の発症例ではてんかん発作で発症し、運動障害や知的障害が軽度である傾向が示されたことから、未診断軽症例の存在が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.

2. 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* 35: 441-4, 2013.
3. Sanefuji M, Torisu H, Kira R, Yamashita H, Ejima K, Shigeto H, Takada Y, Yoshida K, Hara T. A case of childhood stiff-person syndrome with striatal lesions: A possible entity distinct from the classical adult form. *Brain Dev.* in press
4. 鳥巢浩幸: 特集 クローズアップ 脳炎・脳症・髄膜炎: 多発性硬化症 小児内科 45 巻 402-6, 2013.
5. 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

### 2. 学会発表

1. 鳥巢浩幸, 李守永, 山口結, 石崎義人, 實藤雅文, 酒井康成, 原寿郎: 急性中枢神経症状を呈する発熱小児における急性脳症の判別. 第54回日本小児神経学会総会 2012. 5. 17-19 札幌.
2. 鳥巢浩幸, 金城唯宗, 石崎義人, 實藤雅文, 酒井康成, 村上信哉, 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.
3. 鳥巢浩幸, 李守永, 賀来典之, 實藤雅文, 石崎義人, 酒井康成, 馬場晴久, 原寿郎: 有熱時けいれん・意識障害を呈する小児における急性脳症の判別に関する検討. 第17回日本神経感染症学会総会 2012. 10. 19-20 京都

## 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

分担研究課題：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

研究分担者 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

研究要旨：傍シルビウス裂症候群に含まれる Congenital Bilateral perisylvian syndrome（以下 CBPS）および Worster-Drought's syndrome（以下 WDS）の臨床像を詳細に調査し、全国疫学調査の三次調査における課題を検討した。三施設を対象として症例を抽出し、臨床症状および検査所見の詳細を検討した。CBPS 症例 3 名、WDS 症例 3 名が対象となった。主症状である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。全施設において画像検査は CBPS と WDS の鑑別に用いられていた。今回の調査対象には未診断のまま約 50 年療育指導を受けていた症例が存在していた。CBPS は画像で確定診断に至るものの WDS は症候診断のみであることから、未診断の WDS 症例が少なからず潜在していることが示唆された。

#### A. 研究目的

傍シルビウス裂症候群の実態調査に関して、一次調査ならびに二次調査が終了し、現在その解析を進めている。続く三次調査では、症例一例ずつの症候及び検査所見を詳細に検討する予定である。三次調査に向けて、傍シルビウス裂症候群のうち、Congenital Bilateral perisylvian syndrome（以下 CBPS）および Worster-Drought's syndrome（以下 WDS）を疾患対象として下記の研究を行った。

研究 1. 三 CBPS および WDS の症例について臨床像、検査所見を精査し、三次調査における課題を検討することを目的とした。

研究 2. 研究 1. により WDS の確定診断が困難である可能性が示唆された。潜在する WDS 有症数を捕捉するため、言語療法士を対象とした調査を実施することを目的とした。

#### B. 研究方法

研究 1. 療育機能のある三つの病院において診断された CBPS および WDS 症例を対象とし、各症例における臨床症状、血液検査、画像検査、電気生理学的検査に関するカルテ調査を実施した。

研究 2. WDS の潜在しうる関係領域の抽出を行い、WDS 有症数を捕捉するための検討を行った。

研究 1 により特殊教育や言語聴覚士による療育を利用している可能性が予測されたことから、S 県の特別支援学級および通級指導教室において言語障害クラスのある小・中学校 3 か所の教諭に聞き取りを行った。療育機関については、言語聴覚士を対象とした質問紙について検討した。

（倫理面への配慮）

「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析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、アンケート調査、疫学、臨床研究、ヒトゲノム・遺伝子解析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）。

#### C. 研究結果

研究 1. 対象となった CBPS 症例は 3 名（男：女=1：2、年齢 9 歳 10 か月～34 歳 3 か月）、WDS 症例は 3 名（男：女=2：1、年齢 1 歳 3 か月～58 歳 7 か月）であった。臨床症状として、偽性球麻痺と構音障害の両方が確認された症例は CBPS 2 名、WDS 3 名であった。WDS 症例においてより症状が重篤であり、全例が乳児期から症状を呈し、現在に

至るまで有意語を獲得していなかった。CBPS 症例全例が運動発達および運動面における神経学的異常所見を認めていなかったが、WDS 症例は 2 例に微細運動拙劣を認めた（1 例は低年齢のため評価不能）。知的発達は CBPS、WDS とも重度精神遅滞から正常範囲内まで様々であった。CBPS 症例は全例にてんかんを合併し、抗痙攣薬にて加療されていた。WDS 症例は 3 名ともてんかんの合併はなかった。そのほかの合併症として、CBPS1 名に成長ホルモン分泌不全、WDS1 名に広汎性発達障害、別の 1 名に胃食道逆流現象を認めた。WDS のうち 1 例は症状出現が乳児期であったに関わらず詳細な評価はなされておらず、対症療法としての療育訓練が継続されていた。57 歳時点で、傍シルビウス裂症候群の知識のある医師により詳細な診察を受け確定診断に至っていた。

検査所見については、血液検査（血液一般、生化学、染色体検査、代謝スクリーニング検査）について結果を確認できた CBPS3 名、WDS1 名については異常所見を認めなかった。画像検査は全例に施行されており、CBPS と WDS の鑑別に用いられていた。ただし、低年齢で撮像された症例に関しては年齢的に皮髄境界が不明瞭であり、皮質所見の同定が困難であった。電気生理学的検査所見（脳幹誘発電位）を確認できた CBPS3 名、WDS2 名のうち、WDS1 名は Blink reflex において R2、R2' の形成を認めず、橋における機能障害が示唆された。

研究 2. 聞き取りを行った特別支援学級および通級指導教室において WDS とと思われる児童・生徒はいなかった。

療育機関における言語聴覚士を対象とした質問紙について、調査項目を他の班員と検討した。内容は記入者によるチェックと患者保護者へのインタビューに分け、診断名は問わず除外診断を確認するように促すこととした。疫学調査（二次調査・実態調査）で使用した質問紙を元にして質問項目を整理して質問紙を作成した。

#### D. 考察

研究 1. CBPS および WDS の臨床所見に関する詳細を精査することにより、それぞれの特徴を見出すことができた。臨床現場における画像検査の普及により、CBPS の診断は比較的早期に可能となっている。CBPS 症例はけいれん発作が主訴となることが多く、難治な経過をたどる場合もあることから、三次調査で症例の臨床症状を整理するとともに有効であった抗てんかん薬を一覧にし、医療現場に還元することが必要と考え

られた。一方、WDS は症候診断のみであるため、確定診断が困難である可能性が示唆された。また、定義として脳幹障害は合併しないこととしているが、今回の対象症例には臨床所見や電気生理学的検査によって脳幹障害が示唆される症例が含まれていた。疾患の呈する症候は幅が広いと考えられ、三次調査を通して疾患スペクトラムの幅を提案することが必要と考えられた。また、症候評価はなされていたものの診断に至らなかった症例からは疾患の存在が十分に知られていないことが示唆された。本研究活動を通して十分な啓発・広報活動を行い、正しい診断と介入に結びつける必要があると考えられた。

研究 2. 特別支援教育領域での予備的調査では WDS 症例の捕捉はできなかった。研究 1 で明らかにした通り WDS が明確な偽性球麻痺と構音障害を呈することから、症例への介入は療育機関でなされていることが推測された。今後の言語聴覚士を対象とした調査を通してこの予測を裏付け、潜在症例が多いと予測される WDS について真の有病率を把握するための歩を進めたい。

#### E. 結論

CBPS と WDS において、主症状の重症度、合併症の違いが認められた。画像検査により CBPS は確定診断に至る一方、WDS は症候診断のみである。今回、未診断の WDS 症例が少なからず潜在していることが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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)  
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)

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.

2. 学会等での講演、発表  
講演

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

3. その他

なし

なし

2. 実用新案登録

## Worster-Drought 症候群の診断基準に関する研究

研究分担者 荒井 洋 社会医療法人大道会森之宮病院 小児神経科部長

研究要旨： Worster-Drought 症候群（先天性核上性球麻痺）の診断基準の妥当性を検討した。責任病巣の候補を絞り、神経画像診断の方法を検討した。

### A. 研究目的

脳幹機能障害を主体とする脳性麻痺は比較的少数ではあるが、他の病型とは異なる特徴を持ち、その発症頻度は不明で、原因が明らかでないことも多い。大きく球麻痺と核上性麻痺（偽性球麻痺）とに分けられ、後者は Worster-Drought 症候群（WDS）と呼ばれてきたが、その概念、診断基準は曖昧であり、疫学研究および原因の特定が困難であった。

昨年度は文献解析から診断基準を作成したが、両側シルビウス裂周囲の異常を有さない WDS と先天性球麻痺との区別が臨床的に困難であったため、症例数を増やして臨床像を検討するとともに、文献から神経画像診断の可能性を検討した。

### B. 研究方法

昨年度報告した3例に近畿圏から紹介された3例の WDS を加えた計6例の脳神経所見、口腔・言語機能、合併症をカルテから後方視的に検討した。

神経画像による鑑別診断の可能性を探るため、PubMed を用いて後天性の WDS に相当する Foix-Chavany-Marie 症候群（FCMS）の責任病巣に関する文献を検索し、解析した。

（倫理面への配慮）

症例の臨床情報は個人情報を含まない形でカルテから後方視的に収集した。

### C. 研究結果

6例の WDS において、舌提出障害を3例に、他の脳神経障害を2例に認めた。3例に乳児期の嚥下障害があった。重度構音障害を3例に、子音のみの構音障害を3例に認めた。3例で文章レベルの発話が可能であった。発達遅滞は軽度4例、中等度2例で、2例に自閉症を合併した。小顎症を2例に、先天性関節拘縮を2例に、

瘻性麻痺を4例に認めた。てんかんの合併はなかった。2例では乳児期の舌線維束攣縮の存在が否定できなかった。1.5T の MRI を用いた神経画像ではいずれも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。

Cotani, Schotten らのグループはサルとヒトとで前頭葉の各部位を連絡する短い伝達路を MR tractography を用いて同定した（Cortex, 2012）。その中で見出された frontal aslant tract は同側の補足運動野と Broca 野とを連絡しており、その外科的な離断によって FCMS を生じることが Martino によって報告された（J Neurosurg, 2012）。

### D. 考察

WDS の臨床所見は多様で不均一であり、それらを一元的に説明する責任病巣の同定は困難である。また、舌線維束攣縮核上性麻痺と球麻痺とを臨床現場で簡明に区別する方法は確立できなかった。

2012年に同定された frontal aslant tract は WDS の病態を説明する上でも有力な検討項目と考えられた。

### E. 結論

診断と病態解明の両面から神経画像診断法の確立が望まれる。

今後、WDS 症例において MR tractography による frontal aslant tract の描出を試み、診断的価値を評価する予定である。



まとめ

研究方法

- ① 症例数を増やして Worster-Drought 症候群の診断基準の有用性を検討した。
- ② 神経画像診断の可能性について文献的検索から検討した。

研究成果

- ③ WDS と先天性球麻痺の臨床像には重なりが大きく、診断基準に含めた舌線維束攣縮の有無だけでは明確に鑑別することが困難であり、神経画像診断法の開発が必要と考えられた。

- ④ 2012 年に同定された frontal aslant tract は責任病巣として今後検討する価値があり、MR tractgraphy を用いた診断の可能性が示唆された。

一般演題発表

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）

## 非定型良性小児部分てんかんに関する研究

研究分担者 白石 秀明 北海道大学病院小児科

研究要旨：脳磁図を用いて、非定型良性小児部分てんかん症例における、てんかん原性焦点の電流源を検討すると、両側・あるいは片側性の傍シルビウス裂・ローランド溝周辺に位置し、本疾患の診断確定に有用であった。

### A. 研究目的

非定型良性小児部分てんかん (Atypical benign partial epilepsy: ABPE) 症例において、診断確定のため、あるいは、その病因を検討するために、脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) を用いて、てんかん性突発波の電流源、発現様式を検討した。

### B. 研究方法

国内外4施設に通院、加療を行っている、ABPE18症例（1.3～8.8歳：平均2.9歳）において、MEG所見を検討した。検討症例において、日常発作の種類、抗てんかん薬治療の経過を、併せて検討した。（倫理面への配慮）

検査を行う患者さんには、診断治療の一環として検査を施行する旨、説明同意を得た。

### C. 研究結果

MEGにおいて、ローランド溝・シルビウス裂周辺に位置した症例が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例で認められたが、ethosuximide (ESM) の投与によって抑制された。

### D. 考察

ABPE症例におけるMEG所見は、この疾患の発症起源がローランド溝・シルビウス裂周辺に存在することを示していた。多くの症例で、非定型欠神発作を持ち、ESMの投与によって抑制されることから、Thalamo-cortical epileptic networkがこの疾患に関与している可能性を示唆した。

### E. 結論

ABPEはMEGにより明確に診断され、同疾患の治療方針決定に有用であった。特に、ESMの使用により、多くの症例において寛解が得られており、診断治療への橋渡しが可能であった。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H. Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. Brain Dev (in press)

#### 2. 学会発表

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)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
予定していない。

分担研究課題：悪性ローランド・シルビウスてんかんに関する研究

研究分担者 遠山 潤 国立病院機構西新潟中央病院 小児科医長

研究要旨：悪性ローランド・シルビウスてんかんの診断基準に基づき、症例の集積をおこなった。さらに、その診断基準に合致する症例について症状治療などの疾患の特徴につき検討した。

A. 研究目的

悪性ローランド・シルビウスてんかん (Malignant rolandic sylvius epilepsy: MRSE) は、Otsubo らが提唱したてんかん症候群の一型である。特徴的な症状と治療を必要とするが、本邦での認知度は低く、報告もほとんどみられない。悪性シルビウス・ローランドてんかんの、本邦における頻度、治療経過などを検討するために、作成した診断基準に基づいた症例の集積をおこない、その特徴について検討した。

B. 研究方法

Otsubo らの報告 (Neurology 2001) に基づき、作成した MRSE の診断基準としては、

・必須項目

発作発現年齢：15歳以下の小児期。

発作型と頻度：感覚発作または運動発作のいずれか一方または両方を持つ。2次性全般化全身強直間代けいれんを合併しても良い。

てんかん発作は睡眠中に多く、また群発あり。

治療前の発作頻度はきわめて多く（週に3回以上）、毎日みられる場合もある。

脳波所見：中心・側頭部の局在性棘波。睡眠時にはきわめて増加し、ほぼ持続的に連続して出現することもある。

画像所見：MRI で異常がない。

治療：抗てんかん薬治療に抵抗性で抗けいれん薬では発作が抑制できない。

認知障害の合併。

・参考項目

脳磁図所見：ローランド溝やシルビウス裂周囲に棘波の磁場源推定。

病巣標本で cortical dysplasia や gliosis の所見であった。

この基準に合致する症例について、層化無作為抽出による全国調査をおこなった。その調査結果

に基づきさらに二次調査をおこない、結果について、疾患頻度、臨床症状、てんかん発作、検査所見などについて検討をおこなう。

（倫理面への配慮）

今回の研究は、臨床情報を後方視的に確認するもので、研究発表は匿名化でおこなう。

C. 研究結果

1) 疾患の頻度

今回の診断基準に基づいた一次調査での報告例において、MRSE の確診例は11例、疑診例は10例であった。報告のあった病院を階層別に補正し推計患者を算出したところ、MRSE の推計患者数は、確診例75例（信頼区間0-160）、疑診例18例（信頼区間8-27）となった。2次調査では5例の回答があった。

2) 臨床症状

今回回答があった5例の内訳は、男児3例、女児2例であった。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。

てんかん発作としては、全例が焦点性運動発作で発症していた。経過中に1例で非定型欠神発作、2例で2次性全般化発作、1例で焦点性感覚発作を合併した。発作頻度は全例、日単位であった。

球麻痺症状としては、流涎、えん下障害はみられなかったが、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。

3) 検査所見

脳波所見では、左中心側頭部棘波が1例、右中心側頭部棘波が1例、両側中心側頭部棘波が1例、左前頭部棘波が1例、両側側頭部棘波が1例であった。

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 では5例とも正常であった。

脳血流検査 (single-photon emission computed

tomography : SPECT) は 3 例で施行され, 3 例とも異常所見がみられた. 脳代謝検査 (positron emission tomography: PET) は 1 例で施行され, 異常所見がみられた.

病理学的検査は 1 例で施行され, gliosis の所見であった.

#### D. 考察

今回の検討において, 全国調査での MRSE 報告例は, 確診例 11 例, 疑診例 10 例と, かなり稀ではあるが, 存在することが判明した. 推計患者が確診例 75 例であることと比較すると, 疾患の認知度が低いことが関与している可能性もあり, 今後さらに周知する必要がある.

てんかん発作は, 全例が日単位と頻回の焦点性発作で, 他に 2 次性全般化発作や焦点性間感覚発作, 非定型欠神発作も合併することがわかった. また, 2 例で構音障害がみられ, 発達面にも影響することが判明した.

頭部 MRI では異常所見がないにもかかわらず, SPECT や PET が施行された全例で, 異常所見がみられた. これは MRI では描出されないてんかん原性がかかなり強くみられることが示唆される. 1 例で, 病例学的検査がおこなわれ gliosis の所見であった. 本症では皮質形成異常症とは違ったてんかん原性病変がある可能性が考えられる. 薬物療法で奏功しない場合は, 外科的な治療法も考慮する必要があると思われた.

今回の調査では, MRSE に対する 2 次調査の回収率が悪いので, 今後はさらに調査を進める必要があると思われた.

#### E. 結論

MRSE は本邦にも存在する. 早期診断, 適切な治療のためにも本疾患のさらなる周知が必要である.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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.

2) 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.

3) 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.

#### 2. 学会発表

1) *MECP2*領域の微細欠失によるCongenital variant Rett症候群

遠山 潤, 大橋 伯, 小林 悠, 赤坂紀幸  
第 36 回日本小児遺伝学会総会 久留米

2) Mosaic duplication of *FOXG1* may cause West syndrome.

Jun Tohyama, Toshiyuki Yamamoto, Kana Hosoki, Noriyuki Akasaka, Tsukasa Ohashi, Yu Kobayashi, Shinji Saitoh.

第 29 回国際小児神経学会総会 ブリスベン

3) mtDNA T9176C 変異のみられた, 遅発型 Leigh 脳症の 2 例.

遠山 潤, 赤坂紀幸, 大橋 伯, 小林 悠, 大野武, 西野一三, 後藤雄一.

第 54 回日本先天代謝異常学会総会 岐阜

4) 悪性ローランド・シルビウスてんかんの 1 例  
大野 武, 小林 悠, 大橋 伯, 赤坂紀幸, 遠山 潤, 村上博淳, 増田 浩, 亀山茂樹, 清水 宏. 柿田明美.

第 46 回日本てんかん学会総会 東京

#### 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.