

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

疾患概念

画像上シルビウス裂周辺の構造異常を伴わず、先天性に構音障害や嚥下障害など偽性球麻痺を示す。症状の経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。

(元来、先天性核上性(偽性)球麻痺全体を指す症候群名であったが、その中で画像所見から先天性傍シルビウス裂症候群が明確に区別されるため、それ以外を指す症候群名と規定した。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の運動障害である)

診断必須所見

嚥下障害と構音障害の偽性球麻痺症状を呈する。嚥下障害は、年齢不相応の流涎、食事時間の延長から経管栄養まで程度に幅がある。構音障害も、声が鼻に抜ける開鼻声からタ行(歯茎音)やパ行(唇音)が発音しづらいもの、発語が認められないものまで程度に幅がある。頭部MRIまたはCTにてシルビウス裂周辺に異常を認めない。

診断参考所見

偽性球麻痺以外に、胃食道逆流症、誤嚥、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、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、自閉症、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常など、様々な症状を伴うことがある。四肢麻痺はあっても軽度で、3歳以上では歩ける程度である。

除外基準

下位ニューロンもしくは筋疾患による球麻痺(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口腔機能異常(舌小帯短縮、粘膜下口蓋裂など)。

確診例と疑診例の診断基準

確診例：診断必須所見(偽性球麻痺と画像所見の両者)を認め、除外基準を満たす症例

疑診例：1. 過去に偽性球麻痺はあったが、現在症状が改善し消失した例。2. 嚥下障害や構音障害が、偽性球麻痺か併発障害(重度の知的障害や四肢麻痺)の二次障害か区別が難しい例。3. シルビウス裂周囲の画像所見が確認できない例。4. 除外基準の確認が困難な例

3. 非定型良性小児部分てんかん

Atypical Benign Partial Epilepsy of Childhood

疾患概念

焦点性運動発作と全般発作を併せ持ち、睡眠時脳波で広汎性棘徐波複合の群発・連続を認めるてんかん症候群である。

診断必須所見

(1)臨床症状として、発作の発現年齢は15歳以下である。発作型は、初期は焦点性運動発作を持ち、その後、全経過中に、非定型欠神発作、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)検査所見として、脳波は、覚醒時に中心・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。画像では脳MRIに異常を認めない

除外基準

Lennox-Gastaut 症候群と Landau-Kleffner 症候群を除く

確診例と疑診例の診断基準

確診例：診断必須所見の(1)臨床症状と(2)検査所見を満たし、除外基準をみたす場合を「確診」とする。

疑診例：1. 焦点性運動発作は存在するも、非定型欠神発作、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. 除外基準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

疾患概念

感覚もしくは運動発作が頻発するてんかん症候群の一型。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。中心側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん（ローランドてんかん）と異なり基本的に薬物治療には抵抗性である。疾患の名称は脳磁図検査で脳波がローランド溝やシルビウス溝に局在することによる。

診断必須所見

15歳以下の小児期発症で、治療開始前は感覚発作または焦点性運動発作が週に3回以上みられる。てんかん発作は睡眠中に多く、群発することがある。頭部MRIもしくはCTでは異常所見が見られない。脳波検査では中心・側頭部の局在性棘波がみられ、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。発作発症後に認知障害の併発や悪化がみられる。

診断参考所見

1. 感覚発作や焦点性運動発作にくわえて、二次性全般化全身強直間代けいれんの併発。
2. 脳磁図検査でローランド溝やシルビウス裂周囲に棘波の磁場源推定。
3. 手術治療以外の薬物治療には抵抗性。
4. 手術標本でグリオーススや限局性皮質形成異常の所見。

除外基準

1. 以下の発作型が併発する場合除外する。
 - ・ 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。
 - ・ 非定型欠神発作
 - ・ ミオクロニー脱力発作や脱力発作
2. 急性脳炎・急性脳症の既往がある場合除外する
3. 持続性部分てんかん (epilepsia partialis continua: EPC) や Rasmussen 脳炎の場合除外する
4. 手術標本で脳腫瘍や血管病変の所見が見られる場合除外する。

確診例と疑診例の診断基準

確診例：診断必須所見（発症年齢，発作所見，発作回数，検査所見のすべて）を認め，除外基準を満たす症例

疑診例：1. 発作回数が週3回未満の例。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. 認知障害の併発や悪化が見られない例。5. 画像異常が見られた例。6. 除外基準の発作型の確認が困難な例

5.ランドー・クレフナー症候群

Landau-Kleffner syndrome

疾患概念

幼児期から学童期にかけて聴覚失認が出現し、覚醒時に散発性棘波、睡眠時に広汎性の棘波・棘徐波を認め、しばしば持続性である。

診断必須所見

(1) 臨床症状

- a. 発症年齢：幼児期から学童期
- b. 聴覚言語症状：失語症(主として感覚性失語)、聴覚失認、語聾など病期や重症度によって変化することが多い。発症初期は聞き返しが増え、聴力が悪いような感じで気づかれることが多い。発語が次第に不明瞭になり、発話低下や消失、逆に多弁といった症状で初発することもある。聴覚症状は中枢性聴覚障害であり、聴覚失認が中心症状である。
- c. てんかん発作：約7割にてんかん発作がみられる。

(2) 検査所見

- a. 脳波：高度のてんかん性異常波を呈し、棘波、棘徐波が覚醒時よりも睡眠時に頻発する。

診断参考所見

多動・不注意・乱暴などの行動異常や性格変化などが随伴することがある。症状は改善増悪を繰り返すこともあるが、大部分は思春期前に回復し、脳波も正常化して日常生活の不自由は消失する。しかし一部に言語・聴覚症状が続き、成人にいたるまでハンデイクャップをもつ場合がある。

除外基準

- ・聴性脳幹反応で中等度以上の難聴を認める。
- ・CTもしくはMRIでシルビウス裂周辺に病変を認める。

確診例の診断基準

診断必須所見（脳波異常と聴覚失認の両者）を認め、除外基準を満たす症例

Ⅱ. 分担研究報告

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に関する全国疫学調査を行い、その二次調査で得られた情報に基づき、傍シルビウス裂症候群 4 疾患の基本的臨床像を整理した。

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、症候に関する系統的な調査は今までなされていなかった。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」の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。今回はその二次調査による基本的臨床像について報告する。

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。

なお、4 疾患間の差異に関する統計学的検討は、症例数のバラツキが大きいため行わなかった。

《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『疫学研究に関する倫理指針』（平成19年）に基づいて個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) 先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群 (BPS)

一次調査では確診 59 例、疑診 11 例が報告され、二次調査では 37 例の調査票が回収された。

男女比は 22 対 15 で男性にやや多く、家族歴に同病者があるものは 1 例のみで、血族結婚はなかった。胎生期の感染が疑われるものが 3 例（うち 1 例でサイトメガロ・ウイルス感染を確認）、妊娠中毒症と胎児仮死がそれぞれ 1 例、その他のエピソードが 8 例であった。満期産が大半を占めたが、早産が 3 例あった。在胎週数は 38.9 ± 2.3 週、出生時体重は $2925 \pm 983\text{g}$ 、頭囲は $32.1 \pm 1.5\text{cm}$ であった。周産期の出来事として、新生児仮死が 5 例、呼吸不全が 8 例、脳室周囲白質軟化症が 2 例、先天奇形として特異顔貌 3 例、関節拘縮 3 例、高口蓋と内反足がそれぞれ 2 例、その他の奇形が 8 例であった。

発症時期は乳児期が 20 例、新生児期が 8 例、幼児期以降が 3 例であり、当初の症状は運動発達遅滞 18 例、てんかん発作 12 例、摂食・嚥下障害 10 例などであった。調査時点の症状は構音障害 27 例、摂食・嚥下障害 24 例、流涎過多 17 例などであった。ほとんどの症例で知的障害、運動機能障害、痙性麻痺などの副症状を伴っていた。

A S T など血液検査に異常があるものは 3 例であった。染色体異常は検査を施行した 17 例中 2 例、脳波で背景活動に異常があるものは 9 例、てんかん性異常波が認められたものは 16 例（焦点性 8 例、多焦点性 6 例など）であった。34 例に M R I、7 例に C T が行われ、33 例で両側性の異常が認められた。異常所見の範囲はシルビウス裂限局が 19 例、側頭葉、前頭葉、頭頂葉がそれぞれ 13、12、11 例で、性状としては多小脳回が 27 例、厚脳回が 13 例、裂脳症が 7 例であった。

治療として、抗てんかん薬が 18 例に投与され、9 例に手術が行われていた。21 例で特別支援教育が行われていた。

2) 先天性核上性球麻痺 (WDS)

一次調査では確診 11 例、疑診 18 例が報告され、二次調査では 16 例の調査票が回収された。

男女比は 10 対 6 で男性にやや多く、家族歴に同病者があるものはなく、血族結婚もなかった。胎生

期の感染が疑われるものはなく、胎児仮死が 1 例、その他のエピソードが 4 例であった。満期産が大半を占めたが、早産が 1 例あった。在胎週数は 38.4 ± 1.8 週、出生時体重は $2782 \pm 31\text{g}$ 、頭囲は $31.3 \pm 2.3\text{cm}$ であった。周産期の出来事として、新生児仮死が 4 例、呼吸不全が 3 例、循環不全が 2 例、先天奇形として関節拘縮 4 例、高口蓋と顎関節拘縮がそれぞれ 3 例、内反足 1 例、その他の奇形が 4 例であった。

発症時期は新生児期が 9 例、乳児期が 3 例、幼児期以降が 2 例であり、当初の症状は摂食・嚥下障害 12 例、運動発達遅滞 9 例、言語発達遅滞 8 例、流涎過多 7 例などであった。調査時点の症状は、構音障害 14 例、摂食・嚥下障害 10 例などであった。ほとんどの症例で知的障害、言語発達遅滞、運動機能障害などの副症状を伴っていた。

血液検査に異常があるものは 1 例のみであった。染色体異常が認められたものはなく、脳波で背景活動に異常があるものもなく、てんかん性異常波が認められたものは 2 例（焦点性）であった。12 例に M R I、3 例に C T が行われ、2 例に両側性の、1 例に片側性の異常が認められた。

治療として、抗てんかん薬が 1 例に投与され、8 例に手術が行われていた。11 例で特別支援教育が行われていた。

3) 非定型良性小児部分てんかん (ABPE)

一次調査では確診 58 例、疑診 32 例が報告され、二次調査では 45 例の調査票が回収された。

男女比は 20 対 25 でいくらか女性に多く、同病者の家族歴があるものは 5 例で、血族結婚はなかった。胎生期に異常があったものはなく、早産が 3 例あった。在胎週数は 38.7 ± 2.0 週、出生時体重は $2980 \pm 412\text{g}$ 、頭囲は $34.1 \pm 4.9\text{cm}$ であった。周産期の出来事として、新生児仮死はなく、D I C が 1 例、脳室・脳実質内出血が 1 例あった。

発症年齢は 4.5 ± 2.3 歳であり、発症時の発作型として焦点性運動発作が 30 例、二次性全般化発作が 20 例、また経過中に存在した発作型として焦点性運動発作が 31 例、二次性全般化発作が 30 例、非定型

欠伸発作が 21 例にあった。現在の発作型も焦点性運動発作が多かった (16 例)。てんかん発作に対する薬物治療として、バルプロ酸ナトリウムとカルバマゼピンがほとんどの症例で用いられていた。

随伴する臨床症状として、偽性球麻痺症状である年齢不相応の流涎が 10 例、嚥下・摂食障害が 7 例、構音障害が 20 例に認められ、また発達障害が 22 例 (I Q=59.9±3、平均 9.9 歳時) にあった。

脳波では睡眠期の焦点性棘波・棘徐波複合の増加・連続出現が 42 例に認められ、38 例で中心・中側頭部に局在していた。脳磁図でも 17 例中 15 例で同部位 (左側のみ 4 例、右側のみ 2 例、両側 9 例) に磁場源があった。そのほか、SPECT 24 例中 7 例に異常が認められた。

外科治療が 1 例に行われ、病理学的に cortical dysplasia の所見が得られた。

4) 小児悪性ローランド・シルビウスてんかん (MRSE)

一次調査では確診 11 例、疑診 10 例が報告され、二次調査では 5 例の調査票が回収された。

男女比は 3 対 2、家族歴に同病者があるものや血族結婚はなかった。胎生期の感染など異常が疑われるものはなく、胎児仮死などもなかった。全例満期産で、在胎週数は 39.0±1.4 週、出生時体重は 3219±123g であった。また周産期に特別な出来事はなかった。

発症年齢は 4.0±3.3 歳であり、発症時の発作型は全て焦点性運動発作であった。ただし経過中に存在した発作型として二次性全般化発作や非定型欠伸発作、焦点性感覚発作もあった。現在の発作型も焦点性運動発作が多かった (3 例)。てんかん発作に対する薬物治療として、バルプロ酸ナトリウムとカルバマゼピンが多くの症例で用いられていた。

随伴する臨床症状はほとんどなく、発達障害が 1

例 (I Q=67、8 歳時) にあった。

脳波では睡眠期の焦点性棘波・棘徐波複合の増加・連続出現が全例に認められ、3 例で中心・中側頭部に局在していた。1 例で施行された脳磁図でも同部位 (右側) に磁場源があった。そのほか、SPECT 4 例中 3 例に異常が認められた。

外科治療が 1 例に行われ、病理学的に gliosis の所見が得られた。

D. 考察

男女比は非定型良性小児部分てんかんを除いて男性にやや多いものが多かったが、性差を結論づけるには至らなかった。非定型良性小児部分てんかんには遺伝の関与も示唆された。胎児期の感染の関与が示唆されたものは先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群のみであった。先天性核上性球麻痺では出生児体重がやや低かった。先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群や先天性核上性球麻痺では周産期に種々の出来事がしばしば起きており、また先天奇形も少なからず合併するなど、疾患特異的な背景因子も想定された。いずれの疾患でも脳波や画像には、相応の変化が認められている。

これらの臨床像のスペクトルは全国レベルで症例を集積しなければわからないものであり、今後、班員による精緻な検討に付する。

E. 結論

稀発性の傍シルビウス裂症候群の基本的臨床像を集約・整理した。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

分担研究課題：傍シルビウス裂症候群の画像的特徴と臨床像

研究分担者 鳥巢 浩幸 九州大学病院小児科 特任講師

研究要旨：2011年に実施した傍シルビウス裂症候群（perisylvian syndrome; PSS）患者の全国調査結果に基づいて、36症例の頭部画像上の特徴を解析した。調査項目の階層クラスター分析と主成分分析を行い、4つの頭部画像上の特徴（①シルビウス裂病変の限局性の有無、②厚脳回の有無、③皮質外病変の有無、④対称性の有無）を抽出し、3群（I. シルビウス裂病変限局 PSS、II. PSS（裂外病変+厚脳回+）、III. PSS（裂外病変+厚脳回-））に類型化した。ついで画像上の類型と全調査項目との比較検討から以下の特徴を抽出した。I群は新生児期発症の割合が高かった。II群は左利きが多く、発症時に運動発達遅滞を認める割合が高かった。また、開鼻声を呈することが多く、表出性言語発達遅滞の割合が高かった。III群は乳児期以降の発症が多く、発症時に運動発達遅滞を認める割合が高かった。また、軽度知的障害が多い傾向を認めた。これらの画像上の特徴と臨床的特徴との対応は統計的解析に基づくものであり、今後多角的に検討することが必要と考えられる。

A. 研究目的

傍シルビウス裂症候群（perisylvian syndrome; PSS）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。昨年度、我々は2011年に実施した全国疫学調査の結果を用いて、PSSの疫学的特徴と臨床像を明らかにした。本年度は、集積されたPSS患者の頭部画像情報を用いて統計解析を行い、PSS患者の画像的特徴を明らかにし、臨床像との関連性の検討を行った。

B. 研究方法

【対象】2011年1月1日～2011年12月31日に実施した「傍シルビウス裂症候群の全国疫学調査」の二次調査（患者調査）で集積された傍シルビウス裂症候群患者37例

【方法】個人票に記入された、背景、発症時の症状、現在の症状、検査所見、治療・介入の各項目について統計的手法を用いて解析を行った。統計解析は統計解析ソフトウェアIBM SPSS Statisticsを用いて実施した。

C. 研究結果

1. PSS症例の画像解析

頭部画像情報が記載された36症例のデ

ータを用いて以下の解析を実施した。

1-1. 調査項目のクラスター解析

調査を行った頭部画像に関する、以下の21項目のうち、0例であった4項目を除いた17項目に対して、36症例のデータを用いて、階層クラスター分析（Ward法）を行った。

解析項目：両側性、対称性、シルビウス裂限局性、シルビウス裂外の前頭葉病変、頭頂葉病変、後頭葉病変、側頭葉病変、その他の病変、石灰化、多小脳回、厚脳回、裂脳症、側脳室拡大、梗塞巣、萎縮、白質の信号異常、その他の異常

*小脳・脳幹病変、孔脳症、嚢胞、出血性変化は0例

【結果】得られたデンドログラムを図1に示す。

調査項目はA群：PSSに典型的な特徴と関連する項目（両側性、対称性、シルビウス裂限局性、多小脳回）、B群：シルビウス裂外の脳回病変の範囲と性状と関連する項目（前頭葉病変、頭頂葉病変、側頭葉病変、裂脳症、厚脳回）、C群：主に脳回以外の病変と関連する項目（石灰化、側脳室拡大、梗塞巣、萎縮、白質の信号異常、その他の異常、後頭葉病変、その他の病変）の3つに大きく分類された。

1-2. PSS画像の主成分解析

1-1の17項目のうち、石灰化、側脳室拡大

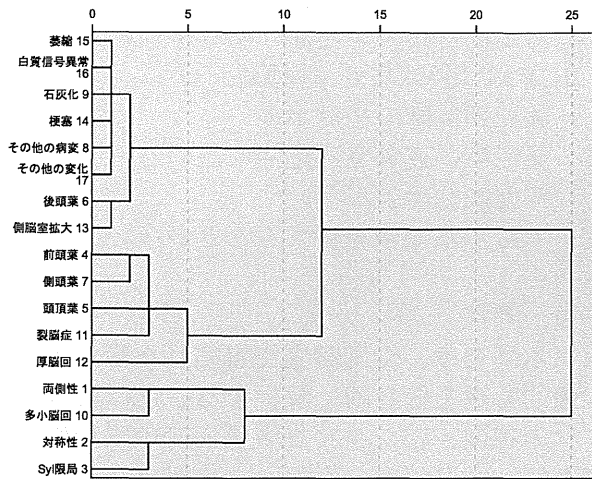


図 1 画像調査項目のクラスター分析結果

大、梗塞巣、萎縮、白質の信号異常、その他の異常を“皮質外病変”としてまとめた後、3例以下の項目、あるいは33例以上の項目を除いた9項目において主成分分析を実施した。解析項目：対称性、シルビウス裂限局性、シルビウス裂外の前頭葉病変、頭頂葉病変、側頭葉病変、多小脳回、厚脳回、裂脳症、皮質外病変

【結果】主成分は固有値が1以上になる成分まで求めた。各主成分の寄与率は表1のとおりで、累積寄与率は73.19%であった。

表1 主成分分析結果

	成分			
	第1成分	第2成分	第3成分	第4成分
Syl限局	-.852	.018	.028	.216
前頭葉	.851	.014	.002	-.026
側頭葉	.790	-.276	-.189	.239
頭頂葉	.705	.146	-.177	-.126
裂脳症	.540	.154	.273	.475
厚脳回	.251	-.811	.150	.252
多小脳回	.158	.623	-.406	.456
皮質外病変	.171	.350	.843	.088
対称性	-.483	-.166	-.064	-.621
寄与率	35.70%	14.64%	11.62%	11.24%

第1成分の主要な変数は、シルビウス裂限局性、シルビウス裂外の前頭葉病変、側頭葉病変、頭頂葉病変であり、「脳回異常のシルビウス裂への限局性」を示す成分と考えられ、全体の35.7%を反映する。第2成分を作る主要な成分は厚脳回と多小脳回であり、「脳回異常の性状(厚脳回を含むかどうか)」を示す成分と推測される。第3成分は「皮質外病変」を示す成分、第4成分は病変の「対称性」を示す成分である。

1-3. PSS画像の類型化

主成分分析の結果にもとづいて、PSS頭部画像は、①シルビウス裂病変の限局性の有無、②厚脳回の有無、③皮質外病変の有無、④対称性の有無で特徴づけられる。

また、第1、第2成分、すなわち、①シルビウス裂病変の限局性の有無と②厚脳症の有無に基づいて、PSS頭部画像を大きく3群に分類することが可能である。

I. シルビウス裂病変限局 PSS (狭義の PSS)
 II. PSS (裂外病変+厚脳回+)
 III. PSS (裂外病変+厚脳回-)

2. PSS症例の画像的特徴と臨床像

PSS症例を上記の3群に分類し、調査項目結果との関連を検討した。なお、I群16例、II群8例、III群12例であった。

2-1. 患者背景との関連 (原則とし χ^2 test で検定)

- ①性別 (男性%)
 I 62.5% II 62.5% III 60.0%
- ②利き手 (判明分 右%)
 I 85.7% II 25.0% III 87.5%
 $p = 0.045$
- ③胎生期異常 (あり%)
 I 46.7% II 16.7% III 45.5%
- ④周産期脳障害 (あり%)
 I 26.7% II 16.7% III 20.0%
- ⑤先天奇形 (あり%)
 I 33.3% II 42.9% III 27.3%

他の背景項目で明らかな分布の差はない。

2-2. 発症時の症状との関連

- ①発症年齢 (全体の割合%)
 I 新生児 43.8 乳児 37.5 幼児~18.8
 II 新生児 12.5 乳児 75.0 幼児~12.5
 III 新生児 9.1 乳児 63.6 幼児~27.3

- ②新生児期発症 (あり%)
 I 43.8% II 12.5% III 9.1%
 $p = 0.080$

- ③言語発達遅滞 (あり%)
 I 18.8% II 37.5% III 8.3%

- ④運動発達遅滞 (あり%)
 I 31.3% II 87.5% III 50.0%
 $p = 0.034$

- ⑤粗大運動発達遅滞 (あり%)
 I 25.0% II 75.0% III 41.7%
 $p = 0.064$

- ⑥てんかん発作 (あり%)
 I 37.5% II 12.5% III 33.3%

他の発症時項目で明らかな分布の差はない。

2-3. 現在の症状との関連

- ①現在の年齢（平均）
I 8.75歳 II 5.88歳 III 11.33歳
 $p = 0.905$ (Kruskal-Wallis test)
- ②脳性麻痺（あり％）
I 50.0％ II 75.0％ III 33.3％
- ③嚥下食の使用（あり％）
I 37.5％ II 12.5％ III 8.3％
 $p = 0.140$
- ④開鼻声（あり％）
I 0.0％ II 75.0％ III 33.3％
 $p < 0.001$
- ⑤運動機能障害（あり％）
I 93.8％ II 75.0％ III 50.0％
 $p = 0.030$
- ⑤体幹痙性麻痺（あり％）
I 12.5％ II 50.0％ III 16.7％
 $p = 0.097$
- ⑥言語発達遅滞（あり％）
I 31.3％ II 75.0％ III 58.3％
 $p = 0.101$
- ⑦表出性言語発達遅滞（あり％）
I 18.8％ II 75.0％ III 58.3％
 $p = 0.016$
- ⑧軽度知的障害（あり％）
I 12.5％ II 12.5％ III 41.7％
 $p = 0.140$
- ⑨てんかん発作（あり％）
I 31.3％ II 37.5％ III 50.0％

他の現在の症状の項目で明らかな分布の差はない。

2-4. 検査所見との関連

- ①脳波異常（あり％）
I 26.7％ II 25.0％ III 36.4％
他の検査項目で明らかな分布の差はない。

2-5. 治療・介入との関連

- ①ST（あり％）
I 25.0％ II 50.0％ III 58.3％
 $p = 0.180$

他の介入項目で明らかな分布の差はない。

2-6. 画像的特徴と臨床像のまとめ

I. シルビウス裂病変限局 PSS (狭義の PSS)

新生児期に発症する割合が高い
発症時にてんかん発作を認める

II. PSS (裂外病変＋厚脳回＋)

左利きが多い
胎生期異常が少なく、先天奇形が多い
発症時に運動発達遅滞を認める
脳性麻痺の割合が高い

開鼻声を呈することが多い
表出性言語発達遅滞の割合が高い
III. PSS (裂外病変＋厚脳回－)
乳児期以降の発症が多い
発症時に運動発達遅滞を認める
軽度知的障害が多い
てんかん発作を呈することが多い

D. 考察

本研究は、全国調査で得られた症例の画像的特徴を統計的に解析することにより、4つの特徴、①シルビウス裂病変の限局性の有無、②厚脳回の有無、③皮質外病変の有無、④対称性の有無を抽出し、3群に類型化した。これらの特徴は、脳回形成異常の病態を構成する因子を反映するものと予想される。Leventerらは、328名の多小脳回例の画像解析を実施し、脳回病変の範囲に基づいて分類（全体、前頭部、傍シルビウス裂、傍矢状部、頭頂部、他）を行った上で、さらに“対称性”や“より詳細な病変部位”などの画像上の特徴からサブタイプに分類し、病変のパターンが多種多様であることを報告した (Brain, 2010)。多小脳回例を含めて脳回形成異常は形態的に多様であるため、形態情報を用いて統計解析を行うことで、臨床的表現型をより明確にすることが必要と考える。

画像上の特徴と臨床像の特徴の検討では、「シルビウス裂病変限局 PSS 患者では新生児発症が多い」ことや、「PSS (裂外病変＋厚脳回＋) 患者では左利きが多い」ことなど興味深い結果が得られた。今後、このような観察結果について異なる角度から検証すること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。頭部画像の情報から4つの特徴が抽出され、3群に類型化することが可能であった。3群にはそれぞれ随伴する臨床的特徴があり、今後、異なる視点から検討が必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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* 35: 575-8.
 3. Torisu H, Watanabe K, Shimojima K, Sugawara K, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sakai Y, Yamashita H, Yamamoto T, Hara T. Girl with a *PRRT2* mutation and infantile focal epilepsy with bilateral spikes. *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. 磯部菜摘、鳥巢浩幸、原寿郎: 神経症候群 II - その他の神経疾患を含めて- 第2版 横断性脊髄炎 日本臨床 印刷中
 6. Sakai Y, Ohkubo K, Matsushita Y, Akamine S, Ishizaki Y, Torisu H, Ihara K, Sanefuji M, Kim MS, Lee KU, Shaw CA, Lim J, Nakabeppu Y, Hara T. Neuroendocrine phenotypes in a boy with 5q14 deletion syndrome implicate the regulatory roles of myocyte-specific enhancer factor 2C in the postnatal hypothalamus.
 7. Uike K, Matsushita Y, Sakai Y, Togao O, Nagao M, Ishizaki Y, Nagata H, Yamamura K, Torisu H, Hara T. Systemic vascular phenotypes of Loews-Dietz syndrome in a child carrying a de novo R381P mutation in *TGFBR2*: a case report. *BMC Research Notes* 6; 456, 2013.
2. 学会発表
 1. 鳥巢浩幸、渡辺恭子、下島圭子、島田姿野、實藤雅文、石崎義人、酒井康成、山本俊至、奥村彰久、原寿郎: *PRRT2* 変異を有する *ICCA* 症候群家系に認めた、幼児期発症部分てんかんの一女児例. 第55回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
 2. 磯部菜摘、鳥巢浩幸、實藤雅文、李守永、石崎義人、酒井康成、原寿郎: 日本脳炎経過中の MRI, SPECT, 脳波所見; 10歳男児例 第55回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
 3. 鳥巢浩幸、楠田剛、李守永、賀来典之、磯部菜摘、石崎義人、酒井康成、原寿郎: 質量分析を用いた小児ウイルス関連脳症のバイオマーカーの検索. 第18回日本神経感染症学会 2013.10.11-12. 宮崎.
 - 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：Worster-Drought 症候群の原因病巣に関する電気生理学的検討

研究分担者 荒井 洋 森之宮病院小児神経科

A. 研究目的

脳幹機能障害を主体とする脳性麻痺は大きく球麻痺と核上性麻痺（偽性球麻痺）とに分かれる。前者は、胎生期の脳幹の境界域脳梗塞による脳幹被蓋の虚血性病変を基盤とする背側脳幹症候群（dorsal brainstem syndrome）が主要な原因とされている。後者のうち両側シルビウス裂の構造異常を伴わないものをWorster-Drought 症候群（WDS）と定義し、本研究の対象としている。

昨年度の本研究においてWDS 6例を背側脳幹症候群と考えられる球麻痺3例と比較検討し、両群間の臨床所見、合併症、既往歴、画像所見に明らかな差を認めなかった。WDSは橋を原因病巣とするものと、大脳皮質・皮質下を原因病巣とするものの2つに分かれ、前者が背側脳幹症候群と共通した特徴を有すると仮定し、電気生理学的検査によって検証した。

B. 研究方法

WDS 10例のうち、5例で電気生理学的検査（ABR 5例、SSEP 4例、Blink reflex 4例）を施行し、背側脳幹症候群の自験例2例および文献報告例10例と比較した。

（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。研究開始後の検査については、診療上の必要性を説明し、文書にて保護者に同意を得て施行した。

C. 研究結果

1) WDS

ABRは5例中1例が無反応、4例が正常反応であった。SSEPは4例全例が正常であった。Blink reflexでは1例が両側無反応、1例が片側の反応低下、1例がR2の出現不良、2例が正常反応を呈した。

Blink reflex 異常例では多発性関節拘縮もしくは顎関節拘縮と重度の胃食道逆流症を認め、下位ニューロンの合併障害が疑われた。ABR, Blink reflex がともに正常であった6歳男児は口腔の自動-随意運動乖離を認め、全体的な軽度発達遅滞と合わせて、大脳皮質機能の問題が疑われた。

2) 背側脳幹症候群

ABRは自験例2例中1例、文献報告例10例中7例で異常であった。異常の内訳は4～5波出現不良・潜時延長が3例、2～5波消失が2例であった。SSEPは自験例1例は正常、文献報告例1例は異常であった。Blink reflexは自験例1例および文献報告例5例中2例において無反応、文献報告例2例でR1消失、1例でR2消失を認めた。

D. 考察

Worster-Drought が「先天性核上性球麻痺」を提言した当時は画像診断技術が未発達であり、臨床所見のみが診断の根拠であった。原著では、その診断基準は口輪筋・舌・軟口蓋・咽頭喉頭筋の麻痺と下顎反射の亢進であり、他の全身所見に異常はないものと定義されていた。しかし、症例が積み重ねられる中で、発達障害、多動、てんかん、痙性などの大脳皮質機能障害を疑わせる所見や、先天性多発関節拘縮、胃食道逆流症、舌筋電図の筋原性変化などの下位ニューロン障害を疑わせる所見を伴うものが含まれるようになった。

その後の画像診断技術の進歩により、「先天性核上性球麻痺」は両側シルビウス裂周囲に器質的病変を有するもの（本研究で両側シルビウス裂症候群と定義）と有さないもの（本研究でWDSと定義）とに分かれることが明らかとなった。一方、球麻痺を主症状とし、画像または病理にて橋・脳幹被蓋の虚血性病変が確認された症例報告が相次ぎ、下位ニューロン障害が主体である

背側脳幹症候群の存在が明らかとなった。

本研究において、WDS と胎生期から周産期の虚血によって生じた背側脳幹症候群との間に、共通した臨床所見、合併症、既往歴のみならず、電気生理学的脳幹機能検査においても同じ変化を有する症例の存在が確認された。これらの事実から、WDSの一部は背側脳幹症候群と共通の病態を有する可能性が強く疑われる。

すなわち WDS の病態は、(a) シルビウス裂周囲の皮質・皮質下の機能不全、(b) 橋・延髄の上位・下位ニューロン障害の少なくとも 2 つに分けて考える必要がある。

(b) は背側脳幹症候群との境界が不明確で、純粋な核上性球麻痺とは言い難い。最も多くの WDS 症例を解析した Clark の報告では、先天性多発関節拘縮が 5%に、胃食道逆流症が 66%に、舌筋電図の筋原性変化が 38%に認められており、(b) の病態が半数前後を占める可能性が考えられる。

E. 結論

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できる仮説が存在しなかった。本研究によって、疾患の本態を明らかにするためには、大脳皮質・皮質下白質にその病因を有する両側シルビウス裂

症候群類似の病態と、橋から上部延髄に病因を有する背側脳幹症候群類似の病態とに分けて検討することが必要であることが明らかになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 平井聡里、北井征宏、荒井洋. 成熟児境界域脳梗塞の臨床像に関する後方視的研究. 第 55 回日本小児神経学会 (平成 25 年 5 月 30 日、大分オアシスタワーホテル)

2. 荒井洋, 平井聡里, 大村馨代, 北井征宏. 電気生理学的検査を用いた先天性核上性球麻痺の分類. 第 55 回日本小児神経学会近畿地方会 (平成 26 年 3 月 1 日, 薬業年金会館, 大阪)

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

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：非定型良性小児部分てんかんの診断・治療・予後

研究分担者 白石 秀明 北海道大学病院 小児科

A. 研究目的

非定型良性小児部分てんかん(Atypical benign Partial Epilepsy in Childhood: ABPE)において、脳磁図による診断に基づく、予後変化の前方視的検討を行った。

B. 研究方法

北海道大学病院小児科にて、ABPEの症候(1. てんかん発作症状として、主に顔面より始まる運動発作で初発し、その後、発作が変容し、意識消失(非定型欠伸発作)、転倒(ミオクロニー失立発作、脱力発作)、全身痙攣(二次性全般化発作)を来すてんかん症候群 2. 発作の発現は15歳以下 3. 脳波では、BECT様の棘波を示すが、深睡眠時には両側同期性広汎性棘徐波複合が増え、ほぼ連続して出現する所見を示す。)を満たし、診断に際して脳磁図検査により特徴的な所見(傍シルビウス裂中心前回に等価電流双極子が局在)により、ABPEと診断された症例10例(5~8歳:平均6歳)において、治療予後、脳磁図所見の変化を検討した。脳磁図検査は204ch平面型グラディオメータ(Vector View System, Elekta Co. Ltd, Sweden)を用いた。追跡期間は、4~13年(平均7歳)であった。

(倫理面への配慮)

本研究は、健康保険適応が為されている医療機械を用いた臨床研究であり、研究対象者の健康増進の為に臨床行為である。研究対象者には、臨床上の必要性に関し、説明と理解(インフォームドコンセント)が得られるように患者本人、並びにその代諾者に同意を得た。

C. 研究結果

脳磁図検査でABPEであることが判明した症例には、全例でEthosuximide (ESM)を投与し、併用薬剤の整理を施行した。全例において発作症状の改善・消失を認め、6例において、全ての薬剤を中止できた。この間、知的な退行を示した症例はなかった。

経過中、最後に投与が行われていた薬剤は、ESMであった。全例で、複数回の脳磁図検査が行われた。脳磁図検査における拡張傾向は経年的に改善し、脳波における棘波が消失した後、脳磁図棘波の消失を認めた。

D. 考察

ABPEの診断と、治療効果の判定において、脳磁図検査による評価は有効であった。脳波上、Continuous Spike and Wave during Slow Sleep stage (CSWS)を示し、電流源の局在が不明瞭であるが、脳磁図検査では、単一脳葉に等価電流双極子の局在を認め、診断に寄与した。また、その診断による治療効果が得られた。脳磁図は、非侵襲的脳機能解析装置で、空間分解能に優れる特性を持つ。ABPE診断においては、有効治療に繋がる臨床情報をもたらした。また、脳磁図所見が脳波所見消失後も残存することは、ABPEの病因がシルビウス裂内部にあることを示していると考えられ、脳磁図所見の変化を考察することは、治療判断において有用であった。

E. 結論

ABPEの診断基準を用いて、診断・治療決定における脳磁図検査の有用性を証明できた。本研究班で得られた疾患群において、その診断治療への効果的な適応を多数例で証明することが望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 (査読あり) 2013 Feb 2. doi: 10.1016/j.braindev.2012.12.011. [Epub

- ahead of print]
2. Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagy K, Asahina N, Kohsaka S, Saitoh S. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. *Epilepsy Research*. (査読あり) 104: 68-77, 2013
 3. 石井良平, 渡辺裕貴, 青木保典, 平田雅之, 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 中里信和, 橋本勲, 武田雅俊: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第4報): 精神科疾患・認知症 臨床神経生理学 41: 29-45, 2013
 4. 鎌田恭輔, 露口尚弘, 中里信和, 尾崎勇, 池田英敏、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5報): 脳腫瘍 臨床神経生理学 41: 46-53, 2013
 5. 尾崎 勇, 井口義信、白石秀明, 石井良平, 平田雅之, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 渡辺裕貴, 亀山茂樹, 橋本 勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第6報): 神経変性・脱髄疾患と神経リハビリテーション 臨床神経生理学 (印刷中)
 2. 学会発表
 1. Shiraishi H. Korean Epilepsy Preceptorship Program I: Magnetoencephalography basics and application for epilepsy Korean Epilepsy Congress, 2013.6.13 (Seoul, South Korea・招待講演)
 2. 白石秀明「小児てんかん診断・治療の新知見」第116回日本小児科学会学術集会教育セミナー 2013年4月20日 (広島・招待講演)
 3. 白石秀明「てんかん診療における脳磁図検査の役割」第4回八王子てんかんカンファレンス 2013年4月17日 (八王子・招待講演)
 4. 白石秀明「小児科領域における新規抗てんかん薬の位置づけ」第55回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2013年5月30日 (大分・招待講演)
 5. 白石秀明「脳磁図ガイドてんかん外科の展望」第28回日本生体磁気学会 2013年6月7日 (新潟・招待講演)
 6. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」札幌市小児科医会学術講演会 2013年7月24日 (札幌・招待講演)
 7. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」北総てんかん懇話会 2013年7月27日 (印西・招待講演)
 8. 白石秀明「包括的てんかん治療の実際」第47回日本てんかん学会学術集会ランチョンセミナー 2013年10月11日 (北九州・招待講演)
 - H. 知的財産権の出願・取得状況 (予定を含む)
 - 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：悪性シルビウス・ローランドてんかんの診断と治療経過について

研究分担者 遠山 潤 国立病院機構西新潟中央病院

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、診断基準を策定したが、本年度はその診断基準を改訂し、診断基準を確立し、さらに疾患の診断および治療に役立てる。

B. 研究方法

今年度は診断基準を改訂し新たな診断基準を確立する。作成した診断基準に基づいた症例の再検討をおこない、治療経過を検討し、さらに手術症例の長期経過について検討する。

(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

疾患概念として、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、とした。

診断基準は、

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。

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。

とした。

新たな診断基準を満たす症例は、調査では5例(男児3, 女児2)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。

治療としては、4例は薬物療法のみで1例で薬物療法に加え、外科手術(焦点切除術)を行った。薬物療法のみで4例では発作は抑制できなかった。外科手術をおこなった1例では、発作は抑制され、術後3年でも発作の再発はなかった。

D. 考察

MRSEの診断基準の改定により、5例の報告となった。薬物療法では抑制できなかったが、手術療法では発作が抑制でき、長期予後も良好であった。

E. 結論

MRSEは本邦にも存在する。薬物療法では完全に発作は抑制できず手術療法が有効である。本疾患の適切な治療法のさらなる周知が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akasaka N, Tohyama J, Ogawa A, Takachi T, Watanabe A, Asami K. Refractory infantile spasms associated with mosaic variegated

- aneuploidy syndrome. *Pediatr Neurol.* 2013;10:49: 364-367
- 2) Nakamura K, Kato M, Osaka H, Yamashita S, Nakagawa E, Haginoya K, Tohyama J, Okuda M, Wada T, Shimakawa S, Imai K, Takeshita S, Ishiwata H, Lev D, Lerman-Sagie T, Cervantes-Barragán DE, Villarreal CE, Ohfu M, Writzl K, Gnidovec Strazisar B, Hirabayashi S, Chitayat D, Myles Reid D, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N, Saitsu H. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology.* 2013; 81:992-998
 - 3) Nakamura K, Kodera H, Akita T, Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Osaka H, Nakamura S, Tohyama J, Kumada T, Furukawa T, Iwata S, Shiihara T, Kubota M, Miyatake S, Koshimizu E, Nishiyama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. De Novo Mutations in GNAO1, Encoding a Gao Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 496-505.
 - 4) Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, Tazawa R, Goto K, Tohyama J, Narita I, Yoshioka H, Ishii S. Screening of male dialysis psatients for Fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol* 8;629-636, 2013.
 - 5) Kodera H, Kato M, Nord AS, Walsh T, Lee M, Yamanaka G, Tohyama J, Nakamura K, Nakagawa E, Ikeda T, Ben-Zeev B, Lev D, Lerman-Sagie T, Straussberg R, Tanabe S, Ueda K, Amamoto M, Ohta S, Nonoda Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, King MC, Matsumoto N, Saitsu H. Targeted capture and sequencing for detection of mutations causing early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 54: 1262-1269, 2013.
 - 6) Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. AKT3 and PIK3R2 mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH. *Clin Genet.* 2013 Jun 10. doi: 10.1111/cge.12188.
2. 学会発表
 - 1) Tohyama J, Saitsu H, Akasaka N, Osaka H, Miyata R, Kato M, Matsumoto N. An emerging new clinic-genetic variant of West syndrome. International symposium on neonatal seizures and related disorders (ISNS) 2013.4.14 Tokyo
 - 2) Tohyama J, Akasaka N, Writzl K, Nonoda Y, Hamdan FF, Michaud JL, Osaka H, Shimono M, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic spectrum of *SPTAN1* encephalopathy. 30th International Epilepsy Congress 2013.6. 24. Montreal
 - 3) 遠山 潤, 川島英志, 眞柄慎一, 小林悠, 赤坂紀幸. トピラマートが有効であった頭頂葉てんかんの1例. 第35回新潟てんかん懇話会, 2013.11.23. 新潟市
 - H. 知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）
 - 1 特許取得
なし
 - 2 実用新案登録
なし
 - 3 その他
なし

平成25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）
分担研究報告書

分担研究課題： Landau-Lleffner 症候群にみられる聴覚失認の評価法の検討

研究分担者 加我牧子 東京都立東部療育センター
研究協力者：稲垣真澄 軍司敦子 中村雅子 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 知的障害研究部

A. 研究目的

Landau Kleffner (ランドークレフナー) 症候群(LKS)は1957年、Landau WMとKleffner FRによってNeurologyにSyndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children、すなわち痙攣性異常を伴う小児後天性失語症症候群として初めて報告された。歴史的には言語障害、痙攣性疾患と脳波異常を示す小児後天性症候群、小児のまれな失語症候群、てんかん失語症候群など様々に呼ばれてきたが、1982年以降、LKSの名称が文献上に出現し、以後この疾患はLKSと記載されるようになった。原則として精神運動発達が正常なこどもに徐々に起こってくる病気で、多くの症例では6歳以前に発症し、聞き返しが増え、次第に発話が減少し不明瞭になるといった話し言葉の退行が認められる。重篤な症例では、音刺激全般に対する反応が乏しい状態を示すに至る。脳波異常が著しいのに比べ、臨床的てんかん発作を有する症例の多くが思春期までに脳波は改善し、発作も見られなくなる。言語障害の内容として言語性聴覚失認が目されるようになったのは1977年頃からである。しかしながら失語症や聴覚失認と表現されるの臨床所見についての検討は不十分であり、後遺症が残る場合は聴覚言語症状であり、難治性疾患として社会的支援が必要になるのは主としてこれらの症状が著しい症例、特に聴覚失認の後遺症を残す臨床例であると考えられるところから、その症状と評価法について聴覚機能の面から検討することで治療効果の評価や予後予測に貢献することを目的とした。

B. 研究方法

LKSの診断に用いられることの多い聴覚機能検査の意義をあきらかにするため、検査結果の検討から異常の検出率と重症度さらに可能な場合、継時的変化について検討した。

検査対象症例は特徴的な聴覚言語症状と、睡眠時により強い高度の脳波異常が認められ、複数の小児神経科医により本症候群であることが確実に診断された自験9症例のうちから対象となる検査の大部分を実施できた5例について評価した。なお画像検査は紹介元など他施設で実施した結果も参照した。各検査を実施した症例の概略は表に示した。

対象とした聴覚検査としては純音聴力検査、語音聴力検査、環境音弁別検査、方向感検査、両耳聴検査、トークンテストなど。

生理学的検査は脳波、耳音響放射、ティンパノグラム、インピーダンスオージオメトリー、聴性脳幹反応、tone burst および言語音(verbal sound, VS)を刺激として用いた頭頂部緩反応(slow vertex response, SVR)、ミスマッチネガティビティ(mismatch negativity, MMN)、および同様の刺激の弁別を求めるP300などである。tone burst 刺激には000Hz, 200Hzを用い、言語音は[a][ae]刺激を用い、すでに報告した方法で行った。

その他画像検査(CT/MRI等画像検査、SPECT・PETなど脳血流検査)ならびに脳磁図(magnetoencephalography)についても略記した。これらはすべて患児の病期や発達年齢により評価しうる方法を選択して行った。

倫理面への配慮

各検査は診断、治療の目的で本人および保護者に十分説明し、同意を得て行った。

one burst(TB, 1000Hz, 200Hz)および言語音(verbal sounds, VS, [a][ae])刺激による頭頂部緩反応(slow vertex response, SVR)、ミスマッチネガティビティ(mismatch negativity, MMN)、P300、脳磁図(MEG, magnetoencephalography)などである。

C. 研究結果

1. 聴覚検査

1) 純音聴力検査

5例に行い、最新の検査結果で低音部に軽度の著力損失を認める者が1名(症例E)あった。また1例(症例C)は経過中に軽度の閾値上昇が見られたが、正常所見との変動が認められ、最新の結果で正常であることが確認されたものである。

2) 語音聴力検査

5例中1例(症例B)では急性期で検査の意味が理解できず、実施できなかった。その他4例では聴取率の低下が明らかであり、かつ高音圧で弁別能が低下する特徴があった。

3) 環境音弁別検査

標準的な検査が実施できたのは3例であり、音声のみだと理解できなくても、マッチングすべき絵があると(4者より選択)成績が著しく向上する特徴がみられた。また標準的な手法で評価できなかった症例も、視覚的補助のある状態での行動観察により一定程度の環境音弁別機能の評価を行うことができた。

4) 音像定位検査

成人例を含めて全員が時間差のある音像定位を認知できなかった。音圧差については多少離開があると評価できたのは2例であった。

5) 両耳聴検査

検査方法を理解できなかったのが2例、刺激音を感知できなかったのが1例、検査化膿であった症例はいずれも著しい左耳優位(右半球優位)をしめした、

6) トークンテスト

耳から聞いた文章の理解力を確認でき、実施しえた3例では臨床症状と並行していた。ただし症例Cでは単音や単語の聞き取りより成績は良かった。

2. 神経生理学的検査

1) 脳波

疾患の定義にもあるように経過中に全般性棘徐波、局在性棘波が認められていた。いずれも覚醒時より睡眠時に悪化していた。症例により左右いずれにも局在性が認められた。

2) 耳音響放射

検査しえた4例ではいずれも正常であった。

3) テインパノグラム

検査しえた4例ではいずれも正常であった。

4) インピーダンスオージオメトリー

検査しえた4例ではいずれも正常であった。

5) 聴性脳幹反応(auditory brainstem response, ABR)

域値検査は5例全例で正常であった。

6) SVR 現在4例の解析が終了している。

非侵襲的な他覚的機能検査であり、全例覚醒時に検査を施行できた。

症例Aでは当初TB, VSのいずれに対しても反応がなく、臨床症状の改善とともに最初にTBに対して明らかなN1が出現し、次にVSに対してN1が確認できるようになった。

症例CはTB, VSともにN1が得られた。

症例Dはともに反応が得られたがTBに対する反応がVSより良好であった。

症例EではTB, VSともに良好な反応が得られた。

7) MMN 現在4例の解析が終了している。

症例Aでは当初TB, VSのいずれに対しても反応がなく、臨床症状の改善とともに最初にTBに対して明らかなN1が出現し、次にVSに対してN1が確認できるようになった。

症例CではTBに対する反応のみ確認された。

症例Dはともに反応が得られたがTBに対する反応がVSより良好であった。

症例EではTB, VSともに良好な反応が得られた。

8) P300 現在4例の解析が終了している。

症例Aでは当初T検査自体が不可能であったが、発症9年後の医はTB, VSのいずれに対しても反応が出現した。

症例Cではともに反応がえらえなかった。

症例Dでは不明瞭ながら両方の刺激音に対して反応が得られた。

症例EではTB, VSのいずれに対しても波形形成が不十分ながらP300を認めた。

3. 画像診断検査(等)

1) CT/MRIなどで解剖学的異常は確認されていない。

2) SPECT/PET等脳血流検査は側頭葉における変化を指摘されているものが多い。左右については両側、片側ともに報告されている。

3) MEG 5例中3例で実施されており、いずれも側頭葉の変化を指摘されている、

なお症例の概略は表に示した。

D. 考察

これまでLKSについては1957年の最初の報告