

に続いて、単数あるいは複数の症例報告が重ねられてきた。発症頻度についての研究は国内外ともに全く行われておらず組織的な疫学調査が行われたのは平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業による Landau-Kleffner 症候群の実態把握のための症例研究班がはじめてであった。

第 1 次調査の結果、5 歳から 14 歳までの小児期の LKS の年間の発症頻度は約 100 万人にひとり、20 歳未満で医学的治療を必要とする LKS は約 15 万人から 20 万人にひとりと推定された。同じ年齢群での LKS 周辺群の年間の発症頻度は 50 万人にひとりと推定され、中核例はきわめてまれな疾患であることがあらためて確認された。今回の検討により言語獲得後まもなくの 2 歳代でも発症する症例の存在も確認され、言語聴覚症状がより重いことが経験された。

したがってこの観点からの再調査も必要と考えられた。

LKS の発症頻度がきわめて低いこと、疾患の性質上、ごく限られた専門家のところ診療は集中する可能性が高いが、発症年齢が低いとむしろ専門家の受診は早まる可能性もある。

本疾患ではまず臨床症状を確認したうえでの脳波検査が必須であり聴力・聴覚検査を十分行うことが今後の治療。リハビリテーションに欠かせない。発症年齢や指示の理解度によって純音聴力検査も手法を変えて試みる必要があり、まして語音聴力検査は一般小児科外来では困難なことも想定される。

今回の検討では環境音弁別検査は比較的簡便に行え、視覚的補助があると成績が著しく向上する特徴のあることが判明したこともあり臨牀場面に取り入れる価値があると思われる。

神経生理学的検査としては他覚的聴力検査としての聴性脳幹反応は必須の検査項目である。専門的になり小児科外来のルーチンにはなり得ないと思われたが、刺激音として TB と VS の両方を用いることにより、疾患の重症度や改善過程を他覚的かつ多覚的に評価できる点から診断の難しい症例や、後遺症の評価、リハビリテーション効果判定に応用が可能であると思われる。

MRI や CT など画像診断がルーチンに行われている状況は前回調査でも確認できたがいずれも臨床症状から推定される脳の局在性病変を示唆する症例はなかった。

聴覚失認は成人の脳血管障害後遺症においてももともとまれな病態であるが、現在まで病変は両側側頭葉あるいは両側聴放線の病変が指摘さ

れている。脳波の棘波の局在部位や、脳血流増加あるいは低下を示す部位、MEG のダイポール集積の結果は、本疾患における責任病変を推定する試みに近づくものと思われる。症例によって異常所見を示す部位が異なることを含めて、てんかん波移動の脳内ネットワークを考慮していく必要がある。さらに脳血流検査や脳磁図はいつでも何度でもできる検査ではないので、病期や重症度、検査時の脳波との関係など複雑な要素を考えていく必要があるためひきつづき緻密な検証が必要である。

同様に臨床的てんかん発作、脳波異常は従来の報告の通り、聴覚言語症状が後まで残り易いことは今回の症例でも認められた。

4) 研究内容の効率性について

今回は自験例における検査のまとめを行ったが、小児神経科医からの紹介をいただいた方々であり検査結果も共有できる点は効率的に研究を進められる。LKS は頻度の少ない、まれな疾患であるが、小児神経科専門医の医療のもとにある症例が大部分であるため効率的な症例集積が期待できる。

E. 結論

LKS における聴覚失認に使用される検査項目について検討した。

LKS の診断に使用すべき検査として脳波以外に、ABR は必須であるとした。また聴覚言語障害の診断のための聴力検査として純音聴力検査のほかに語音聴力検査が必須であるが、言語性聴覚失認であるのか非言語性聴覚失認であるのかを確認するため少なくとも環境音の理解について評価する必要があることを指摘した。さらに患児の協力性、疾患の重症度、患児の協力性の程度に応じてトーンバースト、言語音を刺激とした事象関連電位検査を継時的に行うことで病態評価、リハビリテーション評価、予後評価に応用可能と思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasumura A, Kokubo N, Kaga M, et al: Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev* 36:97-106, 2014
- 2) Kaga M, Inagaki M, Ohta R: Epidemiological

study of Landau-Kleffner syndrome(LKS) in Japan. Brain Dev(in press)

- 3) Inoue Y, Ito K, Kaga M, et al: Psychometric Properties of Japanese version of the Swanson, Nolan, and Pelham, version- IV scale-Teacher Form: A study of school children in community samples. Brain Dev (in press)
- 4) 加我牧子：小児聴覚失認の診療. 音声言語医学 52, 東京, pp316-321, 2011
- 5) 加我牧子：ランドー・クレフナー症候群。「臨床精神医学」編集委員会編：臨床精神医学. 株式会社アークメディア, 東京, pp325-327, 2011
- 6) 加我牧子：Landau-Kleffner 症候群. 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎編：稀少難治てんかん診療マニュアル. 疾患の特徴と診療のポイント-. 診断と治療社, pp37-39, 2013

2. 学会発表

- 1) Kaga M, Inagaki M, Ohta R. Incidence of Landau-Kleffner syndrome (LKS) in Japan. Excellence in Pediatrics 2010. London, Dec, 2010.
- 2) Kaga M, Verbal sound discrimination in Landau-Kleffner syndrome: a neurophysiological study. 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia May, 2012.
- 3) Kaga M, Ohta R, Inagaki M. Incidence of Landau-Kleffner Syndrome(LKS) and clinical pictures of 60 patients in Japan. 12th ICNC & 11th AOCCN, Brisbane Convention & Exhibition Centre, Brisbane, Australia May 27 to June 1, 2012.

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

表

症例	A	B	C	D	E
SEX	F	F	F	M	M
最終観察時年齢	13歳3か月	4歳10か月	50歳	14歳11ヶ月	8歳
発症年齢	2歳過ぎ	2歳8か月ころ	4歳7か月	5歳3か月	6歳7ヶ月
初診時年齢	3歳9か月	4歳4か月	5歳	14歳10か月	8歳0ヶ月
観察期間	9年6か月	6ヶ月	35年		
初発症状	語彙がふえなくなり発語が認められなくなった。話し言葉の理解ができずジェスチャーで離解音にも反応が鈍い。ABR正常だった	発語がなくなり指示が入りにくくなった	言いつけられたものと違うものを持ってくる。とんちんかんな返事をする。2か月後に自発語がなくなる	口数が減り発音がおかしくなった。6歳で聞こえが悪そう。てんかん	てんかん 構音障害、声のききとりの悪化
てんかん発作	複雑部分発作	4歳3か月複雑部分発作	複雑部分発作(口部自動症) 自律神経発作	6歳で夜中に複雑部分発作からあわをふいていた。数か月後右のTCC	全身強直間代けいれん
言語症状	読んでも向かない。言葉の指示が入らない	発語がなくなり指示が入りにくい	聞き間違い言い間違いが多く発語が減る	発音のあやまり(あいうえおをありうえおというなど) 聞こえが悪いよう	構音障害が進み話さなくなる
IQ	83 (V68 P103)	解析中	92 (V88, P102)	レーブン 33/36 F68 (V68 P75)	105 (V110, P99)
脳波	両側中側頭部から頭頂部に棘徐波結合頻発	覚醒時も中心頭頂鋭波徐波 入眠後中心頭頂右優位の棘徐波頻発	正常化	CSWS 右側頭部棘波頻発	Rolandic spikes 8歳で正常化
CT/MRI	? (他院)	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし (他院)
MEG	両側側頭部にダイポール	右側頭部にダイポール	未検	右>左側頭頂葉ダイポール (他院)	未見
SPECT/PET	両側側頭葉の血流増加	両側中心頭頂の血流増加 側頭葉は特に右で増加	読書時に両側側頭葉血流増加? (他院)	左前側頭部の血流低下 (他院)	両側側頭部、帯状回の血流低下 (他院)
純音聴力検査	正常	B0Aで30-40-dB	正常	低音部の経度低下	正常
語音聴力検査	低下している。高音圧になるとさらに聴取率が低下	検査不能実施せず	高音圧になると聴取率が低下	高音圧になると聴取率が低下	高音圧になると弁別能が低下 右耳の聞き取りの悪さあり
環境音弁別検査	タイコ 歌う男 赤ちゃんは絵を見て正解	?? 6/24?	15/24, 有24/24	18/24 23/24	15/24 24/24
音像定位検査	検査不能実施せず	検査不能実施せず	音像移動を感知できず	音圧のみ可	音圧のみ可
両耳聴検査	検査不能実施せず	検査不能実施せず	R3.2% L88.8% 右利き)	聞き取れず検査不能	R33.5% L72% 左利き
token test	未検	検査不能実施せず	92%	聴覚的把持力低下 ゆっくり区切って話すとう向上	聴覚的理解はよく文章も可能
OAE	未検	正常	正常	正常	正常
ティンパノグラム	未検	正常	正常	正常	正常
インピーダンス オージオメトリー	未検	正常	正常	正常	正常
ABR閾値	正常	正常	正常	正常	正常
SVR TB					
SVR TB VS	当初出現せず TB、VSの順に出現	解析中	SVRにはTB VSとも反応あり MMNはTBのみ	SVR MMNともTBへの反応がVSより良好	TB VSとも明瞭
MMN TB					
MMN 語音					
P300 TB	当初施行不可能 12歳では出現	解析中	ともに反応なし	TB VSとも不明瞭な反応あり	TB VSとも出現 形成は不良
P300 VS					
臨床的重症度	重症→中等症	重症	重症→軽快 後遺症	中等症	軽度
教育	聾学校中学1年生	普通小学校 聾学校考慮中?	聾学校中学部 普通高校卒業 職業訓練高経理事務卒業	普通学級 プラス言葉の教室	普通小学校通学中

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
加藤光広	脳形成障害 (含: 滑脳症、多小脳回、脳梁欠損症)	水澤英洋・鈴木則宏・梶龍児・吉良潤一・神田隆・齊藤延人	今日の神経疾患治療指針第2版	医学書院	東京	2013	621-623
加藤光広	先天性両側性傍シルビウス裂症候群	大槻泰介・須貝研司・小国弘量・井上有史・永井利三郎	希少難治性てんかん診療マニュアル	診断と治療社	東京	2013	60-61
加我牧子	Landau-Kleffner症候群	大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎	希少難治性てんかん診療マニュアル-疾患の特徴と診療のポイント-	診断と治療社	東京	2013	37-39
加我牧子	ランドー・クレフナー症候群	「臨床精神医学」編集委員会	臨床精神医学	アークメディア	東京	2011	325-327

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura K, Kato M, Tohyama J, et al.	AKT3 and PIK3R2 mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH.	Clin Genet		doi: 10.1111/cge.12188	[Epub ahead of print]
Fujii Y, Ishikawa N, 他2名, Kato M.	Compound heterozygosity in GPR56 with bilateral frontoparietal polymicrogyria.	Brain Dev		doi.10.1016/j.braindev.2013.07.015	[Epub ahead of print]
Yoneda Y, Hagiwara K, Kato M, et al.	Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly.	Ann Neurol	73(1)	48-57	2013
Toba S, 他15名, Kato M, Hirotsune S	Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly.	Sci Rep	3	1224	2013
Kodera H, Kato M, Nord AS, Walsh T, Lee M, et al.	Targeted capture and sequencing for detection of mutations causing early onset epileptic encephalopathy.	Epilepsia	54(12)	1262-9	2013

Torisu H, Watanabe K, 他7名, Hara T.	Girl with a PRRT2 mutation and infantile focal epilepsy with bilateral spikes.	Brain Dev	doi.org/10.1016/j.braindev.2013.05.009		[Epub ahead of print]
Shiraishi H, Haginoya K, 他5名, Otsubo H	Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy.	Brain Dev	36(1)	21-27	2014
Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, et al.	Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms.	Epilepsy Research.	104	68-77	2013
Kaga M, Inagaki M, Ohta R	Epidemiological study of Landau-Kleffner syndrome(LKS) in Japan	Brain Dev	doi.org/10.1016/j.braindev.2013.04.012		[Epub ahead of print]
加藤光広	【小児脳神経外科の課題】脳形成異常と遺伝子	脳神経外科ジャーナル	22(4)	252-255	2013
加藤光広	【てんかんの新治療戦略と課題】臨床てんかん学における分子遺伝学の寄与	医薬ジャーナル	49(5)	1299-1303	2013
加藤光広	【臨床医が知っておきたい先天異常】遺伝子変異による先天異常 滑脳症（神経細胞移動異常症）	小児科臨床66巻増刊号	66(8)	1333-1337	2013
加我牧子	小児聴覚失認の診療	音声言語医学	52	316-321	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

脳の形態的異常

脳形成障害(含:滑脳症,多小脳回,脳梁欠損症)

cerebral dysgenesis—lissencephaly, polymicrogyria, agenesis of corpus callosum

加藤光広 山形大学医学部附属病院・小児科医師

疾患概念

頻度

脳形成障害の種類は数多く、わが国における正確な頻度・疫学は明らかではない。1996-1997年に厚生省の研究班によって大脳皮質形成異常の多施設調査研究が行われ、181施設から676例が集計された。その頻度は多い順に無脳回・厚脳回を示す滑脳症(41%)、福山型先天性筋ジストロフィーなどに合併する丸石様滑脳症(22%)、多小脳回(19%)、異所性灰白質(11%)、片側巨脳症(7%)であった。現在ではMRI診断の進歩と原因遺伝子の解明により分類自体が変化しており、米国でも国内でも経験上は多小脳回が最も多い。

本項では他項との重複を避け、成人でも比較的頻度が高く、治療や遺伝相談上の知識が必要な疾患(滑脳症/皮質下帯状異所性灰白質、多小脳回、脳梁欠損症)について述べる。裂脳症については本章「孔脳症」(→p.623)を参照されたい。

病態

脳形成異常は、遺伝要因のほかに低酸素性虚血性脳症、感染、化学物質、放射線などの外因に分けられる。滑脳症は、脳形成の際の神経細胞の移動過程の異常で生じる。無脳回・厚脳回を示す古典型滑脳症や皮質下帯状異所性灰白質では、*PAFAH1B1(LIS1)*、*DCX*、*TUBA1A*、*RELN*、*VLDLR*、*ARX*などの原因遺伝子が同定されている。*ARX*以外の遺伝子群は、細胞や核の移動を行う微小管制御に関する情報伝達系を構成する。一方、*ARX*はγアミノ酪酸(GABA)産生性の抑制性神経細胞(介在ニューロン)の発生に関与する。多小脳回では、遺伝性のほかに、胎

生期のサイトメガロウイルス(CMV)感染が多いほか、心血管奇形や胎生期の低酸素性虚血性脳症でも認められる。脳梁欠損症は、脳梁原基の形成不全による交連線維の交差障害によって生じる。

症候

脳形成障害の症候は、中枢神経系症状と併発症状に分けられる。滑脳症では、約90%にてんかんを併発し、特に點頭てんかん(ウェスト症候群 West syndrome)の既往が多い。知能障害は皮質形成の程度とてんかん発作の頻度に比例する。異所性灰白質では運動障害はまれである。多小脳回は、シルヴィウス裂 sylvian fissure を主体とする病変が半数以上の症例に認められ、構語障害、嚥下障害などの偽性球麻痺症状の併発および知能やほかの運動機能に比べて偽性球麻痺症状が強い(傍シルヴィウス裂症候群)。脳梁欠損単独例では全く神経症状を示さないこともある。

9

検査

頭部MRI検査が必須であり、T1、T2強調画像の軸状断に加え、T1もしくはT2強調画像の冠状断および矢状断の撮像が望ましい。多小脳回は大脳半球の内側よりも外側に多いので、矢状断の際は正中部のみでなく左右端からの撮像が診断に有用である。成人で経験されやすい厚脳回・皮質下帯状異所性灰白質・多小脳回・脳梁欠損症の代表的MRIを示す(図1)。厚脳回と無脳回の古典型滑脳症は大脳皮質の層の肥厚(4mm以上)と幅広い脳回が特徴である(図1a)。皮質下帯状異所性灰白質では、脳溝は浅いが、幅はおおむね正常である(図1b)。多小脳回では幅と厚さの不規則な脳回を認める(図1c)。脳梁欠損症では、脳梁の非薄化と異なり帯状回が欠われ、矢状断でみると大脳半球内側面の脳回が放射状になる。軸状断では両側側脳室体部の平行化と後角の拡大、第三脳室の挙上を示す(図1d)。

女性の脳梁欠損症では、*ARX* 遺伝子変異の可能性がある。非対称な多小脳回に白質病

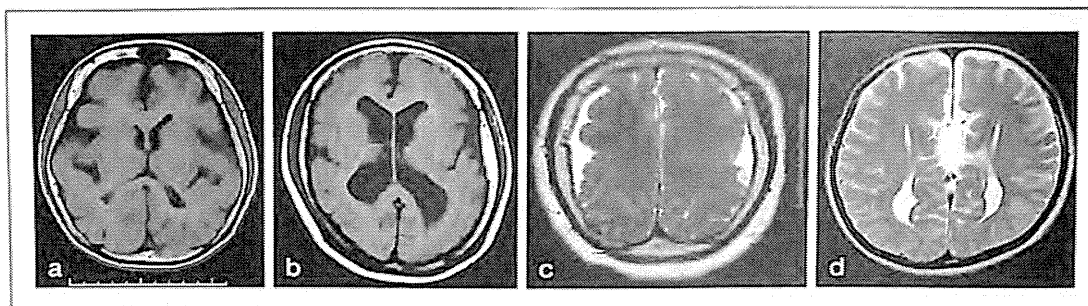


図1 脳形成障害

a: 21歳, 厚脳回, b: 38歳, 皮質下帯状異常所性灰白質, c: 47歳, 多小脳回, d: 29歳, 脳梁欠損症。

変や石灰化, 難聴のいずれかを伴っている場合は, 先天性CMV感染症が疑われる。血清CMV抗体が陽性で, 臍帯が保管されている場合は, 臍帯を用いたCMV-DNAの定量PCRにより診断が可能である。17番染色体のミラー・ディーカー(Miller-Dieker)領域のFISH検査は, *LISI* 遺伝子の欠失確認であり, 古典型滑脳症以外の脳形成障害では無用である。てんかんを高頻度に併発するため, 発作に気づかれていない場合でも脳波検査が勧められる。

■ 診断

脳形成障害は原因遺伝子ごとに, それぞれ特徴的な画像および臨床所見を示し, 遺伝型と表現型の関連性が高い。現状では頭部MRIの所見を中心として, 遺伝性か外因性かを判断し, 遺伝性であれば推定される原因遺伝子の変異検索を行う。原因遺伝子の特定は, 具体的な遺伝相談に必須であり, 筆者の施設では画像診断から遺伝子診断(*DCX*, *LISI*, *ARX*, *TUBA1A* など)までを包括的に行い, 全国からの相談やセカンドオピニオンに対応している。

■ 治療方針

①てんかんに対する薬物・外科治療, ②運動・認知障害に対するリハビリテーション, ③呼吸・栄養などの全身管理, ④遺伝相談が基本となる。

脳形成障害の成人例では, てんかんの治療

は薬物療法が主体となる。複数の発作を伴いやすく, 発作型に応じて抗てんかん薬を選択する。しかし脳形成障害に伴うてんかん発作は一般に難治性であり, 副作用にも気づかれにくいことから, 薬物の過量投与を慎むことが必要である。日常生活に大きな影響がなければ発作の完全抑制を必ずしも目標に掲げる必要はない。局所的な脳形成障害でてんかんの発作焦点が明らかな場合は外科切除を考慮する。失立発作に対しては脳梁離断術が有効である。

DCX 遺伝子変異が原因の皮質下帯状異常所性灰白質の女性患者や, *ARX* 遺伝子変異が原因の外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症の女性保因者は, 軽度から境界領域の知的障害を伴い, 学卒後に社会生活の不適應をきたしやすいため, 正確な診断と適切な支援が必要である。脳形成障害の重症例ではいわゆる重症心身障害の状態となり, 誤嚥性肺炎や呼吸障害, 胃食道逆流, 骨粗鬆症, 腎結石などさまざまな合併症をきたしてくるため, 気管切開や胃瘻, 日光浴など全身管理が重要である。

脳形成障害の遺伝子解析が実用化されたのは十数年前からであり, 成人例では原因が特定されていない症例が多いと予想される。成人例の脳形成障害では, 特に結婚適齢期を迎えた同胞についての情報提供が求められることが多い。上述した*DCX*と*ARX*および脳

室周囲結節状異所性灰白質の原因遺伝子である *FLNA* は X 連鎖性であり、母もしくは姉妹、祖母が保因者もしくは自覚のない軽症患者の場合があり、慎重な遺伝相談が求められる。

患者・家族への説明

- ・脳形成障害の多くは非進行性であり、退行の原因となるてんかんや併発症の治療や予防が管理の基本方針であることを説明する。ただし、てんかん発作のコントロールは生活の質を維持・向上させるためであり、薬物によって生活の質を低下させない程度の薬の調整が必要であることを説明する。
- ・原因のほかに、合併症や予後も脳形成障害の種類ごとに異なるため、CT のみの診断であれば、MRI 検査を勧める。
- ・脳形成障害の原因は遺伝要因と外因に分かれ、最近では疾患ごとに原因が明らかになっており、希望があれば原因検索が可能であることを伝える。
- ・X 連鎖性疾患では、母が心理・社会的な負担を受けやすく、原因検索や遺伝相談に配慮が求められる。

脳の形態的異常
孔脳症
porencephaly
平澤恭子 東京女子医科大学准教授・小児科

疾患概念

孔脳症という言葉は 1859 年に Heschl によって初めて使用され、大脳半球に生じた脳室あるいは脳表に開口をもつ組織欠損と定義された。その後 Friede はこの病態について胎生期あるいは未熟な脳での破壊性病変が原因で生じた 2 次的な異常であるとした。

また 1964 年に Yakovlev や Wardsworth が半球壁の部分的な無形成変化による欠損について裂脳症と名付けて報告した。最近では裂脳症と孔脳症は同義語とされ、近年では

表 1 孔脳症の分類

a) 発達性孔脳症(真性孔脳症)
① 裂脳症
② 単純性孔脳症
b) 破壊性孔脳症
① 先天性(子宮内発症)
② 獲得性

裂脳症という言葉が一般的となっている。が一方で孔脳症という言葉は周産期に起こる破壊性病変を主体とするような病態に限るべきという意見もあり多少混乱が生じている。

これらに共通した病態は、胎生 26 週以前に遺伝子異常などにより脳表からの脳室まで達する欠損を示すもので、灰白質を含めた壁を有している。病理学的には小脳回を伴うものと、小脳回はないが、脳欠損部を中心に脳回が放射状をなすなどの脳回配列の異常をきたすといった特徴をもつものに大別される。大脳半球が完全に形成された後の胎生期から周産期の障害によって生じた嚢胞状の空洞も含めて孔脳症と呼ぶ場合もあり、広義には発症時期や原因に関係なく種々の程度の脳欠損が孔脳症と診断される。つまり発達性孔脳症と破壊性孔脳症とに大別される。中澤らが報告した孔脳症の分類を表 1 に示した。

病態

1. 発達性孔脳症(真性孔脳症)

遺伝子異常や先天性要因によって生じる。発達性の孔脳症は裂脳症と同義と考えられるが、これは裂溝を形成する両側の組織が癒合した 1 型 closed lip type と、分離または拡大している 2 型 open lip type に分類され、異所性灰白質、透明中隔欠損などを合併するという。

病変部は両側性にみられる場合もあり、島、中心前回、中心後回を含んだ中心部にみられることが多い。一般的には基底核、視床、小脳は保たれている。

2. 破壊性孔脳症

血管障害、外傷、感染によって脳組織が破壊されて生じた空洞である。原因の多くは胎

9

18. 先天性両側性傍シルビウス裂症候群

概念

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、精神遅滞やてんかん発作・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、広く知られるようになったが、鑑別診断にあげるように、シルビウス裂近傍病変による疾患概念は、それ以前から数多く報告されている。平成23年度厚生労働科学研究費難治性疾患研究班の検討では、画像病変の有無と主症状の違いにより、先天性もしくは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(Worster-Drought症候群)、特異的なてんかん症候群(BECT, LKS, ABPE, MRSE)に整理することができる(表1)。本項では、その中の先天性両側性傍シルビウス裂症候群について述べる。

診断のポイント

1. 疾患の特徴

平成23年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究班」によって作成された診断基準の必須項目と除外基準を表2に示す。必須項目を満たし、除外項目をすべて否定できる場合を確診とする。

2. 鑑別診断

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、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症候群などが報告されている。また、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、中心側頭部に棘波

【表1】傍シルビウス裂症候群の分類案

画像異常	主症状	先天性	後天性
あり		CBPS	FCMS
なし	運動麻痺	WDS	
	てんかん発作	BECT, LKS, ABPE, MRSE	

CBPS：先天性両側性傍シルビウス裂症候群

FCMS：Foix-Chavany-Marie症候群

WDS：Worster-Drought症候群

BECT：中心側頭部に棘波を示す良性小児てんかん

LKS：Landau-Kleffner症候群

ABPE：非定型良性小児部分てんかん

MRSE：悪性ローランド・シルビウスてんかん

を示す良性小児てんかん(BECT)とLandau-Kleffner症候群(LKS)がよく知られている。非定型良性小児部分てんかん(ABPE)¹⁾は、Lennox-Gastaut症候群と比較して「良性」であり、発達遅滞や認知障害の併発例もあり、鑑別を要する。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である。悪性ローランド・シ

[表 2] 先天性両側性傍シルビウス裂症候群

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~経管栄養の併用, 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~発語不可
	(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	・下位ニューロンの障害によるもの ・大脳全体(前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後頭葉のすべてを含む)の病変

ルビウスてんかん(MRSE)も類似発作症状を呈する²⁾。

検査

1. 脳波・脳磁図検査

先天性両側性傍シルビウス裂症候群の約90%にてんかん発作を併発し, 幼小児期の発症が多い³⁾。焦点性発作よりも非定型欠伸発作などの全般発作が多く, 脳波も広汎性棘徐波を示し, 病変部に限局する多焦点性突発波は比較的頻度が少ない。

2. 頭部画像検査

両側性傍シルビウス裂症候群の先天性病変では多小脳回が多い(図1)。

3. その他

多小脳回の原因として, 先天性サイトメガロウイルス感染症, 染色体異常(1p36欠失, 22q11.2欠失), 遺伝子変異(*GPR56*, *SRPX2*, *TUBB2B*など)があげられ, 遺伝性もあり得る。遺伝子解析は筆者の施設で行っている。

治療

1. 遺伝相談

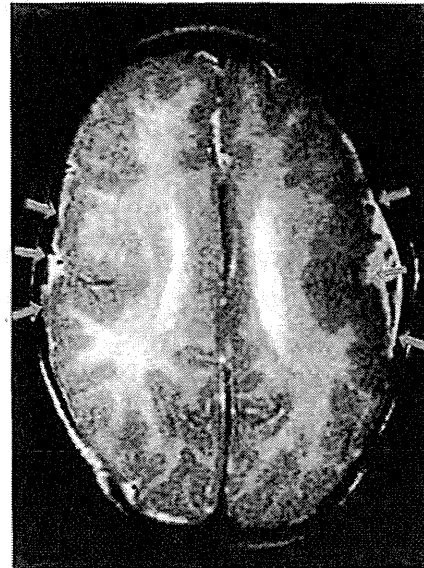
常染色体劣性疾患も含まれ, 原因検索を要する。

2. その他

対症療法が主体である。

予後

基礎疾患によるが, 多くは非進行性である。



[図 1] 頭部 MRI T2 強調画像軸状断, 2 か月男児。

両側大脳半球外側に不規則な脳回と一部に皮質の肥厚を認め, 多小脳回の所見を示す。

参考文献

- 1) Aicardi J, et al. : Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1982 ; 24 : 281-292.
- 2) Otsubo H, et al. : Malignant rolandic-sylvian epilepsy in children : diagnosis, treatment, and outcomes. *Neurol* 2001 ; 57 : 590-596.
- 3) Kuzniecky R, et al. : The epileptic spectrum in the congenital bilateral perisylvian syndrome. CBPS Multicenter Collaborative Study. *Neurol* 1994 ; 44 : 379-385.

[山形大学医学部小児科] 加藤光広

11. Landau-Kleffner 症候群

概念

小児期に発症する中枢性聴覚言語障害と高度のてんかん性脳波異常を呈する疾患であり、歴史的には後天性小児感覚性失語、小児のまれな失語症候群、てんかん失語症候群、てんかん性失語症、語聾など様々によばれてきた。

1982年以降、Landau-Kleffner 症候群(LKS)の名称が使われるようになり、1977年頃から言語障害は失語症から言語性聴覚失認に関心が変化してきた。

LKSは知的発達、言語発達が正常な幼児～小学生に、聞き返しの増加、音声への反応の低下など聴力障害を示唆する症状が起こり、次いで言葉の理解がわるくなり言葉使いや音韻の間違いが増え、発語が不明瞭になり、次第に減少・消失する。重篤な症例では、音刺激全般に対する反応が乏しくなる。脳波異常は必発で、てんかん重積を思わせる所見など高度の変化を示し、覚醒時より睡眠時に著しい。70～80%の症例でてんかん発作を伴うが、大部分は思春期までにてんかん発作は消失し、脳波も改善する。しかし一部の症例では成人まで聴覚言語症状が残存する。

● 診断のポイント

本症はてんかんの発作型としての特異性というよりは聴覚言語障害を特徴とする疾患であるため、てんかんとしては失語発作との鑑別が問題となるくらいである。2010年Epilepsiaに掲載された国際抗てんかん連盟(ILAE)分類・用語委員会報告の中では脳波・臨床症候群およびそのほかのてんかんの中で小児期の脳波・臨床症候群の中に分類されている。

世界保健機関WHOによる国際疾病分類第10版(ICD10)では「F80-89 心理的発達の障害」のうち「F80 会話及び言語の特異的発達障害 F80.3 てんかに伴う獲得性「後天性」失語(症) [ランドウ・クレフナー症候群]」として分類されている。

1. 疾患の特徴

1) 遺伝素因：大部分で認められない。

2) 発症前の発達：原則として正常。

3) 発症年齢：2～10歳。おもに学齢前後。

4) 発作型：てんかん発作の形は複雑部分発作。次いで単純部分発作が比較的多数を占めるが、特定されたものではなく、臨床発作が認められない症例も30%程度ある。

5) 臨床症状の特徴：聴覚失認を中心とした聴覚言語障害の症状が特徴的。聞き返しの増加、音声への反応の低下など聴力障害を示唆する症状で発症。次第に表出性の異常が出現。感覚失語、聴覚失認、言語性聴覚失認、語聾などの症状が推移してみられ、言語症状の階層性が推察される。

6) 脳波：高度のてんかん性脳波異常が存在。全般性棘徐波結合が生じうるが、局在を示唆する所見がみられることが多い。棘波は左右どちらもあり、側頭葉に多いが、限定されない。睡眠時に異常の程度が大きく、electrical status epi-

lepticus during slow wave sleep (ESES) または徐波睡眠期持続性棘徐波 (continuous spike-waves during slow wave sleep : CSWS) といわれる脳波を示すこともある。

2. 鑑別診断

1) 失語発作：内言語の障害である失語症がてんかん発作の形であるもの、構音障害とは異なり、呂律が回らない症状ではなく、失語症状を呈する者があるので注意する。CSWS ではてんかん重積に伴う意識の低下変容があり構音障害は目立つが、内言語障害の有無の判断はしばしばむずかしい。

2) 末梢性難聴：伝音性難聴ではないことを確認する。後天性内耳性難聴や中耳炎などを鑑別する。

3) 心理的要因：ひねくれている、反抗しているなどの心理的な状況を鑑別する必要がある。

4) ESES や CSWS：疾患というよりは脳波上の概念であり、知的障害を合併する頻度も高く、LKS の臨床診断とは異なる。

5) 失語症：脳血管障害などの別の原因による失語症は病因診断として重要である。

検査

1. 脳波検査

上記を参照のこと、一例の脳波を示す(図1)。

2. 聴覚検査

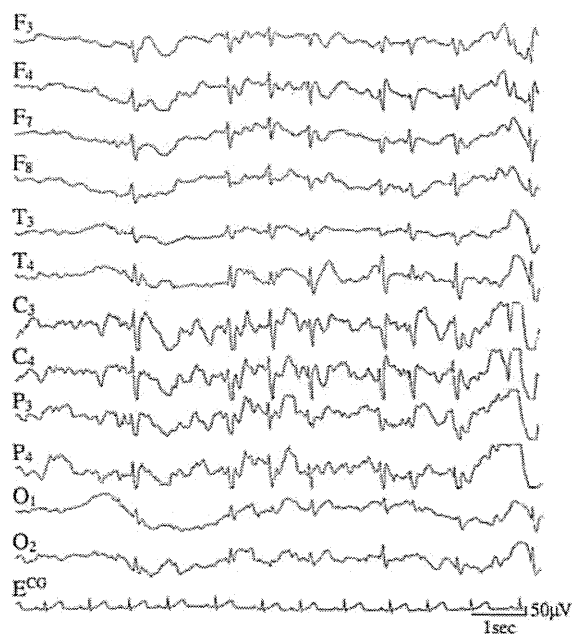
純音聴力検査は必須であり正常であるが、時により変動する。聴性脳幹反応 (auditory brainstem response : ABR) は潜時・閾値ともに正常である。語音聴力検査は明らかに異常を示す。ただし、超急性期に検査できるかどうかは疾患の重症度による。環境音検査も重要である。LKS ホームページ (<http://www.lks-japan.jp/>) には診断補助用に検査手順を記載しており、刺激のダウンロードも可能である。

3. 言語検査

読み書き話す聞く能力について失語症検査に準じた検査を行う。時期により変化するため症状に応じて継時的に行う必要がある。

4. その他の検査

知能検査で動作性 IQ はほぼ正常範囲である



【図1】LKS 症候群の脳波(男児, 6歳)

が、経過によっては言語性 IQ が著しく低くなる。

頭部 MRI/CT には通常は異常を認めず、SPECT 検査では側頭葉の脳血流低下や左右非対称が報告されている。

脳磁図ではシルビウス溝周辺左あるいは右にててんかん焦点が認められると報告されている。

治療

てんかん発作には発作型にふさわしい薬剤を適宜選択する。急性期の高度聴覚言語障害に対してはステロイドパルス療法が第一選択とされている。経口ステロイド、 γ -グロブリン静注、発作焦点に対する軟膜下皮質多切術 (multiple subpial transection : MST) により言語機能が改善したとの報告がある。急性期治療に引きつづき言語療法を行うが、容易に改善しないことも多い。聴覚失認患者へのリハビリテーションに倣い、話題を知ること、話し手にはっきり話すよう依頼すること、話者の顔や唇、ジェスチャーを観察すること、頻繁に質問するよう促すこと、確認のため繰り返し聞くこと、周囲の騒音をなくすことなどを心がける。

予 後

大部分の症例は思春期前にてんかん発作も脳波所見も改善し治癒する。聴覚言語障害も改善することが多いが一部に後遺症が残ることもある。この点を意識して治療支援を行うことが必要である。

参考文献

・ Landau WM, et al. : Syndrome of acquired aphasia

with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957 ; 7 : 523-530.

・ Kaga M : Language disorders in Landau-Kleffner syndrome. *J Child Neurol* 1999 ; 14 : 118-122.

・ Berg AT, et al. : Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies : report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51 : 676-685, 2010.

[国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所]

加我牧子

精神科・わたしの診療手順

ランドー・クレフナー症候群

Landau-Kleffner syndrome; LKS

国立精神・神経医療センター精神保健研究所

加我 牧子

I ランドー・クレフナー症候群とは

ランドー・クレフナー症候群(Landau-Kleffner syndrome; LKS)は1957年に「けいれん性異常を伴う小児後天性失語症候群」としてはじめて報告された¹⁾。本症候群は小児期に発症する中枢性聴覚言語障害と高度のてんかん性脳波異常を呈する疾患であり、歴史的には後天性小児感覚性失語²⁾、小児の稀な失語症候群、てんかん失語症候群Epileptic aphasia、語弊などさまざまに呼ばれてきたが、1982年以降、LKSの名称が文献上に出現し、使用されるようになった。言語障害の内容として関心が失語症から言語性聴覚失認にうつってきたのは1977年頃からである。

LKSは知的発達、言語発達が正常な幼児～小学生に、聞き返しの増加、音声への反応の低下など聴力障害を示唆する症状が起こり、ついで言葉使いや音韻の間違いが増え、言語不明瞭になり、次第に発語が減少・消失する。重篤な症例では、音刺激全般に対する反応が乏しくなる。聴覚言語症状と前後して、てんかん発作(部分発作または全般発作)を伴うことが多い(70～80%)。ほとんどの症例で思春期までにてんかん発作はみられなくなる。発症年齢は2～8歳で、5～7歳にピークがある。稀な疾患で典型例は小児100万人に1人程度と見積られる。脳波異常は必発で、しかも重度であり、覚醒時より睡眠時に著しい。

II 診断

■臨床症状とその経過

症状から疑いをおき、脳波検査を行って診断を確定する。本症候群の存在を意識していないと確定診断に至るのは困難である。

徐々に発症する例が多い。最初は聞こえが悪くなったようにみえることが多く、次第に話しことばの理解が悪く、発音発語の誤りが目立つようになり、やがてほとんど話さなくなる。理解も発語もできない全失語の状態も示しうる。発症が2歳前後と早く、十分な言語獲得が完成していない場合の診断はさらに困難なことがある。症状の重症度や持続期間には個人差があり、一過性でいつのまにか治ってしまうことも、また寛解と悪化をくりかえし年余にわたる例もある。長期的には大部分の症例で症状は改善し、日常生活の困難もなくなり、思春期前に治癒といえる状態になる。ただし中には聴覚失認が持続し、社会生活上の大きなハンデキャップとなる症例も存在する。てんかん発作の多くは治療に反応し、思春期までに消失する。

■言語症状

言語症状は受容性異常が中心で、次第に表出性異常が進展する。回復過程もさまざまで、全失語から感覚失語、聴覚失認、言語性聴覚失認、語弊などの症状が推移してみられ、言語症状の階層性が推察される³⁾。

聴覚的言語理解が多少とも障害される時期が必ずあり、聴覚失認が中心症状であるとの考え方もある。重度の場合は感覚性失語の要素が本質的で、「運動失語を呈するLKS」という報告も散見されるが、発語の極端に減少した状態をみている可能性もあり、言語理解が正常な運動失語とは一線を画しているのではないと思われる。一過性で、診断に至らないうちに治癒する可能性もありうる。症状が明らかな場合、語音弁別の悪化は必発で、聞き誤りによると思われる言い間違いや書き間違いが目立つ時期がある。音楽の能力が低下³⁾する傾向がある。

■聴覚症状

末梢性聴力は正常である。言語音のみの理解が

悪い「言語性聴覚失認」の場合と、環境音の弁別も困難な聴覚失認があり、変動する。知らない外国語を聞いているようだったとか、わーわー言っているさかったなど後から述べられることがある。急性期には本人から直接症状を聞き取ることは、不可能と思わなければならない。ただし失語症状を脱することができれば、視覚的言語理解はよいから、絵やジェスチャーを用いたコミュニケーションや筆談が成立する。

■てんかん

臨床的てんかん発作の型は多様であるが、複雑部分発作、ついで単純部分発作が比較的多数を占める。発作症状に応じた抗てんかん薬（バルプロ酸、ベンゾジアゼピン系、エトサキシミドなど）で発作自体は容易に止まることが多く思春期までに消失するが、頻発する発作波はなかなか改善せず、ステロイドを要することもある。

■その他の症状

発症前後にひどく多動になったり、多弁で多幸的になったり、乱暴な行動をとったりして性格・人格の変化をきたしたと感じられることもある。病初期には病識がないことが大部分であるが、症状の安定化とともに病識が出て、心理的にひどく落ち込むこともある。これらの行動や性格の変化から精神疾患を疑われ、児童精神科や心理相談、教育相談に訪れるものもある。

III 臨床検査

■言語検査

読み書き話す聞く能力について失語症検査に準じた検査を十分に行う。時間により変化するため症状に応じて継続的に行う必要がある。

■聴覚系検査

純音聴力検査は必須であり正常であることが原則である。時期によって多少の変動があり、軽度の低下を示すことはありうる。聴性脳幹反応ABRは潜時・閾値ともに正常であり、耳音響放射OAE検査も正常である。これらが異常な場合は本症候群とは本質的に関係のない偶発の合併症であるが、検査結果に異常

があったり、中耳炎を合併している、これが原因と誤られて診断が遅れることがある。

これに反して語音聴力検査、語音弁別検査は明らかな異常を示す。ただし、超急性期に検査ができるかどうかは疾患の重症度による。

日常的に聞き慣れている環境音を聞いて理解できるかどうか評価する。聴取しただけで理解できるかどうかと、視覚的補助があった場合に、成績が向上するかどうか聴覚失認の重要な臨床評価の材料になる。ただし小児では経験不足から答えられない項目もあり、その点の考慮が必要である。

なお平成20年度に厚生労働科学研究でLKSの班研究⁴⁾を担当した際、共同研究者(小枝達也教授)を中心に作成したLKSホームページ<http://www.lks-japan.jp/>には診断補助用に神経心理学的検査手順を記載しており、踏切の音、救急車の音、電話の着信音とその絵がダウンロード可能にしてあり、便利に使用していただけるはずである。このホームページには語音弁別検査や語彙検査、言語理解の検査、自発語の検査も掲載しており、記録用紙をダウンロードして利用することによりLKSにおける聴覚言語症状の評価が簡便に行えるので活用していただきたい。

■脳波検査

脳波では、てんかん発作の有無にかかわらず、高振幅で反復する棘波、棘徐波が頻発する。病初期には片側性のことが多く、側頭部、ついで頭頂・後頭部に多い。睡眠時には、1.5Hzの全般性棘徐波が連続する徐波睡眠時の電気的てんかん重積electrical status epilepticus during slow wave sleep (ESES) または徐波睡眠時持続性棘徐波(Continuous Spike Wave during Slow sleep, CSWS)に相当する異常を示す症例もある。本症例を疑ったらただちに調べるべき検査である。図1に治療前後の変化の例を示す。

■その他の検査

知能検査で動作性IQはほぼ正常範囲であるが、経過によっては言語性IQが著しく低くなる。頭部MRI/CTには異常を認めず、SPECT検査では側頭葉の脳血流低下や左右非対称が報告されているが左右のいずれも報告がある。脳磁図ではシルビウス溝周辺左あるいは右にてんかん焦点が認められると報告さ

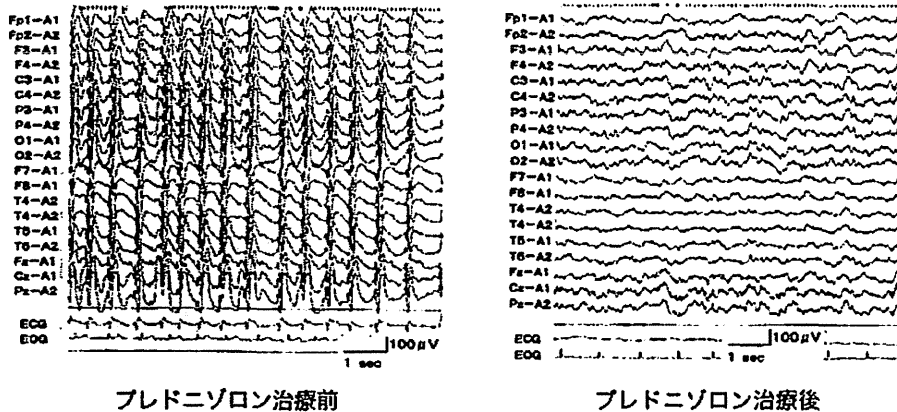


図1 Landau-Kleffner 症候群症例の睡眠時脳波

れている。

IV 鑑別診断

末梢性難聴、ひねくれている、反抗しているなどの心理的な状況を鑑別する必要がある⁹⁾。ESESやCSWSは疾患というよりは脳波上の概念であり、知的障害を合併する頻度も高く、LKSの臨床診断とは一線を画す必要がある。

失語症 脳血管障害などに別の原因による失語症は病因診断としては重要である。

通常、自閉症と鑑別が必要になることはないが、長期にわたり異常脳波が続いていた症例の中に自閉症様症状を呈した症例の経験があり、注意を要する。画像診断が発達していない時代には脳腫瘍も鑑別があげられていた。

V 治療

患児の状態にあわせてコミュニケーションの方法を工夫する必要がある。急性期の高度言語障害に対してはステロイドパルス療法が第一選択と考えられている。このほか経口ステロイド、 γ グロブリン静注、発作焦点に対するMST（軟膜下多切術）により言語機能が改善したとの報告がある。急性期を過ぎても残存する言語聴覚障害に対しては言語療法を行うが、通常の末梢性難聴児への教育のみでは容易に改善しないこと

が多い⁹⁾。聴覚失認患者へのリハビリテーションに倣い、話題を知ること、話し手にはっきり話すよう依頼すること、話者の顔や唇、ジェスチャーを観察すること、頻繁に質問するよう促すこと、確認のため繰り返し聞くこと、周囲の騒音をなくすことなどに心がける。

VI まとめ

LKSの診断、治療について述べた。稀な疾患であり、この疾患の存在を知って疑診をおくこと、言語聴覚症状の評価と脳波検査が必要であることを強調した。多くは思春期前に改善治癒するが一部に後遺症が残ることも意識して治療支援を行うことが必要である。

文献

- 1) Landau WM, Kleffner FR : Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. Neurology 7 : 523-530, 1957
- 2) 鈴木昌樹, 竹内恵子 : 後天性感覚性失語症の一幼児例. 脳と発達 3 : 147-158, 1971
- 3) Kaga M : Language disorders in Landau-Kleffner syndrome. J Child Neurol 14 : 118-122, 1999
- 4) 加我牧子 : 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「Landau-Kleffner症候群の実態把握のための奨励研究(研究代表者: 加我牧子)」平成21年度 総括・分担研究報告書, 2010
- 5) 加我牧子 : 小児聴覚失認の診療. 音声言語医学 52 : 316-321, 2011

* * *



Letter to the Editor

AKT3 and PIK3R2 mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH

To the Editor:

Megalencephaly-capillary malformation syndrome (MCAP) and megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome (MPPH) belong to a spectrum of megalencephaly-related syndromes. The diagnostic criteria for MCAP include megalencephaly plus capillary malformations or syndactyly, and those for MPPH include megalencephaly and polymicrogyria, an absence of vascular anomalies, syndactyly, and brain heterotopia (1). Recently, *AKT3*, *PIK3R2*, and *PIK3CA* mutations have been identified in MCAP and MPPH (2). The proteins encoded by these genes are core components of the phosphatidylinositol

3-kinase (PI3K)-AKT pathway (3). Here, we report two patients with an *AKT3* and *PIK3R2* mutation. The study protocol was approved by the Institutional Review Boards for Ethical Issues at Yokohama City University and Yamagata University.

Patient 1 is an 8-year-old girl who has been previously reported as having MPPH (4). Brain magnetic resonance imaging (MRI) at 6 years showed asymmetry of the gyral pattern, dilated lateral ventricles, polymicrogyria, and abnormal signals in the occipital lobes, suggesting dysmyelination (Fig. 1a–c). Patient 2 is a 2-month-old boy who showed macrocephaly, cutis marmorata of the distal extremities, and hyperextensibility

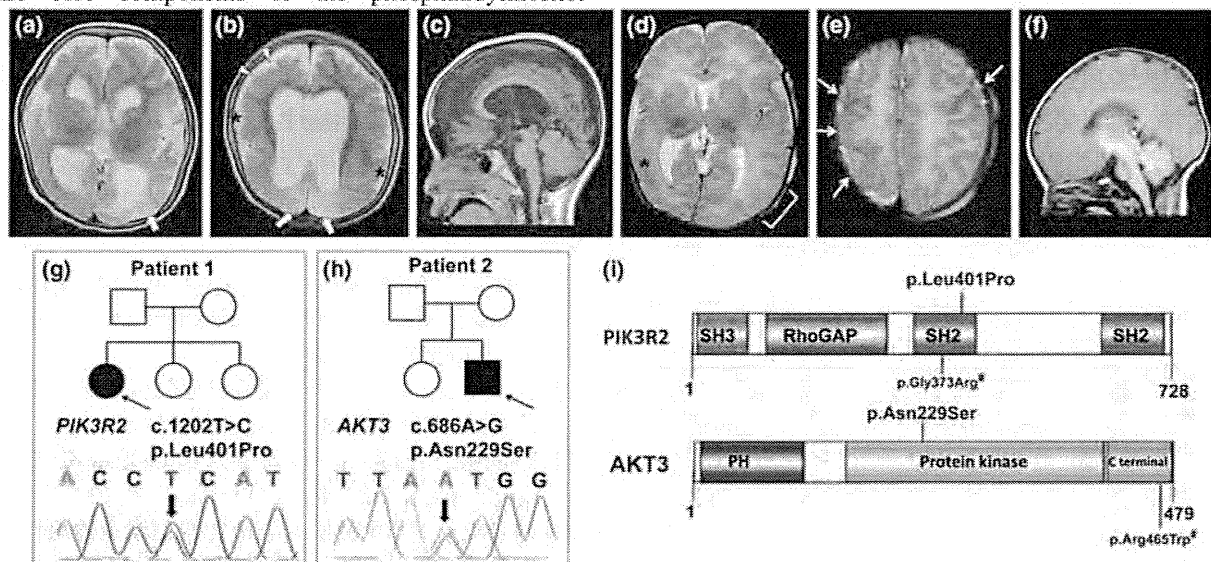


Fig. 1. Magnetic resonance imaging of patient 1 at 6 years of age (a–c). (a, b) Axial T2-weighted imaging showing enlarged lateral and third ventricles, enlarged extra-axial space, and decreased white matter volume with occipital lobe predominance. Irregular small gyri with areas of cortical thickening compatible with polymicrogyria are observed prominently in the bilateral perisylvian regions (asterisks) and the right frontal lobes (white arrowheads). Abnormal high-intensity signals are seen in the bilateral occipital lobes (thick white arrows). (c) Sagittal T1-weighted imaging showing normal brainstem and cerebellum. Magnetic resonance imaging of patient 2 at 7 days of age (d–f). (d) Axial T2-weighted imaging at the level of the basal ganglia showing enlargement of the left hemisphere. Polymicrogyria is seen in the perisylvian fissures with right-side dominance, which extends to the right temporal lobe (asterisk). The left parietal cortex shows a blurred border between the gray matter and the white matter (bracket), suggesting dysplasia of cortical development. (e) Axial T2-weighted imaging showing polymicrogyria in the right parietal lobe adjacent to the central sulcus (white arrows). (f) Sagittal T1-weighted imaging showing a relatively small pontine base. Family pedigrees and causative mutations (g–i). (g) Patient 1 with MPPH showing a *de novo* heterozygous missense mutation in *PIK3R2* (c.1202T>C, p.Leu401Pro). (h) Patient 2 with MCAP showing a *de novo* missense heterozygous mutation in *AKT3* (c.686A>G, p.Asu229Ser). (i) Distribution of mutations in *PIK3R2* and *AKT3*. SH2, Src homology 2 domain; SH3, Src homology 3 domain; RhoGAP, Rho GTPase-activating protein domain; PH, pleckstrin homology domain. [†]Reported by Riviere et al. (2).

Letter to the Editor

of the skin. Brain MRI at 7 days showed an asymmetric cerebral hemisphere with right-dominant perisylvian polymicrogyria (Fig. 1d–f), and at 2 months showed a thin corpus callosum and progressive hydrocephalus. These findings were compatible with MCAP.

Whole exome sequencing using DNA extracted from blood leukocytes revealed a *de novo* missense mutation in each patient: p.Leu401Pro in *PIK3R2* (patient 1) and p.Asn229Ser in *AKT3* (patient 2) (Fig. 1g–i). Both mutations were absent from the 6500 exomes sequenced by the National Heart, Lung, and Blood Institute exome project and our 144 in-house control exomes. The read count for mutant alleles possessing p.Leu401Pro in *PIK3R2* was 47.7% (84/176 reads), and that for p.Asn229Ser in *AKT3* was 52.2% (128/245 reads). Therefore, these mutations are likely germline rather than mosaic mutations.

The novel *PIK3R2* mutation (p.Leu401Pro) in patient 1 is within the first Src homology 2 (SH2) domain of the *PIK3R2* protein; this domain binds to phosphotyrosine-containing motifs and regulates many aspects of cellular communication (5). Eleven MPPH families have been reported to have a recurrent *PIK3R2* mutation (p.Gly373Arg), which is also located in the first SH2 domain (2). The phenotypes of all 13 cases with the p.Gly373Arg mutation were similar to that of patient 1 (Table 1) (1, 2), implying that impaired function of the SH2 domain is important in the pathogenesis of MPPH. The *AKT3* mutation (p.Asn229Ser) detected in patient 2 with MCAP has been reported in a case of MPPH (2). Furthermore, another case with a different *AKT3* mutation (p.Arg465Trp) was diagnosed with overlapping features of MCAP and MPPH (Table 1). These findings support the notion that the two syndromes have a common genetic basis. Interestingly, somatic mosaicism of an *AKT3* mutation causes hemimegalencephaly, which is similar to MPPH or MCAP (6, 7). Mutation screening of *AKT3* should be considered for patients with MPPH or MCAP as well as those with hemimegalencephaly, for whom pathological tissue is available.

MCAP and MPPH are categorized as overgrowth syndromes, as are Cowden disease and Proteus syndrome that are caused by abnormal activation of the PI3K–AKT pathway, which participates in diverse cellular processes (3, 8). The PI3K–AKT pathway is linked to mammalian target of rapamycin (mTOR) (6), which is a specific molecule for targeted therapeutics (sirolimus or everolimus). Further investigation into potential treatments for overgrowth syndromes is essential.

In summary, we have described two patients with either an *AKT3* or a *PIK3R2* mutation. Our data highlight the importance of the SH2 domain of *PIK3R2* in MPPH, and support that MPPH and MCAP have the same genetic origin.

Acknowledgements

We would like to thank the patients and their families for their participation in this study. We thank Aya Narita for technical

Table 1. Phenotypes associated with *PIK3R2* and *AKT3* mutations

Patient (diagnosis) Mutation	Patient 1 (MPPH) <i>PIK3R2</i> (p.Leu401Pro)	13 patients ^a (MPPH) <i>PIK3R2</i> (p.Gly373Arg)	Patient 2 (MCAP) <i>AKT3</i> (p.Asn229Ser)	LR11-354 ^a (MPPH) <i>AKT3</i> (p.Asn229Ser)	LR08-018 ^a (overlapping MCAP and MPPH) <i>AKT3</i> (p.Arg465Trp)
HC SD (age)	+2.6 (1 y 9 m)	+2–8 (8 m–13 y)	+3.0 (2 m)	+6.0 (2 y 5 m)	+5.5 (7.5 m)
Overgrowth	–	2/13	–	–	–
Vascular abnormalities	–	0/13	–	–	umbilical hemangioma
Connective tissue dysplasia	–	0/13	+	+	+
Syndactyly	–	0/13	–	–	–
Polydactyly	+	2/13	–	–	–
Epileptic seizures	+	6/9	+	ND	+
Visual impairment	+	ND	–	ND	ND
Neuroimaging features					
Polymicrogyria	+	13/13	+	+	+
Hydrocephalus or ventriculomegaly	+	13/13	+	+	+
CBTE	–	8/13	–	–	–

MPPH, megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome; MCAP, megalencephaly-capillary malformation syndrome; HC, head circumference; SD, standard deviation; y, years; m, months; ND, no data; CBTE, cerebellar tonsillar ectopia.
^a Riviere et al. (2) and Mirzaa et al. (1).