

Fig. 2 Locus heterogeneity in holoprosencephaly

Holoprosencephaly is a distinct disease with different etiologies. Each arrow's size indicates the relative frequency of its etiologies.

トリソミーや 18 トリソミーに併発するほか、コレステロール代謝異常を病態とする Smith-Lemli-Opitz 症候群に併発しやすく、母体糖尿病など環境要因も原因となり得る。家族性では単一遺伝子異常が多く、ソニックヘッジホッグ (SHH)<sup>9)</sup>、ZIC2 など前脳の腹側誘導に関与する遺伝子の変異によって全前脳胞症が引き起こされる<sup>2)</sup>。

多面発現を示す代表的な遺伝子は、γアミノ酪酸 (GABA) 作動性大脳介在ニューロンの発生に関与する ARX 遺伝子である (Fig. 3)。大脳皮質の介在ニューロンは内側基底核原基で産生され、皮質に対して接線方向に移動 (tangential migration) し、皮質直下の脳室帯から放射状に移動 (radial migration) する投射ニューロンとともに皮質層を形成する。ナンセンス変異やフレームシフト変異など ARX タンパク質が産生されなくなる機能喪失変異ではヒトでもマウスでも大脳介在ニューロンが欠損し、ヒトでは外性器異常を伴う X 連鎖性滑脳症もしくは水無脳症 (XLAG) をきたす<sup>10)</sup>。XLAG はヒトではじめて tangential migration の異常が明らかにされた疾患であり、ヘミ接合性の男児では後頭優位の滑脳症 (約 70% は前頭が厚脳回、後頭が無脳回の grade 3) と脳梁欠損に加え、小陰茎、停留睾丸など外性器の低形成を示す<sup>3)</sup>。症状は非常に重篤であり、抑制系の破綻によって興奮性が高まり、全例で生後 24 時間以内にミオクロヌスを主とする難治性の痙攣を生じ、約半数は生後 1 年以内に死亡する<sup>6)</sup>。ARX 機能喪失変異の女性保因者では、約半数が脳梁欠損を示す。一方、ARX のポリアラニン配列の伸長変異や C 末端のアリスタレスドメインを破壊する変異は、ARX の本来の機能である転写抑制効果を高める機能獲得変異であり、脳形成異常を伴わない大田原症候群や West 症候群などのてんかん性脳症のほか、ジ

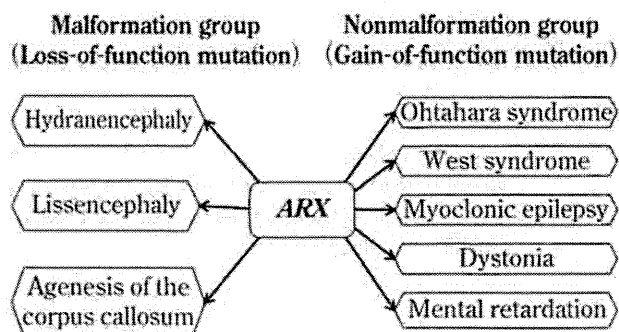


Fig. 3 Pleiotropic mutations in ARX: "Interneuronopathies"

Mutations of the ARX gene cause malformative or nonmalformative disorders. The malformation group is caused by the loss-of-function mutation, while the nonmalformation group is caused by the gain-of-function mutation. Both of these disorders are designated as interneuronopathies in view of the fact that the ARX gene is crucial to the development of GABAergic interneurons of the forebrain.

ストニアや非症候性精神遅滞の原因となる<sup>11)12)</sup>。ARX 遺伝子の遺伝型と表現型は強い相関関係を示し、広範な表現型も介在ニューロンの発生障害に起因すると考えられ、「介在ニューロン病 (interneuronopathies)」としての概念に包含される<sup>6)12)</sup>。

## おわりに

脳形成異常だけでなく、腫瘍遺伝学や薬理遺伝学などの進歩もめざましい。次世代シーケンサーの出現はこの流れをさらに加速し、発症リスクや周術期管理、治療法選択、予後予測に個人の遺伝情報が臨床応用され、日常診療においても遺伝学の知識が求められる時代が目の前に迫っている。欧米では染色体 G バンド法よりも精度の高いマイクロアレイ検査が遺伝検査の第一選択になっているにもかかわらず、日本の保険制度の下では認められず、遺伝子診断も保険適応が限定され、諸外国との遺伝診療の差は広がりつつある。研究進歩の著しい脳形成異常の診療に際しては特に最新の知識が必要である。筆者の施設では包括的な脳形成異常の画像診断と遺伝子解析を行っており、ホームページ ([http://www.id.yamagata-u.ac.jp/Ped/medical/neurology\\_top.html](http://www.id.yamagata-u.ac.jp/Ped/medical/neurology_top.html)) をご参照いただければ幸いです。

## 文献

- 1) Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB: A developmental and genetic classification

- for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* **135**: 1348-1369, 2012.
- 2) Dubourg C, David V, Gropman A, Mercier S, Muenke M, Odent S, Pineda-Alvarez DE, Roessler E: Clinical utility gene card for: Holoprosencephaly. *Eur J Hum Genet* **19**: preceding 118-120, 2011.
  - 3) Kato M, Das S, Petras K, Kitamura K, Morohashi K, Abuelo DN, Barr M, Bonneau D, Brady AF, Carpenter NJ, Cipero KL, Frisone F, Fukuda T, Guerrini R, Iida E, Itoh M, Lewanda AF, Nanba Y, Oka A, Proud VK, Saugier-veber P, Schelley SL, Selicorni A, Shaner R, Silengo M, Stewart F, Sugiyama N, Toyama J, Toutain A, Vargas AL, Yanazawa M, Zackai EH, Dobyns WB: Mutations of *ARX* are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* **23**: 147-159, 2004.
  - 4) Kato M, Das S, Petras K, Sawaisi Y, Dobyns WB: Poly-alanine expansion of *ARX* associated with cryptogenic West syndrome. *Neurology* **61**: 267-276, 2003.
  - 5) Kato M, Dobyns WB: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* **12** Spec No 1: R89-96, 2003.
  - 6) Kato M, Dobyns WB: X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, "interneuronopathy". *J Child Neurol* **20**: 392-397, 2005.
  - 7) Kato M, Koyama N, Ohta M, Miura K, Hayasaka K: Frameshift mutations of the *ARX* gene in familial Ohtahara syndrome. *Epilepsia* **51**: 1679-1684, 2010.
  - 8) Kato M, Nanba E, Akaboshi S, Shiihara T, Ito A, Honma T, Tsuburaya K, Hayasaka K: Sonic hedgehog signal peptide mutation in a patient with holoprosencephaly. *Ann Neurol* **47**: 514-516, 2000.
  - 9) Kato M, Saitoh S, Kamei A, Shiraishi H, Ueda Y, Akasaka M, Tohyama J, Akasaka N, Hayasaka K: A longer poly-alanine expansion mutation in the *ARX* gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* **81**: 361-366, 2007.
  - 10) Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, Miura H, Iizuka-Kogo A, Kusaka M, Omichi K, Suzuki R, Kato-Fukui Y, Kamiirisa K, Matsuo M, Kamijo S, Kasahara M, Yoshioka H, Ogata T, Fukuda T, Kondo I, Kato M, Dobyns WB, Yokoyama M, Morohashi K: Mutation of *ARX* causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* **32**: 359-369, 2002.
  - 11) Muenke M: Holoprosencephaly Overview. in: *GeneReviews*. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1530/>)
  - 12) Quille ML, Carat S, Quemener-Redon S, Hirchaud E, Baron D, Benech C, Guihot J, Placet M, Mignen O, Ferec C, Houlgatte R, Friocourt G: High-throughput analysis of promoter occupancy reveals new targets for *Arx*, a gene mutated in mental retardation and interneuronopathies. *PLoS One* **6**: e25181, 2011.

## 要 旨

### 脳形成異常と遺伝子

加藤 光広

脳形成異常の分類は、原因遺伝子と脳発生機序に基づいて数年ごとに更新されている。原因となる遺伝型と表現型の関連性は複雑だが、座位異質性と多面発現の2つに分けられる。座位異質性を示す代表が全前脳胞症であり、*SHH*、*ZIC2* など前脳腹側化に関与する多様な遺伝子の変異によって同一の表現型が現れる。一方、多面発現の代表が *ARX* 遺伝子であり、機能喪失変異は脳形成異常をきたすが、機能獲得変異は脳形成異常を伴わない精神遅滞やてんかんなど幅広い多様な表現型を示す。脳形成異常の遺伝子同定は進歩が著しく、最新の情報に基づいた診療が望ましい。

脳外誌 **22**: 252-255, 2013

## 特集 てんかんの新治療戦略と課題

# 7. 臨床てんかん学における 分子遺伝学の寄与

加藤 光 広\*

1995年に特発性てんかんの原因遺伝子が同定されてから今日まで、遺伝子解析技術の進歩とともに数多くの原因遺伝子が報告され、てんかんの病態が分子レベルで解明されてきている。次世代シーケンサーの出現により遺伝情報を診療に活かす時代は目前に迫っており、てんかんについても遺伝に関する正確な知識の啓蒙が必要であり、分子病態に基づく新しい治療戦略の開発が求められる。

### 1. はじめに

てんかんは、大脳皮質神経細胞の過剰興奮が基盤となって生じる発作性疾患であり、1989年の国際抗てんかん連盟 (ILAE) 用語委員会でのてんかん分類では、発作の起始部位と原因・基礎疾患によって分類されている。(表1)。てんかんの原因として遺伝素因があることは古くから知られ、偏見や差別の原因にもなっていたが、実際のてんかんの家族内発症率は約5%程度であり、表1の特発性てんかん(年齢に関連して発病し、遺伝素因が推定されるが、基礎病因が見当たらないてんかん)にあげられているように、その多くは治療が奏効する良性疾患が多い。1995年に常染色体優性夜間前頭葉てんかんの原因遺伝子が同定されて以来、多くの特発性てんかんの原因遺伝子が明らかにされた(表2)。その一方、症候性もしくは潜因性てんかんには、早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、West症候群(点頭てんかん)、Lennox-Gastaut症候群など、疾患によって特定の年齢層に発症し、治療抵抗性で、認知や運動の障害を認める年齢依存性てんかん性脳症が含まれる。症候性/潜因性てんかんは孤発例が多く、1989年

時点では基礎病因以外の遺伝素因は想定されていなかったが、現在では複数の遺伝子が同定されている。(表3)。ILAE用語委員会はてんかんの原因を2010年に新しく遺伝性・構造/代謝性・不明の3つに分類した<sup>1)</sup>。

本稿では、てんかんの分子遺伝学について原因遺伝子ごとに最近の進歩をまじえて概説する。

### 2. *KCNQ2*, *SCN1A* とイオンチャネル異常：良性と非良性

てんかんの原因遺伝子が同定され始めた数年間は、大家系を示す比較的予後良好な特発性てんかんの解析が進み、その多くはカリウムやナトリウムなど、イオンチャネルの異常であった。*KCNQ2*は電位依存性カリウムイオンチャネルを構成し、1998年に良性家族性新生児けいれんの原因遺伝子として報告された<sup>2)3)</sup>。その後、筋の不随意収縮であるミオキミアを伴う例や、家系内で精神遅滞の併発例などが報告されていたが、2012年に新生児期に発症し重度の神経症状を呈するてんかん性脳症で*KCNQ2*変異が報告され<sup>4)</sup>、我々も大田原症候群の12例に全エクソームシーケンスを行い、3例で*KCNQ2*変異を同定した<sup>5)</sup>。*SCN1A*は電

\*山形大学医学部小児科学講座・講師(かとう・みつひろ)

■特集・てんかんの新治療戦略と課題

表1 てんかん(症候群)の国際分類(1989年)

原因と起始部位に基づく二軸分類を示す。

	特発性	症候性	潜因性
局在関連性	BECT, 小児の後頭葉てんかん, 原発性読書てんかん	Kojewnikow てんかん, (側頭・前頭・頭頂・後頭)葉てんかん	
全般性	良性新生児けいれん, 小児欠伸てんかん, 若年性ミオクロニーてんかん, 覚醒時大発作てんかん	West 症候群, Lennox-Gastaut 症候群, ミオクロニー失立発作てんかん, ミオクロニー欠伸てんかん 早期ミオクロニー脳症, 大田原症候群	
分類不能	新生児発作, 乳児重症ミオクロニーてんかん, CSWS, Landau-Kleffner 症候群		

BECT: 中心・側頭部に棘波を持つ良性小児てんかん, CSWS: 徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん (Epilepsia 30: 389-399, 1989 より筆者作成)

表2 特発性てんかんと原因遺伝子

イオンチャネルもしくはチャネルの開閉に関与する受容体が多い。

遺伝子名	疾患名	座位	機能
SCN1A	乳児重症ミオクロニーてんかん	2q24.3	Na <sup>+</sup> チャネル
	GEFS+		
SCN1B	GEFS+	19q13.1	Na <sup>+</sup> チャネル
SCN2A	GEFS+	2q23-q24.3	Na <sup>+</sup> チャネル
KCNQ2	良性家族性新生児けいれん	20q13	K <sup>+</sup> チャネル
KCNQ3	良性家族性新生児けいれん	8q24	K <sup>+</sup> チャネル
CACNB4	若年ミオクロニーてんかん	2q22-q23	Ca <sup>2+</sup> チャネル
EFHC1	若年ミオクロニーてんかん	6p12-p11	Ca <sup>2+</sup> 流入増加
CLCN2	若年ミオクロニーてんかん	3q26	Cl <sup>-</sup> チャネル
	覚醒時大発作てんかん		
	小児欠伸てんかん		
	若年欠伸てんかん		
GABRA1	若年ミオクロニーてんかん	5q34-q35	GABA <sub>A</sub> 受容体
GABRD	若年ミオクロニーてんかん	1p36.3	GABA <sub>A</sub> 受容体
GABRG2	小児欠伸てんかん	5q32-q33	GABA <sub>A</sub> 受容体
	GEFS+		
	乳児重症ミオクロニーてんかん		
CHRNA4	常染色体優性夜間前頭葉てんかん	20q13	アセチルコリン受容体

GEFS+: 全般てんかん熱性けいれんプラス, Na: ナトリウム, Ca: カルシウム  
K: カリウム, GABA: γアミノ酪酸

(筆者作成)

位依存性ナトリウムチャネルを構成し, 良性の全般てんかん熱性けいれんプラス(GEFS+)とともに難治性のてんかん発作と精神遅滞をきたす

Dravet 症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん)の原因遺伝子でもある。てんかんの原因遺伝子解析が進むとともに, 症状や検査所見などの表現

表3 年齢依存性てんかん性脳症の原因遺伝子  
*KCNQ2*, *SCN1A* は、特発性てんかんと共通である。

遺伝子名	疾患名	座位	機能
ARX	大田原症候群	Xp22.1	介在ニューロン発生
	West 症候群 (男)		
<i>STXBPI</i>	大田原症候群	9q34.1	シナプス小胞放出
<i>KCNQ2</i>	大田原症候群	20q13	K <sup>+</sup> チャネル
<i>SLC25A22</i>	早期ミオクロニー脳症	11p15.5	グルタミン酸/H <sup>+</sup> 輸送体
<i>CDKL5</i>	West 症候群 (女)	Xp22	細胞内信号伝達
<i>PLCBI</i>	West 症候群	20p12.3	イノシトールリン酸のホスホリパーゼ
<i>SPTANI</i>	髄鞘低形成を伴う West 症候群	9q34.1	形質膜安定
<i>SCN1A</i>	乳児悪性焦点移動性部分発作	2q24.3	Na <sup>+</sup> チャネル
<i>KCNT1</i>	乳児悪性焦点移動性部分発作	9q34.3	K <sup>+</sup> チャネル
<i>PCDH19</i>	女性限定の精神遅滞を伴うてんかん	Xq22.1	神経胚形成時の細胞接着と移動

K: カリウム, Na: ナトリウム

(筆者作成)

型と遺伝子変異の種類(遺伝型)との関連性は複雑になっているが、良性和非良性的病態の違いを明らかにすることが新たな治療法開発につながると考えられる。

### 3. *SLC2A1* と糖輸送

*SLC2A1* はグルコーストランスポーター1 (GLUT1) をコードする。GLUT1 は、ほとんどの組織の細胞膜上に存在し、膜内外のグルコースの濃度差に従ってグルコースを細胞内に取り込む促進拡散型の輸送体の一つである。グルコースは脳のエネルギー代謝基質であり、GLUT1 欠損症候群の患者では、血糖は正常でも髄液糖濃度が低下し、乳児期から異常眼球運動やミオクローヌスが発作性に出現し、てんかんや精神遅滞、運動障害をきたし、小頭を認めるようになる<sup>9)</sup>。てんかんは通常の抗てんかん薬には反応しないが、糖質を制限した脂質主体のケトン食療法によって脳神経細胞のエネルギー代謝基質をグルコースからケトン体に置換し改善させることができる<sup>10)</sup>。GLUT1 欠損症候群の90%で*SLC2A1* 変異が同定され

るほか、ミオクロニー失発作てんかんや運動誘発性ジスキネシア、成人の特発性全般てんかんでも*SLC2A1* 変異が同定されており、幅広い表現型をきたす<sup>10)</sup>。

### 4. ARX と介在ニューロン病

大脳の神経細胞は興奮性の投射ニューロンと抑制性の介在ニューロンの2種類で構成される。大脳ではグルタミン酸を神経伝達物質とする興奮性の投射ニューロンが約8割を占め、約2割の介在ニューロンは形態的、生化学的な種類の豊富さで投射ニューロンをはるかに上回る。発生学的に見ると、マウスでは投射ニューロンが外套(大脳新皮質)下の脳室帯で産生され、縦の放射移動で皮質の層構造を作るのに対し、介在ニューロンは位置的に離れた基底核原基で産生され、横の接線移動で皮質もしくは皮質下に到達する。

ARX は大脳基底核原基由来のγアミノ酪酸(GABA) 産生性介在ニューロンの発生に関与する<sup>11)</sup>。ARX の機能喪失型変異は、マウスでもヒトでも大脳介在ニューロンの消失・減少をきたす。

ILAE: 国際抗てんかん連盟, GEFS+: 全般てんかん熱性けいれんプラス

GLUT1: グルコーストランスポーター1, GABA: γアミノ酪酸, *STXBPI*: syntaxin-binding protein 1

——■特集・てんかんの新治療戦略と課題——

ヒトでは水無脳症や滑脳症、脳梁欠損症などの脳形成異常を示し、出生直後、時には胎児期から難治性のけいれんを認める<sup>12)</sup>。また、ARXは外性器や睪腺α細胞の発生にも関与し、脳形成異常の男児では外性器の低形成（停留精巣や小陰茎、女性化）や難治性の下痢をきたし、生命予後も不良である。その一方、ARXの機能獲得型変異は脳形成異常を示さないが<sup>3)</sup>、変異部位と変異内容に相関して重症度の異なる知能障害、てんかん発作、運動障害の機能異常をきたす<sup>13)14)</sup>。ARX変異による広汎な表現型は形態異常の有無に関わらず、介在ニューロンの異常がその病態と考えられ、「介在ニューロン病」としてまとめられる<sup>15)</sup>。

ビガバトリンはGABA分解酵素であるGABAトランスアミナーゼを抑制し、脳内におけるGABA濃度を増加させる<sup>16)</sup>。強い抗けいれん作用を有するが、副作用に不可逆性の視野狭窄があり、欧米では成人の難治性てんかんの最終併用薬として、もしくはWest症候群の治療に限定して認められている。ARX変異によるてんかん発作はGABAの低下が原因と考えられることから、ビガバトリンが選択的に有効な可能性がある。

## 5. STXBPI とシナプス伝達

STXBPI (syntaxin-binding protein 1) は、9番染色体長腕(9q34.11)に位置し、胎生期から成人まで全身臓器に発現し、顕微鏡的にはシナプスおよび神経筋接合部に発現している。大田原症候群の一例で9q33.3-9q34.1に2.0 Mbの微細欠失を認め、欠失部位に含まれるSTXBPIの変異解析を13例の大田原症候群で行い、4例に変異が同定された<sup>17)18)</sup>。大田原症候群は、1976年に大田原らが「サプレッションバーストを伴う早期乳児てんかん性脳症」として報告した。脳形成障害が主要な原因と考えられていたが、大田原症候群の約30%に変異が認められることより、STXBPI変異が主要な原因と考えられる<sup>19)</sup>。STXBPI (タンパク名MUNC18-1)は、シナプス小胞とシナプス前膜の接合調節に関与し、神経伝達物質のシナプス間隙への放出を制御する。STXBPIの変異タンパク質は3次構造の折りたたみが不十分で熱に対する不安定性を認め、シシタキシン1Aタンパク質との結合が低下する。その結果として、シナプ

ス小胞の開口放出に必須の複合体が形成されず、神経伝達物質の放出抑制が推測される。

レベチラセタムはシナプス小胞のSV2Aに特異的に結合して抗けいれん作用を有する唯一の抗てんかん薬である。多くの抗てんかん薬に治療抵抗性であったSTXBPI変異による大田原症候群でレベチラセタムが著効した1例を経験しており、STXBPI変異例ではレベチラセタムの使用を考慮する必要があると考えている<sup>20)</sup>。

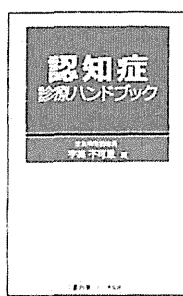
## 6. おわりに

てんかんと遺伝の関係は広く知られているが、その多くは誤解に基づいたものであり、てんかんへの偏見につながっている。次世代シーケンサーの出現により遺伝情報を診療に活かす時代は目前に迫っている。てんかんについても遺伝に関する正確な知識の啓蒙が必要であり、分子病態に基づく新しい治療戦略の開発が求められる。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) Schroeder BC, et al: Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated KCNQ2/KCNQ3 K<sup>+</sup> channels causes epilepsy. *Nature* 396: 687-690, 1998.
- 3) Biervert C, et al: A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 279: 403-406, 1998.
- 4) Weckhuysen S, et al: KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 71: 15-25, 2012.
- 5) Saito H, et al: Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol* 72: 298-300, 2012.
- 6) Claes L, et al: De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 68: 1327-1332, 2001.
- 7) Escayg A, et al: Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families

- with GEFS+2. *Nat Genet* 24 : 343-345, 2000.
- 8) DeVivo DC, et al : Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 325 : 703-709, 1991.
- 9) Wang D, et al : Glut-1 deficiency syndrome : clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 57 : 111-118, 2005.
- 10) Verrotti A, et al : Glut I deficiency : when to suspect and how to diagnose? *Eur J Paediatr Neurol* 16 : 3-9, 2012.
- 11) Kitamura K, et al : Mutation of *ARX* causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 32 : 359-369, 2002.
- 12) Kato M, et al : Mutations of *ARX* are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 23 : 147-159, 2004.
- 13) Stromme P, et al : Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet* 30 : 441-445, 2002.
- 14) Kato M, et al : A longer polyalanine expansion mutation in the *ARX* gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* 81 : 361-366, 2007.
- 15) Kato M, Dobyns WB : X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy : proposal for a new term, "interneuronopathy". *J Child Neurol* 20 : 392-397, 2005.
- 16) Ben-Menachem E : Mechanism of action of vigabatrin : correcting misperceptions. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum* : 5-15, 2011.
- 17) Saitsu H, et al : *De novo* mutations in the gene encoding *STXBPI* (*MUNC18-1*) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 40 : 782-788, 2008.
- 18) 加藤光広 : 大田原症候群. *小児科* 50 : 894-898, 2009.
- 19) Saitsu H, et al : *STXBPI* mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 51 : 2397-2405, 2010.
- 20) 山下哲史ほか : Levetiracetam が著効した *STXBPI* 遺伝子変異による大田原症候群の1例. *脳と発達* 45 : 64-66, 2013.



## 認知症診療ハンドブック

住友病院副院長 宇高 不可思 編

B6変型判 228頁 定価 4,410円 (本体 4,200円+税5%) 送料実費  
ISBN978-4-7532-2553-8 C3047

### おもな内容

#### PART I 総論

1. 認知症の概要と診療に関連する諸問題
2. 認知症の症候と診断
3. 認知症への対応、治療原則と選択肢
4. 認知症の前駆状態と予防

#### PART II 各論

1. アルツハイマー型認知症
2. 血管性認知症

3. レビー小体型認知症
4. 3大疾患以外の認知症疾患

#### 付録

高齢者に対して特に慎重投与を要する薬剤一覧  
高齢者機能評価簡易版 (CGA7)  
評価票 (FAB、HDS-R & MMSE)  
認知症関連学会・団体へのアクセス・連絡先一覧

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号 00910-1-33353)  
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369  
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索。ご注文などはインターネットホームページから便利です。

遺伝子変異による先天異常  
滑脳症（神経細胞移動異常症）

山形大学医学部小児科学講座

加藤 光広

**小児科臨床** 別刷

66：2013—増刊号



## 4. 遺伝子変異による先天異常

## 2) 滑脳症 (神経細胞移動異常症)

山形大学医学部小児科学講座 かとうみつひろ 加藤光広

## KEY WORDS

神経細胞移動異常症, 滑脳症, 異所性灰白質, 多小脳回,  
Miller-Dieker 症候群

## はじめに

滑脳症 lissencephaly は、脳回の幅が広くなり平滑な大脳表面を有する疾患であり、胎生 6～20週に脳室の近くで増殖した神経細胞が皮質に移動する過程の障害で生じる神経細胞移動異常症のひとつである<sup>1)</sup>。以前は福山型先天性筋ジストロフィーなどに併発する脳形成異常もⅡ型滑脳症と呼ばれていたが、現在は丸石様皮質異形成 cobblestone cortical dysplasia として分離されている。狭義の滑脳症は古典型滑脳症 classical lissencephaly を意味し、脳葉がほぼ全体的に一つの脳回で形成される無脳回 agyria と、脳回の幅は広いが複数個の脳溝によって脳葉が明瞭に区切られる厚脳回 pachygyria が形態的な特徴である (図 1)。軟膜から白質境界までの皮質の厚さは通常 2～3 mm だが、皮質の厚さ、すなわち皮質の 6 層構造は神経細胞の正常に制御された精緻な移動によって形成されており、神経細胞の移動が乱れている滑脳症では無脳回で 10 mm 以上、厚脳回で 4～9 mm

に厚くなり、顕微鏡的にも大脳皮質の正常な 6 層構造が失われている<sup>2)3)</sup>。その他の神経細胞移動異常症として、皮質下帯状異所性灰白質や脳室周囲結節状異所性灰白質、多小脳回が挙げられる。それぞれの疾患は、特徴的な画像所見と臨床的特徴を示し、遺伝子解析技術の進歩により原因も数多く解明されており、最新の研究成果に基づいた正確な情報提供が求められる。本稿では、滑脳症を代表とする神経細胞移動異常症について、鑑別に役立つ疾患ごとの画像的特徴と分子病態からみた形成機序、臨床症状の違いと日常診療における注意点について述べる。

## I. 古典型滑脳症単独群 (無脳回・厚脳回・皮質下帯状異所性灰白質)

古典型滑脳症単独群は、病変の主体が大脳に限局し、上述した無脳回と厚脳回を特徴とする一群である。神経細胞の移動が皮質に到達せずに白質内で停止し、皮質下白質内に一塊の神経細胞集団を形成する皮質下帯状異所

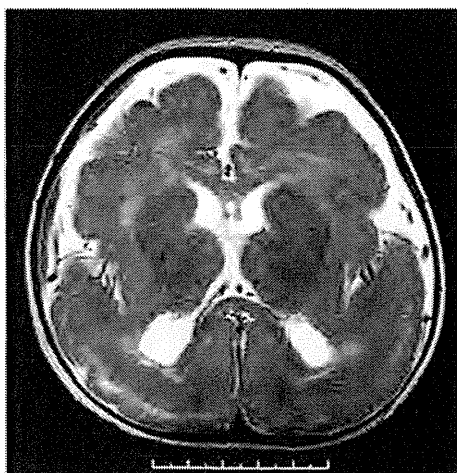


図1 古典型滑脳症グレード3  
頭が厚脳回、後頭が無脳回

性灰白質（図2）も、無脳回や厚脳回と原因遺伝子が同じであり、無脳回・厚脳回・皮質下帯状異所性灰白質は連続体としてとらえられている<sup>2)</sup>。臨床症状の重症度は画像の重症度に比例し、大脳全体が無脳回を示し脳溝が全く認められない最重症のグレード1から脳溝が浅い程度で脳回の幅は正常だが皮質下に帯状異所性灰白質を認める軽症のグレード6まで6段階に分けられる<sup>4)</sup>。無脳回が主体のグレード1とグレード2では、乳児期から低緊張によるフロッピーインファントとウエスト症候群（點頭てんかん）を呈し、脳波ではヒプスアリスミア以外に広汎性の高振幅速波が特徴的である。てんかん発作は難治であり、幼児期以降の精神運動発達も重症例が多い。皮質下帯状異所性灰白質が主体のグレード6では運動障害は稀である。てんかん発作が主症状であり、全般発作、部分発作の出現頻度はほぼ同じである。無脳回と異なり、ウエスト症候群の頻度は10%未満と少ない。知能予後は形態異常の程度とてんかん発作の程度に左右され、正常から重度までさまざまである。

原因の多くは *LISI* もしくは *DCX* 遺伝子変異である。細胞移動には移動方向に突起を

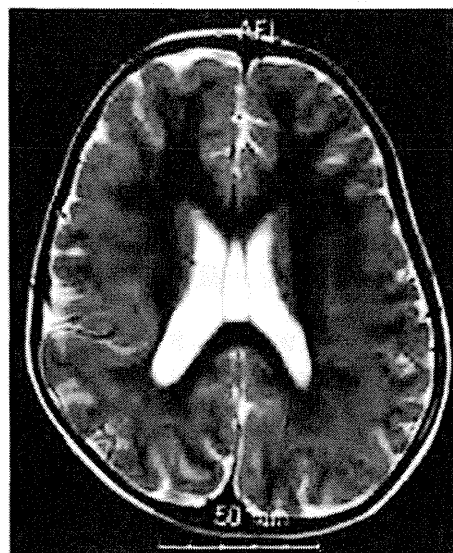


図2 皮質下帯状異所性灰白質  
後頭優位の皮質直下に皮質と等信号の異所性灰白質を連続性に認める。

伸展後、細胞内の核を突起伸展方向に移動させる必要がある。*LISI* と *DCX* は核の移動に関与する微小管の関連タンパク質であり、変異による機能異常によって細胞移動が阻害される<sup>1)</sup>。両遺伝子ともに無脳回から皮質下帯状異所性灰白質までさまざまな程度の形態異常を示し、大脳の前後方向で重症度を見比べた場合、*LISI* 変異の場合は前頭に比べ後頭がより重度であり、*DCX* 変異の場合は後頭に比べ前頭がより重度である。完全な無脳回と全周性の皮質下帯状異所性灰白質では前頭優位か後頭優位か判断が付かない場合もあるが、グレード2からグレード5までは頭部MRIの所見で *LISI* 変異か *DCX* 変異かを鑑別できる。*LISI* 変異の場合は、常染色体優性遺伝で浸透率が100%なので遺伝性はほぼ否定される。FISH法で17番染色体の *LISI* の欠失を確認するとともに、親が保因者となりうる均衡型転座を除外するためにG-band法を用いた染色体検査が必要である。また、欠失などの *LISI* 変異でも生殖細胞のモザイク変異がありえるので、遺伝子診断は正確な遺伝相談が可能な施設に紹介することが望ま

しい。一方、*DCX* 変異の場合は、X連鎖性であり遺伝性が問題となる。*DCX* 変異により男児では無脳回を、女児では皮質下帯状異所性灰白質を来し、母が保因者の可能性があるので、遺伝相談が必要である。

## II. Miller-Dieker 症候群

Miller-Dieker 症候群は、8の字形を呈するグレード1の無脳回に、広い前額や側頭部の陥凹、耳介低位、小さく短い鼻、上向きの鼻孔、薄い口唇などの特異顔貌と内臓奇形を伴う症候群である。重度の精神運動発達遅滞を呈し、筋緊張低下、難治性のてんかん、摂食障害のほか、肺炎を繰り返し、生命予後は不良である。全例 *LISI* と *YWHAE* を含む 17p13.3領域の欠失による隣接遺伝子症候群であり、多くは FISH 法により診断される。切断点が *LISI* 遺伝子内に存在する場合は、*LISI* の部分欠失となり FISH 法で検出できないこともあるが、その場合でも MLPA 法により診断可能である。

## III. 外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症 X-linked lissencephaly with abnormal genitalia (XLAG)

XLAG は後頭優位の古典型滑脳症に加え、脳梁欠損と基底核異常、白質障害を示す非常に重篤な疾患である (図3)。生直後からミオクロヌスを主体とする難治性のけいれん発作を来し、その後も慢性難治性の下痢や低血糖、体温調節障害、呼吸障害により約半数は生後1年以内に死亡する。全例染色体は 46, XY だが、小陰茎、停留睾丸、尿道下裂から女性型まで外性器の低形成を示す。生後24時間以内にけいれんを来し、CTで脳形成異常が疑われる症例では XLAG の可能性を念頭に、性別判断は慎重に行う必要がある。滑脳症は後頭優位であり、多くは前頭が厚脳回、後頭が無脳回のグレード3である。脳梁

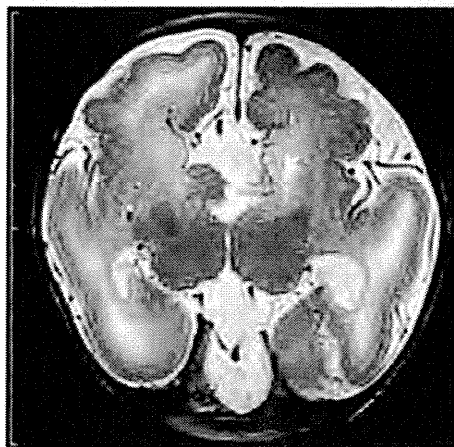


図3 外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症  
前頭が厚脳回、後頭が無脳回のグレード3の古典型滑脳症に加え、脳梁欠損と基底核の異常を認める。

欠損による後角優位の脳室拡大 (体脳症) を伴い、皮質の厚さは薄い場合もあり、重症例では後頭で大腦が欠損した水無脳症を呈する。女性保因者の約半数は脳梁欠損を示す。

原因遺伝子の *ARX* は転写因子としてγアミノ酪酸 (GABA) 作用性大脳介在ニューロンの発生を調節する。XLAG や水無脳症は機能が喪失するナル変異で生じ、*ARX* 内のポリアラニン配列の伸長変異では脳奇形を伴わない精神遅滞やジストニア、點頭てんかん、大田原症候群を来す。いずれも抑制系の異常が病態と考えられ「介在ニューロン病」とよばれる<sup>5)</sup>。微小管の構成タンパク質であるチューブリンをコードする *TUBA1A* の変異でも脳梁欠損を併発する古典型滑脳症を来す。*TUBA1A* 変異では外性器は正常であり、橋小脳低形成を伴うことが多いので、臨床的に鑑別が可能である。

## IV. 脳室周囲結節状異所性灰白質 periventricular nodular heterotopia (PNH)

PNH は、脳回には異常がないが、一部の神経細胞が増殖部位である脳室帯もしくは脳

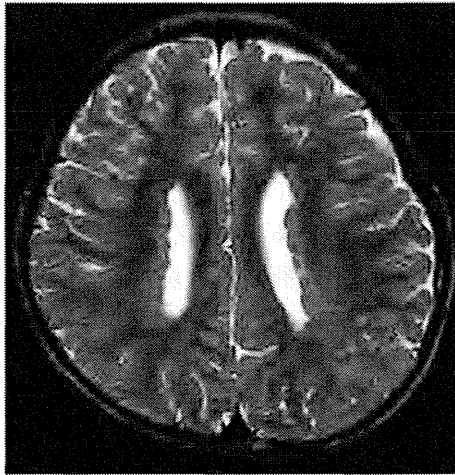


図4 脳室周囲結節状異所性灰白質  
脳回形成は正常だが、側脳室壁に沿って凹凸のある異所性灰白質を認める。

室下帯でそのまま移動を停止し、側脳室の外側壁に沿って灰白質を認める(図4)。てんかん発作が主症状であり、運動障害は伴わず知的発達も多くは正常であり、男性の胎生致死による女性発症の家族例が多い。両側の前角から体部側脳室壁に結節状の異所性灰白質を認める典型例では約半数で *FLNA* 変異が原因であり、その多くは女性である<sup>6)</sup>。*FLNA* はアクチン結合タンパク質であるフィラミンAをコードし、*FLNA* 変異により神経細胞が脳表側へ移動する際に起きる多極性細胞から双極性細胞への変化が阻害され、移動が障害される。フィラミンAはアクチン以外のさまざまなタンパク質とも結合し、PNHに Ehlers-Danlos 症候群や血管異常を伴う例や、PNHとは別に骨格異常や弁膜症、腸閉塞症状など多彩な病像を来す。

#### V. 多小脳回 polymicrogyria

多小脳回は、病理学的に異常に薄く構築の乱れた皮質とたくさんの小さい融合した脳回を示す。皮髄境界が鮮明な新生児期にはMRIでも文字通り薄く小さい脳回が多数集まって認められる場合もあるが、乳児期後半以降はこのような所見が認められることは少

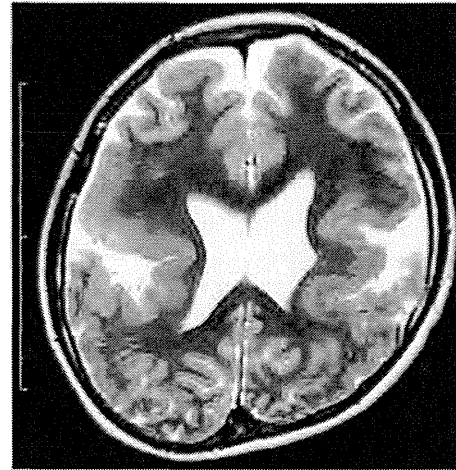


図5 多小脳回  
両側のシルビウス裂が開大し、島から続く前頭葉の一部で、脳回は不規則になり皮質は肥厚している。

なくなり、浅い脳溝で区切られた大小不規則な幅の脳回と不規則だが一見厚い皮質を呈することが多い。厚脳回や丸石様皮質異形成と画像では鑑別が難しい場合もあるが、半数以上の症例は中心溝とシルビウス裂の周辺に病変が局在する両側傍シルビウス裂多小脳回である<sup>7)</sup>(図5)。症状は病変分布に比例し、約半数の症例にてんかん発作を認めるほか、偽性球麻痺と口腔機能障害による構語、咀嚼、嚥下の障害が特徴的である。神経細胞移動異常症の中で最も頻度が高く、胎内でのサイトメガロウイルス感染症や1p36.3欠失症候群、22q11.2欠失症候群などの染色体異常のほか、*GPR56* や微小管を構成する *TUBA8*, *TUBB2B*, *TUBB3* などの遺伝子変異が同定されているが、原因不明例が多い。遺伝子によっては常染色体劣性やX連鎖性を示し、家族内発症がみられる。

#### VI. 丸石様皮質異形成 cobblestone cortical dysplasia

丸石様皮質異形成は、神経細胞が皮質で停止せずに破綻したグリア境界膜から脳表に突出した状態である。頭部MRIでは幅の広い脳回や不規則な脳回を呈し、厚脳回や多小脳

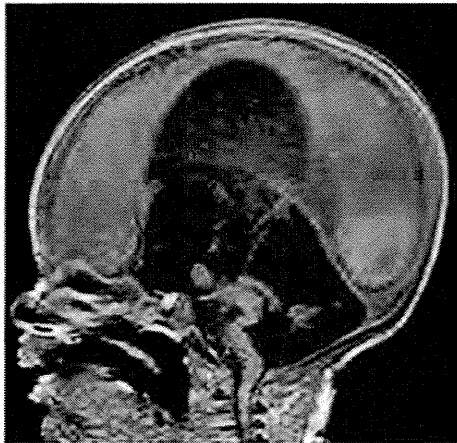


図6 Walker-Warburg 症候群  
水頭症による頭囲拡大と著明な小脳低形成に加え、橋が前方に屈曲した特異的な所見を認める。

回と鑑別が困難な場合もあるが、国内では福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) の併発が多く、白質異常や小嚢胞も併発し、診断は比較的容易である<sup>8)</sup>。筋力低下に加え、70%前後の症例でてんかんを併発し、脳波では高振幅速波が特徴的である。FCMD より重症の Walker-Warburg 症候群は大脳全体の形成異常と側脳室の拡大に加え、屈曲した脳幹と小脳低形成を示し、筋ジストロフィーを伴わないこともある (図6)。

#### おわりに

滑脳症に代表される神経細胞移動異常症は

画像診断と遺伝子診断の組み合わせによって正確な遺伝相談が可能になる。最近では患者細胞から誘導した iPS 細胞を用いた研究や治療法開発も試みられている。滑脳症親の会 lissangel も活動し、筆者の施設では臨床と遺伝子解析に関する包括的な相談と基礎研究者との共同研究を行っており気軽に相談されたい。

#### 文 献

- 1) 加藤光広：神経細胞移動障害の分子機構. 日本小児科学会雑誌 111:1361~1374, 2007
- 2) Kato M, Dobyns WB: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. Hum Mol Genet 12 Spec No 1: R89~96, 2003
- 3) 加藤光広：中枢神経系の発生異常の遺伝学的背景. 小児神経学の進歩 36:47~57, 2007
- 4) 加藤光広：大脳皮質形成異常. 小児神経の画像診断 脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで. 学研メディカル. 秀潤社. p.232~249, 2010
- 5) 加藤光広：脳形成障害・てんかんのトピックス—年齢依存性てんかん性脳症と介在ニューロン病—. 脳と発達 42:333~338, 2010
- 6) Parrini E, Ramazzotti A, Dobyns WB et al: Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. Brain 129:1892~1906, 2006
- 7) Leventer RJ, Jansen A, Pilz DT et al: Clinical and imaging heterogeneity of polymicrogyria: a study of 328 patients. Brain 133:1415~1427, 2010
- 8) 加藤光広：神経系の発生. 中枢神経系奇形. migration の異常. 小児神経学. 診断と治療社. 東京. p.30~39, 2008

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆



---

 総 説
 

---

(第 55 回日本音声言語医学会特別講演)

## 小児聴覚失認の診療

加我 牧子

**要 約**：聴覚失認とは一次聴覚皮質・聴放線の両側の損傷により言語音・非言語音（環境音、音楽）などの音を認知できなくなった状態をいい、失語症と異なり内言語の障害はないことが前提である。

成人の聴覚失認もまれな症状であるが、小児では成人に多い脳血管障害が少なく、高次脳機能障害の診療に慣れていないことが多く、診断が難しく、気づかれにくいことも多い。

そこで本稿では聴覚失認を呈したヘルペス脳炎、副腎白質ジストロフィー症、Landau-Kleffner 症候群の小児症例の紹介を通じて、発達性言語障害や auditory neuropathy/auditory nerve disease との鑑別を含め、診断治療の問題点について紹介した。

**索引用語**：聴覚失認、ヘルペス脳炎、副腎白質ジストロフィー、Landau-Kleffner 症候群、auditory neuropathy/auditory nerve disease

## Auditory Agnosia in Children

Makiko Kaga

**Abstract**: Auditory agnosia is the result of damage to the bilateral primary auditory cortex or auditory radiation. Patients with auditory agnosia cannot differentiate verbal or nonverbal (such as environmental or musical) sounds, but their internal language is intact. Auditory agnosia in children is a very rare condition and is often misunderstood or overlooked.

In this manuscript, the author describes case reports of auditory agnosia caused by herpes encephalitis, adrenoleukodystrophy, and Landau-Kleffner syndrome, and focuses on the importance of early diagnosis of such conditions. The author also introduces similar but different conditions such as developmental language disorders and auditory neuropathy/auditory nerve diseases.

**Key words**: auditory agnosia, herpes encephalitis, adrenoleukodystrophy, Landau-Kleffner syndrome, auditory neuropathy/auditory nerve disease

---

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所：〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1

National Institute of Mental Health: National Center of Neurology and Psychiatry: 4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan

2011 年 4 月 25 日受稿 2011 年 6 月 24 日受理

## はじめに

聴覚失認とは一次聴覚皮質・聴放線の損傷により言語音・非言語音（環境音、音楽）などの音を認知できなくなった状態をいい、失語症と異なり内言語の障害はないことが前提である。

田中は聴覚機能を言葉の弁別・認知・理解にかかわる機能、音楽の認知・理解にかかわる機能理解にかかわる機能、環境音および聴空間認知にかかわる機能に三分類したおのおの機能が障害された状態を純粹語彙、言語性聴覚失認、感覚性失音楽、狭義の聴覚失認として説明した<sup>1)</sup>。

成人の聴覚失認は主に脳血管障害の後遺症として発現するが、まれな症状であり、神経心理学的評価に敏感な施設でないで診断が難しいこともあるという。まして小児では成人に見られる高血圧や動脈硬化に起因する脳血管障害自体が少ないため、高次脳機能障害の診断になれていないことが多い。脳血管障害以外のその他の原因疾患を含めても、高次脳機能障害はそもそも小児にはまれな病態であり、診断は非常に難しく、気づかれにくいことも多い。

そこで本稿では聴覚失認を呈した小児症例の紹介を通じて、診断治療の問題点について紹介していきたい。

## 脳炎・脳症後遺症

症例 1<sup>2-4)</sup>：初診時 1 歳 2 ヶ月、最終観察時年齢 16 歳 10 ヶ月、男児

診断：ヘルペス脳炎後遺症、聴覚失認。ヘルペス脳炎快復後いつのまにか言葉を話さなくなったことを主訴として来院した。

周生期異常はなく満期正常出産で出生。始歩 11 ヶ月、有意語 12 ヶ月で乳児期早期の発達に遅れはなかった。1 歳 2 ヶ月時に高熱、意識障害があり入院した。髄膜刺激症状もあり、髄膜脳炎として治療を続け 10 日後には意識が回復し、3 週間で退院した。この間、Herpes zoster の血清抗体価上昇が認められ、Herpes 脳炎の診断を受けた。退院後、運動機能は完全に回復したが、音に対しては無関心になっていた。大病の後なので家庭でも問題視されていなかったが 2 歳になっても有意語が戻らないことに気づき再度、来院された。

現症では視覚的興味は十分にあったが、聴覚的事象には一切興味を示さなかった。意味不明の発声は認められていたが、理学的所見に異常は認められなかった。

検査所見では条件詮索反応聴力検査 COR の域値が 85 dB と上昇していたが、90 dBHL クリックによる

ABR の波形ならびに潜時は正常で、V 波域値は 20 dB と正常であった。

CT では両側、側頭葉内側面に低吸収域が認められたが、病変は右により強かった。Herpes 脳炎後遺症による中枢性聴覚障害であり、聴覚失認の診断の下、精力的に言語指導を実施した。3 歳 5 ヶ月で身振りによるコミュニケーションが出現し、5 歳で指文字の訓練を開始した。しかしながら言語聴覚機能の回復は困難を極めた。16 歳時の WISC-R による VIQ は 39 以下であったが、PIQ は 91 であり、FIQ は 56 と評価され、全般的知的レベルに大きな遅れがあるとは考えられなかった。しかし言語能力は 4 歳 2 ヶ月レベルであり、環境音の認知は不可能であった。

## ☆症例 1 から学ぶこと

この症例の経験からはヘルペス脳炎からの回復後も神経心理学的症状を呈しうることを意識している必要があり、脳炎後のフォローアップが重要であることが理解される。重症疾患罹患後だと病前の発達に戻らなくてもやむをえないと考えがちであるが、早めの気づきが必要なことは論を待たない。この症例は比較的早期から言語指導を行ったものの、聴覚言語能力の発達障害は不良ではあった。しかし治療が不十分であった場合はこのレベルの発達ですら期待できなかったものと考えられる。

## 小児副腎白質ジストロフィー症

症例 2：13 歳男児

診断：小児副腎白質ジストロフィー症 (childhood adrenoleukodystrophy : ALD)。周生期、発達歴には特記すべき異常は認められなかった。

13 歳頃、呼びかけに対する反応性が低下し、聞き返しが増えたことに家族が気づいていたが、新学期の学校健診では聴力、視力とも正常と評価されていた。しかしやはり聴こえが悪いと感じられたため、2 回にわたり耳鼻科を受診したが、やはり聴力は正常と診断された。その後もコミュニケーションの困難さが増してきたため 4 ヶ月後、某病院小児科を受診し、ここで頭部 MRI の異常を指摘され、極長鎖脂肪酸の測定の結果、上記診断がなされた。この間、日常生活では学業成績や運動機能、視力、性格・行動面の変化に気づかれておらず、担任も本人の変化に気づいていなかった。

検査上では 矯正視力の低下 (0.6/0.1) があり、左下 1/4 の同名半盲が認められた。純音聴力は正常で、クリック刺激による聴性脳幹反応 (ABR)、耳音響放

射は正常であったが、語音聴力の弁別が悪く、環境音の認知にも異常があった。内言語が正常であることから聴覚失認の状態と診断した。

#### ☆症例2から学ぶこと

ALDは、ABC1遺伝子異常に基づく伴性劣性遺伝性疾患で<sup>5)</sup>、男児2万人に1人というまれな疾患である。学齢前後の6~8歳頃に発症し、通常は数年の経過で植物状態から死にいたる、きわめて予後不良な疾患である。最近オーダーメイドの遺伝子治療の可能性が示されたが<sup>6)</sup>、現在のところは発症早期の造血幹細胞移植(HSCT)が唯一有効な治療法であり<sup>7)</sup>、早期の診断の必要性が厳しく求められている。

病変が後頭葉優位に初発するものが約85%、前頭葉優位に発症するのが約15%と報告されており、後頭葉病変が多いため、多くの症例は中枢性視覚障害を呈する。初発症状としての聴覚障害の報告はそれなりの割合で認められているが、それ以外の神経学的症状、機能退行、性格変化などに注意が集中し、臨床場面で問題にされることは多くないように思われる。

この症例の経験から呼びかけへの反応性低下などの症状で耳鼻科を受診しても純音聴力検査が正常でABRが正常であるため、異常なしと判断されがちであることが指摘できる。小児大脳型ALDの好発年齢を考慮すると多くは幼児期を過ぎており、年長児で、知能も保たれているため聴覚失認を疑えば必要な検査を計画することができ、診断を確定できる。純音聴力検査、ABR正常の結果に惑わされず、ALDも疑っての検査計画が重要である。診断の遅れは重篤な予後に直結するものであり、こどもの診療や教育にかかわる専門家にはぜひ知っていただきたい疾患である。

ALDに見られる聴覚障害は聴覚皮質病変ではなく皮質下病変による聴覚失認であり、内側膝状体周囲の白質病変の意義も大きい可能性もある。末梢性難聴や心因性難聴、ふざけている、怠けている、人を馬鹿にしているなどと間違われがちである点も強調しておきたい。

### Landau-Kleffner 症候群

#### 症例3:7歳8ヵ月、男児

診断: Landau-Kleffner 症候群<sup>8,9)</sup>。話し言葉の異常を主訴として来院。発症までの発育発達にまったく問題はなかった。6歳4ヵ月、家人が声をかけても反応しないのに気づかれた。近医耳鼻科を受診したところ耳管閉塞があり、聴力も低下しているとの指摘を受け、通気術を受けた。学校で先生と対話ができず、病院耳

鼻科を受診したが聴力は正常とのことであった。本をよく読み、学校の成績も良かった。

7歳を過ぎて話しかけられたとき、聞き返しが多くなり、呂律が回らなくなって発語も減少してきた。落ち着きがなくなり、授業は全く聞いていないようであった。耳鼻科で中枢性の聴覚障害といわれ小児科を受診したところ脳波異常を指摘された。抗てんかん薬の服用を行い、まもなく言語症状は改善した。しかし2ヵ月後には同様の症状が再発し、継続するため来院した。

来院時は多幸、好機嫌で病識はなく、注意散漫であきっぽく、落ち着きがなかった。おしゃべりだが構音障害、イントネーションの障害が認められた。単語の復唱は可能であったが、文章と数字の復唱は不可能であった。単文の簡単な命令には従えたが、複文の言語指示に従えなかった。文章の音読は、逐次読みで読み間違いが多く内容は全く理解していなかった。自発書字は聞き誤りに基づくと思われる書き誤りが多く認められた。

純音聴力は正常で、クリック刺激によるABRは波形、潜時、域値とも正常であったが、語音の聞き誤りが多く認められた。

その後、これらの症状は緩解増悪を繰り返しつつ、次第に改善し、中学卒業までには治癒し、高等学校、専門学校を卒業し、感情の変化や注意障害や落ち着きのなさなど行動面の変化は消失し、社会人として活躍している。

#### 症例4:初診時4歳、44歳、女性<sup>9,10)</sup>

診断: Landau-Kleffner 症候群。発症までの精神運動発達には正常であった。4歳7ヵ月頃、マッチを持って来てと言うと灰皿を持って来たり、問いかけにとんちんかんな返事をしたり、呼んでも知らん顔をするなど、聴覚的言語理解が悪化した。次いで、ココアをコオリといたりする言い間違いが増え、次第に発語が消失した。4歳9ヵ月で複雑部分発作が出現したが、まもなくコントロールされた。しかし、言語障害はさらに悪化し、数ヵ月の間に理解もできず、発語もない全失語の状態になった。4歳から聾学校幼稚部に通い、学齢期には聾学校小学部、さらに中学部を卒業した。

言語症状はゆっくり回復し、口頭言語理解が障害されているものの普通高校に入学し、卒業後、職業訓練校を経て、社会人として活躍している。しかし電話や会議での会話を聞き取ることはできず、一対一でも聞き取れた音を基に推定して会話をするので、ときにかなりとんちんかんなやりとりとなる。知的能力は正常



で、誠実な人柄であるだけに、周囲からは障害を理解されず、職場のみならず日常生活場面でも困難を生じている。

知能は正常で、よく話す声が大きく、構音の誤りがあり、発音が単調である。聞き誤りが多いため、会話は一対一でもとんちんかんになりがちで、複数の人との会議は理解ができない。純音聴力はほぼ正常範囲であるが、語音聴力が著しく低下していた。環境音認知は視覚的補助がないと15/24、あると全問正答と乖離が見られた。ABR, OAEは正常。上記疾患の後遺症として支援を継続することにした。

#### ☆症例3, 4から学ぶこと

Landau-Kleffner 症候群は、就学前後の小児に発症する神経疾患で、聞き返しが増え、聴力が悪いような感じで気づかれ、発話低下や逆に多弁といった症状で初発する<sup>9)</sup>。高度のてんかん性異常波を呈し、7割にてんかん発作が見られるが、発作は比較的容易にコントロールされることが多い。感覚性失語症、聴覚失認、語彙と評価される時期があり、病期により異なった名前前で評価されるが、中核的症狀が言語性聴覚失認であり、小児の聴覚言語障害を呈する疾患としての鑑別が必要である。大部分は思春期までに症状の改善・消失が見られ、後遺症なく治癒する。しかし、症例4のように成人にいたるまで言語聴覚症状による障害をもつ例もある。しかし知能は正常で、音は聞こえており、一見障害がないように見えるため誤解されて生活に不自由を余儀なくされるが、福祉の手が届きにくいのが問題である。

本症候群はLandauとKleffner<sup>11)</sup>により syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children として最初に報告された。また2007年にはLKS 50周年を記念してベルギーのアルデンピーゼンでシンポジウムが開催された<sup>12)</sup>。なお症例6は鈴木昌樹により本邦第一例として小児後天性失語症の名前で<sup>10)</sup>。また世界でも1971年Worster-Drought<sup>13)</sup>の報告とともに世界で二番目に報告された症例であることを追記しておく。

#### 聴覚失認の鑑別診断

症例5: 3歳1ヵ月男児, 右利き。

診断: 発達性言語障害(言語性意味理解障害)<sup>14)</sup>。言語発達遅滞を主訴として来院された。周生期の異常はなく、運動発達に異常はなかった。1歳3ヵ月で有意語が出現したが、その後単語数は増加しなかった。3歳になっても有意語は数語にすぎず、二語文が話せ

ないため、3歳1ヵ月のとき、当科を受診した。

ごっこ遊びができず、人見知りが強いこどもであったが、神経学的所見に異常は認められなかった。大小や色の理解は不十分だが身体部位の指差しは可能であった。

その後、3歳3ヵ月には単語数は急速に増加し、二語文も話せるようになった。4歳時には文の復唱や仮名の読みが可能になったが、5歳を過ぎる頃より、兄と話していても、問いと答えがかみ合わず、会話にならない状態が明らかになってきた。読み書きの能力は高いが、理解力が悪く、字が読めても内容が理解できなかった。具象語の意味理解はある程度良いが、抽象的意味理解が特に困難な状態であった。聞こえてはいるが言葉の意味を取るのが難しいことが特徴であった。

#### 症例6: 7歳男児

診断: auditory neuropathy/auditory nerve disease<sup>15)</sup>。言葉の遅れを主訴とし、前医で聴覚失認を疑われて来院。周生期、新生児期乳児期の発育発達に特記すべきことはなかった。生後18ヵ月で有意語が出現した。しかしながら音に反応するものの言葉が増えないことを心配されていた。3歳で保育園に入園し、4歳から言語治療を開始した。精神遅滞としてゆっくり対応するようにいわれていたが、母親がどうしても納得できず7歳時に精査を求めて他院を受診した。語彙検査(peabody picture vocabulary test)では4歳レベルであったが、WISC-R知能検査でVIQ 53, PIQ 118, FIQ 81と評価された。聴力検査は正常であったが、ABRが異常であることに気づかれ、上記主訴にて紹介され入院した。

入院後、純音聴力を再検したところ正常であったが、語音の聞き分けが悪く、環境音の理解ができなかった。聴覚失認類似の臨床症状を示し、ABRの異常所見の解析から上記診断とし、聴覚障害児として教育上の配慮を求めることにした。

#### ☆症例5, 6から学ぶこと

聴覚失認類似の病態を示す疾患を2つ紹介した。1つは発達性言語障害のうち、言語性意味理解障害を主症状とする状態であり、言語、心理の領域ではspecific language impairmentと称される病態に近い。この病態では全般的知能は正常であり、非言語性の意味理解力は保たれていて、音読や復唱は可能(聴力は保たれている)であるがことばの意味理解に強い障害がある。すなわち音韻処理過程と意味処理過程が乖離している状態をいう。

表1 聴覚失認の臨床特徴

音は聴こえるけれど何の音かわからない  
 言葉だとわかるが外国語のようで意味がわからない  
 音楽を聴いても何の曲かわからない  
 楽器の音色の区別が付かない  
 音の高低、ピッチの差がわからない  
 読話が役立つ  
 筆談ができる(語彙)  
 補聴器はうるさい 大きな声を出されるのが辛い  
 電話だと何を話されているかわからない  
 複数のヒトが同時にしゃべるとまったくわからない  
 車内のアナウンスが聞き取れない  
 会議はさっぱり理解できない  
 妙に大きな声で話す イントネーションがおかしい など

表2 聴覚失認の診断に役立つ検査

- ・末梢性聴覚検査
- ・標準純音聴力検査
- ・標準語音聴力検査
- ・単音復唱 単語復唱 文章復唱
- ・トークンテスト
- ・環境音検査(加我, 杉下)
- ・音像定位検査 音圧差・時間差
- ・両耳分離聴能検査(杉下, 加我)
- ・電気生理学的検査(ABR |click|, SVR {tone burst 音, 語音|})
- ・耳音響放射・ティンパノグラム・アブミ骨筋反射
- ・聴覚性事象関連電位 tone burst 音および語音の弁別課題
- ・読話の有無 筆談の可否 音楽認知検査

もう1つは auditory neuropathy/auditory nerve disease であり, 病因病態は全く異なるが純音聴力が正常で, 語音認知が不良であって, 臨床像は非常によく似ており注意が必要である。

### おわりに

小児の聴覚失認はきわめてまれな病態であり, 成人の聴覚失認と違って, 画像診断上, 器質的脳病変が必ずしも証明されない, また臨床像が似ていても治療方法が全く異なり, しかも早期治療が欠かせない疾患も含まれている可能性があり, こどもの言語聴覚にかかわる専門職にはぜひ知ってほしい病態である。聴覚失認の臨床特徴を表1に, 診断に役立つ検査を表2に示した。また小児の聴覚失認の原因疾患を表3に, 鑑別診断ならびに間違われやすい状態について表4に示した。参考にしていただければ幸いである。

本稿の一部は平成22年10月14日第55回日本音声言語医学会学術講演会特別講演で発表した。なお本研究の一部は平成19~21年度厚生労働科学総合研究事業「小脳失調症に関

表3 小児聴覚失認の原因疾患

- (1) 器質性病変を有する疾患
  1. 脳血管障害(両側横側頭回病変 中および後側頭動脈から灌流)
  2. ヘルペス脳炎後遺症
  3. 副腎白質ジストロフィー症
  4. 原理的には脳腫瘍・脳外傷などもありうる
- (2) 機能的病変のみの疾患
  5. Landau-Kleffner 症候群

表4 聴覚失認の鑑別診断(間違われやすい病態)

末梢性難聴  
 心因性難聴  
 ふざけている  
 人を馬鹿にしている  
 さぼっている  
 反抗している  
 学習障害  
 発達性言語障害 特に語義語用障害 言語性意味理解障害  
 Auditory neuropathy/Auditory nerve disease

する調査研究(主任研究者 西澤正豊)ならびに平成21年度同 Landau-Kleffner 症候群の実態把握のための症例研究(主任研究者 加我牧子)の援助を受けた。

貴重な症例をご紹介いただきました岐阜大学小児科 小関道夫先生, 東京大学大学院小児科 橋本剛太郎先生, 北九州療育センター 米山 均先生, 研究のきっかけを作って下さった東京大学大学院 菟鈴木昌樹先生に深謝いたします。

### 文 献

- 1) 田中美郷: 聴覚失認. 精神科MOOK1 "失語・失行・失認"(大橋博司編), 金原出版, 東京, 92頁, 1982.
- 2) Kaga M, Shindo M and Kaga K: Long-term follow-up of auditory agnosia as a sequel of herpes encephalitis in a child. J Child Neurol, 15: 626-629, 2000.
- 3) Kianoush S, Kaga K and Kaga M: An isolated and sporadic auditory neuropathy (auditory nerve disease): report of five patients. J Laryngol Otol, 115: 530-534, 2001.
- 4) 佐川幸子, 加我君孝, 加我牧子, 他: 小児の聴覚失認の視覚的言語習得過程. 脳と神経, 34: 25-35, 1990.
- 5) Mosser J, Douar AM, Sarde CO, et al: Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. Nature, 361: 726-730, 1993.
- 6) Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, et al: Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. Science, 326: 818-823, 2009.
- 7) 加藤俊一: 造血幹細胞移植. 脳と神経, 59: 339-346, 2007.
- 8) 加我牧子: Landau-Kleffner 症候群の長期観察例. 精神保健研究, 37: 169-175, 1991.

- 9) Kaga M: Language disorders in Landau-Kleffner syndrome. *J Child Neurol*, 14: 118-122, 1999.
- 10) 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.
- 11) Landau WM and Kleffner F: The Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology*, 7: 523-530, 1957.
- 12) Fifty years of Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*, 50: 1-82, 2009.
- 13) Worster-Drought C: An unusual form of acquired aphasia in children. *Dev Med Child Neurol*, 13: 563-571, 1971.
- 14) 佐々木匡子, 稲垣真澄, 加我牧子: 言語性意味理解障害児にみられた事象関連電位 N400 の異常について. *脳と発達*, 35: 167-170, 2003.
- 15) Kaga M, Kon K, Uno A, et al: Auditory perception in auditory neuropathy: Clinical similarity with auditory verbal agnosia. *Brain Dev*, 24: 197-202, 2002.

別刷請求先: 〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1  
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



