

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。

・除外項目（以下のうち1項目でもあれば除外する）

急性脳炎・急性脳症の既往。

持続性部分てんかん（epilepsia partialis continua:EPC）や Rasmussen 脳炎。

運動発作や感覚発作から始まらない複雑部分発作の頻発。

非定型欠神発作，ミオクロニー失立発作，脱力発作の存在。

手術標本で脳腫瘍や血管病変の所見。

とした。

## 2. MRSE の臨床症状や検査所見の検討

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。

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。

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。

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。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。

今回の検討において，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，病歴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。

治療に関しては，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。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。

今回の検討では，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。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。

## F. 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.* 49: 364-367, 2013

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.* 81:992-998, 2013.

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, Shiikara 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 G $\alpha$  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 patients 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, Saitu 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, Saitu 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) Ohashi T, Akasaka N, Kobayashi Y, Magara S, Kawashima H, Matsumoto N, Saitu H, Tohyama J. Infantile epileptic encephalopathy with a hyperkinetic movement disorder and hand stereotypies arising from a novel *SCN1A* mutation. Epileptic Disord 2014 in press.

11) 遠山 潤. 朝に出現する全身性けいれん. 小児科診療 75: 1419-1423, 2012

12) 羽深理恵, 鈴木俊明, 長谷川博也, 唐澤 環, 金子詩子, 池住洋平, 大橋 伯, 赤坂紀幸, 遠山 潤, 西尾久英, 齋藤昭彦.

劇症肝不全を発症した脊髄性筋萎縮症の1例. 日本小児科学会雑誌 117 : 1031-1036, 2013

13) 遠山 潤. てんかんの前兆と発作の鑑別ポイント. 小児科レクチャー 3:1294-1299, 2013

14) 遠山 潤. 症候性焦点性てんかん -側頭葉てんかんを中心に. 奥村彰久, 浜野晋一郎, 編. 子

どものけいれん・てんかん. 見つけ方・見分け方から治療戦略へ. pp206-211, 中山書店, 東京, 2013.

## 2. 学会発表

1) Tohyama J.

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, Saitu H.

Phenotypic spectrum of SPTAN1 encephalopathy.

30<sup>th</sup> International Epilepsy Congress 2013.6.24. Montreal

3) Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Saitoh S.

Mosaic duplication of *FOXG1* may cause West syndrome

12th International Child Neurology Congress 2012.6.28, Brisbane, Australia

4) 遠山 潤, 大橋 伯, 小林 悠, 赤坂紀幸, *MECP2* 領域の微細欠失による Congenital variant Rett 症候群

第35回日本小児遺伝学会総会(2012年4月19日, 久留米)

5) 遠山 潤, 赤坂紀幸, 大橋 伯, 小林 悠, 大野 武, 西野一三, 後藤雄一

mtDNA T9176C 変異のみられた, 遅発型 Leigh 脳症の2例

第54回日本先天代謝異常学会総会(2012年11月15日-17日, 岐阜)

6) 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回新潟小児てんかん懇話会 2013年11月23日

## G. 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

## Landau-Kleffner 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

### 研究要旨

Landau-Kleffner 症候群の診断ならびに長期の治療。観察にあたっては本症候群の中核的症状である聴覚言語症状の評価が必須である。しかしながら肝心の聴覚機能の面からの評価についての検討は十分とは言えなかった。本研究では重症度のよりの確な診断や、治療効果判定、予後予測に役立てるため、詳細な検討を行えた 5 症例本疾患患児について、聴覚機能検査法自体の結果の検討ならびに重要度について検討した。その結果、純音聴力検査のほか、語音聴力検査、聴性脳幹反応は必須であり、環境音検査の重要性が指摘できた。またトーンバーストだけでなく言語音を刺激音とした事象関連電位の継時的検査が病態変化、リハビリテーションの効果評価、予後評価に応用が可能であると思われた。

### 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注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 1,000Hz, 2,000Hz 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 などの画像検査、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。

### 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聴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、検査時において、結果の変動が見られ、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、実施できなかつた。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つた。

##### 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理解があると評価できたのは 2 例であつた。

##### 5) 両耳聴検査

検査方法を理解できなかった症例が 2 例、刺激音を感知できなかった症例が 1 例、検査可能であつ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つた。

#### 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つた。

#### 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つた。

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

域値検査は 5 例全例で正常であつた。

#### 6) SVR

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 B は TB には良好な良好な N1 が得られたが、VS は反応が小さかつた。

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 より良好であつた。

症例 E では TB, VS ともに良好な反応が得られた。

#### 7) MMN

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 B は当初反応がなかつたか、近年は TB, VS に対してともに反応が得られるようになった。

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 より良好であつた。

症例 E では TB, VS ともに良好な反応が得られた。

## 8) P300

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

症例 B では潜時はやや遅延しているものの、反応は以前より改善していた。

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 D 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に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床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。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としてもともとまれな病態である：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：ランドロー・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. 12<sup>th</sup> International Child Neurology Congress and the 11<sup>th</sup> 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. 12<sup>th</sup> ICNC & 11<sup>th</sup> 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)
j 純音聴力検査	正常	BOA 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	当初出現せず TB、VSの順に出現	TBの波形良好でVSは振幅が小さい。MMNは改善し、反応出現。P300は出現し潜時遅延。	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
SVR TB VS					
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・梶龍兒・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-疾患の特徴と診療のポイント-	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

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
Fujii Y, Ishikawa N, 他2名, Kato M.	Compound heterozygosity in <i>GPR56</i> with bilateral frontoparietal polymicrogyria.	Brain Dev		doi.10.1016/j.braindev.2013.07.015 [Epub ahead of print]	
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]	
Toritsu H, Watanabe K, 他7名, Hara T.	Girl with a <i>PRRT2</i> mutation and infantile focal epilepsy with bilateral spikes.	Brain Dev		doi.org/10.1016/j.braindev.2013.05.009 [Epub ahead of print]	
Nakamura K, Kato M, Tohyama J, et al.	<i>AKT3</i> and <i>PIK3R2</i> mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH.	Clin Genet	85	396-398	2014
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
Yoneda Y, et al.	Phenotypic spectrum of <i>COL4A1</i> mutations: porencephaly to schizencephaly	Ann Neurol	73	48-57	2013
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	【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

Yoneda Y, Haginoya K, et al.	De Novo and Inherited Mutations in COL4A2, Encoding the Type IV Collagen alpha2 Chain Cause Porencephaly.	Am J Hum Genet	90	86-90	2012
Nakamura K, Kato M, et al.	Congenital dysplastic microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum with diffuse intracranial calcification.	J Child Neurol	27	218-221	2012
Ozaki I, Shiraishi H, et al.	Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain. A proposal.	Clin Neurophysiol	123	2116-2121	2012
Masuda H, Shariff E, et al.	Clinical patterns and pathophysiology of hypermotor seizures. An ictal SPECT study.	Epileptic Disord	14	32-40	2012
白石秀明, 他	脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第3報) 小児疾患	臨床神経生理	40	203-208	2012
白石秀明, 他	本邦における脳磁図検査施行の実態とその問題点	臨床神経生理	40	119-130	2012

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 脳の状態的異常

## 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・小児科講師

## 疾患概念

## A 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。

## B 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(LISI)*、*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。

## 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、脳梁の菲薄化と異なり帯状回が失われ、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、第三脳室の拳上を示す(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

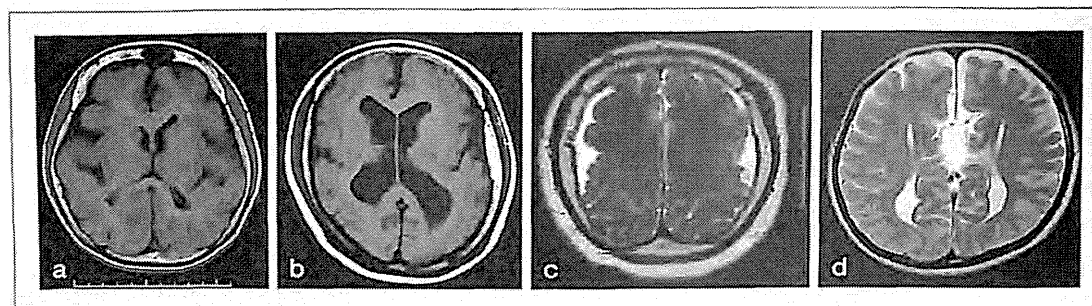


図1 脳形成障害

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。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以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。

### A 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

## 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・上肢優位の痙攣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)<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。

## 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<sup>3)</sup>。焦点性発作よりも非定型欠神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

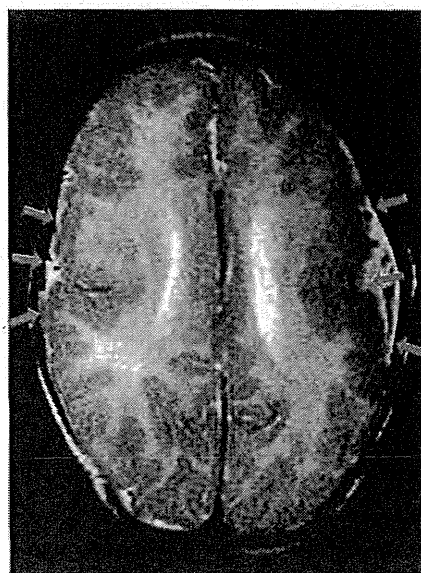
常染色体劣性疾患も含まれ, 原因検索を要する。

### 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。

## 引用文献

- 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 てんかんに伴う獲得性「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) 遺伝要因：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

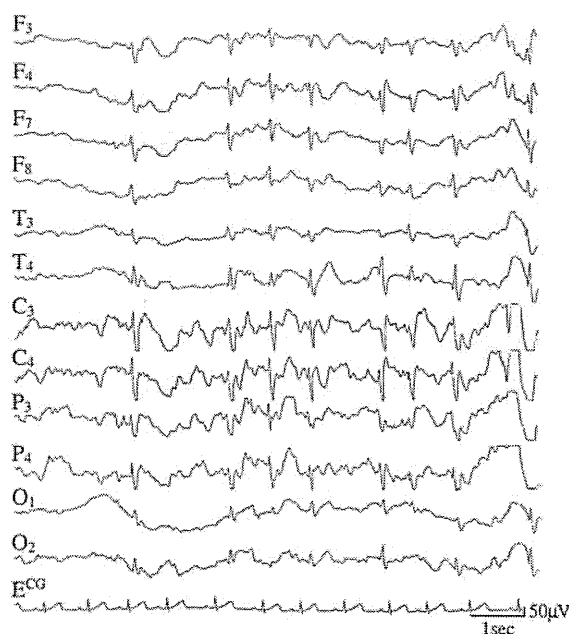
純音聴力検査は必須であり正常であるが、時により変動する。聴性脳幹反応 (auditory brainstem response : ABR) は潜時・閾値ともに正常である。語音聴力検査は明らかに異常を示す。ただし、超急性期に検査できるかどうかは疾患の重症度による。環境音検査も重要である。LKS ホームページ (<http://www.lks-japan.jp/>) には診断補助用に検査手順を記載しており、刺激のダウンロードも可能である。

### 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考えられている。経口ステロイド、 $\gamma$ -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