

傍シルビウス裂症候群の全国疫学調査結果：患者数の推計と調査上の問題点

研究分担者 川村 孝（京都大学健康科学センター）

研究要旨

傍シルビウス裂症候群に属する先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群、先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）、非定型良性小児部分てんかん、小児悪性ローランド・シルビウスてんかんの有病実態を把握するため、全国疫学調査を行った。その結果、上記4疾患（確診例）の患者数は、それぞれ140例（95%信頼区間60～230例）、36例（95%信頼区間11～110例）、210例（95%信頼区間100～320例）、75例（95%信頼区間11～160例）と推計された。また、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、疫学的な知見は今まで得られていなかった。本研究は、傍シルビウス裂症候群として包括される4つの疾患、すなわち「先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群」「先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）」「非定型良性小児部分てんかん」「小児悪性ローランド・シルビウスてんかん」に関して、患者数および基本的臨床像を明らかにするため、全国疫学調査を行った。その一次調査による患者数の推計結果と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。

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

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

11994施設から3923施設（32.7%）を抽出し、2012年2月に依頼状や診断基準とともに調査票を送付した。そのうち2145施設（54.7%）から回答を得た。先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群の確診例59例、同疑診例11例、先天性核上性球麻痺の確診例11例、同疑診例18例、

非定型良性小児部分てんかんの確診例 58 例、同疑診例 32 例、小児悪性ローランド・シルビウスてんかんの確診例 11 例、同疑診例 10 例が報告された。

2) 推計患者数

推計患者数を表に示す。先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群の確診例 140 例(95%信頼区間 60~230 例)、同疑診例 19 例(95%信頼区間 11~29 例)、先天性核上性球麻痺の確診例 36 例(95%信頼区間 11~110 例)、同疑診例 55 例(95%信頼区間 18~94 例)、非定型良性小児部分てんかんの確診例 210 例(95%信頼区間 100~320 例)、同疑診例 58 例(95%信頼区間 38~78 例)、小児悪性ローランド・シルビウスてんかんの確診例 75 例(95%信頼区間 11~160 例)、同疑診例 18 例(95%信頼区間 10~27 例)と推計された。

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

3) 基本的臨床像

(1) 先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群 (BPS)

二次調査で 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。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)

二次調査で 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。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

表 . 傍シルビウス裂症候群推計患者数

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

95%信頼区間の下限算定値が報告数を下回る場合は報告数とした。

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 MRI、3 例に CT 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）

二次調査で 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。周産期の出来事として、新生児仮死はなく、DIC 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、非定型欠神発作が 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（IQ = $59.9 \pm .3$ 、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）

二次調査で 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。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神発作、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（IQ = 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

傍シルビウス裂症候群はきわめて稀であり、疾患概念も浸透しているとはいえない。そのため本調査では、診断基準において「このような患者さんはいませんか？」と、努めて臨床家にイメージしやすい形で問いかけ、該当症例の報告を求めた。その結果、低くない回収率で当該 4 疾患の患者数の報告を受けることができた。

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

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

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

一般に難病は難治性であるがゆえに大病院に集積すると考えられており、全国疫学調査もその

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

4 病型の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

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

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

我が国における傍シルビウス裂症候群の臨床的特徴に関する研究

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

2011-12年に実施した傍シルビウス裂症候群（PSS）の全国調査結果に基づいて、我が国の大脳皮質異常を伴う狭義のPSS患者の臨床的特徴を解析した。集積された37例（男23女14）は、構音障害と摂食嚥下障害に加えて運動機能障害、知的障害、てんかんを高率に合併し、歩行不能例や中等度・重度の知的障害例も認められた。新生児期発症例は哺乳嚥下障害やてんかん発作、乳児期発症例では運動発達遅滞、幼児期以降ではてんかん発作で発症する傾向を認めた。幼児期以降発症例では、運動障害や知的障害が軽度である傾向があり、“口腔機能の障害を意識せず、てんかんで思春期や成人期に発症する”未診断軽症患者の存在が示唆された。PSS患者の頭部画像的特徴の解析では、シルビウス裂病変の限局性、厚脳回、皮質外病変、対称性の4項目が抽出され、I.シルビウス裂限局PSS、II.PSS（裂外病変+厚脳回+）、III.PSS（裂外病変+厚脳回-）の3群に類型化された。II群は左利きが多く、開鼻声、運動機能障害、表出性言語発達遅滞を示す割合が高く、特徴的な集団と考えられた。

A. 研究目的

狭義の傍シルビウス裂症候群（以下PSS）は、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、摂食嚥下障害や構音障害などの口腔機能の障害やてんかん発作を主症状とする症候群である。我が国のPSSの情報は少数の症例報告や海外の報告から引用したものが主体であり、我が国のPSSの実態は必ずしも明らかでない。本研究の目的は、我が国のPSSの臨床的特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

「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（平成23年度）が2011-12年に実施した全国調査で集積されたPSS37例（男23女14）の「背景、発症時の症状、調査時の症状、検査所見、治療・介入」に関し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。

（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

1-1. 患者背景

2013年1月1日時点で、20歳未満の患者は33例で89%を占めた。20歳未満の患者の平均年齢は9.1±5.5歳であった。家族歴を1例、胎生期異常を12例（32%）に認めた。早産は3例、過期産は1例であった。サイトメガロウイルス（CMV）関連検査は8例で実施され、1例がDNA検査で先天性CMV感染と診断された。先天奇形の合併を11例（30%）に認めた。

1-2. 発症時の症状

新生児期発症は9例、乳児期発症20例、幼児期以降発症7例、未回答1例であった。新生児期発症例の発症時症状は、哺乳嚥下障害4例、てんかん発作4例、無呼吸1例であった。乳児期発症例の発症時症状は、運動発達遅滞17例、言語発達遅滞7例、摂食嚥下障害6例、てんかん発作6例であった。幼児期以降発症例の発症時症状は、てんかん発作4例、摂食嚥下障害1例、言語発達遅滞1例であった。

1-3. 調査時の症状

調査時、新生児2例、乳児8例、幼児期以降27例であった。全体では、構音障害27例、摂食嚥下障害24例に加え、運動機能障害28例、知的障害30例、てんかん15例を合併し、歩行不能例18例や中等度・重度の知的障害例17例を認めた。

新生児症例の症状は、哺乳嚥下障害、乳児期症例の症状は、摂食嚥下障害、構音障害、運動機能障害、言語発達遅滞、知的障害であった。幼児期以降例の症状は、摂食嚥下障害、構音障害、運動機能障害、不随意運動、言語発達遅滞、知的障害、てんかん発作であった。

1-4. 検査結果

染色体検査で 17 例中 2 例に異常を認めた。脳波検査では、背景活動の異常を 9 例に認め、てんかん性異常波を 16 例に認めた。脳 SPECT は 7 例で施行され、5 例で異常を認めた。脳磁図は 3 例で施行され、2 例で異常を認めた。

1-5. 治療等

薬物治療として抗てんかん薬 18 例、向精神薬 1 例、筋弛緩薬 1 例（重複有り）が使用されていた。手術は 9 例（整形外科 5 例 脳外科 2 例、心臓外科 1 例、気管切開 1）で実施されていた。療育・リハビリテーションを受けているものは 29 例（理学療法 21 例、作業療法 18 例、言語療法 15 例、心理療法 5 例（重複有り））であった。特別支援教育を受けているものは、21 例（支援学校 13 例、同学級 5 例）であった。

2. PSS 患者の画像解析

頭部画像情報が記載された 36 例の調査データをを用いて以下の解析を実施した。

2-1. 調査項目のクラスター解析

頭部画像に関する調査項目に対して階層クラスター分析を行った。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）に分類された。

2-2. PSS 頭部画像の主成分解析

頭部画像に関する調査項目に対して主成分分析を実施した。解析項目は対称性、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、皮質外病変とした。

主成分分析の結果から、PSS 頭部画像は、シルビウス裂病変の限局性、厚脳回、皮質外病変、対称性で特徴づけられることが示された。さらにとに基づいて PSS 患者の頭部画像を以下の 3 群に分類することができた。

I. シルビウス裂限局 PSS

II. PSS（裂外病変 + 厚脳回 +）

III. PSS（裂外病変 + 厚脳回 -）

2-3. PSS 患者の画像的特徴と臨床像

PSS 症例を上記の 3 群（I 群 16 例、II 群 8 例、III 群 12 例）に分類し、臨床像との関連を検討した。患者背景では II 群で左利きが有意に多かった。発症時の症状では新生児期発症が I 群で多い傾向を認め、運動発達遅滞の出現は II 群で有意に多かった。調査時の症状では開鼻声、運動機能障害、表出性言語発達遅滞を示す割合が II 群で有意に高かった。

D. 考察

器質的病変を有する狭義の傍シルビウス症候群患者の大部分は孤発例であったが、染色体異常に起因すると考えられる、家族歴を有する 1 例を認めた。この症例は、新生児期より症状を認め、複数の合併奇形を有し、際立つ臨床的特徴を有していた。1p36 や 22q11.2 欠失などの染色体微細欠失症候群では大脳皮質形成異常の合併が知られており、身体的特徴を有する症例の場合、病因の一つとして染色体異常を挙げる必要がある。

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

PSS 患者の症候を調査時幼児期以降の 27 症例で検討すると、構音障害（78%）、摂食嚥下障害（56%）に加え、運動機能障害（70%）と知的障害（81%）を高率に合併していた。中でも歩行不可能な患者は 9 例（33%）、中等度・重度の知的障害患者は 13 例（48%）であり、重度障害の合併例の存在が示された。てんかんの合併は 15 例（56%）に認められた。

PSS 患者を発症時期で分類すると、新生児期発症例では哺乳障害やてんかん発作、乳児期発症例では運動発達遅滞、幼児期以降の発症例ではてんかん発作で発症することが多いことが明らかになった。

今回の調査において、二次調査の解析対象は小児が多数を占めていたが、PSS は一般的に乳幼児期に気付かれ、進行性の疾患ではないことから、本調査結果は、基本的に我が国の PSS 患者の臨床像を反映すると考えられる。ただし、“口腔機能の症状を意識せず、てんかんで思春期や成人期に発症する”患者の存在は否定できないことから、今後さらなる検討が必要と考えられる。

PSS 症例の画像的特徴を統計的に解析し、4 つの特徴、シルビウス裂病変の限局性、厚脳回、皮質外病変、対称性を抽出し、症例を 3 群に類型化することができた。臨床的特徴の検討では、「シルビウス裂限局 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、このような結果に関し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

2011-12 年に傍シルビウス裂症候群患者の全国調査を行い、器質的病変を有する狭義の PSS 患者 37 例 (男 23 女 14) の臨床情報を解析した。同症候群患者は、構音障害、摂食嚥下障害に加え、運動機能障害と知的障害を高率に合併し、約半数にてんかんの合併を認めた。幼児期以降の発症例ではてんかん発作で発症し、運動障害や知的障害が軽度である傾向が示されたことから、未診断軽症例の存在が示唆された。PSS 患者の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。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. Torisu H, Iwaki A, Takeshita K, Hiwatashi A, Sanefuji M, Fukumaki Y, Hara T. Clinical and genetic characterization of a 2-year-old boy with complete PLP1 deletion. *Brain Dev* 34: 852-6, 2012.
2. Torisu H, Yoshikawa Y, Yamaguchi-Takada Y, Yano T, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sawaishi Y, Hara T. Alexander disease with mild dorsal brainstem atrophy and infantile spasms. *Brain Dev* 35: 441-4, 2013.
3. Sanefuji M, Torisu H, Kira R, Yamashita H, Ejima K, Shigeto H, Takada Y, Yoshida K, Hara T. A case of childhood stiff-person syndrome with striatal lesions: A possible entity distinct from the classical adult form. *Brain Dev* 35: 575-8.
4. 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.
5. 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.
6. Uike K, Matsushita Y, Sakai Y, Togao O, Nagao M, Ishizaki Y, Nagata H, Yamamura K, Torisu H, Hara T. Systemic vascular phenotypes of Loey-Dietz syndrome in a child carrying a de novo R381P mutation in *TGFBR2*: a case report. *BMC Research Notes* 6; 456, 2013.
7. 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.

8. 鳥巢浩幸, 原寿郎: 小児多発性硬化症. 辻省次総編集 吉良潤一専門編集 <アクチュアル脳・神経疾患の臨床> 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎 pp85-91. 中山書店, 東京, 2012
9. 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
- 2 . 学会発表
1. 鳥巢浩幸, 李守永, 山口結, 石崎義人, 實藤雅文, 酒井康成, 原寿郎: 急性中枢神経症状を呈する発熱小児における急性脳症の判別. 第 54 回日本小児神経学会総会 2012.5.17-19 札幌.
2. 鳥巢浩幸, 金城唯宗, 石崎義人, 實藤雅文, 酒井康成, 村上信哉, 萩原綱一, 板倉朋子, 酒田あゆみ, 原寿郎: West 症候群を発症した MCAP/MPPH 症候群の乳児例. 第 46 回日本てんかん学会 2012.10.11-12 東京.
3. 鳥巢浩幸, 李守永, 賀来典之, 實藤雅文, 石崎義人, 酒井康成, 馬場晴久, 原寿郎: 有熱時けいれん・意識障害を呈する小児における急性脳症の判別に関する検討. 第 17 回日本神経感染症学会総会 2012.10.19-20 京都
4. 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兒例. 第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
5. 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.
6. 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

傍シルビウス裂症候群における症候特定とその神経基盤の解明に向けて

研究分担者 小倉 加恵子 前) 国立障害者リハビリテーションセンター研究所
脳機能系障害研究部発達障害研究室

研究要旨

傍シルビウス裂症候群に含まれる Congenital Bilateral perisylvian syndrome (以下 CBPS) および Worster-Drought 's syndrome (以下 WDS) の臨床像を詳細に調査し、全国疫学調査の三次調査における課題を検討した。三施設を対象として症例を抽出し、臨床症状および検査所見の詳細を検討した。CBPS 症例 3 名、WDS 症例 3 名が対象となった。主症状である偽性球麻痺と構音障害は CBPS に比べ WDS において症状がより重篤であった。知的発達は重度精神遅滞から正常範囲内まで幅広かった。てんかんは CBPS 全例に認められ、WDS には認められなかった。WDS は微細運動拙劣を認め、一部の症例には脳幹機能障害を合併していた。全施設において画像検査は CBPS と WDS の鑑別に用いられていた。今回の調査対象には未診断のまま約 50 年療育指導を受けていた症例が存在していた。CBPS は画像で確定診断に至るものの WDS は症候診断のみであることから、未診断の WDS 症例が少なからず潜在していることが示唆された。

A．研究目的

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

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

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

B．研究方法

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

研究 2．WDS の潜在しうる関係領域の抽出を行い、WDS 有症数を捕捉するための検討を行った。研究 1 により特殊教育や言語聴覚士による療育

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

(倫理面への配慮)

「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、平成 23 年 9 月 12 日に山形大学医学部倫理審査委員会において「傍シルビウス裂症候群の実態調査と原因解明についての研究」として、アンケート調査、疫学、臨床研究、ヒトゲノム・遺伝子解析の各分野で研究課題の倫理審査を受け、承認を得た(受付番号 86)。

C．研究結果

研究 1．対象となった CBPS 症例は 3 名(男：女=1:2、年齢 9 歳 10 か月~34 歳 3 か月)、WDS 症例は 3 名(男：女=2:1、年齢 1 歳 3 か月~58 歳 7 か月)であった。臨床症状として、偽性球麻痺と構音障害の両方が確認された症例は CBPS 2 名、WDS 3 名であった。WDS 症例においてより症状が重篤であり、全例が乳児期から症状を呈し、現在に至るまで有意語を獲得していなかった。CBPS 症例全例が運動発達および運動面における神経学的

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

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

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

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

D．考察

研究 1．CBPS および WDS の臨床所見に関する詳細を精査することにより、それぞれの特徴を見出すことができた。臨床現場における画像検査の普及により、CBPS の診断は比較的早期に可能となっている。CBPS 症例はけいれん発作が主訴となることが多く、難治な経過をたどる場合もあることから、三次調査で症例の臨床症状を整理するとともに有効であった抗てんかん薬を一覧にし、医療現場に還元することが必要と考えられた。一方、WDS は症候診断のみであるため、確定診断が困難である可能性が示唆された。また、

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

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

E．結論

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

F．研究発表

1．論文発表

Ogura K, Fujii T, Abe N, Hosokai Y, Shinohara M, Fukuda H, Mori E. Regional cerebral blood flow and abnormal eating behavior in Prader-Willi syndrome. Brain Dev (in press)
Ogura K, Fujii T, Suzuki K, Mori E. Pure agraphia in Romaji after left inferior frontal gyrus infarction: a case of selective deficit in syllable-to-grapheme conversion in Japanese. Brain Language (in press)

小倉加恵子．発達障害概説およびリハビリテーションが関わりうる課題．Jpn J Rehabil Med（リハビリテーション医学）2012；49：895-898．

2．学会等での講演、発表
講演

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

Worster-Drought 症候群の診断基準に関する研究

研究分担者 荒井 洋 社会医療法人大道会森之宮病院 小児神経科部長

研究要旨

臨床症候の検討および電気生理学的検査を用いて、Worster-Drought 症候群（先天性核上性球麻痺）の診断基準によって抽出される病態がシルビウス裂周囲の機能不全と上位脳幹の異常とに分けられることを示した。

A．研究目的

シルビウス裂の構造異常を伴わない先天性核上性球麻痺（WDS）の原因を明らかにして予防・治療法を開発するため、その病態を臨床的・電気生理学的に検討した。

B．研究方法

WDS 6 例の脳神経所見、口腔・言語機能、合併症をカルテから後方視的に抽出した。5 例で電気生理学的検査（ABR 5 例、SSEP 4 例、Blink reflex 4 例）を施行した。これらの結果を、背側脳幹症候群による球麻痺と比較した。（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。電気生理学的検査は、文書にて保護者に同意を得て施行した。

C．研究結果

6 例の WDS において、舌提出障害を 3 例に、他の脳神経障害を 2 例に認めた。3 例に乳児期の嚥下障害があった。重度構音障害を 3 例に、子音のみの構音障害を 3 例に認めた。3 例で文章レベルの発話が可能であった。発達遅滞は軽度 4 例、中等度 2 例で、2 例に自閉症を合併した。小顎症を 2 例に、先天性関節拘縮を 2 例に、痙性麻痺を 4 例に認めた。てんかんの合併はなかった。2 例では乳児期の舌線維束攣縮の存在が否定できなかった。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た。

球麻痺の自験例 3 例および文献例 10 例と比較したところ、上記の臨床所見、合併症、既往歴、電気生理学的検査結果に差を認めなかった。

D．考察

診断基準を用いて抽出された WDS の病態は一元的に説明できず、臨床所見および電気生理学的検査からシルビウス裂周囲の機能不全もしくは上位脳幹の異常のいずれかに分けられると考えられた。前者は、Cotani (2012)らによって同定された frontal aslant tract の異常によって生じる可能性がある。

E．結論

WDS に含まれる 2 種類の病態を臨床的に区別し、神経機能画像もしくは遺伝子検索による原因検索を行う必要性が示された。

F．研究発表

- 1．論文発表
なし。
- 2．学会発表

Worster-Drought 症候群（先天性核上性球麻痺）6 例の臨床像．第 26 回近畿小児科学会（平成 25 年 3 月 24 日、大阪国際会議場）
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）

G．知的所有権の取得状況
なし。

非定型良性小児部分てんかんの診断・治療・予後に関する研究

研究分担者 白石 秀明 北海道大学病院小児科

研究要旨

脳磁図で診断された非定型良性小児部分てんかん症例において、その治療予後を検討した。10例において検討し追跡期間は4～7年であった。診断確定後、全例でEthosuximideを投与し、併用薬剤を整理した。6例で全ての薬剤を中止され、脳磁図所見も消失した。

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(magnetoencephalography: MEG)による診断法を確立した後、本所見に基づく、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、本班で制定されたABPEの診断基準を満たし、MEG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、MEG所見の変化を検討した。MEGは204ch平面型gradiometer (Vector View System, Elekta Co. Ltd)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）

検査を行う患者には、診断治療の一環として検査を施行する旨、説明同意を得た。

C．研究結果

MEG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ESMであった。全例で複数回のMEG検査が行われた。MEG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、MEG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、MEG検査による評価は有効であった。脳波上、

CSWSを示し、電流源の局在が不明瞭であるが、MEG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。治療の過程でMEG所見は消失に向かい、MEG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に対して診断・治療決定におけるMEG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。

F．研究発表

1. 論文発表

Shiraishi H, et al. Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. Brain Dev 36(2014) 21-27.

2. 学会発表

Shiraishi H, et al. Magnetoencephalography and Ethosuximide to identify atypical benign partial epilepsy: Rolandic-sylvian and thalamo-cortical epilepsy network, the 65th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, 12/2-6, 2011 (Baltimore)

H．知的財産権の出願・登録状況
予定していない。

悪性ローランド・シルビウスてんかんに関する研究

研究分担者 遠山 潤 国立病院機構西新潟中央病院臨床研究部長

研究要旨

悪性ローランド・シルビウスてんかんの診断基準を作成した。その診断基準に基づき、調査による症例の集積をおこなった。調査で集積された症例は5例（男児3，女児2）であった。症状は全例が焦点性運動発作で発症し、経過中、他の発作型を合併した。発作頻度は全例、日単位であった。治療としては薬物療法のための4例では発作は抑制できなかつたのに対して、外科手術をおこなった1例では、発作は抑制され長期予後も良好であった。悪性ローランド・シルビウスてんかんは本邦にも存在し、本疾患の周知と、適切な治療法のさらなる周知が患者診療のために必要であると思われた。

A．研究目的

悪性ローランド・シルビウスてんかん (Malignant rolandic sylvius epilepsy: MRSE)は、Otsubo らが提唱したてんかん症候群の一型である。特徴的な症状と治療を必要とするが、本邦での認知度は低く、報告もほとんどみられない。悪性ローランド・シルビウスてんかんの、本邦における頻度、治療経過などを検討するために、まず、わかりやすい診断基準を作成する。

さらに診断基準に基づいた症例の集積をおこない、その特徴について検討する。治療経過をまとめ、有効な治療方針を作成することを目的とする。

B．研究方法

まず、これまで作成した診断基準を改訂し新たな診断基準を確立する。

Otsubo らの報告 (Neurology 2001) に基づき、これまで作成された MRSE の診断基準としては、

- ・必須項目

発作発現年齢：15歳以下の小児期。

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

てんかん発作は睡眠中に多く、また群発あり。治療前の発作頻度はきわめて多く（週に3回以上）、毎日みられる場合もある。

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

画像所見：MRIで異常がない。

治療：抗てんかん薬治療に抵抗性で抗けいれん薬では発作が抑制できない。

認知障害の合併。

・参考項目

脳磁図所見：ローランド溝やシルビウス裂周囲に棘波の磁場源推定。

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

今回の研究では、これまでの診断基準を改訂し、それに基づいた症例をアンケート調査で集積したのち再検討をおこない、治療経過の検討、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

1．新たな診断基準の作成

MRSE の疾患概念として、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。

・参考項目

脳磁図所見：ローランド溝やシルビウス裂周囲に棘波の磁場源推定。

病巣切除標本で 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つて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, Villarroel 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, 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 Gα 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, 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.

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, Saitsu 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, Witzl 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) 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, Austraria

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理解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

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 は反応が小さかった。

症例 C は TB, VS とともに 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 は当初反応がなかったか、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 より良好であった。

症例 E では TB, VS と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- 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)
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	音像移動を感じできず	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
A B R 閾値	正常	正常	正常	正常	正常
SVR TB	当初出現せず T B、V S の順に出現	TB の波形良好で V S 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 T B V S とも反応あり MMN は T B のみ	SVR MMN とも T B への反応が V S より良好	T B V S 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	T B V S 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