

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

研究分担者 加藤 光広 山形大学医学部附属病院 病院教授

研究要旨

脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症を特徴とする Aicardi 症候群の診断妥当性を検証するために、Aicardi の提唱する診断基準案を用いて、国内で臨床診断された 5 症例の症状と画像所見を検討した。診断基準案の 3 つの主要徴候（網脈絡膜裂孔、皮質形成異常、異所性灰白質）を満たす症例はなかった。5 例に共通する特徴は、女児でスパズム発作を呈し、何らかの眼底異常と何らかの脳梁異常を認めることであった。Aicardi 症候群の診断基準案に基づいた症例が少なく、皮質形成異常と異所性灰白質の強調が必要である。

A . 研究目的

Aicardi 症候群は 1965 年に Aicardi らにより初めて報告された脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症を特徴とする先天性奇形症候群である。これらの特徴以外にも様々な脳形成異常、難知性のてんかん発作、重度の知的障害を呈する。患者の大部分が女児であることから、X 染色体優性遺伝、もしくは常染色体上の限性発現遺伝子の異常が想定されているが、原因遺伝子の同定には至っていない。2010 年の国内調査では 60 例が確認された（加藤光広：Aicardi 症候群の全国疫学調査、平成 22 年度厚生科学研究費（難治性疾患克服研究事業）Aicardi 症候群の遺伝的要因の実態に関する研究、分担研究報告書）。Aicardi 症候群はまれな疾患だが、Aicardi 医師が高名なこともあり、病名自体は国内でもよく知られている。

Aicardi 症候群の診断には Aicardi による診断基準案（Aicardi J, 2005. Brain & Development）が用いられている（表）。診断基準案では主要徴候と支持徴候に分類され、主要徴候のなかでも網脈絡膜裂孔、皮質形成異常、

異所性灰白質は全例に存在すると考えられている。平成 22 年度から Aicardi 症候群の調査を開始し、全国から原因究明を目的とした Aicardi 症候群としての症例相談を受けている。Aicardi による診断基準案を用いて、国内における臨床診断の妥当性を検証する。

表 アイカルディ症候群の診断基準案

主要徴候

スパズム発作<sup>a</sup>  
網脈絡膜裂孔 (lacunae)<sup>b</sup>  
視神経乳頭（と視神経）の coloboma、しばしば一側性  
脳梁欠損（完全 / 部分）  
皮質形成異常（大部分は多小脳回）<sup>b</sup>  
脳室周囲（と皮質下）異所性灰白質<sup>b</sup>  
頭蓋内嚢胞（たぶん上衣性）半球間もしくは第三脳室周囲

脈絡叢乳頭腫

支持徴候

椎骨と肋骨の異常  
小眼球または他の眼異常

左右非同期性'split brain'脳波（解離性サプレッション・バースト波形）  
全体的に形態が非対称な大脳半球

---

- a 他の発作型（通常は焦点性）でも代替可能
- b 全例に存在（もしくはおそらく存在）

## B．研究方法

2015年の1年間に、国内の医師からAicardi症候群として紹介された5症例について、病歴と頭部MRIを入手し、Aicardiによる診断基準案の項目に合致するかどうか検討した。

症例は全例女児で、症例1は17か月、症例2は15歳、症例3は9か月、症例4は6か月、症例5は2歳である。

項目として1)臨床症状(スパズム発作とその他のてんかん発作の発作型と発症時期、脳波所見、眼所見、骨格異常の有無)、2)画像所見(脳梁欠損、大脳皮質形成異常、異所性灰白質、嚢胞形成、脈絡叢乳頭腫、小脳・脳幹の異常)を調査し、3)症例ごとにアイカルディ症候群の診断基準案と照合した。

(倫理面への配慮)

本研究は山形大学医学部倫理審査委員会の承認を得て行った。「脳形成障害の原因解明と治療法開発平成24年8月6日第71号」

## C．研究結果

### 1)臨床症状

全例にスパズム発作が認められ、発症時期は生後2週から23か月(平均6か月)であった。その他の発作は、偏視を伴う半身間代けいれんと向反発作を各1例に認めた。脳波はサブプレッション・バーストを2例、焦点性突発波を2例に認めた。サブプレッション・バーストの2例は非対称性だが、非同期性は認められなかった。1例の脳波は得られず不明だった。全例に眼底異常を認めたが、明確な網脈絡膜

裂孔との記載は1例のみで、その他、網膜変性と一側小眼球、網脈絡膜萎縮、網膜萎縮、網膜脱色素班を各1例に認めた。骨格異常は認められなかった。

### 2)画像所見

脳梁欠損は完全欠損が1例、吻部膝部欠損が2例、吻部欠損が1例、欠損はなく脳梁菲薄化が1例であった。大脳皮質形成異常は2例に局所的な多小脳回を認めたが、3例では皮質形成異常は認められなかった。異所性灰白質は、皮質形成異常を認めた2例で側脳室周囲に結節状異所性灰白質を認めた。嚢胞は全例に認められ、その部位は左半球間裂、視床上部、右四丘体槽、左後小脳槽、左脈絡叢であった。脈絡叢乳頭腫を1例に認めた。小脳・脳幹の異常は認められなかった。

3)全例に存在すると考えられる3つの主要徴候(脈絡膜裂孔、皮質形成異常、脳室周囲異所性灰白質)がすべて認められた症例はなかった。何らかの眼底異常と皮質形成異常、脳室周囲異所性灰白質は、2例に認められた。他の3例は皮質形成異常と脳室周囲異所性灰白質を認めず、脳梁欠損も前方部分欠損もしくは脳梁菲薄化のみであった。

## D．考察

1年間で5例のAicardi症候群が全国から紹介されたが、診断基準案の3つの主要徴候を満たす症例はなかった。脳梁欠損が認められない症例もあり、皮質形成異常と異所性灰白質は全例に存在すると考えられるにもかかわらず3例に認められなかった。全例に共通する特徴は、女児でスパズム発作(點頭てんかん)を呈し、何らかの眼底異常と何らかの脳梁異常を認めることであった。このことは国内でのAicardi症候群の理解の一端を示し、診断基準案が普及していないことを示唆する。A

icardi症候群の原因は未だ不明だが、神経症状の原因は脳形成異常、特に皮質形成異常である。Aicardi自身が指摘するように、スパズム発作（点頭てんかん）は先天性の脳形成異常に併発しやすい一つの症状であり、スパズム発作（点頭てんかん）自体が必須の症状ではない。これまではスパズム発作が三主徴の一つとして述べられており、誤解が生じやすかった可能性がある。国内ではMRIが普及しており、皮質形成異常と異所性灰白質は所見として把握しやすい。ただしAicardi症候群の皮質形成異常として報告が多い多小脳回は生後12か月前後には皮髄境界が不明瞭になり診断が困難になることを知っておく必要がある。診断基準案が普及し、正しく適用されることによってAicardi症候群の診断精度の向上が見込まれる。それまでは、皮質形成異常と異所性灰白質が診断において重要であることを強調し啓蒙する必要がある。

## E . 結論

国内ではAicardi症候群の診断基準案に基づいて正しく診断されている症例が少ない。スパズム発作（点頭てんかん）に代わって皮質形成異常と異所性灰白質の重要性を訴える必要がある。

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Leventer RJ, Jansen FE, Mandelstam SA, Ho A, Mohamed I, Sarnat HB, Kato M, Fukasawa T, Saito H, Matsumoto N, Itoh M, Kalnins RM, Chow CW, Harvey AS, Jackson GD, Crino PB, Berkovic SF, Scheffer IE: Is focal cortical dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility. *Epilepsia*

55:e22-6,2014.

### 2. 学会発表

- 1) Mitsuhiro Kato: Interneuronopathies and genetics of the epileptic encephalopathies. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress: Singapore ; 2014 年 8 月 (invited lecture)
- 2) Nobuhiko Okamoto, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Mitsuhiro Kato, Shinji Saitoh, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki: Next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. European Society of Human Genetics 2014: Milan, Italy May 31 - June 3, 2014
- 3) Naoko Ishihara, Setsuri Yokoi, Hiroyuki Yamamoto, Jun Natsume, Makiko Tsutsumi, Tamae Ohye, Mitsuhiro Kato, Shinji Saito, Hiroki Kurahashi: Two cases of lissencephaly with marked hydrocephalus caused by *TUBA1A* mutation. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego ; 2014 年 10 月
- 4) Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Ikumi Hori, Naoki Ando, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki, Shinji Saitoh: Truncating mutation of *NF1A* causes a brain malformation and urinary tract defect. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego ; 2014 年 10

- 月
- 5) 加藤光広：次世代シーケンス技術を用いた小児神経稀少難病研究の現状と今後．第 117 回日本小児科学会学術集会，名古屋；2014 年 4 月（シンポジウム）
- 6) 加藤光広：脳形成異常の分子病態と臨床．第 56 回日本小児神経学会学術集会，浜松；2014 年 5 月（教育講演）
- 7) 加藤光広：West 症候群および関連症候群．日本てんかん学会第 9 回てんかん学研修セミナー，東京；2014 年 10 月
- 8) 加藤光広：乳幼児てんかん性脳症の例の遺伝子診断－臨床症状から解析法の選択について．日本人類遺伝学会第 59 回大会・日本遺伝子診療学会第 21 回大会
- 合同大会，東京；2014 年 11 月（シンポジウム）
- 9) 加藤光広：てんかんと皮質形成異常の診療に必要な最近の遺伝知識．第 55 回日本小児神経学会近畿地方会 教育講演，大阪；2014 年 3 月（特別講演）
- H．知的財産権の出願・登録状況  
（予定を含む。）
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし