

Aicardi J: Aicardi syndrome. Brain Dev 27:164-71, 2005

Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ: Aicardi syndrome: spectrum of disease and long-term prognosis in 77 females. Pediatr Neurol 27:343-6, 2002

ウエスト症候群

1) 概要

a.定義

乳児期に様々な脳の障害を背景として発症する難治性てんかんであり、精神運動発達の退行を伴う。シリーズ形成性のてんかん性スパズム (Epileptic spasms: ES)、脳波上のヒプスアリスミア、精神運動発達の停止、退行を3主徴とするてんかん症候群であり、好発年齢は生後3～11ヶ月で2歳以上の発症は稀である。

b.疫学

West症候群は、岡山県における小児てんかんの疫学調査から13歳以下の全小児てんかんの4.93%を占め、本邦では少なくとも約4000人の患者がいると推測される。小児の潜因性、症候性全般てんかん症候群の中では最も多い。性差は報告されていない。

c.病因・病態

West症候群の特徴として多種多様な成因を背景として発症する。現在、発症までの発達が正常であり、脳画像所見を含む各種検査で異常がない①潜因性と、異常の存在する②症候性に分類されている。後者の中では新生児低酸素性虚血性脳症、染色体異常症、先天奇形症候群、脳血管障害、結節性硬化症、未熟児傍側脳室白質軟化症などが主な原因とされる。最近、原因不明とされてきた一部症例にARX、STK9/CDKL5、SPTAN1、STXBP1などの遺伝子変異が発見されている。

d.症状

発症年齢：好発年齢は生後3～11ヶ月で2歳以上の発症は稀である。

てんかん発作型：覚醒直後に好発するESで、約5～40秒周期（約10秒程度が多い）で出現する極短時間の四肢の筋攣縮（座位では一瞬の頭部前屈を伴う）が特徴である。ESはその体幹の動きの方向より①屈曲型（34%）、②伸展型（25%）、③混合型(42%)、④非対称型（1%<）に分類される。また四肢の動きに注目して①対称型、②非対称型/非同期型、③焦点型、④部分発作と併存型、⑤微細型、⑥短時間の脱力先行型、⑦非臨床型などに分類される場合もある。シリーズ形成中、ES開始当初より時間と共に徐々にESの動きの程度が弱くなる。治療の過程や年齢で単発のESが混在してくることがある。

脳波所見：ヒプスアリスミアと呼ばれる無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される異常脳波である。

精神運動発達：ESの発症と前後して精神運動発達の停止とその後に退行がみられる。

e.治療

有効率の観点より第1選択薬は日本ではいまだに副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）治療であるが、バイガバトリン(VGB、現在、日本では治験中であり未承認薬である)が入手できるEU諸国ではVGBが第1選択薬となっている。日本においてもACTH治療は副作用も多いため、まず有効性は劣るがより副作用の少ないゾニサミド、バルプロ酸、クロナゼパンやビタミンB6大量療法が試みられている。ACTH療法も、副作用を軽減するためにACTH少量療法(0.015-0.005mg/kg)が行われている。また頭部画像診断で限局性皮質脳異形性や片側巨脳症が存在し、切除可能な場合にはてんかん外科治療も行われている。

f.ケア

基礎疾患として脳性麻痺や精神運動発達遅滞がある場合には摂食、嚥下機能、運動発達の評価を行い必要に応じてリハビリテーションを行う。

g.食事・栄養

年齢相当の食事栄養でよいが、基礎疾患として脳性麻痺や精神運動発達遅滞がある場合には摂食、嚥下機能にあった食事内容にする。

h.予後

発作の短期予後ではACTH療法などにより50～80%の症例で軽快するが、長期予後では約50%の症例ではてんかん発作が持続する。また80～90%の症例で精神遅滞を呈するが、自閉症の合併も高率である。

2) 診断

①診断基準

①シリーズ形成性のES、②脳波上のヒプスアリスミア、③精神運動発達の停止、退行を3主徴とするてんかん症候群であり、下記の特徴を満たす。

発症年齢：好発年齢は生後3～11ヶ月で2歳以上の発症は稀である。

てんかん発作型：覚醒直後に好発するESで、約5～40秒周期（約10秒程度が多い）で出現する極短時間の四肢の筋攣縮（座位では一瞬の頭部前屈を伴う）が特徴である。

脳波所見：ヒプスアリスミアと呼ばれる無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される異常脳波である。

精神運動発達：ESの発症と前後して精神運動発達の停止とその後に退行がみられる。

1～4を満足する必要がある。

②重症度分類

West症候群の重症度分類はない。前述のように成因より潜因性、症候性に分類されており、一般的に前者の方が発作予後、知的予後がよいとされている。

3) 治療 治療指針

急性期：早期に治療を開始するが、抗てんかん薬治療に抵抗性であれば発症後4週間以内にACTH治療を開始する。ACTH治療に応じない場合にはケトン食治療やてんかん外科治療も考慮する。

慢性期：発作抑制できない場合には抗てんかん薬の調整を行う。脳性麻痺や精神運動発達遅滞に対してリハビリテーションを継続する。

寛解期：抗てんかん薬の継続と脳性麻痺や精神運動発達遅滞に対してリハビリテーションを継続する。

増悪期：抗てんかん薬の調整と脳性麻痺や精神運動発達遅滞に対してリハビリテーションを継続する。

4) 鑑別診断

- ・乳児ミオクロニーてんかん
- ・早期乳児良性ミオクロヌス
- ・点頭発作 (spasms nutans)
- ・身震い発作
- ・入睡時ミオクロヌス

5) 最近のトピックス

原因不明であった一部症例にARX、STK9/CDKL5、SPTAN1、STXBP1などの遺伝子変異が発見されている。ACTH治療抵抗性の患者の一部でケトン食療法が有効である。一側性脳構造異常を伴う症例の一部でてんかん外科手術が有効である。

6) 本病名の関連資料

○診断基準

1. 小国 弘量. West症候群. 稀少難治てんかん診療マニュアル-疾患の特徴と診断のポイント. 大槻泰介、須貝研司、小国弘量、井上有史、永井利三郎編、診断と治療社 東京 2013:11-14

○診療ガイドライン

1. 小国 弘量. West症候群. 稀少難治てんかん診療マニュアル-疾患の特徴と診断のポイント. 大槻泰介、須貝研司、小国弘量、井上有史、永井利三郎編、診断と治療社 東京 2013:11-14

2. てんかん専門医ガイドブック West症候群 日本てんかん学会編集 診断と治療社 東京 2014:208-210.

大田原症候群

1) 概要

a. 定義

新生児期～乳児期早期（生後3カ月以内）に発症する年齢依存性てんかん性脳症の最早発型です。Epileptic spasms（てんかん性スパズム）が主要発作型であり、脳波では覚醒時と睡眠時を通して出現する suppression-burst (SB) が特徴的です。

b. 疫学

極めてまれで、日本全体でも100人未満と推測されます。

c. 病因・病態

病因は非特異的で、多様な脳障害を基礎疾患としますが、脳形成異常すなわち片側巨脳症や局在性皮質形成異常などに伴う例が比較的多く認められます。またARX, STXBP1などの遺伝子の変異に伴う症例が報告されています。

d. 症状

Epileptic spasmsはシリーズ（クラスター）形成性あるいは単発で出現し、覚醒時・睡眠時のいずれでもおこります。焦点性発作を合併することもあります。また一部に分節性ミオクローヌスを認める例もあります。

e. 治療

特効的治療法はなく、難治です。フェノバルビタール大量療法、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルプロ酸、ゾニサミドなどが試みられています。合成 ACTH療法の効果もウエスト症候群に比較すると低いです。脳形成異常を基礎疾患とし手術可能な例は早期に外科治療を考慮します。ケトン食療法の試みもあります。

f. ケア

他のタイプのとてんかんと同様に、規則正しい服薬と発作などの症状の観察が必要です。運動・嚥下障害など合併症があれば、それに対するケアが必要です。

g. 食事・栄養

特別の食事は必要ではありませんが、嚥下障害を合併すれば配慮・対処が必要です。

h. 予後

発作が抑制できなければ月齢が進むとともに、ウエスト症候群やレノックス・ガストー症候群あるいは局在関連性てんかんなど他のタイプのとてんかんに変化します。通常は重度の精神発達遅滞を示し、運動障害を伴います。

2) 診断

① 診断基準

a) 生後3カ月以内とくに新生児期に発症する。

b) 主要発作型はepileptic spasmsでありシリーズ（クラスター）形成性あるいは単発で出現し、覚醒時・睡眠時のいずれでもおこる。部分発作を合併することもある。

c) 基礎疾患は多様であり、脳形成異常や遺伝子変異の例を含む。

d) 脳波で発作間欠時に覚醒時と睡眠時を通して持続する SB パターンを特徴とし、これは診断に必須である。SBは高振幅徐波に棘波を混在した1～3秒の群発部分と、3～4秒のほとんど平坦な抑制部分が交互に出現するパターンで、もしSBが睡眠時脳波のみに出現し覚醒時に認められなければ、大田原症候群とは言い難い。

② 重症度分類

全例重症である。

3) 治療 治療指針

てんかんが慢性疾患であるため、その治療内容も慢性期として記載する。

特効的治療はない。難治であり、フェノバルビタール大量療法、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルプロ酸などが試みられているが効果は必ずしも思わしくない。合成ACTH療法の効果もウエスト症候群に比較すると

残念ながら低い。片側巨脳症など脳形成異常を基礎疾患とする手術可能な症例は、早期にこれを考慮する。てんかん原性病変の切除・離断に成功し発作を抑制できた症例では、発達が進んでいる例が知られている。

トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムは年齢などの理由で適応外であるが、STXBP1遺伝子変異に伴う大田原症候群でレベチラセタムが有効であった例の報告がある。

4) 鑑別診断

1) 早期ミオクロニー脳症 (early myoclonic encephalopathy, EME) においても脳波で SB パターンを認め、epileptic spasmsが早期から出現することがあり鑑別が必要である。EMEでは病初期には器質性脳病変を欠き、分節性ミオクローヌスが主要症状であり epileptic spasmsの出現は遅れる。EMEでは脳波の SB が大田原症候群のそれに比較して非典型的で、覚醒時には必ずしも認めない点異なる。また1歳以降まで持続する症例もある点異なる。

2) West症候群の好発年齢は生後 3～7カ月と大田原症候群のそれよりも遅く、epileptic spasmsは覚醒時に出現し、脳波は hypsarrhythmiaを示す点異なるが、大田原症候群から West 症候群への変容過程にある症例も存在する。

5) 最近のトピックス

ARX、STXBP1、KCNQ2、SCN2A、KCNT1などの遺伝子変異の報告が相次いでおり、大田原症候群の症例の主要な一群を成している。今後一層多くの遺伝子変異が発見されると予想する。

6) 本疾患の関連資料・リンク

日本てんかん学会（編集委員長 亀山茂樹）編、「てんかん専門医ガイドブックーてんかんにかかわる医師のための基礎知識ー」診断と治療社、東京、2014.

大槻泰介 編、「希少難治性てんかん診療の手引き」診断と治療社、東京、2013.

大塚頌子、小林勝弘、吉永治美: フローチャートでわかる小児てんかん診療ガイド. 大塚頌子 編, 診断と治療社、東京、2011.

海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

1) 概要

a.定義

側頭葉てんかんは、国際抗てんかん連盟 (ILAE) による1989年の「てんかんおよびてんかん発作の国際分類」で、臨床発作が側頭葉の内側辺縁系に起始する扁桃体海馬発作、あるいは側頭葉外側の新皮質に起始する外側側頭葉発作を伴うてんかに二分された。その後、扁桃体海馬発作を伴うてんかんは、推定病因、臨床経過、発作症状、脳波所見、画像所見が概ね共通していることから、一つの症候群とみなされ、内側側頭葉てんかんと呼ばれるようになった。

上腹部不快感などの前兆、自動症を伴う複雑部分発作を認める。薬物治療にきわめて抵抗するが、一側の海馬硬化症の場合は外科的治療の成績は良好である。両側性の海馬硬化症の場合は外科治療が困難なことが多い。

b.疫学

正確な疫学は不明であるが、世界的にはてんかん患者の9%が側頭葉てんかんとされており、そのうち内側型がもっとも多いとされているため、本邦では5万人程度と推定される。このうち両側性で外科治療が不能な症例は20%以下と見積られる。

c.病因・病態

乳幼児期に、海馬硬化を招来する先行損傷の既往を有することが多いが、必須ではない。先行損傷の具体例としては、熱性けいれん重積、脳炎や頭部外傷、また軽微な周産期障害などを有することが多い。海馬の損傷と硬化性変化、およびてんかん原性が獲得される過程には、先行損傷、年齢、遺伝負因、形成障害など、多くの要因が複雑に関与していると推測される。

d.症状

複雑部分発作を認める。意識が減損する前に、上腹部不快感、恐怖感、既視感、未視感などの前兆を自覚することがある。意識を失った段階では、口部自動症、身ぶり自動症などがみられることが多い。発作後の意識の回復は緩徐で、もうろう状態を呈し、意識が回復するまで数分かかることも多い。時に二次性全般化発作に至る。

記憶障害などの認知機能障害や、抑うつ、精神病などの精神医学的障害を伴うことがある。

e.治療

カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタムなどによる初期の薬物治療で発作がいったん寛解することもあるが、再発すると難治に経過しやすい。一側性の海馬硬化症の場合は、扁桃体、海馬および海馬傍回を含む側頭葉内側構造を外科的に切除することにより約80%の症例で発作は消失するが、両側性の海馬硬化症での外科的治療は難しく、また、術後も発作が抑制されない場合には発作抑制は非常に困難である。

f.ケア

複雑部分発作の際には、周囲の危険に対処することができないため、十分な注意が必要である。特に入浴中の溺水や料理中の火傷などの事故に注意する。

g.食事・栄養

食事・栄養については特別の留意を必要としない。

h.予後

薬物治療抵抗性であっても、扁桃体、海馬、および海馬傍回を含む側頭葉内側構造を外科的に切除することにより、約80%の症例で発作は消失する。両側性の海馬硬化症での外科的治療は難しく、また、術後も発作が抑制されない場合には発作抑制は非常に困難である。

2) 診断

両側性内側側頭葉てんかんが指定難病の対象となる。

①診断基準

A 症状

複雑型熱性けいれんなどの海馬硬化をまねく先行損傷が存在する

てんかん発作は6-14歳の間に発症することが多い

発作が上腹部不快感などの前兆で開始し（前兆がないこともある）、意識減損した後に強直あるいは口や手などの自動症を生じ、発作後にもうろう状態を呈する。二次性全般化発作がみられることもある。

各種抗てんかん薬に抵抗性である

B 検査所見

MRIで両側性に海馬の萎縮と信号強度の変化を認める

脳波で両側前側頭部に棘波もしくは鋭波を認める

PETで側頭葉の低代謝を認める

SPECTで側頭葉の低灌流を認める

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他のてんかん、心疾患や代謝性疾患などで意識減損を伴う疾患、心因性非てんかん発作

D 遺伝学的検査

現時点で該当なし

<診断のカテゴリー>

Aの3と4、かつBの1と2が揃えば診断される。

なお、検査所見（B1.）で両側性の海馬硬化が明瞭でないが、一側内側側頭葉の外科治療後に、症状（A3.4.）を満たし、非切除側に発作時脳波を認める場合も該当する（対側に由来する発作が残存する症例も含まれる）

3) 治療 治療指針

まず、抗てんかん薬治療を行う。カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタムなどが用いられる。抗てんかん薬によって十分な発作抑制が得られない場合、外科治療の適応を検討する。

病歴の詳細な聴取、ビデオ脳波同時記録、MRI、SPECT、PETなどの神経画像、神経心理検査などを施行し、診断する。難治な症例においては、側頭葉前部切除術、あるいは選択的扁桃体海馬切除術が施行される。

4) 鑑別診断

他のてんかん、心疾患や代謝性疾患などで意識減損を伴う疾患、心因性非てんかん発作

5) 本疾患の関連資料・リンク

日本てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック、pp250-252、診断と治療社、東京、2014

大槻泰介、他編。稀少難治てんかん診療マニュアル、pp73-75、診断と治療社、東京、2013。

三原忠紘、松田一巳。外科てんかん学入門。創造出版、2008

環状20番染色体症候群

1) 概要

a.定義

特徴的な発作症状と脳波所見を示すてんかん症候群である。てんかんは必発で、平均発病年齢は6歳（0～24歳）である。ほとんどが孤発例である。てんかんは薬物抵抗性であり、てんかん発病後に知的障害や行動障害を伴うことが多い。てんかん発作の中核症状は数十分持続する非けいれん性てんかん重積状態であり、日単位～週単位で生じる。小児期には複雑部分発作やミオクローヌス、強直、間代、過運動などの運動要素が目立つ発作が夜間に好発する。特徴的な脳波所見と発作症状から本疾患を疑い、染色体検査（G-band）で診断する。2つの20番染色体をもつ正常な細胞と1つの20番染色体と1つの環状20番染色体をもつ細胞とのモザイクを示すことが多い。外表奇形はまれである。

b.疫学

現在までの報告例は100例に満たない。発症率や有病率についてのデータはない。症例報告はさまざまな地域からなされ、性差はみられない。この症候群を疑われず診断されていない症例も多いと推測される。

c.病因・病態

20番染色体の環状構造に起因すると考えられている。20番染色体はモザイクでみられることが多く、0.5～100%の率で環状になっている。モザイクの症例では遺伝子の欠失は証明されていない。現在のところ原因は不明で、遺伝子異常も明らかでない。

d.症状

1.てんかん

中核症状は非けいれん性てんかん重積状態であり、動揺性の意識障害や認知障害を示す。動作緩慢、発語減少、保続、注意散漫、反応の遅延を呈し、不機嫌にみえることや、不適切な応答や行動をすることもある。しばしば発作の始まりと終わりが明確でなく、意識減損の程度もあり深くはないため、上記の症状が発作とは解釈されず、不作法とか非社会的であると誤解されることもある。眼瞼、口周囲、肩、手足などのミオクローヌスを伴うことがある。幻視、精神運動興奮、攻撃性、衝動行為などの精神症状が非けいれん性てんかん重積状態に随伴することもある。1回の持続は数分から数十分で、1時間以上続くことは少ない。日単位あるいは週単位で頻発する。幼児や小児では、小型または大型の運動発作、複雑部分発作、非対称性の強直発作、過運動発作などが目立ち、非けいれん性てんかん重積状態はまだみられないこともあるが、10歳に近づくにつれ非けいれん性てんかん重積状態が顕在化してくる。

非けいれん性てんかん重積状態が目立つ頃の脳波は、発作間欠期から高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し、容易に両側化する。発作時には、長時間持続する両側性の高振幅徐波がみられ、周波数が変動し、小棘波や棘徐波が混在する。運動性要素が目立つ時期の脳波では、棘波や棘徐波、鋭波、速波律動などが顕著である。

2.てんかん以外の症状

てんかん発病前は正常だが、発作が頻回で持続するようになるとさまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。知的には正常範囲または軽度低下に留まることが多いが、重度な場合もある。行動面の問題は、集中力や注意力の軽度の低下から衝動性や攻撃性などの顕著な行動障害までさまざまである。特徴的な外表奇形はない。全ての細胞で環状染色体がみられる例は稀であるが、その場合、奇形や重症の精神発達遅滞がみられる。

e.治療

抗てんかん薬（バルプロ酸、ラモトリギンなど）をはじめ種々の薬物が用いられるが、きわめて薬剤抵抗性であり、発作寛解は得られない。切除・離断外科治療は無効である。

f.ケア

発作が難治なため抗てんかん薬が多剤になりがちである。多剤併用による認知行動面への悪影響のリスクも高まる。発作のコントロールを求めるあまり多剤にならないよう注意が必要である。また、非けいれん性てんかん重積状態が発作と認識されず、非社会的なふるまいと解釈されることがあるため正確な診断にもとづいた周囲の理解が必要である。

g.食事・栄養

とくに注意すべき点はない。発作に対する食事療法が有効との報告はない。

h.予後

小児でみられる運動性要素が目立つ発作型は10～15歳頃までに軽症化あるいは抑制される傾向がある。一方、その頃には非けいれん性てんかん重積状態が主発作型となることが一般的である。10～15歳頃には脳波および発作症状はほぼ固定し、その後進行性に増悪することは少ないが、非けいれん性てんかん重積状態は難治に経過する。きわめてまれだが、けいれん重積状態になり重篤な後遺症を残すことや、死に至る転帰をとることもある。

2) 診断

診断基準

A 症状

1. 非けいれん性てんかん重積状態：動揺性の意識障害や認知障害を示し、口周囲などのミオクローヌスを伴うことがある。1回の持続は数分から数十分で、1時間以上続くことは少ない。発作は頻回でしばしば日に何回もみられる。
2. 小型または大型の運動発作：小児期には自動症や運動現象を伴う短い複雑部分発作や幻視や恐怖感などがみられることがある。夜間睡眠時に多い。全身けいれん発作が見られることもある。
3. 精神遅滞や衝動性・攻撃性などの行動障害を呈することもある。特徴的な奇形はなく、あっても軽微である。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：特異的所見なし。
3. 生理学的所見：脳波では高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し、前頭・側頭部に優位性を示したり、側方性を示すこともあるが、容易に両側化する。小児では脳波異常が乏しいこともあるが、長じるにつれ顕著となる。重積発作時の脳波は長時間持続する両側性の高振幅徐波であり、その周波数はしばしば変動し、小棘波や棘徐波複合が混在する。
4. 病理所見：外科的切除標本で異常が指摘されたことはない。

確定のカテゴリー：症状(A1.2.)および検査所見(B3.)から本症候群を疑い、染色体検査で確定する。

3) 治療 治療指針

1.抗てんかん薬

治療の第1選択だが、発作は薬物治療に極めて抵抗性である。ごくわずかな症例のみが薬物治療に反応したと報告されている。運動発作は薬物治療でコントロール可能な場合が多いが、非けいれん性てんかん重積状態は難治である。難治であることを認識し、多剤に陥らないように注意し、認知・行動を悪化させないよう適切な薬剤選択を心がけるべきである。

2.食事療法（ケトン食、修正アトキンス食）

食事療法の有効性は知られていない。

3.てんかん外科（切除外科、遮断外科）

切除あるいは遮断外科治療は奏功しない。不要な術前検査や外科治療に拙速に進むことのないよう留意が必要である。

4.迷走神経刺激（Vagus nerve stimulation: VNS）

数例で有効と報告されているが、無効とする報告や一時的にやや有効だったが効果は持続しなかったとする報告もある。有効性、効果の持続性に関する評価は定まっていない。

4) 鑑別診断

1.レノックス・ガストー症候群：小児でみられる強直性の発作や、徐波成分の多い持続性の脳波異常の存在から疑われる。環状20番染色体症候群の小児では棘波や棘徐波も目立つため、間違われやすい。

2.前頭葉てんかん：夜間に好発する運動性要素が目立つ発作型から前頭葉起源の複雑部分発作が疑われる。難治な前頭葉てんかんでは外科治療を考慮されることもあるため、本疾患を鑑別しておくことが大切である。

3.非けいれん性てんかん重積状態を示す他のてんかん：さまざまな背景疾患やてんかん症候群に伴って非けいれん性てんかん重積状態が出現しうる。

4.非てんかん性心因性発作：非けいれん性てんかん重積による長時間持続する意識減損と行動変化は、発作の開始および終了が明瞭でないことも多く、とくに精神的ストレスにより誘発される場合には、心因性の病態と誤って認識されることもある。

5) 最近のトピックス

本疾患では、fusion pointは20番染色体の長腕端q13.3にある。SNPアレイとFISH法を用いたConlinらによる研究では、この疾患の患者はモザイクを示すものと、すべて環状染色体である非モザイクの2群に分けられ、モザイク群ではサブテロメアの欠失はなくfusion pointにテロメアのシークエンスが存在したが、非モザイク群ではサブテロメアの欠失が短腕または長腕あるいはその両方にみとめられ、多くの患者でfusion pointにテロメアのシークエンスは存在しなかった。非モザイクの患者はモザイクの患者に比べ、より重篤な臨床像を示す傾向が報告されている。

また、ドパミントレーサーを用いたPETやSPECTによる研究では、線条体でのドパミン伝達の障害を示唆する結果が報告されている。

6) 本疾患の関連資料・リンク

Inoue Y, Fujiwara T et al.: Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome. Brain 120: 939-53, 1997

Conlin LK, Kramer W et al.: Molecular analysis of ring chromosome 20 syndrome reveals two distinct groups of patients. J Med Genet 48: 1-9, 2010

井上有史：環状20番染色体。専門医のための精神科臨床リュミエール14: 89-92, 2009

池田 仁：環状20番染色体てんかん症候群。Epilepsy 6(2); 107-114, 2012

限局性皮質異形成

1) 概要

a.定義

大脳皮質形成障害malformation of cortical development(MCD)のうち、限局性で特徴的なMRI所見および病理組織所見を有する一群を限局性皮質異形成focal cortical dysplasia(FCD)という。MCDは大脳皮質の発生異常の総称で、その病態は神経細胞の発生・分化、増殖、遊走障害の各段階または複数の段階における異常である。FCDはType I～IIIに分類され、FCD Type Iは、異型細胞を伴わずに大脳皮質の細胞構築・細胞配列異常のみのもの、FCD Type IIは、重度の細胞構築・配列異常に異型細胞を伴うものを言う。また、

FCD Type IIでみられる異型細胞にはdysmorphic neuronとballoon cellがあり、後者を有する場合はFCD Type IIb, 有しないものをFCD Type IIaと呼ぶ。FCD Type IIIは、海馬硬化症、腫瘍、血管奇形など病因論的に異なる他の病変の周囲にみられる皮質構築異常である。

FCDはしばしばてんかん発作の原因となる。FCDによるてんかん発作はしばしば抗てんかん薬治療に抵抗するため、外科的な切除手術が行われる。確定診断は病理診断によるが、FCD Type IIbのほぼ全例、FCD Type IIaの一部は頭部MRI検査でT2高信号として描出される。FCD Type Iは通常のMRIでは描出されない。

b.疫学

正確な発生頻度は不明である。

c.病因・病態

原因は不明で、遺伝的素因は知られていない。ただし、FCD Type IIbについては最近、細胞増殖に関わるmTOR細胞内伝達系因子の体性遺伝子の突然変異が原因の1つであることが示された（「最近のトピックス」参照）。

一方、FCDがてんかん原性を発揮する機構は不明である。てんかん原性の強さはFCDのTypeによって異なり、特にFCD Type IIbでは強く、脳波上しばしば特徴的な持続性反復性棘波を呈する。balloon cellが豊富なT2高信号部分は正常機能を有しないが、周辺脳は機能を有し、てんかん原性が中心よりも強いとされる。なお、FCDは大腦皮質のどこにでも生じ得る。特に前頭葉に多い。

d.症状

FCDの部位に応じたてんかん発作を生ずる。てんかん発作の発作年齢は、FCD Type IIで乳幼児から学童期、FCD Type Iで思春期以降が多い。てんかんが乳幼児期に発症した場合、さまざまな程度の発達障害を生じうる。FCDによるてんかん発作は、しばしば抗てんかん薬治療に抵抗する。

e.治療

まず、焦点性てんかんに対する抗てんかん薬治療を行う。Carbamazepine, levetiracetam, lamotrigine, phenytoin, zonisamideなど適切な抗てんかん薬を最低2剤、忍容できる最大量で使用しても無効な場合には外科的治療が検討される。てんかん発作症状から類推されるてんかん焦点部位(またはその伝搬部位)、MRI異常(Type IIの場合)が一致し、脳磁図や核医学検査等が矛盾しなければ、開頭手術によってFCDを切除する。通常、MRI上の病変よりも広範囲の切除により良好な発作抑制が得られる。しかし、しばしばFCDの境界や発作抑制に十分な切除範囲を決めることは困難である。また、FCDが、機能的に重要な脳部位eloquent area（一次運動野や言語野など）を巻き込んでいる場合や、FCDが多発している場合には十分な切除が困難となりやすい。

抗てんかん薬治療と外科的治療によっても障害となるてんかん発作が消失しない場合、迷走神経刺激療法やケトン食療法などの代替治療が緩和的に行われる。

f.ケア

てんかん発作およびてんかんに随伴するさまざまな症状や障害に対する包括的なケアが行われる。一部の患者は外科治療によって根治するが、半数以上の患者は外科治療後も抗てんかん薬治療の継続が必要であり、必要なケアは生涯に及ぶことも多い。

g.食事・栄養

食事・栄養について特記すべき点はない。なお、抗てんかん薬治療や外科的治療が無効な場合に、緩和治療として食餌療法、特にケトン食療法が行われることがある。

h.予後

FCDの自然消失や de novo 発生は知られていない。てんかんの進行性増悪や自然寛解はまれである。およそ30%の患者では、抗てんかん薬ではてんかん発作を抑制しきれないと推定される。頻発する発作が続けば、発作自体による障害のほか、認知機能障害、発達障害、社会的障害などさまざまな障害をもたらす得る。また、けいれん重積を来せば、死亡のリスクや重篤な後遺症の可能性もある。

外科的治療によって日常生活の支障となるてんかん発作が消失する割合は50～80%である。FCDが側頭葉にある場合、MRIで限局性に描出され、その切除が eloquent area によって妨げられない場合は、発作消失の可能性が高い。

発達障害を呈する小児では、抗てんかん薬または手術によっててんかん発作が消失すれば、発達の回復が得られることが多い。

2) 診断

①限局性皮質異形成(FCD)の診断基準

FCD タイプ1：皮質神経細胞の配列の乱れ（皮質構築異常）。異型細胞を認めない。

FCDタイプ1a：皮質神経細胞の縦方向(radial)の配列異常

FCDタイプ1b：皮質神経細胞の横方向(tangential)の配列異常

FCDタイプ1c：皮質神経細胞の縦横方向の配列異常

FCD タイプ2：皮質構築異常に加え、異型細胞（dysmorphic neuronやballoon cell）を認める。

FCDタイプ2a：皮質構築異常+ dysmorphic neuronのみ

FCDタイプ2b：皮質構築異常+ dysmorphic neuronおよびballoon cell

FCD タイプ3：皮質構築異常に加え、病因論的におそらく異なる他の病変を伴う。

FCDタイプ3a：皮質構築異常+海馬硬化症

FCDタイプ3b：皮質構築異常+腫瘍性病変

FCDタイプ3c：皮質構築異常+血管奇形

FCDタイプ3d：皮質構築異常+その他の病変

A 症状

1. 種々のてんかん発作がみられる。
2. FCD タイプ2は乳幼児～学童期、FCD タイプ1は中高年以降にてんかん発作の発症が多い
3. 精神発達遅滞などの他の障害を伴うこともある。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：MRIで病変が捉えられるのは、FCD タイプ2bはほぼ全例、FCD タイプ2aは3割程度、FCD タイプ1は通常捉えられない。SPECTによる環流変化は診断の参考になる。
3. 生理学的所見：脳波では局在性異常波が記録される。特に反復性棘波が記録されるとFCDの可能性が高い。脳磁図による双極子の集積も参考になる。
4. 病理所見：FCD タイプ2は、皮質神経細胞の配列が激しく乱れ、異型細胞の出現を伴う。一方、FCD タイプ1は、皮質神経細胞の配列に乱れを認めるものの、異型細胞を伴わない。ここでは、皮質分子層における神経細胞数の増加、皮質第2層における神経細胞数の増加、神経細胞の集簇像、皮質下白質における異所性神経細胞数の増加、白質内異所性灰白質結節、あるいは多小脳回にみられる脳回パターンの異常が様々な程度と組み合わせで観察される。

C鑑別診断

種々の腫瘍、血管病変、結節性硬化症などを鑑別する。

D遺伝子検査

既知のものはない。

症状 A1 と検査 B3 から限局性皮質異形成を疑い、検査 B2 にて確定する。ただし FCD タイプ 2a の一部および FCD タイプ1は検査 B4 にて確定する。

②限局性皮質異形成(FCD)の重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、表のいずれかに該当する患者を対象とする。

3) 治療 治療指針

FCD、およびFCDに伴うてんかんに対する特異的な治療指針は発表されていない。

FCDに伴うてんかんの治療指針は、現在のところ、他の病因によるてんかんの治療指針と同様のものが一般に用いられている。すなわち、まず発作型に応じた抗てんかん薬治療を行う。焦点性発作に対しては、carbamazepine, levetiracetam, lamotrigine, phenytoin, zonisamideなど適切な抗てんかん薬を用いる。

年齢依存性の特異的てんかん症候群を呈し、全般性のてんかん発作が主体の場合には、それに応じた抗てんかん薬治療を行う。

適切な抗てんかん薬を最低2剤、忍容できる最大量で使用しても無効な場合には外科的治療を検討する。てんかん発作症状から類推されるてんかん焦点部位(またはその伝搬部位)、MRI異常(Type IIの場合)が一致し、脳磁図や核医学検査等が矛盾しなければ、開頭手術でFCDを切除することによりてんかん発作を消失できる可能性がある。切除すべきてんかん原性領域や温存すべき正常機能領域を正確に同定するために、あらかじめ頭蓋内電極を留置して脳波記録や機能マッピングを行うこともある。

通常、MRI上の病変よりも広範囲の切除により良好な発作抑制が得られる。しかし、しばしばFCDの境界や発作抑制に十分な切除範囲を決めることは困難である。また、FCDが、機能的に重要な脳部位eloquent area（一次運動野や言語野など）を巻き込んでいる場合や、FCDが多発している場合には十分な切除が困難となりやすい。

抗てんかん薬治療と外科的治療によっても障害となるてんかん発作が消失しない場合、迷走神経刺激療法やケトン食療法などの代替治療が緩和的に行われる。

4) 鑑別診断

FCDと類似したMRI像を呈するのは、結節性硬化症の皮質結節cortical tuber、片側巨脳症、さまざまな脳腫瘍や血管障害性病変などである。どれもてんかん発作の原因となり得る。結節性硬化症の皮質結節はしばしば両側大脳に多発するが、単一の場合は以前から結節性硬化症不全型form frusteと呼ばれて、FCDの異同が論じられてきた。皮質結節では、FLAIR画像がプロトン密度強調画像より高信号となることが多く、FCD Type IIでは、プロトン密度強調画像の方が視認性が高い。片側巨脳症は片側大脳半球の広範な形成異常と特徴的なMRI像（病側側脳室前角の形状など）で鑑別される。脳腫瘍のうちでは、良性神経膠腫の他、神経節膠腫やdysembryoplastic neuroepithelial tumorなど、glioneuronal tumor, 異形成性腫瘍と呼ばれる一群が特に鑑別の対象となる。血管障害のうち、脳梗塞はFCDと同じくT2高信号だが、年齢や病変の分布・範囲から通常、鑑別は容易である。

一方、明らかなMRI異常所見のない焦点性てんかんでは、実質的にFCD Type Iと鑑別することは困難で、てんかんに対する切除手術の結果、切除標本の病理組織学的検査によってはじめて診断される。

5) 最近のトピックス

最近、FCD Type IIbの発生には、発達中の脳における体性遺伝子の突然変異が関与している可能性が示唆されている。特に細胞の分化・増殖に関連するPI3K/AKT3/mTOR シグナル伝達経路の遺伝子の突然変異が比較的高率に報告されており、mTOR抑制薬がFCDによる難治性てんかんの治療薬となる可能性も期待されている。

6) 本疾患の関連資料・リンク

大槻泰介ほか編. 稀少難治てんかん診療マニュアル―疾患の特徴と診断のポイント―. 2013. 診断と治療社.
日本てんかん学会編. てんかん専門医ガイドブック―てんかんにかかわる医師のための基本知識―. 2014. 診断と治療社.

徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

1) 概要

a. 定義

てんかん発作症状と特徴的な脳波所見を示すてんかん症候群である。てんかん発作の発症は4～5歳が最も多い。てんかん発作は、焦点性発作ならびに一見全般性の発作（片側あるいは両側性の間代発作、強直間代発作、欠神発作）であり、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現する。知的・認知機能の退行の形をとる神経心理学的障害を伴うことが特徴である。

b. 疫学

小児てんかんの0.2-1.0%との報告がある。しかし、調査によって疾患の定義が異なり、調査手法も一定せず、発症率や有病率についての正確なデータはない。日本での調査によると約300人前後と推定される。

c.病因・病態

本疾患の30-60%に神経放射線学的異常があり、多種の病変（周産期血管障害、皮質形成異常、多小脳回、水頭症など）を認めるが、発病にかかわる機序や原因は不明である。遺伝子に関しては、一部の患者でSRPX2, ELP4, GRIN2Aなどの変異を伴うという報告がある。

d.症状

てんかん発作の発症は2ヵ月～12歳までさまざまで、4-5歳が最も多い。

1) てんかん発作

てんかん発作は、焦点性運動発作と、頻回の脱力あるいは強直性の要素をときにもつ非定型欠神発作、陰性ミオクローヌスである。非定型欠神発作は重積状態を示すこともある

2) 運動障害・高次脳機能障害

発症前の神経心理学的機能と運動機能は、基礎疾患のない患者では正常が多い。しかし、徐波睡眠時の広汎性棘徐波の持続性の出現に関連して、知能の低下、言語障害、時間・空間の見当識障害、行動変化（多動、攻撃性、衝動性など）、注意力低下、学習障害、運動失調を含む運動障害、構音障害などがみられる。

e.治療

抗てんかん薬（バルプロ酸、ベンゾジアゼピン系、エトサクシミンド、スルチアム、レベチラセタムなど）や、保険適応外ではあるが副腎皮質ステロイド、ACTHはじめ種々の薬物が用いられる。脳波の徐波睡眠時における広汎性棘徐波の持続性の発現・持続に伴って神経心理学的退行あるいは停滞がみられる場合は、積極的に治療をすすめる。各種治療にも関わらず難治に経過し、病変がある場合は外科的治療も考慮する。

f.ケア

発作症状の改善のみならず、神経心理学的機能の経過も詳細にフォローアップする必要がある。運動・高次機能の障害に対してリハビリテーションが有効な患者もいる。

g.食事・栄養

特に注意すべき点はない。ケトン食療法が有用との報告もある。

h.予後

多くの場合、徐波睡眠時に持続する広汎性棘徐波の脳波所見は思春期頃までに消退する。ただし一部の患者では、脳波改善後も発作が残存する。運動・高次脳機能障害に関しては、発作消失と脳波の改善がみられても、行動障害や知的レベルの低下、時間・空間認知障害、言語聴覚障害、運動障害など神経学的、神経心理学的、精神医学的障害が残存する場合がある。

2) 診断

①診断基準

A 症状

焦点性発作

片側または両側性の間代発作、強直間代発作

非定型欠神発作

脱力発作

陰性ミオクローヌス

種々の程度の運動障害（失行、運動失調、構音障害など）、高次脳機能障害（知的障害、言語障害、時間・空間の見当識障害、注意障害、学習障害など）、行動障害（多動、攻撃性、衝動性など）などがみられる。

B 検査所見

血液・生化学的検査：特異的な所見なし

画像検査：MRI にて多様な病変がみられることもある

生理学的検査：脳波で、徐波睡眠（non-REM）期に持続性に出現する両側広汎性棘徐波の割合（棘徐波の出現持続時間 / non-REM 睡眠時間）が高い(50%以上)

病理検査：特異的な所見なし

運動・高次脳機能検査：運動検査、聴覚言語機能を含む高次脳機能検査および行動評価により種々の程度の障害を認める。

C 鑑別診断

中心-側頭部棘波を伴う良性小児てんかん、レノックス・ガストー症候群

D 遺伝学的検査

直接に本症候群との関連を明らかにした報告は現時点ではない。

E 診断・カテゴリー

小児期患者で症状Aのうち1項目以上あれば診断を疑い、検査所見（B3、B5双方）を満たす場合に確定する。

②重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、表のいずれかに該当する患者を対象とする。

3) 治療 治療指針

抗てんかん薬として、バルプロ酸、ベンゾジアゼピン、エトサクシミンド、スルチアム、フェニトイン、レベチラセタムが有用である。ラモトリギンも有効例の報告はあるが悪化例の報告もある。また、保険適応外ではあるが副腎皮質ステロイド、ACTH療法、ジアゼパム大量療法が有効な場合がある。脳波の徐波睡眠時における広汎性棘徐波の持続に伴って神経心理学的退行あるいは停滞がみられる場合は、積極的に治療をすすめる。また、同様の状況で各種治療にも関わらず難治に経過し、画像上の病変がある場合は外科的治療も考慮する。

4) 鑑別診断

1. 中心-側頭部棘波を伴う良性小児てんかん：知的認知機能の退行、神経心理学的障害は基本的にみられない。
2. レノックス・ガストー症候群：小児期発症で非定型欠伸発作や倒れる発作を認める。知的・認知機能の低下、神経心理学的障害も伴う。強直発作や脳波上の速波律動（睡眠中）が鑑別点となる。

5) 最近のトピックス

SRPX2、ELP4遺伝子、GRIN2A遺伝子の異常が一部の症例でみついている。分子生物学的研究は現在もなお進んでいるため、今後も、新しい遺伝子の異常が見つかる可能性は高い。

6) 本疾患の関連資料・リンク

大槻泰介他編。稀少難治てんかん診療マニュアル、pp34-36、診断と治療社、東京、2013。

Bureau M、Genton P、Dravet C、Delgado-Escueta A、Tassinari CA、Thomas P、Wolf P編集、井上有史監訳。てんかん症候群－乳幼児・小児・青年期のてんかん学－第5版。中山書店、2014、pp.263-284。

別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No31神経症候群第2版VI、日本臨床社、2014、pp252-255

神経細胞移動異常症

1) 概要

a.定義

大脳皮質の形成過程における神経細胞移動の障害によって生じた皮質形成異常である。狭義には無脳回と厚脳回の古典型滑脳症を指すが、広義には異所性灰白質（皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質）や多小脳回、敷石様異形成、裂脳症（孔脳症）を含み、脳梁欠損を併発することがある。

b.疫学

古典型滑脳症の頻度は出生数10万に対し1.18と報告されているが、MRIが普及する以前の調査であり正確には不明である。平成9年に行われた大脳皮質形成異常の全国疫学調査によれば、回収率は27.3%で、回答施設の56%が該当症例（古典型滑脳症、異所性灰白質、敷石様異形成、多小脳回、片側巨脳症）を有し、滑脳症（無脳回と厚脳回）が277例、異所性灰白質が77例、敷石様異形成が148例、多小脳回が130例、片側巨脳症が44例（合計676例）報告されている。

c. 病因・病態

古典型滑脳症はLIS1, DCX, TUBA1Aなどの遺伝子変異が原因である。Miller-Dieker症候群はLIS1からYWHAEまでを含む染色体領域の微細欠失による隣接遺伝子症候群である。多小脳回はGPR56などの遺伝子変異の他に、先天性サイトメガロウイルス感染症、染色体微細欠失などが原因となる。敷石様異形成は先天性筋ジストロフィー、国内では特に福山型先天性筋ジストロフィーに伴ってみられる。

d. 症状

脳形成異常の程度により重症度が異なる。古典型滑脳症ではてんかん発作、特に点頭てんかんと低緊張性の脳性麻痺、知的障害を併発することが多い。Miller-Dieker症候群では、顔貌異常（小頭だが広い額、側頭部の陥凹、四角い顔、短く小さい鼻、上向きの鼻孔、薄い上嘴唇、小顎、耳介低位）を認め、他の内臓奇形を伴うこともある。皮質下帯状異所性灰白質ではてんかん発作と知的障害が主体で、運動障害は少ない。脳室周囲異所性灰白質ではてんかん発作が主体であり、無症状の症例もみられる。多小脳回は、シルビウス裂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他の運動機能に比べて偽性球麻痺症状が強い（傍シルビウス裂症候群）

e. 治療

てんかんに対する薬物治療、発達障害に対するリハビリテーション、呼吸・栄養などの全身管理、遺伝相談が基本となる。てんかん発作は難治であることが多く、薬剤が多剤多量になりやすいので、日常生活に影響を与えず、生活の質を下げないことを目標とする。

f. ケア

重症度に応じ、他の神経疾患と同様に対処する。

g. 食事・栄養

重症度に応じ、他の神経疾患と同様に対処する。

h. 予後

病変は非進行性である。外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症とMiller-Dieker症候群の神経症状は特に重度で全身状態も悪化しやすく、生命予後は不良である。

2) 診断

- ①無脳回：前頭葉・後頭葉などほぼ脳葉全体にわたって脳溝が認められず、表面からみた脳回の幅が広い場合で、皮質層の厚さは1cm以上である
- ②厚脳回：無脳回と正常の中間であり、皮質層の厚さは4-9mmである
- ③単純脳回：小頭に伴い脳回の数が増加する。皮質層の厚さは正常である
- ④異所性灰白質：ヘテロトピア：灰白質すなわち神経細胞：核と胞体・樹状突起の集まりが、本来神経細胞の存在しない白質または脳表・脳室に本来の灰白質と離れて存在する状態である。異所性灰白質の存在部位により、主に皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質に分けられる
- ⑤多小脳回：浅い脳溝で小さな脳回が入り組んで多数集簇する外観を示し、特に乳児早期のT2強調画像で検出しやすい。その後、成長に伴いMRI上は一塊の肥厚した皮質として厚脳回様の外観を呈するが、脳回の幅や皮質の厚さが不規則で脳表は細かく隆起していることが多く、古典型滑脳症の厚脳回との鑑別点となる。多小脳回の約60%はシルビウス裂を中心に病変が広がり傍シルビウス裂多小脳回とよばれる。組織学的には大脳皮質表層の分子層が2層以下に細かく陥入した状態であり、特に浅い層の陥入はMRIで検出できない場合もある
- ⑥敷石様皮質異形成：神経細胞およびグリア細胞が過剰な移動：遊走を生じてグリア境界膜を突き破り、くも膜下腔に突出した脳回を生じ、脳表が丸石をしきつめたような結節性の外観を示す
- ⑦裂脳症：大脳皮質が側脳室上衣細胞層にまで達するcleft（裂溝）の形成であり、孔脳症とほぼ同義語だが、裂脳症では裂孔の境界皮質に多小脳回を認める

⑧孔脳症：先天的に脳室との交通を有する嚢胞または空洞がみられる

⑨脳梁欠損：脳梁の一部または全部の欠損

重症度の診断は画像や脳波などの検査所見ではなく、症状により分類し、判断される。

精神保健福祉手帳診断書における「G40てんかん」の障害等級判定区分による等級1級程度

もしくは障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上若しくは能力障害評価2以上が対象となる。

3) 治療 治療指針

てんかん発作もしくは発達遅滞を契機に診断されることが多く、治療は対症療法が中心である。基礎疾患に関わらず、てんかん発作は発作型（全般発作か部分発作かスパズム発作など）およびてんかんの診断（点頭てんかんなど）に応じ、治療法を選択する。てんかん発作の治療は薬物療法が主体となるが、発作が難治で発作の起始部位が明らかである場合や脱力発作の場合は外科手術を考慮する。てんかん発作は難治であることが多く、薬剤が多剤多量になりやすいので、日常生活に影響を与えず、生活の質を下げないことを目標とする。

発達遅滞に対しては、外来での発達指導と理学療法、作業療法を中心とするリハビリテーションを行う。重症度が強い場合は、呼吸・栄養などの全身管理が必要になる。

遺伝性疾患が多く、最新の情報に基づく遺伝相談が必要である。

4) 鑑別診断

①水頭症：頭蓋縫合閉鎖前の重度の水頭症では脳室が著明に拡大し、脳溝の同定が困難になり、一見脳溝が消失したように見えるため、無脳回との鑑別が必要である。ただし、Walker-Warburg症候群とARX変異による水無脳症では神経細胞移動異常症と水頭症を併発する。

②全前脳胞症：脳、顔面の正中部低形成が中核症状であり、左右大脳半球の皮質、基底核、視床が正中部で融合する。

③低酸素性虚血性脳症、外傷等の外因による脳損傷：萎縮性脳回の集合が一見多小脳回様を呈することがある。

5) 最近のトピックス

遺伝子解析技術の進歩に伴い、疾患の原因遺伝子が多数明らかにされてきている。LIS1やDCXなど当初解明された頃は、画像と原因遺伝子の対応が比較的明確であったが、微小管を構成するチューブリンの遺伝子変異が古典型滑脳症から多小脳回まで多様な表現型をきたすことが判明している。また、二次性と考えられていた孔脳症・裂脳症において血管脆弱性および限界膜破綻の原因となるIV型コラーゲンCOL4A1の遺伝子変異が同定されている。

6) 本疾患の関連資料・リンク

島田司巳：皮質形成異常—基礎と臨床—。厚生省「脳形成異常の発生機序に関する臨床的・基礎的研究」研究班; 1998

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 232-249,2010

Kato M : Genotype-phenotype correlation in neuronal migration disorders and cortical dysplasias. Frontiers in Neuroscience, 2015

Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, et al : Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. Ann Neurol 73;48-57,2013

スタージ・ウェーバー症候群

1) 概要

a.定義

スタージウェーバー症候群（SWS）は、脳内の軟膜血管腫と、顔面のポートワイン斑（毛細血管奇形）、眼の緑内障を有する神経皮膚症候群の一つである。脳軟膜血管腫、顔面血管腫、緑内障の三所見が重要であるが、必ずしも全てが揃う必要はない。

b.疫学

年間 50,000～100,000 出生に 1 人の発症率と推定されている。近年の本邦における出生数から計算すると年間 10～20 人の発生であり、成人まで加えると約 1,000 人が存在すると推定される

c.病因・病態

明らかな病因は不明であるが、胎生初期の原始静脈叢の退縮不全と考えられている。胎生5～8週に原始静脈叢は皮質静脈、静脈洞の発生とともに退縮していくが、SWSでは皮質静脈の発生不全があるために、原始静脈叢が遺残する事になる。神経症状は、静脈灌流障害による脳血流低下より、局所神経症状やてんかん発作、精神運動発達遅滞が生じることになる。眼症状である緑内障も灌流障害で説明をすることが可能であり、血液うっ滞より眼圧上昇につながる病態である。そのため、頭蓋内の前頭葉側に軟膜血管腫を持つ患者では緑内障も合併しやすい傾向がある。皮膚症状も静脈叢の遺残が顔面の母斑となっており、やはり灌流障害のために母斑周囲の浮腫様変化がある。

近年、SWS患者においてGNAQ遺伝子変異が報告された。GNAQ遺伝子変異は軟膜血管腫および顔面ポートワイン斑組織に見られた体細胞性変異であり、血管腫の発生には関連していると考えられるが、SWSの特徴である皮質静脈発生不全を説明し得るものではない。しかしながら、血管腫部位で高い陽性率を示すため診断には有用と考えられる。

d.症状

脳軟膜血管腫、顔面血管腫、緑内障の三所見が重要である。臨床的には難治性てんかん、精神運動発達遅滞、運動麻痺などの神経症状の出現および緑内障が問題になる。

てんかん発作は75～90%の患者に見られる症状であり、てんかんを呈した患者の約50%では、抗てんかん薬投与を行ってもコントロール不良である難治性てんかんになる傾向がある。乳児期に発作を初発するが、幼児期に発作が軽快する群と難治に経過する群に分かれる。発作型は血管腫部位より推定される焦点発作や動作停止、一点凝視を特徴とする複雑部分発作を呈することが多い。また一旦発作が起きると重積になる傾向がある。

精神発達遅滞は約50～80%に見られ、てんかん発作の重症度および血管腫範囲に比例する。軟膜血管腫に覆われた直下の脳は萎縮をしていることが多く、局所的な機能不全が生じているため、罹患部位が広い程発達遅滞の程度も強くなると考えられる。また、SWSによる複雑部分発作は発作症候が乏しい事も多く、正確な発作頻度を把握しきれていない場合がある。そのような際には発達遅滞が起こってくるため、明らかな発作がなくても発作の存在を疑う必要がある。

血管腫下の脳皮質が虚血に陥るため運動麻痺などの局所神経症状を呈することもある。発作が生じると局所的な血流増加の需要が生じるが、元々血液うっ滞があるため供給不足になり、脳の虚血が進行してしまう。よって、虚血の進行を抑えるには発作をコントロールすることが肝要である。緑内障はやはり静脈の形成不全と眼球内の血管腫による静脈血うっ滞のために眼圧が上昇すると考えられる。頭蓋内の血管腫が前方に位置する例で生じやすく、眼圧上昇より頭痛や視力、視野障害が生じることが問題である。

顔面皮膚のポートワイン斑（毛細血管奇形）は、頭蓋内の軟膜血管腫と同様の発生機序をもつと考えられている。三叉神経第1枝および第2枝領域に生じることが多い。胎生期には、この領域の顔面皮膚と頭蓋内の側頭葉—頭頂葉—後頭葉の血管支配域は近接しており、顔面血管腫のある例の頭蓋内軟膜血管腫はこの部位に多い傾向がある。一方、約15%のSWS例では顔面血管腫を認めない。このような例の頭蓋内軟膜血管腫領域は前頭葉に多い傾向があることが報告されている。

e.治療

脳内軟膜血管腫に対する根治的な治療法はなく、臨床的に問題となるてんかんに対する対症的治療が主となる。抗てんかん薬にて発作が抑制される例が約50%あり、第1に考慮される治療である。しかしながら、抗てんかん薬にて発作が抑制されない例に対してはてんかん外科治療が考慮される。基本的にてんかん焦点は軟膜血管腫下の皮質にあるため、血管腫部位が手術のターゲットである。てんかん発作を抑えることで発

達を促すことが主目的であり、その為には脳の可塑性を考慮した積極的な焦点切除術が用いられることもある。

緑内障には点眼薬による内科的治療と外科治療があるが、年少より生じている例では緩序進行性であり、治療効果が乏しい。

顔面のポートワイン斑（毛細血管奇形）に対しては、レーザー治療が用いられている。年少期よりレーザー治療を行った方が、母斑の消退には効果を認めるとされている。数回にわたるレーザー治療を必要とするため、皮膚科専門医、形成外科専門医と相談をして治療計画を組むことが望ましい。

f. ケア

てんかん発作抑制への長期的な療養が必要である。軽度のものまでを含めると知能障害は約80%に見られ、発作のコントロール不良がさらなる知能障害をもたらすため、定期的な検査も必要とされる。癇癇や自閉傾向の合併も報告されており、年長時で学習障害を有する際には教育機関や小児心理士との連携が必要である。緑内障に対しても早期に小児眼科医の診察を受け、緑内障の有無、早期の治療介入により進行の遅延を図る。顔面ポートワイン斑は早い治療介入が治療効果に対する良好因子であるため、早期に専門医の診察を受けた方が望ましい。

g. 食事・栄養

偏食の傾向を示すことがある。治療により発作が完全に抑制されている例においても偏食傾向を認めることがあり、自閉症合併との関連も示唆される。

h. 予後

てんかん発作は適切な抗てんかん薬の投与により約50%の例で抑制が可能である。幼児期から学童期にかけて発作が寛解してくる傾向があるという報告もあるが、原因となっている静脈灌流障害は残存しているため、抗てんかん薬の減薬や中止は慎重に行った方が望ましい。

てんかん発作のコントロールと発達障害の程度は脳内血管腫の罹患部位の広さに相関するため、軟膜血管腫の広範囲例では早期の外科治療を行った方が予後は良好になる傾向にある。しかしながら、両側大脳半球に軟膜血管腫をもつ例に対して、完全に発作を抑制する手術方法は確立されていない。

てんかん重積発作を頻回に起こしている例では、重度の発達遅滞を呈することがあるため、早期の積極的治療介入を考慮した方が良い。

2) 診断

①診断基準

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班作成の診断基準があり、以下に示す。

A 症状

1. てんかん
2. 精神運動発達遅滞
3. 片頭痛
4. 顔面血管腫（ポートワイン斑((毛細血管奇形))）
5. 緑内障

B 検査所見

1. 画像検査所見

MRI: ガドリニウム増強において明瞭となる軟膜血管腫、罹患部位の脳萎縮、患側脈絡叢の腫大、白質内横断静脈の拡張

CT: 脳内石灰化

SPECT: 軟膜血管腫部位の低血流域

FDG-PET: 軟膜血管腫部位の糖低代謝

2. 生理学的所見

脳波: 患側の低電位徐波、発作時の律動性棘波または鋭波

C 鑑別診断

その他の神経皮膚症候群

D 遺伝学的検査

GNAQ 遺伝子の変異

<診断のカテゴリ>以下のいずれかの場合に確定診断される:

- 1)出生時より A4、2 歳までに A5 を認め、さらに B1 を認める場合。
- 2)A4、A5、B1 のいずれかを満たし、遺伝子変異を有する場合。

その他解説

ガドリニウム増強を用いたFLAIR像のMRIが血管腫の範囲をほぼ正確に描出する。T1強調画像にガドリニウムを用いた際には頭蓋内の正常血管も増強効果を有するため過大評価をすることがあり注意が必要である。生後6ヶ月未満でのMRI検査では適切な条件で撮影しても偽陰性になる事があり注意が必要である。3D Susceptibility Weighted Imaging (SWI)も有効な撮影方法とされ、白質内横断静脈の描出に優れる。FDG-PETでは、時に罹患部位が高代謝となることがある。発作時のみでなく発作後数日は高代謝の状態が持続することが本疾患において報告されており、てんかん発作の重症度を知る指標となる。

②重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、表のいずれかに該当する患者を対象とする。

3) 治療 治療指針

急性期：しばしばてんかん発作は重積状態となり、鎮痙をするのに難渋することがある。また、1回の発作が長く継続する傾向もあり、重積に準じた治療が望ましい。

慢性期：てんかん発作に対しては抗てんかん薬による治療が第一に選択される。軟膜血管腫が一側大脳半球の部分的であり、かつ脳萎縮が少ない症例では抗てんかん薬の効果が期待出来る。局在関連性てんかんであるため、カルバマゼピンやレベチラセタム、ラミクタールが用いることが理論的な選択となる。

アスピリンの使用が虚血の進行を遅らせる可能性も論じられるが、アスピリンの使用にはコンセンサスはない。

寛解期：学童期までに発作軽減が認められる例が存在する。そのような例においても、局所的な脳虚血状態は継続しているため、抗てんかん薬の減量や中止には慎重に対応した方が賢明である。

増悪期：抗てんかん薬によっても発作が抑制されない例では、進行性に発達遅滞が生じてくる危険があり、また脳の萎縮が進む傾向にあるため、てんかん外科手術を考慮する。軟膜血管腫が一側大脳半球全体を占める例に対しては半球離断術が適応となる。1歳未満で行った半球離断術の方が以降に行われた例よりも発達が良好に経過するという知見より、早期手術が望まれる。最も頻度が高いとされる側頭葉—後頭葉—頭頂葉に血管腫が存在する例に対しても多脳葉離断術が用いられることがある。しかしながら、この部位に病変を有する例には、内服治療で良好に発作を抑制出来るものがあり、慎重な手術適応の決定が必要である。

4) 鑑別診断

診断基準にもあるとおり、他の神経皮膚症候群との鑑別が必要である。

- 1.結節性硬化症：顔面皮脂腺腫、精神運動発達遅滞、難治性てんかんを生じる。皮脂腺腫の色調、形状より顔面ポートワイン斑とは鑑別が可能である。頭蓋内病変は皮質結節、上衣下結節であり、MRI像がSWSとは異なる。
- 2.神経皮膚症候群タイプ1：カフェオレ斑や神経線維腫の皮膚病変と脳腫瘍病変を有する。てんかんを発症することもあるが、SWSよりは軽度である。
- 3.クリッペル・トレノニー症候群：顔面の血管腫と静脈異常、一側肢の骨・軟部組織の腫大を呈する。SWSと合併することもある。

5) 最近のトピックス

2013年に頭蓋内軟膜血管腫と顔面血管腫組織よりGNAQ遺伝子の変異が報告された。本邦の患者からの検体においても同様の遺伝子変化が報告されている。これらの報告は組織からの体細胞変異であるため、診断には有効とされるが、SWSで見られる脳皮質静脈の発生不全に対しての変異を現しているかは不明である。皮質静脈の発生不全に関する遺伝子変化が認められれば、病態の解析につながると思われるため、今後の研究が期待される。

6) 本疾患の関連資料・リンク

稀少難治てんかん診療マニュアルー疾患と特徴と診断のポイントー、診断と治療社、2013

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究: 研究代表者 久留米大学医学部皮膚科学教室教授 橋本 隆

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究: 研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 画像診断部門・IVR部門 三村 秀文

研究班ホームページ(<http://www.dicomcast.com/va/>)

早期ミオクロニー脳症

1) 概要

a.定義

生後1ヶ月以内（まれに3ヶ月以内）に発症する重篤なてんかん性脳症で、眼瞼、顔面、四肢などの不規則で部分的な、ばらばらで同期しないミオクロヌス（erratic myoclonus）ではじまり、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分運動発作が現れる。時に全身性ミオクロヌス、まれには後に強直発作、スパズムを示す。脳波はsuppression-burstパターンを示し、睡眠時により明瞭になる。発作は極めて難治で、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、半数は1歳以内に死亡し、生存例も全て寝たきりになる。

b.疫学

極めて稀であり、岡山県全体の地域調査で13歳以下の小児てんかんの0.1%-0.17%という数字がある。未診断、未発表の例もあるためと思われるが、1988年～2014年までにわが国の学会・地方会・研究会での発表されたものは34例であり、もっと稀なように思われる。

c.病因・病態

原因はよくわかっていない。欧米では種々の代謝異常症（非ケトン性高グリシン血症、D-グリセリン酸血症、メチルマロン酸血症、カルバミルリン酸合成酵素による高アンモニア血症、プロピオン酸血症、非定型的なピリドキシン依存症など）が多いとされているが、わが国では少なく、脳形成異常が少なくない。

わが国の34例では、基礎疾患または合併症として記載がある19例では、先天性ネフローゼ症候群、PEHO症候群、全前嚢胞症、滑脳症、限局性皮質形成異常、各2例、非ケトン性高グリシン血症、Schinzel-Giedion症候群8)、DEND症候群、Cutis marmorata telangiectatica congenita、多発奇形症候群（診断未確定）、網膜色素変性・腎嚢を伴う脳変疾患、小脳低形成・colpocephaly、進行性脳内石灰化、多嚢胞性脳軟化症、各1例であり、代謝異常症は少なく、むしろ脳の構造異常が多い。

家族発症もあり、常染色体劣性遺伝が疑われているが、遺伝子異常は1家系（SLC25A22の変異）しか判明していない。わが国でも姉妹例と姉弟例が1組ずついるが、遺伝子異常はわかっていない。遺伝子異常は、SLC25A22の変異が3例（2例は同胞例）、ErbB4、PIGA（Schinzel-Giedion症候群でEME）、AMT（非ケトン性高グリシン血症でEME）の変異が1例ずつ見つかったのみである。

d.症状

ほとんどが生後1ヶ月以内（わが国では3/4が生後1週間以内）にはじまり、睡眠時・覚醒時ともに見られる不規則で部分的なミオクロヌス（erratic myoclonus：眼瞼、顔面、四肢の小さなぴくつきで始まり、ある部位から他の部位に移動し、ばらばらで同期しない、一見、部分間代発作にも見える）で発症し、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作を示す。erratic myoclonusは通常は2-3週～2-3ヶ月で消失する。時に全身性ミオクロヌス、後の3-4ヶ月頃に強直発作や反復するスパズムを示すこともあるが、まれである。脳波ではsuppression-burstパターンが見られるが、睡眠時に顕著になり、睡眠時のみのこともあり、また非典型的hypsarhythmiaなどに変容することもあるが一時的であり、再びsuppression-burstパターンに戻り、数ヶ月～数年持続する。

わが国の34例では、初発症状は、記載が不明確な5例を除くと、本症の特徴であるerratic myoclonusと思われる四肢・顔面・眼瞼の部分的な間代・小刻みな震え25例、全身性または局在性強直3例、てんかん性

無呼吸1例であり、特に早期新生児期発症では、てんかん性無呼吸の1例を除いてerratic myoclonusを示していた。初発時にerratic myoclonusを示した例のうち、5例はスパズムないし短い強直を、3例は無呼吸も同時に示した。4例はerratic myoclonusを後から示した。経過中にはerratic myoclonusだけでなく、全身性あるいは局在性の強直発作を示すものが多く、シリーズ形成性あるいは単発のスパズムあるいは短い強直発作、無呼吸発作もそれぞれ5例ずつ認められた。

新生児期にすでに反応が乏しい、筋緊張低下または亢進などの異常が認められることが多く、またわが国の記載がある20例では、新生児仮死5、胎児切迫仮死2、胎児水腫・子宮内発育不全1例があり、出生時に問題がある例が少なかった。精神運動発達は発症前から遅れているが、発症後からは発達は停止あるいは退行し、重症心身障害となる。

e.治療

ビタミンB6依存症にビタミンB6が著効するが、それ以外では有効な治療方法はなく、通常の抗てんかん薬やホルモン治療（ACTHなど）、ケトン食療法は無効である。代謝異常症が基礎にある場合はその治療で改善する場合もあるが極めてまれである（3）の治療に詳述）。erratic myoclonusは数週間～数ヶ月後に消失するが、焦点発作は持続し、治療に極めて抵抗する。

f.ケア

全例寝たきりで、多くは経管栄養の重症心身障害児となるので、けいれんの治療だけでなく、呼吸、栄養、胃・食道逆流、便秘、骨格変形・拘縮、骨折などに対する全身管理が重要である。

g.食事・栄養

特別なものはないが、全面経管栄養の場合は微量元素の不足に注意し、チェックと補充を行う。

h.予後

erratic myoclonusは2-3週～2-3ヶ月で消失するが、部分発作はきわめて難治で、抗てんかん薬でもACTHでも抑制できず、発作予後・発達予後共にきわめて不良であり、半数以上は1歳以内に死亡し、生存例でも最重度の精神運動発達遅滞となり、全員寝たきりで植物状態になる。死因は、わが国では呼吸不全、窒息、肺炎が多く、他は腎不全、DICである。

2) 診断

生直後～生後1ヵ月以内の児が四肢・顔面・眼瞼の部分的な間代・小刻みな震えを示した場合にはerratic myoclonusを疑い、かつ脳波検査で睡眠時にsuppression-burstパターンを示す場合に本症が強く疑われ、基礎疾患を検査する。

①診断基準

erratic myoclonusと脳波でsuppression-burstパターンを示すことが必須で、診断上は、

- ▶ ①生後1ヶ月以内（まれに3ヶ月以内）の発症
- ▶ ②睡眠時・覚醒時ともに見られる不規則で部分的なミオクローヌス（erratic myoclonus）で発症
- ▶ ③多彩な部分運動発作
- ▶ ④脳波で覚醒、睡眠共にsuppression-burstパターンを示す。時に覚醒時は目立たない。
- ▶ ⑤通常の抗てんかん薬に極めて難治
- ▶ ⑥が重要であり、経過からは⑥発作予後、発達予後ともに極めて不良、も加えられる。

②重症度分類

発作は抑制されることはなく、頻発する。

最重度の知的障害となり、身の回りのことは全くできず、日常生活全てにおいて常に見守りと介助を要する。

3) 治療 治療指針

ビタミンB6依存性が原因である場合はビタミンB6が著効するが、それ以外では有効な治療方法はなく、通常の抗てんかん薬もACTHも無効である。代謝異常症が基礎にある場合はその治療で改善する場合もある。nonketotic hyperglycinemiaにケトン食、dextromethorphan と安息香酸、topiramateが有効だったという報告が各1例ある。topiramateは原因不明の3例にも有効で、1例は発作消失、他は発作が50%以上減少した。わが国の34例では、lidcaine静注で3例（1例は後にlidcaineテープに変更）は発作群発を抑制でき、うち2例はCBZ併用で発作抑制できた。ACTH、CZP、多葉離断で著効各1例の報告があったが、他は