

免疫グロブリン静注、TRH、ケトン食も含めて有効な薬剤はほぼなかった。臭化カリウムは多くはPBとの併用であるが、初期には11例中10例で消失～有効であるものの、長期的には効果が持続していない。多くは経管栄養の重症心身障害児となり、死因は呼吸障害や肺炎が多いので、けいれんの治療だけでなく、重症心身障害児の全身管理（微量元素のチェックをはじめとする栄養管理も含めて）と、合併症の早期発見・早期治療に努める。

4) 鑑別診断

erratic myoclonusを示す疾患と、脳波でsuppression-burstパターンを示す疾患が問題となる。EMEはその両方を示し、かつ生後1ヵ月以内（まれに3ヵ月以内）に発症することが鑑別点であり、大田原症候群（OS）との鑑別が最も問題である。

1) 生後3ヵ月以内にミオクローヌスを示しても全身性ミオクローヌスのみでerratic myoclonusでない場合、erratic myoclonusを示しても3ヶ月以降の場合は本症ではない。

2) 3ヶ月以前にerratic myoclonusを示しても脳波でsuppression-burstパターンを示さない場合は本症ではない。

3) 脳波の suppression-burstパターンは新生児期の重篤な脳症〔低酸素性虚血性脳症、脳卒中、脳炎、髄膜炎、代謝異常症（Menkes病、モリブデン補酵素欠損、Leigh脳症、非ケトン性高グリシン血症、アデニルサクシナーゼ欠損症）〕や、新生児期以降老年でも昏睡状態になっている無酸素性脳症、中毒性脳症でも認められるが4)、erratic myoclonusはなく、suppression-burstパターンも一過性である。

4) 大田原症候群（OS）との鑑別

① 最も重要な鑑別点は発作症状であり、OSでは強直発作、スパズムで発症し、EMEではerratic myoclonusで発症する。強直発作、スパズムは後にEMEでも起こりうるが、ミオクローヌスはOSでは稀である。

② suppression-burstパターンはOSでは覚醒・睡眠で変化しないが、EMEでは睡眠時に顕著になり、睡眠時のみの場合もある。OSではEMEに比してburstの持続が長く、suppressionは短いとされているが、そうとも限らないという意見もある。初期診断には有用ではないが、suppression-burstパターンはOSでは数ヶ月でhypsarrhythmiaあるいは多焦点性発作波に変容するが、EMEでは一次的に非定型hypsarrhythmiaを示した後にsuppression-burstパターンにもどり、数ヶ月～数年間（最長5歳頃まで）持続する。

③ OSでは脳形成異常を伴うことが多く、EMEでは代謝異常を伴うことが多いとされているが、わが国の例ではOSの半数以上は脳形成異常はなく、わが国のEMEの半数でMRI異常があったので、脳形成異常の有無では鑑別は言えない。

④ OSではARX、STXBP1、CASK、KCNQ2、SCN2A、など種々の遺伝子異常が見つかる割合が高いが、EMEではまだ極めてまれであり、SLC25A22、ErbB4、PIGA、AMTが1～3例報告されているにすぎない。

5) 診断と鑑別診断のための検査

a) 脳波

必須であり、発作間歇時に正常な背景活動や睡眠活動はなく、覚醒、睡眠共にsuppression-burstパターンであることを示す。睡眠時により顕著になり、睡眠時のみのこともある。

b) 神経画像

脳形成異常はまれとされ、MRIやCTは大部分は初期には正常とされているが、わが国では脳内病変が多いので、MRIも必須である。

c) 代謝異常検査

血液・尿アミノ酸、尿有機酸、血液および髄液の乳酸・ピルビン酸の検査とビタミンB6静注試験を行う。

d) その他

染色体や、髄液検査による中枢神経感染症のチェックも必要である。

6) 最近のトピックス

Whole exome解析により、さらなる遺伝子異常が見つかることが期待されている。

ドラベ症候群

1) 概要

a.定義

1歳未満で発症することが多い。全身強直間代発作や半身性間代発作を繰り返し、発熱誘発けいれんやけいれん重積を伴いやすく、薬物治療に抵抗性、という特徴をもつ。1歳を過ぎると発達遅滞や運動失調が出現する。ミオクロニー発作や欠神発作を伴うこともある。原因としてSCN1A遺伝子の異常を高率に認めるてんかん性脳症の1つ。

b.疫学

本邦における患者数は約3,000人と考えられている。世界での人種差は知られていない。

c.病因・病態

SCN1A遺伝子²ヘテロ変異を75%に、微小欠失を数%に認め、機能喪失によって難治性てんかんを発症すると考えられているが、各種神経合併症を生じるメカニズムは十分には解明されていない。SCN1B、SCN2A、GABRG2遺伝子変異の報告も希にある。

d.症状

全身もしくは半身けいれん発作、焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作などがみられ、発熱、入浴、縞模様などの凝視や点滅する光による発作誘発のみられる場合がある。けいれん重積ないしは群発を起こしやすい。半身けいれんは発作ごとに左右が必ずしも一定しない。脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。1歳以後に発達の伸びが鈍化し、程度の差はあるものの知的障がいを呈し、歩行獲得できても失調性歩行であることが多い。多動・衝動性、こだわりの強さなど広汎性発達障害の症状を呈することも少なくない。

e.治療

バルプロ酸、クロバザム、スチリペントール、臭化剤、トピラマートなどが用いられるほか、ケトン食治療も行われる。小児期ではカルバマゼピンやラモトリギンによる発作悪化の報告がある。けいれん重積の治療にはベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール系静脈麻酔薬などを要することがある。

f.ケア

1) てんかん発作について：けいれん重積やけいれん群発が現れた時には救急医療機関を受診する必要がある。ベンゾジアゼピン系薬剤は、重積開始後早期に使用したほうがより有効と考えられている。突然のけいれんで転倒したことがある場合は、頭部保護帽の着用が安全である。光刺激や図形・模様の凝視によっててんかん発作が誘発される場合は、これらを凝視しないように注意するとともに、てんかん発作が出現し始めたなら視野を覆うか横にそらせることが望ましい。入浴によるけいれん発作の誘発防止には湯温を下げる、湯船は短時間とする、シャワー浴で済ませるなどが有効である。発熱によるけいれん発作の予防にジアゼパム坐剤が有効である可能性がある。

2) 運動失調について：歩行可能になっても不安定な失調性歩行であることが多いので、転倒により受傷しないよう一定の配慮を必要とする。

3) 知的障がい、広汎性発達障がい：知的障がいは重度から境界域までと個人差が大きく、個々に応じた支援・介護を必要とする。多動・衝動性、注意力欠如、社会性の欠如、こだわりの強さなどを認める場合には、環境調整に努めるとともに、患児との接し方にも工夫が必要となる。

g.食事・栄養

本症候群の治療目的でつかわれる薬剤のうち、スチリペントールやトピラマートは食欲を低下させることがあり、低栄養にならないよう注意しながら薬剤調整する必要がある。てんかん発作の治療目的でケトン食療法や修正アトキンス食療法などの糖質制限食を行っている場合には、糖質の多い食事やおやつを誤って摂取しないように注意が必要である。

h.予後

治療によってけいれん重積の減少、各種てんかん発作の減少を期待できるが、完全に治癒することはない。極めて高率に知的障がい、運動失調、発達障がいを伴い、成人期に自立した生活を送ることは稀である。

一旦、独立歩行を獲得しても、成人期以降に歩行が困難となる場合のあることが知られている。通常のけいれんやけいれん重積とされていた発作後に、意識障害が遷延したり後遺症を残し急性脳症と考えられる病態を呈する場合がある。思春期までの死亡率が約10%との報告があり、突然死や急性脳症による死亡率が高いとされる。

2) 診断

①診断基準

A 症状

1. 全身もしくは半身けいれん発作。
2. 焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作。
3. 発熱や入浴によるけいれん発作誘発
4. 光や図形による発作誘発
5. けいれん重積ないしはけいれん発作の群発を起こしやすい。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査：特異的所見なし。
 2. 病理検査：特異的な所見なし。
 3. 画像検査：乳児期は正常だが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮がみられる。海馬萎縮を伴うこともある。
 4. 生理学的検査：脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。
 5. 運動・高次脳機能検査：幼児期以後に中等度以上の知的障害を伴うことが多く、神経学的にも失調や下肢の痙性を伴う。広汎性発達障害がみられることもある。
- 約1歳未満（稀に1歳超）で症状（A1）を発症し、症状（A2-5）の特徴を1つ以上有する場合は本症候群を疑い、遺伝子検査をもって確定診断とする。
- 約1歳未満（稀に1歳超）で症状（A1）を発症し、症状（A2-5）の特徴を2つ以上有し、かつ検査所見（B3-5）のうち1つ以上を有する場合は、遺伝子検査が陰性でも確定診断とする。

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

(1) 乳児期：半身けいれんを焦点性発作と見誤って、カルバマゼピンやラモトリギン内服を始めるとけいれんが増悪する可能性がある。発熱、入浴に関連した、全身、半身けいれんでは、バルプロ酸による治療開始が望ましい。

(2) 幼児・学童期：バルプロ酸に加えてクロバザム、スチリペントール、トピラマート、などによる多剤併用を必要とすることが少なくない。けいれんに対しては臭化物にも効果を期待できる。これらの薬剤で十分な効果が得られない場合にはケトン食や修正アトキンス食などの食事療法も試みる価値がある。必要以上に多剤併用となることのないように注意が必要である。

(3) 成人期：未だ十分な検討がなされていないが、各抗てんかん薬の効果は乳幼児期とは異なる可能性がある。乳幼児期には忌避すべき薬剤と考えられているカルバマゼピンやラモトリギンが有効であったとする報告もある。

(4) けいれん重積（年齢を問わず）：けいれんが5分以上持続する場合にはできるだけ早期にドルミカムないしはジアゼパムを静脈内注射する。投与が遅れるほど有効性が低下すると考えられている。効果が不十分な場合には、バルビツール系静脈麻酔薬やフェノバルビタールの静脈内投与も考慮されるが、呼吸・循環抑制に対して全身状態の管理が可能な状況で治療することが望ましい。

4) 鑑別診断

(a) 複雑型熱性けいれん

けいれん重積を繰り返すことは稀で、欠神発作やミオクロニー発作の合併はない。1歳を過ぎても精神運動発達遅滞を伴うことはない。

(b) 全般てんかん熱性発作プラス（あるいは、遺伝性てんかん熱性けいれんプラス）

けいれんの頻度は多くはなく、従来の抗てんかん薬による治療反応性は通常は良好である。1歳を過ぎても精神運動発達遅滞を伴うことは通常はない。

(c) 焦点性てんかん

部分性か半身性のけいれんを繰り返すことはあるが、発作の度に左右が入れ替わることは稀である。欠神発作やミオクロニー発作の合併は通常はない。

(d) 乳児良性ミオクロニーてんかん

熱性けいれんを伴うことはあるが無熱性けいれんを繰り返すことは通常はない。けいれん重積や欠神発作の合併はなく、1歳を過ぎても正常発達を示す。

(e) レノックス・ガストー症候群

強直発作や非定型欠神発作に加えて、転倒する発作を伴うことが多い。脳波検査で広汎性遅棘徐波複合に加えて、広汎性速波律動を認める。

(f) ミオクロニー失立発作てんかん

膝の力が抜けて尻もちをつくように転倒する脱力発作が特徴的で、このような倒れ方はドラベ症候群では通常はみられない。けいれん重積は稀で、繰り返すことはあまりない。

(g) PCDH19 関連症候群。

遷延性けいれん重積よりも頻回反復性けいれん群発を、薬物療法に対して難治性繰り返す場合が多く、1歳以降の発症も少なくない。ミオクロニー発作や欠神発作は稀である。通常は女兒にのみ発症し、発達遅滞よりも広汎性発達障害が顕著な場合が多い。SCN1A遺伝子に異常を認めず、PCDH19遺伝子の変異あるいは欠失を認める。

5) 本疾患の関連資料・リンク

ドラベ症候群の会 <http://dravetsyndromejp.org/group>

ケトン食普及会 <http://plaza.umin.ac.jp/~ketodiet/>

難治頻回部分発作重積型急性脳炎

1) 概要

a.定義

幼児期から学童期を中心とする小児期に、発熱に随伴して生じた、顔面痙攣や四肢の痙攣などの部分発作を主徴とする発作症状を持ち、種々の薬物治療に対して抵抗し持続、重積傾向を示す痙攣性疾患である。この発作症状が、急性期から慢性期まで連続して継続することが、本疾患の特徴である。

b.疫学

これまで100例の報告があるが、疾患の認知度が上がることにより、疾患数は増加することが見込まれる。

c.病因・病態

現在まで、明確な病因は明らかにされていない。辺縁系脳炎や嗜眠性脳炎との類似性から自己免疫学的機序が推定されている。

d.症状

発熱を来した3～数日後に、全身痙攣発作で発症することが多い。この痙攣の頻度は徐々に増加して1～2週間で、けいれん重積群発状態となる。これらの発作症状は、眼球偏倚や、片側顔面痙攣などの部分発作症状を示し、急性期には5～15分間隔で規則的に反復する。その後、発作症状は徐々に減少するが、消失することなく持続し、慢性期に至るまで状態が持続する。

後遺症として、知的障害を残し、重症身障児となることが多い。重症例では痙攣性四肢麻痺となり、重度の運動障害を遺す。

e.治療

急性期の痙攣発作に対して、種々の抗痙攣薬が使用されるが、薬物治療に抵抗性で、バルビタール製剤の大量持続静注や、吸入麻酔薬による深昏睡療法を行なう必要がある。全身管理のために、人工呼吸管理や昇圧剤の投与を要する場合がある。また、上記の薬剤、その他の薬剤に対する過敏性が見られることがある。慢性期に種々の抗てんかん薬治療が試みられるが、いずれも難治に経過する。免疫抑制療法の効果は不明である。

f.ケア

非常に濃厚な抗痙攣療法が必要になるため、人工呼吸器管理を含めた全身管理が必要になる。また、重症例では痙攣性四肢麻痺や、高度の運動麻痺、知的退行を示すため、理学的ケア、精神的ケアが必要になる。また、急激な経過で症状が悪化するため、保護者に対する精神的ケアも必要である。

g.食事・栄養

本疾患に起因する後遺症の程度に依存するが、経口摂食が不能になる例もあり、経管栄養や胃瘻管理が必要になる例もある。

h.予後

発作予後は不良である。生涯にわたり抗てんかん薬治療が必要となることが多い。生命的予後は、後遺症の程度に依存する。

2) 診断

①診断基準

必須項目

- 1) 発熱が先行し、3～10日後にけいれんで発症
- 2) 急性期（けいれん増悪時）の発熱
- 3) 顔面を中心とする焦点発作（眼球偏位・顔面間代・無呼吸など）
- 4) 群発型けいれん重積（15分に1回以上・未治療時・臨床症状を欠く電氣的発作を含む）
- 5) けいれんの著しい難治性（バルビタール酸またはベンゾジアゼピン系薬剤の大量投与を必要とする）
- 6) 慢性期の難治てんかん
- 7) 既知の神経疾患を除外（以下の鑑別疾患を除外する）

参考項目

- 1) 髄液細胞数上昇
- 2) 髄液中ネオプテリン・インターロイキン6などの炎症マーカーの高値
- 3) 発作間歇時脳波で周期性の放電
- 4) 発作時脳波（長時間記録）で周期的な発作の出現パターン
- 5) 脳MRIで海馬・島周囲皮質・視床・前障・大脳基底核などに信号異常

②重症度分類

現在まで、決定されていない。

3) 鑑別診断

- ①ウイルス性脳炎その他のウイルス関連急性脳症（けいれん重積型脳症など）
 - ②自己免疫性脳炎（急性辺縁系脳炎、抗NMDA受容体脳炎）
 - ③代謝性疾患
 - ④脳血管炎
 - ⑤その他のてんかん（Dravet症候群、PCDH19関連てんかんなど）
- ※上記の脳炎脳症を鑑別し、除外された場合、本疾患と診断される。

PCDH19関連症候群

1) 概要

a.定義

Xq22.1上の遺伝子であるPCDH19の異常に起因する疾患で、てんかんや知的障害を主徴とし基本的に女兒にのみ発症する。男性保因者は大半が健常である。乳幼児期より、しばしば発熱等を契機に繰り返す難治なてんかん発作群発のエピソードを特徴とし、多くの例で知的障害や発達障害が出現するが、症状や重症度は多彩である。特徴的な遺伝形式を示すため当初は大家系が複数報告され、Epilepsy and Mental Retardation Limited to Females (EFMR)と呼ばれていた。2008年に責任遺伝子が明らかにされた以降、孤発例や小家族例が多数同定されている。

b.疫学

正確な有病率や罹患率は不明である。本邦で診断された症例は、2015年7月時点で40例に上るが、実際の患者数はこれよりかなり多いと推測される。海外の研究では、5歳未満で発症した難治てんかんの女兒10名中1名は本症であると推定されており、相当数の症例がいることが予測される。

c.病因・病態

PCDH19のヘテロ変異が原因となる。ホモ変異例や複合ヘテロ変異例はこれまで報告されていない。男性保因者は通常発症しないが、PCDH19欠失をモザイクでもつ男性発症例が1例報告されている。これらのことから現在、本症の性特異的発症機序として体細胞モザイク仮説が支持されている。つまり、女性ではX染色体不活化がランダムに生ずるため、理論上はPCDH19発現が正常な細胞と異常な細胞とが混在する。この体細胞モザイク状態が発症に不可欠であると推測されている。男性ではX染色体不活化は生じないが、モザイク状に変異をもつ例で発症する可能性が示唆される。PCDH19は接着分子カドヘリンスーパーファミリーのδ2プロトカドヘリン群に属するプロトカドヘリン19 (PCDH19) をコードしている。PCDH19は脳の発生や機能との深い関連が示唆されているが、その正確な機能や本症の発症病態は明らかとはなっていない。本症でみられる遺伝子異常は塩基配列異常と欠失があり、前者の多くがエクソン1に存在している。下流エクソン(2~6)の異常はトランケーション変異のみが報告されている。エクソン1はPCDH19の細胞外領域をコードしていることから、PCDH19を介した細胞間相互作用の障害が発症に関与していると推測される。

d.症状

1) てんかん：乳児期から幼児期早期に発症することが多い。しばしば発熱や感染等を契機に発作群発を繰り返す。一回の発作は分～秒単位と短く、群発中でも発作間は意識清明であることが多い。発作は日に数十回以上に及ぶこともあり、時に重積様となることもある。発作群発は一旦再発すると数日～数週程持続し、発症早期には月単位で反復することも多いが、一旦落ち着くと次の発作群発までしばらく無発作期間が続き、時に数年間続くこともある。発作型は焦点性発作や全身けいれんが主体で、前者の場合は意識減損や眼球偏倚、口部自動症、チアノーゼ、全身のビクつき、手指の複雑な自動症、恐怖、強直姿勢などを呈し、両側化することも多い。発作の主座は大脳辺縁系、前頭葉内側面と考えられる。後者は強直や強直間代発作を呈する。欠神やミオクロニー発作の報告もあるが極めて稀である。発作頻度は年齢とともに減少し、発作は思春期以後に寛解する例が多い。ただし症例ごとに重症度の差は大きく、全例が難治に経過するわけではない。時に無症候性女性も存在する。

2) 知的障害：正常発達例は少なくないが、約3/4の例で主に発作発症後に知的障害が進行し、程度は軽度から重度と様々である。発作頻度と知的予後は必ずしも相関しないが、本邦の調査では、知能正常例では発作頻度が少なく早期寛解する例が多かった。

3) 発達障害・精神症状：1/4以上の例で自閉症状や多動傾向が認められている。強迫性障害やうつなど、種々の精神症状も報告されている。

4) 運動発達：初期に筋緊張低下を伴い遅れる例があるが、機能予後は概ね良好である。

e.治療

急性期、慢性期ともに有効な治療法は確立しておらず、症例毎に試行錯誤して行っているのが現状である。急性期治療ではミダゾラムの持続投与が発作抑制にしばしば有効であるが、減量や中止で再燃し長期投与を要する場合も多い。また、特に発症早期には無効なことも多い。抗てんかん薬の発作予防効果については、本邦症例の調査ではフェニトイン、臭化カリウム、ベンゾジアゼピン系薬剤、トピラマートなどが有効性を示す傾向があったが、有効性の厳密な評価は困難であり、新薬を含めた今後の検討を要する。

f.ケア

本症の診断には遺伝子診断が必須であり、遺伝形式もはっきりしていることから、遺伝カウンセリングの提供は欠かせない。また、てんかん発作群発の頻度が高いときには、しばしば入院が必要となり、投薬の効果も乏しいことが多いため、患者家族への精神的ケアが重要である。年齢とともに発作頻度は減少し最終的に寛解する症例が多いが、しばしば発達障害・精神症状を伴い、これが生涯の問題となりうるため、長期的な心理社会的ケアが重要である。

g.食事・栄養

本症患者では摂食・嚥下機能は正常であり、栄養内容についても特別な注意は不要である。

h.予後

発作群発の再発は学童期以降減少し、10歳台で発作は寛解することが多いが、成人期も発作が残存する例もある。一方、3/4の症例で種々の程度の知的障害は認められ、発達・行動異常や精神症状を呈するため、これらは長期的な問題となりうる。運動機能予後は良好である。

2) 診断

①診断基準

本症は責任遺伝子異常により規定された疾患であり、臨床症状による診断基準はないが、女兒でてんかん等の特徴的症状から本症を疑い(A)、PCDH19遺伝子解析により病的変異を同定できれば診断できる(D)。ただし、軽症例ではこのような特徴が不明瞭なことがあり、孤発例の診断はしばしば困難である。

A. 症状

1.女兒(女性)である

男児(男性)でも特徴的な臨床症状があり、PCDH19変異が体細胞モザイクで存在することが証明された場合は本症の可能性がある。

2.乳幼児期にてんかん発作が初発する

乳児期中期から幼児期早期が多いが、海外では5歳時発症例の報告がある。

3.てんかん発作は一旦出現すると群発し、1日～数週間持続する。これを反復することが多い

1回の発作は短い、再発するとほぼ毎回群発する。

4.しばしば発熱や感染症がてんかん発作群発再発の契機となる

特に幼少時には明らかな誘因がないことも多い。

5.発作型は焦点性発作、全身けいれん(強直、強直間代)発作が主体である

焦点性発作は前頭葉や側頭葉が関与する発作が多い。欠神やミオクロニー発作は極めて稀である

6.家族例ではてんかんや知的障害が女性にのみみられ、男性は健常である

孤発例が多いが、遺伝子変異が健常父に由来することが少なくないため、父方家系の調査は必須である。家族例では女性に罹患者が分布するが、上の世代と下の世代の女性が罹患し、その間の男性が健常である場合は特徴的である。

7.知的障害、他の精神神経症状(自閉、多動、強迫症状など)を認める

B. 検査所見

1.血液・生化学的検査所見

てんかん発作を惹起しうる異常や、他疾患を示唆する所見はない

2.頭部CT/MRI

通常は正常である。発作等による二次的変化や、軽微な形成異常を認めることはあるが、症状の原因となりうる異常ではない。

3.生理学的所見

発作間欠期脳波では、しばしば焦点性棘波や鋭波、基礎波・背景活動の徐波化を認める。

C. 鑑別診断

乳幼児期に発作群発や発熱関連発作を呈する以下の疾患を鑑別する。

SCN1A遺伝子異常に伴うてんかん、脳炎・脳症、良性乳児部分てんかん、軽症胃腸炎関連けいれんなどの機会性発作

D. 遺伝学的検査

PCDH19遺伝子解析を行う。病的異常（エクソン1の配列異常、エクソン2～6のトランケーション変異、エクソンや遺伝子レベルの微細欠失）が同定されれば診断が確定する。

②重症度分類 略

3) 治療 治療指針

根本的治療法は知られていない。主にてんかんに対して対症療法を行うが、発作群発はしばしば難治であり有効な薬剤や治療法は確立していない。群発中の発作回数が多い場合はミダゾラムやホスフェニトイン、バルビツール酸等の静注の抗けいれん剤投与が必要となることも少なくない。ミダゾラムなどベンゾジアゼピン系薬剤の有効性が国外でも確認されているが、無効なことも多い。抗てんかん薬の内服は通常必要となるが、発作の出現様式が特徴的で効果判定がしばしば困難である。安易に多剤併用することは避け、計画的に薬物の効果を判定し、治療による副作用を最小限に抑えることが重要である。

4) 鑑別診断

1. SCN1A遺伝子異常に伴うてんかん

主にDravet症候群であるが、正常乳児に発症し発熱関連性の強い難治な発作と、その後知的発達停滞する点から異同が問題となる。しかし、PCDH19関連症候群では発作群発が顕著である一方、各発作時間は短く、遷延性発作や発作重積を呈することは稀である。また、Dravet症候群の特徴である一側性間代発作重積や欠神・ミオクロニー発作、幼児期早期の全般性（多）棘徐波は基本的に認めない。ただし、PCDH19異常でもDravet症候群様の表現型を呈しうるため、臨床的鑑別は困難である。

2. 脳炎・脳症

発熱に伴い発症し、発作群発も遷延して出現することがあるため、脳炎・脳症が鑑別に挙がる例は少なくない。PCDH19関連症候群では発作間の意識レベルが良好で、頭部MRIや、一般髄液所見の異常は通常認めない。

3. その他

乳幼児期に発作群発を呈する疾患として、良性乳児部分てんかんや軽症胃腸炎関連けいれんなどが挙げられるが、通常は発作抑制が容易であり、知能障害もなく、再発頻度も少ないため鑑別は困難ではない。

5) 最近のトピックス

最近本邦の複数の症例で、効果は短期的であるが、コルチコステロイド投与により発作群発が迅速かつ高率に抑制されたことが報告された。これとは無関係であるが、海外の研究で、神経ステロイド産生が本症患者で低下していることが報告され、本症のてんかん原性に関与している可能性が示唆されている。これをうけ海外では現在、本症患者に対して合成神経ステロイド剤であるガナキサロンの臨床試験が開始される段階にある。これらの報告に関しては今後のさらなる検討を要するが、本症の病態解明や有効な治療法の確立へ向けた取り組みとして重要である。

6) 本疾患の関連資料・リンク

PCDH19 allianceのホームページ（英語） <https://www.pcdh19info.org/pcdh19-epilepsy.html>

片側巨脳症

1) 概要

a. 定義

片側巨脳症は、先天的に一側の大脳半球が形成異常により巨大化した状態で、難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。基礎疾患のない孤発性 (isolated form) と神経皮膚症候群を基礎疾患とする症候性 (syndromic form) に分類される。

b. 疫学

稀なため正確な患者数は把握されていない。全国で数十人～数百人程度と推測される。

c.病因・病態

一側の脳が著しい形成異常の為に巨大化することで生ずるが、その原因は不明。脳の形成過程で生じた遺伝子異常や脳損傷に起因するのではないかとの推測もある。病理学的には、大脳皮質の高度の皮質形成異常、白質の髄鞘早期増生、異所性神経細胞、グリオシスを認め、神経細胞系およびグリア細胞系の両系統の分化・遊走・成熟異常と考えられている。症候性では、結節性硬化症、伊藤白斑、線状皮脂腺母斑症、Proteus症候群などの神経皮膚症候群が基礎疾患として知られている。しかし家族発生例は一卵性双生児を除きほとんど知られていない。孤発例では基本的に遺伝的素因はないとされている。

d.症状

難治てんかん、精神運動発達遅滞、不全片麻痺の三主徴を呈する。胎児期から出生時まで大頭を指摘されていることもある。てんかんの発症時期は、新生児期から乳幼児期が大半で、強直発作やシリーズ形成性スパズムを呈し、脳波上の特徴から大田原症候群やウエスト症候群と診断される事が多い。乳幼児期後半以降になると不全片麻痺や精神運動発達遅滞が指摘されるようになる。多くの場合てんかん発作の頻発によりてんかん性脳症を呈し、発達の停滞と退行を来し、重度の発達障害に至る。

e.治療

種々の抗てんかん薬でてんかん発作の抑制を試みるが治療抵抗性の場合が多い。てんかん発作が抑制されない場合は、早期に外科治療（半球離断術）を行うことで、約6割の症例で発作消失が期待できる。

f.ケア

難治性てんかん、重度の発達障害、片麻痺にたいするケアを必要とする。

g.予後

発作が抑制されない場合は重度の精神運動発達障害に至る。一方、乳児期早期の半球離断術により、発作の消失と発達の改善を見込める場合がある。

2) 診断

①診断基準

症状（難治のてんかん発作、不全片麻痺、精神発達遅滞）のいずれかおよび脳波所見（患側に焦点性突発性異常波）にて本疾患を疑い、頭部画像所見にて患側大脳半球が全体的あるいは部分的（二葉以上）に巨大化していることを確認して診断する

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

乳幼児期においては、頻発するてんかん発作に対する集中的抗てんかん薬治療を要する。また発作が抑制されず全般性脳波異常が持続するてんかん性脳症を呈する場合は、可及的早期の外科治療（半球離断術等）の適応を検討する。年長児においてはてんかん発作、発達障害、片麻痺に対する保存的治療が主となるが、時に発作の増悪と発達の停滞あるいは後退をみる場合があり、外科治療（半球離断術等）の対象となる事もある。

4) 鑑別診断

新生児期・乳児期に発症した場合、強直発作やシリーズ形成性スパズムを呈し脳波上の特徴から大田原症候群やウエスト症候群と診断される事が多い。MRIによる診断が必須である。

5) 最近のトピックス

病因に関連し、2012年にmTORシグナル経路のP13K・AKT3・MTOR遺伝子のいずれかの変異が本症弧発例の病変部脳組織に見いだされた。血液細胞からは同じ変異は見いだされておらず、申請のモザイク変異であることが確認された。

6) 本疾患の関連資料・リンク

佐々木政行：片側巨脳症、（大槻泰介他、編）稀少難治てんかん診療マニュアルー疾患の特徴と診断のポイント、診断と治療社、2013、pp62-64

佐々木政行、他：アンケートによる片側巨脳症全国調査、脳と発達、32巻3号：255-260、2000Honda R, et al.:Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy. Epilepsy Behav 29(1):30-35, 2013 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23933627>

Lee JH et al. De novo somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly. Nat Genet 24;44(8):941-945, 2012

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20JH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22729223

Hemimegalencephaly. National Organization for Rare Disorders.

<https://rarediseases.org/rare-diseases/hemimegalencephaly>

片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

1) 概要

a.定義

発熱に伴って片側、もしくは片側優位の全身性痙攣を発症し、それに引き続き同側片麻痺を呈する急性疾患を片側痙攣・片麻痺症候群、Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome (HH症候群)と呼称している。片側痙攣・片麻痺症候群は6か月から4歳の生来健康な乳幼児に発症し、急性脳症の範疇と考えられ、急性小児片麻痺 (Acute infantile hemiplegia, またはAcute hemiplegia in childhood)とも呼ばれている。この片側痙攣・片麻痺症候群の中で、急性期以後にてんかんを発症する症候群が片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群、Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome (HHE症候群)であり、1959年にGastaut Hが定義し、150例の臨床所見を報告した。近年、本邦では片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群の前提となる片側痙攣・片麻痺症候群の急性期症状が、急性脳症として画像所見などの分類にのみ関心が集中し、臨床症候学的な片側痙攣・片麻痺症候群としての認識が希薄となりつつある。そのため、その後てんかんを発症しても急性脳炎・脳症後てんかんとしての認識のみとなり、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群という疾患概念の意義が低下している様に見うけられる。しかし、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群の難治例はてんかん外科手術が著効する例があり、単なる急性脳炎・脳症後てんかんとして扱われるのみでは外科治療の可能性が埋没してしまう可能性が大きい。外科治療を想起させる意味においても、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群という疾患概念は重要である。2010年の国際抗てんかん連盟のてんかん症候群分類において、脳波臨床症候群よりも発達の・遺伝学的要因が不明確であるが、臨床治療、特に手術の必要性において意義がある疾患単位として“特定症候群”の一つに片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群が位置づけられていることは、この観点からも大変意義が大きい。

b.疫学

日本においても、諸外国においても近年の疫学調査はなく罹患率は報告されていない。1978年にジュネーブで発生した片側痙攣・片麻痺症候群の数は小児1万人あたり1.6人で、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群の発症はこれよりさらに少ないと考えられる。また、同じジュネーブにおける1967年の調査では小児1万人あたり7.8人の発生率であったことから、1970年前後の10年間で発生率が顕著に減少している。この発生率の減少は、誘因となる発熱・感染症の予防、熱性けいれんの予防とともにベンゾジアゼピン系薬剤の普及に伴うてんかん重積状態の治療改善によると推定されている。

c.病因・病態

片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群の病因と病態生理は完全には解明されていない。初期の急性期症状に関して、疫学調査からは良性の熱性けいれんと差がないとされ、複雑型熱性けいれんの重症型とする考えもある。これに対し、本邦においては、初期の急性期症状を発熱の原因ウイルスに関連した急性脳炎・脳症、痙攣重積型脳症、または二相性痙攣と遅発性拡散能低下を呈する急性脳症・acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD)として捉えていることが多い。その後遺症として

片麻痺を残し、その後さらに、傷害を受けた神経細胞の機能異常によりてんかんを発症しているという考えで、てんかんとしては急性脳炎・脳症後てんかんとして捉えられている。近年遺伝子研究の進展から、AESDなどの一部の症例ではDravet症候群、熱性けいれんプラスと同様にナトリウムチャンネルの機能異常をもたらすSCN1A遺伝子変異を有することが明らかになり、急性期症状である発熱時てんかん重積状態との関連で注目されている。他方、家族性片麻痺性片頭痛1型の原因遺伝子であるCACNA1A遺伝子変異が明らかとなる症例も報告され、大脳半球片側性脳障害の発症機序解明の点で関心が寄せられている。いずれにせよ、すべてに共通する病因と病態生理に関しては、いまだに不明な点が多い。おそらく、小児の脳の未熟性に起因する脆弱性と可塑性、ならびにてんかん原性の高さを基盤に、ウイルス感染により引き起こされる高体温状態、異常なサイトカインの反応、遷延性のてんかん性発作波活動、血液脳関門の障害などと、上述の遺伝子変異に伴う脆弱性と増悪の機転などの多彩な要因が複雑に関連している病態が推定されている。

d. 症状

片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群は出現する症状をそのまま順に配列したわかりやすい症候群である。すなわち、周産期歴と発達歴は正常で、発症前に神経学的異常を認めない小児に、急性の(片側)痙攣で発症し、片麻痺を残し、その後てんかんを呈する。好発年齢は6か月から4歳である。初期の主たる急性期症状である痙攣に先行し、非神経系の感染症、発熱を認める。発熱に伴い、頻回の痙攣、またはてんかん重積状態を呈する。痙攣は、片側の場合だけでなく、全身性痙攣で左右差が顕著でないこともあるが、片側優位性を示す場合や、片側が先行したり、遷延したりすることが多い。痙攣は、眼球、頭部の一側性の偏倚、顔面・口角、手指の軽微な律動性間代のみで、その部位が移動することが多い上、意識清明な場合があるため看過されてしまうことがまれではない。看過され、発作が遷延するからこそ片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群にいたる、という観点では複雑型熱性けいれんの重症型と捉えることができる。亜急性期には、痙攣と同側、もしくは痙攣優位側の片麻痺が明らかとなる。片麻痺の程度は様々で、永続的な麻痺を残すことも多いが、詳細な神経学的診察で痙性、反射の左右差を認めるだけの軽度のこともある。そのほか、運動症状としてはジストニア、認知精神症状としては知的障害、精神行動障害を伴うことはまれではなく、半側空間無視(失認)などの高次脳機能障害、優位側半球の障害では失語症を伴うこともある。

急性期以後、片麻痺のほかは無症候の時期を経て、誘因のない発作が発症する。85%の症例は急性期後3年以内に非誘発発作を発症し、てんかんとして片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群を呈する。てんかんの発作型は側頭葉焦点の複雑部分発作や片側間代発作が多く、二次性全般発作を伴うことが多い。複数の発作型を呈するものが75%を占め、二次性両側同期し非定型欠神発作の合併も報告されている。深部電極の検討では、中心溝周辺を中心に前頭葉、頭頂葉を巻き込む比較的広い範囲のてんかん焦点を示すことが多い。中心溝周辺がてんかん焦点を示す症例では驚愕発作、持続性焦点発作を呈することが多い。

e. 治療

急性期治療は、急性脳症と同様である。すなわち、初期の主たる急性期症状である、痙攣、てんかん重積状態に対しては、ベンゾジアゼピン系薬剤を中心とする静注用抗てんかん薬投与を投与する。難治のてんかん重積状態では、全身麻酔を導入し、必要に応じ人工呼吸管理、昇圧剤の持続投与などを含めた支持療法を行う。そのほか、脳圧降下薬、ステロイド、抗ウイルス薬投与などの急性脳症に準じた治療が行われる。片麻痺が明瞭となった亜急性期には、リハビリテーションとして理学療法、作業療法を開始し、その他の合併症として優位側半球障害で言語障害を伴う場合には言語聴覚士によるリハビリテーションなど、障害に応じた選択を考慮する。

慢性期のてんかんに対しては、発作型に応じた抗てんかん薬治療を行う。薬剤抵抗性の場合、大脳半球離断術、脳梁離断術、迷走神経刺激療法を含むてんかん外科的治療を考慮する。また、2-3年間以上発作が抑制できれば、再発の危険性を説明した上で保護者の同意が得られれば減量中止を試みる。片麻痺などの合併障害に対しては、亜急性期からのリハビリテーションを継続し、関節拘縮・変形、下肢長差などの程度に応じ、装具、A型ボツリヌス毒素を含めた内科的治療、整形外科的治療を総合的に行なう。知的障害、精神行動障害に対しては、学校における教育を中心としてその重症度に合わせて対応する。

f. ケア

日常生活におけるケアとしては、てんかんに対するものと同様である。ただし、片麻痺を合併しているため、発作時の転倒リスクは高く、発作型と発作頻度に応じ、ヘッドギアなど転倒による外傷、事故への対策

を判断するがある。また、驚愕などの発作誘因が明らかな場合はそれらを回避、予見した対応を介助者に指導する必要もある。

g.食事・栄養

疾患特異性のある対応はない。難治てんかんとしてケトン食療法が考慮される場合は、その治療指針に従い実施する。

h.予後

病因が多様であり、片麻痺の程度と慢性期のてんかん発作の重症度も極めて多彩である。合併障害の知的障害も、全く認めない場合から重度まで様々で、そのほかの失語症などの合併障害も、障害側、病変局在と程度により異なる。慢性期の主症状であるてんかん発作の発症も、多くは1か月後から4年程度の発症だが、10年以上経て発症する症例もある。発作の程度も様々で、1種類の薬剤で長期に完全抑制される症例から、多剤併用でも連日発作を認め外科治療を必要とする症例まで極めて多彩である。さらに、片麻痺の程度とてんかんとしての重症度も関連は乏しい。急性期から片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群の転帰を推定することは難しく、その前段階の片側痙攣・片麻痺症候群から片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群への発症予測も困難である。

2) 診断

①診断基準

片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群は、急性の片側（優位の）痙攣で発症し、片麻痺を残し、その後てんかンを呈する、国際抗てんかん連盟のてんかん分類における“特定症候群”であり、その診断は継時的に発症する臨床症状によりなされる。

診断基準は下記の通りである。

1. 主要項目

① 発症前の発達には正常で、神経学的異常を認めない。

② 急性期症状として痙攣発作で発症し、その後1週間以上持続する片麻痺を呈する。

（痙攣発作の多くは片側性痙攣だが、全身性痙攣であっても除外されない。また、痙攣発作は長時間遷延することが多いが、その間の意識は正常なことがある。）

③ ②の急性期症状後、1か月以降にてんかん発作を発症する。

（てんかん発作は、複雑部分発作、単純部分発作、片側間代発作、全身強直間代発作、非定型欠神発作等の多彩な発作型を複数認めることがある。）

④ 脳波検査、頭部画像検査で下記1)、2)の何れかの所見を認める。

1) 脳波所見：

急性期には、片麻痺の責任病変側に優位な鋭波を混じる律動的な1.5-3Hz高振幅徐波が持続する。周波数は多様で、波形も多形性に富み、間代性の筋収縮と突発性異常波は同期しない。

慢性期には、局在に応じた棘波、鋭波などのてんかん性異常所見がみられる。

2) 画像所見：

急性期には、CTで責任病変側大脳半球の皮髄境界が不鮮明となり、低吸収を呈し、半球全体が腫大を示す。MRIのT2強調画像、拡散強調画像では病変側大脳半球の高信号を認め、同部の皮質下白質優位にADCが低下し細胞性浮腫を示す。また、脳血流SPECT、MR angiographyでは病変側大脳半球の灌流増加を認める。

慢性期には、病変側大脳半球は萎縮し、一部では層状壊死を示唆する所見を認める。

⑤ 下記にあげられた鑑別疾患のいずれも否定できる。

鑑別疾患

1) 他の器質性脳病変：皮質形成異常、片側巨脳症・片側脳形成異常

2) ラスムッセン症候群

上記の①～⑤全て満たした場合に片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群と診断される。

2. 参考事項

(1) 知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

- (2) 病変側によっては失語症、半側空間無視（失認）、そのほか高次脳機能障害を合併することがある。
- (3) SCN1A、CACNA1Aなどの遺伝子異常を認めることがある。
- (4) 血液・生化学的検査、髄液検査では、本症候群としての特異的所見は認められない。

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

急性期治療は、対症療法としてのてんかん重積状態の治療と急性脳炎・脳症に準じた治療となる。てんかん重積状態の治療としてはミダゾラム、ジアゼパム、フェノバルビタール、ホスフェニトインの静注、ミダゾラム持続静注が行われる。難治であれば、チオペンタール、チアミラールも含め全身麻酔管理を考慮し、それに応じて人工呼吸管理、昇圧剤の持続投与などの支持療法を行う。臨床症状として、痙攣などの運動症状が消失しても、非けいれん性てんかん重積状態として脳波上の発作活動が持続していることが稀ではないため、脳波検査を行い電氣的にも発作が抑制できたことを確認できることが望ましい。その他、急性期には脳圧降下を目的にマンニトール、またはグリセロール、デキサメサゾン、その他、急性脳炎・脳症に準じた治療を行う。さらに、アシクロビルなど発熱の推定原因ウイルスによっては抗ウイルス薬の投与、および消化器・栄養管理なども含めて全身的な支持療法も行う。片麻痺、ならびに病変側によっては失語症などの障害が明らかになれば理学療法をはじめとして、症状に応じたりハビリテーションを導入する。必要に応じ、利き手交換、装具の調整なども含め、退院後の日常生活を広く考慮して、その対応を図る。

慢性期のてんかん発作の治療は、通常のとてんかんと同様に発作型に応じた抗てんかん薬を選択し、内服治療を進めていく。片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群として、特異的に有効である薬剤の報告はない。難治例では、鑑別疾患にもあがるラスムッセン症候群と同様に、保険適応外使用となるが、免疫グロブリン、ステロイド、免疫抑制剤などの様々な免疫修飾療法が試みられている。複数の抗てんかん薬に無効な難治例、特に二次性両側同期発射を認め、非定型欠神発作などを伴う例では、大脳半球離断術をはじめとして、脳梁離断術、迷走神経刺激療法などのてんかん外科手術の適応となる。片麻痺に対しては、リハビリテーションが基本となり、その程度に応じ理学療法と作業療法を継続するとともに、関節拘縮・変形、下肢長差などが見られる場合は、その程度に応じ、装具、A型ボツリヌス毒素を含めた内科的治療、整形外科的治療を総合的に行なう。知的障害、精神行動障害、失語症などのそのほかの障害に対しては、学校における教育を中心として、障害とその重症度に応じ療育指導、生活指導を行う。

4) 鑑別診断

1) 他の器質性脳病変：皮質形成異常、片側巨脳症・片側脳形成異常

・急性脳炎・脳症様の発症様式、特に片麻痺の急性発症、ならびに急性期から亜急性期にかけての頭部画像所見の変化は上記の器質性脳病変によるてんかんで認めることはなく鑑別できる。

2) ラスムッセン症候群

・ラスムッセン症候群の発症年齢は幼児期から学童期が多く、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群の方がより若年発症である。片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群の臨床経過は、初期の急性期症状として片麻痺が出現し、若干の緩解期をおいててんかんが発症する。これに対し、ラスムッセン症候群では痙攣発作の初発から、緩徐に、かつ進行性にてんかん発作が悪化し、持続性部分発作の発症とともに片麻痺が明らかになってくる点で異なっており、鑑別は可能である。さらに、ラスムッセン症候群では、頭部MRIで皮質のみならず白質のT2/FLAIR高信号を認め、罹患側の尾状核頭の変化（T2/FLAIR高信号、または萎縮）も認める点が異なる。

5) 最近のトピックス

最近の研究では、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群の一部の症例において電位依存性ナトリウムチャンネル、Nav1.1をコードするSCN1A遺伝子、および電位依存性カルシウムチャンネル $\alpha 1A$ サブユニット蛋白をコードするCACNA1A遺伝子の異常が報告されている。SCN1A遺伝子はDravet症候群、熱性けいれんブ

ラス (febrile seizure plus, genetic/ generalized epilepsy with febrile seizures plus) の原因遺伝子でもあり、一部の報告では急性脳症と関連性も指摘されており、発熱時の易重積性、てんかん原性との関連性が高く興味深い。CACNA1A遺伝子は家族性片麻痺性片頭痛1型の原因遺伝子と考えられており、半球性脳障害の機序解明において興味深い遺伝子異常である。

6) 本疾患の関連資料・リンク

1) 浜野晋一郎：片側けいれん・片麻痺・てんかん (HHE) 症候群. 稀少難治てんかん診療マニュアル (大槻泰介, 他編), 47-50, 診断と治療社, 2013.

ミオクロニー欠神てんかん

1) 概要

a.定義

ミオクロニー欠神発作を主たる発作としてもつてんかんである。ミオクロニー欠神発作は、両側同期性、左右ほぼ対称性の律動的な3Hz棘徐波複合の脳波に伴い、近位筋優位に上肢を中心とする四肢の律動的なミオクロニー性攣縮と強直性収縮を特徴とする特異な発作である。11ヵ月から12歳 (平均7歳) に発症する、発作頻度は日に数回からしばしば数十回となる。

b.疫学

まれなてんかんであり、罹患率・有病率についての明らかなデータはない。Tassinariらは、Centre Saint-Paul病院を受診した全てんかん患者の0.5-1%がこのてんかんをもってたと報告しているが、全世界の報告例でも100人に満たない。

c.病因・病態

通常は背景疾患をみとめない。しかし、背景疾患として、早産、周産期障害、14番染色体長腕部分トリソミー、12番染色体短腕トリソミー、Angelman症候群、15番染色体逆位重複などの報告もある。原因は不明で、遺伝子異常も明らかではない。

d.症状

さまざまな程度の意識のくもりと律動的な強い筋れん縮 (ミオクローヌス) が、明らかな強直性収縮を伴って、10~60秒間持続する「ミオクロニー欠神発作」が日に数回からしばしば数十回出現する。発作の開始と終了は突然である。自律神経症状を伴うこともある。全般性強直間代発作を合併することがある。

e.治療

抗てんかん薬による薬物療法である。バルプロ酸の単剤使用がまず行われる。効果が不十分な場合には、十分量のバルプロ酸にエトスクシミドを併用することにより発作が抑制されている患者が多い。ラモトリギン、フェノバルビタール、ベンゾジアゼピン、アセタゾラミド、臭化カリウムなども併用での有用性が報告されている。

f.ケア

ほかのてんかんと同じく、規則正しい服薬と規則正しい日常生活をこころがけるよう指導する。経過の中でみられることもある知的障がいや行動面の問題に対して、それぞれの特性に応じた対応を必要とする場合がある。

g.食事・栄養

このてんかんに対してとくに注意すべき点はない。

h.予後

てんかん発作に関しては、Tassinariらの報告によると、37.5%で発作は抑制されている。全般性強直間代発作を伴う場合は、発作抑制の割合が低くなる。背景疾患にもよるが、知的障がいは、発作が抑制されている患者の方が、抑制されていない患者に比し、合併率・重症度ともに低い傾向がある。

2) 診断

①診断基準

A 症状

近位筋優位に上肢を中心とする四肢の律動的なミオクロニー性攣縮と強直性収縮を特徴とする特異なミオクロニー欠神発作をもつ。知的障害を伴う。

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：脳波とポリグラフ

発作間欠期脳波：背景活動は正常。まれに徐波化傾向。全般性棘徐波を認めることが多い。焦点性・多焦点性棘波もある。

発作時脳波：3Hz 両側同期対称性の棘・徐波律動が典型的。ポリグラフでミオクロニーと棘波成分は時間的に一致しており、ミオクロニーと強直性筋収縮に対応する。

4. 病理所見：異常が指摘されたことはない

C 鑑別診断

小児欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、環状20番染色体症候群などを鑑別する

D 遺伝学的検査

背景疾患を評価するためにも、染色体検査を実施する。

<診断カテゴリー>

症状 (A) から本疾病を疑い、発作時の脳波所見 (B3) を認め、鑑別診断 (C) を行い確定する

②重症度分類 略

3) 治療 治療指針

てんかん発作に対して抗てんかん薬を使用する。バルプロ酸のあるいはバルプロ酸とエトスクシミドの併用が効果のある場合が多い。ラモトリギン、フェノバルビタール、ベンゾジアゼピン、アセタゾラムド、臭化カリウムなどの併用の有用性も報告されている。

4) 鑑別診断

1.小児欠神てんかん：定型欠神発作が主たる発作である。定型欠神発作の持続時間は5-10秒とミオクロニー欠神発作に比べ短い。間代性のミオクローヌスを伴うこともあるので間違われ易いが、ミオクロニー欠神発作と比べ軽微なれん縮である。治療反応性も良い。

2.若年ミオクロニーてんかん：ミオクロニー欠神てんかんと比べ発症が12-18歳（平均15歳）とやや遅い。欠神発作を伴うこともあるが、発作持続時間は1-4秒と短く意識減損は気づかれない。

5) 本疾患の関連資料・リンク

1) 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・青年期でのんかん学－ 第5版 ミオクロニー欠神てんかんおよびミオクローヌスを伴う欠神発作。中山書店、2014、pp307-316

2) 藤原建樹、他：ミオクロニー欠神てんかん。清野昌一、他（編）、てんかん症候群 1998;283-287

3) 池田浩子、他：ミオクロニー欠神てんかんの臨床症状と経過。脳と発達 43: 14-18、2011。

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

1) 概要

a.定義

乳幼児期にミオクロニー発作、失立発作、脱力発作などの短時間の発作で発症するてんかん群は、その特異な発作型、治療抵抗性で1950年代より世界的に注目されていた。中でも、乳児期に好発するWest症候群 (WS) と幼児期に好発するLennox-Gastaut症候群(LGS)が、最も早く独立したてんかん症候群として確立

された。その後に乳幼児期発症でWSやLGSとは異なった臨床・脳波学的特徴を持つ群も様々な名称で報告された。Harperらは、最も早く小児期ミオクロニーてんかんの存在に注目した。その後、DooseとAicardiは、相次いでミオクロニー発作を主徴とする多数の症例群を異なった角度、つまり前者は臨床遺伝学的、後者は臨床脳波学的観点から検討した。前者は、その後、潜因性ミオクロニー・失立発作てんかん(MAE)として、以下の特徴を持つ独立したてんかん症候群として提唱された；1). 遺伝素因の存在、2). 発症前の発達ほぼ正常、3). 5歳未満の発症、男児>女児、4). 発作型は、ミオクロニー発作、脱力発作、ミオクロニー脱力発作、短時間欠神、全般性強直間代発作(GTCS)、5). 焦点性発作や焦点性脳波発射は稀で、全般性2-3Hz棘徐波と背景脳波に頭頂部優位全般性6-7Hz θ 波の存在、6). 予後不良例では経過中睡眠時に強直発作を合併する。Dooseらは、発作型や脳波の詳細による症候群分類にこだわらず、むしろ遺伝学的要因を重視したため、臨床・脳波学的特徴よりてんかん症候群を分類していた研究者とMAEの独立性に関して長く論争してきた。その後に乳児良性ミオクロニーてんかん(BME)、乳児重症ミオクロニーてんかん(SME、最近ではDravet症候群と呼ばれる)が独立したてんかん症候群として認知されたが、Dooseの提唱したMAEはBMEやSMEも包括した広い概念と考えられた。その後にKaminskaらは、72例の2発作型以上を持つ正常発達小児例において多重対応分析を施行し、統計学的にMAE予後良好例、MAE不良例、潜因性LGSの3臨床脳波てんかん群に分類可能であることを証明した。またOguniらは、MAEにおける失立転倒の本体がLGSと異なり全般性棘徐波複合に伴うミオクロニー屈曲発作とミオクロニー脱力発作であることを報告し、その特異な臨床経過と合わせてその独立性を強調した。そして2010年の国際てんかん症候群分類案では、MAEはミオクロニー脱力発作てんかんと命名された。

b.疫学

ミオクロニー脱力発作てんかんは稀なてんかんで、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0.08%を占め、本邦では少なくとも約100人以上の患者がいると推測される。

c.病因・病態

てんかんの家族歴が14-32%に認められ、また家族脳波研究でも多因子遺伝が想定されている。その結果、本症は、遺伝素因を背景に大脳皮質神経細胞の興奮性を生ずるひとつの独立したてんかん型であり、多少の臨床神経生理学的差異は存在するかもしれないが、生物学的な表現型の違い、あるいは多因子による修飾に基づく表面的な差異であるとしている。現在、特発性てんかんに対する遺伝子研究が盛んに行われているが、実際に本症とSCN1A, SCN1B, GABRG2遺伝子との関連が示唆されたこともあったが、その後の研究では非常に稀であるとされている。また最近、ミオクロニー失立てんかんの約5%にグルコース輸送体1欠損症候群の原因遺伝子であるSLC2A1遺伝子変異を認めたという報告がある。

d.症状

1).発作型

ミオクロニー脱力発作てんかんの主徴を成すミオクロニー脱力発作は、発作時ポリグラフ研究でミオクロニー屈曲発作、ミオクロニー脱力発作、脱力発作に3分類される。ミオクロニー屈曲発作では、一瞬の軀幹の前方屈曲、特に腰部で屈曲し、勢いよく前方に放り投げられるように転倒し、一方、ミオクロニー脱力発作、脱力発作では、文字通り、全身あるいは立位を維持する姿勢制御筋の突然の脱力により、患者が転倒する発作である。通常、発作時脳波では全般性(多)棘徐波複合に一致し、立位では、一瞬、尻持ちをつき、すぐに立ち上る。

合併発作型として、欠神発作、小型発作重積症、GTCS、軸性強直発作などを合併するとされる。欠神発作は、定型欠神発作より短く5-10秒程度とされる。小型発作重積症は数時間から数日間持続し、意識減損とともに四肢や顔面の分節性ミオクローヌスや小さい脱力発作を混じるとされ、覚醒直後から生じやすい。GTCSは、2/3の症例で初発発作であり、その後も持続する。予後不良群では臨床経過の後半に睡眠時の軸性強直発作が出現するとされる。

2).脳波学的特徴

a. 発作間歇期脳波：安静覚醒時の基礎波では、頭頂部優位の4-7Hz θ 波の存在が特徴的とされる。発作波としては、全般性2-3Hz棘徐波複合が主体であり、焦点性てんかん波は稀である。転倒発作が頻回になる時期では覚醒時背景脳波の全般性徐波化は顕著であり、頻回の全般性1-2Hz棘徐波の存在も合わせて、てんかん性脳症の診断に相応しい脳波像をとる。光過敏性はほぼ認められない。

b. 発作時脳波：ミオクロニー脱力発作に一致して高振幅1-2Hz全般性棘徐波、多棘徐波を認める。小型発作重積症に一致して全般性2-3Hz棘徐波の連続や、不規則性全般性徐波、棘徐波が認められる。

e.治療

抗てんかん薬としてバルプロ酸（VPA）とエトスクシミド（ESM）の併用、ラモトリギンの併用などが推奨されている。我々の後方視的研究結果では、最も有効率が高い順にケトン食、ACTH、ESM、クロナゼパム、VPAであった。ルイフィナマイドも試みる価値がある。

f.ケア

失立転倒発作が続く場合には保護帽の装着や外傷に気を付ける。

g.食事・栄養

年齢相当の食事栄養でよいが、ケトン食治療継続中の患者では外食に気を付ける。

h.予後

長期臨床経過の分析では、発症から1-2年が最も発作が頻回であり、また治療抵抗性である。ただし、ミオクロニー脱力発作自体は、治療抵抗性ではあるが90%近くは1-3年以内に消失し、むしろ睡眠時のGTCSや軸性強直発作が残存する傾向がある。最終的に約50-80%の症例で軽快する。

2) 診断

①診断基準

発達正常な幼児が、突然、GTCSで発症し、その後、数か月以内にミオクロニー脱力発作を毎日繰り返し、脳画像検査や代謝異常検査は異常なく、上記の様な脳波所見を呈する場合に本症と診断する。治療に対する反応や発作予後より、大きく下記の2群に分類されている。

- 1). 予後良好型：当初は治療抵抗性であるが、その多くは2-3年の経過で軽快する。ミオクロニー脱力発作が主体である。時に睡眠時のGTCSが残存するが、経過とともに消失する。経過中、治療の変更なしに突然、すべての発作が消失する場合もある（自然軽快）。
- 2). 予後不良型：発症早期よりミオクロニー脱力発作のみならず欠伸発作、小型運動発作重積症、GTCSを繰り返し、経過中に睡眠時の軸性強直発作も出現する。発作予後、知的予後は不良である。てんかんの家族歴、小型運動発作の存在は予後不良型の危険因子と考えられている。

②重症度分類

本症の重症度分類はないが、前述のように予後良好型と不良型に大別されてきており後者の場合にはてんかん性脳症が持続する。

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ケトン食治療、ACTH治療を考慮する。

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。

寛解期：抗てんかん薬を継続する。

増悪期：抗てんかん薬の調整を行う。ミオクロニー脱力発作による外傷事故の危険がある場合には保護帽着用。

4) 鑑別診断（表2）

ミオクロニー脱力発作てんかんの鑑別：非定型良性小児部分てんかん、ミオクロニー脱力発作てんかん、Lennox-Gastaut症候群、潜因性LGS、乳児（良性）ミオクロニーてんかん、非定型良性小児部分てんかん、Dravet症候群

5) 最近のトピックス

原因不明であった一部症例にSCN1A、SLC2A1、SLA6などの遺伝子変異が発見されてきている。最近の脳波・機能MRI同時記録による研究では、全般性棘徐波複合関連BOLD変化を本症患者で検討すると特発性全般てんかん患者と同様に視床、皮質の一部、尾状核、小脳、脳幹にネットワークが推測され、それ以外にも被殻と前運動野、補促運動領野の関与が証明されている。

6) 本病名の関連資料・リンク

○診断基準

小国 弘量. Doose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: 15-17

○診療ガイドライン

小国 弘量. 【神経症候群 VI (第2版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 ミオクロニー (失立) 脱力発作てんかん. 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 122-125.

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

1) 概要

a. 定義

けいれん発症までの発達が正常な生後6ヶ月未満 (ほとんど3ヶ月以内) の児におこるてんかん性脳症で、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動して多様な焦点性運動発作を示し、後に多焦点性の発作がほぼ連続するようになる。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、瞬目、上下肢や顔面・口唇・口角・眼球の間代や部分強直、咀嚼、無呼吸、顔面紅潮、流涎、あるいは二次性全般化強直間代発作など多様に変化する。初期には無呼吸、チアノーゼ、顔面紅潮が目立つことがあるが、スパズムやミオクロヌスを示すことはほぼない。既存の抗てんかん薬やステロイド、ビタミン剤、ケトン食などは無効で、臭化カリウムが最も有効である。それでも発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、ほとんどが寝たきりの重度の精神運動発達遅滞となる。

b. 疫学

極めてまれであり、英国の全国調査では2年間に14例が認められ、年間発症率は出生100万対2.6-5.5、有病率は小児の100万対1.1という報告がある。わが国では、1997年～2014年までに、論文・学会・地方会・研究会で37例が報告されている。男女差はない。

c. 病因・病態

かつては原因不明とされたが、最近2-3年で遺伝子異常が次々に発見され、現在では、KCNT1、SCN1A、PLCB1、SCN2A、SCN8A、TBC1D24、SLC25A22、SLC12A5、QARSという9種類の遺伝子異常が見つかった。この中で最も頻度が高いのはKCNT1である。KCNT1、SCN1A、SCN2A、PLCB1、SCN8Aはde novoの変異で、孤発例のみである。TBC1D24、SLC25A22、SLC12A5、QARSは同胞例で見つかり、常染色体劣性遺伝とされている。この4つの遺伝子異常は、いずれも蛋白に対してloss-of-functionをもたらす。現在のところ、同胞例はわが国の1家系を含めて6家系12名が報告されており、同胞例で多いのはSLC12A5で、3家系6名で見つかった。

頭部MRIでは初期には異常はなく、進行すれば脳萎縮を示すことがある。

d. 症状

生後6ヶ月未満とされているが、2014年までに発表されたわが国の37例では、1ヶ月以内の新生児期に19例が発症、英国の14例でも6例が1ヶ月以内発症であり、これまで言われているよりも早期発症が多く、新生児けいれんの鑑別に入れるべき疾患である。

初発症状は、四肢の小刻みな震え、四肢の部分的な間代や強直、強直間代、眼瞼のぴくつきや眼球の間代、眼球・頭部の偏位、口角間代、脱力などの運動症状と、動作停止、意識減損・消失、無呼吸、チアノーゼ・顔面蒼白、顔面紅潮、流涎であり、後には二次性全般化強直間代発作も示すが、ほとんどは初期から複数の発作を示す。発作焦点部位の移動に伴い半数の例では二次性全般化を示す。初期には無呼吸、チアノーゼ、顔面紅潮などが目立つことがあり、特に無呼吸発作は初期には半数で、経過中には3/4で認められる。スパズムやミオクロヌスを示すことは初期にはなく、経過中もまれである。

発作は初期には多くはないが、その後極めて頻発し、多彩な部分発作を示すようになる。ほぼ連続するくらい頻発する発作は1ヵ月～1歳ころまで続き、精神運動退行、小頭症、筋緊張低下が起ってくる。その後は、発作は比較的頻発しなくなるとされるが、症例による。

外国の報告ではけいれん重積で初発することはなく、経過中もまれであるが、わが国の例ではけいれん重積がほとんどの例で認められ、ほとんどが群発型で、けいれん重積で初発する場合も多い。

e.治療

極めて難治で、通常の抗てんかん薬やビタミン剤（ビタミンB6など）は無効であり、vigabatrin、carbamazepineは痙攣を悪化させることがある。ステロイド（ACTH）、ケトン食も無効である。臭化カリウムがもっとも有効である（3）の治療で詳述）。

f.ケア

極めて例外的に歩行可能な例もあるが、ほとんどは寝たきりで、多くは重症心身障害児となり、経管栄養も少なくないので、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と療育が重要である。

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

発症前は正常発達だが、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、ほとんどは寝たきりの重度精神運動発達遅滞となり、報告時点で欧米では25%（大部分は1歳未満）、わが国では約10%が死亡している。けいれんは極めて難治であり、発症から数ヶ月以内に認知機能や有目的運動を失い、寝たきりとなり、後天性に小頭症と筋緊張低下を示す。発作予後、発達予後共に比較的軽症例も報告されているが、この報告は本症の診断で最も決定的な発作時の脳波の遊走が示されておらず、診断には疑問が残る。

2) 診断

発症までの発達が正常な生後6ヶ月未満の児に複数の部分発作が起り、難治で頻発し、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部位に移動して多様な焦点性運動発作を示すことを確認することが必須であり、発作時脳波が不可欠である。

①診断基準

発作中に発作が変化する部分運動発作を示すことが手がかりであり、脳波焦点が移動することを示すことが決定的である。

当初の診断基準は、

- ①生後6ヶ月以前に発症
- ②けいれん発症前の発達は正常
- ③部分発作（多くは運動発作）で起始し多焦点を巻き込みほぼ持続する発作
- ④通常の抗てんかん薬に難治
- ⑤原因不明

⑥重度の精神運動発達遅滞を残す

であったが、⑤はこの3年間に遺伝子異常が見つかりつつあるので外れ、⑥は予後で稀に軽症例もあるので、初期診断時には入れなくてよい。

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。極めて例外的に歩行可能な例がある。

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、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ことを確認する。

3) 治療 治療指針

極めて難治で、通常の抗てんかん薬やビタミン剤（ビタミンB6など）は無効であり、vigabatrin、carbamazepineは痙攣を悪化させることがある。ステロイド（ACTH）、ケトン食も無効である。国内の報告では臭化カリウムがもっとも有効であり、海外からも有効例が報告されている。Stiripentol、levetiracetam、rufinamide、vigabatrinのいずれかと既存の抗てんかん薬との併用、ACTH、prednisolone、ケトン食の併用で有効例がそれぞれ1-2例ずつ報告されているが、いずれも効果は一時的、部分的に過ぎない。この病気でもっとも多いKCNT1遺伝子の異常に対し、KCNT1の部分的な拮抗薬である抗不整脈薬quinidineを用いたKCNT1の異常に対する標的療法により、けいれんが著明に減少し、発達が改善したという報告が1例あり、原因遺伝子による障害に対する治療の可能性が示唆されている。

わが国では脳梁離断が1例、迷走神経刺激（VNS）が2例行われているが無効であった。

けいれん重積に関しては外国では記載がほとんどなく、治療の記載もないが、わが国の例では群発型のけいれん重積がほとんどの例で認められ、けいれん重積ではじまる場合も多く見られる。わが国ではいずれもdiazepam静注、midazolam持続静注、lidocaine持続静注、phenobarbital静注、phenytoin静注では止まらないか離脱できず、多くは呼吸器を装着しbarbiturate comaを行っている。phenytoin静注、IVIG、ステロイドパルス療法の併用、lidocaine 持続静注とphenytoin静注の併用で離脱できた例が1例ずつあった。臭化カリウムと非経静脈の高濃度phenobarbitalにより群発型けいれん重積を脱している例もある。

4) 鑑別診断

新生児期～乳児期早期発症で、本症に類似した多焦点性の多様な部分発作を示すことはMPSI以外の疾患でも認められるが、1つの発作中に発作症状と脳波焦点の両方が移動しないことと他の検査で異常があることで本症とは鑑別される。

①新生児期のけいれん：多様な発作と多焦点性発作波は、感染、代謝異常症、低酸素性虚血性脳症などの脳障害で起るが、頻発する発作は急性期に限られ、発作中に発作症状と脳波焦点の両方が移動することはなく、また感染、低酸素性虚血性脳症では頭部MRIで異常がある。

②急性脳炎・脳症：病歴や髄液検査等で異常があり、頭部MRIでも異常がある。

③pyridoxine、pyridoxine phosphate依存症：生直後から多焦点性発作を示すが、脳波モニター下にpyridoxineを静注すれば発作も脳波も改善する。発作中に脳波が離れたところに移動することはない。

④Alpers病：難治なミオクロニー発作の存在と進行性の肝機能がある。

⑤乳児の良性部分てんかん、家族性または非家族性良性新生児けいれん、家族性良性乳児けいれん：けいれん発症前は正常発達、原因不明、発症時期、発作の群発傾向、発作症状、初期の間歇期脳波所見（発作波がない）、などの特徴が重なるが、発作波の頻発や移動はなく、発作持続期間は短く、発作予後・発達予後ともに極めて良好である。

⑥早期ミオクロニー脳症（EME）：多様な部分発作を示すが、初期には不規則で部分的なミオクローヌス（erratic myoclonus）がめだち、脳波はsuppression-burstパターンを示し、一つの発作中に発作焦点が離れた部位に移動することはない。

診断と鑑別診断のための検査

a) 脳波

発作時に発作波が離れた部位に移動することを示すことが決定的に重要である。

・発作間歇期：初期にはてんかん性発作波はまれで、初期は背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性てんかん性発作波を示す。経過中、まれにmodified hypsarrhythmiaやsuppression burstを示す。

・発作時：1回の発作中に律動性の鋭波（一見、尖ったθ波ないしα波様）がある部位から起り、他側大脳半球や同側の離れた部位に移動する。徐々に移動してゆく場合と、突然他の部位に跳ぶ場合とがある。脳波上、連続する発作は一部重なり、一つの発作が終わる前に次の発作が始まる

b) その他の検査

①頭部MRI：発症時には異常がなく、多焦点性部分発作の原因となる病変はない。進行すると脳萎縮を示し、時に髄鞘化遅延を示す。

②生化学・代謝異常検査：異常はない。