

資料7

対象疾患の診断基準等

当班が作成した指定難病の疾病概要は難病情報センターで公表されているため、ここでは省略し、最新の診断基準についてのみ記載する。ただし、指定難病以外の疾患については疾病概要も記載する。

(1) 早期ミオクロニー脳症（指定難病 147）

< 診断基準 >

Definite を対象とする。

A．症状

- 1．不規則で部分的なミオクローヌス (erratic myoclonus) が睡眠時・覚醒時ともに見られる。
- 2．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がみられる。
- 3．最重度の精神運動発達遅滞を残す。

B．検査所見

- 1．血液・生化学・尿検査：特異的所見はないが、血液・尿のアミノ酸、尿有機酸、血液および髄液の乳酸・ピルビン酸の検査を行う。
- 2．画像検査：初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す。脳形成異常がみられることもある。
- 3．生理学的検査：脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、サプレッション・バーストパターンを示す（睡眠時に目立ち、覚醒時には目立たないこともある）。

C．鑑別診断

新生児期の種々の脳症、大田原症候群を鑑別する。

D．遺伝学的検査

一定した遺伝子変異は知られていない。

E．診断のカテゴリー

Definite：生後1か月未満（まれに3か月以内）の児にA 1、2がみられ、B 3が確認されれば診断は確定する。

(2) 大田原症候群（指定難病 146）

< 診断基準 >

Definite を対象とする。

A．症状

生後3か月以内、とくに新生児期に発症するてんかん性スパズム。部分発作を合併することもある。

B．検査所見

脳波所見：発作間欠時に覚醒時と睡眠時で持続するサプレッション・バーストパターン

C．鑑別診断

早期ミオクロニー脳症、ウエスト症候群を鑑別する。

D．遺伝学的検査

STXBP1, *ARX* などの遺伝子の変異（ただし遺伝子変異を認めない症例は多い）

E．診断のカテゴリー

Definite：A + B を満たし C の鑑別すべき疾患を除外するもの

Possible：A あるいは B

(3) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（指定難病 148）

<診断基準>

Definite を対象とする。

A．症状

- 1．発作中に発作焦点部位が移動する部分発作（多くは運動発作）。
- 2．しばしば無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を伴う。
- 3．発作は群発ないしシリーズをなして頻発する。
- 4．発症前の発達は正常であるが、重度の精神運動発達遅滞を残す。

B．検査所見

- 1．血液・生化学的検査：特異的所見なし。
- 2．画像検査：初期には異常なく、病変はない。進行すると脳萎縮を示す。
- 3．生理学的検査：初期にはてんかん性波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波が出現する。発作中には脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動し、一つの発作時発射が終わる前に次の発作時発射がはじまる。

C．鑑別診断

鑑別する疾患は、新生児期のけいれん、急性脳炎・脳症、ピリドキシン依存症、ピリドキシンリン酸依存症、アルパース（Alpers）病、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、早期ミオクロニー脳症。

D．遺伝学的検査

KCNT1, *SCN1A*, *PLCB1*, *SCN8A*, *TBC1D24*, *SLC25A22* の変異。

E．診断のカテゴリー

Definite：発達が正常な生後 6 か月未満の児に A 1 がみられ、B 3 が確認されれば診断は確定する。

(4) ウエスト症候群（指定難病 145）

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A．症状

- 1．発症年齢は生後 2 歳未満（多くは 3 ~ 11 か月）。

2. シリーズ形成しやすい、覚醒直後に好発するてんかん性スパズム (ES): 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) がある。

3. 精神運動発達の停滞ないし退行: ES の発症と前後してみられる。

B. 検査所見

1. 生理学的検査: 発作間欠期脳波所見でヒプスアリスミアがみられる。

C. 鑑別診断

乳児ミオクロニーてんかん、身震い発作、習慣性行動を鑑別する。

D. 診断のカテゴリー

Definite: A の 3 項目 + B を満たすもの

Probable: A の 3 項目のうち 2 項目 + B を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A の 1、2 のみ満たすもの

(5) ドラベ症候群 (指定難病 140)

< 診断基準 >

Definite (確定診断例) を対象とする。

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. 発熱や入浴による誘発。
4. 光や図形に対する過敏性の存在。
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。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

複雑型熱性けいれん、全般てんかん熱性発作プラス、焦点性てんかん、乳児良性ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、PCDH19 関連症候群。

D. 遺伝学的検査

SCN1A 遺伝子の検索をすすめる（ヘテロ変異を 75%に、微小欠失を数%に認める）。陰性の場合、さらに SCN1B、SCN2A、GABRG2 遺伝子も検索する。

<診断のカテゴリー>

1歳未満でA 1を発症し、A 2～5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Definite（確定診断）とする。ただし、1歳未満でA 1を発症し、A 2～5の特徴を2つ以上有し、かつ B 3～5のうち1つ以上を有する場合は、遺伝子検査が陰性でもDefinite（確定診断）とする。

(7) ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（指定難病 143）

<診断基準>

A．症状

1. 発症までの発達が正常
2. 2～5歳発症のミオクロニー脱力発作
3. 全般性強直間代発作、非定型欠神発作の合併
4. 20～50%で経過中に強直発作を合併

B．検査所見

1. 画像検査所見：正常
2. 生理学的所見：発作間欠期脳波所見
焦点性脳波発射は希で、全般性2～3Hz棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動6～7Hz波の存在が特徴。

C．鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

乳児ミオクロニーてんかん、非定型良性小児部分てんかん、潜因性レノックス・ガストー症候群

<診断のカテゴリー>

症状A 1、2およびB 2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

(8) ミオクロニー欠神てんかん（指定難病 142）

<診断基準>

A．症状

両側同期性、左右対称性の律動的な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：背景活動は正常だが、まれに徐波化傾向を認める。全般性棘徐波がみられることもあるが、焦点性・多焦点性棘波もあり。

発作時脳波：3Hzの両側同期対称性の棘・徐波律動が典型的。ポリグラフではミオクロニーと棘波成分は時間的に一致しており、ミオクロニーは強直性筋収縮を伴う。

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。

<診断のカテゴリー>

A. 症状から本疾病を疑い、B 3発作時の脳波所見、およびCの鑑別を行い確定する。

(9) レノックス・ガストー症候群（指定難病144）

<診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

A. 症状

1. 発症時期は小児期（主に8歳未満で、3～5歳が最多）
2. 複数のてんかん発作型を有すること。
3. 精神発達遅滞を合併する。

B. 発作症状（全般発作であり、部分発作と混同しない）

1. 強直発作を有すること。
2. 非定型欠神発作を有すること、または有していたこと。
3. 脱力発作を有すること、または有していたこと。

C. 検査所見

1. 脳波 睡眠中の速律動（全般性・両側対称性の10～20Hzの速波律動）と、全般性遅棘徐波（2～2.5Hzの棘徐波・鋭徐波）を認める。
2. 血液・生化学的検査所見・画像検査所見・病理所見は、特異的なものはない。

D. 鑑別診断

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、非定型良性部分てんかん、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ドラベ症候群を鑑別する。

E. 遺伝学的検査

遺伝学的検査に特異的なものはない。

F. 診断のカテゴリー

Definite：Aの3項目＋Bの3項目＋Cの1を満たすもの。

Probable : Aの3項目 + Bのうち2項目以上 + Cの1項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外した
もの。

Possible : Aの3項目 + Bのうち1項目以上 + Cの1項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外した
もの。

(10) 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 (指定難病 154)

<診断基準>

A. 症状

1. 焦点性発作
2. 片側または両側性の間代発作、強直間代発作
3. 非定型欠神発作
4. 脱力発作
5. 陰性ミオクローヌス
6. 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) がみられる。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査: 特異的な所見なし
2. 画像検査: MRI にて多様な病変がみられることあり
3. 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の棘徐波の割合 (棘徐波の出現持続時間 / non-REM 睡眠時間) が高い (50%以上)
4. 病理検査: 特異的な所見なし
5. 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 (BCECT)、レノックス・ガストー症候群を鑑別する。

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。SRPX2、ELP4、GRIN2A が関連するとの報告がある。

E. 診断のカテゴリー

小児期の患者でA. 症状のうち1項目以上あれば診断を疑い、B. 検査所見3、5の双方を満たす場合に確定する。

(11) ランドウ・クレフナー症候群 (指定難病 155)

<診断基準>

A．症状

- 1．発症前の発達は正常。
- 2．聴覚失認、語聾などの聴覚言語障害が思春期まで（概ね2～10歳）に発症。
- 3．言語能力の退行（感覚失語、時に全失語にいたる）、一部の症例では一過性の改善を示すこともある。
- 4．てんかん発作の合併は70～80%で、発作頻度は少ない。多くは焦点性発作を呈する。
- 5．認知障害、行動障害を伴うこともある。

B．検査所見

- 1．脳波検査では棘波、棘徐波を、両側性、全般性に認める。焦点性異常の側性は一定せず、多焦点を呈することが多く、局在は側頭葉が高頻度である。徐波睡眠期はてんかん性発射の頻度が増し、両側性棘徐波が持続して、徐波睡眠期の85%以上を占めることもある。
- 2．頭部画像検査では視察的評価における形態的な異常を認めないが、機能検査により非対称性、側頭葉の異常が認められることがある。
- 3．神経心理検査で聴覚失認、言語障害を認める。

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、側頭葉てんかんを鑑別する。非てんかん性疾患としては、末梢性難聴、心理的要因、脳血管障害後遺症などによる失語症、自閉症などと鑑別する必要がある。

D．診断のカテゴリー

発達が正常な児童にA．症状2、3を認め、B．検査所見1で確定する。

(12) 進行性ミオクローヌステんかん（指定難病309）

1．概要

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病（Unverricht-Lundborg病：ULD）、ラフォラ病（Lafora病）および良性成人型家族性ミオクローヌステんかん（benign adult familial myoclonus epilepsy：BAFME）は、進行性ミオクローヌステんかん（progressive myoclonus epilepsy：PME）を呈し、難治に経過する。PMEは、不随意運動としてのミオクローヌス、てんかん発作としてのミオクローニー発作および全般強直間代発作、小脳症状、認知機能障害を4徴として進行性の経過を呈する遺伝性疾患群の総称であり、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症などの脊髄小脳変性症、MELASやMERRFなどのミトコンドリア病、神経セロイドリポフスチン症などのライソゾーム病なども含むが、ここでは、小児期から思春期に発症して成人以降も罹病期間が長いPMEの中核疾患であるウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病、さらに、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんを扱う。

良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは、日本で多い進行性ミオクローヌステんかんで、成人以降に発症して、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。前者の特徴から「良性」の名称が使用されていたが、最近の研究からは進行性で、高齢となり特に症状が悪化し日常生活動作（Activities of Daily Living：ADL）が低下することが明らかになっている。

2．原因

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病は常染色体劣性遺伝を呈し、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは浸透率の高い常染色体優性遺伝を呈する。後者は次世代の発症年齢の若年化も近年報告されている。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は 21q に存在するシスタチン B (CSTB) の遺伝子変異 (EPM1) によるものが大多数である。ラフォラ病は、約 90% の患者で EPM2A (タンパク質は laforin) と EPM2B (タンパク質は malin) の変異が見出されるが、第 3 の原因遺伝子の存在も推定されている。良性成人型家族性ミオクローヌステんかんでは、家系内の連鎖解析で 8 番染色体長腕に異常を認めるが、原因遺伝子は不明である。

3．症状

発症は、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は 6～15 歳、ラフォラ病は 7～18 歳頃、そして良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは、成人以降に発症する。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病は前述の 4 徴に加え、進行性かつ難治に経過すれば診断にそれほど難渋しない。しかし時に若年ミオクロニーてんかん (juvenile myoclonic epilepsy : JME) などとの鑑別が困難な場合がある。ミオクローヌスが悪化すると、摂食や飲水、日常動作が困難になる。一方、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは 不随意運動としての振戦様ミオクローヌス、 てんかん発作としてのミオクロニー発作および全般強直間代発作の 2 徴が主体で、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。

4．治療法

原因に対する根治療法は無く、てんかん発作やミオクローヌスに対する各種抗てんかん薬 (バルプロ酸、クロナゼパム、フェノバルビタール、ゾニサミドなど) 抗ミオクローヌス薬 (ピラセタム) による対症療法が主となる。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病ではフェニトインは小脳症状を悪化させ、特にウンフェルリヒト・ルンドボルグ病では統計的には生命予後を悪化させるという北欧の報告があるものの、痙攣発作の重積時には急性期のみ一時的に使用する場合もある。しかし長期的な使用は推奨されない。また 3 疾患ともにカルバマゼピンは時にミオクロニー発作を悪化させるという報告もある。最近、ピラセタムと同じアニラセタム系に属するレベチラセタムが皮質ミオクローヌスの抑制効果が高いことが示されている。

5．予後

進行の程度は様々であるが、最近、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の一部は進行が比較的遅く、近年の治療法の改善により、発病後数十年生存することが指摘された。ラフォラ病は、数年で寝たきりとなる。良性成人型家族性ミオクローヌステんかんでは、振戦様ミオクローヌスもある程度薬剤でコントロールが可能だが一般に薬剤抵抗性で、特に高齢になると症状が悪化する。

< 進行性ミオクローヌステんかんの診断基準 >

1) ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A．症状

- 1．ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは 6～16 歳。

2. 常染色体劣性遺伝形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 認知機能障害は軽度であることも多いが、経年的に悪化あるいは非進行性で経過する。

B. 発作症状

1. ミオクローヌスは、舌・顔面および四肢に比較的対称性に、同期性および非同期性に起こる。
2. 自発性ミオクローヌス以外に、刺激誘発性もある（感覚刺激やストレス負荷）。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクローヌスの群発が高じて時に全般強直間代発作に移行することがある。

C. 検査所見

1. 脳波：基礎律動の軽度徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見：体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential：SEP）の早期皮質成分の巨大化（巨大SEP）、C反射、ジャークロックアベレージング（jerk-locked averaging：JLA）法で先行棘波を認める。
3. 頭部MRI：橋、中脳、小脳の萎縮と軽度大脳萎縮を認める。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

EPM1 (CSTB) の異常

<診断のカテゴリー>

Definite：Aの4項目＋Bの1項目以上＋Cの3＋Cの1～2のいずれかを満たし、Eを満たすもの
 Probable：Aの4項目＋Bの1項目以上＋Cの3＋Cの1～2のいずれかを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

2) ラフォラ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは7～18歳。
2. 常染色体劣性遺伝形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 通常は数年で寝たきりとなる。

B. 発作症状

1. 幻視からなる視覚発作。次いで動作性ならびに静止時ミオクローヌスが続発する。
2. ミオクローヌスは、刺激誘発性もある（光・音刺激やストレス負荷）。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクローヌスの群発が高じて時に全般強直間代発作に移行することがある。

C. 検査所見

1. 脳波：基礎律動の徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見：体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential：SEP）

の早期皮質成分の巨大化（巨大 SEP）、C 反射、ジャークロックアベレージング（jerk-locked averaging：JLA）法で先行棘波を認める。

3 .皮膚・神経生検材料：ラフォラ小体の同定（ポリグルコサンを主とする過ヨウ素酸シッフ（periodic acid

-Schiff）染色陽性・アミラーゼ非消化の凝集体）

4 .アリルスルファターゼAの低下：特に緩徐進行性の経過をとる患者に認めることがある。

D .鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E .遺伝学的検査

約 90%の患者で *EPM2A*（タンパク質は laforin）と *EPM2B*（タンパク質は malin）の変異が見出されるが、第 3 の原因遺伝子の存在も推定されている。

<診断のカテゴリー>

Definite：Aの4項目 + Bの1項目以上 + C 1 ~ 2のいずれかを満たし、C 3 もしくは4、もしくは E を満たすもの

Probable：Aの4項目 + Bの1項目以上 + C 1 ~ 2のいずれかを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

3) 良性成人型家族性ミオクローヌステんかんの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A .症状

- 1 .成人以降から中年期に発症、時に臨床的表現促進現象で 10 歳以降に発症する。
- 2 .浸透率の高い常染色体優性遺伝を呈する。
- 3 .認知機能低下や小脳失調は認めない。

B .発作症状

- 1 .振戦様ミオクローヌス（皮質振戦）：本態性振戦に類似したミオクローヌスを両上肢中心に認める。緩徐進行性で特に 60 歳前後の老年期に悪化する。ミオクローニー発作も認める。
- 2 .稀発全般強直間代発作：通常年 1 回未満の頻度。光過敏性を有することもある。

C .検査所見

- 1 .脳波：全般性突発波、多棘波、光過敏性を特徴とする。基礎律動の軽度徐波化。
- 2 .皮質反射性ミオクローヌスの所見：体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential：SEP）の早期皮質成分の巨大化（巨大 SEP）、C 反射、ジャークロックアベレージング（jerk-locked averaging：JLA）法で先行棘波を認める。
- 3 .形態画像、機能画像共に明らかな異常を認めないが、中高年以降に軽度の脳萎縮を示す。

D .鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

<診断のカテゴリー>

Definite：A、B、Cの全ての項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable : A の 3 項目 + B の 1 項目以上 + C の 2 を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

<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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

(13) 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん (指定難病 141)

<診断基準>

A . 症状

1. 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。
2. てんかん発作の発症は 6 ~ 14 歳が多い。
3. 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。
4. 各種抗てんかん薬に抵抗性である。

B . 検査所見

1. MRI で両側性に海馬の萎縮と信号強度の変化を認める。
2. 脳波で両側前側頭部に棘波もしくは鋭波を認める。
3. PET で側頭葉の低代謝を認める。
4. 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。

<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、B 1 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、対側に由来する発作が残存する症例も「両側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん」に含まれるが、その際には A の 3 と 4 を満たし、非切除側に発作時脳波を認める場合とする。

(14) ラスマッセン脳炎 (指定難病 151)

<診断基準>

表 . ラスマッセン脳炎の診断基準

	Part A	Part B
臨床症状	・ 焦点性発作 (EPC の有無を問わない)	・ EPC or

	and • 一側半球機能障害	• 進行性一側半球機能障害
脳波	• 一側半球の徐波化（発作間欠期発射の有無は問わない） and • 一側半球のみから起始する発作	
MRI	• 一側半球局所性皮質萎縮 and • 皮質または白質：T2/FLAIR 高信号 or • 同側尾状核頭：高信号または萎縮	• 進行性一側半球局所性皮質萎縮
組織		• 活性化ミクログリア（結節を形成することが多い）と反応性アストロサイトグリオシスを示す T 細胞優位の脳の炎症 and • 多数のマクロファージ、形質細胞、または B 細胞が脳実質内に浸潤していない and • ウイルス封入体がない
診断	A の 3 項目すべて	B の 3 項目のうち 2 つ

EPC = 持続性部分てんかん (Epilepsia partialis continua)

鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

一側性のてんかん症候群では皮質異形成、片側巨脳症、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群、腫瘍などを鑑別する。代謝性疾患では糖尿病やミトコンドリア脳筋症、炎症性疾患では血管炎や傍腫瘍性脳炎などを検討する。

< 診断のカテゴリー >

表の Part A のうちの 3 項目すべてを満たすか、Part B の 3 項目のうちの 2 項目を満たし、鑑別診断を除外して診断する。Part B の場合で組織所見がない場合は造影 MRI と CT で一側性血管炎を除外する。

< 参考所見 >

A . 症状

1. 焦点性の発作（部分発作）：比較的頻回にあり、発作の増加とともに一側半球機能障害の症状が顕在化してくることが特徴。
2. 持続性部分てんかん(Epilepsia partialis continua : EPC) 指や 指に持続性のミオクローヌスとして見られることが多いが、顔面や舌に見られることもある。
3. 一側半球障害：片麻痺、視野狭窄、失語などが観察される。

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：発病から1年以内のMRIでは、FLAIR高信号病変（6/9例）を認めることが多いが、明らかなMRI病変を認めない症例（2/9例）もある。全経過で見ると萎縮性病変は80%以上に、T2強調画像やFLAIR画像での高信号病変も80%以上に出現する。高信号病変は、皮質単独 >（皮質 + 皮質下白質） > 白質単独 >（皮質 + 白質）の順に高頻度である。島回は高信号病変が出現しやすい部位である。高信号病変は病状の悪化・改善に伴って出現・消褪という機能的な変化を示すことがあり、本症候群を疑うきっかけとなる。ラスムッセン脳炎は一側性変化が有名であるが、長期に経過すると両側性の高信号病変も20%程度に認められる。
3. 生理学的所見：脳波所見では発作間歇時脳波で、初期は局在性、続いて一側半球性の徐波が見られる。
4. 病理所見：脳生検はあまり行われませんが、手術時の組織検索で活性化ミクログリアと反応性グリオシスを示すT細胞優位の脳の炎症所見があり、多数の脳実質内マクロファージ、B細胞の浸潤がないことを特徴とする。
5. 髄液検査：一般検査では細胞数は初期に増加するが、その後は正常範囲のことが多い。髄液蛋白濃度は初期には正常範囲でその後上昇する、アルブミン濃度で見るとよりその傾向が顕著となる。髄液中のGranzyme Bは有意に高く、発病初期に高値で初期診断に役立つ。そのほかには髄液IFN γ 、IL-12も初期に高値となる。髄液TNF α は発病初期から慢性期まで高値の症例が多い。髄液GluR3抗体、GluN2B（2、NR2B）抗体などの自己抗体の証明が参考となるが、必ずしも全例に認められるわけではなく、他の自己免疫関与の神経疾患症例でも認められることがあるので注意を要する。GluN2B抗体は発病からしばらくして陽性化することが多い。

C. 遺伝学的検査

1. CTLA4遺伝子、PDCD1遺伝子のSNPの検索

(15) 視床下部過誤腫による笑い発作

1. 概要

視床下部過誤腫は、視床下部に発生する先天的な神経組織に類似する異所性形成異常であり、先天奇形に分類されるものである。腫瘍ではなく、増大することはない。しかし、極めて薬剤難治性のてんかん発作を生じ、またその他にも知的障害、認知行動障害を呈するてんかん性脳症も併発する特異なてんかん症候群である。

2. 原因

現在、完全には解明されていないが、いくつかの遺伝子異常の可能性が指摘されている。一部には、遺伝子異常が確認されている症候群（Pallister-Hall症候群など）の部分症として発症するものがある。

3. 症状

1) 笑い発作

笑い発作は、視床下部過誤腫によるてんかん発作として特徴的なものである。発作中の意識の有無

は様々だが、意識はあっても楽しい感覚はなく、自分で抑制できない。場にそぐわない突発する笑いを生じる事があり、患者は学校生活、社会生活で、精神的苦痛を強いられる。この発作は、視床下部過誤腫そのものに内因性のてんかん原性があり、そのてんかん性異常波が周囲に波及して生じる発作症状である。抗てんかん薬に対し極めて難治である。

2) 様々なてんかん発作

笑い発作以外の他のてんかん発作型も合併し、強直発作、強直間代発作、複雑部分発作、脱力発作などを生じる。成人例では笑い発作が自然消失しても他の発作型が残存することがある。これらの発作は、視床下部過誤腫による笑い発作に関する神経ネットワーク以外の部分にてんかん性興奮が伝わることにより生じると考えられている。視床下部過誤腫の強いてんかん原性や時間経過により、これらの異常ネットワークが完成してしまうと、二次性てんかん原性を持つようになり、視床下部過誤腫から独立して発作を生じる様になり、薬剤難治性となりうる。

3) 認知行動障害

てんかん発作以外に認知行動障害を合併し、衝動性、攻撃性、注意障害などの行動異常や、知的退行を示す例もあり、破局てんかんを引き起こすてんかん性脳症としての性格も併せ持つ。幼少時から発症していることも多く、患者・患児の生活・人生に大きな影響を及ぼす。

4) 思春期早発症

視床下部過誤腫に伴う内分泌学的症状で、この症状のみでてんかんを伴わない例も存在する。

4. 治療法

視床下部過誤腫に伴うてんかん発作は、極めて薬剤難治性であり、現在有効な薬剤は認められていない。視床下部過誤腫そのものにてんかん原性があることは判明しており、視床下部過誤腫そのものに対する外科的治療が有効な治療と考えられている。通常脳神経外科的顕微鏡手術や内視鏡手術、もしくはガンマナイフなどの定位的放射線治療などが行われることが多い。しかし、視床下部過誤腫は脳の最深部に存在し、周囲に非常に重要な構造物が多く存在し、外科治療が非常に困難な場所である。しかも、視床下部過誤腫の治療においては、いかに視床下部から視床下部過誤腫を離断するかが重要であり、上記の治療法ではこの離断が不十分になる事が多く、合併症のリスクが高い割に、高い効果が望めない。近年では、定位脳手術手技を用いた MRI ガイド下での定位温熱凝固術も行われており、一定の治療効果を示している。

思春期早発症に対しては、LH-RH アナログ注射剤による治療が確立している。

5. 予後

従来脳神経外科的手術やガンマナイフでは、合併症の問題や、十分な治療成績が得られていないなど、有効性に問題がある。国立病院機能西新潟中央病院で主に行われている MRI ガイド下定位温熱凝固術は、従来の治療より遙かに優れた治療成績（発作予後）と安全性を示しているが、繰り返す手術を必要とする症例もある。また、治療のタイミングが遅れると笑い発作以外の発作型は残存する場合があります。決して万全な治療とは言えない。認知行動障害については、発作消失が得られた患者では改善が認められるが、知的機能に関しては、術前に高度知的障害を呈している例では改善が難しい。早期診断、治療が望まれるが、笑い発作および視床下部過誤腫に対する認識度の低さ、小さな視床下部過誤腫の見逃しなどがあること、また有効な治療法は特殊な治療法であり、施行できる施設が限られていることなど、

診断，治療が十分に浸透しているとは言い難い．また，発作残存や知的障害の残存など，長期にわたる継続した治療が必要とする症例も多い．適切な治療が行われなければ，精神発達障害屋行動異常が遷延して，社会生活から逸脱する難治な疾患と言える．

< 診断基準 >

A 症状

1. てんかん性笑い発作
2. その他のてんかん発作（強直発作，全身強直間代けいれん，複雑部分発作，脱力発作，ミオクロニー発作，てんかん性スパズムなど）
3. 精神発達遅滞，行動異常（衝動性，攻撃性，注意障害など）
4. 思春期早発症

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：思春期早発症に対応するホルモン異常の検索が可能なことがある。
2. 画像検査所見：MRI で視床下部過誤腫を同定する（特に，thin slice，冠状断が重要）。
3. 生理学的所見：脳波では側頭部に限局する棘波、全般性の棘徐波や多棘徐波、前頭部の棘波などがみられる。異常波のみられない例もある。

< 鑑別診断 >

笑い発作を伴う側頭葉てんかんや前頭葉てんかん、頭頂葉てんかん。

< 診断の要点 >

場にそぐわない，突然の笑いがあれば，てんかん性の笑い発作（A1）を疑い，頭部 MRI を行うことが推奨される．特に，ルーチン撮影では小さな視床下部過誤腫を見逃す可能性もあり，thin slice 撮影，冠状断を必ず行うことが推奨される．診断が困難であれば，てんかんの高次診療が行える施設への紹介をためらわない．画像検査（B2）で診断は確定する。

< 重症度分類 >

視床下部過誤腫そのものに対する重症度分類はないが，てんかんの重症度については，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」を用いる。

(16) 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群（指定難病 149）

< 診断基準 >

A．症状

周産期歴と発達歴に異常なく、発症前に神経学的異常を認めない。

急性期症状として痙攣発作（多くは片側性痙攣だが全般性痙攣であっても除外されない）で発症、その後1週間以上持続する片麻痺を呈する。痙攣発作は長時間遷延することが多いが、その間に意識障害が持続するとは限らない。

の発作後、1か月以降に焦点性発作、二次性全般化発作を発症する。多くは急性期症状後、1から4年で発症する。

B．検査所見

血液・生化学的検査所見：特異的所見はない。

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 1.5～3 Hz 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。

頭部画像所見：急性期 CT は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こともある。MRI では T2、拡散強調画像で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が示唆される。脳血流 SPECT、MR angiography では、急性期に病変側大脳半球の灌流増加を認める。慢性期には病変は萎縮し、一部に層状壊死を示唆する所見が認められる。

C．鑑別診断：以下の疾患を鑑別する。

皮質異形成、片側巨脳症などの片側脳形成異常を伴う難治てんかん、ラスマッセン症候群を鑑別する。

D．遺伝学的検査：

SCN1A 遺伝子、*CACNA1A* 遺伝子変異の検索

<診断のカテゴリー>

A 症状を全て満たし、かつ B．検査所見の または のいずれかを認めた場合に診断される。急性期症状は生後 6 か月から 4 歳の発熱時に出現することが多い。

(17) アイカルディ症候群（指定難病 135）

<診断基準>

A 症状

主要徴候

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

支持徴候

- 9．椎骨と肋骨の異常
- 10．小眼球または他の眼異常
- 11．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）
- 12．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 検査所見

1. 画像検査所見：脳梁欠損をはじめとする中枢神経系の異常（脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など）がみられる。
2. 生理学的所見：脳波では左右の非対称もしくは非同期性の所見がみられる。ヒプスアリスミア、非対称性のサブプレッション・バーストもしくは類似波形がみられる。
3. 眼所見：網脈絡膜裂孔が特徴的な所見。そのほか、視神経乳頭の部分的欠損による拡大、小眼球などがみられる。
4. 骨格の検査：肋骨の欠損や分岐肋骨、半椎、蝶形椎、脊柱側弯などがみられる。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する：

線状皮膚欠損を伴う小眼球症（MLS）、先天性ウイルス感染。

<診断のカテゴリー>

A-1、2、4を必須とし、さらにA-5、6、7、8のいずれかの所見を認めた場合に診断できる。

(19) レット症候群（指定難病 156）

<診断基準>

Definite を対象とする。

A．主要症状

乳幼児期～小児期早期に以下の症状が出現する。

- 1．目的のある手の運動機能を習得した後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
- 2．音声言語を習得後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
- 3．歩行異常：歩行障害、歩行失行。
- 4．手の常同運動：手をねじる・絞る、手を叩く・鳴らす、口に入れる、手を洗ったりこすったりするような自動運動。

B．典型的レット症候群診断のための除外基準

- 1．明らかな原因のある脳障害（周産期・周生期・後天性の脳障害、神経代謝疾患、重度感染症など）による脳損傷。
- 2．生後6か月までに出現した精神運動発達の明らかな異常。

C．非典型的レット症候群診断のための支持的症状

- 1．覚醒時の呼吸異常
- 2．覚醒時の歯ぎしり
- 3．睡眠リズム障害
- 4．筋緊張異常
- 5．末梢血管運動反射異常
- 6．側弯・前弯

7. 成長障害
8. 小さく冷たい手足
9. 不適切な笑い・叫び
10. 痛覚への反応の鈍麻
11. 目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさ

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

アンジェルマン症候群、ピット・ホプキンス症候群、自閉症スペクトラム症（障害）などの発達障害

E. 遺伝学的検査

1. *MECP2* 遺伝子変異
2. *CDKL5* 遺伝子検査
3. *FOXG1* 遺伝子検査

その他、従来から発達障害の原因遺伝子として報告されていた遺伝子異常でレット症候群類似の臨床像を呈する事が報告されている。

<診断のカテゴリー>

Definite：以下のいずれかを満たす場合。

典型的レット症候群の診断要件：Aのすべての項目 + Bのすべての項目を満たすこと + Dの鑑別ができること + 回復期や安定期が後続する退行期があること。

非典型的レット症候群の診断要件：Aのうち2項目以上 + Bのすべての項目を満たすこと + Cのうち5項目以上を満たすこと + Dの鑑別ができること + 回復期や安定期が後続する退行期があること。

Probable：Aのうち2項目以上。

(20) PCDH19関連症候群（指定難病152）

<診断基準>

確定診断された例（Definite）を対象とする。

A. 症状（下記の特徴、特に1～5を満たす場合、本症を疑う）

1. 女兒
2. 乳児期から幼児期前半にてんかん発作を発症。
3. 繰り返す発作群発
4. しばしば発熱や感染症が発作再発の契機となる。
5. 発作型は焦点性発作、全身けいれんが主体。
6. 家族例では女性にのみ発症する特異な分布がみられ、男性は健常である。
7. 知的障害、種々の精神神経症状（自閉、多動など）

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見に特異的なものはない。

2. 頭部 CT/MRI は基本的に正常（軽微な萎縮、形成異常など非特異的な変化を伴うこともある。）
3. 生理学的所見：発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘・鋭波や基礎波・背景活動の徐波化を認める。

C．鑑別診断

PCDH19 遺伝子に病的異常が同定されれば診断は確実であるが、臨床的には *SCN1A* 遺伝子異常に伴うドラベ（Dravet）症候群、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、など発作群発を呈する疾患が鑑別となる。

D．遺伝学的検査

PCDH19 遺伝子解析で変異を同定

<診断のカテゴリー>

Definite：Aの症状およびBの3から本症を疑い、Dの遺伝子異常を認めれば診断確定となる。

(21) 環状20番染色体症候群（指定難病150）

<診断基準>

Definite を対象とする。

A．症状

1. 非痙攣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。全身痙攣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。小児では比較的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。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。

C．鑑別診断

レノックス・ガストー症候群、前頭葉てんかん、非痙攣性てんかん重積状態を示す他のてんかん、非てんかん性心因性発作などを鑑別する。

D．染色体検査

20 番染色体の精査を行う。環状染色体は 0.5～100%のモザイクのため、多くの細胞を調べないとわからないことがある。

<診断のカテゴリー>

Definite： A-1、2 および B 3 から本症候群を疑い、染色体検査で確定する。

スタージ・ウェーバー症候群（指定難病 157）（原因疾患 1）

<診断基準>

A 基本所見

- 1 頭蓋内軟膜血管腫
- 2 顔面ポートワイン斑（毛細血管奇形）
- 3 脈絡膜血管腫または緑内障

B 症状

- 1 てんかん
- 2 精神運動発達遅滞
- 3 運動麻痺
- 4 視力・視野障害
- 5 片頭痛

C 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：脳内石灰化を認める

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

D 鑑別診断

その他の神経皮膚症候群

E 遺伝学的検査

GNAQ 遺伝子の変異：頭蓋内軟膜血管腫と顔面ポートワイン斑（毛細血管奇形）に関して

<診断のカテゴリー>

以下の場合に確定診断される。

A の 1 項目以上満たし、かつ B の 2 項目以上を有するもの

<臨床所見（該当する項目に☑を記入する）>

てんかん発作型（複数選択可）

全般発作 単純部分発作 複雑部分発作 二次性全般化発作 てんかん重積状態

頭蓋内軟膜血管腫の脳内局在

前頭葉 側頭葉 頭頂葉 後頭葉 その他 両側

てんかん外科治療

焦点切除術 脳梁離断術 多脳葉手術 半球離断術 迷走神経刺激療法

顔面ポートワイン斑（毛細血管奇形）

顔面の5%以下 顔面の5%-30% 顔面の30%以上

運動麻痺

なし あり

視力・視野障害

なし あり

片頭痛

なし あり

<重症度分類>

てんかんおよび精神運動発達遅滞<てんかん関連疾患に共通>

運動麻痺

下記のModified Rankin Scaleを用いて、中等症以上に該当する患者を対象とする。軽症：0-2

中等症：3-4

重症：5

Modified Rankin Scale

- 0 まったく症候がない。
- 1 症候があっても明らかな障害はない。日常の勤めや活動は行える。
- 2 軽度の障害；発症以前の活動が全て行える訳ではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える。
- 3 中等度の障害：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える。
- 4 中等度から重度の障害：歩行や身体的要求には介助が必要である。
- 5 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする。

参考

- 0 自覚症状および他覚徴候がともない状態である。
- 1 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である。
- 2 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である。
- 3 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である。
- 4 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は

必要としない状態である。

5 常に誰かの介助を必要とする状態である。

視力・視野障害

下記の尺度を用いて、中等症以上に該当する患者を対象とする。

軽症：1

中等症：2

重症：3

判定に当たっては、矯正視力、視野ともに良好な目の測定値を用いる。

- 1 矯正視力 0.7 以上かつ視野狭窄なし
- 2 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり
- 3 矯正視力 0.2-0.74 矯正視力 0.2 未満

片側巨脳症（指定難病 136）（原因疾患 2）

<診断基準>

A. 症状

1. 難治のてんかん発作（新生児期から乳幼児期に発症）
2. 不全片麻痺
3. 精神発達遅滞

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：早くは新生児期またはその後の頭部 CT/MRI 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。
3. 生理学的所見：脳波では、患側に焦点性突発性異常波をみることが多い。一見左右差に乏しく、全般性にみえる場合もある。
4. 病理所見：大脳皮質構造の乱れ、異型で未熟な神経細胞の多数出現、異所性神経細胞、グリオシスなどがみられ、神経細胞系およびグリア細胞系両方の分化・遊走・成熟障害と考えられる所見。

C. 鑑別診断

巨大化しない片側性大脳皮質形成障害、限局性皮質異形成、左右差のある多小脳回、腫瘍性病変（グリア系腫瘍）など。

<診断のカテゴリー>

A 症状のいずれかおよび脳波所見（B3）にて片側巨脳症を疑うが、診断には頭部画像所見（B2）が必須で、診断の原則は患側大脳半球の二葉以上が対側より大きいことである。

限局性皮質異形成（指定難病 137）（原因疾患 2）

<診断基準>

【FCD の分類】

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. 乳幼児～学童期に多いが、中学生以降あるいは成人でも発症する。
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 による局所脳血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。

<診断のカテゴリー>

症状 A 1 と検査 B 3 から限局性皮質異形成を疑い、検査 B 2 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 B 4 にて確定する。

神経細胞移動異常症（指定難病 138）（原因疾患 2）

< 診断基準 >

神経細胞移動異常症は、大脳皮質の形成過程における神経細胞移動（後）の障害によって生じた皮質形成異常である。無脳回と厚脳回の古典型滑脳症、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）、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症を含む。

A. 症状

てんかん発作、知的障害、顔貌異常、内臓奇形、外性器異常、構語障害や嚥下障害などの偽性球麻痺症状、筋症状など種々である。

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：必須の所見で、各病型別に注)に示した特徴的な脳構造異常を認める。
3. 生理学的所見：脳波はてんかん性異常所見を呈することが多い。

C. 鑑別診断

画像所見上、無脳回は水頭症に伴う脳室拡大による脳溝の消失との鑑別、異所性灰白質は白質病変を主体とする変性疾患や結節性硬化症の脳室壁在結節との鑑別、多小脳回・裂脳症は出産時や以後の循環障害による萎縮性脳回の集合との鑑別、孔脳症は後天的な脳出血や外傷後の脳欠損などとの鑑別が必要である。

D. 遺伝学的検査

LIS1、*DCX*、*TUBA1A*、*LIS1*から *YMIHAE* までを含む染色体領域の微細欠失、*COL4A1* などの遺伝子変異を検索する。

注) 画像所見のポイント

CT/MRI による検査を行い下記の病型別の特徴をとらえて診断する。微細な形態および信号異常の検出には MRI 検査が推奨される。

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 1 cm 以上である。

厚脳回：無脳回と正常の間であり、皮質層の厚さは 4 ~ 9 mm である。

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。

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。

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。

裂脳症：脳軟膜から側脳室上衣細胞層にまで達する cleft(裂溝)の形成。

孔脳症：脳室との交通を有する嚢胞または空洞がみられる。

その他の画像所見

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。

脳梁欠損：脳梁の一部または全部の欠損。

脳幹・小脳の形成異常：脳幹もしくは小脳の低形成、形態異常。

< 診断のカテゴリー >

てんかん発作や知的障害などの症状から脳構造異常を疑い、画像検査でそれぞれの病型のいずれかを確定することで診断する。

異形成性腫瘍（原因疾患 17）

1．概要

異形成性腫瘍は、てんかんに関連して大脳半球にみられる神経細胞系および神経細胞グリア細胞混合腫瘍であり、glioneuronal tumor とも呼ばれる。代表は神経節膠腫(ganglioglioma)と胚芽異形成性神経上皮腫瘍(dysembryoplastic neuroepithelial tumor; DNT)で、若年成人までに発見されることが多い、腫瘍の増大はみられないかきわめて緩徐、側頭葉に好発、高頻度で大脳皮質形成異常を合併し、高率に薬剤抵抗性てんかんを呈する。本腫瘍に特異的なてんかん症候群やてんかん発作はない。Ganglioglioma は脳腫瘍の約 2%にすぎないが、てんかん外科で切除される腫瘍では約 60%と最も多い。画像では嚢胞と石灰化を伴う壁に結節が特徴である。DNT は約 20%を占め、多房性の嚢胞状で造影はされない。標準的な外科治療適応は、薬剤抵抗性てんかんを呈する場合か腫瘍の増大を認める場合である。可及的な摘出手術で良好な腫瘍制御と発作抑制が得られることもあるが、側頭葉に発生した場合には認知機能障害などが生涯持続するものもある。

2．原因

不明である。

3．症状

高率に薬剤抵抗性てんかんを呈する。まれに増大する腫瘍があり、脳内部位により周辺脳の圧迫によりさまざまな神経症状を呈する。

4．治療法

開頭手術による腫瘍摘出が原則である。可能な限り全摘出を目標とするが、発生部位によっては全摘出が困難なことも多い。また、てんかん治療としての手術であり、腫瘍の全摘出とともに、てんかん原性領域の切除または遮断も必要となる。

5．予後

手術例の約 80%で腫瘍制御と発作消失が得られるが、必ずしも全ての患者で手術が可能なわけではない。残りの患者では、難治性てんかんの持続やさまざまな神経機能障害が生涯持続する

< 診断基準 >

切除標本の病理学的診断によって確定する。病理像の特徴を示す。

1) Ganglioglioma

分化した大型の神経節細胞と異型性のあるグリア細胞が特徴である。グリア細胞の密度が低く異型性のない場合は神経節細胞腫 (gangliocytoma) である。まれに悪性化の報告がある。

2) DNT

粘液を入れた微小嚢胞状の基質と乏突起膠細胞様細胞の索状配列、そして基質に浮かぶ異型性のない小型神経細胞 (floating neuron) が特徴で、specific glioneuronal element と呼ばれる。これらの所見のみのものを simple form、glial nodule など副病変を伴うものを complex form と分けることがあるが、臨床像に差異はない。

A 症状

1. 薬剤抵抗性てんかん。本腫瘍に特異的なてんかん症候群やてんかん発作はないが、側頭葉に好発し、その場合は薬剤抵抗性側頭葉てんかんを呈する。
2. まれに増大する腫瘍があり、その場合は発生部位に応じた神経症状を呈する。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像所見

(1) Ganglioglioma

MRI では、T1 強調画像で低信号から等信号、T2 強調画像で高信号を呈し、造影の程度は様々である。典型的所見は、嚢胞と石灰化を伴う壁在結節で、壁在結節が約 50% で造影される (図 3)。側頭葉内側に好発する。側頭葉内側から上方進展するものや巨大腫瘍を形成するものがある (図 4)。

(2) DNT

MRI では、T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号高信号を呈し、典型的には、中隔を有する多房性の嚢胞状である (図 5)。造影はされない。側頭葉に好発し、以下、頭頂葉、尾状核、透明中隔にも認められる。新皮質に発生した場合、皮質を底辺とし白質側に突出する三角形の形状をとることが多い。

3. 生理学的所見：脳波所見では腫瘍発生部位に応じたてんかん性異常波を認める。
4. 病理学的所見：上記診断基準を参照。
5. 髄液所見：特異的所見なし。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

術前の鑑別診断として、てんかんに関連するその他の脳腫瘍、すわなち、毛様細胞性星細胞腫 (pilocytic astrocytoma)、多形黄色星細胞腫 (pleomorphic xanthoastrocytoma)、血管中心性神経膠腫 (angiocentric glioma)、神経細胞性過誤腫 (neuronal hamartoma) などや限局性皮質異形成 (focal cortical dysplasia) が挙げられる。確実な除外診断には組織診断が必要である。

D 遺伝学的検査

なし

< 診断のカテゴリー >

外科手術の摘出標本の病理所見によって確定診断となる。

外科治療後にも薬剤抵抗性てんかんが残遺するものが対象となる。

< 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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

難治頻回部分発作重積型急性脳炎（指定難病 153）（原因疾患 21）

Definite、Probable を対象とする。

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準

A．症状

- 1．発症時（痙攣増悪時）の発熱
- 2．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）
- 3．群発型痙攣重積（15分に1回以上）
- 4．痙攣の著しい難治性（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。）
- 5．慢性期のてんかん（発症後6か月以降も継続するくりかえす発作）

B．検査所見

- 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
- 6．慢性期の大脳皮質の萎縮

C．鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ウイルス性脳炎、その他のウイルス関連急性脳症（痙攣重積型脳症など）、自己免疫性脳炎（急性辺縁系脳炎、抗NMDA受容体脳炎）、代謝性疾患、脳血管炎、その他のてんかん（ドラベ症候群、PCDH19関連症候群など）

< 診断のカテゴリー >

Definite：Aのうち5項目全て＋Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：Aのうち4項目以上＋Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：Aのうち4項目以上＋Bのうち1項目以上を満たすもの

自己免疫介在性脳炎・脳症（原因疾患 21）

1．概要

急性脳炎・脳症は感染症や自己免疫異常などをきっかけに急性期に意識障害、けいれん重積などを呈し集中治療を要する事が多く、急性期からの回復後も認知機能、運動機能の障害を残し、てんかんを発症すると薬剤抵抗性に経過することが多い。

2．原因

急性脳炎・脳症による脳組織の障害に加えて、複数の脳組織抗原に対する自己免疫異常も関与すると考えられている。現在までに、抗 NMDAR 抗体 (anti-glutamate receptor antibody) ,抗 LGI1 抗体(anti-leucine-rich glioma-inactivated 1antibody) ,抗 VGKC (anti-voltage-gated potassium channel) 複合体抗体などの神経細胞表面構造物に対する自己抗体および抗 GAD 抗体(anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody)が病因に関与し、自己免疫性や傍腫瘍性などが指摘されている。

3．症状

てんかん発作は、焦点性発作とその二次性全般化発作、あるいは全般性発作である。脳波では広汎性の背景活動徐波化をみとめ、てんかん性発射を局在性あるいは全般性に認める。MRI では FLAIR 高信号病変や大脳萎縮を局在性あるいは広汎性に認めることが多い。脳の障害部位により、認知機能障害、高次脳機能障害、運動機能障害などを様々な程度で合併する。

4．治療法

抗てんかん薬、免疫修飾療法(ステロイドパルス,免疫抑制剤,血漿交換など)、てんかん外科治療(脳葉切除、半球離断術など)、リハビリテーションなどが集学的に行われる。

5．予後

抗てんかん薬では十分な効果の得られないことが多い。免疫修飾治療には定期的に行うステロイドパルス治療などが試みられているが、まとまった治療成績は得られていないのが現状である。

< 自己免疫性脳炎・脳症の診断基準 >

脳炎・脳症は、感染症や自己免疫異常などをきっかけに急性期に意識障害、けいれん重積などを呈し集中治療を要することが多く、急性期からの回復後も認知機能、運動機能の障害を残し、てんかんを発症すると薬剤抵抗性に経過することが多い。

傍感染性、傍腫瘍性、膠原病合併の脳炎・脳症があり、慢性期に難治てんかんを含む種々の後遺症を残す。

A 症状

1. 感冒様症状などの前駆症状が見られることが多い。
2. 急性期初期に、精神症状、記憶障害、見当識障害、感情障害などの辺縁系症状が出現することがある。
3. 急性・亜急性に意識障害を伴う脳炎症状が出現し、けいれん発作、けいれん重積、口周囲異常運動、自律神経症状などを伴う。小脳失調・四肢感覚障害・筋力低下等の他の症候を合併するタイプもある。
4. 発作症状が多様、または faciobrachial dystonic seizure , ictal piloerection を呈することがある。

5. 卵巣奇形腫、肺小細胞癌・精巣癌等に伴うタイプがある。
6. てんかん発作、精神症状、知的障害、運動障害、記憶障害などが残遺する。
7. 本人や家族に自己免疫疾患が存在することがある。

B 検査所見

1. 髄液で炎症性変化を認める(髄液蛋白・細胞数増加,オリゴクローナルバンド陽性,IgG indexの上昇)。
2. 血清・髄液検査で自己抗体(抗 NMDAR 抗体、抗 VGKC 抗体、抗 GAD 抗体、抗 LGI1 抗体など)の証明。
3. 脳波では広汎性の背景活動徐波化、局在性あるいは全般性のてんかん性発射を認める。
4. 頭部 MRI で、内側側頭葉または脳実質の FLAIR, T2, または拡散強調画像(DWI)高信号病変など、特徴的な画像所見が認めることがある。
5. PET で 4 の部位に一致し, hypermetabolism が存在することがある。

C 鑑別診断：

ウイルス性脳炎、その他の急性脳症、代謝性疾患、脳血管炎等を鑑別する。

D 診断のカテゴリー

Definite A 症状から本症を疑い、B 検査所見 1-4 のうち 3 つ以上を認め、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable A 症状から本症を疑い、B 検査所見 1-4 のうち 2 つ以上を認め、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible A 症状から本症を疑い、B 検査所見 1-4 のうち 1 つ以上を認め、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

<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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。