

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

Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺に関する研究

研究分担者 加藤光広 昭和大学医学部小児科学講座 准教授

研究要旨

Aicardi症候群が新たに指定難病に指定され、Aicardiらの提案を基に作成した診断基準が公表された。本年度Aicardi症候群として紹介された症例について、診断基準に照らして臨床所見を再検討し、診断基準の妥当性を検証した。症例は3症例で、3例に共通する所見は、女児、乳児早期にてんかん性スパズムで発症、脳梁欠損、脳室周囲異所性灰白質であった。一方、診断基準で必須項目とされる網脈絡膜裂孔は1例にしか認められなかった。先行研究でも、網脈絡膜裂孔の典型例は少なく、今後眼病変の診断基準範囲の再考が必要である。

A．研究目的

Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺が新たに指定難病に指定され、一定の診断基準が作成されたが、指定からまだ日にちが浅く、特にAicardi症候群は過去の診断項目（女児、脳梁欠損、點頭てんかんの三徴が主体で、大脳皮質の形成異常と眼病変、特に網脈絡膜裂孔の軽視）の誤解により現在の診断基準が日常診療に普及するには時間がかかることが推測される。

Aicardi症候群は1965年にAicardiらにより脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜裂孔、女児発症を特徴とする先天性奇形症候群として初めて報告された。そのほか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年の厚生労働科学研究費補助金による国内調査では60例が確認された。

我々は2004年から国内のAicardi症候群の臨床像と遺伝要因解明の共同研究を行ない、男児例の存在や脳形成障害や予後が多様であることなどを明らかにしてきた。2005年にAicardiは大脳皮質形成異常と網脈絡膜裂孔を重視した診断基準を提唱しており（Aicardi J, 2005. Brain & Development）、国内の指定難病の診断基準もそれに倣って作成された。本研究の先行研究では、Aicardi症候群として紹介された症例を現在の診断基準に基づいて検討した結果、指定難病の指定前後で診断精度が変化したことを明らかにした。また、Aicardi症候群と神経細胞移動異常症について、希少難治性てんかんレジストリ登録データの中の「皮質発達異常による奇形」を利用して両者の臨床像を比較検討し、Aicardi症候群は比較的均質な表現型を示すが、皮質発達異常による奇形は、診断年齢、発作型、発作頻度、神経所見、福祉受給状況に広い幅がみられることを明らかにした。本研究では、本年度紹介された症例について、診断基準に照らし

た臨床所見の整合性を再検討し、診断基準の妥当性を検証する。そして、次年度以降の診療ガイドライン作成に役立てる。

B．研究方法

2017年にAicardi症候群として新規に紹介された4例中、臨床所見と画像データのある3例について、画像CDを用いた画像所見の確認とてんかん発作、合併奇形の有無について主治医からの報告書を基に臨床的特徴を抽出する。

(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(平成24年度第71号)と昭和大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査(申請番号第220号)および昭和大学医学部における人を対象とする研究等に関する倫理委員会(承認番号1971号)の承認を得て行った。

C．研究結果

症例1．3歳女兒。胎生期、周産期異常なし。生後3か月から非対称性のてんかん性スパズムが群発し、脳波でヒプスアリスミアと、頭部MRIで脳梁部分欠損、脳室周囲異所性灰白質、半球間裂嚢胞を認め、症候性West症候群と診断された。この時点では眼底異常は認められなかったが、1歳11か月の再検で右眼の網脈絡膜萎縮を認め、Aicardi症候群と診断された。発作はACTH療法を2シリーズ行い、ヒプスアリスミアは消失し、発作も一時的に減少したが、11か月から左後頭起始の低振幅速波に一致し右下肢優位の焦点性スパズムを認め、難治に経過。頸定7か月、座位不能、人見知り1歳6か月、喃語・有意語ともに未達。3歳時の身長89.7cm(-1.4SD)、体

重9.9kg(-2.3SD)、頭囲45.3cm(-2.1SD)。右不全片麻痺を認め、DQ 25であった。

症例2．3か月女兒。周産期異常なし。胎生期から脳梁欠損と半球間裂嚢胞を指摘され、生後の頭部MRIで多小脳回、脳室周囲異所性灰白質、脈絡叢嚢胞を認めた。生後2か月から非対称性てんかん性スパズムが群発し、脳波で多焦点性、左右非同期性の突発波が高頻度に認められたが、ヒプスアリスミアではなかった。眼底異常なし。

症例3．3歳女兒。胎生期、周産期異常なし。生後4か月にてんかん性スパズムを発症。ACTH療法は無効。眼底検査で、網脈絡膜欠損と頭部MRIで脳梁部分欠損、多小脳回、脳室周囲異所性灰白質を認め、Aicardi症候群と診断された。頸定3か月、独座10か月、独歩と有意語は未達。脳波では左優位の広汎性多棘徐波と多焦点性棘波を認め、発作は難治に経過している。3歳時のDQ 24。

D．考察

3例に共通する所見として、女兒、乳児早期にてんかん性スパズムで発症、脳梁欠損、脳室周囲異所性灰白質が挙げられる。症例2はまだ3か月のため判定不能だが、難治性発作と重度の発達遅滞も症例1と2に共通する所見であった。Aicardiらが提唱したAicardi症候群の主要徴候と支持徴候を基にして作成されたAicardi症候群の指定難病の診断基準では、網脈絡膜裂孔と脳梁欠損、大脳形成異常を必須項目としている。3例中必須の3項目を満たす症例は、症例3のみであった。症例1において1歳を過ぎてから網脈絡膜萎縮を認めたが、乳児早期には眼底異常はなく、眼球の形成異常とは言い難かった。症例2では眼底異常は認められなかった。国

内における我々の先行研究でも、網脈絡膜萎縮や小眼球など何らかの眼病変を示すが、網脈絡膜裂孔の典型例は少なかった。指定難病の診断基準としては、現時点では網脈絡膜裂孔を示さない非典型的な症例も、何らかの眼病変の併存を条件に指定難病の対象に加え、今後眼病変の範囲基準について検討を行う必要がある。

E . 結論

Aicardi症候群の国内の診断例では網脈絡膜裂孔は少なく、眼病変の診断基準範囲の再考が必要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato K, Miya F, Hori I, Ieda D, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. A novel missense mutation in the HECT domain of *NEDD4L* identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate. *J Hum Genet* 62:861-863, 2017
- 2) Abe Y, Matsuduka A, Okanari K, Miyahara H, Kato M, Miyatake S, Saitsu H, Matsumoto N, Tomoki M, Ihara K. A severe pulmonary complication in a patient with *COL4A1*-related disorder: A case report. *Eur J Med Genet* 60:169-171,

2017

- 3) 加藤光広：脳・脊髄形成異常、皮質形成異常、Dandy-Walker 奇形、Chiari 奇形、二分脊椎．遠藤文夫編 最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針改訂第2版．中山書店，東京，803-807，2017
 - 4) 加藤光広：皮質形成異常とてんかん．日本てんかん学会編 稀少てんかんの診療指標 診断と治療社，東京，16-19，2017
 - 5) 加藤光広：Aicardi 症候群．日本てんかん学会編 稀少てんかんの診療指標．診断と治療社，東京，86-89，2017
 - 6) 加藤光広：神経細胞移動異常症．日本てんかん学会編 稀少てんかんの診療指標．診断と治療社，東京，131-134，2017
- ##### 2. 学会発表
- 1) Mitsuhiro Kato: The Genetic Bases of cortical development and its disorders. The 14th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN 2017): Fukuoka, Japan, May 11-14, 2017 (invited lecture)
 - 2) Tatsuharu Sato, Mitsuhiro Kato, Kaoru Moriyama, Kohei Haraguchi, Hiroto Saito, Naomichi Matsumoto, Hiroyuki Moriuchi: A mild case of tubulinopathy with a novel missense mutation of the *TUBA1A* gene. The 14th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN 2017): Fukuoka, Japan, May 11-14, 2017
 - 3) 加藤光広：新生児科医が知っておきたい脳の発生と脳形成異常．第53回日本周産期・新生児医学会学術集会：横浜

- 2017年7月18日
- 4) 加藤光広、佐藤美保、田島敏広、川村孝：
中隔視神経異形成症の実態調査と診断
基準・重症度分類の作成に関する研究。
第59回日本小児神経学会学術集会(共
同研究支援委員会主催セミナー)：大阪
2017年6月15日
- 5) 佐藤美保、加藤光広、田島敏広、川村孝：
中隔視神経異形成症の眼科診療に関す
る研究。第42回日本小児眼科学会総
会：金沢 2017年6月16-17日
- 6) 比屋根真彦、松岡剛司、大府正治、加藤
光広：点頭てんかんと合併した
Megalencephaly-Polymicrogyria-
Polydactyly-Hydrocephalus (MPPH) 症
候群の2例。第59回日本小児神経学
会学術集会：大阪 2017年6月15-17
日
- 7) Akira Hojo、Yoshifusa Abe、Masaru
Tatsuno、Tamae Kugai、Koichi
Mizuguchi、Masaya Kubota、Mitsuko
Nakashima、Naomichi Matsumoto、
Mitsuhiro Kato：Germline MTOR
mutation in a boy with Smith-
Kingsmore syndrome showing
hepatomegaly and hypoglycemia。第59
回日本小児神経学会学術集会：大阪
2017年6月15-17日
- 8) 加藤光広：大脳形成にかかわる遺伝子
の異常と画像診断 up-to-date 第12回
小児神経放射線研究会：京都 2017年
11月24日
- 9) 加藤光広：脳発生障害の分子病態と構
造異常。第29回臨床MR脳機能研究会：東
京 2017年4月8日
- 10) 加藤光広：大脳発生障害の基礎と臨床
の架け橋。愛知県心身障害者コロニー
セミナー：春日井 2017年1月6日
- 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