

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

MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づきAicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺の診療ガイドライン作成を計画した。症状的に重複する「てんかん診療ガイドライン2018」、「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第2版）」を参照し、既存の診療ガイドラインではカバーできない項目に関し、疾患毎に診断・分類、鑑別、検査、治療、その他についてCQを作成した。希少難病はその特性から患者数も論文数も専門家も少なく、MINDSマニュアルを完璧に履行することは困難である。限られた資源を活用しMINDSの概念に沿って診療ガイドラインを作成する必要がある。

研究協力者小倉 加恵子 ポバース記念病院  
小児神経科

A．研究目的

平成27年1月から「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）が施行され、当初の110疾病から同年7月に196疾病が指定難病の対象に追加され、Aicardi症候群(135)、神経細胞移動異常症(138)、先天性核上性球麻痺(132)が新たに指定難病に指定された。指定前の研究班（「Aicardi症候群の遺伝的要因の実態」平成22~24年度 研究代表者 三宅紀子、「脳形成異常発生機序に関する臨床的・基礎的研究」平成8~10年度 研究代表者 島田司巳、「胎児診断における難治性脳形成障害症の診断基準の作成」平成21~23年度 研究代表者 山崎麻美、「孔脳症の遺伝的要因の解明」平成22~24年度 研究代表者 才津浩智、「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」平成23~25年度 研究代表者 加藤光広）による調査に基づき一定の診断基準と重症度分類が作成されたが、診断プロセスや診断後の診療

方針について明確な記述はない。希少疾患であるが故に医師個人の経験の蓄積は限られており、標準的な診療方針を確立し、診療ガイドラインを策定するためには既報告の文献調査と症例登録による臨床情報の蓄積と解析が必要である。臨床情報の蓄積については、本研究班によるレジストリRES-R登録が進んでいる。診療ガイドライン策定のために、本年度は3疾患についてのクリニカルクエスチョンを作成し、次年度にシステムティックレビューを行い、診療ガイドラインを作成する。

B．研究方法

診療ガイドラインの作成方法を記述したものととして、公益財団法人 日本医療機能評価機構 EBM医療情報部によって発行されたEBM普及推進事業Medical Information Network Distribution Service (MINDS)診療ガイドライン作成マニュアル（現在Ver.1.1 2014年7月23日）がある。Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺はいずれも（特に前二者）てんかんの併発が特徴である。てんかんの診療ガイドラインについては、日本神経学会が日本

てんかん学会、日本神経治療学会および日本小児神経学会の協力により2010年に「てんかん治療ガイドライン2010」を作成し、日本てんかん学会、日本脳神経外科学会、日本小児神経学会および日本神経治療学会の協力により2018年に「てんかん診療ガイドライン2018」を作成し公表されている。また、先天性核上性麻痺は脳性麻痺と分類されることもあり、治療方法は脳性麻痺に準ずる。脳性麻痺の診療ガイドラインについては、日本リハビリテーション医学会が2009年に「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第1版）」を作成し、2014年には第2版が公表されている。Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺の診療ガイドライン作成にあたっては、「てんかん診療ガイドライン2018」、「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第2版）」が適応できる項目CQが多いことが予想される。本研究では、Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺のCQ作成に際し、「てんかん診療ガイドライン2018」、「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第2版）」のCQの適応の可否を判断し、適応できない項目については、新たなCQを作成する。

（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

新たに作成したAicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺のCQは以下の通りである。

### Aicardi 症候群

診断・分類、鑑別：

Aicardi 症候群と鑑別されるべき疾患はなにか

Aicardi 症候群の診断の具体的手順はどうすべきか

検査：

Aicardi 症候群における脳波検査の意義はなにか

Aicardi 症候群に必要な脳形態画像検査はなにか

治療：

Aicardi 症候群のてんかん発作での選択薬はなにか

Aicardi 症候群における外科治療の適応はなにか

その他：

Aicardi 症候群における遺伝相談はどのように行うか

神経細胞移動異常症

診断・分類、鑑別：

神経細胞移動異常症と鑑別されるべき疾患はなにか

神経細胞移動異常症の診断の具体的手順はどうすべきか

検査：

神経細胞移動異常症における脳波検査の意義はなにか

神経細胞移動異常症に必要な脳形態画像検査はなにか

治療：

神経細胞移動異常症のてんかん発作での選択薬はなにか

神経細胞移動異常症における外科治療の適応はなにか

その他：

神経細胞移動異常症における遺伝相談はどのように行うか

先天性核上性球麻痺

診断・分類、鑑別：

先天性核上性球麻痺と鑑別されるべき疾患はなにか

先天性核上性球麻痺の診断の具体的手順はどうすべきか

検査：

先天性核上性球麻痺に必要な脳形態画像検査はなにか

先天性核上性球麻痺に必要な電気生理学的検査はなにか

治療：

先天性核上性球麻痺のコミュニケーション障害への対応はどう進めれば良いか

先天性核上性球麻痺の嚥下障害の治療はどうするか。

#### D．考察

MINDS診療ガイドライン作成マニュアルでは、診療ガイドライン作成プロセスの不偏性を担保するために、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、システムティックレビューチームの三層構造の担当組織の設置を提案している。ガイドライン統括委員会は、作成に関わる委員会の設置、予算の決定などの意思決定を担う。ガイドライン作成グループは、診療ガイドライン作成の企画書ともいえるスコープを作成し、診療ガイドラインが取り上げるべき問題（クリニカルクエスチョンCQ）を決定する。また、システムティックレビューの結果を受けて推奨を作成して診療ガイドライン草案を作成する。システムティックレビューチームは、各CQに対して、既存のシステムティックレビュー論文の採用、海外の診療ガイドラインの適応の可否を判断し、既存で不足な場合は新たにシステムティックレビューを実施する。さらに、外部評価委員会を編成し、診療ガイ

ドラインの草案を第三者の立場で評価・助言を受けることを提案している。Aicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺の診療ガイドラインについてもMinds診療ガイドライン作成マニュアルに基づいて診療ガイドラインを作成するのが理想的ではあるが、上記の三層構造の担当組織を独立して設置することは予算上容易ではない。三疾患の主要症状は、てんかんや脳性麻痺と重なり、「てんかん診療ガイドライン2018」「脳性麻痺リハビリテーションガイドライン（第2版）」で取り上げられているCQと重複するものが多かった。今回作成した疾患特異的なCQについては、本研究班の班員および研究協力者の協力を得てシステムティックレビューとガイドラインの草案作成を進めたい。外部評価委員会には本研究班全体の他に、患者団体の代表にも参画いただき、評価助言をもとに修正し、最終的な診療ガイドラインを作成することが望ましい。

#### E．結論

MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づきAicardi症候群、神経細胞移動異常症、先天性核上性球麻痺の診療ガイドライン作成を計画した。症状的に重複する既存の診療ガイドラインではカバーできない項目に関し、疾患毎にCQを作成した。希少難病はその特性から患者数も論文数も関与する専門家も少なく、MINDSマニュアルを完璧に履行することは現実的に困難である。限られた人員と予算の範囲でMINDSマニュアルの概念に沿って診療ガイドラインを作成する必要がある。

#### F．健康危険情報

なし

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sato T, Kato M, Moriyama K, et al. A case of tubulinopathy presenting with porencephaly caused by a novel missense mutation in the *TUBA1A* gene. *Brain Dev* 2018;40:819-823.
  - 2) Mutoh H\*, Kato M\*, Akita T\*, et al. Biallelic Variants in *CNPY3*, Encoding an Endoplasmic Reticulum Chaperone, Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2018;102:321-329. (\*co-first author)
  - 3) Miyatake S, Kato M, Sawaishi Y, et al. Recurrent *SCN3A* p.Ile875Thr variant in patients with polymicrogyria. *Ann Neurol* 2018;84:159-161.
  - 4) Akita T\*, Aoto K\*, Kato M\*, et al. *De novo* variants in *CAMK2A* and *CAMK2B* cause neurodevelopmental disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:280-296. (\*co-first author)
  - 5) 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．日本周産期・新生児学会雑誌，53(5):1250-1253, 2018
  - 6) 加藤光広：大脳皮質形成異常．「小児内科」「小児外科」編集委員会共編，小児疾患の診断治療基準第5版 小児内科増刊号．東京：東京医学社；2018:708-709
- CNPY3 cause West syndrome with hippocampal malrotation and characteristic fast waves. 13th European Congress on Epileptology, Vienna, Austria August 26-30, 2018
- 2) 加藤光広：遺伝性に見えない脳形成異常の画像と分子病態．第77回日本医学放射線学会総会：横浜 2018年4月15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

## 2. 学会発表

- 1) Mitsuhiro Kato, Hiroki Mutoh, Tenpei Akita, Takuma Shibata, Hiroyuki Wakamoto, Hiroko Ikeda, Hiroki Kitaura, Kazushi Aoto, Mitsuko Nakashima, Tianying Wang, Chihiro Ohba, Satoko Miyatake, Noriko Miyake, Akiyoshi Kakita, Kensuke Miyake, Atsuo Fukuda, Naomichi Matsumoto, Hiroto Saito: Biallelic variants in