

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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 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。初年度は、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。2-3年度は、MINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づきAicardi症候群、先天性核上性球麻痺の診療ガイドラインを作成した。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：国立成育医療研究センター病院  
児童・思春期メンタルヘルス診療科診療部長

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。特にAicardi症候群は過去の診断項目（女児、脳梁欠損、点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。我々は2004年から国内のAicardi症候群の臨床像と遺伝的要因解明の共同研究を行ない、国内に60症例が存在し、男児例も存在すること、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、初年度に紹介されたAicardi症候群の症例について、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した。

神経細胞移動異常症(138)、先天性核上性球麻痺(132)についても、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、2年度は3疾患についての診療ガイドラインが取り上げるべき問題(クリニカルクエストCQ)を作成した。3年度はAicardi症候群と先天性核上性球麻痺についてシステムティックレビューを行い、診療ガイドライン案を作成した。

## B. 研究方法

初年度は、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した。

2年度は、CQ作成を行った。診療ガイドラインの作成方法を記述したものとして、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。よって、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

ついでのみ新たなCQを作成した。Aicardi症候群のCQに関しては、2019年10月20日に8家族35名が参加したアイカルディ家族会（姫君会）の際に、CQの内容について研究分担者が説明し、CQの修正・追加を討議した。修正・追加されたCQはなかった。

3年度は、システマティックレビューを行い、診療ガイドラインを作成した。診療ガイドラインは、上述したようにMINDS診療ガイドライン作成マニュアルに基づいて作成されることが望ましい。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く、本研究では各疾患の専門家がPubMedと医中誌を用いて文献レビューを行い、診療ガイドライン草案を作成した。なお、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システマティックレビューをPROSPERO(<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>)を用いて検索したが、既存のシステマティックレビューおよび論文はなかった。

（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20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

初年度は、Aicardi症候群の3症例を提示した。3症例は、3か月から3歳の女児で、1例は胎児期に脳梁欠損と半球間裂嚢胞を指

摘された。いずれも周産期異常はなく出生した。生後2～4か月にてんかん性スパズム、うち2例は非対称性を発症した。ヒプスアリスミアは2例に認められた。脳形成異常は、脳梁欠損を3例に認めたが、うち2例は部分欠損であった。脳室周囲異所性灰白質を3例に、多小脳回を2例に、半球間裂嚢胞を2例に認めた。眼底検査は1例で異常がなかった。3歳の2名はDQ25,24と重度の発達遅滞を認めた。

2年度に作成した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

3年度に作成した先天性核上性球麻痺とAicardi症候群についての診療ガイドライン案を資料1および資料2に示す。

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。

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

ユー論文の採用、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マ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。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マティックレビューとガイドラインの草案作成を行った。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

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。

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を作成した。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

##### 論文発表

- 1) 加藤光広：神経細胞移動異常症．指定難病ペディア 2019 『日本医師会雑誌』 148(1)・(生涯教育シリーズ96):S117,2019
- 2) 加藤光広：アイカルディ症候群．指定難病ペディア 2019 『日本医師会雑誌』 148(1)・(生涯教育シリーズ96):S127-S128,2019
- 3) 加藤光広：先天性核上性球麻痺．指定難病ペディア 2019 『日本医師会雑誌』 148(1)・(生涯教育シリーズ96):S130,2019

##### 学会発表

- 1) Nobuhiko Okamoto, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Mitsuhiro Kato, Shinji Saitoh, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki: Microcephaly and intellectual disability with novel compound heterozygous WARS mutations. The European Human Genetics Conference: Gothenburg, Sweden June 15- 18, 2019
- 2) Nanako Hamada, Koh-ichi Nagata, Shunsuke Ogaya, Mitsuko Nakashima, Hiroto Saito, Mitsuhiro Kato, Naomichi Matsumoto, Yuji Sugawara, Shimpei Baba, Kentaro Shirai: De novo *PHACTR1* mutations in West syndrome and their pathophysiological effects. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society: International Symposium on Neonatal Seizures, Nagoya, Japan May 31-Jun 1, 2019
- 3) Kusabiraki Shohei, Tanaka Tomomi,

- Tamura Kentaro, Yoshida Taketoshi, Adachi Yuichi, Mitsuhiro Kato, Shoko Miyamoto, Nakashima Mitsuko, Saitu Hiroto: Effectiveness of ACTH therapy for Infantile spasms with a novel *TUBB2A* mutation; a case report. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society: International Symposium on Neonatal Seizures, Nagoya, Japan May 31-Jun 1, 2019
- 4) 加藤光広: 小児神経疾患の遺伝子解析最前線: 脳形成異常とてんかん性脳症. 日本人類遺伝学会第64回大会: 長崎 2019年11月6日-9日
- 5) Mitsuhiro Kato: Perspective of treatment of brain malformation based on its etiology. 第61回日本小児神経学会学術集会: 名古屋 2019年5月31日 - 6月2日
- 6) 宮冬樹、加藤光広、齋藤伸治、岡本伸彦、金村米博、鎌谷高志、小崎健次郎、角田達彦: Prediction analysis of transcriptome abnormalities using AI for WES and WGS data of Mendelian disease. 日本人類遺伝学会第64回大会: 長崎 2019年11月6日-9日
- 7) 遠山潤、小松原孝夫、小林悠、眞柄慎一、放上萌美、中山有美、松井亨、加藤光広、下島圭子、山本俊至: 石灰化をとまなう多小脳回をきたした Pallister-Killian 症候群. 第41回日本小児遺伝学会学術集会: 名古屋 2019年1月11-12日
- 8) 若本裕之、河邊美香、加藤光広、才津浩智: *CNPY3* 遺伝子の劣性変異が同定された難治性てんかんの姉妹例. 第13回日本てんかん学会中国・四国地方会: 下関 2019年2月16日
- 9) 加藤光広: ARX 関連介在ニューロン病の特徴と小児神経疾患の分子病態解明と治療戦略. 第368回発生研セミナー(熊本大学発生医学研究所): 熊本 2019年11月27日
- 10) 加藤光広: アイカルディ症候群の診断基準と神経症状について. アイカルディ症候群家族会(姫君会): さいたま 2019年10月20日
- 11) 加藤光広: 脳形成異常の基礎と臨床: 脳形成異常とてんかん症候群の共通原因の解明. 2019年滑脳症親の会 lissangel 定例会: 名古屋 2019年7月14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