

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と
新しい治療法の開発に関する研究

平成25年度 研究報告書

研究代表者 加藤 光広
(山形大学医学部小児科学講座 講師)
平成26(2014)年 3月

目 次

| | |
|--|-------|
| I . 総括研究報告 | |
| 傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究 | |
| 加藤 光広 | ----- |
| (資料) 第1回班会議 議事録 | |
| 滑脳症親の会写真 | |
| 5 疾患の平成25年度修正版診断基準 | |
| II . 分担研究報告 | |
| 1 . 傍シルビウス裂症候群の全国疫学調査結果：患者の基本的臨床像 | |
| 川村 孝 | ----- |
| 2 . 傍シルビウス裂症候群の画像的特徴と臨床像 | |
| 鳥巢 浩幸 | ----- |
| 3 . Worster-Drought症候群の原因病巣に関する電気生理学的検討 | |
| 荒井 洋 | ----- |
| 4 . 非定型良性小児部分てんかんの診断・治療・予後 | |
| 白石 秀明 | ----- |
| 5 . 悪性シルビウス・ローランドてんかんの診断と治療経過について | |
| 遠山 潤 | ----- |
| 6 . Landau-Lieffner症候群にみられる聴覚失認の評価法の検討 | |
| 加我 牧子 | ----- |
| III . 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- |
| IV . 研究成果の刊行物・別刷 | ----- |

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
研究報告書

傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究

研究代表者 加藤 光広 山形大学医学部附属病院 小児科講師

研究要旨

傍シルビウス裂症候群は、シルビウス裂周辺の構造異常（多くは多小脳回）もしくは機能異常により、構語障害・嚥下困難・上肢優位の痙性麻痺をきたし、知能障害やてんかん発作・高次脳機能障害を併発する難治性疾患である。平成 23,24 年度に 先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群(BPSS)、 先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群 WDS）、 非定型良性小児部分てんかん(ABPE)、 悪性ローランド・シルビウスてんかん(MRSE)の 4 疾患の層化無作為抽出による全国疫学調査を行い、本年度 ランドー・クレフナー症候群(LKS)を加えて、二次調査および三次結果に基づき診断基準を検証した。また、新しい治療法につながる病態解明のための原因遺伝子解析と、既存の治療薬による効果的な治療法開発のための臨床調査を行った。BPSS は、頭部画像所見のクラスター解析によりシルビウス裂病変限局と厚脳回の有無で 3 群に分けられ、臨床像が異なっていた。WDS は、虚血による背側脳幹症候群と症状と神経生理所見が類似し、病態の共通性が示唆された。ABPE は脳磁図検査が病変同定と診断に有用であり、既存治療薬であるエトサクシマイドの発作消失効果が極めて高かった。MRSE は薬物では難治であり、手術療法の有効性が示された。LKS では環境音弁別検査が比較的簡便に行え、視覚的補助があると成績が著しく向上した。BPSS の 1 例で *SRPX2* 変異を同定し、母は保因者であった。前年度に同定した BPSS の *GPR56* 変異例については年度内に疾患特異的 iPS 細胞樹立が開始される。各分担研究の結果に基づき、5 疾患の診断基準の一部を改訂し疾患概念を確立した。孤発例でも遺伝性を示す例が存在し、原因同定による正確な遺伝相談が必要である。適切な診断と治療により症状の改善が得られる例があり、啓蒙が必要である。

研究分担者

川村 孝・京都大学環境安全保健機構 健康科学センター・教授

鳥巢浩幸・九州大学病院 小児科学・診療講師

荒井 洋・社会医療法人大道会森之宮病院 小児神経科・部長

白石秀明・北海道大学病院 小児科・助教

遠山 潤・国立病院機構西新潟中央病院 神経小児科・医長

加我牧子・東京都東部療育センター 院長補佐

A．研究目的

我々は 2002 年から脳形成障害に対する相談システムを構築し、画像解析と古典型滑脳症に対する遺伝子解析を行ってきた。その結果、古典型滑脳症の次に多い疾患がシルビウス裂周辺の多小脳回であることを明らかにし、新たな研究の必要性を感じた。多小脳回以外にも脳血管障害による構造異常や原因不明の機能異常によって構語障害や嚥下困難、知能障害、てんかん発作などの類似症状を示す疾患が複数報告されているが、確立された診断基準はなく、国内での実態も不明であった。我々は平成 23 年度の厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）で、シルビウス裂周辺の構造異常（多くは多小脳回）もしくは機能異常により、構語障害・嚥下困難・上肢優位の痙攣麻痺をきたし、知能障害やてんかん発作・高次脳機能障害を併発する難治性疾患を傍シルビウス裂症候群として総括し、1)先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群(BPSS)、2)先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群 WDS)、3)非定型良性小児部分てんかん(ABPE)、4)小児悪性ローランド・シルビウスてんかん(MRSE)の4疾患に整理した。難病の疫学調査班と共同で診断基準を作成し、患者数調査のために、層化無作為抽出と特別階層病院として選ばれた3947機関に対し一次調査を行なった。また、一部の症例で、適切な薬剤選択もしくは脳磁図を用いたてんかん発作焦点の正確な同定と手術による治癒可能性が示された。本研究では、傍シルビウス裂症候群の診断基準の妥当性を検証し、疾患概念を確立するために、二次調査により詳細な臨床情報を解析し、脳磁図や生理学的検査による客観的診断基準と有効な治療法を検討した。

その一方、2004年以降、多小脳回の原因遺伝子解明が進み、*GPR56*、*SRPX2*に加え2009年に*TUBB2B*と*TUBA8*の2つの遺伝子が報告された。多小脳回

も他の傍シルビウス裂症候群の各疾患も孤発例が多いが、*GPR56*と*TUBB2B*は常染色体劣性遺伝、*SRPX2*はX連鎖性遺伝を示す。遺伝相談の観点から正確な原因診断が必要であり、我々も平成23年度に、既知遺伝子変異解析のための高感度融解曲線分析(HRM)法を整備した。遺伝子解析技術の進歩は速く、次世代シーケンサーの出現によって、既知遺伝子に限らず全エクソンを一度に解析することが可能になり、少数例で家族歴のない希少難治性疾患でも、新規原因遺伝子の同定が以前より容易になってきている。新規原因遺伝子の同定による分子レベルでの病態解明と、原因遺伝子と臨床情報の比較による疾患概念の確立、個別化医療の実現を目的として、次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子解析技術を導入した。先行研究の滑脳症では我々と慶應義塾大学との共同研究でiPS細胞の樹立と神経系細胞への分化に成功した。傍シルビウス裂症候群においても画像診断とゲノム医学、iPS細胞など先端技術を応用した病態解明、診断・治療法の確立が急務であり、原因遺伝子が同定された症例のiPS細胞作製を平成25年度の目的とした。平成21年度難治性疾患克服研究事業として疫学調査が行われたLandau-Kleffner症候群(LKS)もシルビウス裂近傍に発作焦点を有し感覚性失語をきたす類似疾患であり、疾患概念の確立と新しい治療法の開発が必要であるため平成25年度から追加した。

B．研究方法

【研究体制】

研究協力者：

トロント小児病院・トロント大学・准教授 大坪宏

滑脳症親の会・代表 大田崇子

山形大学医学部・病院助教 高橋信也

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所知的障害研究部・部長 稲垣真澄

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所知的障害研究部・室長 軍司敦子

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所知的障害研究部・研究生 中村雅子

連携研究者：

横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学講座・教授 松本直通

慶應義塾大学生理学講座・教授 岡野栄之

連携学会担当者：

日本小児神経学会研究支援委員会担当委員 京

都府立医科大学小児科・准教授 森本昌史

【基本デザイン・目標症例・試料数】

疫学調査の二次調査結果の解析(臨床症状 運動機能:鳥巢・荒井、てんかん発作:白石・遠山・加我、統計管理:川村)を行なった。既存の脳形成障害およびてんかん性脳症の体制を拡充して、症例登録・データ管理の体制を整備し、MRI や SPECT, PET などの画像検査と、脳波、脳磁図などの電気生理検査の資料収集を依頼した(加藤:目標 150 例)。また、遺伝子解析のためのバイオリソースとして、血液や唾液などの生体試料から得られた DNA を収集した(加藤:目標 100 例)。先行研究で確立した費用対効果に優れる高解像度融解曲線分析(HRM)法で既知遺伝子(*GPR56*, *SRPX2*, *SNAP29*, *EOMES*, *TUBA8*, *TUBB2B*, *TUBB3*)の変異スクリーニングを行なった。既知遺伝子の変異が否定された症例は難病関係研究分野の遺伝子解析拠点施設の横浜市立大学と連携し、次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を患者と両親のトリオ検体に対して行った。変異同定例には遺伝相談を行ない、臨床情報、画像病変の範囲と性状、脳波・脳磁図所見と遺伝子変異との関連性について解析を行なった。

日本小児神経学会研究支援委員会の支援のもとに診断基準を改訂し、学会承認の申請を行った。原因遺伝子同定例は、ヒト iPS 細胞等研究拠点施設の慶應義塾大学と連携し、共通の説明書と同意書を用いて、各施設の倫理委員会に申請を行った。得られた成果は、学会・論文発表の他に、患者会と連携し公開シンポジウム開催・ホームページ作成を通して、患者との双方向のコミュニケーションを拡大させた(大田・加藤)。

【分担研究項目の研究手法概要】

先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群(BPSS)(鳥巢):二次調査で得られた BPSS 37 例の臨床情報について、統計解析ソフトウェア IBM SPSS Statistics を用いて、調査項目のクラスター解析と、画像の主成分解析と類型化を行ない、群間の臨床像の比較を行った。

先天性核上性球麻痺(Worster-Drought 症候群)(WDS)(荒井):平成 24 年度は WDS 6 例について、脳神経所見、口腔・言語機能、合併症を診療録から後方視的に検討し、診断基準の有用性を検討した。平成 25 年度は、WDS 10 例のうち、5 例で電気生理学的検査(ABR 5 例、SSEP 4 例、Blink reflex 4 例)を施行し、背側脳幹症候群の自験例 2 例および文献報告例 10 例と比較した。

非定型良性小児部分てんかん(ABPE)(白石): ABPE に対する脳磁図検査の有用性に関して多施設共同研究で検討した。ABPE と診断された 10 例(5~8 歳:平均 6 歳)において、脳磁図所見の長期的変化(追跡期間 4~13 年)と治療予後を検討した。

悪性シルビウス・ローランドてんかん(MRSE)(遠山):二次調査で集積した MRSE について有効な治療方法および、外科手術例の病理所見について解析し、二次調査で得られた 5 症例に対し、診断基準の再検討と手術症例の長期経過を検討した。

Landau-Kleffner 症候群(LKS)(加我): LKS の診断における聴覚機能検査の意義を明らかにするため、聴覚検査(純音聴力検査、語音聴力検査、環境音弁別検査、方向感検査、両耳聴検査、トークンテストなど)と生理学的検査(脳波、耳音響放射、ティンパノグラム、インピーダンスオージオメトリー、聴性脳幹反応、tone burst および言語音(VS)を刺激として用いた頭頂部緩反応(SVR)、ミスマッチネガティブイ(MMN)、および同様の刺激の弁別を求める P300)を LKS 9 例に行い、大部分の検査を実施できた 5 例について、異常の検出率と経時的変化を評価した。tone burst 刺激には 1000Hz, 200Hz を用い、言語音は [a][ae]刺激を用いた。

疫学・統計管理(川村):傍シルビウス裂症候群として包括される 4 疾患について、厚生労働省難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者 永井正規)による『難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 2 版』(平成 18 年)に準拠して全国調査を行なった。調査用の仮診断基準を策定し、小児科、神経小児科、神経内科、脳神経外科、およびリハビリテーション科の 5 診療科を調査対象診療科とし、全国の病院リストから病床規模別に所定の割合(大学病院および特別階層病院:100%、500 床以上:100%、400~499 床:80%、300~399 床:40%、200~299 床:20%、100~199 床:10%、99 床以下:5%)で抽出し、調査対象施設とした。また特別階層として、療育センターや障害児施設、無床診療所など 40 施設を指定した。疾患概念が専門医以外にはまだ普及していないため、調査対象機関の医師がイメージを掴めるよう、冒頭に「疾患概念」を 2 行程度でまとめ、その後「必須項目」「除外項目」「参考項目」を列記し、最後に「診断基準」として「確診」および「疑診」

の要件を記載した。抽出された施設に対して1年間に受療した患者数を問う調査票を送付した(一次調査)。一次調査で受療患者ありと報告した施設に個々の症例の特性を訊ねる調査票(二次調査)を送付・回収した。調査票の記載事項はコンピュータに入力され、解析に供された。

(倫理面への配慮)

先行研究(平成23年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「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」)は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に則り、平成23年9月12日(受付番号86)に、山形大学医学部倫理委員会において研究課題の審査を受け、承認を受けた。

具体的には、本研究の対象となる傍シルビウス裂症候群の患者またはその保護者に本研究の目的を説明し、同意の上、患者情報および生体資(試)料を収集する。この研究の成果は学会・論文などを通じて公表されることがあるが、個人のプライバシーは厳守されること、また同意した後でも患者・保護者の希望があればいつでも同意を解除することができることを説明する。

本研究の臨床研究は介入を伴わず後方視的に行われるため、臨床研究登録は不要と考えられるが、倫理委員会において登録が必要と判断された場合は登録を行う予定であり、現時点で必要と判断されていないため臨床研究登録は行っていない。

iPS細胞の作成と細胞実験については、連携施設を主任研究者とする分担研究として、平成25年10月30日に山形大学医学部倫理委員会の承認を受けた(受付番号120)。

C. 研究結果

平成24年度は、層化無作為抽出と特別階層病院として選ばれた3947機関に対する疫学調査の一次調査結果の解析が終了し、4疾患合計の国内の推計患者数は確診例が496(95%信頼区間202-792)名、疑診例が167(95%信頼区間85-248)名であり、各疾患毎の推計患者数(研究分担項目参照)を明らかにした。二次調査結果については、各研究分担者が担当疾患の解析を行った(下記:BPSS 鳥巢、WDS 荒井、ABPE 白石、MRSE 遠山、全体の統計管理 川村)。

3次調査としての症例登録・データ管理の体制

整備については、平成24年度までに101例が、平成25年度に50例が追加され、合計151例の臨床情報資料が集積された。

原因遺伝子解析のためのDNAは平成25年度に19例を追加し、合計89例を収集した。平成25年度に32例について高解像度融解曲線分析(HRM)法で7個の既知遺伝子の変異スクリーニングを行ない、両側傍シルビウス裂多小脳回の1例にSRPX2変異(c.1213C>T hemi, p.Leu405Phe)を同定した。母は保因者であった。iPS細胞作成については、疾患特異的iPS細胞研究拠点の慶應義塾大学と連携し、患者にとって負担の大きい皮膚生検を行わず、採血による血液細胞からのiPS細胞作成と神経系への分化を実現した。GPR56変異による先天性両側性傍シルビウス裂症候群(CBPS)についてiPS細胞作製のため、慶応大学の倫理審査書類を基に山形大学、広島大学の倫理委員会の承認を受けた。慶応大学で施設追加の修正申請を行い承認された。2月28日に検体を採取し、3月1日からiPS細胞樹立開始予定である。

BPSS(鳥巢): PSS画像所見のクラスター解析の結果、調査項目はA群:PSSに典型的な特徴と関連する項目(両側性、対称性、シルビウス裂限局性、多小脳回)B群:シルビウス裂外の脳回病変の範囲と性状と関連する項目(前頭葉病変、頭頂葉病変、側頭葉病変、裂脳症、厚脳回)C群:主に脳回以外の病変と関連する項目(石灰化、側脳室拡大、梗塞巣、萎縮、白質の信号異常、その他の異常、後頭葉病変、その他の病変)の3つに大きく分類された。

主成分分析結果に基づき類型化を行うと、PSSの頭部画像は、シルビウス裂病変の限局性の有無、厚脳回の有無、皮質外病変の有無、対称性の有無で特徴づけられた。特にシルビウス裂病変の限局性の有無と厚脳症の有無に基づいて、PSS頭部画像は3群に分類された。3群の臨床像は以下の通りであった。

I. シルビウス裂病変限局PSS: 新生児期に発症し、発症時にてんかん発作を認める。

II. PSS(裂外病変+厚脳回+): 左利きが多い。発症時に運動発達遅滞を認め、脳性麻痺の割合が高い。開鼻声を呈することが多く、表出性言語発達遅滞の割合が高い。

III. PSS(裂外病変+厚脳回-): 乳児期以降の発症が多く、発症時に運動発達遅滞を認め、軽度知的障害とてんかん発作を呈することが多い。

WDS(荒井): WDSと先天性球麻痺の臨床像には

重なりが大きかった。下位ニューロンの障害による背側脳幹症候群では、ABR, Blink reflex に異常を認める例が多かったが、WDS では、ABR は 5 例中 4 例が正常で、Blink reflex では 1 例が両側無反応、1 例が片側の反応低下、1 例が R2 の出現不良、2 例が正常反応を呈した。

ABPE (白石): 脳磁図検査におけるてんかん原性領域の推定では、両側、ないしは片側のシルビウス裂、ローランド溝に電流源が位置し、病勢が衰退する時期には片側化し、消失していった。脳磁図検査における拡張傾向は経年的に改善し、脳波における棘波が消失した後、脳磁図棘波の消失を認めた。全例でエトスクシミド(ESM)の投与後に発作症状の改善・消失を認め、併用薬剤の整理が可能になり、6 例では全ての薬剤を中止できた。知的退行を示した症例はなかった。経過中の最終投与薬剤は、ESM であった。

MRSE (遠山): MRSE の病変部位の病理所見では、グリオシスのみを示しており、皮質形成異常症と異なる本症の特徴の可能性が示唆された。

5 症例には誘因となる既往歴は確認されなかった。全例が焦点性運動発作で発症し、発作頻度は日単位と頻回であった。薬物療法のための 4 例では発作は抑制されず、外科手術をおこなった 1 例は発作が抑制され、術後 3 年でも発作の再発がなかった。

LKS (加我): 結果を表に示す。

疫学・統計管理 (川村): BPSS の補正前推計患者数 (95%信頼区間) は、確診・疑診それぞれ 140 人 (60~230 人) および 19 人 (10~29 人) であった。WDS の補正前推計患者数 (95%信頼区間) は、確診・疑診それぞれ 38 人 (0~120 人) および 58 人 (16~100 人) であった。ABPE の補正前推計患者数 (95%信頼区間) は、確診・疑診それぞれ 210 人 (100~320 人) および 58 人 (38~78 人) であった。MRSE の補正前推計患者数 (95%信頼区間) は、確診・疑診それぞれ 75 人 (0~160 人) および 18 人 (8~27 人) であった。二次調査で得られた基本的臨床像を分類集計した。ABPE は、一次調査では確診 58 例、疑診 32 例が報告され、二次調査では 45 例の調査票が回収された。男女比は 20 対 25 でいくらか女性に多く、同病者の家族歴があるものは 5 例で、血族結婚はなかった。発症年齢は 4.5 ± 2.3 歳であり、発症時の発作型として焦点性運動発作が 30 例、二次性全般化発作が 20 例、また経過中に存在した発作型として焦点性運動発作が 31 例、二次性全般化発作が 30 例、非定

型欠神発作が 21 例に認められた。現在の発作型も焦点性運動発作が多かった (16 例)。てんかん発作に対する薬物治療として、バルプロ酸ナトリウムとカルバマゼピンが 35 例、33 例と多くの症例で用いられていたのに対し、エトスクシミドを初期から使用した症例はなく、全経過中でも 20 例 (44%) の使用に限られていた。

D. 考察

層化無作為抽出による全国疫学調査を行い、傍シルビウス裂症候群 4 疾患の確診例と疑診例の推計患者数が 95%信頼区間とともに明らかにされた。WDS は本研究班員の経験的な予想よりも数が少なかった。WDS は入院を要することが少なく、今回の有床医療機関のみを対象とした調査では患者把握に遺漏が生じる可能性がある。無床診療所や非医療機関の調査手法は確立されておらず、新たな研究手法を開発する必要がある。小児悪性ローランド・シルビウスてんかんは疑診例が多く、報告から日が浅くまだ知られていないためと考えられ、さらに周知が必要である。

両側傍シルビウス裂多小脳回の 1 例で同定した SRPX2 変異 (c.1213C>T hemi, p.Leu405Phe) は、dbSNP に登録があるが、その頻度は 0.001 で極めてまれである。また、機能影響予測ソフト PolyPhen-2 ではスコア 0.999 (sensitivity: 0.14; specificity: 0.99) で probably damaging, SIFT でも damaging と予想されており、疾患原因の可能性がある。

多小脳回を主とする傍シルビウス裂症候群の脳回形成異常は形態的に多様であるが、統計解析を行うことで、病変の形態特徴により 3 群に分類され、それらの臨床象が明確になった。先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群としての共通点の他に、統計学的な細分類を行うことで、より正確に併発症や経過を予想することが可能になった。

画像上の特徴と臨床像の特徴の検討では、「シルビウス裂病変限局 PSS 患者では新生児発症が多い」ことや、「PSS (裂外病変 + 厚脳回 +) 患者では左利きが多い」ことなど興味深い結果が得られた。今後、このような観察結果について異なる角度から検証することが必要と考えられる。

WDS と胎生期から周産期の虚血によって生じた背側脳幹症候群との間に、共通した臨床所見、合併症、既往歴のみならず、電気生理学的脳幹機能検査においても同じ変化を有する症例の存在が

確認された。これらの事実から、WDSの一部は背側脳幹症候群と共通の病態を有する可能性が強く疑われる。2012年に同定された frontal aslant tract は責任病巣として今後検討する価値があり、MR tractography を用いた診断の可能性が示唆された。

ABPE は脳波では、Continuous Spike and Wave during Slow Sleep stage (CSWS)を示し、電流源の局在が不明瞭であるが、脳磁図検査では、単一脳葉に等価電流双極子の局在を認め、所見は均一で多施設でも定型的な所見が得られ、診断に有用であることが確認された。ABPE の診断確定後、ESM を投与した全例でそれまで複数の薬剤を用いて難治であった発作が消失し、ABPE の治療における ESM の有効性が確認された。半数以上の症例で他の薬剤が中止可能となり、早期診断による ESM の単剤治療によって、発作予後の改善と副作用の予防が期待される。

MRSE は、Ohtsubo らの報告どおり発作が難治で薬物療法では発作は抑制されないが、手術療法が著効し、発作予後を改善すると考えられた。

LKS では、環境音弁別検査が比較的簡便に行え、視覚的補助があると成績が著しく向上する特徴のあることが判明し、臨牀場面に取り入れる価値がある。神経生理学的検査としては他覚的聴力検査の聴性脳幹反応は必須の検査項目である。刺激音として TB と VS の両方を用いることにより、疾患の重症度や改善過程を他覚的かつ多覚的に評価が可能で、診断困難例や、後遺症の評価、リハビリテーション効果判定に応用が可能と考えられた。

全国調査の二次調査の結果、ABPE には遺伝の関与も示唆された。胎児期の感染の関与が示唆されたものは BPSS のみであった。WDS では出生児体重がやや低かった。BPSS や WDS では周産期に種々の出来事がしばしば起きており、また先天奇形も少なからず合併するなど、疾患特異的な背景因子も想定された。

E . 結論

研究分担者のエキスパートオピニオンによって作成された診断基準に基づき全国疫学調査が行われ、推計患者数と臨床像が明らかにされ、診断基準は概ね妥当であった。孤発例でも遺伝性を示す例が存在し、原因同定による正確な遺伝相談が必要である。

適切な治療法により症状の改善が得られる疾

患があり、さらに啓蒙が必要である。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究成果発表

1 . 論文発表

(研究代表者：加藤光広)

1. Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. *AKT3 and PIK3R2 mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH.* Clin Genet doi: 10.1111/cge.12188
2. Fujii Y, Ishikawa N, Kobayashi Y, Kobayashi M, Kato M. Compound heterozygosity in *GPR56* with bilateral frontoparietal polymicrogyria. Brain Dev doi:10.1016/j.braindev.2013.07.015
3. Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H: Phenotypic spectrum of *COL4A1* mutations: porencephaly to schizencephaly. Ann Neurol 2013;73(1):48-57
4. Toba S, Tamura Y, Kumamoto K, Yamada M, Takao K, Hattori S, Miyakawa T, Kataoka Y, Azuma M, Hayasaka K, Amamoto M, Tominaga K, Wynshaw-Boris A, Wanibuchi H, Oka Y, Sato M, Kato M, Hirotsune S: Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly. Sci Rep 2013;3:1224
5. Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, Kodera H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura N, Nishida H, Hoshino A, Ryujin F, Yoshioka S, Nishiyama K, Kondo Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Arakawa H, Kato M, Mizushima N, Matsumoto N: De

- novo mutations in the autophagy gene *WDR45* cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet* 2013;45(4):445-449, 449e441
6. Nakamura K, Kodera H, Akita T, Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Osaka H, Nakamura S, Tohyama J, Kumada T, Furukawa T, Iwata S, Shiihara T, Kubota M, Miyatake S, Koshimizu E, Nishiyama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H: De Novo mutations in *GNAO1*, encoding a Galphao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2013;93(3):496-505
 7. Nakamura K, Kato M, Osaka H, Yamashita S, Nakagawa E, Haginoya K, Tohyama J, Okuda M, Wada T, Shimakawa S, Imai K, Takeshita S, Ishiwata H, Lev D, Lerman-Sagie T, Cervantes-Barragan DE, Villarroel CE, Ohfu M, Writzl K, Gnidovec Strazisar B, Hirabayashi S, Chitayat D, Myles Reid D, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N, Saitsu H: Clinical spectrum of *SCN2A* mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 2013;81(11):992-998
 8. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N: Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2013;161A(6):1221-1237
 9. Kodera H, Nakamura K, Osaka H, Maegaki Y, Haginoya K, Mizumoto S, Kato M, Okamoto N, Iai M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, Sugahara K, Yuasa I, Wada Y, Matsumoto N, Saitsu H: De novo mutations in *SLC35A2* encoding a UDP-galactose transporter cause early-onset epileptic encephalopathy. *Hum Mutat* 2013;34(12):1708-1714
 10. Kodera H, Kato M, Nord AS, Walsh T, Lee M, Yamanaka G, Tohyama J, Nakamura K, Nakagawa E, Ikeda T, Ben-Zeev B, Lev D, Lerman-Sagie T, Straussberg R, Tanabe S, Ueda K, Amamoto M, Ohta S, Nonoda Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, King MC, Matsumoto N, Saitsu H: Targeted capture and sequencing for detection of mutations causing early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2013;54(7):1262-1269
 11. Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, Fujii T, Sugai K, Imai K, Uster T, Chitayat D, Weiss S, Kashii H, Kusano R, Matsumoto A, Nakamura K, Oyazato Y, Maeno M, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito K, Hayasaka K, Matsumoto N, Saitsu H: Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by *KCNQ2* mutation. *Epilepsia* 2013;54(7):1282-1287
 12. 10. Higurashi N, Nakamura M, Sugai M, Ohfu M, Sakauchi M, Sugawara Y, Nakamura K, Kato M, Usui D, Mogami Y, Fujiwara Y, Ito T, Ikeda H, Imai K, Takahashi Y, Nukui M, Inoue T, Okazaki S, Kirino T, Tomonoh Y, Inoue T, Takano K, Shimakawa S, Hirose S: *PCDH19*-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. *Epilepsy Res* 2013;106(1-2):191-199
 13. 菊池貴洋, 加藤光広, 高橋信也, 中村和幸, 早坂清. Levetiracetam により強制正常化をきたしたてんかん性脳症の1 女児例. *脳と発達* 2013;45:375-378
 14. 斉藤真希, 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 加藤光広, 井田博幸. レベチラセタムが著効したと考えられる外性器異常を伴う X 連鎖性滑脳症の1 例. *小児科臨床* 2013;66:1131-1135
 15. 山下哲史, 千代延友裕, 吉田路子, 諸戸雅治, 森田高史, 森岡茂己, 加藤光広, 才津浩智, 森本昌史, 細井創. Levetiracetam が著効した *STXBPI* 遺伝子変異による大田原症候群の1 例. *脳と発達* 2013;45:64-66

16. 加藤光広 :【小児脳神経外科の課題】 脳形成異常と遺伝子 脳神経外科ジャーナル 22(4);252-255, 2013
17. 加藤光広 :【てんかんの新治療戦略と課題】 臨床てんかん学における分子遺伝学の寄与 医薬ジャーナル 49(5);1299-1303, 2013
18. 加藤光広 :【臨床医が知っておきたい先天異常】 遺伝子変異による先天異常 滑脳症 (神経細胞移動異常症) 小児科臨床 66 巻増刊号 66(8);1333-1337, 2013
19. 加藤光広 : 脳形成障害 (含: 滑脳症、多小脳回、脳梁欠損症) 今日の神経疾患治療指針 第2版 医学書院 東京 621-623, 2013
20. 加藤光広 : 先天性両側性傍シルビウス裂症候群 希少難治性てんかん診療マニュアル 診断と治療社 東京 60-61, 2013
21. 加藤光広 : Aicardi 症候群 希少難治性てんかん診療マニュアル 診断と治療社 東京 51-53, 2013

(研究分担者: 川村 孝)

なし

(研究分担者: 鳥巢浩幸)

1. Torisu H, Yoshikawa Y, Yamaguchi-Takada Y, Yano T, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sawaisi Y, Hara T. Alexander disease with mild dorsal brainstem atrophy and infantile spasms. *Brain Dev* 35: 441-4, 2013.
2. Sanefuji M, Torisu H, Kira R, Yamashita H, Ejima K, Shigeto H, Takada Y, Yoshida K, Hara T. A case of childhood stiff-person syndrome with striatal lesions: A possible entity distinct from the classical adult form. *Brain Dev* 35: 575-8.
3. Torisu H, Watanabe K, Shimojima K, Sugawara K, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sakai Y, Yamashita H, Yamamoto T, Hara T. Girl with a *PRRT2* mutation and infantile focal epilepsy with bilateral spikes. *Brain Dev* in press.
4. 鳥巢浩幸: 特集 クローズアップ 脳炎・脳症・髄膜炎: 多発性硬化症 小児内科 45 巻 402-6, 2013.
5. 磯部菜摘、鳥巢浩幸、原寿郎: 神経症候群 II - その他の神経疾患を含めて- 第2版 横断性脊髄炎 日本臨床 印刷中
6. Sakai Y, Ohkubo K, Matsushita Y, Akamine S, Ishizaki Y, Torisu H, Ihara K, Sanefuji M, Kim MS, Lee KU, Shaw CA, Lim J, Nakabeppu Y, Hara T. Neuroendocrine phenotypes in a boy with 5q14 deletion syndrome implicate the regulatory roles of myocyte-specific enhancer factor 2C in the postnatal hypothalamus.
7. Uike K, Matsushita Y, Sakai Y, Togao O, Nagao M, Ishizaki Y, Nagata H, Yamamura K, Torisu H, Hara

T. Systemic vascular phenotypes of Loey-Dietz syndrome in a child carrying a de novo R381P mutation in *TGFBR2*: a case report. *BMC Research Notes* 6; 456, 2013.

(研究分担者: 荒井 洋)

なし

(研究分担者: 白石秀明)

1. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* (査読あり) 2013 Feb 2. doi: 10.1016/j.braindev.2012.12.011. [Epub ahead of print]
2. Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagyu K, Asahina N, Kohsaka S, Saitoh S. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. *Epilepsy Research*. (査読あり) 104: 68-77, 2013
3. 石井良平, 渡辺裕貴, 青木保典, 平田雅之, 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 中里信和, 橋本勲, 武田雅俊: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第4報): 精神科疾患・認知症 臨床神経生理学 41: 29-45, 2013
4. 鎌田恭輔, 露口尚弘, 中里信和, 尾崎勇, 池田英敏, 井口義信, 平田雅之, 亀山茂樹, 石井良平, 白石秀明, 渡辺裕貴, 橋本勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第5報): 脳腫瘍 臨床神経生理学 41: 46-53, 2013
5. 尾崎 勇, 井口義信, 白石秀明, 石井良平, 平田雅之, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 渡辺裕貴, 亀山茂樹, 橋本 勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第6報): 神経変性・脱髄疾患と神経リハビリテーション 臨床神経生理学(印刷中)

(研究分担者: 遠山 潤)

1. Akasaka N, Tohyama J, Ogawa A, Takachi T, Watanabe A, Asami K. Refractory infantile spasms associated with mosaic variegated aneuploidy syndrome. *Pediatr Neurol*. 2013;10:49: 364-367
2. Nakamura K, Kato M, Osaka H, Yamashita S, Nakagawa E, Haginoya K, Tohyama J, Okuda M, Wada T, Shimakawa S, Imai K, Takeshita S, Ishiwata H, Lev D, Lerman-Sagie T, Cervantes-Barragán DE, Villarroel CE, Ohfu M, Writzl K, Gnidovec Strazisar B, Hirabayashi S, Chitayat D, Myles Reid D, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N, Saito H. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology*. 2013; 81:992-998

3. Nakamura K, Kodera H, Akita T, Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Osaka H, Nakamura S, Tohyama J, Kumada T, Furukawa T, Iwata S, Shiihara T, Kubota M, Miyatake S, Koshimizu E, Nishiyama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. De Novo Mutations in GNAO1, Encoding a Gao Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 496-505.
 4. Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, Tazawa R, Goto K, Tohyama J, Narita I, Yoshioka H, Ishii S. Screening of male dialysis psatients for Fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:629-636, 2013.
 5. Kodera H, Kato M, Nord AS, Walsh T, Lee M, Yamanaka G, Tohyama J, Nakamura K, Nakagawa E, Ikeda T, Ben-Zeev B, Lev D, Lerman-Sagie T, Strausberg R, Tanabe S, Ueda K, Amamoto M, Ohta S, Nonoda Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, King MC, Matsumoto N, Saitsu H. Targeted capture and sequencing for detection of mutations causing early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 54: 1262-1269, 2013.
 6. Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. *AKT3* and *PIK3R2* mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH. *Clin Genet.* 2013 Jun 10. doi: 10.1111/cge.12188.
(研究分担者：加我牧子)
 1. Yasumura A, Kokubo N, Kaga M, et al: Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev*36:97-106,2014
 2. Kaga M, Inagaki M, Ohta R : Epidemiological sutudy of Landau-Kleffner syndrome(LKS) in Japan. *Brain Dev*(in press)
 3. Inoue Y, Ito K, Kaga M, et al, Psychometric Properties of Japanese version of the Swanson, Nolan, and Pelham,version- scale-Teacher Form:A study of school children in community samples. *Brain Dev* (in press)
 4. 加我牧子：小児聴覚失認の診療. *音声言語医学* 52,東京,pp316-321,2011
 5. 加我牧子：ランドロー・クレフナー症候群。「臨床精神医学」編集委員会編：臨床精神医学.株式会社アークメディア,東京,pp325-327,2011
 6. 加我牧子：Landau-Kleffner 症候群.大槻泰介,須貝研司,小国弘量,井上有史,永井利三郎編：稀少難治てんかん診療マニュアル-疾患の特徴と診療のポイント-.診断と治療社,pp37-39,2013
- ・学会等での講演、発表
講演
1. Mitsuhiro Kato: The genetic background of cortical dysplasias. 2013 Cortical Dysplasia Symposium, Children's Epilepsy Association of Taiwan. January 13, 2013, Tainan, Taiwan
 2. Shiraishi H. Korean Epilepsy Preceptorship Program : Magnetoencephalography basics and application for epilepsy Korean Epilepsy Congress, 2013.6.13 (Seoul, South Korea・招待講演)
 3. Tohyama J. An emerging new clinic-genetic variant of West syndrome. International symposium on neonatal seizures and related disorders (ISNS) 2013.4.14 Tokyo
 4. 加藤光広：難治性てんかんの分子遺伝学．第55回日本小児神経学会学術集会シンポジウム．難治性てんかんの病態を探る－分子遺伝学、病理、免疫、代謝異常、画像、電気生理：大分 2013年5月30日
 5. 加藤光広、白石秀明、遠山潤、小倉加恵子、荒井洋、鳥巢浩幸、加我牧子：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．第55回日本小児神経学会学術集会モーニング教育セミナー（共同研究支援委員会）：大分 2013年6月1日
 6. 萩野谷和裕、才津浩智、荒井洋、小坂仁、加藤光広、児玉真理子、横地健治：孔脳症および脳（室）内出血の責任遺伝子の解明．第55回日本小児神経学会学術集会モーニング教育セミナー（共同研究支援委員会）：大分 2013年6月1日
 7. 加藤光広：乳幼児期に発症する難治性てんかんの原因遺伝子．第35回山口県小児神経研究会：山口 2013年1月31日
 8. 加藤光広：てんかん診療と遺伝子検査．第5回北総てんかん懇話会：佐倉 2013年2月23日
 9. 加藤光広：てんかん源性の分子病態－イオンチャンネル・介在ニューロン・皮質異形成－．第35回関東機能的脳外科カンファランス：東京 2013年4月6日
 10. 加藤光広：大脳皮質形成異常とてんかんの分子病態．新潟脳神経研究会特別例会：新潟 2013年4月16日

11. 白石秀明「小児てんかん診断・治療の新知見」第116回日本小児科学会学術集会教育セミナー 2013年4月20日 (広島・招待講演)
12. 白石秀明「てんかん診療における脳磁図検査の役割」第4回八王子てんかんカンファレンス 2013年4月17日 (八王子・招待講演)
13. 白石秀明「小児科領域における新規抗てんかん薬の位置づけ」第55回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2013年5月30日 (大分・招待講演)
14. 白石秀明「脳磁図ガイドてんかん外科の展望」第28回日本生体磁気学会 2013年6月7日 (新潟・招待講演)
15. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」札幌市小児科医会学術講演会 2013年7月24日 (札幌・招待講演)
16. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」北総てんかん懇話会 2013年7月27日 (印西・招待講演)
17. 白石秀明「包括的てんかん治療の実際」第47回日本てんかん学会学術集会ランチョンセミナー 2013年10月11日 (北九州・招待講演)

2. 学会発表

1. Nakamura K, Saitsu H, Kato M, Osaka H, Yamashita S, Nakagawa E, Haginoya K, Tohyama J, Okuda M, Wada T, Shimakawa S, Imai K, Takeshita S, Ishiwata H, Lev D, Lerman-Sagie T, Cervantes-Barragán DE, Villarroel CE, Ohfu M, Writzl K, Stražičar BG, Hirabayashi S, Chitayat C, Reid DM, Nishiyama K, Koder H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: Clinical spectrum of *SCN2A* mutations expanding to Ohtahara syndrome: Involvement of chromosomal aberrations in patients with early epileptic encephalopathy. 30th International Epilepsy Congress, June 23 – 27, 2013 Montreal, Canada
2. Tohyama J, Akasaka N, Writzl K, Nonoda Y, Hamdan FF, Michaud JL, Osaka H, Shimon M, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic spectrum of *SPTAN1* encephalopathy. 30th International Epilepsy Congress, June 23 – 27, 2013 Montreal, Canada
3. Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Matsumoto N, Saitsu H: *AKT3* and *PIK3R2* mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes. 12th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, September 14-18, 2013 Riyadh, Saudi Arabia
4. Kato M, Saitsu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Matsuura R, Takayama R, Hamano S, Kinoshita T, Hayasaka K, Matsumoto N: Early-onset epileptic encephalopathies caused by *PIGA* gene mutation. American Epilepsy Society Annual Meeting 2013, December 6-10, 2013, Washington, D.C., USA
5. Murakami Y, Kato M, Saitsu H, Kikuchi K, Watanabe S, Iai M, Matsuura R, Takayama R, Ohba C, Hamano S, Osaka H, Hayasaka K, Matsumoto N, Kinoshita T: Inherited GPI-anchor deficiencies caused by the hypomorphic mutations in *PIGA* gene: comparison to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, December 7-10, 2013, New Orleans, USA
6. Kaga M, Inagaki M, Ohta R. Incidence of Landau-Kleffner syndrome (LKS) in Japan. Excellence in Pediatrics 2010. London, Dec, 2010.
7. Kaga M, Verbal sound discrimination in Landau-Kleffner syndrome: a neurophysiological study. 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia May, 2012.
8. Kaga M, Ohta R, Inagaki M. Incidence of Landau-Kleffner Syndrome (LKS) and clinical pictures of 60 patients in Japan. 12th ICNC & 11th AOCCN, Brisbane Convention & Exhibition Centre, Brisbane, Australia May 27 to June 1, 2012.
9. 高橋信也、加藤光広、阿部暁子、早坂清：滑脳症もしくは皮質下帯状異所性灰白質の変異検索における MLPA 法の有用性 .第 55 回日本小児神経学会総会：大分 2013 年 5 月 30 日-6 月 1 日
10. Kazuyuki Nakamura, Mitsuhiro Kato, Hitoshi Osaka, Sumimasa Yamashita, Eiji Nakagawa, Kazuhiro Haginoya, Jun Tohyama, Mitsuko Okuda, Takahito Wada, Shuichi Shimakawa, Katsumi Imai, Saoko Takeshita, Masaharu Ohfu, Kiyoshi Hayasaka, Hiroto Saitsu: Clinical spectrum of *SCN2A* mutations expanding to Ohtahara syndrome .(English session) 第55回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2013年5月30日 (大分・招待講演)

- 本小児神経学会総会:大分 2013年5月30日-6月1日
11. 藤井裕土、小林良行、石川暢恒、小野浩明、加藤光広: GPR56 遺伝子に変異を認めた Bilateral frontoparietal polymicrogyria の1例. 第55回日本小児神経学会総会:大分 2013年5月30日-6月1日
 12. 萩野谷和裕、加藤光広、小坂仁、横地健治、荒井洋、和田敬仁、小山典久、近藤典子、高橋悟、平林伸一、平井聡里、才津浩智: COL4A1 遺伝子変異の臨床病型の広がり: 孔脳症から裂脳症まで. 第55回日本小児神経学会総会:大分 2013年5月30日-6月1日
 13. 星有理香、佐々木千穂、境直子、佐藤洋子、吉田一生、桜庭聡、真木誠、境信哉、加藤光広: 脊髄性筋萎縮症 型児のコミュニケーション手段について 親へのアンケート調査より. 第55回日本小児神経学会総会:大分 2013年5月30日-6月1日
 14. 原田敦子、宇都宮英綱、金村米博、加藤光広、師田信人、西山健一、夫律子、坂本博昭、白根礼造、埜中正博、押田奈都、山中巧、小崎健次郎、山崎麻美: 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. 第41回日本小児神経外科学会. 大阪 2013年6月
 15. 竹下絵里、佐藤有希子、清水玲子、加藤光広、南成祐、後藤雄一: 父の生殖細胞に由来する Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者女兒. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 川崎 2013年6月
 16. 河村理恵、松原洋一、野村文夫、斎藤加代子、高田史男、小杉眞司、玉置知子、櫻井晃洋、関島良樹、涌井敬子、加藤光広、小泉二郎、加賀俊裕、福嶋義光: 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 川崎 2013年6月
 17. 平田佑子、浜野晋一郎、和田靖之、久保政勝、加藤光広、井田博幸: KCNQ2 遺伝子変異を認めた West 症候群の一例. 第47回日本てんかん学会学術集会. 北九州 2013年10月
 18. 石渡久子、玉木久光、伊藤昌弘、加藤光広、中村和幸、才津浩智: 大田原症候群からウエスト症候群に移行し、SCN2A 遺伝子変異を認めた重症心身障害児の一例. 第47回日本てんかん学会学術集会. 北九州 2013年10月
 19. 岡本奈那、岡本伸彦、川戸和美、松田圭子、三島祐子、山本悠斗、宮冬樹、角田達彦、加藤光広、斎藤伸治、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎: 神経疾患を標的にした次世代シーケンサー解析で診断した Baraitser-Winter 症候群の1例. 日本人類遺伝学会第58回大会. 仙台 2013年11月
 20. 小寺啓文、中村和幸、秋田天平、椎名政昭、加藤光広、星野英紀、寺嶋宙、小坂仁、中村真一、遠山潤、熊田竜郎、古川智範、岩田暁美、椎原隆、久保田雅也、早坂清、緒方一博、福田敦夫、松本直通、才津浩智: 3量体Gタンパク質 Gαo サブユニットをコードする GNAO1 の de novo 変異はてんかん性脳症を引き起こす. 日本人類遺伝学会第58回大会. 仙台 2013年11月
 21. 河村理恵、松原洋一、野村文夫、斎藤加代子、高田史男、小杉眞司、玉置知子、櫻井晃洋、関島良樹、涌井敬子、加藤光広、小泉二郎、加賀俊裕、黄瀬恵美子、中村勝哉、古庄知己、石川真澄、福嶋義光: 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築 (第二報). 日本人類遺伝学会第58回大会. 仙台 2013年11月
 22. 星 有理香、桜庭 聡、佐々木千穂、吉田一生、境 直子、加藤光広、佐藤洋子、真木 誠、境信哉: 脊髄性筋萎縮症 (型) 児のコミュニケーション発達に関する里程標の作成. 第21回日本小児神経学会北海道地方会: 札幌 2013年3月23日
 23. 中村和幸、加藤光広、渡部博道、鹿児島俊夫、早坂清: Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)をきたした Dravet 症候群の1例. 第19回日本小児神経学会東北地方会: 仙台 2013年10月19日
 24. 鳥巢浩幸、渡辺恭子、下島圭子、島田姿野、實藤雅文、石崎義人、酒井康成、山本俊至、奥村彰久、原寿郎: PRRT2 変異を有する ICCA 症候群家系に認めた、幼児期発症部分てんかんの一女児例. 第55回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
 25. 磯部菜摘、鳥巢浩幸、實藤雅文、李守永、石崎義人、酒井康成、原寿郎: 日本脳炎経過中のMRI, SPECT, 脳波所見; 10歳男児例 第55回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
 26. 鳥巢浩幸、楠田剛、李守永、賀来典之、磯部菜摘、石崎義人、酒井康成、原寿郎: 質量分析を用いた小児ウイルス関連脳症のバイオマーカーの検索. 第18回日本神経感染症学会 2013.10.11-12. 宮崎.

27. 平井聡里、北井征宏、荒井洋．成熟児境界域脳梗塞の臨床像に関する後方視的研究．第55回日本小児神経学会総会：大分 2013年5月30日-6月1日
28. 遠山 潤，川島英志，眞柄慎一，小林悠，赤坂紀幸．トピラマートが有効であった頭頂葉てんかんの1例．第35回新潟てんかん懇話会，2013.11.23．新潟市
29. 荒井洋，平井聡里，大村馨代，北井征宏．電気生理学的検査を用いた先天性核上性球麻痺の分類．第55回日本小児神経学会近畿地方会（平成26年3月1日，薬業年金会館，大阪）

患者、家族、患者会や一般市民への情報提供（シンポジウムの開催、講演等での発表、マスコミでの発表など）

加藤光広：脳形成異常の診断・研究の最前線臨床から～セカンドオピニオンの役割．東京都医学総合研究所 平成25年度第1回都民講座：東京 2013年4月26日

当班の研究内容と成果を、傍シルビウス裂症候群を含む脳形成障害の患者団体である滑脳症親

の会の定例会との合同シンポジウム（添付資料写真）において報告（下記3講演）し、その後に患者相談会（集団と個別）を行った。

加藤光広：脳がつけられるしくみと滑脳症の種類．2013年滑脳症親の会定例会・厚労科研傍シルビウス裂症候群研究班共催合同シンポジウム：大分 2013年6月1日

遠山潤：脳形成障害とてんかん治療．2013年滑脳症親の会定例会・厚労科研傍シルビウス裂症候群研究班共催合同シンポジウム：大分 2013年6月1日

才津 浩智：最近の遺伝子解析の進歩．2013年滑脳症親の会定例会・厚労科研傍シルビウス裂症候群研究班共催合同シンポジウム：大分 2013年6月1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

添付資料)

平成25年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)

「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究」班

(H24・難治等(難)・一般・075)

第1回班会議 議事録

日時:平成25年5月30日(土) 13:00~14:00

場所:大分県労働福祉会館(全労済ソレイユ) 2階 会議室 パンジー

〒870-0035 大分市中央町4丁目2番5号 電話 097-533-1121

出席:荒井洋、白石秀明、遠山潤、鳥巢浩幸、加藤光広

検討事項

1. 二次調査結果をふまえての診断基準の妥当性検証

診断基準の内容自体には問題はないが、一般に普及するにはわかりづらい表現である。ガイドライン作成、パンフレット配布のために、研究分担項目毎に診断基準の表現法をわかりやすく書き換える必要がある。加藤がBPSについて見本となる素案を研究分担者に送り、それを元に他の疾患について研究分担者が6月末までにドラフトを提出し、班員間で検討しブラッシュアップする。

2. ランドー・クレフナー症候群の診断基準との整合性すり合わせ

ランドー・クレフナー症候群については以前の研究班で既に広報用パンフレットを配付した実績があるので、加我牧子先生と相談し調整する。

3. 三次調査のありかた

画像・脳波データ・遺伝子解析用DNAの集積を継続する。症例登録方法を今後の難病研究の全体像を考慮しながらWeb登録も検討する。

4. 推計患者数のとりわけ少なかった先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群 WDS)と小児悪性ローランド・シルビウス裂てんかん(MRSE)の調査方法の再検討

WDSについては医師向けとコメディカル向けのアンケート用紙を作成し症例集積の多いと考えられる施設に協力を依頼する。MRSEについては学会での症例報告が散見されるので、発表者に研究協力を直接依頼する。

5. 非定型良性小児部分てんかん(ABPE)の治療法確立

陰性ミオクローヌスに対するエトスクシミド治療について、適応となる症例や投与時期、量について診療ガイドラインに記載できるようにする。MRSEについては外科手術の適応症例、手術時期を記載できるようにする。

6 . 遺伝子解析経過報告

GPR56 変異例については B&D に論文投稿中。MPPH,MCAP については Clinical Genetics に論文受理済み。69 例の傍シルビウス裂症候群について既知遺伝子の解析終了。*GPR56* 以外に *SRPX2* に変異同定。母保因者。ただし、ミスセンス変異であり病的変異かどうかの検証必要。日本人正常対照について同変異の有無を検討中。アレイ解析は 44 例を解析し、8p23.2 に 2.2Mb の重複を 4 例に検出したが、過去の報告からは正常 CNV と考えられる。4 例に異なる CNV を検出し、定量 PCR および両親検体での検証を予定中。

7 . その他

第 2 回班会議：神経センターの発達障害関連研究班合同シンポジウム（例年 11 月）に併せて日程を決定する。場所は東京都内。

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究」班（H24
- 難治等（難）- 一般 - 075）

第2回班会議

日時：平成26年2月16日（日）14：00～16：00

場所：ホテルメトロポリタン山形 5階 会議室 はやま

〒990-0039 山形市香澄町1丁目1番1号 電話 023-628-1111

（大雪で公共交通機関が停止し、当日の会議は中止。2月22日に、インターネット回線（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究班（福島義光班長）」（H24-難治等（難）-一般-019）のシステム（信州大学遺伝医学・予防医学講座にサーバー設置）を用い、Web会議を行った。）

14：00～ 開会挨拶 加藤光広

14：05～ 班員研究成果報告（質疑応答含め一人10分）・意見交換

加藤 光広（山形大学 小児科）：研究統括・遺伝子解析・iPS細胞作製

荒井 洋（森之宮病院 小児神経科）：Worster-Drought症候群

鳥巢 浩幸（九州大学病院 小児科）：先天性両側性傍シルビウス裂症候群

白石 秀明（北海道大学大学院 小児科学分野）：非定型良性小児部分てんかん

遠山 潤（国立病院機構西新潟中央病院 小児科）：悪性ローランド・シルビウスてんかん

加我牧子（東京都立東部療育センター）：Landau-Kleffner症候群

川村 孝（京都大学環境安全保健機構健康科学センター）：疫学調査

15：30～ 次年度以降の研究の進め方 司会 加藤光広

16：00 閉会

添付資料) 滑脳症親の会定例会との合同シンポジウム 大分 (2013年6月1日)

(Web版では省略)

添付資料) 診断基準 (平成 25 年度修正版)

1. 先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群

Congenital or acquired bilateral perisylvian syndrome

疾患概念

シルビウス裂周辺の構造異常により、構音障害、嚥下困難をきたし、てんかん発作、上肢優位の痙性麻痺、知能障害、高次脳機能障害を併発する。原因として、先天性では多小脳回が多く、後天性では脳梗塞が多い。

診断必須所見

頭部 MRI もしくは CT でシルビウス裂周辺に両側性病変を認め、嚥下障害と構音障害の偽性球麻痺症状を呈する。嚥下障害は、年齢不相応の流涎、食事時間の延長から経管栄養まで程度に幅がある。構音障害も、声が鼻に抜ける開鼻声からタ行（歯茎音）やパ行（唇音）が発音しづらいもの、発語が認められないものまで程度に幅がある。

診断参考所見

偽性球麻痺以外の中枢神経症状として、1．てんかん発作もしくは脳波異常、2．知的障害や学習障害などの認知機能障害、3．上肢の巧緻運動障害もしくは運動麻痺を伴いやすい。

後天性病変は前部弁蓋部症候群もしくはフォア・シャヴァニ・マリー(Foix-Chavany-Marie)症候群ともよばれる。

除外基準

脳幹もしくは末梢神経・筋疾患による球麻痺症状を除外する。大脳全体に病変を認め、シルビウス裂周辺の病変が主体ではないものを除外する。

確診例と疑診例の診断基準

確診例：診断必須所見（偽性球麻痺と画像所見の両者）を認め、除外基準を満たす症例

疑診例：1．過去に偽性球麻痺はあったが、現在症状が改善し消失した例。2．嚥下障害や構音障害が、偽性球麻痺か併発障害（重度の知的障害や四肢麻痺）の二次障害か区別が難しい例。3．画像異常が片側性の例。4．除外基準の確認が困難な例

2. 先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）

Worster-Drought syndrome

疾患概念

画像上シルビウス裂周辺の構造異常を伴わず、先天性に構音障害や嚥下障害など偽性球麻痺を示す。症状の経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。

（元来、先天性核上性（偽性）球麻痺全体を指す症候群名であったが、その中で画像所見から先天性傍シルビウス裂症候群が明確に区別されるため、それ以外を指す症候群名と規定した。初期脳発達の非進行性障害による嚥下，摂食，会話，唾液コントロールの持続的な困難をきたす球筋の運動障害である）

診断必須所見

嚥下障害と構音障害の偽性球麻痺症状を呈する。嚥下障害は、年齢不相応の流涎、食事時間の延長から経管栄養まで程度に幅がある。構音障害も、声が鼻に抜ける開鼻声からタ行（歯茎音）やパ行（唇音）が発音しづらいもの、発語が認められないものまで程度に幅がある。頭部 MRI または CT にてシルビウス裂周辺に異常を認めない。

診断参考所見

偽性球麻痺以外に、胃食道逆流症、誤嚥、小奇形（高口蓋，顎関節拘縮，内反足など）、四肢の拘縮、運動発達遅滞、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞，知能障害，学習障害，模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害，自閉症、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常など、様々な症状を伴うことがある。四肢麻痺はあっても軽度で、3歳以上では歩ける程度である。

除外基準

下位ニューロンもしくは筋疾患による球麻痺（舌の弱力・線維束攣縮・萎縮の存在，下顎反射の消失）。口腔・舌・咽頭の構造異常のみによる口腔機能異常（舌小帯短縮，粘膜下口蓋裂など）。

確診例と疑診例の診断基準

確診例：診断必須所見（偽性球麻痺と画像所見の両者）を認め、除外基準を満たす症例

疑診例：1．過去に偽性球麻痺はあったが、現在症状が改善し消失した例。2．嚥下障害や構音障害が、偽性球麻痺か併発障害（重度の知的障害や四肢麻痺）の二次障害か区別が難しい例。3．シルビウス裂周囲の画像所見が確認できない例。4．除外基準の確認が困難な例

3. 非定型良性小児部分てんかん

Atypical Benign Partial Epilepsy of Childhood

疾患概念

焦点性運動発作と全般発作を併せ持ち、睡眠時脳波で広汎性棘徐波複合の群発・連続を認めるてんかん症候群である。

診断必須所見

(1)臨床症状として、発作の発現年齢は15歳以下である。発作型は、初期は焦点性運動発作をもち、その後、全経過中に、非定型欠神発作、ミオクロニー失立発作、脱力発作のうちの最低1つ(焦点性運動発作と併せて2つ以上)を持つ。さらに2次性全般化強直間代発作を合併しても良い。

(2)検査所見として、脳波は、覚醒時に中心・中側頭部優位の一側性棘波や、両側同期性広汎性棘徐波複合がみられ、睡眠時には両側同期性広汎性棘徐波複合がきわめて増え、ほぼ連続して出現する。画像では脳MRIに異常を認めない

除外基準

Lennox-Gastaut 症候群と Landau-Kleffner 症候群を除く

確診例と疑診例の診断基準

確診例：診断必須所見の(1)臨床症状と(2)検査所見を満たし、除外基準をみたまらずに「確診」とする。

疑診例：1. 焦点性運動発作は存在するも、非定型欠神発作、ミオクロニー失立発作、脱力発作の存在が不明な例。2. 脳波所見において、睡眠時の棘徐波インデックスが50%未満、もしくは棘徐波複合の群発が非広汎性の例。3. 病期中で発達遅滞が進行し、病期の終了とともに改善した例。

4. 画像所見に異常を認める例。5. 除外基準の確認が困難なもの

4. 小児悪性ローランド・シルビウスてんかん Malignant Rolandic-sylvian epilepsy in children

疾患概念

感覚もしくは運動発作が頻発するてんかん症候群の一型。睡眠時には脳波で中心・側頭部の局在性棘波の群発を認める。中心側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん（ローランドてんかん）と異なり基本的に薬物治療には抵抗性である。疾患の名称は脳磁図検査で脳波がローランド溝やシルビウス溝に局在することによる。

診断必須所見

15歳以下の小児期発症で、治療開始前は感覚発作または焦点性運動発作が週に3回以上みられる。てんかん発作は睡眠中に多く、群発することがある。頭部MRIもしくはCTでは異常所見が見られない。脳波検査では中心・側頭部の局在性棘波がみられ、睡眠時にはきわめて増加し、ほぼ持続的に連続して出現することもある。発作発症後に認知障害の併発や悪化がみられる。

診断参考所見

1. 感覚発作や焦点性運動発作にくわえて、二次性全般化全身強直間代けいれんの併発。
2. 脳磁図検査でローランド溝やシルビウス裂周囲に棘波の磁場源推定。
3. 手術治療以外の薬物治療には抵抗性。
4. 手術標本でグリオーシスや限局性皮質形成異常の所見。

除外基準

1. 以下の発作型が併発する場合除外する。
 - ・ 感覚発作や焦点性運動発作から始まらない複雑部分発作。
 - ・ 非定型欠神発作
 - ・ ミオクロニー脱力発作や脱力発作
2. 急性脳炎・急性脳症の既往がある場合除外する
3. 持続性部分てんかん (epilepsia partialis continua: EPC) や Rasmussen 脳炎の場合除外する
4. 手術標本で脳腫瘍や血管病変の所見が見られる場合除外する。

確診例と疑診例の診断基準

確診例：診断必須所見（発症年齢，発作所見，発作回数，検査所見のすべて）を認め，除外基準を満たす症例

疑診例：1. 発作回数が週3回未満の例。2. 睡眠時の棘波の群発が認められない例。3. 抗けいれん剤で発作が抑制された例。4. 認知障害の併発や悪化が見られない例。5. 画像異常が見られた例。6. 除外基準の発作型の確認が困難な例

5. ランドー・クレフナー症候群

Landau-Kleffner syndrome

疾患概念

幼児期から学童期にかけて聴覚失認が出現し、覚醒時に散発性棘波、睡眠時に広汎性の棘波・棘徐波を認め、しばしば持続性である。

診断必須所見

(1) 臨床症状

- a. 発症年齢：幼児期から学童期
- b. 聴覚言語症状：失語症(主として感覚性失語)、聴覚失認、語聾など病期や重症度によって変化することが多い。発症初期は聞き返しが増え、聴力が悪いような感じで気づかれることが多い。発語が次第に不明瞭になり、発話低下や消失、逆に多弁といった症状で初発することもある。聴覚症状は中枢性聴覚障害であり、聴覚失認が中心症状である。
- c. てんかん発作：約7割にてんかん発作がみられる。

(2) 検査所見

- a. 脳波：高度のてんかん性異常波を呈し、棘波、棘徐波が覚醒時よりも睡眠時に頻発する。

診断参考所見

多動・不注意・乱暴などの行動異常や性格変化などが随伴することがある。症状は改善増悪を繰り返すこともあるが、大部分は思春期前に回復し、脳波も正常化して日常生活の不自由は消失する。しかし一部に言語・聴覚症状が続き、成人にいたるまでハンディキャップをもつ場合がある。

除外基準

- ・聴性脳幹反応で中等度以上の難聴を認める。
- ・CTもしくはMRIでシルビウス裂周辺に病変を認める。

確診例の診断基準

診断必須所見(脳波異常と聴覚失認の両者)を認め、除外基準を満たす症例

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

傍シルビウス裂症候群の全国疫学調査結果：患者の基本的臨床像

研究分担者 川村 孝（京都大学健康科学センター）

研究要旨

傍シルビウス裂症候群に属する先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群、先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）、非定型良性小児部分てんかん、小児悪性ローランド・シルビウスてんかんに関する全国疫学調査を行い、その二次調査で得られた情報に基づき、傍シルビウス裂症候群4疾患の基本的臨床像を整理した。

A. 研究目的

傍シルビウス裂症候群は、1993年のKuznieckyらの報告に端を発し、大脳外側に位置するシルビウス裂周辺の構造異常（多くは多小脳回）もしくは機能異常により、構語障害や嚥下困難をきたし、てんかん発作、上肢優位の痙性麻痺、知能障害などを併発する難治性疾患である。病因として、遺伝子の異常、胎児期のサイトメガロ・ウイルス感染などが考えられている。

本症候群について国内外で症例報告はあるものの、症候に関する系統的な調査は今までなされていなかった。本研究は、傍シルビウス裂症候群として包括される4つの疾患、すなわち「先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群」「先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）」「非定型良性小児部分てんかん」「小児悪性ローランド・シルビウスてんかん」の患者数および基本的臨床像を明らかにするため、全国疫学調査を行った。今回はその二次調査による基本的臨床像について報告する。

B. 研究方法

調査は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者 永井正規）による『難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版』（平成18年）に準拠して行われた。

調査対象の診療科は、小児科、神経小児科、神経内科、脳神経外科、およびリハビリテーション科の5診療

科である。全国の病院リストから病床規模別に所定の割合（大学病院および特別階層病院：100%、500床以上：100%、400～499床：80%、300～399床：40%、200～299床：20%、100～199床：10%、99床以下：5%）で抽出し、調査対象施設とした。また特別階層として、療育センターや障害児施設、無床診療所など40施設を指定した。

診断基準はまだ確立していないため、4疾患のそれぞれについて一般的な臨床概念をもとに調査用の診断基準を設定した。疾患概念が専門医以外にはまだ普及していないため、調査対象機関の医師がイメージを掴めるよう、冒頭に「疾患概念」を2行程度でまとめ、その後に「必須項目」「除外項目」「参考項目」を列記し、最後に「診断基準」として「確診」および「疑診」の要件を記載した。

2012年の1月に、2011年1月1日～12月31日の期間に初診・再診で受診した確診および疑診の患者数を問う一次調査を行い、その調査で患者ありと返答した施設に対して基本的臨床像を訊ねる二次調査を施行した。回収した調査票の記載事項はコンピュータに入力され、解析に供された。

なお、4疾患間の差異に関する統計学的検討は、症例数のバラツキが大きいため行わなかった。

《倫理面への配慮》本研究は山形大学医学部倫理委員会の承認を得た。既存資料のみを用いた研究であるため、文部科学省・厚生労働省合同の『疫学研究に関する倫理指針』（平成19年）に基づいて個別のイン

フォーム・コンセンは得なかった。また、日本小児神経学会共同研究支援委員会の認定を受けた。

C. 研究結果

1) 先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群(BPS)

一次調査では確診 59 例、疑診 11 例が報告され、二次調査では 37 例の調査票が回収された。

男女比は 22 対 15 で男性にやや多く、家族歴に同病者があるものは 1 例のみで、血族結婚はなかった。胎生期の感染が疑われるものが 3 例(うち 1 例でサイトメガロ・ウイルス感染を確認)、妊娠中毒症と胎児仮死がそれぞれ 1 例、その他のエピソードが 8 例であった。満期産が大半を占めたが、早産が 3 例あった。在胎週数は 38.9 ± 2.3 週、出生時体重は $2925 \pm 983\text{g}$ 、頭囲は $32.1 \pm 1.5\text{cm}$ であった。周産期の出来事として、新生児仮死が 5 例、呼吸不全が 8 例、脳室周囲白質軟化症が 2 例、先天奇形として特異顔貌 3 例、関節拘縮 3 例、高口蓋と内反足がそれぞれ 2 例、その他の奇形が 8 例であった。

発症時期は乳児期が 20 例、新生児期が 8 例、幼児期以降が 3 例であり、当初の症状は運動発達遅滞 18 例、てんかん発作 12 例、摂食・嚥下障害 10 例などであった。調査時点の症状は構音障害 27 例、摂食・嚥下障害 24 例、流涎過多 17 例などであった。ほとんどの症例で知的障害、運動機能障害、痙性麻痺などの副症状を伴っていた。

A S T など血液検査に異常があるものは 3 例であった。染色体異常は検査を施行した 17 例中 2 例、脳波で背景活動に異常があるものは 9 例、てんかん性異常波が認められたものは 16 例(焦点性 8 例、多焦点性 6 例など)であった。34 例に M R I、7 例に C T が行われ、33 例で両側性の異常が認められた。異常所見の範囲はシルビウス裂限局が 19 例、側頭葉、前頭葉、頭頂葉がそれぞれ 13、12、11 例で、性状としては多小脳回が 27 例、厚脳回が 13 例、裂脳症が 7 例であった。

治療として、抗てんかん薬が 18 例に投与され、9 例に手術が行われていた。21 例で特別支援教育が行われていた。

2) 先天性核上性球麻痺(WDS)

一次調査では確診 11 例、疑診 18 例が報告され、二次調査では 16 例の調査票が回収された。

男女比は 10 対 6 で男性にやや多く、家族歴に同病者があるものはなく、血族結婚もなかった。胎生期の感染が疑われるものはなく、胎児仮死が 1 例、その他のエピソードが 4 例であった。満期産が大半を占めたが、早産が 1 例あった。在胎週数は 38.4 ± 1.8 週、出生時体重は $2782 \pm 31\text{g}$ 、頭囲は $31.3 \pm 2.3\text{cm}$ であった。周産期の出来事として、新生児仮死が 4 例、呼吸不全が 3 例、循環不全が 2 例、先天奇形として関節拘縮 4 例、高口蓋と顎関節拘縮がそれぞれ 3 例、内反足 1 例、その他の奇形が 4 例であった。

発症時期は新生児期が 9 例、乳児期が 3 例、幼児期以降が 2 例であり、当初の症状は摂食・嚥下障害 12 例、運動発達遅滞 9 例、言語発達遅滞 8 例、流涎過多 7 例などであった。調査時点の症状は、構音障害 14 例、摂食・嚥下障害 10 例などであった。ほとんどの症例で知的障害、言語発達遅滞、運動機能障害などの副症状を伴っていた。

血液検査に異常があるものは 1 例のみであった。染色体異常が認められたものはなく、脳波で背景活動に異常があるものもなく、てんかん性異常波が認められたものは 2 例(焦点性)であった。12 例に M R I、3 例に C T が行われ、2 例に両側性の、1 例に片側性の異常が認められた。

治療として、抗てんかん薬が 1 例に投与され、8 例に手術が行われていた。11 例で特別支援教育が行われていた。

3) 非定型良性小児部分てんかん(ABPE)

一次調査では確診 58 例、疑診 32 例が報告され、二次調査では 45 例の調査票が回収された。

男女比は 20 対 25 でいくらか女性に多く、同病者の家族歴があるものは 5 例で、血族結婚はなかった。胎生期に異常があったものはなく、早産が 3 例あった。在胎週数は 38.7 ± 2.0 週、出生時体重は $2980 \pm 412\text{g}$ 、頭囲は $34.1 \pm 4.9\text{cm}$ であった。周産期の出来事として、新生児仮死はなく、D I C が 1 例、脳室・脳実質内出血が 1 例あった。

発症年齢は 4.5 ± 2.3 歳であり、発症時の発作型と

して焦点性運動発作が 30 例、二次性全般化発作が 20 例、また経過中に存在した発作型として焦点性運動発作が 31 例、二次性全般化発作が 30 例、非定型欠神発作が 21 例にあった。現在の発作型も焦点性運動発作が多かった (16 例)。てんかん発作に対する薬物治療として、バルプロ酸ナトリウムとカルバマゼピンがほとんどの症例で用いられていた。

随伴する臨床症状として、偽性球麻痺症状である年齢不相応の流涎が 10 例、嚥下・摂食障害が 7 例、構音障害が 20 例に認められ、また発達障害が 22 例 (IQ=59.9±.3、平均 9.9 歳時) にあった。

脳波では睡眠期の焦点性棘波・棘徐波複合の増加・連続出現が 42 例に認められ、38 例で中心・中側頭部に局在していた。脳磁図でも 17 例中 15 例で同部位 (左側のみ 4 例、右側のみ 2 例、両側 9 例) に磁場源があった。そのほか、SPECT 24 例中 7 例に異常が認められた。

外科治療が 1 例に行われ、病理学的に cortical dysplasia の所見が得られた。

4) 小児悪性ローランド・シルビウスてんかん (MRSE)

一次調査では確診 11 例、疑診 10 例が報告され、二次調査では 5 例の調査票が回収された。

男女比は 3 対 2、家族歴に同病者があるものや血族結婚はなかった。胎生期の感染など異常が疑われるものはなく、胎児仮死などもなかった。全例満期産で、在胎週数は 39.0±1.4 週、出生時体重は 3219±123g であった。また周産期に特別な出来事はなかった。

発症年齢は 4.0±3.3 歳であり、発症時の発作型は全て焦点性運動発作であった。ただし経過中に存在した発作型として二次性全般化発作や非定型欠神発作、焦点性感覚発作もあった。現在の発作型も焦点性運動発作が多かった (3 例)。てんかん発作に対する薬物治療として、バルプロ酸ナトリウムとカルバマゼピンが多くの症例で用いられていた。

随伴する臨床症状はほとんどなく、発達障害が 1 例 (IQ=67、8 歳時) にあった。

脳波では睡眠期の焦点性棘波・棘徐波複合の増加・連続出現が全例に認められ、3 例で中心・中側頭部に局在していた。1 例で施行された脳磁図でも同部位 (右側) に磁場源があった。そのほか、SPECT 4 例中 3 例に異常が認められた。

外科治療が 1 例に行われ、病理学的に gliosis の所見が得られた。

D. 考察

男女比は非定型良性小児部分てんかんを除いて男性にやや多いものが多かったが、性差を結論づけるには至らなかった。非定型良性小児部分てんかんには遺伝の関与も示唆された。胎児期の感染の関与が示唆されたものは先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群のみであった。先天性核上性球麻痺では出生児体重がやや低かった。先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群や先天性核上性球麻痺では周産期に種々の出来事がしばしば起きており、また先天奇形も少なからず合併するなど、疾患特異的な背景因子も想定された。いずれの疾患でも脳波や画像には、相応の変化が認められている。

これらの臨床像のスペクトルは全国レベルで症例を集積しなければわからないものであり、今後、班員による精緻な検討に付する。

E. 結論

稀発性の傍シルビウス裂症候群の基本的臨床像を集約・整理した。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題：傍シルビウス裂症候群の画像的特徴と臨床像

研究分担者 鳥巢 浩幸 九州大学病院小児科 特任講師

研究要旨：2011 年に実施した傍シルビウス裂症候群（perisylvian syndrome; PSS）患者の全国調査結果に基づいて、36 症例の頭部画像上の特徴を解析した。調査項目の階層クラスター分析と主成分分析を行い、4 つの頭部画像上の特徴（シルビウス裂病変の限局性の有無、厚脳回の有無、皮質外病変の有無、対称性の有無）を抽出し、3 群（I. シルビウス裂病変限局 PSS、II. PSS（裂外病変 + 厚脳回 +）、III. PSS（裂外病変 + 厚脳回 -））に類型化した。ついで画像上の類型と全調査項目との比較検討から以下の特徴を抽出した。I 群は新生児期発症の割合が高かった。II 群は左利きが多く、発症時に運動発達遅滞を認める割合が高かった。また、開鼻声を呈することが多く、表出性言語発達遅滞の割合が高かった。III 群は乳児期以降の発症が多く、発症時に運動発達遅滞を認める割合が高かった。また、軽度知的障害が多い傾向を認めた。これらの画像上の特徴と臨床的特徴との対応は統計的解析に基づくものであり、今後多角的に検討することが必要と考えられる。

A．研究目的

傍シルビウス裂症候群（perisylvian syndrome; PSS）は、新生児期から成人期において発症する、大脳シルビウス裂周囲の先天的または後天的皮質異常に起因する、摂食・嚥下・構音障害などの口腔機能の障害やてんかん発作を主症状とする症候群である。昨年度、我々は 2011 年に実施した全国疫学調査の結果を用いて、PSS の疫学的特徴と臨床像を明らかにした。本年度は、集積された PSS 患者の頭部画像情報を用いて統計解析を行い、PSS 患者の画像的特徴を明らかにし、臨床像との関連性の検討を行った。

B．研究方法

【対象】2011 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日に実施した「傍シルビウス裂症候群の全国疫学調査」の二次調査（患者調査）で集積された傍シルビウス裂症候群患者 37 例

【方法】個人票に記入された、背景、発症時の症状、現在の症状、検査所見、治療・介入の各項目について統計的手法を用いて解析を行った。統計解析は統計解析ソフトウェア IBM SPSS Statistics を用いて実施した。

C．研究結果

1. PSS 症例の画像解析

頭部画像情報が記載された 36 症例のデ

ータを用いて以下の解析を実施した。

1-1. 調査項目のクラスター解析

調査を行った頭部画像に関する、以下の 21 項目のうち、0 例であった 4 項目を除いた 17 項目に対して、36 症例のデータを用いて、階層クラスター分析（Ward 法）を行った。

解析項目：両側性、対称性、シルビウス裂限局性、シルビウス裂外の前頭葉病変、頭頂葉病変、後頭葉病変、側頭葉病変、その他の病変、石灰化、多小脳回、厚脳回、裂脳症、側脳室拡大、梗塞巣、萎縮、白質の信号異常、その他の異常

* 小脳・脳幹病変、孔脳症、嚢胞、出血性変化は 0 例

【結果】得られたデンドログラムを図 1 に示す。

調査項目は A 群：PSS に典型的な特徴と関連する項目（両側性、対称性、シルビウス裂限局性、多小脳回）、B 群：シルビウス裂外の脳回病変の範囲と性状と関連する項目（前頭葉病変、頭頂葉病変、側頭葉病変、裂脳症、厚脳回）、C 群：主に脳回以外の病変と関連する項目（石灰化、側脳室拡大、梗塞巣、萎縮、白質の信号異常、その他の異常、後頭葉病変、その他の病変）の 3 つに大きく分類された。

1-2. PSS 画像の主成分解析

1-1 の 17 項目のうち、石灰化、側脳室拡

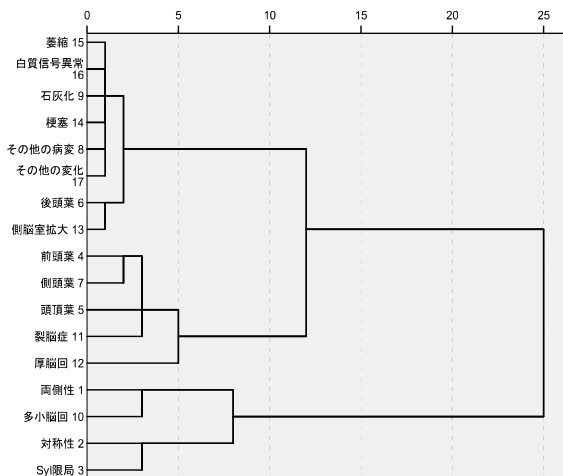


図1 画像調査項目のクラスター分析結果

大、梗塞巣、萎縮、白質の信号異常、その他の異常を“皮質外病変”としてまとめた後、3例以下の項目、あるいは33例以上の項目を除いた9項目において主成分分析を実施した。解析項目：対称性、シルビウス裂限局性、シルビウス裂外の前頭葉病変、頭頂葉病変、側頭葉病変、多小脳回、厚脳回、裂脳症、皮質外病変

【結果】主成分は固有値が1以上になる成分まで求めた。各主成分の寄与率は表1のとおりで、累積寄与率は73.19%であった。

表1 主成分分析結果

| | 成分 | | | |
|-------|--------|--------|--------|--------|
| | 第1成分 | 第2成分 | 第3成分 | 第4成分 |
| SyI限局 | -.852 | .018 | .028 | .216 |
| 前頭葉 | .851 | .014 | .002 | -.026 |
| 側頭葉 | .790 | -.276 | -.189 | .239 |
| 頭頂葉 | .705 | .146 | -.177 | -.126 |
| 裂脳症 | .540 | .154 | .273 | .475 |
| 厚脳回 | .251 | -.811 | .150 | .252 |
| 多小脳回 | .158 | .623 | -.406 | .456 |
| 皮質外病変 | .171 | .350 | .843 | .088 |
| 対称性 | -.483 | -.166 | -.064 | .621 |
| 寄与率 | 35.70% | 14.64% | 11.62% | 11.24% |

第1成分の主要な変数は、シルビウス裂限局性、シルビウス裂外の前頭葉病変、側頭葉病変、頭頂葉病変であり、「脳回異常のシルビウス裂への限局性」を示す成分と考えられ、全体の35.7%を反映する。第2成分を作る主要な成分は厚脳回と多小脳回であり、「脳回異常の性状(厚脳回を含むかどうか)」を示す成分と推測される。第3成分は「皮質外病変」を示す成分、第4成分は病変の「対称性」を示す成分である。

1-3. PSS 画像の類型化

主成分分析の結果にもとづいて、PSS 頭部画像は、シルビウス裂病変の限局性の

有無、厚脳回の有無、皮質外病変の有無、対称性の有無で特徴づけられる。

また、第1、第2成分、すなわち、シルビウス裂病変の限局性の有無と厚脳症の有無に基づいて、PSS 頭部画像を大きく3群に分類することが可能である。

- I. シルビウス裂病変限局 PSS(狭義の PSS)
- II. PSS (裂外病変 + 厚脳回 +)
- III. PSS (裂外病変 + 厚脳回 -)

2. PSS 症例の画像的特徴と臨床像

PSS 症例を上記の3群に分類し、調査項目結果との関連を検討した。なお、I群16例、II群8例、III群12例であった。

2-1. 患者背景との関連(原則とし χ^2 test で検定)

性別(男性%)

I 62.5% II 62.5% III 60.0%

利き手(判明分 右%)

I 85.7% II 25.0% III 87.5%

$p = 0.045$

胎生期異常(あり%)

I 46.7% II 16.7% III 45.5%

周産期脳障害(あり%)

I 26.7% II 16.7% III 20.0%

先天奇形(あり%)

I 33.3% II 42.9% III 27.3%

他の背景項目で明らかな分布の差はない。

2-2. 発症時の症状との関連

発症年齢(全体の割合%)

I 新生児 43.8 乳児 37.5 幼児 ~ 18.8

II 新生児 12.5 乳児 75.0 幼児 ~ 12.5

III 新生児 9.1 乳児 63.6 幼児 ~ 27.3

新生児期発症(あり%)

I 43.8% II 12.5% III 9.1%

$p = 0.080$

言語発達遅滞(あり%)

I 18.8% II 37.5% III 8.3%

運動発達遅滞(あり%)

I 31.3% II 87.5% III 50.0%

$p = 0.034$

粗大運動発達遅滞(あり%)

I 25.0% II 75.0% III 41.7%

$p = 0.064$

てんかん発作(あり%)

I 37.5% II 12.5% III 33.3%

他の発症時項目で明らかな分布の差はない。

2-3. 現在の症状との関連

現在の年齢（平均）
I 8.75 歳 II 5.88 歳 III 11.33 歳
 $p = 0.905$ (Kruskal-Wallis test)

脳性麻痺（あり％）
I 50.0％ II 75.0％ III 33.3％

嚥下食の使用（あり％）
I 37.5％ II 12.5％ III 8.3％
 $p = 0.140$

開鼻声（あり％）
I 0.0％ II 75.0％ III 33.3％
 $p < 0.001$

運動機能障害（あり％）
I 93.8％ II 75.0％ III 50.0％
 $p = 0.030$

体幹痙性麻痺（あり％）
I 12.5％ II 50.0％ III 16.7％
 $p = 0.097$

言語発達遅滞（あり％）
I 31.3％ II 75.0％ III 58.3％
 $p = 0.101$

表出性言語発達遅滞（あり％）
I 18.8％ II 75.0％ III 58.3％
 $p = 0.016$

軽度知的障害（あり％）
I 12.5％ II 12.5％ III 41.7％
 $p = 0.140$

てんかん発作（あり％）
I 31.3％ II 37.5％ III 50.0％

他の現在の症状の項目で明らかな分布の差はない。

2-4. 検査所見との関連

脳波異常（あり％）
I 26.7％ II 25.0％ III 36.4％

他の検査項目で明らかな分布の差はない。

2-5. 治療・介入との関連

ST（あり％）
I 25.0％ II 50.0％ III 58.3％
 $p = 0.180$

他の介入項目で明らかな分布の差はない。

2-6. 画像的特徴と臨床像のまとめ

I. シルビウス裂病変限局 PSS(狭義の PSS)

新生児期に発症する割合が高い
発症時にてんかん発作を認める

II. PSS (裂外病変 + 厚脳回 +)

左利きが多い
胎生期異常が少なく、先天奇形が多い
発症時に運動発達遅滞を認める
脳性麻痺の割合が高い

開鼻声を呈することが多い
表出性言語発達遅滞の割合が高い
III. PSS (裂外病変 + 厚脳回 -)
乳児期以降の発症が多い
発症時に運動発達遅滞を認める
軽度知的障害が多い
てんかん発作を呈することが多い

D. 考察

本研究は、全国調査で得られた症例の画像的特徴を統計的に解析することにより、4つの特徴、シルビウス裂病変の限局性の有無、厚脳回の有無、皮質外病変の有無、対称性の有無を抽出し、3群に類型化した。これらの特徴は、脳回形成異常の病態を構成する因子を反映するものと予想される。Leventerらは、328名の多小脳回例の画像解析を実施し、脳回病変の範囲に基づいて分類（全体、前頭部、傍シルビウス裂、傍矢状部、頭頂部、他）を行った上で、さらに“対称性”や“より詳細な病変部位”などの画像上の特徴からサブタイプに分類し、病変のパターンが多種多様であることを報告した (Brain, 2010)。多小脳回例を含めて脳回形成異常は形態的に多様であるため、形態情報を用いて統計解析を行うことで、臨床的表現型をより明確にすることが必要と考える。

画像上の特徴と臨床像の特徴の検討では、「シルビウス裂病変限局 PSS 患者では新生児発症が多い」ことや、「PSS (裂外病変 + 厚脳回 +) 患者では左利きが多い」ことなど興味深い結果が得られた。今後、このような観察結果について異なる角度から検証することが必要と考えられる。

E. 結論

2011年に傍シルビウス裂症候群患者の全国調査を行い、同疾患患者 37 例（男 23 女 14）の臨床情報を集積した。頭部画像の情報から 4 つの特徴が抽出され、3 群に類型化することが可能であった。3 群にはそれぞれ随伴する臨床的特徴があり、今後、異なる視点から検討が必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Torisu H, Yoshikawa Y, Yamaguchi-Takada Y, Yano T, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sawaishi

- Y, Hara T. Alexander disease with mild dorsal brainstem atrophy and infantile spasms. *Brain Dev* 35: 441-4, 2013.
2. Sanefuji M, Torisu H, Kira R, Yamashita H, Ejima K, Shigeto H, Takada Y, Yoshida K, Hara T. A case of childhood stiff-person syndrome with striatal lesions: A possible entity distinct from the classical adult form. *Brain Dev* 35: 575-8.
 3. Torisu H, Watanabe K, Shimojima K, Sugawara K, Sanefuji M, Ishizaki Y, Sakai Y, Yamashita H, Yamamoto T, Hara T. Girl with a *PRRT2* mutation and infantile focal epilepsy with bilateral spikes. *Brain Dev* in press.
 4. 鳥巢浩幸: 特集 クローズアップ 脳炎・脳症・髄膜炎: 多発性硬化症 小児内科 45 巻 402-6, 2013.
 5. 磯部菜摘、鳥巢浩幸、原寿郎: 神経症候群 II - その他の神経疾患を含めて- 第 2 版 横断性脊髄炎 日本臨床 印刷中
 6. Sakai Y, Ohkubo K, Matsushita Y, Akamine S, Ishizaki Y, Torisu H, Ihara K, Sanefuji M, Kim MS, Lee KU, Shaw CA, Lim J, Nakabeppu Y, Hara T. Neuroendocrine phenotypes in a boy with 5q14 deletion syndrome implicate the regulatory roles of myocyte-specific enhancer factor 2C in the postnatal hypothalamus.
 7. Uike K, Matsushita Y, Sakai Y, Togao O, Nagao M, Ishizaki Y, Nagata H, Yamamura K, Torisu H, Hara T. Systemic vascular phenotypes of Loeys-Dietz syndrome in a child carrying a de novo R381P mutation in

TGFBR2: a case report. *BMC Research Notes* 6; 456, 2013.

2. 学会発表

1. 鳥巢浩幸、渡辺恭子、下島圭子、島田姿野、實藤雅文、石崎義人、酒井康成、山本俊至、奥村彰久、原寿郎: PRRT2 変異を有する ICCA 症候群家系に認めた、幼児期発症部分てんかんの一女児例 . 第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
2. 磯部菜摘、鳥巢浩幸、實藤雅文、李守永、石崎義人、酒井康成、原寿郎: 日本脳炎経過中の MRI, SPECT, 脳波所見; 10 歳男児例 第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
3. 鳥巢浩幸、楠田剛、李守永、賀来典之、磯部菜摘、石崎義人、酒井康成、原寿郎: 質量分析を用いた小児ウイルス関連脳症のバイオマーカーの検索. 第 18 回日本神経感染症学会 2013.10.11-12. 宮崎.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究課題：Worster-Drought 症候群の原因病巣に関する電気生理学的検討

研究分担者 荒井 洋 森之宮病院小児神経科

A. 研究目的

脳幹機能障害を主体とする脳性麻痺は大きく球麻痺と核上性麻痺（偽性球麻痺）とに分かれる。前者は、胎生期の脳幹の境界域脳梗塞による脳幹被蓋の虚血性病変を基盤とする背側脳幹症候群（dorsal brainstem syndrome）が主要な原因とされている。後者のうち両側シルビウス裂の構造異常を伴わないものをWorster-Drought 症候群（WDS）と定義し、本研究の対象としている。

昨年度の本研究においてWDS 6例を背側脳幹症候群と考えられる球麻痺3例と比較検討し、両群間の臨床所見、合併症、既往歴、画像所見に明らかな差を認めなかった。WDSは橋を原因病巣とするものと、大脳皮質・皮質下を原因病巣とするものの2つに分かれ、前者が背側脳幹症候群と共通した特徴を有すると仮定し、電気生理学的検査によって検証した。

B. 研究方法

WDS 10例のうち、5例で電気生理学的検査（ABR 5例、SSEP 4例、Blink reflex 4例）を施行し、背側脳幹症候群の自験例2例および文献報告例10例と比較した。（倫理面への配慮）

症例の臨床情報は個人情報を含まない形でカルテから後方視的に収集した。研究開始後の検査については、診療上の必要性を説明し、文書にて保護者に同意を得て施行した。

C. 研究結果

1) WDS

ABRは5例中1例が無反応、4例が正常反応であった。SSEPは4例全例が正常であった。Blink reflexでは1例が両側無反応、1例が片側の反応低下、1例がR2の出現不良、2例が正常反応を呈した。

Blink reflex 異常例では多発性関節拘縮もしくは顎関節拘縮と重度の胃食道逆流症を認め、下位ニューロンの合併障害が疑われた。ABR, Blink reflex がともに正常であった6歳男児は口腔の自動・随意運動乖離を認め、全体的な軽度発達遅滞と合わせて、大脳皮質機能の問題が疑われた。

2) 背側脳幹症候群

ABRは自験例2例中1例、文献報告例10例中7例で異常であった。異常の内訳は4～5波出現不良・潜時延長が3例、2～5波消失が2例であった。SSEPは自験例1例は正常、文献報告例1例は異常であった。Blink reflexは自験例1例および文献報告例5例中2例において無反応、文献報告例2例でR1消失、1例でR2消失を認めた。

D. 考察

Worster-Drought が「先天性核上性球麻痺」を提言した当時は画像診断技術が未発達であり、臨床所見のみが診断の根拠であった。原著では、その診断基準は口輪筋・舌・軟口蓋・咽頭喉頭筋の麻痺と下顎反射の亢進であり、他の全身所見に異常はないものと定義されていた。しかし、症例が積み重ねられる中で、発達障害、多動、てんかん、痙性などの大脳皮質機能障害を疑わせる所見や、先天性多発関節拘縮、胃食道逆流症、舌筋電図の筋原性変化などの下位ニューロン障害を疑わせる所見を伴うものが含まれるようになった。

その後の画像診断技術の進歩により、「先天性核上性球麻痺」は両側シルビウス裂周囲に器質的病変を有するもの（本研究で両側シルビウス裂症候群と定義）と有さないもの（本研究でWDSと定義）とに分かれることが明らかとなった。一方、球麻痺を主症状とし、画像または病理にて橋・脳幹被蓋の虚血性病変が確認された症例報告が相次ぎ、下位ニューロン障害が主体である

背側脳幹症候群の存在が明らかとなった。

本研究において、WDS と胎生期から周産期の虚血によって生じた背側脳幹症候群との間に、共通した臨床所見、合併症、既往歴のみならず、電気生理学的脳幹機能検査においても同じ変化を有する症例の存在が確認された。これらの事実から、WDS の一部は背側脳幹症候群と共通の病態を有する可能性が強く疑われる。

すなわち WDS の病態は、(a) シルビウス裂周囲の皮質・皮質下の機能不全、(b) 橋・延髄の上位・下位ニューロン障害の少なくとも 2 つに分けて考える必要がある。(b) は背側脳幹症候群との境界が不明確で、純粋な核上性球麻痺とは言い難い。最も多くの WDS 症例を解析した Clark の報告では、先天性多発関節拘縮が 5%に、胃食道逆流症が 66%に、舌筋電図の筋原性変化が 38%に認められており、(b) の病態が半数前後を占める可能性が考えられる。

E. 結論

WDS の臨床所見は多様で不均一であり、それらを一元的に説明できる仮説が存在しなかった。本研究によって、疾患の本態を明らかにするためには、大脳皮質・皮質下白質にその病因を有する両側シルビウス裂

症候群類似の病態と、橋から上部延髄に病因を有する背側脳幹症候群類似の病態とに分けて検討することが必要であることが明らかになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 平井聡里、北井征宏、荒井洋・成熟児境界域脳梗塞の臨床像に関する後方視的研究・第 55 回日本小児神経学会(平成 25 年 5 月 30 日、大分オアシスタワーホテル)

2. 荒井洋、平井聡里、大村馨代、北井征宏・電気生理学的検査を用いた先天性核上性球麻痺の分類・第 55 回日本小児神経学会近畿地方会(平成 26 年 3 月 1 日、薬業年金会館、大阪)

H. 知的所有権の出願・取得状況(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

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題：非定型良性小児部分てんかんの診断・治療・予後

研究分担者 白石 秀明 北海道大学病院 小児科

A. 研究目的

非定型良性小児部分てんかん (Atypical benign Partial Epilepsy in Childhood: ABPE) において、脳磁図による診断に基づく、予後変化の前方視的検討を行った。

B. 研究方法

北海道大学病院小児科にて、ABPE の症候(1. てんかん発作症状として、主に顔面より始まる運動発作で初発し、その後、発作が変容し、意識消失（非定型欠神発作）転倒（ミオクロニー失立発作，脱力発作）全身痙攣（二次性全般化発作）を来すてんかん症候群 2. 発作の発現は 15 歳以下 3. 脳波では、BECT 様の棘波を示すが、深睡眠時には両側同期性広汎性棘徐波複合が増え、ほぼ連続して出現する所見を示す。) を満たし、診断に際して脳磁図検査により特徴的な所見（傍シルビウス裂中心前回に等価電流双極子が局在）により、ABPE と診断された症例 10 例(5～8 歳:平均 6 歳) において、治療予後、脳磁図所見の変化を検討した。脳磁図検査は 204ch 平面型グラフィオメータ(Vector View System, Elekta Co. Ltd, Sweden)を用いた。追跡期間は、4～13 年（平均 7 歳）であった。

（倫理面への配慮）

本研究は、健康保険適応が為されている医療機械を用いた臨床研究であり、研究対象者の健康増進の為に臨床行為である。研究対象者には、臨床上の必要性に関し、説明と理解（インフォームドコンセント）が得られるように患者本人、並びにその代諾者に同意を得た。

C. 研究結果

脳磁図検査で ABPE であることが判明した症例には、全例で Ethosuximide (ESM) を投与し、併用薬剤の整理を施行した。全例において発作症状の改善・消失を認め、6 例において、全ての薬剤を中止できた。この間、知的な退行を示した症例はなかった。

経過中、最後に投与が行われていた薬剤は、ESM であった。全例で、複数回の脳磁図検査が行われた。脳磁図検査における拡張傾向は経年的に改善し、脳波における棘波が消失した後、脳磁図棘波の消失を認めた。

D. 考察

ABPE の診断と、治療効果の判定において、脳磁図検査による評価は有効であった。脳波上、Continuous Spike and Wave during Slow Sleep stage (CSWS) を示し、電流源の局在が不明瞭であるが、脳磁図検査では、単一脳葉に等価電流双極子の局在を認め、診断に寄与した。また、その診断による治療効果が得られた。脳磁図は、非侵襲的脳機能解析装置で、空間分解能に優れる特性を持つ。ABPE 診断においては、有効治療に繋がる臨床情報をもたらした。また、脳磁図所見が脳波所見消失後も残存することは、ABPE の病因がシルビウス裂内部にあることを示していると考えられ、脳磁図所見の変化を考察することは、治療判断において有用であった。

E. 結論

ABPE の診断基準を用いて、診断・治療決定における脳磁図検査の有用性を証明できた。本研究班で得られた疾患群において、その診断治療への効果的な適応を多数例で証明することが望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. Brain Dev (査読あり) 2013 Feb 2. doi: 10.1016/j.braindev.2012.12.011. [Epub

- ahead of print]
2. Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagyu K, Asahina N, Kohsaka S, Saitoh S. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. *Epilepsy Research*. (査読あり) 104: 68-77, 2013
 3. 石井良平, 渡辺裕貴, 青木保典, 平田雅之, 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 中里信和, 橋本勲, 武田雅俊: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第4報): 精神科疾患・認知症 臨床神経生理学 41: 29-45, 2013
 4. 鎌田恭輔, 露口尚弘, 中里信和, 尾崎勇, 池田英敏, 井口義信, 平田雅之, 亀山茂樹, 石井良平, 白石秀明, 渡辺裕貴, 橋本勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第5報): 脳腫瘍 臨床神経生理学 41: 46-53, 2013
 5. 尾崎 勇, 井口義信, 白石秀明, 石井良平, 平田雅之, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 渡辺裕貴, 亀山茂樹, 橋本 勲: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第6報): 神経変性・脱髄疾患と神経リハビリテーション 臨床神経生理学 (印刷中)
2. 学会発表
1. Shiraishi H. Korean Epilepsy Preceptorship Program : Magnetoencephalography basics and application for epilepsy Korean Epilepsy Congress, 2013.6.13 (Seoul, South Korea・招待講演)
 2. 白石秀明「小児てんかん診断・治療の新知見」第116回日本小児科学会学術集会教育セミナー 2013年4月20日 (広島・招待講演)
 3. 白石秀明「てんかん診療における脳磁図検査の役割」第4回八王子てんかんカンファレンス 2013年4月17日 (八王子・招待講演)
 4. 白石秀明「小児科領域における新規抗てんかん薬の位置づけ」第55回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2013年5月30日 (大分・招待講演)
 5. 白石秀明「脳磁図ガイドてんかん外科の展望」第28回日本生体磁気学会 2013年6月7日 (新潟・招待講演)
 6. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」札幌市小児科医会学術講演会 2013年7月24日 (札幌・招待講演)
 7. 白石秀明「小児てんかん薬物治療の最新動向」北総てんかん懇話会 2013年7月27日 (印西・招待講演)
 8. 白石秀明「包括的てんかん治療の実際」第47回日本てんかん学会学術集会ランチョンセミナー 2013年10月11日 (北九州・招待講演)
- H. 知的財産権の出願・取得状況 (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

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題：悪性シルビウス・ローランドてんかんの診断と治療経過について

研究分担者 遠山 潤 国立病院機構西新潟中央病院

A. 研究目的

悪性ローランド・シルビウスてんかん (Malignant rolandic sylvius epilepsy: MRSE)は、Otsubo らが提唱したてんかん症候群の一種である。特徴的な症状と治療を必要とするが、本邦での認知度は低く、報告もほとんどみられない。悪性シルビウス・ローランドてんかんの、本邦における頻度、治療経過などを検討するために、診断基準を策定したが、本年度はその診断基準を改訂し、診断基準を確立し、さらに疾患の診断および治療に役立つ。

B. 研究方法

今年度は診断基準を改訂し新たな診断基準を確立する。作成した診断基準に基づいた症例の再検討をおこない、治療経過を検討し、さらに手術症例の長期経過について検討する。

（倫理面への配慮）

今回の研究は、臨床情報を後方視的に確認するもので、研究発表は匿名化でおこなう。

C. 研究結果

疾患概念として、感覚もしくは運動発作が頻発し、睡眠時には脳波で中心・側頭部の局在性棘波の群発を認めるてんかん症候群の一種、とした。

診断基準は、

臨床症状

- a. 発作発現年齢:15歳以下
- b. 発作型と頻度:感覚発作または焦点性運動発作。てんかん発作は睡眠中に多く、群発することがある。治療前の発作頻度は週に3回以上であり、手術以外の治療には抵抗性で、抗けいれん薬では発作が完全に抑制できない。
- c. 発作発現後に認知障害の併発もしくは悪化を認める。

検査所見

- a. 脳波:中心・側頭部の局在性棘波。睡眠時にはきわめて増加し、ほぼ持続的に連続して出現することもある。
- b. 画像:MRIで異常がない。

とした。

新たな診断基準を満たす症例は、調査では5例（男児3,女児2）であった。家族歴、既往歴、胎生期、周産期歴には特別な事項なく全例孤発例であった。

てんかん発作としては、全例が焦点性運動発作で発症していた。経過中に1例で非定型欠神発作、2例で2次性全般化発作、1例で焦点性感覚発作を合併した。発作頻度は全例、日単位であった。

治療としては、4例は薬物療法のみで1例で薬物療法に加え、外科手術(焦点切除術)を行った。薬物療法のみで4例では発作は抑制できなかった。外科手術をおこなった1例では、発作は抑制され、術後3年でも発作の再発はなかった。

D. 考察

MRSEの診断基準の改定により、5例の報告となった。薬物療法では抑制できなかったが、手術療法では発作が抑制でき、長期予後も良好であった。

E. 結論

MRSEは本邦にも存在する。薬物療法では完全に発作は抑制できず手術療法が有効である。本疾患の適切な治療法のさらなる周知が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akasaka N, Tohyama J, Ogawa A, Takachi T, Watanabe A, Asami K. Refractory infantile spasms associated with mosaic variegated

- aneuploidy syndrome. *Pediatr Neurol.* 2013;10:49: 364-367
- 2) Nakamura K, Kato M, Osaka H, Yamashita S, Nakagawa E, Haginoya K, Tohyama J, Okuda M, Wada T, Shimakawa S, Imai K, Takeshita S, Ishiwata H, Lev D, Lerman-Sagie T, Cervantes-Barragán DE, Villarroel CE, Ohfu M, Writzl K, Gnidovec Strazisar B, Hirabayashi S, Chitayat D, Myles Reid D, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N, Saitsu H. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology.* 2013; 81:992-998
 - 3) Nakamura K, Kodera H, Akita T, Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Osaka H, Nakamura S, Tohyama J, Kumada T, Furukawa T, Iwata S, Shiihara T, Kubota M, Miyatake S, Koshimizu E, Nishiyama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. De Novo Mutations in GNAO1, Encoding a Gao Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 496-505.
 - 4) Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, Tazawa R, Goto K, Tohyama J, Narita I, Yoshioka H, Ishii S. Screening of male dialysis psatients for Fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol* 8;629-636, 2013.
 - 5) Kodera H, Kato M, Nord AS, Walsh T, Lee M, Yamanaka G, Tohyama J, Nakamura K, Nakagawa E, Ikeda T, Ben-Zeev B, Lev D, Lerman-Sagie T, Straussberg R, Tanabe S, Ueda K, Amamoto M, Ohta S, Nonoda Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, King MC, Matsumoto N, Saitsu H. Targeted capture and sequencing for detection of mutations causing early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 54; 1262-1269, 2013.
 - 6) Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. AKT3 and PIK3R2 mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH. *Clin Genet.* 2013 Jun 10. doi: 10.1111/cge.12188.
2. 学会発表
 - 1) Tohyama J, Saitsu H, Akasaka N, Osaka H, Miyata R, Kato M, Matsumoto N. An emerging new clinic-genetic variant of West syndrome. International symposium on neonatal seizures and related disorders (ISNS) 2013.4.14 Tokyo
 - 2) Tohyama J, Akasaka N, Writzl K, Nonoda Y, Hamdan FF, Michaud JL, Osaka H, Shimono M, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic spectrum of *SPTAN1* encephalopathy. 30th International Epilepsy Congress 2013.6. 24. Montreal
 - 3) 遠山 潤, 川島英志, 眞柄慎一, 小林悠, 赤坂紀幸. トピラマートが有効であった頭頂葉てんかんの1例. 第35回新潟てんかん懇話会, 2013.11.23. 新潟市
 - H. 知的財産権の出願・取得状況 (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

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題： Landau-Kleffner 症候群にみられる聴覚失認の評価法の検討

研究分担者 加我牧子 東京都立東部療育センター
研究協力者： 稲垣真澄 軍司敦子 中村雅子 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 知的障害研究部

A. 研究目的

Landau Kleffner (ランドークレフナー) 症候群 (LKS) は 1957 年、Landau WM と Kleffner FR によって Neurology に Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children、すなわち痙攣性異常を伴う小児後天性失語症症候群として初めて報告された。歴史的には言語障害、痙攣性疾患と脳波異常を示す小児後天性症候群、小児のまれな失語症候群、てんかん失語症候群など様々に呼ばれてきたが、1982 年以降、LKS の名称が文献上に出現し、以後この疾患は LKS と記載されるようになった。原則として精神運動発達が正常なこどもに徐々に起こってくる病気で、多くの症例では 6 歳以前に発症し、聞き返しが増え、次第に発話が減少し不明瞭になるといった話し言葉の退行が認められる。重篤な症例では、音刺激全般に対する反応が乏しい状態を示すに至る。脳波異常が著しいのに比べ、臨床的てんかん発作を有する症例の多くが思春期までに脳波は改善し、発作も見られなくなる。言語障害の内容として言語性聴覚失認が注目されるようになったのは 1977 年頃からである。しかしながら失語症や聴覚失認と表現されるの臨床所見についての検討は不十分であり、後遺症が残る場合は聴覚言語症状であり、難治性疾患として社会的支援が必要になるのは主としてこれらの症状が著しい症例、特に聴覚失認の後遺症を残す臨床例であると考えられるところから、その症状と評価法について聴覚機能の面から検討することで治療効果の評価や予後予測に貢献することを目的とした。

B. 研究方法

LKS の診断に用いられることの多い聴覚機能検査の意義をあきらかにするため、検査結果の検討から異常の検出率と重症度さらに可能な場合、継時的変化について検討した。

検査対象症例は特徴的な聴覚言語症状と、睡眠時により強い高度の脳波異常が認められ、複数の小児神経科医により本症候群であることが確実に診断された自験 9 症例のうちから対象となる検査の大部分を実施できた 5 例について評価した。なお画像検査は紹介元など他施設で実施した結果も参照した。各検査を実施した症例の概略は表に示した。

対象とした聴覚検査としては純音聴力検査、語音聴力検査、環境音弁別検査、方向感検査、両耳聴検査、トークンテストなど。

生理学的検査は脳波、耳音響放射、ティンパノグラム、インピーダンスオージオメトリー、聴性脳幹反応、tone burst および言語音 (verbal sound, VS) を刺激として用いた頭頂部緩反応 (slow vertex response, SVR)、ミスマッチネガティビティ (mismatch negativity, MMN)、および同様の刺激の弁別を求める P300 などである。tone burst 刺激には 000Hz, 200Hz を用い、言語音は [a][ae] 刺激を用い、すでに報告した方法で行った。

その他画像検査 (CT/MRI 等画像検査、SPECT・PET など脳血流検査) ならびに脳磁図 (magnetoencephalography) についても略記した。これらはすべて患児の病期や発達年齢により評価しうる方法を選択して行った。

倫理面への配慮

各検査は診断、治療の目的で本人および保護者に十分説明し、同意を得て行った。

tone burst (TB, 1000Hz, 200Hz) および言語音 (verbal sounds, VS, [a][ae]) 刺激による頭頂部緩反応 (slow vertex response, SVR)、ミスマッチネガティビティ (mismatch negativity, MMN)、P300、脳磁図 (MEG, magnetoencephalography) などである。

C. 研究結果

1. 聴覚検査

1) 純音聴力検査

5例に行い、最新の検査結果で低音部に軽度の著力損失を認める者が1名(症例E)あった。また1例(症例C)は経過中に軽度の閾値上昇が見られたが、正常所見との変動が認められ、最新の結果で正常であることが確認されたものである。))

2) 語音聴力検査

5例中1例(症例B)では急性期で検査の意味が理解できず、実施できなかった。その他4例では聴取率の低下が明らかであり、かつ高音圧で弁別能が低下する特徴があった。

3) 環境音弁別検査

標準的な検査が実施できたのは3例であり、音声のみだと理解できなくても、マッチングすべき絵があると(4者より選択)成績が著しく向上する特徴がみられた。また標準的な手法で評価できなかった症例も、視覚的補助のある状態での行動観察により一定程度の環境音弁別機能の評価を行うことができた。

4) 音像定位検査

成人例を含めて全員が時間差のある音像定位を認知できなかった。音圧差については多少離開があると評価できたのは2例であった。

5) 両耳聴検査

検査方法を理解できなかったのが2例、刺激音を感知できなかったのが1例、検査化膿であった症例はいずれも著しい左耳優位(右半球優位)をしめした、

6) トークンテスト

耳から聞いた文章の理解力を確認でき、実施しえた3例では臨床症状と並行していた。ただし症例Cでは単音や単語の聞き取りより成績は良かった。

2. 神経生理学的検査

1) 脳波

疾患の定義にもあるように経過中に全般性棘徐波、局在性棘波が認められていた。いずれも覚醒時より睡眠時に悪化していた。症例により左右いずれにも局在性が認められた。

2) 耳音響放射

検査しえた4例ではいずれも正常であった。

3) テインパノグラム

検査しえた4例ではいずれも正常であった。

4) インピーダンスオージオメトリー

検査しえた4例ではいずれも正常であった。

5) 聴性脳幹反応(auditory brainstem response, ABR)

域値検査は5例全例で正常であった。

6) SVR 現在4例の解析が終了している。

非侵襲的な他覚的機能検査であり、全例覚醒時に検査を施行できた。

症例Aでは当初TB, VSのいずれに対しても反応がなく、臨床症状の改善とともに最初にTBに対して明らかなN1が出現し、次にVSに対してN1が確認できるようになった。

症例CはTB, VSともにN1が得られた。

症例Dはともに反応が得られたがTBに対する反応がVSより良好であった。

症例EではTB, VSともに良好な反応が得られた。

7) MMN 現在4例の解析が終了している。

症例Aでは当初TB, VSのいずれに対しても反応がなく、臨床症状の改善とともに最初にTBに対して明らかなN1が出現し、次にVSに対してN1が確認できるようになった。

症例CではTBに対する反応のみ確認された。

症例Dはともに反応が得られたがTBに対する反応がVSより良好であった。

症例EではTB, VSともに良好な反応が得られた。

8) P300 現在4例の解析が終了している。

症例Aでは当初T検査自体が不可能であったが、発症9年後の医はTB, VSのいずれに対しても反応が出現した。

症例Cではともに反応がえらえなかった。

症例Dでは不明瞭ながら両方の刺激音に対して反応が得られた。

症例EではTB, VSのいずれに対しても波形形成が不十分ながらP300を認めた。

3. 画像診断検査(等)

1) CT/MRIなどで解剖学的異常は確認されていない。

2) SPECT/PET等脳血流検査は側頭葉における変化を指摘されているものが多い。左右については両側、片側ともに報告されている。

3) MEG 5例中3例で実施されており、いずれも側頭葉の変化を指摘されている、

なお症例の概略は表に示した。

D. 考察

これまでLKSについては1957年の最初の報告

に続いて、単数あるいは複数の症例報告が重ねられてきた。発症頻度についての研究は国内外ともに全く行われておらず組織的な疫学調査が行われたのは平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業による landau-Kleffner 症候群の実態把握のための症例研究班がはじめてであった。

第 1 次調査の結果、5 歳から 14 歳までの小児期の LKS の年間の発症頻度は約 100 万人にひとり、20 歳未満で医学的治療を必要とする LKS は約 15 万人から 20 万人にひとりと推定された。同じ年齢群での LKS 周辺群の年間の発症頻度は 50 万人にひとりと推定され、中核例はきわめてまれな疾患であることがあらためて確認された。今回の検討により言語獲得後まもなくの 2 歳代でも発症する症例の存在も確認され、言語聴覚症状がより重いことが経験された。

したがってこの観点からの再調査も必要と考えられた。

LKS の発症頻度がきわめて低いこと、疾患の性質上、ごく限られた専門家のところに診療は集中する可能性が高いが、発症年齢が低いとむしろ専門家の受診は早まる可能性もある。

本疾患ではまず臨床症状を確認したうえでの脳波検査が必須であり聴力・聴覚検査を十分行うことが後の治療。リハビリテーションに欠かせない。発症年齢や指示の理解度によって純音聴力検査も手法を変えて試みる必要があり、まして語音聴力検査は一般小児科外来では困難なことも想定される。

今回の検討では環境音弁別検査は比較的簡便に行え、視覚的補助があると成績が著しく向上する特徴のあることが判明したこともあり臨牀場面に取り入れる価値があると思われる。

神経生理学的検査としては他覚的聴力検査としての聴性脳幹反応は必須の検査項目である。専門的になり小児科外来のルーチンにはなり得ないと思われたが、刺激音として TB と VS の両方を用いることにより、疾患の重症度や改善過程を他覚的かつ多覚的に評価できる点から診断の難しい症例や、後遺症の評価、リハビリテーション効果判定に応用が可能であると思われる。

MRI や CT など画像診断がルーチンに行われている状況は前回調査でも確認できたがいずれも臨床症状から推定される脳の局在性病変を示唆する症例はなかった。

聴覚失認は成人の脳血管障害後遺症においてももともとまれな病態であるが、現在まで病変は両側側頭葉あるいは両側聴放線の病変が指摘さ

れている。脳波の棘波の局在部位や、脳血流増加あるいは低下を示す部位、MEG のダイポール集積の結果は、本疾患における責任病変を推定する試みに近づくものと思われる。症例によって異常所見を示す部位が異なることを含めて、てんかん波移動の脳内ネットワークを考慮していく必要がある。さらに脳血流検査や脳磁図はいつでも何度でもできる検査ではないので、病期や重症度、検査時の脳波との関係など複雑な要素を考えていく必要があるためひきつづき緻密な検証が必要である。

同様に臨床的てんかん発作、脳波異常は従来の報告の通り、聴覚言語症状が後まで残り易いことは今回の症例でも認められた。

4) 研究内容の効率性について

今回は自験例における検査のまとめを行ったが、小児神経科医からの紹介をいただいた方々であり検査結果も共有できる点は効率的に研究を進められる。LKS は頻度の少ない、まれな疾患であるが、小児神経科専門医の医療のもとにある症例が大部分であるため効率的な症例集積が期待できる。

E. 結論

LKS における聴覚失認に使用される検査項目について検討した。

LKS の診断に使用すべき検査として脳波以外に、ABR は必須であるとした。また聴覚言語障害の診断のための聴力検査として純音聴力検査のほかに語音聴力検査が必須であるが、言語性聴覚失認であるのか非言語性聴覚失認であるのかを確認するため少なくとも環境音の理解について評価する必要があることを指摘した。さらに患児の協力性、疾患の重症度、患児の協力性の程度に応じてトーンバースト、言語音を刺激とした事象関連電位検査を継時的に行うことで病態評価、リハビリテーション評価、予後評価に応用可能と思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasumura A, Kokubo N, Kaga M, et al: Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Brain Dev 36:97-106, 2014
- 2) Kaga M, Inagaki M, Ohta R: Epidemiological

study of Landau-Kleffner syndrome(LKS) in Japan. Brain Dev(in press)

- 3) Inoue Y, Ito K, Kaga M, et al: Psychometric Properties of Japanese version of the Swanson, Nolan, and Pelham,version- scale-Teacher Form:A study of school children in community samples. Brain Dev (in press)
- 4) 加我牧子：小児聴覚失認の診療.音声言語医学 52,東京,pp316-321,2011
- 5) 加我牧子：ランドー・クレフナー症候群。「臨床精神医学」編集委員会編：臨床精神医学.株式会社アークメディア,東京,pp325-327,2011
- 6) 加我牧子：Landau-Kleffner 症候群.大槻泰介, 須貝研司,小国弘量,井上有史,永井利三郎編：稀少難治てんかん診療マニュアル-疾患の特徴と診療のポイント-.診断と治療社,pp37-39,2013

2. 学会発表

- 1) Kaga M, Inagaki M, Ohta R. Incidence of Landau-Kleffner syndrome (LKS) in Japan. Excellence in Pediatrics 2010. London, Dec, 2010.
- 2) Kaga M, Verbal sound discrimination in Landau-Kleffner syndrome: a neurophysiological study. 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane,Australia May,2012.
- 3) Kaga M, Ohta R, Inagaki M. Incidence of Landau-Kleffner Syndrome(LKS) and clinical pictures of 60 patients in Japan.12th ICNC & 11th AOCCN, Brisbane Convention & Exhibition Centre, Brisbane, Australia May 27 to June 1, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

表

| 症例 | A | B | C | D | E |
|------------------|--|-------------------------------|---|------------------------------------|----------------------------|
| SEX | F | F | F | M | M |
| 最終観察時年齢 | 13歳3か月 | 4歳10か月 | 50歳 | 14歳11ヶ月 | 8歳 |
| 発症年齢 | 2歳過ぎ | 2歳8か月ころ | 4歳7か月 | 5歳3か月 | 6歳7ヶ月 |
| 初診時年齢 | 3歳9か月 | 4歳4か月 | 5歳 | 14歳10か月 | 8歳0ヶ月 |
| 観察期間 | 9年6か月 | 6ヶ月 | 35年 | | |
| 初発症状 | 語彙がふえなくなり発語が認められなくなった 話し言葉の理解ができずジェスチャーで離解 音にも反応が鈍い ABR正常だった | 発語がなくなり指示が入りにくくなった | 言いつけられたものと違うものを持ってくる とんちんかんな返事をする 2か月後に自発語がなくなる | 口数が減り発音がおかしくなった 6歳で聞こえが悪そう てんかん | てんかん 構音障害、声のききよりの悪化 |
| てんかん発作 | 複雑部分発作 | 4歳3か月複雑部分発作 | 複雑部分発作(口部自動症) 自律神経発作 | 6歳で夜中に複雑部分発作からあわをふいていた 数か月後右のTCC | 全身強直間代けいれん |
| 言語症状 | 読んでも向かない 言葉の指示が入らない | 発語がなくなり指示が入りにくい | 聞き間違い言い間違いが多く発語が減る | 発音のあやまり(あいうえおをありうえおというなど) 聞こえが悪いよう | 構音障害が進み話さなくなる |
| IQ | 83(V68 P103) | 解析中 | 92(V88, P102) | レーブン 33/36 F68(V68 P75) | 105(V110, P99) |
| 脳波 | 両側中側頭部から頭頂部に棘徐波結合頻発 | 覚醒時も中心頭頂鋭波徐波 入眠後中心頭頂右優位の棘徐波頻発 | 正常化 | C S W S 右側頭部棘波頻発 | Rolandic spikes 8歳で正常化 |
| CT/MRI | ? (他院) | 異常なし | 異常なし | 異常なし | 異常なし(他院) |
| MEG | 両側側頭部にダイポール | 右側頭部にダイポール | 未検 | 右>左側頭頂葉ダイポール(他院) | 未見 |
| SPECT/PET | 両側側頭葉の血流増加 | 両側中心頭頂の血流増加 側頭葉は特に右で増加 | 読書時に両側側頭葉血流増加? (他院) | 左前側頭部の血流低下(他院) | 両側側頭部、帯状回の血流低下(他院) |
| j純音聴力検査 | 正常 | BOAで30-40-dB | 正常 | 低音部の経度低下 | 正常 |
| 語音聴力検査 | 低下している 高音圧になるとさらに聴取率が低下 | 検査不能実施せず | 高音圧になると聴取率が低下 | 高音圧になると聴取率が低下 | 高音圧になると弁別能が低下 右耳の聞き取りの悪さあり |
| 環境音弁別検査 | タイコ 歌う男 赤ちゃんは絵を見て正解 | ? ? 6/24? | 15/24, 有24/24 | 18/24 23/24 | 15/24 24/24 |
| 音像定位検査 | 検査不能実施せず | 検査不能実施せず | 音像移動を感知できず | 音圧のみ可 | 音圧のみ可 |
| 両耳聴検査 | 検査不能実施せず | 検査不能実施せず | R3.2% L88.8%(右利き) | 聞き取れず検査不能 | R33.5% L72% 左利き |
| token test | 未検 | 検査不能実施せず | 92% | 聴覚的把持力低下 ゆっくり区切って話すと向上 | 聴覚的理解はよく文章も可能 |
| OAE | 未検 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| ティンパノグラム | 未検 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| インピーダンスオーディオメトリー | 未検 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| ABR閾値 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| SVR TB | | | | | |
| SVR TB VS | 当初出現せず TB、VSの順に出現 | 解析中 | SVRにはTB VSとも反応あり MMNIはTBのみ | SVR MMNともTBへの反応がVSより良好 | TB VSとも明瞭 |
| MMN TB | | | | | |
| MMN語音 | | | | | |
| P300 TB | 当初施行不可能 12歳では出現 | 解析中 | ともに反応なし | TB VSとも不明瞭な反応あり | TB VSとも出現 形成は不良 |
| P300 VS | | | | | |
| 臨床的重症度 | 重症 中等症 | 重症 | 重症 軽快・後遺症 | 中等症 | 軽度 |
| 教育 | 聾学校中学1年生 | 普通小学校 聾学校考慮中? | 聾学校中学部 普通高校卒業 職業訓練高経理事務卒業 | 普通学級プラス言葉の教室 | 普通小学校通学中 |

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------|-----|------|---------|
| 加藤光広 | 脳形成障害（含：滑脳症、多小脳回、脳梁欠損症） | 水澤英洋・鈴木則宏・梶龍兒・吉良潤一・神田隆・齊藤延人 | 今日の神経疾患治療指針第2版 | 医学書院 | 東京 | 2013 | 621-623 |
| 加藤光広 | 先天性両側性傍シルビウス裂症候群 | 大槻泰介・須貝研司・小国弘量・井上有史・永井利三郎 | 希少難治性てんかん診療マニュアル | 診断と治療社 | 東京 | 2013 | 60-61 |
| 加我牧子 | Landau-Kleffner症候群 | 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎 | 希少難治性てんかん診療マニュアル-疾患の特徴と診療のポイント- | 診断と治療社 | 東京 | 2013 | 37-39 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|------------|-------|--|-----------------------|
| Fujii Y, Ishikawa N, 他2名, Kato M. | Compound heterozygosity in <i>GPR56</i> with bilateral frontoparietal polymicrogyria. | Brain Dev | | doi.10.1016/j.braindev.2013.07.015 | [Epub ahead of print] |
| Torisu H, Watanabe K, 他7名, Hara T. | Girl with a PRRT2 mutation and infantile focal epilepsy with bilateral spikes. | Brain Dev | | doi.org/10.1016/j.braindev.2013.05.009 | [Epub ahead of print] |
| Nakamura K, Kato M, Tohyama J, et al. | <i>AKT3</i> and <i>PIK3R2</i> mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH. | Clin Genet | 85 | 396-398 | 2014 |
| Shiraishi H, Haginoya K, 他5名, Otsubo H | Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. | Brain Dev | 36(1) | 21-27 | 2014 |
| Kaga M, Inagaki M, Ohta R | Epidemiological study of Landau-Kleffner syndrome(LKS) in Japan | Brain Dev | 36 | 284-286 | 2014 |
| Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, et al. | Phenotypic spectrum of <i>COL4A1</i> mutations: porencephaly to schizencephaly. | Ann Neurol | 73(1) | 48-57 | 2013 |

| | | | | | |
|---|---|--------------------|--------|-----------|------|
| Toba S, 他15名, Kato M, Hirotsune S | Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly. | Sci Rep | 3 | 1224 | 2013 |
| Kodera H, Kato M, Nord AS, Walsh T, Lee M, et al. | Targeted capture and sequencing for detection of mutations causing early onset epileptic encephalopathy. | Epilepsia | 54(12) | 1262-9 | 2013 |
| Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, et al. | Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. | Epilepsy Research. | 104 | 68-77 | 2013 |
| 加藤光広 | 【小児脳神経外科の課題】脳形成異常と遺伝子 | 脳神経外科ジャーナル | 22(4) | 252-255 | 2013 |
| 加藤光広 | 【てんかんの新治療戦略と課題】臨床てんかん学における分子遺伝学の寄与 | 医薬ジャーナル | 49(5) | 1299-1303 | 2013 |
| 加藤光広 | 【臨床医が知っておきたい先天異常】遺伝子変異による先天異常 滑脳症（神経細胞移動異常症） | 小児科臨床66巻増刊号 | 66(8) | 1333-1337 | 2013 |
| 加我牧子 | 小児聴覚失認の診療 | 音声言語医学 | 52 | 316-321 | 2013 |