

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24-25年度 総合研究報告書

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

## ・総合研究報告

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)傍シルビウス裂症候群の診断基準(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
2. 先天性核上性球麻痺(Worster-Drought症候群)
3. 非定型良性小児部分てんかん
4. 悪性ローランド・シルビウスてんかん
5. Landau-Kleffner症候群

## ・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:患者数の推計と調査上の問題点  
川村 孝 -----

2. 我が国における傍シルビウス裂症候群の臨床的特徴に関する研究  
鳥巢 浩幸 -----

3. 傍シルビウス裂症候群における症候特定とその神経基盤の解明に向けて  
小倉 加恵子 -----

4. Worster-Drought症候群の診断基準に関する研究  
荒井 洋 -----

5. 非定型良性小児部分てんかんの診断・治療・予後に関する研究  
白石 秀明 -----

6. 悪性ローランド・シルビウスてんかんに関する研究  
遠山 潤 -----

7. Landau-Kleffner症候群にみられる聴覚失認の評価法の検討  
加我 牧子 -----

## ・研究成果の刊行に関する一覧表 -----

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。確立された診断基準はなく国内での実態は不明であったが、既報告の文献調査と自験例をもとに、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疾患に整理し層化無作為抽出による全国調査を行った。上記4疾患（確診例）の患者数は、それぞれ140例（95%信頼区間60~230例）、36例（95%信頼区間11~110例）、210例（95%信頼区間100~320例）、75例（95%信頼区間11~160例）と推計された。平成25年度は以前調査が行われたランドー・クレフナー症候群(LKS)を追加し、二次調査結果に基づき5疾患の診断基準を改訂し疾患概念を確立した。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。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。傍シルビウス裂症候群の69例で高感度融解曲線分析(HRM)法を用い多小脳回の8つの既知原因遺伝子の変異スクリーニングを行い、国内で初めて常染色体劣性遺伝形式の*GPR56*、*AHI1*、*SRPX2*の変異を同定した。*GPR56*変異例については疾患特異的iPS細胞樹立が開始された。大頭症を伴う多小脳回3家系については、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行い、2家系で*AKT3*と*PIK3R2*に変異を同定し、原因遺伝子を明らかにした。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。

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  
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  
小倉加恵子・国立障害者リハビリテーションセンター研究所 脳機能系障害研究部発達障害研究室・室長  
荒井 洋・社会医療法人大道会森之宮病院 小児神経科・部長  
鳥巢浩幸・九州大学病院 小児科学・診療講師  
加我牧子・東京都東部療育センター・院長補佐

A. 研究目的

傍シルビウス裂症候群は、大脳シルビウス裂周辺の構造異常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認めるほか、知能障害やてんかん発作・聴覚処理などの高次脳機能障害を併発する難治性疾患である。1993年にKuznieckyらが多小脳回と考えられる脳形成障害を基盤とする31例を先天性両側性傍シルビウス裂症候群としてLancet誌に報告後、幅広く知られるようになった。シルビウス裂周辺の病変による類似症状は脳形成障害以外にも、周産期脳障害や感染症、脳血管障害、神経変性でも認められ、

1837年にMagnusらが脳病理所見を、1926年にFoixらが神経症候を始めて報告して以来、これまでにFoix-Chavany-Marie症候群、前部弁蓋部症候群、Worster-Drought症候群、先天性核上性球麻痺、発達性両側性傍シルビウス裂異形成、先天性Foix-Chavany-Marie症候群などさまざまな名称で報告されている。しかし症例は少なく、疾患名と診断基準が統一されていない。また、シルビウス裂周辺に発作焦点を有する難治のてんかん症候群として、2001年にOtsuboらは悪性ローランド・シルビウスてんかんを報告したが、国内での認知度は低く実態は不明である。同様にシルビウス裂周辺に発作焦点を有するてんかん症候群の一例として、1982年にAicardiらによって報告された非定型良性小児部分てんかんは、全般発作、認知障害を主体とする、より重度なてんかん症候群のLennox-Gastaut症候群に対して「良性」と名付けられたものであり、実際には発達遅滞や認知障害の併発例もみられるが、診断基準が確立されていないために、病名から誤解を受けて正しく診断されていない症例が存在する。いずれの疾患も稀なために国内では症例報告が中心で、疫学調査は実施されておらず正確な実数は不明であった。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）「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」班において、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を傍シルビウス裂症候群として総括し、文献調査と自験例をもとに班員間で検討を行い、先天性もしくは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、悪性ローランド・シルビウスてんかんの4疾患に整理し、日本小児神経学会共同研究支援委員会の協力を得て、国内における有病調査を目的として層化無作為抽出と特別階層病院として選ばれた機関に対し一次調査を行なった。中心側頭部に棘波をもつ良性小児部分てんかん(BECT)とLandau-Kleffner症候群もシルビウス裂周辺に発作焦点を有し、広い意味では傍シルビウス裂症候群に含まれるが、BECTは良性疾患で頻度も高く難治性疾患には該当しない。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。

その一方、多小脳回はサイトメガロウイルスに代表される胎内感染など胎生期の環境要因によっても生じるが、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ソーム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。

## 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

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】

疫学調査は、「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」の編著者である川村 孝（京都大学環境安全保健機構健康科学センター長）が担当した。傍シルビウス裂症候群4疾患について診断基準を確診と疑診に分けて作成し、「小児科」「神経小児科」「神経内科」「脳神経外科」「リハビリテーション科」の5科を調査対象とした。全体の抽出率を約20%として、大学医学部附属病院と、対象患者の集積が高いと考えられる施設は特別階層病院として全数調査を、一般病院は層化無作為抽出を行なった。対象機関数は5科の合計が11,994で、特別階層病院59機関を加えた調査機関数の合計は3947機関となり、全体の抽出率は32.9%であった。患者実数把握のための一次調査は平成23年1月に発送し、2月に未回答施設に対して再依頼を行ない、回答再依頼後の一次調査回収率は小児科が61.9%、神経小児科が61.5%、神経内科が54.8%、脳神経外科が53.8%、リハビリテーション科が47.5%、全体で54.3%であった。今年度に集計データの解析を行ない、患者数を推計した。また、症例の詳細調査のため、運動障害主体の先天性もしくは後天性両側性傍シルビウス裂症候群と先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）およびてんかん発作主体の非定型良性小児部分てんかんと悪性ローランド・シルビウスてんかんに分けて調査項目（と は1.診断名、2.患者背景、3.発症時の症状、4.現在の症状、5.検査所見、6.治療・介入、7.自由記載の計37項目。と は1.診断名、2.患者背景、3.てんかん発作、4.てんかん発作に対する薬物治療、5.他の臨床症状、6.検査所見、7.外科治療、8.自由記載の計41項目）を作成し、二次調査を行った。疫学調査の二次調査結果の解析は、それぞれの専門分野の研究分担者（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）が個別に行なった。

三次調査として、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）。

遺伝子解析は加藤と研究協力者の高橋（山形大学医学部小児科 医員）が担当した。臨床所見と画像から多小脳回もしくは裂脳症による先天性傍シルビウス裂症候群と診断された症例を主たる対象とした。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）。本人もしくは保護者から文書で同意を得た後に、血液を採取しDNAを抽出した。多小脳回の原因遺伝子として報告されている *GPR56*, *SRPX2*, *SNAP29*, *EOMES*, *TUBA1A*, *TUBA8*, *TUBB2B*, *TUBB3* の合計8遺伝子について、翻訳領域の全エクソンと近傍イントロンについて高感度融解曲線分析(HRM)法で遺伝子変異をスクリーニングし、陽性例について直接塩基配列を決定した。プライマー設計には primer 3 (<http://www.bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi>)を用い、HRM法に適合するようにPCR産物長を350塩基対以下に設定した。

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。

傍シルビウス裂症候群の原因として一部の症例で染色体微細欠失が報告されている。イルミナ社の Human CytoSNP-12 を用いて全ゲノムアレイ解析を行い、微細欠失・重複変異、片親性ダイソミーの有無を確認した。

大頭症を伴う多小脳回の3家系に対し、遺伝子解析拠点施設の横浜市立大学と共同研究で次世代シーケンサーを用いて全エクソームシーケンスを行い、患児と両親の検体間で変異を比較し新規原因遺伝子の同定を行った。

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)。傍シルビウス裂症候群の疾患概念を患者家族に正しく知ってもらい、診療上の疑問を解消するために、多小脳回患者も数多く参加している滑脳症親の会定例会で講演と個別相談会を行なった。

#### 【分担研究項目の研究概要】

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テイ(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。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、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 鳥巣、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。

#### 疫学調査（担当：川村）

傍シルビウス裂症候群の国内推計患者数（確診例）は先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群が 140 例（95%信頼区間 60～230 例）、先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）が 36 例（95%信頼区間 11～110 例）、非定型良性小児部分てんかんが 210 例（95%信頼区間 100～320 例）、小児悪性ローランド・シルビウスてんかんが 75 例（95%信頼区間 11～160 例）と推計された。

#### 先天性および後天性両側性傍シルビウス裂症候群(BPSS)（担当：鳥巣）

二次調査で集積された 37 例（男 23 女 14）では、染色体異常の合併を 2 例、先天性サイトメガロウイルス感染症を 1 例に認め、原因不明が 34 例であった。構音障害（78%）、摂食嚥下障害（56%）に加え、運動機能障害（70%）、精神遅滞（81%）、てんかん（56%）を高率に合併し、歩行不能例（33%）や中等度・重度の精神遅滞例（48%）も認められた。同症候群の発症時期別の分類では、新生児期例では哺乳障害やてんかん発作、乳児期発症例では運動発達遅滞、幼児期以降ではてんか

ん発作で発症する傾向を認めた。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。

#### 先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群:WDS)（担当：荒井、小倉）

三次調査における課題を検討するために自験例を予備的に調査した。CBPS 症例 3 名、WDS 症例 3 名を抽出し、臨床症状および検査所見の詳細を検討した。偽性球麻痺と構音障害は CBPS に比べ WDS において症状がより重篤であった。知的発達は重度精神遅滞から正常範囲内まで幅広かった。てんかんは CBPS 全例に認められ、WDS には認められなかった。WDS は微細運動拙劣を認め、一部の症例には脳幹機能障害を合併していた。

6 例の WDS と下位ニューロン障害が明らかな球麻痺 3 例と比較したところ、舌挺出障害、嚥下障害、構音障害、発達遅滞、関節拘縮、痙性麻痺、てんかん、画像所見に明らかな差は認めなかった。

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。

非定型良性小児部分てんかん (ABPE) (担当：白石)

18例 (男9例、女9) の ABPE 症例において、脳磁図所見と発作型、抗てんかん薬による治療効果を検討した。脳磁図で確認されたてんかん原性焦点の電流源は、ローランド溝・シルビウス裂周辺が8例、シルビウス裂周辺のみが5例、ローランド溝周辺のみが4例、後頭・頭頂部が1例であった。電流源は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。初発発作は15例で局所性運動発作、非定型欠神発作が3例であった。陰性ミオクロニー発作で脱力を示す症例が14例で認められ、ethosuximide (ESM) の投与によって抑制された。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。

悪性ローランド・シルビウスてんかん (MRSE) (担当：遠山)

全国疫学調査の一次調査結果による MRSE の確診例は11例、疑診例は10例であった。2次調査では5例 (男児3例、女児2例) の回答があった。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。てんかん発作は、全例が焦点性運動発作で発症し、経過中に非定型欠神発作、二次性全般化発作、焦点性感覚発作を併発した。発作頻度は全例、日単位であった。球麻痺症状は、流涎、えん下障害はないが、2例に構音障害がみられた。5例中1例でDQ70未満の発達障害を合併していた。脳波は、全例側頭部に焦点性突発波を認めた。脳磁図は1例で施行され、右中心側頭部に磁場源がみられた。MRIは5例とも正常であった。脳血流検査 (SPECT) と脳代謝検査 (PET) は施行された全例で異常所見がみられた。MRSE の病変部位の病理所見では、グリオー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。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。

画像および遺伝子解析 (担当：加藤、高橋)

原因遺伝子解析のための DNA は、これまでに89検体を収集した。平成23年度までに収集された37検体 (男24例、女13例; 多小脳回のみ22例、多小脳回と他の脳形成障害の併発14例 (裂脳症5例、脳梁欠損症2例、巨脳症 (MPPH 症候群) 2例、その他5例)、裂脳症のみ1例) および平成25年度に32例について変異スクリーニングを行ない、常染色体劣性遺伝形式の *GPR56* 変異例を同定した。

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。また、小脳虫部低形成を伴う多小脳回例において、常染色体劣性遺伝形式の *AHI1* 遺伝子変異を同定した。大頭症を伴う多小脳回3家系については、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行い、2家系で *AKT3* と *PIK3R2* に変異を同定した。

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細胞樹立を開始した。

啓蒙活動

滑脳症親の会との共催による講演会 (担当：加藤、大田)

当班の研究内容と成果について講演した。

広報 (担当：加藤)

国際シンポジウム、国際小児神経学会、韓国小児神経学会、日本小児神経学会、日本てんかん学会、日本脳神経外科コンgres総会、日本臨床分子形態学会など全国規模の学会で講演を行ない、傍シルビウス裂症候群の疾患概念の普及に務めた。

D. 考察

疫学調査は一次調査の初回収率が40%未満と低かったが、再依頼のリマインダーを送付し、全体で約55%まで上昇した。診療科および病床規模で回収率に差がみられ、回収率は報告患者数に比例していた。傍シルビウス裂症候群の認知度や公



益性の自覚などが回収率に影響した可能性がある。

一般病院の層化無作為抽出を行うことにより信頼区間をもつ推計患者数を算出することができた。4疾患とも報告患者数は100人未満であり、推計患者数の合計も1000人に満たず極めて稀であることが確認された。ただし、先天性核上性球麻痺（ウースター・ドロート症候群）については疑診例が多く、本研究班員の経験をもとにした実感や英国での報告と比較して数が少なかった。疾患認知度が国内では低いことと、患者の受療行動が今回の調査対象である病院ではなく、無床の訓練施設やことばの教室などの教育施設で言語訓練を受けている可能性があり、医療機関以外も調査対象とすることが必要である。今回行った予備的な三次調査では特別支援教育領域では先天性核上性球麻痺例の補足はできず、療育機関で介入が主に行われていることが示唆された。今後、言語聴覚士の協力を得て患者の病態スペクトルを把握する質的研究を行う予定である。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。

先天性両側性傍シルビウス裂症候群の二次調査では、1例を除き孤発性であった。多くが原因不明であり、先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症が1例に認められたが、CMV感染の検討は一部の症例に限られ、見逃されている可能性がある。また、染色体検査(G-band)は約半数で行われているが、先天性両側性傍シルビウス裂症候群の原因になる1p36や22q11.2の微細欠失は、一般的なG-band法では検出されず、FISH法やアレイ解析を行う必要がある。アレイ解析が保険適応になっていない現状ではFISH法検査の有用性を啓蒙する必要がある。併発症状として運動機能障害と精神遅滞の併発が多く、てんかんも半数に認められた。発症時期により併発症状に差がみられることが判明した。

先天性核上性球麻痺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。

非定型良性小児部分てんかん ABPE は、脳磁図では均一で定型的な所見が多施設において得られ、明確に診断されることが明らかになった。多くの症例で非定型欠神発作を有し、エトスクシミドの投与によって寛解が得られており、脳磁図による診断とエトスクシミドによる治療が診療に役立つ。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。

悪性シルビウス・ローランドてんかんの報告患者数は確診・疑診併せて21例とまれで、5例から二次調査の回収が得られた。全例MRIは正常であるが、脳血流検査もしくは脳代謝検査では施行された全例で異常が認められ、機能検査が病変の確認に有効であることが判明した。病理所見では、グリオーシスのみを示しており、皮質形成異常症と異なった本症の特徴である可能性が示唆された。手術施行例は発作が抑制され、薬剤抵抗例に対しては外科的治療を考慮する必要がある。

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。

既知遺伝子の変異スクリーニングで変異が同定されたGPR56とAH11は常染色体劣性遺伝であり、両親は予想通りヘテロ接合体の保因者であり、遺伝相談に寄与した。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、疾患原因の可能性はある。

大頭症を伴う多小脳回の原因は不明であったが、3家系中2家系で新しい遺伝子に変異を同定

した。米国からも同遺伝子変異の報告がなされ、我々の結果が正しいことが示され、次世代シーケンサーを用いた全エクソームシーケンスの有用性を確認した。同定された *AKT3* と *PIK3R2* は、結節性硬化症の原因遺伝子産物である *TSC1/TSC2* 複合体を含む mTOR 信号伝達経路の上流で作用する。mTOR に対する作用薬であるエベロリムスが腎癌や結節性硬化症の腫瘍病変に対する治療薬として保険認可されており、傍シルビウス裂症候群についても分子標的薬による治療の可能性がみえてきた。

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。

#### E . 結論

国内における傍シルビウス裂症候群 4 疾患の推計患者数は 36-210 名とまれである。傍シルビウス裂症候群の多くは孤発例でも遺伝性を示す例が存在し、原因同定による適切な遺伝カウンセリングが必要である。てんかん主体の傍シルビウス裂症候群の診断には脳磁図が有用であり、非定型良性小児部分てんかんの治療にはエトスクシミドが有効である。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

##### 研究成果の公表

・ 学術雑誌等での発表

( 研究代表者：加藤光広 )

1. Saitsu H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: Whole exome sequencing identifies *KCNQ2* mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol* 72:298-300, 2012
2. Saitsu H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo

Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: *CASK* aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia. *Epilepsia* 53:1441-1449, 2012

3. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H: De Novo and Inherited Mutations in *COL4A2*, Encoding the Type IV Collagen alpha2 Chain Cause Porencephaly. *Am J Hum Genet* 90:86-90, 2012
4. Saitsu H\*, Kato M\*, Shimono M, Senju A, Tanabe S, Kimura T, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N: Association of genomic deletions in the *STXBP1* gene with Ohtahara syndrome. *Clin Genet* 81:399-402, 2012 (\*contributed equally)
5. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N: Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet* 44:376-378, 2012
6. Nakamura K, Kato M, Sasaki A, Kanai M, Hayasaka K: Congenital dysplastic microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum with diffuse intracranial calcification. *J Child Neurol* 27:218-221, 2012
7. Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving *MECP2* is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A* 158A:1292-1303, 2012

8. 加藤光広:乳幼児期てんかん性脳症の分子遺伝学的発症機構 北海道小児神経症例検討会10周年記念誌 189-191, 2012
9. 加藤光広:ARX 遺伝子と介在ニューロン病. 抑制性シナプスの基礎と臨床 Clinical Neuroscience 30(12);1401-1403,2012
10. 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 遠藤文夫総編集 小児科診断・治療指針 中山書店 744-748, 2012
11. 加藤光広:小脳奇形 小児疾患の診断治療基準 第4版 小児内科増刊号 東京医学社 44;678-679, 2012
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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, Witzl 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
19. 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
20. 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
21. 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* 2013;54(7):1262-1269
  22. 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
  23. 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
  24. 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女兒例. *脳と発達* 2013;45:375-378
  25. 齊藤真希, 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
  26. 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 *STXBP1* 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
  27. 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
  28. 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
  29. 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
  30. 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
  31. 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
  32. 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:白石秀明)
33. Hideaki Shiraishi, Kazuhiro Haginoya, Eiji Nakagawa, Shinji Saitoh, Yutaka, Kaneko, Nobukazu Nakasato, Derrick Chan, Hiroshi Otsubo. Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* (in press)
  34. Takahashi Y, Sugiyama M, Ueda Y, Itoh T, Yagyu K, Shiraishi H, Ukeba-Terashita Y, Nakanishi M, Nagashima T, Imai T, Motomura M, Saitoh S. Childhood-onset anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis demonstrates a distinct clinical course. *Brain Dev* 2012;34:784-6.
  35. 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. *Epi Res* 2012.
  36. Ozaki I, Shiraishi H, Kamada K, Kameyama S, Tsuyuguchi N, Yumoto M, Watanabe Y, Hirata M, Ishii R, Iguchi Y, Kimura T, Takino R, Hashimoto I. Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain: A proposal.

- Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clin Neurophysiol 2012;123:2116-21.
37. Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. *PCDH19* mutation in Japanese females with epilepsy. *Epi Res* 2012;99:28-37.
  38. Asano T, Kuroda S, Houkin K, Yoshida D, Cho K, Shiraishi H, Saito S. [A case of vein of Galen aneurysmal malformation with a newly developed dural arteriovenous fistula after successful embolization]. *No Shinkei Geka*. 2012;40:519-25.
  39. Tsurusaki Y, Saitoh S, Tomizawa K, Sudo A, Asahina N, Shiraishi H, Ito J, Tanaka H, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. A *DYNC1H1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity. *Neurogenet* 2012;13:327-32.
  40. 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 石井良平, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 露口尚弘, 中里信和, 平田雅之, 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3報): 小児疾患. 臨床神経生理 40: 203-208, 2012
  41. 露口尚弘, 鎌田恭輔, 中里信和, 宇田武弘, 池田英敏, 坂本真一, 尾崎勇, 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2報): 虚血性脳血管障害. 臨床神経生理 40: 195-202, 2012
  42. 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 石井良平, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 露口尚弘, 中里信和, 長峯隆, 平田雅之, 湯本真人, 渡辺裕貴, 橋本勲: 本邦における脳磁図検査施行の実態とその問題点. 臨床神経生理 40: 119-130, 2012
  43. 白石秀明 熱性けいれんはてんかんなのでしょうか? 治療 vol 94, 1737-1738, 2012
  44. 白石秀明: 急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症 遠藤文夫編集「小児科 診断・治療指針」中山書店 東京 741-744, 2012
  45. 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]
  46. 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
  47. 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
  48. 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
  49. 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)
50. Okumura A, Uematsu M, Imataka G, Tanaka M, Okanishi T, Kubota T, Tohyama J, Tsuji M, Ohmori I, Naiki M, Hiraiwa-Sofue A, Sato H, Saitoh S, Shimizu T. Acute encephalopathy in children with Drave syndrome. *Epilepsia* 53: 79-86, 2012.
  51. Masuda H, Shariff E, Tohyama J, Murakami H, Kameyama S. Clinical patterns and pathophysiology of hypermotor seizures: an ictal SPECT study. *Epileptic Disord* 14: 32-40, 2012.
  52. Kobayashi Y, Ohashi T, Akasaka N, Tohyama J. Congenital variant of Rett syndrome due to an intragenic large deletion in MECP2. *Brain Dev* 34: 601-604, 2012.

53. 小林 悠, 遠山 潤 . てんかん . 小児科 6: 14-22, 2012.
54. 遠山 潤, 柿田明美 (共著) 動脈管開存の既往があり, 難治性てんかんを示した女性例 . 小児神経学の進歩 第41集, 診断と治療社 2012; pp78-101
55. 遠山 潤 . 朝に出現する全身性けいれん . 小児科診療 75: 1419-1423, 2012
56. 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
57. 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
58. 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 Gα Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 496-505.
59. Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, Tazawa R, Goto K, Tohyama J, Narita I, Yoshioka H, Ishii S. Screening of male dialysis patients for Fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:629-636, 2013.
60. 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.
61. 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: 小倉加恵子)
62. Ogura K, Fujii T, Abe N, Hosokai Y, Shinohara M, Fukuda H, Mori E. Regional cerebral blood flow and abnormal eating behavior in Prader-Willi syndrome. *Brain Dev* (in press)
63. Ogura K, Fujii T, Suzuki K, Mori E. Pure agraphia in Romaji after left inferior frontal gyrus infarction: a case of selective deficit in syllable-to-grapheme conversion in Japanese. *Brain Language* (in press)
64. 小倉加恵子 . 発達障害概説およびリハビリテーションが関わりうる課題 . *Jpn J Rehabil Med* (リハビリテーション医学) 2012: 49: 895-898
- (研究分担者: 荒井 洋)
65. Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H: De Novo and Inherited Mutations in *COL4A2*, Encoding the Type IV Collagen alpha2 Chain Cause Porencephaly. *Am J Hum Genet* 90:86-90, 2012
66. Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J: Clinical and radiological features of Japanese patients with a

- severe phenotype due to CASK mutations. *Am J Med Genet A* 158A:3112-8, 2012
67. Shimojima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, Okamoto N, Arai H, Yamamoto T: Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet* 55:400-403, 2012
68. 荒井洋：特集 乳幼児健診 Q&A I.成長発達. 小児科診療 75:1839-1842, 2012
- (研究分担者：鳥巢浩幸)
69. 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.
70. 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, 2013.
71. 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.
72. 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.
73. 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
74. 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.
75. 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.
76. Torisu H, Iwaki A, Takeshita K, Hiwatashi A, Sanefuji M, Fukumaki Y, Hara T. Clinical and genetic characterization of a 2-year-old boy with complete PLP1 deletion. *Brain Dev* 34: 852-6, 2012.
77. Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuhara K, Kira R, Torisu H, Ihara K, Sakai Y, Sanefuji M, Pipo-Deveza JR, Silao CL, Sanchez BC, Lukban MB, Salonga AM, Hara T: PD1 as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet.* in press.
78. 鳥巢浩幸：【疑問解決 小児の診かた】小児の診察法 正しい大泉門の診察法を教えてください. 小児内科 43 巻： 97-99, 2012.
79. 鳥巢浩幸、原寿郎：小児多発性硬化症. 辻省次総編集 吉良潤一専門編集 <アクチアル脳・神経疾患の臨床> 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎 pp85-91. 中山書店, 東京, 2012
- (研究分担者：川村 孝)
80. Iwami T, Kitamura T, Kawamura T, Mitamura H, Nagao K, Takayama M, Seino Y, Tanaka H, Nonogi H, Yonemoto N, Kimura T. Chest compression-only cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest with public-access defibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012 (in press).
81. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nitta M, Nagao K, Nonogi H, Yonemoto N, Kimura T. Nationwide improvements in survival from out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *Circulation* 2012 (in press).
82. Yoshimizu M, Teo A, Ando M, Kiyohara K, Kawamura T. Relief of chronic shoulder and neck pain by electro-acupuncture and transcutaneous electrical nervous stimulation: a randomized crossover trial.

- Medical Acupuncture 2012; 24: 97-103.
83. Wakai K, Naito M, Naito T, Kojima M, Nakagaki H, Umemura O, Yokota M, Hanada N, Kawamura T. Tooth loss and risk of hip fracture: a prospective study of male Japanese dentists. Community Dent Oral Epidemiol 2012 (in press).
  84. Kiyohara K, Kawamura T, Itani Y, Matsumoto Y, Takahashi Y. Changes in teachers' smoking behaviour following enforcement of a total smoke-free school policy. Public Health 2012; 126: 678-681.
- ・学会等での講演、発表  
講演
1. Mitsuhiro Kato: Genetic mechanisms of epileptic encephalopathies in infants. International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants (ISCE). The 14th annual meeting of Infantile Seizure Society (ISS), February 18, 2012, Tokyo, Japan
  2. Mitsuhiro Kato: Lissencephaly and related disorders. International Child Neurology Congress (ICNC) Pre Congress Symposium Malformations of Cortical Development, May 27, 2012, Brisbane, Australia
  3. Mitsuhiro Kato: New genetic discoveries in malignant forms of neonatal seizures. The conjoined congresses of the 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (ICNC/AOCCN 2012) Symposium: Update in genetics of neonatal seizures, May 31, 2012, Brisbane, Australia
  4. Mitsuhiro Kato: Genetics in Epilepsy, update. Annual Autumn Meeting of the Korean Child Neurology Society, October 12, 2012, Busan, Korea
  5. 加藤光広：脳形成異常と遺伝子。第32回日本脳神経外科コンgres総会：横浜 2012年5月11日
  6. 加藤光広：新しい疾患概念“介在ニューロン病”について。第9回小児病理セミナー：大阪 2012年9月8日
  7. 加藤光広：大脳介在ニューロンの分子機構障害による形態異常と機能異常－介在ニューロン病－。シンポジウム“小児神経の「臨床」における「分子・形態」アプローチ”第44回日本臨床分子形態学会総会・学術集会：高知 2012年9月28日
  8. 加藤光広：中枢神経系疾患の出生前診断の現状と課題。シンポジウム5：個別化治療 up to date：遺伝子診断の現状と治療への応用 第46回日本てんかん学会：東京 2012年10月11日
  9. 遠山 潤：小児の発作ビデオ供覧。第46回日本てんかん学会：東京 2012年10月11日-12日
  10. Mitsuhiro Kato: The genetic background of cortical dysplasias. 2013 Cortical Dysplasia Symposium, Children's Epilepsy Association of Taiwan. January 13, 2013, Tainan, Taiwan
  11. Shiraiishi H. Korean Epilepsy Preceptorship Program : Magnetoencephalography basics and application for epilepsy Korean Epilepsy Congress, 2013.6.13 (Seoul, South Korea・招待講演)
  12. Tohyama J. An emerging new clinic-genetic variant of West syndrome. International symposium on neonatal seizures and related disorders (ISNS) 2013.4.14 Tokyo
  13. 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
  14. 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
  15. 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
  16. 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
17. 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
  18. 加藤光広 : てんかん源性的分子病態-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
  19. 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
  20. 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)
  21. 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)
  22. 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)
  23. 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)
  24. 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)
  25. 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)
  26. 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)

#### 発表

1. Kato M, Saitsu H, Yamagata T, Arai H, Fujii T, Hirata Y, Kusama Y, Yamashita S, Nakagawa T, Koide A, Goto T, Kubota M, Fujita T, Ihara Y, Sugai K, Saito K, Hayasaka K, Matsumoto N: Ohtahara syndrome and other neonatal-onset epileptic encephalopathies caused by missense mutations of the *KCNQ2* gene. American Epilepsy Society 2012 Annual meeting Nov 30-Dec 4, 2012, San Diego, USA
2. 高橋信也、加藤光広、菊池貴洋、才津浩智、松本直通、早坂清 : *COL4A1* 遺伝子変異が同定された孔脳症の1例 . 第54回日本小児神経学会総会 : 札幌 2012年5月17-19日
3. 瀬戸俊之、加藤光広、三木幸雄、植松貢、新宅治夫 : 自傷行為を繰り返す多発性多小脳回と片側性脳梁体部欠損の男児例 . 第54回日本小児神経学会総会 : 札幌 2012年5月17-19日
4. 荒井洋 . Worster-Drought 症候群 (先天性核上性球麻痺) 6例の臨床像 . 第26回近畿小児科学会 (平成25年3月24日、大阪国際会議場)
5. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kohsaka S, Kaneko Y, Sugai K, Uematsu M, Kakisaka Y, Nakasato N, Chan D, Hanaya R, Akiyama T, Otsubo H: Magnetoencephalography and Ethosuximide to identify atypical benign partial epilepsy: Rolandic-sylvian and thalamo-cortical epilepsy network, the 65th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, 12/2 - 6, 2011 (Baltimore, USA)
6. 鳥巢浩幸、金城唯宗、石崎義人、實藤雅文、酒井康成、村上信哉、萩原綱一、板倉朋子、酒田あゆみ、原寿郎 : West 症候群を発症したMCAP/MPPH症候群の乳児例 . 第46回日本てんかん学会 2012.10.11-12 東京.
7. 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, Villarrol CE, Ohfu M, Writzl K, Stražišar BG, Hirabayashi S, Chitayat C, Reid DM, Nishiyama K, Kodera 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
8. 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. 30<sup>th</sup> International Epilepsy Congress, June 23 – 27, 2013 Montreal, Canada
9. 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
  10. 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
  11. 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
  12. Kaga M, Inagaki M, Ohta R. Incidence of Landau-Kleffner syndrome (LKS) in Japan. Excellence in Pediatrics 2010. London, Dec, 2010.
  13. Kaga M, Verbal sound discrimination in Landau-Kleffner syndrome: a neurophysiological study. 12<sup>th</sup> International Child Neurology Congress and the 11<sup>th</sup> Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia May, 2012.
  14. Kaga M, Ohta R, Inagaki M. Incidence of Landau-Kleffner Syndrome (LKS) and clinical pictures of 60 patients in Japan. 12<sup>th</sup> ICNC & 11<sup>th</sup> AOCCN, Brisbane Convention & Exhibition Centre, Brisbane, Australia May 27 to June 1, 2012.
  15. 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
  16. 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 Saito: Clinical spectrum of *SCN2A* mutations expanding to Ohtahara syndrome. (English session) 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
  17. 藤井裕士、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
  18. 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
  19. 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Ⅱ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
  20. 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
  21. 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
  22. 河村理恵、松原洋一、野村文夫、斎藤加代子、高田史男、小杉真司、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
  23. 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
24. 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
  25. 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
  26. 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
  27. 河村理恵, 松原洋一, 野村文夫, 斎藤加代子, 高田史男, 小杉真司, 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
  28. 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
  29. 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
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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
  34. 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
  35. 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)
- ・その他、専門医、一般医等医療従事者への情報提供 (シンポジウムの開催、講演等での発表) 講演
1. Mitsuhiro Kato: Infantile spasms. International Child Neurology Association / African Child Neurology Association Children with Epilepsy workshop, February 2-4, 2012, Entebbe, Uganda
  2. 加藤光広: 脳形成障害とてんかん. 第 31 回香川発達神経研究会・学術講演会: 高松 2012 年 3 月 10 日
  3. 加藤光広: てんかん症候群の遺伝子解析. 第 63 回広島てんかん懇話会: 広島 2012 年 9 月 1 日
  4. 加藤光広: 新しい疾患概念“介在ニューロン病”について. 第 9 回小児病理セミナー: 大阪 2012 年 9 月 8 日
  5. 加藤光広: 小児てんかんの診断と治療. 日本医師会生涯教育協力講座セミナーてんかんの診断から最新の治療まで: 山形 2012 年 10 月 21 日
  6. 遠山 潤: 小児脳波の判読. 第 17 回てんかんに

- 関する臨床検査技師研修会：新潟 2012 年 7 月 4 日
7. 遠山 潤：てんかん総論．第 12 回西新潟中央病院てんかん夏季セミナー：新潟 2012 年 7 月 27 日
8. 遠山 潤：脳磁図について．第 17 回てんかんに関する看護師研修会：新潟 2012 年 9 月 26 日
9. 遠山 潤：小児てんかんの診断と治療．脳磁図の有用性．第 2 回新潟トランスレーショナルてんかん研究会：新潟 2012 年 11 月 30 日
- ・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において報告し、その後に患者相談会(集団と個別)を行った。
1. 加藤光広：脳がつく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
2. 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
3. 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
4. 加藤光広：滑脳症について．滑脳症親の会定例会：札幌 2012 年 5 月 19 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
- ・その他、研究成果の周知のために実施した活動(開設したホームページのアドレスや内容等)  
なし

## 添付資料) 傍シルビウス裂症候群の診断基準 (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、上肢優位の痙攣性麻痺、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、除外基準をみたす場合を「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

## 傍シルビウス裂症候群の全国疫学調査結果：患者数の推計と調査上の問題点

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の有病実態を把握するため、全国疫学調査を行った。その結果、上記4疾患（確診例）の患者数は、それぞれ140例（95%信頼区間60～230例）、36例（95%信頼区間11～110例）、210例（95%信頼区間100～320例）、75例（95%信頼区間11～160例）と推計された。また、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、上肢優位の痙攣性麻痺、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、疫学的な知見は今まで得られていなかった。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」に関して、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。その一次調査による患者数の推計結果と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。

患者数の推計については、調査施設の抽出率や回収率を勘案して点推計と95%信頼区間の推計を行った。その際、二次調査で判明した疾患ごとの重複例や不適格例の割合を患者数推計に反映して補正を行った。信頼区間の下限値は、実際の報告数を下回ることがないように記載し、また有効数字は2桁とした。

《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ド・コンセントは得なかった。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) 回収状況

11994施設から3923施設（32.7%）を抽出し、2012年2月に依頼状や診断基準とともに調査票を送付した。そのうち2145施設（54.7%）から回答を得た。先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群の確診例59例、同疑診例11例、先天性核上性球麻痺の確診例11例、同疑診例18例、

非定型良性小児部分てんかんの確診例 58 例、同疑診例 32 例、小児悪性ローランド・シルビウスてんかんの確診例 11 例、同疑診例 10 例が報告された。

## 2) 推計患者数

推計患者数を表に示す。先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群の確診例 140 例(95%信頼区間 60~230 例)、同疑診例 19 例(95%信頼区間 11~29 例)、先天性核上性球麻痺の確診例 36 例(95%信頼区間 11~110 例)、同疑診例 55 例(95%信頼区間 18~94 例)、非定型良性小児部分てんかんの確診例 210 例(95%信頼区間 100~320 例)、同疑診例 58 例(95%信頼区間 38~78 例)、小児悪性ローランド・シルビウスてんかんの確診例 75 例(95%信頼区間 11~160 例)、同疑診例 18 例(95%信頼区間 10~27 例)と推計された。

なお、二次調査において、報告された先天性核上性球麻痺 17 例中の 1 例が診断基準に合致せず、不適格例と判断されたため、不適格率を 5.9%と算定し、一次調査結果に反映した。ただし、二次調査では確診・疑診の区別をしていないため、患者数の推計に当たっては一律に補正をおこなった。

## 3) 基本的臨床像

### (1) 先天性/後天性両側性傍シルビウス裂症候群 (BPS)

二次調査で 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。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)

二次調査で 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。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

表 . 傍シルビウス裂症候群推計患者数

疾患名	確 / 疑	推計患者数	95%信頼区間
先天性 / 後天性両側性傍シルビウス裂症候群	確診	140	60 - 230
	疑診	19	11 - 29
先天性核上性球麻痺 (ウースター・ドロート症候群)	確診	36	11 - 110
	疑診	55	18 - 94
非定型良性小児部分てんかん	確診	210	100 - 320
	疑診	58	38 - 78
小児悪性ローランド・シルビウスてんかん	確診	75	11 - 160
	疑診	18	10 - 27

95%信頼区間の下限算定値が報告数を下回る場合は報告数とした。

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 MRI、3 例に CT 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)

二次調査で 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。周産期の出来事として、新生児仮死はなく、DIC が 1 例、脳室・脳実質内出血が 1 例あった。

発症年齢は  $4.5 \pm 2.3$  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 =  $59.9 \pm .3$ 、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)

二次調査で 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。また周産期に特別な出来事はなかった。

発症年齢は  $4.0 \pm 3.3$  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

傍シルビウス裂症候群はきわめて稀であり、疾患概念も浸透しているとはいえない。そのため本調査では、診断基準において「このような患者さんはいませんか？」と、努めて臨床家にイメージしやすい形で問いかけ、該当症例の報告を求めた。その結果、低くない回収率で当該 4 疾患の患者数の報告を受けることができた。

今回の調査ではリマインダーによって 17% の回収率の増加が得られた。臨床家にとっては回答する意思があっても多忙に紛れて忘れることがあり、再度の依頼で回答が促される。ただし、リマインダーの送付件数は初回の約 3 分の 2 程度もあり、郵送経費が問題となる。初回送達は宅配便によって費用を抑えたが、リマインダーは送付時期が年度末になったため、研究費の年度内処理の関係で切手貼付による郵送にせざるを得なかった。調査時期の再検討とともに、経理処理の柔軟性が望まれる。

回収率は病床規模が大きいほど高かった。大規模施設では専門家を確保しやすいため受療者が集積しやすいこと、公益性を自覚していること、などによると思われる。診療科別では本疾患の専門性に合致した診療科が高かったが、著しく低い診療科はなかった。

報告患者数は全体に少なかったが、とりわけ先天性核上性球麻痺は確診より疑診の報告数が多く、また推計値が臨床上の実感に比べて少なく感じられた。この疾患が必ずしも医療機関で受療せず、学校や福祉施設で言語聴覚士による訓練を受けている可能性があることが推察された。そのため臨床像を把握するには医療機関外をも調査対象とすることが必要であり、今後、言語聴覚士の協力を得て病院外の患者の病態スペクトルを把握する質的研究を行う予定である。

一般に難病は難治性であるがゆえに大病院に集積すると考えられており、全国疫学調査もその

ことを前提に対象施設の抽出割合を設定している。しかし、近年は高い専門性を持って開業する医師も少なくなく、無床診療所等にも患者が通院している可能性がある。とりわけ、本疾患のように、高度な治療を要するというより、日常の世話が主体となる疾患では病床規模の大小は必ずしも受療動態を決める要因にはならないであろう。今後の調査対象施設の抽出方法を見直すことも考えられるが、当面は小規模ながら受療が予想される施設を特定階層として積極的に調査対象とすることで十分対応できるものと思われる。

4病型の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**

確立した方法により、傍シルビウス裂症候群4疾患について全国疫学調査を行い、患者数を推計した。その結果、当初の予測通り、きわめて希な疾患であることが確認された。また、二次調査で得られた情報をもとに基本的臨床像を明らかにした。

#### **F. 健康危険情報**

特になし。

#### **G. 研究発表**

川村 孝．傍シルビウス裂症候群全国疫学調査：一次調査結果と問題点．平成25年3月19日難病疫学研究会（東京）。

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

特になし。

## 我が国における傍シルビウス裂症候群の臨床的特徴に関する研究

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

2011-12年に実施した傍シルビウス裂症候群（PSS）の全国調査結果に基づいて、我が国の大脳皮質異常を伴う狭義のPSS患者の臨床的特徴を解析した。集積された37例（男23女14）は、構音障害と摂食嚥下障害に加えて運動機能障害、知的障害、てんかんを高率に合併し、歩行不能例や中等度・重度の知的障害例も認められた。新生児期発症例は哺乳嚥下障害やてんかん発作、乳児期発症例では運動発達遅滞、幼児期以降ではてんかん発作で発症する傾向を認めた。幼児期以降発症例では、運動障害や知的障害が軽度である傾向があり、“口腔機能の障害を意識せず、てんかんで思春期や成人期に発症する”未診断軽症患者の存在が示唆された。PSS患者の頭部画像的特徴の解析では、シルビウス裂病変の限局性、厚脳回、皮質外病変、対称性の4項目が抽出され、I.シルビウス裂限局PSS、II.PSS（裂外病変+厚脳回+）、III.PSS（裂外病変+厚脳回-）の3群に類型化された。II群は左利きが多く、開鼻声、運動機能障害、表出性言語発達遅滞を示す割合が高く、特徴的な集団と考えられた。

### A. 研究目的

狭義の傍シルビウス裂症候群（以下PSS）は、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、摂食嚥下障害や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。我が国のPSSの情報は少数の症例報告や海外の報告から引用したものが主体であり、我が国のPSSの実態は必ずしも明らかでない。本研究の目的は、我が国のPSSの臨床的特徴を明らかにすることである。

### B. 研究方法

「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」班（平成23年度）が2011-12年に実施した全国調査で集積されたPSS37例（男23女14）の「背景、発症時の症状、調査時の症状、検査所見、治療・介入」に関し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。

### （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ド・コンセントは得なかった。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

#### 1-1. 患者背景

2013年1月1日時点で、20歳未満の患者は33例で89%を占めた。20歳未満の患者の平均年齢は9.1±5.5歳であった。家族歴を1例、胎生期異常を12例（32%）に認めた。早産は3例、過期産は1例であった。サイトメガロウイルス（CMV）関連検査は8例で実施され、1例がDNA検査で先天性CMV感染と診断された。先天奇形の合併を11例（30%）に認めた。

#### 1-2. 発症時の症状

新生児期発症は9例、乳児期発症20例、幼児期以降発症7例、未回答1例であった。新生児期発症例の発症時症状は、哺乳嚥下障害4例、てんかん発作4例、無呼吸1例であった。乳児期発症例の発症時症状は、運動発達遅滞17例、言語発達遅滞7例、摂食嚥下障害6例、てんかん発作6例であった。幼児期以降発症例の発症時症状は、てんかん発作4例、摂食嚥下障害1例、言語発達遅滞1例であった。

#### 1-3. 調査時の症状

調査時、新生児2例、乳児8例、幼児期以降27例であった。全体では、構音障害27例、摂食嚥下障害24例に加え、運動機能障害28例、知的障害30例、てんかん15例を合併し、歩行不能例18例や中等度・重度の知的障害例17例を認めた。

新生児症例の症状は、哺乳嚥下障害、乳児期症例の症状は、摂食嚥下障害、構音障害、運動機能障害、言語発達遅滞、知的障害であった。幼児期以降例の症状は、摂食嚥下障害、構音障害、運動機能障害、不随意運動、言語発達遅滞、知的障害、てんかん発作であった。

#### 1-4. 検査結果

染色体検査で 17 例中 2 例に異常を認めた。脳波検査では、背景活動の異常を 9 例に認め、てんかん性異常波を 16 例に認めた。脳 SPECT は 7 例で施行され、5 例で異常を認めた。脳磁図は 3 例で施行され、2 例で異常を認めた。

#### 1-5. 治療等

薬物治療として抗てんかん薬 18 例、向精神薬 1 例、筋弛緩薬 1 例（重複有り）が使用されていた。手術は 9 例（整形外科 5 例 脳外科 2 例、心臓外科 1 例、気管切開 1）で実施されていた。療育・リハビリテーションを受けているものは 29 例（理学療法 21 例、作業療法 18 例、言語療法 15 例、心理療法 5 例（重複有り））であった。特別支援教育を受けているものは、21 例（支援学校 13 例、同学級 5 例）であった。

### 2. PSS 患者の画像解析

頭部画像情報が記載された 36 例の調査データをを用いて以下の解析を実施した。

#### 2-1. 調査項目のクラスター解析

頭部画像に関する調査項目に対して階層クラスター分析を行った。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）に分類された。

#### 2-2. PSS 頭部画像の主成分解析

頭部画像に関する調査項目に対して主成分分析を実施した。解析項目は対称性、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、皮質外病変とした。

主成分分析の結果から、PSS 頭部画像は、シルビウス裂病変の限局性、厚脳回、皮質外病変、対称性で特徴づけられることが示された。さらにとに基づいて PSS 患者の頭部画像を以下の 3 群に分類することができた。

##### I. シルビウス裂限局 PSS

##### II. PSS（裂外病変 + 厚脳回 +）

##### III. PSS（裂外病変 + 厚脳回 -）

#### 2-3. PSS 患者の画像的特徴と臨床像

PSS 症例を上記の 3 群（I 群 16 例、II 群 8 例、III 群 12 例）に分類し、臨床像との関連を検討した。患者背景では II 群で左利きが有意に多かった。発症時の症状では新生児期発症が I 群で多い傾向を認め、運動発達遅滞の出現は II 群で有意に多かった。調査時の症状では開鼻声、運動機能障害、表出性言語発達遅滞を示す割合が II 群で有意に高かった。

### D. 考察

器質的病変を有する狭義の傍シルビウス症候群患者の大部分は孤発例であったが、染色体異常に起因すると考えられる、家族歴を有する 1 例を認めた。この症例は、新生児期より症状を認め、複数の合併奇形を有し、際立つ臨床的特徴を有していた。1p36 や 22q11.2 欠失などの染色体微細欠失症候群では大脳皮質形成異常の合併が知られており、身体的特徴を有する症例の場合、病因の一つとして染色体異常を挙げる必要がある。

集積症例では、胎児期に何らかの事象を約 3 分の 1 の症例に認め、母体感染を 3 例に認めた。本調査での先天性 CMV 感染例は 1 例であったが、CMV 感染の検討は 8 例にとどまっていた。先天性 CMV 感染例には、胎児期・周産期に明らかな異常を認めず、診断が困難な症例があることから、CMV 感染未検討例の中には先天性 CMV 例が潜んでいる可能性がある。出生時に小頭を認め、頭部 MRI で側脳室拡大や大脳白質異常を認める症例では、ガスリー濾紙や臍帯を用いた DNA 検査が考慮される。

PSS 患者の症候を調査時幼児期以降の 27 症例で検討すると、構音障害（78%）、摂食嚥下障害（56%）に加え、運動機能障害（70%）と知的障害（81%）を高率に合併していた。中でも歩行不可能な患者は 9 例（33%）、中等度・重度の知的障害患者は 13 例（48%）であり、重度障害の合併例の存在が示された。てんかんの合併は 15 例（56%）に認められた。

PSS 患者を発症時期で分類すると、新生児期発症例では哺乳障害やてんかん発作、乳児期発症例では運動発達遅滞、幼児期以降の発症例ではてんかん発作で発症することが多いことが明らかになった。

今回の調査において、二次調査の解析対象は小児が多数を占めていたが、PSS は一般的に乳幼児期に気付かれ、進行性の疾患ではないことから、本調査結果は、基本的に我が国の PSS 患者の臨床像を反映すると考えられる。ただし、“口腔機能の症状を意識せず、てんかんで思春期や成人期に発症する”患者の存在は否定できないことから、今後さらなる検討が必要と考えられる。

PSS 症例の画像的特徴を統計的に解析し、4 つの特徴、シルビウス裂病変の限局性、厚脳回、皮質外病変、対称性を抽出し、症例を 3 群に類型化することができた。臨床的特徴の検討では、「シルビウス裂限局 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、このような結果に関し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

2011-12 年に傍シルビウス裂症候群患者の全国調査を行い、器質的病変を有する狭義の PSS 患者 37 例 (男 23 女 14) の臨床情報を解析した。同症候群患者は、構音障害、摂食嚥下障害に加え、運動機能障害と知的障害を高率に合併し、約半数にてんかんの合併を認めた。幼児期以降の発症例ではてんかん発作で発症し、運動障害や知的障害が軽度である傾向が示されたことから、未診断軽症例の存在が示唆された。PSS 患者の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。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

1. Torisu H, Iwaki A, Takeshita K, Hiwatashi A, Sanefuji M, Fukumaki Y, Hara T. Clinical and genetic characterization of a 2-year-old boy with complete PLP1 deletion. *Brain Dev* 34: 852-6, 2012.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. 鳥巢浩幸, 原寿郎: 小児多発性硬化症. 辻省次総編集 吉良潤一専門編集 <アクチュアル脳・神経疾患の臨床> 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎 pp85-91. 中山書店, 東京, 2012
9. 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
- 2 . 学会発表
1. 鳥巢浩幸, 李守永, 山口結, 石崎義人, 實藤雅文, 酒井康成, 原寿郎: 急性中枢神経症状を呈する発熱小児における急性脳症の判別. 第 54 回日本小児神経学会総会 2012.5.17-19 札幌.
2. 鳥巢浩幸, 金城唯宗, 石崎義人, 實藤雅文, 酒井康成, 村上信哉, 萩原綱一, 板倉朋子, 酒田あゆみ, 原寿郎: West 症候群を発症した MCAP/MPPH 症候群の乳児例. 第 46 回日本てんかん学会 2012.10.11-12 東京.
3. 鳥巢浩幸, 李守永, 賀来典之, 實藤雅文, 石崎義人, 酒井康成, 馬場晴久, 原寿郎: 有熱時けいれん・意識障害を呈する小児における急性脳症の判別に関する検討. 第 17 回日本神経感染症学会総会 2012.10.19-20 京都
4. 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兒例. 第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013.5.30-6.1 大分.
5. 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.
6. 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



## 傍シルビウス裂症候群における症候特定とその神経基盤の解明に向けて

研究分担者 小倉 加恵子 前) 国立障害者リハビリテーションセンター研究所  
脳機能系障害研究部発達障害研究室

### 研究要旨

傍シルビウス裂症候群に含まれる Congenital Bilateral perisylvian syndrome (以下 CBPS) および Worster-Drought 's syndrome (以下 WDS) の臨床像を詳細に調査し、全国疫学調査の三次調査における課題を検討した。三施設を対象として症例を抽出し、臨床症状および検査所見の詳細を検討した。CBPS 症例 3 名、WDS 症例 3 名が対象となった。主症状である偽性球麻痺と構音障害は CBPS に比べ WDS において症状がより重篤であった。知的発達は重度精神遅滞から正常範囲内まで幅広かった。てんかんは CBPS 全例に認められ、WDS には認められなかった。WDS は微細運動拙劣を認め、一部の症例には脳幹機能障害を合併していた。全施設において画像検査は CBPS と WDS の鑑別に用いられていた。今回の調査対象には未診断のまま約 50 年療育指導を受けていた症例が存在していた。CBPS は画像で確定診断に至るものの WDS は症候診断のみであることから、未診断の WDS 症例が少なからず潜在していることが示唆された。

### A．研究目的

傍シルビウス裂症候群の実態調査に関して、一次調査ならびに二次調査が終了し、現在その解析を進めている。続く三次調査では、症例一例ずつの症候及び検査所見を詳細に検討する予定である。三次調査に向けて、傍シルビウス裂症候群のうち、Congenital Bilateral perisylvian syndrome(以下 CBPS)および Worster-Drought 's syndrome (以下 WDS) を疾患対象として下記の研究を行った。

研究 1．三 CBPS および WDS の症例について臨床像、検査所見を精査し、三次調査における課題を検討することを目的とした。

研究 2．研究 1．により WDS の確定診断が困難である可能性が示唆された。潜在する WDS 有症数を捕捉するため、言語療法士を対象とした調査を実施することを目的とした。

### B．研究方法

研究 1．療育機能のある三つの病院において診断された CBPS および WDS 症例を対象とし、各症例における臨床症状、血液検査、画像検査、電気生理学的検査に関するカルテ調査を実施した。

研究 2．WDS の潜在しうる関係領域の抽出を行い、WDS 有症数を捕捉するための検討を行った。研究 1 により特殊教育や言語聴覚士による療育

を利用している可能性が予測されたことから、S 県の特別支援学級および通級指導教室において言語障害クラスのある小・中学校 3 か所の教諭に聞き取りを行った。療育機関については、言語聴覚士を対象とした質問紙について検討した。

(倫理面への配慮)

「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、平成 23 年 9 月 12 日に山形大学医学部倫理審査委員会において「傍シルビウス裂症候群の実態調査と原因解明についての研究」として、アンケート調査、疫学、臨床研究、ヒトゲノム・遺伝子解析の各分野で研究課題の倫理審査を受け、承認を得た(受付番号 86)。

### C．研究結果

研究 1．対象となった CBPS 症例は 3 名(男：女=1:2、年齢 9 歳 10 か月~34 歳 3 か月)、WDS 症例は 3 名(男：女=2:1、年齢 1 歳 3 か月~58 歳 7 か月)であった。臨床症状として、偽性球麻痺と構音障害の両方が確認された症例は CBPS 2 名、WDS 3 名であった。WDS 症例においてより症状が重篤であり、全例が乳児期から症状を呈し、現在に至るまで有意語を獲得していなかった。CBPS 症例全例が運動発達および運動面における神経学的

異常所見を認めていなかったが、WDS 症例は 2 例に微細運動拙劣を認めた（1 例は低年齢のため評価不能）。知的発達には CBPS、WDS とも重度精神遅滞から正常範囲内まで様々であった。CBPS 症例は全例にてんかんを合併し、抗痙攣薬にて加療されていた。WDS 症例は 3 名ともてんかんの合併はなかった。そのほかの合併症として、CBPS1 名に成長ホルモン分泌不全、WDS1 名に広汎性発達障害、別の 1 名に胃食道逆流現象を認めた。WDS のうち 1 例は症状出現が乳児期であったに関わらず詳細な評価はなされておらず、対症療法としての療育訓練が継続されていた。57 歳時点で、傍シルビウス裂症候群の知識のある医師により詳細な診察を受け確定診断に至っていた。

検査所見については、血液検査（血液一般、生化学、染色体検査、代謝スクリーニング検査）について結果を確認できた CBPS3 名、WDS1 名については異常所見を認めなかった。画像検査は全例に施行されており、CBPS と WDS の鑑別に用いられていた。ただし、低年齢で撮像された症例に関しては年齢的に皮髄境界が不明瞭であり、皮質所見の同定が困難であった。電気生理学的検査所見（脳幹誘発電位）を確認できた CBPS3 名、WDS2 名のうち、WDS1 名は Blink reflex において R2、R2' の形成を認めず、橋における機能障害が示唆された。

研究 2．聞き取りを行った特別支援学級および通級指導教室において WDS とと思われる児童・生徒はいなかった。

療育機関における言語聴覚士を対象とした質問紙について、調査項目を他の班員と検討した。内容は記入者によるチェックと患者保護者へのインタビューに分け、診断名は問わず除外診断を確認するように促すこととした。疫学調査（二次調査・実態調査）で使用した質問紙を元にして質問項目を整理して質問紙を作成した。

#### D．考察

研究 1．CBPS および WDS の臨床所見に関する詳細を精査することにより、それぞれの特徴を見出すことができた。臨床現場における画像検査の普及により、CBPS の診断は比較的早期に可能となっている。CBPS 症例はけいれん発作が主訴となることが多く、難治な経過をたどる場合もあることから、三次調査で症例の臨床症状を整理するとともに有効であった抗てんかん薬を一覧にし、医療現場に還元することが必要と考えられた。一方、WDS は症候診断のみであるため、確定診断が困難である可能性が示唆された。また、

定義として脳幹障害は合併しないこととしているが、今回の対象症例には臨床所見や電気生理学的検査によって脳幹障害が示唆される症例が含まれていた。疾患の呈する症候は幅が広いと考えられ、三次調査を通して疾患スペクトラムの幅を提案することが必要と考えられた。また、症候評価はなされていたものの診断に至らなかった症例からは疾患の存在が十分に知られていないことが示唆された。本研究活動を通して十分な啓発・広報活動を行い、正しい診断と介入に結びつける必要があると考えられた。

研究 2．特別支援教育領域での予備的調査では WDS 症例の捕捉はできなかった。研究 1 で明らかにした通り WDS が明確な偽性球麻痺と構音障害を呈することから、症例への介入は療育機関でなされていることが推測された。今後の言語聴覚士を対象とした調査を通してこの予測を裏付け、潜在症例が多いと予測される WDS について真の有病率を把握するための歩を進めたい。

#### E．結論

CBPS と WDS において、主症状の重症度、合併症の違いが認められた。画像検査により CBPS は確定診断に至る一方、WDS は症候診断のみである。今回、未診断の WDS 症例が少なからず潜在していることが示唆された。

#### F．研究発表

##### 1．論文発表

Ogura K, Fujii T, Abe N, Hosokai Y, Shinohara M, Fukuda H, Mori E. Regional cerebral blood flow and abnormal eating behavior in Prader-Willi syndrome. *Brain Dev* (in press)

Ogura K, Fujii T, Suzuki K, Mori E. Pure agraphia in Romaji after left inferior frontal gyrus infarction: a case of selective deficit in syllable-to-grapheme conversion in Japanese. *Brain Language* (in press)

小倉加恵子．発達障害概説およびリハビリテーションが関わりうる課題．*Jpn J Rehabil Med*（リハビリテーション医学）2012；49：895-898．

2．学会等での講演、発表  
講演

#### 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

## Worster-Drought 症候群の診断基準に関する研究

研究分担者 荒井 洋 社会医療法人大道会森之宮病院 小児神経科部長

### 研究要旨

臨床症候の検討および電気生理学的検査を用いて、Worster-Drought 症候群（先天性核上性球麻痺）の診断基準によって抽出される病態がシルビウス裂周囲の機能不全と上位脳幹の異常とに分けられることを示した。

### A．研究目的

シルビウス裂の構造異常を伴わない先天性核上性球麻痺（WDS）の原因を明らかにして予防・治療法を開発するため、その病態を臨床的・電気生理学的に検討した。

### B．研究方法

WDS 6 例の脳神経所見、口腔・言語機能、合併症をカルテから後方視的に抽出した。5 例で電気生理学的検査（ABR 5 例、SSEP 4 例、Blink reflex 4 例）を施行した。これらの結果を、背側脳幹症候群による球麻痺と比較した。（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。電気生理学的検査は、文書にて保護者に同意を得て施行した。

### C．研究結果

6 例の WDS において、舌提出障害を 3 例に、他の脳神経障害を 2 例に認めた。3 例に乳児期の嚥下障害があった。重度構音障害を 3 例に、子音のみの構音障害を 3 例に認めた。3 例で文章レベルの発話が可能であった。発達遅滞は軽度 4 例、中等度 2 例で、2 例に自閉症を合併した。小顎症を 2 例に、先天性関節拘縮を 2 例に、痙性麻痺を 4 例に認めた。てんかんの合併はなかった。2 例では乳児期の舌線維束攣縮の存在が否定できなかった。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た。

球麻痺の自験例 3 例および文献例 10 例と比較したところ、上記の臨床所見、合併症、既往歴、電気生理学的検査結果に差を認めなかった。

### D．考察

診断基準を用いて抽出された WDS の病態は一元的に説明できず、臨床所見および電気生理学的検査からシルビウス裂周囲の機能不全もしくは上位脳幹の異常のいずれかに分けられると考えられた。前者は、Cotani (2012)らによって同定された frontal aslant tract の異常によって生じる可能性がある。

### E．結論

WDS に含まれる 2 種類の病態を臨床的に区別し、神経機能画像もしくは遺伝子検索による原因検索を行う必要性が示された。

### F．研究発表

1．論文発表  
なし。

2．学会発表

Worster-Drought 症候群（先天性核上性球麻痺）6 例の臨床像．第 26 回近畿小児科学会（平成 25 年 3 月 24 日、大阪国際会議場）  
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）

G．知的所有権の取得状況  
なし。

## 非定型良性小児部分てんかんの診断・治療・予後に関する研究

研究分担者 白石 秀明 北海道大学病院小児科

### 研究要旨

脳磁図で診断された非定型良性小児部分てんかん症例において、その治療予後を検討した。10例において検討し追跡期間は4～7年であった。診断確定後、全例でEthosuximideを投与し、併用薬剤を整理した。6例で全ての薬剤を中止され、脳磁図所見も消失した。

### 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(magnetoencephalography: MEG)による診断法を確立した後、本所見に基づく、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、本班で制定されたABPEの診断基準を満たし、MEG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、MEG所見の変化を検討した。MEGは204ch平面型gradiometer (Vector View System, Elekta Co. Ltd)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）

検査を行う患者には、診断治療の一環として検査を施行する旨、説明同意を得た。

### C．研究結果

MEG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ESMであった。全例で複数回のMEG検査が行われた。MEG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、MEG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、MEG検査による評価は有効であった。脳波上、

CSWSを示し、電流源の局在が不明瞭であるが、MEG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。治療の過程でMEG所見は消失に向かい、MEG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に対して診断・治療決定におけるMEG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。

### F．研究発表

#### 1. 論文発表

Shiraishi H, et al. Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. Brain Dev 36(2014) 21-27.

#### 2. 学会発表

Shiraishi H, et al. Magnetoencephalography and Ethosuximide to identify atypical benign partial epilepsy: Rolandic-sylvian and thalamo-cortical epilepsy network, the 65th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, 12/2-6, 2011 (Baltimore)

H．知的財産権の出願・登録状況  
予定していない。

## 悪性ローランド・シルビウスてんかんに関する研究

研究分担者 遠山 潤 国立病院機構西新潟中央病院臨床研究部長

### 研究要旨

悪性ローランド・シルビウスてんかんの診断基準を作成した。その診断基準に基づき、調査による症例の集積をおこなった。調査で集積された症例は5例（男児3，女児2）であった。症状は全例が焦点性運動発作で発症し、経過中、他の発作型を合併した。発作頻度は全例、日単位であった。治療としては薬物療法のための4例では発作は抑制できなかつたのに対して、外科手術をおこなった1例では、発作は抑制され長期予後も良好であった。悪性ローランド・シルビウスてんかんは本邦にも存在し、本疾患の周知と、適切な治療法のさらなる周知が患者診療のために必要であると思われた。

### 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型である。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。悪性ローランド・シルビウスてんかんの、本邦における頻度、治療経過などを検討するために、まず、わかりやすい診断基準を作成する。

さらに診断基準に基づいた症例の集積をおこない、その特徴について検討する。治療経過をまとめ、有効な治療方針を作成することを目的とする。

### B．研究方法

まず、これまで作成した診断基準を改訂し新たな診断基準を確立する。

Otsubo らの報告 (Neurology 2001) に基づき、これまで作成された MRSE の診断基準としては、

- ・必須項目

発作発現年齢：15歳以下の小児期。

発作型と頻度：感覚発作または運動発作のいずれか一方または両方を持つ。2次性全般化全身強直間代けいれんを合併しても良い。

てんかん発作は睡眠中に多く、また群発あり。治療前の発作頻度はきわめて多く（週に3回以上）、毎日みられる場合もある。

脳波所見：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。

画像所見：MRIで異常がない。

治療：抗てんかん薬治療に抵抗性で抗けいれん薬では発作が抑制できない。

認知障害の合併。

・参考項目

脳磁図所見：ローランド溝やシルビウス裂周囲に棘波の磁場源推定。

病巣標本で cortical dysplasia や gliosis の所見であった。

今回の研究では、これまでの診断基準を改訂し、それに基づいた症例をアンケート調査で集積したのち再検討をおこない、治療経過の検討、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

#### 1．新たな診断基準の作成

MRSE の疾患概念として、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型、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。

・参考項目

脳磁図所見：ローランド溝やシルビウス裂周囲に棘波の磁場源推定。

病巣切除標本で cortical dysplasia や gliosis の所見。  
・除外項目（以下のうち 1 項目でもあれば除外する）

急性脳炎・急性脳症の既往。

持続性部分てんかん（epilepsia partialis continua:EPC）や Rasmussen 脳炎。

運動発作や感覚発作から始まらない複雑部分発作の頻発。

非定型欠神発作，ミオクロニー失立発作，脱力発作の存在。

手術標本で脳腫瘍や血管病変の所見。

とした。

## 2. MRSE の臨床症状や検査所見の検討

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。

球麻痺症状としては，流涎，えん下障害はみられなかったが，2 例に構音障害がみられた。

5 例中 1 例で DQ70 未満の発達障害を合併していた。

脳波所見では，左中心側頭部棘波が 1 例，右中心側頭部棘波が 1 例，両側中心側頭部棘波が 1 例，左前頭部棘波が 1 例，両側側頭部棘波が 1 例であった。

脳磁図は 1 例で施行され，右中心側頭部に磁場源がみられた。MRI では 5 例とも正常であった。脳血流検査（single-photon emission computed tomography：SPECT）は 3 例で施行され，3 例とも異常所見がみられた。脳代謝検査（positron emission tomography：PET）は 1 例で施行され，異常所見がみられた。

病理学的検査は 1 例で施行され，gliosis の所見であった。

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。全国調査での MRSE 報告例は，確診例 11 例，疑診例 10 例と，かなり稀ではあるが，存在することが判明した。推計患者が確診例 75 例であることと比較すると，疾患の認知度が低いことが関与している可能性もあり，今後さらに周知

する必要がある。

今回の検討において，てんかん発作は，全例が日単位と頻回の焦点性発作で，他に 2 次性全般化発作や焦点性感覚発作，非定型欠神発作も合併することがわかった。また，2 例で構音障害がみられ，発達面にも影響することが判明した。

頭部 MRI では異常所見がないにもかかわらず，SPECT や PET が施行された全例で，異常所見がみられた。これは MRI では描出されないてんかん原性がかかなり強くみられることが示唆される。1 例で，病歴学的検査がおこなわれ gliosis の所見であった。本症では皮質形成異常症とは違ったてんかん原性病変がある可能性が考えられる。

治療に関しては，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。薬物療法で奏功しない場合は，外科的な治療法も考慮する必要があると思われた。

今回の検討では，MRSE に対する 2 次調査の回収率が悪いので，今後はさらに調査を進める必要があると思われた。

## 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。

## F. 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.* 49: 364-367, 2013

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.* 81:992-998, 2013.

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 Gα 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 patients 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.

7) Okumura A, Uematsu M, Imataka G, Tanaka M, Okanishi T, Kubota T, Tohyama J, Tsuji M, Ohmori I, Naiki M, Hiraiwa-Sofue A, Sato H, Saitoh S, Shimizu T. Acute encephalopathy in children with Drave syndrome. Epilepsia 53: 79-86, 2012.

8) Masuda H, Shariff E, Tohyama J, Murakami H, Kameyama S. Clinical patterns and pathophysiology of hypermotor seizures: an ictal SPECT study. Epileptic Disord 14: 32-40, 2012.

9) Kobayashi Y, Ohashi T, Akasaka N, Tohyama J. Congenital variant of Rett syndrome due to an intragenic large deletion in *MECP2*. Brain Dev 34: 601-604, 2012.

10) Ohashi T, Akasaka N, Kobayashi Y, Magara S, Kawashima H, Matsumoto N, Saitsu H, Tohyama J. Infantile epileptic encephalopathy with a hyperkinetic movement disorder and hand stereotypies arising from a novel *SCN1A* mutation. Epileptic Disord 2014 in press.

11) 遠山 潤 . 朝に出現する全身性けいれん . 小児科診療 75: 1419-1423, 2012

12) 羽深理恵, 鈴木俊明, 長谷川博也, 唐澤 環, 金子詩子, 池住洋平, 大橋 伯, 赤坂紀幸, 遠山 潤, 西尾久英, 齋藤昭彦.

劇症肝不全を発症した脊髄性筋萎縮症の1例. 日本小児科学会雑誌 117: 1031-1036, 2013

13) 遠山 潤 . てんかんの前兆と発作の鑑別ポイント . 小児科レクチャー 3:1294-1299, 2013

14) 遠山 潤 . 症候性焦点性てんかん -側頭葉てんかんを中心に . 奥村彰久, 浜野晋一郎, 編 . 子

どものけいれん・てんかん . 見つけ方・見分け方から治療戦略へ . pp206-211 , 中山書店 , 東京 , 2013 .

## 2 . 学会発表

### 1) Tohyama J.

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.

30<sup>th</sup> International Epilepsy Congress 2013.6.24. Montreal

3) Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Saitoh S.

Mosaic duplication of *FOXG1* may cause West syndrome

12th International Child Neurology Congress 2012.6.28, Brisbane, Austraria

4) 遠山 潤, 大橋 伯, 小林 悠, 赤坂紀幸, *MECP2* 領域の微細欠失による Congenital variant Rett 症候群

第35回日本小児遺伝学会総会(2012年4月19日, 久留米)

5) 遠山 潤, 赤坂紀幸, 大橋 伯, 小林 悠, 大野 武, 西野一三, 後藤雄一

mtDNA T9176C 変異のみられた, 遅発型 Leigh 脳症の2例

第54回日本先天代謝異常学会総会(2012年11月15日-17日, 岐阜)

6) 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回新潟小児てんかん懇話会 2013年11月23日

## G . 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



## 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

### 研究要旨

Landau-Kleffner 症候群の診断ならびに長期の治療。観察にあたっては本症候群の中核的症候である聴覚言語症状の評価が必須である。しかしながら肝心の聴覚機能の面からの評価についての検討は十分とは言えなかった。本研究では重症度のよりの確な診断や、治療効果判定、予後予測に役立てるため、詳細な検討を行えた 5 症例本疾患患児について、聴覚機能検査法自体の結果の検討ならびに重要度について検討した。その結果、純音聴力検査のほか、語音聴力検査、聴性脳幹反応は必須であり、環境音検査の重要性が指摘できた。またトーンバーストだけでなく言語音を刺激音とした事象関連電位の継時的検査が病態変化、リハビリテーションの効果評価、予後評価に応用が可能であると思われた。

### 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目立つようになったのは 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 1,000Hz, 2,000Hz 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 などの画像検査、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。

### 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聴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、検査時において、結果の変動が見られ、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理解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症例が 2 例、刺激音を感知できなかった症例が 1 例、検査可能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

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 B は TB には良好な良好な N1 が得られたが、VS は反応が小さかった。

症例 C は TB, VS とともに 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 とともに良好な反応が得られた。

#### 7) MMN

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 B は当初反応がなかったか、近年は TB, VS に対してともに反応が得られるようになった。

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 とともに良好な反応が得られた。

## 8) P300

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

症例 B では潜時はやや遅延しているものの、反応は以前より改善していた。

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 D 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今後の治療・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床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。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としてももともとまれな病態である：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. 12<sup>th</sup> International Child Neurology Congress and the 11<sup>th</sup> 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. 12<sup>th</sup> ICNC & 11<sup>th</sup> 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、声のききとりの悪化
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	CSWS 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	音像移動を感じできず	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ジオメトリー	未検	正常	正常	正常	正常
A B R 閾値	正常	正常	正常	正常	正常
SVR TB	当初出現せず T B、V S の順に出現	TB の波形良好で V S は振幅が小さい。MMN は改善し、反応出現。P300 は出現し潜時遅延。	SVR には T B V S とも反応あり MMN は T B のみ	SVR MMN とも T B への反応が V S より良好	T B V S とも明瞭
SVR TB VS					
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	T B V S 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-疾患の特徴と診療のポイント-	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 <i>PRRT2</i> mutation and infantile focal epilepsy with bilateral spikes.	Brain Dev		doi.org/10.1016/j.braindev.2013.05.009 [Epub ahead of print]	
Kaga M, Inagaki M, Ohta R	Epidemiological study of Landau-Kleffner syndrome(LKS) in Japan	Brain Dev	36	284-286	2014
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
Yoneda Y, et al.	Phenotypic spectrum of <i>COL4A1</i> mutations: porencephaly to schizencephaly	Ann Neurol	73	48-57	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	【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
Yoneda Y, Haginoya K, et al.	De Novo and Inherited Mutations in <i>COL4A2</i> , Encoding the Type IV Collagen alpha2 Chain Cause Porencephaly.	Am J Hum Genet	90	86-90	2012

Nakamura K, Kato M, et al.	Congenital dysplastic microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum with diffuse intracranial calcification.	J Child Neurol	27	218-221	2012
Ozaki I, Shiraishi H, et al.	Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain. A proposal.	Clin Neurophysiol	123	2116-2121	2012
Masuda H, Shariff E, et al.	Clinical patterns and pathophysiology of hypermotor seizures. An ictal SPECT study.	Epileptic Disord	14	32-40	2012
白石秀明, 他	脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第3報) 小児疾患	臨床神経生理	40	203-208	2012
白石秀明, 他	本邦における脳磁図検査施行の実態とその問題点	臨床神経生理	40	119-130	2012