

神経細胞移動異常症 診療ガイドライン案

1. 診断・分類、鑑別

Q1: 神経細胞移動異常症の診断の具体的手順はどうすべきか？

てんかん発作や発達遅滞を認める場合に、頭部 MRI 検査を行い、大脳皮質形成異常、異所性灰白質を確認する。(グレード B) 非対称性の多小脳回では、胎内感染を考え、頭部CTで石灰化を確認する。(グレードB)

【解説】

神経細胞移動異常症は、脳の発生過程における神経細胞の移動が何らかの原因によって障害されることにより、脳の形態異常をきたした状態である[32]。その結果として認知機能の異常や運動障害、てんかん発作などの神経症状を示す[1]。神経細胞の移動は大脳から脊髄まで全ての部位においてみられるが、ヒトの疾患として移動障害の影響がもっとも顕著に現れるのは大脳皮質(特に新皮質)である。大脳皮質の層構造は、神経細胞である錐体細胞と非錐体細胞の移動と定着によって形成される。神経細胞移動異常症では、層構造の乱れ(滑脳症、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症)や異所性の神経細胞群の定着(異所性灰白質、丸石様皮質異形成)をきたす。従来は剖検脳の病理所見によって診断されてきたが、現在では頭部 MRI によって代替される[24]。神経細胞移動異常症を含む大脳皮質形成異常でよくみられる臨床所見として、表に示す特徴が挙げられている[1]。焦点起始の初回発作では、頭部MRIで 3%に大脳皮質の形成異常が認められる[48]。難治性てんかんの患者では 8-12%に大脳皮質の形成異常を認める[45,54]。また、難治性てんかんと発達遅滞を併発する小児例の 14%に大脳皮質の形成異常が認められる[47,58]。てんかん発作や発達遅滞を認める場合は、神経細胞移動異常症を鑑別診断の一つに挙げて、頭部 MRI の適応を検討する。先天性巨細胞ウイルス感染症など胎内感染では、非対称性の多小脳回のほか約半数に脳石灰化を認める[17]。石灰化は頭部 MRI では検出が難しく、非対称性の多小脳回を認める場合は頭部CTを追加して行うことが望ましい。

表1 大脳皮質形成異常でよくみられる臨床所見[1]

胎児期	乳児期	小児期
・胎動減少	・発達遅滞	・脳性麻痺
・羊水過多	・低緊張／過緊張	・てんかん発作
・超音波／MRI異常	・哺乳困難／摂食困難	・言語発達遅滞
出生時	・生後の小頭／大頭	・認知機能発達遅滞
・小頭／大頭	・脳性麻痺	・流涎／先天性核上性球麻痺
・奇形徴候	・点頭てんかんを含むてんかん	・視覚異常

- ・先天異常
- ・筋緊張異常
- ・哺乳困難
- ・呼吸困難
- ・頭蓋超音波/MRI/CT異常
- ・MRI/CT異常
- ・眼球運動失行
- ・MRI/CT異常
- 思春期・成人期
- ・てんかん
- ・知的障害
- ・低緊張/過緊張
- ・MRI/CT異常

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020 年 11 月 1 日

((“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller–Dieker syndrome”) AND “clinical diagnosis”)

Filters: English; Japanese

#1 (“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller–Dieker syndrome”) AND “clinical diagnosis” 31 件

#2 Filters: English; Japanese 29 件

医中誌検索:2020 年 11 月 1 日

#1 神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディーカー症候群 or Miller–Dieker 症候群 1854 件

#2 臨床診断/AL 7,417 件

#3 #1 and #2 3 件

Q2:神経細胞移動異常症と鑑別されるべき疾患はなにか？

神経細胞の移動障害に起因しない脳の形成異常をきたす疾患が鑑別に挙げられる。

小頭症/大頭症、全前脳胞症、水頭症、結節性硬化症、後天的な脳損傷、萎縮性脳回を鑑別する。

【解説】

神経細胞移動異常症には古典型滑脳症(無脳回と厚脳回)、異所性灰白質(皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質)、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症が含まれる。神経細胞移動異常症は、病理学的に皮質層構造の異常もしくは異所性灰白質を確認し診

断されるが、現在は頭部 MRI 検査により診断されることが多く、微細な構造異常は正確な診断が難しいことがある。神経細胞の移動異常に起因しない脳の形成異常として、1. 腹側誘導の異常（全前脳胞症）、2. 神経とグリアの増殖異常もしくはアポトーシス（小頭症、大頭症、異常な細胞の増殖を伴う皮質異形成）[24]、3. 髄液循環障害（水頭症）、4. 腫瘍性疾患（結節性硬化症、神経節細胞腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、視床下部過誤腫）、5. 神経細胞の移動完了後に生じた脳損傷（低酸素、虚血、脳出血、外傷、感染による瘢痕脳回などの脳構造異常）が挙げられる。画像所見上、無脳回は水頭症に伴う脳室拡大による脳溝の消失との鑑別、異所性灰白質は白質病変を主体とする変性疾患や結節性硬化症の脳室壁に結節との鑑別、多小脳回・裂脳症は出産時や以後の循環障害による萎縮性脳回の集合との鑑別、孔脳症は後天的な脳出血や外傷後の脳欠損などとの鑑別が必要である。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020 年 11 月 1 日

((“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller-Dieker syndrome”) AND “differential diagnosis”) Filters: English; Japanese

#1 (“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller-Dieker syndrome”) AND “differential diagnosis” 361 件

#2 Filters: English; Japanese 314 件

医中誌検索:2020 年 11 月 1 日

#1 (神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディーカー症候群 or Miller-Dieker 症候群) 1,854 件

#2 (鑑別診断/TH or 鑑別診断/AL) 168,948 件

#3 #1 and #2 71 件

2. 検査

Q3: 神経細胞移動異常症における脳波検査の意義はなにか？

神経細胞移動異常症ではてんかん発作の併発頻度が高いために脳波検査が必要である。(グレード A)

【解説】

神経細胞移動異常症ではてんかん発作の併発頻度が高い。外性器低形成を伴うX連鎖性滑脳症では100%[37]、古典型滑脳症では90%以上[7]、皮質下帯状異所性灰白質では93%[41]、裂脳症では81%[52]、多小脳回では78%[28]、典型的な両側性脳室周囲結節状異所性灰白質では72%[33]にてんかん発作の併発が認められる。古典型滑脳症では75%の症例が生後6か月以前にてんかん発作を発症する。35%-85%の古典型滑脳症の症例は点頭てんかんを示すが、脳波ではヒプスアリスミアを示さないこともある[36]。古典型滑脳症にかなり特異的な脳波所見として、広汎性に高振幅な速波リズムが認められる[57]。皮質下帯状異所性灰白質では、多焦点性、全般性にてんかん性異常波が認められるが、ヒプスアリスミアは10%程度と少ない[41]。裂脳症9例の解析では裂脳症の部位に一致して焦点性にてんかん性異常波が認められた[51]。てんかんを併発した多小脳回87例の解析では、てんかん発作の発症は平均6歳、中央値3歳(新生児〜37歳)で、64.6%が焦点てんかん、23.0%が焦点てんかと全般てんかんの混在、6.9%が全般てんかん、5.7%が局在不明を示した[23]。36例の片側性多小脳回と15例の片側性 closed-lip 裂脳症を比較した報告では、てんかん発作の併発はそれぞれ28例(77.7%)、7例(46.6%)で、てんかん性スパズムの併発は両者ともみられず、発作間欠期脳波はともに焦点起始で、発作消失はそれぞれ23例(82%)、5例(71.4%)であった[39]。また、同報告では、てんかん発作を有する片側性多小脳回28例中21例(75%)に陰性ミオクローヌスを伴う非定型欠神発作を認め、21例全例が覚醒時脳波で非対称性両側性棘波を呈し、睡眠時には突発波の頻度が増加し、9例で徐波睡眠期持続性棘徐波が認められた[39]。同じ著者らはその後66例の片側性多小脳回を報告し、53例(80%)にてんかんを併発し、焦点性運動発作を全例に、二次性全般化発作を25例に認め、発作間欠期には焦点性棘波を全例に、両側性の異常波を11例(20%)に認めた。53例中43例の脳波変化では、29例(67%)が徐波睡眠時に80%以上の棘徐波を示し、14例(33%)は徐波睡眠時に80%未満の棘徐波を示した[22]。通常の頭皮脳波、特に乳幼児の脳皮質形成異常の発作時脳波は、てんかん外科手術の成績とは相関しない[44,50,56]。ステレオ脳波を用いた脳室周囲結節状異所性灰白質8例の評価では、てんかん焦点が異所性灰白質、新皮質、海馬とさまざまで、てんかん外科手術のための焦点同定には侵襲的脳波記録が必要とされている[34]。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2020 年 11 月 3 日

(“Neuronal migration disorders” AND EEG) Filters: English; Japanese

#1 (“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller–Dieker syndrome”) AND EEG 549 件

#2 Filters: English; Japanese 509 件

医中誌検索:2020 年 11 月 1 日

#1 神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディーカー症候群 or Miller-Dieker 症候群 1854 件

#2 (脳波/TH or 脳波/AL) 58,109 件

#1 and #2 162 件

3. 治療

Q4: 神経細胞移動異常症のてんかん発作での選択薬はなにか？

発作型に応じ薬剤を選択することが勧められる。(グレード C)

【解説】

神経細胞移動異常症のてんかん発作は難治性であることが多く[55]、薬剤の有効性については、多くは症例報告もしくはケースシリーズ研究に限られる。Cieuta らは、脳形成異常の分布により分類し、広汎性もしくは両側性(無脳回-厚脳回、広汎性の帯状異所性灰白質、両側性傍シルビウス裂もしくは頭頂後頭多小脳回)では、焦点起始発作の発作抑制がもっとも得られやすく、てんかん性スパズムは抑制されることもあり、全般起始発作がもっとも難治であり、それと対照的に片側性の脳形成異常(限局性皮質異形成、片側巨脳症)では、てんかん性スパズムは抗てんかん薬に反応するが、焦点起始発作はより難治であると述べている[53]。Saito らは、両側性脳形成異常の小児 23 例を解析し、強直発作と不規則なピクつき(erratic twitching)にはフェノバルビタール、ゾニサミド、臭化カリウムが有効であり、てんかん性スパズムには副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)療法が有効であることを報告している[31]。Caraballo らは、片側性の多少脳回に徐波睡眠期持続性棘徐波を示す陰性ミオクローヌスが多く、発症前にカルバマゼピンが 6 例、オクスカルバゼピンが 2 例で使用されていたことから、薬剤選択に注意を促している[39]。同じ著者らは、その後片側性多小脳回 66 例中 53 例のてんかん併発例を解析し、抗てんかん薬はバルプロ酸 32 例、ラモトリギン 14 例、トピラマート 14 例、カルバマゼピン 13 例、オクスカルバゼピン 12 例、フェノバルビタール 12 例、プリミドン 8 例、クロナゼパム 6 例、レベチラセタム 5 例などが投与され、エトスクシミド、クロバザム、スルチアム、バルプロ酸、レベチラセタム、コルチコステロイド、ケトン食療法の有効性を報告している[22]。Coppola らは 3 歳から 43 歳まで(平均 15 歳)の焦点性もしくは全般性発作が月 2 回以上ある神経細胞移動異常症 69 例に対するルフィナミドの効果を検討した。43 例(62%)は発作

が 50%以上減少し、2 例(3%)は発作が消失し、18 例(26%)は発作が変化なく、6 例(8.7%)は発作が悪化したと報告している[20]。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019 年 12 月 2 日

((“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller–Dieker syndrome”) AND (therapy OR “Antiepileptic drug” OR anticonvulsant)) Filters: English; Japanese

#1 (“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller–Dieker syndrome”) AND (therapy OR “Antiepileptic drug” OR anticonvulsant) 904 件

#2 Filters: English; Japanese 809 件

医中誌検索:2020 年 11 月 6 日

#1 神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディーカー症候群 or Miller–Dieker 症候群 1854 件

#2 抗けいれん剤 or 抗てんかん薬 43,359 件

#1 and #2 94 件

Q5:神経細胞移動異常症における外科治療の適応はなにか？

難治性のもてんかん発作併発例ではてんかん外科手術が勧められる。(グレード B)ただし、古典型滑脳症と皮質下帯状異所性灰白質では焦点切除術の効果は限定的である。(グレード C)

【解説】

神経細胞移動異常症は、難治性のもてんかん発作の併発が多く、てんかん外科手術を行った症例が多数報告されている。1971 年から 2000 年までの限局性皮質異形成(FCD)を含む大脳皮質形成異常に対する手術成績の発表論文のまとめでは、術後 1 年の発作消失患者割合は 45%(FCD のみもしくは FCD が主体の症例では 40%)で、術後 2 年では 43%(FCD では 39%)であった[43]。また、1年後、2年後の発作消失率を手術年齢で比較すると、1歳未満では 56%, 57%、1 歳から 16 歳では 45%, 40%、17 歳以上では 30%, 36%と、手術時の年齢が若いほど発作消失率は高いが、発作経過期間が異なり単純な比較はできない[43]。Saito らは、両側性脳形成異常の失立発作に対す

る脳梁離断術の有効性を報告している[31]。古典型滑脳症と皮質下帯状異所性灰白質に対するてんかん外科手術は報告が少なく症例報告が散見されるのみである。Kamida らは West 症候群を伴う古典型滑脳症(グレード3後頭優位)の 11 か月女児に完全脳梁離断術を行い、発作頻度が減少したと報告している[35]。Bernasconi らは難治性の焦点起始発作を伴う皮質下帯状異所性灰白質 8 例に対し、2 例に軟膜下多切術、1 例に前頭の病変切除、5 例に海馬扁桃体を含む側頭葉切除、1 例に前方脳梁離断の追加術を行った。5 例は有意な改善を得られず、皮質下帯状異所性灰白質ではてんかん焦点が比較的局在している場合でも焦点切除を支持しないと結論している[42]。Franco らは 2 例の皮質下帯状異所性灰白質に視床前核の深部刺激を行い、1 例で発作頻度の減少、もう 1 例で一時的な発作の消失後に術前と同様の発作頻度への回帰を報告している[19]。脳室周囲結節状異所性灰白質のメタアナリシスでは、ステレオ脳波ガイド下のラジオ波凝固療法は 38%の患者で発作が消失し、81%の患者が有効であり、外科手術の場合の第一選択として勧められている[3,13,27]。国内では未承認だが、埋め込み型の脳刺激装置「RNSシステム」(NeuroPace)を 8 例の脳室周囲結節状異所性灰白質に使用し、平均 85.7%発作が減少し、7 例は 50%以上の発作減少、うち 2 例は発作消失効果が得られている[6]。多少脳回は他の神経細胞移動異常症と比較して原因や部位が多様で、発作原性も患者毎に異なる。MRI による病変局在だけでなく、ステレオ脳波による発作焦点の確認が勧められている[8,15]。トロント小児病院で行われた 12 例の多小脳回に対する手術成績(切除術 7 例、機能的半球離断術 5 例)では、完全切除もしくは離断を行った 7 例中 6 例(86%)、部分切除を行った 5 例中 3 例(60%)で発作消失が得られた[9]。多小脳回の範囲はてんかん外科手術の可能性を狭めることにはならない[18]。半球性の多小脳回で、特に対側の片麻痺がある場合は半球離断術が勧められる[8]。Cossu らは MRI で多小脳回と診断された 64 例を非手術群 40 例、手術群 24 例に分けて検討した。発作消失はそれぞれ 8 例(20%)、18 例(66.7%)、抗てんかん薬の中止は 1 例(2.5%)、6 例(25%)で、ともに有意差を認め、適切に選択された多小脳回に関連する難治てんかんでは薬物療法よりもてんかん外科手術に優位性があることを示唆した[16]。

PubMed 検索:2020 年 11 月 6 日

((“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller-Dieker syndrome”) AND (surgery OR “vagal nerve stimulation”)) Filters: English; Japanese

#1 (“Neuronal migration disorders” OR “lissencephaly” OR “heterotopia” OR “polymicrogyria” OR “schizencephaly” OR “porencephaly” OR “Miller-Dieker syndrome”) AND (surgery OR “vagal nerve stimulation”) 943 件

#2 Filters: English; Japanese 846 件

医中誌検索:2020 年 11 月 6 日

#1 神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディーカー症候群 or Miller-Dieker 症候群 1854 件

#2 外科手術 or 外科治療 2,170,676 件

#1 and #2 151 件

6. その他

Q6:神経細胞移動異常症における遺伝相談をどのように行うか？

頭部画像所見と臨床所見に基づいて病型分類を行い、遺伝要因が疑われる場合は原因遺伝子の検索結果を基に遺伝相談を行う。(グレード B)

【解説】

神経細胞移動異常症は先天的な異常であり、遺伝相談を求められることが多い。まず、遺伝子やゲノムの異常に起因する genetic と、家系内の遺伝を意味する inherit との違いを理解する必要がある。神経細胞移動異常症の原因は病型によってさまざまであり、古典型滑脳症は遺伝性 genetic だが、多小脳回ではサイトメガロウイルスの胎内感染など環境要因の頻度も高い。まずは、頭部MRI画像で、病型を正確に診断することが求められる。遺伝性 genetic か環境要因かを考える画像上の特徴は、形成異常の左右対称性である。遺伝子変異による脳形成異常では、多くが左右対称性の病変を生じる。その一方、サイトメガロウイルスや脳血管障害などの環境要因では両側性であっても、病変の分布と程度は左右非対称であることが多い。ただし、染色体異常(22q11.2 欠失, 1p36.3 欠失など)や一部の遺伝子変異(*TUBA1A*, *TUBA8*, *TUBB2B*, *TUBB3*, *COL4A1*, *COL4A2*など)では、非対称性病変を呈するので、非対称性であっても遺伝性 genetic を否定できない。

古典型滑脳症 811 例の遺伝子解析では 81%に変異を同定し、内訳は *LIS1* 40%, *DCX* 23%, *TUBA1A* 5%, *ARX* 4%, *DYNC1H1* 3%で、他 12 遺伝子は 1%以下の同定率であった[11]。グレード1の無脳回に顔貌異常や内臓奇形を伴う典型的な Miller-Dieker 症候群は、*LIS1* から *YWHAЕ* まだが欠失した隣接遺伝子症候群であり、FISH で *LIS1* の欠失が同定される[40]。他の奇形徴候を伴わない古典型滑脳症では、*LIS1* 欠失の FISH 同定率は 40%で、Sanger 法による *LIS1* 変異例が 20%、*DCX* 変異例が 10%である[29]。FISH や Sanger 法で変異を同定できない場合でも MLPA 法で、52 例中 18 例(35%)に *LIS1* 遺伝子内欠失もしくは重複変異、9 例(17%)に *DCX* 遺伝子内欠失もしくは重複変異が同定される[30]。古典型滑脳症は、頭部画像所見と臨床所見で原因遺伝子の推定が可能である。*LIS1* 変異は後頭優位の病変をきたし、*DCX* 変異は前頭優位の病変をきたす

[40]。脳全体が厚脳回で脳梁欠損がなく、小脳低形成を伴う場合は *RELN* 変異が疑われる。後頭優位の古典型滑脳症もしくは単純脳回で脳梁欠損、基底核異常を伴い、脳幹・小脳が正常な場合は *ARX* 変異が疑われ、生後 24 時間以内に痙攣をきたし、外性器異常 (46,XY で女性型もしくは小陰茎、精巣低形成) を伴う場合は *ARX* 変異が原因である[37]。また、古典型滑脳症に脳梁欠損、橋小脳低形成、小頭症を伴う場合は *TUBA1A* 変異の頻度が高い。*DCX* と *ARX* は X 連鎖性、*RELN* は常染色体劣性遺伝であり、より慎重な遺伝相談が求められる。

脳室周囲結節状異所性灰白質は、*FLNA* のほかに数多くの単一遺伝子異常とコピー数変化 (copy number variations) が報告されている[1,4]。脳室周囲結節状異所性灰白質は、単独で存在する場合と、他の先天異常症候群に併発する場合がある。X 連鎖性の家族性脳室周囲結節状異所性灰白質は *FLNA* 変異が原因である[33]。両側性の典型的な脳室周囲結節状異所性灰白質では *FLNA* 変異が 26% を占める。脳室周囲結節状異所性灰白質に Ehlers-Danlos 症候群を併発する場合も *FLNA* 変異が疑われる。*FLNA* は X 連鎖性であり、男性は胎内致死と考えられ女性優位であるが、7% は男性患者であり、男性で必ずしも重度の神経症状を示すわけではないことに留意が必要である。

多小脳回の原因は、遺伝要因と環境要因のどちらかが考えられる。多小脳回の原因は先天性サイトメガロウイルス感染症が 12-30% と考えられており[1]、大脳白質の異常を伴う場合はさらにサイトメガロウイルスの胎内感染の可能性が高くなる[17,38]。トキソプラズマ、梅毒、帯状疱疹ウイルス、ジカウィルスの胎内感染も多小脳回の原因として報告され[5]、双胎も多小脳回リスク因子となる[12]。多小脳回の原因遺伝子は多数報告されているが、原因遺伝子が同定される割合は 20% 程度である[1]。奇形徴候、多発性の先天異常、巨脳症、白質異常のない小頭症の併発は、多小脳回が遺伝性であることを示唆する。巨脳症と多小脳回の併発は、mTOR 経路の *PIK3R2*、*PIK3CA* などの変異が疑われる[2,26]。多小脳回に重度の白質脳症と顔貌異常、肝腫大、著明な低緊張を伴う場合は、ペルオキシソーム病を疑い、極長鎖脂肪酸の検査を優先して行う[49]。

敷石様皮質異形成は、国内では福山型先天性筋ジストロフィーの比率が高い。福山型先天性筋ジストロフィーは常染色体劣性遺伝であり、次子の再発率は 25% である[46]。その他の敷石様皮質異形成 (Walker-Warburg 症候群、筋・眼・脳病、等) も現時点では全て常染色体劣性遺伝である[14]。

孔脳症と裂脳症の原因は、遺伝要因と環境要因に分かれるが、遺伝要因として判明している *COL4A1*、*COL4A2* でも血管病変による非対称性の破壊性変化を呈し、画像による両者の区別は困難である[10,21,25]。孔脳症では 61 例中 10 例 (16%) に、裂脳症では 10 例中 5 例 (50%) に *COL4A1* 変異が見出される[21]。

脳形成異常の分子遺伝学的知見は急速に進歩しており、最新の情報を得ることが重要である。

PubMed 検索:2020 年 11 月 7 日

("Neuronal migration disorders" OR "lissencephaly" OR "heterotopia" OR "polymicrogyria" OR "schizencephaly" OR "porencephaly" OR "Miller-Dieker syndrome") AND "genetic counseling"

Filters: English; Japanese

#1 ("Neuronal migration disorders" OR "lissencephaly" OR "heterotopia" OR "polymicrogyria" OR "schizencephaly" OR "porencephaly" OR "Miller-Dieker syndrome") AND "genetic counseling" 90 件

#2 Filters: English; Japanese 85 件

医中誌検索:2020 年 11 月 7 日

#1 神経細胞移動異常症 or 滑脳症 or 異所性灰白質 or 多小脳回 or 裂脳症 or 孔脳症 or ミラー・ディーカー症候群 or Miller-Dieker 症候群 1854 件

#2 (遺伝相談/TH or 遺伝相談/AL) 8341 件

#1 and #2 21 件

【Website】

神経細胞移動症(指定難病 138);難病情報センター<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4397>
(2020/11/04 アクセス)

【文献】

- 1) Oegema R, Barakat TS, Wilke M, Stouffs K, Amrom D, Aronica E, Bahi-Buisson N, Conti V, Fry AE, Geis T, Andres DG, Parrini E, Pogliedic I, Said E, Soler D, Valor LM, Zaki MS, Mirzaa G, Dobyns WB, Reiner O, Guerrini R, Pilz DT, Hehr U, Leventer RJ, Jansen AC, Mancini GMS, Di Donato N. International consensus recommendations on the diagnostic work-up for malformations of cortical development. *Nat Rev Neurol*. 2020 Sep 7, 10.1038/s41582-020-0395-6: doi:10.1038/s41582-020-0395-6
- 2) Shi X, Lim Y, Myers AK, Stallings BL, McCoy A, Zeiger J, Scheck J, Cho G, Marsh ED, Mirzaa GM, Tao T, Golden JA. PIK3R2/Pik3r2 Activating Mutations Result in Brain Overgrowth and EEG Changes. *Ann Neurol*. 2020 Aug 27, 10.1002/ana.25890: doi:10.1002/ana.25890
- 3) Bourdillon P, Rheims S, Catenoix H, Montavont A, Ostrowsky-Coste K, Isnard J, Guenot M. Malformations of cortical development: New surgical advances. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Mar, 175(3): 183-188. doi:10.1016/j.neurol.2019.01.392
- 4) Cellini E, Vetro A, Conti V, Marini C, Doccini V, Clementella C, Parrini E, Giglio S, Della Monica M, Fichera M, Musumeci SA, Guerrini R. Multiple genomic copy number variants

- associated with periventricular nodular heterotopia indicate extreme genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet.* 2019 Jun, 27(6): 909-918. doi:10.1038/s41431-019-0335-3
- 5) de Vries LS. Viral Infections and the Neonatal Brain. *Semin Pediatr Neurol.* 2019 Dec, 32(100769). doi:10.1016/j.spen.2019.08.005
 - 6) Nune G, Arcot Desai S, Razavi B, Agostini MA, Bergey GK, Herekar AA, Hirsch LJ, Lee RW, Rutecki PA, Srinivasan S, Van Ness PC, Tcheng TK, Morrell MJ. Treatment of drug-resistant epilepsy in patients with periventricular nodular heterotopia using RNS(R) System: Efficacy and description of chronic electrophysiological recordings. *Clin Neurophysiol.* 2019 Aug, 130(8): 1196-1207. doi:10.1016/j.clinph.2019.04.706
 - 7) Parrini E, Guerrini R. Agyria-Pachygyria Band Spectrum. In: Shorvon S, Guerrini R, Schachter S, Trinka E eds, *The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children.* 2nd ed. United Kingdom: Cambridge University Press:466-474, 2019
 - 8) Maillard L, Ramantani G. Epilepsy surgery for polymicrogyria: a challenge to be undertaken. *Epileptic Disord.* 2018 Oct 1, 20(5): 319-338. doi:10.1684/epd.2018.1004
 - 9) Jalloh I, Cho N, Nga VDW, Whitney R, Jain P, Al-Mehmadi S, Yau I, Okura H, Widjaja E, Otsubo H, Ochi A, Donner E, McCoy B, Drake J, Go C, Rutka JT. The role of surgery in refractory epilepsy secondary to polymicrogyria in the pediatric population. *Epilepsia.* 2018 Oct, 59(10): 1982-1996. doi:10.1111/epi.14556
 - 10) Zagaglia S, Selch C, Nisevic JR, Mei D, Michalak Z, Hernandez-Hernandez L, Krithika S, Vezyroglou K, Varadkar SM, Pepler A, Biskup S, Leao M, Gartner J, Merkenschlager A, Jaksch M, Moller RS, Gardella E, Kristiansen BS, Hansen LK, Vari MS, Helbig KL, Desai S, Smith-Hicks CL, Hino-Fukuyo N, Talvik T, Laugesaar R, Ilves P, Ounap K, Korber I, Hartlieb T, Kudernatsch M, Winkler P, Schimmel M, Hasse A, Knuf M, Heinemeyer J, Makowski C, Ghedia S, Subramanian GM, Striano P, Thomas RH, Micallef C, Thom M, Werring DJ, Kluger GJ, Cross JH, Guerrini R, Balestrini S, Sisodiya SM. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. *Neurology.* 2018 Nov 27, 91(22): e2078-e2088. doi:10.1212/WNL.0000000000006567
 - 11) Di Donato N, Timms AE, Aldinger KA, Mirzaa GM, Bennett JT, Collins S, Olds C, Mei D, Chiari S, Carvill G, Myers CT, Riviere JB, Zaki MS, University of Washington Center for Mendelian G, Gleeson JG, Rump A, Conti V, Parrini E, Ross ME, Ledbetter DH, Guerrini R, Dobyns WB. Analysis of 17 genes detects mutations in 81% of 811 patients with lissencephaly. *Genet Med.* 2018 Nov, 20(11): 1354-1364. doi:10.1038/gim.2018.8
 - 12) Ascherl R, Sorge I, Thome U, Hirsch FW, Bläser A, Kiess W, Merkenschlager A. Severe gyration and migration disorder in fetofetal transfusion syndrome: two case reports and a review of the literature on the neurological outcome of children with lesions on neuroimaging. *Childs Nerv Syst.* 2018 Jan, 34(1): 155-163. doi:10.1007/s00381-017-3595-7
 - 13) Bourdillon P, Cucherat M, Isnard J, Ostrowsky-Coste K, Catenoix H, Guénot M, Rheims S. Stereo-electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in patients with focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2018 Dec, 59(12): 2296-2304. doi:10.1111/epi.14584
 - 14) Dobyns WB, Leventer RJ, Guerrini R. Malformations of cortical development. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Shevell M eds, *Swaiman's Pediatric Neurology.* 6th ed: Elsevier 2018

- 15) Maillard LG, Tassi L, Bartolomei F, Catenoix H, Dubeau F, Szurhaj W, Kahane P, Nica A, Marusic P, Mindruta I, Chassoux F, Ramantani G. Stereoelectroencephalography and surgical outcome in polymicrogyria-related epilepsy: A multicentric study. *Ann Neurol*. 2017 Nov, 82(5): 781-794. doi:10.1002/ana.25081
- 16) Cossu M, Pelliccia V, Gozzo F, Casaceli G, Francione S, Nobili L, Mai R, Castana L, Sartori I, Cardinale F, Lo Russo G, Tassi L. Surgical treatment of polymicrogyria-related epilepsy. *Epilepsia*. 2016 Oct 25, 10.1111/epi.13589: doi:10.1111/epi.13589
- 17) Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, Hino-Fukuyo N, Ishii K, Shiihara T, Kato M, Kamei A, Kure S. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with neurological sequelae: A retrospective study using umbilical cord. *Brain Dev*. 2016 Oct, 38(9): 819-826. doi:10.1016/j.braindev.2016.03.006
- 18) Wang DD, Knox R, Rolston JD, Englot DJ, Barkovich AJ, Tihan T, Auguste KI, Knowlton RC, Cornes SB, Chang EF. Surgical management of medically refractory epilepsy in patients with polymicrogyria. *Epilepsia*. 2016 Jan, 57(1): 151-161. doi:10.1111/epi.13264
- 19) Franco A, Pimentel J, Campos AR, Morgado C, Pinelo S, Ferreira AG, Bentes C. Stimulation of the bilateral anterior nuclei of the thalamus in the treatment of refractory epilepsy: two cases of subcortical band heterotopia. *Epileptic Disord*. 2016 Dec 1, 18(4): 426-430. doi:10.1684/epd.2016.0878
- 20) Cusmai R, Verrotti A, Moavero R, Curatolo P, Battaglia D, Matricardi S, Spalice A, Vigeveno F, Pruna D, Parisi P, D'Aniello A, Di Gennaro G, Coppola G. Rufinamide for the treatment of refractory epilepsy secondary to neuronal migration disorders. *Epilepsy Res*. 2014 Mar, 108(3): 542-546. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.01.013
- 21) 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, Saito H. Phenotypic Spectrum of *COL4A1* Mutations: Porencephaly to Schizencephaly. *Ann Neurol*. 2013 Jan, 73(1): 48-57. doi:10.1002/ana.23736
- 22) Caraballo RH, Cersosimo RO, Fortini PS, Ornella L, Buompadre MC, Vilte C, Princich JP, Fejerman N. Congenital hemiparesis, unilateral polymicrogyria and epilepsy with or without status epilepticus during sleep: a study of 66 patients with long-term follow-up. *Epileptic Disord*. 2013 Dec, 15(4): 417-427. doi:10.1684/epd.2013.0612
- 23) Shain C, Ramgopal S, Fallil Z, Parulkar I, Alongi R, Knowlton R, Poduri A. Polymicrogyria-associated epilepsy: a multicenter phenotypic study from the Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia*. 2013 Aug, 54(8): 1368-1375. doi:10.1111/epi.12238
- 24) Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*. 2012 Mar 16, 135(1348-1369. doi:10.1093/brain/aws019
- 25) Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saito H. De novo and inherited mutations in *COL4A2*, encoding the type IV collagen alpha2 chain cause porencephaly. *Am J Hum Genet*. 2012 Jan 13, 90(1): 86-90. doi:10.1016/j.ajhg.2011.11.016

- 26) Riviere JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, Beddaoui M, Alcantara D, Conway RL, St-Onge J, Schwartzentruber JA, Gripp KW, Nikkel SM, Worthylake T, Sullivan CT, Ward TR, Butler HE, Kramer NA, Albrecht B, Armour CM, Armstrong L, Caluseriu O, Cytrynbaum C, Drolet BA, Innes AM, Lauzon JL, Lin AE, Mancini GM, Meschino WS, Reggin JD, Saggar AK, Lerman-Sagie T, Uyanik G, Weksberg R, Zirn B, Beaulieu CL, Finding of Rare Disease Genes Canada C, Majewski J, Bulman DE, O'Driscoll M, Shendure J, Graham JM, Jr., Boycott KM, Dobyns WB. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet.* 2012 Aug, 44(8): 934-940. doi:10.1038/ng.2331
- 27) Schmitt FC, Voges J, Buentjen L, Woermann F, Pannek HW, Skalej M, Heinze HJ, Ebner A. Radiofrequency lesioning for epileptogenic periventricular nodular heterotopia: a rational approach. *Epilepsia.* 2011 Sep, 52(9): e101-105. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03116.x
- 28) Leventer RJ, Jansen A, Pilz DT, Stoodley N, Marini C, Dubeau F, Malone J, Mitchell LA, Mandelstam S, Scheffer IE, Berkovic SF, Andermann F, Andermann E, Guerrini R, Dobyns WB. Clinical and imaging heterogeneity of polymicrogyria: a study of 328 patients. *Brain.* 2010 May, 133(Pt 5): 1415-1427. doi:awq078 [pii] 10.1093/brain/awq078
- 29) Dobyns WB. The clinical patterns and molecular genetics of lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Epilepsia.* 2010 Feb, 51 Suppl 1(5-9): e101-105. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02433.x
- 30) Haverfield EV, Whited AJ, Petras KS, Dobyns WB, Das S. Intragenic deletions and duplications of the *LIS1* and *DCX* genes: a major disease-causing mechanism in lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jul, 17(7): 911-918. doi:ejhg2008213 [pii] 10.1038/ejhg.2008.213
- 31) Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Sakuma H, Komaki H, Sasaki M, Maegaki Y, Ohno K, Sato N, Kaneko Y, Otsuki T. Treatment of epilepsy in severely disabled children with bilateral brain malformations. *J Neurol Sci.* 2009 Feb 15, 277(1-2): 37-49. doi:10.1016/j.jns.2008.10.009
- 32) 加藤光広. 神経細胞移動障害の分子機構. *日本小児科学会雑誌.* 2007 111(11): 1361-1374.
- 33) Parrini E, Ramazzotti A, Dobyns WB, Mei D, Moro F, Veggiotti P, Marini C, Brilstra EH, Dalla Bernardina B, Goodwin L, Bodell A, Jones MC, Nangeroni M, Palmeri S, Said E, Sander JW, Striano P, Takahashi Y, Van Maldergem L, Leonardi G, Wright M, Walsh CA, Guerrini R. Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. *Brain.* 2006 Jul, 129(Pt 7): 1892-1906.
- 34) Aghakhani Y, Kinay D, Gotman J, Soualmi L, Andermann F, Olivier A, Dubeau F. The role of periventricular nodular heterotopia in epileptogenesis. *Brain.* 2005 Mar, 128(Pt 3): 641-651. doi:10.1093/brain/awh388
- 35) Kamida T, Maruyama T, Fujiki M, Kobayashi H, Izumi T, Baba H. Total callosotomy for a case of lissencephaly presenting with West syndrome and generalized seizures. *Childs Nerv Syst.* 2005 Jan 15:
- 36) Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *J Child Neurol.* 2005 Apr, 20(4): 287-299.

- 37) Kato M, Dobyns WB. X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, "interneuronopathy". *J Child Neurol*. 2005 Apr, 20(4): 392-397.
- 38) van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F, Hart AA, Loeber JG, Weel JF. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology*. 2004 Feb, 230(2): 529-536. doi:10.1148/radiol.2302021459
- 39) Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Unilateral closed-lip schizencephaly and epilepsy: a comparison with cases of unilateral polymicrogyria. *Brain Dev*. 2004 Apr, 26(3): 151-157.
- 40) Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet*. 2003 Apr 1, 12 Spec No 1(R89-96).
- 41) D'Agostino MD, Bernasconi A, Das S, Bastos A, Valerio RM, Palmini A, Costa da Costa J, Scheffer IE, Berkovic S, Guerrini R, Dravet C, Ono J, Gigli G, Federico A, Booth F, Bernardi B, Volpi L, Tassinari CA, Guggenheim MA, Ledbetter DH, Gleeson JG, Lopes-Cendes I, Vossler DG, Malaspina E, Franzoni E, Sartori RJ, Mitchell MH, Mercho S, Dubeau F, Andermann F, Dobyns WB, Andermann E. Subcortical band heterotopia (SBH) in males: clinical, imaging and genetic findings in comparison with females. *Brain*. 2002 Nov, 125(Pt 11): 2507-2522.
- 42) Bernasconi A, Martinez V, Rosa-Neto P, D'Agostino D, Bernasconi N, Berkovic S, MacKay M, Harvey AS, Palmini A, da Costa JC, Paglioli E, Kim HI, Connolly M, Olivier A, Dubeau F, Andermann E, Guerrini R, Whisler W, de Toledo-Morrell L, Morrell F, Andermann F. Surgical resection for intractable epilepsy in "double cortex" syndrome yields inadequate results. *Epilepsia*. 2001 Sep, 42(9): 1124-1129.
- 43) Sisodiya SM. Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain*. 2000 Jun, 123 (Pt 6)(1075-1091. doi:10.1093/brain/123.6.1075
- 44) Doring S, Cross H, Boyd S, Harkness W, Neville B. The significance of bilateral EEG abnormalities before and after hemispherectomy in children with unilateral major hemisphere lesions. *Epilepsy Res*. 1999 Mar, 34(1): 65-73. doi:10.1016/s0920-1211(98)00101-6
- 45) Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998 Nov, 51(5): 1256-1262. doi:10.1212/wnl.51.5.1256
- 46) Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, Matsumura K, Kondo-Iida E, Nomura Y, Segawa M, Yoshioka M, Saito K, Osawa M, Hamano K, Sakakihara Y, Nonaka I, Nakagome Y, Kanazawa I, Nakamura Y, Tokunaga K, Toda T. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature*. 1998 Jul 23, 394(6691): 388-392. doi:10.1038/28653
- 47) Steffenburg U, Hedstrom A, Lindroth A, Wiklund LM, Hagberg G, Kyllerman M. Intractable epilepsy in a population-based series of mentally retarded children. *Epilepsia*. 1998 Jul, 39(7): 767-775. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01163.x
- 48) Everitt AD. The NSE MRI study : structural brain abnormalities in adult epilepsy patients and healthy controls. *Epilepsia*. 1998 1998, 39(6): 140.
- 49) Barkovich AJ, Peck WW. MR of Zellweger syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997 Jun-Jul, 18(6): 1163-1170.

- 50) Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, Ruggieri P. Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia*. 1996 Jul, 37(7): 625-637. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb00626.x
- 51) Granata T, Battaglia G, D'Incerti L, Franceschetti S, Spreafico R, Battino D, Savoirdo M, Avanzini G. Schizencephaly: neuroradiologic and epileptologic findings. *Epilepsia*. 1996 Dec, 37(12): 1185-1193.
- 52) Granata T, Battaglia G, D'Incerti L, Franceschetti S, Spreafico R, Savoirdo M, Avanzini G. Schizencephaly: Clinical findings. In: Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Canapicchi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P eds, *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven:407-415, 1996
- 53) Cieuta C, Guerrini R, Ferrari AR, Dulac O. Antiepileptic drug treatment and intractability of epilepsy related to cortical dysplasia. In: Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Canapicchi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P eds, *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven:337-344, 1996
- 54) Li LM, Fish DR, Sisodiya SM, Shorvon SD, Alsanjari N, Stevens JM. High resolution magnetic resonance imaging in adults with partial or secondary generalised epilepsy attending a tertiary referral unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Oct, 59(4): 384-387. doi:10.1136/jnnp.59.4.384
- 55) Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain*. 1995 Jun, 118 (Pt 3):629-660.
- 56) Hirabayashi S, Binnie CD, Janota I, Polkey CE. Surgical treatment of epilepsy due to cortical dysplasia: clinical and EEG findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Jul, 56(7): 765-770. doi:10.1136/jnnp.56.7.765
- 57) Quirk JA, Kendall B, Kingsley DP, Boyd SG, Pitt MC. EEG features of cortical dysplasia in children. *Neuropediatrics*. 1993 Aug, 24(4): 193-199. doi:10.1055/s-2008-1071538
- 58) Brodtkorb E, Nilsen G, Smevik O, Rinck PA. Epilepsy and anomalies of neuronal migration: MRI and clinical aspects. *Acta neurologica Scandinavica*. 1992 Jul, 86(1): 24-32. doi:10.1111/j.1600-0404.1992.tb08049.x