

神経系疾患

PCDH19 関連症候群

1. 概要

正常または軽度の運動発達障害を有する乳幼児期の女兒に、発熱等を契機に発作が出現し、以降もしばしば発熱に伴い頑固な発作群発が再発し、徐々に知的障害が進行する。自閉傾向や多動、精神症状を伴うことが少なくない。

2. 疫学

女兒 1 万人から 1 万 5 千人に 1 人の発症率。

3. 原因

染色体 Xq22.1 に存在する PCDH19 遺伝子の異常。

4. 症状

てんかん発作は乳児期から幼児期早期に発症。焦点性発作（複雑部分発作や二次性全般化発作）や全身けいれん（強直、強直間代、しばしば焦点起始急速全般化発作）が主体で、各発作の持続時間は短い、頻発・群発する。発作は思春期以後に寛解する例が多い。脳波では焦点性棘波や鋭波、基礎波の徐波化などがみられる。

5. 合併症

全例ではないが、知的障害、自閉傾向、多動などがしばしばみられる。運動発達は初期に遅れることはあるが、長期的には良好である。

6. 治療法

本症候群そのものの有効な治療法は確立していない。てんかん発作に対しては、発作型に対応した種々の抗てんかん薬が用いられる。群発の抑制にはしばしばベンゾジアゼピン系薬剤が有効である。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

（研究代表者） 井上有史

（分担研究者） 廣瀬伸一

神経系疾患

アイカルディ症候群

1. 概要

1965年にAicardiらにより初めて報告された。脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症を三主徴とする先天性奇形症候群。様々な種類の脳奇形、難治性痙攣、重度の精神発達遅滞を呈し、本疾患の本態は神経発生異常と考えられている。稀な疾患であり、原因も不明であるため治療法も確立されていない。

2. 疫学

発生率は約1/10万出生で、世界ではこれまでに450例以上の報告がある。2010年に行われた本邦の調査では、患者数は100名前後と推測された。女兒に多いが、男児例も報告されている。1姉妹を除き、家族性の発症はない。

3. 原因

原因は解明されていない。患者の大部分が女兒であることから、X染色体優性遺伝(男児では致死性)、もしくは常染色体上の限性発現遺伝子の異常が想定されているが、原因遺伝子の同定には至っていない。均衡型転座症例46,X,t(X;3)(p22;q12)が報告されているが、疾患責任遺伝子単離には至っていない。

4. 症状

主要徴候と支持徴候に分けられる。主要徴候は、スパズム発作、網脈絡膜裂孔、視神経乳頭の coloboma の3項目と脳梁欠損、皮質形成異常、異所性灰白質、頭蓋内嚢胞、脈絡叢乳頭腫の5つの画像所見である。支持徴候は、椎骨と肋骨の異常、小眼球または他の眼異常、左右非同期性'split brain'脳波、全体的に形態が非対称な大脳半球の4項目である。従来、點頭てんかんとしてのスパズム発作が重視されていたが、脳波でのヒプスアリスミアの併発頻度は18%である。焦点性運動発作など他のてんかん発作でも代替可能であり、スパズム発作は必須の症状ではない。網脈絡膜裂孔、皮質形成異常(多くは多小脳回)、異所性灰白質(脳室周囲と皮質下)の3徴候が、診断にもっとも重要である。てんかん発作は生直後から3か月頃までに発症することが多い。約70%の症例では毎日発作がみられる。歩行可能例は10-20%、有意語表出例は約10%である。

5. 合併症

中枢神経系の異常(脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など)、重度の精神運動発達遅滞、筋緊張低下、眼症状(視神経・脈絡膜欠損)、骨格異常(椎体奇形、側弯、肋骨欠損、癒合、二分肋骨)、口唇口蓋裂、摂食障害、肺炎、腫瘍性病変など。

6. 治療法

痙攣に対する抗けいれん薬(ACTH、バルビツレート等)があげられるが、難治性である。摂食障害や肺炎などが主な死因であることから、それらに対する予防や対症療法などの全身管理となる。根本治療はない。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 加藤光広

神経系疾患

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病および関連遺伝疾患

1. 概要

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病(Unverricht-Lundborg 病:ULD)および関連遺伝疾患は、進行性ミオクローヌステんかん(progressive myoclonus epilepsy: PME)を呈し、難治に経過する。PME は、①不随意運動としてのミオクローヌス、②てんかん発作としてのミオクロニー発作および全般強直間代発作、③小脳症状、④認知機能障害を 4 徴として進行性の経過を呈する遺伝性疾患群の総称である。ここでは、PME の中核疾患である ULD、ラフォラ病(Lafora 病)、そして家族性成人ミオクローヌステんかん(Familial adult myoclonus epilepsy: FAME)を扱う。尚、FAME は、良性成人型家族性ミオクローヌステんかん(Benign adult familial myoclonus epilepsy: BAFME)と同一疾患で、後者の名称が今まで広く使用されていたが、最近の研究からは緩徐進行性の経過をとることから臨床的には「良性」ではなく、誤解をさけるために、「家族性成人ミオクローヌステんかん」の疾患名を使用する。

2. 疫学

ULD とラフォラ病は報告が極めて少なく 100 人未満である。FAME は本邦では 35,000 人に 1 人程度とされ、約 3,000 人と推測される。

3. 原因

ULD、ラフォラ病は常染色体劣性遺伝を呈する。ULD は 21q に存在するシスタチン B(CSTB)の遺伝子変異(EPM1)によるものが大多数である。ラフォラ病は、約 90%の患者でEPM2A(タンパク質は laforin)とEPM2B(タンパク質は malin)の変異が見出されるが、第3の原因遺伝子の存在も推定されている。FAME は浸透率の高い常染色体優性遺伝を呈し、次世代の発症年齢の若年化も近年報告されている。家系内の連鎖解析で8番染色体長腕に異常を認めるが、原因遺伝子は不明である。

4. 症状

発症は、ULD は 6-15 歳、ラフォラ病は 7~18 歳頃、そして FAME は 10 歳以降、多くは若年成人以降に発症する。前述の 4 徴に加え、進行性かつ難治に経過し、また家族歴があれば診断にそれほど難渋しない。しかし時に若年ミオクロニーてんかん(Juvenile myoclonic epilepsy: JME)などとの鑑別が困難な場合がある。ミオクローヌスが悪化すると、摂食や飲水、日常動作が困難になる。

5. 合併症

進行の程度は様々であるが、最近、ULD は進行が比較的遅く、近年の治療法の改善により、発病後数十年生存することが指摘された。ラフォラ病は、数年で寝たきりとなる。FAME では、皮質振戦もある程度薬剤でコントロールが可能だが、高齢になると症状が悪化するという報告がある。

6. 治療法

原因に対する根治療法は無く、てんかん発作やミオクローヌスに対する各種抗てんかん薬(バルプロ酸、クロナゼパム、フェノバルビタール、レベチラセタムなど)、抗ミオクローヌス薬(ピラセタム)による対症療法が主となる。フェニトインは小脳症状を悪化させ、ULD では統計的には生命予後を悪化させるという北欧の報告があるものの、けいれん発作の重積時には急性期のみ一時的に使用する場合もある。しかし長期的な使用は推奨されない。またカルバマゼピンは時にミオクローヌス発作を悪化させるという報告もある。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 池田昭夫

神経系疾患

ミオクロニー欠神てんかん

1. 概要

ミオクロニー欠神発作という特徴的な発作像を呈するてんかん。平均7歳発症。両側同期性、左右対称性の律動的な 3Hz 棘徐波複合の脳波に伴い、近位筋優位に上肢を中心とする四肢の律動的なミオクローヌスと強直性収縮を特徴とする特異な発作型を呈する。

2. 疫学

全てんかんの 0.5-1%。

3. 原因

不明。早産、周産期障害、染色体異常などが指摘された症例もある。

4. 症状

ミオクロニー欠神発作は、程度が種々の意識のくもりと律動性の強い筋れん縮(ミオクローヌス)が明らかな強直性収縮を伴う。このため腕のミオクローヌスでは段々と上肢が挙上する。持続時間は 10-60 秒、頻度は日単位。まれに全般性強直間代発作を伴うこともある。

5. 合併症

70%が知的障害を伴う。

6. 治療法

バルプロ酸、エトスクシמיד、ラモトリギン、ベンゾジアゼピンなどが用いられる。一部の症例では薬物抵抗性であるが、長期的には発作は寛解する症例が多い。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者)

井上有史

(研究協力者)

池田浩子

神経系疾患

Rasmussen(ラスムッセン)症候群

1. 概要

慢性進行性の疾患。健常者に何らかの先行感染症(上気道炎、急性扁桃炎など)やワクチン接種があった後に限局性に細胞傷害性 T 細胞を主役とした自己免疫性炎症がおり、通常はてんかん発作で発病、てんかん発作が難治に経過し、次第に片麻痺・知的障害などが出現し、半球性の萎縮が MRI で明らかとなる。

2. 疫学

本邦では 250 人程度と考えられている。発病年齢は 9.0 ± 10.3 歳(平均 \pm SD)(0.2–57 歳)で、11 歳までが多数を占めるが、成人でも発病することがある。

3. 原因

細胞傷害性 T 細胞を主役とした自己免疫性炎症。皮質形成異常を合併する症例もある。

4. 症状

てんかん発作は焦点性発作であり、約半数の症例にみられる持続性部分てんかん(EPC)が特徴で、I 指や II 指に持続性のミオクローヌスとしてみられることが多いが、顔面や舌にみられることもある。てんかん発作頻度は徐々に増加し、群発するようになるが、年単位の経過で後遺症期になると、減少する。

脳波では、初期に限局性の徐波が出現、徐々に一側広汎性に広がる。

MRI では初期には FLAIR など高信号病変が見られることがあり、その後葉脈状の皮質の萎縮が出現してくることがある。さらに経過すると半球性の萎縮となる。

髄液検査では、初期には細胞増多がみられることがあるが慢性期には消退する。髄液中の細胞傷害性 T 細胞の分泌する granzyme B の定量が診断に重要で、GluN2B に対する抗体も参考となる。これらの免疫因子の測定は静岡てんかん・神経医療センターで行っている。

5. 合併症

てんかん発作の増加とともに一側半球機能障害の症状が顕在化してくる。片麻痺、視野狭窄、失語などの認知機能障害、精神症状がみられる。適切な治療が行われないと寝たきりになる。

6. 治療法

抗てんかん薬、免疫修飾療法(ステロイドパルス、ガンマグロブリン、タクロリムス、血漿交換、など)、てんかん外科治療(半球離断術)、リハビリテーションなどが集学的に行われる。免疫修飾治療が可能となったことで、てんかん発作予後、認知機能予後、運動機能予後が最近改善してきている。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

神経系疾患

ランドー・クレフナー症候群

1. 概要

後天性の聴覚言語障害を呈するてんかん性脳症。2-10 歳、主に学齢前後に発症。聴覚失認を中心とした聴覚言語障害症状がみられる。複雑部分発作、単純部分発作がみられることもあるが、30%ではてんかん発作がみられない。ノンレム睡眠期に側頭葉に多い棘徐波が高度に出現する。

2. 疫学

13 歳以下の小児てんかんの 0.15%-0.25%。

3. 原因

原因は不明。睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん性脳症と類縁の状態である。

4. 症状

聞き返しの増加、音声への反応の低下など聴力障害を示唆する症状がおこり、次いで言葉の理解が悪くなり、言葉使いや音韻の間違いが増え、発語が不明瞭になり。次第に減少・消失する。てんかん発作(単純部分発作、複雑部分発作)は思春期までは改善するが、聴覚言語症状は残存することがある。

5. 合併症

聴覚言語症状とてんかん発作以外に、行動異常や反応性のうつ状態などを伴うことがある。

6. 治療法

睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん性脳症に準じた治療を行う。ステロイド、γグロブリンなども使用される。言語のリハビリテーションは重要である。発作焦点に対する軟膜下皮質多切術が行われることもある。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 浜野晋一郎

神経系疾患

レット症候群

1. 概要

おもに女兒に発症し、乳児期早期から筋緊張低下、自閉傾向が現れ、乳児期後期にはロコモーションの障害、重度の精神発達遅滞、幼児期～早期小児期には目的をもった手の運動機能の消失および手もみ、手で絞る等の特有な上肢の常同運動が出現する。80%以上の症例でてんかん発作がみられる。

2. 疫学

女兒 1 万人から 1 万 5 千人に 1 人の発症率。

3. 原因

典型例の 90%以上で *MeCP2* 遺伝子の異常がみられる。その他に *CDKL5* や *FOXP1* の遺伝子変異がみられる症例もある。

4. 症状

てんかん発作は、強直発作、間代発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、焦点性発作など多彩である。ミオクロニー重積状態を呈することもある。

5. 合併症

重度精神発達遅滞、自閉症状、重度の表出性言語障害、後天性の小頭症、四肢の運動失調、ジストニア、振戦様の動きなどはしばしば認められる。その他に舌で食べ物を前に出す、睡眠障害、歯ぎしり、過呼吸—無呼吸を交互に繰り返す呼吸障害、および小さく冷たい手足、頑固な便秘などの自律神経症状、脊柱の側彎なども認める。

6. 治療法

てんかん発作には、バルプロ酸、ベンゾジアゼピン、エトスクシミド、あるいはトピラマートやピラセタム、ラモトリギン、レベチラセタムも有効であるとされる。乳児期あるいは小児期早期には発作は薬剤抵抗性の傾向を示すが、通常、小児後期にはてんかんの重症度は軽減する。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 松石豊次郎

神経系疾患

環状 20 番染色体症候群

1. 概要

主症状は難治な非けいれん性てんかん重積状態（意識が曇り、適切な行動ができない）であり、ミオクローヌス、小型または大型の運動発作、複雑部分発作、非対称性の強直発作、過運動発作を伴うこともある。てんかんの平均発症年齢は 6 歳（0～24 歳）。特徴的な脳波異常を伴う。

2. 疫学

本邦では 100 人程度と予想される。

3. 原因

20 番染色体が環状になる原因は不明。20 番染色体はすべての細胞で環状になっているわけではなく、その比率は 0.5-100%。したがって、多くの細胞を調べないと、環状染色体とわからないことがある。

4. 症状

数十分間意識が曇る非けいれん性てんかん重積状態が日単位あるいは週単位で頻発する。ミオクローヌスを伴うこともある。小型または大型の運動発作、複雑部分発作、非対称性の強直発作、過運動発作がみられることが、特に小児では多い。脳波では、高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し、容易に両側化する。発作時には、長時間持続する両側性の高振幅徐波がみられ、周波数が変動し、小棘波や棘徐波が混在する。

5. 合併症

外表奇形はまれである。さまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。すべての細胞で環状染色体がみられる例（まれ）では奇形や重症の精神発達遅滞がみられる。

6. 治療法

バルプロ酸、ラモトリギンをはじめ種々の薬物が用いられるが、薬剤抵抗性である。外科治療は無効。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

（研究代表者）井上有史

（研究協力者）池田 仁

神経系疾患

限局性皮質異形成

1. 概要

限局性皮質異形成focal cortical dysplasia (FCD) は、大脳皮質形成障害 malformation of cortical development (MCD) のうち、限局性で特徴的な病理組織所見を有するものを言う。臨床的、病理学的に単一な疾患ではなく、病理学的には Type I~III に分類される。Type I は、異型細胞を伴わずに大脳皮質の細胞構築・細胞配列異常のみのもので、Type II は、重度の細胞構築・配列異常に加え、異型性を示す細胞(DN: dysmorphic neuron及びBC: balloon cell)を伴うものである。Type II のうち、DNのみ認められるものは Type IIa と、またDNとBCの両者が認められるものは Type IIb と分類する。Type III は、海馬硬化症、腫瘍、血管奇形など病因論的に異なる他の病変の周囲にみられる皮質構築異常である。頭部MRI検査では、Type I は検出されず、Type IIa の一部と Type IIb のほぼ全例は、T2高信号領域として描出される。FCDはてんかんの病因となることが多く、FCDによるてんかん発作はしばしば抗てんかん薬治療に抵抗するため、外科的な切除手術の対象となる。

2. 疫学

不明。

3. 原因

不明であるが、Type IIb では mTOR 細胞内伝達系因子の体性遺伝子変異が原因の一つである。

4. 症状

高率に薬剤抵抗性てんかんを呈する。Type IIb は特にてんかん原性が強く、脳波で持続性反復性棘波を呈する。

5. 合併症

てんかんの発症が小児期の場合にはさまざまな程度の発達障害を生じうる。発生部位に応じて認知機能障害や局所脳機能障害を呈し得る。てんかんに伴う種々の心理社会的問題を呈する。

6. 治療法

てんかん発作に対し、抗てんかん薬治療を行うが、薬剤抵抗性の場合には開頭手術による摘出が原則である。可能な限り全摘出を目標とするが、発生部位によっては全摘出が困難なことも多い。また、てんかん治療としての手術であり、腫瘍の全摘出とともに、てんかん原性領域の切除または遮断も必要となる。

7. 研究斑

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 川合謙介、柿田明美

神経系疾患

笑い発作を伴う視床下部過誤腫

1. 概要

視床下部過誤腫により特徴的で薬物治療に難治な笑い発作を発症する。外科治療のみが有効である。精神発達遅滞、行動異常などのてんかん性脳症や思春期早発症を伴うことが多い。

2. 疫学

有病率は 20 万人に 1 人とされる(海外データ)。

3. 原因

ほとんどの症例は弧発例であるが、パリスター・ホール症候群(常染色体優性遺伝形式で視床下部過誤腫と多指症、二分喉頭蓋などを合併する)が含まれる。

4. 症状

特徴的なてんかん発作として笑い発作がある。笑い発作発症の中央値は 1 歳未満で、生下時より認めるものもある。約 60%では意識が保たれるが、強制的で抑止は不可能で、感情は伴わないことが多い。笑い発作の頻度は高く、ほとんどが日単位から週単位であり、多いものは 1 日に数十回を超える症例もある。場にそぐわない突発的な笑いで、学童期以降では日常生活上不利益を被る例も多い。約 85%の症例で、笑い発作以外の発作が合併し、複雑部分発作、二次性全般化発作、強直発作、失立発作、ミオクロニー発作などがみられる。これらの発作の発症の中央値は 4 歳である。

5. 合併症

約 50%に行動異常、精神発達遅滞などのてんかん性脳症を合併し、機能的に退行する患児も多い。そのほか、約 30%に思春期早発症が合併している。

6. 治療法

笑い発作は難治であり、ほとんどが薬剤難治性で、視床下部過誤腫そのものに対する外科治療(定位温熱凝固術など)が行われる。外科治療により笑い発作が消失すれば、多くはてんかん性脳症の改善が認められるが、重度に進行したものの改善は困難である。また、笑い発作以外の発作型に対しては、特に長期経過した難治例では外科治療が無効な場合もある。予防的あるいは治療的観点から早期の治療が望まれる。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 白水洋史

神経系疾患

徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

1. 概要

てんかん性脳症の1つ。ノンレム睡眠期に広汎性の棘徐波が持続する脳波所見を示し、認知機能の低下、行動の変化などがみられる。焦点性発作または全般(化)発作、欠神発作を認める。

2. 疫学

小児てんかんの0.2%~1%。

3. 原因

周産期障害、水頭症、皮質異形成など、先天性あるいは早期の後天性脳病変が先行疾患として約1/3の症例でみられるが、原因は不明である。

4. 症状

てんかん発作の発症は2ヵ月~12歳まで様々で、4~5歳にピークがある。稀発の睡眠中の焦点性発作または全般(化)発作(片側または両側性の間代発作、強直間代発作)で発病することが多く、覚醒時に欠神発作がみられることもある。強直発作はみられない。本症候群の他の重要な症状は合併症の項に述べる神経・神経心理学・精神医学的障害である。脳波ではノンレム睡眠期に広汎性の棘徐波が持続する。

5. 合併症

知能の低下、言語障害、時間・空間の見当識障害、行動変化(多動、攻撃性、衝動性)、注意力低下、意志疎通困難、学習障害、運動失調を含む運動障害などがみられる。

6. 治療法

バルプロ酸、ベンゾジアゼピン、エトスクシミド、スルチアム、フェニトイン、レベチラセタムなどが用いられる。神経心理所見の経過を詳細に追っていくことが大切である。ステロイドやACTH療法、ジアゼパム大量療法を行うこともある。病変がある場合は外科的治療も考慮する。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(研究協力者) 池田浩子

神経系疾患

神経細胞移動異常症

1. 概要

大脳皮質の形成過程における神経細胞移動(後)の障害によって生じた皮質形成異常である。狭義には無脳回と厚脳回の古典型滑脳症を指すが、広義には異所性灰白質(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、孔脳症を含み、脳梁欠損を併発することがある。

2. 疫学

古典型滑脳症の頻度は出生数 10 万に対し 1.18 と報告されているが、MRI が普及する以前の調査であり正確には不明である。平成 9 年に行われた大脳皮質形成異常の全国疫学調査によれば、回収率は 27.3%で、回答施設の 56%が該当症例(古典型滑脳症、異所性灰白質、敷石様異形成、多小脳回、片側巨脳症)を有し、滑脳症(無脳回と厚脳回)が 277 例、異所性灰白質が 77 例、敷石様異形成が 148 例、多小脳回が 130 例、片側巨脳症が 44 例(合計 676 例)報告されている。

3. 原因

古典型滑脳症は *LIS1*, *DCX*, *TUBA1A* などの遺伝子変異が原因である。Miller-Dieker 症候群は *LIS1* から *YWHAE* までを含む染色体領域の微細欠失による隣接遺伝子症候群である。多小脳回は *GPR56* などの遺伝子変異の他に、先天性サイトメガロウイルス感染症、染色体微細欠失などが原因となる。敷石様異形成は先天性筋ジストロフィー、国内では特に福山型先天性筋ジストロフィーに伴ってみられる。裂脳症や孔脳症では炎症性疾患、脳循環障害が想定されており、*COL4A1* 遺伝子異常も報告されている。

4. 症状

脳形成異常の程度により重症度が異なる。古典型滑脳症ではてんかん発作、特に點頭てんかんと低緊張性の脳性麻痺、知的障害を併発することが多い。Miller-Dieker 症候群では、顔貌異常(小頭だが広い額、側頭部の陥凹、四角い顔、短く小さい鼻、上向きの鼻孔、薄い上口唇、小顎、耳介低位)を認め、他の内臓奇形を伴うこともある。皮質下帯状異所性灰白質ではてんかん発作と知的障害が主体で、運動障害は少ない。脳室周囲異所性灰白質ではてんかん発作が主体であり、無症状の症例もみられる。多小脳回は、シルビウス裂を主体とする病変が半数以上の症例に認められ、構語障害、嚥下障害などの偽性球麻痺症状の併発および知能や他の運動機能に比べて偽性球麻痺症状が強い(傍シルビウス裂症候群)。裂脳症や孔脳症は、さまざまな程度の運動機能障害、精神発達遅延、てんかんを主症状とする。

5. 合併症

運動障害の重症例では、摂食障害(咀嚼不良、嚥下困難、流涎、誤嚥等)、呼吸障害(中枢性無呼吸、上気道狭窄、誤嚥・喀痰増加による喘鳴、脊柱胸郭変形による換気量低下、くりかえす肺炎による換気不全等)、消化器障害(便秘、胃食道逆流、消化管閉塞、ダンピング症候群等)、易感染症(呼吸器・消化器・皮膚・泌尿器等)、筋骨格異常(脊柱側弯、股関節脱臼、骨粗しょう症、易骨折等)などをきたす。

6. 治療法

てんかんに対する薬物治療、発達障害に対するリハビリテーション、呼吸・栄養などの全身管理、遺伝相談が基本となる。てんかん発作は難治であることが多く、薬剤が多剤多量になりやすいので、日常生活に影響を与

えず、生活の質を下げないことを目標とする。

7. 研究班: 希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 加藤光広

神経系疾患

早期ミオクロニー脳症

1. 概要

生後3ヶ月以内(ほとんど1ヶ月以内)に発症する重篤なてんかん性脳症。眼瞼、顔面、四肢などの不規則で部分的なミオクローヌス(erratic myoclonus)ではじまり、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作が現れる。ときに全身性ミオクローヌス。強直発作、スパズムを示す。脳波ではサプレッション・バーストパターンがみられる。発作はきわめて難治で、発作予後、発達予後ともに不良。半数は1歳以内に死亡、生存例も寝たきりになる。

2. 疫学

13歳以下の小児てんかんの0.1%–0.17%。

3. 原因

種々の代謝異常症(非ケトン性高グリシン血症、D-グリセリン酸血症、メチルマロン酸血症、カルバミルリン酸合成酵素による高アンモニア血症、プロピオン酸血症など)が多いとされているが、わが国では代謝異常症は少なく、むしろ脳形成異常やMRIの異常がはるかに多く、代謝異常症以外の基礎疾患の合併も少ない。非定型であるがピリドキシン依存性もある。家族発症もあり、常染色体劣性遺伝形式が疑われている。遺伝子変異はごく一部しか見つかっておらず、ミトコンドリアの glutamate/H⁺ symporter *SLC25A22* 遺伝子、glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカーの生合成に関わる *PIGA* の変異のみである。

4. 症状

ほとんどが生後1ヶ月以内(特に1週間以内)に発症し、眼瞼、顔面、四肢などの不規則で部分的なミオクローヌス(erratic myoclonus)、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作が現れる。erratic myoclonus が初発時になく、後で出現する例もある。経過中に強直発作を示すものが少くない。全身性ミオクローヌス、強直発作、スパズムがあとで出現することもあるが、まれである。脳波ではサプレッション・バーストパターン(SBP)が見られるが、睡眠時に顕著になり、睡眠時のみのこともあり、数ヶ月～数年持続する。非典型的なヒプスアリスミアに変容することがあるがSBPに戻る。稀に初発時にSBPがなく、後に出現することがある。

5. 合併症

診断された時点で発達は通常は非常に遅れており、さらなる伸びは限定的かあるいは認められない。半数は生後1年以内に死亡する。生存例でも最重度の精神発達遅滞を示し、植物状態になる。

6. 治療法

抗てんかん薬やホルモン治療(ACTHなど)、免疫グロブリン静注、ケトン食はほとんど無効である。臭化カリウムで発作が減少する例が少くない。リドカイン静注で発作の群発を抑制でき、その後カルバマゼピンで発作群発を抑制できた例がある。ピリドキシン依存性など代謝異常症が基礎にある場合はその治療で改善する場合もある。不規則ミオクローヌスは数週間あるいは数ヶ月後に消失するが、焦点発作は持続し、治療に抵抗する。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 須貝研司

神経系疾患

大田原症候群

1. 概要

重症のてんかん性脳症。早期乳児てんかん性脳症(EIEE)とも言う。新生児～乳児期早期に発症し、スパズムを主要発作型とする。部分発作を伴うこともある。脳波ではサプレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時を問わず出現する。脳形成異常や遺伝子変異など原因は多様。発達に伴い、ウエスト症候群やレノックス・ガストー症候群へと年齢的変容を示す。

2. 疫学

13歳以下の小児てんかんの0.54%–0.92%。

3. 原因

脳形成異常をはじめとする多様な脳障害を基礎疾患とするが、原因不明の例もあり、また遺伝子異常(*ARX*, *STXBP1*, *CASK*, *KCNQ2*など)を背景としていることもある。

4. 症状

生後3ヶ月以内、特に新生児期にスパズムで発症する。シリーズ形成性あるいは単発で出現、覚醒時、睡眠時のいずれでも起こり、発作頻度は高い。部分発作を伴うこともある。一部に軽微な不規則ミオクローヌスを伴うこともある。脳波ではサプレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時問わず出現する。

5. 合併症

重度の精神発達遅滞、運動障害を伴う。

6. 治療法

特効的治療法はない。フェノバルビタール、ビタミンB6、バルプロ酸、ゾニサミド、ACTHなどが試みられる。片側巨脳症などの脳形成異常を基盤とする手術可能な症例は早期にこれを考慮する。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 小林勝弘

神経系疾患

海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん

1. 概要

代表的な側頭葉てんかん。病因は種々であるが、海馬硬化を組織学的基盤とし、上腹部不快感などの前兆、自動症を伴う複雑部分発作を認める。薬物治療に抵抗するが、外科的治療の成績はよい。

2. 疫学

薬物治療抵抗性の症例では外科的治療が行われているが、難治でない症例もあり、正確な疫学データはいまだ得られていない。

3. 原因

4-5 歳以下の乳幼児期に先行損傷の既往(熱性けいれん、熱性けいれん重積、外傷、低酸素性脳症、中枢神経感染症など)をもつ症例が多いが、全例ではない。てんかんの MRI で海馬硬化を示唆する一側性の海馬萎縮と FLAIR 法での海馬の高信号を認める。海馬硬化、およびてんかん原性が獲得される過程には、先行損傷、年齢、遺伝負因、形成障害など、多くの要因が複雑に関与していると考えられる。

4. 症状

発症は 20 歳以前がほとんどで、4-16 歳頃(平均 10 歳)が多い。上腹部不快感や恐怖感などの前兆、口や手などの自動症を伴う複雑部分発作が典型的であり、ときに二次性全般化発作もみられる。脳波では一側または両側の前側頭部に棘波や徐波がみられる。

5. 合併症

記憶障害などの認知機能障害、抑うつ、精神病などの精神医学的障害を伴うこともある。

6. 治療法

抗てんかん薬による初期の薬物治療で発作がいったん寛解することもあるが、再発すると難治に経過しやすい。扁桃体、海馬および海馬傍回を含む側頭葉内側構造を外科的に切除することにより約 80%の症例で発作は消失する。最終的に薬物を必要としなくなる症例もあるが、手術後も薬物治療を必要とする症例も少なくない。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(研究協力者) 臼井直敬

神経系疾患

片側巨脳症

1. 概要

先天的な脳の形成異常で、一側大脳半球が 2 脳葉以上にわたって対側よりも大きい状態のことであり、難治てんかん、重度の精神運動発達遅滞、不全片麻痺を示す。片側巨脳症だけの弧発性、神経皮膚症候群などの基礎疾患を伴う症候性、患側の脳幹と小脳の肥大も伴う全片側巨脳症の 3 型がある。

2. 疫学

小児てんかんの 1,000 例に 1~3 例、あるいは皮質形成異常の 14%という報告がある。弧発性と症候性が約半数ずつを占め、全片側巨脳症は弧発性、症候性いずれでもあり得るが、稀である。

3. 原因

脳の発生過程における神経細胞の増殖、遊走、分化の障害による大脳半球の過誤腫性過成長であり、幹細胞の異常な増殖の結果である。病理では、大脳皮質層構造の乱れ、異型で未熟な神経細胞、巨大細胞 (balloon cell)、大型グリア細胞の増殖、異所性神経細胞が見られる。

- 1) 弧発性: 本症の脳の病変切除組織から mTOR シグナル経路の遺伝子、*PIK3CA*, *MTOR*, *AKT3* のいずれかの変異が見つかっている。ただし、血液細胞からは同じ変異は検出されず、新生モザイク変異であり、また解析した患者の 30%にしか検出されていないので、他の原因遺伝子や他の原因の可能性が大きい。
- 2) 症候性: 神経皮膚症候群に高率に合併し、表皮母斑症候群、伊藤白斑に高率で、色素失調症、Klippel-Trénaunay-Weber 症候群、Proteus 症候群、結節性硬化症、神経線維腫症 I 型に合併することがある。

4. 症状

- 1) てんかん以外の症状: 大頭は胎児期から出生時までに指摘されることが多く、皮膚の異常、顔面脂肪腫、片側肥大は生下時に気がつかれる。精神運動発達遅滞は首がすわる 3-4 ヶ月まで顕在化しないこともある。半側視野欠損は固視、追視の獲得以前は気がつかれない。不全片麻痺は乳児期に顕在化する。
- 2) てんかん: 生後数日~1 歳前後に部分発作で発症し、患側と反対側の片側性強直発作、左右差の目立たない全身性強直発作が多く、極めて頻発する。大田原症候群、West 症候群を示すことが少なくない。
- 3) MRI 所見: 典型例では、患側後頭葉が正中線より対側に突出する。患側は大きいだけでなく、脳溝が浅く、厚脳回、多小脳回、皮質肥厚などを示し、皮質白質の境界不明瞭、白質量の増加または減少、髄鞘化の促進または遅延、グリオシス、異所性灰白質などを示す。

5. 合併症

上記のてんかん以外の症状、および症候性片側巨脳症ではその基礎疾患に伴う症状、合併症を示す。

6. 治療法

てんかんは抗てんかん薬に極めて難治で、ACTH 療法も無効であり、大田原症候群、West 症候群では最重度の精神運動発達遅滞で、寝たきりとなることが多い。早期の外科手術、特に大脳半球離断術をなるべく早期に行うことが望ましい。孤発性では発作消失率は高く、発達も期待できるが、症候性では再発も多く、発達も芳しくない。乳児期後期発症では、抗てんかん薬でてんかん発作を抑制できる場合もある。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

（研究代表者） 井上有史

（分担研究者） 須貝研司

神経系疾患

片側けいれん片麻痺てんかん症候群

1. 概要

生来健康な乳幼児に、多くは発熱を契機として片側優位のけいれん、それに引き続く同側片麻痺が生じ、その後にてんかん発作が残遺する。

2. 疫学

急性期治療の改善により減少している。

3. 原因

感染症による動脈炎、外傷、急性脳症などが原因。脳症では、けいれん重積型脳症または遅発性拡散低下を呈する急性脳症(AESD)が多い。

4. 症状

6ヶ月から4歳に、発熱を契機に片側あるいは片側優位のけいれんを頻回にあるいは重積状態として発症、その後同側の片麻痺を残す。平均 5.6 年(最長 19 年)後に、焦点性発作で発症する。側頭葉焦点の複雑部分発作、片側間代発作が多い。

5. 合併症

片麻痺は、急性期のけいれん抑制の迅速さに依存して、重度から痕跡程度の痙性残存まで種々である。認知機能障害も受傷年齢と障害側、言語優位半球の左右移行によって差が生じるため多様性が大きい。半側空間無視や視野障害を伴うこともある。

6. 治療法

急性期の迅速な発作抑制が重要。急性期以後には、片麻痺と認知機能障害に対してリハビリテーションを行う。慢性期の発作に対しては、抗てんかん薬治療とともに、機能的半球離断術の適応も考慮する。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 浜野晋一郎

神経系疾患

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

1. 概要

発症までの発達が正常な生後 6 ヶ月未満の児におこるてんかん性脳症。発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部位に移動してそれに相応する多様な焦点性運動発作を示し、後に多焦点性の発作がほぼ連続するようになる。治療抵抗性であり、多くの症例で発作予後、発達予後ともに不良で、重度の精神運動発達遅滞を残す。

2. 疫学

明確な数字はないが、早期ミオクロニー脳症と同程度であり、小児てんかんの 0.01%前後と推定。

3. 原因

かつては原因不明とされたが、現在では、*KCNT1*, *SCN1A*, *PLCB1*, *SCN2A*, *SCN8A*, *TBC1D24*, *SLC25A22*, *SLC12A5*, *QARS* という 9 種類の遺伝子異常が見つかった。この中で最も頻度が高いのは *KCNT1* である。*KCNT1*, *SCN1A*, *SCN2A*, *PLCB1*, *SCN8A* は *de novo* の変異で、孤発例のみである。*TBC1D24*, *SLC25A22*, *SLC12A5*, *QARS* は同胞例で見つかり、常染色体劣性遺伝とされている。この 4 つの遺伝子異常は、いずれも蛋白に対して loss-of-function をもたらず。現在のところ、同胞例はわが国の 1 家系を含めて 6 家系 12 名が報告されており、同胞例で多いのは *SLC12A5* で、3 家系 6 名で見つかった。

4. 症状

一側の部分運動発作で初発し、半数の例で二次性全般化をきたす。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、眼瞼のぴくつきや眼球の間代、上下肢や顔面・口角の間代や強直、咀嚼、強直間代発作など多様に変化し、無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を高頻度に伴う。スパズムやミオクローヌスはみられない。発作は次第に頻度を増し、2-5 日間群発して頻発する。ほぼ持続的なくらい頻発する発作は 1 ヶ月から 1 歳くらいまで続く。脳波では、初期には背景波の徐波化のみだが、やがて多焦点性棘波が現れ、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動する。

5. 合併症

発作予後、発達予後ともにきわめて不良で、発症から数ヶ月以内に認知機能や有目的運動を失い、後天性の小頭症と筋緊張低下を示す。重度精神運動発達遅滞で次第に寝たきりとなり、報告例の 25%は(大部分は 1 歳未満に)死亡している。

6. 治療法

通常の抗てんかん薬、ステロイド、ケトン食、ビタミン剤は無効。レベチラセタム、トピラマートが有効であったという報告があるがまれで、臭化カリウムがもっとも有効である。*KCNT1* 遺伝子の異常に対し、*KCNT1* の部分的な拮抗薬である抗不整脈薬キニジンを用いた *KCNT1* の異常に対する標的療法により、けいれんが著減し、発達が改善したという報告が 1 例あり、原因遺伝子による障害に対する治療の可能性が示唆されたが、日本では同じ遺伝子変異例 2 例には無効であった。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 須貝研司

神経系疾患

West 症候群(点頭てんかん)

1. 概要

欧米では乳児攣縮とも呼ばれることもある。その成因は多彩であり、出生前由来の結節性硬化症から後天的な急性脳炎後遺症まで様々である。発症前の発達、重度の遅れがある場合から正常発達までである。好発年齢は1歳以下で、2歳以上は稀である。その発作は特異であり、座位や立位では頭部を一瞬垂れることから、日本では点頭てんかん発作と呼ばれている。発作は単独でも出現するが、多くは「シリーズ形成」と称される様に周期性(5-10秒毎)に出現するのが特徴である。脳波所見も特徴的で、Gibbsらにより「ヒプスアリスミア」と命名された無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される特異な発作間欠期脳波を呈する。発作予後、知的予後は不良とされ、急速な精神運動発達の停止や退行は不可逆性の場合が多い。

2. 疫学

West 症候群は、岡山県における小児てんかんの疫学調査から13歳以下の全小児てんかんの4.93%を占める。

3. 原因

West 症候群の特徴として多種多様な成因を背景として発症する。現在、発症までの発達が正常であり、脳画像所見を含む各種検査で異常がない①潜因性と、異常の存在する②症候性に分類されている。後者の中では新生児低酸素性虚血性脳症、染色体異常症、先天奇形症候群、脳血管障害、結節性硬化症、未熟児傍側脳室白質軟化症、出血などが主な原因とされる。最近、原因不明とされてきた一部症例にARX, STK9/CDKL5, SPTAN1, STXBP1などの遺伝子変異が発見されてきている。

4. 症状

1. 発症年齢:好発年齢は生後3~11ヶ月で2歳以上の発症は稀である。
2. てんかん発作型:覚醒直後に好発するてんかん性スパズムス(ES)で、約5~40秒周期(約10秒程度が多い)で出現する極短時間の四肢の筋攣縮(座位では一瞬の頭部前屈を伴う)が特徴である。
3. 脳波所見:ヒプスアリスミアと呼ばれる無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される異常脳波である。
4. 精神運動発達:ESの発症と前後して精神運動発達の停止とその後に退行がみられる。

5. 合併症

発作の短期予後ではVGBで40-60%、ACTH療法などにより50~80%の症例が軽快するが、長期予後では約50%の症例でてんかんが持続する。また80~90%の症例で精神遅滞を呈するが、自閉症の合併も高率である。

6. 治療法

有効率の観点より欧米では第一選択薬として VGB、ACTH、経口プレドニンが推奨されている。無効の場合にそれぞれ VGB、ACTH が次の選択となろう。それが無効の場合にゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパムやビタミン B6 大量療法が試みられるが、有効率は低い。最近では VGB、ACTH 無効例にケトン食療法を積極的に試みている施設もある。また頭部画像診断で限局性皮質異形成や片側巨脳症が存在し、切除可能な場合にはてんかん外科治療も行われている。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

（研究代表者） 井上有史

（分担研究者） 小国弘量

神経系疾患

神経系疾患

スタージ・ウエーバー症候群

1. 概要

スタージウエーバー症候群(SWS)は、脳内の軟膜血管腫(脳表の微細な血管の集族)と、顔面のポートワイン斑(毛細血管奇形)(顔面の痣)、眼の緑内障(眼圧上昇)を有する神経皮膚症候群の一つである。脳軟膜血管腫、顔面血管腫、緑内障の三所見が重要であるが、必ずしも全てが揃う必要はない。神経病変としては難治性てんかん、脳梗塞症状、頭痛が問題となる。また、ポートワイン斑は美容的に、緑内障では視力、視野障害が問題であり、治療の対象となっている。近年、顔面のポートワイン斑と脳軟膜血管腫組織からの遺伝子検査でGNAQ遺伝子に変異があることが判明した。治療における最も重要な点は難治性てんかんとそれによる発達障害を軽症化することであり、早期診断と治療が望まれる。

2. 疫学

年間 50,000~100,000 出生に1人の発症率と推定されているが正確な罹患者数は把握されていない。本邦における出生数から計算すると発症は年間10~20人であり、成人まで加えると約1,000人が存在すると推定される。

3. 原因

明らかな病因は不明であるが、胎生初期の原始静脈叢の退縮不全と考えられている。胎生5~8週に原始静脈叢は皮質静脈および静脈洞の発生とともに退縮していくが、SWSでは皮質静脈の発生不全があるために、原始静脈叢が遺残する事になる。神経症状は、静脈灌流障害による脳血流低下より、局所神経症状やてんかん発作、精神運動発達遅滞が生じるものである。眼症状である緑内障も灌流障害で説明をすることが可能であり、血液うっ滞より眼圧上昇が生じる。そのため、頭蓋内の前頭葉側に軟膜血管腫を持つ患者では緑内障も合併しやすい傾向がある。皮膚症状も静脈叢の遺残が顔面の母斑となっており、やはり灌流障害のために母斑周囲の浮腫様変化がある。

近年、SWS患者においてGNAQ遺伝子変異が報告された。GNAQ遺伝子変異は軟膜血管腫および顔面ポートワイン斑組織に見られた変異であるため、組織を採取し検査を行う必要がある。血管腫部位で高い陽性率を示すため診断に有用と考えられる。

4. 症状

脳軟膜血管腫、顔面血管腫、緑内障の三所見が重要である。臨床的には難治性てんかん、精神運動発達遅滞、運動麻痺などの神経症状の出現および緑内障が大きな問題である。

てんかん発作は75~90%の患者に見られる症状であり、てんかみを呈した患者の約50%では、抗てんかん薬投与を行ってもコントロール不良である難治性てんかんになる傾向がある。乳児期に発作は初発するが、幼児期に軽快する群と難治に経過する群に分かれる。発作型は軟膜血管腫部位より推定される焦点発作や動作停止、一点凝視を特徴とする複雑部分発作を呈することが多い。SWSによる複雑部分発作は発作症候が乏しい事も多く、正確な発作頻度を把握しきれていない場合がある。また一旦発作が起きると重積になる傾向がある。

神経系疾患

精神発達遅滞は約50~80%に見られ、てんかん発作の重症度と軟膜血管腫の範囲に比例する。てんかん発作がはっきりしなくとも発達遅滞が生じている際には潜在性のてんかん発作の存在を疑う必要がある。

血管腫下の脳皮質が虚血に陥るため運動麻痺などの局所神経症状を呈することもある。てんかん発作が生じると局所的な血流増加の需要が生じるが、元々血液うっ滞があるため十分な血流増加が起こらず、むしろ虚血が進行してしまう。よって、虚血の進行を抑えるにはやはりてんかん発作をコントロールすることが肝要である。

緑内障は静脈の形成不全と眼窩内の血管腫による静脈血うっ滞のために眼圧が上昇すると考えられる。頭蓋内の血管腫が前方に位置する例で生じやすく、眼圧上昇より頭痛や視力、視野障害が生じることが問題である。

顔面皮膚のポートワイン斑(毛細血管奇形)は、頭蓋内の軟膜血管腫と同様の発生機序をもつと考えられている。

三叉神経第1枝および第2枝領域に生じることが多い。胎生期には、この領域の顔面皮膚と頭蓋内の側頭葉-頭頂葉-後頭葉の血管支配域は近接しており、顔面血管腫のある例の頭蓋内軟膜血管腫はこの部位に多い傾向がある。一方、約15%のSWS例では顔面血管腫を認めない。このような例の頭蓋内軟膜血管腫領域は前頭葉に多い傾向があることが報告されている。

5. 合併症

しばしばてんかん発作は重積状態となり、鎮座するのに難渋することがある。重積により脳に重大な虚血が生じる事になり、後遺症を残すことがあるため、速やかに重積に準じた治療を行う必要がある。

癲癇や自閉症症状が併発することもある。これらの症状もてんかん発作や発達障害に併発してくるため、早期のてんかんのコントロールが重要である。また、学習障害を生じている際には教育機関や小児心理士との連携が必要になる。

6. 治療法

脳内軟膜血管腫に対する根治的な治療法はなく、臨床的に問題となるてんかんに対する対症的治療が主となる。抗てんかん薬で発作が抑制される例が約50%あり、第1に考慮される治療である。軟膜血管腫が一側大脳半球の部分的であり、かつ脳萎縮が少ない例では抗てんかん薬の効果が期待出来る。局在関連性てんかんであるため、カルバマセゼピンやレベチラセタム、ラミクタールなどを用いることが理論的な選択となる。幼児期から学童期で発作軽減が認められる例が存在することが知られるが、そのような例においても、局所的な脳虚血状態は継続していると考えられるため、抗てんかん薬の減量や中止には慎重に対応することが賢明である。抗てんかん薬で発作が抑制されない例に対してはてんかん外科治療が考慮される。基本的にてんかん焦点は軟膜血管腫下の皮質にあるため、血管腫部位が手術のターゲットである。てんかん発作を抑えることで発達を促すことが主目的であり、そのためには脳の可塑性を考慮した積極的な焦点切除術および多脳葉離断術、半球離断術などが用いられることもある。半球離断術を考慮する際には、1歳未満で行った半球離断術の方が以降に行われた例よりも治療後の発達が良好に経過するという知見より、早期手術が推奨される。

知能障害は軽度のもを含めると約80%に見られ、てんかん発作の重症度に比例するため、発作のコントロールが重要である。てんかん発作がはっきりしない時もあるため、定期的な検査が必要とされる。

緑内障には点眼薬を中心とした内科的治療と外科治療があるが、年少より生じている例では緩序進行性であり治療効果が乏しい。小児眼科医の診察を受け、早期の治療介入により進行の遅延を図ることが望ましい。

神経系疾患

顔面のポートワイン斑(毛細血管奇形)に対しては、レーザー治療が行われている。年少期よりレーザー治療を行った方が、母斑の消退には効果がある。数回にわたるレーザー治療を必要とするため、皮膚科専門医、形成外科専門医と相談をして治療計画を組むことが望ましい。

慢性脳虚血性変化に対して、アスピリンの使用が検討される。静脈洞閉塞よりてんかん発作の増悪や静脈性脳梗塞が生じることが指摘されており、静脈灌流障害を進行させないことを目的とする。しかしながら、アスピリンの使用で静脈血栓症が予防出来るかについての一致した見解はない。

7. 研究班:

1. 希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 井上有史

(分担研究者) 順天堂大学 脳神経外科 菅野秀宣

2. 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

(研究代表者) 久留米大学医学部皮膚科学教室 橋本 隆

3. 難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

(研究代表者) 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 画像診断部門・IVR部門 三村 秀文

神経系疾患

ドラベ症候群

1. 概要

それまで健康であった赤ちゃんが、多くの場合は1歳までに全身あるいは半身のけいれんで発症し、その後もけいれんを何度も繰り返す病気です。けいれんは発熱や入浴で誘発されやすく、けいれんを止めるために病院で注射が必要になることも少なくありません。1歳を過ぎるとその他のてんかん発作を合併することがあり、完全に発作を起こらなくすることは困難で、次第に発達の伸びが鈍ってきます。

2. 疫学

日本全国で3,000人いると見積もられていますが、成人例などで十分に診断されていない人もいると考えられ、もう少し多いと考えられます。

3. 原因

ナトリウムチャンネル遺伝子 *SCN1A* の異常を約8割の患者さんが有します。この遺伝子の機能低下により神経細胞の過剰な電気発射が生じるために難治性てんかんを発症するとともに、発達の遅れや運動失調が出現すると考えられています。残りの約2割の患者さんの原因は今のところ不明です。

4. 症状

全身あるいは半身けいれんを繰り返します。けいれんは発熱や入浴などの体温上昇で引き起こされやすい一方で、誘因なしで起こることもあります。けいれんが5分以上続くけいれん重積も多く、抗けいれん剤の注射を要することがしばしばあります。1-3歳頃からは数秒間ぼんやりする欠神発作や、覚醒中に一瞬四肢がびくつくミオクロニー発作が現れる場合があります。縞模様や点滅する光を見ることで欠神発作、ミオクロニー発作が誘発されたり、これらの発作から全身けいれんへと移行する場合があります。

5. 合併症

- (1)発達の遅れ: 1歳まではほぼ正常発達ですが、1歳以後に発達が伸び悩み、学童期には重度から境界域まで様々な知的障がいをもつことが多いです。
- (2)運動失調: 歩行獲得が遅れることがあり、歩行可能になってもふらつきが持続することが多く、成人期以降に歩行障害が悪化することがあります。手先は器用ではないことが多いです。
- (3)行動特性: 多動、衝動性、こだわりなど、広汎性発達障がいの症状を伴うことがあります。

6. 治療法

バルプロ酸、臭化物、クロバザム、スチリペントール、トピラマートなどのてんかん治療薬を2-3種類組み合わせることが多いです。多剤併用になりがちですが、できるだけ少ない種類に絞り込むことが望ましいです。ケトン食が有効な場合がありますが、脳外科手術は一般に効果がないと考えられています。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

（研究代表者） 井上有史

（分担研究者） 今井克美

神経系疾患

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

1. 概要

乳幼児期にミオクロニー発作、失立発作、脱力発作などの短時間の発作で発症するてんかん群は、その特異な発作型、治療抵抗性で 1950 年代より世界的に注目されていた。中でも、乳児期に好発する West 症候群 (WS) と幼児期に好発する Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) が、最も早く独立したてんかん症候群として確立された。その後、乳幼児期発症で WS や LGS とは異なった臨床・脳波学的特徴を持つ群も様々な名称で報告された。Harper らは、最も早く小児期ミオクロニーてんかんの存在に注目した。その後、Dooze と Aicardi は、相次いでミオクロニー発作を主徴とする多数の症例群を異なった角度、つまり前者は臨床遺伝学的、後者は臨床脳波学的観点から検討した。前者は、その後、潜因性ミオクロニー・失立発作てんかん (MAE) として、独立したてんかん症候群として提唱され、2010 年の国際てんかん症候群分類案では、MAE はミオクロニー脱力発作てんかんと命名された。

2. 疫学

ミオクロニー脱力発作てんかんは稀なてんかんで、岡山県における小児てんかんの疫学調査から 13 歳以下の全小児てんかんの 0.08% を占める。

3. 原因

てんかんの家族歴が 14-32% に認められ、また家族脳波研究でも多因子遺伝が想定されている。現在までに SLC2A1, SLC6A1 による本症の報告があるが、いずれもミオクロニー脱力発作を伴う症候性てんかんであり、本症とは根本的に異なる病態と考えられる。

4. 症状

1). 発作型

ミオクロニー脱力発作てんかんの主徴を成すミオクロニー脱力発作は、発作時ポリグラフ研究でミオクロニー屈曲発作、ミオクロニー脱力発作、脱力発作に 3 分類される。合併発作型として、欠神発作、小型発作重積症、GTCS、軸性強直発作などを合併するとされる。

2). 脳波学的特徴

- a. 発作間歇期脳波: 安静覚醒時の基礎波では、頭頂部優位の 4-7Hz θ 波の存在が特徴的とされる。発作波としては、全般性 2-3Hz 棘徐波複合が主体であり、焦点性てんかん波は稀である。
- b. 発作時脳波: ミオクロニー脱力発作に一致して高振幅 1-2Hz 全般性棘徐波、多棘徐波を認める。小型発作重積症に一致して全般性 2-3Hz 棘徐波の連続や、不規則性全般性徐波、棘徐波が認められる。

5. 合併症

繰り返す失立転倒による外傷に注意が必要である。発作頻発時には保護帽を必要とする。知的予後は中等

度遅滞から正常まで様々であるが、臨床経過が短期間であるほど良好である。

6. 治療法

抗てんかん薬としてバルプロ酸(VPA)とエトスクシミド(ESM)の併用、ラモトリギンの併用などが推奨されている。また薬物治療抵抗性例ではケトン食、ACTH が試みいられている。

7. 研究班

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 小国弘量

レノックス・ガストー症候群

1. 概要

代表的な難治性てんかんの1つ。多彩な発作症状と特徴的な脳波所見を呈することで診断される症候群で、原因には様々な疾患が含まれる。8歳未満、特に3-5歳に発症することが多い。発作が、認知や生活能力に与える影響は大きく、特に脱力発作や強直発作による転倒は、頭部外傷など深刻な被害をもたらす。全般性遅棘徐波と睡眠時の速律動という特徴的な脳波所見を呈し、高度に異常なてんかん性脳波活動が、脳機能を悪化させるという意味で、てんかん性脳症に分類されることもある。合併症として、精神発達遅滞・退行がある。

2. 疫学

研究により異なるが、小児てんかんの0.4-3%と多くはない。

3. 原因

脳の先天的な構造異常、低酸素性脳虚血性脳症、感染(先天性感染症、髄膜炎など)、外傷、腫瘍、先天代謝異常、中毒、遺伝、染色体異常など多様である。ウエスト症候群からの移行もあるが、昨今はウエスト症候群からレノックス・ガストー症候群に移行するものは多くはない。

4. 症状

てんかん発作としては、中心的な発作として、強直発作、非定型欠神発作、脱力発作がある。いずれも特徴的な発作時脳波所見を伴う。強直発作は、睡眠時に多く認められ、開眼と眼球上転だけの短い発作から全身を強く伸展強直させる大きな発作まで、発作の重症度はさまざまであり、時に診断が困難なこともある。他に非けいれん性てんかん重積、ミオクロニー発作などがみられることもある。脳波では全般性遅棘徐波、速律動がみられる。

5. 合併症

種々の程度の知的障害を合併する。

6. 治療法

発作型に合わせた治療薬を用いる。バルプロ酸、ベンゾジアゼピン、ラモトリギン、トピラマート、ルフィナミドなどが使用されるが、単剤で発作がコントロールされることは稀で、複数の薬を使用することが多く、それでも発作を完全に消失させることは難しい。これらが無効な場合、副腎皮質ホルモンやケトン食療法、迷走神経刺激療法なども行われる。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 永井利三郎

神経系疾患

異形成性腫瘍

1. 概要

てんかんに関連して大脳半球にみられる神経細胞系および神経細胞グリア細胞混合腫瘍であり、glioneuronal tumor と呼ばれる。代表は神経節膠腫(ganglioglioma)と胚芽異形成性神経上皮腫瘍(dysembryoplastic neuroepithelial tumor; DNT)で、若年成人までに発見されることが多い、腫瘍の増大はみられないかきわめて緩徐で、側頭葉に好発し、高頻度に大脳皮質形成異常を合併し、高率に薬剤抵抗性てんかンを呈する。本腫瘍に特異的なてんかん症候群やてんかん発作はない。Ganglioglioma は脳腫瘍の約2%にすぎないが、てんかん外科で切除される腫瘍では約60%と最も多い。画像では嚢胞と石灰化を伴う壁在結節が特徴である。DNTは約20%を占め、多房性の嚢胞状で造影はされない。標準的な外科治療適応は、薬剤抵抗性てんかンを呈する場合か腫瘍の増大を認める場合である。可及的な摘出手術で良好な腫瘍制御と発作抑制が得られることもあるが、側頭葉に発生した場合には認知機能障害などが生涯持続するものもある。

2. 疫学

不明。

3. 原因

不明であるが、一部で腫瘍抑制遺伝子の異常の可能性がある。

4. 症状

高率に薬剤抵抗性てんかンを呈する。まれに増大する腫瘍があり、脳内部位により周辺脳の圧迫によりさまざまな神経症状を呈する。

5. 合併症

側頭葉に発生した場合には認知機能障害などを呈することがある。てんかんに伴う種々の心理社会的問題を呈する。

6. 治療法

てんかん発作に対し、抗てんかん薬治療を行うが、開頭手術による腫瘍摘出が原則である。可能な限り全摘出を目標とするが、発生部位によっては全摘出が困難なことも多い。また、てんかん治療としての手術であり、腫瘍の全摘出とともに、てんかん原性領域の切除または遮断も必要となる。

7. 研究班: 希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

(研究代表者) 井上有史

(分担研究者) 川合謙介

神経系疾患

自己免疫性脳炎・脳症

1. 概要

急性脳炎・脳症は、様々な機序で脳に重篤な炎症を生じる状態を指す。急性期に意識障害、認知機能障害、精神症状、けいれん発作などを呈し、けいれん重積に至るなどして集中治療を要する事もある。急性期からの回復後も機能障害を残し、本人、家族、社会に大変な重荷となる。てんかんを発症すると薬剤抵抗性に経過することが多い。最も知られた脳炎・脳症の原因は感染症によるものだが、近年、非感染性の脳炎・脳症が知られるようになり、そのほとんどが自己免疫性の脳炎・脳症であり、一部は亜急性から慢性の経過をとりえる。

2. 疫学

国内での発症者は年間約 500 人程度と推計されているが、診断の難しさなどから診断に至らない症例の存在も考えられ、実際には 1,000 人程度であると推定されている(厚生労働省研究班の全国調査)。

3. 原因

複数の脳組織抗原に対する自己免疫異常(抗神経抗体)が関与すると考えられている。これまで抗 Hu 抗体に代表される細胞内抗原に対する自己抗体介在性の脳炎(傍腫瘍性神経症候群)や、膠原病(SLE など)や全身性自己免疫疾患にともなう脳炎(橋本脳症など)が知られていた。さらに近年では抗 NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) 抗体、抗 LGI1 (Leucine-rich glioma-inactivated 1) 抗体、抗 VGKC (Voltage-gated potassium channel) 複合体抗体などの神経細胞表面構造物に対する自己抗体および抗 GAD 抗体(glutamic acid decarboxylase)が病因に関与していると考えられている。

4. 症状

急性期に意識障害、認知機能障害、精神症状、けいれん発作を呈する。認知機能障害の中でも特に記銘力障害が多くみられる。その他、自律神経症状(循環器症状、呼吸器症状、腹部症状、立毛、感覚症状など)、ジストニア、小脳症状、ミオトニアを伴うこともある。炎症が遷延して、慢性にてんかん発作、認知機能障害、精神症状を呈する場合もある。

5. 合併症

傍腫瘍性脳炎では一定の割合で悪性腫瘍を合併し、その他の抗神経抗体陽性例でもまれに腫瘍性病変を合併する。抗 GAD 抗体陽性例では、I 型糖尿病、Stiff-person 症候群などを合併することがある。

6. 治療法

抗てんかん薬、免疫修飾療法(ステロイドパルス、免疫抑制剤、血漿交換など)、てんかん外科治療(脳葉切除、半球離断術など)、リハビリテーションなどが集学的に行われるが、特に免疫修飾療法が重要である。

7. 研究班

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

（研究代表者） 井上有史

（分担研究者） 池田昭夫