

(9) 神経系疾患分野

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、脳形成異常も少なくない。非定型的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。

4. 症状

ほとんどが生後1ヶ月以内（特に1週間以内）にはじまり、眼瞼、顔面、四肢などの不規則で部分的なミオクローヌス、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。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。

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）の効果は十分ではない。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

(9) 神経系疾患分野

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

(9) 神経系疾患分野

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*、*TBC1D24*、*SLC25A22*の5種類の遺伝子異常が見ついている。ナトリウム依存性カリウムチャンネルをコードする*KCNT1*遺伝子の異常は患者の約半数で検出される。ナトリウムチャンネルの遺伝子*SCN1A*変異がまれに、ホスホリパーゼC β 1をコードする*PLCB1*変異は1例で見ついている。以上は孤発例のみに見られる。*TBC1D24*は神経細胞回路の成熟に不可欠な遺伝子であり、*SLC25A22*はミトコンドリアのグルタミン酸輸送体をコードするが、いずれも同胞例で1組ずつ見ついている。

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。

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

(9) 神経系疾患分野

ウエスト症候群（點頭てんかん）

1. 概要

もっとも頻度の高いてんかん性脳症。シリーズ形成性のスパズム、脳波でのヒプスアリスミア、精神運動発達の停止を三主徴とするてんかん症候群で、生後 3~11 ヶ月に好発する。30-40%はのちにレノックス・ガストー症候群へ移行する。

2. 疫学

出生 1 万人に対し 3-5 人、そのうち男児が 60-70%を占める。

3. 原因

原因は多彩で、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、未熟児傍側脳室周囲白質軟化症、出血などが主。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いる。アイカルディ症候群も原因となる。

4. 症状

覚醒時にシリーズ形成性の（5-10 秒ごとに出現する）てんかん性スパズムがみられる。脳波ではヒプスアリスミアが典型的であり、発作時には速波群発、高振幅徐波発射、低振幅化などがみられる。

5. 合併症

精神運動発達の停止や退向がみられ、自閉症の合併も高率である。

6. 治療法

ACTH、ビガバトリン、ゾニサミド、バルプロ酸、クロナゼパム、ビタミンB6などが用いられる。発作は短期的には 50-80%の症例で軽快するが、長期的には約 50%の症例でてんかん発作が持続する。局在性皮質形成異常など切除可能な場合には手術も行われる。

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

(9) 神経系疾患分野

ドラベ症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）

1. 概要

1歳未満に発症し、全身強直間代発作や半身性間代発作を繰り返し、熱過敏性、けいれん重積を伴いやすい、薬物治療に抵抗性という特徴をもつ。1歳を過ぎると発達遅滞や運動失調が出現する。ミオクロニー発作や欠神発作を伴うこともある。原因としてSCN1A遺伝子の異常を高率に認める。てんかん性脳症の1つ。

2. 疫学

13歳以下の小児てんかんの0.44%-0.75%。

3. 原因

SCN1A遺伝子の異常を高率に認める。SCN1B、SCN2A、GABRG2遺伝子変異の報告もある。

4. 症状

全身もしくは半身けいれん発作、部分発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作などがみられ、発熱や入浴による誘発、光や図形に対する過敏性がみられる。けいれん重積ないしは群発を起こしやすい。脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。

5. 合併症

1歳以降に中等度以上の知的障がい、失調、非てんかん性ミオクローヌス、不器用さなどを伴うことが多い。

6. 治療法

バルプロ酸、クロバザム、スチリペンツール、臭化剤、トピラマートなどが用いられる。重積状態にはベンゾジアゼピン系薬剤などを使用する。ケトン食治療も行われる。

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

(9) 神経系疾患分野

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

1. 概要

失立・転倒を主徴とするてんかん。好発年齢は2-5歳で、発症までの発達は正常、全般性強直間代発作で発症し、その後ミオクロニー脱力発作を連日起こすようになり、治療に抵抗するが、50-80%で寛解する。

2. 疫学

13歳以下の小児てんかんの0.05%-0.08%。

3. 原因

遺伝性素因が重要な役割を果たしていると考えられるが、まだ未知である。

4. 症状

ミオクロニー屈曲発作、ミオクロニー脱力発作、脱力発作で転倒する。意識障害はなく、脱力、転倒直後にすぐに回復し立ち上がる。その他に全般性強直間代発作、非定型欠神発作、一部の症例では非けいれん性てんかん重積状態を合併する。脳波では全般性2-3 Hzの棘徐波と覚醒時背景脳波に頭頂部優位の全般性6-7 Hzシータ波の存在が特徴的である。予後不良例では、後に睡眠時の強直発作を合併する。

5. 合併症

知的予後は中等度遅滞から正常まで種々である。神経学的障害は伴わない。

6. 治療法

抗てんかん薬治療に抵抗するが、バルプロ酸、エトスクシミド、クロナゼパムなどで効果が期待される。無効な場合、ケトン食、ACTH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

(9) 神経系疾患分野

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、現在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

(9) 神経系疾患分野

非進行性疾患のミオクロニー脳症

1. 概要

非進行性脳症をもつ小児で、持続性あるいはほぼ持続性のミオクロニー重積状態が反復する状態であり、重度の神経心理学的障害を伴う。3つの亜群がある。1群：欠神発作とほぼ持続的なれん縮、短いミオクロニー欠神、入眠時のれん縮を特徴とし、アンジェルマン症候群の早期にもみられる状態。2群：欠神発作重積状態と主として陰性の持続性律動的ミオクローヌスの共存が特徴で、突然の異常運動、過動性の姿勢維持不能状態を呈する。3群：ローランド領域に持続する棘波活動が特徴で、両側の律動的なミオクローヌスおよびそれに引き続く抑制現象がみられ、進行性の神経運動障害を生じる。レット症候群で類似の病像がみられる。

2. 疫学

正確な疫学は知られていない。100例程度が文献に報告されている。

3. 原因

遺伝性疾患を背景とするものが52%、無酸素性障害14%、不明34%。

4. 症状

てんかん発作（種々）の発症は平均10ヶ月（生直後～5歳）、ミオクロニー重積状態が気づかれるのは平均14ヶ月頃。持続性、多くは非同期性のミオクローヌスで、脳波では広汎性の遅棘徐波の律動的発射がみられ、覚醒時に持続し、睡眠中も残存する。

5. 合併症

筋緊張低下、異常運動、重度精神発達遅滞を伴った脳性麻痺が背景にあり、重積状態の出現とともに重度の神経心理学的障害がみられる。

6. 治療法

早期の認識が大切であり、エトスクシミドなどを使用することによって神経心理学的障害の悪化の回避や最小化につながる。

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

(9) 神経系疾患分野

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、エトスクシミド、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

(9) 神経系疾患分野

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の症例で見られるが、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

(9) 神経系疾患分野

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。ノンレム睡眠時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

(9) 神経系疾患分野

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

(9) 神経系疾患分野

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。発病年齢は平均 7.2 (±6.4) 歳。成人でも発病しうる。

2. 疫学

本邦では 250 人程度と考えられている。

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。

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

(9) 神経系疾患分野

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と思春期早発症も伴うことが多い。

2. 疫学

有病率は 20 万人に 1 人。

3. 原因

ほとんどの症例は孤発例であるが、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を呈する）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。発症は平均 2 歳、約 40%では意識が保たれるが抑止は不可能。感情は伴わないことが多い。90%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は平均 6 歳である。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、外科治療（定位温熱凝固術など）が行われる。視床下部過誤腫の外科治療により笑い発作が消失すれば、てんかん性脳症の改善が認められる。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

(9) 神経系疾患分野

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

(9) 神経系疾患分野

進行性ミオクローヌステんかん

1. 概要

不随意運動としてのミオクローヌス、てんかん発作としてのミオクロニー発作および全般性強直間代発作、小脳症状、認知機能障害を主徴とする遺伝性疾患群。

2. 疫学

原因疾患によるが、全てんかんの約1%。

3. 原因

主な原因疾患として、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病、赤色ぼろ繊維を伴うミオクローヌステんかん、神経セロイドリポフスチン症、シアリドーシス、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ゴーシェ病などがある。

4. 症状

てんかん発作としてはミオクロニー発作、全般性強直間代発作が主であるが、その他の全般発作、部分発作を認めることもある。脳波では全般性の（多）棘徐波、後頭部優位律動の徐波化、波形活動の組織化の不良、光突発反応などがみられる。歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症以外では体性・視覚感覚誘発電位で早期皮質線分の巨大化を認める。

5. 合併症

ミオクローヌス、小脳失調症状、認知機能障害を伴う。経過は進行性である。

6. 治療法

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、ゾニサミドなど）、抗ミオクローヌス薬（ピラセタム、レベチラセタムなど）による対称療法が行われる。原因疾患の治療が可能な場合もある。

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

(9) 神経系疾患分野

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

(9) 神経系疾患分野

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児に、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

女児 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

(9) 神経系疾患分野

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

詳細は不明。

3. 原因

現時点では不明。患者の大部分が女児であることから、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により女児にのみ発症するとも考えられている。de novoの均衡型転座(X;3)を伴う症例から遺伝子座はXp22にマッピングされているが、疾患責任遺伝子単離には至っていない。

4. 症状

脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症(Lacunae)を三主徴とする。痙攣発作は生直後から3カ月頃までに発症することが多く、全例に出現し、難治性である。

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

(9) 神経系疾患分野

アンジェルマン症候群

1. 概要

重度発達遅滞、言語障がい、四肢の運動失調と振戦様の動き、多動性、手の羽ばたき様運動、頻回で不適切な笑い、てんかん発作などを主徴とする遺伝性疾患。15番染色体上に原因の主座がある。てんかん発作は80%以上の症例で認められる。

2. 疫学

15,000人に1人。

3. 原因

母親由来の染色体15q11-q13に位置する*UBE3A*遺伝子の機能喪失に関連する。15q11-q13の新規欠失、父性片親性ダイソミー、インプリンティングの欠如、母親由来のユビキチン蛋白リガーゼ遺伝子(*UBE3A*)の変異の4パターンがありうる。ごく少数例では遺伝子変異がみつからない。

4. 症状

てんかん発作は3歳未満の発症であるが、早期診断の手がかりとなる。非定型欠神発作、ミオクロニー発作、全般性強直間代発作、間代性片側発作が主要な発作症状で、後頭葉由来が示唆される眼球偏位と嘔吐を伴う複雑部分発作の頻度が高い。非けいれん性重積状態、ミオクロニー重積状態の頻度も高い。てんかん発作は20歳以降には寛解する例が多い。

5. 合併症

重度発達遅滞、重度の表出性言語障がい、あやつり人形様の失調性歩行と振戦様の動き、独特の行動(多動性、手の羽ばたき様運動、頻回で不適切な笑い)は常に認められ、その他に小頭症、舌突出、大きな口、色白の皮膚、睡眠障がいなども認める。脳波では広汎性高振幅徐波の出現が顕著。

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

(9) 神経系疾患分野

レット症候群

1. 概要

おもに女児に発症し、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

女児 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