

## 小児神経学における今日的キーワード

多田 博史

小児神経学は近年、大きな発展を遂げている。これには新しい疾患概念の提唱、新たな疾患分類、分子生物学の導入、画像診断の進歩などに負うところが大きい。これに伴い用語についても多くの新しい言葉が加えられたり、変更されたりしてきた。今回、著者の加わっている3学会の機関誌である「脳と発達」(日本小児神経学会)、「てんかん研究」(日本てんかん学会)、「脳波と筋電図」(日本脳波・筋電図学会)の3誌の3年分のキーワードから最近使用され始めたと考えられた用語を抽出した。それらについて以下のような分類にまとめてみた。

- ①新しい疾患概念の提唱による新語
- ②新しい疾患カテゴリーの提唱による新語
- ③用語の変更による新語
- ④細分類による新語
- ⑤細分化による新語
- ⑥新しい検査法による新語
- ⑦新しい治療法による新語
- ⑧新しい病因の発見による新語
- ⑨基礎医学の新しい知見に基づく新語

①については最も多数抽出できた。小児神経学の進歩のかかなりの部分が新しい疾患概念の提唱によることがよく理解できた。これらは更に(表1)のように、けいれん性疾患、中枢神経形成異常、先天性異常、代謝・変性

表1 ①新しい疾患概念の提唱による新語

- a. けいれん性疾患  
光過敏性てんかん、Doose症候群、良性乳児部分発作てんかん、早期乳児てんかん性脳症、Landau-Kleffner症候群、Rasmussen症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、軽症下痢に伴う良性けいれん、テオフィリン関連けいれん。
- b. 中枢神経形成異常  
局在性大脳皮質形成異常症、片側巨脳症、double cortex syndrome、congenital bilateral perisylvian syndrome、先天性中枢性肺胞低換気症候群
- c. 先天性異常  
胎児性アルコール症候群、胎児性タバコ症候群、Rett症候群、Angelman症候群、Smith-Magenis症候群、脆弱X症候群。
- d. 代謝・変性疾患  
無痛無汗症、Leigh脳症、齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、MERRF、WELAS、infantile bilateral striatal necrosis
- e. 循環障害  
脳室周囲白質軟化症、小児交互性片麻痺。
- f. 知的・行動障害  
学習障害(LD)、行為障害。

疾患、その他に分類できた。中では乳幼児期がけいれんを来しやすい、すなわちけいれん閾値の最も低い時期であることを反映してけいれん性疾患が最も多かった。多くはてんかんであったが最後の2つの概念は例外であり、また、日本で提唱された概念で、国内においては確立されている。

新しい疾患カテゴリー(表2)としては最初の3つは細胞小器官の名称が用いられ、それぞれの小器官の異常に基づく疾患がまとめられている。それぞれ小器官の機能を反映して、その機能異常として特有の症状を呈する。ライソゾームが細胞内の物質消化に関与していることを反映し、ライソゾーム病では異常な物質蓄積により症状を呈する。その多くは

ただ ひろし：西宮市立中央病院小児科部長

遺伝病であり原因遺伝子のcDNAが得られている。

表2 ②新しい疾患カテゴリー

a. ミトコンドリア病
b. ペルオキシゾーム病
c. ライソゾーム病
d. トリプレットリピート伸張病

ミトコンドリアは元々は細胞に寄生した微生物と考えられている。そのため独自の遺伝子を持っている。細胞内のエネルギー工場としてなくてはならない存在となっており、その機能障害はエネルギー依存の高い部位の機能障害として症状を現す。すなわち多くのミトコンドリア病では筋肉、脳、心臓、眼底などの症状を来す。分類は臨床病型によるものと生化学的なものがある。両者は関連しあっており、例えばMELASでは多くが複合体Iの欠損を伴っている。分子生物学的にも解明が進んでおり、日本の小児神経学の貢献の大きい分野である。すなわち MELASではミトコンドリアDNA3,242(A→G), 3,271(T→C), MERRFでは8,044(A→G)の各点変異が発見された。

ペルオキシゾーム病ではこの器官の極長鎖脂肪酸を代謝する役割を反映して極長鎖脂肪酸の蓄積をきたす。これにより特徴的な顔貌、肝、腎、脳（主に大脳白質）などの病変を来す。最も典型的にはZellweger症候群にこの特徴が色濃く現れている。この病気では生れつきペルオキシゾームが欠損しており、ペルオキシゾーム病の概念の形成の端緒となった疾患として極めて重要である。

トリプレットリピート伸張病という概念も最近の重要なトピックスの1つである（表3）。ヒトの遺伝子の中には3つの塩基の組合せが反復する領域が多く見られる。反復の回数は個人差が大きいが、この反復の回数が異常に増加することによってもたらされる病

表3 トリプレットリピート伸張病

- ① 脆弱X症候群A
- ② 脆弱X症候群E
- ③ 筋緊張性ジストロフィー
- ④ 脊髄小脳失調症I型
- ⑤ 球脊髄性筋萎縮症（Kennedy病）
- ⑥ Huntington舞蹈病
- ⑦ Machado-Joseph病
- ⑧ 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）

気がトリプレットリピート伸張病である。理由は明らかではないがすべて神経疾患である。筋緊張性ジストロフィーを例にとって説明した。この病気では下の世代ほど重症化し、発症が早くなることが知られていた。これらの臨床的な知見がトリプレットリピートの回数によって説明されるようになった。すなわち、世代を重なるにしたがって責任遺伝子のトリプレットリピートの回数が増加することが明らかになり、このことが重症化、早期発症と関連していると説明可能である。

用語の変更による新語についてはてんかんの領域での最近の発作型分類、てんかん分類に関係したものがある。従来のGibbsの分類では症状名、すなわち発作型の名称を疾患名としていた（表4）。しかし、症例によって

表4

Gibbsの分類

ILAE 1981

乳幼児けい攣発作	点頭発作
小発作異型	非定型欠神
小発作	欠神発作
ミオクローニー発作	左に同じ
大発作	強直-間代発作
精神運動発作	複雑部分発作
Jackson型発作ならびに焦点けいれん	部分発作
視床および視床下部てんかん	単純部分発作

は複数の発作型を持つ者も少なくなく、この点だけでも大きな問題となる。また、多くのてんかん性疾患、症候群が提唱されたこともこの分類ではもはや対処できない。新しい国際抗てんかん連盟の分類では症状の分類である発作型分類<sup>1)</sup>（表5）と疾患の分類であるてんかん及びてんかん症候群の分類<sup>2)</sup>（表6）が互いに独立して存在している。

まず発作分類の要点を述べる。大脳皮質由来の部分発作と深部脳由来の全般発作に分けられる。部分発作は意識の減損のない単純部分発作と複雑部分発作に分けられ、更に二次

表5 てんかん発作の分類(ILAE, 1998年).

<p>I. 部分(焦点)性発作</p> <p>A. 単純部分発作(1-2分以内の持続がほとんど)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 運動発作(焦点運動発作, Jackson 発作, 回転発作, その他)</li> <li>2. 自覚神経発作(上眼瞼感覚, 蒼白, 発汗, 紅潮, 立毛, 瞳孔変化, その他)</li> <li>3. 感覚発作(身体感覚, 視覚, 聴覚性, その他)</li> <li>4. 精神発作(言語, 記憶, 認知, 感情, 幻覚・錯覚性, その他)</li> </ol> <p>B. 複雑部分発作(5分以内がほとんど)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 単純部分発作に始まり複雑部分発作(自動症も含む)に至るもの</li> <li>2. 発作の起始から意識障害のある発作(自動症も含む)</li> </ol> <p>C. 部分起始性強直間代発作(5分以内がほとんど)</p> <p>II. 全般発作(爆発性, 非爆発性)</p> <p>A. 欠伸発作(5秒前後)</p> <p>B. ミオクローヌス発作(瞬間, 1秒以内)</p> <p>C. 間代発作(数分, しばしば重複する)</p> <p>D. 強直発作(10秒前後が多いが1秒以内の瞬時に転倒することがある)</p> <p>E. 強直間代発作(1-2分以内の持続がほとんど)</p> <p>F. 取力発作(1秒前後)</p> <p>G. その他</p> <p>(これらの各てんかん発作型については, 2)を参照されたい)</p>
--

性全般化する部分起始性強直間代発作が加えられている。全般発作は表にあげた7つから成っている。てんかんおよびてんかん症候群

の分類では2つのdigotomyが用いられている。すなわち大脳皮質にてんかん焦点を有する局在関連てんかんと深部脳に焦点を有する全般てんかんに分けられる。更にはいずれか決定できないてんかんが加えられている。更にそれぞれが特発性と症候性に分類される。特発性とは明らかな脳の器質性病変の欠くもので症候性は脳病変を有するものである。更に遺伝性が加わっているが、これは臨床的な全体像からは器質的な病変が存在すると考えられるが、各種検索から原因となる病変を見出し得ないものをいう。このような分類により多くのてんかん、てんかん症候群が並べられているが、これによって病態の理解、経過の見通し、治療方針の決定などに有用で、臨床的に大変役立つようになっている。

表6 てんかん、てんかん症候群および発作性関連疾患の分類

<p>1. 局在関連性(焦点性, 局所性, 部分性) てんかんおよび症候群</p> <p>1.1 特発性(年齢に関連して発病する。)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん</li> <li>・後頭部に突発波をもつ小児てんかん</li> <li>・原発性読書てんかん</li> </ul> <p>1.2 症候性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・小児の慢性進行性持続性部分てんかん</li> <li>・特異な発作誘発様態をもつてんかん</li> <li>・側頭葉てんかん</li> <li>・前頭葉てんかん</li> <li>・頭頂葉てんかん</li> <li>・後頭葉てんかん</li> </ul> <p>1.3 遺伝性</p> <p>2. 全般てんかんおよび症候群</p> <p>2.1 特発性(年齢に関連して発病する。年齢順に記載。)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・良性家族性新生児けいれん</li> <li>・良性新生児けいれん</li> <li>・乳児良性ミオクローニーてんかん</li> <li>・小児欠伸てんかん(ビクノレブシー)</li> <li>・若年欠伸てんかん</li> <li>・若年ミオクローニーてんかん(衝撃小発作)</li> <li>・覚醒時大発作てんかん</li> <li>・上記以外の特発性全般てんかん</li> <li>・特異な発作誘発様態をもつてんかん</li> </ul> <p>2.2 遺伝性あるいは症候性(年齢順)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・West 症候群(infantile spasms, 電撃・点頭・礼拝けいれん)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Lennox-Gastaut 症候群</li> <li>・ミオクローニー失立発作てんかん</li> <li>・ミオクローニー欠伸てんかん</li> </ul> <p>2.3 症候性</p> <p>2.3.1 非特異病因</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・早期ミオクローニー脳症</li> <li>・サブプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症</li> <li>・上記以外の症候性全般てんかん</li> </ul> <p>2.3.2 特異症候群</p> <p>3. 焦点性か全般性か決定できないてんかんおよび症候群</p> <p>3.1 全般発作と焦点発作を併有するてんかん</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新生児発作</li> <li>・乳児重症ミオクローニーてんかん</li> <li>・徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん</li> <li>・獲得性てんかん性失語(Landau-Kleffner 症候群)</li> <li>・上記以外の未決定てんかん</li> </ul> <p>3.2 明確な全般性あるいは焦点性のいずれの特徴をも欠くてんかん</p> <p>4. 特殊症候群</p> <p>4.1 状況関連性発作(機会発作)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・熱性けいれん</li> <li>・孤発発作, あるいは孤発のてんかん重延状態</li> <li>・アルコール, 薬物, 子癇, 非ケトン性高グリシン血症等による急性の代謝障害や急性中毒の際のみ見られる発作</li> </ul>
--	--

(Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy<sup>2)</sup>, 1989)

細分類による新語は2つのみであった。細分化による新語も少数であった。この内の急性壊死性脳症, Reye症候群, hemorrhagic shock and encephalopathyの3つは急性脳症の病型である。

新しい検査法では誘発電位と画像診断ではほとんどを占めた(表7)。

表7 ⑦新しい検査法による新語

- 
- a. 電気生理学的検査  
ABR, SSEP, VEP, MEG, 事象関連電位, P300
  - b. 生化学的検査  
MRS (magnetic resonance spectroscopy)
  - c. 画像診断  
SPECT, FLAIR法, 3D-MRI, functional MRI
  - d. 染色体検査  
高精度分染法, FISH法
- 

新しい治療についてはわずかに5件のみであった。新しい病気の増加に比べて極端に少なかった。病気は増えても治療法は難しいということを示唆して、著者にとって考えさせられる結果であった。

新しい病因では最近の分子生物学の発展を反映してこの領域の新語が目立った(表8)。

表8 ⑧新しい病因の発見による新語

- 
- a. 新しい病原体  
HHV6, HHV7, ペロ毒素産生性病原性大腸菌
  - b. 新しい染色体異常  
欠失, 脆弱X染色体
  - c. 分子生物学的異常  
トリプレットリピート, ミトコンドリアDNA3243 (A-G)変異, DNA8344変異, DNA8993(T-G)変異, プロテオリビドプロテイン(PLP)遺伝子, 抗リン脂質抗体, dystrophin遺伝子
- 

基礎医学ではapotosisi 1つのみではあったが、これは病気の理解の上でも重要な言葉となってきている。

以上のように多くの新しい言葉がこの領域にも登場してきている。それはとりもなおさず小児神経学の爆発的な発展を物語っている。その多くは新しい病気の発見や病気を分類したり細分化したりすることに伴って生れてきた。それに比べ治療法に関係した新語が少ないのは残念であり、われわれ小児神経科医にとって考えさせられ、反省すべき結果でもあった。このことは従来よく言われている神経疾患は治療法がないということを再確認したのかもしれない。と同時に治療に対する関心が充分でないことも意味しているものと思われる。確かにけいれん性疾患を除くと神経疾患では治癒せしめる(cure)治療法のない疾患が多い。しかし、そのような疾患においてもcareをすることは可能であり、QOLの向上のための工夫は充分に有り得る。臨床医学が本来、患者のためのものであることを考えるとこのような現実に即した治療に間する研究の増加が望まれ、今後の啓蒙に努めていきたい。

【参考文献】

- 1)Comission on Classification and Terminology of the Internal League Against Epilepsy:Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489-501,1981
- 2)Comission on Classification and Terminology of the Internal League Against Epilepsy:Proposal for revised clasification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-99,1989