

## 137 限局性皮質異形成

### ○ 概要

#### 1. 概要

大脳皮質における局所的な発生異常(神経細胞の発生、増殖及び遊走の障害)に関連した病巣により、主としててんかん発作を呈する。主に乳幼児～学童期に発症するが、中学生以降あるいは成人でも発症する。MRIにより限局性の皮質を主体とする特徴的な異常所見で検出される一方、MRI異常を欠き病理診断で明らかになる場合もある。大脳皮質神経細胞の配列が様々な程度に乱れる。病理組織学的所見の特徴からタイプ分類がなされる。大脳皮質のどこにでも生じうる。

#### 2. 原因

原因は不明で遺伝的素因は知られていないが、FCDタイプ2の発生には発達中の脳における体細胞遺伝子の突然変異が関与している。特に細胞の分化・増殖に関連するPI3K-AKT3-mTORシグナル伝達経路の遺伝子(*AKT3*, *DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*, *PIK3CA*, *RHEB*, *MTOR*, *TSC1*, *TSC2*)の突然変異が高率に報告されている。

#### 3. 症状

限局性皮質異形成の存在部位に応じててんかん発作症状は多彩である。乳幼児ではてんかん性脳症(てんかんが認知機能を進行性に障害する。)を呈することもある。長じては、主として部分てんかんを呈し、異形成を中心としたてんかん焦点の発作症状を示す。てんかん重積状態を来すこともある。

#### 4. 治療法

抗てんかん発作薬が積極的に用いられるが、難治である。異形成が画像診断で同定でき、臨床所見や脳波所見と一致する場合には切除手術や凝固手術が行われる。しかし、しばしば異形成の広がりや推定することが困難であり、十分な切除や凝固が行われないとてんかん発作が消失しない。また、異形成が機能的に重要な脳部位(運動皮質や言語領域など)を巻き込んでいる場合や、異形成が多発性の場合には、切除手術は困難である。

#### 5. 予後

てんかんが進行性に増悪することは少ないが、年齢とともに発作が軽減することもなく、てんかんは難治なままである。頻発する発作による社会的な支障は極めて大きい。けいれん重積状態になり重篤な後遺症を残すこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(原因説明の手がかりは得られていない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、難治である。)
4. 長期の療養  
必要(生涯持続する。外科治療後も薬物の継続が必要なことが多い。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

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 院長 今井克美

研究分担者 新潟大学脳研究所 病理学教授 柿田明美

研究分担者 自治医科大学 附属病院長・脳神経外科教授 川合謙介

## <診断基準>

### 限局性皮質異形成(FCD)の診断基準

#### 【FCD の分類】

FCD タイプ 1<sup>1)</sup> 1a 微小柱状構造の増生 1b 層構造の異常 1c 垂直および水平方向の異常

FCD タイプ 2<sup>1)</sup> 2a 異型ニューロン 2b 異型ニューロンとバルーン細胞

FCD タイプ 3<sup>1)</sup> 3a 海馬硬化症に関連する皮質層形成異常

3b 脳腫瘍に近接する皮質層形成異常

3c 脳血管奇形に近接する皮質層形成異常

3d 脳卒中など周産期病変に近接する皮質層形成異常

白質の異常<sup>1)</sup> 異所性ニューロン過多<sup>1)</sup>を伴う mMCD<sup>2)</sup> 乏突起細胞の増生を伴う mMCD(MOGHE)<sup>3)</sup>

組織病理学的に明確な FCD 像を欠くもの<sup>1)</sup> 皮質構造異常を確定できず組織病理学的に FCD タイプ 1~3 に当てはまらない<sup>4)</sup>

- 1) 大脳皮質構築異常の検出と分類に免疫組織化学染色を行うことが推奨される。用いる抗体は NeuN, neurofilaments, vimentin, MAP2, CD34, OLIG2, GFAP, または  $\alpha$ B-crystallin である。適切な免疫組織化学染色が行われていない場合には“未特定 not otherwise specified (NOS)”の用語を用いる(例えば“FCD type I (NOS)”など)。
- 2) 軽微大脳皮質形成異常 mild malformation of cortical development (mMCD)。海馬硬化症、脳腫瘍、血管奇形などの原発病変と関連しない。
- 3) MOGHE は基本的に白質の異常だが、MRI で異常な脳溝や脳回を認めることもあり、これらの合併により FCD と診断されることが多い。
- 4) 臨床的に FCD が疑われる症例でこの分類を行う場合は、解剖学的に確定できない点を説明する報告書が推奨される。

#### A. 症状

1. 種々のてんかん発作がみられる。
2. 乳幼児～学童期に多いが、中学生以降あるいは成人でも発症する。
3. 知的発達の遅れなどの他の障害を伴うこともある。

#### B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 特異的所見なし。
2. 画像検査所見: FCD タイプ 2b の 70%は MRI で描出される。脳回パターンの異常、大脳皮質厚の異常の他、皮質白質境界の不鮮明、FLAIR 撮像での高信号が FCD やその周辺の白質に見られる。FCD タイプ 2b に特徴的な所見である transmantle sign は FCD から脳室に向かう線状の高信号である。MRI で描出されない病変はほとんどがタイプ 2a である。MRI での描出率は磁場強度、撮像法、画像処理の影響を受けるが、3T でも描出されない FCD タイプ 2 は存在する。SPECT による局所脳血流変化や FDG-PET による糖代謝低下は診断の参考になる。

3. 生理学的所見:脳波では局在性異常波が記録される。特に反復性棘波が記録されると FCD の可能性が高い。脳磁図による双極子の集積も参考になる。
4. 病理所見:FCD タイプ2は、皮質神経細胞の配列が激しく乱れ、異型細胞の出現を伴う。一方、FCD タイプ1は、皮質神経細胞の配列に乱れを認めるものの、異型細胞を伴わない。そこでは、皮質分子層における神経細胞数の増加、皮質第2層における神経細胞数の増加、神経細胞の集簇像、皮質下白質における異所性神経細胞数の増加、白質内異所性灰白質結節、あるいは多小脳回にみられる脳回パターンの異常が様々な程度と組み合わせで観察される。FCD タイプ3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。

C. 鑑別診断:種々の腫瘍、血管病変、結節性硬化症などを鑑別する。

#### <診断のカテゴリー>

症状A1と検査B3からてんかんと診断し、その病因検索の一つとして検査B2(MRI)を行う。FCD タイプ2b は多くの場合この段階で確定する。また、薬剤抵抗性てんかんに対して焦点切除手術が行われた場合には、切除標本に対する検査 B4 から FCD と診断される。最終的な確定診断は検査 B4 によるが、FCD タイプ2b に特徴的な MRI 所見があれば検査 B4 がなくとも検査 B2 までで FCD タイプ2b と確定する。

#### <重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合	2級程度
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	
イ、ロの発作が月に1回未満の場合	3級程度
ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きい。</p>

	いと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。