

アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2版)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「稀少てんかんに関する調査研究」班

1. 診断・分類・鑑別

Q1: アイカルディ症候群の診断の具体的手順はどうすべきか?

頭部 MRI 検査で大脳皮質形成異常、異所性灰白質、脳梁欠損を確認し、眼底検査で網脈絡膜裂孔を確認する。

【解説】

アイカルディ症候群は1965年にAicardiらが「A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities」として初めて報告して以来(Aicardi *et al.*, 1965)、點頭てんかん、脳梁欠損、眼(網脈絡膜裂孔)の異常が診断の三徴であった。頭部画像診断技術の進歩により、2005年にAicardiは診断基準の改訂を提唱し(Aicardi, 2005)、国内におけるアイカルディ症候群の診断基準も2005年の診断基準に準じて作成されている。全例に存在(もしくはおそらく存在)する診断の必須項目は、網脈絡膜裂孔と皮質形成異常(大部分は多小脳回)、脳室周囲(と皮質下)異所性灰白質の三項目である。脳梁欠損は主要徴候の一つであり、脳梁の完全もしくは部分欠損を認める。脳梁が正常な症例は除外される。皮質形成異常や異所性灰白質を伴わない脳梁欠損単独では、アイカルディ症候群の診断には不十分である(Aicardi, 2005)。半数以上の患者は乳児期のてんかん発作で発症するが、最初の発作は強直間代発作や焦点発作などでてんかん性スパズム以外の発作が約半数を占め、18例中11例の初回脳波は正常であったと報告されている(Palmer *et al.*, 2006)。點頭てんかん(てんかん性スパズム)や知的障害などの神経症状は、皮質形成異常と異所性灰白質による二次的な徴候と考えられ、てんかん発作型は他の発作型でも代替可能であり、てんかん発作の発症前であっても、脳と眼の形成異常所見が典型的であれば、アイカルディ症候群の診断は可能である。また、多くは女児であるが、男児例も報告されており(Chen, 2010)、性別を診断に含めるべきではない。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019年12月2日

(“Aicardi syndrome” AND clinical diagnosis) Filters: English; Japanese

#1 “Aicardi syndrome” AND clinical diagnosis 71件

#2 Filters: English; Japanese 69件

医中誌検索:2019年11月10日

(Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) and (臨床診断/TH or 臨床診断/AL) 7件

アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2版)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「稀少てんかんに関する調査研究」班

Q2:アイカルディ症候群と鑑別されるべき疾患はなにか?

大脳皮質形成異常、脳梁欠損、眼底異常をきたす疾患が鑑別に挙げられる。

線状皮膚欠損を伴う小眼球症、Goltz 症候群、脈絡網膜症を伴う小頭症、眼脳皮膚症候群、1p36 欠失症候群、胎内ウイルス感染を鑑別する。

【解説】

アイカルディ症候群の主要徴候は、(大脳)皮質形成異常、脳梁欠損、網脈絡膜裂孔、スパズム発作、視神経乳頭のコロボーマであり、これらおよびこれらの類似所見をきたす疾患の鑑別が必要である。大脳皮質形成異常の多くは多小脳回であり、古典型滑脳症や全前脳胞症は除外される。異所性灰白質の併発も多い。脳梁欠損は完全欠損もしくは部分欠損とも起こりえる。

線状皮膚欠損を伴う小眼球症(MLS)は、現在「多発先天奇形を伴う線状皮膚欠損(LSDMCA)」として原因遺伝子(*HCCS*, *NDUFB11*, *COX7B*)により3疾患に分類されている(OMIM #309801)。いずれもX連鎖性で男性致死のため女兒のみに発症する(Wimplinger *et al.*, 2006; Indrieri *et al.*, 2012; van Rahden *et al.*, 2015)。片側もしくは両側性の小眼球、角膜混濁と顔から頸部の皮膚低形成(後に色素沈着)が特徴である。脳梁欠損、網脈絡膜異常、乳児期のてんかん発作をきたし、アイカルディ症候群に類似する(Van den Veyver, 2002)。アイカルディ症候群では皮膚低形成はないので、皮膚低形成がMLS/LSDMCAとの鑑別点である。

Goltz 症候群(OMIM #305600)は、focal dermal hypoplasia とよばれ、斑状の皮膚低形成、骨格と歯牙の形成異常、小眼球もしくは無眼球を特徴とする。男性致死のため女性のみが発症し、MLS/LSDMCA との類似性が指摘されていたが、Xp11.23 に位置する *PORCN* 変異が原因であり、別疾患とされている。虹彩と脈絡膜の裂孔 coloboma が報告されている(Van den Veyver, 2002; Bostwick *et al.*, 2016)。

脈絡網膜症を伴う小頭症は、常染色体優性遺伝の脈絡網膜症・リンパ浮腫・知的障害を伴うもしくは伴わない小頭症 Microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation (MCLMR) (OMIM #152950)と、常染色体劣性遺伝の常染色体劣性小頭症と脈絡網膜症 autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy (MCCRP) (OMIM #251270)の二つに分類される。MCLMR は 10q23.33 に位置する *KIF11* 変異が原因であり、MCCRP は、原因遺伝子(*TUBGCP6*, *PLK4*, *TUBGCP4*)によりさらに 3 疾患(MCCRP1-3)に分類されている。アイカルディ症候群に比べて小頭症が重度で、多小脳回や異所性灰白質などの神経細胞移動障害はまれである。アイカルディ症候群の脈絡網膜症は中心部に位置するのに対し、MCLMR/MCCRP の脈絡網膜症は辺縁部に位置し、視神経異常はなく、裂孔も通常は認められない点が異なる(Wong and Sutton, 2018)。

眼脳皮膚症候群 oculocerebrocutaneous syndrome (OCCS)は、Delleman-Oorthuys 症候群ともよばれ、先天性の皮膚欠損、皮膚付属物、嚢胞性小眼球、脳形成異常を呈する。OCCS の脳形成異常は非対称性の多小脳回、異所性灰白質、脳梁欠損の他に、半球間裂嚢胞を示し、アイカルディ症候群に類似する。OCCS では、非

アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2版)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「稀少てんかんに関する調査研究」班

対称性の小脳半球低形成と巨大化した視蓋が特徴的に認められる。原因は不明であるが、X染色体の完全に偏った不活化を示す女性の1例以外、全て男性であり、X連鎖性遺伝子の体細胞モザイク変異が推測されている(Moog and Dobyns, 2018)。

1p36欠失症候群は、染色体末端部欠失でもっとも頻度が高く、特異顔貌、知的障害、てんかん発作、感音性難聴をきたす。一部の症例は多小脳回を特徴とする皮質形成異常をきたす。両側性の乳頭欠損 papillary coloboma、脳梁欠損を伴う大脳形成異常、点頭てんかんをきたし Aicardi 症候群と診断された女兒で 1p36 領域に 6.4Mb の欠失が報告されている(Bursztejn *et al.*, 2009)。

胎内ウイルス感染では、非対称性の多小脳回をきたす先天性サイトメガロウイルス感染症と、先天性リンパ球性脈絡髄膜炎(LCM)ウイルス感染が挙げられる。先天性 LCM ウイルス感染は、アレナウイルス科に属する RNA ウイルスの LCM ウイルス感染である。約 3 分の 1 は無症状であるが、インフルエンザ様症状をきたし、重症例では無菌性髄膜炎から致死的脳炎を引き起こす。胎内感染では先天性水頭症と脈絡網膜炎、網膜色素上皮の萎縮をきたす(Kinori *et al.*, 2018)。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019 年 12 月 2 日

("Aicardi syndrome" AND "differential diagnosis") Filters: English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND "differential diagnosis" 18 件

#2 Filters: English; Japanese 16 件

医中誌検索:2019 年 11 月 10 日

(Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) and (鑑別診断/TH or 鑑別診断/AL) 7 件

アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2版)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「稀少てんかんに関する調査研究」班

2. 検査

Q3:アイカルディ症候群における脳波検査の意義はなにか?

アイカルディ症候群に併発するてんかんの診断のために脳波検査が必要である。

【解説】

アイカルディ症候群ではてんかん発作を併発し、點頭てんかんにみられるてんかん性スパズムがもっとも特徴的な発作型である。ただし、てんかん性スパズムはアイカルディ症候群の47%にしか認められず(Chevrie and Aicardi, 1986)、必須の所見ではない。點頭てんかんでは、脳波でヒプスアリスミアを示すことが多いが、アイカルディ症候群において、典型的なヒプスアリスミアは18%にしかみられない(Chevrie and Aicardi, 1986)。特に初回脳波では、ヒプスアリスミアは18例中1例しか認められず、7例の脳波は正常との報告がある(Palmer *et al.*, 2006)。脳波検査で最もよく観察される所見は、高振幅の徐波と鋭波の群発と低振幅もしくは抑制された脳波の繰り返し、すなわちサプレッション-バーストである。このサプレッション-バーストはほとんど常に非対称性で、突発性の群発は片側性か、両側性であっても左右の大脳半球で独立して生じる(Aicardi, 2005)。サプレッション-バーストを示さない場合でも、脳波は非対称性のことが多い(Palmer *et al.*, 2006)。てんかん性スパズムの発作時脳波はスパズムに同期した高振幅徐波であり、しばしば徐波の初期部分に低振幅律動性速波が重畳する。発作間欠期脳波と同様に、発作時脳波活動の振幅には左右差がみられる。脳波活動が時系列で変化することは少なく、Lennox-Gastaut 症候群でみられる遅棘徐波複合に移行することはほとんどない。焦点性のてんかん性異常波もしばしば認められる(Aicardi, 2005)。點頭てんかんの発症前に遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんを認めた例が報告されており、発作時脳波も有用である(Jocic-Jakubi and Lagae, 2008)。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019年12月1日

("Aicardi syndrome" AND EEG) Filters: English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND EEG 60件

#2 Filters: English; Japanese 60件

医中誌検索:2019年12月1日

#1 (Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) 225件

#2 (脳波/TH or 脳波/AL) 57,065件

#1 and #2 39件

アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2版)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「稀少てんかんに関する調査研究」班

Q4:アイカルディ症候群に必要な脳形態画像検査はなにか?

アイカルディ症候群と併発症の診断のために頭部 MRI 検査が必要である。

【解説】

アイカルディ症候群の8つの主要徴候のうち、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つは脳形態画像検査、特に頭部 MRI 検査によって診断される(Smith *et al.*, 1996)。胎児期もしくは新生児期の頭部超音波検査は、脳室拡大、脳梁欠損の同定が診断契機になる(Palmer *et al.*, 2006; Gacio and Lescano, 2017)。脳梁欠損では側脳室後角の拡大(colpocephaly)が特徴的であり、頭部超音波検査で側脳室後角の拡大を認めた場合は脳梁欠損を疑う。頭部超音波検査では皮質形成異常、異所性灰白質の確認は困難であり、頭部超音波検査で脳梁欠損を疑った場合は頭部 MRI 検査を行い、他の病変の確認が必要である。頭部 CT 検査でも病変が大きければ診断できる場合もあるが、アイカルディ症候群の皮質形成異常は多小脳回が多く、異所性灰白質も小さい病変が多く、頭部 CT 検査での診断は困難であり、より感度の高い頭部 MRI 検査を行うべきである。脳梁欠損は完全欠損の場合が多いが、部分欠損も 17%~50%にみられる(Hopkins *et al.*, 2008; Govil-Dalela *et al.*, 2017)。皮質形成異常は多小脳回が多く、前頭とシルビウス裂近傍に優位に認められ、弁蓋形成不全をしばしば伴う。異所性灰白質は脳室周囲に結節状に単発もしくは多発して認められる。皮質下異所性灰白質も認められるが、脳室周囲に比べて少なく、部位も小脳であることが多い(Hopkins *et al.*, 2008)。頭蓋内嚢胞は正中の半球間裂に多く、脳室内、後頭蓋窩、小脳にも認められる。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019 年 12 月 1 日

("Aicardi syndrome" AND ("magnetic resonance imaging" OR "tomography, X-ray computed")) Filters:
English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND ("magnetic resonance imaging" OR "tomography, X-ray computed") 87 件

#2 Filters: English; Japanese 84 件

医中誌検索:2019 年 12 月 1 日

#1 (Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) 225 件

#2 (MRI/TH or MRI/AL) or (X 線 CT/TH or CT/AL) 1,506,376 件

#1 and #2 44 件

3. 治療

Q5: アイカルディ症候群のてんかん発作での選択薬はなにか?

他のてんかん症候群と同じく発作型に応じ薬剤を選択することが勧められる。

【解説】

アイカルディ症候群としての抗てんかん薬の臨床試験は報告されていない。アイカルディ症候群のてんかん発作に対する薬剤の有効もしくは無効は、症例報告もしくはケースシリーズ研究に限られる。アイカルディ症候群のてんかん発作は、初期にはてんかん性スパズムもしくは焦点発作を特徴とする。長期的にはさまざまな発作が報告されているが、全般発作は比較的少ない。Rosserらによる71例の観察では、てんかん性スパズムは17%、ミオクロニー発作が14%、発作の混在が12.7%、強直間代発作が9.8%、焦点発作が7%、脱力発作が5.6%、強直発作が1.4%、定型欠伸発作が1.4%であった(Rosser *et al.*, 2002)。また、67%の症例で発作が毎日あり、薬剤投与による発作消失は3例のみであった。さまざまな抗てんかん薬、ACTH療法、ケトン食療法が使用され、前述のRosserらによる2002年の報告では、バルプロ酸ナトリウムが45%、トピラマートが28%と、ほかの抗てんかん薬に比べ高頻度に使用されていた。點頭てんかんに対し、初期からピガバトリンを投与し発作が消失した2例が報告されている(Chau *et al.*, 2004)。19例のアイカルディ症候群に対するCBDの投与では、てんかん発作(発作型は分類されていない)に対する50%奏効率は投与12週、48週ともに71%であった(Devinsky *et al.*, 2018)。

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索:2019年12月1日

"Aicardi syndrome" AND (therapy OR "Antiepileptic drug" OR anticonvulsant) Filters: English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND (therapy OR "Antiepileptic drug" OR anticonvulsant) 50件

#2 Filters: English; Japanese 48件

医中誌検索:2019年12月1日

#1 (Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) 225件

#2 (抗けいれん剤/TH or 抗てんかん薬/AL) 41,458件

#1 and #2 12件

アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2版)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「稀少てんかんに関する調査研究」班

Q6:アイカルディ症候群における外科治療の適応はなにか?

てんかん発作に対する緩和手術、腫瘍や脊柱側弯症、嚥下障害などの併発症に対する外科治療が行われる。

【解説】

アイカルディ症候群のてんかん発作は、抗てんかん薬に対し抵抗性を示すことが多く、一部の症例では外科治療が試みられ、症例報告もしくはケースシリーズ研究として報告されている。アイカルディ症候群のてんかん発作に対する術式は、半球離断、皮質切除、全脳梁離断、迷走神経刺激療法(VNS)が行われる(Podkorytova *et al.*, 2016)。片側の多葉皮質切除を受けた2例(2歳, 3歳)は、てんかん発作が時間単位から月単位へ、日単位から週単位への発作頻度の減少を認めた(Govil-Dalela *et al.*, 2017)。病変に顕著な左右差を認め機能的半球離断術を受けた6歳は6か月間発作とヒプスアリスミアが消失したが、その後てんかん性スパズムが毎日1-3回出現した。片側の多葉皮質切除を受けた1歳は、発作が減少し軽度化したが、毎日発作が起きている(Podkorytova *et al.*, 2016)。VNSを受けた5例のうち2例で発作が軽減し、覚醒度が改善し、半球離断術を受けた1例は、抗てんかん薬の単剤療法を併用しながら発作が消失した(Rosser *et al.*, 2002)。全脳梁離断は、脳梁低形成の1例に行われ、強直発作が軽減し、その5か月後に機能的半球離断術が行われ、7か月間発作が消失した(Saito *et al.*, 2009)。Kasasbehらはアイカルディ症候群4例の手術前後の経過を詳述している。脳梁離断術が2例で行われ、1例は転倒発作が消失し、他の発作型も90%減少し、睡眠、気分、日常生活機能が改善した。もう1例はVNSで発作が悪化し、その後、脳梁部分欠損に対し、全脳梁離断が行われたが、発作は増加し、抑うつと反応低下、睡眠障害を認めた。他の2例はVNSが行われ、1例は発作が減少したが、もう1例は発作の変化はなかった(Kasasbeh *et al.*, 2014)。Palmérらは14例のアイカルディ症候群の長期経過を報告し、11歳でてんかん外科手術(詳細は不明)を受けた1例は左片麻痺を併発したが、発作は消失した(Palmer *et al.*, 2007)。

てんかん発作以外に対する外科治療として、脈絡叢乳頭腫(Uchiyama *et al.*, 1997; Taggard and Menezes, 2000; Pianetti Filho *et al.*, 2002; Frye *et al.*, 2007)、虹彩嚢胞(Chappaz *et al.*, 2016)、網膜芽腫(Akinfenwa *et al.*, 2016)、頭蓋底脳瘤(Ortubé *et al.*, 2010)、血管腫(Kiristioglu *et al.*, 1999)、脂肪腫、血管肉腫(Tsao *et al.*, 1993)口唇口蓋裂(McPherson and Jones, 1990; Umansky *et al.*, 1994)、脊柱側弯症(Grigoriou *et al.*, 2015)に対する手術療法や胃瘻造設、胃食道逆流症に対するNissen手術(Terakawa *et al.*, 2011; Toporowska-Kowalska *et al.*, 2011)が報告されている。

PubMed 検索:2019年12月1日

"Aicardi syndrome" AND (surgery OR "vagal nerve stimulation") Filters: English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND (surgery OR "vagal nerve stimulation") 29件

#2 Filters: English; Japanese 28件

医中誌検索:2019年12月1日

#1 (Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) 225件

#2 (外科手術/TH or 外科治療/AL) 2,074,237件

#1 and #2 10件

アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2版)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「稀少てんかんに関する調査研究」班

アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2版)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「稀少てんかんに関する調査研究」班

6. その他

Q7:アイカルディ症候群における遺伝相談をどのように行うか?

X連鎖性の新生変異と考えられているが、原因は判明しておらず、家族性の同胞発症が1家系報告されており、遺伝相談を慎重に行うことが勧められる。

【解説】

アイカルディ症候群はX連鎖性の新生突然変異によって生じると考えられているが、原因は判明していない。多くは孤発例であり、家族性は姉妹発症の1家系のみ報告されている(Molina *et al.*, 1989)。ごく稀に次に述べる染色体異常が報告されており、染色体検査を行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない。アイカルディ症候群は女性の発症が多く、男性ではKlinefelter症候群(47,XXY)で報告されている(Hopkins *et al.*, 1979; Zubairi *et al.*, 2009; Shetty *et al.*, 2014)。46,XYの男性でも報告されているが(Curatolo *et al.*, 1980)、アイカルディ症候群の非罹患同胞の男女比が1:1.7と女性優位で、流産率が14%と高いことから、男性は胎生致死と考えられている(Donnenfeld *et al.*, 1989)。X染色体の不活化については、7例中3例に偏りskewingが認められた報告(Neidich *et al.*, 1990)と、10例で不活化の偏りは認められなかった報告(Hoag *et al.*, 1997)が混在している。X染色体と3番染色体の均衡型転座が報告され、切断点のXp22.3が疾患の候補座位と考えられている(Ropers *et al.*, 1982)、転座例はアイカルディ症候群の典型例とは異なり、その後の細胞遺伝学的検索でも欠失等の報告はされていない(Donnenfeld *et al.*, 1989; Neidich *et al.*, 1990)。アイカルディ症候群と健常児の一卵性双生児が報告されており、姉妹間でX染色体の不活化パターンには差がなかったことから、受精後の細胞分割初期の異常と推測されている(Costa *et al.*, 1997)。点頭てんかん、両側の乳頭コロボーマ、脳梁欠損、発達遅滞を示しアイカルディ症候群と診断された1例で1p36欠失が報告されており、除外診断が必要である(Bursztejn *et al.*, 2009)。

PubMed 検索:2019年12月1日

"Aicardi syndrome" AND "genetic counseling" Filters: English; Japanese

#1 "Aicardi syndrome" AND "genetic counseling" 5件

#2 Filters: English; Japanese 5件

医中誌検索:2019年12月1日

#1 (Aicardi 症候群/TH or aicardi 症候群/AL) or (Aicardi 症候群/TH or アイカルディ症候群/AL) 225件

#2 (遺伝相談/TH or 遺伝相談/AL) 7,791件

#1 and #2 0件(該当なし)

アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2版)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「稀少てんかんに関する調査研究」班

【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> (2019/10/04 アクセス)

アイカルディ症候群(指定難病 135); 難病情報センター<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4393> (2019/12/01 アクセス)

Aicardi syndrome OMIM%304050 (2019/12/01 アクセス)

Sutton VR, Van den Veyver IB. Aicardi syndrome. GeneReviews create date:2014/11/06 (2019/12/01 アクセス)

【文献】

Aicardi J. Aicardi syndrome. *Brain Dev* 2005; 27(3): 164-71.

Aicardi J, Lefebvre J, Leriche-Koechlin A. A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 19: 609-10.

Akinfenwa PY, Chevez-Barrios P, Harper CA, Gombos DS. Late Presentation of Retinoblastoma in a Teen with Aicardi Syndrome. *Ocul Oncol Pathol* 2016; 2(3): 181-4.

Bostwick B, Fang P, Patel A, Sutton VR. Phenotypic and molecular characterization of focal dermal hypoplasia in 18 individuals. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2016; 172(1): 9-20.

Bursztein AC, Bronner M, Peudenier S, Gregoire MJ, Jonveaux P, Nemos C. Molecular characterization of a monosomy 1p36 presenting as an Aicardi syndrome phenocopy. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(11): 2493-500.

Chappaz A, Barthelmes D, Buser L, Funk J, Gerth-Kahlert C. Iris cyst in a child with Aicardi syndrome: a novel association. *J AAPOS* 2016; 20(5): 451-2.

Chau V, Karvelas G, Jacob P, Carmant L. Early treatment of Aicardi syndrome with vigabatrin can improve outcome. *Neurology* 2004; 63(9): 1756-7.

Chen TH. Increasing recognition of cases with male Aicardi syndrome. *J Child Neurol* 2010; 25(1): 129.

Chevrie JJ, Aicardi J. The Aicardi syndrome. In: Pedley TA, Meldrum BS, editors. *Recent Advances in Epilepsy*. New York: Churchill Livingstone; 1986. p. 189-210.

Costa T, Greer W, Rysiecki G, Buncic JR, Ray PN. Monozygotic twins discordant for Aicardi syndrome. *J Med Genet* 1997; 34(8): 688-91.

Curatolo P, Libutti G, Dallapiccola B. Aicardi syndrome in a male infant. *J Pediatr* 1980; 96(2): 286-7.

- Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, *et al.* Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex(R)) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav* 2018; 86: 131-7.
- Donnenfeld AE, Packer RJ, Zackai EH, Chee CM, Sellinger B, Emanuel BS. Clinical, cytogenetic, and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 32(4): 461-7.
- Frye RE, Polling JS, Ma LC. Choroid plexus papilloma expansion over 7 years in Aicardi syndrome. *J Child Neurol* 2007; 22(4): 484-7.
- Gacio S, Lescano S. Foetal Magnetic Resonance Images of Two Cases of Aicardi Syndrome. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(7): SD07-SD9.
- Govil-Dalela T, Kumar A, Agarwal R, Chugani HT. Agenesis of the Corpus Callosum and Aicardi Syndrome: A Neuroimaging and Clinical Comparison. *Pediatr Neurol* 2017; 68: 44-8 e2.
- Grigoriou E, DeSabato JJ, Colo D, Dormans JP. Scoliosis in Children With Aicardi Syndrome. *J Pediatr Orthop* 2015; 35(5): e38-42.
- Hoag HM, Taylor SA, Duncan AM, Khalifa MM. Evidence that skewed X inactivation is not needed for the phenotypic expression of Aicardi syndrome. *Hum Genet* 1997; 100(3-4): 459-64.
- Hopkins B, Sutton VR, Lewis RA, Van den Veyver I, Clark G. Neuroimaging aspects of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(22): 2871-8.
- Hopkins IJ, Humphrey I, Keith CG, Susman M, Webb GC, Turner EK. The Aicardi syndrome in a 47, XXY male. *Aust Paediatr J* 1979; 15(4): 278-80.
- Indrieri A, van Rahden VA, Tiranti V, Morleo M, Iaconis D, Tammaro R, *et al.* Mutations in COX7B cause microphthalmia with linear skin lesions, an unconventional mitochondrial disease. *Am J Hum Genet* 2012; 91(5): 942-9.
- Jocic-Jakubi B, Lagae L. Malignant migrating partial seizures in Aicardi syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50(10): 790-2.
- Kasasbeh AS, Gurnett CA, Smyth MD. Palliative epilepsy surgery in Aicardi syndrome: a case series and review of literature. *Childs Nerv Syst* 2014; 30(3): 497-503.
- Kinori M, Schwartzstein H, Zeid JL, Kurup SP, Mets MB. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus—an underdiagnosed fetal teratogen. *J AAPOS* 2018; 22(1): 79-81 e1.
- Kiristioglu I, Kilic N, Gurpinar AN, Dogruyol H. Aicardi syndrome associated with palatal hemangioma. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9(5): 325-6.
- McPherson E, Jones SM. Cleft lip and palate in Aicardi syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 37(3): 318-9.

アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2版)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「稀少てんかんに関する調査研究」班

- Molina JA, Mateos F, Merino M, Epifanio JL, Gorriono M. Aicardi syndrome in two sisters. *J Pediatr* 1989; 115(2): 282-3.
- Moog U, Dobyns WB. An update on oculocerebrocutaneous (Delleman-Oorthuys) syndrome. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics* 2018; 178(4): 414-22.
- Neidich JA, Nussbaum RL, Packer RJ, Emanuel BS, Puck JM. Heterogeneity of clinical severity and molecular lesions in Aicardi syndrome. *J Pediatr* 1990; 116(6): 911-7.
- Ortube MC, Lazareff J, Vinters HV, Velez FG. Orbital ectopic brain tissue in Aicardi syndrome. *J Craniofac Surg* 2010; 21(5): 1551-3.
- Palmer L, Zetterlund B, Hard AL, Steneryd K, Kyllerman M. Aicardi syndrome: presentation at onset in Swedish children born in 1975-2002. *Neuropediatrics* 2006; 37(3): 154-8.
- Palmer L, Zetterlund B, Hard AL, Steneryd K, Kyllerman M. Aicardi syndrome: follow-up investigation of Swedish children born in 1975-2002. *Neuropediatrics* 2007; 38(4): 188-92.
- Pianetti Filho G, Fonseca LF, da Silva MC. Choroid plexus papilloma and Aicardi syndrome: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(4): 1008-10.
- Podkorytova I, Gupta A, Wyllie E, Moosa A, Bingaman W, Prayson R, *et al.* Aicardi syndrome: epilepsy surgery as a palliative treatment option for selected patients and pathological findings. *Epileptic Disord* 2016; 18(4): 431-9.
- Ropers HH, Zuffardi O, Bianchi E, Tiepolo L. Agenesis of corpus callosum, ocular, and skeletal anomalies (X-linked dominant Aicardi's syndrome) in a girl with balanced X/3 translocation. *Hum Genet* 1982; 61(4): 364-8.
- Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ. Aicardi syndrome: spectrum of disease and long-term prognosis in 77 females. *Pediatr Neurol* 2002; 27(5): 343-6.
- Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Sakuma H, Komaki H, Sasaki M, *et al.* Treatment of epilepsy in severely disabled children with bilateral brain malformations. *J Neurol Sci* 2009; 277(1-2): 37-49.
- Shetty J, Fraser J, Goudie D, Kirkpatrick M. Aicardi syndrome in a 47 XXY male - a variable developmental phenotype? *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18(4): 529-31.
- Smith CD, Ryan SJ, Hoover SL, Baumann RJ. Magnetic resonance imaging of the brain in Aicardi's syndrome. Report of 20 patients. *J Neuroimaging* 1996; 6(4): 214-21.
- Taggard DA, Menezes AH. Three choroid plexus papillomas in a patient with Aicardi syndrome. A case report. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33(4): 219-23.
- Terakawa Y, Miwa T, Mizuno Y, Ichinohe T, Kaneko Y, Ka K. Anesthetic management of a child with Aicardi syndrome undergoing laparoscopic Nissen's fundoplication: a case report. *J Anesth* 2011; 25(1): 123-6.

アイカルディ症候群 診療ガイドライン(第2版)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「稀少てんかんに関する調査研究」班

- Toporowska-Kowalska E, Gebora-Kowalska B, Jablonski J, Fendler W, Wasowska-Krolikowska K. Influence of percutaneous endoscopic gastrostomy on gastro-oesophageal reflux evaluated by multiple intraluminal impedance in children with neurological impairment. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53(10): 938-43.
- Tsao CY, Sommer A, Hamoudi AB. Aicardi syndrome, metastatic angiosarcoma of the leg, and scalp lipoma. *Am J Med Genet* 1993; 45(5): 594-6.
- Uchiyama CM, Carey CM, Cherny WB, Brockmeyer DL, Falkner LD, Walker ML, *et al.* Choroid plexus papilloma and cysts in the Aicardi syndrome: case reports. *Pediatr Neurosurg* 1997; 27(2): 100-4.
- Umansky WS, Neidich JA, Schendel SA. The association of cleft lip and palate with Aicardi syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93(3): 595-7.
- Van den Veyver IB. Microphthalmia with linear skin defects (MLS), Aicardi, and Goltz syndromes: are they related X-linked dominant male-lethal disorders? *Cytogenet Genome Res* 2002; 99(1-4): 289-96.
- van Rahden VA, Fernandez-Vizarra E, Alawi M, Brand K, Fellmann F, Horn D, *et al.* Mutations in *NDUFB11*, encoding a complex I component of the mitochondrial respiratory chain, cause microphthalmia with linear skin defects syndrome. *Am J Hum Genet* 2015; 96(4): 640-50.
- Wimplinger I, Morleo M, Rosenberger G, Iaconis D, Orth U, Meinecke P, *et al.* Mutations of the mitochondrial holocytochrome c-type synthase in X-linked dominant microphthalmia with linear skin defects syndrome. *Am J Hum Genet* 2006; 79(5): 878-89.
- Wong BKY, Sutton VR. Aicardi syndrome, an unsolved mystery: Review of diagnostic features, previous attempts, and future opportunities for genetic examination. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics* 2018; 178(4): 423-31.
- Zubairi MS, Carter RF, Ronen GM. A male phenotype with Aicardi syndrome. *J Child Neurol* 2009; 24(2): 204-7.

2022年12月22日 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 承認

2022年12月23日 日本小児神経学会ガイドライン統括委員会 承認