

環状 20 番染色体症候群 診療ガイドライン（第 1 版）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究費）
「稀少てんかんの診療指標と包括医療の研究」班

緒言

環状 20 番染色体症候群は、まれな染色体異常症であり、主に小児期に発症する薬剤抵抗性てんかんと特徴的な脳波所見を呈し、知的障害および行動異常を伴うこともある。

環状 20 番染色体症候群に関連する文献の多くは症例報告や小規模な後ろ向き研究であり、確立された診療指針が存在しない。本ガイドラインは、利用可能な限られたエビデンスをもとに、臨床上の疑問（クリニカルクエスション:CQ）に対する現実的かつ妥当な推奨を示すことを目的としている。

方法

環状 20 番染色体症候群は、2020 年時点で、世界からの報告数が 200 例未満の希少疾患である。そのため、各クリニカルクエスション (CQ) に対して直接的に回答する質の高い研究（ランダム化比較試験やシステマティックレビュー）が乏しい現状がある。このような背景から、本ガイドラインでは、まず「環状 20 番染色体症候群」に関する包括的な文献収集を行い、その中から各 CQ に関連する情報を抽出する手法を採用した。これは、個別の CQ に絞った検索式では、文献が極端に限定され、実質的な推奨作成が困難であるためである。このようなアプローチは、希少疾患におけるガイドライン作成上の課題への対応として、Orphanet が「標準的なエビデンスの不足が予想される」と明記している背景とも整合する(1)。また、GRADE アプローチで、観察研究や症例報告などから得られる限られた情報であっても、重要な臨床的知見に基づいて推奨を行うことが可能とされており(2)、本ガイドラインの方法は、こうした枠組みに則っている。

本ガイドラインの文献検索は、PubMed を用いて以下の検索式

“ring chromosome 20 syndrome” OR “R(20) Syndrome” OR “Ring 20 Syndrome”
OR “Ring Chromosome 20” OR “Ring Chromosome 20 Epilepsy Syndrome”

により実施した(2025 年 9 月 22 日)。初期検索にて 117 件が抽出され、言語を英語または日本語に限定した結果、107 件に絞られた。さらに重複文献を除外し、105 件をタイトルおよび抄録レベルでスクリーニングした。その結果、11 件は対象疾患以外の内容であったこと、

3件は研究内容が本ガイドラインの目的に適さないことから除外し、合計14件を除外した。残る91件を入手し、全文を精査した。加えて、これら文献の引用文献リストからPubMedに登録されていない16件の文献を追加で収集し、最終的に107件の文献を対象とした (supplemental data 1)。これらの文献選択過程はPRISMAの推奨する報告基準に準拠しており、詳細はフローチャートに示す (図1)。

1. Kremp O, Dosquet P, Rath A. Professional clinical guidelines for rare diseases: methodology. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(Suppl 2):A12.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):383-94.

CQ1：環状 20 番染色体症候群の診断の具体的手順はどうすべきか？

A1：臨床情報、発作型、脳波所見から本疾患を疑い、染色体検査で確定する。染色体検査では、低頻度のモザイクの症例を見逃さないために、必要に応じて 100 以上の細胞を調べるべきである。マイクロアレイ染色体検査や全ゲノムシーケンスでは、発見できない可能性がある。

解説

疫学・基本情報

男女比はおおよそ 4:6 と女性に多い(1, 2)。本疾患では環状 20 番染色体は 85%以上の症例でモザイク状態（<1～99%の細胞）として存在し、一部には非モザイク（100%の細胞）の症例も報告されている。非モザイク症例はモザイク症例に比べて発病年齢が早く、てんかんや知的障害の重症度が高い傾向がある(1)。モザイク症例でもモザイク率が高い場合、てんかん発病年齢が早く、IQ が低く、てんかんも重度であることが知られている(1, 2)。身体の状態異常はみられることもあるが、この症候群に特徴的なものはなく、特にモザイクの症例ではみられないことが多い(3)。

発作型・臨床経過

てんかん発病年齢は平均 7 歳で、出生直後から 24 歳までの発症例が報告されているが、95% は 15 歳以下で発症する(1)。てんかん発病前に発達の遅れが指摘されるのは最大 15%であり、多くの児は発達に問題がない状態でてんかんを発病する(2, 4)。病勢の悪化に伴いてんかん性脳症の病像を呈し、知的発達の停滞や知的退行を示すことがある。また、発作に関連または非関連に衝動性の亢進や問題行動、幻覚・妄想を含む精神症状を伴う場合がある。知的障害は約半数に見られる(2, 4)。

発作型は非けいれん性てんかん重積状態（NCSE）、前頭葉由来の症候を呈する発作（運動亢進発作、強直発作、ミオクローヌス）、複雑性幻視や恐怖を伴う焦点意識保持発作、焦点意識減損発作、睡眠中の軽微な発作、両側強直間代発作（Bilateral tonic-clonic seizure; BTCS）などである(2, 5-7)。

診断のポイント

本症候群における NCSE は、別の病因による NCSE と比較して、持続時間が 10-50 分と比較的に短い、しばしば日単位の高頻度でみられる点が特徴的である(5)。NCSE 中の症状は動作緩慢、発語減少、不注意、不機嫌など多様であり、強直発作やミオクローヌスが挿間されることもある。若年小児例では初期に NCSE がなく、前述の焦点意識保持発作、焦点意識減損発作、BTCS などが主たる発作型となり(4) (6)、その場合に診断が遅れることがある。このため原因不明の前頭葉てんかんや Lennox-Gastaut 症候群と診断され、本症候群であること

が見逃されることがある。

Gago-Veiga AB らは、本症候群 6 例と対照 30 例での後ろ向き研究で、①難治性の前頭葉発作、②再発性 NCSE、③特徴的な脳波所見の 3 徴候をすべて有する場合、感度 100%、特異度 63% で環状 20 番染色体症候群であったと報告した。同様の 3 徴候は 111 例の文献レビューでは 82% に認められた (7)。長期経過を追った研究では、47 例中全例で NCSE の出現が報告されている (2)。

診断検査の留意点

環状 20 番染色体症候群を疑う際は、G-band 法などの核型検査を実施し、必要に応じて 100 細胞以上を検査することが重要である。通常は末梢血リンパ球を用いるが、皮膚線維芽細胞や骨髄などの検体でもモザイクが検出されている (1)。モザイク率は検体によって異なることがあるが、概ね同程度と報告されている。脳組織のモザイク率については報告がない。患者の約 5 分の 1 では、環状形成に加えてサブテロメアの微小欠失が認められ、マイクロアレイ染色体検査 (CMA) や全ゲノムシーケンス (WGS) のような次世代シーケンシングによって検出可能である。残る患者群ではこの環状構造は接合後 (post-zygotic) に発生し、モザイク状態を示す。そのため、モザイク例では CMA や WGS などの遺伝子・ゲノム検査では変異が検出されないことが多い (3)。

- 1 Peron A, Catusi I, Recalcati MP, *et al.* Ring Chromosome 20 Syndrome: Genetics, Clinical Characteristics, and Overlapping Phenotypes. *Front Neurol.* 2020;11.
- 2 Tokumoto K, Nishida T, Ikeda H, *et al.* Long-term seizure and psychosocial outcomes of patients with ring chromosome 20 syndrome: A cohort study of 47 cases. *Epilepsia.* 2025;66:2444-53. doi: 10.1111/epi.18370
3. Woodson S, James WD, Roth R, Barbieri JS, Ershadi S, Cheng D, *et al.* Mosaic Ring 20 Syndrome: A Meta-Analysis. *Neurol Genet.* 2025 Aug 1;11(4).
- 4 Vignoli A, Bisulli F, Darra F, *et al.* Epilepsy in ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsy Res.* 2016;128:83-93. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.10.004
- 5 Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K, Kubota H, Tanaka M, Yagi K, *et al.* Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome. *Brain.* 1997 Jun;120 (Pt 6):939-53.
- 6 Ville D, Kaminska A, Bahi-Buisson N, Biraben A, Plouin P, Telvi L, *et al.* Early pattern of epilepsy in the ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsia.* 2006 Mar;47(3):543-9.
- 7 Gago-Veiga AB, Toledano R, García-Morales I, *et al.* Specificity of electroclinical features in the diagnosis of ring chromosome 20. *Epilepsy*

and Behavior. 2018;80:215-20. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.12.001

- 8 Augustijn PB, Parra J, Wouters CH, *et al*. Ring chromosome 20 epilepsy syndrome in children: electroclinical features. *Neurology*. 2001;57:1108-11. doi: 10.1212/wnl.57.6.1108

CQ2: 環状 20 番染色体症候群と鑑別されるべき疾患はなにか?

A2: 前頭葉てんかん、Lennox-Gastaut 症候群 (LGS)、睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症/てんかん性脳症 (developmental epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep /epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep; DEE/EE-SWAS)、自己免疫性脳炎 (N-methyl-D-aspartic acid 受容体脳炎など) との鑑別が必要になる場合がある。

解説

発作型からは、前頭葉てんかん、LGS (1, 2) が鑑別に挙がる可能性がある。

脳波で、睡眠中にも棘徐波が高頻度に見られる特徴からは DEE/EE-SWAS が鑑別に挙がる (1-3)。退行の有無、覚醒時を含めた脳波や発作型、持続性棘徐波の時の臨床症状が鑑別の上で参考になる。SWAS の脳波の定義にも議論があるが、持続性棘徐波は、ring20 では徐波成分が主体で、棘波成分を伴わない時間帯も多い。

発作が頻回であったり、てんかん重積状態や精神症状を呈したりすることからは自己免疫性脳炎が疑われることがある (4)。

いずれの場合にも、環状 20 番染色体症候群の診断の第一歩として、長時間ビデオ脳波モニタリングが重要である (2, 4)。

最終的には、100 細胞以上を考慮に入れた、十分な感度をもつ染色体検査により、環状 20 番染色体の有無は結論が得られる。

1. Daber RD, Conlin LK, Leonard LD, Canevini MP, Vignoli A, Hosain S, et al. Ring chromosome 20. Eur J Med Genet. 2012 May;55(5):381-7.
2. Gago-Veiga AB, Toledano R, García-Morales I, Pérez-Jiménez MA, Bernar J, Gil-Nagel A. Specificity of electroclinical features in the diagnosis of ring chromosome 20. Epilepsy and Behavior. 2018 Mar 1;80:215-20.
3. Locharernkul C, Ebner A, Promchainant C. Ring chromosome 20 with nonconvulsive status epilepticus: electroclinical correlation of a rare epileptic syndrome. Clin EEG Neurosci. 2005 Jul;36(3):151-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16128150>
4. Peron A, Catusi I, Recalcati MP, Calzari L, Larizza L, Vignoli A, et al. Ring Chromosome 20 Syndrome: Genetics, Clinical Characteristics, and Overlapping Phenotypes. Vol. 11, Frontiers in Neurology. Frontiers Media S.A.; 2020.

CQ3:環状 20 番染色体症候群における脳波検査の意義はなにか?

A3: 脳波検査は環状 20 番染色体症候群で特徴的な、非けいれん性てんかん重積状態の診断に有用である。また環状 20 番染色体症候群に特徴的な発作時、発作間欠期の脳波異常の有無も染色体検査実施の判断に重要である。

【解説】

非けいれん性てんかん重積状態 (Non-convulsive status epilepticus; NCSE) は、その診断に脳波検査が重要である。短時間の脳波検査では、発作が捕捉できない場合や、脳波異常が検出されない場合もあるので、長時間ビデオ脳波モニタリングが有効である。

環状 20 番染色体症候群では、脳波異常の頻度が高く、この疾患に特徴的な脳波所見も報告されているが、主に新生児から 2 歳未満で、少数ながら正常所見であったという報告もある (1)。NCSE も新生児期から乳児期、あるいは発病初期には認めないことがある (2)。

井上らは、環状 20 番染色体症候群の 6 例と環状 20 番染色体症候群ではないが NCSE を有する 4 例を比較し、前者では NCSE の持続時間が 10-50 分と後者よりも短く、発作頻度は日単位から週単位で、後者よりも多いことを報告した (3)。また発作時脳波の特徴として、時折棘波を伴う高振幅の徐波が長時間持続し、時に片側、通常は前頭部に局在することもあったが、容易に両側化した。周波数はしばしば変化し、棘徐波複合が脳波の主な特徴となることはなかった。

Canevini らは、臨床症状を伴わない次の脳波所見を特徴として報告した (4)。5Hz にピークを持つ θ 波の群発または長い連続で、鋭い輪郭を持ち、背景の活動とさまざまに関連する。これは両側の側頭部に生じることあれば、一侧の側頭部から対側の側頭部に移動したり、傍矢状領域に広がることもあった。

小林らは、発作時の徐波および鋭波が特徴的であると報告した (1)。徐波はしばしば高振幅で、棘波成分はあることもないこともあり、前頭部または前頭極部に優位であった。数秒ごとに周波数が変動することがあった。長時間持続し、容易に広汎化した。鋭波は、5-6Hz の不規則、広汎性、断続的で、中心頭頂領域優位に出現することがあった。

Ville らは、新生児期から小児早期は徐波の前頭部優位性が明らかではなく、発作時脳波が側頭後頭部優位の θ 波であった症例を報告した (2)。また、新生児から幼児では、発作が 2-3 分未満と短く、運動性の発作が多く、新生児期や乳児期には、NCSE はみられにくかった。4 歳から 5 歳頃には、前頭部で 1-2Hz の δ 波と棘徐波が優位となるとした。

強直発作や、両側強直間代発作の際には、脳波の平坦化や低振幅速律動を伴い、徐々に進展するパターンが見られる。睡眠中の軽微な発作では高振幅速律動が報告されている (5)。また焦点起始もあれば、一見、両側広汎性の起始のこともある。

上記をまとめると、発作時徐波の周波数は、 δ 帯域から θ 帯域まで見られるが、 θ 帯域の活動が特徴的であるとされる。棘波成分も見られるが、概して、徐波成分が優位である。異常所見は領野性・焦点性の分布となることも、両側広汎性・全般性の分布となることもある。

領野性の場合は、前頭部や側頭部優位のことが多い。徐波や棘徐波が、群発もしくは連続し、長時間持続する傾向がある。周波数や、局在が変化する。このため、ある短時間の脳波所見のみでは判断できない。

また実際は、特に NCSE の際に、発作間欠期から発作時へと徐々に移行する（またはその逆）場合が多く、発作時と発作間欠期を明瞭に線引きできない場合がある。持続性徐波や棘徐波があつて発作時脳波パターンに見えても、臨床症状の明らかでない、無症候性発射 subclinical discharge のこともある。

1. Kobayashi K, Inagaki M, Sasaki M, Sugai K, Ohta S, Hashimoto T. Characteristic EEG findings in ring 20 syndrome as a diagnostic clue. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Oct;107(4):258-62.
2. Ville D, Kaminska A, Bahi-Buisson N, Biraben A, Plouin P, Telvi L, et al. Early pattern of epilepsy in the ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsia.* 2006 Mar;47(3):543-9.
3. Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K, Kubota H, Tanaka M, Yagi K, et al. Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome. *Brain.* 1997 Jun;120 (Pt 6):939-53.
4. Canevini MP, Sgro V, Zuffardi O, Canger R, Carrozzo R, Rossi E, et al. Chromosome 20 ring: A chromosomal disorder associated with a particular electroclinical pattern. *Epilepsia.* 1998 Sep;39(9):942-51.
5. Augustijn PB, Parra J, Wouters CH, Joosten P, Lindhout D, van Emde Boas W. Ring chromosome 20 epilepsy syndrome in children: electroclinical features. *Neurology.* 2001 Sep 25;57(6):1108-11.

CQ4:環状 20 番染色体症候群のてんかん発作での選択薬はなにか？

A4: ラモトリギンが第一選択で、バルプロ酸が第二選択薬である。ラモトリギンとバルプロ酸の併用療法も推奨される。第三選択薬以降は、ナトリウムチャネル阻害の作用機序を持つ薬剤が、その他の作用機序の薬剤よりも有効な可能性があるが、ラモトリギンと併用する際には、副作用の増強に留意が必要である。

解説

徳本らは環状 20 番染色体症候群の 47 例において有効であった薬剤を報告している(1)。最も有効率（発作頻度の 50%以上減少、発作持続時間の 50%以上の減少などで定義される、有効な患者の割合）の高かった薬剤はラモトリギン(有効率 69%)で、次いでバルプロ酸だった(43%)。その他の薬剤は、ナトリウムチャネル阻害作用を持つ薬剤の有効率が比較的高かった。ゾニサミド、レベチラセタム、トピラマート、ペランパネル、ガバペンチンといったその他の作用機序を持つ薬剤の有効率は低かった。

環状 20 番染色体症候群における、薬剤の有効性に関する報告は、少数の症例報告が中心である。具体的な薬剤について有効性の言及のある論文（症例報告または症例集）は 40 論文あり、そのうちバルプロ酸が 15 論文(2-16)、ラモトリギンが 9 論文(6, 7, 9-11, 13-16)、フェニトインが 6 論文(8, 17-21)、フェノバルが 5 論文(17-20, 22)、ラコサミドが 4 論文(14, 21, 23, 24)、オクスカルバゼピン (5, 8, 25)、ゾニサミド(26-28)が 3 論文、カルバマゼピン(18, 19)、クロバザム(12, 29)、クロナゼパム(7, 30)、エトスクシミド(16, 31)、ミダゾラム(32, 33)、ステロイド(21, 34)が 2 論文、ジアゼパム(35)、エゾガビン(35)、フェルバメート(36)、ガバペンチン(37)、免疫グロブリン(21)、レベチラセタム(38)、リドカイン(26)、リチウム(39)、ペランパネル(21)、スルチアム(20)、チオペンタール(40)、トピラマート(30)が 1 論文であった。ただし、これらの症例報告で有用とされた薬剤が、別の症例報告では無効とされたこともある。有効性の定義が定まっていない、観察期間が短い、多剤併用で使用されるなど、報告バイアスやデータの信頼性に限界があった。

1. Tokumoto K, Nishida T, Ikeda H, Ikeda H, Kawaguchi N, Mizutani S, et al. Long-term seizure and psychosocial outcomes of patients with ring chromosome 20 syndrome: A cohort study of 47 cases. *Epilepsia*. 2025 Jul;66(7):2444-53.
2. Thomsen SG, Petersen MB, Andersen EA, ostergaard GZ, Lindenberg S. A case of the ring 20 syndrome. *Ann Genet*. 1989;32(2):111-3.
3. Brandt CA, Kierkegaard O, Hindkjaer J, Jensen PK, Pedersen S, Therkelsen AJ. Ring chromosome 20 with loss of telomeric sequences detected by multicolour PRINS. *Clin Genet*. 1993 Jul;44(1):26-31.
4. Lancman ME, Penry JK, Asconape JJ, Brotherton TA. Number 20 ring chromosome:

- a case with complete seizure control. *J Child Neurol.* 1993 Apr;8(2):186-7.
5. Holopainen I, Penttinen M, Lakkala T, Aärimaa T. Ring chromosome 20 mosaicism in a girl with complex partial seizures. *Dev Med Child Neurol.* 1994 Jan;36(1):70-3.
 6. Canevini MP, Sgro V, Zuffardi O, Canger R, Carrozzo R, Rossi E, et al. Chromosome 20 ring: A chromosomal disorder associated with a particular electroclinical pattern. *Epilepsia.* 1998 Sep;39(9):942-51.
 7. Hirose G. [Ring (20) chromosome epileptic syndrome]. *Brain Nerve.* 2015 May;67(5):585-97.
 8. Ville D, Kaminska A, Bahi-Buisson N, Biraben A, Plouin P, Telvi L, et al. Early pattern of epilepsy in the ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsia.* 2006 Mar;47(3):543-9
 9. Herrgård E, Mononen T, Mervaala E, Kuusela L, Äikiä M, Stenbäck U, et al. More severe epilepsy and cognitive impairment in the offspring of a mother with mosaicism for the ring 20 chromosome. *Epilepsy Res.* 2007 Jan;73(1):122-8.
 10. Vignoli A, Canevini MP, Darra F, La Selva L, Fiorini E, Piazzini A, et al. Ring chromosome 20 syndrome: A link between epilepsy onset and neuropsychological impairment in three children. *Epilepsia.* 2009 Nov;50(11):2420-7.
 11. Gahr M, Kerling F, Ludolph A, Plener P. Cognitive impairment and abnormal behaviour related to ring chromosome 20 aberration. *J Autism Dev Disord.* 2012 Jun;42(6):1146-8.
 12. Radhakrishnan A, Menon RN, Hariharan S, Radhakrishnan K. The evolving electroclinical syndrome of “epilepsy with ring chromosome 20.” *Seizure.* 2012 Mar;21(2):92-7.
 13. Vignoli A, Bisulli F, Darra F, Mastrangelo M, Barba C, Giordano L, et al. Epilepsy in ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsy Res.* 2016 Dec 1;128:83-93.
 14. Tayama T, Mori T, Goji A, Toda Y, Kagami S. Improvement of epilepsy with lacosamide in a patient with ring chromosome 20 syndrome. *Brain Dev.* 2020 Jun 1;42(6):473-6.
 15. Balabhadra A, Parekh M, Patil A, Jayalakshmi S. A Case of Drug-resistant Epilepsy Associated with Ring Chromosome 20. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021 Sep 1;24(5):805-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35002161>
 16. Borkovic M, Cuturilo G, Cerovac N. Ring chromosome 20: a further contribution

- to the delineation of epileptic phenotype. *Vojnosanit Pregl.* 2022;79(2):196-200.
17. Kobayashi K, Inagaki M, Sasaki M, Sugai K, Ohta S, Hashimoto T. Characteristic EEG findings in ring 20 syndrome as a diagnostic clue. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Oct;107(4):258-62.
 18. Locharernkul C, Ebner A, Promchainant C. Ring chromosome 20 with nonconvulsive status epilepticus: electroclinical correlation of a rare epileptic syndrome. *Clin EEG Neurosci.* 2005 Jul;36(3):151-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16128150>
 19. Nishiwaki T, Hirano M, Kumazawa M, Ueno S. Mosaicism and phenotype in ring chromosome 20 syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2005 Mar;111(3):205-8.
 20. Elens I, Vanrykel K, De Waele L, Jansen K, Segeren M, Van Paesschen W, et al. Ring chromosome 20 syndrome: Electroclinical description of six patients and review of the literature. *Epilepsy and Behavior.* 2012 Apr;23(4):409-14.
 21. Ling J, Yeung WL, Hon KL, Lo IFM, Luk HM, Fung CW, et al. Successful Treatment of Drug-Resistant Seizures Secondary to Ring 20 Mosaicism with Perampanel as an Add-On Antiepileptic Drug. *Case Rep Pediatr.* 2022 May 26;2022:1-6.
 22. Back E, Voiculescu I, Brünger M, Wolff G. Familial ring (20) chromosomal mosaicism. *Hum Genet.* 1989 Sep;83(2):148-54.
 23. Onder H, Tezer FI. Significant Improvements of EEG and Clinical Findings with Oral Lacosamide in a Patient with Ring Chromosome 20. *Clin EEG Neurosci.* 2016 Oct 1;47(4):330-2.
 24. Yamagishi H, Goto M, Osaka H, Kuwajima M, Muramatsu K, Yamagata T. Praxis-induced reflex seizures in two Japanese cases with ring chromosome 20 syndrome. *Epileptic Disorders.* 2020 Apr 1;22(2):214-8.
 25. Unterberger I, Dobesberger J, Schober H, Krabichler B, Lamina C, Schatz U, et al. A further case of familial ring chromosome 20 mosaicism - molecular characterization of the ring and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2019 Nov 1;62(11).
 26. Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K, Kubota H, Tanaka M, Yagi K, et al. Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome. *Brain.* 1997 Jun;120 (Pt 6):939-53.
 27. Shelton A, Tromans SJ, Bhaumik S, Kiani R. Psychosis and epilepsy in ring chromosome 20 syndrome. *Adv Ment Health Intellect Disabil.* 2017;11(1):8-16.
 28. Parravicini S, Pasca L, Zanaboni MP, Varesio C, Rognone E, Totaro M, et al. Electroclinical Improvement in a Patient with Ring Chromosome 20 Syndrome

- Treated with Zonisamide: A Case Report. *J Pediatr Genet.* 2023 Sep;12(3):219-23.
29. Patil AA, Vinayan KP, Roy AG. Epilepsy in Ring Chromosome 20 Syndrome Might Have Variable Clinical Features. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020 Sep 1;23(5):718-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33623285>
 30. Dimova P, Boneva I, Todorova A, Minotti L, Kahane P. Gelastic seizures in ring chromosome 20 syndrome: A case report with video illustration. *Epileptic Disord.* 2012 Jun;14(2):181-6.
 31. Parravicini S, Pasca L, Zanaboni MP, Varesio C, Rognone E, Totaro M, et al. Electroclinical Improvement in a Patient with Ring Chromosome 20 Syndrome Treated with Zonisamide: A Case Report. *J Pediatr Genet.* 2023 Sep 1;12(03):219-23.
 32. Nobutoki T, Sugai K, Fukumizu M, Hanaoka S, Sasaki M. [Continuous midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus in children]. *No To Hattatsu.* 2005 Sep;37(5):369-73.
 33. Wechapinan T, Sri-Udomkajorn S, Suwannachote S. Rare epileptic syndrome of ring chromosome 20 with epileptic encephalopathy: a case report. *J Med Assoc Thai.* 2014 Jun;97 Suppl 6:S239-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391199>
 34. Kishore VK, Viswanathan LG, Asranna A, Kenchiah R, Chowdary M R, Sinha S. Intravenous methylprednisolone is a potential add on therapy for Ring chromosome 20 syndrome. *Seizure.* 2022 Mar 1;96:118-20.
 35. Walleigh DJ, Legido A, Valencia I. Ring chromosome 20: A pediatric potassium channelopathy responsive to treatment with Ezogabine. *Pediatr Neurol.* 2013 Nov;49(5):368-9.
 36. García-Cruz D, Isabel Vásquez A, Perez-Rulfo D, Omayra Dávalos N, Manuel Peñaloza J, Elías García-Ortiz J, et al. Ring-20-syndrome and loss of telomeric regions. *Ann Genet.* 2000;43(3-4):113-6.
 37. Tanaka A, Ohtake M, Yoshimi T, Suzuki T, Abe I, Iwasaki H, et al. [A case of epilepsy with ring chromosome 20 syndrome]. *Rinsho Byori.* 2012 Sep;60(9):847-52.
 38. Macleod S, Mallik A, Tolmie JL, Stephenson JBP, O' Regan ME, Zuberi SM. Electro-clinical phenotypes of chromosome disorders associated with epilepsy in the absence of dysmorphism. *Brain Dev.* 2005 Mar;27(2):118-24.
 39. Inal A, Chaumette B, Soleimani M, Guerrot AM, Goldenberg A, Lebas A, et al. Lithium improved behavioral and epileptic symptoms in an adolescent with

ring chromosome 20 and bipolar disorder not otherwise specified. Clin Case Rep. 2018 Nov 1;6(11):2234-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30455928>

40. Hirano Y, Oguni H, Nagata S. Refractory and severe status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. Brain Dev. 2016 Sep 1;38(8):746-9.

CQ5: 環状 20 番染色体症候群の発作に対しててんかん外科手術は有効か?

A5: 環状 20 番染色体症候群の発作は、分類上は焦点発作との見方が優勢であるが、根治的手術で改善した症例は報告されていない。脳梁離断術や迷走神経刺激療法 (Vagus Nerve Stimulation; VNS) といった緩和的手術は有効例と無効例の両方が報告されている。

解説

徳本らは、3 例で焦点切除術が実施され、有効例はなかったと報告している (1)。

脳梁離断術は、これまで 4 例で実施された報告があり (1-4)、有効例は 1 例のみである。

VNS については、Lajoie らが 14 例の患者の家族にアンケートを実施し、5 例 (36%) で発作が減少したという (5)。その他には、これまで 13 論文、16 症例の報告があり (1, 3-4, 6-15)、その効果は有効 7 例、無効 9 例であり、有効率は 44% (7/16) である。VNS の有効性の定義は、発作頻度の 50% 以上の減少の場合とした。しかし、ほとんどの論文では、有効性の定義が明記されておらず、また定量的な判断も困難であり、定性的な表現に基づき、有効か否かを判断せざるを得なかった。

脳深部刺激療法 (Deep Brain Stimulation; DBS) と応答性神経刺激療法 (Responsive Neurostimulation; RNS : 国内未承認) についての報告はない。

1. Tokumoto K, Nishida T, Ikeda H, Ikeda H, Kawaguchi N, Mizutani S, et al. Long-term seizure and psychosocial outcomes of patients with ring chromosome 20 syndrome: A cohort study of 47 cases. *Epilepsia*. 2025 Jul;66(7):2444-53.
2. García-Cruz D, Isabel Vásquez A, Perez-Rulfo D, Omayra Dávalos N, Manuel Peñaloza J, Elías García-Ortiz J, et al. Ring-20-syndrome and loss of telomeric regions. *Ann Genet*. 2000;43(3-4):113-6.
3. Alpman A, Serdaroglu G, Cogulu O, Tekgul H, Gokben S, Ozkinay F. Ring chromosome 20 syndrome with intractable epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005 May 13;47(5):343-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892377>
4. Zou YS, Van Dyke DL, Thorland EC, Chhabra HS, Michels V V, Keefe JG, et al. Mosaic ring 20 with no detectable deletion by FISH analysis: Characteristic seizure disorder and literature review. *Am J Med Genet A*. 2006 Aug 1;140(15):1696-706.
5. Lajoie A, Dufresne D, Hrazdil C, Riou É, Myers KA. Response to vagus nerve stimulation in people with ring chromosome 20. *Seizure*. 2025 Nov 1;132:13-9.
6. Chawla J, Sucholeiki R, Jones C, Silver K. Intractable epilepsy with ring

- chromosome 20 syndrome treated with vagal nerve stimulation: case report and review of the literature. *J Child Neurol*. 2002 Oct;17(10):778-80.
7. Macleod S, Mallik A, Tolmie JL, Stephenson JBP, O' Regan ME, Zuberi SM. Electro-clinical phenotypes of chromosome disorders associated with epilepsy in the absence of dysmorphism. *Brain Dev*. 2005 Mar;27(2):118-24.
 8. Parr JR, Pang K, Mollett A, Zaiwalla Z, Selway R, McCormick D, et al. Epilepsy responds to vagus nerve stimulation in ring chromosome 20 syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Jan;48(1):80; author reply 80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359603>
 9. Hajtovic S, LoPresti MA, Zhang L, Katlowitz KA, Kizek DJ, Lam S. The role of vagus nerve stimulation in genetic etiologies of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr*. 2022 Jun 1;29(6):667-80.
 10. Alsubhi S, Berrahmoune S, Dudley RWR, Dufresne D, Simard Tremblay E, Srour M, et al. Utility of genetic testing in the pre-surgical evaluation of children with drug-resistant epilepsy. *J Neurol*. 2024 May 1;271(5):2503-8.
 11. Borkovic M, Cuturilo G, Cerovac N. Ring chromosome 20: a further contribution to the delineation of epileptic phenotype. *Vojnosanit Pregl*. 2022;79(2):196-200.
 12. Herrgård E, Mononen T, Mervaala E, Kuusela L, Äikiä M, Stenbäck U, et al. More severe epilepsy and cognitive impairment in the offspring of a mother with mosaicism for the ring 20 chromosome. *Epilepsy Res*. 2007 Jan;73(1):122-8.
 13. Cappanera S, Passamonti C, Zamponi N. New association between ring chromosome 20 syndrome and hypomelanosis of ito. *Pediatr Neurol*. 2011 Nov;45(5):341-3.
 14. Watson A, Watson D, Taylor C. Life with r(20)-Ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsia*. 2014 Jul 16;56(3):356-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041315>
 15. Vignoli A, Bisulli F, Darra F, Mastrangelo M, Barba C, Giordano L, et al. Epilepsy in ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsy Res*. 2016 Dec 1;128:83-93.

CQ6: 環状 20 番染色体症候群の発作に対して食事療法は有効か?

A6: 食事療法は、有効例と無効例の両方が報告されている。

解説

Gordon らは、ケトン食療法を実施した環状 20 番染色体症候群の患者 20 人にアンケートを実施し、患者の 30%で発作がかなり改善し (significant improvement)、軽度の改善は 15%、不変は 40%、悪化は 15%であったと報告している (1)。

徳本らは、ケトン食療法を 3 例、修正アトキンズ食療法を 1 例で実施し、有効例はなかったと報告している (2)。

上記 2 論文のほかには、ケトン食療法の有効性を報告している論文は 2 論文 (3, 4)、無効を報告している論文は 7 論文あった (3-9)。これらの症例を合計すると、15 例中有効例は 3 例で、有効率は 20%であった。また修正アトキンズ食療法の有効性を報告した論文はなく、無効との報告は 1 論文 (4) であった。これは、修正アトキンズ食療法が 3 例で実施され、2 例が無効、1 例は発作悪化と報告している。

1. Gordon D, Watson A, Desurkar A, Cowley L, Hiemstra TF. Assessing the role of ketogenic dietary therapy in ring chromosome 20 syndrome: A patient-led approach. *Epilepsia Open*. 2020 Jun 1;5(2):295-300.
2. Tokumoto K, Nishida T, Ikeda H, Ikeda H, Kawaguchi N, Mizutani S, et al. Long-term seizure and psychosocial outcomes of patients with ring chromosome 20 syndrome: A cohort study of 47 cases. *Epilepsia*. 2025 Jul;66(7):2444-53.
3. Borkovic M, Cuturilo G, Cerovac N. Ring chromosome 20: a further contribution to the delineation of epileptic phenotype. *Vojnosanit Pregl*. 2022;79(2):196-200.
4. Lajoie A, Dufresne D, Hrazdil C, Riou É, Myers KA. Response to vagus nerve stimulation in people with ring chromosome 20. *Seizure*. 2025 Nov 1;132:13-9.
5. Chawla J, Sucholeiki R, Jones C, Silver K. Intractable epilepsy with ring chromosome 20 syndrome treated with vagal nerve stimulation: case report and review of the literature. *J Child Neurol*. 2002 Oct;17(10):778-80.
6. Walleigh DJ, Legido A, Valencia I. Ring chromosome 20: A pediatric potassium channelopathy responsive to treatment with Ezogabine. *Pediatr Neurol*. 2013 Nov;49(5):368-9.
7. Hirano Y, Oguni H, Nagata S. Refractory and severe status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. *Brain Dev*. 2016 Sep 1;38(8):746-9.

8. Shelton A, Tromans SJ, Bhaumik S, Kiani R. Psychosis and epilepsy in ring chromosome 20 syndrome. *Adv Ment Health Intellect Disabil.* 2017;11(1):8-16.
9. Watson A, Watson D, Taylor C. Life with r(20)-Ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsia.* 2014 Jul 16;56(3):356-8.

2026年1月27日 日本脳神経外科学会 承認

2026年3月19日 日本小児神経学会 承認

2026年4月20日 日本てんかん学会 承認