

200926108A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# 小児交互性片麻痺の疫学と病因 および治療法開発の研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐々木 征行

平成22(2010)年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
小児交互性片麻痺の疫学と病因および治療法開発の研究 .....	1
佐々木 征行	
(資料) 小児交互性片麻痺のアンケート調査用紙	
II. 分担研究報告	
1. 小児交互性片麻痺におけるてんかんの特徴と予後の検討 .....	7
斎藤 義朗, 乾 健彦, 佐々木征行	
2. AHC患者の皮内微小血管の微細構造に関する研究 .....	10
佐々木 征行, 松藤 博紀, 有馬 邦正	
3. 小児交互性片麻痺における血中神経ペプチドと炎症性物質の検討 .....	12
乾 健彦, 斎藤 義朗, 佐久間 啓, 佐々木征行, 畠山英之	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	15

# I. 総括研究報告

## 小児交互性片麻痺の疫学と病因および治療法開発の研究

研究代表者 佐々木 征行 国立精神・神経センター病院小児神経科部長

### 研究要旨

小児交互性片麻痺（AHC）は、非常に稀な原因不明の難治性疾患である。乳児期から幼児期前半に発症し、精神運動発達遅滞を伴う。有効な治療法も確立されていない。

#### （１）患者数調査。

本症は、発症頻度が非常に低いために国内の主要各病院にアンケートを配る方法では、効率が良くないことが予想された。そこで患者会（小児交互性片麻痺家族の会：AHCの会）の協力を得て患者調査を行った。AHCの会には24家族が加入していた。これで10年前の調査とほぼ同数が把握できた。残りの患者についての把握は、さらに一層困難であることが予測された。効率よく患者情報を収集するために、主にAHC患者を診療している小児神経学会評議員を対象にアンケート調査を行った。この調査によりさらに14例の患者が集まった。計38例の臨床情報が集積された。3歳より40歳までで、各年齢は0～2名であった。平均すると年間1名の発症であった。漏れがあるとしてもせいぜい年間数名程度の発症と推定された。

（２）分担研究。 1）てんかん発作と発達予後に関する調査、2）微小血管異常の有無について皮膚組織の電子顕微鏡による観察、3）血清中の神経ペプチドおよび炎症物質の測定、を行った。4）AHCの病因候補であるチャンネル遺伝子の検討も開始したところである。

病因研究を進めながら、今後は治療法開発の研究を行う予定である。

主任研究者：佐々木征行（国立精神・神経センター（NCNP）小児神経科）

分担研究者：斎藤義朗（NCNP 小児神経科）

研究協力者：廣瀬伸一、石井敦士（福岡大学小児科）

有馬邦正、（NCNP 精神科）

佐久間 啓、乾 健彦（NCNP 小児神経科）

白石秀明（北大小児科）

小篠史郎（熊本大学小児科）

田中 学（埼玉県立小児医療センター神経科）

愛波秀男（県立静岡こども病院神経科）

落合幸勝（都立北療育センター）

### A. 研究目的

小児交互性片麻痺（AHC）は、非常に稀な疾患である。その病因も確定していないし、治療法も確立されていない。

本研究では、以下を目指す。

- （１）我が国での患者発生状況を調査
- （２）病因・病態を解明
- （３）治療法開発

象にしたアンケート調査は行わなかった。（根拠：非常に特殊な疾患であり、小児神経専門医が診療していることが予想されたから）行ったのは、以下の①～③である。

- ①小児交互性片麻痺患者会（AHCの会）へのアンケート調査
- ②小児神経学会評議員（220名）への患者調査
- ③小児神経症例検討会（蔵王セミナー）メーリングリスト（小児神経医500名以上が参加）による患者調査

### B. 研究方法

#### （１）疫学的研究

非常に稀な疾患であるために、全国の一般病院を対

#### （２）病因・病態研究

AHCの病因は未確定である。現在のところ、多く

の仮説がある。

1) イオンチャンネル説、2) 片頭痛説、3) ミトコンドリア異常説、4) 血管内皮異常説、などが主である。

今回我々が検討したのは、以下の通りである。

- ①てんかん発作と発達予後との関連
- ②皮内微小動脈の微細構造研究（血管内皮異常説の検証）
- ③血中神経ペプチドと炎症性物質の検討（片頭痛との共通点の有無についての検討）
- ④イオンチャンネル遺伝子変異の検討（Na、Ca チャンネルなどの異常についての検討）

（倫理面への配慮）

臨床研究の倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理指針に則って研究する。

（2）の調査については①、②、③は国立精神・神経センターの倫理委員会で承認された。④については国立精神・神経センターおよび福岡大学の倫理委員会で承認された。

### C. 研究結果

#### （1）患者数調査

- ①小児交互性片麻痺患者会（AHC の会）へのアンケート調査で24名が確認された。
- ②小児神経学会評議員へのアンケート調査で10名が確認された。これには①の調査で得られた患者は含まれていない。
- ③小児神経症例検討会（蔵王セミナー）メーリングリストによる患者アンケート調査で新たに4名の患者が確認された。これにも①の調査で得られた患者は含まれていない。

以上より合計38名の患者が確認できた。3歳より40歳まで広く分布していた。同年齢は0～2名であった。年間の発症数は、これを大きく超えることはないだろうと推測される。

この結果から、AHC患者の新たな発症は、多く見積もっても年間数名程度であろうと考える。

#### （2）病因・病態解明研究

- ①小児交互性片麻痺におけるてんかんの特徴と予後の検討

小児交互性片麻痺(AHC)9例(4-40歳)の長期経過を振り返り、けいれん重積を反復している3例で、けいれんによる低酸素性脳障害では説明できない運動・知能の退行がみられた。既報にはないてんかん発作時脳波時記録を4例で確認することができ、局在性の不規則な徐波や棘波活動が特徴的であった。神経細胞の興奮/抑制機転が通常のとてんかんとは異なっている可

能性を示唆する。けいれん重積が全身性の弛緩性麻痺の固定の契機となる点も、AHCの本質が神経細胞の興奮/抑制機転の特異な異常にあることを示唆する。

片頭痛症例で高頻度に見られるてんかん波や、片頭痛におけるcortical spreading depressionの病態との異同を明らかにする必要もある。

#### ②皮内微小動脈の微細構造研究

保護者から承諾の得られた典型的AHC患者6例が参加した。検討した6例全例で、微小血管壁の電子顕微鏡による観察を行った。その結果、

- (1) 内皮細胞と平滑筋細胞に空胞なし。
- (2) 平滑筋細胞の接着に緩みは認めず。
- (3) アポトーシスした核（オスミウム好性沈着物：granular osmiophilic materials）も認めず。

以上から、明らかな異常を示す所見はまったく得られなかった。既報の研究報告結果を追認することはできなかった。

#### ③血中神経ペプチドと炎症性物質の検討

片頭痛において三叉神経終末から放出される神経ペプチドが血管壁で神経炎症をきたす機序が解明されつつある。

【方法】片頭痛と同様の病態の有無を検討するため、AHC 5例で血中の神経ペプチド(substance P)、炎症性物質(MMP-9)を測定した。

【結果】Substance P はいずれも正常範囲であったが、MMP-9の上昇がAHC 3例で認められた。

【考察】AHCにおいて片頭痛と同様の脳血液関門の障害が存在する可能性を示唆する。

#### ④イオンチャンネル遺伝子変異の検討

【方法】AHCで遺伝子変異の報告があるナトリウム・チャンネル(SCN1A遺伝子)とカルシウム・チャンネル(CACNA1B遺伝子)、およびこれ以外のイオンチャンネルも含めて遺伝子変異の有無について解析する。

【進捗状況】全国から、約10名の患者の参加があった。現在遺伝子解析中である。

### D. 考察

今回調査で確認されたAHC患者数は、38名であった。AHCは非常に稀な疾患であることが再確認された。

同年齢の患者が2名程度までであったことから、年間の発症数は、数名程度であると推定された。多く見積もっても5名/年を超えない程度と考える。

けいれんが早期からあると発達予後が悪い傾向があった。今後さらに症例を増やして、けいれんと発作予後に関して検討する必要がある。

AHCの病因解明のため、②血管内皮異常説、③片頭痛説、④イオンチャンネル説、などに関して検討を行った。今回は②については否定的な結果であった。③の片頭痛説については、片頭痛の時に認められやすいMMP-9が上昇している患者が多く（3/5）認められた。AHCにおいて片頭痛と同様の脳血液関門の障害が存在する可能性を示唆していた。

イオンチャンネルの異常の有無については、今後さらにより広範囲に詳細な研究が必要である。

#### E. 結論

AHCの有効な治療法を確立するために、さらに大規模にかつ詳細な研究が今後も必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Sasaki M, et al. Abnormal glucose metabolism in alternating hemiplegia of childhood. *Brain Dev* 2009;31:20-26.

・佐々木征行. 小児交互性片麻痺. 椎原弘章、五十嵐隆編. 小児科臨床ピクシス12「小児の頭痛」 中山書店 東京 2009年 pp114-115.

##### 2. 学会発表

・未

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

(資料) アンケート調査用紙

小児交互性片麻痺 (AHC) 患者調査票

記入者御氏名：( )、 記載日西暦 ( ) 年 ( ) 月 ( ) 日

(1) 性別 1. 男 2. 女 ( )

(2) 年齢 ( ) 歳

(3) 家族歴 1. 有 ( )

2. 無

3. 頭痛の家族歴あり ( )

(4) 妊娠分娩歴

1. 異常なし

2. 異常あり ( )

(5) 発達歴 追視 ( ) M、あやし笑い ( ) M、顎定 ( ) M、座位 ( ) M、  
つかまり立ち ( ) M、伝い歩き ( ) M、独歩 ( ) M、有意語 ( ) M、

(6) 症状と発症時期 (時期と症状を具体的に記載してください)

1. 眼球異常運動 (眼振 \_\_\_ M、Skew deviation \_\_\_ M、その他 \_\_\_)

2. けいれん (tonic fits \_\_\_ M、GTCS \_\_\_ M、focal seizures \_\_\_ M、その他 \_\_\_)

3. 片麻痺 ( )

4. 不随意運動 ( )

5. 自律神経症状 ( )

(7) 現在の症状 A. 普段の状況

1. 運動レベル 1) 走れる、2) 歩ける、3) 独り立ち、4) 伝い歩き、5) つかまり立ち、  
6) 座位まで、7) 寝たきり ( )

2. 知的レベル 1) 正常 (IQ80 以上程度)、2) 境界 (IQ70-80 程度)、3) 軽度遅滞 (50-69 程度)、  
4) 中等度遅滞 (35-49 程度)、5) 重度遅滞 (34 以下程度) ( )

3. 筋緊張 1) 正常、2) 低下、3) 亢進 ( ) その他 ( )

4. 不随意運動 ( )

(8) 現在の状況 B. 発作状況 (頻度やその程度をご記載ください)

1. 片麻痺発作 ( )

2. 強直けいれん ( )

3. ジストニー姿勢 ( )

4. 不随意運動 ( )

5. 眼球異常運動 ( )

6. 自律神経症状 ( )

(9) 検査所見 (検査時期と結果を具体的に記載ください)

1. 頭部 MRI 1) 未、2) 済 ( )

2. 脳波 麻痺発作時 1) 未、2) 済 ( )

間歇時 1) 未、2) 済 ( )

3. 脳血流 SPECT 1) 未、2) 済 ( \_\_\_\_\_ )  
4. 脳 FDG-PET 1) 未、2) 済 ( \_\_\_\_\_ )  
5. 髄液糖濃度 1) 未、2) 済 ( \_\_\_\_\_ )

(10) 治療

A. 塩酸フルナリジン

- 1) 未  
2) 使用中 (量・期間・効果の程度 : \_\_\_\_\_ )  
\_\_\_\_\_ )

現在の入手方法 : ( \_\_\_\_\_ )

- 3) 過去に使用した (量・期間・中断理由 : \_\_\_\_\_ )  
\_\_\_\_\_ )

B. 他の薬剤 (薬品名、量、効果、期間など)

- 1) 未  
2) 抗てんかん薬 ( \_\_\_\_\_ )  
\_\_\_\_\_ )  
\_\_\_\_\_ )  
3) その他 ( \_\_\_\_\_ )

(11) 経過での特記事項

1. けいれん重積 有 無、 2. 発達退行 有 無、  
(退行があった場合、ぜひ詳しくお願い申し上げます。その他、ご自由にご記載ください)

(12) AHC 家族会について

1. この患者さんの家族は、1) 会を知らない、2) 知っているけど入会していない、  
3) 入会している、4) 私は知りません ( \_\_\_\_\_ )  
2. 先生は、AHC の家族会 (AHC の会) をご存知ですか？  
1) 知らない、2) 知っている ( \_\_\_\_\_ )

(13) その他、ご要望事項などございましたら、ご自由にご記載ください。

ご協力どうもありがとうございました。



(参考) 小児交互性片麻痺の診断基準

---

(1) 発症が18か月以前

(2) 反復する片麻痺発作

左右いずれか一方から始まり、他側の片麻痺に移行するかまたは四肢麻痺となる。

(3) 下記症状が片麻痺発作に随伴するかまたは独立に発作性に出現

強直発作、ジストニー姿勢、ヒョレア・アテトーゼ様運動、異常眼球運動、自律神経症状（発汗、皮膚紅潮または蒼白、呼吸不全など）

(4) 経過初期より知能障害または神経学的異常の出現

(5) 下記疾患の除外

もやもや病、ミトコンドリア病、てんかん、複雑片頭痛、その他の代謝異常症（ホモシスチン尿症、ハルトナップ病、その他）

---

Kragäloh と Aicardi (1980)、Sakuragawa 補遺 (1985)

## II. 分担研究報告

## （１）小児交互性片麻痺におけるてんかんの特徴と予後の検討

斎藤 義朗<sup>1)</sup>，乾 健彦<sup>1)</sup>，佐々木征行<sup>1)</sup>

1) 国立精神・神経センター病院小児神経科

### 研究要旨

小児交互性片麻痺(AHC)9例(4-40歳)の長期経過を振り返ったところ、けいれん重積を反復していた3例で、けいれんによる低酸素性脳障害では説明できない運動・知能の退行がみられた。既報にはないてんかん発作時脳波時記録を4例で確認することができ、局在性の不規則な徐波や棘波活動が特徴的だった。神経細胞の興奮/抑制機転が通常のてんかんとは異なっている可能性を示唆する。けいれん重積が全身性の弛緩性麻痺の固定の契機となる点も、AHCの本質が神経細胞の興奮/抑制機転の特異な異常にあることを示唆する。片頭痛症例で高頻度に見られるてんかん波や、片頭痛における cortical spreading depression の病態との異同を明らかにする必要もある。

### A.研究目的

AHCは典型的には乳児期に異常眼球運動や頸部の向反を呈する発作で発症するが、この際脳波上はてんかん性放電を欠く。これに次いで生後6-24ヶ月頃に片麻痺/両側麻痺の発作が出現するが、これもてんかん性ではないとされる。一方で、幼児期以降に真のてんかん発作も出現する症例があり、特に当院の経験上、けいれん重積を反復する難治例もあることが判ってきた。この点はこれまでAHCで報じられていないため、AHCにおけるてんかんの特徴や神経学的予後との関係を明らかにし、本疾患の病態を考察する手がかりを得るために各症例の経過と脳波所見をまとめ直すことにした。

### B.研究方法

診療録を用いた後方視的検討を行った。

対象はAHC症例9例(4-40歳, M:F=6:3)、各例とも診断基準の(1)18ヶ月以前の発症、(2)反復する左右の麻痺発作、(3)ジストニー発作・眼球異常運動・自律神経症状、(4)両側同時に出現する

四肢麻痺発作、(5)睡眠時の麻痺症状消失と覚醒後の再燃、(6)発達遅滞・舞踏アテトーゼ運動・運動失調などの神経症状、の各項目を満たし、AHCと診断された。

### C.研究結果

#### 1. 乳児期の非てんかん性発作時所見

1-1. 麻痺発作出現以前の発作：生後0-6ヶ月時に出現、しばしば単眼性である眼球偏位、眼振、片側上下肢の筋緊張亢進、全身性の強直からなる数分間の発作であり、2例で記録された発作時脳波は正常または背景波の徐波化がみられた。

1-2. 片麻痺発作：しばしば上記の乳児期早期の発作に随伴する形で4-12ヶ月時に出現、数分から数日間の持続時間を有した。過呼吸/無呼吸や頭痛を伴う例もあり、1例では幼児期に人工呼吸を必要とする麻痺発作もみられた。発作時脳波は4例で記録され、正常または背景活動の徐波化が見られた(図1)。

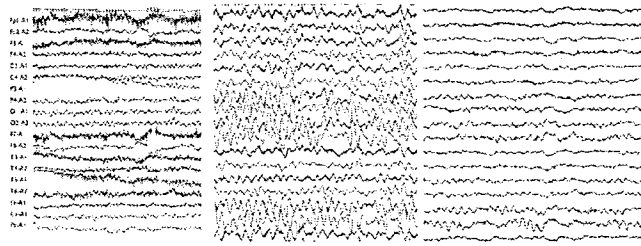


図1 麻痺発作時脳波所見(左: 麻痺発作出現前, 中: 片麻痺発作時, 右:回復後).

## 2. てんかん発作

てんかんは6例に合併、2-7歳に発症した。眼瞼や顔面(n=4)、四肢(n=4)のミオクローヌスや眼球偏位(n=3)、間代性(n=5)、強直性(n=4)の発作型が見られた。4例で6-16歳時にけいれん重積を初発、抗てんかん薬による治療に関わらず3例では以後計8回以上重積を反復している。特記すべき点として、3例でけいれん発作後(特に重積後)に無呼吸が遷延し人工呼吸管理を要した。

発作時脳波はいずれもけいれん重積時に記録され、所見は多彩で、ミオクローヌス時の局所性の不規則な徐波/棘波活動(図2)や棘波(図3)、ミオクローヌス消失後の意識減損時の全般性棘徐波(図4)、間代性けいれん時の広汎な鋭波(図5)などを呈した。律動性が不完全であること、通常のとんかんで見られる型の棘徐波複合の所見に欠ける点が特徴的だった。

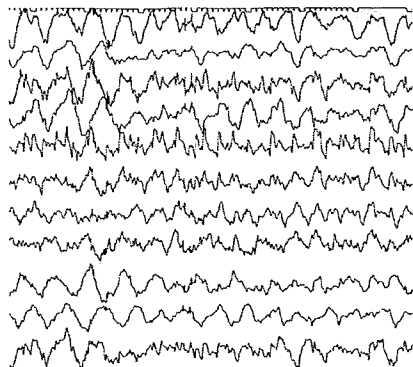


図2 発作時脳波(顔面ミオクローヌス時). 前頭部の徐波と右前頭-中心部の不規則な棘波が見られる。

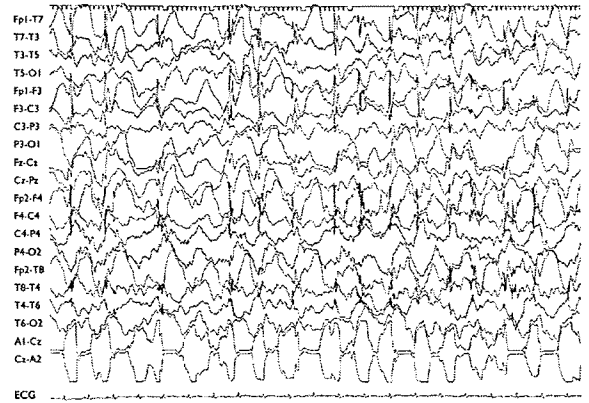


図3 発作時脳波(全身性ミオクローヌス時). 両側前頭-中心部の多相性棘波が徐波の群発に伴って出現するが、徐波の形が不定で棘波の重畳する位相もやや不規則であり、単一/一定の棘徐波の形態をとらない。

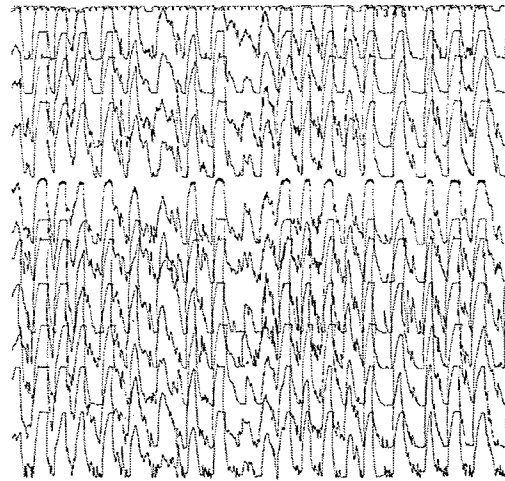


図4 発作時脳波(意識減損時) 徐波の後半部に多棘波が重畳する特異な波形を呈している。

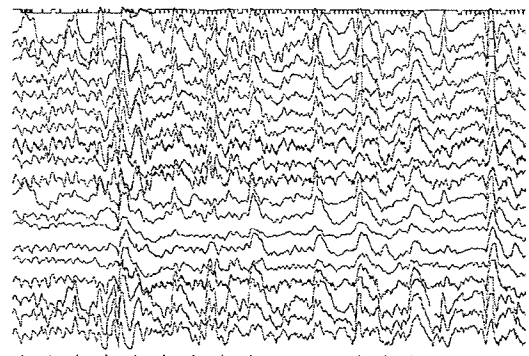


図5 発作時脳波(間代性けいれん時). 外見上は間代性けいれんだが、通常の間代性けいれんで見られる棘徐波の所見ではなかった。

### 3. 神経学的予後

片麻痺が発作後も遷延して数ヶ月以上にわたり遷延する所見が5例で観察され、うち3例では9-18歳時に不可逆性の弛緩性四肢麻痺の固定に到り、運動および知的機能が著明に退行している。これらのうち2例では、けいれん重積を契機として四肢麻痺の固定を生じた。神経画像上、低酸素性脳症など運動退行を説明できる所見は見られていない。

けいれん重積をきたした4例では、新生児期からの早期発症(n=4)、画像上の軽度小脳萎縮(n=2)、が他の5例と比較して特徴的な所見だった。

### D. 考察

従来の報告でAHCのてんかん発作時の脳波所見としてはわずかに3例、前頭部または頭頂後頭部の局所性てんかん波や全般性棘徐波との記載があるが、diazepam 静注後のsubclinicalな状態や、非けいれん性の発作での記録に限られる。今回の我々の検討で、AHCに多く見られるミオクロヌス・強直性・間代性の各発作型の脳波所見が初めて明らかになった。眼球偏位や筋緊張の亢進を呈する、乳児期の非てんかん性の発作に似た外見を呈することがあるが、真のてんかん発作が幼児期以降に出現していることが確認された。また、けいれん重積を反復する症例の存在はこれまで認識されていなかったが、AHCのうち特に神

経学的予後の悪い一群の特徴ととらえられることが分かった。

発作時脳波の全般化や律動性・棘徐波形成の乏しきは、てんかん発作の際に神経細胞の興奮/抑制機転が通常のてんかんとは異なっている可能性を示唆する。けいれん重積が全身性の弛緩性麻痺の固定の契機となる点も、AHCの本質が神経細胞の興奮/抑制機転の特異な異常にあることを示唆する。片頭痛例でのてんかん波の存在やcortical spreading depressionとの類似という視点から、今後の研究を展開できる可能性もある。

### E. 結論

AHCにおけるてんかんは長期予後に関連し、疾患の本質に密接に関わると考えられる。

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

投稿中

#### 2. 学会発表

2010年5月日本小児神経学会総会(予定)

### H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

特記事項なし

## （２）AHC患者の皮内微小血管の微細構造に関する研究

佐々木 征行<sup>1)</sup>、松藤 博紀<sup>1)</sup>、有馬 邦正<sup>2)</sup>

1) 国立精神・神経センター病院小児神経科

2) 同センター病院臨床検査部（現精神科）

### 研究要旨

典型的な小児交互性片麻痺（AHC）の男児6例から皮膚生検を行い、電子顕微鏡で観察した。2006年にフランスから報告されたAHC患者で認められる皮膚微小血管の異常は、この6例ではまったく観察されなかった。このことは、AHCの原因の多様性を示している可能性がある。AHCの微小血管異常説は非常に魅力的な説であるが、今回の検討ではこれを支持する結果は得られなかった。

#### A. 研究目的

小児交互性片麻痺（Alternating hemiplegia of childhood; 以下AHC）は、乳幼児期に発症する発作性麻痺反復を主症状とし、多くの随伴症状（精神運動発達遅滞、筋緊張低下、不随意運動、眼球異常運動、けいれん発作など）を伴う難治性疾患である。原因は不明である。片頭痛の一型あるいはChannelopathyではないかという説もある。

AHC患者の皮膚や筋の微小血管に異常を認めたという発見（図1）が、2006年にフランスから報告された（Avinら、Neurology）。もしAHCに血管の異常が普遍的に認められるのならば、本邦の患者でも同様の異常がみられるはずである。同様の異常がみられるかどうか検討した。

#### B. 対象と方法

対象:AicardiらのAHC診断基準を満たした典型的AHC患者6名。全例日本人男子、年齢は5歳から17歳。毎月2回から6回程度の片麻痺発作を呈していた（表）。

方法：右上腕内側皮膚を局所麻酔してから皮膚生検（約5×5mm）を行った。検体は、グルタルアルデヒド固定を行い、超薄切片を作成し、透過型電子顕微鏡で皮膚微小血管を観察した。

なお本研究は当センター倫理委員会で承認された。

家族から文書による同意を得て施行した。

#### C. 結果

6例全例で、微小血管壁の（1）内皮細胞と平滑筋細胞に空胞はなかった。（2）平滑筋細胞の接着に緩みは認めなかった。（3）オスミウム好性沈着物（granular osmiophilic materials: アポトース核）も認めなかった（図2）。明らかな異常は認めないと判断した。

#### D. 考察

AHCでは、Ca拮抗薬であるフルナリジンの有

効性や脳血流および脳糖代謝の異常が指摘されており、微小血管異常説は非常に魅力的である。今回の6例の検討では、Avinらの報告した皮膚血管壁の異常所見は認められなかった。すべてのAHC患者に普遍的にこの異常所見が認められるわけではないことが確認された。

AHCの原因が複数ある可能性はある。また、日本人と欧州人とで異なる病態がある可能性も否定はできない。

微小血管異常を来す疾患として、成人にみられるCADASILやCARASILが知られている。これらの疾患は、繰り返す頭痛発作や進行性認知障害などAHCと共通点はあるものの、発症年齢、遺伝様式、頭部MRIの脳白質異常所見などAHCとは決定的に異なる。

AHCの病因は依然として不明である。今後もしさまざまな可能性を考えて病因を検討する必要がある。

#### E. 結論

2006年にフランスから報告された皮膚微小血管の異常は、日本人AHC患者ではまったく観察されなかった。このことは、AHCの原因の多様性を示している可能性がある。AHCの微小血管異常説は非常に魅力的な説であるが、今回の検討ではこれを支持する結果は得られなかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
投稿中
2. 学会発表  
準備中

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）なし

# 皮膚内の微小血管の電子顕微鏡所見

(Auvinら. Neurology 2006;66:499-504より)

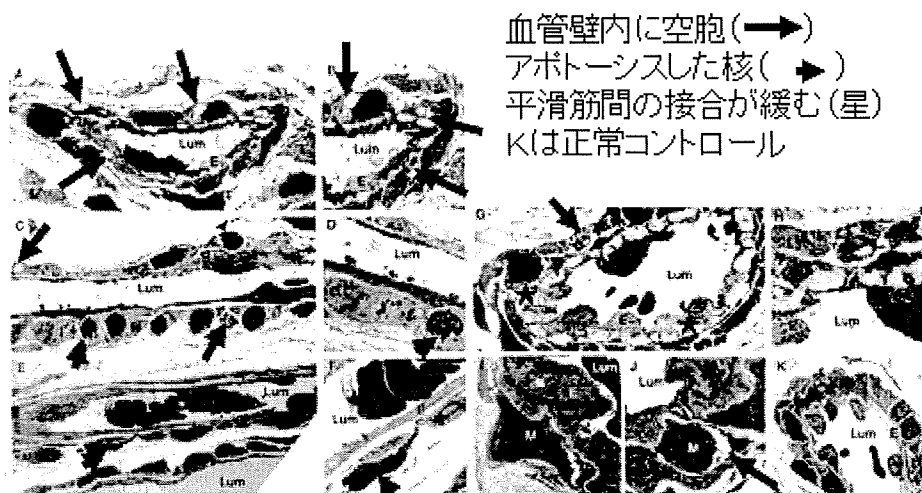


図 1

## 【対象の概要】

症例	年齢	発症月齢	麻痺発作頻度	フルナリジンの有効性
1	17	8ヶ月	2, 3回/月	あり
2	8	生後1日	2~4回/月	あり
3	5	3ヶ月	5, 6回/月	なし
4	8	4ヶ月	2~4回/月	あり
5	6	4ヶ月	4~6回/月	あり
6	7	4ヶ月	2回/月	あり

全例男性

表 1

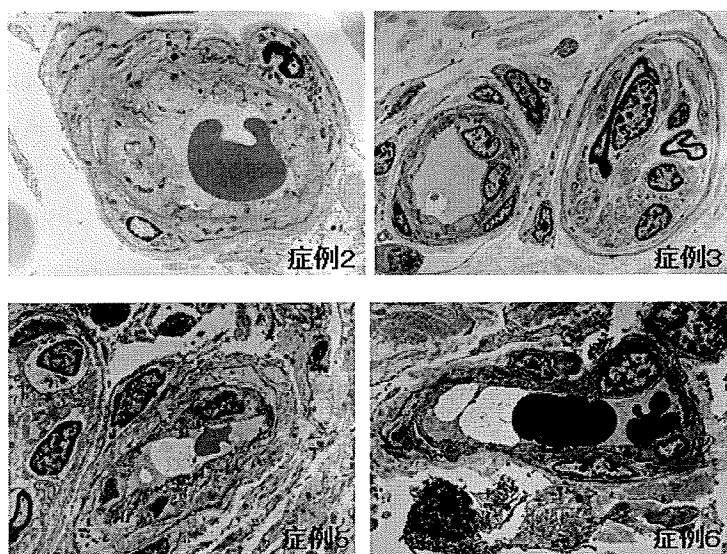


図 2

### （3）小児交互性片麻痺における血中神経ペプチドと炎症性物質の検討

乾 健彦<sup>1)</sup>, 斎藤 義朗<sup>1)</sup>, 佐久間 啓<sup>1)</sup>, 佐々木征行<sup>1)</sup>, 畠山英之<sup>2)</sup>

1) 国立精神・神経センター病院小児神経科,

2) 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第2部

#### 研究要旨

片頭痛において三叉神経終末から放出される神経ペプチドが血管壁で神経炎症をきたす機序が解明されており、小児交互性片麻痺（AHC）5例で同様の病態の有無を検討するため、血中の神経ペプチド（substance P）、炎症性物質（MMP-9）を測定した。Substance P はいずれも正常範囲だったが、MMP-9の上昇がAHC 3例で認められた。AHCにおいて片頭痛と同様の脳血液関門の障害が存在する可能性を示唆する。

一方で、三叉神経血管説に合致する所見はなく、MMP-9の発現亢進はcortical spreading depression様の病態から生じた可能性もある。大脳皮質が関与する病態に特に注目して、AHCと片頭痛の病態の異同をさらに追究すべきである。

#### A.研究目的

AHCは家族性片麻痺性片頭痛（FHM）と似た可逆性の片麻痺発作を反復する。麻痺を含めた片頭痛の前兆の病態として推測されているcortical spreading depression（CSD）は神経細胞の細胞外へのKイオンの流出がtriggerとなる脱分極とその後のelectrical silenceを反映するとされる。CaチャネルやNaチャネルの遺伝子変異がFHMの原因として同定されており、片麻痺発作の本質には神経細胞内外のイオン濃度調節の破綻があると考えられる。

一方、片頭痛の病態として、より下位の構造では三叉神経の異常な逆行性興奮により血管壁で感覚神経終末から神経ペプチドが放出されて神経原性の炎症をきたして痛覚を生じるという三叉神経血管説が立証されてきた。片頭痛患者の血液中の神経ペプチド（CGRP, substance P）が、頭痛時にも非頭痛時にも対照に比べ高値を示すとの報告が相次いでいる。

これらの二つの病態仮説の関係については、CSDが契機となって三叉神経の興奮性が変化するとともに、血管内皮の刺激がCSDのtriggerになりうるとも言われ、互いに誘発しうる可能性が考えられている。

片頭痛における神経原性の炎症の証拠としては、血中IL-6やMMP-9の上昇が報じられている。特に後者については実験的にCSDを起こした動物で、

グリア細胞により産生されると考えられるMMP-9の脳内（血管壁）での発現が亢進し、脳血液関門の障害をきたしている所見があったとされる。

こうした研究を背景に、AHCの病態が片頭痛とどこまで相似しており、どこが異なるかを確認するため、AHC症例での血中神経ペプチドと炎症性物質を測定することにした。

神経ペプチドは痛覚の発生に直接に関与しており、痛覚の客観的な指標になりうると考えられる。分担研究者（斎藤）は過去の検討（Brain Dev 2006;28:660-662）で、片頭痛類縁疾患の家族性四肢痛において四肢痛発作時にsubstance Pの上昇を確認した。AHCでは知的障害を伴うため、必ずしも患者本人が疼痛の存在を的確に表現できない可能性があるが、稀に麻痺発作前後に頭痛を訴える場合もある。麻痺発作を抑制することでAHCの長期予後が改善する証拠はないものの、麻痺発作時に痛覚が生じているとすれば、積極的な治療の対象と考える一つの根拠にもなりうる。片頭痛の治療研究が始まっているCGRP拮抗薬のAHCでの適応を考える上でも、重要な検討事項であると考えた。

#### B.研究方法

AHC症例の麻痺発作時・非発作時の血中神経ペプ



チドや炎症性物質を ELISA 法で測定する。国立精神・神経センター病院の外来または病棟で採血し、血清および血漿を分離する。substance P 測定用の血清は、ELISA kit (R&D systems)の指示に従い、採血後 5 分以内に aprotinin を加えてから遠心分離した。MMP-9 の測定 (GE Healthcare)には aprotinin を添加せずに遠心分離した血清を用いた。有意差の検定は Wilcoxon's signed rank test を用いた。

研究計画は事前に国立精神・神経センター倫理委員会の承認を受けた。

### C.研究結果

2010 年 2 月までに、AHC 5 例(4-30 歳; 麻痺発作時 1 例, 非発作時 4 例)および対照 5 例(9-32 歳)から本人または保護者の同意を得て採血、substance P と MMP-9 の濃度を測定した。AHC の 5 例、対照の 2 例が抗けいれん薬を内服していた。

Substance P は AHC で  $418.7 \pm 42.1$  pg/ml, 対照群で  $411.9 \pm 43.4$  pg/ml ( $p=0.35$ )、MMP-9 は AHC で  $125.7 \pm 103.5$  ng/ml, 対照群で  $51.7 \pm 14.6$  ng/ml ( $p=0.07$ )だった。

現在の検体数では有意差が得られなかったが、MMP-9 の測定値は対照群で 37.5-70.5 ng/ml の範囲にあり、AHC のうち 3 例 (85.5, 160.8, 290.3ng/ml; いずれも非麻痺発作時)の値は既報の正常値と比較しても高値であると考えられた。この 3 例はいずれも痙攣重積の既往があり、麻痺が固定して発達面の退行がある点で AHC の中でも重症の subgroup にあたる症例であった。てんかん発作の影響で MMP-9 が上昇する可能性があるが、症例はいずれもてんかん発作は月 2-3 回に限られ、採血前 48 時間以内にはてんかん発作は生じていなかった。

### D.考察

AHC で血中 MMP-9 の上昇傾向がみられた点は、既報に鑑みて片頭痛に類似した脳血液関門の障害が存在することを示唆する。AHC の麻痺発作の際に

cortical spreading depression と同様の機転が存在しているかもしれない。分担研究者(佐久間)の他疾患での検討では、寝たきりや気管切開を有するなどの要因で MMP-9 が特に高値をとる傾向はなく、AHC の病態に直接関わる所見と考えられる。今後、症例・対照数を増やして再検討する予定である。

これに対して Substance P は対照群と差がみられず、麻痺発作時にこの神経ペプチドを介して痛覚が生じている証拠はないといえる。片頭痛の病態仮説のうち、三叉神経血管説に関わる機序は AHC では目立たないのかもしれない。現在 CGRP の測定系を調整中であり、この点をさらに確認したい。

このように、MMP-9 と substance P が差異をもって CSD(大脳皮質)と三叉神経-血管系とに影響しうるとすれば、逆に片頭痛症例における MMP-9 の上昇は、substance P による神経炎症の結果ではなく、中枢性の神経活動そのものに起因する可能性もあるかもしれない。

### E.結論

AHC では脳血液関門の障害が存在していると考えられる。その原因として大脳皮質が関与する機転に特に注目して、AHC と片頭痛の病態の異同をさらに追究すべきである。具体的には、セロトニンなどの神経伝達物質作用の低下、イオンチャネルの特性の異常など従来片頭痛への関与が推測/指摘されてきた点が、AHC の症状にも関与しているか否かを確かめたい。

### F.健康危険情報

特記事項なし

### G.研究発表

1. 論文発表：未発表
2. 学会発表：未発表

### H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

特記事項なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐々木征行	小児交互性片麻痺	椎原弘章 五十嵐 隆	小児科臨床ピクシス12 小児の頭痛	中山書店	東京	2009年	114-115

#### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasaki M, et al	Abnormal glucose metabolism in alternating hemiplegia of childhood	Brain & Development	31	20-26	2009年
斎藤義朗、他	小児交互性片麻痺におけるてんかんの特徴と予後の検討	投稿中			
佐々木征行、他	AHC患者の皮内微小血管の微細構造に関する研究	投稿中			

