

Dravet 症候群における急性脳症

研究分担者 奥村彰久 順天堂大学医学部小児科・准教授

研究要旨 Dravet 症候群の患児が急性脳症を発症し重篤な後障害を残すことがあることは、経験的に知られている。我々は小児神経科医のメーリングリストを通じ Dravet 症候群における急性脳症の実態調査を行った。全国の小児神経科医から 16 例の急性脳症を発症した Dravet 症候群の患児を集積した。臨床情報は調査票を配布して収集し、画像所見についてはキー画像を収集して検討した。患児の男女比は 7:9 で、脳症の発症月齢は 8~184 か月（中央値 45 か月）であった。急性脳症はてんかん発作が頻発していない時期でも起きていた。神経症状としては、全例でけいれん重積とそれに続く昏睡が特徴であった。画像所見では拡散強調像における皮質および深部灰白質の高信号が特徴的であり、一般的な急性脳症とは異なっていた。転帰は死亡は 4 例、生存例は全て中等度以上の重篤な後障害を残していた。Dravet 症候群は急性脳症の重要な predisposition であると思われる。今後 SCN1A 変異がどのように急性脳症に関与するのか解明が必要である。

A. 研究目的

Dravet 症候群は乳児期前半から発熱に伴うけいれん重積を特徴とする予後不良な難治性てんかんである。近年の研究から、Dravet 症候群の患児の多くに、Na チャネル遺伝子 SCN1A の変異が存在することが明らかになった。従来から Dravet 症候群ではけいれん重積が高頻度であることはよく知られていたが、近年 Dravet 症候群の患児に急性脳症が多く、しかも重篤な後障害を残したり死亡したりすることが注目されるようになってきた。我々は、Dravet 症候群における急性脳症の実態およびその臨床的特徴を明らかにするため、小児神経科医のメーリングリストを通じて Dravet 症候群における急性脳症の調査を行った。

B. 研究方法

この調査は順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得て施行した。500 名以上の小児神経科医から構成される蔵王セミナーメーリングリストを通じて、全国の小児神経科医から 16 例の急性脳症を発症した Dravet 症候群の患児を集積した。Dravet 症候群の診断は、国際抗てんかん連盟のガイドラインに基づいて主治医が判断した。急性脳症の定義は、発熱に伴って 24 時間以上持続する意識障害を呈したものとした。臨床情報は調査票を主治医に配布し、患者背景・臨床経過・検査所見・治療内容・転帰の情報を収集した。画像所見については、可能であればキー画像を収集して検討した。臨床情報の収集

に当たっては、個人を特定できる情報を除外して行い、倫理面に配慮した。

C. 研究結果

患児の男女比は 7:9 で、脳症の発症月齢は 8~184 か月（中央値 45 か月）であった。全例生後 6 か月までにけいれんを発症し、Dravet 症候群と後に診断されていた。SCN1A 遺伝子は 12 例で解析され、truncation 変異が 5 例、missense 変異が 3 例、変異なしが 4 例であった。脳症発症前 3 か月間の発作頻度は 11 例で月単位以下であり、1 例を除き 2 種類以上の抗てんかん薬を内服中であった。

急性脳症は全例で感染症状とともにけいれん重積で発症し、速やかに昏睡に陥る経過であった。二相性の経過を辿る症例や異常言動を呈する症例は皆無であった。急性期の画像検査は 13 例で施行された、うち 10 例は MRI が施行されていた。MRI 病変の分布は、皮質±深部灰白質・小脳病変が 6 例（図 1）、皮質下白質病変が 3 例（図 1）、異常なしが 1 例であり、皮質±深部灰白質・小脳病変のパターンは既知の急性脳症のサブタイプには合致しないものであった。転帰は 4 例が死亡した。生存した 12 例全てに後障害を認め、うち 8 例は重度重複障害であった。

D. 考察

Dravet 症候群の患児では、急性脳症はてんかん発作が頻発していない時期でも起きており、発作コントロールが不良であることが脳症の契機になっているのではないことが示された。患児の急性脳症は全例でけいれん重積とそれに続く昏睡が特徴であり、極めて重篤であった。画像所見では拡散強調像における皮質および深部灰白質の高信号が特徴的であり、一般的な急性脳症とは異なっていた。特異な病変分布は、SCN1A 変異と何らかの関連がある可能性がある。このようなことから、SCN1A 変異あるいは Dravet 症候群は

急性脳症の重要な predisposition であると思われる。今後 SCN1A 変異がどのように急性脳症に関与するのか解明が必要である。

E. 結論

Dravet 症候群における急性脳症は、抗てんかん薬による発作コントロールが悪くない時期にも発症する。また、発症時年齢が比較的高い症例が多い。画像所見は様々で既知の急性脳症のサブタイプと合致しない例も多く、予後は極めて重篤であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okumura A, Abe S, Hara S, Aoyagi Y, Shimizu T, Watanabe K. Transiently reduced water diffusion in the corpus callosum in infants with benign partial epilepsy in infancy. *Brain Dev* 2010; 32(7): 564-566.
- 2) Okumura A, Hayakawa M, Oshiro M, Hayakawa F, Shimizu T, Watanabe K. Nutritional state, maturational delay on electroencephalogram, and developmental outcome in extremely low birth weight infants. *Brain Dev* 2010; 32(8): 613-618.
- 3) Okumura A, Yamamoto T, Kidokoro H, Kato T, Kubota T, Shoji H, Sato H, Shimojima K, Shimizu T. Altered gene expression in umbilical cord mononuclear cells in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev* 2010; 86(10): 665-667.
- 4) Okumura A, Komatsu M, Abe S, Kitamura T, Matsui K, Ikeno M, Shimizu T. Amplitude-integrated electroencephalography in patients with acute encephalopathy with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2011; 33(1):

77-82.

- 5) Okumura A, Morita M, Ikeno M, Abe S, Shimizu T. Acute encephalopathy in a child with secondary carnitine deficiency due to pivalate-conjugated antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(1): 92.
- 6) Sekigawa M, Okumura A, Nijima S, Hayashi M, Tanaka K, Shimizu T. Autoimmune focal encephalitis shows marked hypermetabolism on positron emission tomography. *J Pediatr* 2010; 156(1): 158-60.
- 7) Kato T, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Okumura A. Early diffusion-weighted images in infants with subcortical leukomalacia. *Pediatr Neurol* 2010; 42(5): 375-379.
- 8) Komatsu M, Okumura A, Matsui K, Kitamura T, Sato T, Shimizu T, Watanabe K. Clustered subclinical seizures in a patient with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2010; 32(6): 472-476.
- 9) Tanuma N, Miyata R, Kumada S, Kubota M, Takanashi JI, Okumura A, Hamano SI, Hayashi M. The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2010; 32(6): 435-439.
- 10) Inage E, Suzuki M, Minowa K, Akimoto N, Hisata K, Shoji H, Okumura A, Shimojima K, Shimizu T, Yamamoto T. Phenotypic overlapping of trisomy 12p and Pallister-Killian syndrome. *Eur J Med Genet.* 2010; 53(3): 159-161.
- 11) Tadokoro R, Okumura A, Nakazawa T, Hara S, Yamakawa Y, Kamata A, Kinoshita K, Obinata K, Shimizu T. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion associated with hemophagocytic syndrome. *Brain Dev* 2010; 32(6): 477-481.
- 12) Nakajima-Kawakami Y, Okumura A, Yamashita S, Mori M, Ishikawa A, Sameshima K, Shimizu T. A neonate with focal cerebritis caused by *Campylobacter fetus*. *J Pediatr Infect Dis.* 2010; 5(3): 289-292.
- 13) Maruyama K, Okumura A, Negoro T, Watanabe K. Congenital infiltrating lipomatosis of the face with ipsilateral hemimegalencephaly, band heterotopia, and hypertrophy of brainstem and cerebellum. *Neuropediatrics* 2010; 41(3): 147-150.
- 14) Sakai R, Okumura A, Marui E, Shimizu T. Does the pediatricians' work setting or years of experience influence febrile seizure education? *Neuropediatrics* 2010; 41(3): 144-146.
- 15) Kobayashi K, Ouchida M, Okumura A, Maegaki Y, Nishiyama I, Matsui H, Ohtsuka Y, Ohmori I. Genetic seizure susceptibility underlying acute encephalopathies in childhood. *Epilepsy Res* 2010; 91(2-3): 143-152.
- 16) Obinata K, Okumura A, Nakazawa T, Kamata A, Niizuma T, Kinoshita K, Shimizu T. Norovirus encephalopathy in a previously healthy child. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(11): 1057-1059.
- 17) Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Hayashi S, Kubota T, Fukasawa T, Suzuki M, Maruyama K, Oshiro M, Hattori T, Kidokoro H, Natsume J, Hayakawa M, Watanabe K. Prolonged EEG

depression in term and near-term infants with hypoxic ischemic encephalopathy and later development of West syndrome. *Epilepsia* 2010; 51(12): 2392-2396.

18) Suganuma H, Arai Y, Kitamura Y, Hayashi M, Okumura A, Shimizu T. Maternal docosahexaenoic acid-enriched diet prevents neonatal brain injury. *Neuropathology*. 2010; 30(6): 597-605.

19) Kubota T, Suzuki T, Kitase Y, Kidokoro H, Miyajima Y, Ogawa A, Natsume J, Okumura A. Chronological diffusion-weighted imaging changes and mutism in the course of rotavirus-associated acute cerebellitis/cerebellopathy concurrent with encephalitis/encephalopathy. *Brain Dev*. 2011; 33(1): 21-27.

20) Abe S, Okumura A, Hamano S, Tanaka M, Shiihara T, Aizaki K, Tsuru T, Toribe Y, Arai H, Shimizu T. Early infantile manifestations of incontinentia pigmenti mimicking acute encephalopathy. *Brain Dev*. 2011; 33(1): 28-34.

2. 学会発表

- 1) 奥村彰久. 新生児発作と脳波モニタリング. 第66回東海てんかん集談会、静岡、2010.2.6.
- 2) 奥村彰久. 新生児脳梗塞と新生児発作. 第572回日本小児科学会東京都地方会講話会、東京、2010.2.13
- 3) 奥村彰久. aEEGを使って新生児の脳を見よう! 第12回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム、大町、2010.2.18.
- 4) 奥村彰久. 新生児の脳を見るためにaEEGを上手に使おう. 第12回新生児呼吸療法・モニタリングフォーラム、大町、2010.2.18.
- 5) 奥村彰久. 新生児脳波: 判読

- のエッセンス. 第10回 NeuKids 常総セミナー、大洗、2010.2.27.
- 6) 奥村彰久. 新生児発作と脳波モニタリング. 第19回近畿新生児研究会、大阪、2010.3.6.
 - 7) 奥村彰久. 小児の急性脳症—最近の話題—. 2009年度日本神経学会北海道地区生涯教育講演会、札幌、2010.3.7.
 - 8) 奥村彰久. 急性脳炎・脳症の臨床症状と治療法. 第27回神経研都民講座、国分寺、2010.4.13.
 - 9) 奥村彰久、谷本愛子、安部信平、池野充、斎藤雅子、清水俊明. 早産児核黄疸の1例. 第113回日本小児神経学会総会、盛岡、2010.4.23.
 - 10) 奥村彰久、清水俊明、辻健史、久保田哲夫、山下進太郎、新島新一、平岩朋子. 新型インフルエンザ関連脳症の臨床像. 第52回日本小児神経学会総会、福岡、2010.5.21.
 - 11) Akihisa Okumura, Tetsuo Kubota, Hiroyuki Kidokoro, Takeshi Tsuji, Fumio Hayakawa, Koichi Maruyama, Motomasa Suzuki, Kazuya Itomi, Toshiaki Shimizu. Clinical Features of Acute Encephalopathy in Children with Underlying Disorders. 第52回日本小児神経学会総会、福岡、2010.5.21.
 - 12) 奥村彰久. シンポジウム: 急性脳症における脳波. 第52回日本小児神経学会総会、福岡、2010.5.22
 - 13) 奥村彰久、安部信平、池野充、斎藤雅子、清水俊明. 幼児期に epileptic spasms を認める多小脳回の1例. 第4回日本てんかん学会関東甲信越地方会、東京、2010.6.12.
 - 14) 奥村彰久. 新生児の脳波と脳波モニタリング. 第433回福岡臨床と脳波懇話会、福岡、2010.7.9.
 - 15) Akihisa Okumura, Toshiyuki Yamamoto, Hiroyuki Kidokoro, Toru Kato, Tetsuo Kubota, Hiromichi Shoji, Hiroaki Sato, Keiko Shimojima, Toshiaki Shimizu.

Altered Gene Expression in Umbilical Cord Mononuclear Cells in Preterm Infants with Periventricular Leukomalacia. 第 46 回日本周産期・新生児医学会学術集会、神戸、2010.7.12.

16) 奥村彰久. 小児のけいれん—熱性けいれんからてんかんまで—. 亀田メディカルセンター小児科学術講演会、鴨川、2010.7.23.

17) 奥村彰久. 小児の急性脳炎・脳症—Bright tree appearance を示す急性脳症の最近の知見から—. 第 17 回ヘルペス感染症フォーラム、札幌、2010.8.20.

18) 奥村彰久、植松貢、今高城治、田中学、岡西徹、久保田哲夫、須藤章、遠山潤、辻恵、大守伊織、内木美佐子、平岩文子、佐藤仁志、斎藤伸治. Dravet 症候群における急性脳症. 第 44 回日本てんかん学会総会、岡山、2010.10.14.

19) 奥村彰久. 小児良性部分てんかんの病態と治療—良性乳児部分てんかん—. 第 44 回日本てんかん学会総会、岡山、2010.10.15.

20) 奥村彰久. 教育講演：新生児発作の Evidence に基づく診断と治療を目指して. 第 55 回日本未熟児新生児学会、神戸、2010.11.5.

21) 奥村彰久. 新生児における脳波・脳波モニタリング. 第 57 回九州新生児研究会、長門、2010.11.20.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

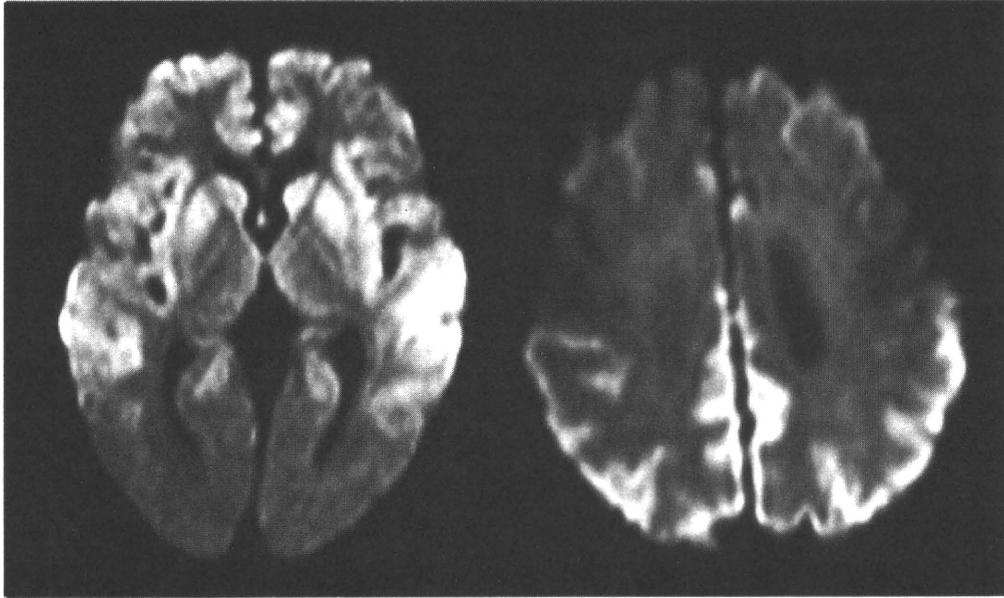
なし

2. 実用新案登録

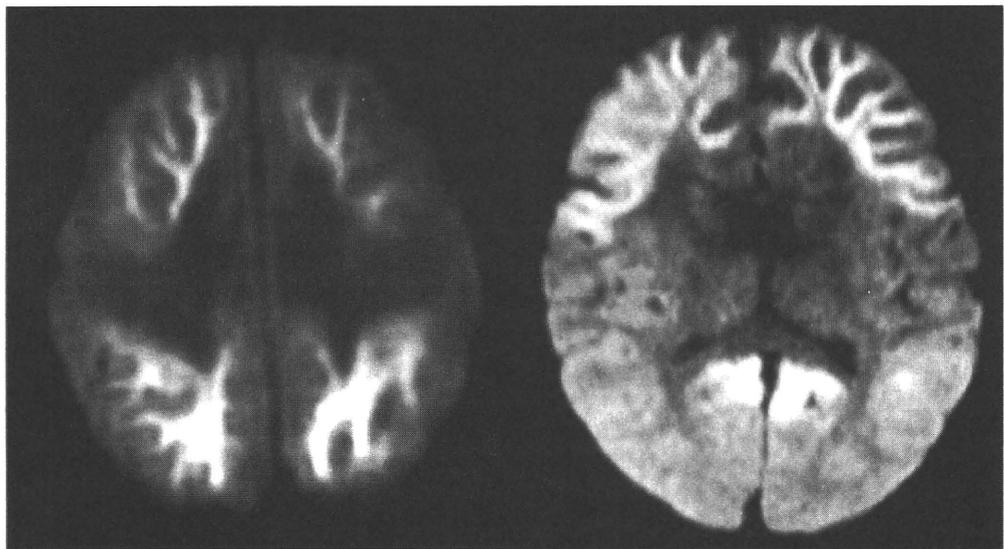
なし

3. その他

なし



皮質・深部灰白質



皮質下白質病変

図1 MRI所見

新型インフルエンザ感染後に幻覚妄想状態が遷延し
血液、髄液中 oseltamivir 濃度が高値であった 15 才女児例

研究分担者 久保田雅也
国立成育医療研究センター 神経内科医長

研究要旨 新型インフルエンザに罹患し oseltamivir 服用後から不安、不眠、幻聴、衝動性、妄想などの精神症状が悪化した 15 才女児の経過を検討した。oseltamivir を 4 日間計 5 回(1 回 2mg/kg)服用していた。血清、髄液の oseltamivir 未変化体および活性代謝産物の濃度（初回服用から 202 時間後（最終服用から 154 時間後））を測定し、肝臓における oseltamivir 代謝酵素活性、もしくは腎臓における oseltamivir 排出酵素活性の機能低下を仮定したシミュレーション解析を行った。oseltamivir 初回服用から 202 時間後（最終服用から 154 時間後）でも oseltamivir 活性代謝産物を血中に検出した (1.54ng/mL)。正常では、未変化体は 60 時間、活性代謝物は 130 時間後に検出限界以下になる。この高い値は肝臓における oseltamivir 代謝酵素活性が 1/10 に低下、もしくは腎臓における oseltamivir 排出酵素活性が 1/2 に低下したとすると説明可能であった。新型インフルエンザ罹患時の精神症状出現が oseltamivir 服用と関連する症例がある。

研究分担者
久保田雅也
国立成育医療研究センター神経内科医長
研究協力者
星野英紀
国立成育医療研究センター神経内科
長岡慶、永井章
国立成育医療研究センター総合診療部
森本かおり、荻原琢男
高崎健康福祉大学薬学部

A. 研究目的

新型インフルエンザに罹患し Oseltamivir 服用後から不安、不眠、幻聴、衝動性、妄想などの精神症状が悪化した 15 才女児の経過および血液、髄液 Oseltamivir 濃度を測定し病態との関連を検討した。

B. 症例と方法

症例 15 歳女児
主訴 異常行動

39°Cの発熱のため近医受診、迅速キットでインフルエンザ A の診断。Oseltamivir(4mg/kg/d)を処方され内服した。翌日よりそれまでしたことのない化粧をして部屋を散らかす等の変化が出現。Oseltamivir は4日間（5回）の服用で中止するも発症5日めにも夜に自宅から突然出て、近くのマンションの前にいたり、知らない男性の声が聞こえて不安と訴えた。発症7日めに当院入院。入院時所見では体温 37.5°C、神経学的に異常はなかったが精神症状として不眠、部屋中を歩き回る、頻回のくしゃみの真似、市販の本を見て、自分が書いたと言う、お腹の中に赤ちゃんがいると思い込んでおり、腹部を触診すると赤ちゃんが楽になると言う、大阪の産婦人科にいると思っている、頭の中でがさがたと音がする等の衝動性、幻覚妄想を認めた。入院時検査所見 血算、生化学、尿、髄液に特記すべき異常を認めず。脳波、頭部 MRI 異常

なし。入院初日より benzodiazepine 系睡眠薬開始。入院2日目脳波再検にて異常なし。その際に使用した diazepam 投与直後に意識状態が著明に改善(約30分)。入院3日目 midazolam 静注直後に意識状態が著明に改善(約30分)。リスパダール無効。脳血流シンチにて内側側頭葉で血流低下を認めた。

入院4日目から midazolam 持続投与開始。その頃より会話は幼稚なものが多いものの学校や病院外のことを話したり、入院以来認められた、くしゃみの真似の頻度が減った。不安、不眠が症状の主体となったが、不快なことがあるとまた妊娠妄想様の訴えも見られていた。入院8日目 midazolam 持続投与中止。その後精神症状の改善を認め妊娠妄想様の訴えも消失した。入院10日目 Iomazenil 脳シンチにて内側側頭葉で集積低下が見られた。入院20日目軽快退院。

C. 研究結果

初回投与から202時間後(最終服用から154時間後)の血清、髄液の oseltamivir(OST), 代謝産物 oseltamivir carboxylate (OSTC)を測定したところ血清 OST 0.197, OSTC 1.545, 髄液 OST 0.182, OSTC 0.128 であった。(単位は ng/mL)

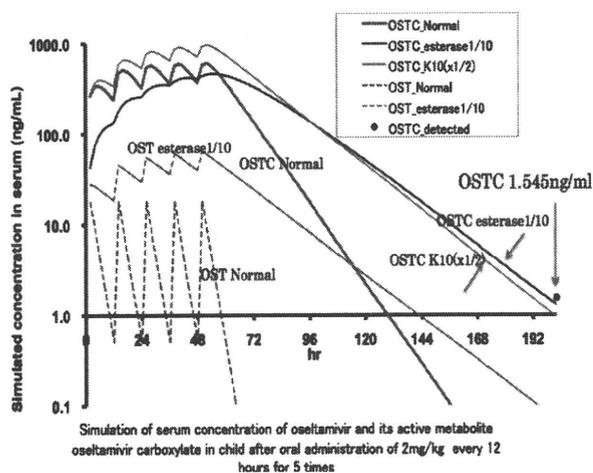


図 血清 OSTC 測定値と simulation curve

ヒトにおける OST100mg 経口投与後の OST および OSTC の薬物動態パラメータ(OST Cmax 46ng/mL, OSTCCmax 250ng/mL, OST Tmax 1.2時間, OSTC Tmax 3.7 時間)から求めた OST 5回服用の際の OST,OSTC 血中濃度変化は図の OST Normal, OSTC Normal となる。つまり正常では、未変化体 OST は初回服用60時間後、活性代謝物 OSTC は130時間後に検出限界以下になる。本例は初回服用202時間後にも OSTC を検出(1.545ng/mL)しており異常な高値であった。腸管で吸収された OST は肝臓で CES1A(carboxylesterase 1A)により OSTC に代謝され体循環に入り一部は中枢神経系に行き、主に腎臓で OAT1/3(organic anion transporters 1/3)により排出される。この2つの酵素の活性を変えて OSTC 濃度をシミュレーションしたところ CES1A 活性が正常の 1/10 (図中 OSTC esterase1/10) もしくは OAT1/3 活性が正常の 1/2 の場合(図中 OSTC K10x1/2) に今回の OSTC 測定値に合うことが分かった。

D. 考察

インフルエンザ感染に伴う精神症状は脳症やいわゆる熱せん妄によるものが知られるが、抗インフルエンザ薬の関与については不明な部分が多い。今回インフルエンザ感染後、OST を4日間服用、服用中から精神症状が出現し、脳波、MRI に異常なく脳血流シンチ(SPECT)にて内側側頭葉の血流低下を認め、治療としては benzodiazepine 系薬物が奏効した15才女児において OST, OSTC の異常高値を認めた。シミュレーションによりこの異常高値の理由として肝臓における OST 代謝酵素 CES1A の機能低下 (OST から OSTC への変換速度が遅い(通常の 1/10))、もしくは腎臓における排出酵素 OAT1/3 の機能低下 (OSTC の血中からの消失(尿中排泄)が遅い(1/2)) の可能性が考えられた。CES1A は小児の発現量は成人より少なく、また小児ではその個人差が大きい(約100倍)。

機能欠損型 SNP Gly43Glu も知られる。もし CES1A 機能低下が原因とすると OST の血中暴露量のかなりの増大が起こったと考えられ、OST の血中濃度が上昇すれば脳内濃度も上昇したといえる。

本症例では benzodiazepine 系薬物が奏効したこと、SPECT(ECD, Iomazenil)にて内側側頭葉の活性低下を認めたことから抑制系としての GABAergic system の機能不全が推定される。OST, OSTC により海馬 CA3 に集団バーストが観察されること¹⁾ やその際の OSTC の ED50 は 0.7 μ M であること¹⁾、また OSTC の標的は CA3 の興奮性ニューロンではなく抑制性介在ニューロンの可能性があること¹⁾が報告されていることとあわせると OST, OSTC の脳内濃度上昇が抑制性介在ニューロン GABAergic system の機能変容をもたらした可能性が考えられる。また本例は OSTC への結合活性が高いとされる Sialidase(NEU2)の変異 R41Q も認めた。本変異はアジア系人種には 9.29%認めるがヨーロッパ系およびアフリカ系アメリカ系では認めない。病態における意義は不明だが OST, OSTC の海馬 GABAergic system に対する影響を増大させた可能性はある。

E. 結論

インフルエンザ罹患時の精神症状出現が oseltamivir 服用と関連する症例がある。

文献

1) Usami A et al. Oseltamivir Enhances Hippocampal Network Synchronization J Pharmacol Sci 106, 659 – 662 (2008)4

F. 研究発表

1. 論文発表

準備中

2. 学会発表

長岡慶、永井章、小穴慎二、阪井裕一、柏井洋文、星野英紀、久保田雅也、直井高歩

インフルエンザ感染後に遷延する幻覚妄想状態を呈した女児の1例 第113回日本小児科学会学術集会 岩手 2010.4.24

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

痙攣重積後急性脳症に続発するてんかんの特徴

研究分担者 齋藤義朗

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

研究要旨 発熱時痙攣重積から発症した急性脳症患児 16 例(M:F=9:7, 2y-14y)、うち痙攣重積型脳症 8 例、Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHE) 症候群 5 例、その他 3 例を対象に、臨床経過、けいれん性疾患の既往歴・家族歴、発作時間欠期脳波(全例)、発作時脳波(10 例)、MEG(6 例)、てんかん発症後の慢性期 MRI 所見を後方視的に検討した。けいれん性疾患の既往歴・家族歴には 3 群の間に有意な差はみられなかった。痙攣重積型脳症後のてんかんでは、局所/片側半球に起始を持ち急速に全般性に伝播して spasm/強直性けいれんを呈することが多かった。MEG ではシルヴィウス裂周囲に dipole source が集簇する傾向があり、にもかかわらず頭部前屈・spasm, 眼球偏位/向反, 非対称性姿勢性強直, 驚愕発作など多様な発作型が見られた。上記の伝播経路が症例により多様であると推測される。今回の症例では、慢性期に(内服治療下のためかもしれないが)痙攣重積を呈した例はなく、痙攣重積型脳症/HHE 症候群において、後遺症としてのてんかん原性や難治化について、痙攣重積で発症する脳症をきたした内的素因が関与していると考えられる根拠は得られなかった。

研究分担者

齋藤義朗（国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科）

研究協力者

米谷博, 佐久間啓（国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科）

A. 研究目的

急性脳症の後遺症として、てんかんの合併が効率にみられる。中でも近年疾患概念が確立されてきた痙攣重積型急性脳症の症例で、後遺症として難治性のてんかんの治療に関わる機会が増えてきた。この症例群の特徴を、特に重症例について脳波所見やてんかんの臨床経過、発作時脳波や脳磁図所見から整理しておく機会を持ちたいと考えた。

痙攣重積をきたした(遺伝的)素因が、後遺症としてのてんかん原性や難治化に関与している可能性もあるかもしれない。この点から、Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHE)症候群症例も併せて検討した。

B. 研究方法

対象

2007年9月-2010年8月に当科入院歴のある、発熱時痙攣重積から発症した急性脳症患児16例(M:F=9:7, 2y-14y)。痙攣重積型脳症8例(二相性経過、前頭部優位の病変、白質DWI高信号のうち1項目以上)、Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHE) 症候群 5例、その他 3例 (Reye-like 症候群, 急性壊死性脳症, 仮性クループ脳症)の3群に分けられた。

方法

てんかんおよび急性脳症の病態を考察する手掛かりを得るため、下記の点を後方視的に検討し、てんかんの臨床脳波学的特徴を理解する。

1. 臨床経過(てんかん発症時期・発作型・治療効果)
2. けいれん性疾患の既往歴・家族歴
3. 発作時間欠期脳波(全例)、発作時脳波(10例)、MEG(6例)
4. てんかん発症後の慢性期MRI所見
SPECT, PETは破壊性病変の影響が強く、今回は検討の対象としなかった。

C. 研究結果

けいれん性疾患の既往と家族歴は一般人口に比べていずれの群も高かったが、各群の間に明らかな相違はなかった(表 1)。

1. 痙攣重積型脳症後てんかん

発作型: 上肢挙上/頭部前屈/四肢強直のいずれかを主体とする強直性けいれん/spasmが8例中6例で見られ、この症例群の特徴と考えられた。複雑部分発作(n=2), 驚愕発作(n=1), ミオクローヌス(四肢または眼瞼)(n=2)

非発作時脳波: 脳症の急性期からてんかん発症までの時期に、広汎な高振幅棘波の多量な群発を呈する例が多く、この所見は以後は徐々に軽減してくる傾向がある(図1)。この変化に関わらず、発作型はてんかん発症時と以後の経過(1-6年間)では変化しない例が多かった。2例では他の発作型と別に、頸部の向反/フェンシング様の姿勢や手足をばたつかせる症状からてんかん発作が疑われたエピソードに関し、発作時脳波上でてんかん波がみられず、偽発作と診断した。
発作時脳波: 局所/片側半球に起始を持ち急速に全般性に伝播して spasm/強直性けい

れんを呈する点が共通していた(図 2)。

2. HHE症候群: てんかんの特徴

発作型: 複雑部分発作、頸部前屈、半身ミオクローヌス(n=2)、強直発作(向反/フェンシング姿勢を伴う)(n=2)、驚愕発作がそれぞれ見られ、多様な発作型であった。

非発作時脳波: (両側性病変を有する)痙攣重積型脳症に比べ、高振幅棘波群発ではなく、萎縮側の低振幅化と非萎縮側の徐波・鋭波・棘徐波が主な所見だった(図3)。

発作時脳波: 痙攣重積型脳症に類似した spasmや、補足運動野発作とみられる前頭葉発作、明瞭な二次性全般化発作など多様な発作型/発作時脳波所見を呈した(図4)。

D. 考察

痙攣重積型脳症後のてんかんでは、局所/片側半球に起始を持ち急速に全般性に伝播して spasm/強直性けいれんを呈することが多かった。どの症例群でもMEGではシルヴィウス裂周囲にdipole sourceが集簇する傾向があり、にもかかわらず頭部前屈・spasm, 眼球偏位/向反, 非対称性姿勢性強直, 驚愕発作など多様な発作型が見られた。上記の伝播経路が症例により多様であると推測される。今回の症例では、慢性期に(内服治療下のためかもしれないが)痙攣重積を呈した例はなく、痙攣重積型脳症/HHE症候群いずれのてんかん原性や難治化についても、(痙攣重積で発症する)脳症をきたした内的素因が関与していると考えられる根拠は得られなかった。抗けいれん薬では、各群に共通してZNS, CLB, CZPの有効例が多く、これらに併用してCBZ, VPA, KBrが有効だった例も散見された。偽発作がてんかん発作に併存することがあり、一定の注意を要する。

発作時脳波の全般化や律動性・棘徐波形成の乏しさは、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

予後不良群の痙攣重積型脳症と、より良好な予後のHHE症候群とを比較した。前者に特徴的な脳波所見や発作型は判明したが、家族歴や既往など内的素因の差を示唆する結果がみられなかった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表・学会発表

準備中

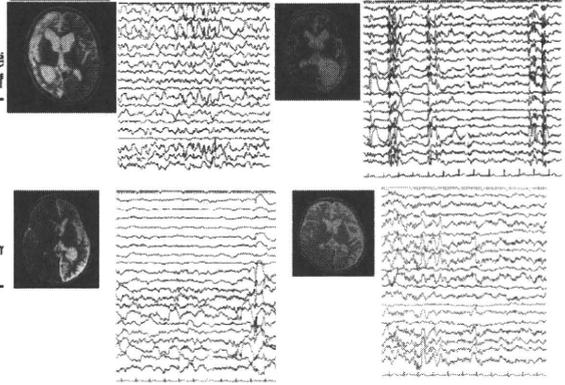
H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

特記事項なし

表 1. 対象例の臨床的特徴.

臨床的特徴	既往歴	家族歴	脳症罹患	慢性期 DQ	てんかん発症までの期間
痙攣重積型脳症 (n=8)	FC 1, epi 1	FC 3	10m-5y	全例<20	2m-8m
HHE症候群 (n=5)	epi 1	FC 2	1y1m-1y8m	9-75 (<20 1例)	1m-6m
その他 (n=3)	(-)	FC 1	1y5m-4y10m	全例<20	2m-12m

2. HHE症候群



1. 痙攣重積型脳症後てんかん

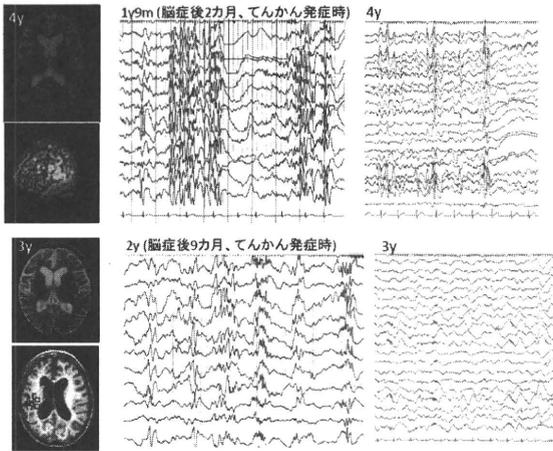
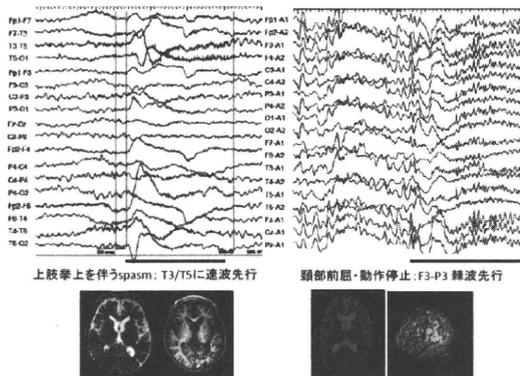
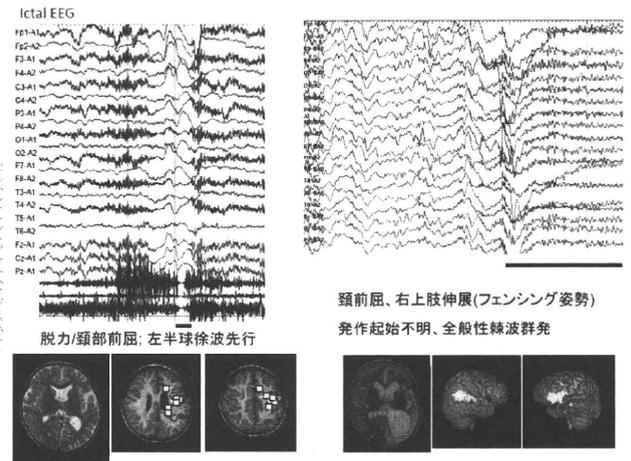


図 1. 痙攣重積型脳症(非発作時脳波)

図3. HHE症候群(非発作時脳波)



Ictal EEG

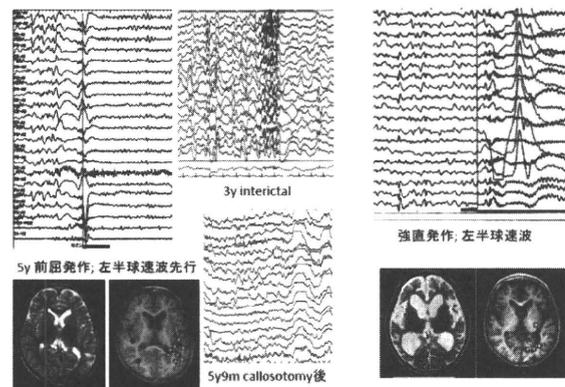
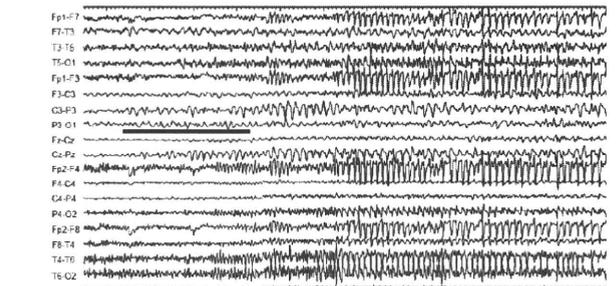


図 4. HHE 症候群(発作時脳波)

図 2. 痙攣重積型脳症(発作時脳波)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究研究事業）

分担研究報告書

神経画像による急性脳症の診断・病態解析に関する研究

研究分担者 高梨潤一

亀田メディカルセンター 小児科部長

研究要旨 Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD] 早期診断に関する後方視的検討を行った。挿管管理の必要性和翌日の意識レベルの評価はAESDの臨床診断に重要であり、AST, ALT, BS 値、血液ガス所見がFCSとAESD-SEの鑑別に応用可能と考えられた。

A. 研究目的

AESD（二相性脳症・けいれん重積型脳症）は二相性の臨床経過と遅発性の画像所見を特徴とし日本の乳児に好発する。初回けいれん（重積）後いったん意識が改善傾向となり、1, 2病日のMRIが正常であることから、熱性けいれん重積(FCS)との鑑別が時に困難である。AESD早期診断のため後方視的に検討した。

B. 研究方法

水口班班員、蔵王セミナー参加施設に対しAESD, FCS（30分以上の発熱に伴うけいれん）患児の臨床・検査・画像所見をアンケート形式で調査した。けいれん翌日の意識レベルは正常；0からJCS300；9までスコア化して評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は亀田メディカルセンターの臨床研究審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

AESD 58症例中、初発けいれんが30分以上のけいれん重積型(AESD-SE)が47例、30分未満 (AESD-N)が11症例、FCSは54例であった。初回けいれん時挿管管理はAESD-SE;20/47例、AESD-N;0/11例、FCS;2/54例で施行され、けいれん翌日の意識レベルはAESD-SE;5.1±3.3(7/47例で正常)、AESD-N;1.4±2.3(7/11例で正常)、FCS;0.1±0.5 (52/54例で正常)であった。検査データではFCSとAESD-SEの間にAST, ALT, BSの高値、pH, BEの低値 (Student's t-test, $p<0.001$) を認めたが、FCSとAESD-Nには有意差は認めなかった。またけいれん翌日の意識レベルが正常であったAESD 14例(AESD-SE;7例+AESD-N;7例)とFCSの間にも明らかな有意差を認めなかった。

D/E. 考察・結論

挿管管理の必要性和翌日の意識レベルの評価はAESDの臨床診断に重要である。AST, ALT, BS値、血液ガス所見がFCSとAESD-SEの鑑別に応用可能と考えられた。軽症例の早期診断のため症例を重ね検討する必要がある。

F. 研究発表

英文

- 1) Takanashi J. Wide range of CNS manifestations of rotavirus infection. Brain Dev 2001; 33: 9.
- 2) Takanashi J, Imamura A, Hayakawa F, Terada H. Differences in the time course of splenial and white matter lesions in clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). J Neurol Sci 2010; 292: 24-27.
- 3) Imamura T, Takanashi J, Yasugi J, Terada H, Nishimura A. Sisters with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)-like features: familial MERS? J Neurol Sci 2010; 290: 153-156.
- 4) Tanuma N, Miyata R, Kumada S, Kubota M, Takanashi J, Okumura A, Hamano S, Hayashi M. The axonal marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Brain Dev 2010; 32: 435-439.
- 5) Ninchoji T, Takanashi J. Pontine hypoplasia in 5p- syndrome; a key MRI finding for a diagnosis. Brain Dev 2010; 32: 571-573.
- 6) Takanashi J, Miyamoto T, Ando N, Kubota T, Oka M, Kato Z, Hamano S, Hirabayashi S, Kikuchi M, Barkovich AJ. Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis. AJNR Am J Neuroradiol 2010; 31: 1591-1595.
- 7) Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ. Neuroradiological features of CASK mutations. AJNR Am J Neuroradiol 2010; 31: 1619-1622.
- 8) Takanashi J. Moyamoya disease in children. Brain Dev in press.
- 9) Shinohara M, Saitoh M, Takanashi J, Yamanouchi H, Kubota M, Goto T, Kikuchi M, Shiihara T, Yamanaka G, Mizuguchi M. Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. Brain Dev in press.

- 10) Omata T, Takanashi J, Wada T, Arai H, Tanabe Y. Genetic diagnosis and acetazolamide treatment of familial hemiplegic migraine. *Brain Dev in press*.
- 11) Hasegawa S, Saito S, Takanashi J, Morokoshi Y, Furukawa T, Saga T, Aoki I. Evaluation of ferritin-overexpressing brain in newly developed transgenic mice. *Magn Reson Imaging in press*.
- 12) Shioda M, Hayashi M, Takanashi J, Osawa M. Lesions in the central tegmental tract in autopsy cases of developmental disorders. *Brain Dev in press*.
- 成不全症の診断と治療に向けた研究 (H21-難治-一般-052) 平成 21 年度 総括・分担研究報告書 2010; 11-12.
- 3) 高梨潤一. 先天性大脳白質形成不全症モデルマウスを用いた脳画像研究. 厚生労働科学研究費 難治性疾患克服研究事業 先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究 (H21-難治-一般-052) 平成 21 年度 総括・分担研究報告書 2010; 22-25.
- 4) 高梨潤一. 頭部 MRI, MR spectroscopy. *小児内科* 2010; 42: 1152-1160.
- 5) 高梨潤一. ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) の中枢神経合併症. ヘルペス感染症フォーラム 2010; 29-31.
- 6) 高梨潤一. 小児 HHV-6 の中枢神経合併症. *HERPES MANAGEMENT* 2010; 14: 6.
- 7) 高梨潤一. 小児急性脳炎脳症のトピックス; 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症. *NEUROINFECTION 神経感染症* 2010; 15: 84-89.
- 8) 高梨潤一、多田弘子. 小児急性脳症とニューロイメージング. *メディカル・サイエンス・ダイジェスト MSD* 2010; 36: 18-21.

和文

- 1) 井上健、小坂仁、黒澤健司、高梨潤一、山本俊至、岩城明子. 先天性大脳白質形成不全症の全国実態調査(第 1 報). 厚生労働科学研究費 難治性疾患克服研究事業 先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究 (H21-難治-一般-052) 平成 21 年度 総括・分担研究報告書 2010; 8-10.
- 2) 井上健、小坂仁、黒澤健司、高梨潤一、山本俊至、岩城明子. 先天性大脳白質形成不全症の診断基準と治療指針の策定. 厚生労働科学研究費 難治性疾患克服研究事業 先天性大脳白質形
- G. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

重症・難治性急性脳症の病因解明へ向けた遺伝子解析

研究分担者 廣瀬 伸一 福岡大学医学部小児科 教授

研究要旨：重症・難治性急性脳症各病型の遺伝子解析用に収集された88検体を対照にNaチャンネルの遺伝子SCN1AとSCN1Bの変異と多型を検索した。SCN1A遺伝子変異がいくつかの脳炎・脳症で報告されている。直接シーケンス法、MLPA等を用いて遺伝子解析を行ったところ、4つのミスセンス変異が同定された。SCN1AとSCN1Bで見いだされたそれぞれ三種と一種多型の頻度は健常対照者96名のそれ有意差はなかった。脳炎・脳症の患者からSCN1A遺伝子変異が同定されたことから、脳炎・脳症の遺伝的背景にSCN1A遺伝子が関連することが示唆される。

A. 研究目的

重症・難治性急性脳症の病因に関係する遺伝子を特定する。具体的にはSCN1AとSCN1Bの遺伝子異常またはpolymorphismsを同定し重症・難治性急性脳症の関連を探る。背景としては、vaccine encephalopathyの一部にSCN1A変異が見出されており、Acute encephalopathyの一例でSCN1A変異{ex1-c.126A>G(D43fs)}の報告、15例のacute encephalopathiesのうち一例のacute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)でSCN1Aのミスセンス変異(R1575C)の報告がある。

B. 研究方法

対象は、本研究班で収集された重症・難治性急性脳症患者88例で、健常成人96人を対照とした。方法はSCN1AとSCN1Bの全エクソンとそのフランキングイントロンを直接シーケンスで解析する。また微小欠失の同定にはMLPA法を利用した。

C. 研究結果

対象の重症・難治性急性脳症患者88例のSCN1Aの解析で、3例に遺伝子変異が検出された。内容は、Exon15 c.2944 G>C (V982L)、Exon25 c.4723 C>T (R1575C)、Exon26 c.5929 A>T (M1977L)で、いずれもミスセンス変異であった。SCN1BとGABRG2に病的変異はみられなかった。また、SCN1AとSCN1Bでそれぞれ、三種と

一種の多型が見出されたが、その頻度は患者と健常対照者の間に有意な差はみられなかった。

D. 考察

本研究で検出された SCN1A の遺伝子変異を有する 3 例のうち、特に Exon25 c.4723 C>T (R1575C) に関しては、Kobayashi らの AERRPS の 1 症例を報告しており、さらに慢性脳炎ではあるが、Ohmori らも Rasmussen 脳炎でも 1 例で報告がある。本研究の症例と合わせて SCN1A 遺伝子異常と脳炎の関連が示唆された。

E. 結論

今回の 88 例の解析で、SCN1A の遺伝子変異を有する症例が 3 例認められた。脳症と遺伝子変異の関連性を探るためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishii A, Zhang B, Kaneko S, Hirose S. Positive association between benign familial infantile convulsions and LGI4. *Brain Dev* 2010;32:538-43.
2. Ottman R, Hirose S. Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission. 2010; 51(4):655-670

3. Shi X, Huang MC, Ishii A, Yoshida S, Okada M, Morita K, Nagafuji H, Yasumoto S, Kaneko S, Kojima T, Hirose S. Mutational analysis of GABRG2 in a Japanese cohort with childhood epilepsies. *J Hum Genet* 2010;55(6):375-8.

4. Sohda M, Misumi Y, Yamamoto A, Nakamura N, Ogata S, Sakisaka S, Hirose S, Ikehara Y, Oda K. Interaction of golgin-84 with the conserved oligomeric Golgi (COG) complex mediates the intra-Golgi retrograde transport. *Traffic* 2010 ; 11:1552-1566

5. Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, Yasumoto S, Murakami Y, Shimono M, Nagamitsu S, Masuzaki M, Amamoto M, Kondo R, Uozumi T, Aibe M, Gondo K, Hanai T, Hirose S, Matsuishi T, Shirahata A, Mitsudome A, Hara T. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2010;32(6):454-62.

6. Chen S-J, Hirose S. Current Proceedings of Febrile Seizures and Related Epileptic Syndromes in SCN1A: from Bedside to Bench. *J Med Sci* 2009;29(4):167-72.

7. Ishii A, Fukuma G, Uehara A, Miyajima T, Makita Y, Hamachi A,

- Yasukochi M, Inoue T, Yasumoto S, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A, Hirose S. A de novo KCNQ2 mutation detected in non-familial benign neonatal convulsions. *Brain Dev* 2009;31(1):27-33.
8. Kanai K, Yoshida S, Hirose S, Oguni H, Kuwabara S, Sawai S, Hiraga A, Fukuma G, Iwasa H, Kojima T, Kaneko S. Physicochemical property changes of amino acid residues that accompany missense mutations in SCN1A affect epilepsy phenotype severity. *J Med Genet* 2009;46(10):671-9.
9. Kumakura A, Ito M, Hata D, Oh N, Kurahashi H, Wang JW, Hirose S. Novel de novo splice-site mutation of SCN1A in a patient with partial epilepsy with febrile seizures plus. *Brain Dev* 2009;31(2):179-82.
10. Kurahashi H, Wang JW, Ishii A, Kojima T, Wakai S, Kizawa T, Fujimoto Y, Kikkawa K, Yoshimura K, Inoue T, Yasumoto S, Ogawa A, Kaneko S, Hirose S. Deletions involving both KCNQ2 and CHRNA4 present with benign familial neonatal seizures. *Neurology* 2009;73(15):1214-7.
11. Sakakibara T, Nakagawa E, Saito Y, Sakuma H, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Kurahashi H, Hirose S. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2009;50(9):2158-62.
12. Shi X, Yasumoto S, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Missense mutation of the sodium channel gene SCN2A causes Dravet syndrome. *Brain Dev* 2009;31:758-62.
13. Sugiura Y, Nakatsu F, Hiroyasu K, Ishii A, Hirose S, Okada M, Jibiki I, Ohno H, Kaneko S, Ugawa Y. Lack of potassium current in W309R mutant KCNQ3 channel causing benign familial neonatal convulsions (BFNC). *Epilepsy Res* 2009;84(1):82-5.
14. Kanaumi T, Takashima S, Iwasaki H, Itoh M, Mitsudome A, Hirose S. Developmental changes in KCNQ2 and KCNQ3 expression in human brain: possible contribution to the age-dependent etiology of benign familial neonatal convulsions. *Brain Dev* 2008;30(5):362-9.
15. Kurahashi K, Wang J, Ishii A, Fukuma G, Hamachi A, Yonetani M, Ogawa A, Ohfu M, Inoue T, Yasumoto S, Hirose S. Progress in genetics of severe myoclonic epilepsy in fancy. In: Fukuyama Y, Takahashi T, editors. *Progress in Epileptic Disorders of Seizure Susceptibility in Developing Brain*. Paris: Editions John Libbey Eurotext Montrouge; 2008. p. 1-3.
16. Uehara A, Nakamura Y, Shioya T, Hirose S, Yasukochi M, Uehara K. Altered KCNQ3 potassium channel

function caused by the W309R pore-helix mutation found in human epilepsy. *J Membr Biol* 2008;222(2):55-63.

17. Wang JW, Kurahashi H, Ishii A, Kojima T, Ohfu M, Inoue T, Ogawa A, Yasumoto S, Oguni H, Kure S, Fujii T, Ito M, Okuno T, Shirasaka Y, Natsume J, Hasegawa A, Konagaya A, Kaneko S, Hirose S. Microchromosomal deletions involving SCN1A and adjacent genes in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2008;49(9):1528-34.

18. Yoshida S, Miyashita A, Kuwano R, Kojima T, Sasaki T, Zhu G, Kanai K, Fujita K, Hirose S, Kaneko S. Genome-wide identification of febrile seizure and related epilepsy phenotype loci. *Epilepsy & Seizure* 2008;1(1):30-9.

19. Zhu G, Okada M, Yoshida S, Ueno S, Mori F, Takahara T, Saito R, Miura Y, Kishi A, Tomiyama M, Sato A, Kojima T, Fukuma G, Wakabayashi K, Hase K, Ohno H, Kijima H, Takano Y, Mitsudome A, Kaneko S, Hirose S. Rats Harboring S284L Chrna4 Mutation Show Attenuation of Synaptic and Extrasynaptic GABAergic Transmission and Exhibit the Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy Phenotype. *J Neurosci* 2008;28(47):12465-76.

2. 学会発表

1. Complication in a

metachromatic leukodystrophy(MLD) patient's long-term follow up: neurologic and extra-neurologic complication / Takahito Inoue, Michitaka Yonekura, Takako Fujita, Yukiko Ihara, Yuko Tomonoh, Hitoshi Ideguchi, Sawa Yasumoto, Shiho Kodama, Shinichi Hirose. The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10

2. The Neurological prognosis of organic academia/ Takako Fujita, Yukiko Ihara, Yuko Tomonoh, Shinya Ninomiya, Yurie Kodama, Hitoshi Ideguchi, Takahito Inoue, Sawa Yasumoto, Shinichi Hirose The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10

3. A Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis case with Epilepsy and Sick Sinus Syndrome/ Yukiko Ihara, Yuko Tomonoh, Takako Fujita, Hiroshi Ideguchi, Takahito Inoue, Sawa Yasumoto, Shinichi Hirose The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10

4. Progressive myoclonus epilepsy due to Gaucher disease type 3 without hepatosplenomegaly/ Norimichi Higurashi, Shin-ichiro Hamano, Asako Tajima, Toya Ohashi, Hiroyuki Ide, Shinichi Hirose The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10