

II. 分担研究報告

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

Immunoblot による抗神経抗体検出の試み

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

近年、急性脳炎・脳症における自己抗体（抗神経抗体）の関与が注目されている。しかし、精密な抗神経抗体の検出は容易でなく、実施できる施設に限られる。我々は premade membrane を使う immunoblot を用いる簡便な方法で、抗神経抗体の検出を試みた。ヒト対照脳を用いた免疫組織化学染色にて抗神経抗体の存在が推定されている 3 例について、Immunoblot を施行した。その結果、2 例について過剰バンドを認め抗神経抗体の存在が示唆された。Immunoblot は感度には限界があるが、簡便で陽性反応的中率が高い可能性があり、抗神経抗体の検出方法の一つとして使用できると考えた。

A . 研究目的

近年、急性脳炎・脳症における自己抗体（抗神経抗体）の関与が注目されている。特に精神症状が特徴的である辺縁系脳炎については、いくつかの異なる抗神経抗体が関与することが明らかになりつつある。これらの自己抗体の検出には、培養細胞に標的となる抗原分子を発現させてそれに対する抗体を検出する方法が一般的である。この方法は生体内に近い条件で抗体の関与を評価することができるが、その実施は容易でなく実施できる施設は限られている。一方、premade membrane を使う immunoblot は抗神経抗体の簡便な測定に有用である可能性がある。我々は、premade membrane を用いて Immunoblot による抗体検出を試みた。

B . 研究方法

以下の 3 症例の急性期および遠隔期の血

清について、抗神経抗体の検出を試みた。

症例 1：5 歳女児。急速に進行する舞蹈病・バリスムを 3 回反復し、いずれもステロイドパルス療法が有効であった。抗核抗体、Lupus anticoagulant、抗 ds-DNA 抗体、抗 RNP 抗体、抗 sm 抗体、抗 CLB2GPI 抗体、抗基底核抗体は全て陰性。

症例 2：13 歳男児。亜急性に増悪するけいれん・意識障害・異常行動で発症し、辺縁系脳炎と診断された。

症例 3：11 歳女児。SLE で入院中に舞蹈様運動・アカシジアが出現し、ステロイドパルス療法が有効であった。

Immunoblot は、ヒト脳組織由来のタンパクを電気泳動した premade membrane を用いた。被験血清を 50 倍に希釈して incubation した後、Biotin-Streptoavidin 法にて染色し判定した。

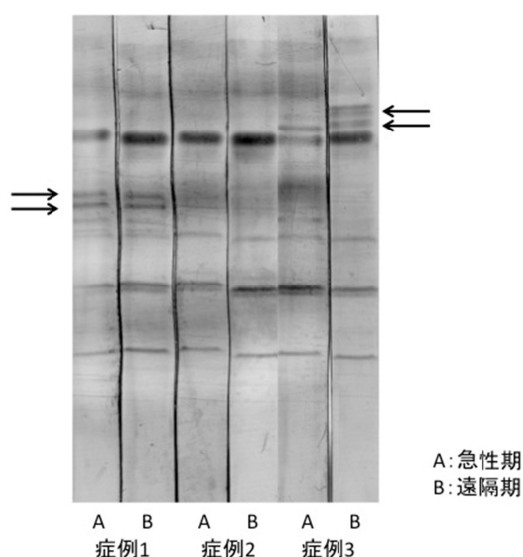
なお、3 症例とも、ヒト対照脳を用いた免疫組織化学染色にて、抗神経抗体の存在

が推定されている。

C . 研究結果

図に結果を示す。

症例 1 および 3 では急性期および遠隔期の血清で矢印に示すような過剰なバンドが染色され、抗神経抗体の存在が示唆された。症例 2 では通常染色される以外の過剰バンドを認めなかった。



D . 考察

今回対象とした 3 例は、免疫組織化学染色の結果からは抗神経抗体を持っていた可能性がある。一方、Immunoblot では 2 例のみに陽性と思われる所見を認めた。この結果は、Immunoblot は感度には限界があるが、陽性反応的中率は高い可能性があると思われた。抗神経抗体の証明には様々な測定法における再現性の確認が不可欠である。Immunoblot 単独による判定には限界があり、免疫組織化学染色などの複数の検出法を組み合わせる必要がある。

Immunoblot の利点としては、次のような点が考えられる。まず、特定のエピトープを標的としないため、未知のエピトープに対する抗体を検出し得る。また、抗体が単クローン性なのか、多クローン性なのか

判別できる可能性がある。さらに、抗体が結合したタンパクの分子量をもとに、エピトープの同定ができる可能性がある。

E . 結論

抗神経抗体の存在が推定される症例において、Immunoblot による検出を試みた。Immunoblot の陽性率はあまり高くないと思われたが、他の方法にはない利点もあり抗神経抗体の検出方法の一つになり得ると思われた。

F . 研究発表

1. 論文発表

Okumura A, Tsuji T, Kubota T, Ando N, Kobayashi S, Kato T, Natsume J, Hayakawa F, Shimizu T. Acute encephalopathy with 2009 pandemic flu: Comparison with seasonal flu. *Brain Dev* 2012; 34(1): 13-19.

Okumura A, Uematsu M, Imataka G, Tanaka M, Okanishi T, Kubota T, Sudo A, Tohyama J, Tsuji M, Ohmori I, Naiki M, Hiraiwa-Sofue A, Sato H, Saitoh S, Shimizu T. Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012; 53(1): 79-86.

Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Imamura T, Takanashi J, Nagata R, Okumura A, Kashii H, Tomita S, Kumada S, Kubota M. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *Brain Dev* 2012; 34(2): 124-127

Oikawa N, Okumura A, Oyama S, Baba H, Shimizu T, Kato A. A 15-month-old boy with reduced consciousness and convulsion. *J Clin Virol* 2012; 53(4): 276-279.

Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi J, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012; 34(5): 337-343.

Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Mori H, Ichiyama T, Okumura A. Pertussis-associated encephalitis/encephalopathy with marked demyelination in an unimmunized child. *J Neurol Sci* 2012; 320(1-2): 145-148.

Hayashi N, Okumura A, Kubota T, Tsuji T, Kidokoro H, Fukasawa T, Hayakawa F, Ando N, Natsume J. Prognostic factors in acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Brain Dev* 2012; 34(8): 632-639.

Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J. Transient reduced diffusion in the cortex in a child with prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2012; 34(9): 773-775.

Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T; collaborating study group on influenza-associated encephalopathy in Japan. National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children. *J Med Virol* 2012; 84(8): 1151-1156.

Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T; The Collaborating Study Group On Influenza-Associated Encephalopathy In Japan. Treatment of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. *Scand J Infect Dis* 2012; 44(12): 941-947.

2. 学会発表

Akihisa Okumura, Tetsuo Kubota, Motomasa Suzuki, Tatsuya Fukazawa, Shinpei Abe, Mitsuru Ikeno, Mariko Hosozawa, Toshiaki Shimizu, Masaharu Hayashi. Autoimmune Encephalitis Proven by Immunohistochemical Study. 第54回日本小児神経学会総会、札幌、2012.5.17

Akihisa Okumura. Neonatal EEG in determining risk to the preterm brain. Joint congress of the 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia, 2012.6.1.

奥村彰久、池野充、久田研、東海林宏道、清水俊明. *TUBA1A* 変異による滑脳症・脳室拡大・小脳低形成の1剖検例. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会、さいたま、2012.7.10.

奥村彰久. 新生児および乳幼児の発作 - aEEG による評価 - .第46回日本てんかん学会、東京、2012.10.10.

Akihisa Okumura, Keiko Shimojima, Tetsuo Kubota, Shinpei Abe, Shintaro Yamashita, Katsumi Imai, Tohru Okanishi, Hideo Enoki, Tatsuya Fukasawa, Takuya Tanabe, Toshiaki Shimizu, Toshiyuki Yamamoto. *PRRT2* mutation in Japanese children with benign infantile epilepsy. 第46回日本てんかん学会、東京、2012.10.11.

奥村彰久. Hemorrhagic shock andencephalopathy. 第595回日本小児科学会東京都地方会講話会、東京、2012.10.13.

奥村彰久. 新生児発作の神経画像所見. 第7回小児神経放射線研究会、京都、2012.10.27.

奥村彰久 . 小児急性脳症の脳波 . 第 17 回日本神経感染症学会総会、京都、2012.10.19.
奥村彰久 . 新生児および小児における amplitude-integrated EEG の臨床応用 . 第 42 回日本臨床神経生理学会・学術大会、東京、2012.11.10.

Akihisa Okumura, Keiko Shimojima , Tetsuo Kubota , Shinpei Abe, Shintaro Yamashita, Katsumi Imai, Tohru Okanishi, Hideo Enoki, Tatsuya Fukasawa, Takuya Tanabe, Shino Shimada, Leanne M Dibbens, Toshiaki Shimizu, Toshiyuki Yamamoto. *PRRT2*

mutation in Japanese children with benign infantile epilepsy. The 16th Annual Meeting of American Epilepsy Society, San Diego, CA, USA , 2012.12.2.

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

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

急性脳症類縁病態としてのmigrating partial seizures in infancy
および片麻痺性片頭痛に関する研究

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医長
研究協力者 齋藤 貴志 (同小児神経科), 石井 敦士, 廣瀬 伸一 (福岡大学小児科)
保立麻美子 (川口市民医療センター小児科)

研究要旨

急性脳症に共通する遺伝的素因の存在を疑い、migrating partial seizure in infancy (MPSI) 3 例で *SCN1A*, *KCNT1* 遺伝子を、脳症様エピソードを反復した片麻痺性片頭痛の 1 例で *CACNA1A*, *ATP1A2* 遺伝子を解析した。MPSI 例ではいずれの遺伝子も変異は見られなかった。片麻痺性片頭痛例で *ATP1A2* 遺伝子に c.2563 G>A (p.Gly855Arg) の de novo ヘテロ変異が同定された。急性脳症の病態に關与する神経細胞の興奮性や神経原性炎症への關与について、チャンネル/ポンプ遺伝子が急性脳症の遺伝的素因を成す可能性がある。

A . 研究目的

Migrating partial seizures in infancy (MPSI)は乳児期前半に発症するてんかん性脳症で、発作時にてんかん性活動の焦点が同側/対側半球に移動する特徴的脳波所見を呈する。一部の症例では発熱時に痙攣群発を伴う急性脳症様のエピソードで発症する。また、数か月の急性期を過ぎると発作のコントロールが付き、軽度の脳萎縮と重度の障害を残す点も急性脳症を連想させる。一部の症例で *SCN1A*, *KCNT1* 遺伝子異常の報告がある。

片麻痺性片頭痛(HM)は原因遺伝子として *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A* が同定されている。急性脳症様のエピソードを合併することがあり、*CACNA1A* 遺伝子変異を有する 1 例での急性脳症について昨年の本研究班で報告した。

これら急性脳症の辺縁群は急性脳症の発症

素因としてのチャンネル/ポンプ遺伝子変異/多型という観点から興味深く、今回はその臨床像の詳細と原因遺伝子の関係の追究を試みた。

B . 研究方法

対象は MPSI 3 例, 急性脳症様エピソードを反復した HM 1 例。MPSI 例で *SCN1A*, *KCNT1* 遺伝子、HM 例で *CACNA1A*, *ATP1A2* 遺伝子を解析した。家族および本人の同意を、当施設で倫理委員会の承認を得た生体材料による遺伝子解析研究の同意書によりインフォームド・コンセントを得、匿名化を施して福岡大学小児科で遺伝子解析を行った。てんかんおよび片頭痛の遺伝子解析に関して同大学の倫理委員会で承認を得た。

症例 1. 3 歳男児.

[現病歴] 生後 4 か月時に 39 台の発熱 2

日目から眼球偏位, 四肢・口唇の複雑な動きを伴う発作が群発。各種抗てんかん薬に抵抗性で、次第にてんかん性無呼吸が主な発作型となった。発作時脳波で Fp2→F8→T3→F7 と律動波の焦点が移動する所見があり MPSI と診断。臭化カリウムで無呼吸発作は一旦消失したが結節性臭素疹の出現により中止。PB+AZA+CLB にて生後 10 月時に発作は消失した。以後 2 年半発作の再燃なく、顎定は獲得したが重度の障害を残している。F3, F4, C4, T4 などにてんかん波は残存して

いる。両側頭頂後頭葉優位のびまん性大脳萎縮を呈している。

症例 2. 3 歳女児

[現病歴] 生後 5 か月時に複雑部分発作を発症。治療抵抗性に経過し 7 か月時からてんかん性無呼吸を頻発、人工呼吸管理を受けた。発作時脳波で Fp2→F3/F4→T3→Fp2/C4 と移動する律動性てんかん波を認め MPSI と診断。8 月時に追加した AZA が著効し、PB+KBr+AZM にて 1 年間発作消失。PB 減量後に月 1 回程度の発作が再燃、LTG 追加後は半年間発作が消失している。T5, F3 などに棘波が残存、MRI 上軽度の前頭葉萎縮を残している。3 歳までに伝い歩き・バイバイの手振りなどを獲得。

症例 3. 8 歳男児

[現病歴] 生後 4 か月時に強直性けいれん群発にて発症。眼球偏位, ミオクローヌスなど他の発作型も出現し難治に経過。6 か月時に発作時脳波から MPSI と診断。PB+KBr にて一旦発作が消失し 8 か月時に退院。2 歳 9 か月時に眼球偏位, 間代性けいれん再燃、KBr 増量後消失。以後 6 歳時に 2 階有熱時痙攣、7 歳時無熱性痙攣 1 回のみコントロールされている。9 歳時歩行可能、有意語あり。両側前頭部に連続した棘波が残存し頭部 MRI で海馬萎縮が見られている。

症例 4. 8 歳女児

[現病歴] 1 歳時発熱時に意識障害・左不全麻痺を発症。右半球優位の脳浮腫が認められ

mPSL パルス施行。数日後に麻痺が回復、次いで意識も回復し 2 週間で退院。幼児期に 10 回程度、

転倒して頭部を打つと 30 分後くらいから右片麻痺→意識減損→入眠後翌朝には回復というエピソードを反復した。7 歳時全身性痙攣・意識障害出現。頭部 MRI 上白質高信号が見られ急性脳症として治療。2 週間後に体動がはじめて右麻痺の存在に気づかれた。有意語消失、言語理解も低下した。麻痺は 2-3 か月後に回復、発語は 8 歳時に出現。支援学校に転校。8 歳 5 か月時に意識減損→右麻痺・発熱出現。mPSL パルス施行、2 日以内に元の状態に回復した。8 歳 8 か月時にも同様のエピソードあり、この際は頭痛の訴えが先行していた。8 歳 9 か月時わずかな右片麻痺を残し、軽度知的障害を有している。

C . 研究結果

全エクソンシーケンスにより、症例 1-3 で *SCN1A* 遺伝子変異は見られなかった。*KCNT1* 遺伝子は症例 1,3 では正常、症例 2 では再検中。症例 4 で *ATP1A2* 遺伝子のエクソン 17 に c.2563 G>A (p.Gly855Arg) のヘテロ接合でのミスセンス変異を同定した。両親に対して同変異を検索したが変異は存在せず新生変異であることが確認できた。

D . 考察

MPSI は遺伝的に heterogeneous な疾患であり、*SCN1A*, *KCNT1* 以外の原因遺伝子の検索を要する。*SCN1A* 遺伝子変異例があるように、急性脳症の素因と overlap する可能性もある。

片麻痺性片頭痛における急性脳症の合併は *CACNA1A* 遺伝子変異例の報告が多いが、*ATP1A2* 変異例も 2 件ほど報告されている。今回の症例は非可逆的な後遺症を残しており、破壊性の機転が一般の急性脳症と同様に惹起されていた可能性がある。ポンプ遺伝子と急性脳症の関係について視野を広げる価値があると思われた。

E . 研究発表

1. 論文発表

Saito T, Saito Y, Sugai K, et al. Late-onset epilepsy in children with acute encephalopathy with prolonged febrile convulsions – a clinical and encephalographic study. Brain Dev in press

Ohmura K, Suzuki Y, Saito Y, et al. Sporadic hemiplegic migraine presenting

as acute encephalopathy. Brain Dev 2012; 34: 691-5.

F . 知的所有権の出願・登録状況

特記事項なし

**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**

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
研究協力者 多田弘子 千葉県済生会習志野病院小児科

研究要旨

Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD] 予後予測に関する後方視的検討を行った。AESD 85 例の検討から発症 12-24 時間後の意識レベル不良が AESD の予後不良因子として最も有用であり、その他抗けいれん薬に対する反応性不良、けいれんの持続時間 50 分以上、挿管あり、血糖値 200mg/dl 以上、前頭部以外に存在する bright tree appearance (BTA)が挙げられた

A . 研究目的

AESD の臨床・検査・画像所見ならびに治療法と予後との相関を後方視的に検討し、AESDの予後予測に有用な項目を抽出する。

B . 研究方法

重症難治性急性脳症の病態解明と診療確立に向けた研究班（水口班）班員、蔵王セミナー参加施設に対し AESD患児の臨床・検査・画像所見、治療等をアンケート形式で調査した。初回けいれん時と2回目けいれん時近傍の各種データと予後との相関を統計的(単変量/多変量ロジスティック回帰分析)に解析した。

統計的有意水準は0.05とした。対象は AESDと診断された90例、平均年齢1.7歳。予後スコア：運動面（正常：0、独歩可能：1、補助具歩行：2、座位可能：3、頸定可能：4、頸定不可：5）と言語面（正常：0、会話可能：1、2語文可能：2、単語：3、有意語なし：4）を合計し、0：正常1~3:軽症、4~6：中等症、7~9：最重度に分類した。

（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の予後不良因子として発症12-24時間後の意識レベル不良(JCS10以上)が多変量分析で唯一有意差が出た。その他抗けいれん薬に対する反応性不良、けいれんの持続時間50分以上、挿管あり、血糖値 200mg/dl以上、前頭部以外に存在するBTA (bright tree appearance) が単変量分析で有意差が出た。統計結果を元にAESD予後予測のためのスコア化を試みたところ、Spearmanの相関係数 0.4811, $p<0.001$ であった。

D . 考察

予後不良因子を早期に見極め治療介入することが重要と思われるが、今回の検討では治療（ステロイドパルス、 γ グロブリン、脳低温療法）と予後の相関は認められな

った。脳低温療法施行症例は限られており、今後の検討が必要と思われた。

E . 研究発表

1 . 論文発表

Takanashi J, Shirai K, Sugawara Y, Okamoto Y, Obonai T, Terada H. Kawasaki disease complicated by mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). J Neurol Sci 2012; 315: 167-169

Kouga T, Iai M, Yamashita S, Aida N, Takanashi J, Osaka H. A case of 3 episodes of reversible splenial lesions. Neuropediatrics in press.

Takanashi J, Takahashi Y, Imamura A, Kodama K, Watanabe A, Tominaga K, Muramatsu K, Barkovich AJ. Late delirious behavior with 2009 H1N1 influenza; mild autoimmune-mediated encephalitis? Pediatrics 2012; 129: e1068-e1071.

Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi J, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndrome. Brain Dev 2012; 34: 337-343.

Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi J, Hwang S-K, Hirose S, Mizuguchi M. Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. Epilepsia 2012 53: 558-564.

Miyata R, Tanuma N, Hayashi M,

Imamura T, Takanashi J, Nagata R, Okumura A, Kasii H, Tomita S, Kumada S, Kubota M. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). Brain Dev 2012; 34: 124-127.

Mori H, Maeda M, Takanashi J, Kunimatsu A, Matsushima N, Suzuki H, Saito N, Ohtomo K. Reversible splenial lesion in the corpus callosum following rapid withdrawal of carbamazepine after neurosurgical decompression for trigeminal neuralgia. J Clin Neurosci 2012; 19: 1182-1184.

Takanashi J, Okamoto N, Yamamoto Y, Hayashi S, Arai H, Takahashi Y, Maruyama K, Mizuno S, Shimakawa S, Ono H, Oyanagi R, Kubo S, Barkovich AJ, Inazawa J. Clinical and radiological features of Japanese patients with a severe phenotype due to CASK Mutations. Am J Med Genet Part A 2012; 158A: 3112-3118.

Takanashi J, Hayashi M, Yuasa S, Satoh H, Terada H. Hypomyelination in I-cell disease; MRI, MR spectroscopy and neuropathological correlation. Brain Dev 2012; 34: 780-783.

Takanashi J, Saito S, Aoki I, Barkovich AJ, Ito Y, Ken Inoue K. Increased N-acetylaspartate in model mouse of Pelizaeus-Merzbacher disease. J Magn Reson Imaging 2012; 35: 418-425.

Takanashi J, Somazawa F, Maruyama K, Terada H, Xu D, A. Barkovich AJ. Metabolic changes in early childhood using LCModel with corrected water scaling method. J Magn Reson Imaging 2012; 35: 174-180.

Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi J, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet* 2012; 131: 99-110.

Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu SI, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotypic spectrum of *COL4A1* mutations: Porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* in press.

Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Uchida T, Takanashi J, Okamoto N, Hisata K, Shoji H, Saito A, Furukawa T, Kishida T, Shimizu T, Yamamoto T. Whole-exome sequencing of a unique brain malformation with

periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria, and midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology* in press.

Tada H, Takanashi J. MR spectroscopy in 18q- syndrome suggesting other than hypomyelination. *Brain Dev* in press.

Okumura A, Lee T, Ikeno M, Shimojima K, Kajino K, Inoue Y, Yoshikawa N, Suganuma H, Suzuki M, Hisata K, Shoji H, Takanashi J, A. James Barkovich, Shimizu T, Yamamoto T, Hayashi M. A severe form of epidermal nevus syndrome associated with brainstem and cerebellar malformations and neonatal medulloblastoma. *Brain Dev* 2012; 34: 881-885.

高梨潤一. 脳浮腫と頭蓋内圧亢進. 小児科学レクチャー けいれん重積・意識障害 総合医学社; 2012: 741-747.

高梨潤一. けいれん重積型(二相性)急性脳症. 頭部 MRI 所見と病態. 小児科臨床 2012; 65: 1953-1958.

F . 知的所有権の出願・登録状況

なし

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

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に関係する遺伝子同定に、全エクソーム解析が利用できないか探るため、責任遺伝子が不明な小児交互性片麻痺（Alternating Hemiplegia of Childhood: AHC）を対象に、全エクソーム解析を行った。次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析は、未知の疾患遺伝子変異同定に使用され始めている。非血縁関係にあるAHC典型症例8名のみ全エクソーム解析を行った。その結果、*ATP1A3* 遺伝子のヘテロ接合での *de novo* ミスセンス変異がAHCを引き起こすことが明らかになった。以上から、全エクソーム解析は重症・難治性急性脳症の病因解明へ向けた遺伝子解析にも利用可能と判断した。

A．研究目的

重症・難治性急性脳症各病型に関係する遺伝子同定に、全エクソーム解析が利用できないか探るため、小児交互性片麻痺（Alternating Hemiplegia of Childhood: AHC）を対象に、全エクソーム解析を行った。次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析は未知の疾患遺伝子変異同定に使用され始めている。AHCは責任遺伝子が不明で、てんかんや多彩な不随意運動を随伴症状とする難治性疾患である。

B．研究方法

対象は、孤発の小児交互性片麻痺患者8名に対して、次世代シーケンサーを用いて全エクソーム解析を実施した。両親の検体は全エクソーム解析に使用しなかった。責任遺伝子変異は、中枢神経発現遺伝子の *de novo* 変異とする作業仮説の基、候補遺伝子を選択した。続いて、サンガーシーケンスにて他患者2例とともに変異を確認し、責任遺伝子を

同定した。（倫理面への配慮）本研究は福岡大学倫理委員会承認を受け実施した。また、患者両親に対して書面により説明し、書面にて同意を得て実施した。

C．研究結果

解析の結果、合計 13,517 個の遺伝子で 712,558 個のバリエーションが同定された。「新規バリエーション」と「中枢神経発現遺伝子」の抽出条件により 630 個の遺伝子まで絞りこんだ。発端者4人以上に共通したバリエーションを有する、*CNTN4*, *SYEN1*, と *ATP1A3* の3個の遺伝子を候補遺伝子として同定した。さらに、サンガーシーケンス法での発端者に対する変異確認と両親と健常者 96 名に対して同変異を探索した。その結果、 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase ポンプの 3 サブユニットをコードする *ATP1A3* に発端者8人全員でヘテロ接合のミスセンス変異を認めたが、同変異は両親に存在しなかった。また、追加症例の孤発患者2名にサンガーシーケンスにて *ATP1A3* の

de novo のミスセンス変異をヘテロ接合で同定した。

D . 考察

ATP1A3 遺伝子のヘテロ接合での de novo ミスセンス変異が AHC を引き起こすことが解明できた。今回、従来の全エクソーム解析とは異なり、親子のトリオを使わず、患者のみで責任遺伝子同定が行えた。重症・難治性急性脳症各病型に関係する遺伝子同定にも次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析の可能が示された。

E . 結論

全エクソーム解析により、AHC の責任遺伝子同定が行えたことから、重症・難治性急性脳症各病型に関係する遺伝子同定にも次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析の可能が示された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Shinohara M, Saitoh M, Nishizawa D,, Ikeda K, Hirose S, Takanashi J, Takita J, Kikuchi K, Kubota M, Yamanaka G, Shiihara T, Kumakura A, Kikuchi M, Toyoshima M, Goto T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. *ADORA2A* polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology* 2013 in press.

Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S. Identification of *ATP1A3* mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients, *PLoS One* 2013 in press.

Migita K, Yamada J, Nikaido Y, Shi X, Kaneko S, Hirose S, Ueno S. Properties of

a novel GABAA receptor 2 subunit mutation associated with seizures. *J Pharmacol Sci* 2013 in press.

Wang J, Shi X, Kurahashi H, Hwang SK, Ishii A, Higurashi N, Kaneko S, Hirose S. Prevalence of *SCN1A* mutations in children with suspected Dravet syndrome and intractable childhood epilepsy. *Epilepsy Res* 2012; 102:195-200.

Shimojima K, Inoue T, Imai Y, Arai Y, Komoike Y, Sugawara M, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Kanno H, Hirose S, Yamamoto T. Reduced PLP1 expression in induced pluripotent stem cells derived from a Pelizaeus- Merzbacher disease patient with a partial PLP1 duplication. *J Hum Genet* 2012; 57(9): 580-6.

Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi J, Hirose S, Mizuguchi M. Mutation of the *SCN1A* gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* 2012; 53(3): 558-64..

Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012; 34(5): 337-43.

Hwang SK, Hirose S. Genetics of temporal lobe epilepsy *Brain Dev* 2012; 34(8): 609-16
Shi X, Wang J, Kurahashi H, Ishii A, Higurashi N, Kaneko S, Hirose S. On the likelihood of *SCN1A* microdeletions or duplications in Dravet syndrome with missense mutation. *Brain Dev* 2012; 34(8): 617-9.

Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, Kurotaki N. Mutations in *PRRT2* responsible for

paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet* 2012; 57(5): 338-41.

Shi X, Yasumoto S, Kurahashi K, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Clinical spectrum of *SCN2A* mutations. *Brain Dev* 2012; 34(7): 541-5.

Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni K, Itomi K, Miyamoto A, Shirishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. *PCDH19* mutation in Japanese females with epilepsy. *Epilepsy Res* 2012; 99(1-2): 28-37.

Lossin C, Shi X, Rogawski MA, Hirose S. Compromised function in the Na(v)1.2 Dravet syndrome mutation R1312T. *Neurobiol Dis* 2012; 47(3): 378-84.

Kurahashi H, Hirose S. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy (September 2012) in: Gene Reviews at Gene Tests: Medical Genetics Information Resource [database online] Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2010 Available at <http://www.genetests.org>.

Ishii A, Yasumoto S, Ihara Y, Inoue T, Fujita T, Nakamura N, Ohfu M, Yamashita Y, Takatsuka H, Taga T, Miyata R, Ito M, Tsuchiya H, Matsuoka T, Kitao T, Murakami K, Lee WT, Kaneko S, Hirose S. Genetic analysis of *PRRT2* for benign infantile epilepsy, infantile convulsions with choreo-athetosis syndrome, and benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2012 in press.

Ishii A, Miyajima T, Kurahashi H, Wang JW, Yasumoto S, Kaneko S, Hirose S. *KCNQ2* abnormality in BECTS: Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes following benign neonatal seizures resulting from a mutation of *KCNQ2*. *Epilepsy Res* 2012; 102(1-2): 122-5.

2. 学会発表

Genetic analysis of sporadic alternating

hemiplegia of childhood. A Ishii. 2012.9/30-10/6 ヨーロッパてんかん学会 ロンドン

An Update on The Genetics of Epilepsy. Shinichi Hirose 2012.6/15-6/18 第2回中国瀋陽てんかん治療の標準化のためのサミット会議

Challenges in the Establishment of a Dravet Syndrome Model Using Patient-derived Induced Pluripotent Stem Cells. Norimichi Higurashi, Shinichi Hirose.

2 Genetic analysis of *PRRT2* for benign infantile epilepsy, infantile convulsions with choleoathetosis syndrome, and benign convulsions with mild gastroenteritis. Atsushi Ishii, Sawa Yasumoto, Yukiko Ihara, Takahito Inoue, Takako Fujita, Noriko Nakamura, Masaharu Ohfu, Wang-TsoLee, Sunao Kaneko, Shinichi Hirose.

Genetic abnormality in *SCN9A*: Cause and modifier of Dravet syndrome Su-Kyeong Hwang, Christoph Lossin, Xiuyu Shi, Wenze Wang, Toshio Kojima, Sunao Kaneko, Shinichi Hirose.

2012.6/6-6/9 KES(韓国てんかん学会)

Genetics of benign neonatal seizures. Shinichi Hirose. 12th International Child Neurology Congress, 11th Asian and Oceannian Congress of Child Neurology. Brisbane, 2012.5.31

New molecular technologies to discover disease-related or susceptibility genes. Shinichi Hirose. 12th International Child Neurology Congress, 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Brisbane, 2012 . 5 . 28

H . 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

特願 2008-031002 : てんかんモデル非ヒト哺乳動物

特願 2008-273446 : 変異導入遺伝子およびそ

れを導入したノックイン非ヒト動物
特願 2009-188152:注意欠陥/多動性障害診断
用モデル非ヒト動物
特願 2010-60019:リーシーケンス DNA チ
ップおよび最適抗てんかん薬決定方法

寄与した指針又はガイドライン等：
世界抗てんかん連盟genetic commissionの一
員として、てんかんの遺伝子診断ガイドライ
ンにあたる、「Genetic Testing in the
Epilepsies : Report of the ILAE Genetics

Commission」をまとめ、Epilepsiaに投稿、
受理された。Ottman R, Hirose S, Jain S,
Lerche H, Cendes IL, Noebels JL,
Serratosa J, Zara F, Scheffer IE. Genetic
testing in the epilepsies: Report of the
ILAE Genetics Commission. Epilepsia 2010,
51(4): 655-670

2. 実用新案登録
なし

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

急性脳症における髄液サイトカイン解析

研究分担者 山形 崇倫 自治医科大学小児科学 教授
研究協力者 小島 華林 自治医科大学小児科学

研究要旨

急性脳症の病系分類の中で、急性壊死性脳症や出血性ショック脳症の発症にサイトカインストームが関与しているが、痙攣重積型脳症（AESD）とサイトカインの関連については、報告が様々である。AESDの初回痙攣時は一相性脳症や熱性痙攣複雑型との鑑別が困難であるが、二相目の痙攣発症後は後遺症を残す確率が高く、これらの鑑別と病態解明は急務である。AESDとサイトカインとの関連の解析を行い、病態解明の手掛かり、またバイオマーカーを得ることが本研究の目的である。

急性脳症の発症にはウイルス感染が強く関与しているが、細菌感染に伴い発症した譫妄・異常行動を伴う軽度脳症を呈した傍感染性脳症を経験した。本症例は炎症に伴うサイトカイン上昇が脳症発症に関与すると推察し、他の軽度脳症とともにサイトカインとの関連を解析した。

A . 研究目的

急性壊死性脳症や出血性ショック脳症は、発症にサイトカインストームが関与している一方、痙攣重積型脳症(AESD)や譫妄や行動異常を伴う軽度脳症（以下、軽度脳症）とサイトカインの関連の報告はあるが一定していない。

AESDを含む脳症でのサイトカイン解析報告では、熱性けいれんに比較し、脳症で髄液IL-6、IL-8が高かったとの報告がある。（Asano T, et al. 2010）（Ichiyama T, et al. 2009）そこで本研究では、AESDに関連するサイトカインを同定するために、AESD

症例 8 例の髄液中サイトカイン・ケモカインプロファイルを作成し熱性痙攣複雑型症例と比較した。

また、脳症は何らかのウイルス感染を契機に発症する例が多いが、細菌感染に伴う傍感染性脳症を経験した。症状は譫妄や行動異常を伴う軽度脳症であったが、発症にサイトカインとの関連が疑われたため、サイトカインプロファイルを作成し解析し、インフルエンザ感染に伴う軽度脳症症例のサイトカインプロファイルと比較した。

B . 研究方法

【AESD の髄液サイトカインプロファイル】

- ・ 対象：両親から informed consent を取得したけいれん重積型急性脳症(AESD 群) 8 例、熱性痙攣複雑型(熱性痙攣群) 26 例の入院時採取した髄液検体。
- ・ 方法:MagPlex 磁気ビーズベースアッセイである Bio-Plex pro human cytokine 27-plex panel (BIO-RAD Laboratory Inc.) を用い、Bio-Plex protein array system, Luminex 100 system にて 27 種類のサイトカイン、ケモカイン、成長因子などを測定した。
- ・ 測定項目：IL-1⁺, IL-1Ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17, Basic FGF, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN-⁺, IP-10, MCP-1 (MCAF), MIP-1⁺, MIP-1⁺, PDGF-BB, RANTES, TNF-⁺, VEGF
- ・ 検定：2 群間の平均値の差を Student's t-test で解析した。P < 0.05 で有意差ありと判断した。

【軽度脳症とサイトカイン】

【傍感染性脳症：症例】8 歳、女児。重複腎盂尿管、VUR(度)、熱性痙攣の既往あり。尿路感染と考えられる発熱が 3 日持続後、異常行動が出現し、近医受診。熱せん妄として、自宅にて経過観察となるが、傾眠傾向が続き、近医再診。会話が支離滅裂で暴言あり、歩行障害あり。24 時間持続する意識障害を認め、脳症が疑われ、当院へ紹介入院した。体温 39.4、意識 JCS -3 ~ -10、GCS 11 (E4V2M5)。神経学的異常所見なし。入院時検査所見：WBC 25,400/μl, CRP 21.78mg/dl と上昇。肝機能・腎機能に異常所見なし。Na 126mmol/l、他電解質異常なし。髄液所見正常。尿培養：E.coli 陽性で、尿路感染症と診断。入院時の脳波(覚醒時)で徐波を認めた。尿路感染に伴う傍感染性急性脳症

と診断し、抗生物質点滴とともにステロイドパルス療法 1クール施行。精神症状は、入院後 3 日で、傾眠傾向は 7 日で改善した。

【サイトカインプロファイル】

- ・ 傍感染性脳症症例：入院時を day1 とし、day1、day4、day17 の血清及び day1 の髄液検体を用いて、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN-⁺、TNF-⁺ を測定した。
- ・ 興奮・異常行動等の軽症インフルエンザ脳症(2 例)とインフルエンザ感染時の熱せん妄例(1 例)の入院時髄液検体を用いて、IL-1⁺、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN-⁺、TNF-⁺ を測定した。

C . 研究結果

【AESD の髄液サイトカインプロファイル】

- ・ AESD 群で、熱性痙攣群と比較して、PDGF と VEGF が有意に高値であった(図 1)。
- ・ AESD 群、熱性痙攣群の両群で、IP-10 と MCP-1 が高値を示した。IP-10 は熱性痙攣群で有意に高く、MCP-1 は 2 群間に差はなかった(図 2)。
- ・ 脳症患者の髄液中で高値であると報告されているサイトカインを比較した。IL-6 は 2 群で差が無く、IL-8 は熱性痙攣群が有意に高値を示した(図 3)。他、IL-10、IFN-⁺、TNF-⁺ は、本研究では有意差は無かった。

【軽度脳症とサイトカイン】

- ・ 傍感染性脳症症例のサイトカインプロファイルでは、血清サイトカインでは IL-6、IL-10、IFN-⁺ が上昇していたが、髄液サイトカインの上昇は軽度であった。軽症インフルエンザ脳症例で、IL-6、TNF-⁺ が軽度上昇していた。(表 1)

D . 考察

【AESD とサイトカイン】

けいれん重積型脳症の髄液で上昇が報告されている IL-6、IL-8 は自験例では有意な上昇は見られなかった。本研究は入院時採取の髄液を用いており、痙攣初発時髄液である。IL-6 上昇の報告例(Ichiyama T, et al. 2009) では、二相目の痙攣時の髄液検体が多かったことから、IL-6 が二相目の痙攣発症に関与する可能性が示唆される。

本研究では、IL-8 は熱性痙攣複雑型に比較し、低下していた。既報告例も入院時採取の髄液を用いた解析であり、条件は類似しているが結果は反対であった。

本研究で、IP-10 と MCP-1 は、熱性痙攣・脳症ともに髄液中で上昇していた。IP-10 は、tick born encephalitis での高値が報告されている (Zaikowska J, et al. 2011)。また、MCP-1 は、脳症で血清より髄液中が高値であると報告されている (Eisenkraft A, et al. 2006)。これらの 2 つのサイトカインは、痙攣との関連が考えられ、今後の解析が必要である。

PDGF と VEGF は脳症群で有意差をもって上昇していた。PDGF (血小板由来成長因子) はグリア等の遊走及び増殖等の調節に関与する増殖因子で、ニューロンやグリア細胞は PDGF 及びその受容体を発現しており、PDGF はこれらの分化・増殖を促している。また、VEGF (血管内皮細胞増殖因子) は脈管形成及び血管新生に関与する糖タンパクで、ニューロンやアストロサイトで産生され、神経-血管間の発達や活性に重要な役割を果たしている。PDGF、VEGF とも中枢神経内で、炎症や傷害の修復に関連して産生され作用するケモカインであり、脳症との関連が示唆される。これらと脳症の病態との関連性や、痙攣重積型脳症の早期診断のバイオマーカーとなり得るか、今

後も検討が必要である。

【軽度脳症とサイトカイン】

傍感染性脳症症例のサイトカインプロファイルを見ると、血清サイトカインでは IL-6、IL-10、IFN- γ が上昇していたが、それと比較し髄液サイトカインの上昇は軽度であった。そこで、興奮・異常行動などの軽症インフルエンザ脳症例と熱せん妄例のサイトカインプロファイルと比較した。髄液中サイトカインは、インフルエンザ脳症で IL-6、TNF- α が軽度上昇していた。我々が以前経験したインフルエンザ感染に伴い譫妄、異常行動を呈した脳症例でも、髄液サイトカインは IL-6、TNF- α が軽度高値を示した。譫妄、異常行動を示した脳症のサイトカイン解析の報告として、Pandemic H1N1 influenza 感染時の譫妄等を伴う軽度意識障害例で、IL-6、IL-10、INF- γ が軽度上昇している例が報告されている。(Hasegawa et al. 2011) これらのサイトカインのいずれかが、軽度意識障害、譫妄の誘発に関与する可能性が考えられた。特定のサイトカインが関与するのか、サイトカインネットワークのバランスの異常や、細胞興奮毒性などの機序と関連して発症するのか、さらに解析が必要である。

E . 結論

痙攣重積型脳症では、早期診断のバイオマーカーの同定が必要である。我々の解析では、痙攣重積型脳症で、発症早期の髄液中の PDGF と VEGF が上昇していた。これらが早期診断バイオマーカーとなる可能性があり、さらに解析が必要である。

また、軽度の脳症における譫妄、異常行動にサイトカインの関与も考えられた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Monden Y, Yamagata T, Kuroiwa Y, Takahashi T, Mori M, Fukuda T, Sugie H, Momoi MY: A case of ADEM with atypical MRI findings of a centrally- located long spinal cord lesion. Brain Dev 2012; 34: 380-383.

Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi J, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. Brain Dev 2012; 34: 337-343.

2. 学会発表

池田尚広、森雅人、山形崇倫、宮内彰彦、長嶋雅子、福田冬季子、野崎靖之、杉江秀夫、桃井真里子：二相性発作と遅延拡散低下を伴った急性脳症の臨床的検討。第54回日本小児神経学会総会、2012年5月18日
谷口祐子、山形崇倫、門田行史、長嶋雅子、森雅人、英雅世、福田冬季子、郡司勇治、杉江秀夫、桃井真里子：多彩な画像所見を示したけいれん重積型脳症の1例。第54回日本小児神経学会総会、2012年5月18日

H . 知的所有権の出願・登録状況

なし

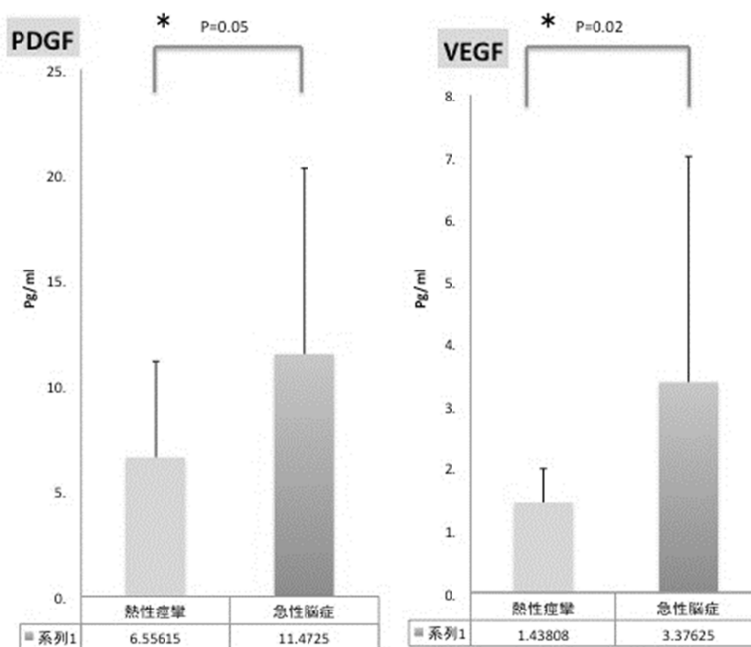


図1. 痙攣重積型脳症で高値であったサイトカイン
痙攣重積型脳症発症早期の髄液中、PDGFとVEGFは熱性痙攣よりも高値であった。

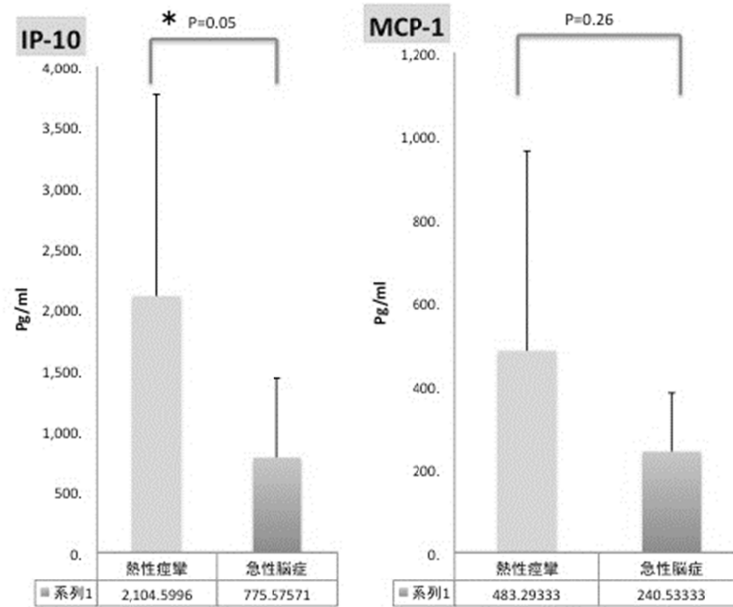


図2. 痙攣重積型脳症、熱性痙攣ともに高値であったサイトカイン
IP-10とMCP-1は両者で高値であったが、IP-10は、熱性痙攣でより高値であった。

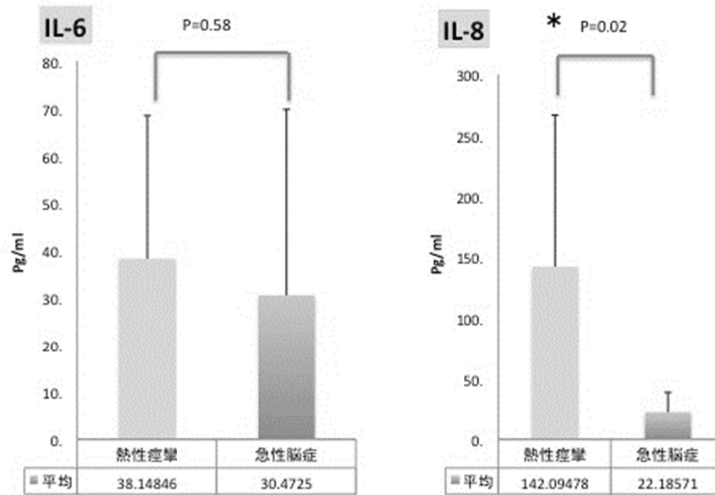


図3. 既報告の、痙攣重積型脳症で高値であったサイトカイン
IL-6は両群とも軽度高値であった。IL-8は、脳症では上昇せず、熱性痙攣でより高値であった。

表1. 譫妄、行動異常を来した例の髄液中サイトカイン値

	症例1 Flu A型 インフル エンザ脳症	症例2 Flu B型 インフル エンザ脳 症	症例3 Flu A型 熱せん妄	(対照) 熱性痙攣30例 (平均±SD)	Parainfectious encephalopathy	正常値
IL-1 β (pg/ml)	0.44 (+1.41SD)	0.05 (-1.09SD)	0.16 (-0.39SD)	0.22±0.16		
IL-2 (pg/ml)	2.26 (+0.07SD)	5.25 (+1.92SD)	0.12 (-1.26SD)	2.15±1.61	IL-2	4.69 <2.6
IL-4 (pg/ml)	1.16 (+0.10SD)	1.96 (+1.53SD)	0.43 (-1.20SD)	1.10±0.56	IL-4	4.63 <6.6
IL-6 (pg/ml)	189.94 (+5.1SD)	11.9 (-0.76SD)	13.55 (-0.71SD)	36.44±30.3	IL-6	10.4 <6.2
IL-10 (pg/ml)	4.24 (+0.57SD)	5.86 (+1.32SD)	1.3 (-0.80SD)	3.15±2.15	IL-10	2.59 <2.8
IFN- γ (pg/ml)	21.68 (+1.77SD)	17.73 (+0.90SD)	7.91 (-1.28SD)	13.68±4.51	IFN- γ	10.91 <7.1
TNF- α (pg/ml)	8.9 (+0.80SD)	11.99 (+2.02SD)	3.95 (-1.16SD)	6.89±2.53	TNF- α	3.04 <3.5

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

先天性副腎皮質過形成に合併する小児急性脳症

研究分担者 山内秀雄 埼玉医科大学小児科教授
研究協力者 阿部裕一 埼玉医科大学小児科講師

研究要旨

「先天性副腎皮質過形成に合併する小児急性脳症（CAH 脳症）」の臨床的全容解明のための全国調査を施行し、15例が集計された。CAHのタイプは13例が21水酸化酵素欠損症、2例がリポイド過形成症であった。発症年齢中央値は2歳8ヶ月（1歳5ヶ月～9歳5ヶ月）、男女比は11：4で男児に多かった。発症様式は発熱・胃腸症状を背景としてけいれんと遷延する意識障害で発症していた。低血糖ないし低髄液糖を認め、急性期の大脳半球病変が広汎であるものは神経学的予後不良となる例が多かった。

A．研究目的

先天性副腎皮質過形成に合併する小児急性脳症（CAH 脳症）の臨床的全容を解明すること。

B．研究方法

日本小児神経学会専門医1061名に対して一次調査、二次調査を行い、中枢神経合併症の回答のあった症例について、発症前の治療や状態、実際に急性脳症発症時の急性期治療および経過、予後等についての検討を行った。

C．研究結果

二次調査回答22施設25例の急性中枢神経合併症例のうち、急性脳症と診断されていたのは16例であった。詳細経過の得られなかった例をのぞくCAH脳症15症例（自

験例含む）を対象とした。

CAHのタイプは13例が21水酸化酵素欠損症、2例がリポイド過形成症であった。発症年齢中央値は2歳8ヶ月、男女比は11：4、発熱の先行は12例、無熱性胃腸炎症状で発症したものが3例にみられた。けいれん重積状態、群発するけいれんを認めたものはそれぞれ6例であった。2例では5分間以内に終了するけいれんで発症し、また1例はけいれん症状がみられず意識障害のみであった。意識障害期間48時間以上に及ぶもの10例にみられた。けいれん治療においてジアゼパム・ミダゾラムが有効であったのは5例にすぎず、バルビツレート使用の7例中3例は無効であった。

検査成績では8例が低血糖をきたし、6例は髄液糖の低下を示した。脳MRI・CT検査は急性期両側大脳半球に信号異常を

示すものは11例、片側半球に病変を認めるものが4例であった。基底核や脳幹小脳に異常信号を呈する例はなかった。MRI施行例8例全例において拡散強調画像で信号変化を認めた。精神運動能力の保たれていた予後良好群(5例)、重症であった予後不良群(6例)、およびその中間群(4例)で分けた場合、低血糖・低髄液糖例は予後不良群で多い傾向を示した。また、予後不良群は大脳半球広汎に病変を認めた。急性期の脳波所見はその予後との相関に乏しかったが、予後良好群の経時的脳波では正常化する例が多く見られた。

D. 考察

CAH脳症の特徴は以下のとおりである。すなわち、1)好発年齢は乳児期で男児に多い、2)発熱をともなうけいれん重積状態(ないし群発)・意識障害で発症する、3)けいれん重積状態は難治であり遷延する意識障害を認める、4)発症時低血糖低髄糖をきたす例は全体の約半数である、5)MRI拡散強調画像は急性期の診断に有用であり、大脳半球片側ないし両側に病変がみられる、6)低血糖・低髄糖、急性期の広範な大脳浮腫性病変は神経学的予後不良を示唆する所見である。

E. 結論

CAH脳症は比較的重篤な神経学的後遺症を認める。低血糖・低髄糖はその予後不良因子であるため、その予防を厳重に行い、発症時には最優先して行うべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

山内秀雄. 先天性副腎皮質過形成に伴う急性脳症. 小児科レクチャー 2012; 2: 918-924.

2. 学会発表

阿部 裕一, 酒井 哲郎, 水口 雅, 山内 秀雄. 先天性副腎皮質過形成に合併する小児急性脳症の臨床的検討. 第54回日本小児神経学会総会, 2012年5月17-19日, 札幌
山内 秀雄, 阿部 裕一, 酒井 哲郎, 水口 雅. 先天性副腎皮質過形成に合併する小児急性脳症に関する研究. (モーニング教育セミナー) 第54回日本小児神経学会総会, 2012年5月17-19日, 札幌

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

