

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和元年度分担研究報告書

結節性硬化症における急性脳症発症のリスク因子に関する研究

研究分担者 奥村 彰久 愛知医科大学医学部小児科学講座・教授

研究要旨

結節性硬化症における急性脳症発症のリスク因子について検討した。小児神経科医のメーリングリストを通じて症例を収集し、急性脳症を発症した結節性硬化症患者 11 例（急性脳症発症群）および急性脳症を認めない結節性硬化症患者 106 例（対照群）の臨床情報を解析した。単変量解析では、有熱時けいれんの既往・長い有熱時けいれんの既往・てんかん性スパズムの合併が、急性脳症発症群で有意に高率であった。多変量解析では、長い有熱時けいれんの既往のみが有意に急性脳症と相関を示した。これらの結果から、長い有熱時けいれんの既往がある結節性硬化症の患者では急性脳症の発症に注意が必要であると思われる。

A . 研究目的

結節性硬化症（TSC）は高率にてんかんを合併することがよく知られている。しかし、急性脳症の合併については、現在まで報告は限られている。昨年度の我々の研究で、急性脳症を発症した TSC 児の臨床像の調査を行った。その結果、TSC における急性脳症では、4 歳未満の発症が高率であり、熱性けいれん重積およびスパズムの既往が極めて高率であった。脳症の経過は一相性であり、画像では皮質および皮質下白質の浮腫が特徴的であった。予後は不良であり、既存の治療法の有効性は証明できなかった。今年度は、TSC 患者における急性脳症発症のリスク因子を検討した。

B . 研究方法

本研究は、小児神経科医のメーリングリスト（蔵王セミナーメーリングリスト）を通じて協力施設を募って実施した。TSC の診断は、各施設で日本皮膚科学会の「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」に基づいて行われ、全例 definite TSC の基準を満たしていた。

本研究では急性脳症発症群と対照群を設定した。急性脳症発症群は、1) 発熱に伴って発症する、2) 2 種類以上の十分量の抗てんかん薬の静脈内投与によって頓挫で

きないけいれん重積、3) けいれん重積が抑制された後も 24 時間以上持続する、の 3 条件を全て満たしたものとした。対照群は、調査時点で満 4 歳に達しており、上述の基準を満たす急性脳症を発症していない児とした。これらの症例について臨床情報を収集し、2 群間での比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究については、愛知医科大学病院の倫理委員会の承認を得て施行した。本研究では臨床情報を収集するのみで、採血などの患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。個人情報、匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。本研究の情報を愛知医科大学病院のホームページに掲載し、オプトアウトの機会を提供した。

C . 研究結果

急性脳症発症群11例と対照群106例を比較した。単変量解析の結果を表1に示す。有熱時けいれんの既往および長い有熱時けいれんの既往は、急性脳症発症群で有意に高率であった。てんかんを持つ症例の割合は2群間で有意差を認めなかったが、てんかん性スパズムを持つ症例は、急性脳症発症群で有意に高率であった。その他の項目には2群間で有意差を認めなかった。

多変量解析の結果を表2に示す。長い有熱時けいれんの既往は急性脳症発症と有意な相関を示し、オッズ比も6.87を示した。てんかん性スパズムの合併と急性脳症発症との

間には有意な相関を認めなかった。

D . 考察

今回の研究により、長い有熱時けいれんの既往が TSC 患児の急性脳症発症の危険因子であることが判明した。急性脳症を発症した TSC 患児のほぼ半数が、長い有熱時けいれんの既往を有していた。これまで、TSC と長い有熱時けいれんの既往と関係はあまり注目されていなかった。今回の研究では長い有熱時けいれんの既往は、対照群でも一般人口より高率であった。このことから、いくつかの仮説が考えられる。その1つは、TSC 患児は本質的に長い有熱時けいれんを起こしやすい可能性があることである。現在までこの仮説を裏付けるデータは知られておらず、更なる実験的または疫学的研究が必要である。別の仮説は、*TSC1*・*TSC2* 以外の遺伝子が急性脳症の発生に寄与する可能性である。*SCN1A* および *PCDH19* 遺伝子のバリエーションは、有熱時けいれんと関連があることが知られている。*SCN1B*・*SCN2A*・*SCN9A*・*GABRG2*・*CACNA1H*・*STX1B* のバリエーションは、長い有熱時けいれんを伴うてんかんで発見されている。これらの遺伝子バリエーションが TSC の表現型を修飾し、長い有熱時けいれんの感受性を高める可能性がある。また、最初の長い有熱時けいれんがその再発を促進し、TSC 患児において急性脳症発症のリスクを高める可能性もある。FEBSTAT study では、長い有熱時けいれんおよび MRI 異常が、その後の長い有熱時けいれんのリスクを 3.4 倍増加させたと報告されている。これらの結果は、長い有熱時けいれんの既往が TSC 患児において急性脳症発症のリスクを増加させるといふ仮説を支持する。

E . 結論

長い有熱時けいれんの既往は、TSC 患児における急性脳症の発症のリスク因子である可能性が判明した。TSC 患児が長い有熱時けいれんを起こした場合には、急性脳症発症のハイリスクであることを認識することが、急性脳症発症時の適切な介入に繋がること期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. *Brain Dev* 2019; 41(5): 443-451.

Okumura A, Kurahashi H, Iwayama H, Numoto S. Serum carnitine levels of children with epilepsy: Related factors including valproate. *Brain Dev* 2019; 41(6): 516-521.

Okumura A, Shimojima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmori I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Tohyama J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yuhara Y, Miya K, Tanaka R, Hirose S, Yamamoto T. PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and

paroxysmal kinesigenic dyskinesia.

Seizure 2019; 71: 1-5.

Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Okumura A. The effects of antihistamines on the semiology of febrile seizures. *Brain Dev* 2019; 41(1): 72-76.

Shima T, Okumura A, Kurahashi H, Numoto S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T; Norovirus-associated

Encephalitis/Encephalopathy

Collaborative Study investigators. A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev* 2019; 41(3): 263-270.

Yamoto K, Saito H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet* 2019; 27(12): 1845-1857.

Hori I, Tsuji T, Miyake M, Ueda K, Kataoka E, Suzuki M, Kobayashi S, Kurahashi H, Takahashi Y, Okumura A, Yoshikawa T, Saitoh S, Natsume J.

Delayed Recognition of Childhood Arterial Ischemic Stroke. *Pediatr Int* 2019; 61(9): 895-903.

Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev* 2019; 41(9): 776-782.

2. 学会発表

沼本真吾、倉橋宏和、岩山秀之、佐藤敦志、久保田雅也、椎原隆、岡西徹、田中竜太、九鬼一郎、福山哲弘、奥村彰久．結節性硬化症における急性脳症/重症けいれん重積(第1報) 発症群における臨床像．第61回日本小児神経学会学術集会、名古屋、2019.5.31.

沼本真吾、倉橋宏和、岩山秀之、佐藤敦志、久保田雅也、椎原隆、岡西徹、田中竜太、九鬼一郎、福山哲弘、柏木充、奥村彰久、池野充、久保田一生、赤坂真奈美、三

牧正和．結節性硬化症における急性脳症/重症けいれん重積(第2報) リスク因子．第61回日本小児神経学会学術集会、名古屋、2019.5.31.

倉橋宏和、沼本真吾、奥村彰久、加藤耕治、遠山美穂、荻朋男、星野愛、水口雅．可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳症におけるMYRF関連遺伝子の解析．第61回日本小児神経学会学術集会、名古屋、2019.5.31.

奥村彰久．新生児単純ヘルペス脳炎．第24回日本神経感染症学会学術大会、東京、2019.10.11

Akihisa Okumura, Hirokazu Kurahashi, Shingo Numoto. Serum Carnitine Levels of Children with Epilepsy: Related Factors Including Valproate. 第53回日本てんかん学会学術集会、神戸、2019.11.1

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

表1．単変量解析

	急性脳症発症群（11例）	対照群（106例）	P値
男女比	5:6	63:43	0.52
有熱時けいれんの既往	5（45%）	17（16%）	0.032
長い有熱時けいれんの既往	5（45%）	14（13%）	0.017
発熱を伴わないけいれん重積の既往	2（18%）	15（14%）	0.66
結節性硬化症の家族歴	4（36%）	23（22%）	0.28
有熱時けいれんの家族歴	1（9%）	3（3%）	0.34
てんかんの家族歴	3（27%）	10（9%）	0.11
心横紋筋腫	7（64%）	60/100（60%）	> 0.99
腎血管筋脂肪腫	3（27%）	27（25%）	> 0.99
上衣下巨細胞性星細胞腫	3（27%）	25（24%）	0.72
自閉スペクトラム症	4（36%）	48/102（47%）	0.54
注意欠如・多動症	0（0%）	11/102（11%）	0.60
知的発達症	6（55%）	51/103（50%）	> 0.99
てんかん	10（91%）	93（88%）	> 0.99
てんかん性スパズム	9（82%）	48（45%）	0.027
焦点発作	8（73%）	85（83%）	0.69

表2．多変量解析

	オッズ比（95%信頼区間）	P値
長い有熱時けいれんの既往	6.87（1.810-25.10）	0.0047
てんかん性スパズム	2.53（0.598-10.70）	0.21