

—— 研究助成報告 ——

脳性麻痺とてんかん性脳症の関連に関する多施設共同研究

萩野谷 和 裕

要旨：脳性麻痺（CP）とてんかん性脳症の関連について、多施設共同研究を実施した。inclusion criteriaは、①生後1か月以後のMRIがある、②現時点の年齢が4-20歳、③定期的なフォローを2020/7-12月に実施している症例（6施設）である。448名のCP患者（CP様患者を含む）（平均年齢15.5歳）についての解析し、てんかんの発症は180名（40%）にみられた。MRI異常群にててんかん発症率は高い。てんかん発症に相関する因子として、CPのタイプ、MRIのタイプ、重度視・聴覚障害、知的障害、発語機能、BFMF、CFCS、GMFCSにおいて有意差がみられた。180名のてんかん併発患者では、75名（42%）が難治てんかんであり、てんかんの難治化に関連する因子として、ロジスティック回帰では、生下時週数が37週未満、重度視覚障害、両上肢機能障害、てんかん性脳症の既往において有意な相関がみられた。180名のてんかん患者中、てんかん性脳症は62名（34%）にみられ、うち遺伝子変異判明は7例（11%）で、全例West症候群であった。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2022；33：61-68

Key Words : cerebral palsy, epileptic encephalopathy, MRI, CP masqueraders, gene variants

背景・目的

脳性麻痺（CP：cerebral palsy）またはCP様運動障害の原因に関して、最近遺伝子異常の関与が大きく進展している。申請者は、これまでCP患者の一定の特徴（①脳画像が正常かまたは非特異的な変化のみ、②満期産児（在胎37週以上））をもつCP患者では、遺伝子異常がその原因ではないかとの仮説に基づき¹⁾、フォロー中のCP患者より、①②を満たす対象患者107例中20名弱の患者とその家族を検索して、実に56%において原因と考えられる遺伝子変異を明らかにした²⁾。私たちの論文で注目すべき点は、明らかにされた遺伝子変異の50%はてんかん性脳症の遺伝子であったことである。つまり、元来発達性てんかん性脳症の遺伝子として報告のあった遺伝子が実はCP（またはCP様運動障害）の遺伝子でもありえるということにな

る。

ここから、CPとてんかん性脳症の関連について、さらに詳細な検討を加えることを本研究の目的としている。具体的には、てんかん性脳症を合併したCP児のピックアップを多施設共同研究にて実施し、CPのタイプ、重症度、そのてんかん性脳症のタイプ、脳画像所見を検討することにより、CPのどのタイプにてんかん性脳症がより関与しているかを明らかにすることである。

方法

今回の多施設共同研究では、inclusion criteriaとして、①CP（およびCP様運動障害）患者、②生後1か月以後のMRIがある、③現時点の年齢が4-20歳、④定期的なフォローを2020/7-12月に実施している症例（6施設）とした。

収集項目は以下である。①性別、②血族婚の

有無, ③早期産の有無 (在胎37未満, 37週以上), ④生下時体重 (2500g未満, 2500g以上), ⑤現年齢, ⑥MRI分類 (1: 脳形成異常, 2: 主に大脳白質病変, 3: 主に灰白質病変, 4: その他, 5: 正常), ⑦MRI画像の詳細分類 (11: 皮質形成異常, 12: その他の形成異常 (全前脳胞症, Dandy-Walker, 脳梁低形成, 小脳低形成), 21: PVL, 22: 脳室内出血 (IVH), 脳室周囲出血性梗塞 (孔脳症も含む), 23: IVH+PVL, 31: BBTL (両側基底核視床病変), 32: 境界域梗塞, 多嚢胞性脳軟化症, 33: 動脈性梗塞, 41: その他 (小脳萎縮, 脳幹病変, 大脳萎縮, 2によらない脳内出血, 2によらない脳室拡大, 脳内石灰化), 51: 正常, ⑧脳性麻痺の分類 (1: spastic bilateral, 2: spastic unilateral, 3: dyskinetic, 4: ataxic, 5: hypotonic, 6: mixed spastic-dyskinetic, 7: mixed ataxic-hypotonic, 8: hypotonicからdyskineticに変容, 9: hypotonicからspasticに変容, 10: hypotonicからmixed spastic-dyskineticに変容), ⑨GMFCS (粗大運動能力尺度) (IV-V vs I-III), ⑩BFMF³⁾ (両上肢機能尺度) (IV-V vs I-III), ⑪てんかんの既往の有無, ⑫てんかんの難治性の有無, ⑬現在のてんかんのタイプ (1: Generalized epilepsy, 2: focal epilepsy, 3: generalized and focal epilepsy, 4: unknown), ⑭てんかん性脳症の既往 (1: West syndrome, 2: Lennox-Gastaut syndrome, 3: Myoclonic astatic Epi, 4: Nonconvulsive status epilepticus, 5: EIEE, 6: Dravet syndrome, 7: others), ⑮知的障害の有無 (IQ50以上 vs 50未満), ⑯発語能力 (1: 意味語なし, 2: 単語, 3: 2-3語文, 4: 流暢), ⑰CFCS (コミュニケーション能力尺度) (I-III vs IV-V), ⑱重度視力障害の有無, ⑲重度聴力障害の有無, ⑳遺伝子変異・染色体異常の有無。

統計解析には, EZR (自治医科大学) を使用した。P<0.05を有意ありとした。

また, MRIの分類に関しては, Himmelmannらの提案した分類法を採用した⁴⁾。

本研究に関しては, 当院倫理委員会の承認を受けている。

結果

①CPおよびCP様運動機能障害において、てんかん発症に相関する因子は何か？

448名のCP (様) 患者 (平均年齢15.5歳) についての解析を行った。てんかんの発症は180名 (40%) にみられた。χ²乗法では, てんかん発症に関与する因子として, CPのタイプ, MRIのタイプ, 重度視覚障害の存在, 重度聴覚障害の存在, 知的障害の存在, 発語機能の障害, BFMF, CFCS, GMFCSにおいて有意差 (p<0.05) がみられた。CPのタイプに関して, Bonferroni法による残渣解析では, mixed spastic-dyskinetic CPにおいて他のCPタイプに比して (hypotonic CPでは差がない) てんかん発症がより多いことが判明した (Tab. 1)。また, hypotonic CPはspastic unilateral CPに比して多いことも判明した。MRIのタイプに関する残渣解析では, 「正常MRI」症例が他のすべてのMRIタイプに比しててんかん発症が少ないことが判明した。一方, 「脳形成異常」, 「主に灰白質病変」では「主に白質病変」に比しててんかん発症が多いことが判明した (Tab. 2)。

ロジスティック回帰 (Stepwise logistic regression analysis) では, CPのタイプ (mixed spastic dyskinetic CP, hypotonic CPにて発症が多く, dyskinetic CPにて発症少ない), MRIのタイプ (「主に白質病変」「その他」「正常」にて発症が少ない), 視覚障害・発語機能障害・両上肢機能が軽度では発症が少ない, 知的障害が重度, 生下時週数が37週未満で発症が多いことが判明した (Tab. 3)。てんかんの併発とMRI所見 (正常群と異常群) では, MRI異常群にててんかん発症率は高い (p<0.001)。

②CPおよびCP様運動機能障害に併発するてんかんにおいて、難治化と関連する要因はなにか？

180名のてんかん併発患者では, 75名 (42%) が難治てんかんとして経過していた。χ²乗法では, てんかんの難治化に関連する因子として, 生下時体重, 生下時週数, CPのタイプ, MRIのタイプ, 重度視覚障害の存在, 重度聴覚障害

Tab. 1 CPのタイプとてんかん発症の関連

CP.type.1.spastic.bilateral..2 .spastic.unilateral..3..dyskin etic..4.ataxic..5.hypotonic..6. mixed.spastic.dyskinetic..	1	2	3	4	5	6
Epi (%)	35.2	29.9	35.6	31.8	68.4	87.5
no Epi (%)	64.8	70.1	64.4	68.2	31.6	12.5
Total (%)	100	100	100	100	100	100
Count (n)	244	77	45	22	19	40

p<0.001, bonferroni法による残渣解析：6 vs 1,2,3,4 (p<0.001), 2 vs 5 (p<0.05)

Tab. 2 てんかん発症の有無とMRIの関係

MRI 1.脳形成異常、2：主に白質病 変、3：主に灰白質病変、4： その他、5：正常	1	2	3	4	5
Epi (%)	72.4	33.3	62.4	41.7	12
No Epi (%)	27.6	66.7	37.6	58.3	88
Total (%)	100	100	100	100	100
Count (n)	29	186	109	48	75

p<0.001, bonferroni法による残渣解析：5(正常)vs1,2,3,4; 1vs2, 2 vs 3において p<0.01

Tab. 3 てんかん発症に関与する因子

	オッズ比	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限	P値
両上肢機能障害軽度～正常	0.348	0.141	0.855	<0.05
CP type. Dyskinetic CP	0.388	0.166	0.912	<0.05
CP type. Hypotonic CP	7.29	2.2	24.2	<0.005
CP type. Mixed.spastic.dyskinetic.CP	5.49	1.83	16.4	<0.005
発語機能 文章	0.262	0.097	0.707	<0.01
知能 IQ<50	5.32	1.6	17.7	<0.01
MRI...主に白質病変	0.295	0.0898	0.966	<0.05
MRI その他	0.139	0.0373	0.516	<0.01
MRI...正常	0.0421	0.0104	0.17	<0.001
Preterm.birth 37w >	2.11	1.03	4.31	<0.05
視覚障害 軽度～正常	0.299	0.12	0.746	<0.01

の存在, 知的障害の存在, 発語機能の障害, てんかん性脳症の既往, 重症度 (BFMF, CFCS,

GMFCS) において有意差 (p<0.05) がみられた。MRIのタイプの残渣解析では, 「主に灰白

Tab. 4 てんかん発症症例での難治化要因 MRIのタイプ

MRI: 1: 脳形成異常、2: 主に白質 病変、3: 主に灰白質病変、 4: その他、5: 正常	1	2	3	4	5
controlled (%)	47.6	73.8	48.5	65	33.3
resistent (%)	52.4	26.2	51.5	35	66.7
Total (%)	100	100	100	100	100
Count (n)	21	61	68	20	9

p<0.05, bonferroni法による残渣解析:2 vs 3 (p<0.05)

Tab. 5 てんかん発症症例での難治化要因 CPのタイプ

CP.type.1.spastic.bilateral..2. spastic.unilateral..3..dyskinet ic..4.ataxic..5.hypotonic..6.mi xed.spastic.dyskinetic..	1	2	3	4	5	6
controlled (%)	62.4	82.6	68.8	71.4	30.8	34.3
resistent (%)	37.6	17.4	31.2	28.6	69.2	65.7
Total (%)	100	100	100	100	100	100
Count (n)	85	23	16	7	13	35

p<0.005, bonferroni法による残渣解析: 2 vs 6 (p<0.01)

Tab. 6 てんかんの難治化要因

	オッズ比	95%信頼 区間下限	95%信頼 区間上限	P値
てんかん性脳症既往	3.37	1.53	7.4	<0.005
視覚障害軽度～正常	0.193	0.0855	0.435	<0.001
Preterm birth (37w>)	4.38	1.89	10.1	<0.001
両上肢機能障害軽度～正常	0.115	0.0319	0.417	<0.001

質病変」では「主に白質病変」より難治化が多いことが判明した (Tab. 4)。CPのタイプの残渣解析では、mixed spastic-dyskinetic CPが unilateral spastic CPに比して難治化が多いことが判明した (Tab. 5)。

ロジスティック回帰では、生下時週数が37週未満、てんかん性脳症の既往例では難治例が多

く、重度視覚障害がない、両上肢機能障害が軽度では難治例が少ない傾向がみられた (Tab. 6)。

③CPおよびCP様運動機能障害において、てんかん性脳症の併発と関連する要因はあるか？

Tab. 7 てんかん性脳症発症との関連要因：CPのタイプ

1.spastic.bilateral..2.spastic.unilateral..3..dyskinetic..4.ataxic..5.hypotonic..6.mixed.spastic.dyskinetic	1	2	3	4	5	6
てんかん性脳症なし(%)	86.1	93.5	93.2	86.4	57.9	75
てんかん性脳症あり(%)	13.9	6.5	6.8	13.6	42.1	25
Total(%)	100	100	100	100	100	100
Count(n)	237	77	44	22	19	40

p<0.001, bonferroni法による残渣解析: 2 vs 5 (p<0.01), 3 vs 5 (p<0.05)

180名のてんかん患者中、てんかん性脳症の併発は62名（34％）にみられた。うち遺伝子変異判明は7例（11％）であった（*COL4A1*, *LIS1* (2), 18 trisomy, *POMGNT1*, 重複, *SLC35A2*）。てんかん性脳症では全例West症候群であった。

448名の全患者における解析では、 χ^2 二乗法では、MRIのタイプ、発語機能、知的障害、CPのタイプ、BFMF, CFCS, GMFCS, 重度視覚障害の存在、重度聴覚障害の存在において有意差（ $p<0.05$ ）がみられた。CPのタイプでの残渣解析では、hypotonic CPがdyskinetic CP, spastic unilateral CPに比して高頻度であった（Tab. 7）。MRIのタイプの残渣解析では、タイプ間で有意な差はなかった。ロジスティック回帰では、両上肢機能障害・視覚障害が軽度では発症が少ないことが判明した。

一方、180名のてんかん併発群においててんかん性脳症との関連を検討すると、生下時体重、BFMF, GMFCS, MRIのタイプ、難治化との関与が有意に見られた（ $p<0.05$ ）。ロジスティック回帰では、生下時体重が2500g以上ではてんかん性脳症との関与が低く、てんかん難治化との関与が高かった。

④CPおよびCP様運動機能障害において、MRI所見（正常群と異常群）と関連のある因子は？

χ^2 二乗法では、生下時体重、生下時週数、CPのタイプ、てんかん発症・難治化、遺伝子変異、BFMF, CFCS, GMFCS, 重度聴覚・視覚障害、知的障害の存在、発語機能障害におい

て有意な関与（ $p<0.05$ ）が見られた。ロジスティック回帰では、MRI正常群では、BFMFによる上肢機能障害が軽度、てんかん発症・難治化が少ない、遺伝子変異陽性が多い、生下時週数37w以上などが判明した。

⑤CPおよびCP様運動機能障害において、遺伝子変異と関連する因子はあるか？

36種の遺伝子変異または染色体異常が57例（12.7％）に見いだされた。 χ^2 二乗法では、生下時体重、生下時週数、CPのタイプ、MRIのタイプ、発語機能、CFCS, GMFCSにおいて有意差（ $p<0.05$ ）がみられた。一方、てんかんの発症との関連は見られなかった。CPのタイプの残渣解析では、hypotonic CPがspastic unilateral CPに比して遺伝子変異が高頻度であることが判明した。MRIのタイプに関する残渣解析では、「正常」「その他」が「主に白質病変」「主に灰白質病変」に比して優位に高頻度、「脳形成異常」が「主に白質病変」「主に灰白質病変」に比して高頻度であった。ロジスティック回帰では、MRIのタイプ（「主に白質病変」「主に灰白質病変」では少ない）、GMFCS重度では少ない、生下時週数37w以上・生下時体重2500以上では多いことが判明した。

特にMRIが正常な症例75例中28例（37％）に遺伝子変異が検出され、異常MRI症例では8％であることが判明した（ $p<0.001$ ）。これは早期発症痙攣性対麻痺が含まれていることによる。

今回の解析では全例に遺伝子検査を実施しているわけではなく、解釈には限界があるが、正

常MRIのCP様運動障害に対して遺伝子検査を実施する傾向があることが予想された。

⑥これまで同定された遺伝子はどのようなものか？

複数例にて認められたのは*COL4A1* (6), *KIF1A* (7), *SPAST* (5), *CTNNA1* (3), *ATP8A2* (2), *XXY* (2), *TUBB2A* (2), *LISI* (2), *GNBI* (2), *CACNA1A* (2) であった。てんかん性脳症として報告されている遺伝子についての変異は, *STXBPI*, *SCN2A*, *CACNA1A*, *GNBI*, *GNAOI*, *SPTAN1*, *BRAF*, *SLC35A2* などであったが, てんかん性脳症とCPとしての症候が併存していることが考えられた。

考察

近年, 我々の報告²⁾以降, CP (またはCP様運動障害) 患者の遺伝子解析がすすみ, 多様な遺伝子変異が見いだされてきている。そのなかには, 早期発症遺伝性痙性対麻痺の遺伝子や, てんかん性脳症の遺伝子, 自閉症や知的障害の関連遺伝子などが混在して認められている⁵⁻¹³⁾。このような状況から, CPの遺伝子解析関連の論文では, atypical CP^{5, 8)}, CP mimics^{6, 7)}, CP masquerader²⁾などの名称が散見されており, CPの境界がますます不鮮明になりつつある。また, 純粹に周産期虚血性脳症としてのCPは, 頻度的には多くはないという見解がある¹⁴⁾。さらに遺伝子変異によるCP (様) 運動障害は, MRI正常例のみでなく, 孔脳症など破壊性病変をもつCP症例においても同定されている¹⁵⁾。遺伝子変異症例では, 当該遺伝子が多様な脳神経機能に関与しているために, 知的障害, 自閉スペクトラム症, てんかんの併発は恒常的である⁹⁾。今回の解析は, いまだ途中経過と言わざるを得ないが, 今後CP (およびCP様運動障害) のてんかん発症や原因遺伝子変異について, さらに詳細な検討を加える予定である。

文献

- 1) Numata Y, Onuma A, Kobayashi Y, Sato-Shirai I, Tanaka S, Kobayashi S, et al. Brain magnetic resonance imaging and motor and intellectual functioning in 86 patients born at term with spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol* 2013 ; **55** : 167-72.
- 2) Takezawa Y, Kikuchi A, Haginoya K, Niihori T, Numata-Uematsu Y, Inui T, et al. Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 ; **5** : 538-551.
- 3) Elvrum AKG, Andersen GL, Himmelmann K, Beckung E, Öhrvall AM, Lydersen S, et al. Bimanual Fine Motor Function (BFMF) Classification in Children with Cerebral Palsy : Aspects of Construct and Content Validity, Physical & Occupational Therapy In Pediatrics, 2016 ; **36** : 1-16.
- 4) Himmelmann K, Horber V, De la Cruz J, Horridge K, Mejaski-Bosnjak V, Hollody K, et al. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy : development, reliability, and recommendations *Dev Med Child Neurol* 2017, **59** : 57-64.
- 5) Friedman JM, van Essen P, van Karnebeek CDM. Cerebral palsy and related neuromotor disorders : Overview of genetic and genomic studies. *Molecular Genetics and Metabolism*, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.11.001>.
- 6) Zouvelou V, Yubero D, Apostolakopoulou L, Kokkinou E, Bilanakis M, Dalivigka Z, et al. The genetic etiology in cerebral palsy mimics : The results from a Greek tertiary care center. *Eur J Paed Neurol*, 2019 ; **23** : 427-37.
- 7) Toni S, Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. *Movement Dis* 2019 ; **34** : 625-36.
- 8) Matthews AM, Blydt-Hansen I, Al-Jabri B, Andersen J, Tarailo-Graovac M, Price M, et al. Atypical cerebral palsy : genomics analysis enables precision medicine. *Genet Med* 2019 ; **21** : 1621-8.
- 9) Jin SC, Lewis SA, Bakhtiari S, Zeng X, Sierant MC, Shetty S, et al. Mutations disrupting neuritogenesis genes confer risk for cerebral palsy. *Nature Genet* 2020 ; **52** : 1046-56.

- 10) Moreno-De-Luca A, Millan F, Pesacrete DR, Elloumi HZ, Oetjens MT, Teigen C, et al. Molecular diagnostic yield of exome sequencing in patients with cerebral palsy. *JAMA* 2021 ; **325** : 467-75.
- 11) Rosello M, Caro-Llopis A, Orellana C, Oltra S, Alemany-Albert M, Marco-Hernandez AV, et al. Hidden etiology of cerebral palsy : genetic and clinical heterogeneity and efficient diagnosis by next-generation sequencing. *Ped Res* 2021 ; **90** : 284-8.
- 12) Li N, Zhou P, Tang H, He L, Fang X, Zhao J, et al. In-depth analysis reveals complex molecular aetiology in a cohort of idiopathic cerebral palsy. *Brain* 2021 ; awab209. doi : 10.1093/brain/awab209.
- 13) Yechieli M, Gulsuner S, Ben-Pazi H, Fattal A, Aran A, Kuzminsky A, et al. Diagnostic yield of chromosomal microarray and trio whole exome sequencing in cryptogenic cerebral palsy. *J Med Genet* 2021 ; **0** : 1-9. doi : 10.1136/jmedgenet-2021-107884
- 14) Ellenberg JH, Nelson KB. The association of cerebral palsy with birth asphyxia : a definitional quagmire. *Dev Med Child Neurol* 2013 ; **55** : 210-216.
- 15) Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, et al. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations : porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol*. 2013 ; **73** : 48-57.

