

2022年6月28日放送

脳性麻痺と遺伝子異常

宮城県立こども病院
副院長 萩野谷 和裕

脳性麻痺とは

まず、脳性麻痺（Cerebral palsy: CP）とは何だろうか、ということについて少しお話しします。これは、1968年に当時の厚生省の脳性麻痺の研究班会議で、このように定義されました。「受胎から生後4週以内までの間に生じた脳の非進行性病変に基づく永続的な、しかし変化し得る運動と姿勢の異常」だということで、大体2歳までに症状がでます。なので、進行性の疾患や、一過性の運動障害、そして良くなってしまいうような、将来正常化するようなものは含まないということになっています。一方、海外では、もう少し範囲が広いです。これは、発生発達しつつある胎児また乳児ということで、2～3歳までの間に脳の中で起こった非進行性障害ということで、例えば急性脳症といった疾患もあてはまります。それから、運動障害だけでなく、感覚や認知コミュニケーション、認識または行動そして発作性、てんかん性のものが加わってもよいということになっています。

症状について簡単に言いますと、脳性麻痺の症状は、生後すぐによく見られる症状は自発運動が少ないとか、四肢の緊張が亢進して固くなっている、また反りやすいです。四肢の関節

脳性麻痺（CP）とは

日本で用いられている定義

「受胎から新生児期(生後4週間以内)までの間に生じた脳の非進行性病変に基づく、永続的な、しかし変化しうる運動および姿勢の異常である。その症状は満2歳までに発現する。

進行性疾患や一過性運動障害、または将来正常化するであろうと思われる運動発達遅延は除外する」

(厚生省脳性麻痺研究班会議 (1968))

海外での脳性麻痺の定義 (Bethesda : 2004)

「脳性麻痺は、運動と姿勢の発達の異常の一つの集まりを説明するものであり、活動の制限を引き起こすが、それは発生・発達しつつある胎児または乳児の脳の中で起こった非進行性の障害に起因すると考えられる。

脳性麻痺の運動障害には、感覚、認知、コミュニケーション、認識、それと/または行動、さらに/または発作性疾患が付け加わる」

脳性麻痺のリハビリテーションガイドライン第2版(日本リハビリテーション医学会監修 2014)では両論併記

を分離して動かすことはできない。足趾とか手指も同じです。さらに嚥下が難しい。このような、
いろんな症状そして全般的な発達が遅れる、運動発達が遅れるということで気づかれます。

この分類は、欧州で導入されているものを当てはめると、両側性痙直型脳性麻痺、突っ張って
しまう麻痺ですね。そして片側性の痙直型脳性麻痺、それからジスキネジア型脳性麻痺、そして
失調型脳性麻痺、大体大まかにこのように分けられます。

脳性麻痺の原因は、出生前後の低酸素や虚血性脳症が多いです。それから周産期の感染症により
脳が障害を受ける、後は、早期産児では脳内出血や PVL（脳室周囲白質軟化症） などがあり
ます。そして、脳の形成異常による場合もあります。これらの場合は脳の MRI にて特徴的な異
常が認められますので、脳画像は原因を推定する上で非常に大事です。一方、原因が全くわから
ない場合も少なくありません。そのようなことで、診断には、臨床症状と周産期の病歴、そして
脳画像がとても大事です。

治療に関しましては、リハビリテーション、それ以外では摂食機能の改善、そしてボツリヌス
毒素や整形外科的な治療もありますが、最近では選択的後根切除術そして脊髄内に持続的にバク
ロフェンという筋弛緩薬を注入する ITB 療法（Intra Thecal Baclofen therapy）というのも行え
るようになってきています。大事なことは、このような治療は、脳神経外科、整形外科、小児神
経科、小児科、リハビリテーション科、摂食、歯科など、色々な科が入って初めて可能な治療で
あるということです。問題点は成人期になってからです。成人期まで診てくれるような脳性麻痺
センターがわが国にはないことが非常に困っています。それが課題です。

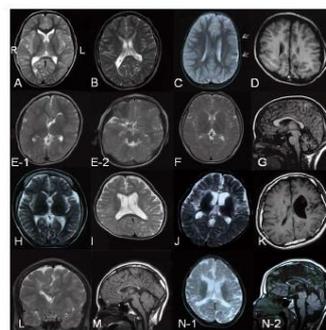
非特異的変化の症例における遺伝子変異

ではまず、この脳性麻痺と遺伝子変異ついで、最初に、画像診断にて正常または非特異的
変化の症例における遺伝子変異について簡単に解説します。2 番目は画像診断にて破壊性病
変の見られる症例における遺伝子変異についてお話しします。

最初は正常な MRI です。私たちの病院では、
829 例の脳性麻痺患者の内、満期産で出生（妊
娠 37 週以上）そして両麻痺、つまり両下肢が
痙性麻痺をおこしている患者さんを 86 名ピ
ックアップしました。その MRI を調べますと、
なんと 42%が正常であることがわかりました。
こういった正常な方々については、何らかの遺
伝子異常が想定されるのではないかというこ
とを論文発表しています。

脳性麻痺と遺伝子変異

- ①画像診断にて正常または非特異的変化の症例における遺伝子変異
- ②画像診断にて破壊性病変の見られる症例における遺伝子変異



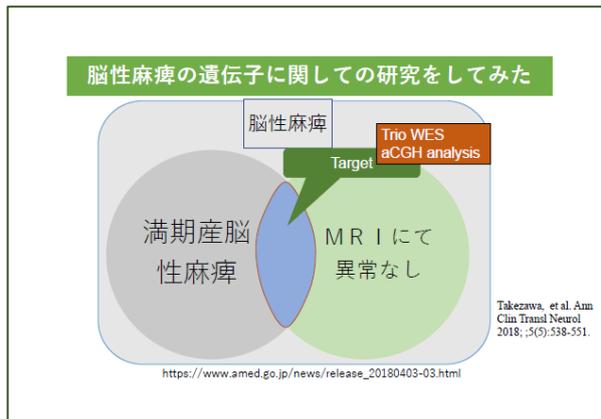
満期産両麻痺のMRI
(n=86)

正常	42%
脳室周囲白質軟化症	14%
脳室拡大	14%
乳脳症/静脈性梗塞	7%
形成異常	3%

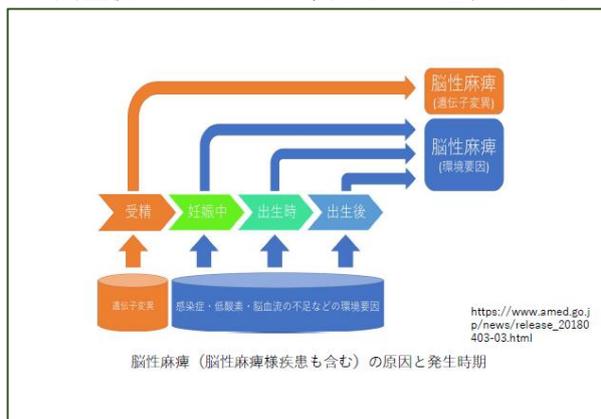
満期産両麻痺の脳画像は多様であり、原因も多彩である。MRIが正常な症例が42%と最も多く、遺伝子異常が想定される。

Numata, et al. Dev Med Child Neurol 2013; 55:167-72.

次に、こういった満期産の脳性麻痺、そしてMRIにて特徴的な変化がないような患者さんに対して、遺伝子検査をしてみました。これは17例について行いましたが、この内、なんと9例・53%で候補となる原因遺伝子が見つかりました。この中には痙性麻痺の遺伝子や、早期てんかん性脳症の遺伝子、それからそれ以外の遺伝子も含まれていました。53%で見つかるというのは非常に驚くようなデータでした。



この論文を発表した後、同じ年に米国脳性麻痺学会の会場で、唯一我々の論文が提示されて、「遺伝子異常があるのは脳性麻痺なんだろうか、それとも脳性麻痺の仮面をかぶった病気（マスカレーダー）なんだろうか」ということで、ホットな議論が1時間続きました。多くの場合、脳性麻痺は臨床診断です。ですから自閉症でも最近では遺伝子が見つかってきていますので、脳性麻痺であっても色々な異常があつて、その中に遺伝子の異常があつてもいいのだろうというような言い方をします。そういう考え方、そして家族に話す場合にはきちんと脳性麻痺ですと言った方がいいでしょうが、専門家の間ではやはり遺伝子に基づいた情報伝達が大事ではないか、そういった使い分けの必要があるんじゃないかという事も言われていました。あとは遺伝子異常がある場合、脳性麻痺による医療福祉制度が受けられないということがないかどうか、そういったことは心配だということです。色々なことが議論されました。我々も、そういうことで、脳性麻痺の原因というのは、色々環境要因、妊娠中や出生時や出生後だけではなく、何らかの遺伝子によっても脳性麻痺はおこるのではないかということを押スリリースしています。

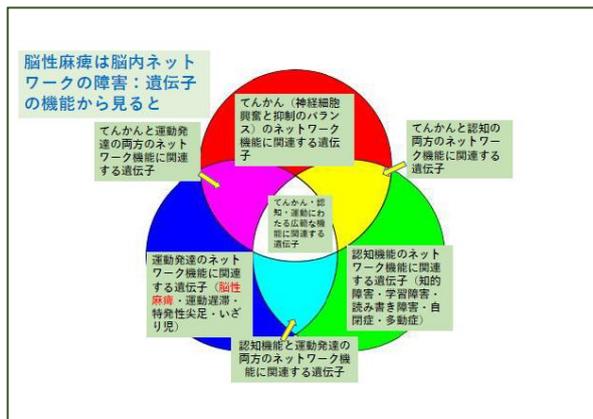


その後、続々と色々なところから論文が出始めました。例えば250人の脳性麻痺を調べたところ、14%にリスクとなる遺伝子を発見しました。その内、知的障害45%、てんかんが40%で、知的障害はてんかんを合併しているといった論文が出ていますし、ある論文では1,526人を調査し、脳性麻痺の患者さんの内、小児では32%、成人では10%に遺伝子異常を同定しましたという論文も出ています。

我々が論文を出した時には、「脳性麻痺に遺伝子異常はないんじゃないの?」ということで、それは間違いだという議論がありました。我々は「脳性麻痺の仮面をかぶった病気」と、「Masquerader of Cerebral Palsy」と言って論文化しましたが、彼らは、「やはり脳性麻痺の診断は臨床症状からすべきであつて、遺伝子異常があろうがなかろうが脳性麻痺から除外すべきで

はない」というような意見を述べています。

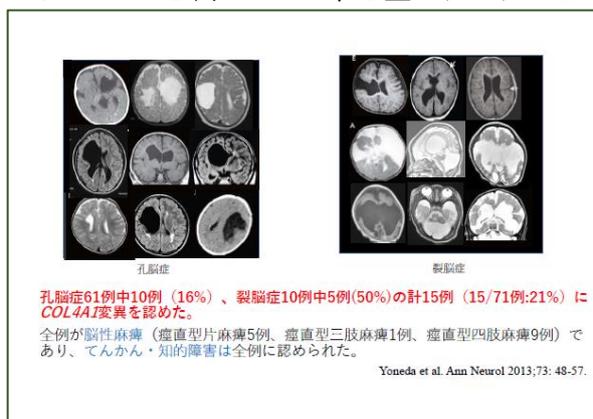
脳性麻痺はネットワークの障害だろうと思います。遺伝子の機能から見ますと、運動発達のネットワークに関連する遺伝子もあれば、てんかんネットワークに関わる遺伝子もありますし、知的障害・認知機能のネットワークに関わる遺伝子もあります。ある遺伝子がそういったいくつかのネットワークに関与する機能を持っている場合、遺伝子変異による脳性麻痺の方は更にてんかンを発症したり、認知障害・知的障害を合併することもあると考えられます。



破壊性病変の見られる症例における遺伝子異常

次に、画像診断を行って破壊性病変の見られる症例において、遺伝子変異について考えてみます。先ほどまでお話ししたのは明らかな脳内病変のない脳性麻痺患者における遺伝子変異でしたが、今回は多施設共同研究という形で、全国から症例を募りまして、孔脳症という疾患、そして裂脳症という疾患の血液を集めました。これは倫理委員会の承認を経て、ご家族の同意を得て実施したわけです。孔脳症というのは、脳の側脳室が大きく洞穴みたいに欠損した、静脈性梗塞が大きなもので、片側または両側の脳の大脳白質が欠損する病気ですが、これを 61 例。裂脳症は脳の形成障害ですが、この症例が 10 例あり、このトータル 71 例について、4 型コラーゲンという遺伝子を調べてみました。

この 4 型コラーゲンというのは、みかんを包んでいるネットのように、血管をネット状に包んでいるタンパク質コラーゲンです。コラーゲンの 4A というのは、今まで原因がわかりませんでした。調べていきますと、なんと孔脳症 61 例中 10 例 16%、裂脳症の 10 例中 5 例 50%、71 例中計 15 例、つまり 21%にコラーゲン 4A の遺伝子変異が見られました。全例が脳性麻痺でした。てんかんや知的障害も全例に認められました。



まとめ

ということで、まとめますと、遺伝子変異による脳性麻痺は、MRI が正常な例だけではなく、孔脳症など破壊性病変をもつ症例においても同定されてきたということです。そして、我々の報告と同時に、近年このような脳性麻痺患者さんの遺伝子解析は進み、多様な遺伝子変異が見出されてきています。その中には、早期発症の遺伝性痙性対麻痺の遺伝子や、てんかん性脳症の遺伝

子、そして自閉症は、これまで知的障害として発表されてきた遺伝子などが混在して認められています。このような状況から、こういった脳性麻痺の遺伝子関連の論文では、Atypical CP、非定型 CP、CP mimics、CP Masqueraders などの名称が散見されていて、これまで我々が考えてきた脳性麻痺の境界が益々不鮮明になりつつあります。長年脳性麻痺の分野で活躍しているカナダの Michael Shevell 先生は、「Autism spectrum disorder」という言葉があるように、CP spectrum disorder という考え方も導入して良い時期になってきているのではないだろうか」ということを仰っています。今後このような遺伝子検査、遺伝子学的な研究が進むにつれて、脳性麻痺の本態がさらに明らかになるとは思われます。

まとめ

- 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(Yoneda, Haginoya et al. Ann Neurol 2013)。
 - 近年、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、早期発症遺伝性痙攣性対麻痺の遺伝子や、てんかん性脳症の遺伝子、自閉症や知的障害との関連遺伝子などが混在して認められている。
- ⇒このような状況から、CP関連の論文では、atypical CP, CP mimics, CP masqueraders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。
- ⇒CP spectrum disorder ? (Shevell M. Neurology 2019;92:233-5.)

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>