

I. てんかんに対する食事療法の歴史

1. ケトン食療法の発展と衰退

てんかんに対する食事療法の歴史は紀元前にまで遡る。古代ギリシアの医師である Hippocrates は断食によりてんかん発作が抑制された症例を記述しており、また、新約聖書にもてんかん発作の治療には祈りと断食が必要であることが記述されていた¹⁶⁾。20世紀初頭に入り、1911年にフランスの内科医である Guelpa と Marie が20名のてんかん患者に対し4日間の絶食が発作の抑制に有効であることを報告した¹⁷⁾。その後、1921年にアメリカの内分科医である Geyelin が、整骨医の Conklin が実践していたてんかん患者に対する絶食を参考に、20日間に及ぶ絶食により26名中20名の患者で発作が改善したことを報告した¹⁸⁾。さらに、同年にシカゴの Woodyatt が絶食もしくは極端な低炭水化物および高脂質の食事の摂取によりケトン体が生成されることを報告し¹⁹⁾、同時期に Mayo クリニックの Wilder も低炭水化物および高脂質の食事によるケトン血症がてんかん患者に絶食と同様の効果を発揮することを見出し²⁰⁾、この食事療法は「ケトン食療法 (ketogenic diet)」と命名された。その頃から、ケトン食療法の1日あたりの組成は10~15gの炭水化物、体重あたり1gの蛋白質、ほかは脂質であり、現在の組成とほぼ同様であった²¹⁾。当時、抗てんかん薬は臭化カリウムとフェノバルビタールの2種類のみであり、ケトン食療法は新たな治療法として幅広く使用されるようになった。しかし、1938年にジフェニルヒダントインの有効性が報告されたことを契機に医師や研究者の関心は抗てんかん薬に向くようになり、さらに1967年には全般てんかんに有効なバルプロ酸ナトリウムが発売され、その後も新たな抗てんかん薬が次々と開発、使用されるようになり、ケトン食療法は徐々に使用されなくなっていった。その後、1971年には Chicago 大学の Huttenlocher が中鎖脂肪酸 (medium-chain triglycerides: MCT) オイルを使用したケトン食療法の変法を考案するなど改良も図られたが²²⁾、なおケトン食療法は一部の施設でのみ実施可能な特殊な治療法となっていた。

2. ケトン食療法の復興

ケトン食療法の復興はひとりの小児難治性てんかん患者が端緒となった。1993年のこと、2歳の男児 Charlie のてんかん発作は種々の抗てんかん薬治療や外科治療にも関わらず非常に難治に経過していたが、Johns Hop-

kins 大学にたどり着きケトン食療法を開始したところ即座に抑制された (Charlie の経過の詳細は <http://www.charliefoundation.org/> を参照されたい)。Charlie の父親は Charlie 基金を設立してケトン食療法の臨床研究の支援⁷⁾、書籍発刊の支援²³⁾、映画の製作 (“First Do No Harm”, 邦題:「誤診」) を通じた啓蒙活動を行い、また、その経緯が雑誌や TV で紹介されたことにより、ケトン食療法は再び広く知れ渡ることになった。また、1998年には血液中から脳内にグルコースを輸送するグルコース輸送担体1型 (glucose transporter type 1: GLUT1) の異常による GLUT1 欠損症が報告され、ケトン食療法が代替エネルギー源としてのケトン体を確保するための唯一の治療法であることから医療者の注目を集めるようになった²⁴⁾。その後、ケトン食療法の変法も相次いで報告され、2003年には Johns Hopkins 大学の Kossoff らがアトキンス食変法 (modified Atkins diet) を¹⁴⁾、2005年には Harvard 大学の Pfeifer と Thiele が低グリセミック指数食療法 (low-glycemic-index treatment) を考案した¹⁵⁾。それらの結果、現在ではケトン食療法は世界45カ国以上で使用されるに至り²⁵⁾、米食文化のアジア圏においても韓国を中心に積極的に使用されてきている^{9,26-30)}。

II. ケトン食療法の機序

ケトン食療法の発見からおよそ1世紀が経過しようとしているにもかかわらず、抗けいれん作用の機序についてはいまだに解明されていない。しかし、さまざまな臨床研究および基礎研究が報告されており、ケトン体、低炭水化物、不飽和脂肪酸などによる複合的な機序が推定されている。

1. ケトン体による抗けいれん作用

ケトン体は β -ヒドロキシ酪酸 (β -hydroxybutyrate)、アセト酢酸 (acetoacetate)、アセトン (acetone) の総称であり、飢餓状態において肝臓で脂肪酸から β 酸化により生成される。血中 β -ヒドロキシ酪酸濃度はてんかん発作の抑制とある程度の相関が報告されていることから治療効果を確認する1つの指標とされており、血中アセト酢酸濃度も同様に相関が報告されている^{31,32)}。しかし、てんかん動物モデルでは、アセト酢酸濃度と発作の抑制との相関は報告されているものの³³⁾、 β -ヒドロキシ酪酸濃度とは相関が確認されていない³⁴⁾。また、*in vitro* モデルでは、両者ともラットの海馬組織において興奮性シナプス後電位 (excitatory postsynaptic poten-

tial)を変化させず、直接の抗けいれん作用は確認されなかった³⁵⁾。しかし、最近になり、両者によりマウスおよびラットの黒質網様部の神経細胞の自然発火頻度が減少し、ATP (adenosine triphosphate) 感受性カリウムチャネル阻害薬の存在下および同ノックアウトマウスにおいては同様の現象を認めなかったことが報告され、同チャネルを介した抗けいれん作用が提唱されている³⁶⁾。また、揮発性のアセトンについてもてんかん動物モデルにおいて抗けいれん作用が報告されている³⁷⁾。

2. 低炭水化物による抗けいれん作用

ケトン食療法においては炭水化物が制限されることから、低炭水化物による抗けいれん作用も推定されている。実際に、本仮説により考案された低グリセミック指数食療法においては、てんかん発作の抑制は血中 β -ヒドロキシ酪酸高値とは相関せずに血糖低値と相関したと報告されている³⁸⁾。最近になり、2-deoxyglucose (2-DG) というグルコースリン酸イソメラーゼ (phosphoglucose isomerase) の阻害により解糖を抑制するグルコース類似物質が、いくつかのてんかん動物モデルにおいて発作を抑制することが報告され注目されている^{39,40)}。また、前述のATP 感受性カリウムチャネルは、グルコース制限下において細胞内ATP 減少により開孔して過分極させることが報告されており、けいれん閾値を上昇させると推定されている⁴¹⁾。

3. 不飽和脂肪酸による抗けいれん作用

ケトン食療法により多価不飽和脂肪酸の一種であるドコサヘキサエン酸 (docosahexanoic acid) やアラキドン酸 (arachidonic acid) などが血中で上昇し⁴²⁾、総脂肪酸値は発作の抑制と並行しているとの報告もある⁴³⁾。ドコサヘキサエン酸やエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid) はマウスの海馬においてけいれん閾値を上昇させることが報告されており、ナトリウムチャネルやカルシウムチャネルの阻害による機序が推定されている⁴⁴⁾。

III. ケトン食療法の適応と禁忌

1. ケトン食療法の適応

最近になり、Charlie 基金より委託された9カ国26名の小児てんかん専門医および栄養士から構成されるコンセンサスグループより、ケトン食療法に関する推奨事項が公表された¹²⁾。それによると、年齢および性別にかかわらず、2種類ないし3種類の抗てんかん薬が無効であつ

た小児難治性てんかん患者、特に症候性全般てんかんの患者においては、ケトン食療法の導入を積極的に考慮すべきとしており、「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」となりつつある。また、前述のGLUT1欠損症とミトコンドリア病のうちピルビン酸脱水素酵素複合体 (pyruvate dehydrogenase complex : PDHC) 欠損症の患者においては、ケトン体が脳への代替エネルギーとなるため有効な治療選択肢としている。一方、外科治療の適応となる小児難治性てんかん患者に対する効果は限定的とされている。

2. ケトン食療法の禁忌

長鎖脂肪酸はミトコンドリア内に輸送された後に β 酸化によりアセチルCoAを生成し、トリカルボン酸 (tricarboxylic acid : TCA) 回路によりエネルギー産生される一方で、肝臓においてケトン体も生成される。よって、脂肪酸輸送障害および β 酸化異常症では禁忌であり、ケトン食療法の導入前に鑑別除外する必要がある。また、PDHC欠損症以外のミトコンドリア病でも禁忌とされているが、安全に実施できたとする報告もある^{12,28)}。

IV. ケトン食療法の種類 (Table 1)

1. 古典型ケトン食療法

古典型ケトン食療法 (classical ketogenic diet) は現在も最もよく使用されているケトン食療法であり、脂質に対する炭水化物と蛋白質を合わせた重量の比率を4対1ないし3対1とした組成とし、総熱量を約75%、水分量を80~90%に制限する。糖質を厳格に制限するため、使用中の抗てんかん薬を含む内服薬自体に糖質成分が含有されている場合には含有されていない剤型などに変更する。また、ビタミンおよびカルシウムが不足するため、総合ビタミン薬およびカルシウム薬を処方する。48時間前後の絶食期間ののちにケトン食を開始し、1~2日以内に全量を摂取できるようにする方法が一般的である。1998年のViningらによる多施設共同前方視的研究においては、4対1ケトン食療法の開始3カ月後および1年後の効果は、発作消失がおのおの51名中6名(12%)および同5名(10%)、90%以上の発作減少がおのおの計15名(29%)および計11名(22%)、50%以上の発作減少がおのおの計28名(55%)および計20名(39%)であった⁷⁾。2003年のCochraneレビューでは、無作為化比較試験がないために信頼できるエビデンスはないと結論づけられていたが⁴⁵⁾、2008年にNealらによる無作為化比較試験によりその有効性が証明された¹¹⁾。本研究では、2~

Table 1 ケトン食療法の比較

ケトン食療法の種類	古典型ケトン食療法	MCT ケトン食療法	アトキンス食療法	低グリセミック指数食療法
報告者 (報告年)	Wilder (1921年) ²⁰⁾	Huttenlocher ら (1971年) ²²⁾	Kossoff ら (2003年) ¹⁴⁾	Pfeifer と Thiele (2005年) ¹⁵⁾
脂質：炭水化物+蛋白質	4 : 1	1.2 : 1	1.5 : 1	0.7 : 1
脂質	80%	MCT : 45% + LCT : 10%	60%	40%
炭水化物	5%	30%	10%	15%
蛋白質	15%	15%	30%	45%
評価期間	12カ月 ^{7,8,11)}	12カ月 ¹¹⁾	6カ月 ⁵²⁾	12カ月 (* 2) ³⁸⁾
50%以上発作減少 (* 3)	18~50%	22%	65%	継続患者の66%
90%以上発作減少 (* 4)	10~27%	10%	35%	継続患者の44%
発作消失	5~10%	4%	19%	N. S.
継続率	30~55%	35%	80%	N. S.
特徴	・標準の方法 ・制限が厳格 ・長期評価が確立	・MCT オイルを使用 ・炭水化物・蛋白質制限を緩和 ・胃腸障害が高頻度とされる	・体重減量法を応用 ・炭水化物制限, 脂質推奨のみ ・長期評価が未確立	・血糖上昇抑制効果を応用 ・食品種類・炭水化物制限のみ ・長期評価が未確立

* 1 : 重量比ないし重量% * 2 : 後方視的研究 * 3 : 90%以上発作減少及び発作消失を含む * 4 : 発作消失を含む
[略語] MCT : 中鎖脂肪酸 LCT : 長鎖脂肪酸 N. S. : 記載なし

16歳までの145名の小児難治性てんかん患者が無作為に振り分けられ、ケトン食療法群の73名のうち、さらに37名が4対1ないし3対1ケトン食療法、36名がMCTケトン食療法に振り分けられた。開始3カ月後にケトン食療法群54名および対照群49名が解析され、発作頻度はおのおの62.0%および136.9% ($p < 0.0001$) と有意に減少し、50%以上の発作減少はおのおの28名(38%)および4名(5%) ($p < 0.0001$)、うち90%以上の発作減少はおのおの5名(7%)および0名 ($p = 0.058$)であった。一方、5名は患者ないし家族の拒否、4名は副作用によりケトン食療法を継続できなかった。ほかの研究においても、ケトン食療法の継続率は半年後で70%前後、1年後で50%前後と報告されている^{7,8)}。

ケトン食療法の副作用としては胃腸障害が多く、ほかに脱水、低血糖、電解質異常、高脂血症、高尿酸血症、腎結石、成長障害などが挙げられている^{26,46)}。最近になり、ケトン食導入前の絶食期間を省略しても開始3カ月後の効果が同等で、かつ、脱水や低血糖の副作用が有意に減少したと報告された^{27,47)}。コンセンサスグループでは意見が一致しなかったが、効果の短期間での発現を重視する場合には副作用に留意しながら絶食とし、長期的な効果を重視する場合には絶食は不要としている¹²⁾。

2. MCT ケトン食療法

MCTは長鎖脂肪酸と比較してケトン体をより生成しやすい。この性質に基づき⁴⁸⁾、Huttenlocherらは古典型

ケトン食療法の忍容性の改善を目的にMCTケトン食療法を考案した²²⁾。MCTケトン療法では総熱量の60%をMCTオイルより摂取し、脂質に対する炭水化物と蛋白質を合わせた重量の比率を1.2対1とすることにより、炭水化物および蛋白質の制限を緩和している。その後の4対1ケトン食療法との比較研究においてもてんかん発作の抑制の効果は同等であったが⁴⁹⁾、副作用として胃腸障害の頻度が多く使用は限られていた。しかし、2009年のNealらの主に4対1の古典型ケトン食療法との無作為比較試験においては、効果ならびに忍容性は同等であったと報告されている⁵⁰⁾。

3. アトキンス食療法

体重減量法の1つであるアトキンス食療法 (Atkins diet) に基づき⁵¹⁾、2003年にKossoffらは炭水化物以外の制限を排除したアトキンス食療法を考案した¹⁴⁾。アトキンス食療法では炭水化物を1日10~20gに制限し脂質摂取を推奨するのみで、蛋白質、総熱量、水分は制限せず、絶食期間も不要としている。2003年に7~52歳まで6名の難治性てんかん患者において、2名で発作消失、さらに1名で90%以上の発作減少を報告した。さらに、2006年には3~18歳までの20名の小児難治性てんかん患者において施行している。その結果、開始6カ月後も継続できた16名(80%)のうち、4名(25%)で発作消失、計7名(44%)で90%以上の発作減少、計13名(81%)で50%以上の発作減少を報告し、古典型ケトン食療法と

Table 2 東京女子医科大学病院小児科におけるケトン食療法の成績

報告者 (報告年)	田島 (1977年) ^{55,56)}		福山ら (1984年) ⁵⁷⁾		小国ら (2009年) ⁵⁸⁾	
対象期間	1968~1973年		1982~1984年		1984~2007年	
患者数	51名		21名		54名	
患者年齢	2~11歳 (中央値4歳)		6カ月~11歳 (平均5歳1カ月)		6カ月~15歳 (中央値4歳)	
方法	4:1ケトン食療法		MCTケトン食療法		MCTケトン食療法 (42名) 4:1ケトン食療法 (12名)	
評価期間	12カ月	24カ月	12カ月	24カ月	12カ月	
50%以上発作減少 (*1)	24名 (47%)	11名 (22%)	7名 (33%)	6名 (29%)	15名 (36%)	4名 (33%)
90%以上発作減少 (*2)	17名 (33%)	8名 (16%)	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
発作消失	N.S.	N.S.	3名 (14%)	2名 (10%)	6名 (14%)	1名 (8%)
継続率	26名 (51%)	13名 (25%)	17名 (81%)	8名 (38%)	25名 (46%)	
てんかん発作型別	全般性強直間代発作		全般性強直間代発作		症候性全般てんかん	
もしくはてんかん 症候群別による	4/6名 (67%)		1/3名 (33%)		2/17名 (12%)	
50%以上発作減少	ミオクロニー発作		ミオクロニー発作		症候性焦点性てんかん	
	15/23名 (65%)		3/3名 (100%)		2/8名 (25%)	
	点頭スパズム		強直発作		全般+焦点性発作てんかん	
	4/6名 (67%)		4/8名 (50%)		3/3名 (100%)	
失立発作	5/10名 (50%)		脱力発作		West → Lennox-Gastaut 症候群 移行型	
					4/5名 (80%)	
焦点性発作	0/3名 (0%)		非定型欠神発作		Lennox-Gastaut 症候群	
					1/5名 (20%)	
複雑部分発作	2/3名 (67%)		複雑部分発作		Dravet 症候群	
			二次性全般化発作		6/13名 (46%)	
			3/5名 (60%)		ミオクロニー失立てんかん	
					1/3名 (33%)	

*1: 90%以上発作減少及び発作消失を含む *2: 発作消失を含む

[略語] MCT: 中鎖脂肪酸 N.S.: 記載なし

同等の効果と忍容性の改善の可能性につき言及している⁵²⁾。また、2008年には18~53歳の30名の成人患者においても炭水化物を15gとして実施し、開始1カ月後および3カ月後に14名(47%)、6カ月後に10名(33%)の患者で50%以上の発作減少を報告している⁵³⁾。

4. 低グリセミック指数食療法

グリセミック指数 (glycemic index) は1981年に Jenkinsらにより提唱され、各食品について炭水化物50g相当を摂取したのち2時間の血糖値・時間曲線下面積から、グルコース50gを摂取した際の面積を100とした比率として算出する⁵⁴⁾。例えば、白米やパンは約70%、野菜類も約70%、フルーツ類は約50%、牛乳やヨーグルトは約35%、乾燥豆類は約30%などと報告している。2005年に Pfeifer と Thiele は、食品の種類をグリセミック指数50%未満のものに制限した低グリセミック指数食療法により、11名の難治性てんかんの患者において、4名(36%)で発作消失、計8名(73%)で50%以上の発作減少、また、ケトン食療法より変更した9名の患者におい

て、1名(11%)で発作消失、6名(67%)で発作減少を維持、2名(22%)で発作増悪を報告した¹⁵⁾。その後、2009年に Muzykewicz らは主に難治性てんかん患者76名において、食品をグリセミック指数50%未満、炭水化物を1日40~60gに制限することを指導し、1カ月間継続患者の42%、1年間継続患者の66%で50%以上の発作減少を報告した。また、効果は血中 β -ヒドロキシ酪酸高値とは相関せず、血糖低値と相関し、副作用として3名の患者に倦怠を認めたのみであったが、24%の患者は食事制限の困難さにより継続できなかったとも報告した³⁸⁾。コンセンサスグループは、前述したアトキンス食療法とこの低グリセミック指数食療法は青年患者および成人患者に有益であるとしている¹²⁾。

V. 当科におけるケトン食療法の実施

当科においては、1968年より古典型ケトン食療法を導入し^{55,56)}、1982年からはMCTケトン食療法も導入している^{57,58)}。さらに、2007年からはアトキンス食療法も導

入し, GLUT1 欠損症へも応用している⁵⁹⁾。当科におけるケトン食療法の治療成績を Table 2 に提示する。

おわりに

主に小児難治性てんかんに対して使用されているケトン食療法について, その発見から復興までの歴史, 推定されている作用機序, 適応と禁忌, おのおの方法と成績, 当科における成績などを概説した。従来は「最後の選択肢」の場合が多かったが, 忍容性を改善した変法が考案され, また無作為化比較試験の結果よりその有効性がエビデンスとして確立され, コンセンサスグループによりその標準化が進められたことにより, 世界的に小児難治性てんかんに対する「早期からの選択肢」となりつつある。また, 本邦と同様に米食文化を主体とするアジア圏においても積極的に使用されるようになってきている。しかしながら, 本邦においては 1960~70 年代にかけて数多くの施設でこのケトン食療法が実施されていたものの, 欧米と同様に使用頻度がいったん減少した後は再度復興することなく現在に至っている。最近になり, てんかん外科手術数の増加や新規抗てんかん薬の導入により欧米との格差は縮まりつつあるが, ケトン食療法に対する考え方にはいまだ大きな隔りがあるようである。今後は本邦においても「最後の選択肢」ではなく「早期からの選択肢」として多くの専門施設で実施可能となることを期待したい。

文 献

- 1) Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D: Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 20: S1-S56, 2005
- 2) Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, et al: ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 47: 1094-1120, 2006
- 3) Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D: Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 9: 353-412, 2007
- 4) Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE): A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42: 796-803, 2001
- 5) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, et al: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51: 676-685, 2010
- 6) Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M et al: Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 47: 952-959, 2006
- 7) Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, et al: A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 55: 1433-1437, 1998
- 8) Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, et al: The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 102: 1358-1363, 1998.
- 9) Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD: Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia* 46: 272-279, 2005
- 10) Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL: The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 119: 535-543, 2007
- 11) Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, et al: The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 7: 500-506, 2008
- 12) Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, et al: Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 50: 304-317, 2009
- 13) Coppola G, Verrotti A, Ammendola E, Operto FF, Corte RD, et al: Ketogenic diet for the treatment of catastrophic epileptic encephalopathies in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 14: 229-234, 2010
- 14) Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM: Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology* 61: 1789-1791, 2003
- 15) Pfeifer HH, Thiele EA: Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 65: 1810-1812, 2005
- 16) Wheless JW: History and origin of the ketogenic diet. In *Epilepsy and the ketogenic diet*. Stafstrom CE, Rho JM (Eds). Humana Press Inc, Totowa, 2004, pp31-50
- 17) Guelpa G, Marie A: La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire. *Rev Ther Med Chir (Paris)* 78: 8-13, 1911
- 18) Geyelin HR: Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 99: 1037-1039, 1921
- 19) Woodyatt RT: Objects and method of diet adjustment in diabetes. *Arch Intern Med* 28: 124-141, 1921
- 20) Wilder RM: The effect of ketonuria on the course of

- epilepsy. *Mayo Clin Bull* 2: 307, 1921
- 21) Peterman MG: The ketogenic diet in epilepsy. *JAMA* 84: 1979-1983, 1925
 - 22) Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM: Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 21: 1097-1103, 1971
 - 23) Freeman JM, Kelly MT, Freeman JB: The epilepsy diet treatment: An introduction to the ketogenic diet. Demos Medical Publishing, New York, 1994
 - 24) Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, O'Driscoll KR, Kieper J, et al: GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 18: 188-191, 1998
 - 25) Kossoff EH, McGrogan JR: Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia* 46: 280-289, 2005
 - 26) Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD: Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 45: 1116-1123, 2004
 - 27) Kim DW, Kang HC, Park JC, Kim HD: Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 114: 1627-1630, 2004
 - 28) Kang HC, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Slama A: Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 48: 82-88, 2007
 - 29) Kang HC, Lee HS, You SJ, Kang du C, Ko TS, et al: Use of a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy. *Epilepsia* 48: 182-186, 2007
 - 30) Seo JH, Kim HD: Cultural challenges in using the ketogenic diet in Asian countries. *Epilepsia* 49: 50-52, 2008
 - 31) Huttenlocher PR: Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 10: 536-540, 1976
 - 32) Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM: The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *J Child Neurol* 15: 787-790, 2000
 - 33) Rho JM, Anderson GD, Donevan SD, White HS: Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in l-(+)-beta-hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions *in vivo*. *Epilepsia* 43: 358-361, 2002
 - 34) Likhodii SS, Musa K, Mendonca A, Dell C, Burnham WM, et al: Dietary fat, ketosis, and seizure resistance in rats on the ketogenic diet. *Epilepsia* 41: 1400-1410, 2000
 - 35) Thio LL, Wong M, Yamada KA: Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology* 54: 325-331, 2000
 - 36) Ma W, Berg J, Yellen G: Ketogenic diet metabolites reduce firing in central neurons by opening K(ATP) channels. *J Neurosci* 27: 3618-3625, 2007
 - 37) Likhodii SS, Serbenescu I, Cortez MA, Murphy P, Snead OC 3rd, et al: Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Ann Neurol* 54: 219-226, 2003
 - 38) Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, et al: Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 50: 1118-1126, 2009
 - 39) Garriga-Canut M, Schoenike B, Qazi R, Bergendahl K, Daley TJ, et al: 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nat Neurosci* 9: 1382-1387, 2006
 - 40) Stafstrom CE, Ockuly JC, Murphree L, Valley MT, Roopra A, et al: Anticonvulsant and antiepileptic actions of 2-deoxy-D-glucose in epilepsy models. *Ann Neurol* 65: 435-447, 2009
 - 41) Seino S, Miki T: Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. *Prog Biophys Mol Biol* 81: 133-176, 2003
 - 42) Fraser DD, Whiting S, Andrew RD, Macdonald EA, Musa-Veloso K et al: Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology* 60: 1026-1029, 2003
 - 43) Dekaban AS: Plasma lipids in epileptic children treated with the high fat diet. *Arch Neurol* 15: 177-184, 1966
 - 44) Xiao Y, Li X: Polyunsaturated fatty acids modify mouse hippocampal neuronal excitability during excitotoxic or convulsant stimulation. *Brain Res* 846: 112-121, 1999
 - 45) Levy R, Cooper P: Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001903, 2003
 - 46) Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH: Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 48: 978-981, 2006
 - 47) Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA: Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 46: 1810-1819, 2005
 - 48) Schön von H, Lippach I, Gelpke W: Stoffwechseluntersuchungen mit einem Mischglycerid der fettsäuren Mittlerer Kettenlänge. *Gastroenterologia* 91: 199-213, 1959
 - 49) Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A: Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 31: 145-151, 1989
 - 50) Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, et al: A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 50: 1109-1117,

- 2009
- 51) Atkins RC: Dr. Atkins' new diet revolution. Avon, New York, 2002
- 52) Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, et al: A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia* 47: 421-424, 2006
- 53) Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EP: A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 49: 316-319, 2008
- 54) Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, et al: Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 34: 362-366, 1981
- 55) 田島節子: 小児難治性てんかんのケトン食療法に関する研究. 第1編: 臨床発作面よりみた飢餓及びケトン食療法の効果. *脳と発達* 9: 124-135, 1977
- 56) 田島節子: 小児難治性てんかんのケトン食療法に関する研究. 第2編: 飢餓及びケトン食療法中の脳波所見の推移に関する研究. *脳と発達* 9: 136-144, 1977
- 57) 福山幸夫, 早川武敏, 小国弘量: 小児難治性てんかん患者における中鎖脂肪酸使用ケトン食療法の臨床的検討—従来のケトン食療法との比較. 厚生省神経疾患研究委託費「難治性てんかんの成因と治療に関する研究」報告書. 1984, pp93-98
- 58) 小国美也子, 小国弘量, 伊藤 進, 伊藤 康, 大澤真木子: 小児難治性てんかんに対するケトン食療法の再検討. *脳と発達* 41: 339-342, 2009
- 59) Ito S, Oguni H, Ito Y, Ishigaki K, Ohinata J, et al: Modified Atkins diet therapy for a case with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 30: 226-228, 2008

違法コピーに注意!!

そのコピーは大丈夫ですか?

現代社会において、コピー（複写）はなくてはならないものになっていますが、その手軽さゆえに違法コピーが後を絶ちません。あなたが日常的に行っているコピーは大丈夫ですか？ 著作権法に定められた例外、つまり、個人または家庭内等で使うために自らコピーする場合や図書館において調査研究等のため一部分をコピーする場合（著作権法第30, 31条等）のごく限られた範囲以外のコピーは、すべて著作権者の許諾を得なければ違法となります。企業や研究施設等で職務上利用するコピーはすべて許諾が必要となりますので、ご注意ください。

違法コピーは健全な創作活動、出版活動の障害となり、ひいては文化・学術の発展を阻害する大きな要因となります。今一度、著作権についてお考えください。

許諾の手続きは簡単です!

医学や関連領域の出版物の多くは、(社)出版者著作権管理機構 **JCOPY** に複写権の管理・運営が委託されています。複写される場合は事前に **JCOPY** に連絡し許諾を得てください。

JCOPY (社) 出版者著作権管理機構

TEL03-3513-6969 FAX03-3513-6979 info@jcopy.or.jp



一般社団法人

日本医書出版協会

不正なコピーは

許さない!

Q&A サイト「それは違法かも。」

「これって違法？」著作権に関するよくある質問にわかりやすくお答えしています。

<http://www.ihokamo.net/>

情報受付窓口「不正コピー情報ポスト」

不正コピーなど、明らかに違法なものを見つけたら、こちらまで情報をお寄せください。

<https://www2.accsjp.or.jp/piracy/>
フリーダイヤル 0120-765-175



社団法人 コンピュータソフトウェア著作権協会

<http://www2.accsjp.or.jp/>

てんかん遺伝子診断は臨床に役立つか？

廣瀬 伸一 日暮 憲道 中村 友紀
黄 壽 卿 石井 敦士

特集

臨床に役立つてんかんの最新情報

てんかん遺伝子診断は
臨床に役立つか?

● 廣瀬伸一**,** / 日暮憲道**,** / 中村友紀** / 黄 壽卿** / 石井敦士**,**

Key Words : channel, channelepsy, channelopathy, epilepsy, seizure, genetic diagnosis

はじめに

てんかんは非常に頻度が高く、人類の歴史とともに知られる神経疾患でありながら、最近の遺伝子研究に取り残されるようにその分子生物学的成因が不明であった。これはてんかんが単一な疾患でなく、てんかん発作を繰り返す多様な疾患の総称によるところが大きい。しかしながら、ようやくここ十年で種々のてんかんの病型で遺伝子異常が報告されるようになり、遺伝子診断も臨床に活用できるようになってきた^{1)~4)}。

てんかんの遺伝子診断が臨床に活用可能ではあるが、臨床に役に立つ例はまだまだ限られたてんかんであるといわざるを得ない。てんかんの臨床では、てんかんの遺伝子診断の可能性と同時にその限界についてよく知って、診断・治療や遺伝子カウンセリングに役立てていただきたい。

てんかんと遺伝子異常

てんかんで発見される遺伝子異常はてんかんの種類とその遺伝子の特徴によって、次の3種、①進行性ミオクローヌステんかん、②チャネレブ

シー(イオンチャネル異常によるてんかん)、③その他のてんかん、に整理すると理解しやすい。

1. 進行性ミオクローヌステんかん(表1)

進行性ミオクローヌステんかん(PME)とは、主に家族性で小脳性運動失調、ミオクローヌス、てんかん、知的退行などの特異的な臨床症状をもつてんかんの総称である。本来、先天代謝異常症にあげるべき疾患もPMEには含まれる。このためこれらの疾患はてんかんという疾患概念とは趣を異にするが、特異的な症状や遺伝性が明確なこともあり、遺伝子異常の同定が最初に進んだ^{5)~9)}(表1)。

PMEで同定された責任遺伝子に共通する点はないが、いずれも酵素やミトコンドリア遺伝子など全身に分布する細胞の生命維持機能に関係しているように見える。このため遺伝子異常に基づく神経細胞の変性が合併する神経症状と結びつくのかもしれない。

遺伝子変異の発見は各疾患の確定診断となる。このためPMEを疑った場合は臨床症状や病理所見などの情報を整理し、疑う疾患を絞り込むことができれば遺伝子診断が可能となる。確定診断が得られれば予後判定や遺伝カウンセリングに活用できるため臨床上有用である。

* Is the genetic diagnosis of epilepsy useful in clinical practice?

** Shinichi HIROSE, M.D., Ph.D., Norimichi HIGURASHI, M.D. & Atsushi ISHII, M.D.: 福岡大学医学部小児科 [〒814-0108 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1]; Department of Pediatrics, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka 814-0108, Japan.

*** Yuki NAKAMURA, M.D., Ph.D. & Su-Kyeong HWANG, M.D.: 福岡大学基礎研究所/てんかん分子病態研究所; Research Institute for the Molecular Pathomechanisms of Epilepsy, Fukuoka University, Fukuoka, Japan.

表1 主な進行性ミオクローヌステんかんと遺伝子異常が発見される遺伝子

病名(McKusick カタログ番号)	染色体座位	遺伝子シンボル	分子
Myoclonic epilepsy of Underricht and Lundborg, EPM1 (MIM 254800)	21q22.3	CSTB	cystatin B
Myoclonic epilepsy of Lafora (MIM 254780)	6q24	EPM2A	laforin
Myoclonic epilepsy of Lafora (MIM 254780)	6p22.3	NHLRC1	malin
Northern epilepsy (MIM 610003)	8p23	CLN8	CLN8
Neuronal ceroid lipofuscinosis, CLN1 (MIM 256730)	1p32	PPT1	palmitoyl-protein thioesterase-1
Neuronal ceroid lipofuscinosis, CLN2 (MIM 204500)	11p15.5	TPP1	Tripeptidyl peptidase I
Neuronal ceroid lipofuscinosis, CLN3 (MIM 204200)	16p12.1	CLN3	CLN3
Neuronal ceroid lipofuscinosis, CLN5 (MIM 256731)	13q21.1-q32	CLN5	CLN5
Neuronal ceroid lipofuscinosis, CLN7 (MIM 610951)	4q28.1-q28.2	MFSD8	lysosomal transporter?
Neuronal ceroid lipofuscinosis, CLN8 (MIM 600143)	8p23	CLN8	CLN8
Neuronal ceroid lipofuscinosis, CLN10 (MIM 610127)	11p15.5	CTSD	cathepsin D
Juvenile Gaucher disease (MIM 230800)	1q21	GBA	acid-glucosidase
Sialidosis 2 (MIM 256550)	6p21.3	NEU1	neuraminidase 1
Progressive myoclonic epilepsy 1B (MIM 612437)	12q12	PRICKLE1	prickle-like 1
Progressive myoclonic epilepsy 3 (MIM 611726)	7q11.21	KCTD7	potassium channel tetramerization domain-containing protein 7
Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, MERRF (MIM 545000)	mtDNA	MTTK	tRNA-lys
Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, MERRF (MIM 545000)	mtDNA	MTTL1	tRNA-leu
Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, MERRF (MIM 545000)	mtDNA	MTTH	tRNA-his
Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, MERRF (MIM 545000)	mtDNA	MTTS1	tRNA-ser
Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, MERRF (MIM 545000)	mtDNA	MTTS2	tRNA-ser
Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, MERRF (MIM 545000)	mtDNA	MTTF	tRNA-phi
Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, MERRF (MIM 545000)	mtDNA	MTND5	NADH dehydrogenase, subunit 5
Dentatorubral-pallidolulysian atrophy, DRPLA (MIM 125370)	12p13.31	ANT1	Atrophin 1

2. チャネレブシー(イオンチャネル異常によるてんかん)(表2)

Channelepsy(チャネレブシー)とは、イオンチャネル(チャネル)の異常によって起こるchannelopathy(チャネル病)とepilepsy(てんかん)との複合語で、チャネルの異常によって起こるてんかんを表す造語である¹⁰⁾¹¹⁾。チャネルは生体膜に開く穴で生体膜の電気活動を司っている。その異常は不整脈をはじめさまざまな病気(チャネル病)をひき起こす。分子生物学の発達とともに多くのてんかん病型でも中枢神経のチャネルの遺伝子異常が報告されはじめた。これこそがチャネレブシーである。チャネレブシーの多くは家族性てんかんであるが、発作間欠期に症状

が乏しく遺伝性のはっきりしない一般的な素因性(特発性)てんかんと類似した点がある。ここからチャネル異常と特発性てんかんの密接な関係が示唆されるようになった。現在、チャネレブシーはてんかんの分子病態の解明への糸口になっている。

現在までにチャネレブシーとして主に家族性てんかんが20ほど知られており、Dravet症候群(DSと略)を中心に1,000近い遺伝子変異が報告されている。このうち代表的なものを簡単に紹介する。

a. 常染色体優性夜間前頭葉てんかん(ADNFLE)¹²⁾
その名の通り明確な常染色体優性遺伝形式をとり、多くは小児期よりみられる睡眠中の手足

表2 チャネルopathy(イオンチャネルが関係するてんかん)

疾患名(McKusick カタログ番号)	遺伝子座位	遺伝子(産物)
・常染色体優性夜間前頭葉てんかん 1(MIM 600513)	20q13.2-q13.3	<i>CHRNA4</i> (ACh 受容体)
・常染色体優性夜間前頭葉てんかん 3(MIM 605375)	1p21	<i>CHRN2</i> (ACh 受容体)
・常染色体優性夜間前頭葉てんかん 4(MIM 610353)	8p21	<i>CHRNA2</i> (ACh 受容体)
・良性家族性新生児けいれん 1(MIM 125370)	20q13.3	<i>KCNQ2</i> (K ⁺ チャネル)
・良性家族性新生児けいれん 2(MIM 121201)	8q24	<i>KCNQ3</i> (K ⁺ チャネル)
・発作性運動失調症 I 型(MIM 160120)に伴う部分発作	12p13	<i>KCNA1</i> (K ⁺ チャネル)
・全般てんかんと発作性ジスキネジア	10q22	<i>KCNMA1</i> (K ⁺ チャネル)
・聴覚症状を伴う常染色体優性部分てんかん(MIM 600512)	10q24	<i>LGII</i> (K ⁺ チャネル)
・全般てんかん熱性けいれんプラス 1(MIM 604233)	19q13.1	<i>SCN1B</i> (Na ⁺ チャネル)
・全般てんかん熱性けいれんプラス 2(MIM 604233)	2q24	<i>SCN1A</i> (Na ⁺ チャネル)
・Dravet症候群(MIM 607208)	2q24	<i>SCN1A</i> (Na ⁺ チャネル)
・熱性けいれんおよびてんかん	2q23-q24.3	<i>SCN2A</i> (Na ⁺ チャネル)
・Dravet症候群(MIM 607208)	2q23-q24.3	<i>SCN2A</i> (Na ⁺ チャネル)
・良性家族性新生児乳児けいれん(MIM 607745)	2q23-q24.3	<i>SCN2A</i> (Na ⁺ チャネル)
・常染色体優性若年ミオクロニーてんかん(MIM 606904)	5q34-q35	<i>GABRA1</i> (GABA _A 受容体)
・全般てんかん熱性けいれんプラス 3(MIM 604233)	5q34	<i>GABRG2</i> (GABA _A 受容体)
・熱性けいれんプラスと欠神発作	5q34	<i>GABRG2</i> (GABA _A 受容体)
・Dravet症候群(MIM 607208)	5q34	<i>GABRG2</i> (GABA _A 受容体)
・発作性運動失調症 II 型(MIM 108500)に伴う全般性てんかん	19q13	<i>CACNA1A</i> (Ca ²⁺ チャネル)
・若年ミオクロニーてんかん(MIM 254770)	2q22-23	<i>CACNB4</i> (Ca ²⁺ チャネル)
・小児欠神てんかん	16p13.3	<i>CACNA1H</i> (Ca ²⁺ チャネル)
・素因性(特発性)全般てんかん(MIM 600669)	2q22-23	<i>CACNB4</i> (Ca ²⁺ チャネル)
・素因性(特発性)全般てんかん(MIM 600669)	3q26-qter	<i>CLCN2</i> (Cl ⁻ チャネル)
・熱性けいれん(MIM 604352)	5q14	<i>MASS1</i> (EAR/EPTリポタン分泌蛋白?)

や身体各部分の大きな動きを伴うけいれんが特徴的である。寝ほけや睡眠障害による驚愕などと誤られているケースも多い。その一部の原因として、ニューロンニコチン性アセチルコリン受容体を構成する α , β サブユニットのサブタイプのうち α_4 , α_5 と β_2 サブユニット遺伝子、それぞれ *CHRNA4*, *CHRNA2* と *CHRN2* に異常が見出されている。この受容体はアセチルコリンにより開閉するイオンチャネルであり、見出された異常によりイオン流入孔(ポア)のアミノ酸が変化し、その電気的生理学的特性に異常をきたすことがわかった。

上記のような典型的な症状を呈する患者の10%弱程度に *CHRNA4*, *CHRNA2* と *CHRN2* のいずれかの遺伝子変異が発見される¹²⁾。このため臨床で応用できる遺伝子診断とはいえない。

b. 良性家族性新生児けいれん(BFNS)^{13)~15)}

生後数時間から数日の間の新生児にけいれんが発症する、はっきりとした常染色体優性遺伝形式をとる家族性のてんかんである。けいれんは1~3分と短い群発する傾向をもつ。けいれ

んは乳児期に自然消滅し、けいれんをきたさないで良性の名をもつ。

一部は脳内のK⁺チャネル構成する *KCNQ2* と *KCNQ3* サブユニットの遺伝子異常が発見される。*KCNQ2* と *KCNQ3* は脳内でヘテロ四量体となりK⁺チャネルを形成し、M-currentと呼ばれる抑制系の電流の産生に関与している。チャネル異常によりニューロンの興奮性が高まり、けいれんが誘発されるものと思われる。

典型的な症状を呈する家系でも、*KCNQ2* または *KCNQ3* がいずれかに変異が発見される確立は半数以下で¹²⁾、臨床で確立した遺伝子診断とはまだいえない。

c. 良性新生児乳児けいれん(BFNIS)

臨床症状や優性遺伝形式など前項のBFNSと酷似するが、発症年齢がBFNSよりやや遅く新生児後期から乳児期前半に発症するとされる。しかしながら、BFNSと同様の新生児発症例もあり、BFNSの臨床診断で、われわれの元に送られてきた検体の遺伝子解析によりBFNISと診断されたケースもある。

Na⁺チャネルの α サブユニットの遺伝子 *SCN2A* にミスセンス変異が見つかる。しかしながら、*SCN2A* の異なるミスセンス変異が後述の素因性てんかん熱性けいれんプラスやDS¹⁶⁾といった臨床像が異なるてんかんでも発見されており、類似した遺伝子異常がどのようにして別な臨床像をとるのかは今後の検討課題である。

BFNISでの *SCN2A* の変異が発見される頻度は不明であるが、少なくとも臨床遺伝子診断が行えるほど高くないという印象をもっている。

d. 素因性てんかん熱性けいれんプラス(GEFS+)

GEFS+は熱性けいれん(FS)の臨床一亜型で常染色体優性遺伝形式をとる家族性てんかんである。Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus(常染色体優性てんかん熱性けいれんプラス(ADEFS+))とも呼ばれる¹⁷⁾。罹患者は6歳以前にFSを頻発するが、それ以後も有熱時けいれんが続いたり、無熱性のさまざまてんかん発作をきたしたりする(FSプラス:FS+)。知的退行などは少なく、一般的に予後は不良ではない。以前は、GEFS+はgeneralized epilepsy with febrile seizures plus(全般性てんかん熱性けいれんプラスてんかん)と呼ばれたが、実際には部分発作が多く含まれており、最近ではgenetic epilepsy with febrile seizures plus(素因性てんかん熱性けいれんプラス)と呼ばれるようになった¹⁸⁾。

GEFS+の原因として、脳内電位依存性Na⁺チャネルの α_1 , α_2 と β_1 サブユニット、さらにはGABA_A受容体の γ_2 サブユニットの遺伝子にアミノ酸置換をきたすミスセンス変異が知られている。このチャネルはどうやら抑制系のニューロンに発現しており、その異常で抑制系の不良が起これり、脳の電気的異常興奮、すなわちてんかん発作が起これるものと推測される。

典型的な臨床症状や遺伝形式がある家系の5~10%にならぬの遺伝子異常が発見される¹⁹⁾。このため遺伝子検査のみで確定診断を得ることはできない。

e. Dravet症候群(DS:乳児重症ミオクロニーてんかん)

DSは乳児期の有熱時けいれんで発症し、しばしば重積化する。この後、幼児期早期からミオクロニー発作や非定型欠神発作が加わるように

なる。発症までの発達は正常であるが、1~2歳頃から知的発達の停止を認め難治性で予後不良である。このため一般に孤発であり、その臨床像は上記した家族性の特発性てんかんと明らかに異なっている。

DSでもGEFS+で遺伝子変異が発見されるNa⁺チャネルの α サブユニットの遺伝子、*SCN1A* の変異が高頻度に認められることが明らかとなってきた。当初、DSの遺伝子変異は α サブユニットの分子が寸断されたり、削除したりするようなトランケーション変異ばかりで、GEFS+で見出されるミスセンス変異と異なると予想された¹⁹⁾。しかしながら、その後われわれを含めた複数の研究で、DSを起す遺伝子変異にも実はミスセンス変異も高率に含まれていることが明らかになった²⁰⁾。同じような遺伝子の変異でなぜ、比較的軽症のGEFS+と難治性のDSが引き起こされるかなど、今後検討すべきことが多い。

いずれにせよ遺伝子変異は70%以上のDSで同定されるため、DSの早期診断に遺伝子解析は有用であるといえる。実際に700種近くのさまざまな変異が *SCN1A* に発見されており(<http://www.scn1a.info/>)、商業ラボに遺伝子診断を依頼することも可能となっている。ただし、*SCN1A* 周囲の染色体の微小欠失も報告されており、この場合は通常のシーケンシングでは変異が発見されないため、MLPA法などの特殊な手法が必要であることを知っておかないと、変異を見落とすことがある²¹⁾²²⁾。さらに、一般的に遺伝子の調節領域の変異は同定できずに見落とされることが多い。

また、患者で発見された変異が健常な親にも見出されることがあり、DSの発症には *SCN1A* 変異のほかにも修飾因子があることが推定されている。さらに、DSで発見される *SCN1A* 変異のほとんどは新生変異(*de novo*)である。しかしながら、両親に *SCN1A* 変異が発見されないにもかかわらず、その子どもの同胞発症がある場合がある。これは、両親のうち一方が変異をキメラで持っていることを示唆している。このように、DSでの *SCN1A* 変異に関する遺伝学は複雑である。このため出生前診断は技術的に可能であるが、その判定・実施に関してはいまだ問題があると認識している。

表3 遺伝子異常が発見されるその他のてんかん

病名 (McKusick カタログ番号)	染色体座位	遺伝子
・若年性ミオクローヌてんかん (JME1) (MIM607631)	6p12-p11	<i>EFHC1</i>
・GLUT1欠損症 (MIM606777)	1p35-p31.3	<i>SLC2A1</i>
・早期乳児てんかん性脳症 (EIEE)	Xp22.13	<i>ARX</i>
EIEE 1 (MIM308350)	Xp22	<i>STK9</i>
EIEE 2 (MIM300672)	11p15.5	<i>SLC25A22</i>
EIEE 3 (MIM609304)	9q34.1	<i>STXBP1</i>
EIEE 4 (MIM612164)	9q33-q34	<i>SPTAN1</i>
EIEE 5 (MIM613477)	Xq22	<i>PCDH19</i>
EIEE 9 (MIM300088)	19q13.4	<i>PNKP</i>
EIEE 10 (MIM613402)	20p12	<i>PLCB1</i>
EIEE 12 (MIM613722)	Xq22	<i>PCDH19</i>
・女性に限定するてんかんと精神発達遅滞 (EFMR) (MIM300460)		

3. 遺伝子異常が発見されるその他のてんかん (表3)

チエネレブシー以外にもいくつかのてんかんで遺伝子異常が見出されている。その中で主だったものをごく簡単に紹介する。

a. 若年性ミオクローヌてんかん (JME)

思春期に多く、女性の方がやや多い傾向がある素因性(特発性)全般性てんかん。朝方眠いときにミオクローヌ発作がみられ、一部に全般化し全身性强直間代けいれんがみられる。素因性(特発性)全般性てんかんの20%程度と推定され、頻度の高いてんかんである。

9%弱の患者にイオンチャネル分子ではない、ミオクローニン1をコードする遺伝子*EFHC1*に変異が発見される¹²¹⁾。ミオクローニン1の生体内での機能に関しては、Caチャネルに関与、アポトーシスの制御、神経細胞の遊走に関与などが示唆されているが、結論には至っていない。

JMEの遺伝子解析に関しては、現時点では研究の範囲内であり、注意深い臨床診断で予後、治療が判断できるので、臨床上必ずしも有用とはいえない。

b. GLUT1欠損症

脳血管内皮細胞に主に存在するぶどう糖のトランスポーターであるGLUT1グルコーストランスポーター1型の異常による常染色体優性遺伝形式をとる神経疾患である。脳内へのぶどう糖供給が低下するため乳児期、幼児期に空腹を経験して発症することが多いが、思春期以降にも発症する場合が多い。

臨床症状としては、空腹時にみられる欠神発

作をはじめとするさまざまなてんかん発作が主である。このほか、空腹時や運動で誘発されるジスキネジアなどの神経症状も知られている。空腹時の髄液糖の低下で診断される。通常の抗てんかん薬に抵抗性であり精神発達遅滞をきたすことがある。ケトン食が有効である。

典型的な症例の10%ほどにGLUT1をコードする遺伝子の*SLC2A1*に変異が見出される¹²²⁾²⁰⁾。遺伝子変異の頻度は高くないが、変異が発見できれば多くの検査を回避でき、早期に有効なケトン食療法を開始することができる。このため、部分的ながら本疾患を疑ったなら遺伝子解析を行うことは意義があると思われる。

c. 早期乳児てんかん性脳症

多くは新生児期に強直発作で発症し、短い強直発作(スバズム)が頻発するようになるてんかんである。脳形成異常を伴うことがあり、睡眠時、覚醒時ともに発作間歇期に「サブプレッション・バースト」と呼ばれる特徴的な脳波所見がみられることが多い。生後4~6カ月頃にWest症候群やLennox-Gastaut症候群への移行例も少なからずある。脳に形成異常などの器質的異常を伴うことも多い。発作は難治で、予後はきわめて不良で、全例に重度の精神遅滞がみられ乳児期の死亡もある。

この10~17%に*ARX*²¹⁾、*STK9*²²⁾、*SLC25A22*²⁷⁾、*STXBP1*²⁸⁾遺伝子などの変異が発見されるとされる¹²⁾。変異の発見の頻度は低いが、遺伝子診断は確定診断につながるが、今後の予後の判定、診療の方針を決めるのにある程度有用かもしれない。

d. 女性に限定するてんかんと精神発達遅滞

Epilepsy and mental retardation limited to females (EFMR) : EFMRは女性にのみ発症し、男性は無症候となる特徴的な家族歴を呈する疾患として1971年に初めて報告された。その後、プロトカドヘリン19をコードする*PCDH19*遺伝子の変異がその原因として同定された²⁹⁾。

当初DSの原因遺伝子異常の一つとしても報告され、その後もDSを呈する症例が多く報告されている³⁰⁾。しかしわれわれの調査では、EFMRの患者群は早期発症や有熱時発作、知的障害などは共通特徴として認められたが、重積発作やミオクローヌ、欠神発作などの他のDSの臨床特徴の多くが稀であり、*PCDH19*変異自体がもたらす表現型はDSとは異なるものであることが推測された。ほかの修飾因子によってDSに近似するのであろう。

*PCDH19*変異によるてんかんの主要な臨床特徴として以下の項目が重要である。①女性、②乳児期~幼児期早期発症、③主要な発作出現様式は群発、④しばしば発熱で発作が誘発される、⑤重積発作は稀、⑥全般性の運動発作・部分発作など種々出現するが、ミオクローヌ、欠神、脱力発作は少ない、⑦出現発作型は単一あるいは少数、⑧しばしば発症後に進行する知的障害を認めるが正常のこともある、⑨10歳代で発作消失する例が多い。とくに①~④を呈する症例では*PCDH19*解析を考慮すべきと考えられる。遺伝子発現頻度は明確ではないが、現在のところEFMRの確定診断、正確な遺伝相談のため、遺伝子診断は臨床上行う価値が高いと思われる。

まとめ

いままで述べたように、遺伝子診断が臨床上有用な疾患は進行性ミオクローヌてんかん、Dravet症候群、epilepsy and mental retardation limited to femalesなどに限られている。しかしながら、これらの疾患では変異の同定により正確な診断がつかため、さらなる検査が不要になったり、今後出現してくる症状を予測したりすることが可能になる。また、予後判定が明確になることで、今後の診療計画が立てやすくなり利点が生じる。遺伝子情報が明らかになることにより遺伝カウンセリングが行いやすくなることはい

表4 遺伝子診断が可能なたんかんと避けるべき抗てんかん薬

・進行性ミオクローヌてんかん：フェニトイン、カルバマゼピン、ガバペンチン、ピガバトリン、チアガピン、ラモトリギン
・ミトコンドリア病：バルプロ酸
・Dravet症候群：カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン
・GLUT1欠損症：ジアゼパム、フェノバルビタール
・コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH)欠損症：バルプロ酸
・グリシン脳症：バルプロ酸

うまでもない。さらに表4に示すように、症状を悪化させてしまうような抗てんかん薬をあらかじめ避けることもできる。今後、分子遺伝学の進歩とそれに伴うテクノロジーの進化により、さらに遺伝子診断がてんかんの臨床に役立つ日がくると確信する。

文献

- Hirose S, Okada M, Yamakawa K, et al. Genetics abnormalities underlying familial epilepsy syndromes. *Brain Dev* 2002; 24: 211-22.
- Hirose S, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A. Molecular genetics of human familial epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2002; 43: 21-5.
- Hirose S, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A. Are some idiopathic epilepsies disorders of ion channels? A working hypothesis. *Epilepsy Res* 2000; 41: 191-204.
- Hirose S, Mitsudome A, Okada M, Kaneko S. Genetics of idiopathic epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 1: 38-43.
- 廣瀬伸一. てんかんの分子生物学. 分子精神医学 2001; 1: 338-50.
- 廣瀬伸一. てんかん分子の生物学的研究. てんかん学の最前線 2002; 1: 1-5.
- 廣瀬伸一. てんかんの分子生物学. 精神神経誌 2003; 105: 407-12.
- 廣瀬伸一. てんかんの遺伝子解析. 臨床精神医学 2005; 34: 1493-8.
- Lossin C. A catalog of SCN1A variants. *Brain Dev* 2009; 31: 114-30.
- 廣瀬伸一, 石井敦士, 日暮慈道, 倉橋宏和, てん

- かんの遺伝子研究の最前線：チャネルopathy。日本発達障害学会誌 2010 ; 32 : 246-57.
- 11) Hirose S, Kurahashi H. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (April 2010) in : Gene Reviews at Gene Tests : Medical Genetics Information Resource [database online]. Copyright. Seattle : University of Washington ; 1997-2010. Available at <http://www.genetests.org>.
 - 12) Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies—report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 655-70.
 - 13) 廣瀬伸一. 良性家族性新生児痙攣. *医学のあゆみ* 2000 ; 193 : 515-21.
 - 14) 廣瀬伸一. 良性家族性新生児けいれん (BFNC) の遺伝子異常. *小児科診療* 2001 ; 42 : 1108-14.
 - 15) 廣瀬伸一, 満留昭久. 良性家族性新生児痙攣 : カリウムチャネルopathy. *神経進歩* 2003 ; 47 : 213-20.
 - 16) Shi X, Yasumoto S, Nakagawa E, et al. Missense mutation of the sodium channel gene *SCN2A* causes Dravet syndrome. *Brain Dev* 2009 ; 31 : 758-62.
 - 17) Ito M, Nagafuji H, Okazawa H, et al. Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na⁺)-channel $\alpha 1$ subunit gene, *SCN1A*. *Epilepsy Res* 2002 ; 48 : 15-23.
 - 18) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies : Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 676-85.
 - 19) Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 : 1327-32.
 - 20) Fukuma G, Oguni H, Shirasaka Y, et al. Mutations of neuronal voltage-gated Na⁺ channel $\alpha 1$ subunit gene *SCN1A* in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB). *Epilepsia* 2004 ; 45 : 140-8.
 - 21) Kurahashi H, Wang JW, Ishii A, et al. Deletions involving both *KCNQ2* and *CHRNA4* present with benign familial neonatal seizures. *Neurology* 2009 ; 73 : 1214-7.
 - 22) Wang JW, Kurahashi H, Ishii A, et al. Microchromosomal deletions involving *SCN1A* and adjacent genes in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2008 ; 49 : 1528-34.
 - 23) Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, et al. Mutations in *EFHC1* cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 842-9.
 - 24) Weber YG, Storch A, Wuttke TV, et al. *GLUT1* mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 2157-68.
 - 25) Stromme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA, et al. Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet* 2002 ; 30 : 441-5.
 - 26) Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A, et al. Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 1401-11.
 - 27) Molinari F, Raas-Rothschild A, Rio M, et al. Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2005 ; 76 : 334-9.
 - 28) Saito H, Kato M, Mizuguchi T, et al. De novo mutations in the gene encoding *STXBP1* (*MUNC18-1*) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 782-8.
 - 29) Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 776-81.
 - 30) Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in *PCDH19* resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009 ; 5 : e1000381.

てんかんの遺伝子研究の最前線

—てんかん分子研究の現況と展望

Revelation and Evolution of molecular research in epilepsy



石井敦士(写真) 廣瀬伸一

Atsushi Ishii and Shinichi Hirose

福岡大学医学部小児科学教室

◎てんかんは古代紀元前より知られる神経疾患であり、人口100人に1人が罹患する疾患でありながら分子生物学の介入を拒んできた。一方、1985年にMullisがPCR(ポリメラーゼ連鎖反応)法を発見して以来、遺伝子工学の技術は飛躍的進歩を遂げ、2003年にはヒトゲノム塩基配列の解読が一応完了した。てんかんもこの10年間にてんかんを起こす遺伝子異常が同定されはじめ、それらを足がかりとして、てんかんの分子病態に迫ることが可能となった。最近ではヒトのてんかんで発見された遺伝子異常をもつ動物が作出されている。今後は、病態に基づいたてんかんの診断や分類の改革や、その病態の一部に介入する革新的な治療法が期待される。



Key word : 痙攣, チャネル, 家族性, 遺伝子診断, チャネルパチー

てんかんは紀元前に、脳の疾患として記載されていたという。このように古くから知られ、しかも頭痛に次いで多い神経疾患であるが、その遺伝子研究は最近の分子生物学の発達に取り残された感があった。それはてんかんが単一の疾患でなく、おそらく数百の疾患が包括される多様な症候群であるためであろう。

しかし最近になってようやく、明確な優性遺伝形式を呈する、まれな家族性てんかんを中心にその分子生物学的な解明が進みはじめた。本稿では、いままで明らかにされたてんかんの遺伝子異常に基づく分子病態について概説し、将来のてんかんの診断と治療の展望について考察する。

てんかんで見出される遺伝子異常

1. 進行性ミオクローヌステんかん(表1)

進行性ミオクローヌステんかんとは、おもに家族性で、小脳性運動失調、ミオクローヌス、てんかん、知的退行などの特異的な臨床症状をもつてんかんの総称である。本来、先天代謝異常症にあげべき疾患も進行性ミオクローヌステんかんに

は含まれる。このため、これらの疾患はてんかんという疾患概念とは趣を異にするが、特異的な症状や遺伝性が明確なこともあり、遺伝子異常の同定が最初に進んだ¹⁾(表1)。

進行性ミオクローヌステんかんで同定された責任遺伝子に共通する点はないが、いずれも酵素やミトコンドリア遺伝子など全身に分布する細胞の生命維持機能に関係しているようにみえる。このため遺伝子異常に基づく神経細胞の変性が合併する神経症状を引き起こすのかもしれない。

2. 家族性特発性てんかん

前項の進行性ミオクローヌステんかんのように進行する知的退行や神経症状がなく、発作間欠期はおおむね臨床症状を欠く特発性てんかんで、責任遺伝子があいついで同定されはじめた²⁻⁴⁾(表2)。しかし、後述のように、表2にあげた病型でも遺伝子異常が同定される率はけっこう高い。そのなかでも遺伝子異常が発見される割合が5~10%程度と比較的高いてんかん病型に絞って紹介する。

① 常染色体優性夜間前頭葉てんかん(ADN-

表題

著者名

週刊

医学のあゆみ

別刷

第 卷・第 号： 年 月 日号

表 1 進行性ミオクローヌスてんかんと病因遺伝子

疾患名(McKusick カタログ番号)	遺伝子座位	責任遺伝子
Gaucher 病(230800)	1q21	acid β -glucosidase (GBA)
シアリドーシス (256550)	6p21.3	neuraminidase
シアル酸蓄積症: Salla 病(604369)	6q14-q15	<i>SLC17A5</i> , encoding a protein, sialin
ガラクトシアリドーシス(256540)	20q13.1	Protective protein for β -galactosidase (cathepsin A)
Tay-Sachs 病(272800)	15q23-q24	hexosamidase
セロイド・リボフスチノーシス (256730)	1p32	<i>CLN3</i> , 5 ほか
Northern てんかん(600143)	8pter-p22	<i>CLN8</i>
Underricht and Lundborg 病(254800)	21q22.3	Cystatin B
Lafora 病(254780)	6q24	<i>EPM2A</i>
Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (MERRF: 545000)	mtDNA	<i>MTTK</i> , <i>MTTL1</i> (mt 転移 RNA)
歯状核赤核・淡蒼球レイ体萎縮症(DRPLA: 125370)	12q13.31	<i>DRPA</i> (CAG の反復=トリプレットリピート病)

表 2 遺伝子異常が発見されたヒトてんかん(進行性ミオクローヌスてんかンを除く)

疾患名(McKusick カタログ番号)	遺伝子座位	遺伝子(産物)
常染色体優性夜間前頭葉てんかん 1 (MIM 6000513)	20q13.2-q13.3	<i>CHRNA4</i> (ACh 受容体)
常染色体優性夜間前頭葉てんかん 3 (MIM 605375)	1p21	<i>CHRN2</i> (ACh 受容体)
常染色体優性夜間前頭葉てんかん 4 (MIM 610353)	8p21	<i>CHRNA2</i> (ACh 受容体)
良性家族性新生児痙攣 1 (MIM 125370)	20q13.3	<i>KCNQ2</i> (K ⁺ チャネル)
良性家族性新生児痙攣 2 (MIM 121201)	8q24	<i>KCNQ3</i> (K ⁺ チャネル)
周期性四肢麻痺一型 (MIM 160120) に伴う部分発作	12p13	<i>KCNA1</i> (K ⁺ チャネル)
全般てんかんと発作性ジスキネジア	10q22	<i>KCNMA1</i> (K ⁺ チャネル)
聴覚症状を伴う常染色体優性部分てんかん (MIM 600512)	10q24	<i>LGII</i> (K ⁺ チャネル)
全般てんかん熱性痙攣プラス 1 (MIM 604233)	19q13.1	<i>SCN1B</i> (Na ⁺ チャネル)
全般てんかん熱性痙攣プラス 2 (MIM 604233)	2q24	<i>SCN1A</i> (Na ⁺ チャネル)
乳児重症ミオクローヌスてんかん (MIM 607208)	2q24	<i>SCN1A</i> (Na ⁺ チャネル)
熱性痙攣およびてんかん	2q23-q24.3	<i>SCN2A</i> (Na ⁺ チャネル)
乳児重症ミオクローヌスてんかん (MIM 607208)	2q23-q24.3	<i>SCN2A</i> (Na ⁺ チャネル)
良性家族性新生児乳児痙攣 (MIM 607745)	2q23-q24.3	<i>SCN2A</i> (Na ⁺ チャネル)
常染色体優性若年ミオクローヌスてんかん (MIM 606904)	5q34-q35	<i>GABRA1</i> (GABA _A 受容体)
全般てんかん熱性痙攣プラス 3 (MIM 604233)	5q34	<i>GABRG2</i> (GABA _A 受容体)
熱性痙攣プラスと欠発作	5q34	<i>GABRG2</i> (GABA _A 受容体)
乳児重症ミオクローヌスてんかん (MIM 607208)	5q34	<i>GABRG2</i> (GABA _A 受容体)
周期性四肢麻痺二型 (MIM 108500) に伴う全般性てんかん	19q13	<i>CACN1A</i> (Ca ²⁺ チャネル)
若年ミオクローヌスてんかん (MIM 254770)	2q22-23	<i>CACNB4</i> (Ca ²⁺ チャネル)
小児欠伸てんかん	16p13.3	<i>CACNA1H</i> (Ca ²⁺ チャネル)
特発性全般てんかん (MIM 600669)	2q22-23	<i>CACNB4</i> (Ca ²⁺ チャネル)
特発性全般てんかん (MIM 600669)	3q26-qter	<i>CLCN2</i> (Cl ⁻ チャネル)
熱性痙攣 (MIM 604352)	5q14	<i>MASS1</i> (EAR/EPTP リポタン分泌蛋白?)
若年ミオクローヌスてんかん (MIM 254770)	6p12-11	<i>EFHC1</i> (EF ハンド蛋白)
家族性點頭てんかん (MIM 308350)	Xp22.13	<i>ARX</i> (ホメオボックス遺伝子)
家族性點頭てんかん (MIM 308350)	Xp22	<i>STX9</i> (セリンレオニンキナーゼ)

遺伝子異常は、乳児重症ミオクローヌスてんかンを除いて、これらのてんかん病型のごく一部に見出されている。

FLE)……その名のとおり明確な常染色体優性遺伝形式をとり、多くは小児期よりみられる睡眠中の手足や身体各部分の大きな動きを伴う痙攣が特徴的である。寝ぼけや、睡眠障害による驚愕などと誤られているケースも多い。その一部の原因としてニューロンニコチン性アセチルコリン受容体

を構成する α , β サブユニットのサブタイプのうち $\alpha 4$, $\alpha 2$ と $\beta 2$ サブユニット遺伝子のそれぞれ *CHRNA4*, *CHRNA2* と *CHRN2* に異常が見出されている。この受容体はアセチルコリンにより開閉するイオンチャネルであり、見出された異常によりイオン流入孔(ポア)のアミノ酸が変化し、そ

の電気的生理学的特性に異常をきたすことがわかった。

② 良性家族性新生児痙攣……生後数時間から数日の間の新生児に痙攣が発症する、はっきりとした常染色体優性遺伝形式をとる家族性のてんかんである。痙攣は 1~3 分と短い群発する傾向をもつ。痙攣はその後、乳児期に自然消滅し、その後痙攣をきたさないで、良性の名をもつ。一部は脳内の K⁺チャネルを形成する KCNQ2 と KCNQ3 サブユニットの遺伝子異常が発見される。KCNQ2 と KCNQ3 は脳内でヘテロ四量体となり K⁺チャネルを形成し、M-current とよばれる抑制系の電流の産生に関与している。異常によりニューロンの興奮性が高まり、痙攣が誘発されるものと思われる。

③ 全般てんかん熱性痙攣プラス (GEFS+) [常染色体優性てんかん熱性痙攣プラス (ADEFs+)]
GEFS+ は熱性痙攣 (FS) の臨床一亜型で、常染色体優性遺伝形式をとる家族性てんかんである⁵⁾。罹患者は 6 歳以前に FS を頻発するが、それ以後も有熱時痙攣が続いたり、無熱性のさまざまなてんかん発作をきたしたりする (FS プラス: FS+)。知的退行などは少なく、一般的に予後は不良ではない。GEFS+ は全般てんかんの名をもつが、実際には部分発作が多く含まれている。このため著者らは、常染色体優性てんかん熱性痙攣プラス (autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus: ADEFs+) とよぶことを提唱している。ADEFs+ の原因として脳内電位依存性 Na⁺チャネルの、 $\alpha 1$, $\alpha 2$ と $\beta 1$ サブユニットの遺伝子に、アミノ酸置換をきたすミスセンス変異が知られている。このチャネルはニューロンの活動電位の源であり、その異常で脳の電気的異常興奮、すなわちてんかんが起るものと推測される。

3. 乳児重症ミオクローヌスてんかん (SMEI) (Dravet 症候群)

SMEI は乳児期の有熱時痙攣で発症し、しばしば重積化する。この後、乳幼児期早期よりミオクローヌス発作や非定型欠発作が加わるようになる。発症までの発達は正常であるが、1~2 歳ごろより知的発達を停止を認め、難治性で予後不良である。このため、一般に孤発であり、その臨床像

は上記した家族性の特発性てんかんと明らかに異なっている。

SMEI でも、ADEFs+ で遺伝子異常が発見される Na⁺チャネルの $\alpha 1$ サブユニットに遺伝子異常が高頻度に認められることが明らかとなってきた。当初、SMEI の遺伝子異常は $\alpha 1$ サブユニットの分子が寸断されたり消失したりするようなトランケーション変異ばかりで、ADEFs+ で見出されるとミスセンス変異と異なると予想された。しかしその後、著者らを含めた複数の研究で、SMEI を起こす遺伝子異常にもミスセンス変異も高率に含まれていることが明らかになった。同じような遺伝子の異常でなぜ比較的軽症の ADEFs+ と難治性の SMEI が引き起こされるかなど、今後検討すべきことが多い⁶⁾。また、 $\alpha 1$ サブユニットの数エクソンが欠失する染色体微小欠失も報告されており、これは従来の直接シーケンシング法では見逃されてしまうため遺伝子検査の際には注意が必要である。SMEI の遺伝子変異の大半は家族性ではなく突然変異であるが、無症状の親のモザイク変異が遺伝して発症した例が報告されている。

いずれにせよ、遺伝子異常は 70% 以上の SMEI で同定されるため、SMEI の早期診断に遺伝子解析は有用かもしれない。

● チャネル病仮説

同定された遺伝子異常を俯瞰すると、例外はあるものの進行性ミオクローヌスてんかんとそれ以外の特発性てんかんなどの関連遺伝子に大きな差があることがわかる。すなわち、先に述べたように、進行性ミオクローヌスてんかんで同定された責任遺伝子は全身に分布する細胞の維持機能に関係しているようにみえる。これに対し特発性てんかんで見出された異常は、そのほとんどが脳で発現するイオンチャネル(チャネル)の遺伝子に見出されている。チャネルは生体電気源であるから、チャネル機能異常は突発的に発作間欠期に神経症状を欠くてんかんの原因を説明するのに好都合かもしれない。もちろん、若年性ミオクローヌスてんかんなどではチャネル以外の遺伝子異常が発見されており、すべてのてんかんがチャネルの遺伝子異常に由来するものではないことは明らかである。

表 3 細胞内輸送障害がみられたGABA_A受容体の遺伝子異常

遺伝子	遺伝子またはアミノ酸変異	疾患名 (McKusick カタログ番号)	輸送障害機序
GABRA1	A322D	常染色体優性若年ミオクロニーてんかん (MIM 606904)	ERAD
GABRA1	975delC, S326fs328X	小児欠伸てんかん	NMD, ERAD
GABRG2	Q1X	乳児重症ミオクロニーてんかん (MIM 607208)	ER 蓄積, ERAD, ドミナントネガティブ効果
GABRG2	R43Q	熱性痙攣と欠伸発作	ER 蓄積
GABRG2	Q351X	乳児重症ミオクロニーてんかんと小児欠伸てんかん	ER 蓄積, ERAD, ドミナントネガティブ効果

しかし、特発性てんかんの一部にチャネル遺伝子異常が関与しているのではないかという作業仮説“チャネル病(チャネルパシー=channelopathy)”仮説は妥当で、今後のてんかんの遺伝子異常研究に役立つと思われる⁴⁶⁾。

チャネル遺伝子異常によるてんかん発症にはすくなくとも2つの機序があると考えられる。ひとつは興奮性と抑制系神経のアンバランスによるもので、変異により興奮性神経系に関係するチャネルの機能亢進をきたしたり逆に抑制系のチャネルが機能低下をきたしたりすれば、全体のバランスは興奮性に傾き、神経の異常興奮、すなわちてんかんに至るという考えである。他方は変異により引き起こされるチャネル分子そのものの細胞内輸

送障害により引き起こされる病態である。この場合、チャネル機能に異常が起こるばかりでなく、小胞体(ER)ストレスが惹起され、アポトーシスなどが起こり、てんかんの成因になることが考えられている⁷⁾。

イオンチャネル細胞内輸送障害(表3, 「サイドメモ」参照)

SMEIのごく一部にはGABA_A受容体の $\gamma 2$ サブユニットをコードするGABRG2の変異がみつかった⁸⁾。GABA_A受容体は中枢神経の主要な抑制系を担う、リガンド結合型のCl⁻チャネルである。いくつかのサブユニットから構成される五量体として機能しているが、ヒトの脳での主要な構成成分は2つずつの $\alpha 1$ と $\beta 2$ サブユニットで、 $(\alpha 1)_2(\beta 2)_2(\gamma 2)$ の形をなすと考えられている。

最初にSMEIで報告されたGABRG2の異常はヘテロのナンセンス変異のp.Q351Xであるが、その変異 $\gamma 2$ サブユニットをもつGABA_A受容体は本来あるべき細胞膜表面に輸送されず、ERにとどまることが示唆された⁸⁾。

さらに、SMEIではないがFSと欠伸発作などが認められる、いわば、FS+の家系で、やはりGABRG2の変異が報告されている⁹⁾。変異はp.R43Qであった。変異の部分は $\gamma 2$ サブユニットのベンゾジアゼピンの感受性が低下していることが示された。このため、その異常は成体に存在すると考えられているベンゾジアゼピン様物質のエンドゼピンに対する感受性の低下によりてんかんが起るのではないかと予想された⁹⁾。

しかし、その後の追試で $\gamma 2$ サブユニットにp.R43Qを有するGABA_A受容体はやはり細胞膜表

面に輸送されず、ER内にとどまることが示された¹⁰⁻¹³⁾。すなわち、この変異もチャネルの細胞内輸送障害をきたすことが明らかにされたわけである。さらに最近、その細胞内輸送障害は温度の上昇により増悪することが示され、FS+やSMEIなど熱感受性があるてんかんの病態への関与が示唆された¹⁴⁾。

現在のところ、てんかんに関与する遺伝子異常ではGABRA1とGABRG2の変異に限られているものの、チャネルの遺伝子異常によりチャネル分子そのものの細胞内輸送障害が引き起こされる場合があることがしだいに明らかになってきた(表3)^{9-11,13,15-18)}。チャネルがERにとどまると細胞はER関連degradation(ERAD)を利用して蓄積する異常チャネル分子を分解しようと試みる¹⁹⁾。

前述のGABRG2でのp.Q351Xは、ERで他のサブユニットと会合・蓄積しERADにより分解を受けることでドミナントネガティブ効果をもつことが示唆された^{8),15)}。著者らもSMEIでGABRG2にp.Q1Xのトランケーション変異を見出した。変異を導入したGABRG2を他の $\alpha 1$, $\beta 2$ と正常な $\gamma 2$ サブユニットと発現させた場合、ERに蓄積しドミナントネガティブ効果を示すことを確認している。

また、ERADの処理能力を超えて蓄積が続けばERストレスが生じ、ERストレスはアポトーシスを誘導し、神経細胞にアポトーシスをきたす可能性もある⁷⁾。すなわち、チャネルをコードする遺伝子変異は単にチャネルの電気生理学的異常をきたすばかりでなく、異常チャネル分子そのものによるアポトーシスを示すことが予想される。SMEIのようにさまざまな中枢神経症状を合併するてんかんの病態に関係している可能性が示唆される。

たとえば、SMEIとADEFS+は同じチャネル遺伝子に変異が発見されることから、いまのところ疾患のスペクトラムとして論じられているが、チャネルの変異による細胞内輸送障害、引き続くERストレス、アポトーシスといった病態概念はチャネルパシーとしてのてんかんの発症機序に新しいパラダイムをもたらすのかもしれない⁷⁾。

遺伝子診断

てんかんの分子生物学的成因がしだいに明らかになってきたが、それを臨床、とくに診断に應用するためには留意しておかなければならない以下のような点がある。

現時点ではてんかんの遺伝子異常はまれなおもに家族性てんかんで発見されているにすぎない。てんかんの多くは実はさほど遺伝性が明確ではない。このような一般的なてんかんのいくつかの遺伝子異常が関係していると考えられ、さらに複雑であると予想される。

しかも、ここで紹介した家族性てんかん病型として臨床的に診断される症例のうち実際に遺伝子異常がみつかるケースは数%とごくわずかである。Na⁺チャネル遺伝子に異常が高率に見出され、遺伝子診断も可能となってきたSMEIは現時点ではむしろ例外的といえる。

すなわち、臨床的には単一にみえるてんかん病型も、実は分子生物学的に非常に多様であることがわかる。つまり、いままでに報告された“てんかんの遺伝子異常”はてんかんに関係する遺伝子異常の氷山の一角であるといえる。これを知らないと、「既知の遺伝子異常が発見されなかった場合は臨床診断が間違っていたのか?」といった誤解も生じる。

このため、SMEIを除いててんかんの分子生物学的診断はまだまだ現実的ではないといわざるをえない。しかし、今後の分子てんかんの分子生物学的研究が進むにつれ一部のてんかんでは遺伝子診断が可能となり、これに伴っててんかん分子生物学的知見に基づいた再分類もしだいに可能となってくるであろう。

分子病態に基づく革新的治療

チャネル遺伝子異常などでてんかんの分子病態解明の糸口がみえてきた。もちろん関係するイオンチャネルの作用薬も開発されていくであろう。しかし、たとえばイオンチャネルの異常が最終的に特徴的なてんかんの臨床症状に至るのかは謎である。とはいえ、今後は遺伝子改変動物を利用した研究により原因遺伝子異常からてんかん発症までの分子生物学的なカスケードが急速に明ら

サイドメモ

イオンチャネルの細胞内輸送

正常なイオンチャネルは、イオンチャネルをコードする遺伝子が成熟mRNAに転写され、粗面小胞体(ER)で翻訳されイオンチャネル蛋白となり、他のサブユニットなどと会合した後、Golgi装置で糖鎖修飾を受け、細胞表面に小胞輸送されイオンチャネルとして機能する。イオンチャネルをコードする遺伝子のナンセンス変異はnonsense-mediated decay(NMD)にてmRNAレベルで破壊される。NMDを逃れたmRNAは不完全な寸断されたイオンチャネル蛋白となるが、ER関連degradation(ERAD)により分解処理される。また、一部のナンセンス変異もまたERADにより分解される。この結果、イオンチャネルが細胞表面に発現していない、または発現量が減少する。ERADが続くとついにアポトーシスが誘発され、細胞死に至る。この過程は発熱や不明の因子で修飾されるかもしれない。

かになってくると思われる。すなわち、このカスケードが明らかになれば、各段階に関係する分子をブロックするような新規の治療法が期待できる。この場合、一般的な化学物質ばかりでなく、抗体による治療や、ワクチンによる治療も視野に入れるべきである。

さらに、分子生物学的な異常に介入しようとする試みもてんかんの革新的な治療へとつながると思われる。もちろん、進行性ミオクローヌステんかんのような、特殊なてんかんの治療には遺伝子導入による治療も考えられるが、特発性てんかんには倫理的な問題や技術的な問題もあり、かならずしも実用的でないかもしれない。むしろ、たとえば SMEI で発見されるプレマチュアードンを読み飛ばすような translation modulator の使用や、細胞内分子輸送障害を矯正する化学シャペロンの応用などがより現実的であるように思える。

いずれにせよ、上記の革新的なてんかんの治療には、ヒトてんかんと同じ分子病態によりてんかんをきたす、真の意味でのてんかんのモデル動物となりうる遺伝子改変動物の作出が必須である。

おわりに

いくつかのてんかん病型で遺伝子異常が明らかになってきた。興味深いことに、特発性てんかんの異常は中枢神経のチャネルの遺伝子にみつかったことである。チャネルが電気的神経興奮や抑制の源であることを考えれば、その異常が脳神経の異常興奮であるてんかんを引き起こすことが納得できる。ここから、すくなくともてんかんの一部はチャネルの病変チャネル病ではないかという仮説が生まれる。

しかし、現時点ではこういった遺伝子異常も SMEI を除けば、同定頻度が低く、遺伝子診断など臨床応用にはさらなる研究が必要である。

謝辞：本研究は日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(A)、萌芽研究と私立大学学術研究高度化推進事業の助成による。

文献

- 1) Hirose, S. et al. : *Epilepsia*, 46(Suppl. 1): 38-43, 2005.
- 2) Hirose, S. et al. : *Epilepsia*, 43(Suppl. 9): 21-25, 2002.
- 3) Hirose, S. et al. : *Brain Dev.*, 24 : 211-222, 2002.
- 4) Hirose, S. et al. : *Epilepsy Res.*, 41 : 191-204, 2000.
- 5) Hirose, S. et al. : *Brain Dev.*, 25 : 304-312, 2003.
- 6) Kaneko, S. et al. : *Neurosci. Res.*, 44 : 11-30, 2002.
- 7) Hirose, S. : *Epilepsy Res.*, 70(Suppl. 1): S206-S217, 2006.
- 8) Harkin, L. A. et al. : *Am. J. Hum. Genet.*, 70 : 530-536, 2002.
- 9) Wallace, R. H. et al. : *Nat. Genet.*, 28 : 49-52, 2001.
- 10) Gallagher, M. J. et al. : *J. Biol. Chem.*, 280 : 37995-38004, 2005.
- 11) Kang, J. Q. and Macdonald, R. L. : *J. Neurosci.*, 24 : 8672-8677, 2004.
- 12) Macdonald, R. L. et al. : *Biochem. Pharmacol.*, 68 : 1497-1506, 2004.
- 13) Sancar, F. and Czajkowski, C. : *J. Biol. Chem.*, 279 : 47034-47039, 2004.
- 14) Kang, J. Q. et al. : *J. Neurosci.*, 26 : 2590-2597, 2006.
- 15) Kang, J. Q. et al. : *J. Neurosci.*, 29 : 2845-2856, 2009.
- 16) Kang, J. Q. et al. : *J. Neurosci.*, 29 : 2833-2844, 2009.
- 17) Maljevic, S. et al. : *Ann. Neurol.*, 59 : 983-987, 2006.
- 18) Cossette, P. et al. : *Nat. Genet.*, 31 : 184-189, 2002.
- 19) Meusser, B. et al. : *Nat. Cell Biol.*, 7 : 766-772, 2005.

* * *

新しい抗てんかん薬の概要

ラモトリギン

安元佐和 廣瀬伸一

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 29 No. 1 2011年1月1日発行

中外医学社

ラモトリギン

安元 佐和 廣瀬 伸一

はじめに

ラモトリギン(Lamotrigine ; LTG)は1990年にアイルランドで承認されて以来、現在まで100カ国以上で承認されている。国内では2008年10月に、成人および小児の部分発作、強直間代発作、Lennox-Gastaut 症候群の全般発作に対し併用療法として承認された。LTGの作用機序は、ナトリウムチャンネルを頻度依存性、電位依存性に抑制することにより神経膜を安定化させ、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗てんかん作用を示す¹⁾。またカルシウムチャンネルの阻害作用を併せもつ²⁾。

薬理動態と薬物相互作用

健康成人では経口摂取後ほぼ完全に吸収され、約3時間で最高血中濃度に達する。半減期は25~30時間で、肝でのグルクロン酸抱合で代謝され、尿中に排泄される³⁾。妊娠中にはクリアランスが上昇し、肝機能、腎機能低下時には代謝が阻害される。LTGは肝のグルクロン酸抱合で代謝が競合するバルプロ酸(VPA)の併用で半減期が2倍に延長する⁴⁾。グルクロン酸抱合を促進し酵素誘導をきたすカルバマゼピン(CBZ)、フェニトイン(PHT)、フェノバルビタール(PB)、プリミドン(PRM)でLTGの血中濃度が低下する。

臨床効果、副作用

国内での臨床治験では、成人の部分発作、特に二次性全般発作に対して効果が認められた⁵⁾。小児難治性てんかんにおけるゾニサミドを対象とした単盲検比較試験では、ゾニサミドと同等の効果でありLennox-Gastaut 症候群の全般発作にも有効性が認められた⁶⁾。欧米のてんかん治療のガイドラインにおいては、全般性強直間代発作、強直発作、脱力発作、二次性全般発作、部分発作に第一選択薬となり、てんかん症候群では小児欠神てんかん、若年性欠神てんかん、若年性ミオクロニーてんかん、Lennox-Gastaut 症候群、高齢者の部分てんかんに対して推奨されている^{7~9)}。

LTGは認知機能に対する影響が少なく¹⁰⁾、また双極性障害への有効性¹¹⁾や、小児のてんかん患者における精神症状、行動異常に対する有用性も報告されている¹²⁾。

催奇形性については、単剤療法におけるLTGの奇形発生率は2.91%で、てんかんのない女性と同程度で、併用療法でも他の薬剤に比し低値であった¹³⁾。抗てんかん薬の胎児への影響について3歳時のIQを検討した報告では、LTG内服群での平均IQは100以上であった¹⁴⁾。

国内臨床治験における主な副作用は、傾眠、めまい、肝機能障害、発疹であった。重大な副作用としては、Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症(TEN)、再生不良性貧血、

やすもと さわ 福岡大学講師/小児科
ひろせ しんいち 同 教授

併用薬による LTG の代謝と投与量

LTG の代謝薬剤	①阻害する VPA	②どちらでもない ZNS, CLB, GBP, TPM, CZP, DZP	③促進する CBZ, PB, PHT, PRM
成人	1~2週 1回 25 mg 隔日 3~4週 25 mg 1日1回 5週~ 1~2週毎 25~50 mg 増量 維持量 100~200 mg/日		1~2週 50 mg/日 分1 3~4週 100 mg/日 分2 5週~ 1~2週毎 100 mg 増量 維持量 200~400 mg/日
小児	1~2週 0.15 mg/kg/日 分1 3~4週 0.3 mg/kg/日 分1 5週~ 1~2週毎 0.3 mg/kg/日 増量 ①+③ 1~5 mg/kg/日 ①のみ 1~3 mg/kg/日 ①+② 1~3 mg/kg/日 (最大 200 mg/日)		1~2週 0.6 mg/kg/日 分2 3~4週 1.2 mg/kg/日 分2 5週~ 1~2週毎 最大 1.2 mg/kg/日 増量 維持量 5~15 mg/kg/日 (最大 400 mg/日)

(文献 15 より改変)

汎血球減少, 無顆粒球症, 肝機能障害, 黄疸, 無菌性髄膜炎がある。特に LTG に伴う発疹は投与 2 ヶ月以内がほとんどで, 承認用量を超える初回用量や漸増用量, VPA 併用例, 小児で危険性が高い¹⁵⁾。

用法, 用量¹⁵⁾

皮膚障害などを避けるため, 初期には緩徐漸増法が推奨されている。

成人および小児の実際の投与法を表に示す。併用する薬剤により用量を調節する必要があり注意を要する。

文献

- 1) Leach MJ, Marden CM, Miller AA. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia*. 1986; 27: 490-7.
- 2) Wang SJ, Huang CC, Hsu KS, et al. Inhibition of N-type calcium currents by lamotrigine in rat amygdalar neurones. *NeuroReport*. 1996; 7: 3037-40.
- 3) Biton V. Pharmacokinetics, toxicology and safety of lamotrigine in epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006; 2: 1009-18.
- 4) Anderson GD, Yau MK, Gidal BE, et al. Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1996; 60: 145-56.
- 5) 村崎光邦, 八木和一, 稲見允昭. Lamotrigine の成人難治てんかんにおける後期第 II 相臨床治験—多施設共同研究による用量比較試験. *臨床精神薬理*. 2008; 11: 99-115.
- 6) 大田原俊輔, 飯沼一守, 藤原建樹, 他. ラモトリギンの難治性てんかんに対する単盲検比較試験—ゾニサミドを対象とした小児第 III 相比較試験. *てんかん研究*. 2008; 25: 425-40.
- 7) French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004; 62: 1252-60.
- 8) French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004; 62: 1261-73.
- 9) Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006; 47: 1094-120.
- 10) Pressler RM, Binnie CD, Coleshill SG, et al. Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. *Neurology*. 2006; 66: 1495-9.
- 11) Fakhoury TA, Barry JJ, Mitchell Miller J, et al. Lamotrigine in patients with epilepsy and comorbid depressive symptoms. *Epilepsy Behav*. 2007; 10: 155-62.
- 12) McKee JR, Sunder TR, FineSmith R, et al. Lamotrigine as adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav*. 2003; 4: 386-94.
- 13) Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 193-8.
- 14) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1597-605.
- 15) グラクソ・スミスクライン株式会社. ラミクタール®錠添付文書. 2008.

脳浮腫，頭蓋内圧亢進の治療法は

井上貴仁 安元佐和 廣瀬伸一

小児内科 第43巻 第3号 別刷

(2011年3月)

東京医学社

〒113-0033 東京都文京区本郷3-35-4
電話 03(3811)4119(代表)
