

る。形成異常が前頭優位 $a > p$ であれば *DCX* (一部 *TUBA1A*) 変異が、後頭優位 $p > a$ であれば *LIS1*, *TUBA1A* 変異が疑われる¹⁴⁾。出生時の頭囲が $-2SD$ 以下の場合には小滑脳症 (microlissencephaly) に分類され、脳梁欠損や橋小脳低形成を伴う場合は、*TUBA1A* 変異が疑われる。出生当日から難治性のけいれんをきたし、脳梁欠損と後頭優位の滑脳症を認める場合は *ARX* 変異が疑われる。*ARX* 変異では男性 (46,XY) でも、外性器は完全な女性型を示す場合があるので、性別判定は慎重になされるべきである。

多小脳回は MRI の撮影時期 (1歳前後) によっては厚脳回と鑑別が難しい場合がある。多小脳回の約 60% はシルビウス裂周辺に存在し、左右差がみられる場合が多い。丸石様異形成は、日本では福山型先天性筋ジストロフィーに併発することが多い。側脳室の拡大を認めるが、頭囲拡大を伴う水頭症の併発はまれである。脳室

周囲結節状異所性灰白質は、病変が側脳室に面して存在し、皮質直下もしくは深部白質に存在する皮質下带状異所性灰白質とは明らかに異なる。

6. 治療と予後

薬物の選択基準は一般的な治療方針に従ってよいが、てんかん発作は難治なことが多いため、過剰な治療によって副作用を発現させないことが重要である。常時臥床例では呼吸や摂食・栄養などの全身管理が必要である。運動機能異常に対するリハビリテーション、知的障害に対する生活指導を症状に応じて行う。*DCX*, *ARX* は X連鎖性であり、常染色体優性遺伝 *LIS1* や *TUBA1A* 変異でも染色体の転座例や生殖細胞モザイク変異では家族内発症もありうるので、遺伝子診断を含めた正確な遺伝相談が必要である。

■ 文 献

- 1) Kato M, Dobyns WB: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* 12(Suppl 1): R89-R96, 2003.
- 2) Barkovich AJ, et al: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 135: 1348-1369, 2012.
- 3) de Rijk-van Andel JF, et al: Epidemiology of lissencephaly type I. *Neuroepidemiology* 10: 200-204, 1991.
- 4) 厚生省「脳形成異常の発生機序に関する臨床的・基礎的研究」研究班(島田司己班長): 皮質形成異常—基礎と臨床—, p42-50, 1998.
- 5) Boycott KM, et al: Homozygous deletion of the very low density lipoprotein receptor gene causes autosomal recessive cerebellar hypoplasia with cerebral gyral simplification. *Am J Hum Genet* 77: 477-483, 2005.
- 6) Keays DA, et al: Mutations in alpha-tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. *Cell* 128: 45-57, 2007.
- 7) Riviere JB, et al: De novo mutations in the actin genes *ACTB* and *ACTG1* cause Baraitser-Winter syndrome. *Nat Genet* 44: 440-444, S441-442, 2012.
- 8) Kato M, et al: Mutation of the doublecortin gene in male patients with double cortex syndrome: somatic mosaicism detected by hair root analysis. *Ann Neurol* 50: 547-551, 2001.
- 9) Kato M, Dobyns WB: X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, "interneuronopathy". *J Child Neurol* 20: 392-397, 2005.
- 10) Kato M, et al: Mutations of *ARX* are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 23: 147-159, 2004.
- 11) 加藤光広: 神経細胞移動障害の分子機構. *日小児会誌* 111: 1361-1374, 2007.
- 12) Kitamura K, et al: Mutation of *ARX* causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 32: 359-369, 2002.
- 13) Marsh E, et al: Targeted loss of *Arx* results in a developmental epilepsy mouse model and reca-

pitulates the human phenotype in heterozygous females. *Brain* 132: 1563-1576, 2009.

- 14) 加藤光広：大脳皮質形成異常．小児神経の画像診断—脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで—(大場洋編), p232-249, 学研メディカル秀潤社, 2010.

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.31 (2014年12月20日発行) 別刷

神経症候群(第2版)

—その他の神経疾患を含めて—

VI

XIV てんかん症候群

全般てんかんおよび症候群

症候性 特異症候群 脳奇形

Aicardi 症候群

加藤光広

XIV てんかん症候群

全般てんかんおよび症候群 症候性 特異症候群 脳奇形

Aicardi 症候群

Aicardi syndrome

Key words : Aicardi 症候群, 脳梁欠損, スパズム発作, 網脈絡膜裂孔,
多小脳回

加藤光広

XIV

てんかん症候群

1. 概念・定義

Aicardi 症候群は脳梁欠損, 網脈絡膜裂孔, 乳児期のスパズム発作^(註)を三主徴とする多発奇形症候群である。1965年にフランスの小児神経科医 Jean Aicardi によって初めて報告された。患者の多くは女性であり, 女性であることが定義にも挙げられる場合があるが, 近年は男性 XY 例も少数報告されている。その他に, 網脈絡膜裂孔以外の眼の異常や, 大脳皮質の形成異常, 肋骨や椎体など骨格異常の併発がみられる。特に, 多小脳回や異所性灰白質, 脈絡叢嚢胞などの複合的な脳形成異常は MRI の普及による画像所見の蓄積により, 脳梁欠損自体よりも診断上重要視されている¹⁾。

^(註)これまで原著の infantile spasms を訳して點頭てんかんといわれてきたが, 患者の多くはスパズム発作を呈するが, 脳波でヒプスアリスミアを呈する患者は少ない。點頭てんかんは West 症候群と重複する診断名であり, 乳児期のスパズム発作の方がより適切である。ちなみに福山はヒプスアリスミアを示さない群を infantile spasms, 示す群を West 症候群と使い分けるよう提唱している²⁾。

2. 疫学

発生率は約 1/10 万出生とまれである。海外では数百例の報告がある。平成 22 年度の全国疫学調査³⁾では, 60 人の患者が報告されており, 国内の患者数は 100 人前後と考えられる。圧倒

的に女性に多いが, 男性例も報告されている。姉妹例の 1 家系⁴⁾を除いて, すべて孤発例である。

3. 病因と病態

遺伝子異常が推測されているが, 原因は未解明であり, 病態も不明である。ほとんどの患者は女性であり, 男児の報告でも当初 Klinefelter 症候群(47,XXY)の症例であったため, 男児(XY)では胎生致死となる X 染色体優性遺伝, もしくは限性遺伝を示す常染色体の遺伝子変異が想定されている。1982年には, Xp22 と 3q12 に切断点を有する均衡型転座の新生変異例が報告され, Xp22 が染色体上の候補座位として挙げられたが, 原因遺伝子の同定には至っていない⁵⁾。中核症状以外の表現型には幅があり, 隣接遺伝子症候群の可能性についてもマイクロアレイ解析で検証されたが, 確定には至っていない。片方が Aicardi 症候群で, もう片方は正常な一卵性双生児が報告された。この症例では X 染色体不活化の偏りは認められなかったことから, 発生早期の接合後変異(体細胞モザイク変異)が推測されている⁶⁾。

頭部画像所見の特徴から脳病変の病態は神経細胞移動異常症が推測されている。

4. 診断

表 1 に Aicardi により提案された診断基準を示す¹⁾。出現頻度もしくは診断的意義によって主要徴候と支持徴候に区分されている。網脈絡

Mitsuhiro Kato: Department of Pediatrics, Yamagata University Faculty of Medicine 山形大学医学部 小児科学講座

表1 Aicardi症候群の診断基準案
(文献⁷⁾より引用)

主要徴候
スバズム発作 ^a
網脈絡膜裂孔(lacunae) ^b
視神経乳頭(と視神経)のcoloboma, しばしば一側性
脳梁欠損(完全/部分)
皮質形成異常(大部分は多小脳回) ^b
脳室周囲(と皮質下)異所性灰白質 ^b
頭蓋内嚢胞(たぶん上衣性)半球間もしくは第三脳室周囲
脈絡叢乳頭腫
支持徴候
椎骨と肋骨の異常
小眼球または他の眼異常
左右非同期性'split brain'脳波(解離性サブプレッション・バースト波形)
全体的に形態が非対称な大脳半球

^a他の発作型(通常は焦点性)でも代替可能,

^b全例に存在(もしくはおそらく存在).

膜裂孔以外の所見は必ずしも全例に認められるわけではない。

1) スバズム発作

スバズム発作で発症することが多いが、一般的な点頭てんかんもしくはWest症候群とはa. 発症時期, b. 発作型, c. 脳波所見, d. 発作型の変遷, のそれぞれにおいて違いがある。

a. 発症時期

3-4カ月での発症が最も多く、一般的なWest症候群(5-7カ月の発症が最多)よりも発症が早い。

b. 発作型

発作はしばしば非対称性であり、時に一側性である。

c. 脳波所見

ヒプスアリスミアの併発は18%と低い。最も多くみられる脳波所見はサブプレッション・バーストであり、低電位もしくは平坦な脳波と高振幅徐波と鋭波の群発が交互に認められる。一般的な大田原症候群にみられるサブプレッション・バーストと異なり、ほぼ常に左右非対称性であり、てんかん源性は一側性もしくは両側性でも非同期性である。発作時脳波は、periodic

spasms⁷⁾に類似する。

d. 発作型の変遷

他の発作型として、焦点性運動発作の頻度が高く、スバズム発作の発症に前後して乳児早期に認められる。脳波も発作も他の基礎疾患に比べると年齢による変遷は少なく、広汎性遅棘徐波複合の出現やLennox-Gastaut症候群への移行は例外的である。

2) 眼病変

網脈絡膜裂孔(chorioretinal lacunae)が診断に最も特徴的な所見である。通常両側性で複数個出現し、円形で黄白色の大小の病変が視神経乳頭や黄斑部の周辺に存在する。裂孔の大きさは年齢が上がっても変化はない。色素沈着がしばしば認められ、年齢とともに増加することがある。病理学的には変性もしくは炎症所見は認められない。約半数に視神経乳頭の部分欠損(coloboma)による拡大を伴い、眼窩部MRIでしばしば視神経の嚢胞性拡大として認められる。視神経乳頭の部分欠損は約60%が片側性である。輪環様の色素沈着が部分欠損した視神経乳頭を囲んで朝顔症候群を呈することもある。小眼球を伴うこともまれではなく、70%は片側性で、両側性でも左右で程度が異なる。

3) 脳病変

頭部MRIでは脳梁欠損に加え大脳皮質の形成異常を認め、多小脳回と脳室周囲の異所性灰白質が特徴的な所見である⁸⁾(図1)。

a. 脳梁欠損

初報告当時の画像診断技法は気脳写であったため、脳梁欠損が脳病変の主役であったが、現在は皮質形成異常がより重要視され、脳梁欠損は診断に必須ではなくなった。部分欠損の場合は多くが後方欠損だが、前方欠損も報告されている。

b. 脳室周囲異所性灰白質

異所性灰白質は見逃されやすいが、ほぼすべての症例で存在する。側脳室体部の脳室壁に多い。第四脳室壁、視床の第三脳室壁のほか、小脳や前頭葉皮質下の異所性灰白質もみられる。FLNA(フィラミンA)遺伝子変異による脳室周囲結節状異所性灰白質と異なり、異所性灰白質

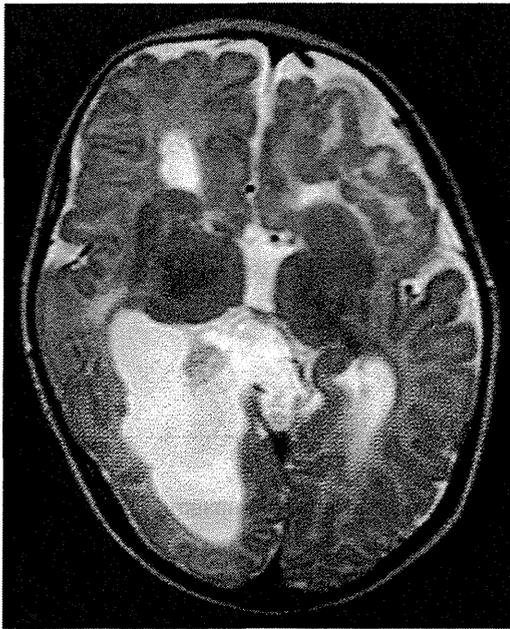


図1 Aicardi症候群2カ月女児の頭部MRI, T2強調画像軸状断

左右非対称が目立つ。左前頭葉の多小脳回による不規則な脳回と皮質の肥厚および直下の側脳室壁に異所性灰白質を認め、一部は結節状に多小脳回と連続している。右側脳室の拡大と脳室壁に孤発性の小さい異所性灰白質が認められる。右脈絡叢には小さい嚢胞が認められる。

が連続することは少なく、小さい孤発性の結節が多い。また、約80%は両側性だが、全例左右非対称である。

c. 皮質形成異常

不規則に存在する多小脳回が多くの症例(報告によっては全例)で認められる。約90%は前頭優位に障害され、65%は傍シルビウス裂にも多小脳回が存在する。分子層が融合し、撮像時期によっては厚脳回と区別が難しい場合がある。大脳半球の左右非対称性も特徴的であり、脳梁欠損を伴う他の脳形成異常とは異なる。頭蓋内の嚢胞形成も頻度が高く、約半数で半球間裂や脈絡叢に嚢胞が認められる。脈絡叢乳頭腫の併発例も複数報告されており、脈絡叢の嚢胞との鑑別が必要である。後頭蓋窩病変の頻度も比較的高く、後小脳槽・大槽の拡大を認める。

d. 頭蓋内嚢胞

嚢胞もほぼ全例に認められる。多発性と孤発性が約半々である。約80%は正中の半球間裂

に存在する。脈絡叢の嚢胞(後述の乳頭腫とは異なる)は50%以上に認められるが、脳実質内は10%と少ない。嚢胞は後頭に多い点、多小脳回とは異なる。

e. 後頭蓋窩もしくは小脳病変

詳細な検討では、ほぼ全例に小脳虫部の低形成や小脳半球の異形成、低形成、異所性灰白質、大槽の拡大、嚢胞などの後頭蓋窩病変が認められる⁸⁾。

f. 脈絡叢乳頭腫

10%前後の症例に存在し、頻度は少ないが、他の基礎疾患に比べて特徴的に認められる。

4) 骨病変とその他

骨格異常として、肋骨と脊椎の異常が多い。肋骨の欠損や分岐肋骨、半椎、蝶形椎、脊柱側彎を呈する。脊柱側彎は半数の症例に認められる。四肢や頭蓋、顔貌、皮膚所見は基本的に正常である。

5. 鑑別診断

1) 線状皮膚欠損を伴う小眼球症

一側性もしくは両側性の小眼球症と顔や頸部に限局する線状の皮膚欠損症(後に同部位は色素沈着)を特徴とする疾患で、男性は胎生致死のため女性のみ認められる。Xp22.2に座位を有するHCCS遺伝子変異が原因である。てんかん発作や脳梁欠損、網脈絡膜裂孔の異常をきたし、候補座位も近接しており、類似性が高いが、網脈絡膜病変は典型的な裂孔とは異なり、Aicardi症候群では皮膚病変はなく、実際にAicardi症候群ではHCCS遺伝子変異は同定されていない。

2) 胎内感染症(TORCH)

先天性サイトメガロウイルス感染症では非対称性の多小脳回を伴い、スパズム発作もまれではない。眼病変は網(脈絡)膜炎であり、裂孔とは異なる。

3) チュブリン病

細胞内骨格の微小管を構成するチュブリンをコードする遺伝子群の変異による疾患群をチュブリン病と呼ぶ。TUBA8, TUBB2B, TUBB3, TUBBの各変異は、多小脳回、脳梁形成異常、

視神経低形成, 外眼筋麻痺, てんかん発作をきたす。

6. 治療と予後

治療は対症療法が主である。皮質形成異常に伴い乳児期には発達遅滞を呈し, その後, 知的障害と運動障害が目立ってくる。多くの症例が重度の神経後遺症を示す⁹⁾が, 軽症例も存在し, 重症度には幅がある。てんかん発作は難治で,

約70%の症例では毎日発作がみられる。歩行可能例は10-20%, 有意語表出例は10%前後である。出生時の頭囲は正常だが, 軽度から中等度の小頭症が二次性に認められるようになる。完全な失明はまれであるが, 約30%は一側性の視覚障害を伴う。その他の併発症として便秘, 胃食道逆流, 誤嚥性肺炎, 中耳炎が多く, 医療的管理を要する。

■ 文 献

- 1) Aicardi J: Aicardi syndrome. *Brain Dev* 27: 164-171, 2005.
- 2) Fukuyama Y: A special note on terminology of West syndrome and infantile spasms. *Brain Dev* 23: 442, 2001.
- 3) 加藤光広: Aicardi 症候群の全国疫学調査. Aicardi 症候群の遺伝的要因の実態 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金総括・分担研究報告書(三宅紀子編), p10-12, 2011.
- 4) Molina JA, et al: Aicardi syndrome in two sisters. *J Pediatr* 115: 282-283, 1989.
- 5) Ropers HH, et al: Agenesis of corpus callosum, ocular, and skeletal anomalies (X-linked dominant Aicardi's syndrome) in a girl with balanced X/3 translocation. *Hum Genet* 61: 364-368, 1982.
- 6) Costa T, et al: Monozygotic twins discordant for Aicardi syndrome. *J Med Genet* 34: 688-691, 1997.
- 7) Gobbi G, et al: Periodic spasms: an unclassified type of epileptic seizure in childhood. *Dev Med Child Neurol* 29: 766-775, 1987.
- 8) Hopkins B, et al: Neuroimaging aspects of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet A* 146A: 2871-2878, 2008.
- 9) Rosser TL, et al: Aicardi syndrome: spectrum of disease and long-term prognosis in 77 females. *Pediatr Neurol* 27: 343-346, 2002.

② その他のてんかん発作を呈する神経疾患の遺伝子異常

ポイント

1. てんかんの原因として、多数の責任遺伝子が同定されている。
2. てんかん発作を主症状とする素因性てんかんではチャンネル遺伝子異常が多いが、早期乳児てんかん性脳症 (EIEE) ではチャンネル以外の遺伝子異常が多い。
3. 脳形成異常の原因遺伝子推定には、画像診断が有用である。
4. 代謝・変性疾患の一部は治療により予後を改善できるので、基礎原因の精査を行う。

てんかんの原因分類は、2010年提案分類では①素因性、②構造的/代謝性、③不明、に分けられている¹⁾。次世代シーケンサーの開発と疾患原因探索への応用により、疾患と遺伝子変異との関連性が急速に解明されてきており、てんかんもしくはてんかん症候群も例外ではない。

以下、イオンチャンネル以外の素因性てんかんと、構造的/代謝性てんかんで原因遺伝子が判明しているものの中で、代表的な疾患・遺伝子について述べる(臨床像についてはp. 259~268参照)。

① 素因性てんかんの原因遺伝子

素因性てんかんは、従来から遺伝性が示唆されていた特発性てんかんが主体であり、イオンチャンネルに関連する遺伝子変異が多数同定されている。最近ではチャンネル以外の原因遺伝子も多数同定され、てんかん原性の多様性が分子レベルで明らかになっている(表1)。

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, <http://omim.org/phenotypicSeries/308350>)では、早期乳児てんかん性脳症 (EIEE) を遺伝子ごとに1~15 (6は欠番、7, 11, 13, 14はチャンネル遺伝子) に整理している。原因遺伝子と臨床像との関連性も、異なる原因遺伝子が同一の表現型をきたす遺伝子座異質性 (locus heterogeneity) と、1つの遺伝子が異なる表現型をきたす多面性 (pleiotropy) を示し複雑である。

② 脳形成異常の原因遺伝子

脳形成異常は、脳の発生過程に応じて、①領域化障害 (全前脳胞症、Dandy-Walker 症候群)、②増殖障害 (小頭症、巨脳症、腫瘍)、③移動障害 (滑脳症、異所性灰白質、cobblestone malformation)、④移動後の構築障害 (多小脳回 [MPPH]、裂脳症、限局性皮質形成異常、脳梁欠損) に分類される²⁾。複数の発生過程にかかわる遺伝子では、小頭症と滑脳症の併発などの重複障害を認める。画像から原因遺伝子の推定が可能であり、画像診断が重要である³⁾。

脳形成異常の患者はてんかん以外の重篤な神経症状を呈することが多い。常染色体優性の多くは孤発性だが、片親の染色体均衡型転座や生殖細胞のモザイク変異の場合は同胞発症もありうる。X連鎖性疾患では母親が保因者もしくは軽症例のことがあり、慎重な遺伝相談が求められる(表2)。

全前脳胞症では、神経管の腹側化にかかわる14の遺伝子が同定されている。多くは孤発性だが、家族性では *SHH* 変異が多い。滑脳症は無脳回と厚脳回の程度が前頭優位 (*DCX*) か後頭優位 (*LIS1*) かを判別する。*DCX* や *LIS1* 変異には脳梁欠損は伴わず、*TUBA1A* 変異の可能性が高い。出生当日からけいれんをきたし、後頭優位の滑脳症もしくは水無脳症と脳梁欠損を認める場合は、外性器が男女を問わず *ARX* 変異の可能性が高く、性別判断は慎重になさるべきである。孔脳症・裂脳症 (孔脳症 + MPPH) は

表1 素因性てんかんの原因遺伝子

疾患名/表現型	遺伝子	遺伝子座位	遺伝形式
大田原症候群, West 症候群, ミオクローヌステんかん, ほか (EIEE 1)	ARX	Xp21.3	XL
非定型 Rett 症候群, West 症候群 (EIEE 2)	CDKL5	Xp22.13	XL
早期ミオクローヌス脳症 (EIEE 3)	SLC25A22	11p15.5	AD
大田原症候群 (EIEE 4)	STXBPI	9q34.11	AD
白質低形成を伴う West 症候群 (EIEE 5)	SPTANI	9q34.11	AD
過剰驚愕を伴う早期乳児てんかん性脳症 (EIEE 8)	ARHGFE9	Xq11.1-q11.2	AD
精神遅滞を伴う女性限定てんかん (EIEE 9)	PCDH19	Xq22.1	XL
てんかん発作を伴う原発性小頭症 (EIEE 10)	PNKP	19q13.33	AR
West 症候群, 乳児移動性部分発作 (EIEE 12)	PLCB1	20p12.3	AD
West 症候群 (EIEE 15)	ST3GAL3	1p34.1	AR
家族性乳児ミオクローヌステんかん	TBC1D24	16p13.3	AR
発作性舞蹈アテトーゼを伴う家族性乳児けいれん	PRRT2	16p11.2	AD
家族性側頭葉てんかん 1 (聴覚症状を伴う常染色体優性部分てんかん)	LGII	10q23.33	AD
家族性側頭葉てんかん 5 (家族性熱性けいれん 11)	CPA6	8q13.2	AR
特発性全般てんかん	ME2	18q21.2	感受性を6倍増

AD: 常染色体優性, AR: 常染色体劣性, EIEE: 早期乳児てんかん性脳症, XL: X連鎖性

胎内でのサイトメガロウイルス感染など環境要因も多いが、遺伝性の基底膜コラーゲン異常による血管破綻も原因となりうる⁴⁾。巨脳症と MPPH もしくは皮膚の毛細血管拡張の併発例は、結節性硬化症に關与する mTOR (mammalian target of rapamycin) 信号経路の遺伝子変異を原因とし、同じ遺伝子の体細胞モザイクにより片側巨脳症をきたす。結節性硬化症の約 1/3 は家族性であり、遺伝相談が必要である。

3 代謝・変性疾患の原因遺伝子

先天代謝異常の多くは中枢神経症状をきたし、急性のけいれん発作もしくはてんかん性脳症として発病することもまれではなく、100以上の疾患が鑑別にあげられる。酵素補充療法など原疾患に対する特異的治療法が可能な疾患も増えており、難治性のてんかんや、てんかん発作以外の症状を伴う場合、特に症状が進行性である場合は、原疾患の検索が必須である。

モリブデン補酵素欠損症、亜硫酸酸化酵素欠損症、非ケトーシス型高グリシン血症、Zellweger 症候群、GABA アミノ基転移酵素欠損症、ピリドキシン依存性けいれん、ピリドキサルリン酸反応性 (ピリドキシン不応性) けいれんは、新生児早期からけいれんをきたす。尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、

ミトコンドリア異常症、糖質代謝異常症は、急性脳症としての発症が多い。Leigh 症候群は、ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症以外は常染色体上の核遺伝子の変異が多い。先天性グリコシル化異常症 (CDG) は、細胞質もしくは小胞体でのドリコール結合性多糖の組み立てと伸長途上のポリペプチド鎖への受け渡し過程の異常による I 型と、おもに Golgi 体での糖蛋白の糖鎖修飾プロセッシング過程の異常による II 型に分類される。I 型の Ib と Ih は蛋白漏出性胃腸症主体で、神経症状はみられない。

4 進行性ミオクローヌステんかん (PME) の原因遺伝子

PME は、①非てんかん性ミオクローヌス、②てんかん発作 (けいれん性全般発作)、③進行性認知障害、④その他の神経徴候 (おもに小脳症状、錐体外路症状、動作時ミオクローヌス) の 4 要素を示す疾患群である。狭義の PME は 1~6 型に分類されている。そのほかにも多くの代謝・変性疾患が PME をきたす (p. 261 参照)。

文献

- 1) Berg AT, et al.: Epilepsia 2010; 51: 676-685
- 2) Barkovich AJ, et al.: Brain 2012; 135: 1348-1369
- 3) 加藤光広: 日小児会誌 2007; 111: 1361-1374

表 2 脳形成異常の原因遺伝子

疾患名	遺伝子	遺伝子座位	遺伝形式
全前脳胞症	染色体異常	13 トリソミー	AD
	染色体異常	18 トリソミー	AD
	<i>SHH</i>	7q36	AD
水頭症 (男性)	<i>LICAM</i>	Xq28	XL
小頭症	<i>PNKP</i>	19q13.33	AR
小頭症+滑脳症	<i>WDR62</i>	19q13.12	AR
小頭症+脳梁欠損	<i>NDE1</i>	16p13.11	AR
Miller-Dieker 症候群	<i>LIS1</i> と <i>YWHAE</i> を含む微細欠失	17p13.3	AD
滑脳症 (無脳回/厚脳回)	<i>LIS1</i> (<i>PAFAH1B1</i>)	17p13.3	AD
滑脳症 (無脳回/厚脳回) (男性)	<i>DCX</i>	Xq23	XL
皮質下帯状異所性灰白質 (女性)			
滑脳症+脳梁欠損	<i>TUBA1A</i>	12q13.12	AD
外性器異常を伴う X 連鎖性滑脳症 (男性)	<i>ARX</i>	Xp22.13	XL
脳梁欠損 (女性)			
脳室周囲異所性灰白質 (女性)	<i>FLNI</i> (<i>FLNA</i>)	Xq28	XL
滑脳症+小脳低形成	<i>RELN</i>	7q22.1	AR
	<i>VLDLR</i>	9p24.2	AR
両側前頭頭頂多小脳回	<i>GPR56</i>	16q13	AR
多小脳回+小脳低形成	<i>AHI1</i>	6q23.3	AR
多小脳回	微細欠失	1p36	AD
	微細欠失	22q11.2	AD
裂脳症/孔脳症	<i>COL4A1</i>	13q34	AD
片側巨脳症	<i>AKT3</i>	1q44	モザイク
	<i>PIK3CA</i>	3q26.32	モザイク
	<i>FRAP1</i> (mTOR)	1p36.22	モザイク
巨脳症+多小脳回	<i>AKT3</i>	1q44	AD
	<i>PIK3CA</i>	3q26.32	AD
	<i>PIK3R2</i>	19p13.11	AD
結節性硬化症	<i>TSC1</i> (hamartin)	9q34.13	AD
	<i>TSC2</i> (tuberin)	16p13.3	AD

4) Yoneda Y, et al. : Ann Neurol 2013 ; 73 : 48-57

参考文献

・ チョッケ&ホフマン (著), 松原洋一 (監訳) : 小児代謝疾患マニュアル, 改訂第 2 版, 診断と治療社, 2013

・ 遠藤文夫, 他 (編) : 先天代謝異常ハンドブック, 中山書店, 2013

・ Arzimanoglou A, et al. : Aicardi's Epilepsy in Children, 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2002

脳と発達〔第46巻・第3号〕別刷

2014年5月1日発行

株式会社 診断と治療社

難治性てんかんの分子遺伝学

加藤 光 広

要旨 小児期の難治性てんかんの原因は遺伝的要因が多い。当初は予後良好な家族例の解析によって *CHRNA4*, *KCNQ2*, *SCN1A*, *SCN2A* などが同定され、チャンネル病として理解された後、年齢依存性てんかん性脳症の原因遺伝子として、*ARX*, *CDKL5*, *STXBPI* など非チャンネル遺伝子が同定された。最近では大田原症候群でもチャンネル異常 (*KCNQ2*, *SCN2A*) が同定され、両者の境界は現在あいまいである。発達期の脳は、脆弱性が高い一方可塑性も高く、分子病態に応じた治療が発症早期に行われれば、発作予後だけでなく脳機能全般の改善も期待しうることを示唆する。

見出し語 てんかん, 大田原症候群, West 症候群, チャンネル病, 介在ニューロン病

I 年齢依存性てんかん性脳症

難治性てんかんの定義はさまざまであり、一般的理解としては複数の抗てんかん薬が無効であることを意味し、今後は、外科治療によっても発作が抑制されないという要件が加わると考えられる。その一方、小児期の脳は未熟性が高いほどストレスに脆弱であり、頻回の発作すなわち難治性てんかんは、発達途上の脳に強い影響を与え、運動や認知機能に障害をきたす可能性が高くなる。このようにてんかん発作によって脳機能が影響を被り、運動や認知機能に障害を負った状態が、現在のてんかん性脳症の定義である。換言すればてんかん発作による二次的な脳機能の障害がてんかん性脳症である。しかし、小児期のてんかんは症候性もしくは現在の分類の構造的/代謝性の基礎疾患が存在する場合はもちろんのこと、特発性もしくは現在の分類の遺伝性の場合でも、基礎原因自体が脳機能に影響を与え、てんかん発作の有無に関わらず、運動や認知機能が障害される疾患もしくは症候群が数多く存在する。特に、新生児、乳児早期に発症するてんかんでは、てんかん発症前の期間は短く、脳機能の評価が困難であり、後日脳機能に障害が現れたとしても、時系列を理由として因果関係を判断することは合理性を欠いている。1976年に「特異な年齢依存性てんかん性脳症 The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst に関する研究」(現在の大田原症候群)を報告した大田原俊輔岡山大学名誉教授は、小

表 1 国際抗てんかん連盟 (ILAE) によるてんかんの原因分類

1989 年	2010 年
特発性 idiopathic (遺伝素因の推定)	素因性 genetic (遺伝素因の同定)
症候性 symptomatic (既知 or 推定の障害)	構造的/代謝性 structural/metabolic (明確な基礎疾患)
潜因性 cryptogenic (症候性と思われるが病因特定未)	不明 unknown (上記 2 つ以外)

児期の脳の特性を理解し、発達神経学の観点から、てんかん発作による二次的な脳障害のみならず、一次的な脳障害によるてんかん発作が主体の病態に対してもてんかん性脳症と呼称した¹⁾。また、小児期に発症するてんかんは、脳の発達段階により異なる発作と脳波所見を呈し、年齢依存性として知られている。大田原らは、大田原症候群の疾患概念の確立とともに、West 症候群および Lennox-Gastaut 症候群への移行を明らかにして年齢依存性てんかん性脳症の概念を広め、3 群間の発作や脳波の違いは脳の発達に依拠し、共通基盤の発症要因が存在する可能性を示唆した¹⁾²⁾。

小児期の難治性てんかんの発症要因の特徴として、低酸素性虚血性脳症や中枢神経系感染症など外因性の他に、遺伝的要因による内因性疾患が多いことが挙げられる。1995年に常染色体優性夜間前頭葉てんかんの原因としてニコチン作動性アセチルコリン受容体サブユニットをコードする *CHRNA4* 遺伝子変異が報告されて以来、数多くのてんかんの原因遺伝子が明らかにされ、最近のてんかん疫学分類では「遺伝子異常」が独立している (表 1)³⁾。当初は比較的予後が良好で遺伝傾向の強いてんかん症候群において、細胞膜に発現するイオンチャンネルを主体とする遺伝子変異が複数同定され、てんかん

山形大学医学部小児科

連絡先 〒990-9585 山形市飯田西 2 丁目 2-2

山形大学医学部小児科 (加藤光広)

E-mail: mkato@med.id.yamagata-u.ac.jp

(受付日: 2013. 9. 4)

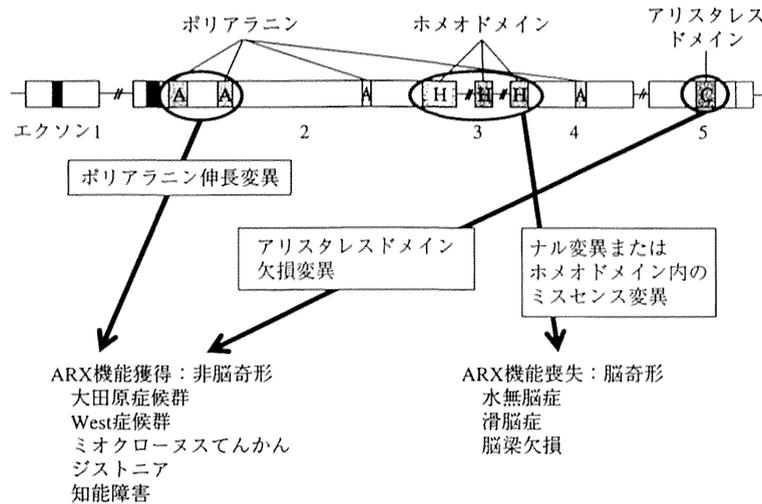


図1 ARX 変異による多面効果と遺伝型-表現型の強い相関

も「チャンネル病」として理解されるようになった。その後、2002年にWest症候群の原因遺伝子としてGABA作動性抑制性大脳介在ニューロンの発生に關与するARX遺伝子が同定され⁴⁾、2007年に同遺伝子が大田原症候群の原因遺伝子でもあることが明らかにされ⁵⁾、大田原らの報告から30年を経て小児の難治性てんかんの主体である年齢依存性てんかん性脳症の病態が分子遺伝学的に理解されるようになった。以前は、Dravet症候群(*SCN1A*, *SCN2A*, *GABRG2*)を除いて予後良好なチャンネル病と予後不良な非チャンネル異常と理解されていたが、現在では乳児悪性焦点移動性部分発作(*KCNT1*, *SCN1A*)、大田原症候群(*KCNQ2*, *SCN2A*)でもチャンネル異常が同定され、両者の境界はあいまいになっている。本稿では、講演で提示した私達の研究成果を中心に年齢依存性てんかん性脳症の原因遺伝子とその臨床的特徴について述べる。

II 介在ニューロン病 ARX 遺伝子

脳には、シナプスを介して活動電位を発生させる興奮性ニューロンと逆の抑制性ニューロンが存在し、大脳ニューロンの過剰な発射が原因のてんかん発作の病態として、以前から興奮と抑制の不均衡が原因と考えられていた。ARX遺伝子は胎児大脳の基底核原基に発現し、抑制性のGABA作動性介在ニューロンの発生に關与する⁶⁾。ARXはX染色体上のホメオボックス遺伝子であり、転写因子として働くためのDNAに結合するホメオドメインの他、アラニン残基が7~16個連続する4カ所のポリアラニン配列が存在する(図1)。ARXの変異は、変異の種類により多様な表現型をきたす。ARXの1番目と2番目のポリアラニン配列の伸張変異では、伸張する長さに比例して、知的障害からWest症候群、ジストニア、大田原症候群をきたす。ARXの機能は結合する遺伝子の転写を抑制することであり、ポリアラニン配列の伸張変異は転写活性をさらに低下させる機能獲得変異である。また、最終エ

クソンには転写の亢進に作用するcペプチドもしくはAristalessドメインが存在し、Aristalessドメインのみを失う変異が家族性大田原症候群の2家系でみいだされた⁷⁾。Aristalessドメインの欠損による転写亢進作用の欠落は、転写抑制を意味し、機能獲得変異と考えられる。その一方、タンパク質が産生されないナル変異は機能喪失変異であり、介在ニューロンの消失もしくは著明な減少を引き起こし、ヒトでは外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症(X-linked lissencephaly with abnormal genitalia; XLAG)の原因となる⁶⁾⁸⁾。XLAGの患者は全例が生後24時間以内にけいれん発作を発症し、発作も極めて難治である⁹⁾。大脳皮質のニューロンの数は興奮性ニューロンが約80%を占め、てんかん原性の研究の中心は興奮系の賦活作用が主体であったが、ARXの分子機構の研究により、介在ニューロン病としての抑制系の破綻による病態が明らかにされた¹⁰⁾。

III シナプス放出 STXBPI

STXBPI (syntaxin-binding protein 1)は、大田原症候群の原因として2番目に発見された遺伝子である。脳形成異常や代謝異常など原因の明らかかなものを除く大田原症候群の約30%に*STXBPI*の変異が認められ、大田原症候群の単独の原因としてはもっとも頻度が高い。原因同定の契機は、生後2カ月から大田原症候群を発症し、生後3カ月からWest症候群に移行した1例の女児で、全ゲノムアレイ解析の結果、9q33.3-9q34.1に2.0 Mbの微細欠失を認めたことであった。欠失部位には41個の遺伝子が存在し、その中に*STXBPI*が含まれていた。*STXBPI*は、胎生期から成人まで全身臓器に発現し、分子構造は進化的に古く、酵母の分泌機能を有するSec1や神経伝達に關わる線虫のunc-18と相同性が高い。マウスではシナプスおよび神経筋接合部での発現が認められ、中枢神経系に発現していることから、大田原症候群の候補遺伝子として、

表2 大田原症候群と West 症候群における *STXBPI* 変異スクリーニング

	変異スクリーニング対象	<i>STXBPI</i> 変異
初回：大田原症候群	13 例	4 例
2 回：大田原症候群	29 例	9 例
West 症候群	54 例	なし
合計：大田原症候群	42 例	13 例 (31%)

13 例の大田原症候群で *STXBPI* の変異解析が行われ、4 例に変異が同定された¹¹⁾。その後、大田原症候群 29 例、West 症候群 54 例で変異スクリーニングを行い、大田原症候群 9 例に *STXBPI* 変異を同定した。9 例中 3 例では、経過中にミオクロニー発作主体の時期があり、早期ミオクロニー脳症との区別は困難であった。West 症候群では変異を認めなかった (表 2)¹²⁾。

STXBPI (タンパク名 MUNC18-1) は、シナプス小胞とシナプス前膜の接合調節に関与し、神経伝達物質のシナプス間隙への放出を制御する。*STXBPI* の変異タンパク質は 3 次構造の折りたたみが不十分で熱に対する不安定性を認めシタキシン 1A タンパク質との結合が低下する。その結果として、シナプス小胞の開口放出に必須の複合体が形成されず、神経伝達物質の放出抑制が推測される。

Levetiracetam はシナプス小胞の SV2A に特異的に結合して抗けいれん作用を有する唯一の抗てんかん薬である。多くの抗てんかん薬に治療抵抗性であった *STXBPI* 変異による大田原症候群で levetiracetam が著効した 1 例が報告されており、*STXBPI* 変異例では levetiracetam が特異的に有効である可能性がある¹³⁾。

IV 髄鞘低形成を伴う早期発症 West 症候群 SPTANI

国立病院機構西新潟中央病院の遠山は、West 症候群のなかで、比較的早期に発症し、大脳の髄鞘低形成と白質容量減少をきたす 4 例を「Early onset West syndrome with cerebral hypomyelination and reduced cerebral white matter」として報告した¹⁴⁾。その臨床的特徴は、大田原症候群や West 症候群など生後 4 カ月以前にてんかん性脳症を発症し、頭部 MRI で髄鞘化の遅延および白質容量の低下と橋小脳の低形成を認め、後天性の小頭をきたす (表 3)。発達の退行はないが、追固視は不良で、痙性四肢麻痺をきたし、症例によっては低緊張を呈し、神経症状は重症である。4 例中の 1 例が、*STXBPI* 変異同定の契機となった 9 番染色体長腕の微細欠失例であり、他の 3 例には *STXBPI* 変異を認めず、他の *STXBPI* 変異例では髄鞘低形成や橋小脳低形成は認められないことから、*STXBPI* 以外の遺伝子変異の関与が疑われ、欠失内に存在する *SPTANI* を候補遺伝子として髄鞘低形成を伴う West 症候群 11 例の *SPTANI* 変異スクリーニングが行われ、遠山らが報告した他の 3 例中の 2 例に変異を同定した¹⁵⁾。*SPTANI* は 57 個のエ

表3 髄鞘低形成を伴う West 症候群の臨床的特徴

- ・早期発症てんかん性脳症、4 カ月以前
- ・痙性四肢麻痺 +/- 低緊張
- ・追固視不良
- ・後天性小頭症
- ・発達退行なし
- ・頭部 MRI で白質容量減少と髄鞘低形成
- ・橋小脳低形成

表4 *KCNQ2* 変異によるてんかん性脳症 12 例の特徴

ミスセンス変異	12 例 (De novo 11 例, モザイク 1 例)
新生児発症	12 例 (0~3 日 10 例, 14 日 2 例)
強直発作	10 例
スパズム発作	4 例
サブプレッション・バースト	11 例
ヒプスアリスミア	3 例
発作消失	8 例
知的障害	11 例 (1 例は 3 カ月で死亡)
常時臥床	7 例

クソンを有し、アミノ酸数 2477、分子量 285000 の細長い繊維状の細胞骨格タンパク質である α -II スペクトリンをコードする。 α -II スペクトリンは β サブユニットとヘテロマーを形成し、細胞膜の内側を裏打ちし、細胞形態の維持と情報伝達に関与している。

V チャネル病 *KCNQ2*, *SCN2A*

てんかんの原因遺伝子解析は、他の疾患同様に大家系を示す比較的予後良好な特発性てんかんの解析から始まった。その結果、カリウムやナトリウムなどイオンチャネルの異常が数多く同定された。*KCNQ2* は電位依存性カリウムイオンチャネルを構成し、当初は良性家族性新生児けいれんの原因遺伝子として報告された。その後、筋の不随意収縮であるミオキミアを伴う例や、家系内で精神遅滞の併発例などが報告されていたが、2012 年に新生児期に発症し重度の神経症状を呈するてんかん性脳症で *KCNQ2* 変異が報告され¹⁶⁾、私たちも大田原症候群の 12 例に全エクソームシーケンシングを行い 3 例で *KCNQ2* 変異を同定した¹⁷⁾。さらに 239 例の早期発症てんかん性脳症 (大田原症候群 51 例、West 症候群 104 例、分類不能 84 例) に対して、*KCNQ2* の変異スクリーニングを行い、新たに 12 例に遺伝子変異をみだした¹⁸⁾。12 例全例が新生児期 (10 例は生後 3 日以内) に発症し、11 例に脳波上 suppression-burst を認め、10 例は強直発作を呈し、大田原症候群の症例が多かった。8 例で発作が消失していたが、生後 3 カ月で亡くなった 1 例を除き、全例知的障害を呈し、7 例は常時臥床状態であり、発作予後と無関係に神経予後は不良であった (表 4)。

SCN2A は電位依存性ナトリウムチャネルを構成し、良性家族性新生児乳児けいれんの原因遺伝子である。*SCN1A* と同じく良性の全般 (遺伝性) てんかん熱性けいれんプラス (GEFS+)

と Dravet 症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん) でも *SCN2A* 変異が報告されているほか, 點頭てんかんや未分類のてんかん性脳症でも *SCN2A* 変異が報告されている¹⁹⁾. 私たちは早期発症てんかん性脳症に対する全エクソーム解析で *SCN2A* 変異を複数例にみいだし, 上記の *ARX* や *STXBPI*, *KCNQ2* 変異が否定された 328 例の早期発症てんかん性脳症に対し *SCN2A* 変異スクリーニングを行った. その結果, 15 例に *SCN2A* 変異を同定した²⁰⁾. 疾患として, 大田原症候群 9 例, West 症候群 1 例, 分類不能 5 例であった. 全例重度の知的障害を呈している点は *KCNQ2* 変異と同じであったが, 12 例 (80%) は発作が難治で, 大田原症候群 9 例中 7 例は West 症候群に移行していた. *SCN2A* 変異例は, *KCNQ2* 変異例と比較し, 発症がやや遅く, West 症候群への移行が多く, 発作は難治である点が異なっていた.

おわりに

特発性てんかんの原因遺伝子が明らかにされて以来, 遺伝子解析技術の進歩とともに今日ますます数多くの原因遺伝子が報告され, てんかんの病態が分子レベルで解明されている. てんかんの原因遺伝子解析が進むとともに, 症状や検査所見などの表現型と遺伝子変異の種類 (遺伝型) との関連性は複雑になっているが, 良性と非良性の病態の違いを明らかにすることが新たな治療法開発の戦略となることが予想される. 次世代シーケンサーの出現により遺伝情報を診療に活かす時代は目前に迫っており, てんかんについても遺伝に関する正確な知識の啓蒙が必要であり, 分子病態に基づく新しい治療戦略の開発が求められる.

研究にご協力いただきました患者様達とご家族および, 症例をご紹介いただきました主治医の先生方, 遺伝子解析の共同研究者である横浜市立大学の松本直通先生, 才津浩智先生に深謝申し上げます. この研究は年齢依存性てんかん性脳症の概念を確立された大田原俊輔先生の御業績がなければ, 成し遂げられませんでした. 本講演を日本小児神経学会名誉会員の故大田原俊輔先生に捧げます.

著者の利益相反: 本論文発表内容に関連して開示すべき事項なし.

文 献

- 1) 大田原俊輔, 石田喬子, 岡 鉄次, 山鷹康子, 井上英雄. 特異な年齢依存性てんかん性脳症 The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst に関する研究. *脳と発達* 1976;**8**:270-9.
- 2) Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002;**24**:13-23.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Kato M, Saitoh S, Kamei A, et al. A longer polyalanine expansion mutation in the *ARX* gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* 2007;**81**:361-6.
- 6) Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, et al. Mutation of *ARX* causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 2002;**32**:359-69.
- 7) Kato M, Koyama N, Ohta M, Miura K, Hayasaka K. Frameshift mutations of the *ARX* gene in familial Ohtahara syndrome. *Epilepsia* 2010;**51**:1679-84.
- 8) Kato M, Das S, Petras K, et al. Mutations of *ARX* are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2004;**23**:147-59.
- 9) Kato M, Dobyns WB. X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, "interneuronopathy". *J Child Neurol* 2005;**20**:392-7.
- 10) Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* 2003;**12 Spec No 1**:R89-96.
- 11) Saito H, Kato M, Mizuguchi T, et al. *De novo* mutations in the gene encoding *STXBPI* (*MUNC18-1*) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 2008;**40**:782-8.
- 12) Saito H*, Kato M*, Okada I, et al. *STXBPI* mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 2010;**51**:2397-405. (*co-first authors)
- 13) 山下哲史, 千代延友裕, 吉田路子, ら. Levetiracetam が著効した *STXBPI* 遺伝子変異による大田原症候群の 1 例. *脳と発達* 2013;**45**:64-6.
- 14) Tohyama J, Akasaka N, Osaka H, et al. Early onset West syndrome with cerebral hypomyelination and reduced cerebral white matter. *Brain Dev* 2008;**30**:349-55.
- 15) Saito H, Tohyama J, Kumada T, et al. Dominant-negative mutations in alpha-II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet* 2010;**86**:881-91.
- 16) Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. *KCNQ2* encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;**71**:15-25.
- 17) Saito H, Kato M, Koide A, et al. Whole exome sequencing identifies *KCNQ2* mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol* 2012;**72**:298-300.
- 18) Kato M, Yamagata T, Kubota M, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by *KCNQ2* mutation. *Epilepsia* 2013;**54**:1282-7.
- 19) Ogiwara I, Ito K, Sawaiishi Y, et al. *De novo* mutations of voltage-gated sodium channel alpha II gene *SCN2A* in intractable epilepsies. *Neurology* 2009;**73**:1046-53.
- 20) Nakamura K, Kato M, Osaka H, et al. Clinical spectrum of *SCN2A* mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 2013;**81**:992-8.

特集：新生児期に特徴的なけいれん性疾患

大田原症候群(サプレッション・バーストを伴う 早期乳児てんかん性脳症)と早期ミオクロニー脳症

加藤光広

金原出版株式会社

大田原症候群(サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症)と早期ミオクロニー脳症

かとう みつひろ*
加藤 光広*

要旨

大田原症候群と早期ミオクロニー脳症は、新生児期に発症する代表的な年齢依存性てんかん性脳症である。ともにサプレッション・バーストとよばれる特徴的な脳波所見を示し、乳児期には West 症候群に移行し、発作は難治で、神経学的予後も不良であるなど共通点が多い。両者は発作型で区別され、大田原症候群はスパズム発作が主体であり、早期ミオクロニー脳症はミオクローヌスが主体である。基礎疾患として大田原症候群では脳形成異常が、早期ミオクロニー脳症では代謝異常が比較的多いが、近年原因遺伝子の解明が進んでいる。治療法の選択に影響を与える場合もあり、遺伝子解析を含めた原因検索が重要である。

はじめに

年齢依存性てんかん性脳症は、てんかんに加え運動や認知、精神活動など大脳機能の障害を併発し、月齢、年齢に応じて特徴的なてんかん発作や脳波の異常所見をきたす一群のてんかん症候群である。大田原症候群(サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症)と早期ミオクロニー脳症は、新生児期に発症する代表的な年齢依存性てんかん性脳症である。両者ともに発作間欠期の脳波はサプレッション・バーストとよばれる特異的な所見を呈し、症状の重複も多く、また時期によって両者の特徴を示すことがあり、臨床的に厳密に区別するのは困難な場合がある。近年、分子遺伝学的な解析手法の進歩により、原因遺伝子が明らかになり、両者の病態が分子レベルで解明されつつある。また、一部の疾患では変異遺伝子の分子機構に基づく特異的な治療が奏効する例が報告

されている。本稿では、両疾患の臨床的特徴と最新の病態および対処法を概説する。

I 大田原症候群

1. 概念と疫学

大田原症候群は、1976年に岡山大学の大田原俊輔医師(同大学小児神経科初代教授)らが報告した。年齢依存性てんかん性脳症の最幼若型として、乳児早期(多くは新生児期)に発症し、頻回のスパズム発作とサプレッション・バーストとよばれる脳波所見を示し、難治で重篤な予後の特徴とする8例を提示し、「特異な年齢依存性てんかん性脳症(the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst)」と名付け、独立した一臨床単位として報告したのがその始まりである¹⁾。1989年の国際的なてんかん分類では「サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症」とされていたが、2001年、2009年の新分類では「大田原症候群(Ohtahara syndrome)」が正式病名に

* 山形大学医学部小児科
〒990-9585 山形県山形市飯田西2-2-2

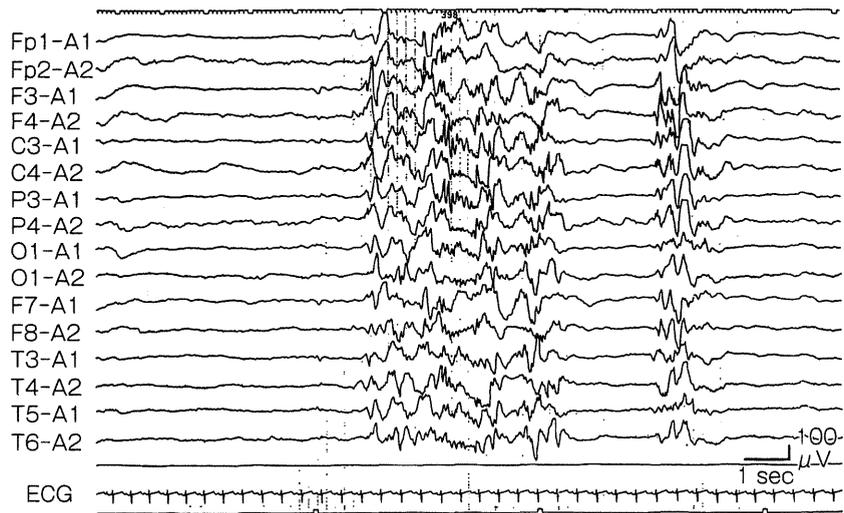


図 STXBPI 変異による大田原症候群の1カ月児の脳波
2~5秒以上の平坦相と1~4秒間の棘波を混じた高振幅徐波の群発相が交互に出現し、典型的なサプレッション・バーストを呈している。

なっている²⁾。

発生頻度はまれであり、West 症候群の約 1/40 以下と推測されている³⁾。2009 年度厚生労働科学研究「年齢依存性てんかん性脳症の分子疫学と臨床像の解明」班による生後 1 歳未満にサプレッション・バーストを呈したてんかん性脳症の全国疫学調査では、31 例の大田原症候群が確認され、筆者には遺伝子解析のためにこれまで 90 例以上の依頼がある。

2. 症状

てんかん発作と続発する中枢神経症状としての精神運動発達遅滞および基礎疾患ごとの併発症状を示す。てんかん発作の発症は生後 3 カ月以内で、多くは新生児期である。てんかんの発作型はスパズム発作が主体である。スパズム発作は West 症候群でもみられるが、West 症候群では群発（シリーズ形成）が特徴的なのに対し、大田原症候群では群発よりも単発が多い。発作は 1 日に数~数十回、ときに数百回と頻回で、たいていは覚醒時、睡眠時ともに出現する。焦点性運動発作（部位は一定の場合といろいろな部位に起きる場合がある）が 1/3 から約半数

に認められるが、ミオクロニー発作はまれである。

3. 検査所見

a. 脳波

診断上もっとも重要な所見が発作間欠期に持続的にみられるサプレッション・バーストとよばれる脳波パターンである（図）。数秒間の平坦相（suppression）と数秒間の 150~300 μV の不規則な高振幅徐波に棘波が混入する群発相（burst）が交互に出現する。通常は広汎性であるが、脳梁欠損を伴う Aicardi 症候群など一部の疾患では左右半球で別々（非同期性）に認められることもある。大田原症候群のサプレッション・バーストは、受胎後 36~46 週に出現する交代性脳波（tracé alternant）や West 症候群で睡眠時にみられる周期性ヒプスアリスミアとは異なり、典型例では覚醒、睡眠を問わずに出現する*。その後、数カ月の経過とともに約 3/

*：大田原はこれらの一見類似した脳波所見と区別するために、バースト・サプレッションではなく、サプレッション・バーストと命名しており、用語の使い分けが重要である。

4の症例はヒプスアリスミアを呈し、スパズム発作も群発傾向が強くなり、West症候群に移行する。West症候群への移行過程では、サブレッション・バーストは睡眠時に出現する傾向が強くなる。また、平坦相が短くなってθ波やδ波が混入し、サブレッションが消失するとともに、ヒプスアリスミアでみられる1~2秒間の脱同期 (desynchronization) と区別が難しくなってくる。スパズム発作時の脳波は、広汎性脱同期を示し、ときに高振幅徐波や低振幅速波が先行する。

b. 画像とその他の検査

基礎疾患により異なるが、片側巨脳症や限局性皮質異形成などの脳形成異常が多く報告されており、頭部MRIは必須の検査である。代謝異常のスクリーニングとして、ミトコンドリア異常に対する乳酸、ピルビン酸（血清は偽陰性が多いため、髄液が望ましい。可能なら頭部MRIの際に、magnetic resonance spectroscopy (MRS) を行い、乳酸ピークの有無を確認したい）と非ケトン性高グリシン血症（グリシン脳症）に対する髄液/血漿グリシン濃度比の確認が望ましい。

4. 基礎疾患と病態

a. 基礎疾患

過去の報告では、片側巨脳症、多小脳回、Aicardi症候群などの脳形成異常が多く、病理学的にも限局性皮質異形成、歯状核オリブ核形成異常が報告されている（表1）。当初は大田原症候群の半数以上で脳の構造的な異常が認められ、他方、早期ミオクロニー脳症は非ケトン性高グリシン血症などの代謝障害が多く報告されていたことから、基礎疾患によって両者を区別する考えもあったが、大田原症候群でも非ケトン性高グリシン血症やLeigh脳症、シトクロームc酸化酵素欠損症が報告されており、両者の区別は発作型の違いによってなされるべきである。上述した2009年度の全国疫学調査では、31例の大田原症候群のうち脳形成異常は7

表1 大田原症候群の基礎疾患

分類	疾患名
脳形成異常	片側巨脳症 複雑脳奇形 限局性皮質異形成 歯状核オリブ核形成異常 橋小脳低形成 多小脳回 Aicardi症候群 滑脳症 水頭症 孔脳症 脳梁欠損症
代謝異常	Leigh脳症 非ケトン性高グリシン血症（グリシン脳症） シトクロームc酸化酵素欠損症 ミトコンドリア呼吸鎖複合体I欠損症 ビリドキシン5'-リン酸オキシダーゼ欠損症
外因性	低酸素性虚血性脳症 低血糖性脳症 妊娠中の母体感電 胎内感染
その他	先天性多発性関節拘縮症

例のみで、周産期障害による低酸素性虚血性脳症が2例、染色体転座が1例、21例は原因不明であり、実際には大田原症候群でも通常のスクリーニング検査では原因不明の症例がもっとも多い。

b. 分子病態

大田原症候群は、基礎疾患に併発する症候性てんかんに分類され、Leigh脳症による同胞発症1家系を除いて孤発例のみの報告だったため、家族集積性が高い良性家族性新生児けいれんなどの特発性てんかんとは異なり、遺伝子異常が原因とは考えられていなかった。しかし、2007年にARX遺伝子の変異が大田原症候群の原因として報告されて以来、これまでに複数の原因遺伝子が明らかにされてきた（表2）。

1) ARX

大脳皮質の神経細胞は、主にグルタミン酸を神経伝達物質として放出し、Naチャンネルを開

表2 大田原症候群の原因遺伝子

遺伝子名 略称	遺伝子名	座位	遺伝形式	機能	大田原症候群以外の 表現型	文献
ARX	aristaless-related homeobox	Xp21.3	X連鎖性	大脳介在ニューロン発生	West症候群, 精神遅滞, ジストニア, XLAG, 水無脳症, 脳梁欠損	Kato, 2007 ⁴⁾
STXBPI	syntaxin-binding protein 1	9q34.11	de novo	シナプス小胞開口	分類不能EOEE, 精神遅滞, West症候群	Saitsu, 2008 ⁵⁾
KCNQ2	voltage-gated potassium channel, KQT-like subfamily, member 2	20q13.33	de novo	Kチャンネル	良性家族性新生児けいれん, ミオキミア	Weckhuysen, 2012 ⁹⁾ / Saitsu, 2012 ¹⁰⁾ / Kato, 2013 ¹¹⁾
SCN2A	voltage-gated sodium channel, type II, alpha subunit	2q24.3	de novo	Naチャンネル	良性家族性新生児乳児けいれん, 熱性けいれんを伴う全般てんかんブラス, Dravet症候群, 分類不能EOEE	Nakamura, 2013 ¹⁷⁾
GNAO1	guanine nucleotide-binding protein, alpha-activating activity polypeptide	16q12.2	de novo	細胞内信号伝達	分類不能EOEE	Nakamura, 2013 ¹⁸⁾

EOEE：早期発症てんかん性脳症, XLAG：外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症

放し脱分極を起こさせる興奮性の投射ニューロンと、主にγアミノ酪酸（GABA）を神経伝達物質として放出し、Clチャンネルを開放し過分極を起こさせる抑制性の介在ニューロン（interneuron）に分けられる。正常では興奮と抑制の均衡が適切に保たれているが、興奮と抑制の均衡が崩れて興奮優位になった状態が、てんかん発作の病態であると以前から推測されていた。転写因子のARXは大脳介在ニューロンの発生に関わり、ARXの機能欠損（ヌル変異）は大脳介在ニューロンの消失を引き起こし、ヒトでは外性器異常を伴うX連鎖性滑脳症（XLAG）とよばれる重篤な疾患の原因となる。XLAGの患者は介在ニューロンの消失によって抑制系が機能しなくなり、興奮が圧倒的に優位になるため、胎内もしくは生後24時間以内に頻回かつ難治のけいれん発作を起こす。

ARXタンパク質にはアラニンが7~16回連続するポリアラニン配列が4カ所存在する。16

個のアラニンが並ぶ1番目と12個のアラニンが並ぶ2番目のポリアラニン配列にいくつかのアラニンが付加される伸長変異は、ARX本来の機能である下流遺伝子の転写抑制を強める機能獲得変異である。機能獲得のポリアラニン伸長変異は、脳の形成異常をきたさないが、知的障害やてんかん発作を引き起こす。とくに1番目のポリアラニン配列では、2~3個のアラニン付加では知的障害のみだが、7個のアラニンが付加されるとジストニアを伴うWest症候群をきたし、11個のアラニンが付加されると大田原症候群を引き起こす⁴⁾。伸長数と発症年齢および重症度は強く相関し、大田原症候群とWest症候群との関連性および年齢依存性の機序が分子レベルで証明された。

2) STXBPI

STXBPI（タンパク質名MUNC18-1）は、シナプスおよび神経筋接合部に発現し、シナプス小胞とシナプス前膜の接合調節に関与して神経