

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

てんかんを伴う代謝疾患

研究分担者 青天目信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

研究要旨

先天代謝異常では、種々の神経症状、てんかんを発症する疾患が少なくない。しかし、先天代謝異常は、種類は多いが、個々の疾患での患者数は少ない上、てんかんを主に診療する医師が、必ずしも先天代謝異常を診療する機会が多いとは限らない。

先天代謝異常の中でも最多と言われるミトコンドリア病について、診断するために必要な情報、合併するてんかんの特徴についてまとめた。原因が様々で、遺伝形式もふくざつであること、診断のための検査も、容易ではないことから、多臓器罹患、罹患しやすい臓器、進行性の経過、家族性などから疑いをつけ、代表的な病型に関する知識が重要であると考えられた。

A．研究目的

先天代謝異常は、非常に種類が多いが、各疾患の患者数は少なく、稀な疾患である。神経細胞機能に影響を及ぼすことが多いため、てんかんを呈することも多いが、各疾患の特徴、治療法については、まだ十分には解明されていない。

てんかんを診療する医師は、小児科医、精神科医、神経内科医、脳外科医であることが多いが、必ずしも先天代謝異常全般に通じているとはいえず、先天代謝異常を専門とする医師も、てんかん診療を主とするものは多くはない。このため、先天代謝異常でも、人数の多い疾患について、疾患の症状・検査・診断・治療について概要をまとめて、てんかん専門医の診療に役立つ資料を作成することが必要と考えられた。

まず、最も人数の多い先天代謝異常である、ミトコンドリア病について、検討を行った。

B．研究方法

過去の総説論文をもとに、概要をまとめた。
(倫理面への配慮)

過去に発表された論文から、疾患の特徴をまとめた研究であるため、倫理面への配慮は、必要とはならなかった。

C．研究結果

1) ミトコンドリア病の特徴

ミトコンドリアの代表的な機能は、糖質や脂肪、アミノ酸を代謝して、TCA回路と呼吸鎖複合体においてATPを産生することだが、他にも細胞内Ca²⁺イオンの恒常性の維持、活性酸素種の産生、重要な生体高分子の合成、細胞死(アポトーシス)の制御、神経細胞における神経伝達物質の合成などの重要な役割を担う。ミトコンドリアの機能蛋白は、核DNA(nDNA)とミトコンドリア遺伝子(mtDNA)にコードされ、特にmtDNAにコードされる蛋白の異常により発症する疾患は、遺伝形式が複雑で、ホモプラスミー/ヘテロプラスミー、閾値効果、母系遺伝といった、特異な現象が知られ、ミトコンドリア病の臨床像を、いっそう複雑にしている。このため、正確な診断も容易ではない。疫学調査も少ないが、およそ4,300人に1人と報告されている。

2) ミトコンドリア病の診断

ミトコンドリアの診断基準は、臨床症状、病理組織、酵素活性、機能解析、遺伝子検査を組み合わせて行う。しかし、筋生検や皮膚生検など検体採取の敷居が高いものや検査機関が少ないこともあり、診断することは難しい。日常臨床では、多臓器罹患・進行性経過・家族歴から疑うこと、罹患しやすい臓器や代表的な病型を知っておくことが重要と考えられた。

3) ミトコンドリア病のてんかん

ミトコンドリア病におけるてんかんの合併率は35-60%とされている。発作症状は、焦点発作、全般発作、スパズムなど、様々な発作が起こりうる。脳波の異常も多彩である。てんかんを来しやすい病型は、Leigh症候群、MELAS、MERRF、ピルビン酸脱水素酵素欠損症、一部の呼吸差複合体欠損症、mtDNA枯渇症候群のAlpers-Huttenlocher症候群(AHS)などである。一方、致死性乳児ミトコンドリア病、Pearson症候群、Kearns-Sayre症候群、MNGIEなどでは、てんかんの合併は極めてまれか報告がない。

各病型でてんかんの特徴も異なる。MELASでは、梗塞様エピソードを発症した当初は、エピソード時の急性けいれんは多いが、エピソードと独立した時にてんかん発作を生じるのは、思春期以降が多い。MERRFは、進行性ミオクローヌステんかんを呈することが多く、部分発作は抑制されやすいが、ミオクローヌスは難治である。AHSは難治てんかんを生じて重度障害を呈し、バルプロ酸投与で重篤もしくは致死的な肝障害を呈することがある、ピルビン酸脱水素酵素欠損症は、男児例では焦点発作・全般発作が多く、女児例ではWest症候群が多いなどである。

4) ミトコンドリア病の治療

ミトコンドリア病の生化学的異常を補正するためにさまざまなビタミン剤が提唱されているが、エビデンスはない。抗てんかん薬を投与するが、先述のようにバルプロ酸は避けたほうが良い。ケトン食療法が有効とされる疾患もあり、試すべきである。

D．考察

てんかんを生じるミトコンドリア病の種類は多いが、確定診断には生化学的・遺伝学的手法が必要で、一般病院では容易ではない。ミトコンドリア病の診断も複雑で、疑うための知識の普及も重要であると考えられた。

E．結論

ミトコンドリア病の知識を広めて、診断をつけられる機関・施設がどこにあるのかを周知する必要があると考えられた。

F．健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし