

## 小児慢性特定疾病

### ビタミンB6依存性てんかん

#### 疾患概念

ビタミン B6 依存性てんかんは、ビタミン B6（ピリドキシンまたはピリドキサルリン酸）の投与によりてんかん発作が消失または著明に改善し、その後も発作抑制のためにビタミン B6 治療の継続が必要なたんかんの総称である。ピリドキシン依存性てんかん（ALDH7A1 欠損症）、ピリドキサル依存症（PNP0 欠損症）、PLPHP 欠損症（PLPBP 欠損症）に分類される。発症時期は主に乳児期から幼児期早期で、焦点発作、強直間代発作、ミオクロニー発作、てんかん性スパズムなど多彩なたんかん発作を認め抗てんかん薬治療に抵抗性である。様々な程度の知的発達症、自閉スペクトラムなどの神経発達症を伴う。

#### 疫学

詳細な疫学情報はないが、まれであり小児患者数は国内で約 200 人と推測される。

#### 病因

ALDH7A1、PNP0、PLPBP（PROSC）の遺伝子の変異が報告されている。

#### 臨床症状

発症時期は新生児期から幼児期早期で、特に乳児期までの発症が多く、2 歳以上の発症は稀である。てんかん発作は焦点発作、強直間代発作、ミオクロニー発作、てんかん性スパズムなど多彩である。

#### 診断

主に新生児期から乳児期に発症し、ビタミン B6 製剤（ピリドキシンまたはピリドキサルリン酸）の投与で、発作の顕著な減少または消失を認めるのが特徴である。臨床症状から本症を疑った場合、代謝マーカー検査、遺伝子検査を行う。現在、ALDH7A1、PNP0、PLPBP（PROSC）遺伝子の変異による例が報告されている。代謝マーカーの異常や遺伝子の変異を認めた場合に診断する。

#### 診断の際の留意点／鑑別診断

ビタミン B6 製剤以外でのてんかん治療が一時的・部分的に効果があることもあり注意が必要である。脳波はサプレッションバースト、全般性徐波、焦点性異常などを認めるが、異常を認めない場合でも本症を否定できない。また、頭部 MRI は特記すべき所見を認めない場合も、脳萎縮、白質信号異常、髄鞘化遅延などを認める場合もある。これらのことから、臨床所見のみでの診断は困難で、ビタミン B6 依存性てんかんを呈する疾患の代謝マーカー検査・遺伝子解析を必要とする。

高プロリン血症 2 型、低ホスファターゼ症、先天性 GPI 欠損症も、症状の一部としてビタミン B6 依存性てんかんを呈するため、鑑別が必要である。

## 合併症

様々な程度の知的発達症、自閉スペクトラム症などの神経発達症を伴う。

## 治療

ビタミン B6 の投与を行う。各種抗てんかん薬は無効なことが多い。

## 予後

ビタミン B6 治療が有効であるが、治療中断によりてんかん発作が再発することがあり、継続的な治療を要する。

## 成人期以降の注意点

ビタミン B6 治療の中断によりてんかん発作が再発することがあり注意を要する。神経発達症を伴う場合は成人期に認める障害に応じた治療・ケアを行う。

## 診断の手引き

### A. 主要臨床症状

発症時期は新生児期～乳児期で2歳以上の発症は稀である。

てんかん発作は、強直間代、意識減損を伴う焦点発作、てんかん性スパズム、ミオクロニー発作など多彩で、抗てんかん薬治療に抵抗する（註1）。

ビタミン B6 製剤（ピリドキシンまたはピリドキサルリン酸）の投与で、発作が顕著に減少または消失する。

### B. 検査所見

#### 1. 代謝マーカー

ピリドキシン依存性てんかん（ALDH7A1 欠損症）、PNPO 欠損症に特徴的な代謝マーカーの異常を認める（註2）。

#### 2. 遺伝子

ALDH7A1 遺伝子、PNPO 遺伝子、PLPBP 遺伝子（PROSC 遺伝子）のいずれかに変異を認める。

## 診断

A. の1、2、3で本症を疑い、B. の1、2のいずれかを満たすとき、診断を確定する。

註1:一時的に抗てんかん薬が有効な場合がある。

註2:ピリドキシン依存性てんかん（ALDH7A1 欠損症）では、 $\alpha$ -アミノアジピン酸セミアルデヒドデヒド（ $\alpha$ -AASA）上昇（尿・血清・髄液）、ピペコリン酸上昇（血清・髄液）、尿中6-オキシピペコリン酸上昇を認める。PNPO 欠損症では血清ピリドキサミン/4-ピリドキシン酸比上昇を認める。PLPBP 欠損症（PLPBP 欠損症）では特異的な代謝マーカーは知られていない。