

難治てんかんの背景にある先天代謝異常

長尾雅悦 若井周治

要旨 先天代謝異常はてんかんの合併率が高くその病像も多彩であるが、遺伝性疾患としててんかん症候群の中で特異な位置を占める。発育途上の小児の中枢神経系は代謝異常により容易に障害を受けやすい特徴があり、その1つの表現型がてんかんである。先天代謝異常には数多くの疾患の種類があるが、発症時に十分な代謝スクリーニングが行われていないと『原因不明のてんかん症候群』として経過観察されていることが多い。抗てんかん薬による治療に抵抗する難治てんかんでも、代謝異常の是正により劇的な改善をみることがあるので、データベースを用いた症例の把握は重要である。

(キーワード：難治てんかん、先天代謝異常、代謝スクリーニング、遺伝子診断)

INTRACTABLE EPILEPSY AND INBORN ERRORS OF METABOLISM

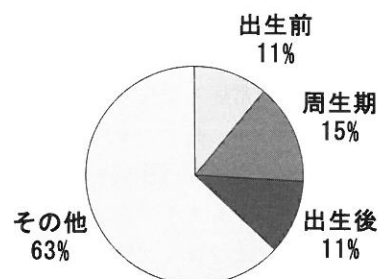
Masayoshi NAGAO, Shuji WAKAI

Abstract Pediatric metabolic disorders have been selected that are most commonly associated with seizures, and that are representative of this group of genetically determined disorders. The nervous system is particularly vulnerable to these genetically determined conditions, and epilepsy is a common manifestation of central nervous system involvement. The examples chosen in this article suggest that some “idiopathic epilepsy” may in fact represent the clinical manifestation of an undiagnosed, genetically determined metabolic disease. The database system is helpful for identifying novel metabolic disorders and leads to more direct and effective treatments of these conditions.

(Key Words : intractable epilepsy, inborn errors of metabolism, metabolic screening, genetic diagnosis)

てんかんは発症年齢により原因疾患の種類、症状に特徴があるが、なかでも先天代謝異常はてんかんの合併率が高くその病像も多様である¹⁾。先天代謝異常の多くはメンデル遺伝病であり、遺伝子解析の普及とともに最も病因説明が進んでいる。患者の約25%が生後早期に、90%が思春期までに症状を出現すると考えられており、発育過程の脆弱な脳に対する代謝障害が『てんかん』という臨床病型で表現される。当院の難治性てんかんデータベースによると、基礎疾患の推定病因として『その他』が63%も占める。したがって小児期より長期間経過観察されている原因不明の特発性てんかん症例の中に、先天代謝異常が潜んでいる可能性を考慮しなければいけない (Fig. 1)。本稿では、最初にけいれんをとともう先天

代謝異常について概説する。次に自験例からマス・スクリーニング対象疾患、新生児けいれんの原因となるもの、乳児期以降にけいれんを発症するものについて、代表的



『その他』に先天代謝異常や遺伝性疾患が隠れている。

Fig. 1 Pathogenesis of intractable epilepsy

独立行政法人国立病院機構西札幌病院 National Hospital Organization Nishi Sapporo National Hospital 小児科

Address for reprints : Masayoshi Nagao, Department of Pediatrics, National Hospital Organization Nishi Sapporo National Hospital, 5-7 Yamanote, Nishi-ku, Sapporo 063-0005 JAPAN

Received April 28, 2004

Accepted May 21, 2004

な疾患について病態代謝とてんかん発症との関連について考察した。とくに酵素診断および遺伝子診断の結果を含め、原因不明のてんかん症候群へのアプローチの有用性を強調したい。

てんかんを合併する代謝異常

1) 糖質代謝異常

けいれんが糖代謝異常に起因することは多くないが、低血糖は臨床的症候として頻度高いものであり、てんかんの原因として検討する必要がある。グリコーゲン病では組織のグリコーゲン蓄積と低血糖を特徴とし、同時に高乳酸血症がみられる。インスリン依存性糖尿病 (IDDM) では痙攣や意識障害を呈した患者の割合は8.5%と高く、75%は夜間におこしている。ケトアシドーシスの既往も診断に重要である。新生児期から早期乳児期に肝障害と低血糖発作を合併する時はガラクトース血症、フルクトース血症、フルクトース不耐症のようなまれな疾患も考慮する。

2) アミノ酸代謝異常

アミノ酸代謝異常で痙攣が発症する機序として、アミノ酸自体の毒性、代謝産物の蓄積およびアミノ酸の欠乏が考えられる。しかし神経細胞のレベルでどのように作用しているのか詳細に検討されている例は少ない。新生児期にけいれん発症する代表的な疾患として非ケトシス型グリシン血症があげられる。けいれんは難治性で精神運動発達も遅延し生命予後も不良である。脳脊髄液中のグリシンの上昇が顕著であり、これによるNMDAレセプターの過剰興奮が脳障害の機序として考えられている。フェニルケトン尿症では未治療の患者の25%にけいれんが、50%に脳波異常が認められる。異型高フェニルアラニン血症ではビオプテリンが補酵素として働くトリプトファンやチロシンの代謝も障害され、神経伝達物質の欠乏がある。尿素サイクル異常症も新生児期に重篤なけいれんで発症することが多いが、高アンモニア血症による中枢神経障害だけでは説明できない症例も多い。ホモシスチン尿症では増加したホモシスチンとシスチンの欠乏が病態に関与する。メープルシロップ尿症では血中に α -ケト酸が増加すると痙攣や意識障害が現れる。高プロリン血症は難治性のけいれんで精神発達の遅れが報告されている。アスパラギン酸代謝では脳内にN-アセチルアスパラギン酸が蓄積するCanavan病が知られている。以上のように代謝異常による神経細胞障害の機序を明らかにし、より根本的なてんかん治療が可能となる。

3) 有機酸代謝異常

有機酸代謝異常は、急性脳症で発症するイメージが強いが、体内で特定の有機酸が慢性的に上昇し中枢神経障害を来す脳性有機酸血症と呼ぶべき一群の疾患があり、その中にてんかんが含まれる²⁾。L-2-ヒドロキシグルタル酸血症ではMRIで大脳皮質下に特徴的な低信号域が見られ、けいれん、発達遅滞、小脳失調を示す。重症心身障害の成人例も報告されている。GABA代謝過程の異常である4-ヒドロキシ酪酸尿症もけいれんを主徴とするが、GABAトランスアミナーゼのインヒビターであるvigabatrinが有効な症例がある。ロイシンの中間代謝過程の障害であるメチルクロトニルグリシン尿症では特有の臭いの尿に気づく。食事療法やカルニチン、ピオチンの投与がけいれんのコントロールに有効で正常発達する症例もある。ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症では髄液中の乳酸ピルビン酸の上昇あり、けいれんを始めとするさまざまな中枢神経症状を来す。エネルギー産生のきわめて重要な酵素であり、乳酸アシドーシスが持続して痙攣も難治性で予後不良である。上述のような脳性有機酸血症ではGC/MSによる尿有機酸分析やタンデムマスによる血中アシルカルニチン分析により診断可能となる。長期にわたる難治性の特発性てんかんでは一度スクリーニングすべきである。

4) 脂質代謝異常

リソソームに存在する加水分解酵素欠損による疾患が多数あり、欠損酵素の特異的基質が組織に蓄積する。けいれん以外にも筋緊張低下、精神運動発達遅滞、ミオクロームス、四肢麻痺などさまざまな臨床症状を呈する。確定診断には酵素活性測定が必要であるが、骨髄検査によりGaucher病やNiemann-Pick病に特有の異常細胞を認める。Gaucher病のように骨髄移植や酵素補充療法が有効な疾患があり、けいれんを含めた中枢神経症状の改善を期待できる³⁾。

5) その他の代謝異常

ペルオキシソームの先天的な欠損に由来するZellweger症候群と新生児型副腎白質ジストロフィーでは新生児期からけいれんを呈する。血中極長鎖脂肪酸や病理組織検査、遺伝子解析により診断が可能である。Menkes病はX連鎖性遺伝形式に従う銅代謝異常であり、けいれん以外に精神運動発達遅滞、毛髪異常等特徴的な症状を呈する。Neuronal ceroid lipofuscinosisは発症時期により3つに分類されるが、いずれも視力障害、けいれん、運動失調、知能障害が進行性に出現してくる。

てんかんデータベースと先天代謝異常

当院における先天代謝異常の症例について、てんかん

データベースとの照合を行い、原因疾患について検索した。各症例の臨床的事項すなわち、周産期の状態、家族歴、既往歴、熱性痙攣の有無、基発症年齢、発症時の発作型とその後の変化、脳波所見、頭部画像所見、てんかん分類、酵素および遺伝子診断、抗痙攣剤と治療経歴、治療後に認められる発作型、精神運動発達状況、発作予後などの情報を診療録より拾い上げ、データファイルに登録した。以上の結果より代謝異常を基礎疾患とするてんかんの特徴、問題点を解析した。

1) てんかん発症時期と疾患

新生児けいれんの中に、尿素サイクル異常症であるCPS欠損症とOTC欠損症が各1例含まれていた。乳児期早期には、クラッペ病、残存酵素活性を認めるCPSおよびOTC欠損症、カルニチン欠乏症があった。乳児期後期ではアルギニノコハク酸尿症を2例、高メチオニン血症を1例認めた。小児期-成人期では、ガラクトシアリドーシスが1例、マススクリーニング施行前のフェニルケトン尿症が4例、葉酸欠乏症が1例、てんかみを発症していた (Table 1)。

2) 成人フェニルケトン尿症

現在フェニルケトン尿症 (PKU) はマススクリーニングで発見され、ただちに治療開始されるので、けいれん発作をとまなう脳障害や脳波異常を見ることはまれである。しかしマススクリーニング施行前は脳性麻痺や精

神遅滞と診断され、小児期に未治療であった。このような成人PKU症例が、知的障害者施設や重症心身障害者施設に長期入所となり難治性てんかみを呈している。重度の精神遅滞や行動異常とともに、症候性全般てんかんとして抗痙攣剤の多剤治療を受けていることが多い⁴⁾。神経学的にも協調運動障害や錐体路症状が著明で、MRIにて後頭葉白質のT2高信号を認めた。このような成人PKUでは、抗痙攣剤のみではコントロール不良であり、フェニルアラニン制限食の導入による神経学的異常も含め、顕著な改善を認めている⁵⁾。血中フェニルアラニン値の低下により、MRI画像上の改善も見られる⁶⁾。現在、ほとんどの症例で遺伝子変異が明らかになっていて、高フェニルアラニン血症を鑑別診断する上で有用な方法になっている (Table 2)。

3) カルバミルリン酸合成酵素 (CPS) 欠損症

尿素サイクル異常症の臨床症状は高アンモニア血症によるものであり、嘔吐、意識障害、けいれんを繰り返し、てんかん性脳症との鑑別が重要である⁷⁾。最初の症例は生後21日にけいれん発作 (GTC) あり、バルプロ酸投与を開始した。生後50日にけいれん、嘔吐、哺乳不良の症状が続き血中アンモニアが400 μg/dl以上となった。腹膜透析によりアンモニアが低下し意識レベルも改善した。次に経験した症例は、生後6ヵ月で発達の遅れを指摘されており、突然の意識障害発作が3回くり返し、いずれも輸液のみで軽快していた。3回目の発作時に高アンモニア血症の存在が判明した。2症例とも高アンモニア血症時に脳波で低電位の非対称性θおよびδ活動を認めしたが、原疾患の治療により、脳波異常は消失し、現在抗痙攣剤は投与していない。

4) シトリン欠損症 (CTLN2)

成人発症シトルリン血症II型とも言われ、成人期に高アンモニア血症で発症し、精神・神経症状とけいれん発作を呈するため、原因不明のてんかんとされていることが多い。本症では脂肪肝や肝癌を合併し、急性脳症で死亡することがある。病因としてミトコンドリアキャリア蛋白のシトリン (SLC25A13が責任遺伝子) の欠損が明らかになり遺伝子診断も可能となった⁸⁾。本疾患の臨床経過で注目すべき点は、乳児期に胆汁うっ滞型肝炎の症状を呈するが、多くは発達障害やけいれんなどの神経症状を示すことはない。その後の小児期は無

Table 1 Metabolic disorders in childhood

<ul style="list-style-type: none"> ・新生児期 - CPS欠損症 (1) - OTC欠損症 (1) ・乳児期早期 - クラッペ病 (2) - CPS欠損症 (2) - OTC欠損症 (1) - カルニチン欠乏症 (1) 	<ul style="list-style-type: none"> ・乳児期後期 - アルギニノコハク酸尿症 (2) - 高メチオニン血症 (1) ・小児期-成人期 - ガラクトシアリドーシス (1) - フェニルケトン尿症 (4) - 葉酸(MTHFR欠損) (1)
--	--

() 内は症例数を示す。

Table 2 Clinical spectrum and genotype in adult phenylketonuric patients

患者	遺伝子型	Phe (mg/dl)	精神遅滞	神経学的異常	痙攣	MRI (T2)
・1)	R413P/R413P	24	重度	協調運動障害 錐体外路障害	+	未施行
・2)	R413P/R413P	21	重度	協調運動障害	++	occipital hyperintensity
・3)	R413P/A259T	31	重度	協調運動障害 錐体路障害	+	未施行
・4)	R111X/R252W	29	重度	協調運動障害 錐体路障害	+	occipital hyperintensity

症状であることが多く、なんらかの代償機構が働いていると考えられる (Fig. 2)。本症を3例経験したが、いずれもてんかんに加え精神遅滞や精神障害とされていた。発作時のアンモニア測定やアミノ酸分析が診断の手がかりとなり、現在は遺伝子変異が3例とも明らかにされている。その脳波異常はさまざまであり、徐波や速波などの律動異常、多焦点棘波や棘徐波複合、suppression burstなどを認めた (Table 3)。けいれんのコントロールは他の代謝性疾患と同様に、代謝異常の改善が最も有効であった。1例でバルプロ酸投与が発症の引き金になったと予想され注意を要する⁹⁾。

考 察

現在の難治性てんかんデータベースでは、基礎疾患の推定病因として『その他』とされるものや不明のものが多く、てんかんの病因解析の困難さを象徴している。その中で代謝性疾患の診断は代謝産物の分析や遺伝子解析により可能なものが多く、原因不明のてんかん症候群であらためて検討する価値がある。新生児や乳児の痙攣性疾患では症候性のものが多い¹⁰⁾¹¹⁾。またフェニルケトン尿症成人例のようにマススクリーニングを経なかった症例も再検査する必要がある。治療に関しては、多くのてんかん症候群のように抗痙攣剤の投与を第1選択にするのではなく、原疾患の治療による代謝異常の是正が最も臨床的な改善に結びつくといえる。

先天代謝異常は遺伝的な解析が最も進んでいる領域であり、病因となる変異が個々の症例で明らかになってい

る。遺伝子型と病態の関連では、フェニルケトン尿症のように変異の種類と残存酵素活性の関係がある程度明確になってきた疾患もあるが、脳障害特にてんかん発症との因果関係を直接結びつけるものではない。この点ではむしろ脳内代謝産物の分析や画像診断が優れている。最近、てんかんの分子遺伝学の領域でも大きな進歩がみられ、特発性てんかん症候群の多くで、原因遺伝子の染色体上の位置が報告されている。例えば常染色体優性夜間前頭葉てんかん、良性家族性新生児けいれん、および熱性けいれんをともなう (FS+) 全般てんかんについては特異的な遺伝子異常も確認されている。しかし、メンデルの法則に従う疾患はまれで、多くは発症原因に2個以上の遺伝子が関与し、環境因子も加わって複雑な遺伝様式を示す。

先天代謝異常を含めた症候性てんかん、あるいはてんかん関連疾患では多くの遺伝子欠損からさまざまな形の脳の異常がおこり、1つの臨床的特徴としててんかんが現れる。非ケトosis型グリシン血症では、高率に先天的脳形成異常を伴いグリシン脳症とも呼ばれる。グリシン開裂酵素が胎生期の神経細胞の分化に重要な役割を果たしている事が示唆されている。フェニルケトン尿症における髄鞘化の障害やリソソーム病のように神経変性は画像上の変化として明白にとらえられる。この他に皮質形成異常における doublecortin 遺伝子の変異、Angelman 症候群におけるユビキチン蛋白リガーゼ3A 遺伝子の異常は本邦でも解析されている。

てんかん診療において遺伝子研究はまだ一般的なものとは言えないが、新たな診断治療法を開発する上での大きな推進力になっている。比較的めずらしい遺伝性てんかんでは遺伝子診断が実地診療に応用されているが、より広範なてんかん症候群を扱うにはかなりの時間を要する。さらに遺伝学的解析を基礎にした治療法の開発にはさらに長い年月が必要となる。

遺伝子研究ではヒトを遺伝情報により区別するという倫理的問題があるが、てんかんを対象するときには特に重要になる。『てんかん』という言葉自体で差別されている可能性があるから、より慎重にならなければいけない。遺伝子解析を行う際は、十分なインフォームドコンセントを得なければいけない。つまり、患者に対して研究目的を注意深く説明し、たとえこれを行わなくても治療に影響がでることが絶対ないことを明確にする必要がある。得られた結果の機密性は絶対に保持しなければいけないし、患者や家族が学校や職場、生命保険加入などで差別的な扱いを受けないように配慮しなければいけない。

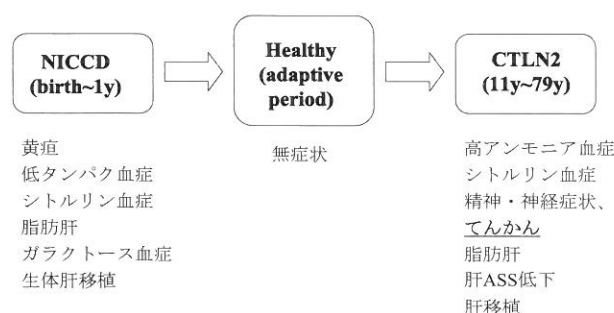


Fig. 2 Symptomatic changes in citrin deficiency

Table 3 Genetic diagnosis and EEG findings in CTLN2

<ul style="list-style-type: none"> • SLC25A13遺伝子異常が病因である • 症例1 IVS11+1G>A / IVS11+1G>A <ul style="list-style-type: none"> - Diffuse slowing ; intermittent burst, fast activity • 症例2 851del4 / S225X <ul style="list-style-type: none"> - Multifocal spikes ; bursts of slow spikes & waves • 症例3 IVS11+1G>A / IVS13+1G>A <ul style="list-style-type: none"> - Theta/delta waves ; suppression burst

お わ り に

先天代謝異常症は生化学的診断や遺伝子解析に注目される傾向があるが、基本的な病態の1つとして、代謝異常による中枢神経障害を常に考慮しなければいけない。新生児期に発症する疾患では早期に診断治療しなければ重篤な中枢神経後遺症を残し、予後不良である。しかし診断は代謝産物の分析や遺伝子解析により可能なものが多く、原因不明のてんかん症候群であらためて検討する価値がある。

文 献

- 1) Gracia-Alvarez M, Nordi DR, De Vivo DC : Inherited metabolic disorders. In Engel J and Pedley TA (eds) : Epilepsy, a comprehensive textbook, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, p. 2547-2562, 1997
- 2) 山口清次 : 有機酸代謝異常症. 諏訪庸夫編 : 別冊日本臨床, 先天代謝異常症候群 (上巻), 日本臨床社, 大阪, p. 261-266, 1998
- 3) 桜川宣男 : 痙攣を伴う小児の遺伝性代謝疾患の治療法の開発研究. 医のあゆみ **183** : 33-47, 1997
- 4) Brenton DP, Pietz J : Adult care in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia, the relevance of neurological abnormalities. Eur J Pediatr **159** (Suppl 2) : S114-120, 2000
- 5) Yannicelli S, Ryan A : Improvements in behavior and physical manifestations in previously untreated

adults with phenylketonuria using a phenylalanine restricted diet : a national survey. J Inherit Metab Dis **18** : 131-134, 1995

- 6) Toft PB, Lou HC, Krageloh-Mann I et al : Brain magnetic resonance imaging in children with optimally controlled hyperphenylalaninemia. J Inherit Metab Dis **17** : 575-583, 1994
- 7) Sperl W, Felber S, Skladal D et al : Metabolic stroke in carbamyl phosphate synthetase deficiency. Neuropediatrics **28** : 229-234, 1997
- 8) Saheki T, Kobayashi K : Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). J Hum Genet **47** : 333-341, 2002
- 9) Verrotti A, Trotta D, Morgese G et al : Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. Metab Brain Dis **17** : 367-373, 2002
- 10) Vigevano F, Bartuli A : Infantile epileptic syndromes and metabolic disorders. J Child Neurol **17** Suppl3 : 3S9-13, 2002
- 11) Nordli DR Jr, De Vivo DC : Classification of infantile seizures : implication for identification and treatment of inborn errors of metabolism. J Child Neurol **17** Suppl 3 : 3S3-7, 2002

(平成16年 4月18日受付)

(平成16年 5月21日受理)