

難治てんかんと染色体異常

西田拓司 井上有史*

要旨 難治てんかん患者の一部に染色体異常がともなうことが知られている。当院にて染色体検査を行ったてんかん患者のうち染色体異常が見られた頻度、およびその部位とタイプを明らかにした。また染色体異常をともなうてんかんの発作症状とその他の臨床像を検討した。その結果、245名中26名(10.6%)で染色体異常が認められた。染色体異常をともなうてんかん患者の臨床上的特徴として、精神運動発達遅滞、先天性奇形、染色体異常の家族歴に加えて、非定型な発作症状が見られた。今回得られた結果から、臨床非定型な発作症状をともなう症例では染色体異常の可能性も考慮する必要があると思われた。文献上の報告例の多くは臨床像の記載が不十分であり、今後十分なデータをもった症例の蓄積が必要である。また、てんかんにともなう染色体異常は多様であり、個々の頻度は多くないため、てんかんと染色体異常との関連を明らかにするには、ネットワークを介した多施設での共同研究が有用と思われる。

(キーワード：難治てんかん，染色体異常，発作症状)

INTRACTABLE EPILEPSY AND CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

Takuji NISHIDA and Yushi INOUE

Abstract Some patients with intractable epilepsy are known to have chromosomal abnormalities. We investigated the frequency, region and type of chromosomal abnormalities among the patients with epilepsy in our hospital. We also studied the seizure manifestations and other clinical features of the patients with both epilepsy and chromosomal abnormalities. Twenty-six (10.6%) of 245 patients with epilepsy had various types of chromosomal abnormalities. The clinical profiles of these patients showed a high frequency of atypical seizure manifestations in addition to psychomotor retardation, congenital deformities and a family history of chromosomal abnormalities. The possibility of chromosomal abnormalities should therefore be considered in the patients with atypical seizure manifestations. Due to the fact that the cases reported in the literature often lack a detailed clinical description of epilepsy and there is great variability in the region and type of the chromosomal abnormalities, a multi-institutional study focusing on epilepsy and chromosomal abnormalities should be organized.

(Key Words : intractable epilepsy, chromosomal abnormalities, seizure manifestation)

てんかん患者の一部に染色体異常がともなうことが知られており、そのなかにはてんかんと染色体異常の関連が確立しているものもある¹⁾⁻³⁾。また、てんかんに見られる染色体異常の部位についての情報は、現在、活発に行われているてんかんに関与する遺伝子の発見のための

重要な糸口を与えてくれるものと期待される³⁾。

しかし、小児科領域以外ではてんかんと染色体異常の関連について広く認識されているとは言い難く、成人のてんかんにおいて染色体異常に関心をもたれることは非常に少ない。

静岡てんかん・神経医療センター National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders リハビリテーション科 副院長

Address for reprints: Takuji Nishida, Department of Rehabilitation, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, 886 Urushiyama, Shizuoka, 420-8688 JAPAN

Received April 22, 2004

Accepted June 18, 2004

一方、これまで文献上報告されているてんかんと染色体異常をもつ症例の多くは、そのてんかん症状の記載が不十分なものが多く、特定のてんかん症候群と染色体異常を関連付けることが困難である³⁾。

そこで今回、われわれの施設のてんかん症例で染色体異常が見られる頻度、およびその部位とタイプを検討し、これらの症例のてんかん発作症状およびその他の臨床像を明らかにすることを試みた。

対象と方法

当院を受診したてんかん患者で、1996年から2003年までの8年間に染色体異常を疑い、G分染法(一部はFISH法、高鮮度分染法、C分染法を併用)にて染色体検査を行った245名について後方視的に資料を検討した。なお、他施設ですでに染色体異常が確定している患者はここには含まれていない。

対象と方法

245名中26名(10.6%)で染色体異常が認められた。その内訳は inv(2)(p13p16) 1名, add(9)(q34.3) 1名, t(9;11)(q22.3;q12) 1名, add(12)(q24.1) 1名, del(12)(q23q24.2) 1名, r(14) 1名, +mar 3名, del(15)(q11.2q13) 1名, add(16)(p13.3) 1名, r(20) 10名, 21trisomy 2名, XO 1名, XXX 1名, XXXX 1名であった。

症例提示

症例1. 32歳男性 inv(2)(p13p16)

症候性局在関連てんかん/単純部分発作, 複雑部分発作, 2次性全般化発作

21歳発病。妹とその子供に染色体異常が見られた。IQはWAIS-Rにて70。右手の痺れの単純部分発作と短時間の意識減損, 右半身間代けいれん, 左半身間代けいれんが見られた。発作後もうろう状態が長くと2時間続いた。脳波では発作間歇時に右側頭前部, 左半球性に広がる棘波が見られた。

症例2. 10歳男児 add(9)(q34.3)

前頭葉てんかん/複雑部分発作, 2次性全般化発作

6ヵ月発病。心内膜床欠損症, 精神運動発達遅滞をともなう。睡眠中左偏視から全身けいれんに至る発作が見られ, 発作後左半身のTodd麻痺が見られた。脳波では発作間歇時には前方優位の両側広汎性多棘波徐波複合が出現し, 発作時は左右差のはっきりしない徐波が見られた。

症例3. 20歳男性 t(9;11)(q22.3;q12)

症候性全般てんかん/強直発作, 非定型欠伸発作, 強直間代発作

1歳7ヵ月発病。母親と長兄が同じ染色体異常をもつ。精神発達遅滞をともなっていた。睡眠中, 発声とともに両上肢挙上, 強いと間代けいれんに至る発作が日単位であった。脳波では発作間歇時に前方優位の両側広汎性棘徐波複合, 多棘徐波複合が出現した。

症例4. 1歳男児 add(12)(q24.1)

症候性全般てんかん/スパズムス, 強直発作

3ヵ月発病。精神運動発達遅滞, 脳梁欠損, 動脈管開存, 心房中隔欠損, 心室中隔欠損をともなっていた。発作は眼球上転, 四肢の軽い強直をともなうシリーズ形成性発作であった。脳波は発作間歇時, 発作時とも両側広汎性棘波律動が見られた。

症例5. 1歳男児 del(12)(q23q24.2)

症候性局在関連てんかん(多焦点性)/複雑部分発作, 2次性全般化発作

4ヵ月発病。精神運動発達遅滞, 小奇形をともなっていた。反応がなくなり, その後両上肢挙上, 全般化する発作がシリーズを形成し日単位で見られた。発熱が誘因となった。脳波は発作間歇時には左右後頭部よりそれぞれ独立した鋭波が見られ, 広汎性に広がった。発作時には左後頭部から始まるものと右側頭中部から始まるものが見られ, いずれの場合も臨床症状は上記の発作となった。

症例6. 2歳男児 r(14)

症候性局在関連てんかん/複雑部分発作

2ヵ月発病。脳梁低形成をともなった。開眼から両上肢挙上, 頭部を右へ回旋し右上肢の不自然な動きをともなう発作と, 動作停止から右上下肢の間代けいれんに至る発作があった。脳波では発作間歇時には多焦点性の棘波, 鋭波が見られ, 発作時は広汎性にサプレッションされた後, 徐波律動が見られた。

一般に Ring 14 syndrome では, 発病は乳幼児期で抗てんかん薬による治療に抵抗性を示す。発作型に関しては, 全般性強直間代発作, ミオクロニー発作, 複雑部分発作, 2次性全般化発作とさまざまな報告がある。精神発達遅滞をともない, 網膜病変, 小脳失調, 低緊張が合併することもある³⁾⁴⁾。

症例7. 14歳女性 47, XX, +mar. ish idic (15)(q11. 2)
症候性全般てんかん／強直発作, 失立発作

3歳7ヵ月発病. 精神運動発達遅滞, 小頭症をともなっていた. 両上肢挙上し強直する発作が日単位でおこり, 重積状態となった. 脳波では発作間歇時には両側広汎性の不規則な棘徐波複合が後方優位に出現し, 発作時には全般性の棘律動が見られ, それにともない両上肢強直し挙上した.

Inversion duplication 15 syndrome は, 15番染色体短腕と15番染色体長腕の一部のテトラソミーによる. 幼児初期から小児期に発病する. 15番染色体の切断部位により成人発病でてんかんの重篤度が軽い症例の存在の報告もある. 非定型欠神発作, 強直発作, 脱力発作, 全般性強直間代発作などの全般発作の報告が多い. 発作間歇時の脳波所見は多焦点, ヒプスアリスミア, 全般性棘徐波などの報告がある. 自閉症傾向, 精神発達遅滞, 小脳失調をともなうこともある^{3) 5) 6)}.

症例8. 18歳男性 del (15)(q11. 2q13)

症候性全般てんかん (あるいは前頭葉てんかん)／ミオクロニー発作 (あるいは単純部分発作)

7歳発病. 精神運動発達遅滞をともなっていた. 7歳頃より四肢をピクピクけいれんさせる発作が出現した. 長いと1時間近く持続した. 脳波では発作間歇時は両側前頭極部, 前頭部に多棘徐波複合が出現し, 時に広汎性の不規則なバーストを形成した. 発作時は両側前頭極部, 前頭部に9-10Hzの高振幅律動が出現した. MRIでは全般性の大脳萎縮が見られた.

Angelman syndromeは, 母親由来の15q11-13欠損が70%の症例で見られる. 80-90%の症例で発作が生じると考えられている. 幼児期に発病し, 治療抵抗性であるが, 思春期には発作は軽減するとの報告もある. ミオクロニー発作, 強直発作, 脱力発作, 非定型欠神発作, 欠神発作重積, 全般性強直間代発作などの全般発作を呈するとの報告が多い. その他, スパズムス, 非けいれん性てんかん発作重積, 部分発作の報告もある. 脳波は, 全般性の高振幅徐波で, 後方優位に棘徐波をともない, 閉眼により促進される. 小児期には全般性の棘徐波が見られる. 重度精神発達遅滞をともない, 小頭, 小奇形をともなうことが多い. 失調性歩行, 突然の不適切な笑いが見られる^{1)-3) 7) 8)}.

症例9. 4歳男児 add (16)(p13. 3)

症候性全般てんかん／強直発作, 強直間代発作

2歳9ヵ月発病. 精神運動発達遅滞, 小奇形をともな

っていた. 両上下肢強直する発作, 短い強直の後, 間代相が長時間持続する発作が日単位で見られた. 脳波では発作間歇時には両側広汎性に不規則な棘徐波複合が, 発作時には両側広汎性に棘波律動が見られた.

症例10. 21歳女性 r (20)

症候性部分てんかん／複雑部分発作重積状態

14歳発病. 専門学校卒. IQはWAIS-RにてFSIQ81. 10-50分続く, 意識減損する発作が見られた. その間ちぐはぐな行動をとったり動作が緩慢になった. 自覚症状としては眠い感じがして人の言うことは何となく分かるが, その間空白になっていた. 脳波では発作間歇時には右前頭部に棘波, 鋭波, 棘徐波複合が出現し, 発作時には全般性の高振幅徐波律動が持続した.

Ring 20 syndrome ではてんかんを高率に合併する. 発病は幼児から思春期で治療抵抗性である. 発作は非けいれん性てんかん発作重積状態で, 動揺し遷延する意識障害が特徴である. 発作頻度は週単位から日単位に及ぶ. 部分起始と考えられる運動発作ないしけいれん発作が見られる症例もある. 脳波では棘波成分をともなったりともなわなかったりする前頭部優位の両側性高振幅徐波が持続し周波数が変動する. 知的障害をともなう症例もあるが, 正常範囲内のももある. それとは別に行動上の障害をともなうこともある^{3) 9)}.

症例11. 16歳女性 47, XX, +21

症候性全般てんかん／強直発作, 強直間代発作

10歳発病. 精神運動発達遅滞をともなっていた. つまづいたり, びっくりした時に意識喪失し, 両上肢挙上, うずくまるように倒れる発作が日単位から週単位で見られた. 誘因なしに発作になることもあった. 脳波は発作間歇時には両側広汎性の不規則な多棘徐波複合が見られ, 発作時は棘波成分をともなう θ 帯域の律動が両側広汎性に出現し, それにともない両上肢挙上させた.

21番染色体トリソミーによる Down syndrome は, 新生児の700人に1人の頻度で見られる. 精神運動発達遅滞, 心奇形, 特有の顔貌, 早発性アルツハイマー病をともなう. てんかんは5-6%で見られる. スパズムス, 驚愕てんかんを呈することがある¹⁾⁻³⁾.

症例12. 63歳女性 45, XO

未決定てんかん／複雑部分発作, 二次性全般化発作

10歳発病. 痴呆をともなっていた. 睡眠中に発声をともなう複雑部分発作とそれに続く全身けいれんが見られた. 脳波では, 発作間歇時には中心正中部に棘波が出現

した。

症例13. 8歳女児 47, XXX

症候性局在関連てんかん／複雑部分発作

3歳5ヵ月発病。精神運動発達遅滞、先天性回腸閉鎖をともなっていた。眼球・頭部が右あるいは左へ偏倚し、同側口角が引きつり、同側の上下肢が強直する発作が月単位で見られた。遷延するとTodd麻痺が出現した。脳波では発作間歇時に左前頭極部、前頭部に高振幅徐波が見られた。

症例14. 9歳女児 48, XXXX

症候性局在関連てんかん／2次性全般化発作

4歳10ヵ月発病。頭痛を訴えた後、左偏視から全身体いれんに至る発作が年単位で見られた。脳波では発作間歇時に左前頭極部、前頭部に棘波、右前方優位の広汎性棘徐波複合が出現した。

考 察

奇形症候群の存在などにより他施設ですでに染色体異常が確定している症例は本研究には含まれていないため、実際に染色体異常を有する患者は今回著わしたもの以外にも存在した。また、てんかんの存在のみで染色体検査を行うことはまれであり、本研究での検査実施例も先天性奇形や染色体異常の家族歴をもつ患者がほとんどであった。さらに、主としてG分染法による検査を行ったため、異常を捕捉できなかったものの存在も考えられる。従って、てんかんにおける染色体異常の頻度については本研究の成果が貢献することはできない。しかし、今回見出された染色体異常だけでも多様であり、これまでに文献上報告されていないものも含まれていた³⁾。今回の結果をまとめると以下ようになる。

1. 今回認められた染色体異常のうち今までてんかんと関連の報告がないものあるいは不明なもの
inv (2)(p13p16), t (9; 11)(q22. 3; q12), add (9)(q34. 3), add (12)(q24. 1), del (12)(q23q24. 2), add (16)(p13. 3), XO, XXX, XXXX

2. 今回認められた染色体異常のうちこれまでてんかんと関連が報告されているもの

① r (14)

Ring 14 syndrome

② 47, XY, +mar. ish idic (15) (q13)

Inversion duplication 15 syndrome

③ del (15) (q11. 2q13)

Angelman syndrome

④ r (20)

Ring 20 syndrome

⑤ 47, XX, +21

Down syndrome

3. 今回認められなかったが、てんかんと関連が示唆されている染色体異常

① del (1) q42-qter

② del (4) pter

Wolf-Hirschhorn syndrome

③ del (17) p11. 2

Smith-Magenis syndrome

④ del (17) p13. 3

Miller-Dieker syndrome (Lissencephaly syndrome)

⑤ FMR1 gene at Xq28

Fragile X syndrome

今回検討対象とした症例の臨床上的特徴として、精神運動発達遅滞、先天性奇形、染色体異常の家族歴に加えて、左右半身がそれぞれ独立して巻き込まれるけいれん発作や、長時間遷延する発作や発作後もうろう状態など、非定型な発作症状が多く見られた。

ま と め

特定の染色体異常を示唆する所見、精神運動発達遅滞、先天性奇形、染色体異常の家族歴などに加えて、非定型な発作症状をともなう症例では染色体異常の可能性も考えられる。

ただし、染色体検査ではG分染法の限界も考慮に入れ、また染色体異常とてんかんの関連の評価は慎重に検討する必要がある。これまでの報告例の大部分は発作型分類、てんかん症候群分類が不十分であり、十分な臨床データをもつ症例の蓄積が必要である。てんかんにともなう染色体異常は多様であり、個々の頻度は多くないため、1施設での症例蓄積には限界があり、ネットワークを介した多施設での共同研究が望まれる。

文 献

- 1) Jones KL: Smith's recognizable patterns of human malformation. 5th ED., Saunders, Philadelphia, 1997
- 2) Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome abnormalities and genetic counseling. 3rd Ed,

- Oxford, New York, 2004
- 3) Singh R, Gardner RJM, Crossland KM et al : Chromosomal abnormalities and epilepsy : a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia* **43** : 127-140, 2002
 - 4) Morimoto M, Usuku T, Tanaka M et al : Ring chromosome 14 with localization-related epilepsy : three cases. *Epilepsia* **44** : 1245-1249, 2003
 - 5) Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E et al : The inv dup (15) syndrome : a clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy. *Neurology* **48** : 1081-1086, 1997
 - 6) Chifari R, Guerrini R, Pierluigi M et al : Mild generalized epilepsy and developmental disorder associated with large inv dup (15). *Epilepsia* **43** : 1096-1100, 2002
 - 7) Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW et al : Angelman syndrome : correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* **43** : 485-493, 1998
 - 8) Matsumoto A, Kumagai T, Miura K et al : Epilepsy in Angelman syndrome associated with chromosome 15q deletion. *Epilepsia* **33** : 1083-1090, 1992
 - 9) Inoue Y, Fujiwara T, Kubota H et al : Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus : a new epileptic syndrome. *Brain* **120** : 939-953, 1997
-
- 染色体核型に用いられている記号と意味
- inv (2)(p13p16) : 2番染色体短腕内で生じたp13-p16の腕内逆位
- t (9;11)(q22.3;q12) : 9番染色体長腕 q22.3と11番染色体長腕 q12との間の相互転座
- add (9)(q34.3) : 9番染色体長腕 q34.3に由来不明染色体部位が付加
- add (12)(q24.1) : 12番染色体長腕 q24.2に由来不明染色体部位が付加
- del (12)(q23q24.2) : 12番染色体長腕 q23-q24.2の中間部欠失
- r (14) : 14番染色体が断端部で結合し環状染色体を形成
- 47, XY, +mar. ish idic (15)(q13) : 過剰な由来不明構造異常染色体があり, FISH法で15番染色体長腕 q13を断端とする同腕二動原体染色体と判明
- del (15)(q11.2q13) : 15番染色体長腕 q11.2-q13の中間部欠失
- add (16)(p13.3) : 16番染色体短腕 p13.3に由来不明染色体部位が付加
- r (20) : 20番染色体が断端部で結合し環状染色体を形成
- 47, XX, +21 : 21番染色体が1本過剰
- XO : 性染色体が X 1本
- XXX : 性染色体が X 3本
- XXXX : 性染色体が X 4本
-
- (平成16年4月22日受付)
- (平成16年6月18日受理)