

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

てんかんをめぐって (2012.12) 31巻:89～94.

長期観察しえたPCDH19遺伝子変異をもつてんかん女性の1例

宮本晶恵、福田郁江、田中 肇、岡 隆治、長 和彦、日暮憲
道、廣瀬伸一

長期観察しえた PCDH19 遺伝子変異をもつ てんかん女性の1例

宮本 晶恵⁽¹⁾、福田 郁江⁽¹⁾、田中 肇⁽¹⁾、岡 隆治⁽¹⁾、
長 和彦⁽¹⁾、日暮 憲道⁽²⁾、廣瀬 伸一⁽²⁾

要 旨

生後9ヶ月時、発熱時に群発発作で発症した女性において27歳時に Protocadherin19 遺伝子のナンセンス変異 (p.Y280X) を認め、Epilepsy and mental retardation limited to female と診断し、臨床経過を長期観察しえたので報告した。家族歴に、てんかん、知的障害はない。群発発作の周期は、発症時は、数ヶ月に1回であったが、11歳からは、約1ヶ月に1回と短くなった。発作は、Carbamazepine で増悪し、phenytoin, zonisamide に clorazepate を加えたところ、12歳6ヶ月で収束した。中等度の知的障害と自閉傾向を合わせもつ。両親にこの変異はなく de novo 発症であった。乳児期発症のてんかん女性で、発熱に関連した群発発作をくりかえす場合は、本症を念頭において遺伝子検索をすべきである。

Key word: てんかん、知的障害、女性、PCDH19 遺伝子

1. はじめに

1971年に始めて1家系が報告された女性に限定されるてんかんと精神遅滞 (Epilepsy and mental retardation limited to females; 以下 EFMR と略す)¹⁾ は、2008年に Xp22.1 に存在する Protocadherin19 (以下、PCDH19) 遺伝子の異常によることが同定された²⁾。以後、孤発例を含む多数例が報告されている。2001年に、我々は「乳児期に発症し周期性に群発発作をおこす局在関連性てんかんの2女兒例」を報告し、新しいてんかん症候群の可能性を示唆していた³⁾。2009年、この2例に PCDH19 変異が同定された。今回、そのうちの1例を長期経過観察することができたので報告する。

2. 症 例

症例は30歳、女性。在胎40週、3850g で仮死なく出生。生後9ヶ月、発熱時に2次性全般発作群発で発症した。その後、発熱に伴い同様の発作群発を数ヶ月毎におこした。10歳からは、群発の周期が短くなり平均28日になった。

(1) 北海道立旭川肢体不自由児総合療育センター小児科

(2) 福岡大学医学部小児科

(1) 〒071-8142 北海道旭川市春光台2条1丁目1番43号

(2) 〒814-0180 福岡市城南区七隈7丁目45-1

群発発作は、発熱、CRP 高値を伴い 1～3 日で解熱し発作も収束した。1 回の発作は、眼球偏位を伴う 2 次性全般発作、複雑部分発作で、持続時間は 1～3 分であった。発作により、眼球偏位は右側偏位のとときと、左側偏位のとときが混在していた。発作群発後に右上下肢の Todd 麻痺を認めたこともあった。1 群発エピソードに数回から十数回の発作を認めた。

家族歴：長兄は熱性けいれん 1 回の既往あり。母親は神経症で通院中。家族歴にてんかんや知的障害をもつ人はいない。

発作間欠期脳波 (図 1)：基礎波は、8～9 Hz、後頭・頭頂部に 50～100 μ V の α 波が出現、左中心部、左側頭部に鋭波の位相逆転を認めた。

発作時脳波 (図 2)：2 次性全般発作が捕捉された。持続は約 60 秒の発作であった。

脳画像検査 (図 3)：脳 MRI は明らかな異常なく、発作間欠期 123I-IMP-SPECT では左前頭部、側頭部に集積低下を認めた。

経過 (図 4)：発作頻度が最も多かった 11 歳から 12 歳時の経過図を示す。それまで、Valproate, Phenobarbital, Phenytoin (PHT) を内服していたが、発作の観察および発作時脳波の分析から、局在関連性てんかんと判断し、PHT を増量するも効果なかった。次に Carbamazepine を開始したところ、発作群発間隔が短くなり発作は増悪したため中止した。ついで Zonisamide (ZNS)、さらに clorazepate を加えたところ、12 歳 6 ヶ月が最終発作となった。その後、ZNS を減量中止するも発作再燃はなく、clorazepate が有効と判断した。しかし、現在までほぼ月 1 回、2～

3 日間の発熱だけのエピソードは続いている。発熱時に他院にて血液検査をした時には、高 CRP 血症を認めていた。現在は、田中ビネー IQ50 と中等度知的障害と自閉傾向をもち、作業所に通所している。

遺伝子検索：27 歳のときに、PCDH19 遺伝子を検索し、ナンスセンス変異 (p.Y280X) を認めた。両親に同変異はなく de novo による発症であった。また SCN1A 遺伝子にミスセンス置換 (p.R1575C) を本症例とてんかんを発症していない母に認めた。

3. 考 案

本症例は、長期経過をみることができた EFMR の 1 例である。EFMR は、女性のみが発症するという特異な遺伝形式をもつ家族性てんかんとして 1971 年にはじめて報告されたが、その後は孤発例の報告が多くなっている。日暮らが、本邦における女性てんかん患者 193 例に対して PCDH 遺伝子変異を検索し、15 例 (本症例を含む) に PCDH 遺伝子変異を同定し、その臨床像をまとめて報告している⁴⁾。この報告によると、遺伝形式は、大半が de novo あるいは健常父由来であった。てんかんの発症は 2 歳以下で、発作は著明な発熱関連性を示し、高頻度に群発して出現し、各発作の持続時間は数分以内と短く、重積発作は稀であった。多くの症例で、種々の程度の知的障害を認めた。本症例は、このような特性をすべてみとめており、EFMR の中核群であった。乳児期から思春期にかけて著しい群発発作を認めたが、12 歳 6 ヶ月時に clorazepate を加えてからは、てんかん発作はまったく起こしていない。この経過から、



図1 発作間欠期脳波

左中心部に鋭波の位相逆転を認め、左側頭部に低振幅鋭波の位相逆転を認めた。

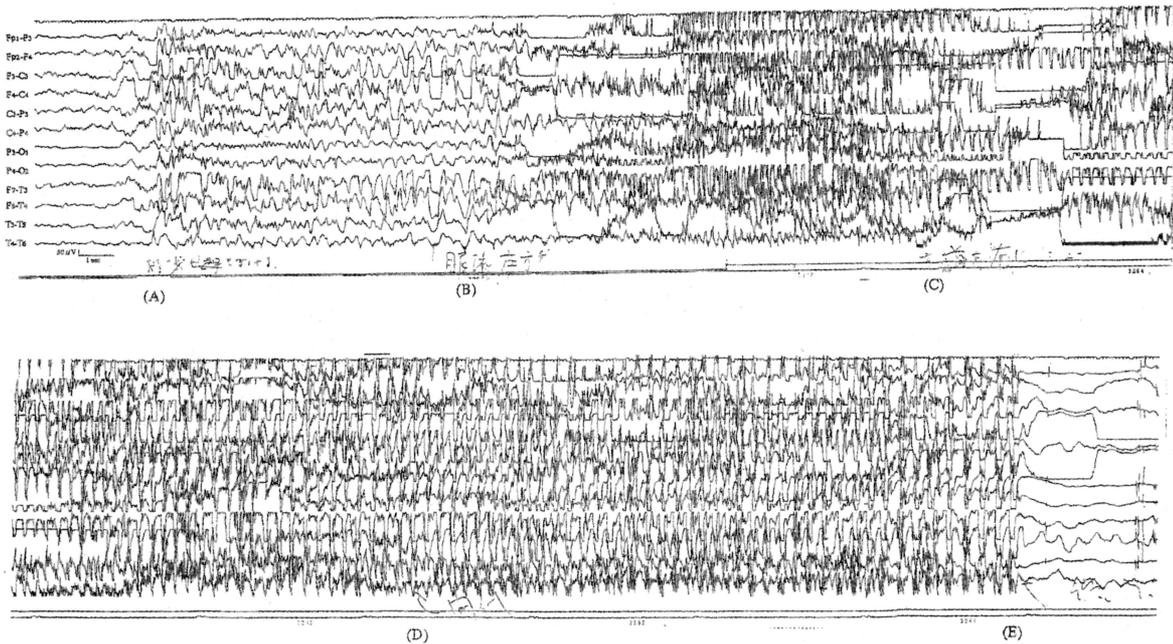
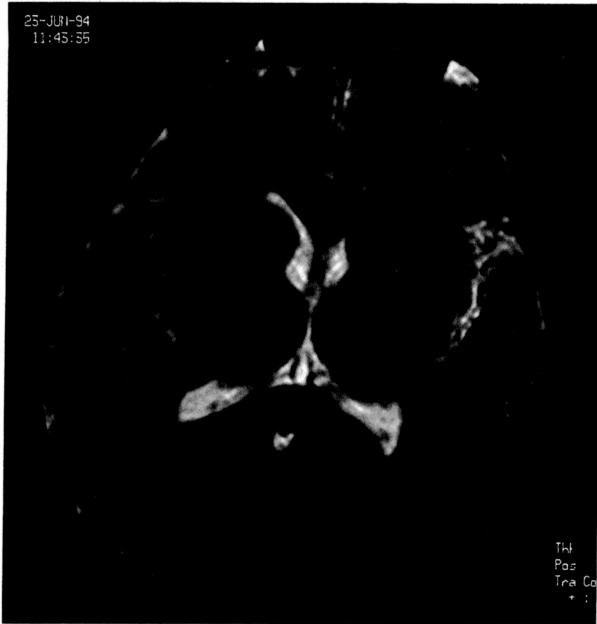


図2 発作時脳波

睡眠中に約60秒の2次性全般発作が捕捉された。

左右前頭・中心部に一発の大徐波に続いてわずかに右前頭部棘波が先行する両側の前頭・中心・側頭部優位に棘波を交えた不規則な棘徐波となり開眼 (A)、9秒後に眼球が左上方偏位 (B)。次いで漸増する棘律動に変わり頭部が右に偏位して強直けいれん (強直相) となった (C)。棘徐波複合に漸次移行して間代けいれん (間代相) となり (D)、発作終了と同時に棘徐波律動が急に消失して脳波は平坦波形となった (E)。平坦脳波は左半球がやや優位であった。

MRI- T2WI



Interictal SPECT

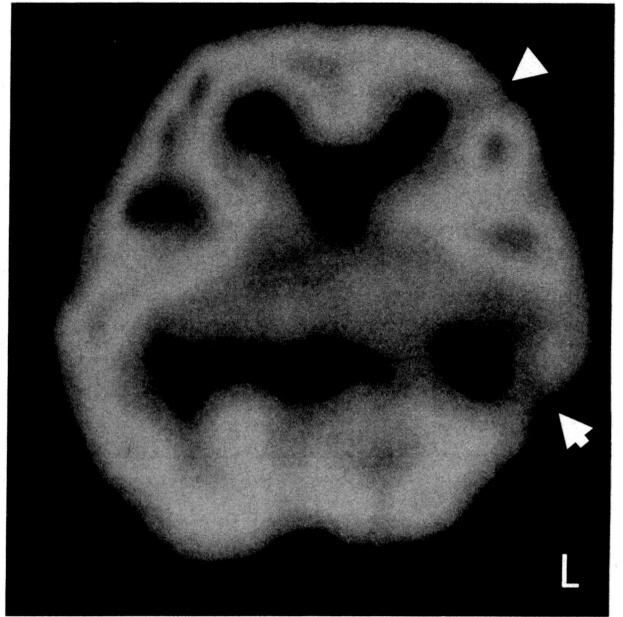


図3 脳MRI-T2WI および発作間欠期 123I-IMP-SPECT

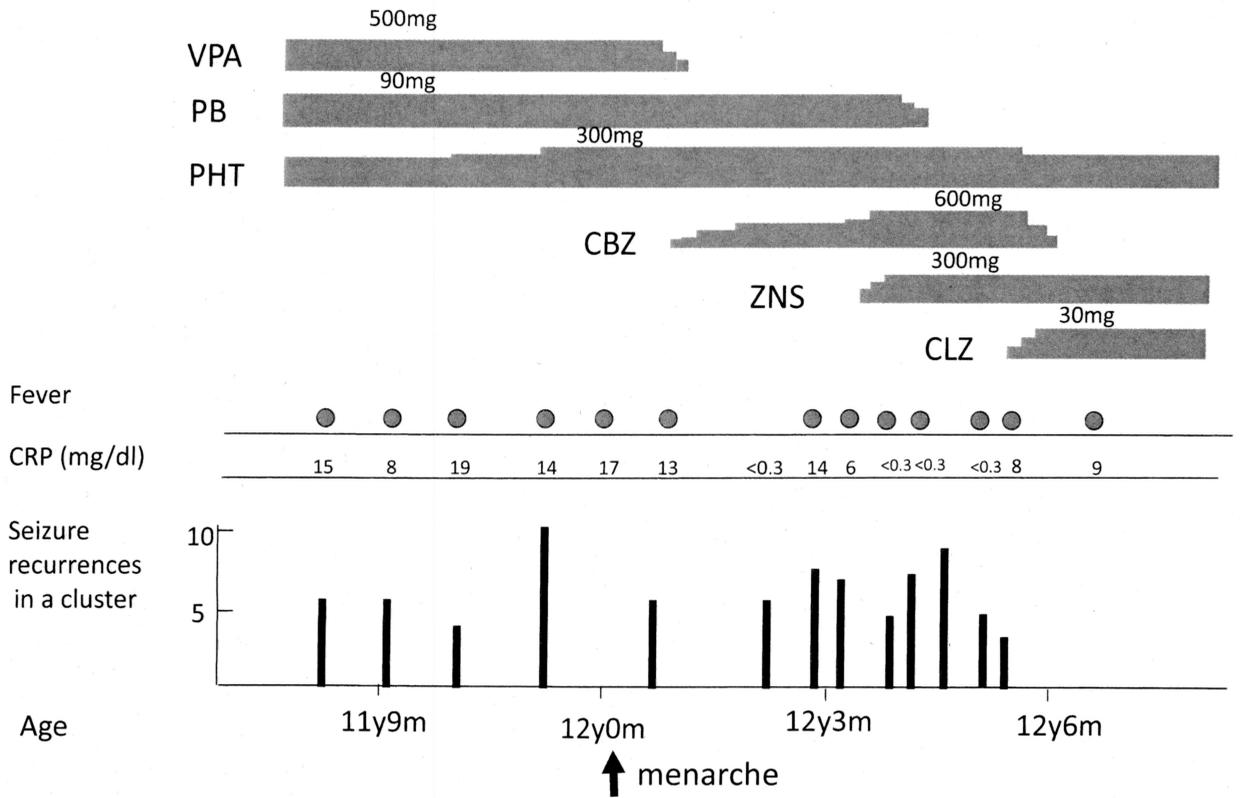


図4 経過図

著者らは clorazepate が有効であったと判断していた。文献的には、日暮らは調査時の年長例 5 例中 4 例において、十歳代が最終発作であった報告している。また、Scheffer ら⁵⁾の 4 家系 27 症例の報告では、発作収束の平均年齢は 12 歳であった。したがって、本症例の最終発作が 12 歳 6 ヶ月であったのは、clorazepate の効果に加えて、この疾患の自然経過であったとも考えられる。ただし、本症例については、てんかん発作はないが、月 1 回の 2～3 日つづく発熱だけのエピソードは 30 歳になる現在にいたるまで認められている。近医に受診して血液検査をおこなった際には、高 CRP 血症も認められた。何らかの機序で、周期性に発熱し、高 CRP 血症を引き起こしていると考えられる。しかし、EFMR のこれまでの報告では、本症例のように周期性に発熱エピソードをみとめる症例はなく、周期性の発熱の原因は不明である。

EFMR の発作型は、これまでの報告では、強直発作、強直間代発作、複雑部分発作などであり、Dravet 症候群によくみられるミオクロニー発作の報告は稀である^{4) 5) 6) 7)}。乳幼児においては、焦点性発作か全般性発作かは発作時脳波の詳細な検討がなければ判別が困難のことが多く、EFMR で報告されている強直発作、強直間代発作は、2 次性全般発作である可能性もある。本症例は、発作起始部からの発作時脳波では、1 回のみで、わずかに右前頭部が棘波が先行し、発作は眼球偏位から数秒かけて強直相に移行しており、2 次性全般発作と判断した。日暮らの報告では、発作時脳波を捉えた 5 例では全例焦点性発作であった。また、発作間欠期脳波では全例で局在性異常が認められていた。

今後、EFMR のてんかん特性の解明には、発作時脳波の分析や発作時 SPECT などの症例の積み重ねが必要である。

遺伝子検索においては、本症例は PCDH19 遺伝子のナンセンス変異とともに、SCN1A 遺伝子のミスセンス変異を合わせもっていた。日暮らの本邦のてんかん女性における検索で重複した変異をもっていたのは、本症例のみである。この SCN1A 遺伝子変異 (p.R1575C) については、てんかんを発症していない本症例の母親に認められたことと、この変異をもつ他の複数例の検討からは、重度のてんかんの原因ではなく、何らかの病的作用をもつバリエントであろうと考察している⁴⁾。

また PCDH19 遺伝子異常に関連したてんかんの臨床像は、知的障害のないものから、急性脳症を思わせるような重篤なものまで、幅広いことも次第に明らかにされてきた^{6) 7)}。

乳児期発症の女児で発熱関連性に群発発作を起こした場合、Dravet 症候群、軽症胃腸炎関連けいれん、良性乳児けいれん、乳児良性部分てんかん、さらには脳症との鑑別が必要である。このような群発発作をくりかえす場合は、今後、EFMR も念頭において、積極的に遺伝子検索をすることが必要である。

文 献

1. Juberg RC and Hellman CD. A new familial form of convulsive disorder and mental retardation limited to females. *J Pediatr* 1971;79:726-732.
2. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, Bayly MA, Scheffer IE, Smith R, et al.

- Nature Genet 2008;40:776-781. 2008;131:918-927.
3. 宮本晶恵、雨宮 聡、山本美智雄、沖 潤一．乳児期に発症し周期性に群発発作をおこす局在関連性てんかんの2女児例．脳と発達 2001; 33:s224.
 4. 日暮 憲道、廣瀬 伸一．女性に限定されるてんかんと精神遅滞本邦患者の特徴とPCDH19遺伝子解析を考慮するポイント．日児誌 2011;115 : 1513-1523.
 5. Scheffer IE , Turner SJ, Dibbens LM, Bayly MA, Friend K, et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. Brain
 6. Marini C, Mei D, Parmeggiani L, Norci V, Calado E, Ferrari A. et al . Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. Neurology 2010 ;75:646-653.
 7. Specchio N, Fusco L, and Vigevan F. Acute-onset epilepsy triggered by fever mimicking FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) : The role of protocadherin19 (PCDH19) gene mutation. Epilepsia 2011;52:e172-e175.

Summary

A female patient with epilepsy due to protocadherin 19 mutation

Akie Miyamoto¹⁾, Ikue Fukuda¹⁾, Hajime Tanaka¹⁾, Ryuuji Oka¹⁾, Kazuhiko Cho¹⁾, Norimichi Higurashi²⁾, Shinichi Hirose²⁾.

¹⁾ Department of Pediatrics, Asahikawa Habilitation Center for Disabled Children

²⁾ Department of Pediatrics, school of medicine Fukuoka University.

We described a female patient with epilepsy due to protocadherin 19 (PCDH19) non sense mutation (p.Y280X) . Her parents had no mutation. There are no patients with epilepsy or mental retardation in her families. She had cluster seizures associated fever from 9 months old. She had moderate mental retardation and autistic tendency. The seizure clusters became worse by carbamazepin. Although monthly fever episodes have been persisted, seizures disappeared after administration of clorazepate at 12 years of age. In females having recurrent episodes with fever associated cluster seizures, PCDH 19 analysis should be considered.