

—— 研究助成報告 ——

ビタミンB6依存性てんかんの実態解明と 包括的診療指針の作成

倉 橋 宏 和

要旨：【目的】ビタミンB6 (VB6) 依存性てんかんは特異的治療が有効であるにもかかわらず、未診断のまま難治に経過している可能性が危惧される。本研究は、包括的な診療指針を作成するためにその実態を明らかにすることを目的とした。【方法】診断基準を作成し、小児神経専門医を対象に調査票を用いた全国調査を実施した。臨床症状・治療経過について、関連遺伝子による特徴も含め検討した。【結果】疑い例39例、確実例12例が提供された。内訳は *ALDH7A1* 遺伝子8例、*PLPBP* 遺伝子3例、代謝マーカーの異常1例であった。*ALDH7A1* 遺伝子変異例は新生児期～乳児期早期の発症が多くVB6治療開始までが短い(0か月～7年、中央値2か月)一方で、*PLPBP* 遺伝子変異例は乳児期発症でありながらVB6治療開始までの期間が長い(1～9年)傾向があった。【結論】VB6治療を行わずに本症を診断することは困難である。難治性てんかんに対しては早期にVB6治療を試み、本症の鑑別を行うことが必要と考えられた。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2023；34：27-34

Key Words：ピリドキシン，ピリドキサル，発達性てんかん性脳症，
breakthrough seizure，サブレッションバースト

【序論】

ビタミンB6依存性てんかんは、てんかん発作抑制にビタミンB6製剤を必要とするてんかんの総称で、活性型ビタミンB6(ピリドキサルリン酸 (PLP)) の欠乏により発症する。PLPの欠乏に至る機序は複数あり、それぞれの機序に関与する原因遺伝子として *ALDH7A1*、*PLPBP*、*PNPO* が知られている。*ALDH7A1* 遺伝子はリジン代謝経路の主要な酵素である α -amino adipic semialdehyde dehydrogenase をコードしている¹⁾。*ALDH7A1* の欠損により α -amino adipic semialdehyde (α -AASA) や Δ^1 -piperidine-6-carboxylate (Δ^1 -P6C)、ピペコリン酸が蓄積し、 Δ^1 -P6CがPLPと結合することによりPLPが不活化される。*PLPBP* 遺伝子は pyridoxal phosphate-binding protein をコードし

ており²⁾、その異常がPLPの安定性を阻害すると考えられている。*PNPO* 遺伝子は pyridoxamin-5-phosphate oxidase をコードしており、ピリドキシンおよびピリドキサミンからのPLP生成に関与している³⁾。このほか、高プロリン血症2型 (*ALDH4A1* 遺伝子) でも、PLPの不活性化によりビタミンB6依存性のてんかんを呈する。また、低ホスファターゼ症 (*ALPL* 遺伝子)、先天性 GPI 欠損症の一部では、中枢神経系へのPLP輸送障害により、ビタミンB6依存性のてんかんを呈することが知られている。

ビタミンB6依存性てんかんの発症年齢は主に乳児期であるが、稀に乳児期以降の発症も報告されている⁴⁾。てんかん発作の発作型は焦点起始発作、てんかん性スパズム、全般強直発作、全般間代発作など多彩で、ビタミンB6以外の抗てんかん発作薬が一時的に奏功することもある。

Tab. 1

1. 臨床症状

- 1) 発症時期は、主に新生児期～乳児期である。
- 2) 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。

2. 検査所見

代謝マーカー

- 1) ピリドキシン依存性てんかん（*ALDH7A1*欠損症）では、 α -アミノアジピン酸セミアルデヒド（ α -AASA）上昇（尿・血清・髄液）、尿中6-オキシピペコリン酸上昇を認める。ピペコリン酸上昇（血清・髄液）も認められるが、ピペコリン酸正常のみでは本症を否定できない。
- 2) *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。

遺伝子検査

- 1) *ALDH7A1*遺伝子
- 2) *PNPO*遺伝子
- 3) *PLPBP*遺伝子（*PROSC*遺伝子）

1.を満たす症例を疑い例とする。1.を満たし、かつ2.のいずれかを認める症例を確実例とする。

る。発症年齢や発作症状、臨床経過が典型的でない場合、ビタミンB6製剤を試さずに本症を診断することは困難である。一般的な検査所見から本疾患を疑うことも容易ではない。また、ビタミンB6製剤による治療も、ピリドキシンが用いられる場合とピリドキサルリン酸が用いられる場合があり、症例により有効性が異なる場合がある。これらの理由から、本症は治療効果が期待でき、かつ生涯にわたる治療が必要な疾患であるにもかかわらず、その実態解明は不十分であり、未診断であるため十分な治療を受けられていない症例の存在が危惧される。

本研究の目的は、ビタミンB6依存性てんかんの実態を明らかにし、診断および治療を含む包括的な診療指針の作成に活用することである。そのため本研究では、全国を対象とした実態調査を行い治療や予後の現状を明らかにした。また、それに伴い、遺伝学的解析や生化学的診断によるビタミンB6依存性てんかんの確定診断のためのネットワークを構築し、新規症例の迅速な診断と、病態のさらなる解明を試みた。

【方法】

1) ビタミンB6依存性てんかんの診断基準の作成

既診断症例の情報を、様々な学会・電子ジャーナルなどを通じて収集した。ビタミンB6依存性てんかんは従来、臨床的診断に基づきピリドキシン依存性てんかん、ピリドキサルリン酸依存性てんかんと呼ばれてきたが、近年は遺伝学的解析に基づき*ALDH7A1*欠損症、*PNPO*欠損症などと呼ばれることが増えつつある。そのため、ビタミンB6依存性てんかんに加え、これらの用語も検索用語に加えて情報を収集した。

診断に重要な項目として、発症時期、治療に対する反応性、遺伝学的所見あるいは代謝マーカーの所見に注目した。発症時期については、新生児期～乳児期が多かったが、乳児期以降発症の*ALDH7A1*変異例の報告を稀に認めた⁴⁾。治療に対する反応性については、一時的に通常の抗てんかん発作薬が奏功する場合もあるが、当然のことながらビタミンB6製剤の投与で発作の顕著な減少または消失を認めることが特徴

Tab. 2

症例	年齢 (歳)	性別	遺伝子	結果
1	27	M	<i>ALDH7A1</i> c.192+3A>T	c.328C>T, (p.Arg110Ter)
2	26	F	<i>ALDH7A1</i> c.241C>T (p.Arg81Ter),	c.1061A>G (p.Tyr354Cys)
3	3	M	<i>ALDH7A1</i> c.1292C>T(p.Pro431Leu),	c.1292C>T(p.Pro431Leu)
4	5	M	<i>ALDH7A1</i> c.1196G>T(p.Gly399Val),	c.1200+1G>A
5	6	F	<i>ALDH7A1</i> c.1292C>T(p.Pro431Leu),	エクソン5-7の欠失
6	2	M	<i>ALDH7A1</i> c.192+3A>T,	c.208T>C (p.Cys70Arg)
7	10	M	<i>ALDH7A1</i> c.192+3A>T,	c.974C>T (p.Thr325Ile)
8	11	F	<i>ALDH7A1</i> c.1016A>G (p.His339Arg),	c.1016A>G (p.His339Arg)
9	10	F	(<i>ALDH7A1</i>) exon領域のバリエーションなし	
10	17	F	<i>PLPBP</i> c.122G>A (p.Arg41Gln),	c.122G>A (p.Arg41Gln)
11	13	M	<i>PLPBP</i> c.122G>A (p.Arg41Gln),	c.122G>A (p.Arg41Gln)
12	13	F	<i>PLPBP</i> c.275A>G (p.His92Arg),	c.319G>A (p.Ala107Thr)

であった。また、発熱など体調悪化時に発作の増悪を認めること (breakthrough seizure) や、ビタミンB6治療の中断により発作が増悪するエピソードが認められた。遺伝学的診断の裏付けとしては、上記3遺伝子のヘテロ接合性の変異 (常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式を示唆) を認めることが必要と考えられた。

診断に必須の項目を抽出し、診断基準を以下のように定めた (Tab. 1)。1. 発症時期は主に新生児期～乳児期である。2. ビタミンB6製剤の投与で発作の顕著な減少または消失を認める。1,2. を満たす症例を疑い例とし、代謝マーカーの異常または関連遺伝子の変異を認めた症例を確実例とした。低ホスファターゼ症、高プロリン血症2型、先天性GPI欠損症もビタミンB6依存性を呈するが、指定難病、小児慢性特定疾病では個別の疾患として扱われていることもあり、今回の検討には含めなかった。

2) ビタミンB6依存性てんかんの全国調査

小児神経専門医を対象に一次調査票を郵送し、確実例・疑い例の有無を確認した。症例があり二次調査に協力可能な場合に、確実例、疑い例の臨床経過、治療について情報収集を行った。臨床経過・治療についての検討項目は、発

症年齢、発症時発作型、発症時および経過中の脳波所見、MRI所見、治療開始時期、投与量、経過中の発作型、breakthrough seizureの有無、治療中止時の変化、知的予後、とした。

3) 遺伝子解析・代謝物質測定

遺伝子解析としてビタミンB6依存性てんかんの原因遺伝子である *ALDH7A1*・*PLPBP*・*PNPO* をサンガー法で解析する機会を、また、代謝マーカー測定として、また、岡山大学大学院発達神経病態学教室にて高速液体クロマトグラフィーによる代謝マーカーの測定を行う体制を整えた。全国調査で収集された疑い例に対して、解析希望の有無を確認し、希望がある場合、各解析を行うこととした。

4) 臨床経過・治療法の解析

全国調査で得られた確実例およびの情報に基づいて、主に発症年齢、診断時年齢、発作経過、治療の効果、知的予後について解析した。また、ビタミンB6依存性てんかんの原因遺伝子による臨床症状の違いについても検討を行った。

【結果】

小児神経専門医1203名中481名から一次調査

Tab. 3

症例	遺伝子	発症年齢	治療開始 月齢 (月)	発症から 治療開始 までの期間 (月)	知的発達症
1	<i>ALDH7A1</i>	新生児期 (1日)	0	0	中等度
2	<i>ALDH7A1</i>	新生児期 (0日)	0	0	軽度
3	<i>ALDH7A1</i>	新生児期 (1日)	0	0	中等度
4	<i>ALDH7A1</i>	新生児期 (0日)	1	1	軽度
5	<i>ALDH7A1</i>	2か月	4	2	軽度
6	<i>ALDH7A1</i>	新生児期 (15日)	4	3	中等度
7	<i>ALDH7A1</i>	新生児期 (1日)	9	9	最重度
8	<i>ALDH7A1</i>	3歳	118	80	なし
9	(<i>ALDH7A1</i>)	新生児期 (0日)	82	82	軽度
10	<i>PLPBP</i>	4か月	25	21	なし
11	<i>PLPBP</i>	3か月	98	95	中等度
12	<i>PLPBP</i>	7か月	125	110	不明

の回答を得た(回収率40.0%)。そのうち症例をもち二次調査に協力可能であったのは38施設の専門医で、疑い例40例、確実例11例が提供された。診断根拠は*ALDH7A1* 遺伝子7例、*PLPBP* 遺伝子3例、代謝マーカーの異常(*ALDH7A1*欠損を示唆)1例であった。また、疑い例のうち2例で遺伝子解析の希望があり、遺伝子解析を行った。その結果、1例で*ALDH7A1* 遺伝子に変異を認めた。確実例は合計12例となり、これらの症例の臨床症状の解析を行った。遺伝子解析にて変異を認めた症例は全例、両アレルにバリエーションをみとめ、常染色体潜性(劣性)遺伝と矛盾しなかった(Tab. 2)。

確実例の発症時期は日齢0~3歳(中央値日齢8)で、発症時の発作は焦点起始発作7例、スパズム1例、起始不明の全身けいれん4例であった。経過中の発作は焦点起始発作が10例と最多で、発作症状は運動・非運動の両方を呈した症例が5例あった。その他、強直間代発作を2例、間代発作、ミオクロニー発作、欠神発作を1例で認めた。原因遺伝子による明らかな違いは見出せなかった。

発症時の発作間欠期脳波は多焦点性棘波・棘徐波5例、単焦点(左前頭部)棘波1例、詳細不

明2例であったが、異常を認めない症例も4例あった。その後の経過中の発作間欠期脳波は、多焦点性異常6例を含む焦点性異常が9例、サブプレッションバーストが1例で、異常所見が消失した症例が2例あった。発症時・経過中を合わせると、全例でいずれかの時期に何らかの脳波異常を認めていた。経過中のMRI所見は、脳室拡大・脳萎縮が5例、髄鞘化遅延が1例、異常なし6例、と半数の症例で非特異的な異常所見を認めた。

治療開始年齢は0~10歳(中央値6.5か月)で、てんかん発症からビタミンB6治療開始までの期間は0か月~9年(中央値6か月)であった(Tab. 3)。*ALDH7A1* 遺伝子変異例は新生児期~乳児期早期の発症が多くビタミンB6治療開始までが短い(0か月~7年、中央値2か月)一方で、*PLPBP* 遺伝子変異例は乳児期発症でありながらビタミンB6治療開始までの期間が長い(1~9年)傾向があった。

経過中のてんかん重積は6例で認められ、また、breakthrough seizureを7例で認めた。全例でビタミンB6治療(ピリドキサルリン酸9例、ピリドキシン3例)が行われた。ビタミンB6中止は3例で試みられたが2例では発作の増

Tab. 4

症例	遺伝子	VB6薬剤	投与量 (mg/日)	投与量 (mg/kg/日)	中止歴	重積	break- through Sz
1	<i>ALDH7A1</i>	ピリドキサルリン酸	100	1.25	あり (増加)	○	○
2	<i>ALDH7A1</i>	ピリドキサルリン酸	80	<2	あり (増加)	○	○
3	<i>ALDH7A1</i>	ピリドキシン	120	8.9		○	
4	<i>ALDH7A1</i>	ピリドキシン	90	5.8			○
5	<i>ALDH7A1</i>	ピリドキサルリン酸	不明				○
6	<i>ALDH7A1</i>	ピリドキシン	60	6	あり (flu脳症)		○
7	<i>ALDH7A1</i>	ピリドキサルリン酸	420	28.4		○	
8	<i>ALDH7A1</i>	ピリドキサルリン酸	300	10			
9	(<i>ALDH7A1</i>)	ピリドキサルリン酸	40	1.4			
10	<i>PLPBP</i>	ピリドキサルリン酸	240	4.9		○	
11	<i>PLPBP</i>	ピリドキサルリン酸	420				○
12	<i>PLPBP</i>	ピリドキサルリン酸	160	2.5		○	○

悪, 1例はインフルエンザ脳症を発症し, 3例とも治療が再開された。体重あたりの維持投与量は40~420mg/日 (1.4~28.4mg/kg/日 (中央値5.9mg/kg/日)) であった (Tab. 4)。

知的発達の程度は遅れなし~最重度知的発達症であった。知的発達の遅れを認めなかった症例は, てんかん発症が3歳と非典型的な経過であった*ALDH7A1* 遺伝子変異1例と, *PLPBP* 遺伝子変異1例であった。知的発達症の程度と発症時期との明らかな関連は認めなかった。また, 新生児期にてんかん発症し速やかにビタミンB6治療を開始された*ALDH7A1* 遺伝子変異症例でも軽度~中等度の知的発達症を認めた (Tab. 3)。

【考察】

今回の全国調査で, 12例の確実例について臨床情報を解析することができた。本症の発症年齢は新生児期が最多だがその後も散発し, また, 発作症状, 脳波所見も多彩であった。我が国におけるビタミンB6依存性てんかんの罹患率の報告はないが, 海外では*ALDH7A1* 遺伝子変異による本症の罹患率の推定値は, 65,000出生に1人~783,000出生に1人と報告されている⁵⁻⁷⁾。

これらの報告と我が国の2022年の出生数 (799,728人) から類推すると, 年間1~12人程度の患児が誕生していると考えられ, 今回の全国調査で把握できなかった, あるいは未診断で経過している症例が多数存在している可能性がある。新生児期はもちろん乳児期以降に発症するてんかんが難治に経過する場合は, どのようなてんかんであれ, 本疾患を必ず鑑別すべきと考えられた。

ALDH7A1 遺伝子変異例は, 9例中7例が新生児期発症で, 特に生後0~1日の発症が多かった。生後早期に発症する難治てんかんは, *ALDH7A1* 欠損症の典型的なパターンであり, このような症例に対しては, ビタミンB6治療を必ず一度は試すべきと考えられた。また, 乳児期以降の発症も散見され, 3歳での発症など, 年長での発症も稀に認められることに注意を要する。2022年に発表された国際抗てんかん連盟 (ILAE) による分類と定義でも「稀にピリドキシン依存性てんかんの遅発型が存在する」と記載されており⁸⁾, 病因不明の難治てんかんに対しては, 発症年齢に関わらず鑑別が必要と考えられる。

PLPBP 遺伝子変異例の罹患率については報

告がないものの、発症時期は新生児期～乳児期にわたる。本研究では、乳児期発症の3例が収集され、発症から診断・治療開始までの期間が長い傾向があった。これらのうちには、本疾患を想定せずに行われた全エクソーム解析にて診断に至った症例もあり、それまでに多数の抗てんかん発作薬などにより治療されていた。乳児期に発症し発達性てんかん性脳症の経過をたどるてんかんは素因性病因によるものが多いもののその関連遺伝子は数多いため、ビタミンB6治療に対する反応性を確認せず早期に本疾患を疑うことは困難であろう。乳児期以降発症の難治てんかんに対してはPLPBP遺伝子変異も考慮しビタミンB6治療、遺伝子解析、代謝マーカー解析を考慮する必要があると考えられた。

PNPO遺伝子変異例は、我々が知る限りでは国内での報告例はまだなく、今回の全国調査でも捕捉しえなかった。全エクソーム解析などの遺伝学的解析の普及に伴い、今後診断に至る例があるかもしれない。疑い例を中心に、今後も検索を継続する必要があると考えられる。

治療については、ビタミンB6製剤の維持投与量は初期投与時に推奨される投与量(乳児期以降では30mg/kg/日)よりも低く、10mg/kg/日以下の投与量で十分な症例が大半であった。診断時に高用量のビタミンB6製剤を用いて本疾患を鑑別することは必要だが、維持治療の観点からは必ずしも高用量の継続は必要ではなく、治療効果をみつつ用量の調整が可能と考えられた。ただし、breakthrough seizureを7例で認めており、発熱その他の体調悪化時には適宜増量が必要であろう。また、ビタミンB6投与の中止を試みられた3例は、発作の増悪やインフルエンザ脳症の発症のため治療再開されていた。本症と確定診断された場合は、やはり生涯にわたる治療を行う必要があると考えられた。

知的発達症は大半の症例で認められ、その程度は軽度～最重度と幅広かった。速やかに診断、治療を開始されたALDH7A1遺伝子変異例においても軽度～中等度の知的発達症を認めていることは、ビタミンB6治療のみでは知的予後の改善が不十分である可能性が示唆される。

ALDH7A1遺伝子変異例では、てんかん発作はビタミンB6製剤の投与で抑制されるが、 α -AASAなどのリジン代謝物の蓄積の影響自体は軽減できない。リジン代謝物の蓄積を抑制するために、その材料となるリジンの摂取を制限する(リジン制限食)ことで、認知機能の改善が期待できることが報告されている¹⁾。今後は我が国においても、治療選択肢として普及を進める必要があると考えられる。

2022年にILAEからピリドキシン/ピリドキサルリン酸依存性てんかんの診断基準が発表された。その中で発作症状、脳波所見、遺伝学的・代謝的検査、治療に対する反応性において必須基準が定められているが、その内容は本研究で作成した診断基準を矛盾のないものであり、我々の作成した診断基準の妥当性が示された。また、ビタミンB6依存性てんかんは、2021年11月に小児慢性特定疾病に収載されたが⁹⁾、その診断基準・診断の際の留意点などに本研究の成果が反映された。これらのことから、本研究はビタミンB6依存性てんかんの診療向上に寄与するという目的がある程度達成できたと考えられた。

本研究では、ビタミンB6依存性てんかんの実態解明のため診断基準作成および全国調査を行った。原因遺伝子による臨床経過の違いや治療についての検討は実際の診療の向上に寄与し、包括的診療指針作成に際して有用であると考えられた。

【文献】

- 1) Coughlin CR 2nd, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inher Metab Dis. 2021; 44: 178-192.
- 2) Darin N, Reid E, Prunetti L, Samuelsson L, Husain RA, Wilson M et al. Mutations in PROSC disrupt cellular pyridoxal phosphate homeostasis and cause vitaminB6-dependent epilepsy. Am J Hum Genet 2016; 99: 1325-1337.

- 3) Alghamdi M, Bashiri FA, Abdelhakim M, Adly N, Jamjoom DZ, Sumaily KM, et al. Phenotypic and molecular spectrum of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency: A scoping review of 87 cases of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency. Clin Genet. 2021 ; **99** : 99-110.
- 4) Srinivasaraghavan R, Parameswaran N, Mathis D, Burer C, Plecko B. Antiquitin deficiency with adolescent onset epilepsy: molecular diagnosis in a mother of affected offsprings. Neuropediatrics. 2018 ; **49** : 154-7.
- 5) Coughlin CR 2nd, Swanson MA, Spector E, Meeks NJL, Kronquist KE, Aslamy M, et al. The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: a common epileptic encephalopathy. J Inherit Metab Dis. 2019 ; **42** : 353-61.
- 6) Ebinger M, Schultze C, Konig S. Demographics and diagnosis of pyridoxine-dependent seizures. J Pediatr. 1999 ; **134** : 795-6.
- 7) Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. Arch Dis Child. 1999 ; **81** : 431-3.
- 8) Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022 ; **63** : 1443-1474
- 9) https://www.shouman.jp/disease/details_next_2021/11_24_076/

