

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 小林 悠
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 993 号
学位授与の日付 令和3年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic CDKL5 variants.
(CDKL5 遺伝子病的バリエントを持つ日本人患者の臨床的特徴とてんかん治療について)

論文審査委員 主査 教授 柿田 明美
副査 教授 小野寺 理
副査 准教授 大石 誠

博士論文の要旨

【背景と目的】

cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5)は、West 症候群をはじめとする発達性てんかん性脳症あるいは早期発症てんかん型 Rett 症候群の原因遺伝子として知られ、CDKL5 deficiency disorder (CDD) と総称される。CDD の臨床的スペクトラムは軽症例から重症例まで幅が広く、これまで 100 例を超える規模の報告がなされているが、本邦では 12 例および 5 例の小規模スタディのみにとどまっている。申請者は CDKL5 遺伝子病的バリエントを有する発達性てんかん性脳症の日本人 29 例の臨床的特徴を明らかにするとともに各種治療の有効性について検討を行った。

【方法】

2005 年から 2016 年の間に発達性てんかん性脳症と診断された日本人患者約 1,100 名を対象に網羅的遺伝子解析を行った。そのうち 29 例 (男:女=8:21) に CDKL5 遺伝子の病的バリエントが同定された。バリエントの種類は体細胞モザイクバリエント 1 例を含むミスセンスバリエントが 10 例、エクソン欠失 2 例を含むヌルバリエントが 19 例であった。この 29 例についててんかんの発症年齢、てんかん発作型、脳波および頭部 MRI 所見、治療効果、発達予後などについて調査した。

【結果】

最終診察時の年齢中央値は 6.0 歳 (1~37 歳) で、全例が重度の発達遅滞を認め、歩行獲得は 2 例のみで、全例有意語はみられなかった。運動発達では、女兒に比べ男児のほうがより重度の遅れがみられた ($p=0.032$)。不随意運動は 15 例でみられ、手の常同運動が 8 例、ヒョレアが 7 例、ジストニアが 3 例であった。胃瘻や経管栄養は 11 例、気管切開は 3 例で施行されていた。

てんかん発症月齢中央値は 2 か月 (4 生日~26 か月) で、約 3 分の 2 ($n=20$) が生後 3 か月以内にてんかんを発症していた。てんかん症候群では、West 症候群が 13 例と最も多く、次いで分類不能早期発症乳児てんかん性脳症が 12 例、大田原症候群が 2 例、遅発性乳児てんかん性脳症及び症候性局在関連性てんかんが

それぞれ1例であった。てんかん発症時の発作型は焦点発作が13例、強直発作が7例、スパズムが5例、強直間代発作が4例、ミオクローニー発作が2例で、経過中にスパズムを呈した例は27例あった。初診時の脳波は7例が正常、多焦点性棘波が6例、後頭部優位の棘波が5例にみられた。経過中、ヒプスアリスミアは19例に認められた。てんかん発症後の退行は7例にみられ、全例女児であった。最終診察時のてんかん発作型は焦点発作が13例、強直発作が14例、スパズムが12例で、3分の2が複数の発作型を持っていた。発作抑制を得られたのは女児2例のみで、1例は幼児期発症、1例はスパズムを来さなかった例であった。

抗てんかん薬ではバルプロ酸（VPA）が最も多く使用され、次いでゾニサミド、カルバマゼピン（CBZ）、クロバザム、ラモトリギン（LTG）、レベチラセタム（LEV）が多かった。単剤で発作抑制された抗てんかん剤はなかった。50%以上発作頻度減少を達成した抗てんかん薬は、VPAで2例、ビガバトリン（VGB）で1例、LTGで1例であった。50%以上発作頻度悪化がみられた抗てんかん薬はLTG、臭化カリウム、LEVであった。ACTH療法は最も有効な治療薬であったが、効果は一時的であった。ケトン食療法や脳梁離断術、迷走神経刺激術は無効例がほとんどであったが、ケトン食療法は1例で有効であった。

頭部MRIで重度の大脳萎縮がみられた例は臨床的にも重症な例が多く、女児に比べ男児において萎縮の程度が強かった（ $p=0.017$ ）。

【考察】

これまで多くのCDKL5遺伝子病的バリエーションが報告されているが、遺伝子型と表現型の関係は明らかでない。CDDはX連鎖性であり、通常男児は女児よりも重症であることが多い。これまでの報告では女児例が多く、男児の割合は約10%とされていたが、今回の調査では男児は28%と高い割合を占めた。この相違は調査対象集団の違いによると考えられ、これまでの女児のWest症候群あるいは非定型Rett症候群を対象にした調査と異なり、発達性てんかん性脳症におけるCDDの真の男女比を反映しているかもしれない。また、これまでの報告と同様、男児は女児より重度の遅れを示し、てんかんもより重症であった。

CDDのてんかん治療に確立したものはなく、今回の調査でも有効な治療法を見出すことはできなかったが、VPAやVGB、LTGが少数の患者で有効であった。ACTH療法は最も有効であったが、これまでの報告と同様、効果は一時的であった。また、本調査で示されたようにCDDではLTG、LEVなどの抗てんかん薬により発作の悪化をきたす報告もなされており、CDDにおいては無効薬剤による過剰な治療は患者へ不利益となるため避けるべきと考えられる。

【結論】

今回の調査された日本人患者におけるCDKL5遺伝子病的バリエーションによる発達性てんかん性脳症は、男児の割合が多く発達後はこれまでの報告より不良であった。てんかんは難治性であり、適切な多剤併用や特殊療法の組み合わせといった特異的な治療法の確立にはさらなる調査が必要である。

審査結果の要旨

cyclin-dependent kinase-like 5（CDKL5）遺伝子の病的バリエーションによる発達性てんかん性脳症はCDKL5 deficiency disorder（CDD）と総称される。今回我々は、発達性てんかん性脳症患者1,100名を対象とした網羅的遺伝子解析を施行し、日本人CDD患者29例（男：女=8：21）を見出した。その臨床的特徴およびてんかん治療の有効性について検討した。

全例に重度発達遅滞を認め、女児に比べ男児のほうがより重度の遅れがみられた。不随意運動は15例でみられた。抗てんかん薬単剤で発作抑制は得られず、50%以上発作頻度減少が得られたのは、バルプロ酸2例、ビガバトリン1例、ラモトリギン1例であった。ラモトリギン、臭化カリウム、レベチラセタムで50%以上発作頻度悪化がみられた。ACTH療法は最も有効であったが効果は一時的であった。ケトン食療法

や脳梁離断術、迷走神経刺激術は無効例がほとんどであったが、ケトン食療法は1例で有効であった。重度大脳萎縮がみられた例は臨床的にも重症で、女兒に比べ男児において萎縮の程度が強かった。

これまでの報告より、男児の割合が多く発達予後は不良であった。てんかんは難治性であり、CDDに対する適切な多剤併用や特異的な治療法の確立には更なる調査が必要である。

以上より、本研究はCDDの遺伝学的多様性と臨床的表現型を明らかにし、発作抑制効果が期待される薬剤等の有効性を示した点に、学位論文としての価値を認める。