

CQ 17-1

てんかん患者の子供がてんかんを発症する可能性はあるか

推奨

てんかん患者の子供にてんかんが発症する頻度は4~6%と、一般の2~3倍である。ただし、てんかんの成因によってその頻度は異なる（**グレードB**）。

解説・エビデンス

てんかんは単純なメンデル遺伝形式をとるのではなく、多くの因子が重なって発症する多要因遺伝形式をとるとされている。てんかん患者の子供が25歳までに非誘発性発作（てんかん）を合併する頻度は、一般人口の1~2%と比較して6%と約3倍高い。また母親がてんかんの場合は8.7%、父親のそれは2.4%と3倍の開きがある（エビデンスレベルⅡ）¹⁾。またてんかんの発端者の子供がてんかんになる確率は、一般の人の約3倍とされている。しかし親のてんかんの成因、全般発作か部分発作との相関は認められないという報告もある（エビデンスレベルⅡ）²⁾。日本の研究では、263例のてんかん患者の子供のてんかん発症率は4.2%であった。特発性で11.0%、症候性で3.2%であった。また全般発作で9.2%、部分発作で1.8~5.9%と前者で高かった（エビデンスレベルⅡ）³⁾。それに対して米国の研究では親が部分てんかんと全般てんかんで子供のとてんかん発症の頻度は変わらなかったが、両親の一人が欠神発作の場合には9%と有意に高かった（エビデンスレベルⅡ）⁴⁾。

文献

- 1) Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, et al. Higher risk of seizures in offspring of mothers than of fathers with epilepsy. *Am J Hum Genet.* 1988; 43(3): 257-264. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE, et al. The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology.* 1982; 32(2): 174-179. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Tsuboi T, Endo S. Incidence of seizures and EEG abnormalities among offspring of epileptic patients. *Hum Genet.* 1977; 36(2): 173-189. (エビデンスレベルⅡ)
- 4) Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, et al. Seizure risk in offspring of parents with generalized versus partial epilepsy. *Epilepsia.* 1989; 30(2): 157-161. (エビデンスレベルⅡ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 28 日)

epilepsy/ge [mesh] AND epilepsy/ep [mesh] AND (Genetic Diseases, Inborn [mesh] OR Genetic Predisposition to Disease) = 86 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

CQ 17-2

てんかんの遺伝子研究の現状はどうか

推奨

現時点では遺伝子診断が可能なたんかん症候群は非常に限られており、すべて研究室レベルである。また遺伝子検査が可能なたんかん症候群には表 1, 2 のようなものしかなく、表 1 の進行性ミオクローヌスてんかんと表 2 の乳児重症ミオクローネてんかんを除いて同定率は数%以下であり実用レベルではない (グレード B)。

解説・エビデンス

現時点では、てんかんの遺伝子診断が可能な疾患は非常に限られている。症候性てんかんである進行性ミオクローヌスてんかんの一部、Rett 症候群や Angelman 症候群の一部、West 症候群の原因となる *CDKL5* 変異などの特殊先天奇形症候群であろう (エビデンスレベル III)^{1,2)}。これらの病気の診断が確定すること自体は、患者そのものの治療に結び付くものではない。ただし、病気の原因となる遺伝子構造が見つかった場合には、その病気の合併症や予後についての知識が得られる、次子の妊娠に関して正確な遺伝相談が受けられる利点がある。メンデルの遺伝を呈する進行性ミオクローヌスてんかんの中で酵素診断や皮膚生検での診断が困難な歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、Lafora 病、Unverricht-Lundborg 病については遺伝子診断を行う意義がある。また、てんかんの中でも乳児重症ミオクローネてんかんでは幼児期以降に臨床診断は可能ではあるが *SCN1A* の変異率が約 80% と高いこと、その予後や治療法の選択を考えると早期に遺伝子診断は施行する意義がある (エビデンスレベル III)³⁾。

表 1 進行性ミオクローヌスてんかんと病因遺伝子

疾患名 (McKusick カタログ番号)	遺伝子座位	責任遺伝子
Gaucher 病 (MIM 230800)	1q21	acid β -glucosidase (GBA)
シアリドーシス (MIM 256550)	6p21.3	neuraminidase
シアル酸蓄積症：サラ病 (MIM 604369)	6q14-q15	<i>SLC17A5</i> , encoding a protein, sialin
ガラクトシアリドーシス (MIM 256540)	20q13.1	protective protein for β -galactosidase (cathepsin A)
Tay-Sachs 病 (MIM 272800)	15q23-q24	hexosaminidase A
セロイド・リポフスチノーシス (MIM 256730)	1p32	<i>CLN3</i> , 5 他
ノーザンてんかん (MIM 600143)	8pter-p22	<i>CLN8</i>
Unverricht-Lundborg 病 (MIM 254800)	21q22.3	cystatin B
Lafora 病 (MIM 254780)	6q24	<i>EPM2A</i>
myoclonus epilepsy associated with ragged red fibers (MERRF) (MIM 545000)	mtDNA	<i>MTTK</i> , <i>MTTL1</i> (mt 転移 RNA)
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) (MIM 125370)	12p13.31	<i>DRPLA</i> (CAG の反復=トリプレットリピート病)

[廣瀬伸一. てんかんの遺伝子異常. 日医雑誌. 2007; 136(6): 1062-1066 より引用]

表 2 遺伝子異常が発見されたヒトてんかん*1 (進行性ミオクローヌステんかんを除く)

疾患名 (McKusick カタログ番号)	遺伝子座位	遺伝子 (産物)
常染色体優性夜間前頭葉てんかん 1 (MIM 600513)	20q13.2-q13.3	<i>CHRNA4</i> (ACh 受容体)
常染色体優性夜間前頭葉てんかん 3 (MIM 605375)	1p21	<i>CHRNA2</i> (ACh 受容体)
常染色体優性夜間前頭葉てんかん 4 (MIM 610353)	8p21	<i>CHRNA2</i> (ACh 受容体)
良性家族性新生児けいれん 1 (MIM 125370)	20q13.3	<i>KCNQ2</i> (K ⁺ チャネル)
良性家族性新生児けいれん 2 (MIM 121201)	8q24	<i>KCNQ3</i> (K ⁺ チャネル)
周期性四肢麻痺 1 型 (MIM 160120) に伴う部分発作全般てんかんと発作性ジスキネジア	12p13	<i>KCNA1</i> (K ⁺ チャネル)
聴覚症状を伴う常染色体優性部分てんかん (MIM 600512)	10q22	<i>KCNMA1</i> (K ⁺ チャネル)
聴覚症状を伴う常染色体優性部分てんかん (MIM 600512)	10q24	<i>LG11</i> (K ⁺ チャネル)
全般てんかん熱性けいれんプラス 1 (MIM 604233)	19q13.1	<i>SCN1B</i> (Na ⁺ チャネル)
全般てんかん熱性けいれんプラス 2 (MIM 604233)	2q24	<i>SCN1A</i> (Na ⁺ チャネル)
乳児重症ミオクローヌステんかん (MIM 607208)	2q24	<i>SCN1A</i> (Na ⁺ チャネル)
熱性けいれんおよびてんかん	2q23-q24.3	<i>SCN2A</i> (Na ⁺ チャネル)
乳児重症ミオクローヌステんかん (MIM 607208)	2q23-q24.3	<i>SCN2A</i> (Na ⁺ チャネル)
良性家族性新生児乳児けいれん (MIM 607745)	2q23-q24.3	<i>SCN2A</i> (Na ⁺ チャネル)
常染色体優性若年ミオクローヌステんかん (MIM 606904)	5q34-q35	<i>GABRA1</i> (GABA _A 受容体)
全般てんかん熱性けいれんプラス 3 (MIM 604233)	5q34	<i>GABRG2</i> (GABA _A 受容体)
熱性けいれんプラスと欠神発作	5q34	<i>GABRG2</i> (GABA _A 受容体)
乳児重症ミオクローヌステんかん (MIM 607208)	5q34	<i>GABRG2</i> (GABA _A 受容体)
周期性四肢麻痺 2 型 (MIM 108500) に伴う全般てんかん	19p131	<i>CACNA1A</i> (Ca ²⁺ チャネル)
若年ミオクローヌステんかん (MIM 254770)	2q22-23	<i>CACNB4</i> (Ca ²⁺ チャネル)
小児欠神てんかん	16p13.3	<i>CACNA1H</i> (Ca ²⁺ チャネル)
特発性全般てんかん (MIM 600669)	2q22-23	<i>CACNB4</i> (Ca ²⁺ チャネル)
特発性全般てんかん (MIM 600669)	3q26-qter	<i>CLCN2</i> (Cl ⁻ チャネル)
熱性けいれん (MIM 604352)	5q14	<i>MASS1</i> (EAR/EPTP リピート分泌蛋白?)
若年ミオクローヌステんかん (MIM 254770)	6p12-p11	<i>EFHC1</i> (EF ハンド蛋白)
家族性點頭てんかん (MIM 308350)	Xp22.13	<i>ARX</i> (ホメオボックス遺伝子)
家族性點頭てんかん (MIM 308350)	Xp22	<i>STK9</i> (セリントレオニンキナーゼ)

*1: 遺伝子異常は乳児重症ミオクローヌステんかんを除いてこれらのてんかん病型のごく一部に見いだされている。

[廣瀬伸一. てんかんの遺伝子異常. 日医雑誌. 2007; 136(6): 1062-1066 より引用]

文献

- 1) 倉橋宏和, 王 紀文, 廣瀬伸一. てんかん遺伝子研究の進歩と治療への展望. *Brain Med.* 2008; 20(1): 39-45. (エビデンスレベルⅣ)
- 2) 廣瀬伸一. てんかんの遺伝子異常. *日医雑誌.* 2007; 136(6): 1062-1066. (エビデンスレベルⅢ)
- 3) Hattori J, Ouchida M, Ono J, et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia.* 2008; 49(4): 626-633. (エビデンスレベルⅢ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 28 日)

epilepsy/ge [mesh] AND current [AL] = 157 件

医中誌 (検索 2008 年 11 月 28 日)

((てんかん/TH or てんかん/AL)) and ((遺伝子/TH or 遺伝子/AL)) and (PT=解説, 総説) = 266 件