

小児科診療 UP-to-DATE

2024年2月13日放送

ビタミン B6 依存性てんかんの最新知識

岡山大学 発達神経病態学
准教授 秋山 倫之

ビタミン B6 依存性てんかんとは

ビタミン B6 依存性てんかんとは、ビタミン B6 製剤により発作が抑制、または劇的に改善され、その効果維持のためにビタミン B6 製剤の継続内服が必要なたんかんです。このようなてんかんが存在することは古くから知られていましたが、その正体が分かってきたのは、2000 年頃以降になります。

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指定されました。主に乳児期から幼児期早期に発症し、多彩なたんかん発作がみられ、様々な程度の知的発達症、神経発達症を伴うとされています。

ビタミン B6 化合物は水溶性ビタミンであり、補酵素として体内での 100 種類以上の化学反応に関与しています。ピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミンと、これにリン酸がついた 3 つを合わせ、6 種類の化合物から成ります。ピリドキサルリン酸 PLP は、脳内の抑制性神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 GABA の合成に必須な補酵素です。市販

のビタミン B6 製剤として市販されているのは、この PLP とピリドキシンの 2 種類です。

ビタミン B6 依存性てんかんは、複数の疾患からなるグループであり、ピリドキシン依存性で

ビタミンB6(VB6)依存性てんかんとは

VB6製剤により
発作が抑制、または劇的に改善され
その効果維持のために
VB6製剤の継続内服が必要なたんかん

VB6化合物

- ✓ 水溶性ビタミン
- ✓ 補酵素として、100種類以上の化学反応に関与
- ✓ PLPは、脳内での γ -アミノ酪酸(GABA)合成に必須

動物性食品

ピリドキシン PN

ピリドキサル PL

ピリドキサミン PM

ピリドキシン
リン酸 PNP

ピリドキサル
リン酸 PLP

ピリドキサミン
リン酸 PMP

植物性食品

んかん (*ALDH7A1* 欠損症)、ピリドキシンリン酸酸化酵素 (*PNPO*) 欠損症、ピリドキサルリン酸結合タンパク (*PLPBP*) 欠損症が主な疾患になります。その他、高プロリン血症 II 型、低ホスファターゼ症、先天性 GPI 欠損症の一部でもビタミン B6 依存性てんかんをきたす場合があります。

ビタミン B6 依存性てんかんでは、脳内での PLP が欠乏することにより、抑制性伝達物質である GABA の産生が低下し、抑制系の破綻によるてんかん発作が起きます。PLP の欠乏が起こるメカニズムとしては、PLP の消費亢進、産生減少、末梢血から脳内への PLP 輸送の障害が挙げられます。*ALDH7A1* 欠損症と高プロリン血症 II 型では、貯留する異常代謝物が PLP に結合・不活化することにより、PLP が消費されます。*PNPO* 欠損症では、PLP を合成する酵素である *PNPO* が欠損することにより、PLP の産生が減少します。*PLPBP* 欠損症では、細胞内で PLP を安定化する蛋白の欠損により、PLP の消費が亢進します。低ホスファターゼ症と先天性 GPI 欠損症では、末梢血から脳内への PLP の輸送障害起り、脳内での PLP 欠乏が起きます。

ビタミン B6 依存性てんかんの臨床症状

ビタミン B6 依存性てんかんの臨床症状ですが、主に新生児期に発病し、てんかん発作の種類は焦点性強直発作、間代発作、焦点起始両側強直間代発作、ミオクロニー発作など多彩です。脳波所見も多彩で、suppression-burst から正常まで色々です。易刺激性や異常眼球運動もみられることがあります。

ビタミン B6 依存性てんかんで注意すべき点としては、画像検査で、脳の構造異常がみられる場合があります、脳梁低形成、脳室拡大、白質異常信号、萎縮、皮質異形成などがあります。このような構造異常があるからといって、代謝疾患の可能性を即否定してはなりません。また、通常の抗てんかん発作薬がある程度効くこと

があり、診断の遅れにつながります。また、ビタミン B6 製剤のみでは発作抑制に至らない場合があります、*ALDH7A1* 欠損症ではフォリン酸の併用で発作が治まる場合があります。また、通常の

VB6依存性てんかんをきたす疾患

ピリドキシン依存性てんかん (<i>ALDH7A1</i> 欠損症)	高プロリン血症II型 (<i>ALDH4A1</i> 欠損症)
ピリドキシンリン酸酸化酵素 (<i>PNPO</i>)欠損症	低ホスファターゼ症
ピリドキサルリン酸結合蛋白 (<i>PLPBP</i>)欠損症	先天性GPI欠損症

GPI: グリコシルホスファチジルイノシトール

VB6依存性てんかんをきたす疾患

疾患名	責任遺伝子	発症機序	治療
<i>ALDH7A1</i> 欠損症	<i>ALDH7A1</i>	PLPの消費亢進	PN, PLP
高プロリン血症II型	<i>ALDH4A1</i>	PLPの消費亢進	PN, PLP
<i>PNPO</i> 欠損症	<i>PNPO</i>	PLPの産生減少	PLP, PN
<i>PLPBP</i> 欠損症	<i>PLPBP</i>	PLPの消費亢進	PLP, PN
低ホスファターゼ症	<i>ALPL</i>	PLPの輸送障害	PN, PLP(内服)
先天性GPI欠損症	<i>PIGV, PIGO</i> 等	PLPの輸送障害	PN

脳内でのGABA欠乏 → 抑制系の破綻 → てんかん発作

GPI: グリコシルホスファチジルイノシトール
PLP: ピリドキサルリン酸
PN: ピリドキシン

VB6依存性てんかんの臨床症状

VB6依存性てんかんで注意すべき点

- ✓ 脳の構造異常が見られうる
 - 脳梁低形成、脳室拡大、白質異常信号、萎縮、皮質異形成など
- ✓ 通常の抗てんかん発作薬がある程度効く場合あり
- ✓ VB6製剤のみでは発作抑制に至らない場合あり
 - *ALDH7A1*欠損症では、フォリン酸(ホリナート, folic acid)
 - 通常の抗てんかん発作薬の併用

抗てんかん発作薬の併用が必要になる場合もあります。

てんかん以外にみられる症状として、高乳酸血症、低血糖、電解質異常、甲状腺機能低下、尿崩症などが合併したという報告があります。また、ミトコンドリア病や糖新生異常が当初疑われた事例の報告もあります。さらに、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 AADC (Aromatic L-amino acid decarboxylase) 欠損症が当初疑われた事例の報告があります。この事例ではてんかんが合併していなかったため、ビタミン B6 依存性てんかんという名称はもはや適切ではないかと思いますが、症状のバリエーションが予想以上に幅広いことがお分かりになるかと思いますが。

ビタミン B6 依存性てんかんをきたしうる疾患のうち、通常の生化学検査でみとめられる異常としては、高プロリン血症 II 型では、血漿中アミノ酸分析でプロリン上昇がみとめられます。低ホスファターゼ症では、血清中アルカリホスファターゼ ALP が低下します。先天性 GPI 欠損症の一部では、血清中 ALP の異常がみられる場合があります。他の疾患では、通常の検査で手がかりを得ることはできません。

症状のバリエーション

- ✓ 高乳酸血症、低血糖、電解質異常、甲状腺機能低下、尿崩症などの合併
- ✓ ミトコンドリア病や糖新生異常が当初疑われた事例の報告あり
- ✓ 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症が当初疑われた事例の報告あり
 - てんかんの合併なし！

通常の生化学検査でみとめられる異常

高プロリン血症II型 (ALDH4A1欠損症)	血漿中プロリン ↑
低ホスファターゼ症	血清中アルカリホスファターゼ(ALP) ↓
先天性GPI欠損症	血清中ALPの異常がみられる場合あり

他疾患では、通常の検査では手がかりなし

GPI: グリコシルホスファチジルイノシトール

スクリーニング

このような事情のため、ビタミン B6 依存性てんかんを効率よくスクリーニングできる体制はまだありません。そのため、最良のスクリーニング手段としては、ビタミン B6 依存性てんかんの可能性を考慮し、ビタミン B6 製剤による試験治療を行うことが考えられます。

スクリーニング手順として、まず治療前検体を保存したのちに、ビタミン B6 製剤による試験治療を行います。具体的には、原因未確定の早期発病てんかんや難治てんかんを対象とし、1 週間程度、ビタミン B6 製剤による試験治療を行います。注意点としては、ビタミン B6 製剤の静脈内投与 1 回では鑑別が不十分なため、1 週間程度の試験治療が必要なこと、市販の 2 つの製剤のうちどちらかが有効な事例があること、ALDH7A1 欠損症ではフォリン酸の有効例があるため、場合によってはフォリン酸の併用を行うことです。何らかの効果がみられた場合には、生化学的な診断バイオマーカーの測定や遺伝

VB6依存性てんかんのスクリーニング手順(私案)

VB6製剤による試験治療 <ul style="list-style-type: none"> 原因未確定の早期発病てんかん・難治てんかんを対象 内服を1週間 	注意すべき点 <ul style="list-style-type: none"> 静脈内投与1回では鑑別不十分 PN、PLPのいずれかが有効な事例あり ALDH7A1欠損症ではフォリン酸の有効例あり
診断バイオマーカーの測定 <ul style="list-style-type: none"> 個別の代謝物分析 メタボローム解析(JCMI) 	<ul style="list-style-type: none"> 不安定なバイオマーカーあり (α-アミノアジピン酸セミアルデヒド) PLPBP欠損症はバイオマーカー未発見
遺伝子解析	

JCMI, 日本疾患メタボローム解析研究所

子解析を検討します。室温や冷蔵では不安定なバイオマーカーがあるので、測定施設に問い合わせ、適切な検体の保存を行う必要があります。

先ほども述べましたが、ビタミン B6 製剤の静脈内投与 1 回のみでは、ビタミン B6 依存性てんかんを確定することも除外することもできないことが分かっています。つまり、本物でなくても発作と脳波の改善がみられる事例があったり、本物であるにも関わらず直ちに反応しない事例もあったりするためです。

生化学的な診断バイオマーカーですが、*ALDH7A1* 欠損症、*PNPO* 欠損症、高プロリン血症 II 型では見つかっています。*ALDH7A1* 欠損症では、 α -アミノアジピン酸セミアルデヒド、ピペコリン酸、6-オキソピペコリン酸、*PNPO* 欠損症では、ピリドキサミン、高プロリン欠損症 II 型では、プロリン、1-ピロリン-5-カルボン酸が診断マーカーです。これらの物質は、私の研究室や日本疾患メタボローム解析研究所で測定できます。*PLPBP* 欠損症についてはバイオマーカーが見つかっておらず、遺伝子解析のみが確定診断の手段になります。

診断バイオマーカー	
<p>ピリドキシン依存性てんかん (ALDH7A1欠損症)</p> <p>α-アミノアジピン酸セミアルデヒド ピペコリン酸 6-オキソピペコリン酸(JCMI)</p>	<p>ピリドキシンリン酸酸化酵素(PNPO)欠損症</p> <p>ピリドキサミン(PM) PM/4-ピリドキシン酸比 注:PMは検査会社の総PMで近似</p>
<p>高プロリン血症II型 (ALDH4A1欠損症)</p> <p>プロリン 1-ピロリン-5-カルボン酸(JCMI)</p>	<p>ピリドキサルリン酸結合蛋白(PLPBP)欠損症</p> <p>バイオマーカー未判明 JCMI, 日本疾患メタボローム解析研究所</p>

低ホスファターゼ症では、血清中 ALP、尿中ホスホエタノールアミン、血清中 PLP がマーカーであり、先天性 GPI 欠損症では、血清中 ALP の他、癌胎児性抗原 CEA や顆粒球フローサイトメトリが診断の手がかりになる場合があります。

診断バイオマーカー	
<p>低ホスファターゼ症</p> <p>アルカリホスファターゼ(ALP) ホスホエタノールアミン ピリドキサルリン酸(PLP) PLP/ピリドキサル比</p>	<p>先天性GPI欠損症</p> <p>ALP 癌胎児性抗原(CEA) 顆粒球フローサイトメトリ (大阪大学微生物病研究所)</p>

GPI: グリコシルホスファチジルイノシトール

まとめ

まとめです。ビタミン B6 依存性てんかんは臨床症状や検査所見が多彩であり、積極的に鑑別を試みなければ確定診断は困難です。原因未確定の早期発病てんかんや難治てんかんに対するビタミン B6 製剤による試験治療が発見の鍵となります。ビタミン B6 製剤の有効例では、診断バイオマーカーの測定や遺伝子解析を行い、治療中断による発作再発を防ぐために、結果が戻るまではビタミン B6 製剤の使用を継続することが重要です。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>