

Epileptic spasms を呈した *MECP2* 領域微細重複症候群の1例¹東京女子医科大学医学部小児科学²東京女子医科大学統合医科学研究所

エトウ 衛藤	カオル 薫 ¹	サカウチ 坂内	マサコ 優子 ¹	シマダ 島田	シノ 姿野 ^{1,2}	オオタニ 大谷	ゆい ¹	シオダ 塩田	ムツキ 睦記 ¹
イシガキ 石垣	ケイコ 景子 ¹	シモジマ 下島	ケイコ 圭子 ²	ヤマモト 山本	トシユキ 俊至 ^{1,2}	オグニ 小國	ヒロカズ 弘量 ¹	オオサワ 大澤	マキコ 眞木子 ¹

(受理 平成24年11月29日)

A Case Report of *MECP2* Duplication Syndrome with Epileptic SpasmsKaoru ETO¹, Masako SAKAUCHI¹, Shino SHIMADA^{1,2}, Yui OHTANI¹, Mutsuki SHIODA¹, Keiko ISHIGAKI¹,
Keiko SHIMOJIMA², Toshiyuki YAMAMOTO^{1,2}, Hirokazu OGUNI¹ and Makiko OSAWA¹¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Institute for Integrated Medical Sciences, Tokyo Women's Medical University

Duplications in Xq28 involving the methyl CpG binding protein 2 gene (*MECP2*) are known to cause X-linked mental disability in males, characterized by hypotonia in infancy, autism, epilepsy, frequent infections and a dysmorphic appearance. Approximately fifty percent of patients present with epilepsy in childhood or adolescence, and the seizures are often resistant to combinations of antiepileptic drugs. Atypical absences, myoclonic and myoclonic-astatic epilepsy are reported, although the epileptiform pattern among patients has not been studied in sufficient detail.

Our case showed epilepsy featuring loss of head and trunk tone from 13 years of age, and video-EEG revealed the seizures to be epileptic spasms. Intraictal EEG showed diffuse poly spike and wave complexes followed by diffuse beta-waves.

From recently reported data, the incidence of epilepsy in *MECP2* duplication may be higher than previously reported. The locus of Xq28 duplication in our patient included the neurodevelopmental genes, *SLC6A8*, *L1CAM* and *FLNA*. Further studies are needed to evaluate the correlation between the locus of duplication and the neurological phenotype including EEG findings.

Key Words: *MECP2* duplication syndrome, X-linked mental retardation, epileptic spasm, cystic lesion, brain MRI

緒 言

Methyl CpG binding protein 2 gene (*MECP2*; OMIM: 300005) 領域の微細重複症候群は男性の X 連鎖精神遅滞の原因のひとつであり、乳児期の筋緊張低下、重度精神遅滞、自閉症、てんかん、特異顔貌、頻回の気道感染を特徴とする。その神経学的な臨床像に関して、文献上は約 50% にてんかんを合併し、乳児期後期から青年期に非定型欠神発作やミオクロニーまたはミオクロニー・失立発作が報告されており、一般に抗てんかん薬による治療に抵抗性である。本疾患の脳波所見に関しては、まだ十分に検

討されていない。今回、epileptic spasms を呈した男子例を経験したので報告する。

症 例

患者：14 歳，男子

主訴：痙攣群発

家族歴：両親の血族婚なし，同胞なし，神経疾患なし

周産期歴：在胎 39 週に経膈分娩で出生。仮死なし。出生体重 2,630g.

既往歴：乳児期に哺乳不良，体重増加不良はなかったが，筋緊張低下を認めた。1 歳 6 ヶ月時に精神

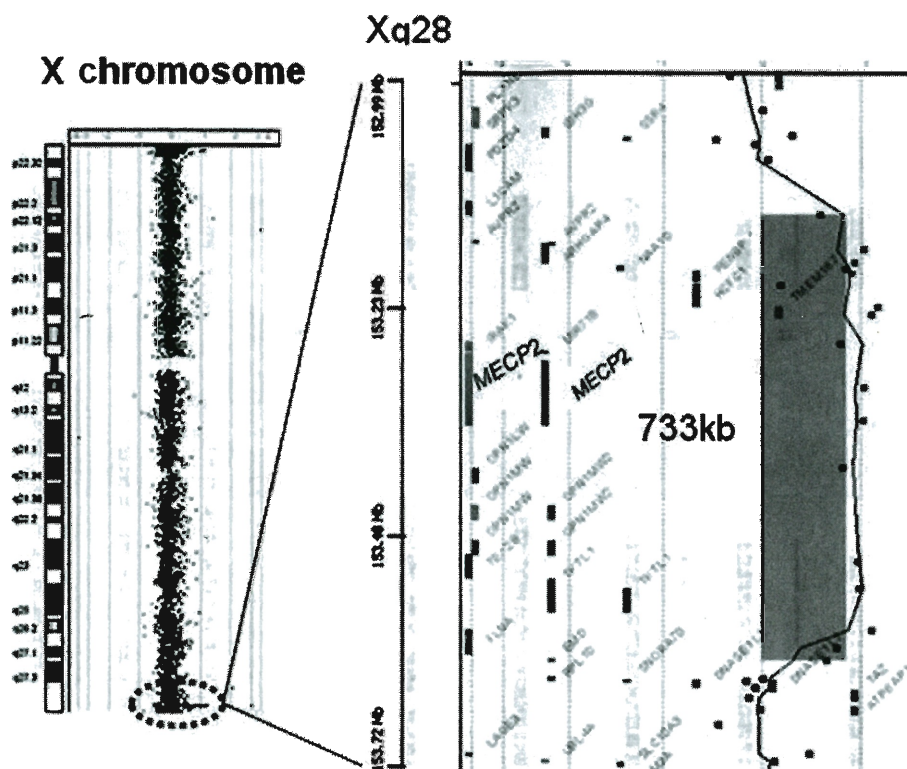


Fig. 1 Array CGH profile of chromosome X showing 733 kb duplication of Xq28

運動発達遅滞の原因検索のため、他院で頭部 MRI、脳波を施行するも正常であった。以後、原因不明の精神運動発達遅滞として主に療育センターで経過観察され、医療機関での治療や精査などは施行されていなかった。幼児期に頻回の肺炎の罹患があるが、熱性けいれんの既往はない。

発達歴：寝返り 5 ヶ月、坐位 7～8 ヶ月、つかまり立ち 1 歳、独歩 1 歳 9 ヶ月、数語の単語 8 歳、重度精神遅滞あり。こだわりや同じ言葉の繰り返しがあり、コミュニケーションは快・不快をジェスチャーで示すことが主であり、自閉傾向を認める。療育センターにて理学療法、言語療法を月 1 回施行されている。

現病歴：13 歳 0 ヶ月に頸部を前屈する発作に引き続き、強直間代けいれんを認めたため、他院に精査のため入院し、頭部 MRI、脳波検査などを施行し、明らかな異常はなかったが、バルプロ酸ナトリウム (valproate : VPA) を開始された。その後も週に数回の頻度で頸部を前屈させる発作が生じたが、発作の頻度や形態に変化なく、一致する脳波異常も認めなかったことから、てんかん性のものではないと判断し 2 ヶ月後に中止し、受診も必要ないと診断された。その後も、週に 2～3 回の頻度で同様の発作を認め、13 歳 3 ヶ月時に東京女子医科大学附属遺伝子医療センターを初診し、精神遅滞、特異な顔貌より奇形

症候群を疑い、アレイ CGH (array comparative genomic hybridization) にて *MECP2* 重複症候群との診断に至った。頸部を前屈する発作に対し VPA を再開するも効果に乏しく、頸部前屈発作が強くなると立位が保持できなく転倒する失立発作も出現し、転倒による口腔内外傷などの危険を伴うため、エトスクシミド (ethosuximide : ESM) を併用した。ESM 内服開始後、失立発作は減少したが、断続性の頸部前屈発作はほぼ毎日とむしろ増悪した。14 歳 2 ヶ月時、初発時と同様の強直間代けいれんを 1 年振りに認め、3 回の群発ありてんかん発作コントロールのため小児科に紹介され、精査のため入院した。

入院時現症：意識清明、身長 149.7cm (−1.9SD)、体重 33.6kg (−1.9SD)、頭囲 55.5cm (+0.6SD)

顔貌は、長い顔、大きい耳、弓状の眉、顔面中部後退、鼻根部平坦を認め、常時開口し流涎が多い。

皮膚所見に、色素斑・白斑なし。胸腹部所見に異常は認めない。神経学的所見は、脳神経系は対光反射迅速、眼球運動制限なし、鼻唇溝左右差はなく、腱反射は上下肢とも亢進・減弱なし。病的反射は Babinski 徴候陰性。筋緊張低下 (scarf sign 陽性) を認めるが、筋力低下はない。足関節の軽度拘縮あり、歩行は wide base で体幹の失調を認める。

入院時検査所見：血液検査では、血算は正常、生

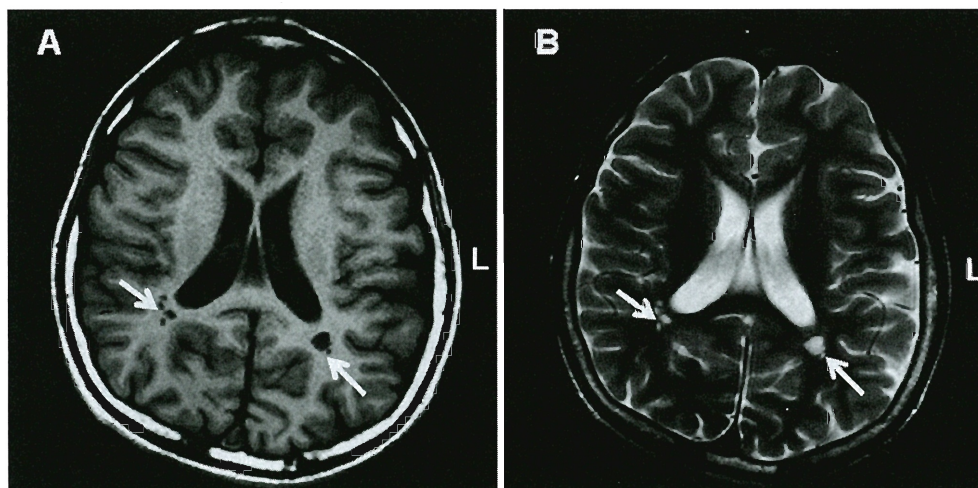


Fig. 2 Axial T1 (A) and T2 (B) weighted images of brain MRI showing bilateral small cystic lesions in posterior deep periventricular white matter (white arrows).

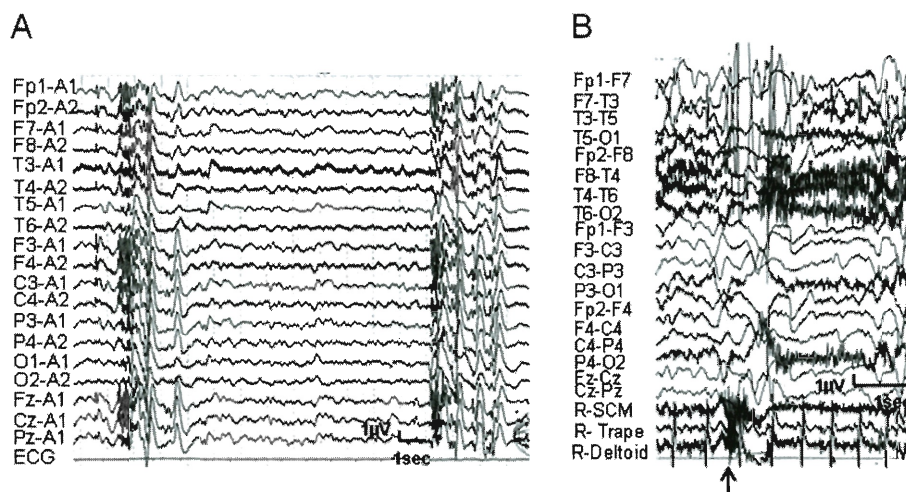


Fig. 3 (A) Intraictal EEG shows diffuse poly spike and wave complex followed by diffuse beta-waves. (B) Arrow shows epileptic spasms in the patient.

化学は、肝・腎機能、電解質、血糖とも正常であり、CK 174U/L、乳酸 18.5mg/ml、ビリルビン酸 0.82mg/dlであった。アレイ CGH (Fig. 1) にて、Xq28 の領域に MECP2 遺伝子を含む 733kb の重複を認めた。頭部画像検査では、頭部 CT にて、石灰化はなく、左側脳室後角の軽度拡大があり、頭部 MRI (Fig. 2) は、脳梁体部後方の左右両側の白質に境界明瞭な脳脊髄液と等信号な嚢胞性病変を認めた。その他、前頭葉優位に大脳の低形成および小脳の低形成を認めた。脳波検査では、発作間欠期脳波 (Fig. 3) にて、覚醒時の基礎波は 4~6Hz と徐波であり、時に両側性の前頭部優位の鋭徐波複合を認めた。睡眠時の背景波は徐波であり、生理学的睡眠発射はなく、全般性の多棘波に引き続き数秒の棘徐波複合を認めるなど活発なてんかん性突発波を認めた。また、発作時ビデオ・ポリグラフ同時記録 (Fig. 3) にて、ベッド上での坐位の姿勢で矢印 (↑) に一致して、一瞬の頸部の前屈とともに体幹が前方に倒れる発作を認めた。筋電図によるアーチファクトが混入しているが、発作性の陽性徐波発射を認め、epileptic spasms と診断した。

臨床経過 (Fig. 4)：けいれん群発に関しては、ジアゼパム (diazepam : DZP) 0.3mg/kg を静注後頓挫した。入院後は、強直間代けいれんの再発は認めなかった。本症例における頸部を前屈する発作は発作時ビデオ・ポリグラフ同時記録脳波にて epileptic spasms と診断した。抗てんかん薬に関しては、epileptic spasms に対してクロバサム (clobazam : CLB)、ラモトリギン (lamotrigine : LTG) を追加し、代わりに、ESM は漸減中止の方針とした。外来

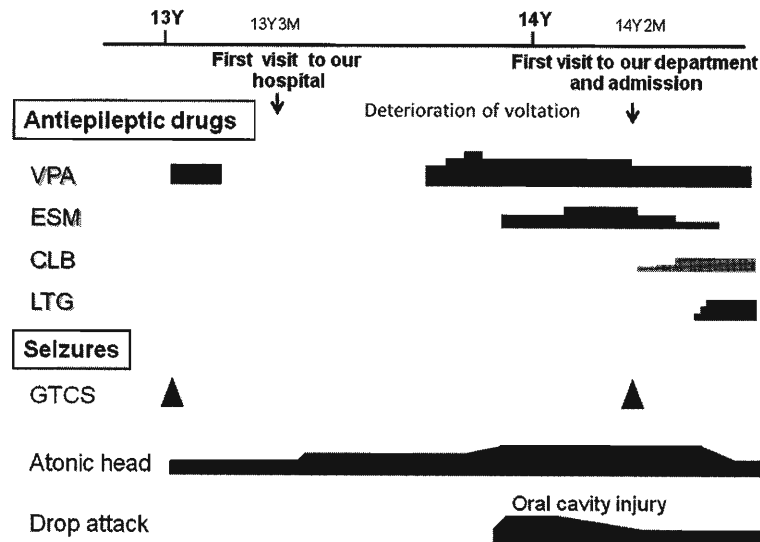


Fig. 4 Clinical course of patient

VPA: valproic acid, ESM: ethosuximide, CLB: clobazam, LTG: lamotrigine
GTCS: generalized tonic clonic seizure

Table Onset of epilepsy in patients with *MECP2* duplication from reported data.

	Number of patients	Epilepsy (+)					Epilepsy (-)
		Total (n)	Available data	Age of onset			
				≤3Y	4-12Y	≥13Y	
Vignoli et al ⁽⁶⁾ 2012	106	58/106 55%	48/106	5/48 10%	33/48 69%	10/48 21%	48/106 45%

Seizure onset of our case was at age thirteen.

にて抗てんかん薬の調整中であるが、発作は難治に経過している。

考 察

MECP2 遺伝子の点変異や広範囲の欠失は、典型的な Rett 症候群の女性の 95% 以上に検出され、同疾患の原因遺伝子として、1999 年に同定された¹⁾。Rett 症候群は、X 染色体優性遺伝の進行性の退行性神経疾患であり、女性に発症する。*MECP2* の点変異例は、完全欠失例と同様の表現型を示し、男性では、重症な早期発症の脳症から中等度の精神遅滞まで広範な神経症状を呈することが知られている^{2,3)}。

近年、アレイ CGH により、PCR (polymerase chain reaction) や Southern blot では診断し得なかった微細な欠失や重複の検出が可能となった。*MECP2* 遺伝子の重複は男性に発症し、乳児期の筋緊張低下、自閉傾向を伴う精神遅滞、進行性の痙攣、頻回の気道感染、特異顔貌を特徴とする。てんかんの合併は約 50% と報告^{4,5)}されている。過去の報告例のまとめでは、本症において、3 歳未満でてんかん発症は 10% と稀であり、約 70% は 4~12 歳までに認め、Vigo-

noli ら⁶⁾の経験した 6 症例の発症年齢は 9~13 歳と学童期後半であった。一方、13 歳以上のてんかんを有さない症例は 7% であった⁶⁾。過去の報告では、てんかんの発症以前の例や、乳児期の感染による死亡例も含まれており、本疾患における実際のてんかんの合併頻度はさらに多いと考えられた^{4,6)~17)} (Table)。発作型に関しては、全般性強直間代けいれんに加え、脱力、非定型欠伸発作やミオクロニー発作などの全般発作の報告があり、抗てんかん薬での発作コントロールが不良で難治であることが多い^{4)~6)}。本疾患の脳波所見に関しては、近年、発作間欠期の脳波にて覚醒時は前頭側頭葉優位に非同期性の全般性の棘徐波を特徴とする背景波の異常があり、また、睡眠時では異常な高振幅な紡錘波を認める症例が報告された^{5,6)}。本症例のけいれん群発後の脳波においても、発作間欠期には睡眠時に全般性の多棘波に引き続き数秒の棘徐波複合を認めるなど活発なてんかん性突発波を認めたほか、背景波の徐波化より中等度の大脳皮質機能障害が示唆された。起床後や動作開始後に認める頸部を前屈する発作に関しては発作

時脳波ビデオ同時記録にて epileptic spasms によるものと診断した。

本症例では、てんかん発症からおよそ1年が経過したが、抗てんかん薬による発作のコントロールは不良であり、今後の発作頻度、発作型によっては脳梁離断術やケトン食療法、迷走神経刺激療法 (vagal nerve stimulation: VNS) などの特殊治療も考慮する必要がある。

本疾患の頭部画像所見に関しては、頭部 MRI 上脳梁体部後方の深部白質の嚢胞性病変が報告¹⁸⁾されており、本症例にも両側性に認めるが、その病的意義に関しては不明である。しかし、本症例における重複領域には神経系の発達に関与する遺伝子である *SLC6A8*, *L1CAM*, *FLNA* などが含まれるが、重複領域と神経学的な臨床症状との関連は不明な点も多く、今後の検討が必要と考えた。

結 論

男性の自閉傾向を伴う重度精神遅滞の原因として、*MECP2* 遺伝子の微細重複は重要である。本疾患におけるてんかんの合併は約50%と報告されているが、その発症年齢が幼児期後半以降であり、過去の報告では乳幼児期に診断した症例も多く含まれるため、実際のてんかん合併頻度は過去の報告よりさらに多いと示唆された。発作型の診断には発作時ビデオ・ポリグラフ同時記録が有用であり、本症例の頸部を前屈する発作は epileptic spasms と診断した。

本論文の要旨は、第54回小児神経学会総会 (2012年5月17日 札幌) で発表した。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Amir RE, Van den Veyver IB, Zoghbi HY et al: Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* **23**: 185-188, 1999
- 2) Schanen NC, Kurczynski TW, Percy AK et al: Neonatal encephalopathy in two boys in families with recurrent Rett syndrome. *J Child Neurol* **13**: 229-231, 1998
- 3) Meins M, Lehmann J, Epplen JT et al: Submicroscopic duplication in Xq28 causes increased expression of the *MECP2* gene in a boy with severe mental retardation and features of Rett syndrome. *J Med Genet* **42**: e12, 2005
- 4) Ramocki MB, Tavyev YJ, Peters SU: The *MECP2* Duplication Syndrome. *Am J Med Genet Part A* **152A**: 1079-1088, 2010
- 5) Echenne B, Roubertie A, de Brouwer A et al: Neurologic aspects of *MECP2* gene duplication in male patients. *Pediatr Neurol* **4**: 187-191, 2009
- 6) Vignoli A, Borgatti R, Canevini MP et al: Electroclinical pattern in *MECP2* duplication syndrome: Eight new reported cases and review of literature. *Epilepsia* **53** (7): 1146-1155, 2012
- 7) Lahn BT, Ma N, Page DC et al: Xq-Yq interchange resulting in supernormal X-linked gene expression in severely retarded males with 46, XYq-karyotype. *Nat Genet* **8**: 243-250, 1994
- 8) Pai GS, Hane B, Schwartz CE et al: A new X linked recessive syndrome of mental retardation and mild dysmorphism maps to Xq28. *J Med Genet* **34**: 529-534, 1997
- 9) Lubs H, Abidi F, Arena F et al: XLMR syndrome characterized by multiple respiratory infections, hypertelorism, severe CNS deterioration and early death localizes to distal Xq28. *Am J Med Genet* **85**: 243-248, 1999
- 10) Lugtenberg D, Kleefstra T, de Brouwer AP et al: Structural variation in Xq28: *MECP2* duplications in 1% of patients with unexplained XLMR and in 2% of male patients with severe encephalopathy. *Eur J Hum Genet* **17**: 444-453, 2009
- 11) Van Esch H, Bauters M, Froyen G et al: Duplication of the *MECP2* region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* **77**: 442-453, 2005
- 12) Friez MJ, Jones JR, Stevenson RE et al: Recurrent infections, hypotonia, and mental retardation caused by duplication of *MECP2* and adjacent region in Xq28. *Pediatrics* **118**: e1687-1695, 2006
- 13) Del Gaudio D, Fang P, Roa BB et al: Increased *MECP2* gene copy number as the result of genomic duplication in neurodevelopmentally delayed males. *Genet Med* **8**: 784-792, 2006
- 14) Smyk M, Obersztyn E, Bocian E et al: Different-sized duplications of Xq28, including *MECP2* in three males with mental retardation, absent or delayed speech, and recurrent infections. *Am J Med Genet* **147B**: 799-806, 2008
- 15) Prescott TE, Rodningen OK, Stray-Pedersen A et al: Two brothers with a microduplication including the *MECP2* gene: rapid head growth in infancy and resolution of susceptibility to infection. *Clin Dysmorphol* **18**: 78-82, 2009
- 16) Ramocki MB, Peters SU, Zoghbi HY et al: Autism and other neuropsychiatric symptoms are prevalent in individuals with *MECP2* duplication syndrome. *Ann Neurol* **66**: 711-782, 2009
- 17) Clayton-Smith J, Walters S, Donnai D et al: Xq28 duplication presenting with intestinal and bladder dysfunction and a distinctive facial appearance. *Eur J Hum Genet* **17**: 434-443, 2009
- 18) Reardon W, Donoghue V, Meller LB et al: Progressive cerebellar degenerative changes in the severe mental retardation syndrome caused by duplication of *MECP2* and adjacent loci on Xq28. *Eur J Pediatr* **169**: 941-949, 2010