

症例報告

思春期以降もてんかん発作と発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼが併存した
PRRT2 (proline-rich transmembrane protein 2) 遺伝子変異の 1 例

田邊 康人¹⁾²⁾ 平 拓実^{1)†} 下竹 昭寛³⁾ 井上 岳司¹⁾⁴⁾ 栗屋 智就⁵⁾⁶⁾
加藤 竹雄⁵⁾⁷⁾ 葛谷 聡¹⁾ 池田 昭夫^{3)*} 高橋 良輔¹⁾

要旨：症例は 21 歳右利き女性。てんかん家族歴はない。14 歳頃から全身けいれん発作を月 1 回の頻度で認めていた。クロナゼパム、レベチラセタムの加療では改善しなかった。病歴再聴取にて急な動きに誘発される不随意運動が明らかとなり、発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ (paroxysmal kinesigenic choreoathetosis; PKC) の責任遺伝子 (proline-rich transmembrane protein 2; *PRRT2*) に変異を認めた。カルバマゼピン少量投与にてけいれん発作および PKC は完全に消失した。本例では *PRRT2* 関連疾患として思春期以降も PKC とけいれん発作が併存したが PKC の症状が病的と自覚されていなかった。 *PRRT2* 関連疾患のけいれん発作はカルバマゼピンが著効することがあり詳細な病歴聴取が重要である。

(臨床神経 2019;59:144-148)

Key words：発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ, 全身強直性間代発作, proline-rich transmembrane protein 2 (*PRRT2*) 遺伝子, てんかん

はじめに

症 例

発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ (paroxysmal kinesigenic choreoathetosis; PKC) は、乳児期から思春期にかけて自発運動開始時に突然生じる短時間の意識消失を伴わない発作性不随意運動である^{1)–5)}。近年 proline-rich transmembrane protein 2 (*PRRT2*) が責任遺伝子の一つとして同定された⁶⁾⁷⁾。*PRRT2* 遺伝子変異は PKC の他に無熱性けいれんを発症する良性家族性乳児てんかん (benign familial infantile epilepsy; BFIE), BFIE 並びに PKC を併発する infantile convulsions with choreoathetosis (ICCA) やその他の多彩な発作性疾患において認められているが、思春期以降に併存するけいれん性疾患の報告は稀である¹⁾²⁾。今回我々は *PRRT2* 遺伝子異常を呈し、思春期以降も PKC と全身けいれん発作が併存した若年成人女性の 1 例を経験したので報告する。

症例：21 歳、右利き女性
主訴：全般発作
既往歴：周産期及び出生時の異常なし。生後 4 か月頃に無熱性けいれん (計 3 回) あり。生後 7 か月頃に腸炎発症時にけいれんあり。6 歳までフェニトイン内服を継続。10 歳まで脳波検査異常なし。
家族歴：てんかん、熱性けいれん、その他類症なし。
生活歴：喫煙歴および飲酒歴なし。
現病歴：2011 年 (14 歳時) 頃より 1 か月に 1 回程度起床時に眼瞼、頬部、耳介後部に点状出血斑ならびに頭重感や頭痛を認めるようになった。2014 年 7 月起床時に全身けいれん発作を母親に目撃された。頭部 CT, 頭部 MRI, 脳波, 心電図検査で異常を認めなかった。同年 8 月に当科紹介受診レジアゼパム 2 mg を疲労時等に前もって頓用するようになった。

*Corresponding author: 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 [〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54]

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

²⁾ 現：大阪府済生会中津病院脳神経内科

³⁾ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座

⁴⁾ 現：大阪市立総合医療センター小児神経内科小児青年てんかん診療センター

⁵⁾ 京都大学大学院医学研究科発達小児科学

⁶⁾ 現：京都大学大学院医学研究科生体構造医学講座形態形成機構学, 京都大学大学院医学研究科外胚葉性疾患創薬医学

⁷⁾ 現：兵庫県立尼崎総合医療センター小児科

† 2017 年逝去

(Received October 14, 2018; Accepted December 31, 2018; Published online in J-STAGE on February 28, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001228

その後も同じ頻度で点状小出血，頭痛を認めた。2014 年 11 月起床後に顔面の点状小出血，頭痛に加えて左側咬舌を認めた。同日の脳波検査ではてんかん性放電はないが両側頭頂部から後頭部最大の高振幅徐波を認めた。睡眠不足が誘因であったこと，脳波の所見はてんかん発作後の徐波化として矛盾しないことから特発性全般てんかん (idiopathic generalized epilepsy; IGE) と診断しクロナゼパム 0.5 mg 内服開始した。その後も睡眠不足時等に月単位で起床時に同様な症状を認めたため，レバチラセタム 250 mg を追加したが，2015 年 3 月 (18 歳時) 起床時に全身けいれん発作を目撃され精査・治療目的で当科入院となった。

入院時現症：身長 161 cm，体重 55.8 kg，血圧 99/54 mmHg，脈拍数 69/分 (整)，その他一般身体所見に異常なし。

神経学的所見：改訂長谷川式簡易知能評価スケール (Revised Hasegawa's Dementia Scale; HDS-R) 30/30 点，Mini-Mental State Examination (MMSE) 30/30 点，ウェクスラー成人知能検査 -III (Wechsler Adult Intelligence Scale-III; WAIS-III) 言語性 IQ80，動作性 IQ95，全検査 IQ85，言語理解 86，知覚統合 97，作動記憶 79，処理速度 92。その他，神経学的所見に異常はなかった。発作型は全般強直間代発作 (generalized tonic-clonic seizure; GTCS) であった。明らかな前兆はなかった。睡眠不足が誘因となった。

検査所見：血液検査，心電図，胸部レントゲン，頭部 CT，頭部 MRI および FDG-PET 検査では異常を認めなかった。覚醒時脳波検査では後頭部優位律動は organization は不良で 9~10 Hz だった。てんかん性放電を示唆する鋭波，棘波は認めなかったが両側頭頂部から後頭部にかけて間欠的に非律動的高振幅徐波を 5~20 ページ毎に認め (Fig. 1)，全般性の間欠的徐波を 10~30 ページ毎に認めた。

その後の経過：レバチラセタムを増量 (1,000 mg/日) したが，退院後の 2015 年 4 月に再び全身けいれん発作をきたした。この頃に患者本人より中学生頃から運動開始時に手足の動きにくさを自覚し急に動こうとしたときに腕がひねられるようになる，最近では週に数回の頻度でおこるとの訴えがあった。乳児期において認められた無熱性けいれんは BFIE として矛盾がないことを考え合わせると，これら思春期から成人にかけて認めた自発運動時に誘発される突発的な不随意運動は PKC の可能性がある と判断し，京都大学医学部倫理委員会の承認のもと PKC の原因遺伝子として知られていた PRRT2 遺伝子の遺伝子検査を患者および母親の同意を得ておこなった。患者本人の末梢血検体よりゲノム DNA を抽出し PRRT2 遺伝子の各エクソンを PCR 法で増幅した後，直接シーケンス法で塩基配列を決定した。その結果，PRRT2 遺伝子の第 2 エクソン内に 1 塩基重複 (NM_145239.2:c.649dupC) によるフレームシフト変異をヘテロ接合性に認めた (Fig. 2)。これらの結果から少なくとも突発的に認められる不随意運動は PRRT2 遺伝子変異による PKC と診断した。治療として PKC に対して有効であることが知られているカルバマゼピン 100 mg を開始したところ PKC のみならず全身けいれん発作も消失した。カルバマゼピンは 150 mg/日とし，レバチラ

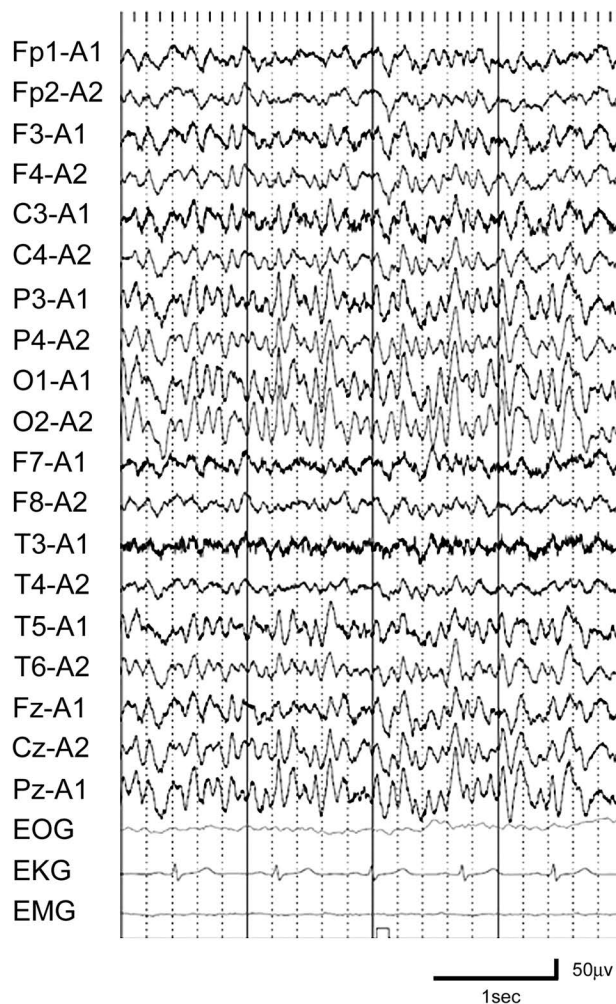


Fig. 1 Interictal EEG at the age of 18.

Interictal EEG shows intermittent irregular slow wave regional bilateral occipital and posterior hemisphere areas. It was clearly different from posterior slow wave of youth because the former was more widely distributed and observed with her eyes kept open. EEG: electroencephalogram; EKG: electrocardiogram; EMG: electromyogram; EOG: electrooculogram.

セタム，クロナゼパムは漸減・中止したが，その後もけいれん発作および PKC の症状は現在まで消失している。

考 察

PKC には 1) 突然の運動開始により不随意運動 (ジストニア，バリズム，舞踏病アテトーゼ) が誘発される，2) 発作は 1 分間以内である，3) 意識消失および痛み等を伴わない，4) 発作間欠期の神経学的所見は正常である，5) カルバマゼピン等の少量のナトリウムチャンネルブロッカーが著効を示す，6) 初発年齢は 1~20 歳であり 20 歳以降は少ないといった臨床的診断基準が示されている^{1)~3)}。本症例では中学生頃から運動開始時に突然手足が動かしにくくなる，腕が捻転す

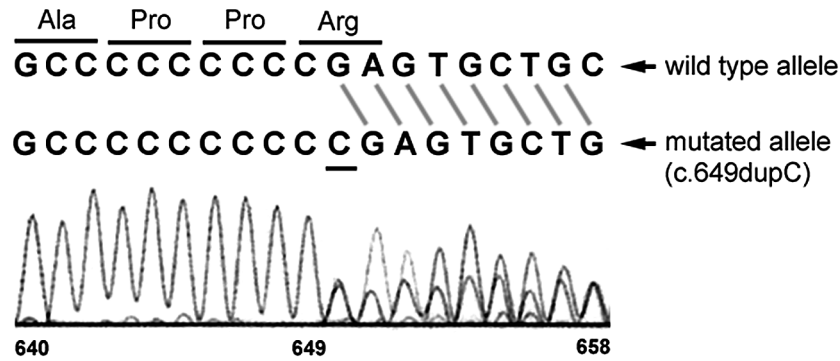


Fig. 2 DNA sequence analysis of the genomic DNA of the patient in exon2 *PRRT2* gene.

Nucleotide sequence analysis revealed the heterozygous duplication of C at position 649 in *PRRT2* coding sequence (NM_145239.2:c.649dupC) resulting in the frameshift mutation introducing premature termination codon into exon2 *PRRT2* (NP_660282.2:p.Arg217Profs). Both the nucleotide sequences of the wild type and the mutated allele (c.649dupC) at the adjacent region of position 649 in *PRRT2* coding sequence are shown.

るといった意識消失を伴わない不随意運動発作が誘発されたことや、それらの症状の抑制にカルバマゼピンが著効を示したことから、本症例は臨床的にも PKC を併発していたと判断される。BFIE では生後数か月で無熱性けいれんを群発し発作間欠期の脳波・頭部 MRI で異常を認めることはなく 2 歳までに消失する²⁾⁸⁾。本症例においても生後 4 か月に群発した無熱性けいれんを認め脳波検査上異常を指摘されたことはなかったことから、既往として BFIE を併発していたとして矛盾はない。

過去の報告では、PKC の有病率は 1/150,000 と推定されている²⁾、家族性 PKC は約 7 割を占め、常染色体優性遺伝形式をとるが不完全浸透 (60~90%) を示す³⁾⁹⁾。家族性 PKC の 61.5~100%、孤発例の 12.5~50% において *PRRT2* 遺伝子変異を認めた^{10)~12)}。*PRRT2* 遺伝子変異をもつ PKC の平均発症年齢は 10.3 ± 4.9 歳、男女比は男性が約 6 割であった²⁾。

PRRT2 関連疾患としては PKC (約 40%) BFIE (約 40%) ICCA (約 15%) が症例の 95% 以上を占め、その他片頭痛、熱性けいれん、知的障害、GTCS といった多彩な症状を併発する症例が頻度は低いと報告されている^{1)2)6)7)9)11)~18)}。*PRRT2* 遺伝子異常を背景として発症する GTCS が *PRRT2* 関連疾患であるのか、単なる IGE の併発であるのか議論が分かれている²⁾。本症例では当初、一旦消失していた幼児期のけいれんに後続して思春期に GTCS が比較的頻繁に出現するようになったことから IGE と診断していた。しかしながら GTCS の発作頻度が月単位と多く、抗てんかん薬への反応性がやや乏しかったことから IGE としては非典型的と考えられた。さらには IGE には通常効果がないとされるカルバマゼピンがしかも少量で著効を示したことはむしろ PKC の薬剤反応性に類似していた。以上より、少なくとも本症例では思春期以降に発症した PKC と反復する GTCS を、一群の *PRRT2* 関連疾患として捉えることがむしろ妥当と考えられる。過去の報告例においても、*PRRT2* 関連疾患としての GTCS は、思春期から

成人 (10 代後半から 30 代) にかけて発症しカルバマゼピンが著効を示すといった報告があり¹⁵⁾¹⁷⁾、本症例と一致する。

本症例においては *PRRT2* 遺伝子変異のうちもっとも高頻度 (約 8 割) に報告されている変異 (NM_145239.2:c.649dupC) を認めた¹⁾²⁾。*PRRT2* 遺伝子には現在まで約 70 種類の遺伝子変異が報告されている¹⁾²⁾。これら遺伝子変異の多くは未成熟終止コドンにより mRNA 分解機構が働く機能欠失型変異であると考えられており²⁾¹⁹⁾²⁰⁾、*PRRT2* 蛋白の量的不足のために症状が出現すると考えられる。遺伝子変異と表現型には関連は認められず同一家系内でも発症者はそれぞれ多彩な症状を呈する。どのようにして同一の *PRRT2* 遺伝子変異が多彩な症状発現に結びつくのか未だ不明である。PKC の発症は初発としては乳児期から思春期にかけて多く 20 歳以降では稀であることや、*PRRT2* の発現が時間的・空間的にダイナミックに調節されていることを考え合わせると、*PRRT2* が脳の発達段階において「いつ、どこで」必要とされ最終的には不要となるのがそれぞれの個体において遺伝的、環境的およびエピジェネティックな調節機構の相互作用により異なっており¹⁾²⁾、各患者における *PRRT2* の脳機能発現における時間的・空間的必要性の個別性が、多彩な症状とその出現時期に関与することが推察される。

本症例では思春期から成人にかけて繰り返し発症した GTCS の訴えが前景に立ち、同時期に認めていた PKC に対して患者本人と家族の病識が乏しく訴えがなかったこと、明らかな家族歴がなかったこと、そもそも PKC と GTCS の合併が稀であったことが *PRRT2* 関連疾患としての診断が遅れた背景にある。詳しい病歴聴取が重要である。近年になり家族性 PKC の新たな原因遺伝子としてカリウムチャネル Kv1.1 をコードする *KCNIA* 遺伝子が同定された²¹⁾。これは PKC が様々な分子機構により発症しうることを示唆すると同時に、今後更に PKC に併発する疾患も広がる可能性があることを示唆する。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織・団体
講演料：エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、第一三共株式会社
(池田昭夫)

企業などが提供する寄附講座：大塚製薬株式会社、グラクソ・スミ
スクライン株式会社、日本光電工業株式会社、ユーシービージャパン
株式会社(寄附講座 = 2018 年 5 月 31 日まで、京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学) エーザイ株式会社、大塚製薬株式
会社、日本光電工業株式会社、ユーシービージャパン株式会社(産学共
同講座 = 2018 年 6 月 1 日から、京都大学大学院医学研究科てんかん・
運動異常生理学)、エーザイ株式会社(共同研究講座 = 2017 年 11 月
5 日まで、京都大学大学院医学研究科 外胚葉性疾患創薬医学) エー
ザイ株式会社(産学共同講座 = 2017 年 11 月 6 日から、京都大学大
学院医学研究科 外胚葉性疾患創薬医学)

文 献

- 1) Valtorta F, Benfenati F, Zara F, et al. PRRT2: from Paroxysmal disorders to regulation of synaptic function. *Trends Neurosci* 2016;39:668-679.
- 2) Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, et al. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. *Brain* 2015;138:3476-3495.
- 3) Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology* 2004;63:2280-2287.
- 4) Kato N, Sadamatsu M, Kikuchi T, et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: from first discovery in 1892 to genetic linkage with benign familial infantile convulsions. *Epilepsy Res* 2006;70 Suppl 1:S174-184.
- 5) 加藤竹雄, 栗屋智就. 発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ. *Epilepsy* 2015;9:29-33.
- 6) Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet* 2011;43:1252-1255.
- 7) Wang JL, Cao L, Li XH, et al. Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias. *Brain* 2011;134:3493-3501.
- 8) Watanabe K, Okumura A. Benign partial epilepsies in infancy. *Brain Dev* 2000;22:296-300.
- 9) van Vliet R, Breedveld G, de Rijk-van Andel J, et al. PRRT2 phenotypes and penetrance of paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions. *Neurology* 2012;79:777-784.
- 10) Heron SE, Dibbens LM. Role of PRRT2 in common paroxysmal neurological disorders: a gene with remarkable pleiotropy. *J Med Genet* 2013;50:133-139.
- 11) Lee YC, Lee MJ, Yu HY, et al. PRRT2 mutations in paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions in a Taiwanese cohort. *PLoS One* 2012;7:e38543.
- 12) Liu XR, Wu M, He N, et al. Novel PRRT2 mutations in paroxysmal dyskinesia patients with variant inheritance and phenotypes. *Genes Brain Behav* 2013;12:234-240.
- 13) Heron SE, Grinton BE, Kivity S, et al. PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90:152-160.
- 14) Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, et al. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet* 2012;57:338-341.
- 15) Djemie T, Weckhuysen S, Holmgren P, et al. PRRT2 mutations: exploring the phenotypical boundaries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:462-465.
- 16) Marini C, Conti V, Mei D, et al. PRRT2 mutations in familial infantile seizures, paroxysmal dyskinesia, and hemiplegic migraine. *Neurology* 2012;79:2109-2114.
- 17) Guerrero-Lopez R, Ortega-Moreno L, Giraldez BG, et al. Atypical course in individuals from Spanish families with benign familial infantile seizures and mutations in the PRRT2 gene. *Epilepsy Res* 2014;108:1274-1278.
- 18) 松下浩子, 岡野創造, 石井敦士ら. PRRT2 遺伝子異常があり乳幼児期に多彩なてんかん発作を認めた 1 女児例. *脳と発達* 2016;48:31-34.
- 19) Lee HY, Huang Y, Bruneau N, et al. Mutations in the gene PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions. *Cell Rep* 2012;1:2-12.
- 20) Wu L, Tang HD, Huang XJ, et al. PRRT2 truncated mutations lead to nonsense-mediated mRNA decay in paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1399-1404.
- 21) Yin XM, Lin JH, Cao L, et al. Familial paroxysmal kinesigenic dyskinesia is associated with mutations in the KCNA1 gene. *Hum Mol Genet* 2018;27:625-637.

Abstract

An adult female with proline-rich transmembrane protein 2 related paroxysmal disorders manifesting paroxysmal kinesigenic choreoathetosis and epileptic seizures

Yasuto Tanabe, M.D., Ph.D.^{1,2)}, Takumi Taira, M.D.^{1)†}, Akihiro Shimotake, M.D., Ph.D.³⁾,
Takeshi Inoue, M.D.^{1,4)}, Tomonari Awaya, M.D., Ph.D.^{5,6)}, Takeo Kato, M.D., Ph.D.^{5,7)},
Akira Kuzuya, M.D., Ph.D.¹⁾, Akio Ikeda, M.D., Ph.D., FACNS³⁾ and Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

²⁾Present address: Department of Neurology, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital

³⁾Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁴⁾Present address: Department of Pediatric Neurology, Osaka City General Hospital

⁵⁾Department of Pediatrics, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁶⁾Present address: Department of Anatomy and Developmental Biology, Drug Discovery Department for Skin and Brain Disorders, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁷⁾Present address: Department of Pediatrics, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center

[†]deceased in 2017

A 21-year-old woman presented with a chief complaint of generalized tonic-clonic seizures occurring once a month at night since the age of 14. The patient was treated with clonazepam plus levetiracetam, but seizure frequency was not reduced. After the detailed re-examination of her history of illness, it was revealed that she has been suffering from transient and recurrent choreoathetoid attacks triggered by sudden voluntary movements since she was a junior high school student, and it recently increased in frequency. Neither she nor her family recognize that it was significant to describe to the doctors. She was diagnosed as a complex of paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC) and its related conditions. Direct sequencing of proline-rich transmembrane protein 2 (*PRRT2*) revealed the most frequently described gene mutation, (NM_145239.2:c.649dupC), among *PRRT2*-related paroxysmal disorders. PKC and seizures were readily controlled with small dose of carbamazepine. Given the broad spectrum of *PRRT2*-related paroxysmal disorders, assessment of potential clinical complication of paroxysmal disorders including PKC might therefore be critical.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:144-148)

Key words: paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC), generalized tonic-clonic seizure (GTCS), proline-rich transmembrane protein 2 (*PRRT2*), epilepsy
