

氏 名	井 上 有 史
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1659 号
学位授与の日付	平 成 10 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus: A new epileptic syndrome (環状20番染色体と非けいれん発作重延：新しいてんかん症候群) (主査)
論文調査委員	教 授 柴 崎 浩 教 授 芹 川 忠 夫 教 授 三 好 功 峰

論 文 内 容 の 要 旨

環状20番染色体を有する患者は、知的障害、行動障害、外表奇形などとともにてんかんを合併しうるが、その詳細なてんかん症状については未知であった。非けいれん発作重延状態を呈し低身長ないし奇形の家族歴を有する2症例の染色体検査で環状20番染色体を認めたため、さらに8例の非けいれん発作重延状態を有する患者に同意を得て染色体検査を施行したところ、そのうち4例に環状20番染色体を見出した。そこで環状20番染色体を有する患者6例の脳波・臨床的なてんかん特徴を、詳細に検討、さらに染色体異常を有さない非けいれん発作重延状態の患者4例のてんかん特徴と比較検討した。その結果、環状20番染色体に合併するてんかんでは、染色体異常を有さない例に比べて、発作重延が頻回で、短く、脳波には棘波成分が目立たないことがわかった。さらに、環状20番染色体に合併したてんかんの文献報告20例と仔細に照合した結果、環状20番染色体に合併するてんかんの臨床特徴は次のようにまとめられた。①持続の長い意識減損状態(10-60分間で、1時間を越すことは稀)が頻回に出現する(多くは日単位)、②短い運動発作あるいは全身けいれん発作を合併しうる、③発作時脳波には両側性高振幅徐波が連続し、前頭部優位であることが多く、周波数が変化し、棘波成分は少ない、④脳器質病変は見出し難いが、脳磁図やSPECTには一側領野性異常が示されることが多い、⑤薬剤治療に低抗する。なお発作発症は0-14歳(平均4.5歳)であった。

発作はおそらく部分起始性であり、非けいれん発作重延として成人型の複雑部分発作重延に属すると考えられるが、他の症例と比べて非定型である。しかしながら、明らかに脳波・臨床治療的にまとまった一群を形成する。両側化しやすく、発作が解発されやすいとともに抑制機構にも障害をもつ特殊な病態が推測される。環状20番染色体を有するてんかんは一つの新しいてんかん症候群を形成すると思われる。

染色体はr(20)のモザイクで、部位はp13q13.3あるいはp13q13.33であった。てんかんは欠失部分の機能の脱落か、あるいは欠失による残遺部分の均衡障害が原因と考えられる。20番染色体のq13.2-3には二つのてんかん症候群(常染色体優性夜間性前頭葉てんかんAutosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsyと良性家族性新生児けいれんBenign familial neonatal Convulsions 1型)の遺伝子座が推定されており、これらはNeuronal nicotinic acetyl choline receptor alpha 4 subunit (CHRNA4)の遺伝子異常と密接に関係すると考えられている。したがって環状20番染色体に合併するてんかんはこれらのてんかん症候群と共通の発生機制を有している可能性があり、そこにCHRNA4の異常が関与していることも考えられる。一方、低振幅脳波normal low-voltage variant of the human EEGの遺伝子も20qの遠位部に局在しており、環状20番染色体の患者が低振幅脳波とは全く対照的な脳波像を呈することから、20番染色体上のある特定の遺伝子が両者の表現型に関与する可能性も考えられる。環状20番染色体の患者の遺伝子研究は、てんかん原性機序や脳機能の解明に役立つと思われる。

論文審査の結果の要旨

環状20番染色体は稀な染色体異常であるが、本異常を有する患者はてんかんを高率に合併する。これまでそのてんかん病態の詳細は未知であったが、自験6例および文献報告20例の脳波・臨床的なてんかん特徴を検討したところ、長時間の意識減損状態すなわち非けいれん発作重延が頻回に出現する、短い運動発作あるいは全身けいれん発作を合併しうる、発作時脳波には前頭部優位の突発性両側性高振幅徐波が連続する、神経所見ならびに脳器質病変は見られない、薬物治療に抵抗する、などの共通点が明らかになった。

さらに染色体異常を有さない非けいれん発作重延の患者と比べると、環状20番染色体の患者でみられる非けいれん発作重延は持続が10—60分間と比較的短く、出現が頻回であり、また脳波に棘波成分が目立たない特異な一群であることも明らかにされた。以上より、環状20番染色体に伴うてんかんは脳波・臨床的に特徴のある新しいてんかん症候群とみなされた。

以上の研究は、てんかん病態の解明に貢献し、てんかんの今後の遺伝学的研究に寄与するところが多い。

したがって、本論文は、博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成10年5月11日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。