原 著

進行性ミオクローヌステんかんと 若年性ミオクローヌステんかんの 外来初診時における鑑別診断の試み

Differential Diagnosis between Progressive Myoclonus Epilepsy and Juvenile Myoclonic Epilepsy at the First Out-patient Investigation

兼 本 浩 祐* 川 崎 淳 河 合 逸 雄

要旨：てんかンを疑われて来院した進行性ミオクローヌステんかんの症例（以下 PME 群）を，若年性ミオクローヌステんかんの症例（以下 JME 群）と比較し，問診と初診時の脳波所見について，両群で有意差を示す項目を見いだすことを試みた。その結果，(1)基礎律動の徐波化，(2)棘徐波の出現の頻繁さ（最初に棘徐波が出現した時点から 30 秒以内に棘徐波の群発が 3 回以上）が，PME に，(3)覚醒後数時間にはほぼ限定された大発作が JME に，有意に多い特徴として取り出された。初期の段階における PME は，JME と様々の点で誤診される危険のある病態であることを強調し，JME の診断の際に留意すべきであることを指摘した。

てんかん研究 1995;13:9-14

Key Words : progressive myoclonus epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, differential diagnosis.

(受付：1994 年 9 月 2 日，訂正：1994 年 10 月 13 日，受理：1994 年 10 月 13 日)

はじめに

変性疾患を集めた症候群である進行性ミオクローヌステんかん (Progressive Myoclonus Epilepsy: 以下 PME 群) は，ある程度進行すれば，その痴呆症状と失調症状の故に，特発性全般てんかんの一類型である若年性ミオクローヌステんかん (Juvenile Myoclonus Epilepsy: 以下 JME) とは全く異なった病像をとる。しかし，てんかんを主訴として来院した場合の初診時には，失調などのてんかん以外の神経学的所見がなお出現せず，また，知能低下の度合いも軽微で詳細な神経心理学的検査をしなければその存在を確認できな

いことも稀ではなく，その場合には，PME が JME と誤診される危険が生ずる。両疾患の予後が全く異なり，PME が余命を大幅に縮める疾患であることを考えると，初診の時点での PME の見落としは，その後の医師患者関係を含めた治療展開に大きな影響を及ぼす可能性があるにも関わらず，従来，例外的な場合¹⁷⁾を除いて両者の鑑別診断上の重要性を強調した論文は多くない。PME の定義を満たす病態を示す様々の疾患が解明されるに従って，眼底検査や皮膚生検などの補助検査がその診断に決定的な役割を果たすようになったが，それに反比例するように，問診や脳波所見による PME と JME の鑑別は歴史的に決着済みの

* 国立療養所宇多野病院，関西てんかんセンター
〔〒616 京都市右京区鳴滝音戸山町8〕
Kousuke Kanemoto, Jun Kawasaki, Itsuo Kawai
Kansai Regional Epilepsy Center, Utano National Hospital

Fig. 1 BSWC & SSWC

問題¹⁹⁾として取り扱われる傾向にある。しかし、他方で JME はほとんどの場合外来で診断し、比較的容易に治療しうる病態であることを鑑みれば、初診の時点で、すべての患者に手間のかかる詳細な補助検査を行うことは不合理であり、脳波と問診という多くの施設で簡易に実施しうるアプローチによって可能な JME と PME の鑑別点を明らかにしておくことは、臨床的には、なお、検討に値する課題であると思われる。

対象と方法

対象はてんかん発作を主訴として関西てんかんセンターに 1993 年までに来院した 3,165 人の患者の内から、内藤¹²⁾の定義に従って、ミオクローヌス（ないしはミオクロニー発作）とてんかん大発作を有し、その後の経過を通じて進行性の経緯が明らかであった 13 人の患者を PME 群として抽出した。ただし、当初から PME の診断が疑われたうえで本院に他院から紹介されてきた症例は除外してある。さらに、同じ母集団から、てんかん大発作とミオクロニー発作を有する特発性全般てんかんの 98 人を抽出。その中から 1991 年に初診し、初診時には発作がなお寛解していなかった 20 人を JME 群とした。なお、今回の検討は、進行性の変性疾患を JME から区別するスクリーニング・ポイントを見出すことが目的であるので、内藤の定義を充たした場合には、疾病診断の有無に関わらず、すべて、PME 群に含めてある。

遺伝性は、3 等親までの親族に、PME 群では PME が、JME 群ではてんかんが見出されるものを遺伝歴ありとした。PME におけるミオクロニー発作は、症例によってはてんかん性のものと非てんかん性のものが必ずしも判然としないこ

Table 1 Patients

	PME-group (n=13)	JME-group (n=20)
age	22.5±7.9	20.0±6.7
onset	13.6±5.9	12.7±9.8
duration	8.9±5.6	7.3±6.3
sex (F/M)	5/8	9/11
heredity	6/13	2/20

と、また、JME 群においてはその存在を症例選択の際の基準として用いたことから、PME 群と JME 群のミオクロニー発作の有病率の比較は行わなかった。また、PME 群の失調には、myoclonie opo sitioniste などの症状をも含んだ運動の巧緻性の障害に寄与するかなり広範な神経学的症状を包括させた。さらに、PME 群における知能低下は、学校の成績の急激な低下など日常生活において明らかにその徴候が確認された時点を出現の年とした。

脳波所見については、すべての症例に関して初診時の 1 回目の脳波のみの所見を分析の対象とした。棘徐波複合の出現の頻繁さの尺度として、最初の棘徐波が出現してから 30 秒以内に、最初の棘徐波複合を含めて何回棘徐波複合が出現するかを、症例毎に勘定した (the number of Bursts of Spike & Wave Complexes: 以下 BSWC)。一続きの棘徐波複合は幾つその中に棘徐波を含んでも一つとして数えた。脳波記録中一度も棘徐波が出現しなかった場合は、BSWC=0 とした (Fig. 1 参照)。さらに、BSWC に含まれる棘徐波の総数を別途勘定して、この数を、棘徐波複合の出現の頻繁さのもう一つの尺度とした (Sum of the total number of Spike & Wave Complexes: 以下 SSWC) (Fig. 1 参照)。なお、BSWC は、棘徐波の出現の頻繁さを、実際に鑑別の指標として用いる際に便利のように案出した尺度である。

結 果

1. 被検者 (Table 1)

1) 初診時の年齢は、PME 群で 22.5±7.9 歳、JME 群で 20.0±6.7 歳であった。

2) てんかん発作の発症年齢は、PME 群で 13.6±5.9 歳、JME 群で 12.9±9.8 歳であった。

Table 2 Seizures

	PME-group (n=13)	JME-group (n=20)
myoclonic*	5/13	20/20
absence	2/13	4/20
GTC on awakening#	1/13	12/20
the other GTC	10/13	6/20
others	2/13	0/20

* : Statistical analysis was not applied because of difficulty of differentiating non-epileptic myoclonus from epileptic myoclonus in the PME-group

#= $\chi^2=9.03$, $P<0.01$

3) てんかん発作の発症から初診時までの期間
は、PME 群で 8.9 ± 5.6 年、JME 症候群は 7.3 ± 6.3 年であった。

4) 性別は PME 群で女性 5 人と男性 8 人、
JME 群で女性 9 人と男性 11 人であった。

5) 遺伝は、PME 群では 5 割弱の高率に認め
られたが、JME 群では 1 割の遺伝率であった。し
かし、両者の差異は有意差に達しなかった。

2. 発作 (Table 2)

1) てんかん大発作への連続的移行が確認され
たミオクロニー発作を有していた患者は、PME
群では 2 割強であった。

2) 欠神発作の合併は、PME 群では 15%、
JME 群では 20% にみられ、両者の間に有意差は
なかった。

3) 大発作が覚醒後数時間に限定して出現した
症例は、PME 群では 1 割弱であったのに対して、
JME 群では 6 割もあり、両者は χ^2 検定で 1% の
危険率で有意差を示した。

4) 睡眠時にのみ大発作が出現する症例は何れ
の群においても見出されず、時間帯に関係なく出
現する大発作は、PME 群では 8 割弱、JME 群で
は 3 割で見出された。

5) その他の発作は、JME 群では出現しなかつ
たが、PME 群では 15% で認められた。

3. 脳波所見 (Table 3)

1) 基礎律動が α 帯域よりも遅い症例は、JME
群では 1 例もなかったが、PME 群では 8 例
(62%) で認められ、 χ^2 検定で両者は 0.5% の危険
率で有意差が認められた。

2) 初診時の脳波での 3~4 Hz の棘徐波 (もし

Table 3 EEG

	PME-group (n=13)	JME-group (n=20)
basic rhythm		
(8c/s $\leq$ #1)	5/13	20/20
3c/s sp-w-c	5/13	5/20
4c/s sp-w-c	6/13	7/20
BSWC*1 0	2/13	8/20
1	0/13	10/20
2	2/13	2/20
3 $\leq$ #2	9/13	0/20
SSWC*2 #3	10.2 $\pm$ 6.3	3.1 $\pm$ 3.0
(CC*3)	0.71 #4	0.30

* 1 : number of the bursts of sp-w-c appearing within thirty seconds after the first sp-w-c in a given record

* 2 : sum of the total number of sp-w-c contained in the bursts of sp-w-c

* 3 : correlative coefficient between SSWC and duration of the seizure

1 : $\chi^2=13.1$ (Yate's modification), $P<0.005$

2 : $\chi^2=15.7$ (Yate's modification), $P<0.005$

3 : $t=4.21$, $P<0.001$

4 : $t=3.34$, $P<0.01$

くは多棘徐波) は、PME 群では 8 割強の症例で、
JME 群では 6 割の症例で記録された。

3) 最初に棘徐波が出現してから 30 秒以内に
さらに 2 つ以上の棘徐波結合が出現した症例 (す
なわち、BSWC が 3 以上の症例) は、PME 群で
は 7 割弱も出現していたが、JME 群では 1 例も出
現しておらず、両群は、 χ^2 検定で 0.5% の危険率
で有意差を示した。

4) この 30 秒間に出現した棘徐波の総数
(SSWC) も、PME 群 (SSWC=10.2 $\pm$ 6.3) が
JME 群 (SSWC=3.1 $\pm$ 3.0) を大幅に上回り、両
者は、0.1% の危険率で有意差を示した。

5) 発作が発症してからの罹病期間と SSWC
の相関関係を検討したところ、PME 群において
は 1% の危険率で両者には有意な相関が認められ
たが、JME 群においては、両者には有意な相関は
認められなかった。

4. PME 群における神経学的症状 (Table 4)

1) 知能低下は、平均して 9.1 ± 7.7 歳の発症で
あった。

2) てんかんの発症は、上述したように、13.6 $\pm$

Table 4 Neurological symptoms in the PME-group

	(n)	onset
dementia	10/13	9.1±7.7
epilepsy	13/13	13.6±5.9
ataxia	10/13	19.4±7.0

5.9 歳とこれよりも若干の遅れがみられた。

3) 失調症状は平均すると発症が最も遅く、平均発症年齢は 19.4±7.0 歳であった。

4) 13 例の内、2 例は Lafora 病の診断が、4 例は DRPLA の診断が、後に本人および家族の剖検、皮膚生検によって確定している。

考 察

本邦においては、PME を症状として示す諸疾患が解明されるにつれて、PME と JME の診療圏が次第に乖離するようになったためか、PME の専門家の間では、PME と JME との鑑別診断は主観的に論じられることが意外に少ない。しかし、本院に紹介されてきた患者の中で、歩行障害を引き起こすような失調症状が出現していないものについては、PME の大部分が、来院以前は、特発性全般てんかん、ないしは、単にてんかんと診断されており、両者の区別は PME の初期においては決して自明な事柄ではないことを暗示している。興味深いことに、PME が特発性全般てんかんとしてしばしば誤診される場合があることを指摘しているのは、てんかん医療の専門家である Tassinari ら¹⁷⁾であって、彼らは Lafora 病の総説において、相当数の症例が当初は特発性全般てんかんと考えられていたことを指摘している。JME^{8,19)} と PME^{1,2~4,9~11,13~15,18)} は、1) 発作間歇期脳波の 3 Hz よりも早い比較的不規則な棘徐波ないしは多棘徐波、2) ミオクロヌス発作と大発作を主要な発作型とすること、3) 光過敏性の存在といった共通点があり、しかも、PME の中でも、Lafora 病^{17,38)}、Unverricht-Lundborg 病⁹⁾、DRPLA^{1,7)}、Sialidosis^{2,15)} といった病態は、早期には、難聴や短軀、筋力低下などの一見して目につく外見上の特徴もなく、思春期発症が稀ではない⁶⁾ことなども考え併せると、この誤診は決して偶然の産物と片づけてしまえない明らかな理由を

持っていると考えられる。

PME と JME の鑑別点について長谷川⁵⁾は、PME のミオクロヌスが発作間歇期に出現するのに対して、JME のミオクロヌスは発作性のものである点から、両者の鑑別は容易であるとしている。しかし、PME においても、その初期には、ミオクロヌスは発作性にのみ出現し、しかも、それがてんかん大発作に直接前駆する場合がしばしば見受けられることから、この点のみから両者を区別するのは PME の初期においては困難である。また、Tassinari ら¹⁷⁾は、PME のミオクロニー発作がしばしば対称性・両側性でない点、また、睡眠によって PME の棘徐波は賦活されない点を両者の鑑別点として挙げている。しかし、JME のかなりの症例の脳波が棘徐波の睡眠賦活を示さず、また、少なくとも問診の上からは、相当数の患者が JME においてもミオクロニーの左右差を訴えることから考えると、この鑑別点の初診時における有用性は限定されている。

今回のわれわれの結果に従えば、PME と JME の両群で有意差を示した臨床像と脳波像は、次の 3 点であった。第 1 には、PME における基礎律動の徐波化である。この点は、PME の様々の病型^{1,2,7,10,13,14,17,18)}を通じて指摘されている点である。しかし、われわれの症例群でも PME の 4 割弱の症例で正常な基礎律動が観察されており、基礎律動が徐波化している時には、PME を疑う必要があるが、基礎律動が正常だからと言って PME を否定することはできない。第 2 には、PME における棘徐波の頻度の高さを挙げることができる。今回われわれは、棘徐波の頻度の高さの尺度として、最初の棘徐波が出現してから、30 秒以内に何度相互に独立した棘徐波の群発が観察されるのかを算定したが (BSWC)、最初の棘徐波の群発を含めて 3 回以上の棘徐波群発が記録されていたのは、PME 群のみであった。PME においては、罹病期間が長くなるにつれて棘徐波の出現率が減少する^{9,10)}ことが知られていることから、この所見の欠如が、PME の否定を意味する訳ではないが、この所見が確認された場合には、JME よりも PME の可能性が高いことをわれわれの結果は示唆している。さらに、JME と類似の外観を

呈する PME は初期でてんかん性の活動が旺盛な時期に一致していることを考慮すると、その PME のスクリーニング・ポイントとしての価値はかなり高いと思われる。第 3 点は、覚醒後数時間にほぼ限定して大発作を起こすのは、JME に圧倒的に多いことである。覚醒時大発作は JME の特徴的な所見^{8,19)}として従来から指摘されており、てんかん大発作とミオクロニー発作が、覚醒後数時間にほぼ限定して起こっている場合、PME は考え難いことが第 3 点から示唆されている。

先程触れたように、Koskiniemi^{9,10)} は、Unverricht 病において、3~5 Hz の棘徐波は、最初の徴候が出現して 3~8 年に最も目立ち、その後は次第に安定化することを指摘している。われわれの検討においても、PME 群では、発作の罹病期間が長くなるにつれて、棘徐波の出現率の減少が認められ、両者の相関は統計的に 1% の危険率で有意であったが、JME 群ではそういった傾向は確認されなかった。PME 群の中で、従来、Ramsay Hunt 症候群と呼ばれていた病型に関して、Roger¹⁶⁾ は、基礎律動において α 波が比較的末期まで保持されるなど、脳波的にも若干他の PME とは異なった特徴を示すという主張を展開している。Roger に従うならば、Ramsay Hunt 型の PME 群は、それ以外のものとは病態的に異なっており、脳波所見にも一定の特徴があることになる。しかし、Ramsay Hunt 症候群は、それ自体が異質な疾患を集めた症候群であり、Roger の提唱しているように、PME 群を、Ramsay Hunt 症候群を一つの軸として二つの類型にさらに分割しても、幾つかの PME に含まれる疾患が両者に跨がってしまうため、臨床的な価値に乏しい側面がある。この点を鑑みて、著者によっては Ramsay Hunt 症候群と診断される可能性のある罹病期間の長い症例も、内藤¹²⁾に従って、一律に PME に包括させ、棘徐波の出現率と罹病期間の相関関係を PME 群全体において検討した。

文 献

- 1) 馬場肝作 (1987) 歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ体萎縮症 (Dentatorubropallidolusian atrophy : DRPLA) の脳波. 精神医学 **29**, 523-531.
- 2) Engel, J., Rapin, I., Giblin, D. R. (1977) Electrophysiological studies in two patients with cherry red spot-myoclonus syndrome. *Epilepsia* **18**, 73-87.
- 3) Fitzimons, R. B., Clifton-Bligh, P., Wolfenden, W. H. (1981) Mitochondrial myopathy and lactic acidemia with myoclonic epilepsy, ataxia and hypothalamic infertility. A variant of Ramsay-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **44**, 79-81.
- 4) 福原信義 (1985) ミトコンドリア異常症に伴うミオクロヌス—臨床・病理—, 神経内科 **22**, 107-115.
- 5) 長谷川精一 (1989) 進行性ミオクロヌステんかんと鑑別を要する疾患. In: 進行性ミオクロヌステんかん (内藤明彦, 小柳新策編), 203-212, 医学書院, 東京.
- 6) 稲月原 (1989) 進行性ミオクロヌステんかんの鑑別診断. In: 進行性ミオクロヌステんかん (内藤明彦, 小柳新策編), 185-202, 医学書院, 東京.
- 7) Inazuki, G., Baba, K., Naito, H. (1989) Electroencephalographic findings of hereditary dentatorubral pallidolusian atrophy (DRPLA). *Jpn J Psychiat Neurol* **43**, 213-220.
- 8) Janz, D. (1969) *Die Epilepsien*. Thieme, Stuttgart.
- 9) Koskiniemi, M. (1986) Baltic myoclonus. In: *Advances in Neurology*, Vol 43 : Myoclonus (Fahn, S., Marsden, C. D., Van Woert, M. H. ed.), 57-64, Raven Press, New York.
- 10) Koskiniemi, M., Toivakka, E., Donner, M. (1974) Progressive myoclonus epilepsy. Electroencephalographical findings. *Acta Neurol Scand* **50**, 333-359.
- 11) Matthews, W. B., Howell, D. A., Stevens, D. L. (1969) Progressive myoclonus epilepsy without Lafora body. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **32**, 116-122.
- 12) 内藤明彦 (1989) 研究の歴史. In: 進行性ミオクロヌステんかん (内藤明彦, 小柳新策編), 9-23, 医学書院, 東京.
- 13) Nishimura, R., Omos-Lau, N., Ajmone-Marsan, C., Baranger, L. A. (1980) Electroencephalographic findings in Gaucher Disease. *Neurology* **30**, 152-159.
- 14) Pampiglione, G., Harden, A. (1977) Socalled neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurophysiological studies in 60 children. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **40** : 323-330.
- 15) Rapin, I., Goldfischer, S., Katzman, R., Engel, J., O'Brien, J. S. (1978) The cherry red spot-myoclonus syndrome. *Ann Neurol* **3**, 234-242.
- 16) Roger, J. (1985) Progressive myoclonic epilepsy in childhood and adolescence. In: *Epileptic syn-*

- dromes in infancy, childhood and adolescence (Roger, J., Dravet, C., Bureau, M. et al. ed.), 302-310, John Libbey, London.
- 17) Tassinari, C. A., Bureau-Paillas, M., Dalla Bernardina, B. et al. (1978) La maladie de Lafora. Rev EEG Neurophysiol 8, 107-122.
- 18) Van Heycop Ten Ham, M. W., De Jaeger, H. (1963) Progressive myoclonus epilepsy with Lafora-bodies. Clinical pathological features. *Epilepsia* 4, 95-119.
- 19) Wolf, P. (1985) Juvenile myoclonic epilepsy. In : *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (Roger, J., Dravet, C., Bureau, M. et al. ed.), 247-258, John Libbey, London.

Summary

Differential Diagnosis between Progressive Myoclonus Epilepsy and Juvenile Myoclonic Epilepsy at the First Out-patient Investigation

Kousuke Kanemoto, Jun Kawasaki, Itsuo Kawai

In the early stage of a certain group of the progressive myoclonus epilepsy (PME), several salient clinico-electroencephalographic features lead easily to confusion with juvenile myoclonic epilepsy (JME) : 3-4 Hz irregular polyspike-wave complex, combination of myoclonic and generalized tonic clonic seizures, and photosensitivity. We tried to prevent this confusion in this early stage of the illness by elucidating differences between PME and JME. Thirteen PME-as well as twenty JME-patients were chosen among all the 3165 out-patients referred to us as having epilepsies. In the current study, only the first EEG of each case was analysed because this study was concentrated on improving the initial diagnosis among out-patients. The comparison between the two groups revealed following characteristics of the PME-group with statistically significant difference : lack of GTC on awakening, slowing of the basic rhythm, and abundance of bursts of spike & wave complexes. The last feature was measured by a number of the bursts of spike & wave complex within thirty seconds from the onset of the first spike & wave in a given record. These points of differential diagnosis confirmed here would be useful in preventing the misdiagnosis of PME as JME especially in the early stage of the developing PME.

J. Jpn. Epil. Soc. 1995 ; 13 : 9-14

(received : September 2, 1994, revised : October 13, 1994, accepted : October 13, 1994)