原 著

部分発作とみなされるてんかん発作症状を持つ良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME)) の1家系

A Family with Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy (BAFME) in Which a Few Subjects Have Had Partial Seizures

宮 本 百合子* 管 るみ子 山 田 康 人
渡 部 学 高 橋 留利子 丹 羽 真 一

要旨：家族内にてんかん発作、手指振戦、ミオクローヌス、光過敏性発症者を認めた1家系について報告した。この家系では、てんかんの発症年齢は19歳発症の1例を除き20歳以降と遅く、発作頻度は年に1回から数年に1回程度と少なく、抗てんかん薬による発作の抑制は良好な症例が多く見られた。発作型は7例中2例が部分発作とみなされ、部分発作が出現したと推測される症例も2例あった。脳波上突発波の出現部位に局在性を認めた。この家系は、臨床的特徴より良性家族性ミオクローヌスてんかん (BAFME) と考えられた。BAFME の発作型は全般性強直間代発作で、脳波所見は多棘徐波複合、あるいは棘徐波、時に鋭徐波複合が広汎性に出現するとの報告が多いが、われわれが報告した1家系においては、部分発作とみなされるてんかん発作症状と局在性の突発性棘波を認めている。良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんの、てんかん発作型についても再検討が必要と考えられた。

てんかん研究 1999; 17: 3-10

Key Words : benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME), partial seizure, localized paroxysms

(受付: 1997年10月6日、第1回訂正: 1998年6月22日、第2回訂正: 1998年10月6日、受理: 1998年10月16日)

はじめに

良性家族性ミオクローヌスてんかん Benign adult familial myoclonus epilepsy (以下 BAFME と略す) は、(1)常染色体優性遺伝、(2)成人後に発症し手指振戦、四肢のミオクローヌスを生じるが、明らかな小脳失調や痴呆を呈しない。

(3)脳波は全般性に棘または多棘徐波複合を示し、光過敏性を有する。(4)てんかん発作があることなどの特徴を示すてんかんである。家族性にてんかん発作、手指振戦、ミオクローヌスを生じるが、明らかな小脳失調や痴呆を呈しないことから、進行性ミオクローヌスてんかんと区別されている。これまで BAFME 例におけるてんかん発作は、ミ

* 福島県立医科大学神経精神科
(〒960-1247 福島市光が丘1)

Yuriko Miyamoto, Rumiko Kan, Yasuhito Yamada, Manabu Watabe, Ruriko Takahashi, Shin-ichi Niwa
Department of Neuropsychiatry, Fukushima Medical University, School of Medicine

Fig. 1 The pedigree tree with benign adult familial myoclonus epilepsy. Affected subjects are indicated as filled squares or circles. + : dead, / : proband

オクロノスが增強して全身強直間代痙攣となる例があること、光過敏性を有する例があることなどから、全般発作の強直間代発作と考えられることが多かったのだが、今回われわれは部分発作とみなされるてんかん発作症状を持つ BAFME の 1 家系を経験したので報告する。

症 例 (Fig. 1)

1. 家族歴

家系図にて黒で示された男女がてんかん発作を発症し、てんかんの発症は常染色体優性遺伝によるものである。発端者は矢印で示し、症例 1 で提示する 60 歳女性である。父親にも発作が認められたとのことであるが、41 歳時事故死し詳細不明である。同胞は本人も含め 6 名で、発端者の長兄は幼少時死亡している。姉はてんかんの診断で加療していたが、再生不良性貧血で死亡した。享年などは不明である。発端者以下本人も含め同胞 4 名と、その子供の代の 3 名が現在までに発症している。

次にこの家系について当科で加療している 3 例につき症例を呈示する。

2. 症例 1

症例：60 歳、女性（発端者）

主訴：全身けいれん発作

既往歴：27 歳時卵管破裂のため卵巣摘出術を受ける。

現病歴：30 歳頃、近医にててんかん性脳波異常を指摘されたことがあるが、発作がないため治療を受けなかった。56 歳頃より手指振戦と両上肢のミオクローヌスを認めた。58 歳頃より気分が悪い

と訴えた後、急に飛び上がり、倒れて呼びかけに反応せず、眼球が右方に偏位していることが何度かみられたが治療は受けなかった。また同じ頃から光過敏性症状が出現し、電灯をみると手指がびくくんと言っていた。59 歳時気分の悪さという信号症状の後意識を消失し、全身けいれん発作となり当院救急センターに搬送された。これを契機に当科で加療するに至った。その後は全身けいれん発作を認めず、当時の発作の具体的様子は明確でない。本症例は全般性強直間代発作の可能性が考えられるが、それが一次性的のものか二次性的のものは不詳である。ただ部分起始を示唆する眼球偏位が認められた。また、EEG 上は右後頭・後側頭優位に棘波の出現が認められた (Fig. 2)。

Phenytoin (PHT) 200 mg/日投与により以後てんかん発作は抑制されたが、手指の振戦及びミオクローヌスの症状の程度に変化はなかった。なおこの症例は、検査所見では説明できない背部痛、胃痛などの不定愁訴が多く、また医療者が行くと急に悪化するなど依存的で演技的な性格も認められた。若い頃は、働き者で、おおらかな性格だったが、てんかん発症の 56 歳頃から、徐々に依存的で演技的な性格に変わってきている。知的レベルは保たれており WAIS-R 知能検査では全 IQ 81 であった。

3. 症例 2

症例：35 歳、男性（症例 1 の長男）

主訴：全身けいれん発作

既往歴：生後 2 カ月時中耳炎

現病歴：中学 (14~15 歳) の頃から手指の振戦が出現し、疲労時に増強していた。手指のミオク

Fig. 2 EEG of Case 1 (at rest)

Single spike was seen in the right occipital and posterior temporal dominant.

ローヌスは20歳頃から出現した。25歳時、声のような音のようなどちらか区別できないようなものが聞こえ、それが耳にはいると恐怖感がわきじつとしていられない感じがつづき、その後意識を失いけいれんとなった。そのため某医を受診し sodium valproate (VPA) 600 mg/日の投与が開始された。この後、31歳時息薬時にまた幻聴発作から二次性全般性強直間代発作となった。当科紹介後 clonazepam (CZP) 1.0 mg/日を投与したところ手指振戦とミオクローヌスが軽減し、幻聴発作や全般性強直間代発作は認められなくなった。本症例は不安発作、幻聴発作という部分発作とみなされる症状を示し、二次性に強直間代発作を起こしたと考えられた。発作間欠期脳波では左後頭部及び後側頭部優位に突発波が認められた (Fig. 3)。なお、知的レベルは保たれており、会社勤務

を続けている。

4. 症例3

症例：32歳、女性（症例1の長女）

主訴：全身けいれん発作

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：23歳時、テレビを見ているうちにテレビでない方向を向いても、目を閉じても、それまで見ていたテレビの画面が見えるという感覚が10秒近く続いた後に意識を失い、気がついたら咬舌のため口周囲に血がついていた。そのため某医を受診し、VPA 800 mg/日の投与を開始された。その後息薬時に目を閉じても、違うところを見ても、それまで見ていたものが見えるという視覚保続の後に、二次性全般性強直間代発作となる発作が6回出現した。29歳時、妊娠を契機に当科紹介となった。妊娠4カ月より日光、蛍光灯の光など

Fig. 3 EEG of Case 2 (at rest)
Single spike was seen in the left occipital dominant.

をまぶしく感じ目を開けていられないと言う光過敏性の症状が著明に見られるようになった。なお、この妊娠を契機に VPA にかえて PHT 200 mg/日を投与することとした。この症例では、母親、兄のような手指の振戦、ミオクローヌスは現在までの間出現していない。また知的レベルに特に変化は認められない。本症例は視覚保続という部分発作とみなされるてんかん発作症状の後二次性全般化発作を起こしたと考えられる。発作間欠期脳波では主に右前頭部及び右側頭部優位に突発波が認められ、左後頭部にも一部に突発波が出現していた (Fig. 4)。

以下の症例については、他院で加療されており、治療経過の詳細については不明であるが、患者や家族から聴取し得た範囲で報告する。

症例 4 は、57 歳、男性 (症例 1 の弟)、てんかん

発症年齢は 28 歳頃。タバコに火をつけようとしたらどうやってつけたらよいのかわからなくなり、その後意識を失って全身けいれんとなった。発作頻度は不明である。脳波所見では、左頭頂部から後頭部優位に棘波が認められる。手指振戦も著明である。

症例 5 は、53 歳、女性 (症例 1 の妹)、てんかんの発症年齢は 19 歳。全身けいれん発作であると言われているが詳細は不明である。発作頻度は年 1 回程度。30 歳頃より手指振戦が出現し、40 歳頃より光過敏性症状も出現している。脳波所見は得られていない。

症例 6 は、50 歳、女性 (症例 1 の妹)、てんかんの発症年齢は 21 歳。発作症状は胸元に寒気がしてめまいがし、気持ち悪くなった後に意識消失し、倒れて全身けいれんになるというものである。発

Fig. 4 EEG of Case 3 (at rest)

4 Hz spike and wave complex was seen in the right frontal and temporal dominant.

作頻度は6年間で4回程度だが、それ以外に、寒気がするという予感で終わることがみられた。30歳頃より手指振戦が出現し、47歳に光過敏性症状も出現している。

脳波所見では、左頭頂後頭部優位に突発波を認める。

症例7は、28歳、女性(妹の長女)、てんかんの発症年齢は21歳頃。発作の症状は全身けいれんが主体であると言われている。発作頻度は不明。10歳頃より手指振戦が出現し、12歳頃に光過敏性症状も出現した。脳波所見では、左後頭部に棘波を認める。

5. 症状の比較

1) てんかん発作 (Table 1)

てんかん発作症例7例の性別は男性2例、女性が5例である。発作の初発年齢は19歳から58歳とばらつきを認めたが、20歳代が5例と最も多

くみられた。

7例中部分発作とみなされるものが2例(Case 2、3)、部分発作が出現したと推測される症例が2例であった(Case 4、6)。部分発作は単純部分発作とみなされる例が2例(Case 2、3)、複雑部分発作が疑われた例が2例だった(Case 4、6)。部分発作の先行が明らかでない3例(Case 1、5、7)のうち2例(Case 1、7)についても、発作間欠期脳波で局在性の突発波を認めたため、二次性全般化発作である可能性があると考えられた。

発作頻度は症例5の年1回が最多で、症例2、4のように8年間で2回のみという少ない例まで様々であった。比較的発作の多い例でも、規則的服薬が守られれば抑制されていたと考えられる例もあった。

Table 1 Characteristics in 3 affected subjects with BAFME

Case No.		1	2	3
Gender		F	M	F
Relationship to the proband		proband	son	daughter
Epileptic seizure	Age at onset (years)	58	25	23
	Seizure type	sGTC?	SPS → sGTC	SPS → sGTC
	Frequency of epileptic seizure	1	2/8 years	6/7 years
Finger tremor	Age at onset (years)	56	15	—
	Degree	++	++	—
Myoclonus	Age at onset (years)	56	20	—
	Degree	++	++	—
Photosensitivity	Age at onset (years)	58	—	26
	Degree	+	—	++
EEG findings	Basic rhythm (Hz)	6~7 Hz θ fast wave	8~9 Hz α	9~10 Hz α
	Paroxysm	spike	spike	spike & wave
	Localization	Right occipital-posterior temporal	Left occipital	Right frontal & temporal & occipital
Anticonvulsant		PHT 200 mg/D	VPA 600 mg/D	VPA → PHT 200 mg/D

+ : moderate, ? : unknown, ++ : severe, SPS : simple partial seizure, CPS : complex partial seizure, sGTC : secondarily generalized tonic-clonic seizure

2) 手指振戦、ミオクローヌス、光過敏性症状 (Table 1)

てんかん発作以外の症状としては、不明の 1 例 (Case 4) を除く 6 例中 5 例 (Case 1、2、5、6、7) で手指の振戦を認めた。上肢のミオクローヌスは 3 例 (Case 1、2、7) で認められたが出現時間は数分から数十分と持続することが多く、複数の筋群に非同期的に出現していた。症例 1、2 は脳波検査時に心電図を記録する肢誘導の電極にミオクローヌスによる体動のアーチファクトがみられたが、その際、頭皮上脳波にてんかん性の異常波を認めなかった。手指振戦、ミオクローヌスは 3 例 (Case 1、2、7) ではてんかん発症に先行し、2 例 (Case 5、6) はてんかん発症後に認められた。すなわち手指振戦、ミオクローヌスとてんかん発症の時期的な関連には一貫性が認められなかった。

光過敏性症状は 5 例 (Case 1、3、5、6、7) で認められ、すべて女性例であった。電灯をみると気分が悪くなる、光がまぶしくて目が開けられない、光でミオクローヌスが誘発される、光がまぶしく常にサングラスを着用しているなどの自覚的症状がみられた。脳波記録時、光刺激によりミオクローヌスが誘発されたのは 2 例 (Case 1、7) であった。

しかし光過敏性症状の見られた 5 例のうち症例 5 は脳波検査を拒否、また症例 3 は、光刺激を拒否し、症例 6 は光刺激ではミオクローヌスが認められなかった。このため、5 例中何例でミオクローヌスが見られるか正確にはわからなかった。症例 2、4 でも光刺激でミオクローヌスは見られなかった。またいずれの症例においても光突発反応は認められなかった。光過敏性症状の出現はてんかん発症前が 1 例 (Case 7)、てんかん発症とほぼ同時が 1 例 (Case 1)、てんかん発症後 3~21 年を経てから認められる例が 3 例 (Case 3、5、6) など光過敏性症状とてんかん発症の時期的関連にも一貫性が認められなかった。

3) 脳波所見 (Table 1、Fig. 2、Fig. 3、Fig. 4)

いずれの症例においても発作間欠期の脳波において全般性の異常波は認められなかった。突発波の出現部位は、後頭が 3 例、頭頂後部が 2 例、前頭および側頭が 1 例と、頭頂後頭優位が 5 例で比較的一定していた。このうち 2 例 (Case 2、3) では明らかに局在性の突発波が認められ、部分発作を示唆する症状も出現していた。突発波の性状は小棘波、棘波、棘徐波など様々であった。基礎波はほぼ正常な α 波を認めたものが 2 例 (Case 2、

7)、 α 波の徐波化を認めたものが 1 例 (Case 3)、びまん性の α 波を認める例 1 例 (Case 4)、 θ 波と速波主体で α 波を認めない例 2 例 (Case 1、6) あり、若年者でも基礎波に異常を認める例があった (Case 6)。

6. 治療 (Table 1)

7 例中 4 例が VPA、2 例が PHT で加療された。症例 1 は PHT 200 mg/日 が投与されている。PHT 投与後てんかん発作は抑制された。しかし手指振戦、上肢のミオクロヌスの症状に変化は認められない。また不定愁訴が多く、臥床傾向にある。

症例 2 は VPA 600 mg/日、および CZP 1.0 mg/日 が投与されている。両剤投与後発作は抑制され、手指振戦、ミオクロヌスも軽減し、日常生活に支障なく安定して経過している。

症例 3 は VPA 800 mg/日 が投与されていたが、妊娠を契機に PHT 200 mg/日 投与に変更された。服薬が規則的になってから発作は出現していない。しかし光過敏性症状はやや軽減したものの現在も継続している。

考 察

家系内にてんかん発作、手指振戦、ミオクロヌス、光過敏性症状が多発した 1 家系について報告した。この家系では、てんかん発症年齢は 19 歳発症の 1 例を除き、20 歳以降と遅く、発作頻度は年に 1 回から数年に 1 回程度と少なく、抗てんかん薬による発作の抑制は良好な症例が多くみられた。発作型は 7 例中 2 例に部分発作とみなされるてんかん発作症状が認められ別の 2 例で部分発作が疑われた。6 例については、脳波上突発波の出現部位に局在性を認めた。そのうち 5 例は頭頂後頭優位であった。てんかん発作以外の症状としては、5 例で手指振戦、3 例でミオクロヌス、5 例で光過敏性症状が認められた。

以上のようにこの家系の発症者では (1) 発症年齢が比較的高齢であること、(2) 発作頻度が少ないこと、(3) 発症者を示した家系図より常染色体優性遺伝と考えられること、(4) ミオクロヌス、手指振戦などの神経症状があっても知的レベルは保たれていること、(5) この家系に光過敏性症状を有する

ものが多発したこと、(6) 抗てんかん薬による発作の抑制が比較的容易で、症状の進行性がないこと、などから BAFME の 1 家系と考えられた。

BAFME の名称についてはなお議論のあるところであるが、安田らは常染色体優性遺伝で成人後に発症し手指振戦、四肢ミオクロヌスを生じるが、明らかな小脳失調や痴呆は呈しないと言う特徴を示すてんかん症候群を良性家族性ミオクロヌステんかんと提唱した¹⁾。日本てんかん学会の発表でみる限りにおいては安田らが提唱した BAFME が定着してきたように思われる²⁾。そのためこの論文においては、BAFME の名称を採用することとした。

BAFME の発作型は、全般性強直間代発作で、ミオクロヌスが增強して発作に至る例もある。また脳波所見は、多棘徐波複合、あるいは棘徐波、時に鋭徐波複合が広汎性に出現するとの報告が多い^{1,3,4)}。しかし今回われわれが報告した 1 家系においては、部分発作とみなされるてんかん発作症状を示した数例と局在性の突発性棘波を認めている。このような症状の特徴を示した家系の報告は私達の調べた限り認められない。

一般的に発症要因に遺伝性素因の関与が強く関わるてんかん症候群は特発性全般てんかんであるが、このなかで部分発作を呈する疾患群が脚光を浴びるようになってきた⁴⁾。BAFME についても、いわゆるけいれんといえる発作がまれにしかおきないため、医療者が発作を目撃することはほとんどなく、発作時脳波とビデオで発作型を検討した報告もない。ミオクロヌスが増大すると大発作を生じる^{1,3,5)}との報告が多いが、顔面や眼球の側方への偏位を来す例¹⁾もあり、過去の報告例の中にも二次性全般化を来した例がいる可能性は否定できない。発作間欠期脳波についても全般性棘徐波複合とはいえ左右差を認める例⁵⁾、後頭部に突発波が局限した例³⁾がある。まれにしかおきない発作ではあるが発作型の再検討が必要ではないかと思われた。

われわれが提示した一家系では、遺伝性のてんかんでありながら、幻聴発作、視覚保続という部分発作とみなされる症状による発症例が、7 例中 2 例に認められた。また部分発作が出現したと推測

される症例も 2 例あった。

発作の焦点部位は 7 例中 5 例が頭頂後頭優位ではあるが、症例によって異なっていた。

このように発作症状や発作の焦点部位が症例によって異なる理由は、てんかん発作を発症させる同一の遺伝負因は持つが、脆弱な脳部位が症例により異なる(個体差の)ためではないかと考えられる。しかし現在のところ明確には回答できない。

今回われわれが報告した、部分発作とみなされるてんかん発作症状を認める一家系の経験より、良性家族性ミオクローヌステんかんの、てんかん発作型についても再検討が必要と考えられた。また何故症例によっては部分発作を示す症例があるかを検討する必要もあろう。

文 献

- 1) 安田 雄, 寺尾 章, 東 靖人, ら. 良性家族性ミオクローヌステんかんの 1 家系. 臨床神経学 1984 ; 24 :

1412.

- 2) 大沼悌一, 石田牧郎. Benign adult familial myoclonus epilepsy の家系間での症状の相違—myoclonus の目立たない症例について—. てんかん研究 1996 ; 14(1) : 45.
- 3) T. Yasuda. Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy. KAWASAKI MED. J. 1991 ; 17 : 1-4, 1-13.
- 4) Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. Lancet 1994 ; 343 : 515-517.
- 5) 長谷川清一, 恩田 晃. ミオクローヌステんかん発作を併発した非進行性家族性脳疾患の 1 家系. 第 19 回てんかん学会抄録集. 1985 : 98.
- 6) 稲月 原, 内藤明彦, 大浜栄作, ら. ミオクローヌステんかんを合併する家族性疾患について—Familial essential myoclonus and epilepsy (FEME) の疾患分類学的位置付け—. 精神神経学雑誌 1990 ; 92 : 1-21.

Summary

A Family with Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy (BAFME) in Which a Few Subjects Have Had Partial Seizures

Yuriko Miyamoto, Rumiko Kan, Yasuhito Yamada, Manabu Watabe, Ruriko Takahashi, Shin-ichi Niwa

A family in which seven members showed a various epileptic seizures, finger-tremor, myoclonus and photo-sensitivity is described. In this family, the onset of epilepsy was late, starting after 20 years of age, except for one patient who experienced the first seizure at nineteen years of age. The frequency of epileptic seizure was rare ranging only once a year to once in several years. The seizures were well controlled with anticonvulsants. Out of 7 cases, 2 showed partial seizures and the other 2 were suspected of showing similar types of seizures. The EEG findings showed that the paroxysmal discharges were well localized. The family reported here is considered to have benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME), based on their clinical features. It has been generally thought that the seizure type of BAFME is the generalized tonic-clonic seizure and that EEG findings show the (poly) spike and wave complex which distribute either locally or diffusely. In contrast, partial seizures and localized paroxysms in EEG were mainly observed in the family members of the present study.

We would claim that the types of seizures occurring in the cases of BAFME need to be reevaluated.

J. Jpn. Epil. Soc. 1999 ; 17 : 3-10

(received : October 6, 1997, 1st revised : June 22, 1998, 2nd revised : October 6, 1998, accepted : October 16, 1998)