

— 研究助成報告 —

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)の病態研究 ～臨床所見と検査所見との関連の検索～

Pathophysiological research in Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy (BAFME) ～Investigation of the relationship between clinical and laboratory findings～

人 見 健 文^{1,2)}, 小 林 勝 哉²⁾, 松 本 理 器³⁾, 高 橋 良 輔²⁾, 池 田 昭 夫³⁾

要旨：良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (BAFME) が緩徐進行性とする報告を近年認める。そこで①後頭部優位律動の周波数, ②睡眠時・覚醒時のてんかん性放電の頻度を検討した。①BAFME19名の後頭部優位律動を, 年齢・性別一致の脳波正常群38名と比較した。②BAFME5名6脳波記録のてんかん性放電の睡眠・覚醒時の態様を比較した。①BAFMEの後頭部優位律動は $9.1 \pm 0.7\text{Hz}$ で, 脳波正常群に比べ低下していた ($P < 0.0001$)。②てんかん性放電は, 覚醒時 (1.3 ± 1.2 回/分) が軽睡眠時 (0.02 ± 0.04 回/分) に比べ多かった ($P < 0.05$)。①BAFMEにおけるびまん性脳機能低下が示唆された。②BAFMEでは軽睡眠時にてんかん性放電は減少し, Unverricht-Lundborg病に類似していた。以上より, BAFMEは進行性ミオクローヌスてんかんと一部に類似した病態を有すると考えられた。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2016；27：71-76

Key Words：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), 脳波, 後頭部優位律動, てんかん性放電

【序論】

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) は, 数年に一回程度の頻度の低いてんかん発作を有し, 全般強直間代発作を呈することが多い。上記のてんかん発作と不随意運動である皮質振戦 (振戦様ミオクローヌス) の両者を主徴とし, 浸透率の高い常染色体優性遺伝

を呈する¹⁾。10歳以降, 多くは若年成人以降に発症する。皮質振戦が全般発作よりも先行することが多い²⁾。明らかな認知機能低下や小脳失調などの他の神経症候は認めない。検査所見としては, 電気生理学的検査で特徴的な所見を呈する。脳波上は全般性突発波, 光過敏性を特徴とする。また皮質反射性ミオクローヌスの特徴である体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential : SEP) の早期皮質成分の巨

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学 (京都大学病院検査部)

²⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

³⁾ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学

[〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54番地]

Takefumi Hitomi^{1,2)}, Katsuya Kobayashi²⁾, Riki Matsumoto³⁾, Ryosuke Takahashi²⁾, Akio Ikeda³⁾

¹⁾ Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine (Center laboratory, Kyoto University Hospital)

²⁾ Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

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

[54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan]

大化(巨大SEP), C反射, jerk-locked averaging法でミオクローススに先行する陽性棘波を認める³⁾。原因遺伝子は不明だが, 8番染色体長腕に連鎖がある⁴⁾。なお, 欧州から類似の症候を来す家系が報告されているが, そちらは2番染色体短腕に連鎖がある⁵⁾。治療としてはバルプロ酸, クロナゼパム, レベチラセタムがてんかん発作および皮質振戦の両者に有用である²⁾。ただし, ガバペンチンによる症状悪化も報告されている⁶⁾。生命予後は特に問題なく, てんかん発作のコントロールも良好である。皮質振戦もある程度薬剤コントロール可能だが, 高齢になると症状が悪化するという報告もある¹⁾。

上述の通りBAFMEは従来非進行性とされた。しかし, 近年以下のような報告もなされている。BAFMEでは, 加齢にともない皮質振戦が進行する^{1,2)}。SEP振幅が加齢に伴い有意に増加し, SEP振幅と皮質振戦の重症度の間に有意な関連を認める²⁾。またBAFME家系の多くでは, 皮質振戦, 稀発全般強直間代発作が後世代で新たに出現もしくは発症年齢が低年齢化し(臨床的表現促進現象)⁷⁾, その傾向は, 母系由来の場合により顕著である⁸⁾。これらの報告から, BAFMEは加齢・世代を経るにともない緩徐進行性の経過をとることが示唆された。一方, 脳波ではBAFMEにおいててんかん性放電を認めることや光過敏性を有することが報告されている¹⁾。しかし脳機能を最も鋭敏に反映する脳波を用いた脳機能や皮質興奮性の検討はこれまで余りに行われていない。

そこで今回, BAFMEの病態をより明らかにすべく, 脳波を用いた検討を行った。具体的には, ①脳機能の面からBAFMEにおける脳波上の後頭部優位律動の最大周波数と加齢の関係⁹⁾, ②てんかん原性の面から睡眠時・覚醒時のてんかん性放電の態様¹⁰⁾, に関してそれぞれ検討した。

【方法】

対象の選択基準:

BAFMEの診断基準は, 我々が以前に作成した暫定診断基準を用いた²⁾。診断基準の詳細は以下の通りである。1: 10代以降発症の皮質振

戦と稀発全般強直間代発作の少なくともどちらか一方を有する。2: 常染色体優性の遺伝形式をとる。3: 明らかな認知機能低下やその他の神経症状を認めない。4: 電気生理学的検査で皮質反射性ミオクローススを呈する。5: 明らかな進行性の経過をとらない。

①BAFMEにおける脳波上の後頭部優位律動の最大周波数の検討

対象は, 脳波検査を施行したBAFME患者19名(男性5, 女性14名, 平均年齢: 50.6 ± 15.7 才, 26-76才)とした。対照群は, 当院検査部で脳波を施行し日本臨床神経生理学会の脳波分野認定医により正常と判定された21歳以上の102名(38.2 ± 13.9 才, 21-77歳), およびそこから抽出した年齢・性別一致群38名(50.1 ± 14.5 才, 26-77歳)とした。BAFME患者の後頭部優位律動の最大周波数と, 対照群とを比較した(Mann-Whitney U test)。加えて, 加齢が後頭部優位律動の最大周波数に及ぼす影響を検討する目的で, 後頭部優位律動の最大周波数と脳波記録時の年齢との関係を, BAFME患者19名と年齢・性別一致群38名においてそれぞれ検討した(Spearman rank coefficients)。統計の有意水準は $P < 0.05$ とした。

②BAFMEにおける睡眠時・覚醒時のてんかん性放電の態様

脳波検査を施行したBAFME12名31件の脳波記録を解析対象とし, 睡眠時・覚醒時のてんかん性放電の態様を比較した。睡眠もしくは覚醒脳波が記録全体の10%以下(6記録), てんかん性放電が5回以下(18記録), アーチファクトが多い(1記録)を除外し, 最終的に5名(女性5名, 平均年齢: 49.6 ± 20.3 歳)の6脳波記録を解析した。覚醒・睡眠を脳波所見により区別し, その上でてんかん性放電の頻度について, 覚醒時と睡眠時において比較検討した(Wilcoxon signed rank test)。統計の有意水準は $P < 0.05$ とした。

【結果】

①BAFMEにおける脳波上の後頭部優位律動の最大周波数の検討

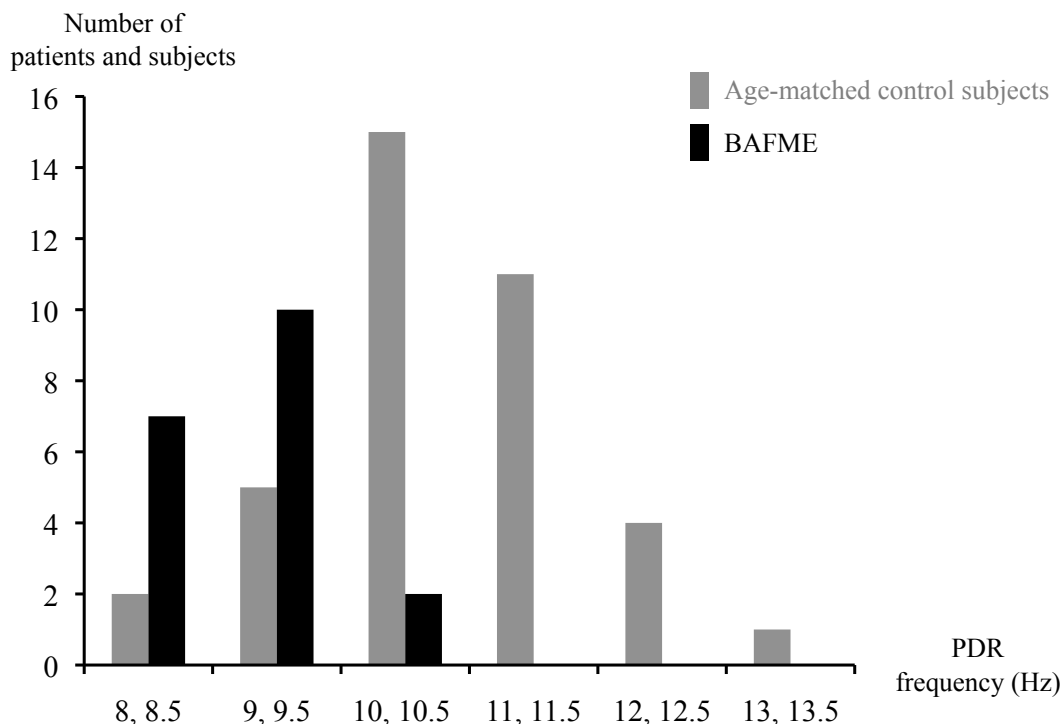


Fig. 1 Histogram of the frequency of the posterior dominant rhythm (PDR) in 19 benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME) patients and 38 age-matched control subjects. There was a clear difference between the distribution of PDR frequency in BAFME patients and age-matched control subjects. The PDR frequency was slower in BAFME patients than that in age-matched control subjects.

BAFMEの後頭部優位律動は $9.1 \pm 0.7\text{Hz}$ で、脳波正常群 ($10.5 \pm 0.9\text{Hz}$) と比較すると有意に低下していた ($p < 0.0001$)。この結果は、脳波正常群内の抗てんかん薬内服の有無に関係なく、年齢・性別一致群38名 ($10.4 \pm 1.1\text{Hz}$) でも同様だった ($P < 0.0001$) (Fig. 1)。年齢と後頭部優位律動の単回帰ではBAFME患者19名 ($Y = 9.992 - 0.019 \times X$)、年齢・性別一致群38名脳波正常群 ($Y = 11.22 - 0.016 \times X$) 共に、後頭部優位律動は加齢により徐波化する傾向を認めたが、有意ではなかった。また両者の回帰直線の傾きはほぼ一致しており、後頭部優位律動の加齢による徐波化の程度は両群で差は無かった (Fig. 2)。

- ②BAFMEにおける睡眠時・覚醒時のてんかん性放電の態様
脳波記録時間中、覚醒 (66.6%) と軽睡眠

(第1, 2期; 33.4%) に分類された。てんかん性放電の頻度は覚醒時 (1.3 ± 1.2 回/分) が軽睡眠時 (0.02 ± 0.04 回/分) に比べ頻度が高かった ($P < 0.05$)。

【考察】

①BAFMEにおける脳波上の後頭部優位律動の最大周波数の検討

BAFMEにおいて、びまん性脳機能低下 (後頭部優位律動の徐波化) が示唆された。後頭部優位律動の加齢による徐波化については欧州家系でも既に報告されているが、個々の患者における経年変化が強調されており、対照群との統計解析や抗てんかん薬の影響も含めた体系的な検討はなされていなかった¹¹⁾。一方我々の検討では、体系的な解析検討を行い、本邦のBAFME患者において軽度だが明らかなびまん性脳機能障害の存在を明らかにした。今回の知

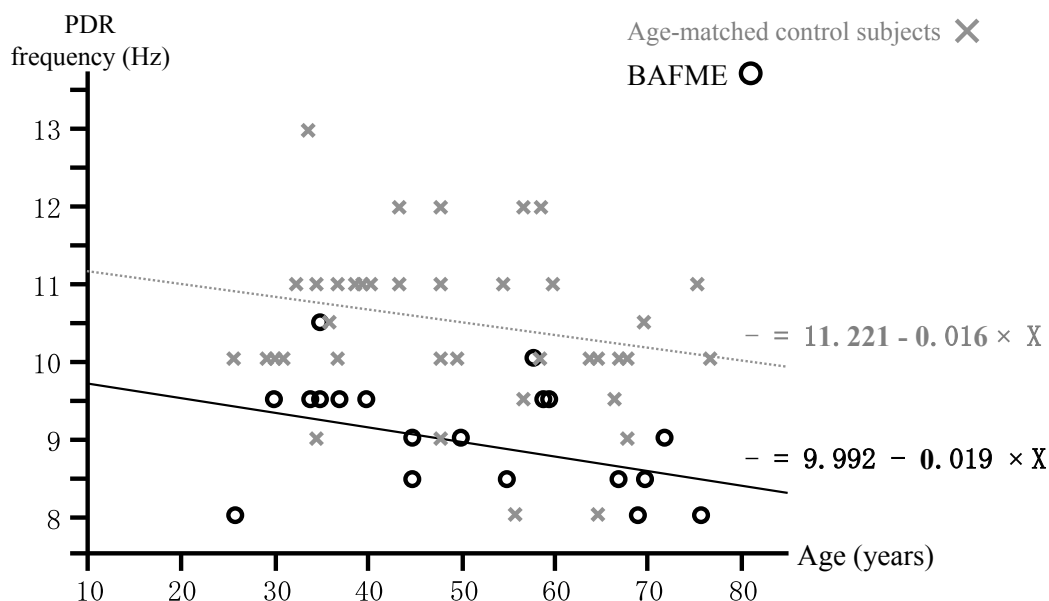


Fig. 2 Linear regression between age at the time of EEG recording and frequency of PDR in 19 BAFME patients and 38 age-matched control subjects. A simple regression curve for BAFME patients is represented by the black line, and for age-matched control subjects by the grey dotted line. Open circles indicate BAFME patients and crosses indicate age-matched control subjects. There was a non-significant tendency for a slowing of PDR with age in both BAFME and age-matched control subjects. Comparison of the gradients corresponding to PDR frequency relative to age between the two groups revealed no significant difference. Definitions of PDR and BAFME are shown in the legend for figure 1.

見からも、BAFMEは“benign”ではないことが明らかになった。BAFMEは、良性の特発性全般てんかんと進行性ミオクロヌスてんかんの間に位置づけられるという意見がある¹²⁾が、今回の結果もそれに矛盾しないものであった。一方で、加齢に伴うびまん性脳機能低下（後頭部優位律動の徐波化）の進行は明らかではなかった。この点は、SEP振幅および皮質過興奮が加齢により増悪する²⁾点と異なっていた。ただし、BAFME患者における認知機能障害は皮質振戦と異なり高齢になっても余り進行せず、臨床上も顕在化しないことと合致する結果であった。

過去の欧州家系の画像所見の検討では、頭部MRIで有意な異常を認めなかったが、MRスペクトロスコピーでは小脳におけるCh/Cr比の低下を認めた¹³⁾。一方で神経心理検査では、明確な異常を認めなかった¹⁴⁾。今回の検討では、BAFMEにおける脳機能評価に関して脳波が有

用であることが示された。

②BAFMEにおける睡眠時・覚醒時のてんかん性放電の態様

BAFMEの少なくとも一部では、軽睡眠時にてんかん性放電は減少した。

Unverricht-Lundborg病でも類似の傾向を認めることがあり、皮質興奮性に関して両者が類似した病態を有する可能性を示唆した。

以上より、BAFMEは軽度だが脳機能やてんかん原性の点で進行性ミオクロヌスてんかんと一部に類似した病態を有すると考えられた。

【参考文献】

- 1) Uyama E, Fu YH, Ptacek LJ. Familial adult myoclonic epilepsy (FAME). *Adv Neurol.* 2005; **95**: 281-8.
- 2) Hitomi T, Ikeda A, Kondo T, Imamura H,

- Inouchi M, Matsumoto R, et al. Increased cortical hyperexcitability and exaggerated myoclonus with aging in benign adult familial myoclonus epilepsy. *Mov Disord.* 2011 ; **26** (8) : 1509-14.
- 3) Ikeda A, Kakigi R, Funai N, Neshige R, Kuroda Y, Shibasaki H. Cortical tremor: a variant of cortical reflex myoclonus. *Neurology.* 1990 ; **40** (10) : 1561-5.
- 4) Plaster NM, Uyama E, Uchino M, Ikeda T, Flanigan KM, Kondo I, et al. Genetic localization of the familial adult myoclonic epilepsy (FAME) gene to chromosome 8q24. *Neurology.* 1999 ; **53**(6) : 1180-3.
- 5) de Falco FA, Striano P, de Falco A, Striano S, Santangelo R, Perretti A, et al. Benign adult familial myoclonic epilepsy: genetic heterogeneity and allelism with ADCME. *Neurology.* 2003 ; **60**(8) : 1381-5.
- 6) Striano P, Coppola A Fau - Madia F, Madia F Fau - Pezzella M, Pezzella M Fau - Ciampa C, Ciampa C Fau - Zara F, Zara F Fau - Striano S, et al. Life-threatening status epilepticus following gabapentin administration in a patient with benign adult familial myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2007 ; **48**(0013-9580 (Print)) : 1995-8.
- 7) Hitomi T, Kondo T, Kobayashi K, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A. Clinical anticipation in Japanese families of benign adult familial myoclonus epilepsy. *Epilepsia.* 2012 ; **53**(2) : e33-6.
- 8) Hitomi T, Kobayashi K, Jingami N, Nakagawa T, Imamura H, Matsumoto R, et al. Increased clinical anticipation with maternal transmission in benign adult familial myoclonus epilepsy in Japan. *Epileptic Disord.* 2013 ; **15**(4) : 428-32.
- 9) Hitomi T, Kobayashi K, Sakurai T, Ueda S, Jingami N, Kanazawa K, et al. Benign adult familial myoclonus epilepsy is a progressive disorder: no longer idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord.* 2016 ; **18**(1950-6945 (Electronic)) : 67-72.
- 10) 人見健文, 櫻井健世, Sultana Shamima, 佐藤啓, 井上岳司, 下竹明寛, 松本理器, 高橋良輔, 池田昭夫. 睡眠が良性成人型家族性ミオクローヌス てんかん (BAFME) のてんかん性放電に与える影響. *臨床神経生理学.* 2015 ; **43** : 409.
- 11) Coppola A, Santulli L, Del Gaudio L, Minetti C, Striano S, Zara F, et al. Natural history and long-term evolution in families with autosomal dominant cortical tremor, myoclonus, and epilepsy. *Epilepsia.* 2011 ; **52**(7) : 1245-50.
- 12) Striano P Fau - Robbiano A, Robbiano A Fau - Zara F, Zara F Fau - Striano S, Striano S. Familial cortical tremor and epilepsy: a well-defined syndrome with genetic heterogeneity waiting for nosological placement in the ILAE classification. *Epilepsy Behavior.* 2010 ; **19**(1525-5069(Electronic)) : 669.
- 13) Striano P, Caranci F, Di Benedetto R, Tortora F, Zara F, Striano S. (1) H-MR spectroscopy indicates prominent cerebellar dysfunction in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2009 ; **50**(6) : 1491-7.
- 14) Suppa A, Berardelli A, Brancati F, Marianetti M, Barrano G, Mina C, et al. Clinical, neuropsychological, neurophysiologic, and genetic features of a new Italian pedigree with familial cortical myoclonic tremor with epilepsy. *Epilepsia.* 2009 ; **50**(5) : 1284-8.

Summary

Pathophysiological research in Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy (BAFME) ~investigation of the relationship between clinical and laboratory findings~

Takefumi Hitomi, Katsuya Kobayashi, Riki Matsumoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda

Introduction: Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME) recently was reported to have slowly progressive course. To clarify this point, we analyzed 1; maximum frequency of posterior dominant rhythm (PDR) and 2; frequency of epileptiform discharges during awake and sleep period.

Methods: 1; The PDR frequency in electroencephalography (EEG) in 19 BAFME patients (50.6 ± 15.7 years) was compared with those in 38 age and gender-matched control subjects (50.1 ± 14.5 years). 2; In 6 EEG of 5 BAFME patients (49.6 ± 20.3 years), frequency of epileptiform discharges during awake period was compared with those during sleep period.

Results: 1; The PDR frequency in BAFME (9.1 ± 0.7 Hz) was significantly lower than that of control subjects (10.5 ± 0.9 Hz) ($P < 0.0001$), regardless of the anticonvulsants usage. 2; The frequency of epileptiform discharges during awake period ($1.3 \pm 1.2/\text{min}$) was significantly higher than that during sleep period ($0.02 \pm 0.04/\text{min}$) ($P < 0.05$).

Discussion: 1; These findings suggest that patients with BAFME have mild diffuse brain dysfunction. 2; Reduction of epileptiform discharges during sleep was observed in BAFME, which was similar to those in Unverricht-Lundborg disease. Taken all together, as for the brain dysfunction and epileptogenicity, BAFME has mild but similar pathophysiological mechanism to that of progressive myoclonus epilepsy.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2016 ; 27 : 71-76