



日本語版序文

本書は、1984年の初版以来、てんかんの診療・研究にかかわる人の標準的教科書として世界中で広く読まれている。初版は349頁であったが、第5版では662頁と大幅に増えた。

表題のごとく、本書は症候群の記述に重点を置いている。疾患とは一般に、病因が明らかにされた均質な病態を指し、例えばUnverricht-Lundborg病がそうである。一方、病因不明ながら共通の病態(症状、検査所見、経過など)を示す患者が多い場合には、とりあえず症候群として扱われる。世界のとんかん学者は、混沌とした多様なてんかん病態のなかから、特有な徴候の組み合わせを示す均質な患者群を抽出する努力を前世紀後半以来積み重ねてきた。症候群というまとまりを得て、合理的な予後予測と最適な薬物治療の選択が可能になった。さらに、Dravet症候群のように、基盤にある遺伝子異常の発見につながったものもある。本書で扱われた症候群は、この伝統から生み出されたものであり、現行のとんかん国際分類の重要な構成要素となっている。症候群は、新たなアイデアを手がかりに、あるいは検査法の進歩により、さらに小さな単位に分類されたり、より大きな枠組みへと統合されることもある。本書の第1版から第5版までの改訂は、この30年の歳月のとんかん症候群学の推移を示している。

とりわけ最近では、分子生物学の急速な進展、画像診断の進歩、神経生理学手法の進展、新規薬物の開発がてんかん学に大きな影響を与えている。それに呼応して、てんかん学の概念は変化しつつあり、新しいてんかん分類も提唱されている。そのような変化を支え、変化をさらに適切に誘導するのは、臨床の視点である。本書は新しい変化を最大限取り入れながらも、臨床記述が何よりも大切であるという哲学を貫いており、今後もその価値を失うことはないだろう。他では得られない極めて貴重な発作ビデオ集は本書の価値を高めている。本書を、てんかん診療に携わる医療従事者の座右に置いていただきたい。

用語の変化について付言しておかなければならない。国際抗てんかん連盟(ILAE)は、部分性(partial)および局所性(local)を廃し、焦点性(focal)という用語への置換を推奨している。焦点とは、脳内の焦点という意味であり、症状(身体の局所症状、部分症状)を指すのではない。てんかん発作は、焦点発作と全般発作に分けられる。本訳書でも焦点に統一することにした。

ただしてんかんについては、特発性てんかに共通するメカニズムが提唱され、病変を有する(症候性)焦点てんかんと対比されるようになってきているため(Chapter 1参照)、特発性てんかんにかぎり、全般に対する局在関連という用語を一部残している。

静岡てんかん・神経医療センター(てんかんセンター)のスタッフが総力をあげて翻訳を行い、中山書店編集部との緻密な編集・校正作業により、本書の出版が可能になった。記して感謝申し上げる。

2014年4月

国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター

井上 有史

CONTENTS

Part 1 てんかんの症候群的アプローチ

Chapter 1	分類：進化する概念 2 Peter WOLF and Sándor BENICZKY
Chapter 2	てんかん症候群の遺伝的基盤：遺伝子検査 13 Antonio V. DELGADO-ESCUETA, Julia N. BAILEY and Jose Maria SERRATOSA
Chapter 3	特徴的脳波とてんかん症候群 36 Guido RUBBOLI and Carlo Alberto TASSINARI
Chapter 4	症候群，動物モデル，脳の発達 44 Astrid NEHLIG, Antonietta COPPOLA and Solomon L. MOSHE
Chapter 5	症候群と予後 62 Charlotte DRAVET
Chapter 6	てんかん症候群と抗てんかん薬 68 Pierre GENTON, Natalio FEJERMAN and Philippe GÉLISSE

Part 2 年齢依存性症候群

Chapter 7	良性家族性および非家族性新生児発作 82 Perrine PLOUIN and Bernd A. NEUBAUER
Chapter 8	早期重症新生児・乳児てんかん 95 Eli M. MIZRAHI and Mathieu MILH
Chapter 9	乳児スパズム 106 Lucia FUSCO, Catherine CHIRON, Marina TRIVISANO, Federico VIGEVANO and Harry T. CHUGANI
Chapter 10	乳児期の特発性焦点(部分)てんかん 121 Federico VIGEVANO, Michelle BUREAU and Kazuyoshi WATANABE
Chapter 11	Dravet 症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん) 130 Charlotte DRAVET, Michelle BUREAU, Hirokazu OGUNI, Ozlem COKAR and Renzo GUERRINI
Chapter 12	乳幼児の特発性ミオクロニーてんかん 165 Renzo GUERRINI, Francesco MARI and Charlotte DRAVET
Chapter 13	熱性けいれんと遺伝性てんかん熱性けいれんプラス(GEFS+) 182 Peter R. CAMFIELD, Carol S. CAMFIELD, Ingrid E. SCHEFFER and Carla MARINI

Chapter 14	Lennox-Gastaut 症候群	196
	Arielle CRESPEL, Philippe GÉLISSE, Marina NIKANOROVA, Edoardo FERLAZZO and Pierre GENTON	
Chapter 15	小児期の特発性焦点てんかん	224
	Chrysostomos P. PANAYIOTOPOULOS, Michelle BUREAU, Roberto H. CARABALLO, Bernardo DALLA BERNARDINA and Thalia VALETA	
Chapter 16	徐波睡眠期てんかん重積状態関連脳症 (Landau-Kleffner 症候群を含む)	263
	Carlo Alberto TASSINARI, Gaetano CANTALUPO, Bernardo DALLA BERNARDINA, Francesca DARRA, Michelle BUREAU, Chiara CIRELLI, Giulio TONONI and Guido RUBBOLI	
Chapter 17	小児欠神てんかん	285
	Marco T. MEDINA, Michelle BUREAU, Édouard HIRSCH and Chrysostomos P. PANAYIOTOPOULOS	
Chapter 18	ミオクロニー欠神てんかんおよびミオクローヌスを伴う欠神発作	307
	Michelle BUREAU and Carlo Alberto TASSINARI	
Chapter 19	若年ミオクロニーてんかん	317
	Pierre THOMAS, Pierre GENTON, Philippe GÉLISSE, Marco T. MEDINA and Anna SERAFINI	
Chapter 20	若年欠神てんかん	344
	Philippe GÉLISSE, Peter WOLF and Yushi INOUE	
Chapter 21	全般性強直間代発作のみを有するてんかん	355
	Philippe GÉLISSE, Arielle CRESPEL, Maria DEL SOCORRO GONZALEZ SANCHEZ, Pierre THOMAS and Pierre GENTON	
Chapter 22	遺伝規定性の焦点てんかん	364
	Fabienne PICARD and Ingrid E. SCHEFFER	
Chapter 23	Rasmussen 脳炎	379
	Tiziana GRANATA, Yvonne HART and Frederick ANDERMANN	
Chapter 24	内側側頭葉てんかん症候群	399
	Fernando CENDES, Philippe KAHANE, Martin BRODIE and Frederick ANDERMANN	
Chapter 25	前頭葉てんかん症候群	417
	Stefano FRANZIONE, Lino NOBILI, Barbara SWARTZ, Laura TASSI, Roberto MAI, Massimo COSSU, Carlo Alberto TASSINARI and Antonio V. DELGADO-ESCUETA	
Chapter 26	高齢者のてんかん症候群	436
	Javier SALAS-PUIG	

Part 3 特殊な病因と状況

Chapter 27	非進行性脳症におけるミオクロニー重積状態	444
	Bernardo DALLA BERNARDINA, Elena FONTANA and Francesca DARRA	
Chapter 28	てんかんと先天性代謝異常	453
	Douglas R. NORDLI Jr, Christian KORFF and Thomas BAST	
Chapter 29	小児期の症候性(構造的)焦点てんかん	468
	Hans HOLTHAUSEN, Andras FOGARASI, Alexis ARZIMANOGLU and Philippe KAHANE	
Chapter 30	光感受性と症候群	522
	Dorothee KASTELEIJN-NOLST TRENITÉ, Stephan WALTZ and Guido RUBBOLI	
Chapter 31	複雑反射てんかん	547
	Peter WOLF and Yushi INOUE	
Chapter 32	てんかんと染色体異常	564
	Pierre GENTON, Nadia BAHU BUISSON, Anna KAMINSKA, Maurizio ELIA and Giuseppe GOBBI	
Chapter 33	進行性ミオクローヌステんかん	595
	Pierre GENTON, Antonio V. DELGADO-ESCUETA, Jose Maria SERRATOSA and Michelle BUREAU	
Chapter 34	てんかんと大脳皮質の奇形	629
	Renzo GUERRINI and Elena PARRINI	
Chapter 35	青年期の孤発性焦点(部分)発作	653
	Roberto H. CARABALLO and Pierre JALLON	

付録

DVD 解説	662
索引	679

Chapter 18

ミオクロニー欠神てんかんおよび ミオクローヌスを伴う欠神発作

Michelle BUREAU¹ and Carlo Alberto TASSINARI²

1 Centre Saint-Paul, Hôpital Henri Gastaut, Marseille, France

2 Neuroscience Department, University of Parma, Parma, Italy

はじめに

ミオクロニー欠神てんかん(epilepsy with myoclonic absence : EMA)は、特異な発作型であるミオクロニー欠神(myoclonic absence : MA)を特徴とするてんかん症候群であり、その診断は臨床的観察とポリグラフ記録に基づく。律動的で両側性の強いミオクローヌスが臨床的に観察される。ポリグラフ記録(脳波+筋電図)では、小児欠神てんかんの定型欠神発作と同様に、律動的な3Hz棘徐波複合が両側同期性、左右対称性にみられ、これは3Hzのミオクローヌスと漸増する強直性収縮に対応する筋電図上の放電を伴う。

MAはTassinariら(1969, 1971)によって初めて記述された。1973年には、Lugaresiらとその経過を研究した。1969年以来(Tassinariら, 1969), そしてのちには1985年にも(TassinariとBureau, 1985), MAが特異な発作型であるという事実が注目され、MAを唯一もしくは主たる発作型とする特異的な症候群として個別に扱うべきであると提案された。しかし、てんかんとてんかん症候群の国際分類(Commission, 1989)でMAを持つてんかんが独立した症候群として承認され、潜因性あるいは症候性全般てんかんの項に組み入れられたのは1989年のことであった。ILAEの分類・用語作業部会により提案された診断要綱案(Engel, 2001)では、MAを持つてんかんは特発性のてんかん症候群に分類されたが、これは暫定的なものであった。さらに最近提唱された要綱案(Engel, 2006; Berg, 2010)では、てんかん症候群が発症年齢

によって分類され、MAを持つてんかんは小児期のてんかんのグループに入っている。

最初に記載されて以来、いくつかの研究によりこの症候群の記述は加えられていった(Salas Puigら, 1990; Tassinariら, 1992, 1995; TassinariとMichelucci, 1994; ManonmaniとWallace, 1994; Eliaら, 1998; Capovillaら, 2001; BureauとTassinari, 2002, Tassinariら, 2004; BureauとTassinari, 2005; GentonとBureau, 2006)。

総論

筆者らのデータはマルセイユのCentre Saint-Paul病院の42例とボローニャのBellaria病院の13例についての分析に基づいている。いくつかの特徴はミオクロニー欠神てんかんに特異的であると考えられる。これらの症例の詳細な分析は本書(原書)第3版に記載されている(BureauとTassinari, 2002)。

頻度

ミオクロニー欠神てんかんはまれなてんかん型であり、Centre Saint-Paul病院を受診するような選別されたてんかん患者集団では、すべてのてんかんの0.5~1%を占めた。一般のてんかん患者集団での有病率はおそらくさらに低いであろう。このてんかんは、いまや小児てんかんの中で特異な疾患単位として日本(Ikedaら, 2011)や中国(Yangら, 2009)でも認識されている。

性比

男性優位(70%)である。小児欠神てんかんが女性優

位(60～70%) (Loiseau ら, 2002)であるのと異なる。
病因

病因は症例の33%で存在する(Centre Saint-Paul 病院の42例中14例):早産(4例), 周産期障害(6例), 血族結婚(2例), 先天性片麻痺(1例), 14番染色体長腕の部分トリソミー(1例)。また, Angelman 症候群, 12pトリソミー, inv dup(15)などの染色体異常も報告されている(Guerrini ら, 1990; Elia ら, 1998)。MAを持つ1家系の4人にGDH変異が見つかり(Bahi-Buisson ら, 2008), トルコ人の患者でグルコーストランスポーター1欠損症候群(GLUT1-DS)がGökben ら(2011)によって報告されている。

SYNGAP1の障害を生じる均衡転座がMAと知的障害を持つ患者で見ついている(Klitten ら, 2011)。

遺伝因子

てんかんの家族歴は約20%の症例にみられ, 多くは全般てんかんである。

発症年齢

平均7歳(11か月～12歳6か月)。生後1年以内に発症するまれな症例もあり, 小児欠神てんかんでみられるよりも多い(Tassinari ら, 1992; Aicardi, 1994; Manonmani と Wallace, 1994; Verrotti ら, 1999)。

神経学的所見

先天性片麻痺を伴う症例を除いて神経学的には正常であった。てんかんの発症以前に45%の症例で精神発達遅滞が気づかれていた。

神経画像所見

17%の症例で異常であり, 多くはびまん性の非特異的な萎縮がわずかに認められる程度で, 局所性の病変は認めなかった。

■ ミオクロニー欠神発作(MA)

● 臨床症候学

意識障害

疎通性の途絶や意識障害の程度はさまざまであり, 小児欠神てんかんよりも顕著でなく, 完全に意識が消失するものから軽く疎通性が障害される程度のものである。疎通性や意識の障害は脳波で発作発射が持続する期間すべてにわたるとは限らない。ミオクロノスを厄介に感じて姿勢を保持しようとし, あたかも強いミオクロノスを抑制しようとしているかのような

印象を与えることもある。発作の最中に検者から発せられた単語を想起できることもある。

運動症候

典型的な運動症候は, 律動的なミオクロノスに明らかな強直性収縮(程度の差はある)を伴うもので, この強直性収縮はしばしば欠神発作の最中に次第に増強する。ミオクロノスは主に肩, 上肢, 下肢の筋にみられる。顔面筋にみられることは少なく, 生じる場合は主に顎や口の周辺である。通常, 眼瞼のピクつきは存在しないかまれである。付随する強直性収縮のために, 腕のミオクロノスとともに段つきに上肢が挙上してくる。これはかなり一定した認識されやすいパターンである。患者が立位の場合, 転倒はまれであるが, 前後への揺れがしばしばみられる。ミオクロノスは非対称性のこともある。ミオクロノスの最中に頭部および身体の偏向(眼球偏位や眼球間代性偏位は付随しない)が観察される症例があり(Bureau と Tassinari, 2005; Genton と Bureau, 2006) (図1), 同様の症例はYang ら(2009)も報告している。

自律神経性症候

呼吸の変化もしくは停止が強直性収縮の間持続し, ときに尿失禁が記載されている。

発作の特徴

MAの開始と終了は突然である。

発作の持続時間は10～60秒である(小児欠神てんかんで通常みられるよりも長い)。

発作頻度は多く, MAは少なくとも日に5, 6回は生じ, しばしば日に何十回となる。発作はしばしば過呼吸や覚醒により増加する。14%の症例では, 間欠的光刺激により引き起こされる。MAが浅眠時に起きて, 患者を覚醒させてしまうことがある。

MAの重積状態はまれである(Tassinari ら, 1992)によれば36例中1例)。

● 脳波とポリグラフによる症候学

発作間欠期脳波

すべての症例が年齢相応の正常背景活動を示す。われわれの経験上, 小児欠神てんかんでみられるような後頭領域の正弦様の徐波律動は認められない。全般性の棘徐波は1/3の症例で観察され, 焦点性または多焦点性の棘波や棘徐波はもっと少ない(14%)。

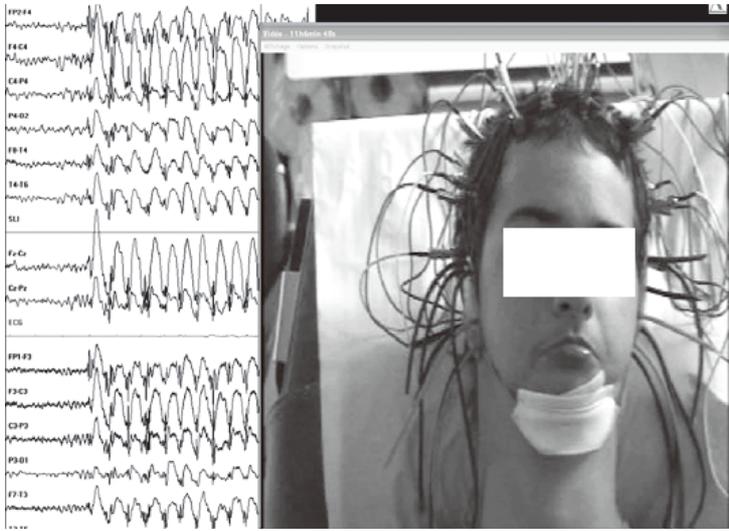


図1 18歳男性の自発性ミオクロニー欠神発作。律動的な3Hz棘徐波，多棘徐波を伴う。頭部がわずかに左に向き，眼球が上転していることに注目。

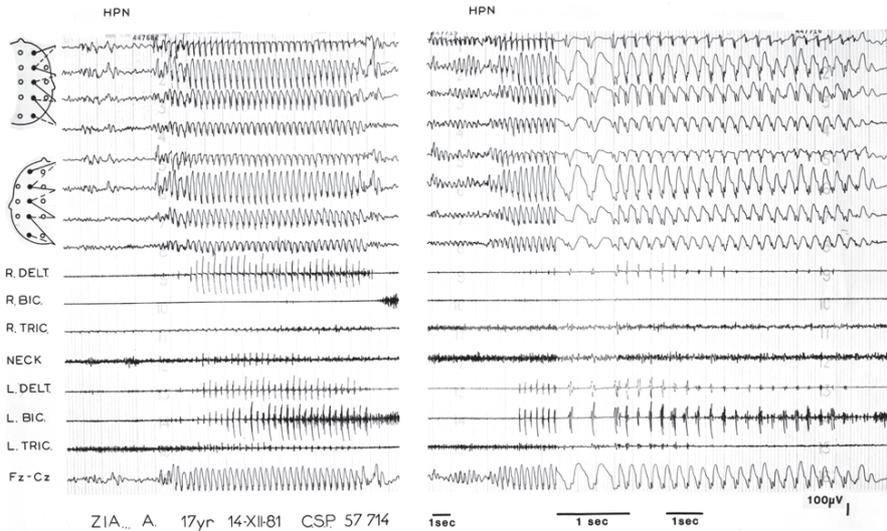


図2 過呼吸により誘発されたミオクロニー欠神発作(MA)。
左：MAは3Hz棘徐波放電が特徴である。棘徐波複合出現の1～2秒後に左右の三角筋，二頭筋，三頭筋，頸部に律動的な収縮が現れ，強直性収縮が3～4秒後に主に左三角筋に出現することに注目。
右：別のMA。30mm/秒で記録。

発作時脳波

律動的な棘徐波複合から成り，これは3Hz，両側性，同期性，左右対称性であり，小児欠神てんかんの欠神発作で観察されるものと同様である。棘徐波複合の開始と終了は突然であるが，例外的に，前頭部領域に広がる非対称性のδ波を伴い，脳波放電が徐々に終わる場合もある。典型的な棘徐波複合に多棘波が混在しているものもある。

ポリグラフ記録

脳波放電出現の約1秒後から，棘徐波複合同じ周期で，両側性，律動性のミオクロヌスが発現する(図2)。発作の後期には，ミオクロヌスは強直性の筋収縮を伴う。肩や三角筋に最も強く現れ，そのために

上肢が挙上する(図3)。強直性の筋収縮のためにミオクロヌスが背景に隠れたり，臨床的に明らかでないこともある。このように運動症候がやや不明瞭な場合がある。全般性の脳波パターンにもかかわらず，ミオクロヌスや強直性筋収縮はときに片側性，または明らかに非対称性で，頭部と体幹の段つきの回旋を伴うこともある(図4，5)。

Tassinariら(1969，1971)は高速度のオシロスコープ記録を用いて，棘徐波複合とミオクロヌスの間には厳密な一定の関係が成り立っていることを証明した。棘波の形態を詳細に分析することにより，高振幅の一過性陽性波(Weir，1965)と，ミオクロヌスの出現，潜時および振幅との間には厳密な関係があるこ

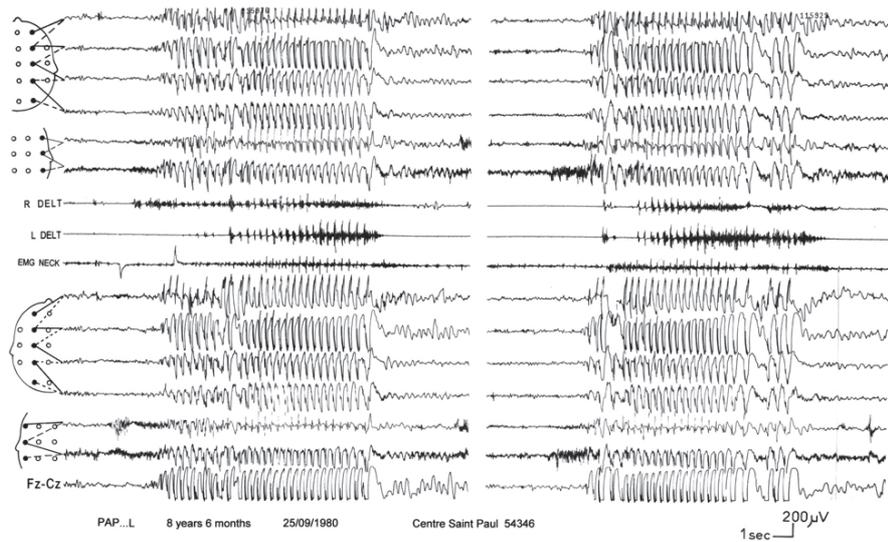


図3 8歳6か月の女兒にみられた自発性ミオクロニー欠神発作。律動的な3Hz棘徐波複合がみられる。律動的なミオクローヌスに強直性収縮が次第に重畳し、上肢を挙上させた。

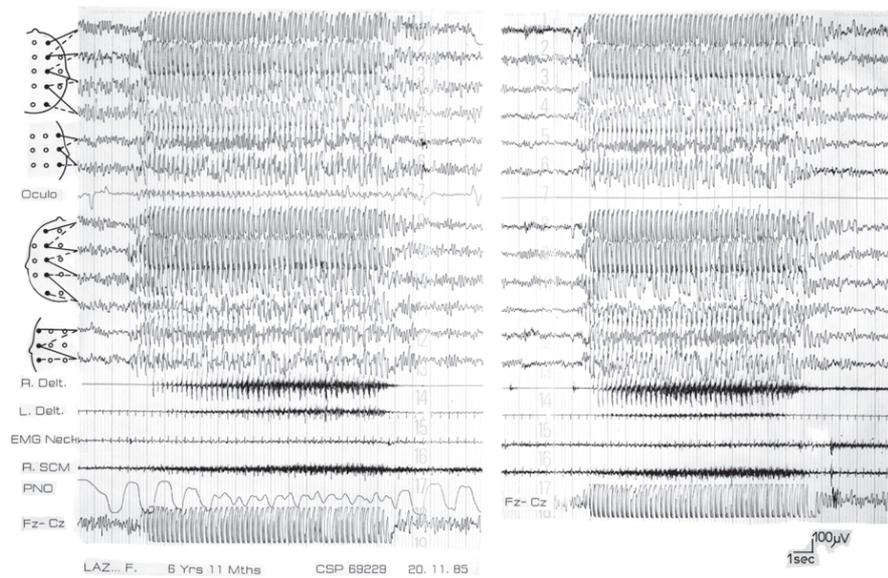


図4 6歳11か月の男児にみられたミオクロニー欠神発作。ミオクローヌスと強直性収縮の非対称性に注目。左より右三角筋に著明である。

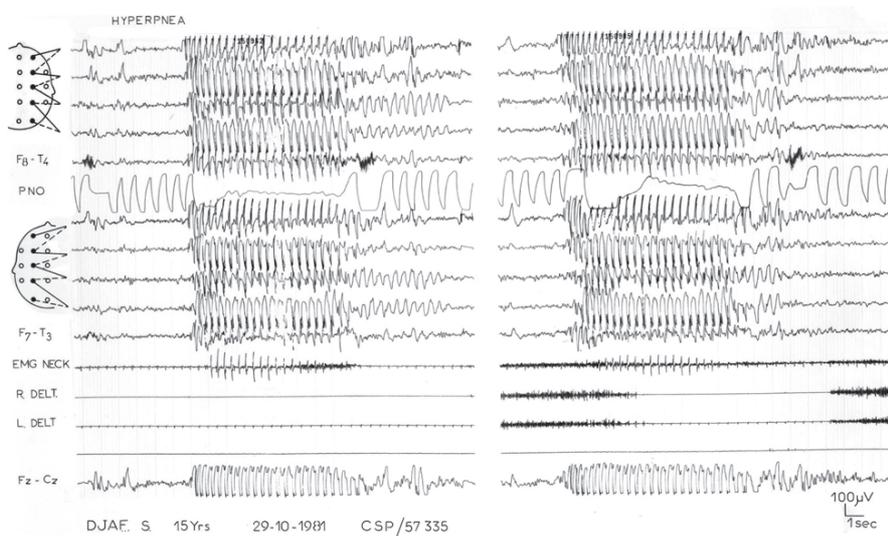


図5 過呼吸により誘発されたミオクロニー欠神発作。ミオクローヌスは頸部筋群のみに生じ、頭部の段つきの回旋が生じた。

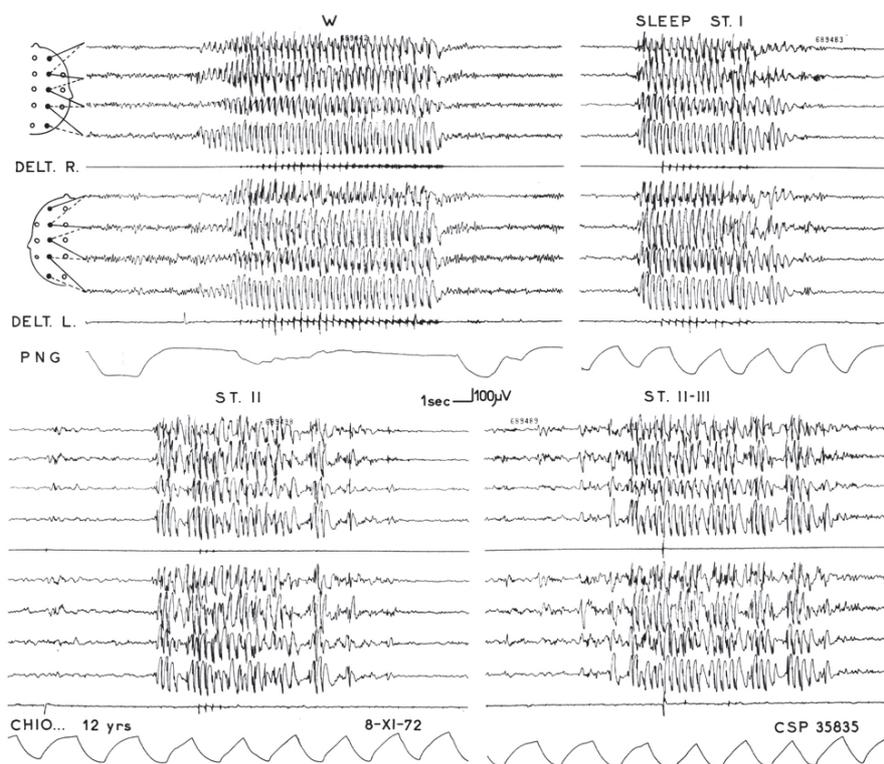


図6 左上：覚醒時記録。律動的なミオクローヌスがわずかに強直性収縮を伴っている。右上：睡眠開始時(ノンレム睡眠段階I)、臨床症状の持続と強度が減少する。左下・右下：ノンレム睡眠段階IIおよびIII。ミオクローヌスは事実上消失し、棘徐波は律動的ではなくなった。

とを示した。はじめの1秒間にみられる棘徐波は低振幅であり(棘波の初期陽性成分が低振幅であるため)、ミオクローヌスを伴わないことがある(図2)。脳波上の棘波には、それぞれミオクローヌスに対応する筋電図が引き続いており、その潜時は近位筋群で15~40ミリ秒、遠位筋群で50~70ミリ秒である。このミオクローヌスには短い静止期(60~120ミリ秒)が続き、これが強直性収縮を中断する。

たとえ臨床的には明らかでないとしても、ミオクロニー欠神発作は頭部、特に口周囲の運動成分を含んでいる。筋電図記録によると、顔面筋の間代性活動がはじめの1つか2つの棘徐波複合に対応し、それに引き続く複合には頭部から四肢の近位部へと広がるミオクローヌスの連鎖に対応している(Gardellaら、2002)。病態生理学的な見地では、ミオクローヌスに重なる強直性の筋収縮は、二次運動野が巻き込まれることと関連しているのかもしれない(Ikedaら、1999)。

● ミオクロニー欠神発作と睡眠

睡眠の構成は常に正常であり、生理的パターン(頭頂部棘波、K複合、紡錘波)は両側性・対称性にみられる。睡眠中の発作間欠期棘徐波放電の経過は小児欠

神てんかんで観察されるものと類似している(Tassinariら、1974)。MAはうとうとしている状態や睡眠段階Iで生じることがあり、ときに患者を覚醒させる(図6)。さまざまな持続時間(10~25秒)の全般性棘徐波放電は、ときにミオクローヌスの群発を伴って、睡眠段階IIおよびIIIで観察される。一側のまたは他側の前方領域に優位な孤発性の棘波や不規則な棘徐波は、徐波睡眠期に頻出する。一方、ほかの発作間欠期放電は記録されず、特にLennox-Gastaut症候群で観察されるような10Hzの速波律動の群発はみられない。

■ ミオクロニー欠神発作以外の発作

症例の1/3においては、MAが経過を通して観察される唯一の発作型である。症例の2/3では、MAの発症や診断以前に、またはMAに合併して、他の発作型がみられる。

MAの発症または診断以前に生じた発作は38%の症例でみられた。発作型は、単純欠神発作(一部の症例においては、これらは実際には認識されていなかったMAであったかもしれない)が多く、まれに全般性

強直間代発作(GTCS),あるいは全般性間代発作があった。1例のみにおいて,遷延する熱性けいれんが記載されていた。

●ミオクロニー欠神発作に合併する発作

GTCSは45%の症例で記載されていた。半分の症例ではまれ(年1回未満)であり,他の症例では頻回(月1回)であった。睡眠-覚醒リズムと発作との関連はなかった。単純欠神発作は4%の症例に記載され,ときに眼瞼ミオクロヌスを伴っていた。33%の症例で突然の激しい転倒が記載されているが,ビデオ脳波記録はされていない。脳波にて棘徐波複合を伴い,ミオクロヌスを欠く欠神発作重積状態が17%の症例で記録されている。われわれの症例の中では1例のみが,律動性ミオクロヌスと広汎性棘徐波複合を伴う重積状態を呈した。発作はジアゼパムの静注で抑制された。2つ以上の発作型を持っていたのは症例の10%であった。

●予後

Centre Saint-Paul 病院の42例について長期予後を縦断的に検討した結果,38%(16/42例)でMAは消失し(グループ1),残りの26例では発作は持続するか,またはてんかん型が変化していた(グループ2)。てんかん発症後の追跡期間は3年4か月~29年であり,中央値は13年2か月であった。

グループ1では,MAが消失してからの追跡期間の平均は11年6か月(4~15年),グループ2のMA発症からの追跡期間の平均は12年5か月(7~23年)であった。項目を解析すると,グループ1のほうが病歴上の先行要因が多かった(47%対20%)。一方,てんかんの家族歴はグループ1のほうが少なかった(13%対33%)。MAの発症年齢は2つのグループで概ね同じであった(平均7歳)。大きな違いは合併する発作であり,合併頻度はグループ2で80%であるのに対し,グループ1では35%であった。合併発作の主体は,グループ2ではGTCSや転倒する発作および欠神発作重積状態であったのに対し,グループ1では単純欠神発作であった。

グループ2のうち,5例では追跡期間のある時期にMAが消失し,遅い棘徐波を伴う非定型欠神発作や,とりわけ覚醒中や浅眠時に脳波で速波律動を伴う臨床的または臨床症状を伴わない強直発作などの他の発作

型が出現したため,臨床・脳波像はLennox-Gastaut症候群に似たものとなった。この状態は2例では一過性であり,MAはその後再発し,唯一の発作型として持続し,予後は比較的良好であった。他の3例では,全般性棘徐波複合は局在性の前頭部棘波に変化した。1例では前頭葉焦点発作重積状態をきたし,フェニトインで抑制された。

精神運動発達遅滞の出現や増悪は両グループにみられたが,グループ2の患児のほうが重度で数も多かった。

一方,予後の良否を規定する因子の一つとしてTassinariら(1992,1994,1995)が言及した適切な治療は,42例を対象としたわれわれの長期研究では確認されなかった。実際,バルプロ酸やエトスクシミドを適正量で使用した17例のうち,寛解に至ったのはわずかに8例(47%)であった。MAの発症からバルプロ酸とエトスクシミドの併用療法が開始されるまでの期間には大きな差はなかった(グループ1では4年2か月,グループ2では3年6か月)。両グループとも薬物血中濃度は同様であった(バルプロ酸濃度はグループ1では105.5 μg/mL,グループ2では90 μg/mLで,エトスクシミド濃度はそれぞれ60 μg/mL,70 μg/mL)。不良な予後を示した患者はMAに合併するGTCSの回数が多かった。彼らには,他の5例では増悪因子と考えられたフェニトインやカルバマゼピンが投与された既往はなかった。

このようにわれわれのシリーズでは(Yangら,2009も指摘しているように)てんかんの経過は主として合併するGTCSの存在に左右されるように思われ,脳症の徴候の存在(グループ1では27%,グループ2では9%)とは関係しない。

●診断

ポリグラフ記録(脳波+筋電図)はMAが臨床的に疑われる場合には必須である。実際,MAの診断は主にビデオポリグラフ記録の分析に基づく:3Hzの棘徐波複合が,強い,広汎性の,律動的なミオクロヌスを伴う。この方法により,臨床的な記載だけでは極めて類似している以下のような他の発作型と鑑別する。

- 多棘徐波複合を伴う(3Hz棘徐波複合は伴わない)全般性間代発作。この発作は,律動的な群発を示さず,意識の障害を伴わない。

- 軽度の間代性要素を持つ欠神発作(Commission, 1981)でミオクローヌスが眼瞼と顔面のみに出現するもの。Cappovillaら(2001)は、ミオクローヌスの表出を伴い、MAや定型欠神発作と同様に3Hz棘徐波複合を示す欠神発作を呈した12例を検討した。それらの症例のミオクローヌスは、顔面領域(眉、鼻、口周囲、顎)または頸部筋に限局していた。これはMAではミオクローヌスが近位筋群に常に顕著であることと対照的である。実際、Cappovillaら(2001)により報告された患者はすべて良好な予後を示し、追跡期間中に7例が治療を終了し、再発していない。この研究は、ミオクローヌスを伴う欠神発作(absences with myoclonias)とミオクロニー欠神発作(myoclonic absences)との鑑別には、ポリグラフ記録が重要であることを示唆している。
- 焦点運動発作。MAの運動症候が、非対称性(頭部や身体の偏向を伴う [図5])である場合、もしくは一側優位である場合に、鑑別が問題となる。

Giovanardi Rossiら(1998)は、発作中に疎通性の途絶、眼瞼ミオクローヌス、上肢のミオクローヌスなどを伴う4例を記載し、“非定型ミオクロニー欠神発作”と名づけた。しかしながら2例では、ゆっくりした転倒と記載された非典型的な臨床症候がみられた。3例では発作は開眼または閉眼によって惹起された。速波律動が棘徐波複合の間欠期に生じたことと、全般性の3Hz棘徐波複合に先行したという点で、脳波所見はMAとは異なっている。

Eliaら(1998)はMAを呈した14例を検討した。このうち7例に染色体異常を認めた[Angelman症候群が4例、12pトリソミーが2例、inv dup(15)が1例]。これらの症例のMAは、発症が早く、発作持続時間が短く、ミオクローヌスや強直性収縮が軽度である点で非典型的であった。

MAと紛らわしい発作がてんかん性脳症で認められている。そのような症例では、ポリグラフ記録にて棘徐波複合が不規則である、発作の開始と終了があまり突然ではない、ミオクローヌス性の運動現象が脱力と組み合わさっている、などの非典型的な特徴を示す(Tassinariら, 1995)。

実際には、病歴聴取による記載のみからMAを診断することは極めて難しい。運動症候である律動性の

ミオクローヌスは、強直性収縮を伴っている場合には特に見逃されやすい。経過中に、またおそらく治療の効果によって、ミオクローヌスは軽症化する。そのような場合、発作が単純欠神発作ではなくMAであることをポリグラフが示してくれる。

● 治療

MAが他の発作型、特にGTCSを伴っていない場合は、バルプロ酸+エトスクシミドを適正な血中濃度で併用する古典的な治療法が最も有効である。MAは通常この併用療法により完全に抑制される。フェノバルビタール、バルプロ酸、ベンゾジアゼピンの併用で発作抑制がうまくいく場合もある。Manonmaniら(1994)とWallace(1998)は、ラモトリギンとバルプロ酸またはエトスクシミドの併用が古典的治療法に抵抗する症例に有効であったと報告している。難治な欠神発作やミオクロニーてんかんに現在使用されている新しい抗てんかん薬、例えばレベチラセタム、トピラマート、フェルバメート、ゾニサミドなどのミオクロニー欠神てんかんに対する効果は、まだ適切に評価されていない。Häuslerら(2011)の報告では、従来の抗てんかん薬では難治なMAにルフィナミドを付加し良好な反応を得ている。

● 結語

ミオクロニー欠神てんかんは、小児てんかんでは例外的にしか観察されることのない発作型を有する特殊な症候群である。その特異な発作型は直接の臨床的観察とポリグラフ脳波ビデオ記録で認識される。MAの脳波-筋電図パターンは特異的であり、他の全般発作型との鑑別診断を可能にする。MAの診断はそれ自体で、てんかんとてんかん症候群の国際分類(Commission, 1989)で潜因性または症候性全般てんかんの項に位置づけられているミオクロニー欠神てんかんと同定するのに十分である。実際には2つのタイプがあり、一つは、MAのみ、またはMAが主たる発作型である純粋型である。もう一つは、MAに他の発作型、特に頻回のGTCSが合併するタイプである。後者の予後はより不良である。予後は、治療内容やMA発症後の薬物治療開始時期には左右されず、合併するGTCSに関連しているようである。

■ ミオクローヌスを伴う欠神発作

ミオクローヌスは、よく知られた特徴的な症候群であるミオクローニー欠神てんかんには当てはまらないさまざまな欠神発作や欠神てんかんで記述されている。よく知られている症候群である、光刺激に強い過敏性を示す“欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス”については光感受性の Chapter で扱われる。

● 小児期早期の欠神てんかん

3歳までに発症する欠神てんかんは“早期発症”と考えられ、まれで不均一な群を構成し、3歳までに発症するすべてのてんかんの約1% (Chaix ら, 2003) または0.7% (Caraballo ら, 2011) を占めるとされている。小児欠神てんかん (CAE) や乳児良性ミオクローニーてんかん (BMEI)、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスのような確立したてんかん症候群に当てはまる例はごく少数である。3歳までに発症した10例についての研究において、10例中8例が分類不能であった (Chaix ら, 2003)。これらの乳児や幼児の欠神発作はミオクローヌスの要素がしばしば特徴的である。Chaix ら (2003) の10例中4例では、2例は非律動的なミオクローヌスを、他の2例は眼瞼ミオクローヌスを示した。Caraballo ら (2011) の39例中27例のうち、6例は眼瞼ミオクローヌスを、21例は末梢のミオクローヌスを示した。これらの患児の一部は、良好な予後を示す CAE の早期型や BMEI の異型に合致する可能性はあるが、行動面の問題や発達の遅れを示してくる患者がかなりの割合である。比較的軽症のグルコーストランスporter 1 (GLUT1) 欠損症が原因の場合がある (Leary ら, 2003)。この場合、ケトン食療法が用いられる。これ以外の場合、従来の抗欠神薬が発作抑制の助けになるが、古典的な CAE に比べてはるかに高い割合で薬剤抵抗性であり、頻回の欠神発作が持続する。Chaix ら (2003) の10例中5例で、ミオクローヌスを伴わない場合でも薬剤抵抗性であり、Caraballo ら (2011) の症例では、ミオクローヌスを伴う欠神発作で35例中15例、ミオクローヌスを伴わない欠神発作では11例中2例が薬剤抵抗性であった。

● 欠神を伴う口周囲のミオクローヌス

Panayiotopoulos ら (1994) は、顕著な口周囲のミオクローヌスを伴う定型欠神発作は発作型の一つになり

えると報告した。しかし、このタイプの発作はしばしば他の臨床的および脳波的特徴を合併し、おそらく特発性全般てんかんの新たな症候群を構成する。それが、欠神を伴う口周囲のミオクローヌス (perioral myoclonia with absences : PMA) である。

発症年齢は2～13歳 (中央値10歳) で、女兒が優位である。てんかんの家族歴がよくある (Panayiotopoulos ら, 2005)。特徴的な症状として、限局した律動的なミオクローヌスが口周囲の顔面筋に (口唇ミオクローヌス)、あるいはときにそしゃく筋にみられる (顎ミオクローヌス)。意識障害の程度は軽重さまざまである。持続時間は短く、2～10秒である。PMA は頻回で、一日に何度も起きる。GTCS がすべての患者で起こり、PMA の発症早期のこともあれば、5、6年後のこともある。頻度はまれで、通常 PMA の群発が先行する。発作時脳波は全般性の棘徐波だが、3～5Hz の不規則な多棘徐波であることのほうが多い。PMA には閉眼や光に対する過敏性は合併しない。欠神発作重積状態は高頻度で (Agathonikou ら, 2005)、GTCS で終焉することがある。この症候群は生涯にわたり、しばしば薬剤治療に抵抗性である。Hirsh と Panayiotopoulos (2005) によると、「小児欠神てんかんや若年欠神てんかんでも軽度のミオクローヌスの要素を伴うるので (Hirsh ら, 1994, Capovilla ら, 2001, Panayiotopoulos ら, 2005)、口唇や顎のミオクローヌスそれ自体は、一つの症候群とするには不十分である。しかし、特徴的な臨床症状と脳波のユニークな組み合わせは“欠神を伴う口周囲のミオクローヌス”という概念に妥当なものである」。

(池田 仁)

文献

Agathonikou A, Panayiotopoulos CP, Giannakodimos S, Koutroumanidis M (1998) : Typical absence status in adults: diagnostic and syndromic considerations. *Epilepsia* 39: 1265-1276.

Aicardi J (1994) : Typical absences in the first two years of life. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP (eds). *Typical absences and related syndromes*. pp. 284-288. London: Churchill Livingstone.

Bahi-Buisson N, El Sabbagh S, Soufflet C, et al. (2008) : Myoclonic absence epilepsy with photosensitivity and a gain of function mutation in glutamate dehydrogenase. *Seizure* 17: 658-664.

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. (2010) : Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51: 676–685.
- Bureau M, Tassinari CA (2002) : The syndrome of myoclonic absences. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 3rd ed, pp. 305–312. Eastleigh: John Libbey & Co.
- Bureau M, Tassinari CA (2005) : Myoclonic absences: The seizure and the syndrome. In: Delgado-Escueta AV, Guerrini R, Medina MT, Genton P, Bureau M, Dravet C (eds). *Myoclonic Epilepsies*, pp. 185–196. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Capovilla G, Rubboli G, Beccaria F, Lorenzetti ME, Montagnini A, Resi C, et al. (2001) : A clinical spectrum of the myoclonic manifestations associated with typical absences in childhood absence epilepsy. A videopolygraphic study. *Epileptic Disord* 3: 57–61.
- Caraballo RH, Darra R, Fontana E, Garcia R, Monese E, Dalla Bernardina B (2011) : Absence seizures in the first 3 years of life: An electroclinical study of 46 cases. *Epilepsia* 52: 393–400.
- Chaix Y, Daquin G, Monteiro F, Villeneuve N, Laguitton V, Genton P (2003) : Absence epilepsy with onset before age three years: a heterogeneous and often severe condition. *Epilepsia* 44: 944–949.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1981) : Proposal for revised classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22: 489–501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989) : Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389–399.
- Elia M, Guerrini R, Musumeci SA, Bonanni P, Gambardella A, Aguglia U (1998) : Myoclonus absence-like seizures and chromosome abnormality syndromes. *Epilepsia* 39: 660–663.
- Engel J Jr (2001) : A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42: 796–803.
- Engel J Jr (2006) : Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 47: 1558–1568.
- Gardella E, Rubboli G, Meletti S, Volpi L, Tassinari CA (2002) : Polygraphic study of muscular activation pattern in myoclonic absence seizures. *Epilepsia* 43 (Suppl 8) : 98–99.
- Genton P, Bureau M (2006) : Epilepsy with myoclonic absences. *CNS Drugs* 20: 911–916.
- Giovanardi Rossi P, Ricciotti A, Melideo G, Santucci M, Gobbi G (1988) : Atypical myoclonic absences: clinical, electroencephalographic and neuropsychological aspects. *Clin EEG* 19: 87–94.
- Gökben S, Yilmaz S, Klepper J, Serdaroglu G, Tekgül H (2011) : Video/EEG recording of myoclonic absences in GLUT1 deficiency syndrome with a hot-spot R126C mutation in the SLC2A1 gene. *Epilepsy Behav* 21: 200–202.
- Guerrini R, Bureau M, Mattei MG, Battaglia A, Galland MC, Roger J (1990) : Trisomy 12p syndrome: a chromosomal disorder associated with generalized 3-Hz spike and wave discharges. *Epilepsia* 31: 557–566.
- Häusler M, Kluger G, Nikanorova M (2011) : Epilepsy with myoclonic absences—favourable response to add-on rufinamide treatment in 3 cases. *Neuropediatrics* 42: 28–29.
- Hirsch E, Panayiotopoulos CP (2005) : Childhood absence epilepsy and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds) *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th ed, pp. 315–335. Montrouge: John Libbey Eurotext.
- Hirsch E, Blanc-Platier A, Marescaux C (1994) : What are the relevant criteria for a better classification of epileptic syndromes with typical absences? In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R (eds) *Idiopathic Generalized Epilepsies: Clinical, Experimental and Genetic Aspects*, pp. 87–93. London: John Libbey & Company Ltd.
- Ikeda A, Nagamine T, Kunieda T, et al. (1999) : Clonic convulsion caused by epileptic discharges arising from the human supplementary motor area as studied by subdural recording. *Epileptic Disord* 1: 21–26.
- Ikeda H, Fujiwara T, Shigematsu H, et al. (2011) : Symptoms and clinical course of epilepsy with myoclonic absences. *No To Hattatsu (in Japanese)* : 43 (1) : 14–18.
- Klitten LL, Miller RS, Nikanorova M, Silaharoglu A, Hjalgrim H, Tommerup N (2011) : A balanced translocation disrupts SYNGAP1 in a patient with intellectual disability, speech impairment and epilepsy with myoclonic absences (EMA). *Epilepsia* 52: 190–193.
- Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr, Engelstad K, De Vivo DC (2003) : Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 44: 701–707.
- Loiseau P, Panayiotopoulos CP, Hirsch E (2002) : Childhood absence epilepsy and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds) *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*; 3rd ed, pp. 285–303. Eastleigh: John Libbey & Co.
- Lugaresi E, Pazzaglia P, Franck L, Roger J, Bureau-Paillas M, Ambrosetto G, Tassinari CA (1973) : Evolution and prognosis of primary generalized epilepsies of the petit mal absence type. In: Lugaresi E, Pazzaglia P, Tassinari CA (eds) *Evolution and Prognosis of Epilepsy*, pp. 2–22. Bologna: Aulo Gaggi.
- Manonmani V, Wallace SJ (1994) : Epilepsy with myoclonic absences. *Arch Dis Child* 70: 288–290.
- Panayiotopoulos CP (2005) : Idiopathic generalised epilepsies. In: Panayiotopoulos CP (ed) *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*, pp. 271–348. Oxford: Bladon Medical Publishing.
- Salas Puig J, Acebes A, Gonzalez C, Tunon A, Guisasola LM, Lahoz CH (1990) : Epilepsy with myoclonic absences. *Neurologia (in Spanish)* 5: 242–245.
- Tassinari CA, Bureau M (1985) : Epilepsy with myoclonic absences. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss F, Wolf P (eds) *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, pp. 121–129. London: John Libbey & Co.
- Tassinari CA, Michelucci R (1994) : Epilepsy with myoclonic absences: a reappraisal. In: Wolf P (ed) *Epileptic Seizures and Syndromes*, pp. 137–141. London: John Libbey & Co.
- Tassinari CA, Lyagoubi S, Santos V, Gambarelli F, Roger J, Dravet C, Gastaut H (1969) : Étude des décharges de pointes ondes chez l'homme II: Les aspects cliniques et électro-encéphalographiques des absences myocloniques. *Rev Neurol* 121: 379–383.
- Tassinari CA, Lyagoubi S, Gambarelli F, Roger J, Gastaut H

(1971) : Relationships between EEG discharge and neuromuscular phenomena. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 31: 176.

Tassinari CA, Bureau-Paillas M, Dalla Bernardina B, et al. (1974) : Generalized epilepsies and seizures during sleep. A polygraphic study. In: Van Praag HM, Meinardi H (eds) *Brain and Sleep*, pp. 154-166. Amsterdam: De Erven Bhon.

Tassinari CA, Bureau M, Thomas P (1992) : Epilepsy with myoclonic absences. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P (eds) *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 2nd ed, pp. 151-160. London: John Libbey & Co.

Tassinari CA, Michelucci R, Rubboli G, et al. (1995) : Myoclonic absence epilepsy. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP (eds) *Typical Absences and Related Syndromes*, pp. 187-195. London: Churchill Livingstone.

Verrotti A, Greco R, Chiarelle F, Domizio S, Sabatino G,

Morgese G (1999) : Epilepsy with myoclonic absences with early onset: a follow-up study. *J Child Neurol* 14: 746-749.

Wallace SJ (1998) : Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res* 29: 147-154.

Weir B (1965) : The morphology of the spike-wave complex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 19: 284-290.

Yang Z, Liu X, Qin J, Jiang Y (2009) : Neck myoclonia with absence seizures: report of 3 cases. *J Child Neurol* 24: 1026-1029.

Yang ZX, Liu XY, Qin J, Zhang YH, Wu Y, Jiang YW (2009a). Clinical and electroencephalographic characteristics of epilepsy with myoclonic absences. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* (in Chinese) 47: 862-866.