

—最終講義—

光過敏性てんかん

川崎医科大学内科学(神経)教授 寺尾章

はじめに

私は1970年7月カナダ留学より帰国し、8月より開設間もない川崎医科大学に着任した。留学中の主な研究テーマは、実験てんかん即ち、聴原性てんかんと光過敏性てんかんに関する研究であった^{1)~3)}。なかでもてんかん性 baboon (ヒヒ)の研究³⁾は2年間にわたるもので、その印象が鮮明に残っている。帰国後は臨床例で、てんかんの診断、治療の研究を続け現在にいたっている。本日はてんかんのなかでも光過敏性てんかんについて、てんかんの動物モデルとして有名な光過敏性 baboon, *Papio papio*の研究について述べ、さらにその経験をもとに、われわれが一疾患単位として確立した新しいミオクローヌステんかん病型⁴⁾と、さらに最近全国的に話題となった光感受性発作⁵⁾について述べる。

光過敏性てんかん

触覚、視覚、聴覚などの感覚によって誘発されるてんかん発作は、反射性てんかんとして知られ、全てでてんかんの6.5%ないし5.0%を占めるといわれる。この中で視覚によっててんかん発作が引き起こされることは紀元前に Galen と同時代のローマの哲学者 Apuleius が記載している⁶⁾。すなわち当時の奴隷市場ではてんかん患者を発見するために、奴隷の目の前で陶工師の使用するろくろを回転させ、その際に光を

反射するちらつきにより発作を誘発させたという。

このようにヒトにおける光過敏性てんかんについては、昔から木の間から漏れる日光、明るい窓の光り、雪面からの反射光(日てんかん)、水面に反射する光り(水てんかん)など多くは自然光によって発作が誘発されたものが“光原性てんかん, photogenic epilepsy”と呼ばれ良く知られていた。その後ヘリコプターなどの回転するプロペラの閃光効果によって発作を起こすことも報告されている。ヘリコプターのプロペラは9ないし15 Hzの閃光を生じ、これはヒトの発作誘発に最も適した刺激頻度である⁷⁾。

医学的記載としては、1881年に Gowers が明るい光によって発作の誘発された2症例を報告し、その後間欠的閃光が発作を誘発することが指摘され、閃光刺激装置の普及により光にたいして過敏なてんかんの発見率が上昇した。

光過敏性 baboon, *Papio papio*

さて私は、前述のように1968年6月から1970年7月まで、カナダの British Columbia 大学(UBC)のキンズメン脳研究所にリサーチ・フェロウとして留学した。指導を受けたのは神経生理部門の主任の J A Wada 教授で、UBC に到着したとき、すでに8頭の baboon が動物飼育施設に輸入されていた。

光過敏性てんかんの動物モデルとして baboon, *Papio papio* について最初に報告したのは

1966年 Killam と Naquet ら⁸⁾である。彼らによると、南アフリカのセネガル地方カサマンスに生息する *Papio papio* の約65%~75%が光過敏性を持つという。これと時を同じくして、他の種の baboon やチンパンジーなどを含めた約10種類の霊長類について調査が行われたが、いずれも *P. papio* の様に高率の光過敏性を持つものではなく、*P. cynocephalus* が20%、*P. anubis* が10%の光過敏性を示したのみで、チンパンジーでは閃光に対する過敏性は見出されていない。したがって、この *P. papio* は種族特異的な光過敏性を持つと考えられている⁷⁾。

われわれは輸入された8頭の baboon の光過敏性について、彼らの行動、閃光刺激に対する反応、脳波、視覚・聴覚大脳誘発電位などにより経時的に観察した。この研究で明らかになったことは、光過敏性は個体によって相違があり、8頭の baboon のうち5頭に手指振戦が認められ、特に光過敏性の強い2頭 (W 112と W 116) では4~6 Hz の振戦が、両手、頭部、時に体幹にも認められた。この手指の振戦は動作時にも、また一見安静時にも認められた。また彼らは動作がぎこちなく他の baboon に比べ捕獲し易かった。また突然の音響により全汎けいれん発作が認められたり、終日のテレビ監視により

自発性の同様なけいれん発作も認められた³⁾ (Table 1)。このような事実から *P. papio* はヒトの反射性てんかんの動物モデルとして理想的と考えられた。われわれの研究を含め *P. papio* に関するその後の研究については、Menini と Silva-Barrat の総説⁹⁾に記載されているので参考とされたい。

良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん、 Benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME)

帰国後は川崎医科大学に移り、神経内科の臨床を続けていたが、ある日中年の女性が光過敏性てんかん発作を主訴として受診した。すなわち戸外に出るとけいれんが起るので、何時も部屋を暗くして家に閉居しているという。脳波には全汎性に速波、棘波、棘・徐波複合が認められた。特異な点は手指振戦があり、脳波検査中に全身性ミオクローヌスに引き続いて全汎発作を生じた。この所見は *P. papio* に類似するもので、濃厚な遺伝歴があり、進行性が明らかでないことに強く興味を引かれた。

この疾患について安田らは第17回日本てんかん学会 (京都, 1983), 第25回日本神経学会 (札幌, 1984) に“良性家族性ミオクローヌス

Table 1. Baboon, *P. papio* と rhesus monkey の臨床所見と電気的記録の総括

Primate (sex)	Clinical manifestation				Sharp (+), spike (++) and/or spike-wave (+++) activity									Fast activity		
	Behavioral score	Tremor and incoordination	Spontaneous seizure	Photic response	Lateral				Basal					Basal		
					F	C	P	O	Or	T	O	Or	T	O		
<i>Baboon</i>																
W109 (M)	9	+	-	C+3	+	+	+	-	-	-	-	++	++	++		
W110 (M)	9	-	-	C+2*	-	++	++	+	++	+	+	++	++	++		
W111 (M)	8	++	+	C+3	++	++	+	-	-	-	-	+	++	+		
W112 (F)	5	+++	-	C+4	-	++	-	-	-	-	-	+	+	+		
W113 (F)	10	-	-	C+3	+	++	+	+	++	-	-	++	++	++		
W114 (M)	12	+	-	C+3	+	+	++	+	++	+	+	++	++	++		
W115 (M)	10	-	-	C+1	M+	++	+	+	-	-	-	+	+	+		
					L-	+	-	-	-	-	-					
W116 (F)	5	++++	+++	C+4	+++	+++	++	+	-	-	-	+	+	+		
<i>Rhesus monkey</i>																
W117 (M)	12	-	-	C+1	-	++	+	-	+	++	+	++	++	++		
W118 (M)	10	-	-	C+1	+	+++	+	-	+++	+	-	++	++	++		

*Isolated C + 2 response (at the end of two and one-half years' study)

M = near midline and L = more lateral. M and F in the first column represent male and female, respectively.

てんかんの1家系”として報告し、次いで1986年米国シアトルで開催された Annual Meeting of American Epilepsy Society で発表し¹⁰⁾、討論の結果米国では同様の疾患は見いだされていないようであった。第32回日本神経学会（東京、1991）で、安田らはさらに1家系を追加して、“良性成人型家族性ミオクロヌステんかん、benign adult familial myoclonic epilepsy, BAFME”と命名して発表した。ここで成人型という名称は、若年発症の juvenile myoclonic epilepsy, JME を考慮して、両者を区別するために使用した¹¹⁾。

BAFME は常染色体優性遺伝を示し、青年期以後に手指振戦や四肢のミオクロヌスで発症し、時に全汎発作を生じるが、抗けいれん薬特にバルプロ酸やクロナゼパムが奏功する。前述の2家系における主要な症例は、安田が現在まで20年近くにわたり綿密で精力的な経過観察を続けている^{4), 12)}。その努力により、本症が特殊な非進行性のミオクロヌステんかんであることがはっきりと確認された。

BAFME の診断上特に有力であったのは体性感覚誘発電位の所見で、全例で P 25, N 33 成分の振幅の顕著な増大 (20~70 μ V) と

C reflex の出現を示し⁴⁾ (Fig. 1)、視覚誘発電位でも N 75, P 100 或いは N 145 成分の振幅が巨大化していた。また上肢のミオクロヌスをトリガーとして、jerk-locked back averaging 法により、ミオクロヌスに15~20 msec 先行する陽性棘波をミオクロヌス対側の中心・頭頂領域に認めた⁴⁾ (Fig. 2)。なおこのような大脳誘発電位の巨大化の所見は P. papio では認められていない。以上の所見から BAFME のミオクロヌスは皮質反射性ミオクロヌス、cortical reflex myoclonus であることが示された。表面筋電図による分析では、ミオクロヌスは持続時間が20 msec 以下と短く、主働筋とその拮抗筋にはほぼ同期して出現していた。手指の震えについて、加速度計による分析では、周波数が9~10 Hz と比較的一定したものと、周波数のばらつきが大きいものの2種類に分けられた。

さて BAFME がミオクロヌステんかんの新しい臨床病型として認定されるためには、遺伝学的な裏付けが重要である。われわれは愛媛大学医学部衛生学教室および神経精神医学教室と連携して、原因遺伝子を追求し、現在その責任遺伝子部位をほぼ決定することができた^{13), 14)}。なお本邦では以前からてんかんを伴う遺伝性

或いは家族性振戦症などの記載が認められ、familial essential myoclonus and epilepsy (FEME) という名称もつけられたが、いずれもおそらく BAFME と同一疾患と推測される。しかし当時はその振戦の分析やミオクロヌスの電気生理学的検討は十分行われていなかった。BAFME におけるミオクロヌスは本態性ミオクロヌスではなく、前述のようにてんかん性ミオクロヌスであり、これは臨床的に見ても全身的に増強するミオクロヌスから全汎発作へ進展する所見からもあきらかである。その後も BAFME について報告が相次いでおり、この疾患は日本列島に

M.S. 54 y.o. M (B14087) Case 4 (A II-10)
Lt. Med. N. 12.0 mA, n = 50

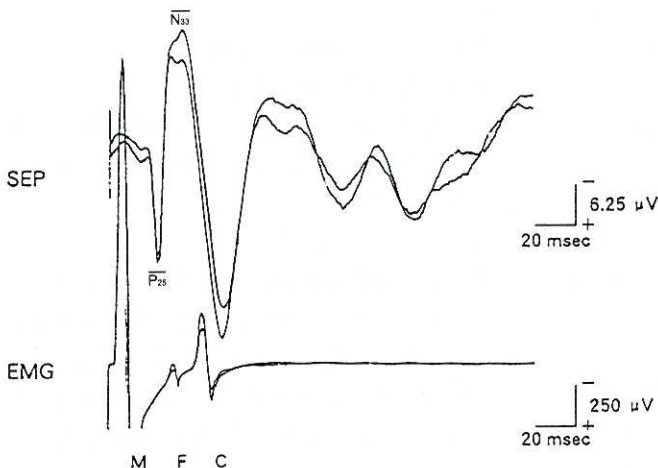


Fig. 1. 手関節部での正中神経刺激による SEP (上段) と拇指球から導出した M 波, F 波および C reflex (下段) の同時記録

Jerk-locked averaging (n = 20)

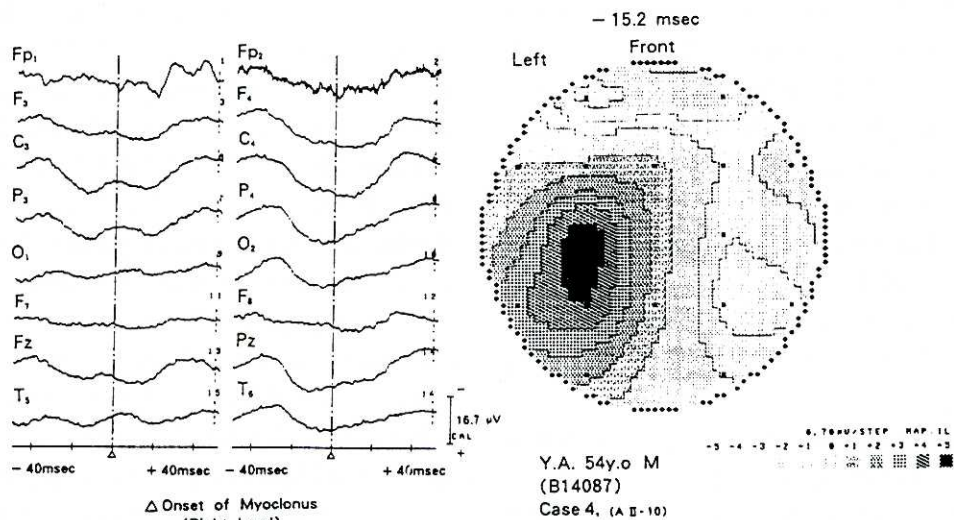


Fig. 2. 右前腕伸筋群のミオクローススをトリガーとした jerk locked averaging 記録

広範囲に分布しているようで、人類学的な見地からも大変興味深く、今後の研究の発展が期待される。

テレビてんかん

光過敏性てんかんについてはその後自然光に加えて、ネオンサイン、蛍光灯、映画、テレビなど人工の光りによって発作が誘発される例が増加した。この中でテレビによっててんかん発作を起こしたものはテレビてんかんと呼ばれ、1952年 Livingston の報告以来1966年頃すでに100例を超えていた¹⁵⁾。現在ではテレビゲームによるてんかん発作についても国際的に報告されている¹⁶⁾。

さて最近本邦では、テレビゲーム発作(1993年1月)が社会的問題となった。これは光過敏性発作に比べ高次脳活動が加わり、その発現機序は一層複雑である。さらに、1997年(平成9年)12月16日の夕刻、テレビアニメ“ポケットモンスター”の視聴者がけいれんをはじめ様々な症状を訴えて医療機関を受診し、その数は数百名に達した。この特徴は、1)主に幼児、学童、2)主な症状はけいれん、意識減損、視覚

症状、嘔吐、頭痛、その他の不定愁訴、3)繰り返された強い赤、青点減刺激、4)一過性で回復、等にまとめられた¹⁷⁾。

小・中・高生(年齢6~18)を対象とした「実体調査票」に基づく調査で、回答者9,209名のうち、当該アニメを視聴していた者が4,026名と回答者の43.7%に上ったことは、このアニメの人気を物語っている⁵⁾。川崎医科大学病院外来でも、このような症例を経験したのでここに提示する。

〔症例 1〕

患者：13歳、女性(E 34883)

主訴：全身けいれん発作

既往歴：出産正常。けいれん発作はなかったが、小学生時代に2回夜間に夢遊病者のようになったことがある。

家族歴：てんかんなし

現病歴：平成9年12月16日夕方、テレビアニメ(ポケモン)を観ていて気を失い全身けいれん発作を生じた。もよりの病院に緊急入院。意識回復に20~30分を要した。頭部CT異常なし。12月17日川崎医科大学神経内科に紹介受診した。

一般身体・神経学的所見：正常

MRI：正常

脳波：基礎律動は8～9 Hzの α 波で、 δ 波群発、4 Hz棘・徐波複合が反復出現。閃光刺激・過呼吸賦活では高振幅徐波群発が出現 (Fig. 3a, b)。

診断：原発全般発作 (テレビ アニメ誘発性)

治療：バルプロ酸を処方したが、服薬を望まず中止 (12月26日)。経過観察。

経過：平成10年4月3日再来。発作なし。脳波異常はほぼ消失 (Fig. 4a, b)。

〔症例 2〕

患者：18歳 男性 (E 46201)

主訴：意識消失発作

現病歴：15歳 (高1) の冬、テレビ ゲーム (ストリートファイター、サムライスピリット) を5～6時間続けていたとき倒れて意識消失 (母親が目撃したときには口から泡を吹いていた)。尿失禁を認め、救急搬送されたが、しばらく呆然としていた。平成10年9月1日14時頃、友人の家でテレビゲームをしていて、30分間ほど意識消失。けいれんは無かった。翌日紹介受診した。

既往歴：熱性けいれんがあった。12歳時交通事故で2～3分間ほど意識消失。

家族歴：てんかんなし。

一般身体・神経学的所見：正常

脳波：基礎律動は13 Hz α 波が豊富に出現し、左右差なし。閃光刺激・過呼吸賦活で異常所見なし。

診断：原発全般発作 (テレビ ゲーム誘発性)

治療：テレビ ゲーム禁止。経過観察。

以上2症例はいずれも光過敏性発作といえるが、前者ではテレビ アニメ、後者ではテレビゲームにより発症している。これらの発作は光りとその色調、画像による刺激に止まらず、高次の脳活動が加わって発現したもので、特にテレビ画像に対する興味と集中力が大きく関与していると考えられる。たとえば、江畑ら⁵⁾の報告によれば、テレビ画面に心理的に没入している状態では、心理的にあまり没入していない状態に比較して、眼・視覚系に関連する症状、発

作様症状、不快気分、頭痛、不定愁訴などの症状のいずれにおいてもより高い頻度で健康被害が発生していた。またアニメ番組“ポケットモンスター”で発作を生じた人の中で、これまでに一度も発作症状を経験したことがなかった人が、全体のおよそ5割を占めていたことが明らかになっている。

ここに提示した2症例のうち、症例1では小児期に夜間の徘徊、症例2では熱性けいれんの既往があったが、いずれもてんかんの家族歴は認めていない。症例1では発作直後の脳波は中心脳性発作発射を認めたが、抗けいれん薬は使用せず、4カ月後の脳波は正常所見を示した。症例2では脳波異常は認められず、テレビゲームに熱中しているときに限って2回発作を生じている。

以上より、症例1については直ちにてんかんと診断することは控えたい、症例2では発作を反復している点でてんかんとされようが、脳波異常を認めず、発作発症には過剰な負荷状態が先行している。いずれにしても両例において、誘発要因を避けるならば、今後発作が再発する可能性は低いものと推察される。このように自然光に加えて、各種の人工的な光さらにテレビ画像により誘発される光過敏性発作が増加しているのが現状である。これらの発作は反復することによりてんかんへ移行する可能性があり、十分な社会的規制が必要と考えられる。

つぎに、てんかんに関連して、私の外来に通院する外来患者と疾患の種類について、平成10年10月の時点における調査の結果を示す (Fig. 5)。患者総数は248例であり、それぞれの疾患の占める百分率ではてんかんが4分の1を占めている。この数字は本邦の平均的な神経内科外来統計とは明らかに多く、私の個人的な偏りを示していると考えられる。すなわち本邦では従来てんかん診療については、神経内科領域の関与が比較的少なかったのである。しかし最近では神経内科領域でも、てんかん研究や治療について関心が高まっている。

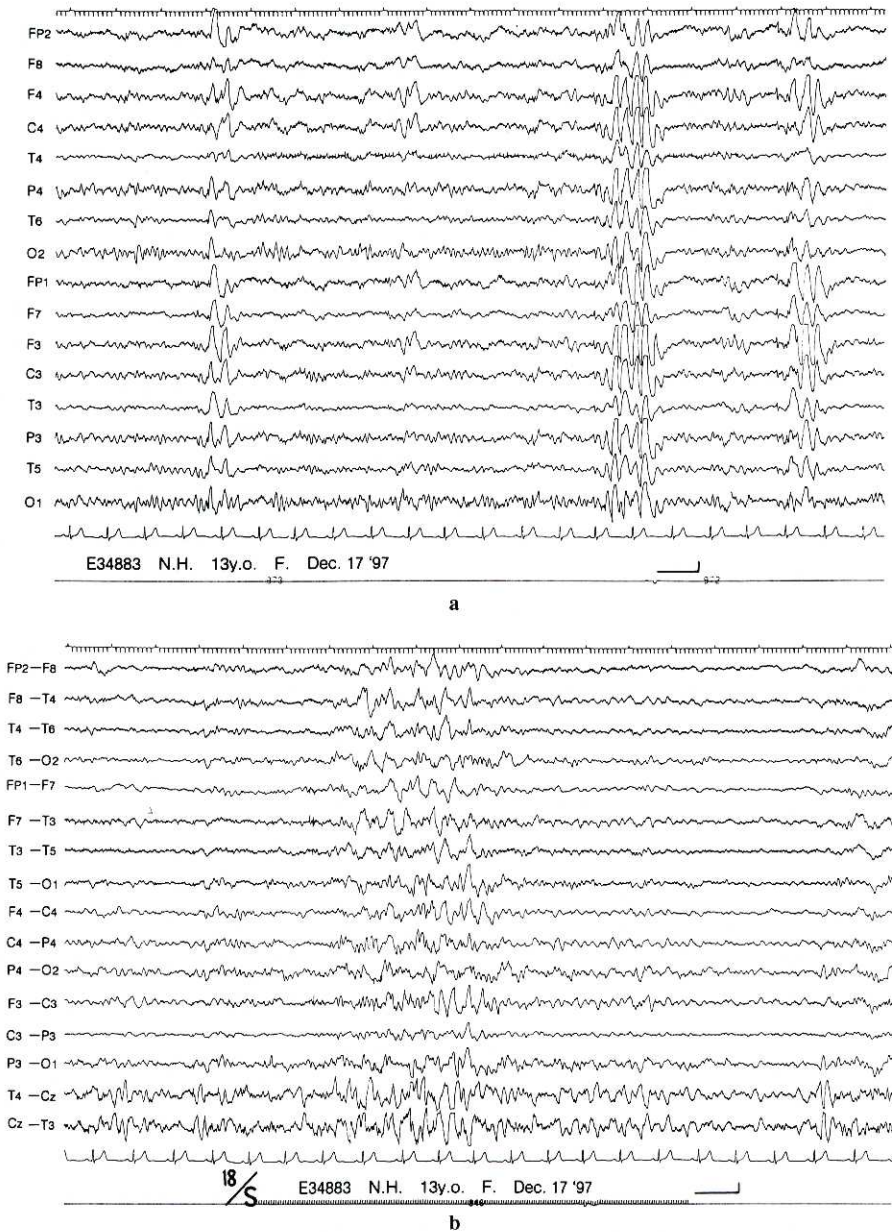


Fig. 3. 症例1における脳波異常(初診時)

おわりに

最後に、学生諸君に二つの言葉を贈りたい (Fig. 6)。まず「時は流れず」。これは岡山県出身の哲学者、大森荘蔵氏の書物の題名である¹⁸⁾。氏によれば数学や物理学における時は、過去から

未来に向かって流れる直線でもって表される。これは線状時間、すなわちリニア時間で原始時間とは異なる。時は流れるのではなく、過去と未来を含んだ現在にあるという論旨である。つぎは「生死不二」、これは曹洞宗の師家、内山興正老師の言葉¹⁹⁾で、「しょうじ二つなし」と読む。生は死に裏打ちされており、両者は一体

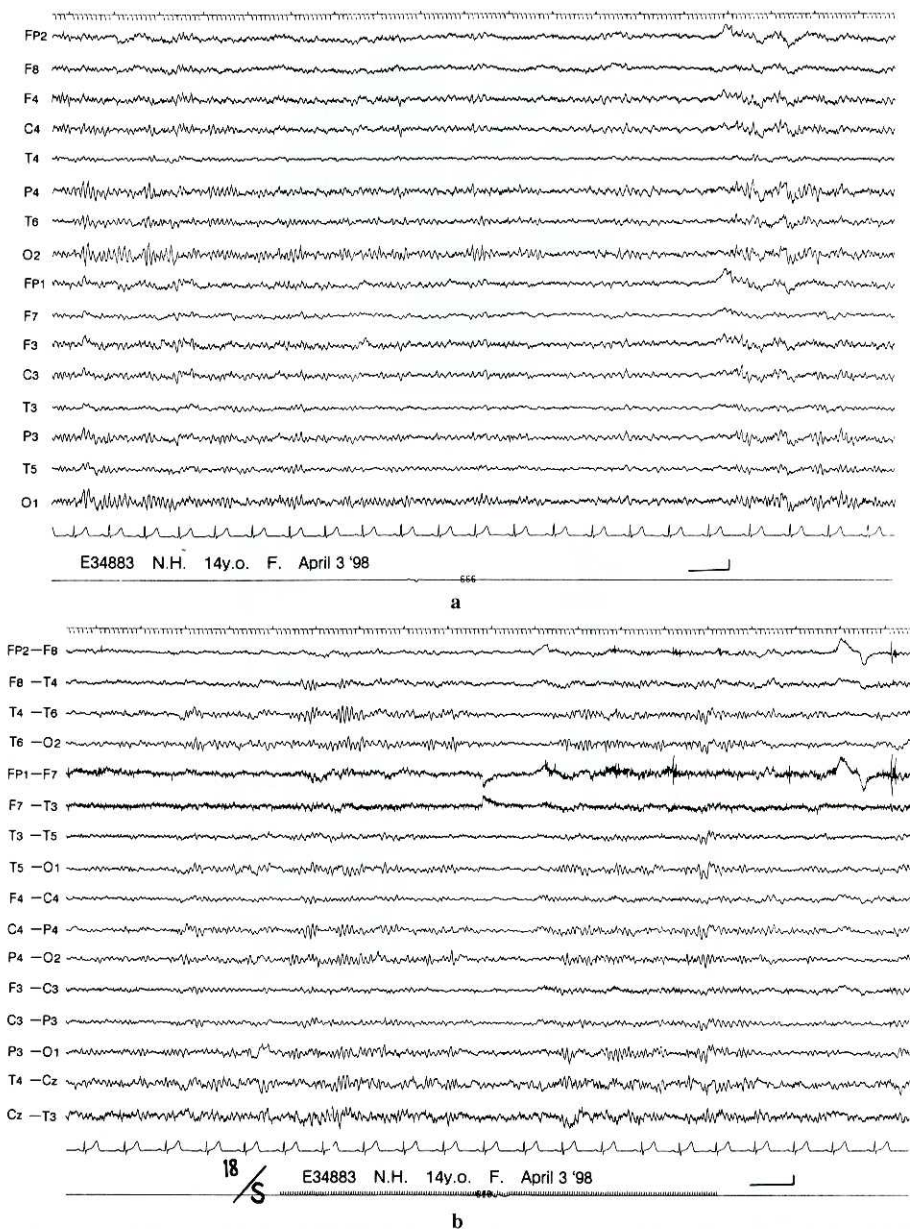


Fig. 4. 症例における脳波異常の著明な改善（4カ月後）

で分けることはできない。すなわち生から死へ移るのではないという意味である。

以上二つの言葉は私としては同じ真理を示したものである。「永遠のいま」とか「いま、ここ」と言うのも同様な意味であろう。どうか「いま、ここ」を大切に頂きたいと思う。

これで最終講義を終えるが、最後に、このよ

うな機会をお与え頂いた勝村達喜学長はじめ関係の方々に深謝する。

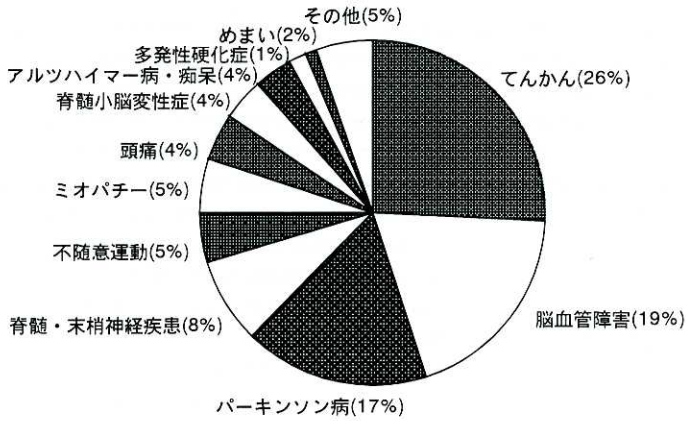


Fig. 5. 外来患者の疾患別分類 (%)

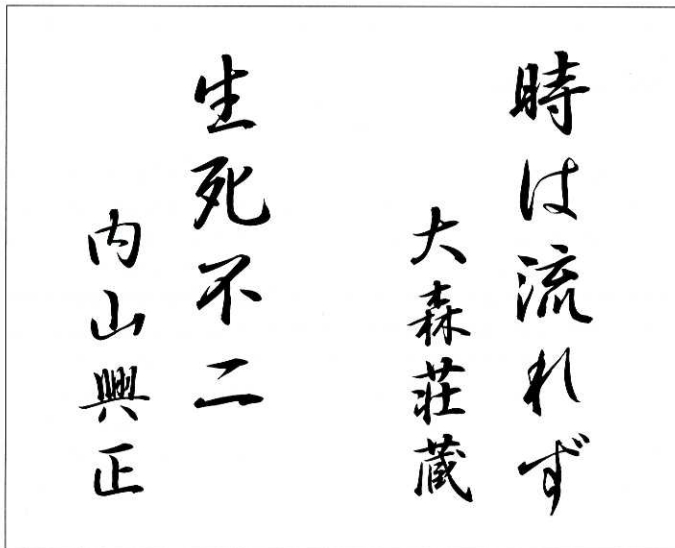


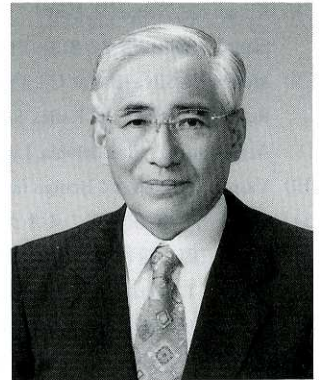
Fig. 6. 贈る言葉

文 献

- 1) Wada JA, Terao A, White B, Jung E : Inferior colliculus lesion and audiogenic seizure susceptibility. *Exp Neurol* 28 : 326-332, 1970
- 2) Wada JA, Terao A, Scholtmeyer H, Trapp WG : Susceptibility to audiogenic stimuli induced by hyperbaric oxygenation and various neuroactive agents. *Exp Neurol* 33 : 123-129, 1971
- 3) Wada JA, Terao A, Booker HE : Longitudinal correlative analysis of epileptic baboon, *Papio papio*. *Neurology* 22 : 1272-1285, 1972
- 4) Yasuda T : Benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME). *Kawasaki Med J* 17 : 1-12, 1991
- 5) 山内俊雄 (班長), 江畑敬介, 黒岩義之 : 光感受性発作に関する臨床研究. 平成9年度厚生科学特別研究報告書. 埼玉医科大学神経精神科, 1998
- 6) Lennox W : *Epilepsy*. Boston, Little Brown. 1960, pp 354-370
- 7) 寺尾 章 : 光感受性てんかん研究展望. *川崎病院医誌* 3 : 195-211, 1971

- 8) Killam KF, Naquet R, Bert J : Paroxysmal responses to intermittent light stimulation in a population of baboons (*Papio papio*). *Epilepsia* 7 : 215-219, 1966
- 9) Menini C, Silva-Barrat C : The photosensitive epilepsy of the baboon : A model of generalized reflex epilepsy. *In* *Reflex Epilepsies and Reflex Seizures : Advances in Neurology*, vol 75, eds by Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, Rowan AJ. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1998, pp 29-47
- 10) Yasuda T, Terao A : Benign familial myoclonic epilepsy (abstr). *Epilepsia* 67 : 604, 1986
- 11) 寺尾 章, 安田 雄 : ミオクローヌスてんかん-とくに非進行性良性型について - 「精神医学の進歩と動向」 (大月三郎 編著). 東京, 文光堂. 1992, pp 149-159
- 12) Yasuda T, Terao A : Benign adult familial myoclonic epilepsy : Relationship between clinical syndromes and electrophysiological findings (abstr). *Epilepsia* 38 : 71-72, 1997
- 13) Kuwano A, Takakubo F, Morimoto Y, Uyama E, Uchino M, Ando M, Yasuda T, Terao A, Hayama T, Kobayashi R, Kondo I : Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME) : An autosomal dominant form not linked to the dentatorubral pallidolusian atrophy (DRPLA) gene. *J Med Genet* 33 : 80-81, 1996
- 14) Mikami M, Yasuda T, Terao A, Nakamura M, Ueno S, Tanabe H, Tanaka T, Onuma T, Goto Y, Kaneko S, Sano A : Localization of a gene for Benign Adult Familial Myoclonic epilepsy to chromosome 8 q 23.3-q 24.1. *Am J Hum Genet* 65 : 745-751, 1999
- 15) Daube JR : Sensory precipitated seizures : A review. *J Nerv Ment Dis* 141 : 524-539, 1966
- 16) Anyanwu E, Watson NA : Visually-evoked pattern and photomyoclonic responses in video game and television epilepsy : Case reports. *APPTLA* 46 : 177-184, 1996
- 17) 関 亨, 前沢真理子 : 光過敏性発作. *Clin Neurosci* 17 : 315-317, 1999
- 18) 大森荘蔵 : 時は流れず. 東京, 青土社. 1996
- 19) 内山興正 : いのち楽しむ. 東京, 大法輪閣. 1999

略 歴



昭和8年5月3日	岡山市に生まれる
昭和34年3月	岡山大学医学部卒業
昭和34年4月	岡山赤十字病院にてインターン
昭和35年4月	岡山大学大学院医学研究科入学
昭和39年3月	岡山大学大学院医学研究科（内科系神経精神医学）修了
昭和40年6月～	国立岡山病院神経科・精神科医長
昭和42年4月	
昭和42年5月	岡山大学神経精神科助手
昭和42年7月～	九州大学脳神経研究所神経内科へ研修出張
昭和42年12月	
昭和43年7月～	カナダブリティッシュコロンビア大学キンズメン脳神経研究所研究員として留学
昭和45年7月	
昭和45年8月	川崎医科大学に移籍
昭和48年11月	川崎医科大学内科助教授
昭和52年4月	川崎医科大学内科（神経内科部門）教授
平成3年4月	川崎医療福祉大学教授（併任）
平成11年3月	川崎医科大学定年退職
平成11年4月	川崎医科大学名誉教授 川崎医療福祉大学（感覚矯正学科）教授 現在に至る

所属学会

日本神経学会，日本内科学会，日本脳波・筋電図学会（評議員），日本てんかん学会（評議員），日本神経治療学会（評議員），日本頭痛学会（理事），日本神経感染症研究会（評議員）など

研究分野および主要研究テーマ

- 神経難病の診断と治療
- 脳波・二次元脳電図，大脳誘発電位，事象関連電位（p 300）の臨床応用
- 光過敏性てんかんとミオクロームス