

## 若年性ミオクロニーてんかんにおける治療抵抗因子の検討

平野 嘉子\* 小国 弘量 大澤真木子

要旨：若年性ミオクロニーてんかん (JME) は正確な診断で発作抑制可能とされるが、一方で治療抵抗例も報告されている。今回、治療抵抗因子を検討した。対象と方法：当小児科で経過観察した 47 例を後方視的に分析した。結果：I 群：治療反応良好群 (N=33)、II 群：真性治療抵抗群 (N=1)、III 群：偽性治療抵抗群 (N=13) に分類された。II 群はいかなる抗てんかん薬でも発作抑制困難、III 群は初期治療に反応するが再発した。III 群の治療抵抗因子は病識欠如による怠薬 4 例、心理社会的要因 9 例であった。JME の約 30% は治療抵抗性であり、その多くは偽性治療抵抗群にふくまれた。教育・心理療法・環境整備で発作軽減・QOL 向上が期待された。

(臨床神経, 48 : 727—732, 2008)

Key words : 若年性ミオクロニーてんかん, ミオクロニー発作, 治療抵抗性, 心理社会的要因, 生活の質

## 緒 言

若年性ミオクロニーてんかん (Juvenile myoclonic epilepsy : JME) は、思春期発症の特発性全般てんかん症候群である<sup>1)</sup>。1867 年 Herpin が“上肢を電気ショックのように全身を震わせる攣縮”と描写した例が、最初の報告である<sup>2)</sup>。その後 1957 年 Janz によって詳細な研究がなされ、1989 年 ILAE 国際てんかん症候群分類に JME として特発性全般てんかんの一員に分類された<sup>3)</sup>。JME はミオクロニー発作 (MS) を主徴とし、全般性強直間代発作 (GTCS)、欠伸発作 (AS)、光過敏性を合併する。また、発作は睡眠不足・疲労・飲酒・ストレスで容易に誘発されるのが特徴である。バルプロ酸ナトリウム (VPA) に著効することが多く、約 80% の症例では VPA 単剤投与にてコントロール可能とされ、非常に予後良好なてんかん症候群として位置づけられている。そのため、正確な診断こそがもっとも重要であると強調されてきた。

しかし、最近になって抗てんかん薬治療に抵抗する JME 症例も報告されるようになってきた。Dasheiff らは、非対称性てんかん性脳波異常を持つ例は診断治療開始後の発作持続期間が長いとしている<sup>4)</sup>。また、Fernando-dongas らは VPA 治療抵抗因子として、非対称性てんかん性脳波異常、前兆や発作後朦朧状態など非典型的発作の存在、精神遅滞の合併をあげている<sup>5)</sup>。しかし日本での JME 治療抵抗例の報告は乏しく、その存在すら広く認識されてはいない。今回、当院にて経過観察している JME 患者を後方視的に検討し、治療抵抗例の存在、治療抵抗因子について分析したので報告する。

## 対象と方法

当院小児科を 1967 年より 2006 年まで受診し、2 年以上経過観察しえたてんかん患者のなかで JME と診断した 47 例 (男 19 例 : 女 28 例) を対象とした。JME の診断基準としては思春期以降に発症、発症まで粗大な神経学的異常や発達に遅れがない、睡眠不足に誘発されやすく覚醒直後に好発する MS と GTCS、発作間欠時脳波にて背景脳波が正常で全般性 3~5Hz 棘徐波複合の存在、を満たす例とした。JME の診断の中でもっとも重要な MS の確認は 11 例では断眠負荷時の発作時ビデオ・ポリグラフにて、残りの 36 例では詳細な問診によっておこなった。

47 例の診療カルテから以下の項目について後方視的に分析した。(1) 初診時年齢、(2) 性別、(3) けいれん性疾患の家族歴、(4) てんかん発症前のけいれん性疾患の既往歴、(5) てんかん発症年齢、(6) てんかん発作の概日周期、(7) 発作回数、(8) 臨床発作型、(9) 脳波所見、(10) 発作予後、(11) 経過観察期間である。

脳波検査は国際電極配置法 10/20 法に基づき、睡眠・覚醒双方で単極誘導と双極誘導をもちい 6 カ月から 1 年毎に記録した。

全例で VPA またはフェノバルビタール (PB)、クロナゼパム (CZP)、クロバザム (CLB) など主に全般性発作に使用される抗てんかん薬を有効量使用した。また血中濃度や肝腎機能をふくむ血液検査を 6 カ月から 1 年毎に施行した。

JME に適切と考えられる複数の抗てんかん薬を使用し、1 年以内に本人の QOL をいちじるしく低下させるような強い MS もしくは GTCS の消失をみとめ、以降発作の再発がみら

\*Corresponding author: 東京女子医大病院小児科 [〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1]  
東京女子医科大学小児科  
(受付日 : 2008 年 6 月 27 日)

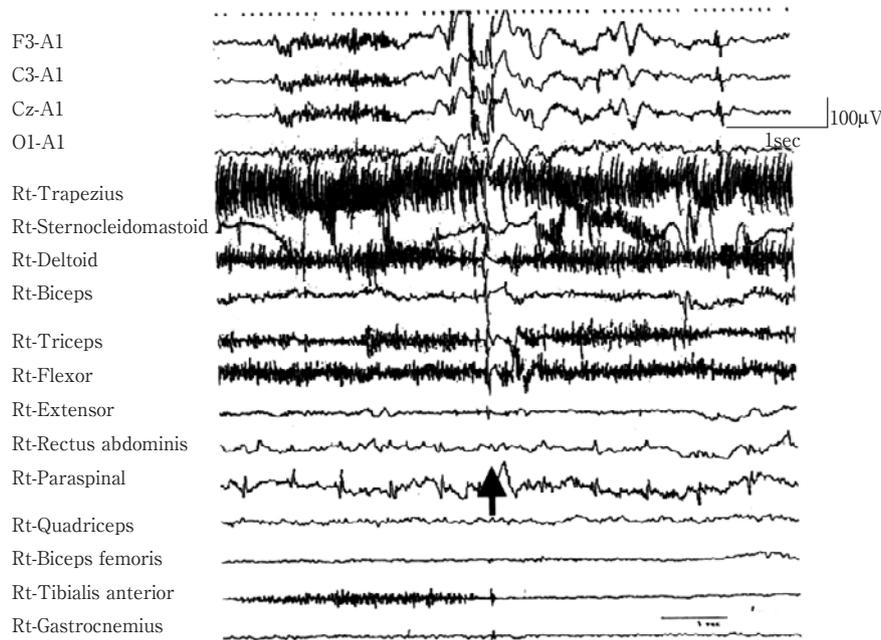


Fig. 1 A polygraphic recording of myoclonic seizures

The patient was a 13-year-old boy with JME. The myoclonic seizures were recorded upon awakening after sleep deprivation. He was standing with both arms outstretched on both sides. An ictal polygraph showed generalized bilaterally synchronous spike-wave discharges at 3 Hz associated with myoclonic EMG potentials on surface EMG. (Note the sudden interruption of the ongoing EMG activity after the myoclonic EMG activity (Postmyoclonic inhibition))

れないものを発作抑制可能群 (I 群) とした。一方、QOL をいちじるしく低下させるような発作が半年以上残存する例を治療抵抗群とし、初診時より抗てんかん薬治療に抵抗を示した真性治療抵抗群 (II 群) と、一時的には発作抑制可能であったが経過中に再発をくりかえした偽性治療抵抗群 (III 群) に分類した。そして、3 群間で前述の各項目について比較検討をおこなった。

### 症例提示

症例：現在 28 歳、男性 (偽性治療抵抗群)

家族歴：父が小児期に睡眠時けいれん 2 回 (詳細不明)。

既往歴：周産期異常なし。発達をふくめ特記する事項なし。

現病歴：12 歳時、感冒罹患した際に一瞬びくついた後意識障害をきたした。近医に精査入院したところ、脳波異常を指摘された。半年後も同様の症状があり近医を受診した。てんかんと診断され、カルバマゼピン (CBZ) の内服が開始された。13 歳 6 カ月時、早朝に MS をおこしたため CBZ が増量されたが、発作が増悪したため当科に紹介入院した。当院入院後に断眠負荷によるビデオ脳波ポリグラフ検査をおこなったところ、3HZ 全般性棘徐波複合に一致する MS を頻回にみとめたため (Fig. 1)、JME と診断した。CBZ を中止し VPA 内服に変更したところすみやかに発作は抑制された。以降、中学校と発作はなく経過良好であったが、18 歳頃より睡眠不足や意

薬がめだち、また親子関係の悪化や就職活動などのストレスから発作が再発した。当初は医療機関から疾患や発作に対する教育を受け意薬をしないよう心がけていたが、意薬をなくとも発作が出現するようになったため、VPA 増量、CZP、AZA 内服を開始した。しかし、発作消失にはいたらなかった。20 代後半より結婚や就職などにより精神的な安定がえられたとともに発作も軽減し、現在は上記 3 剤にて発作は良好にコントロールされている。

### 結 果

#### 47 例の概要

47 例の当科初診時年齢は、8 歳 2 カ月から 23 歳 9 カ月で平均 14 歳 8 カ月であった。家族歴では 16 例にけいれん性疾患をみとめた。既往歴では、熱性けいれんをふくむけいれん性疾患を 14 例にみとめた。また併存症として甲状腺機能亢進症 2 例、腎疾患 (透析中) 2 例、チック 1 例、軽度精神遅滞 3 例の合併をみとめた。MS の初発年齢は 7 歳から 16 歳 3 カ月で平均 13 歳 3 カ月であった。発作の概日周期は 44 例 (94%) が起床直後や朝方の発作であった。そのうち 3 例は夕方にも発作が出現した。残りの 3 例は詳細な概日周期の記載がなかった。初診時の MS 発作頻度は、ほぼ毎日が 10 例、1 週間に 1 回以上が 10 例、1 カ月に 1 回以上が 11 例、数カ月に 1 回以上が 10 例、頻度不明が 6 例であった。MS 以外の発作型は GTCS が

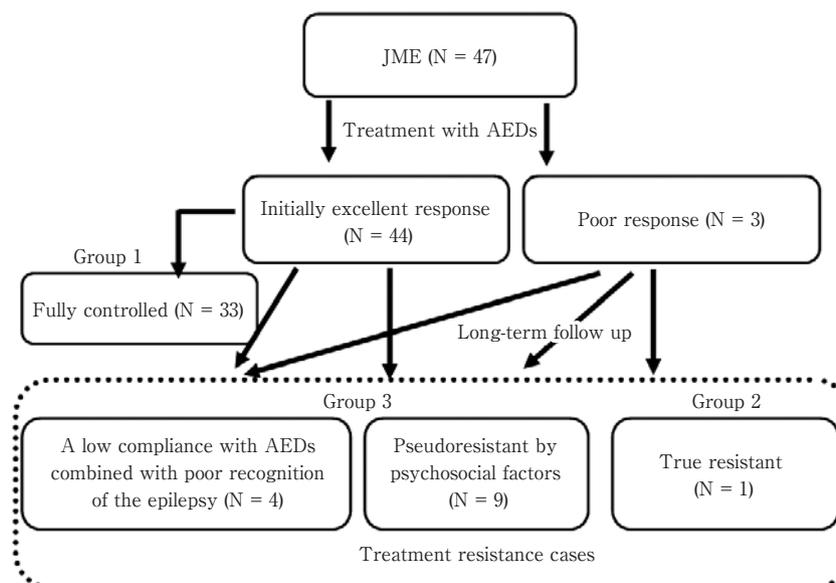


Fig. 2 Clinical outcomes of patients after the diagnosis of JME

Thirty-three patients have achieved excellent long-term outcomes after the initial response to AEDs. Eleven cases showed recurrence of seizures despite excellent initial AED responses. In the remaining 3 patients, seizures were difficult to control by AEDs from the onset of epilepsy.

42例、ASが4例であった。発作誘発因子は睡眠不足が33例(70%)、怠業が18例(38%)、疲労が13例(18%)であった。

脳波は全例で全般性3~5Hz棘徐波複合をみとめた。抗てんかん薬治療にて初診時にすみやかに発作消失した例は46例であり、1例はいかなる抗てんかん薬にも抵抗性であった。しかし、その内2例はその後、怠業をくりかえし再発した(Fig. 2)。29例はVPA単剤投与にて、8例はVPAふくむ多剤にて、9例はVPA以外の薬剤にて発作消失にいたった。全経過観察期間は2年から37年3カ月で平均9年11カ月であった。

### 3群比較

#### I群：治療反応良好群

対象は33例(男13例：女20例)であった(Table 1)。既往歴では、けいれん性疾患12例、併存症では甲状腺機能亢進症1例、腎疾患1例、チック1例をみとめた。MS初発年齢は13歳0カ月±2歳1カ月、発作頻度はほぼ毎日が5例、1週間に1回以上が5例、1カ月に1回以上が8例、数カ月に1回以上が9例、頻度不明が6例であった。合併発作型はGTCS29例、AS2例であった。抗てんかん薬に対する反応は良好で、VPA単剤22例、VPAふくむ多剤併用2例、VPA以外の抗てんかん薬8例でコントロール可能であった。病識欠如による一時的な怠業経験を4例、また心理社会的要因を2例にみとめたが、持続せず発作抑制は容易であった。

#### II群：真性治療抵抗群 (N=1)

対象は1例(女1例)のみであった。MS初発年齢は14歳0カ月、MSはほぼ毎日早朝にみられ、頻回にGTCSへ移行した。脳波所見では全般性3Hz棘徐波複合burstをみとめ

た。本例は入院の上、発作時ビデオ・ポリグラフにてJMEに特徴的なMS、GTCSを確認し、初診時より十分量のVPA、CZP、ZNS(前医ではCBZも試みていたが当院で中止した)を試みるも発作抑制にいたらなかった。

#### III群：偽性治療抵抗群

対象は13例(男6例：女7例)であった。既往歴は、けいれん性疾患を2例に、併存症として甲状腺機能亢進症1例、軽度精神遅滞を3例にみとめた。MS初発年齢は13歳7カ月±1歳7カ月、発作頻度はほぼ毎日が4例、1週間に1回以上が5例、1カ月に1回以上が3例、数カ月に1回以上が1例であった。合併発作型はGTCS12例、AS2例であった。当科でJME診断直後の抗てんかん薬に対する反応は良好で、VPA単剤7例、VPAふくむ多剤6例、VPA以外の抗てんかん薬1例の有効量内服にて発作消失にいたった。しかし経過中、同量の薬内服にても、ときに再発をくりかえし一時的にコントロール不良となった。原因は、その特徴的な性格によりひきおこされる病識欠如が原因で怠業をくりかえした4例、また心理社会的要因を9例にみとめた。心理社会的要因の内容は、進学・就職・結婚などライフスタイルの変化による心理的負荷や、家庭・学校・仕事での人間関係の悪化などであった。このばあい、病識もあり抗てんかん薬の内服も指示通りおこなっているにもかかわらず、心理的負荷がかかる時のみ発作をくりかえしおこす。負荷がかからないときは1~2回の怠業があっても発作をまったくおこさないという特徴があった。また、心理社会的要因は1つではなく、いくつもの要因が同時期に複数重なってみとめられるばあいが多かった。6例に対し患者とその家族への教育(主にJMEの予後、治療法、遺伝、妊娠について)や心理療法などの対応をおこなった。そ

Table 1 Comparisons of clinical data among the 3 groups

	Group 1 (Fully controled)	Group 2 (Truely resistant)	Group 3 (Pseudoresistant)	Statistical analysis
Number of patients	33	1	13	
Mean age at seizure onset	13y0m ± 2y1m	14y0m	13y7m ± 1y7m	NS
Gender (boy/girl)	13/20	0/1	6/7.	NS
Past history				NS
seizures including FC	12	0	2	
Co-morbidity				
hyperthyroidism	1	0	1	P < 0.05
mental retardation	0	0	3	
others	renal disease 2 tic 1	0	0	
Seizure type				NS
GTCS + AS + MS	1	0	2	
GTCS + MS	28	1	10	
AS + MS	1	0	0	
MS only	3	0	1	
Treatment				NS
VPA only	22	0	7	
VPA + others	2	1	6	
Others	8	0	1	
A low compliance of AEDs	4	0	4	NS
Psychosocial factors	2	0	9	P < 0.01

GTCS = Generalized tonic-clonic seizure, AS = Absences seizure, MS = myoclonic seizure, VPA = valproate

の結果、4例は職業変更や家族間調整などの環境整備、1例は当院臨床心理士による定期的なカウンセリング、1例は地域保健センター保健婦による育児支援などをおこない、全例で50%以上の発作軽減にいたった。

## 考 察

JMEは近年、予後良好な特発性全般てんかん症候群であり、その特徴的な臨床症状より広く知られるようになった。また正確な診断がなにより重要であると強調されてきた。しかし、最近一部の患者では様々な要因により発作抑制に苦慮する例が存在することが報告されている<sup>6)</sup>。今回の検討でも、一時的な治療抵抗性をふくめて14/47例(30%)でその存在が確認できた。しかしながら、真の治療抵抗性はまれであり、大半は何らかの心理社会的要因による発作再発と考えられた。軽度精神遅滞例では、病識不足だけでなく心理的負荷がかかると自暴自棄になり怠業する傾向にあった。また、知的にはまったく問題なくても未成熟な性格や病識の欠如がめだつ4例では、容易に怠業をくりかえした。しかし、I群の怠業とことなりIII群の怠業は常に心理社会的負荷を混在していた。9例では、怠業はなくとも心理的負荷のみで再発をくりかえし、それが軽減されると発作が抑制されるということをくりかえした。

JMEは軽度だが特徴的な人格障害があることが、以前より指摘されていた。Janzらはその性格を、“感情的で変動しやすく社会に調和しがたい性格であり、未成熟で子供じみた行動をとり、病識の欠如と神経症的な特徴を合併している”と表現

している<sup>7)</sup>。その後の研究にて、JMEにはやはり特徴的な人格障害やライフスタイル<sup>8)</sup>があり、その原因として前頭葉機能障害がうたがわれるとの報告が相次いだ。作業能力記憶・運動能力・計画遂行能力など前頭葉の神経心理学的検査<sup>9)10)</sup>と、FDG-PET・MRIなどの画像診断<sup>11)~13)</sup>により前頭葉機能障害が示唆されている。Lundらは、JME患者36.4%に境界性人格障害をふくむ特徴的な神経症をもつと報告した。その後、Periniらは22%<sup>14)</sup>、Gelisseらは26.5%としてJMEに合併する精神疾患を報告している。また、最近Trinkaらは23%に境界性人格障害、19%に適応障害・不安神経症・薬物依存などの神経症が存在すると報告している<sup>15)</sup>。

一方、特発性全般てんかん(IGE)の知的能力は正常範囲内とされているが、一般群とくらべると少し低いのではないかということが報告されるようになった<sup>16)~18)</sup>。さらに、てんかん患者の精神障害では鬱や不安障害がもっとも多く、10~22%が様々なレベルの鬱状態を経験し、10~25%が重大な不安障害を経験しているとの報告もされている<sup>19)</sup>。欠神発作の研究にて、IQ値は発作の予後予測にもっとも重要な因子の1つだと報告され、広く認知されるようになった<sup>20)</sup>。成人IGEの研究にて、IQや精神障害は発作コントロールを困難にするといわれている<sup>16)</sup>。

今回のわれわれの検討でも、大半の治療抵抗例では、神経症的性格を背景に、様々な心理的負荷がかかっているときに生活リズムの不規則化、睡眠不足、怠業などの複合的な機序により発作が再発するのだろうと考えられた。その意味では真の治療抵抗例ではなく、偽性抵抗例ともいえるが、JMEのばあいには後者が圧倒的に多いといえる。成人てんかん患者にお

いて、日中の発作が存在することは、彼らのQOLに大きな影響を与える<sup>21)</sup>。これら心理社会的要因による負荷を取り除くには、患者だけでなく家族にも精神療法をおこなうことが有効であるとされている<sup>22)23)</sup>。JMEの一部の例では、その特徴的な人格のため病識の理解に乏しく、友好的人間関係も築きにくい。このことから、診察中に発作再発の原因を聞き出すことは難しい可能性がある。当院でも一部の例には臨床心理士やソーシャルワーカーなどの介入による教育・心理療法・環境整備をおこない、心理社会的負荷の軽減を図ることで比較的良好なコントロールがえられQOLの向上がえられた。

小児のてんかんとことなり、思春期以降の成人てんかんで治療抵抗因子として患者の心理社会的要因が密接に関係している。それらを早期発見し介入することが、発作抑制に重要であると考えられた。とくに思春期に初発し、JMEの診断がついてVPAにて発作抑制されていた例がその後再発するばあいには、単なる怠業や日常生活の不規則のみならず、その背景にある患者の心理社会的要因に注意を払う必要がある。

#### 文 献

- 1) Thomas P, Genton P, Gelisse P, et al: Juvenile myoclonic epilepsy. In *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 4th ed, ed by Roquer J, Dravet C, et al, John Libbey & Co, London, 2005, pp 363—388
- 2) Scheffner D: Juvenile Myoclonic Epilepsy: The European History. In *Juvenile myoclonic epilepsy: The Janz syndrome*, ed by Schmitz B, Sander T, Wrightson biomedical Pub, Petersfield, 2000, pp 5—9
- 3) Engel J Jr: Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia* 1998; 39: 1014—1017
- 4) Dasheiff RM, Ritaccio AL: Characterization of intractable juvenile myoclonic epilepsy: new perspectives on primarily generalized seizures. *Seizure* 1993; 2: 11—19
- 5) Fernando-Dongas MC, Radtke RA, VanLandingham KE, et al: Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 385—388
- 6) Gélisse P, Genton P, Thomas P, et al: Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 240—243
- 7) Janz D, Durner M: Juvenile myoclonic epilepsy. In *Epilepsy: a comprehensive text-book*, ed by Engel J, Pedley TA, et al, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp 2389—2399
- 8) Pung T, Schmitz B: Circadian rhythm and personality profile in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 111—114
- 9) Piazzini A, Turner K, Vignoli A, et al: Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 657—662
- 10) Sonmez F, Atakli D, Sari H, et al: Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & behavior* 2004; 329—336
- 11) Swartz BE, Simpkins F, Halgren E, et al: Visual working memory in primary generalized epilepsy: an 18FDG-PET study. *Neurology* 1996; 47: 1203—1212
- 12) Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, et al: Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. *Brain* 1998; 121: 1661—1667
- 13) Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, et al: Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1999; 122: 2101—2108
- 14) Perini GI, Tosin C, Carraro C, et al: Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 601—605
- 15) Trinkla E, Kienpointner G, Unterberger I, et al: Psychiatric comorbidity in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 2086—2091
- 16) Farwell JR, Dodrill CB, Batzel LW: Neuropsychological abilities of children with epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 395—400
- 17) Mandelbaum DE, Burack GD: The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioral functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 731—735
- 18) Pascalicchio TF, de Araujo Filho GM, da Silva Noffs MH, et al: Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 263—267
- 19) Cutting S, Lauchheimer A, Barr W, et al: Adult-onset idiopathic generalized epilepsy: clinical and behavioral features. *Epilepsia* 2001; 42: 1395—1398
- 20) Sato S, Dreifuss FE, Penry JK, et al: Long-term follow-up of absence seizures. *Neurology* 1983; 33: 1590—1595
- 21) Ogata A, Amano K: A psychosocial approach to epileptic patients. *Epilepsia* 2000; 41: 36—38
- 22) Guekht AB, Mitrokhina TV, Lebedeva AV, et al: Factors influencing on quality of life in people with epilepsy. *Seizure* 2007; 16: 128—133
- 23) Westphal-Guitti AC, Alonso NB, Migliorini RC, et al: Quality of life and burden in caregivers of patients with epilepsy. *J Neurosci Nurs* 2007; 39: 354—360

**Abstract****Clinical factors related to treatment resistance in juvenile myoclonic epilepsy**

Yoshiko Hirano, M.D., Hirokazu Oguni, M.D. and Makiko Osawa, M.D.

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is one of the most representative idiopathic generalized epilepsies occurring in adolescence. Although epileptic seizures in JME are easily controlled by appropriate antiepileptic drug (AED) treatment, there have recently been several reports that approximately 15-20% of patients with JME are resistant to such treatment, despite an accurate diagnosis and choice of AEDs. In this study, we sought to identify risk factors that may lead to treatment resistance in patients with JME. Subjects and Methods: The subjects were 47 patients meeting the criteria of JME, and had been followed up for over 2 years. We retrospectively analyzed the response to treatment, and classified them into 3 groups: group 1 consisting of fully controlled cases (N = 33), group 2 of a true resistant case (N = 1), and group 3 of pseudo-resistant cases (N = 13). The epileptic seizures in group 2 were difficult to control despite various AED treatments from the onset of epilepsy. Group 3 cases showed a recurrence of seizures despite excellent initial responses to AEDs. Among the group 3 cases, 4 patients showed a low compliance with AEDs because of poor recognition of their epilepsy, while the remaining 9 patients had serious psychosocial factors potentially aggravating the seizures. Conclusion: Approximately 30% of patients with JME experienced a recurrence of seizures despite an appropriate choice of AEDs. Most of them were categorized into refractory JME due to various psychosocial factors. Our results suggest that seizure control and the quality of life in this group are improved by education, psychological treatment, and favorable life-styles.

(Clin Neurol, 48: 727—732, 2008)

**Key words:** juvenile myoclonic epilepsy, myoclonic seizures, treatment resistance, psychosocial factor, quality of life

---