

症例報告

てんかん性脳波異常を伴う反復発作性運動失調症 2 型の一家系

階堂三砂子¹⁾* 古田 充²⁾ 中森 雅之²⁾
湯浅 義人¹⁾ 高橋 正紀²⁾

要旨：症例 1 は 63 歳，女性である。41 歳時に 4～5 時間の運動失調発作が出現し，62 歳より発作が頻発した。非発作時にも軽微な小脳徴候があり，画像上小脳虫部の萎縮，脳波で棘波・棘徐波複合・徐波群発を認めた。症例 2 は症例 1 の第 2 子で 36 歳，軽微な体幹運動失調を呈する女性である。16 歳より 5～10 分の運動失調発作が出現し，脳波異常を認めたため抗てんかん薬が開始された。内服後も発作は頻発したが，33 歳以降にほぼ軽快した。症例 1，2 とも CACNA1A 遺伝子解析で c.3575delA 変異を認め，反復発作性運動失調症 2 型と診断した。発症年齢・経過は異なるが，てんかん発作を伴わず著明な脳波異常を伴う点が共通していた。

(臨床神経 2016;56:260-264)

Key words：反復発作性運動失調症 2 型，脳波，てんかん，CACNA1A 遺伝子，一塩基欠失変異

はじめに

反復発作性運動失調症 (episodic ataxia; EA) は間欠的な小脳失調を呈する疾患で，1921 年に Verger が初めて記載し¹⁾，現在 8 型が知られている^{2)~4)}。EA2 型 (EA2) は常染色体優性遺伝を示し，第 19 染色体短腕にある電位依存性カルシウムチャンネル $\alpha 1A$ サブユニット (CACNA1A) 遺伝子の変異に起因する⁵⁾。EA2 は 10 万人に 1 人以下の稀な疾患³⁾ではあるが，EA の中で最も頻度が高く，本邦でも 30 例を越す報告 (遺伝子診断確定例は 4 家系) がある。EA2 の主症状である突然発症の運動失調や眩暈発作は救急外来で遭遇する可能性もあり，てんかん発作，脳血管障害との鑑別が問題となる。本稿では，てんかん発作は伴わなかったが，著明な脳波異常を呈したことからてんかんと診断され，抗てんかん薬の投与を受けていた EA2 母娘例を提示する。

症 例

症例 1：63 歳，女性

主訴：起立困難・呂律障害の発作

既往歴：著患なし。知的障害・発達障害はなし。

家族歴：子は娘 2 人 (第 2 子は症例 2)。母；尿管癌，父；脳梗塞。両親近親婚なし。

現病歴：41 歳時，昼頃に突然足がフラフラし起立困難となり，言葉もしゃべれなくなったため A 病院へ救急搬送された。

症状は 4～5 時間で軽快し，脳波異常からてんかんと診断された。バルプロ酸が開始されたが，通院を自己中断した。52 歳時，同様の発作で B 病院へ搬送された。脳梗塞の診断で 18 日間入院し抗凝固療法が開始されたが，再度通院を自己中断した。62 歳時に同様の発作で C 病院へ搬送された時には熱中症と診断された。以後月 2 回ほど同様の発作があるため近医を受診し，てんかん疑いにて当科へ紹介となった。

現症：一般内科学的異常所見には異常なし。

神経学的所見 (非発作時)：意識清明。眼球運動は制限ないが断続性で，両側方注視眼振を認めた。その他は構音・嚥下機能含め脳神経系に異常なし。四肢体幹に筋力低下・筋萎縮なく，筋トーン正常。不随意運動なし。感覚系異常なし。四肢深部腱反射は軽度亢進していたが，病的反射は認めなかった。自律神経系では夜間 2～3 回の頻尿があり，排便は 2～3 日に 1 行であった。指鼻試験および反復拮抗運動は正常。膝踵試験は両側やや拙劣であった。歩容は正常であったが，片足立ちは両側 4～5 秒程度であり，Mann 肢位は可能だが不安定であった。

発作時：月 2 回程度のペースで定型的な発作が生じた。前兆はなく，軽作業などの日中活動中に突然船に揺られているような気持ちになり，立位時であれば両足と体がぐらぐらと揺れ出す。声をかけられると，理解はでき発声は可能だが，呂律障害で会話不能となっており，手足の自由も利き難い。自分で歩いて何とか移動は可能で，発作時の意識消失，頭痛，異常感覚はない。手足の動作困難は安静臥床ですぐに軽快し，

*Corresponding author: 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター神経内科 [〒 593-8304 大阪府堺市西区家原寺町 1-1-1]

¹⁾ 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター神経内科

²⁾ 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

(Received December 16, 2015; Accepted February 8, 2016; Published online in J-STAGE on March 30, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000854

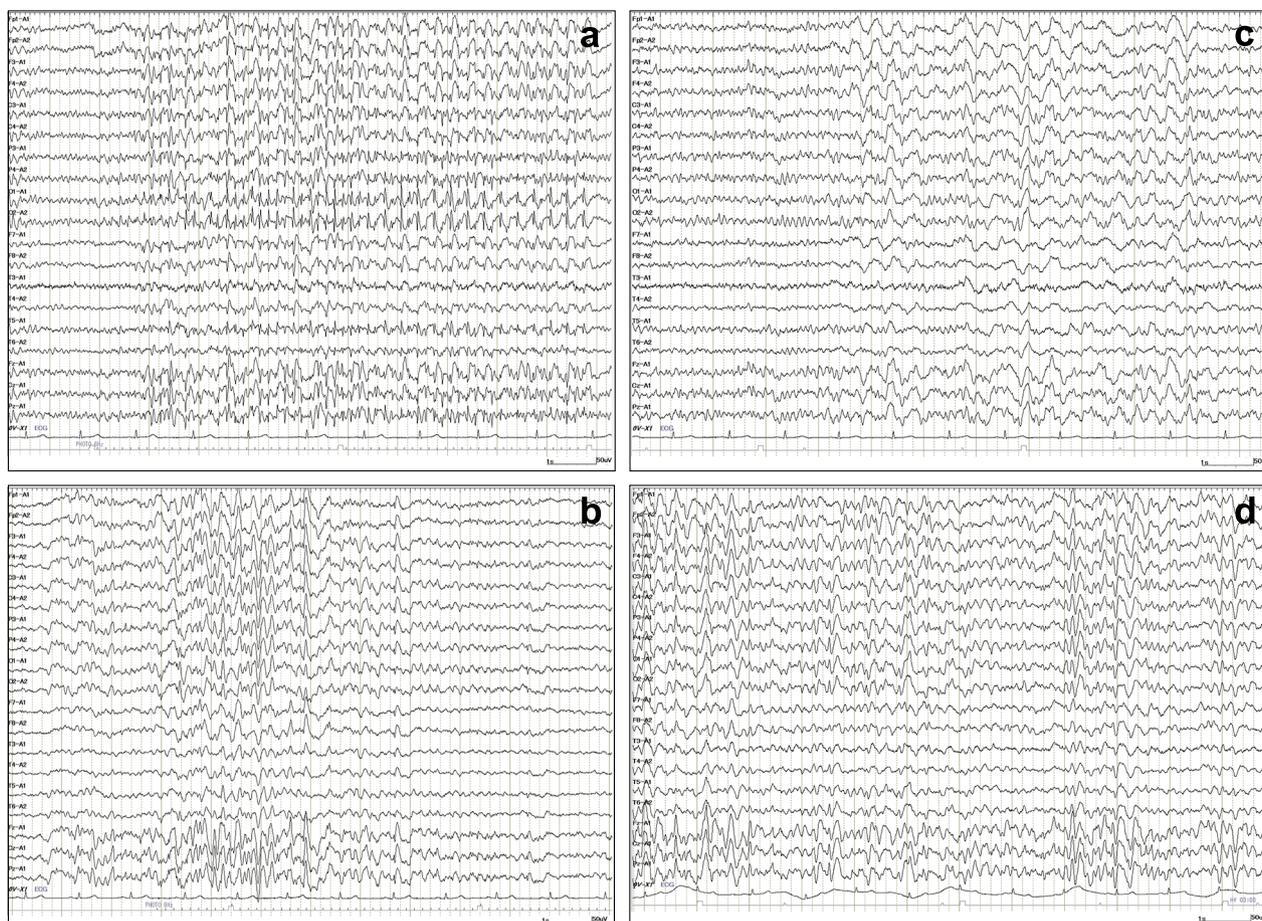


Fig. 1 Patients' Electroencephalography (EEG) recordings.

During photic stimulation, photoparoxysmal response (PPR) was observed in both patients: PPR type 3 in the mother, and PPR type 2 in the daughter. a: In the mother (patient 1), photic stimulation induced small spikes in the occipital area, which were followed 1 second later by generalized epileptic discharges with autonomic frequency mainly in the bilateral central and frontal areas. In the occipital area, spike and wave complexes continued independent of discharges in other areas or photic stimulation. b: In the daughter (patient 2), photic stimulation induced small spikes in the occipital area, followed by the spread of high amplitude sharp and slow waves; however, the duration of the response was short. During hyperventilation, high-amplitude-slow waves or sharp-and-slow-wave complexes were frequently observed mainly in the fronto-central area (c: patient 1, d: patient 2).

呂律障害とふらつきは4~5時間寝ると軽快する。

検査所見：検尿・一般血液・生化学検査では異常なし。梅毒検査陰性、甲状腺機能検査や乳酸・ピルビン酸・銅・セロプラスミン値に異常を認めなかった。

電気生理学的検査：脳波では安静閉眼時に3~7 Hz、50~120 μ Vの徐波混入を認め、前頭~頭頂部には3~4 Hz、80~120 μ Vの数個群発する徐波も見られた。開眼時の α 波抑制は不完全であった。両側側頭~頭頂部に棘波、棘徐波複合が混入し、左P3に位相逆転を認めた。光刺激時には棘波、棘徐波複合、 θ 波群発が誘発され光過敏性を認めた (Fig. 1a)、過呼吸負荷では高振幅徐波群発を認めた (Fig. 1c)。

画像所見：頭部MRIでは小脳虫部の萎縮を認めた (Fig. 2a)が、海馬萎縮や形成異常などは認めなかった。MRAには著変なかった。

経過：問診および神経学的所見から臨床的にEA2を疑い、アセタゾラミド250 mg/日を開始したところ、運動失調発作がほぼ消失した。その後通院を自己中断したが、2ヶ月の内服中止で発作が2回再発したため再度来院し、以後は定期通院し内服を継続している。内服再開3ヶ月後に脳波を再検したが、異常所見の改善はなかった。

症例2：36歳、女性、症例1の第2子

主訴：起立困難・呂律障害の発作

既往歴：著患なし。知的障害・発達障害はなし。

家族歴：母に類症あり。姉は乳児期より嘔吐が多く、めまい症あり。性格変化のため近医を受診し、脳波異常を指摘された。抗てんかん薬を処方されたが、てんかん発作の既往はない。

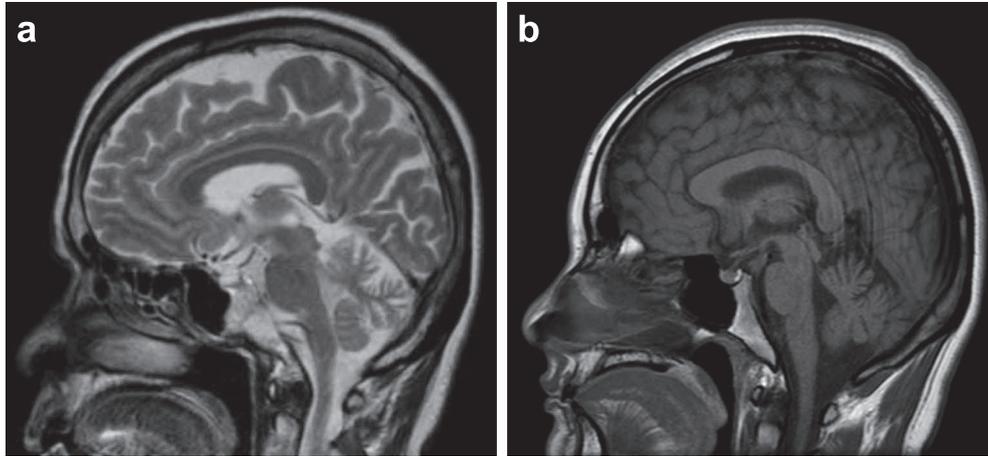


Fig. 2 Sagittal magnetic resonance imaging (MRI) scans of both patients.

Brain MRI of both patients showed cerebellar vermis atrophy. a: patient 1 (the mother; T₂-weighted sagittal image, 1.5 T; TR 4,016.7 ms, TE 89.2 ms), b: patient 2 (the daughter; T₁-weighted sagittal image, 1.5 T; TR 600.0 ms, TE 13.0 ms).

現病歴：16歳より緊張時にふらついたり、呂律が回らなくなるがあった。17歳時、ほぼ毎日通学帰宅途中の16時頃に突然足下のふらつきで自転車が漕げなくなり、手の動きもぎこちなくなる発作が出現した。発作症状は自然に徐々に改善し、5～10分で回復した。A病院を受診し脳波、MRI検査が実施され、脳波所見からてんかんと診断された。バルプロ酸が開始されたが、発作抑制効果が得られないためゾニサミドに変更された。以後も発作は頻繁にあったが、年齢が上ると共に徐々に頻度が減少し、33歳以降は発作がほぼ消失したためゾニサミドを自己中断した。一方、33歳頃より月数回、片側性で非拍動性の頭痛発作が出現するようになった。安静で軽減する中等度の頭痛で、悪心・嘔吐や光・音過敏はなく片頭痛の診断基準は満たさない。母がEA2と診断されたことで、自身も同病ではないかと考え来院した。

現症：ごく軽度の構音障害と軽微な四肢体幹運動失調が認められたが、滑動性眼球運動に異常なく、眼振や複視はなかった。

検査所見：検尿・一般血液・生化学検査では異常なし。

電気生理学的検査：脳波では基礎波の徐波化を認め、開眼時の α 抑制は不完全であった。前頭～頭頂部中心に高振幅徐波(3～5 Hz, 50～250 μ V)が多数混入し、一部は小棘波・鋭波を伴い棘徐波・鋭徐波複合を呈していた。同部位に孤発性棘波混入もあった。光刺激では光過敏性を呈し(Fig. 1b)、過呼吸負荷では高振幅徐波・鋭徐波複合が増加し負荷終了後も遷延した(Fig. 1d)。

画像所見：頭部MRIで小脳虫部の萎縮を認めた(Fig. 2b)。その他のminor anomalyは認めなかった。

遺伝子検査：脊髄小脳萎縮症6型(spinocerebellar ataxia type 6; SCA6)がEA2様の症状を呈する報告もあるため³⁾、症例1に対してはまずSCA6の遺伝子解析(SRL)を行った。結果はCACNA1A遺伝子のCAG反復数11/13(正常4～18)と異常を認めなかった。次に大阪大学研究倫理審査委員会承認

番号388「神経・筋チャンネル病の遺伝子解析」研究に基づき、文書で説明同意取得した後に遺伝子解析を行った。CACNA1A遺伝子全エクソンをサンガーシーケンシング法により解析した結果、症例1, 2ともフレームシフトを伴う一塩基欠失c.3575delA (p.N1192TfsX49)を認め、EA2と診断確定した。なお、病的意義は不明ながら、ミスセンス変異c.383C>T (p.P128L)も検出された。

考 察

EA2はParkerにより1946年に最初に報告されたEAである⁴⁾。発症年齢は多くは20歳以下で、10分～数日(多くは30分～6時間)持続する運動失調発作を呈し、発作時には構音障害、眩暈、複視、耳鳴り、頭痛、嘔気・嘔吐、脱力、片麻痺、痙攣発作、ジストニアを随伴し得る²⁾³⁾。頻度は週3～4回から年数回であるが³⁾、間欠期が50年の例も報告されている⁶⁾。運動や精神的ストレス、発熱、高温環境、カフェイン、飲酒などが発作の誘因となる²⁾³⁾。発作間欠期は初期には正常であるが、多くは経年的に間欠期にも眼振(90%)、失調(80%)を呈するようになり³⁾、SCA6と同様になる例もある⁶⁾。頭部MRIでは小脳虫部の萎縮³⁾⁴⁾、脳波ではparoxysmal activityを呈する⁴⁾⁷⁾。運動失調発作に対してはアセタゾラミドが50～75%の症例で有効である²⁾。EA2の他にEA3, EA5, EA1でもアセタゾラミドの有効性が認められており、acetazolamide-responsive ataxiaと総称される⁸⁾。

EA2はCACNA1A遺伝子変異に起因するが、同一遺伝子の異常によるallelic diseaseとしてSCA6、家族性片麻痺性片頭痛1(familial hemiplegic migraine type 1; FHM1)がある。SCA6ではエクソン47内のCAGリピートの延長、FHM1はミスセンス変異、EA2は主に短縮型変異(ナンセンス変異、小欠失や挿入など)を呈する³⁾。EA2の変異部位は遺伝子全体に広がっており、25%はde novo変異である³⁾。EA2におけるCACNA1A

変異の効果は遺伝子産物である Ca_v2.1 チャンネルの loss of function あるいは dominant negative effect によるカルシウムチャンネル機能不全とされる³⁾。

EA2 は多彩な症状を伴うが、てんかんや脳波異常を伴うこともまれではない⁷⁾⁹⁾。Rajakulendran ら⁹⁾ は遺伝子診断で確定した 230 例の EA2 でてんかんの有病率を調べ、7% (一般の有病率の 7 倍) であると報告した。てんかん様脳波異常のみを有する症例を加えると 10.4% であった。EA2 に伴うてんかん発作の内容は、全般性強直間代発作や欠伸発作が多いが、複雑部分発作、単純部分発作、側頭葉てんかん、熱性痙攣、ミオクロニー失立発作も報告されている⁹⁾。脳波異常のパターンは、全般性あるいは局在性の徐波や棘波混入、局在性てんかん性活動⁷⁾の他、欠伸発作と 3 Hz 棘徐波複合を呈する例⁹⁾¹⁰⁾や光過敏性を有する例⁹⁾も報告されている。本稿の症例では脳波検査で (光突発脳波反応 photoparoxysmal response; PPR)¹¹⁾を呈したが (Fig. 1a, b)、臨床的には本人の病歴および聴取しえた家族歴でも光過敏性を呈するものもなく、日本てんかん学会による「光感受性てんかんの診断・治療に関するガイドライン」¹²⁾により、体質性光感受性者 (非てんかん) と診断した。Imbrici らは Ca_v2.1 の機能障害で生じる遺伝性マウスモデルがヒト欠伸発作に相当すること、欠伸発作と小脳失調を呈する家系例と同じ CACNA1A cDNA を用いた機能的発現実験でカルシウムチャンネル機能障害を認めたことから、Ca_v2.1 異常そのものが一次性全般てんかんの原因となる可能性を述べた¹⁰⁾。また、Scoggan らは、欠伸発作の治療に使用されるバルプロ酸をアセタゾラミドと併用し、良好な発作抑制効果が得られた EA2 症例を報告している¹³⁾。

一方、本家系例と同様に、全くてんかん発作は伴わないにも関わらず脳波異常からてんかんとして治療される場合や¹⁰⁾、軽微な運動失調が抗てんかん薬の副作用として扱われる可能性もあり¹⁾、Neufeld らは EA を脳波異常からてんかんとして診断すべきではないと警告している⁷⁾。本稿で提示した母娘例も脳波異常からてんかんとして診断され、抗てんかん薬が投与された。本例と同様に脳波異常のため抗てんかん薬を投与された例でも運動失調発作に対してはフェニトイン、フェノバルビタールは無効で、アセタゾラミドで発作改善が得られたと報告されている¹⁾。フェニトインは運動失調発作の誘因としても記載されており³⁾、注意が必要である。

EA2 は稀な疾患ではあるが、突然の発作により救急外来を受診することがある。その場合本家系例のように、てんかん、脳血管障害と診断される可能性は少なくないと考えられる。通常小児期から思春期 (2~32 歳) に発症するが⁶⁾、60 歳代の発症例も報告されている¹⁴⁾。急性発症の運動失調や眩暈・垂直性眼振などを呈することから、特に壮年期患者の場合は一過性脳虚血発作との鑑別が困難である。発作間欠期には通常自覚症状はないが、神経学的診察で眼振や軽微な眼振や運動失調を見逃さないこと、注意深く既往歴や家族歴を聴取することが診断の手がかりとなる。頭部 MRI での小脳委縮も参考になる。

本研究の一部は AMED 難治性疾患実用化研究事業による。

本論文の要旨は第 102 回日本神経学会近畿地方会 (2015 年 7 月 4 日) において発表した。

謝辞：遺伝子解析施行について林君江さんに深謝します。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 荒木重夫, 河村 満, 塩田純一ら. Paroxysmal Cerebellar Ataxia 磁気共鳴像・ポジトロン CT 所見および acetazolamide 療法の検討. 臨床神経 1990;30:416-419.
- 2) NEUROMUSCULAR DISEASE CENTER. Episodic Ataxias [Internet]. St. Louis, MO USA: Washington University; 2015 Nov 6. [cited 2015 Nov 8]. Available from: <http://neuromuscular.wustl.edu/>
- 3) Gene Reviews® Episodic Ataxia Type 2 [Internet]. Seattle (WA) USA: University of Washington; 2015 Oct 15. [cited 2015 Nov 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1501/>
- 4) OMIM® #108500 EPISODIC ATAXIA, TYPE 2; EA2 [Internet]. Baltimore, MD USA: the McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine; 2014 Apr 29. [cited 2015 Nov 8]. Available from: <http://omim.org/entry/108500>
- 5) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. Cell 1996; 87:543-552.
- 6) Baloh RW, Yue Q, Furman JM, et al. Familial episodic ataxia: clinical heterogeneity in four families linked to chromosome 19p. Ann Neurol 1997;41:8-16.
- 7) Neufeld MY, Nisipeanu P, Chistik V, et al. The electroencephalogram in acetazolamide-responsive periodic ataxia. Mov Disord 1996;11:283-288.
- 8) Kotagal V. Acetazolamide-responsive ataxia. Semin Neurol 2012;32:533-537.
- 9) Rajakulendran S, Graves TD, Labrum RW, et al. Genetic and functional characterisation of the P/Q calcium channel in episodic ataxia with epilepsy. J Physiol 2010;588(Pt 11):1905-1913.
- 10) Imbrici P, Jaffe SL, Eunson LH, et al. Dysfunction of the brain calcium channel Ca_v2.1 in absence epilepsy and episodic ataxia. Brain 2004;127(Pt 12):2682-2692.
- 11) Waltz S, Christen HJ, Dooze H. The different patterns of the paroxysmal response—a genetic study. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992;83:138-145.
- 12) 高橋幸利, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 光感受性てんかんの診断・治療に関するガイドライン [Internet]. 東京: 日本てんかん学会; [cited 2016 Jan 15]. Available from: <http://square.umin.ac.jp/jes/pdf/hikari.pdf>. Japanese. (てんかん研究 2005;23:171-175.)
- 13) Scoggan KA, Friedman JH, Bulman DE. CACNA1A mutation in a EA-2 patient responsive to acetazolamide and valproic acid. Can J Neurol Sci 2006;33:68-72.
- 14) Imbrici P, Eunson LH, Graves TD, et al. Late-onset episodic ataxia type 2 due to an in-frame insertion in CACNA1A. Neurology 2005;65:944-946.

Abstract

Episodic ataxia type 2 manifests as epileptiform electroencephalographic activity with no epileptic attacks in two family members

Misako Kaido, M.D., Ph.D.¹⁾, Mitsuru Furuta, M.D.²⁾, Masayuki Nakamori, M.D., Ph.D.²⁾,
Yoshihito Yuasa, M.D.¹⁾ and Masanori P. Takahashi, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Sakai City Medical Center

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

Here, we report two cases of episodic ataxia type 2 (EA2) in a 63-year-old woman and her 36-year-old daughter. The mother experienced recurrent attacks of cerebellar dysfunction lasting 4 to 5 hours since the age of 41 years. On several occasions, she was admitted to the emergency room, where she was diagnosed with epilepsy or stroke. Based on these diagnoses, she was treated with antiepileptic or anticoagulant drugs, but both treatments were eventually discontinued. The frequency of the attacks increased after the patient reached the age of 62. Interictal neurological examination demonstrated signs of slight cerebellar ataxia, i.e. saccadic eye movements, gaze-directed nystagmus, and mild truncal ataxia. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed cerebellar vermis atrophy. Electroencephalography (EEG) revealed various spike and wave patterns: solitary spikes, spike-and-slow wave complexes, and slow wave bursts. Photoparoxysmal response (PPR) type 3 was also observed. Treatment with acetazolamide abolished the patient's attacks almost completely. The daughter started experiencing 5- to 10-minute ataxic episodes at the age of 16 years. Based on her epileptiform EEG activities with PPR (type 2), antiepileptic drugs (valproate and zonisamide) were prescribed. Despite pharmacological treatment, the attacks recurred; however, their frequency gradually decreased with time, until they almost entirely disappeared when the patient was 33. Unfortunately, migraine-like headaches arose instead. Subtle truncal ataxia was observed during interictal periods. Sanger sequencing of the exons of the *CACNA1A* gene revealed a novel single base deletion (c.3575delA) in both patients. Despite the difference in age of onset and clinical course, both patients showed clearly epileptiform EEG activities without experiencing the concurrent epileptic episodes. Thus, EA2 is a disease that may be misdiagnosed as epilepsy or stroke in the field of emergency medicine.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:260-264)

Key words: episodic ataxia type 2, electroencephalography (EEG), epilepsy, *CACNA1A* gene, single base deletion
