

原 著

## 先天性筋ジストロフィー児におけるけいれんの臨床的脳波学的所見

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

スミダ	サワコ	オオサワ	マキコ	アライ	ゆみ	ムラスギ	ヒロコ
炭田	澤子	大澤	真木子	新井		村杉	寛子
スズキ	ノリコ	ヒラサワ	キヨウコ	シシクラ	ケイコ	スズキ	ハルコ
鈴木	典子	平澤	恭子	宍倉	啓子	鈴木	陽子
ヒラヤマ	ヨシト	サイトウ	カヨコ	フクヤマ	ユキオ		
平山	義人	斎藤	加代子	福山	幸夫		

(受付 平成5年7月7日)

**Clinical and Electroencephalographic Study on Seizures in  
Congenital Muscular Dystrophy**

**Sawako SUMIDA, Makiko OSAWA, Yumi ARAI, Hiroko MURASUGI, Noriko SUZUKI,  
Kyoko HIRASAWA, Keiko SHISHIKURA, Haruko SUZUKI, Yoshito HIRAYAMA,  
Kayoko SAITO and Yukio FUKUYAMA**

Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA)  
Tokyo Women's Medical College

Ninety-seven children with congenital muscular dystrophy (CMD) (CMD type I in 82 cases, type III/IV in 15) were assessed for febrile and afebrile seizures. Prevalences of seizures were 58.5% in type I and 66.7% in type III/IV. The median age of seizure onset was one year in both types. In nearly 80% of children with seizures, clinical seizure had developed before three years of age. Some of those cases with febrile seizures also had afebrile seizures during the period from one to three years of age or after age six. Cases with febrile seizures before age one were likely to subsequently develop afebrile seizures. The most common seizure type observed was a generalized tonic clonic seizure. The prevalence of focal epileptic discharges on EEG was higher than that of diffuse epileptic discharges. Half of the type I cases and one third of the type III/IV cases showed epileptic discharges. Febrile seizures in CMD tended to be associated with low grade fever in the prodromal period, frequent recurrences of seizures, longer duration of each seizure episode, and seizure clustering in a 24 hour period. In cases with epileptic discharges on EEG, status epilepticus, or seizures triggered by hot water bathing it may be advisable to seriously consider the indications for anticonvulsant therapy.

## 緒 言

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) の中枢神経症状として、知能障害の他に痙攣が合併することはよく知られている。しかし、痙攣に関する症例報告<sup>1)~3)</sup>は報告されるも、系統的研究<sup>4)~6)</sup>は少ない。今回我々は、CMD に合併した痙攣につき検討し、若干の知見を得たので報告する。

## 対象および方法

対象は当院を受診した CMD 児97例、福山分類<sup>7)</sup>の I 型82例 (男42, 女40), III/IV 型15例 (男4, 女11) で、最終観察時年齢はそれぞれ9カ月~25歳, 3~31歳である。診療録に加え、過去1年以上来院していない患児75例に対しては、家族に直接アンケートを送付し、それから得た情報を追加検討した。アンケートの回答は42例 (56%) より

得られた。

これら97例のCMD児に合併した発作について、I型およびIII/IV型において次項につき検討した。全症例および最終観察時年齢3歳以上対象例における発作の発症率、発症年齢、初発時発作型および発作型の変化である。さらに脳波検査を施行し得たI型61例、III/IV型12例の脳波所見、発作過程を検討した。有熱性発作の臨床特徴についても、終始発熱に伴う発作を認めた35例と、初発時発熱に伴う発作で後に無熱発作を認めた10例について比較検討した。

有意差検定は $\chi^2$ 検定にて行った。

## 結 果

### 1. 発症率

全症例97例中58例59.8%に発作を認めた。発作経験例は、I型82例中48例58.5%（男28/58例66.7%，女20/40例50%），III/IV型15例中10例66.7%（男3/4例75%，女7/11例63.6%）であった。対象を、最終観察時年齢3歳以上例（83例）に限った場合には、I型42/68例61.8%，III/IV型10/15例66.7%に発作を認めた。なお発作を認めた58例中13例22.4%は初発発作は無熱時のものであり、10例17.2%は発熱に伴う発作で初発し、その後無熱発作へ移行した。残りの35例60.3%の発作は、初発時から最終発作まで終始体温上昇に伴うものであった。

### 2. 発症年齢

発作の初発年齢別患者数を図1に示した。発作を認めたI型48例中42例87.5%，III/IV型10例中8例80%が3歳未満に発症していた。発症年齢の中央値、ピーク値はいずれも1歳であった。図2には無熱発作の初発年齢別患者数を示した。I型では無熱発作のピーク値は0歳代で、0歳から4歳までと6歳から11歳までにわたって発症していた。有熱性発作から無熱発作への移行年齢は、I型では1歳から3歳までおよび6歳以降に分布していた。III/IV型では、無熱発作は6歳以降に発症していた。

### 3. 発作型

初発発作の発作型およびその後の変化した発作型について表1に示した。初発発作、および患者

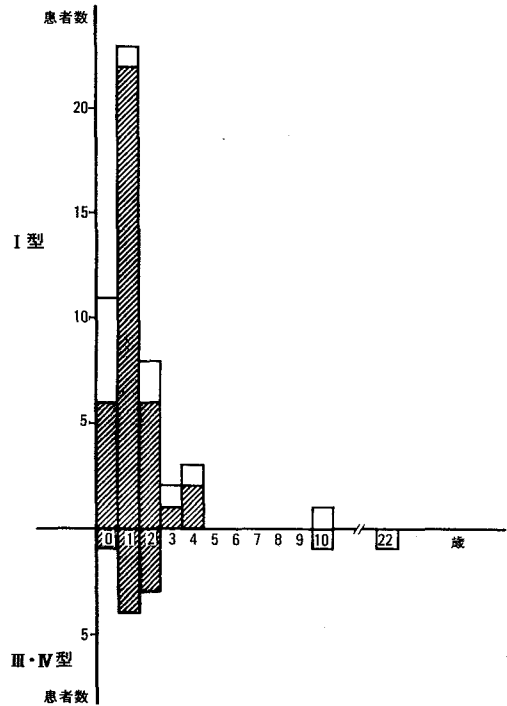


図1 初発発作年齢別患者数  
□：初発が無熱発作，▨：初発が有熱性。

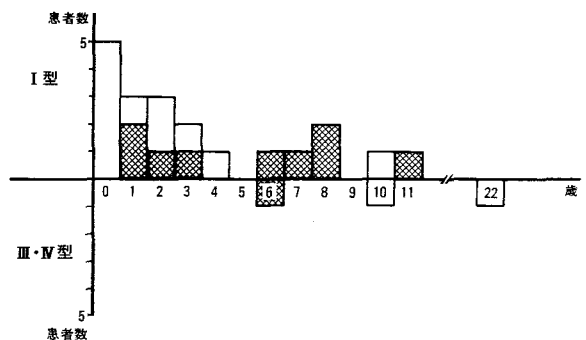


図2 無熱発作の初発年齢（有熱発作から無熱発作への移行年齢を含む）別患者数  
▨：有熱発作からの移行例。

が経験した発作全体として見ても、全般性強直間代発作（主に保護者の観察に基づく）が最も多く、その他複雑部分発作、點頭てんかんが認められた。初発時発作が全般性強直間代発作であった36例中3例が経過中ミオクローニー発作を併発し、2例が二次性全般化を伴う複雑部分発作を併発した。しかし31例86%は終始全般性強直間代発作を呈し

表1 発作型別患者数

		初発発作型		加齢に伴う発作型の変化	
I 型	Infantile spasms	3例	→	Infantile spasms	2例
				Brief tonic seizure	1例
				Atypical absence eye opening at night	
	GTCS	36例	→	GTCS	31例
				CPS evolving to GS	2例
		Myoclonic seizure		2例	
		Myoclonic seizure Hemiconvulsion		1例	
	CPS	4例	→	CPS	4例
	CPS evolving to GS	2例	→	CPS evolving to GS	2例
	Undetectable	3例			
III/IV 型	GTCS	8例	→	GTCS	7例
				CPS	1例
	CPS	1例	→	CPS	1例
	Undetectable	1例			

GTCS: generalized tonic clonic seizure, CPS: complex partial seizure, GS: generalized seizure.

表2 脳波所見

	I 型				III/IV型			
	発作有		発作無		発作有		発作無	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全般性棘徐波・多棘徐波	3	7	0	0	0	0	0	0
全般性棘徐波・多棘徐波 および焦点性棘波・鋭波	4	10	0	0	1	14	0	0
焦点性棘波・鋭波	12	29	2	11	1	14	0	0
ヒプサリズム	3	7	0	0	0	0	0	0
発作波 無	20 <sup>(1)</sup>	47	17 <sup>(2)</sup>	89	5 <sup>(3)</sup>	71	5 <sup>(4)</sup>	100
計	42	100	19	100	7	100	5	100

3歳以上の検査施行例 (1)11/20例, (2)8/17例, (3)3/5例, (4)4/5例。

た。初発発作型が複雑部分発作であった7例(I型6, III/IV型1)は、発作型は変化しなかった。

4. 脳波所見

1) 病型別脳波所見

脳波検査を施行し得た症例の脳波所見を表2に示した。発作を認めたI型の約半数と、III/IV型の1/3に発作性異常波が認められた。全般性異常波に比し焦点性異常波を呈した例の方が多かった。

I型で終始発作が無く、脳波上焦点性棘波、鋭波が認められた2例の最終観察時年齢は11歳と3歳で、前者は抗けいれん剤内服中であった。

(1) 脳波所見から見た発作型

I型で発作を有し、全般性棘徐波、多棘徐波を呈した3例は、初発時は全般性強直間代発作で発症し、経過中ミオクローニー発作を併発してきた例である。全般性棘徐波、多棘徐波および焦点性棘波、鋭波が認められた4例中2例は、終始全般性強直間代発作を呈し、他の2例は二次性全般化を伴う複雑部分発作を併発した例である。焦点性棘波、鋭波が認められた12例中8例は終始全般性強直間代発作で、他の2例は、初発時全般性強直間代発作で発症し、後に二次性全般化を伴う複雑部分発作を認めた例であり、残りの2例は終始複雑部分発作を認めた例であった。

表3 年齢別発作波出現率（I型）

検査時年齢 (歳)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
脳波検査回数	6	12	13	9	7	8	5	6	1	2	4			1
全般性発作波*			1 (8)	1 (11)		1 (12)		1 (17)						
全般性発作波* + 焦点性発作波**		1 (8)					1 (20)	1 (17)			1 (25)			
焦点性発作波**	2 (33)	3 (25)	2 (15)	3 (33)	3 (43)	1 (12)	1 (20)			1 (50)	2 (50)			
発作波陽性検査合計	2 (33)	4 (33)	3 (23)	4 (44)	3 (43)	2 (24)	2 (40)	2 (34)	0	1 (50)	3 (75)			0

\*：棘徐波・多棘徐波を含む，\*\*：棘波・鋭波を含む，（ ）：発作波出現率％。

表4 年齢別発作波出現率（III, IV型）

検査時年齢 (歳)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	22
脳波検査回数		2	2		2		1			2	1	1			1
全般性発作波*															
全般性発作波* + 焦点性発作波**					1 (50)										
焦点性発作波**										1 (50)	1 (100)	1 (100)			
発作波陽性検査合計		0	0		1 (50)		0			1 (50)	1 (100)	1 (100)			0

\*：棘徐波・多棘徐波を含む，\*\*：棘波・鋭波を含む，（ ）：発作波出現率％。

## (2) 発作型から見た脳波所見

I型で、終始全般性強直間代発作であった31例中脳波検査を施行し得たのは28例であった。その中8例29％に焦点性棘波、鋭波が見られ、2例7％に全般性棘徐波、外棘徐波および焦点性棘波、鋭波が見られた。他の18例64％では発作波を認めなかった。

### 2) 年齢別発作波出現率

#### (1) I型

表3は点頭てんかん以外の発作を認めたI型45例中脳波検査を施行し得た42例で、総検査回数74回の年齢別発作出現率を見たものである。全般性発作波は1歳以下では認められず、焦点性発作波は0歳代から各年齢にわたって認められた。

#### (2) III/IV型

表4には、発作を認めたIII/IV型10例中脳波検

表5 発熱に伴う発作の臨床特徴別例数

	終始発熱に伴う発作例		有熱性発作から無熱性発作への移行例	
	例数	%	例数	%
37.5℃以上38℃未満の発熱による誘発	15/34	44	5/9	56
発作持続時間15分以上	6/34	18	3/9	33
24時間以内の発作反復	11/34	32	3/9	33
発作回数10回以上	8/34	24	5/9	56
発作性異常波出現	12/29	41	4/9	44

査を施行し得た7例、総検査回数12回の年齢別発作波出現率を示した。3歳以下では異常発作波は見られなかった。

### 5. 発熱に伴う発作の臨床特徴

発熱に伴う発作に終始した例と、有熱性発作から無熱発作への移行例における発熱に伴う発作の特徴を表5に示した。但し詳細の不明な2例は除

表6 発作経験状態 (I型)

		0~1歳	1~3歳	3~5歳	5~10歳	10歳以上
82例	無熱発作	5例	無熱発作 3例	無熱発作 1例	無熱発作 4例	無熱発作 1例
	有熱発作	6例	有熱発作 28例	有熱発作 3例	有熱発作 3例	有熱発作 1例
	発作未経験	71例	発作未経験 32例	発作未経験 20例	発作未経験 16例	発作未経験 15例
	未観察*		未観察* 8例	未観察* 7例	未観察* 4例	

\*最終観察時年齢がそれぞれ3, 5, 10歳に達しない例。

いた。両者において37.5℃以上38.0℃未満の微熱による発作誘発例、脳波上発作性異常波を認める例が、約半数に認められた。持続時間15分以上の発作の経験例は前者で約2割、後者で約3割に、24時間以内に2回または2回以上発作を反復したエピソードの経験例は両者共に約3割、通算発作回数10回以上の例は前者で約2割、後者で約6割に認められた。しかし各臨床特徴を示した例数についての両群間の有意差は認めなかった。

6. 発作経過

表6にI型の発作経過を示した。1歳までに82例中11例13.4%、3歳までに42例51.2%、5歳までに47例57.3%が発作を経験している。

1歳未満で有熱発作を発症した6例では4例67%が無熱発作へ移行しており、1歳以上3歳未満で有熱発作を発症した28例では5例18%が無熱発作へ移行していた。3歳以上5歳未満で有熱発作を発症した3例で無熱発作へ移行した例はなかった。

発作を認めた各症例の発作経過を図3、4に示した。I型の症例9、15、18、21、48、III/IV型の症例5は入浴により誘発された発作経験例である。I型の症例7、11、21、27、31、44、46、III/IV型の症例4は30分以上のけいれん重積経験例である。

7. 難治性てんかんの症例群

最終観察時まで発作を認め、抗けいれん剤による発作コントロールが不良であったのは以下の症例である。症例9の両親は血族結婚で妹も同疾患である。9カ月時入浴後の25分の全般的強直間代

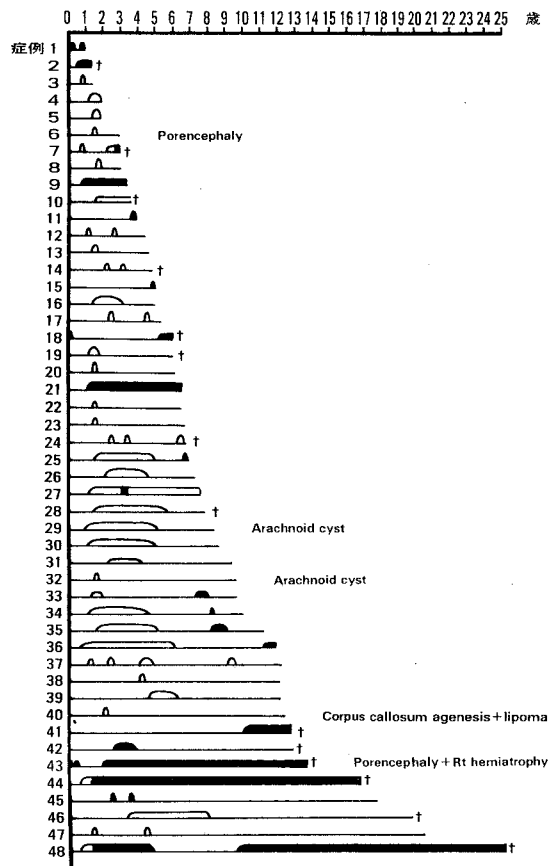


図3 各症例の発作経過 (I型)

—: 経過観察期間, ▲: 無熱発作, △: 有熱発作, +: 死亡。

発作で発症し、その後1日平均10~20回のミオクロニー発作が見られた。症例21は1歳代に入浴時のけいれん重積で発症した。症例27は1歳代に全

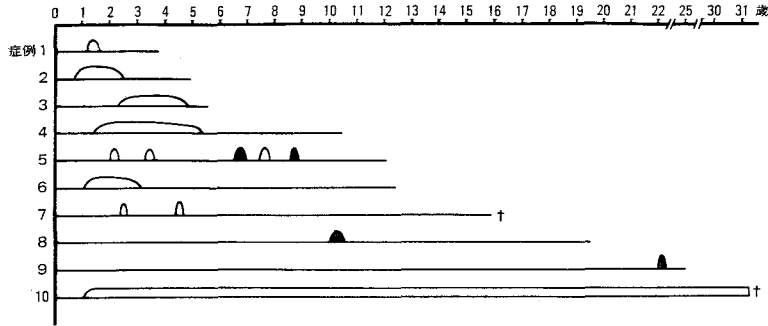


図4 各症例の発作経過 (III/IV型)

—:経過観察期間, ▲:無熱発作, △:有熱発作, +:死亡.

一般性強直間代発作で発症し二次性全般化を伴う複雑部分発作へ移行した。発熱時には重積になり、毎回セルシン座薬を使用している。症例41は10歳発症であるが、抗けいれん剤を服薬するもコントロールされず、死亡するまで頻回に発作がみられた。この家系では、第1子が未定額で生後6カ月で窒息死している。症例43は新生児期頭蓋内出血、髄膜炎の既往があり、West症候群から強直発作、非定型欠神発作、夜間の開眼発作へ変容した症例で、CTおよびmagnetic resonance imaging (MRI)にて孔脳症、右大脳半球萎縮を認めた。症例44は全般性強直間代発作で発症し二次性全般化を伴う複雑部分発作へ移行した。症例48はは8カ月時の有熱時全般性強直間代発作で発症、1歳時、無熱発作へ移行、5歳以降4年間発作を認めなかったが、その後再発し、27歳で死亡するまで発作が継続した。

### 考 察

FCMDの過半数に有熱および無熱発作が合併すると言われている<sup>4)6)7)</sup>が、今回の我々の研究でもほぼ60%に認められた。一般人口のてんかんの頻度は0.5~1%であり、また一般小児の3~10%が熱性痙攣を有する<sup>8)</sup>と言われている。これに比し、CMDでは明らかに高頻度に痙攣を合併している。これはCMDに見られる脳奇形すなわち大脳多小脳回、組織学的な細胞層構築異常などに起因するものであろう。

小児てんかんの発症年齢のピークは0歳代、熱性痙攣は1歳代<sup>9)</sup>であり、I型についてはこれと

差はなかったが、III/IV型では無熱発作は10歳以降に遅れて発症していた。Segawaら<sup>4)</sup>の報告では、平均1.64歳で発症しており、我々のデータとはほぼ一致している。発作は有熱性、無熱性を含めほぼ80%が3歳未満で発症しており、5歳以降の発作初発は1例のみであり、5歳までに発作が認められなければ、発作発症のリスクは少ないと考えてよい。Segawaら<sup>4)</sup>は有熱発作はすべて1年以内に無熱発作へ移行すると報告しているが、今回の我々の研究では終始発熱時のみの発作であった例が最も多く、I型で60%、III/IV型で70%であった。また有熱発作から無熱発作への移行年齢は二峰性を示した。その1つは1~3歳であり、他のピークは6歳以降である。後者の場合、乳児期に有熱発作があり、しばらく発作休止ののち6歳以降に無熱発作に移行するケースであった。

最も多く認められる発作型は全般性強直間代発作で、その他點頭てんかん発作、ミオクロニー発作、部分発作、非定型欠神発作の報告<sup>1)~3)5)~7)</sup>が散見される。我々の研究でも全般性強直間代発作が最も多く認められたが、脳波では全般性発作波より焦点性発作波の方が高率に認められた。報告中の発作型は主に保護者の観察に基づくものであり、実際には二次性全般化の要素を含む可能性もある。脳奇形に伴う発作型の多くは、全般発作、焦点発作、ミオクロニー発作で、高度な脳奇形では點頭てんかん発作を伴うことが多いと言われている<sup>10)</sup>。

先に述べたように脳波では他の報告と同様に焦

点性異常波の方が多くみられる。全般性強直間代発作では睡眠時脳波検査で46%に突発波が出現する<sup>9)</sup>と言う。I型で終始全般性強直間代発作であった例では36%に発作波が見られた。

発作の有る例と無い例での発作波の出現率を検討した。Segawaら<sup>4)</sup>の報告では発作が有った例の63%に、無かった例の73%に突発性異常波を認めたとのことであるが、我々の研究では発作の無い例では発作波はほとんど見られず、脳波上の発作波の有無は臨床症状の出現如何を予測しようと思われた。

発作の経過は症例により様々である。有熱発作例ではいわゆる複合型熱性けいれんの特徴を多く示し、症例により入浴で発作が誘発されるもの、またけいれん重積を起こすものもある。また1歳未満発症有熱発作例は無熱発作への移行率が高い。脳波上発作波を認めた例のみでなく、症例によってはてんかんに準じた抗痙攣剤治療が必要と思われた。

### 結 語

CMD児の約60%に痙攣を認めた。I型およびIII/IV型ともに1歳代に発症年齢のピークがあり、3歳までにはほぼ80%が発症していた。全般性強直間代発作が最も高頻度に認められた。脳波ではI型の約半数に、III/IV型の1/3にてんかん波が認められ、全般性発作波より焦点性発作波の方が多く認められた。有熱性発作例では38℃未満で誘発される例や、15分以上発作が持続する例、24時間以内の発作反復例、発作回数頻回例を高率に認めた。一部の症例では、入浴による誘発やけいれん重積も時に認められた。I型の1歳未満発症有熱発作例は、無熱性発作移行率が高かった。

本論文を福山幸夫教授の東京女子医科大学御定年を迎えられることを記念して捧げます。

本論文の要旨は、厚生省精神・神経疾患研究委託費

筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝相談及び疫学に関する研究(高橋班)平成3年度研究班会議,第34回日本小児神経学会総会(1992年6月11日,大宮)にて発表した。

本研究の一部は文部省科学研究費補助金一般研究A(課題番号02404046)および、厚生省筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝相談及び疫学に関する研究班(高橋班)平成3年度,5年度の研究費の援助を受けた。

### 文 献

- 1) Martinelli P, Gabellini AS, Ciucci G et al: Congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement: Case report. *Eur Neurol* 26: 17-22, 1987
- 2) 金沢 治, 鳴戸敏幸: てんかんと合併した福山型先天性筋ジストロフィー症の発作時脳波の検討—一点頭てんかんとは異なると思われる2症例について—. *小児紀* 33: 5-12, 1987
- 3) 長尾秀夫, 佐野のぞみ, 永井宏尚ほか: 部分てんかん, West 症候群, Lennox 症候群を合併した先天性筋ジストロフィー症の3例. *日小児会誌* 91: 169-176, 1987
- 4) Segawa M, Nomura Y, Hachimori K et al: Fukuyama type congenital muscular dystrophy as a natural model of childhood epilepsy. *Brain Dev* 1: 113-119, 1979
- 5) 平山義人, 大沢真木子, 福山幸夫: 進行性筋ジストロフィー症の脳波. *臨床脳波* 19: 714-722, 1977
- 6) 西谷 裕: 先天性筋疾患と神経病変について. *脳と発達* 5: 477-488, 1973
- 7) Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H: Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type—Clinical, genetic and pathological considerations—. *Brain Dev* 3: 1-29, 1981
- 8) 大熊輝雄: 臨床脳波学 第4版. 医学書院, 東京(1991)
- 9) 原 俊夫, 平井富雄, 福山幸夫: てんかんの臨床と理論. 医学書院, 東京(1974)
- 10) 菅沼育雄, 竹下研三: 脳奇形とけいれん. *小児のけいれん*, 小児科 Mook, No. 21 (馬場一雄, 小林 登編), pp79-89, 金原出版, 東京(1981)