

## 良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (BAFME) の最近の進歩： 進行性疾患か？

人見 健文<sup>1)</sup> 高橋 良輔<sup>2)</sup> 池田 昭夫<sup>3)</sup>

**要旨：** 良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (BAFME) は、常染色体優性遺伝で成人発症の皮質振戦と稀発全般てんかん発作を主徴とする。良性だが高齢者では皮質振戦の進行例もある。そこで BAFME の進行性を検討した。加齢にともない皮質振戦は顕著となり、巨大 SEP の振幅はさらに増大した。これにより加齢による一次運動感覚野の過興奮の増大が、皮質振戦を悪化させると考えられた。また母系由来でより顕著な臨床的表現促進現象をみとめた。これは BAFME が母系由来のトリプレット・リピート病と共通した遺伝子異常を有する可能性を示唆した。以上より、BAFME の少なくとも一部の病態と症候は、年齢や世代を経ると進行すると考えられた。

(臨床神経 2014;54:1142-1145)

**Key words：** 良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (BAFME), 皮質振戦, 巨大体性感覚誘発電位 (巨大 SEP), 臨床的表現促進現象

### はじめに

良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (benign adult familial myoclonus epilepsy; BAFME) は、皮質振戦と呼ばれる振戦様の微細なミオクローヌスと数年に1回程度の低頻度の全般てんかん発作を主徴とする疾患で、約20年前から本邦<sup>1)~3)</sup>で報告がなされ、約10年前より欧州<sup>4)</sup>からも類似する症候を呈する家系が報告されている。BAFME は浸透率の高い常染色体優性遺伝を呈し、10歳以降、多くは若年成人以降に皮質振戦で発症することが多い。電気生理学的には、皮質反射性ミオクローヌスの特徴である体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential; SEP) の早期皮質成分の巨大化 (巨大 SEP)、C 反射、jerk-locked averaging 法でミオクローヌスに先行する陽性棘波をみとめる<sup>1)</sup>。原因遺伝子は不明だが、本邦の家系は8番染色体長腕に、欧州からの家系は2番染色体短腕にそれぞれ連鎖がある<sup>4)</sup>。BAFME はその名の通り、比較的良性の経過をとるとされていたが、高齢になると皮質振戦が悪化するという報告もある<sup>2)</sup>。そこで今回 BAFME が進行性疾患であるか否かに関して、①加齢によって進行するか、②世代を経ることで進行するかという2点について、自験例を中心に検討をおこなったので概説する<sup>5)~7)</sup>。

### BAFME は加齢によって進行するか

皮質振戦の程度および一次運動感覚野の皮質過興奮の指標

である巨大 SEP の振幅、それぞれが加齢によりどのように変化するかを検討した<sup>5)</sup>。BAFME 患者 16 名 (男性 7, 女性 9 名, 平均年齢: 51 ± 18 歳, 27~76 歳) に対して正中神経刺激 SEP をおこない、SEP 所見および臨床像の加齢との関連を検討した。なお SEP 所見は、健常者 19 名 (男性 11, 女性 8 名, 平均年齢: 49 ± 18 歳, 22~74 歳) とも比較した。加齢によりミオクローヌスは有意に増悪した。SEP の P25, N35 振幅が、BAFME では健常者に比べて有意に増大した。健常者、BAFME の両者とも加齢にともない N35 振幅は増大したが、加齢にともなう N35 振幅の増加の程度は BAFME の方が有意に顕著だった (Fig. 1)。BAFME における加齢にともなう SEP 振幅の増大は、一次運動感覚野の皮質過興奮のさらなる悪化を示唆し、それが皮質振戦の進行に関連すると考えられた。このことから、少なくとも BAFME の症候の一部は進行性である可能性が示唆された。

### BAFME は世代を経ることで進行するか

BAFME では、世代を経ると症候の発症年齢が低下することが1家系で報告されていた<sup>8)</sup>。ほかの BAFME 家系でも臨床的な表現促進現象をみとめるかに関して検討をおこなった<sup>6)</sup>。臨床的表現促進現象を発症年齢が世代を経るごとに低年齢化、または新たな症状が次世代に出現すると定義した。その上で BAFME4 家系 9 名における稀発全般強直間代発作と皮質振戦の発症年齢を検討した。稀発全般強直間代発作は

<sup>1)</sup> 京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学 (検査部) [〒 606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54]

<sup>2)</sup> 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 (神経内科)

<sup>3)</sup> 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学

(受付日: 2014 年 5 月 24 日)

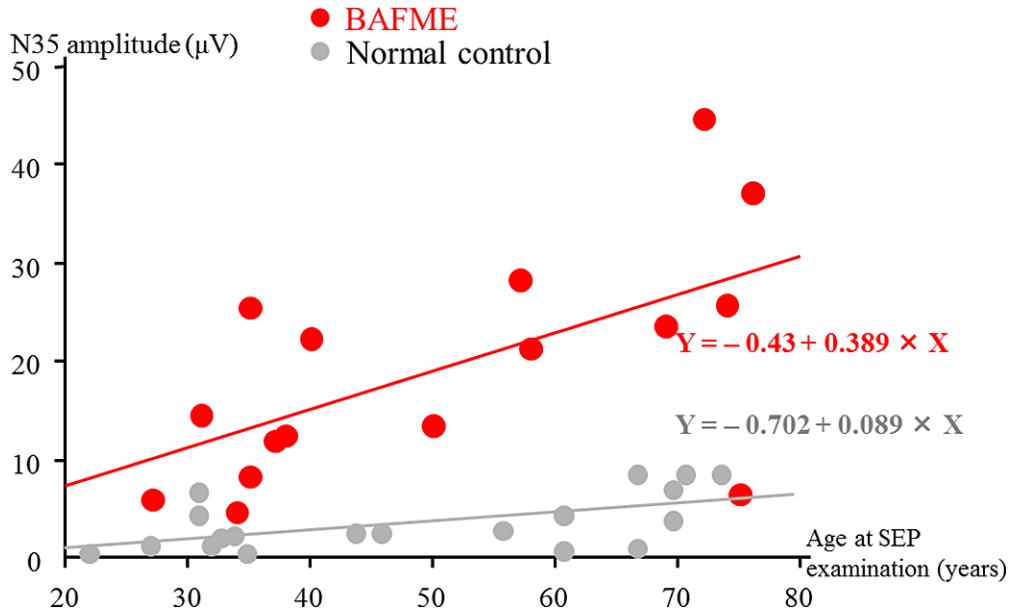
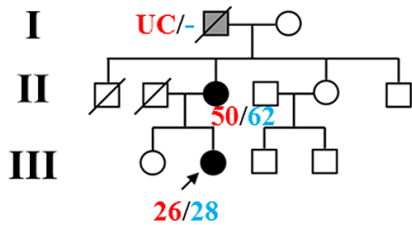


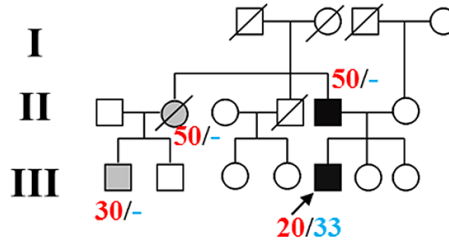
Fig. 1 BAFME患者と健常者における体性感覚誘発電位のN35振幅と検査時年齢の関係。

Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME)患者19名と健常者16名におけるN35振幅と検査時年齢の関係を散布図および回帰直線(赤線がBAFME患者, 灰色線が健常者)で表している。BAFME患者, 健常者の両者ともN35振幅は加齢にともない有意に増大したが, N35振幅の増加の程度(回帰直線の傾き)はBAFMEの方が有意に顕著だった。

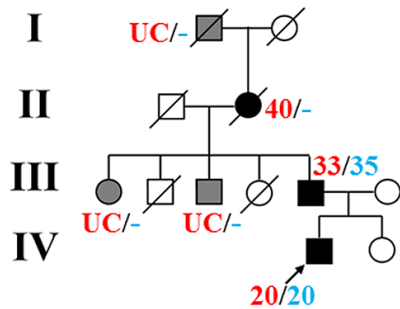
A. Family 1



C. Family 3



B. Family 2



D. Family 4

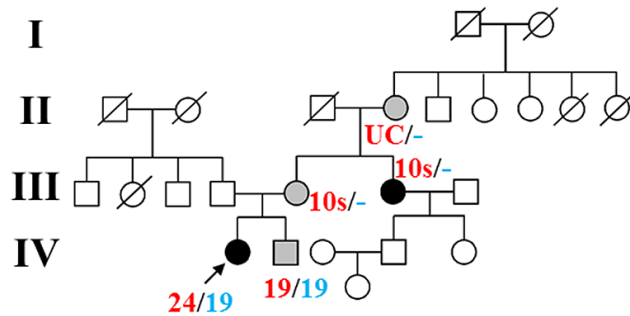


Fig. 2 Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME) 4家系(A~D)における皮質振戦と稀発全般強直間代発作の発症年齢。家系図内の黒印は直接病歴聴取および診察した患者, 灰色印は間接的に病歴聴取した患者を示す。矢印の患者は各家系の発端者, 各患者の左側の赤色の数字は皮質振戦, 右側の青色の数字は稀発全般強直間代発作の発症年齢をそれぞれあらわす。UCは不明(uncertain), 一は無症候, 10sは10代発症(正確な年齢は不明)をあらわす。稀発全般強直間代発作は4家系中3家系において後世代で新たに出現し(B, C, D), 残り1家系でも後世代の発症年齢の低年齢化をみとめた(A)。皮質振戦の発症年齢は, 4家系中3家系で後世代において低年齢化していた(A, B, C)。

4 家系中 3 家系において後世代で新たに出現し、残り 1 家系でも後世代の発症年齢の低年齢化をみとめた (Fig. 2)。皮質振戦の発症年齢は、4 家系中 3 家系で後世代において低年齢化していた (Fig. 2)。皮質振戦は一次運動感覚野の過興奮、全般発作はより広範囲の皮質の過興奮を反映すると考えられている。この結果は、BAFME では皮質過興奮が世代を経るごとに広がる可能性を示唆した。これらの結果は、BAFME が表現促進現象を呈するトリプレット・リピート病と類似した分子遺伝学的基盤を有する可能性を示唆した<sup>6)</sup>。仮にそうであれば、臨床的な表現促進現象が父系由来もしくは母系由来のどちらかでより顕著になると考えられる。そこで BAFME 家系でみられる臨床的表現促進現象は母系由来・父系由来で違いがあるかについて検討した<sup>7)</sup>。BAFME9 家系 22 名 (12 親子対, 8 母子対, 4 父子対) を対象として、稀発全般強直間代発作と皮質振戦の発症年齢について検討した。なお次世代での新たな症候出現、または発症年齢の 20 歳以上の若年化を顕著な臨床的表現促進現象と定義した。顕著な臨床的表現促進現象は、父系由来 (4 父子対中 1 父子対) よりも、母系由来 (8 母子対中 7 母子対) で有意に高頻度にとめた。このことから BAFME は、母系由来で表現促進現象をみとめるトリプレット・リピート病と類似した遺伝子異常 (非コード領域のリピートの伸長) を有する可能性を示唆された<sup>7)</sup>。

#### おわりに

BAFME では、加齢により巨大 SEP の振幅がさらに増大し、皮質振戦も進行する。このことは加齢により一次運動感覚野の過興奮がより増大し、その結果として皮質振戦も悪化することを示唆する。BAFME では、臨床的な表現促進現象をみとめ、その傾向は母系由来のばあいにより顕著だった。この

ことは BAFME が母系由来で表現促進現象をみとめるトリプレット・リピート病と共通した遺伝子異常を有する可能性を示唆する。なお、次世代の早期発症後の症状の進行の程度については、今後の検討を要する。以上より、BAFME の少なくとも一部の病態と症候は、年齢や世代を経ることにもない進行することが示唆された。

※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) Ikeda A, Kakigi R, Funai N, et al. Cortical tremor: a variant of cortical reflex myoclonus. *Neurology* 1990;40:1561-1565.
- 2) Uyama E, Fu YH, Ptacek LJ. Familial adult myoclonic epilepsy (FAME). *Adv Neurol* 2005;95:281-288.
- 3) Yasuda T. Benign Adult Familial myoclonic epilepsy (BAFME). *Kawasaki Med J* 1991;17:1-13.
- 4) Striano P, de Falco FA, Minetti C, et al. Familial benign nonprogressive myoclonic epilepsies. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 5:37-40.
- 5) Hitomi T, Ikeda A, Kondo T, et al. Increased cortical hyperexcitability and exaggerated myoclonus with aging in benign adult familial myoclonus epilepsy. *Mov Disord* 2011;26:1509-1514.
- 6) Hitomi T, Kondo T, Kobayashi K, et al. Clinical anticipation in Japanese families of benign adult familial myoclonus epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:e33-36.
- 7) Hitomi T, Kobayashi K, Jingami N, et al. Increased clinical anticipation with maternal transmission in benign adult familial myoclonus epilepsy in Japan. *Epileptic Disord* 2013;15:428-432.
- 8) Ikeda A, Kurihara S, Shibasaki H. Possible anticipation in BAFME: three generations examined in a Japanese family. *Mov Disord* 2005;20:1076-1077.

**Abstract****Recent advance in research of benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME):  
Is BAFME a progressive disorder?**

Takefumi Hitomi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Akio Ikeda, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME) is an adult onset, autosomal dominant disease characterized by cortical tremor and infrequent generalized seizures. BAFME was considered as non-progressive, but cortical tremor worsened in some of the aged patients. We investigated the disease progression of BAFME. Cortical tremor significantly worsened and amplitudes of giant somatosensory evoked potential significantly increased with age in BAFME. These findings suggest that a progressive increase of cortical hyperexcitability causes exaggeration of cortical tremor. The clinical anticipation, defined as earlier onset age of either cortical tremor or generalized seizures or new appearance of those symptoms in the next generation, was observed in all studied BAFME families. In addition, a higher degree of clinical anticipation was associated with maternal transmission than with paternal transmission. Despite a unknown causative gene for BAFME, our finding suggests that BAFME and diseases with unstable expanding repeats including those in non-coding regions, might share a similar molecular mechanism because such diseases often show clinical anticipation with maternal transmission. As mentioned above, at least some part of the symptoms and pathophysiology progress with aging or over generation in BAFME.

(Clin Neurol 2014;54:1142-1145)

**Key words:** benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME), cortical tremor, giant somatosensory evoked potential (giant SEP), clinical anticipation

---