

# Angelman 症候群における誘発電位について

眞田 敏・小川 和則・大守 伊織  
荻野 竜也・石田 喬士

Evoked potentials in patients with Angelman syndrome.

SATOSHI SANADA, KAZUNORI OGAWA, IORI OHMORI,  
TATSUYA OGINO and TAKASHI ISHIDA

1 9 9 8

岡山大学教育学部研究集録

第 108 号 別 刷

Reprinted from the Bulletin of Faculty of Education  
Okayama University, No.108, July 1998

## Angelman 症候群における誘発電位について

眞田 敏・小川 和則\*・大守 伊織\*・荻野 竜也\*\*・石田 喬士\*\*\*

Evoked potentials were studied in four cases with Angelman syndrome. Chromosome 15q11-13 deletion was proved in two cases and paternal uniparental disomy was proved in the rest. Prolonged photo-evoked eyelid microvibration latencies were noted in all four, while visual evoked potential latencies remained within normal limits in three of four. Interpeak latencies of wave I to wave V in auditory brainstem response were prolonged in two of four. Short latency somatosensory evoked potential was examined in two cases and prolonged interpeak latency of wave P3 to wave N1 was noted in one case. Brink reflex was examined in one case and prolonged R2 latency was noted. These findings suggest that the brainstem is disturbed in cases with Angelman syndrome.

**Keywords :** Angelman syndrome, severely handicapped, evoked potentials, photic stimulation, brink reflex

### 1. まえがき

1965年にイギリスの小児科医 Harry Angelman により最初に記載<sup>1)</sup>された Angelman 症候群は、重度の精神遅滞、てんかん発作、容易に誘発される笑い発作、下顎突出や幅の広い口唇などの特異顔貌、小頭症や短頭症、あやつり人形様の歩行などを主症状とする先天性発達障害である。基本病態として、15番染色体長腕11-13の欠失が60%、相同15番染色体が双方とも父由来である父方片親性ダイソミー (Paternal uni-parental disomy, PUD) が5%の症例で報告<sup>2)</sup>されている。また、欠失も PUD もない正常核型の Angelman 症候群患者では、母由来対立遺伝子に突然変異があると考え<sup>3)</sup>られている。さらに、PUD 症例における臨床症状の検討から、PUD 症例では小頭症を伴う症例が少ないこと、失調運動が乏しく、歩行開始が早いこと等から、欠失例より軽症であるとの報告<sup>4)</sup>もある。

神経生理学的知見として、脳波上、持続的で律動的な200 $\mu$ V以上の4~6 Hz $\theta$ 活動や2~3 Hz高振幅徐波群発が前頭部優位に出現することが知られており、本所見は診断上重要と考え<sup>5)</sup>られている。しかし、誘発電位に関しては Sugimoto ら<sup>6)</sup>が聴性脳幹反応 (auditory brainstem response, ABR) のV波閾値の上昇および視覚誘発電位 (visual evoked potential, VEP) のP100潜時の遅延を報告しているものの、本症候群における誘発電位の系統的検討の報告は未だない。

そこで本症候群の症例を対象に光刺激による瞬目反射である光誘発眼瞼微小振動 (photo-evoked eyelid microvibration, MV) を中心に ABR, VEP, 短潜時体性感覚誘発電位 (short latency somatosensory evoked potential, SSEP) および上眼窩神経刺激による瞬目反射誘 (brink reflex) などの誘発電位を多面的に測定し、それらの所見の分析から

岡山大学教育学部障害児教育講座 700-8530 岡山市津島中3-1-1

Evoked potentials in patients with Angelman syndrome.

Satoshi SANADA, Kazunori OGAWA\*, Iori OHMORI\*, Tatsuya OGINO\*\*, Takashi ISHIDA\*\*\*; Department of Education for Handicapped Children, Faculty of Education, Okayama University, Tsushima, Okayama 700-8530

\*Present address: Department of Child Neurology, Okayama University Medical School, Shikata-cho, Okayama 700-8558

\*\*Present address: Department of Pediatric Neurology, Matsuyama Red Cross Hospital, Bunkyo-cho, Matsuyama 790-0826

\*\*\*Present address: Department of Pediatrics, Fukuyama National Hospital, Okinogami, Fukuyama 720-0825

Angelman 症候群における脳障害の局在を検討することを目的とした。さらに欠失を認める症例と UPD を認める症例の間の、臨床症状や神経生理学的検査所見上の相違の有無についても検討することにした。

## 2. 症例および方法

症例は岡山大学医学部附属病院に、平成4年1月から平成6年12月までに入院した Angelman 症候群4例で、表1に4症例の性別、年齢を基本病態および臨床的特徴と共に示した。男児3例、女児1例で、平均年齢3歳8カ月であった。症例1は臨床発作としてミオクロニー発作が認められ入院中 minor epileptic status も伴われた。症例4では脳波上てんかん発射を認めたが、臨床発作は認められなかった。

症例1から症例3はバルプロ酸を服用しており、薬物血中濃度はいずれの症例も150 $\mu$ g/ml以下であった。なお、症例4は抗てんかん薬を服用していなかった。

誘発電位の測定は岡山大学医学部小児神経学教室の検査方法<sup>7)~11)</sup>に基づいて行った。誘発電位の異常の判定には岡山大学医学部小児神経学教室で得られている各年齢別標準値<sup>8)~12)</sup>を用いて、標準値に比し潜時は2SD以上の延長を、振幅は2SD以上の増高または2SD以下の低下を異常とした。MVでは頂点潜時、ABRでは各波のI-V、III-V、I-V波間頂点間潜時およびV/I波振幅比、VEPではIV波潜時とIV-V波振幅、SSEPではP1、P2、P3、N1波の頂点潜時およびN1-P3頂点間潜時を対象に検討した。また、BRではR1、R2の立ち上がり潜時を対象に検討した。

MVの測定方法には加算法と単発光刺激法の2種類があり、加算法は眼前20cmより1回/2秒の頻度で1Jの反復光刺激を与え、眼瞼に現れる微小振動を50回加算するが、3歳以下の乳幼児では検査に要する100秒間ストロボに向かって安静を保つことは困難である。そこで、このような対象では眼前50cmより10Jの単発光刺激を与え眼瞼振動をとらえ、4

~10回の測定結果の平均値を潜時とする単発光刺激法が推奨<sup>7)</sup>されている。両者の値は同等であることが実証<sup>7)</sup>されており、本研究では患児が指示に従うことが困難であり、4歳以上の症例でも単発光刺激法で測定した。

## 3. 成績

### 1) 臨床的特徴の検討

表1に臨床的特徴をまとめて示した。てんかんの合併は4例中3例(75%)にみられた。基本病態別には、UPDに基づく症例で2例中1例、15番染色体部分欠失に基づく症例で2例全例にてんかん発作が伴われた。運動機能では独歩の段階まで達している症例はなく、全例発語も認められなかった。DQは17から30の間であったが、UPDに基づく症例は24と30であり、部分欠失に基づく症例の17と20に比しやや高い傾向がみられた。

### 2) 誘発電位の検討

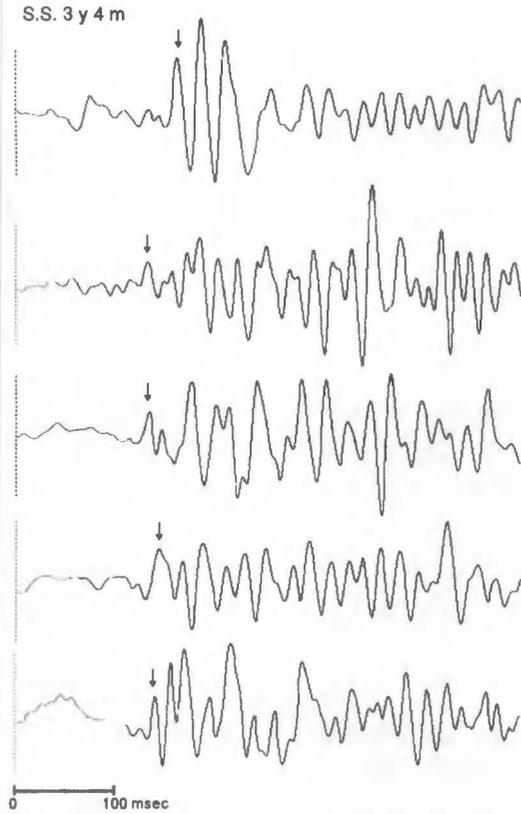
症例2における実際のMV波形を図に示した。単発光刺激法による測定で、5回の光刺激に対する反応の潜時は各々159msec, 131msec, 133msec, 141msec, 137msecで5回の測定の平均値は140msecであった。これは同一年齢群の標準値<sup>12)</sup>89msecに比し+8.6SDであり異常と判定した。同様に測定した4症例のMV潜時を表2に示した。同一年齢群の標準値に比し+2SD以上の延長を認めた数値を表中イタリックで示したが、4例全例遅延を認めた。症例1では minor epileptic status の状態でもMVの再検を行ったが潜時は113msecで初回の測定値に比しほとんど変化は認められなかった。

4症例におけるABRの各波間頂点間潜時およびV/I波振幅比、VEPのIV波潜時とIV-V波振幅、SSEPの頂点潜時とN1-P3頂点間潜時、BRのR1、R2、潜時をMVと同様に表2に示し、同一年齢群の標準値に比し2SD以上の潜時延長、2SD以上の振幅の増高または振幅の低下を認めた数値を表中イタリックで示した。なお、MVは右または左眼瞼における反応の潜時を示し、MV以外の反応は両側測定を行ったが、両側測定例でいずれも左右差を認めなか

表1 対象児の基本病態および臨床的特徴

症例	性	年齢	15番染色体部分欠損	PUD	てんかん発作	運動機能	発語	DQ
1	M	3y0m	-	+	ミオクロニー発作	つかまり立ち	-	30
2	M	3y4m	+	-	非定型欠伸	つたい歩き	-	20
3	M	4y8m	+	-	ミオクロニー発作	つたい歩き	-	17
4	F	3y8m	-	+	-	つたい歩き	-	24

PUD: paternal uniparental disomy



図：症例 2 における光誘発眼瞼微小振動  
矢印は各々の波形における潜時を示す。

ったことにより右側における反応のみ表に示した。

ABR では症例 1 と症例 4 では異常は認められず、症例 2 で I-III 波間潜時および I-V 波間潜時の延長を、症例 3 で III-V 波間潜時および I-V 波間潜時の延長を認めた。VEP では症例 1, 症例 3 および症例 4 では異常を認めなかったが、症例 2 で IV 波潜時の延長を認めた。SSEP は症例 3 および症例 4 の測定で、症例 4 では異常を認めず、症例 3 では N1-P3 波間潜時の延長を求めた。BR は症例 1 のみの測定で同例に R2 の著明な延長を認めた。

#### 4. 考 察

MV の反射経路として網膜, 視神経, 視索, 上丘または視蓋前野を経て脳幹網様体, 動眼神経核, 内側縦束, 顔面神経核などが推測<sup>12)</sup>されている。本研究における Angelman 症候群の 4 例全例で MV 潜時の延長を認めたが, MV の反射経路の内, 求心路が共通である VEP は 4 例中 3 例に異常が認められなかったことより, MV 潜時の遅延には求心路の問題ではなく, 反射弓の上丘または視蓋前野以降の障害を反映していることが推測される。本研究で 4 例中 2 例に ABR の経路の内, 脳幹部の伝導時間を反映する I-V 波間潜時の延長が認められたこと, 1 例のみの測定ではあるが, 脳幹部を経由する BR の R2 の延長を認めたことなども脳幹障害を示唆する所見と考えられる。以上の所見を総合すると, 本研究の症例では脳幹部における障害の存在が強く疑われる。

MV 潜時の遅延の原因として, 先天性脳障害の他, 抗てんかん薬の影響やてんかん発作の影響などを考慮する必要がある。本研究の症例は 4 例中 3 例がバルプロ酸を服用しており, 薬物血中濃度は 3 例とも 150 $\mu$ g/ml 以下であった。著者らは以前, 抗てんかん薬が誘発電位におよぼす影響の検討<sup>13)</sup>を行い, バルプロ酸の高濃度 (140~160 $\mu$ g/ml) 投与でも MV 潜時に遅延が認められないことを報告しており, さらに, 症例 4 は抗てんかん薬を服用していなかったことより, MV 潜時の遅延の原因として, 抗てんかん薬の影響は否定される。また, 著者らは non-convulsive status epilepticus において一過性に ABR や VEP に異常が伴われる症例を経験<sup>13)</sup>したが, 症例 1 において minor epileptic status の状態において測定した MV 潜時が, status でない状態で測定した潜時に比し延長を認めなかったことより, 本症候群における MV 潜時の遅延はてんかん発作自体による可能性も否定的である。以上より, 上記の誘発電位所見から推測される脳幹障害は, 本症候

表 2 4 症例における誘発電位

症例	MV	ABR				VEP		SSEP					BR	
	潜時	頂点間潜時			振幅比	潜時	振幅	頂点潜時			頂点間潜時		潜時	
	msec	I-III	III-V	I-V	V/I	IV波	IV-V波間	P1	P2	P3	N1	N1-P3	R1	R2
1	<b>112</b>	2.48	2.00	4.48	1.6	80.8	15.8	N.E.					11.0	<b>76.5</b>
2	<b>140</b>	<b>2.52</b>	2.14	<b>4.66</b>	1.0	<b>88.8</b>	3.4	N.E.						N.E.
3	<b>102</b>	2.42	<b>2.35</b>	<b>4.77</b>	1.0	72.0	12.0	5.84	7.36	9.09	19.92	<b>10.88</b>		N.E.
4	<b>133</b>	2.30	1.88	4.18	2.0	67.0	7.0	6.24	8.56	10.24	14.80	5.44		N.E.

MV : photo-evoked eyelid microvibration, ABR : auditory brainstem response, VEP : visual evoked potential, SSEP : short latency somatosensory evoked potential, BR : brink reflex. N.E. : not examined.

同一年齢群の標準値<sup>8)-12)</sup>に比し2SD以上の潜時延長または振幅低下を示したデータを太字イタリックで表示

群における先天性の基本病態を反映している可能性が高いように思われる。

さて、Smith<sup>4)</sup>は4例のUPDに基づく本症候群の詳細な検討から、UPDに基づく症例では小頭症やてんかんの合併が少なく歩行開始が平均2.4歳で15番染色体部分欠失に基づく症例より早いことを報告し、UPDに基づく症例の方が部分欠失に基づく症例より軽症であるとしている。本研究ではUPDに基づく症例2例および部分欠失に基づく症例2例の計4例において、てんかん発作の合併、運動機能、発語、DQなどの項目の比較を行ったが、臨床的にはてんかんの合併およびDQの面でUPDに基づく症例の方がより軽症であることが示唆された。しかし、少数例の検討であり、この問題に関し今後多くの症例の蓄積が必要と思われる。

本論文の要旨は平成10年2月28日に開催された第52回岡山臨床神経懇話会で発表した。

#### 引用文献

- 1) Angelman H (1965) "Puppet" children: a report on three cases. *Dev Med Child Neurol* 7: 681-688.
- 2) Leitner RP, Smith A (1996) An Angelman syndrome clinic: report on 24 patients. *J Paediatr Child Health* 32: 94-98.
- 3) 大屋一博 (1996) Angelman 症候群. *小児内科* 2 (増刊号): 109-111.
- 4) Smith A, Marks R, Haan E, et al (1997) Clinical features in four patients with Angelman syndrome resulting from paternal uniparental dosomy. *J Med Genet* 34: 426-429.
- 5) Boyd SG, Harden A, Patton MA (1988) The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr* 147: 508-513.
- 6) Sugimoto T, Yasuhara A, Ohta T, et al (1992) Angelman syndrome in three siblings: Characteristic epileptic seizures and EEG abnormalities. *Epilepsia* 33: 1078-1082.
- 7) 眞田 敏, 小林勝弘, 村上暢子ら (1987) 光誘発眼瞼微小振動に関する研究 (第1編) —基礎的検討—. *脳波と筋電図* 15: 30-35.
- 8) 伊予田邦昭 (1992) 小児期における聴性脳幹反応の発達に関する研究. *脳波と筋電図* 20: 44-52.
- 9) 三宅 進, 寺崎智行, 伊予田邦昭ら (1984) 小児期における視覚誘発電位に関する研究. *脳波と筋電図* 12: 122-128.
- 10) 御牧信義 (1987) 小児期における短潜時体性感覚誘発電位の発達に関する研究. *脳波と筋電図* 15: 231-241.
- 11) 河野親彦, 榎日出夫, 眞田 敏ら (1987) 上眼窩神経刺激による眼輪筋反射の発達. *臨床脳波* 29: 727-731.
- 12) 眞田 敏, 小林勝弘, 村上暢子ら (1987) 光誘発眼瞼微小振動に関する研究 (第2編) —発達的变化の検討—. *脳波と筋電図* 15: 36-41.
- 13) 眞田 敏, 伊予田邦昭, 小林勝弘ら (1989) 小児てんかんの臨床経過と誘発電位. *臨床脳波* 31: 569-574.