

学 位 論 文 題 名

Photosensitivity in relation to epileptic syndromes:
a survey from an epilepsy center in Japan

(てんかん症候群分類に関係した光感受性：
日本人におけるてんかん専門病院での検討)

学位論文内容の要旨

光過敏性てんかんはてんかん症候群と密接に関連していることが知られている。てんかん患者における光突発反応の陽性率については、国内外に多くの報告があるが、てんかん症候群分類にもとづいた成績は未だ本邦では報告されていない。今回、我々はてんかん類型・てんかん症候群において光突発反応陽性率を検討した。

<対象・方法>

対象は、1997年2月から1998年2月までの間に国立療養所静岡東病院(てんかんセンター)を外来にて初診、再診した患者と入院中の患者で脳波検査を施行した合計2187名のてんかん患者である。年齢分布は0歳から81歳、平均年齢は24.2歳、男性1226名、女性961名であった。

光刺激はGrass社製のPS22ないしはPS33を用い、室内の明るさを患者の眼前で1000ルクスに保つように設定した。光刺激の光度は8に設定し、光刺激発生面を顔面(nasion)から30cmにおき、原則として開眼、閉眼時に18Hzの刺激を行い、陽性反応者に6Hz、10Hz、12Hz、15Hz、33Hz、20Hzの刺激を行った。光刺激時間は原則として4秒間刺激するが、光突発反応が出現した時点で中止することとした。

光突発反応の判定はBinnieに準じ、両側広汎性棘・徐波複合、多棘・徐波複合が出現し、この反応が刺激終了後100msec以上持続する例を陽性とした。

全体の陽性率に比した統計学的検討にはカイ2乗検定、およびFisherの直接確率計算法を用いた。

<結果>

検討の結果、光突発反応を37名に認め、てんかん全体での陽性率は1.7%であった。その内訳を見ると男性19名で男性全体に占める割合は1.5%、女性18名で女性全体に占める割合は1.9%であったが、性別による発生率には有意差を認めなかった。陽性者の年齢分布は4-44歳、平均年齢は17.0歳であった。

てんかん類型別に、陽性者の内訳を検討すると、陽性者数は症候性全般てんかん512名中10名(2.0%)、特発性全般てんかん232名中13名(5.6%, $p < 0.01$)、症候性部分てんかん1199名中11名(0.7%)、未決定てんかん105名中3名(2.9%)であった。特発性部分てんかん23名中で陽性者はなかった。特発性全般

てんかんでは陽性率が5.6%で、てんかん症例全体での発生率に比し有意に高い陽性率を認めた。

陽性率が最も高かった特発性全般てんかんの症候群別の陽性率を検討すると、全症例232例の中で、若年性ミオクロニーてんかんは23例中4例(17.4%, $p<0.01$)と有意に高い陽性率を示し、また覚醒時大発作てんかんも68例中5例(7.6%, $p<0.01$)と同じく有意に高い陽性率を示した。小児欠伸てんかんは29例中1例(3.4%)であった。

症候性局在関連てんかん症例の中で、PPR陽性症例は前頭葉てんかんは、277例中1例(0.4%)、側頭葉てんかん457例中2例(0.4%)、頭頂葉てんかん24例中0例、後頭葉てんかん114例中7例(6.1%, $p<0.01$)、脳葉を決定できない症候性局在関連てんかん329例中1例(0.3%)で後頭葉てんかんにおいて有意に高い陽性率であった。

次に、年齢別にPPR陽性率を調べてみると、11歳から15歳がもっとも高く4.3%であった。また陽性率は11歳から15歳を最大として年齢とともに増加その後減少するが、20歳以降は急速に減少した。てんかん類型別に年齢別の陽性率を比較してみると16歳から20歳までの特発性全般てんかん症例で20% ($p<0.01$)、6歳から10歳までの未決定てんかん症例で8% ($p<0.05$)、21歳から25歳までの年齢群では症候性全般てんかん症例しかなく、31歳以降では特発性全般てんかん症例しかなかった。

<考案>

これまで、国際抗てんかん連盟による、てんかん類型・症候群分類に基づいて光感受性を検討した報告は少なく、また本邦においては為されていなかった。我々の報告においてはてんかん類型別においては特発性全般てんかん症例において有意に陽性率が高く、またてんかん症候群別においては、若年性ミオクロニーてんかん、覚醒時大発作てんかんにおいて有意に陽性率が高かった。一方、症候性局在関連てんかん症例においては後頭葉てんかん症例において有意に陽性率が高かった。これまで、部分てんかん症例には光感受性は少ないと考えられてきたが、特に後頭葉てんかん症例には数多く存在する事がわかった。

年齢における光感受性の陽性率の変化を検討すると、15歳を頂点に光感受性が増すが、20歳以降は急速に陽性率は減少していることがわかった。この結果はWolfらによる欧米での報告と同様で、日本人においても同様の傾向があることがわかった。また、年齢別に有意なPPR陽性率を持つてんかん類型を検討すると、6-10歳では未決定てんかん、16-20歳では特発性全般てんかん、21-25歳では症候性全般てんかん、30歳以降では特発性全般てんかんが有意に高かった。このようにPPR陽性者には年齢群に特徴的なてんかん症候群が存在した。

光感受性における国際間の比較を試みる上で、陽性基準を統一して検討することが重要である。我々が用いたclassic PPRは疑陽性反応を極力排することが出来る厳密な基準と考えられ、またPugliaらが指摘するように光感受性発作の発現率と有意に相関を持つとされている。我々と同様の基準を用いた研究で、Kasteleijn-Nolst TrenitéはPPR陽性率を4.3%、Binnieらは5.5%と報告している。また、同様の基準を用いた欧州やアラブ諸国の報告は我々の報告より高く、インドよりの報告は我々の報告より低い。しかし、当院は難治性てんかんを治療する専門病院であるために、ほとんどの患者が抗てんかん薬を内服しており、またPPR陽性症例の中で抗てんかん薬を内服していない症例は3例しかなく、今回の報告が日本における

PPR 陽性率を代表していない可能性が示唆された。この事実は、1997 年 12 月に発生したテレビ放送のアニメーション番組視聴における健康被害（いわゆるポケモン事件）において多数の光感受性を持つ群が日本人の中に存在することが示唆されたことから類推される。

国際間の比較においては、陽性基準のみならず、対象症例の症候群分類、服薬状況、年齢などを考慮して行うことが重要であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 林 邦 彦
副 査 教 授 田 代 邦 雄
副 査 教 授 小 山 司

学 位 論 文 題 名

Photosensitivity in relation to epileptic syndromes: a survey from an epilepsy center in Japan

(てんかん症候群分類に関係した光感受性：
日本人におけるてんかん専門病院での検討)

光過敏性てんかんはてんかん症候群と密接に関連していることが知られている。てんかん患者における光突発反応 (photoparoxysmal reaction:PPR) の陽性率については、国内外に多くの報告があるが、てんかん症候群分類にもとづいた成績は未だ本邦では報告されていない。申請者らはてんかん類型・てんかん症候群において PPR 陽性率を検討した。

1997 年 2 月から 1998 年 2 月までの間に国立療養所静岡東病院 (てんかんセンター) を受診した患者で脳波検査を施行した合計 2187 名のてんかん患者である。年齢分布は 0 歳から 81 歳、平均年齢は 24.2 歳、男性 1226 名、女性 961 名であった。光刺激は Grass 社製の PS22 ないしは PS33 を用い、室内の明るさを患者の眼前で 1000 ルクスに保つように設定した。光刺激の光度は 8 に設定し、光刺激発生面を顔面から 30cm におき、開眼、閉眼時に 18Hz の刺激を行い、陽性反応者に 6Hz、10Hz、12Hz、15Hz、33Hz、20Hz の刺激を行った。PPR の判定は Binnie に準じ、両側広汎性棘・徐波複合、多棘・徐波複合が出現し、この反応が刺激終了後 100msec 以上持続する例を陽性とした。全体の陽性率に比した統計学的検討にはカイ 2 乗検定、および Fisher の直接確率計算法を用いた。

PPR を 37 名に認め、てんかん全体での陽性率は 1.7%であった。性別による発生率には有意差を認めず、陽性者の年齢分布は 4-44 歳、平均年齢は 17.0 歳であった。てんかん類型別の陽性率は症候性全般てんかんで 2.0%、特発性全般てんかんで 5.6%、症候性局在関連てんかんで 0.7%、未決定てんかんで 2.9%であった。特発性局在関連てんかんで陽性者はなかった。特発性全般てんかんの陽性率は、てんかん症例全体での発生率に比し有意に高い陽性率を認めた。陽性率が最も高かった特発性全般てんかんでの症候群別の陽性率を検討すると、若年性ミオクロニーてんかんで 17.4%、覚醒時大発作てんかんで 7.6%と何れも有意に高い陽性率を示した。小児欠神てんかんは 3.4%であった。症候性局在関連てんかん症例の中では後頭葉てんかんが

有意に高い陽性率を示した。年齢別の陽性率では、11歳から15歳がもっとも高く(4.3%)、20歳以降は急速に減少した。また、年齢別の陽性率をてんかん類型で検討すると、6-10歳では未決定てんかん、16-20歳では特発性全般てんかん、21-25歳では症候性全般てんかん、30歳以降では特発性全般てんかんが有意に高く、年齢群に特徴的なてんかん症候群が存在した。

光感受性における国際間の比較を試みる上で、陽性基準を統一して検討することが重要である。申請者らと同様の基準を用いた研究では、欧州やアラブ諸国でのPPR陽性率は我々の報告より高く、インドの報告は我々の報告より低かった。しかし、今回の対象者は難治性てんかんを治療する専門病院に由来すること、またほとんどの患者が抗てんかん薬を内服していることから、必ずしも日本における一般てんかん患者を代表していない可能性が考えられる。このことは、1997年12月に発生したテレビアニメーション番組視聴による健康被害(いわゆるポケモン事件)で、多数の光感受性を持つ群が日本人の中に存在することが示唆されたことから類推される。なお、国際間の比較においては、陽性基準のみならず、対象症例の症候群分類、服薬状況、年齢などを考慮して行うことが重要であると考えられた。

公開発表に際し、副査の田代教授から光感受性陽性率の人種差や地域差の生じた原因について、年齢別分布の特徴と加齢要因との関連について、また薬剤服用の影響などについての質問があった。次に副査の小山教授からは光感受性が非てんかん症例においてはどのような傾向を持つか、人種やメラニン色素の影響、光刺激装置に関連して赤色光などの色との関連、いわゆるテレビのポケモン事件に関連した質問があった。また主査の小林教授からは光感受性の頻度と日照時間や緯度との関連、また今後の研究の展開について質問があった。申請者はいずれの質問に対しても自らの実験結果や他の研究者からの報告を引用し適切な回答を行った。

この論文は、日本のみならず東アジアにおける光感受性てんかん症例の傾向を示した初めての論文であり、また最新のとてんかん類型・症候群診断基準に基づいて初めて詳細に検討を行った点で高く評価され、今後、光感受性てんかん症例の地域間、民族間の差を検討する上での基礎資料となることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。