

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

睡眠医療 (2013.06) 7巻2号:179～183.

【てんかんと睡眠】  
てんかんにみられる睡眠構造の異常

松田 美夏, 八木 朝子, 千葉 茂

## 5.

## てんかんにみられる睡眠構造の異常

松田 美夏<sup>1)</sup> 八木 朝子<sup>2)</sup> 千葉 茂<sup>1)</sup>

## Summary

- ・てんかん患者の終夜ポリソムノグラフィ(polysomnography : PSG)所見を検討すると、睡眠効率や睡眠の質が低下していることが報告されている。全般てんかんを代表する若年ミオクロニーてんかんでは、健常者群と比較し、睡眠効率が有意に低く、また、睡眠段階2が有意に増加している。部分てんかんを代表する側頭葉てんかんでは、睡眠効率が有意に低く、また、中途覚醒が有意に増加している。
- ・Cyclic Alternating Pattern (CAP)とは、1晩のNREM睡眠中にみられる周期性脳波パターンであり、睡眠の不安定性を示す現象として知られている。てんかん患者の夜間睡眠のCAPの出現率を検討した報告は少ないが、全般てんかんであるLennox-Gastaut症候群のCAP率は68%であり、健常者群と比較して有意に高い。また、部分てんかんである夜間前頭葉てんかんのCAP率は72%であり、健常者群と比較して有意に高い。
- ・てんかん患者の睡眠構造はてんかん性病態と密接に関連して変容していることから、てんかん患者のPSG所見のさらなる研究が必要である。

Key Words : てんかん, 睡眠, 睡眠構造, てんかん性放電, Cyclic Alternating Pattern

## はじめに

てんかん患者の睡眠構造については、RechtschaffenとKalesの基準<sup>1)</sup>に従う通常の終夜ポリソムノグラフィ(polysomnography : PSG)によるマクロレベルの検討、および、Cyclic Alternating Pattern (CAP)の出現率を指標とするミクロレベルの検討が行われてきた。本稿では、てんかんという病態が睡眠構造に与える影響について、このような2つの視点からみた検討を概説する。

## 通常のPSGからみた睡眠構造(マクロレベル)

## 1. 全般てんかん

若年ミオクロニーてんかんの患者を、非服薬群、バルプロ酸ナトリウム(VPA)服薬群、および健常者群に分けてPSGを比較検討した研究<sup>2)</sup>によれば、非服薬群およびVPA服薬群では、健常者群と比較し睡眠効率が有意に低く、また睡眠段階2が有意に増加していた。てんかん性放電の出現率は、VPA服薬群より非服薬群の方が高かった。しかし、非服薬群とVPA服薬群の間に睡眠構造の違いは認められなかった。若年ミオクロニーてんかん患者では、てんかん発作がなくても、てんかん性放電により中途覚醒がみられ(図1)、睡眠効率の低下や睡眠の質の低下を招くと考えられる。

Lennox-Gastaut症候群の睡眠構造を抗てんか

1) まつだ みか, ちば しげる : 旭川医科大学医学部精神医学講座

2) やぎ ともこ : 太田睡眠科学センター

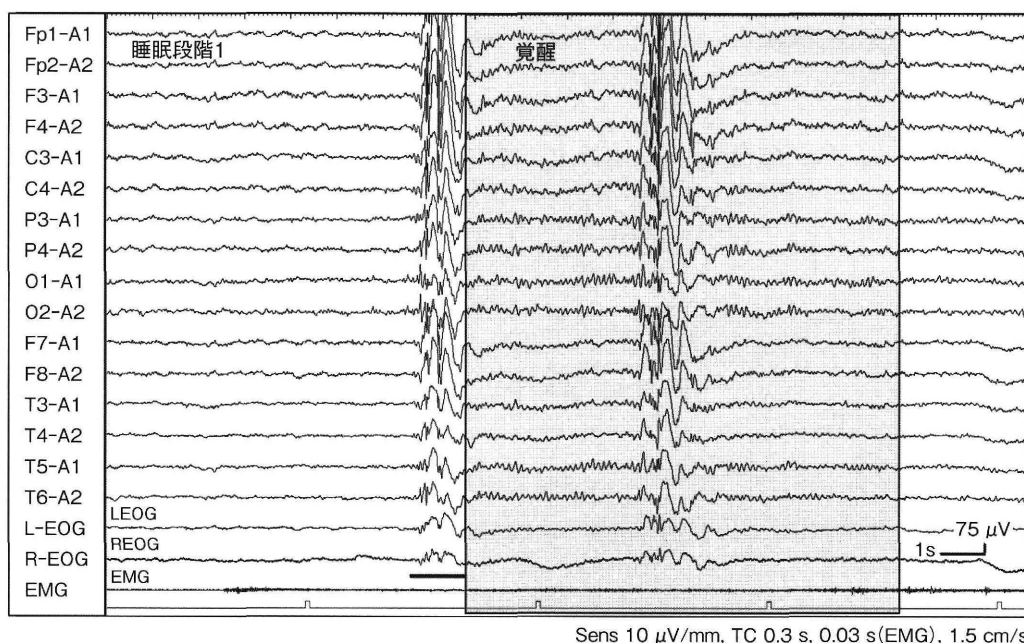


図1 若年ミオクローニーてんかん患者(16歳, 男性)のPSG所見

睡眠段階1から棘徐波複合(下線部)が出現し, 覚醒(アミ掛け部分)していることがわかる。若年ミオクローニーてんかん患者では, てんかん発作がなくても, てんかん性放電により中途覚醒がみられる。

ん薬服薬下で検討した研究<sup>3)</sup>によれば, 健常者群と比較し, REM潜時の延長, 中途覚醒の増加がみられ, 睡眠段階2およびREM睡眠が有意に低下している。

## 2. 部分てんかん

側頭葉てんかんの非服薬群, 長期抗てんかん薬服薬群, および健常者群を対象に, 携帯型脳波記録装置を用いて, 自宅もしくは自室にて2夜連続のPSG所見を検討した研究<sup>4)</sup>によれば, 非服薬群では健常者群と比較して, 入眠潜時の延長, および睡眠段階4の減少が認められた。また, 睡眠効率の有意な低下と中途覚醒の有意な増加が認められた。これらの所見は, 長期服薬群においても, 健常者群と比較しても有意であった。この中途覚醒の増加は抗てんかん薬によっても影響を受けないことから, 側頭葉てんかんの病態を反映する所見と考えられる。

前頭葉てんかんと側頭葉てんかんの睡眠構造を抗てんかん薬服薬下で比較した研究<sup>5,6)</sup>によれば, 前頭葉てんかんでは睡眠効率は95%(中途覚醒時間は28分)であり, 睡眠構造は正常に保たれてい

た。一方, 側頭葉てんかんでは, 入眠潜時の延長と深睡眠の減少がみられ, 睡眠効率は72%, 中途覚醒時間は123分であり, 睡眠の質は低下していた。すなわち, 部分てんかん, 特に側頭葉てんかんでは, 前頭葉てんかんに比べて, 睡眠構造の異常がより顕著にみられる<sup>7,8)</sup>。

## 3. その他

徐波睡眠期に持続性棘・徐波を示すてんかん(epilepsy with continuous spike-waves during slow wave sleep: CSWS)では, NREM睡眠中に持続的な2-3 Hzの全般性棘徐波が85%以上を占めるという特異な脳波所見がみられる。逆に, REM睡眠では著しく抑制される<sup>9-11)</sup>。

## CAPからみた睡眠構造(マイクロレベル)

### 1. CAPとは何か

CAPとは, 1晩のNREM睡眠中にみられる周期性脳波パターンである。睡眠の不安定性を示す現象として, Terzanoら<sup>12)</sup>によって初めて提唱された。CAPの1晩のNREM睡眠における出現率(CAP率)を算出することによって, 睡眠の不安

定性を定量化することができる。CAPの基本単位は、一過性脳波活動のPhase Aと、背景脳波のPhase Bである。Phase Aは同期性高振幅徐波と非同期性低振幅速波により構成され、速波の割合によりサブタイプA1, A2, A3に分けられる。A1は睡眠の前半に有意に現れ、睡眠の維持もしくは皮質下の覚醒反応を示す。A2およびA3は睡眠の後半やREM睡眠開始前に現れ、皮質の覚醒反応を示す。CAPは健常者にもある程度観察され、各年齢群のCAP率は異なる<sup>13)</sup>。

CAP法を用いた研究は、健常者を対象にした基礎的研究から始まり、各種睡眠障害をはじめ、精神・神経疾患および睡眠薬の治療評価など多数の報告がみられる<sup>14)</sup>。しかし、てんかんにおけるCAP研究は少ない<sup>3, 14-19)</sup>。

## 2. 全般てんかん

Lennox-Gastaut症候群のCAP率は68%であり、健常者群と比較して有意に高い<sup>3)</sup>。CAPとてんかん性放電との関連では、てんかん性放電はCAPを認めない時期(non-CAP時)よりCAP出現時(特にPhase A)で多く認められると報告されている<sup>3)</sup>。また、特発性全般てんかんにおいても同様にCAP率は高値であり、てんかん性放電はK複合波やデルタ波から始まるPhase AのA2およびA3で出現しやすいことが指摘されている<sup>15)</sup>。

## 3. 部分てんかん

前側頭部にlesionをもつてんかんのCAP率は53%、夜間前頭葉てんかんではCAP率は72%であり、いずれも健常者群との比較において有意に高い<sup>16, 17)</sup>。一方、良性ローランドてんかんの健常者群との比較研究<sup>18)</sup>によれば、てんかん患者のCAP率は19%と低いことが報告されている。この理由としてParrinoら<sup>14)</sup>は、Phase Aの構成要素であるK複合波やデルタ波は視床-皮質回路により生じるが、良性ローランドてんかんの焦点部位がそれらに関連する部位から離れており、てんかん性放電はCAPの概念から外れ、低値になると推測している。

側頭葉てんかん患者のCAPとてんかん性放電の関連を検討した研究<sup>19)</sup>によれば、1分間当たりの棘波の出現頻度は、Phase Bの0.74 spike/min

に比較して、Phase Aでは1.71 spike/minと高いものの、CAP時(1.13 spike/min)とNon-CAP時(1.18 spike/min)の棘波の出現頻度に有意差は認められなかった。一般に側頭葉てんかんでは、てんかん性放電が一側性的場合が多く、CAP法で定義されている全野の脳波変化という概念から外れる。したがって、側頭葉てんかんでは、NREM睡眠中の棘波の出現頻度が高くても、必ずしもCAP率の上昇として反映されないと考えられる。

以上、てんかんにみられるCAP所見を要約すると、てんかん患者ではCAP率は高く、てんかん性放電はPhase Aで出現することが多い。すなわち、てんかん患者では、たとえてんかん性放電のみであってもCAPが高率に出現し、睡眠をマイクロレベルで不安定化させ、睡眠の質的变化をもたらすと考えられる。

以下に、既報の症例<sup>20)</sup>にみられたCAPとてんかん性放電の関連性について述べる。

**症例**：65歳、女性。

**診断**：側頭葉てんかん(左側)。

**既往歴**：特記事項なし。

**現病歴**：65歳時、就寝中に眼球上転を伴う両上肢の強直間欠発作が出現した。約1カ月後に同様の発作症状が出現したため、精査目的で当科を初診した。

**各種検査所見**：血液一般生化学、心電図、胸部XP、脳MRIに異常所見なし。

**Video-PSG所見**：発作間欠時では左側優位の棘波が頻発。今回の検査ではてんかん発作は捉えられなかった。各種睡眠パラメータは表1, 2に示す。

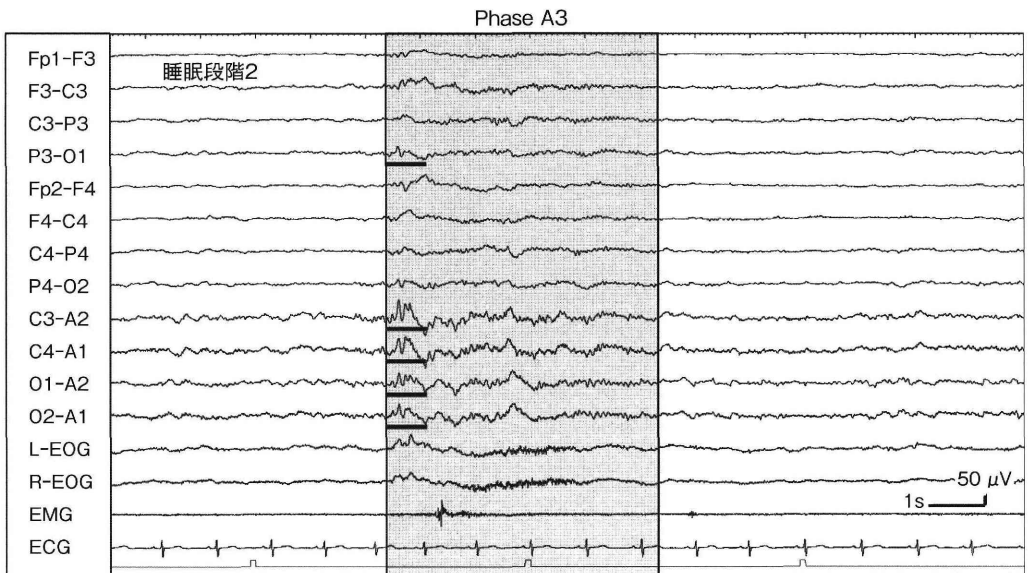
以上の所見から、本症例は側頭葉てんかん(左側)と診断された。Levetiracetamを主剤とした薬物治療を開始したところ、発作およびてんかん性放電は著しく抑制された。抗てんかん薬治療前後の睡眠構造は、Rechtschaffen & Kales法を用いた解析では薬物治療前後ともに深睡眠の減少がみられるものの睡眠構造は概ね保たれており、薬物治療前後での睡眠パラメータに著変は認められなかった(表1)。一方、CAP解析では、薬物治療前はCAP率38.3%、CAPサイクル回数が314回で

表1 抗てんかん薬治療前後の睡眠パラメータ (Rechtschaffen & Kales 法)

睡眠パラメータ	薬物治療前	薬物治療後 (Levetiracetam 750 mg/day)
総睡眠時間(分)	498.0	460.0
睡眠効率(%)	91.8	87.3
入眠潜時(分)	10.0	11.5
中途覚醒時間(分)	35.0	54.0
微小覚醒指数(回/時間)	4.0	6.1
Stage W(%)	8.2	12.7
Stage 1(%)	8.8	13.0
Stage 2(%)	65.5	55.6
Stage 3 + 4(%)	0.9	0.0
Stage REM(%)	16.5	18.7

表2 抗てんかん薬治療前後のCAPパラメータ

CAPパラメータ	薬物治療前	薬物治療後 (Levetiracetam 750 mg/day)
CAP時間(分)	156.0	89.3
CAP率(%)	38.3	25.0
CAP配列回数(回)	54	37
CAP配列時間(分)	170.1	140.9
CAPサイクル回数(回)	314	174
Phase A1回数(回)	45	1
A2回数(回)	205	117
A3回数(回)	64	56



Sens 10  $\mu$ V/mm, TC 0.3 s, 0.03 s (EMG), 1.5 cm/s

図2 てんかん性放電とCAPとの関連

てんかん性放電(下線部)から起始するPhase A3(アミ掛け部分)が認められる。本症例では、図のように、てんかん性放電から起始するCAPが多く認められた。

あったのに対して、治療後はCAP率は25.0%に低下し、CAPサイクル回数も174回まで低下した(表2)。また、CAPとてんかん性放電の関連性では、てんかん性放電はK複合波およびデルタ波と同期して出現することが多く、てんかん性放電から始まるCAP、特にPhase A2およびA3(図2)が多く認められた。

本症例は、マクロレベルの睡眠構造に著変は認められなかったが、ミクロレベルの睡眠構造では、CAP率やCAPサイクル回数などのパラメータが低下した。すなわち、抗てんかん薬治療によりてんかん性放電が抑制されたために睡眠が安定化し、CAPパラメータの改善に至ったと考えられた。

## おわりに

てんかん患者のPSG所見を検討すると、睡眠効率や睡眠の質が低下していることが報告されている。特に、てんかんにおけるCAPは、ミクロレベルの睡眠構造の変化を反映することが報告されている。てんかん患者の睡眠構造はてんかん性病態と密接に関連して変容していることから、てんかん患者のPSG所見のさらなる研究が必要である。

## 文 献

- 1) Rechtschaffen A and Kales A: A manual standardized terminology, Techniques and scoring system for sleep stages of human subjects, Public Health Service US Government Printing Office, Washington DC, 1968. (清野茂博: 睡眠脳波アトラス 標準用語・手技・判定法, 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1971; pp1-9.)
- 2) Ramachandriah CT et al: Interrelationship of sleep and juvenile myoclonic epilepsy(JME): a sleep questionnaire-, EEG-, and polysomnography(PSG)-based prospective case-control study. *Epilepsy Behav* 2012; **25**: 391-396.
- 3) Eisensehr I et al: Sleep in Lennox-Gastaut syndrome: the role of the cyclic alternating pattern (CAP) in the gate control of clinical seizures and generalized polyspikes. *Epilepsy Res* 2001; **46**: 241-250.
- 4) 香坂雅子: 側頭葉てんかんにおけるてんかん性異常波の出現様式および睡眠構造について—終夜脳波記録による検討—. *北海道医誌* 1993; **68**: 630-645.
- 5) Crespel A et al: The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998; **39**: 150-157.
- 6) Crespel A et al: Sleep influence on seizures and epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. *Clin Neurophysiol* 2000; **111**: S54-S59.
- 7) 加藤昌明: てんかんと睡眠の関連. *てんかん研究* 2001; **19**: 163-177.
- 8) 重藤寛史: てんかん患者の睡眠マネジメント. *Mebio* 2012; **29**: 77-84.
- 9) 千葉 茂ほか: 睡眠関連てんかん. *精神科治療学* 2009; **24**: 187-194.
- 10) 阪本一剛, 千葉 茂: 睡眠関連てんかん. *睡眠医療* 2011; **5**: 141-146.
- 11) 阪本一剛, 千葉 茂: ささまざまな睡眠障害, 特論—睡眠に関連する特殊な病態, 睡眠関連てんかん. *脳とこころのプライマリケア* 5. 意識と睡眠(千葉 茂: 編, 日野原重明, 宮岡 等: 監修), シナジー, 東京, 2012; pp795-799.
- 12) Terzano MG et al: Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern(CAP) in human sleep. *Sleep Med* 2001; **2**: 537-553.
- 13) Parrino L et al: Cyclic alternating pattern(CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; **107**: 439-450.
- 14) Parrino L et al: Cyclic alternating pattern (CAP): the marker of sleep instability. *Sleep Med Rev* 2012; **16**: 27-45.
- 15) Parrino L et al: CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. *Sleep Med Rev* 2006; **10**: 267-285.
- 16) Terzano MG et al: Discriminatory effect of cyclic alternating pattern in focal lesional and benign rolandic interictal spikes during sleep. *Epilepsia* 1991; **32**: 616-628.
- 17) Parrino L et al: Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012; **53**: 1178-1184.
- 18) Bruni O et al: Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2010; **121**: 665-671.
- 19) Loh NK et al: Relation of interictal epileptiform activity to sleep microarchitecture in temporal-lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997; **38**: 119.
- 20) 松田美夏, 八木朝子: 技師のためのPSG Q&A. Cyclic alternating pattern(CAP). *睡眠医療* 2012; **7**: 134-135.