

AMCoR

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

日本臨床（2014.12）別冊神経症候群VI:380-385.

【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】てんかん症候群 その他の重要な病態 睡眠関連てんかん

千葉 茂, 吉澤 門土, 阪本 一剛, 藤村 洋太, 田村 義之

XIV てんかん症候群

その他の重要な病態

睡眠関連てんかん

Sleep related epilepsy

千葉 茂
吉澤 門土
阪本 一剛
藤村 洋太
田村 義之

Key words : てんかん, 睡眠, 脳波, 前頭葉てんかん, 側頭葉てんかん

1. 概念・定義

てんかんと睡眠との間には密接な関連性があり、てんかん発作が睡眠中にしばしば起こることも古くから知られている¹⁻³⁾。睡眠関連てんかん(sleep related epilepsy)とは、てんかん発作が睡眠中にのみ出現するもの(純粹睡眠てんかん(pure sleep epilepsy)), および、睡眠中に高率に出現するものを一括した呼称である。まれに、睡眠関連てんかんに覚醒てんかんを含める場合もある。睡眠てんかん(sleep epilepsy)は、睡眠関連てんかんの同義語である。

Janz(1974)⁴⁾は、約3,000例のてんかん発作の出現パターンについて睡眠・覚醒の側面から検討した結果、以下の3つのてんかん類型を見いだした(図1)。

(1) 覚醒てんかん(awakening epilepsy): 患者の33%を占め、発作は朝方の起床直後と夕方に関わりやすい。

(2) 睡眠てんかん(sleep epilepsy): 患者の44%を占め、発作は睡眠中で、しかも入眠直後または起床直前の1-2時間以内に起こりやすい。

(3) 汎発性てんかん(diffuse epilepsy): 患者の23%を占め、発作の出現様式に時刻特異性がみられず、睡眠中と覚醒中のいずれの状態でも起こりうる。

この分類は、現在も多くの研究者によって支持されている。睡眠てんかんと覚醒てんかんの代表的類型を表1に示す。

2. 疫学

睡眠関連てんかんは、全てんかんの10-45%を占める⁵⁾。性差はない⁵⁾。

3. 病因

覚醒てんかんでは特発性、汎発性てんかんでは症候性が多くみられるが、睡眠てんかんでは特発性と症候性が混在している^{6,7)}。睡眠てんか

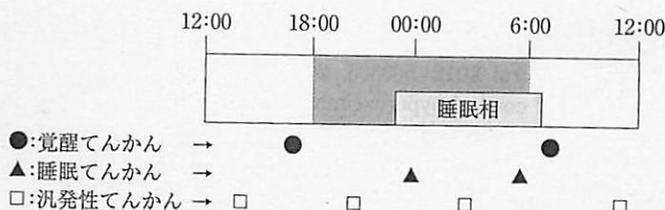


図1 各てんかんの24時間における発作出現様式(文献⁷⁾より引用)
図で示しているように、覚醒てんかんは起床直後や夕方に発作が起こりやすく、睡眠てんかんは睡眠中に起こり、入眠直後と覚醒1-2時間前に多い。汎発性てんかんについては発作は時刻特異性がみられない。

Shigeru Chiba, Mondo Yoshizawa, Kazutaka Sakamoto, Yota Fujimura, Yoshiyuki Tamura: Department of Psychiatry and Neurology, School of Medicine, Asahikawa Medical University 旭川医科大学医学部 精神医学講座

表1 睡眠てんかんと覚醒てんかん(文献⁷⁾より引用)

<p><睡眠てんかん> 中心側頭部に棘波を示す良性小児てんかん benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes(BECT) 前頭葉てんかん frontal lobe epilepsy 常染色体優性夜間前頭葉てんかん autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE) 側頭葉てんかん temporal lobe epilepsy 補足運動野発作 supplementary motor seizure Lennox-Gastaut 症候群 Lennox-Gastaut syndrome 徐波睡眠期持続性棘徐波をもつてんかん epilepsy with continuous spikes and waves during slow wave sleep(CSWS)</p>
<p><覚醒てんかん> 若年性ミオクロニーてんかん juvenile myoclonic epilepsy 欠神てんかん absence epilepsy 覚醒時大発作てんかん epilepsy with grand mal seizures on awakening</p>

んのでんかん原焦点としては、前頭葉と側頭葉が多い⁶⁻⁸⁾。

これまでの研究から、てんかんの罹病期間が長くなるにつれて、覚醒てんかんは睡眠てんかんや汎発性てんかんに、また、睡眠てんかんは汎発性てんかんにしばしば移行すると考えられる^{4,8)}。すなわち、「覚醒てんかん→睡眠てんかん→汎発性てんかん」という一方向性の変化が認められる。予後は、覚醒てんかん、睡眠てんかん、汎発性てんかんの順で悪化していく^{6,7)}。

4. 病 態

睡眠と、てんかん発作や脳波異常(発作間欠時てんかん性発射)との関連性について知ること、発作発現機序の解明や発作の診断・治療、さらには患者のQOLの向上にとって重要である。

1) てんかん発作と睡眠・覚醒リズム

前述したように、てんかん発作は、概日リズムに規定される睡眠・覚醒リズム、あるいは、覚醒や睡眠という状態によって、しばしば影響

される^{6,7)}。すなわち、朝方の起床直後や夕方に発作が起こる覚醒てんかん、睡眠時に発作が出現する睡眠てんかん(入眠直後と覚醒1-2時間前に多い)、および、睡眠・覚醒の両者の状態で発作が起こる汎発性てんかんに分類される。すなわち、睡眠てんかんや覚醒てんかんの発作出現様式は、時刻に依存するのではなく、脳の状態によって影響されるわけである。

2) てんかん発作と睡眠段階

a. 全般発作

一般に、全般発作は覚醒中に起こりやすい⁶⁻¹⁰⁾。小児の全般てんかん発作(特発性4例と症候性32例における173回の発作)の検討¹⁰⁾によれば、覚醒中から出現する発作は82%を占め最も多く、次に多かったのは睡眠段階2から出現する発作であった(15%)。

特発性全般てんかんの発作は、約半数が睡眠中に起こり、NREM睡眠中またはNREM睡眠中から覚醒した際に出現しやすい。なお、本てんかんの発作の約1割は、純粋睡眠てんかんである。欠神発作や若年ミオクロニーてんかん発

作は睡眠中にみられることはまれである^{6,7)}。

症候性全般てんかんでは汎発性てんかんのタイプを示すことが多い。症候性全般てんかんである Lennox-Gastaut 症候群では、睡眠中に、強直発作、脱力発作、非定型欠伸発作、ミオクロニー発作、全般性強直間代発作など種々の発作がみられる^{6,7)}。本症候群で特に留意すべきことは、NREM 睡眠(特に stage 2)において1-30秒程度持続する脳波上の強直発作(electrographic tonic seizures)がしばしば出現することである。脳波上の強直発作は漸増律動(recruiting rhythm)や律動性棘波からなる脳波所見であり、これには発作症状を伴わないことが多い。たとえ発作症状を伴うとしても、躯幹の tonic な動きや、表情変化、開眼、眼球上転、自律神経機能の変化(頻脈や徐脈、呼吸変化など)のような軽微な症状であるため、発作として見逃されやすい^{6,7)}。West 症候群では、乳児スパズムは覚醒直後か傾眠状態で好発する^{6,7)}。

b. 部分発作

部分発作は、その約 50% が睡眠状態で起こる。したがって、部分発作は睡眠中に起こりやすいといえる¹⁰⁾。

部分てんかん 133 例が示した 613 回の発作を発作焦点ごとに覚醒中と睡眠中の発作出現率を比較検討した研究¹⁰⁾によれば、睡眠中の発作の出現率は、前頭葉てんかん、側頭葉てんかん(特に内側部焦点)、そして後頭葉てんかんの順に高かった。すなわち、前頭葉てんかん発作は、睡眠中に最も起こりやすいが、後頭葉てんかん発作は睡眠中に起こりにくい(図2, 上)。一方、睡眠中の発作が二次性全般化を示す率は、後頭葉てんかん、側頭葉てんかん(特に外側部焦点)、そして前頭葉てんかんの順に高かった。すなわち、後頭葉てんかん発作と側頭葉てんかん発作は、睡眠中(特に stage 2)において二次性全般化しやすい(図2, 下)。

NREM 睡眠中には脳機能の過同期性(hyper-synchrony)が存在し、これは部分発作に対して促進的に関わると考えられる。しかし、てんかん焦点の脳部位によって、発作焦点におけるてんかん発射の興奮が起こりやすいかどうか、あ

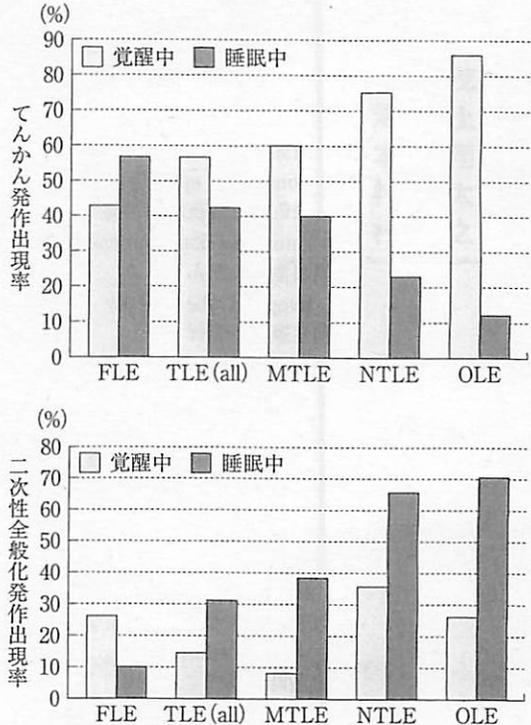


図2 種々の皮質てんかん焦点における覚醒中および睡眠中における部分発作の出現率 (文献¹⁰⁾より引用)

上段はすべての発作の、また、下段は二次性全般化発作の出現率である。

FLE: frontal lobe epilepsy, TLE: temporal lobe epilepsy, MTLE: mesial temporal lobe epilepsy, NTLE: neocortical temporal lobe epilepsy, OLE: occipital or parietal lobe epilepsy.

るいは、発作焦点からてんかん発射が伝播しやすいかという点に違いが存在すると考えられる。REM 睡眠では大脳皮質の desynchronization のためにてんかん性発射が伝播しづらいと推定される^{3,6,7)}。

3) てんかん性発射と睡眠段階

局在性てんかん性発射は、一般に NREM 睡眠で増加して REM 睡眠では抑制される(側頭葉てんかんに多い)。しかし、REM 睡眠で賦活される場合もあり、特に前頭葉てんかんにおいてしばしばみられる^{6,7,11)}。全般性てんかん性発射である 3 Hz 棘徐波複合は、NREM 睡眠で増加し、REM 睡眠で著しく抑制される。3 Hz 棘徐

波複合は、NREM睡眠が深まるにつれて波形は崩れるものの出現頻度は増加する。覚醒てんかんである若年ミオクロニーてんかんの多棘徐波複合は、睡眠中には少なく、中途覚醒時や朝の覚醒後に著しく増加する^{6,7,9)}。

局在性てんかん性発射は睡眠で賦活されるため、睡眠脳波記録はてんかん原焦点を見いだすために極めて有用である。このてんかん性発射は、一般にNREM睡眠よりもREM睡眠において限局しやすいため、REM睡眠中の記録を解析することがより重要である^{7-9,11)}。また、覚醒中に、両側に独立しててんかん性発射が出現していても、NREM睡眠中に一側優位にてんかん性発射が出現する場合には、その側にてんかん原焦点が存在する可能性が高いと考えられる。

徐波睡眠期持続性棘徐波をもつてんかん(epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep)は、睡眠中に部分発作または全般性强直間代発作を呈する。本症のPSG所見の特徴は、NREM睡眠において2-3Hz全般性棘徐波がPSG記録の85%以上を占めるのに対して、REM睡眠ではこのてんかん性発射が著明に減少することである⁷⁾。なお、NREM睡眠で全般性棘徐波が連続的に出現するため、背景のNREM睡眠の脳波は視察できず、詳細な睡眠段階を分類することはできない。

5. 睡眠てんかんの診断・鑑別診断

夜間睡眠中にみられる異常行動を主訴とする患者の確定診断において、最も重要なことは、てんかんの可能性を疑うことである。医療面接では、患者の自覚症状(翌朝に気づいた異常、例えば咬傷や失禁、筋肉痛でもよい)、および、目撃者からの客観症状についての情報をできるだけ収集し、これらを統合して診断につなげる。異常言動が、覚醒中でなく、睡眠中に出現したのであれば、心因性発作は否定される¹²⁾。

通常の脳波検査において発作間欠期発作発射がみられることは診断の参考になる。しかし、こうした脳波異常所見は健常人の一部にもみられる。逆に、てんかんをもつ人の一部ではこのような異常所見がみられない。その理由は、頭

皮上脳波電極は脳の表面からの情報しか記録できないため、脳の深部構造におけるてんかん性発射をとらえることができないからである^{7,9)}。

睡眠てんかんの確定診断には、脳画像検査や通常の脳波検査に加えて、終夜のvideo-poly-somnography(V-PSG)を積極的に行うことが重要である^{6,7,9)}。長時間V-PSG同時記録は、てんかんの確定診断だけでなく、てんかん原焦点の同定や、抗てんかん薬の治療効果の判定、てんかんをもつ患者の種々の睡眠障害の把握などにも有用である。表2に、夜間睡眠中に異常行動を呈する主な疾患とその鑑別診断のポイント¹³⁾を掲げた。

てんかん診断におけるV-PSG施行に際しては、通常の国際電極配置法(10-20電極配置法)を行うのはもちろん、必要に応じて(TLEやFLEなど)、蝶形骨電極や、眼窩上部電極、頬電極も考慮して電極配置をデザインするべきである¹⁴⁾。このような包括的電極配置によって、本人や家族が気づいていなかった発作が明らかになることもある。発作時のV-PSGデータに関しては、refilingやremontageなどによって、発作症状に対応するてんかん性発射を詳細に調べるべきである¹⁴⁾。

一方、臨床的に念頭に置くべきことは、てんかん患者では一般人口よりも2-3倍高い頻度で睡眠障害(不眠症や閉塞性睡眠時無呼吸症候群、睡眠時随伴症など)がみられることである。例えば、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の無呼吸エピソードが発作促進的に働き、その治療が発作を抑制することから示唆されるように、合併する睡眠障害の診断とその治療はてんかん診療においても重視されるべきである。V-PSGの積極的施行は、てんかん患者に潜む睡眠障害を見いだすことにつながる可能性がある³⁾。

近年、睡眠時随伴症として誤診される夜間前頭葉てんかん(nocturnal frontal lobe epilepsy)が注目されている⁶⁾。1970年代から80年代にかけて報告されてきた挿間性夜間徘徊(夜間の叫び声、複雑な激しい行動、徘徊)、夜間発作性ジストニア(体軸の捻転)、および夜突発性覚醒(突然現れる5-10秒間の覚醒状態の頻発)は、

表2 夜間睡眠中に異常行動を呈する主な疾患とその鑑別診断

	錯乱性覚醒	睡眠時遊行症	睡眠時驚愕症	レム睡眠 行動障害	てんかん (複雑部分発作)	せん妄
発症年齢	主に小児期	主に小児期	主に小児期	初老期以降	不定	初老期以降
主症状	錯乱	徘徊	叫び声・恐怖	寝言, 徘徊, さまざまな行動	一定パターン 口部・行動・ 歩行自動症	多弁・多動, 幻視, 妄想
持続時間	数分～数10分	数分～数10分	数分～数10分	数分～数10分	<数分	数時間以上
暴力的行動	±	±	±	+	±	±
徘徊	-	+	±	+	±	+
叫び声・恐怖	-	-	+	+	±	+
外傷	±	±	±	+	+	+
尿失禁	-	-	-	-	±	-
睡眠覚醒リズム障害 (昼夜逆転など)	-	-	-	-	-	+
PSG(発症時)	ノンレム睡眠 とくに段階3/4 [1夜の前1/3]	ノンレム睡眠 段階3/4 [1夜の前1/3]	ノンレム睡眠 段階3/4 [1夜の前1/3]	レム睡眠 [1夜の後半]	ノンレム睡眠 まれにレム睡眠 [1夜の入眠期と 覚醒前1-2時間]	不明
PSG(発症中)	徐波活動	徐波群発後 低振幅速波	覚醒時, アルファ波類似	骨格筋活動が 亢進した レム睡眠	てんかん原焦点 からの発作発射	徐波と速波の混在 骨格筋活動が 亢進したレム睡眠
刺激による覚醒	困難	困難	困難	速やか	困難	困難
原因薬剤	睡眠薬 アルコール	抗精神病薬 炭酸リチウム アルコール	レボドパ	SSRI 三環系抗うつ薬 ミルタザピン	-	種々の 身体疾患治療薬
身体疾患	-	-	-	±	±	±

1990年の睡眠障害国際分類では睡眠時随伴症と呼ばれたが、2005年の同分類ではいずれも夜間前頭葉てんかんに位置づけられている。しかし興味深いことに、最近、夜間前頭葉てんかんに、ノンレム睡眠から起こる覚醒不全群やレ

ム睡眠行動障害を併せ持つ患者が多発する家系が報告された¹⁵⁾。この事実は、夜間前頭葉てんかんと睡眠時随伴症に共通する病態生理が存在することを示唆している。

■ 文 献

- 1) 千葉 茂ほか：睡眠関連てんかん。日本臨牀 66(増刊号2)：448-451, 2008.
- 2) 千葉 茂：睡眠時随伴症をめぐって。日本医事新報 4521：54-59, 2010.
- 3) 吉澤門土, 千葉 茂：明日からの精神科臨床に活かせる「脳波とてんかん」。てんかんにみられる睡眠障害。日本総合病院精神医学会雑誌, 2014。(印刷中)
- 4) Janz D: Epilepsy and the sleep-waking cycle. In: The Epilepsies: Handbook of Clinical Neurology(ed by Vinken PJ, Bruyn GW), p 457-490, North Holland Publishing, Amsterdam, 1974.
- 5) American Academy of Sleep Medicine: Sleep related epilepsy. In: American Academy of Sleep Medicine International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition(ed by Darien IL), American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2014.
- 6) 阪本一剛, 千葉 茂：睡眠関連てんかん。睡眠医療 5: 141-146, 2011.
- 7) 阪本一剛, 千葉 茂：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), p 795-799, シナジー, 2012.
- 8) Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M: Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. J Clin Neurophysiol 23: 4-20, 2006.
- 9) 千葉 茂ほか：睡眠関連てんかん。精神科治療学 24: 187-194, 2009.
- 10) Herman ST, et al: Effects of sleep on seizures. In: Sleep and Epilepsy: the Clinical Spectrum (ed by Bazil CW, et al), p 165-180, Elsevier, Amsterdam, 2002.
- 11) 藤村洋太, 千葉 茂：睡眠・覚醒がてんかんに及ぼす影響。睡眠医療 7: 161-166, 2013.
- 12) 千葉 茂：偽発作。別冊日本臨牀 神経症候群 VI—てんかん症候群—, p 385-389, 日本臨牀社, 2002.
- 13) 千葉 茂：「眠れない」を解決する。睡眠障害にまつわる身近な疑問から各症候まで徹底解説！身につけたい最低限の鑑別診断 睡眠中に寝ぼけて行動してしまう。治療 93: 228-232, 2011.
- 14) 白田朱香ほか：睡眠検査のピットフォール—実施上の注意点・問題点—。最終回 睡眠関連てんかんの Video-Polysomnography. 記録と判定のピットフォール。睡眠医療 8: 105-111, 2014.
- 15) Tinuper P, et al: Familial frontal lobe epilepsy and its relationship with other nocturnal paroxysmal events. Epilepsia 51(Suppl 1): 51-53, 2010.