

学 位 論 文 題 名

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—

学位論文内容の要旨

I 研究目的

原発全般てんかん、あるいはローランドてんかんや側頭葉てんかんなどの一部に発作の好発時刻や発作の起こりやすい睡眠段階が存在することが知られており、なかでも側頭葉てんかんは睡眠賦活により、てんかん波が出現しやすいことから、睡眠がてんかん波に及ぼす影響あるいはてんかん波が睡眠に与える影響について興味をもたれてきた。しかし、なお一定の見解が得られていない。これまでの研究の多くは1夜目のみの検討であることや検査時のみの断薬例あるいは、抗てんかん薬を服用中の検査が多く、薬物の影響について考慮されていない。また、実験室における記録のため、必ずしも日常生活下での睡眠特性を把握しているとはいえない。

そこで本研究では、側頭葉てんかん例に、以下の点に注意を払いながら、1) 睡眠中のてんかん波の出現様式、2) てんかん発作が出現する睡眠段階、3) 睡眠特性の3点について検討を加えた。すなわち、我々の開発した携帯型脳波記録装置を用い、自室における日常の睡眠を記録することにより、従来の方式による実験室効果や拘束にともなう心理的負荷が睡眠特性に与える影響を極力避けた。また、薬物の影響を明らかにするために未治療群についても検討を行い、抗てんかん薬服用群ならびに正常対照群との比較を行った。このようにして得られた所見について、服薬の影響ならびに発作頻度、罹病期間、てんかん焦点の局在との関連についても検討を加え、難治てんかんのひとつである側頭葉てんかんと睡眠との関係を明らかにしようとした。

II 対象と方法

対象は17歳から62歳の側頭葉てんかん23症例（女性14例、男性9例）である。発症年齢は15歳以上が18例で、特に20歳以上になってからの発症は15例であった。4例に側頭葉の腫瘍性病変が

認められ、1例は結節性硬化症であった。初回検査の時点で抗てんかん薬を服用していなかった9例を未服薬群とし、服用していた14例を長期服薬群とした。終夜脳波記録は未服薬群では服薬前と服薬後に施行し、長期服薬群では服薬中に行った。終夜脳波は、携帯型脳波記録装置を用いて自宅あるいは自室において連続2夜、症例によっては4夜にわたり記録した。健常対照群は、年齢、性別を合わせ同様の方法を用いて自宅で終夜脳波を施行した。記録手技ならびに睡眠段階の判定は Rechtschaffen and Kales の基準に従い、睡眠段階の判定は2名の判定者により20秒毎に決定した。

てんかん波は背景活動から突出した単一の棘波、鋭波、鋭徐波複合を対象とし、各睡眠段階における1分間あたりの出現個数を調べた。また、1分間あたりの個数を各睡眠周期毎にプロットし、睡眠周期による出現様式を検討した。睡眠特性の統計処理は Wilcoxon signed rank test を用いて2群比較を行った。

Ⅲ 結 果

1. てんかん波の出現様式

1) 睡眠段階による検討

a. 未服薬群：全例未服薬時においててんかん波の出現頻度は、REM睡眠で減少し、NREM睡眠で増加した。また、stage 1, 2, 3 + 4と睡眠段階が深くなるにつれて、てんかん波の出現頻度は増加し(タイプA)、この傾向は2夜に共通して認められた。服薬後の検討でも服薬前と同様のパターンを示した。

b. 長期服薬群：14例のうち、12例ではREM睡眠で減少し、NREMで増加した。他の2例では逆にNREM睡眠よりもREM睡眠で増加した(タイプD)。先の12例のうちタイプAの様式を示すものは、9例認められた。他の3例では、1例がNREM睡眠が深くなるとてんかん波が減少し(タイプC)、2例は睡眠段階による変動は明らかではなかった(タイプB)。

2) 睡眠周期による検討

a. 未服薬群：未服薬時には8例中7例において、てんかん波の出現頻度は第1睡眠周期に多く、その後漸減していく傾向を示した。服薬後の記録では、どの睡眠周期でも未服薬時にくらべ、てんかん波の減少が認められ、特に第1睡眠周期での減少が著明であったため、睡眠周期による変動は明瞭でなくなった。

b. 長期服薬群：14例中12例が第1睡眠周期に多く出現するパターンを示した。他の2例のうち、1例はてんかん波の出現頻度と睡眠周期との関連は認められず、1例は、睡眠周期が進むに

つれ出現頻度が増加し、後半減少する凸型のパターンをとった。

2. 発作発射の発現と睡眠段階

a. 未服薬群：9名21夜の終夜脳波記録のうち、4名8夜に計12回の発作発射が認められ6回が stage REM に、他の6回が stage 2 に出現していた。stage 2 で発作が発現した6回のうち4回は5分から8分後に stage REM が出現していた。服薬後の記録では2名3夜に6回の発作発射が認められ、うち4回は stage REM、2回は stage 2 であった。

b. 長期服薬群：14名29夜の記録で、2例に4夜8回の発作発射が検出された。stage REM が5回、stage 2 および stage 3 が各1回であった。このうち stage 2、3 に生じた発作発射の7分後に stage REM が出現した。結局両群合わせると、7例にみられた26回のうち24回92.3%において REM 睡眠中にあるいは REM 睡眠に近接して、発作発射が出現していた。

3. 睡眠構造

a. 未服薬群：未服薬時の睡眠特性を対照群と比較したところ、てんかん群では睡眠効率の低下、入眠潜時の延長、また睡眠期間に対する中途覚醒の増加、stage 4 の減少が有意に認められた。ついで、抗てんかん薬服用後の睡眠特性を服薬前と比較したがいずれの睡眠パラメータについても両群の間に有意差は認められなかった。

b. 長期服薬群：終夜脳波記録時の夜間あるいは日中に発作の無かった10例について対照群と比較した結果、てんかん群では有意に睡眠効率が低下し、中途覚醒が多く認められた。しかし、他の睡眠パラメータには差異は認められなかった。

IV 考 察

側頭葉てんかんにおけるてんかん波は、浅い睡眠段階 (stage 1, 2) で増加するという報告と、睡眠が深くなると増加するという報告がある。てんかん外科を目的とした海馬・扁桃核等の深部脳波による終夜脳波記録の研究では、てんかん波は REM 睡眠で減少し、NREM 睡眠では睡眠が深くなると増加したと報告している。すなわち本研究で認められたタイプ A と同様の出現様式であった。また、少数例であるが海馬近傍に腫瘍のみられた症例ではタイプ A の様式を示し、側頭葉外側皮質の腫瘍例では逆に REM 睡眠でてんかん波の出現頻度が最大値を示したことから、側頭葉病変の局在がこのような睡眠段階とてんかん波の関係に一部関与していることが考えられる。この出現様式は抗てんかん薬の影響により変化することはなく、発作頻度、罹病期間・てんかん波の出現部位との関連は認められなかった。

睡眠中の発作発射と睡眠段階については、抗てんかん薬の有無にかかわらず、REM 睡眠との

関連が強く示唆され、REM 睡眠の発現する機構が発作を引き起こしている可能性も推察された。

睡眠構造については、睡眠環境に配慮して記録したにもかかわらず、中途覚醒の増加が未服薬群、長期服薬群に共通して認められた。これは、睡眠構造に抗てんかん薬の服用が影響する可能性が少ないことを示唆し、また夜間発作が出現した場合、持続時間が長ければ中途覚醒が増加するなど当然睡眠構造に影響を及ぼすが、夜間発作が無い場合でも、中途覚醒は対照群に較べて有意に増加していたことから、この睡眠構造の変化は側頭葉てんかんに特徴的な所見と考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 山 下 格
副 査 教 授 本 間 研 一
副 査 教 授 斉 藤 和 雄

てんかん発作の一部に好発時刻のあることや発作の起こり易い睡眠段階が存在することが知られており、なかでも側頭葉てんかんは睡眠賦活により、てんかん波が出現しやすいことから、睡眠がてんかん波に及ぼす影響あるいはてんかんが睡眠に与える影響について興味もたれてきたが、なお一定の見解が得られていない。これまでの研究の多くは記録日数、睡眠段階判定基準が異なることや、検査時のみの断薬例あるいは、服薬例などが対象であった。本研究では、実験室効果や拘束にともなう心理的負荷が睡眠に与える影響を極力避けるように心がけ、また、薬物の影響を明らかにするために服薬群に加えて未服薬群についても検討を行った。さらに発作頻度、罹病期間、てんかん焦点の局在がどのように影響するかを検討し、難治てんかんのひとつである側頭葉てんかんと睡眠との関係を明らかにしようとした。対象は側頭葉てんかん23例で、未服薬群9例、長期服薬群14例である。終夜脳波記録は我々の開発した携帯型脳波記録装置を用いて自宅あるいは自室において連続2夜、あるいは4夜にわたり施行した。健常対象群は、年齢、性別を合わせ同様の方法で行った。睡眠段階の判定は Rechtschaffen and Kales の基準に従い、2名の判定者により20秒毎に決定し、統計処理は Wilcoxon signed rank test を用いた。基礎疾患としては3例に側頭葉の腫瘍が、1例に結節性硬化症が認められた。結果であるが、睡眠中のてんかん波の出現様式について未服薬群では全例てんかん波の出現頻度は、REM 睡眠で減少し、NREM 睡眠で増加した。また、睡眠段階が深くなるにつれ、てんかん波の出現頻度は増加し、

この傾向は2夜に共通して認められ、服薬後も服薬前と同様のパターンを示した。長期服薬群の14例のうち、12例はREM睡眠で減少し、NREM睡眠で増加した。そのうち9例が未服薬群と同様のパターンであった。14例のうちの残りの2例ではREM睡眠での減少が認められなかった。睡眠周期による検討では未服薬群の8例中7例が、また長期服薬群の14例中12例が第1睡眠周期に多く出現するパターンを示した。発作発射は両群7例にみられた26回のうち24回が、REM睡眠中にあるいはREM睡眠に近接して出現していた。睡眠構造では、未服薬群、長期服薬群ともに健常対照群に較べて睡眠効率の低下、中途覚醒の増加が共通して認められた。以上の結果から、側頭葉てんかんにおけるてんかん波の出現様式は、睡眠段階と関係することがわかり、この出現様式は抗てんかん薬の影響をうけず、発作頻度・罹病期間・てんかん波の出現部位との関連も認められなかった。これまでは浅い睡眠段階で増加するという報告と、睡眠が深くなると増加するという報告があった。しかし海馬・扁桃核等の深部脳波による終夜脳波記録の結果は、本研究と同様であり、少数例であるが海馬近傍に腫瘍がみられた症例では同様のパターンを示し、一方側頭葉外側皮質の腫瘍例では逆にREM睡眠でてんかん波の出現頻度が最大値を示したことから、側頭葉病変の局在がこのような睡眠段階とてんかん波の関係に関与していることが推察された。また、睡眠周期からみたてんかん波の出現様式では、薬剤により変動し、第1睡眠周期における特徴は他のてんかん類型と類似していた。睡眠中の発作発射と睡眠段階については、抗てんかん薬の有無にかかわらず、REM睡眠との関連が強く示唆され、REM睡眠の発現する機構が発作を引き起こしている可能性も推察された。睡眠構造に影響を及ぼす因子として睡眠環境、薬物、夜間のてんかん発作が考えられる。本研究では睡眠環境に配慮して記録したにもかかわらず、中途覚醒の増加が未服薬群、長期服薬群に共通して認められた。これは、睡眠構造に抗てんかん薬は直接影響を及ぼさず、また夜間発作が無い場合でも中途覚醒は増加していたことから、側頭葉てんかんに特徴的な所見と考えられ、本疾患では睡眠構造にも障害のあることが示唆された。

以上の発表に際し各教授より質問を受け解答した。本間研一教授。(1)stage依存性と言うことであるが時刻依存に関して昼間睡眠での記録を施行したかどうか。一昼間睡眠は深睡眠まで至ることが難しく、施行していない。(2)徐波睡眠でてんかん波が増加するということであるが徐波は加齢とともに減少するので、年齢が高くなるとてんかんは減少するのか。—高齢発症もあり一概に言えない。なお、てんかん波の推移とてんかん発作の推移は必ずしも平行しない。(3)患者が徹夜をして、翌日 rebound で徐波睡眠が増えると発作が増えると考えられるか。—睡眠不足により発作が増加することが知られているが、そのメカニズムについては不明である。斉藤和雄教授。(1)対象となったてんかん例では実際の発作はどうであったのか。—全例、複雑部分発作を認め、

一部は二次性全般化発作を認めた。(2)2人による睡眠段階の判定であるが違いについてはどの様に対処したのか。- 2回の読み合わせで討議の上決定している。(3)睡眠段階が深くなるにつれてんかん波は増大するが、睡眠のメカニズムとてんかん波出現の頻度との関係はどのようになっているのか。- てんかん類型が異なるとてんかん波の出現様式も異なることから、たいへん興味のある問題で、まだ不明の点が多く、このような研究の積み重ねで次第に明らかになるのではないかと考えている。

本研究は、多数の側頭葉てんかん症例について当教室で開発した携帯型脳波記録装置により終夜脳波を反復測定し、てんかん性異常波と睡眠段階との関連や睡眠構造の変化を明らかにしたもので、てんかんの臨床的研究に寄与するところが大きく、博士の学位に値するものと判定した。