

学 位 論 文 題 名

睡眠中に発作が生じるてんかんの終夜脳波記録による研究

— てんかん放電と睡眠段階との関連および睡眠特性について —

学位論文内容の要旨

【目的】てんかんと睡眠とが互いに関連を持つことはよく知られている。従来より睡眠段階によりてんかん性異常波が変化することや発作放電が好発する睡眠段階の存在が指摘されているが、研究が比較的少ないことや対象の不一致などから、統一した見解は得られていない。特に、新しい分類概念である前頭葉てんかんについて、睡眠段階との関連を調べた研究は非常に少ない。また、てんかんにより睡眠構築が変化すると報告されているが、対象や測定条件に問題が残されており、明らかな結論は出していない。本研究では睡眠中にてんかん発作を持つ局在関連性てんかんを対象とし、各睡眠段階別のてんかん性異常波の出現頻度ならびに発作放電の出現する睡眠段階を調べることににより、てんかん放電と睡眠段階との関連を明らかにするとともに、それらの類型化を試みた。特に前頭葉てんかんと睡眠との関連についての知見を加えるべく検討を進めた。さらにてんかんが睡眠構築に与える影響について調べるため、睡眠特性の比較検討を行った。また、本研究では病態がよりよく反映されるために自然条件下に近い睡眠が得られる携帯型脳波記録装置を用いた。

【対象と方法】対象は睡眠中にてんかん発作を持つ局在関連性てんかん26症例（15-61歳）とした。発作型は単純または複雑部分発作21例（うち2次性全般化発作を伴った例17例）、2次性全般化発作のみ5例であった。本人、家族の訴えに基づく発作頻度は毎日5-6回から年1-2回と多岐にわたっており、治療中の15症例を含め、全例発作の抑制はされていなかった。

方法は、携帯型脳波記録装置を用い、連続2夜にわたって終夜睡眠ポリグラフを施行した。検討には2夜目の記録を用い、Rechtschaffen and Kalesの基準に従い、睡眠段階の判定を行った。てんかん性異常波は視察的に検出し、各睡眠段階別に1分間あたりの出現個数を算出して検討した。睡眠特性の検討は年齢性別を合わせた健常対照群との比較を行った。

【結果】1. てんかん性異常波の出現様式

明らかにてんかん性異常波が捉えられた23例について検討した結果、睡眠段階による出現頻度の変化に、次の3パターンが認められた。

A：睡眠が深くなるにつれ増加し、REM睡眠では減少あるいは消失する（10例）、B：浅睡眠およびREM睡眠で増加し、睡眠が深くなるにつれ減少あるいは消失する（9例）、C：上記パターンのいずれにも当てはまらず、REM睡眠における減少や睡眠深度との関連が認められない（4例）。各パターンごとに発作発現時間帯が類似しており、Aでは睡眠前半部6例、BとCでは入眠直後および覚醒前1～2時間以内がそれぞれ7例、4例と最も多く認められた。脳波上焦点部位はAでは側頭部が7例、BとCでは前頭部あるいは前頭極部がそれぞれ7例、3例と最も多く認められた。

2. 発作放電の出現様式

発作放電が捉えられた17例について検討した。このうち10例では本人や家族の訴えよりも高頻度の発作が認められた。睡眠段階との関連から、次の3群に分けられた。a：non-REM睡眠にのみ出現する（3例）、b：non-REM睡眠ならびにREM睡眠において出現する（10例）、c：発作回数が一晩約100回と極めて多く、non-REM睡眠、特に浅睡眠において出現する（4例）。

焦点部位はaでは全例側頭部、bでは前頭部あるいは前頭極部7例であり、cでは全例が前頭部あるいは前頭極部であった。

3. 睡眠特性

発作が高頻度に認められた前述のbの4症例を除いて検討したところ、発作放電を伴った症例群、伴わない症例群ともにstage Wが有意に増加していた。てんかん性異常波の出現パターン別の検討では、パターンAおよびBにおいてstage Wが有意に増加していた。パターンCではさらにstage 3+4の減少傾向をも認めた。発作が高頻度に認められた4症例については、stage Wの増加、stage 3+4の減少、stage 1とstage 2における頻回の睡眠段階の変動傾向を認めた。

【考察】1. 臨床的検討

前頭部あるいは前頭極部に焦点部位を有した例が26例中15例と最も多く、前頭葉てんかんと睡眠との関連が深いことがうかがわれた。また、てんかん性異常波の出現頻度が少なく、深睡眠やREM睡眠において出現する場合、通常の睡眠脳波では明らかなてんかん性異常波が捉えられない症例があった。さらに、患者や家族の訴えよりも高頻度に発作放電が出現した症例があり、睡眠中の発作が見逃されやすいことが示された。以上より、てんかん性異常波の検出および発作の把握に終夜脳波の施行が意義を持つと考えられた。

2. てんかん性異常波の出現様式

睡眠段階ごとの出現頻度の変化には3通りのパターンが認められ、これらのパターンに関与する要因の一つに、焦点部位の違いが推測された。すなわち、パターンA（睡眠が深くなるにつれ増加し、REM睡眠では減少する）では側頭部に焦点を有し、パターンB（浅睡眠とREM睡眠において増加し、深睡眠において減少する）およびパターンC（睡眠段階との明瞭な関連を持たない）では前頭部に焦点を有する例が最も多く認められた。このように前頭葉てんかんにおいては、てんかん性異常波がREM睡眠における減少を示さないことが特徴と思われた。また、パターンCはパターンBに比し、てんかん性異常波の出現頻度が高く、てんかん原性の強い一部の症例がパターンCを示す可能性があった。また、各パターンごとに発作発現時間帯が類似する傾向があり、次に述べる発作放電の出現する睡眠段階との関連が推測された。

3. 発作放電の出現様式

発作放電が出現する睡眠段階により、3群が認められ、これらの違いに関与する要因には焦点部位が考えられた。すなわち、a群（non-REM睡眠にのみ出現する）では側頭部に、b群（non-REM睡眠ならびにREM睡眠において出現する）では前頭部に焦点が認められる例が最も多かった。c群（non-REM睡眠、特に浅睡眠に群発する）では全例が前頭葉てんかんと考えられた。以上より前頭葉てんかんには異なる発作出現様式を示す2群が存在することが示され、その要因には前頭葉内における焦点部位の違いが関連する可能性が考えられた。

また、a群とb群を比較したところ、non-REM睡眠のなかでも、a群では、より深い睡眠段階において発作放電が認められ、両群間の発作発現機序が異なっていることが推測された。

4. 睡眠特性

発作の有無ならびにてんかん性異常波の出現パターンにかかわらず、中途覚醒の増加が認められ、てんかんの病態自体が睡眠構築を変化させることが考えられた。なお、発作が極めて高頻度に出現した前頭葉てんかん4症例においては中途覚醒の増加に加え、徐波睡眠の減少を認めた。他の前頭葉て

んかんの一部にも徐波睡眠の減少傾向が認められたことから、一部の前頭葉てんかんにおける共通した変化である可能性も考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 山 司
副 査 教 授 本 間 研 一
副 査 教 授 齊 藤 和 雄

学 位 論 文 題 名

睡眠中に発作が生じるてんかんの終夜脳波記録による研究

—てんかん放電と睡眠段階との関連および睡眠特性について—

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の存在が知られていることから、睡眠がてんかん性異常脳波に及ぼす影響あるいはてんかんが睡眠構築に与える影響について興味をもたれてきたが、いまだ統一した見解は得られていない。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、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など、方法論上のいくつかの問題点が指摘される。そこで、本研究では、睡眠中に発作をもつてんかんを対象として、自宅での日常の睡眠脳波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るよう心がけた。このようにして得られた所見について、各睡眠段階別のてんかん性異常波の出現頻度、てんかん発作が出現する睡眠段階、睡眠構築の3点を調べることににより、てんかん放電と睡眠段階との関連について類型化を試み、さらにてんかんが睡眠特性に与える影響について検討を行った。また、発作頻度、てんかん焦点の局在、発作出現時間帯との関連も明らかにしようとした。対象は睡眠中にてんかん発作をもつ局在関連性てんかん26例で、発作型は単純または複雑部分発作21例、2次性全般化発作のみ5例である。発作頻度は毎日5～6回から年1～2回と多岐にわたり、全例発作は抑制されていなかった。終夜脳波記録は当教室で開発した携帯型脳波記録装置を用いて自宅において連続2夜にわたって施行した。検討には2夜目の記録を用い、睡眠段階の判定はRechtschaffen and Kalesの基準に従った。健常対象群は、年齢、性別を合わせ同様の方法で行った。てんかん性異常波は視察的に検出し、各睡眠段階別に1分間あたりの出現個数を算出して検討した。結果であるが、睡眠中のてんかん性異常波が捉えられた23例を対象とすると、睡眠段階による出現様式は次の3つのパターンに類型化が可能であった。すなわち、A：睡眠段階が深くなるにつれ増加し、REM睡眠では減少あるいは消失するパターン（10例）、B：浅睡眠およびREM睡眠で増加し、深睡眠では減少あるいは消失するパターン（9例）、C：上記のいずれとも異なり、REM睡眠における減少や睡眠深度との関連が認められないパターンの3類型である。脳波上の焦点部位の局在との関連については、類型Aでは側頭部が7例、類型BとCでは前頭部

あるいは前頭極部がそれぞれ7例、3例と最も多く認められた。また、発作出現時間帯についても各類型ごとに一定の傾向があり、類型Aでは睡眠前半部6例、類型BとCでは入眠直後および覚醒前1～2時間以内がそれぞれ7例、4例と最も多く認められた。次に、てんかん発作放電が捉えられた17例について検討すると、発作放電と睡眠段階との関連性は次の3群に区分できた。すなわち、a：non-REM睡眠にのみ出現する（3例）、b：non-REM睡眠およびREM睡眠にて出現する（10例）、c：発作回数が1夜約100回と極めて多く、non-REM睡眠および、特に浅睡眠にて出現する（4例）。焦点部位はa群では全例が側頭部、b群では前頭部あるいは前頭極部7例であり、C群では全例が前頭部あるいは前頭極部であった。睡眠特性の検討では、上記の類型AおよびBにおいてstage W が有意に増加しており、類型Cでも増加傾向にあった。また、発作放電の有無との関係では、両群ともにstage W が有意に増加していた。発作が高頻度に認められた4症例については、stage W の増加に加え、stage 3+4 の減少傾向を認めた。以上の結果から、てんかんと睡眠段階との密接な関連の一端が明らかとなった。全対象26症例中、前頭部あるいは前頭極部に焦点部位を有した例が15例と最も多く、なかでも前頭葉てんかんと睡眠との関連が特に深いことが示唆された。睡眠段階ごとのてんかん性異常波の出現様式に3通りのパターンが認められ、この要因として焦点部位の違いが推測された。特に、前頭葉てんかんにおいては、てんかん性異常波がREM睡眠で減少しないことが特徴といえる。また、類型Cはてんかん性異常波の出現頻度が高いことから、てんかん原性の強さが出現様式に影響する可能性も示している。また各類型ごとに発作出現時間帯が類似する傾向があり、発作放電の出現する睡眠段階との関連が推測される。一方、発作放電と睡眠段階との関連様式の要因としても、焦点部位が重要と考えられる。睡眠特性の変化では、発作の有無ならびにてんかん性異常波の出現パターンにかかわらず、中途覚醒の増加が認められ、てんかんの病態自体が睡眠構築に影響を与えることが推測された。一部の前頭葉てんかんでは徐波睡眠の減少をも認め、特異な脳内変化を反映した睡眠構築の障害で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回答した。本間研一教授。(1) 睡眠中の発作の判断は臨床的に行ったのか。－睡眠脳波に基づいて視察的に発作放電と判定した。(2) 覚醒時の異常波はどうであったか。－多くの症例で発作間欠時の異常波を認めなかった。(3) 異常波の出現様式に3つの類型を認めているが、その要因として、睡眠段階と時刻のどちらが重要か。－昼間の睡眠脳波でも同じ傾向を認めており、睡眠段階との関連がより重要と考えている。斉藤和雄教授。(1) 紡錘波の出現時期と異常波の関連はどうか。－紡錘波の出現時期は、Rechtschaffen and Kalesの基準ではstage 2 の一部にあたる。本研究では特に紡錘波に焦点をあてて検討していない。(2) 異常波の出現様式における類型Cの症例数が少ない。－今後、症例数を増やして検討を続けたい。

本研究は、睡眠中に発作をもつてんかんの多数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築の変化を明らかにしたもので、てんかん学の臨床に寄与するところが大きく、博士(医学)の学位に値するものと判定した。