

年齢依存性てんかんの睡眠

— 治療による変化 —

東京医科歯科大学小児科

岩川 善英 小木曾 正勝 鈴木 秀典
神山 潤 下平 雅之 川野 豊

目 的

乳児期から幼児期に発症する年齢依存性てんかんは、臨床的な面からは睡眠・覚醒レベルと痙攣発作の関係が注目されているが、睡眠機構の検討は不十分である。

年齢依存性てんかん（本症）の睡眠機構の異常についての検討は、その病態解明に有用であると同時に、中枢神経系の発達異常に関する種々の情報を提供する点でも重要である。今回は種々の治療が本症の睡眠に与える影響について終夜睡眠ポリグラフを用いて検討した。

方 法

6か月から12歳、男児6例、女児4例の点頭てんかん（6例）、Lennox症候群（4例）を研究の対象とした。終夜睡眠ポリグラフは原則として治療前に1夜、同一治療を2～4週続けた治療後の一夜を記録し分析の対象とした。今回の治療前に通常の抗痙攣剤を服用中の症例は、検討期間中継続して投与した。治療法はACTH（4例）—0.015mg/kg連日筋注、Prednisolone（PSL、3例）—2mg/kg連日経口投与、ACTH療法2週後PSLへ変更（1例）、PSL2週服用後ACTHに変更（1例）、ケトン食療法（1例）、L-DOPA療法（1例）である。睡眠ポリグラフは原則としてEEG（C、P₄）、EOG（水平）、頤筋・四肢筋・腹直筋の表面筋電図、呼吸及び心電図を多用途脳波計を用いて同時記録した。睡眠段階の判定はAPSSの基準に基づき1分間単位でおこなった。睡眠の相動性要素は体動とSREMの急速眼球運動（REM_s）について分析した。体動は表面筋電図上2秒以上持続する軀幹筋を含む慢性の放電（GM）と1筋に限局する持

続0.5秒以下の放電（TM）に分けて各睡眠段階毎に単位時間あたりの数で示した。SREMのREM_sは、紙送り速度1.5cm/秒、TC=1.5秒の記録上振幅75 μ V以上、立ち上がり角度70度以上と50～70度に分けて、1分間あたりの出現数で示した。又対照群として4歳から15歳までのネフローゼ症候群（NS）4例について、PSL投与前後に睡眠ポリグラフを記録して同様に検討した。

結 果

1. ネフローゼ症候群について

PSL投与後の総睡眠時間は投与前比で-11%から+19.6%で、%SREMの変化は-17.5%から+19.0%であった。他の睡眠段階もほぼ同様で一定の傾向はみられなかった。

PSL投与前のNSの睡眠中の体動は、GM、TM共にS1およびSREMで出現頻度が高く健康小児にみられる正常パターンを示した。投与後はSW SでS1やSREMより頻度が高くなるものもみられたがほぼ正常範囲の出現パターンといえる。しかし1夜の総出現数で比較すると、GMで20.8～40.8%の減少、TM（頤筋）で29.1～49.1%の減少と全例著明に低下した（図1）

SREMのREM_s出現率を治療前後で比較すると、立ち上がり角度50～70度のものは全例低下した。70度以上のものは増加、減少共にみられたが、その変化は小さく、50度以上の総REM_sでみると全例減少した。

2. 年齢依存性てんかん

1) 予後良好群について

今回の治療により発作が消失しその後最低10月の観察期間中に発作の再発をみないものをここで予後

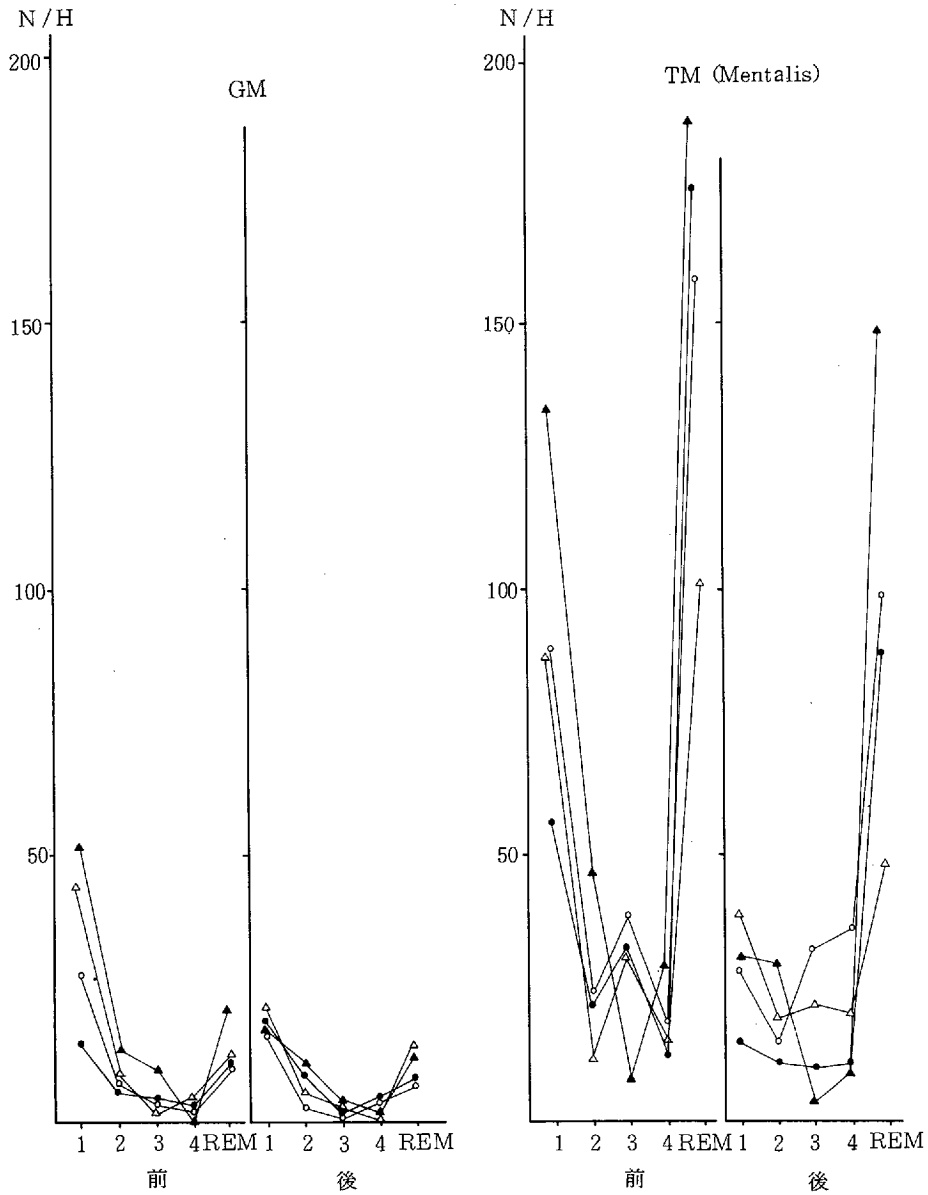


図-1 Prednisolone 治療前後の睡眠中の体動

ネフローゼ症候群 ▲-▲4歳女児、○-○10歳男児、△-△14歳男児、●-●15歳女児
 横軸、睡眠段階、縦軸、体動数/時

良好群とした。これには1歳の點頭てんかん2例 (PSL、ACTH)、4歳のLennox症候群1例 (ケトン食) が含まれた。それぞれの睡眠要素を治

療前後で比較すると、睡眠段階の出現率では治療後、それぞれSREMが+23.4%、-3.0%、+50%、であり、SWSは+43.7% +10.8% +160%と疾患

及び治療法の間差を認めた。

一方、PSL、ACTH及びケトン食療法前後のGMとTMの変化は3例で同じ傾向を示した。即ち、治療前の出現パターンは健康小児と同じ正常パターンを示し、治療後もほぼ正常パターンを保っていたが、総出現率は、GMでそれぞれ-29.0%、-43.3%、-25.6%、TM(頤筋)では、-76.3%、-4.6%、-70.0%と両体動共に全例低下した。この体動の変化はNSのPSLによる体動の減少と一致する。

REMsの出現についてみると、ACTH、PSL療病例は70度以上、50～70度共に減少し、ケトン食療病例では70度以上は減少し50～70度は軽度上昇したが、総REMsでみると3例共減少した。この変化もNSのPSLによる減少と一致した。

2) 予後不良群

痙攣発作がコントロールされなかったり、数か月内に再発してくるものを予後不良群とした。この群には點頭てんかん4例、Lennox症候群3例が含まれたが點頭てんかんの1例とLennox症候群の1例は2種及び3種の治療をおこなったので別に述べる。

睡眠段階出現率はSREMではACTH使用の2例は治療後+16.0%及び+102.5%、PSLの2例では治療後-26.8%及び-8.9%、L-DOPAでは-0.6%となった。SWSはそれぞれACTH後-20.9%及び+18.4%、PSL後+23.4%及び0%、L-DOPAでは-52.6%であった。

治療前の体動は一部正常に近いものもみられたが、睡眠段階依存性の出現パターンはみられなかった。又異常パターンを示す場合は治療後正常パターンに変化した。GMの総出現率の治療による変化は-15.7%～+3.2%(L-DOPAでは+171.4%)、TM(頤筋)は-20.5%～+19.1%(L-DOPAでは11倍)でNSのPSLによる変化と逆の結果を示すものが多かった。

SREMのREMsの総出現率は治療後増加するものが3例、減少するもの2例で、70度以上のものが変化が大きかった。

3) ACTH治療後再発しPSLを使用した3歳の點頭てんかん女児例

この症例は、ACTH前後でSREMは14.4%から33.7%、SWSは12.1%から18.6%へ変化した。PSL前後の変化はSREM、SWS共にほとんど

みられなかった。

この症例の治療前の体動の出現パターンはほぼ正常でACTH後の総出現頻度はGMで変わらず、頤筋のTMは67.1%増であった。ACTH治療後1年以内に再発し1年半後にPSLを使用した。治療前の体動はACTH治療前後のそれに比較すると、GMで2倍、TM(頤筋)で4倍増加していた。この間はBenzodiazepine系薬剤が抗てんかん薬として投与されており、体動は抑制されて然るべきで、しかも健康小児は年齢と共に体動は減少することを考え合わせると、paradoxicalな変化と思われた。PSL投与後のGMは37.3%増、頤筋TMは6.8%増となり、NS群と逆の反応を示した。

REMsの総出現頻度はACTH、PSL後共に減少していた。角度別にみると、ACTHにより70度以上軽度上昇、50～70度低下、PSLでは70度、50～70度共に減少していた。なおPSL投与により発作は6か月間消失している。

4) ケトン食、PSL、ACTHを順次使用したLennox症候群

この症例は通常の抗てんかん薬を服用中の6歳時に睡眠ポリグラフを記録し、その後も痙攣がコントロールされないため9歳時にケトン食、PSL、ACTH療法を順次おこなった。

%SREMはケトン食からPSLで26.2%から24.7%、さらにACTH療法で33.2%となっていた。%SWSは17%、13.7%、12.9%となっていた。

体動についてみると、GMはどの治療中でも睡眠段階依存性の出現は保たれていたが、総出現頻度はケトン食、PSLでACTH療法中よりも高くなっていた。一方TM(頤筋)の出現パターンはいつでも著明に障害されており、さらに通常の抗てんかん薬服用中のTM(頤筋)は出現頻度は著しく低いが、その後のケトン食、PSL、ACTH療法中は正常に近い値を示していた。

REMsの出現頻度は70度以上、50～70度共にケトン食、PSL、ACTH療法いずれでも6歳時の値に比較して高くなっており、特に70度以上のものが著明であった。

考案

睡眠の各パラメーターを制御する系は複雑であり、

表一 治療による睡眠中の体動の変化

症例	治療法	出現パターン	GM	TM	
予後良好群	1	PSL	N→N	↓	↓
	2	ACTH	N→N	↓	↓
	3	ケトン食	N→N	↓	↓
難治群	4	ACTH	A→N	↑	↑
	5	ACTH	A→N	↓	↓
	6	PSL	N→N	↓	↑
治群	7	PSL	A→N	↑	↓
	8	L-DOPA	A→N	↑	↑
	9	ACTH	N→N	→	↑
PSL		N→N	↑	↑	
群	10	ケトン食 (A→A)	(↑)	(↑)	
		PSL	A→A	↑	→
		ACTH	A→A	↓	↑

N：正常な睡眠依存性出現パターン

A：異常な出現パターン

症例10のケトン食直前のポリグラフは施行していない。

症例1.2.4.5.6.9は点頭てんかん

症例3.7.8.10はLennox 症候群

本症のように脳幹部に障害があると考えられている疾患の場合、1回の睡眠ポリグラフで神経機構を評価することは困難なことが多い。今回は種々の治療による本症の睡眠の変化に注目して分析したが、以下本症の病態との関係について考案する。

1. NSのPSL治療による睡眠の変化

NSに2mg/kgのPSLを2~4週投与した時の睡眠の変化で、4例に共通したものは体動の著明な減少であり、これはGM、TM共にみられた。これらの出現頻度の減少はS1やSREMで目立つためにS1、SREM>S2,3,4の正常な出現パターンが軽度乱れることがあるが、ほぼ正常範囲にとどまる。睡眠中の体動特にTMの出現頻度やパターンはドーパミン(DA)系に依存していることが知られている。一方ラットの脳幹に対するグルココルチコイドの作用はDAニューロンの活動を高め、ノルア

ドレナリン(NA)ニューロンの活性を下げると考えられている¹⁾が人では不明である。今回のNSの体動に対するPSLの作用は、人ではDAからNAへの代謝を促進させている可能性が示唆された。

さらにSREMのREM sのPSLによる変化は、立ち上がり角度70度以上ではわずかな増減がみられたが、50度以上の総出現頻度でみると全例低下した。REM睡眠がアセチルコリン(Ach)とNAの相反作用により発現するという説もあり²⁾上記のNAの活性が上昇している可能性を考えると興味深い。

一方睡眠段階出現率の変化は大きなものではなく、PSL前後で20%を越える増減はみられなかった。年齢依存性てんかんではこれと異なり大きな変化がみられる例が多かったがこれは後に述べる。

2. 予後良好群

ACTH、PSL、ケトン食療法でそれぞれ1年以上発作消失がみられている3症例であるが、治療法の如何にかかわらず、治療による体動の変化は同じである。即ちGM、TM共に低下しており、これはNSのPSL療法による変化と一致する。予後良好群も軽度の体動の出現頻度の減少や睡眠段階依存性の出現様式がわずかながら乱れており、カテコールアミン(CA)系の障害が存在するものと考えられるが、機能的には正常に近いことをうかがわせた。又REM sの変化もNSにおけるPSLの影響と同様である。このことは、ACTH、PSL、ケトン食療法が、共通の神経機構に作用していることを示しており、痙攣発作が脳内のCA系を涸渇させると誘発されやすいという事実と考え合わせると、DAからNAへの代謝を亢進させている可能性を示している。

一方睡眠段階出現率は治療前に比べて増減の幅が大きく、SWSは2例に20%以上の増加がみられ、SREMは2例で20%以上増加していた。

知能障害を伴う場合の睡眠ポリグラフでは、睡眠段階出現率に関して実験室効果を除去できないことが以前から指摘されている³⁾。今回の予後良好群における結果や次に述べる予後不良群の結果より、本症はSWSの不安定性が存在するものと考えられた。

3. 難治群

難治群の睡眠中の体動は、睡眠段階依存性の出現様式がほとんどの例で障害されており、治療により

正常化されることが多い。しかしこれはNSのPSLに対する反応から考えると異常反応といえ、現象的にはDAの活性亢進といえる。治療前後の総出現頻度でみると症例によりGM、TMの反応は種々であり、睡眠中の体動の制御機構の様々なレベルでの異常が存在し、治療に対する反応も異なるものと考えられる。このことはREM sの反応の異常についても同様で、NSと逆の反応を示すものが多い。

睡眠段階出現率については、難治群7例中4例にSWSの不安定性が、5例でSREMの不安定性がみられた。

SWSの発現にはセロトニン(5HT)が重要な働きをしていることが知られており、本症の睡眠の障害が、入眠期などに頻発する発作の影響によるとする従来の考え方を一部否定する所見と思われる。

4. 治療法による睡眠の変化の差について

難治群の2例については2種以上の治療法を施行した。

點頭てんかんの1例はACTH療法後再発し、1年半後にPSL療法をおこなった。ACTH治療前の体動は正常に近い出現頻度と出現様式を呈していたが、ACTH治療後TMが著増しており、CA系の異常が強いと考えられた。この症例は1年半後のPSL投与前にGM、TMの出現頻度がそれぞれ2倍、4倍に増加していた。この間はBenzodiazepine系薬剤を使用しており、年齢の進行と考え合わせて体動を増加させる要因は他になく、CAニューロンの変化による可能性が考えられた。

Lennox症候群の1例はケトン食、PSL、ACTH療法に著効を示さなかった。この例は6歳時のTMが極端に出現頻度が少なく、睡眠段階依存性の出動様式も障害され、CA系の異常が強いことを示していた。この例も3年後にはTMの著明な増加を示しており、點頭てんかんの例と同様にCAニューロンの変化即ちSupersensitivityが出現したものと考えられる。この場合は治療に対する睡眠要素の反応はさらに複雑になっているものと予想された。

結 論

1. 年齢依存性てんかん10例の治療による睡眠各要素の変化を、終夜睡眠ポリグラフを用いて検討した。ネフローゼ症候群(NS)4例について、

Prednisolone (PSL)投与前後に同様の検討をおこなった。

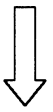
2. NSではPSL投与後、GM、TM共に出現頻度が著明に減少、SREMのREM s出現頻度も減少した。% Sleep stageには大きな変化はみられなかった。
3. 予後良好な年齢依存性てんかん3例にACTH、PSL、ケトン食療法を行なったが、GM、TM、REM sの変化はNSのPSL治療による変化と一致していた。% Sleep stageはSWSやSREMで大きく変動するものがみられた。
4. 難治群は治療前のGM、TMの出現様式に異常がみられ、治療による反応もNSと逆の増加するものが多かった。% Sleep stageの変動もみられた。
5. 1年半～3年の間隔をおいて記録した難治群の2例は、初回記録でTM、GMの異常がみられ、2回目の記録でTM、GMの著明な増加がみられた。
6. これらのことより年齢依存性てんかんにCA系の異常が存在し、さらに5HT系の障害も潜在的に合併していることを考察した。

文 献

1. Fuxe.K., Hökfelt. T, Jonsson. G and Lidbrink. P.: Brain-Endocrine Interaction: Are some effects of ACTH and adrenocortical hormones on neuroendocrine regulation and behaviour mediated via central catecholamine neurons? in Hormones and Brain Function, ed. by K. Lissák, Plenum Press, New York, 1973, pp. 409-425.
2. Hobson J. A., McCarley R. W., Wyzinski P. W.: Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brainstem neuronal group. Science. 189: 55-58,1975
3. Petre-Quadens. O.: Sleep in Mental Retardation. in Sleep and the Maturing Nervous System, C.D. Clemente, D.P. Purpura and F.E. Mayer(eds), Academic Press, New York, 1973, pp. 384-417.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



目的

乳児期から幼児期に発症する年齢依存性てんかんは、臨床的な面からは睡眠・覚醒レベルと痙攣発作の関係が注目されているが、睡眠機構の検討は不十分である。

年齢依存性てんかん(本症)の睡眠機構の異常についての検討は、その病態解明に有用であると同時に、中枢神経系の発達異常に関する種々の情報を提供する点でも重要である。今回は種々の治療が本症の睡眠に与える影響について終夜睡眠ポリグラフを用いて検討した

。