

「睡眠覚醒リズムと発作」

Langdon-Down, M. :

てんかん患者のけいれんと日内時間の関係

Mary Langdon-Down : Time of day in relation to convulsions in epilepsy.

Lancet I : 1029-1032, 1929.

訳：川口 進（札幌市・柏葉脳神経外科病院副院長）

大発作の生起と睡眠—覚醒リズムの関係に注目し、覚醒てんかん、睡眠てんかんを分類した D. Janz の研究はよく知られているが、睡眠とてんかん発作との関係については、すでに、Aristoteles（西暦前4世紀）が記しているという。その後も、睡眠—覚醒リズムとてんかんととの関係についての記載はあったが、Jans の研究の先駆をなしたのは、Langdon-Down と Brain の研究であったとみてよいように思われる。そこで、ここに、この方面での古典的研究として、日内リズムとてんかん発作についての Langdon-Down と Brain の報告を紹介しよう。

（福島）

この論文は、てんかんのけいれんの発作に対する日内時間の影響について調査した結果を述べたものである。てんかん患者が一日のうち、或る時間に他の時間より多く発作を起こしやすく、この点については、その患者によってその時間も異なるということは、多年にわたり良く知られたことでもある。Gowers はこの点について多くの症例について調査しており、彼の所見については後に述べることにする。彼の調査方法は、調べた患者の時間毎の発作の発生頻度が、例えば日中のみ、あるいは夜間のみ発作が起こったかどうかという様に、大まかにどの様な時間に発作が起こったかという事実を調べたものである。この問題に対する我々のアプローチの方法は幾分異なっており、或る意味では、Gowers の方法を補足するものと言える。我々は、同じ施設内の同様の条件下で生活している66人のてんかん患者のグループで、各患者の大きな発作、それは全部で2524回であるが、この発生時間を6ヵ月間にわたり記録し、これらの発作の時間毎の発生頻度について詳細に分析した。他の施設に居る小グループについても、2年間にわたり同様の調査を行い、比較の目的でそれらの結果を使用した。特にことわらないかぎりここで示す数値は、前者の大きいグループで得られたものである。

調べた患者66人中、5人を除く全員がいわゆる特発性てんかん、つまり臨床的に脳器質性疾患を示す所見はなかった。残りの5人中、4人は片麻痺、1人は頭蓋骨骨折の際に併発したものである。これらの症例については後に別個に簡単に検討するが、我々の研究主題からみてこれらの患者には他の特発性例と特に異なる点がなかった為、彼等に関する数値も他の例（特発性）のものに含めることにする。

一般的分類

我々はすでに発作が主として日中、あるいは日中のみに起る患者と、夜間のみ、あるいは主として夜間にけいれんが起る例の区別について言及した。そして、更に発作が昼と夜の両方で起る第三のグループのあることも発見した。便宜上これらのグループをそれぞれ、「日中型」、「夜間型」、「分散型」と呼ぶことにする。我々の調べた患者の人数は、Gowers のそれに比べると非常に少ないが、興味深いことは、この3つのタイプの出現する相対頻度が、我々の例でも、Gowersの例でも殆ど同じであることがわかった。それらの頻度に関する値を表1に示した。

表 I

型	全体のパーセント (Gowers)	全体のパーセント 本症例群
日 中 型	45%	42.5%
夜 間 型	22%	24.2%
分 散 型	23%	33.3%

発作の時間分布の型に影響を与えると思われる比較的重要な因子の1つは、てんかんの罹病期間によりグループ分けした患者における、この3つの型の出現頻度を示す。

表 II

型	罹病10年以内	10~20年	20年以上
日中型	47%	40%	36.0%
夜間型	28%	20%	21.5%
分散型	25%	40%	42.5%

これをみると、罹病期間が長い程、「日中型」や「夜間型」と比べて、「分散型」の占める割合が大きくなることがわかる。従って、日中型及び夜間型がどちらも時と共に分散型に変換する傾向があるといえる。しかしながら、多くの患者ではこのような傾向は認められず、20年間の罹病期間の後でも57.5%の患者が明らかな日中型、あるいは夜間型の型を示している。

各々の型の頻度に関して、Gowers と我々の症例の結果がよく一致していること、又、多くの症例で全罹病期間を通じて、本来の型が存続していることから、これらの型の違いの根底には、各々のグループを構成する患者の特性が深く関わっていることが示唆される。この点については、後にもう一度、議論することにする。

各型に於ける疾患の相対的重症度

各型の個々の症例の疾患の相対的重症度は、次のように評価される。各型の個々の患者ごとに、調査期間中の発作の平均回数を計算すると、「日中型」のグループでは、患者数が28人で、6ヵ月間に於ける患者あたりの発作の平均回数は、23回であった。「夜間型」では患者数が16人で、患者あたりの平均回数は48回、「分散型」では患者数が22人で、平均回数は51回であった。この様に算定した結果、主として、日中、あるいは日中のみに発作が起る患者の程度は、他の2つのグループの半分以下である。従って、発作が夜間に起ることが、後者2つのグループに共通することから、夜間に発作が起るのは予後が悪い徴候といえる。おそらく疾患重症度のこの様な違いと対応して、3グループ間に患者の知的程度の違いも認められる。日中型のグループの患者は、他の患者に比べて幾分知的程度が高く、平均知能数(実際値又は算定値)が0.7であるのに対し、他の2つのグループの患者では、0.6であった。更に、日中型のグループでは、精神的な不安定も悪化もない患者が28.5%であったのに対し、他の2グループではその様な患者は13.5%にすぎなかった。

時間ピーク

ここで、我々の調査で最も興味のある結果—すなわち「時間ピーク」の出現について述べよう。これは、症例個人の発作やグループ全体の発作をグラフに記録した場合、日中、あるいは夜間のある特定の時間にピークが出来ることを意味している。

これを図示すると図1の如くで、日中型と夜間型のグループについて、別々に考察する必要がある。分散型については後に述べる。

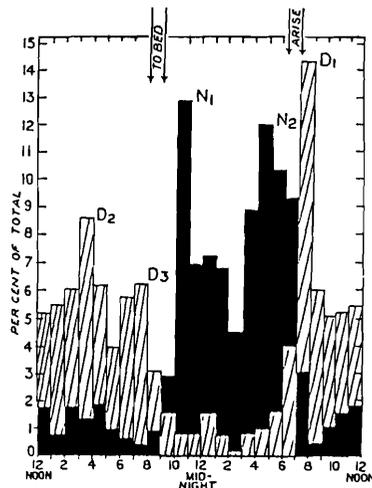


図1：グラフは、日中型、及び夜間型グループ全体の発作の時間分布を示している。縦軸は、6ヵ月間の各グループでの発作の総回数に対するパーセンテージを表す。横軸は1日の時刻である。夜間型グループの発作は、黒で、日中型の発作は、斜線で示した。患者達の起床時間は、午前6～7時であり、大部分のものが午後8～9時に床についていた。

夜間のピーク —— 夜間型の発作発生頻度は、図1の黒い部分で示した。これは、日中は低いレベルにとどまり、午前8時から午後8時の間に起こった発作はこのグループの発作総数の約15%にすぎない。午後9時から10時までの間は、発作の数がその前の1時間の3倍となり、午後10時から11時まででは上昇傾向が続くとともに強まり、夜間の初めのピーク N1に達する。その次の1時間では、発作回数は約1/2に減少し、午前2～3時になるまでこのレベルが維持され、午前2～3時には更に減少している。午前3～4時には発作回数がかなり急激に増加し、夜間の第2のピーク N2は次の午前4～5時にその最高値に達する。その後、午前7時まででは発作回数はややゆるやかに減少し、午前7時には急激に減少し、次いで8～9時には、24時間中最低値に達する。

個々の患者では、夜間の2つのピークである N1 と N2 のどちらか一方が見られる場合と、両方が見られる場合がある。N2のみが存在する場合は最も多く、ピークのはっきりみられた23例中13例がこれに該当した。両方のピークを示したのは6例で、N1のみを示したのは4例であった。

日中の時間ピーク —— 日中型グループの時間ごとの発作発生頻度は、図1の斜線の領域で示した。日中のピークは3つ見られる。日中型の患者の発作発生頻度は、午前2～3時で最低となっている。その後は午前6時まで非常にゆるやかに上昇し、午前6時にはその上昇が急激になり、午前7～8時に日中最初のピーク D1に達する。16例の患者にこのピークが見られた。この1時間にこのグループの患者の全発作の約14.5%がおこっている。次いで上昇した時と殆ど同じくらい急激に下降がおこり、午前8時以降は、午後4～5時まで発作頻度に大きな変動はなく、午後4～5時に日中の第二のピーク D2が見られる。このピークの後、日中の通常のレベルよりやや低いレベルまで下降し、次いで再び上昇して午後7～8時に D3を生じ、その後は、夜間の低いレベルまで下降する。

分散型グループの時間ピーク —— 分散型の各患者のチャートを調べると、2つの型に分けられる。このグループの小数例は、先に説明したピークのどれか、通常は夜間のピークの一方、または両方がみられるほか、更に日中にもかなりの回数の発作が生じている。しかし、大多数の例では、発作が特におこりやすい時間はなく、日中、夜間を問わずいつでも発作がおこるように見える。

てんかん患者の分類ごとのチャートを図2から図5に示す。

時間ピークについての解釈

てんかん患者が日中や、夜間のある一定の時間にけいれんを起こしやすいということは、非常に重要で興味深い事実であるが、これについて現時点では、どのような手段を用いても完全に説明することは出来ない。ここではまず、最初に個々のピークについて出来るだけ解釈を試みた後、更に要すると見られる問題点について、簡単に述べることにする。

ピーク N1 —— 本研究の患者達は、4つの建物に分かれて住んでおり、全員が同じ時間に床につく訳ではない。彼等の就床時間は、午後6時から9時半まで様々である。N1のピークを示した患者の大部分は、午後8時～9時に床についている。このピークは、午後10時～11時にその最高に達するが、これは大部分の患者にとって、床についてから2時間目に相当する。

この時間に生ずる発作と睡眠との関係について、我々の患者からは直接的根拠は、得られなかったが、或る患者ではN1のピークは眠りに就くという行動、あるいは睡眠の初期段階その

Figs. 2-5.

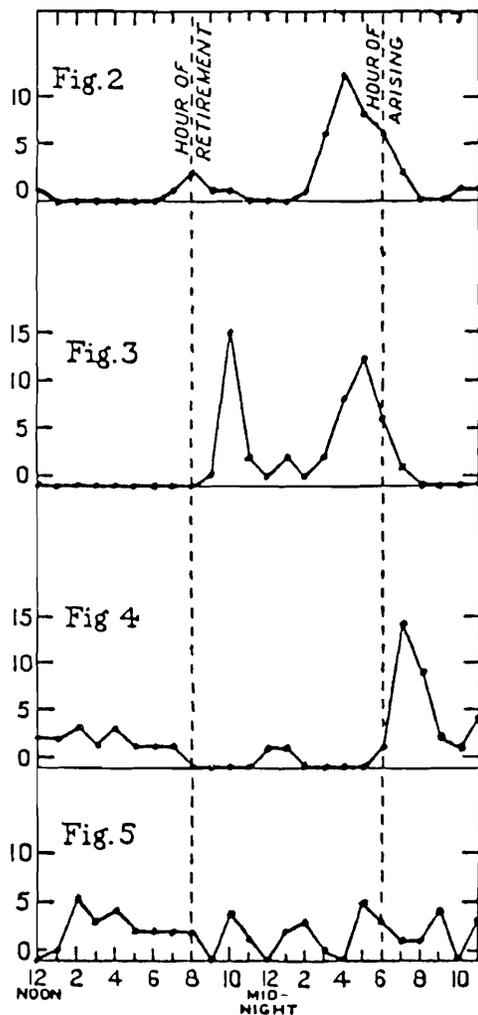


図 2～5：グラフは、6 ヶ月間の個々の患者の発作の時間分布をしめす。

縦軸：発作回数。

横軸：日内時間。

点線は就寝、及び起床の時間を示す。

図 2：夜間型グループの患者。N2 のピークのみがみられる。

図 3：夜間型グループの患者。N2 のピークがみられる。

図 4：日中型グループの患者。D1 のピークがみられる。

図 5：分散型の患者。

ものに対する反応として生じた可能性が考えられる。

ピーク N2——午前3時に上昇し始めるこのピークは4～5時にはその最大値に達する。このように、夜の後半に発作が増えるという傾向に関するどの様な説明も、現時点では全く推測の域を出ないが、ピークの下降のしかたから或る種のネガティブな推論を下すことが出来る。午前5～7時には下降速度はゆるやかであり、その後は、はるかに急激に下降することがわかる。ここで問題としている患者は、午前6時半から7時に起床することから、このピークの急激な下降部は、覚醒及び起床の時間帯に対応することになる。従って、ピーク N2 の上昇が、患者が夜の後半に自然覚醒し、目覚める際にけいれんがおこりがちなことによるとは考えにくい。もしそうなら、起床の後までピークの上昇が続くはずである。事実、われわれは発作発生頻度が起床前2時間で低下し、それに次ぐ1時間で、更に急激に低下することをこのグループで認めている。

ピーク D1——このピークは非常に急激に起こっており、患者が起きてから30分後の午前7時から8時にその最高値に達する。このグループでは覚醒、及び起床がけいれんの強い引き金として働く結論せざるを得ないであろう。現時点では、これらの誘発生の要因について、更に分析することは不可能と思われる。或る患者は、覚醒の瞬間にけいれんを起すことが良く知られている。このことが、このピークの前半の上昇に寄与していることも考えられるが、最高値が得られたのは、その次の1時間である。しかし、このことは、覚醒による影響でないとは言いきれないであろう。Gowers は起床後にすぐ発作が起る患者では、床から起きて立位になることが発作の引き金になるという仮説に反論し、これらの患者がベットに横になったままの状態でも、しばしば普通の時間にけいれんを起すことから、上記の様なことは重要な要因ではないと結論している。

D2 と D3 のピーク——この2つのピークは比較的小さく、ごく一部の患者でのみ見られる。これらは大体同じ間隔で、その日の2回目、及び3回目の食事の3～4時間後に見られるが、それらの原因については何ら情報が得られていない。

器質性病変を有するてんかん

既に述べた様に我々の症例の内、5例では明らかな器質性病変によりてんかんが起り、4例は小児片麻痺で、1例は戦争での頭蓋骨骨折後にてんかんが起ったものである。小児麻痺の4例は夜間型に属し、この内2人が N1 のピークを、また2人は N2 のピークを示した。外傷性てんかんの例は日中型に属し、D1 のピークを示した。器質性病変を持つこれらの患者に特有な発作出現時間の特徴は認められなかったので、我々は彼らを残りの（器質性病変のない）患者に含めた。症例数が非常に少ないため、結論は下せないが、外傷性てんかんのグループにも、いわゆる特発性てんかんのグループにも、ともに、けいれん出現時間に同じようなバリエーションが認められることから、上記の知見は、両者に共通の体質的障害があるという見解を支持するものと思われる。

けいれんの時間分布に対する鎮静剤の影響

けいれんの時間分布に対して、鎮静剤の投与の影響があるとすれば、どのようなものか調べようとするのは、当然のことで、この点についての我々の調査では、その影響は無視できるものと考えられた。このことは勿論、発作の総回数が薬物に影響されないという意味ではなく、

時間ピークの出現を妨害するに最適と思われる時間に鎮静剤を投与しても、それとは無関係に特徴的な時間ピークが出現するということである。我々の調査した患者に対する鎮静剤の投与方法は、臭素化合物や、小数例ではルミナルを、又は夜、あるいは朝夕2回投与するというものであった。患者1人当りの平均1日用量は、臭化カリウムでは18g、ルミナルでは0.5gとした。全体的な投与計画は、患者の発作が主に夜間の場合は用量を多くし、ある例では就寝前に1回投与した。又、主に日中にけいれんが起る場合は、午前中の早い時間に投与した。図1、及び個々の患者のタイムチャートから解る様に、このような投与計画により、明瞭な時間ピークの出現が妨害されることはなかった。就寝時に高用量の臭化カリウム、又はルミナルを投与すると、N1のピークの上昇が数時間遅れ、そのためN2のピークが生ずるという可能性が考えられた。しかし、同じ患者で2つのピークが、ともに見られることが少なくないこと、又、N2のピークを示した3人の患者が、その日の後半に鎮静剤の投与を受けていなかったことから、上記の可能性は薄いものと思われる。臭化カリウムやルミナルが、大多数の患者で、発作の総回数を減少させることを否定する者はいないであろうが、我々は、発作の時間分配は、ほとんど影響を受けないことを認めている。それ故、上記の様な方法で投与されたこれらの薬剤は、発作の一部を完全に抑制するものの、時間的に遅らせるということはないのではないと思われる。従って、これら薬剤の投与により、時間ピークを構成している不均一な発作の時間分布が、均一にならされるということはない。

全体的結論

我々は、66例のてんかん症例の約2/3で、けいれんの発作頻度が日中と夜間で著しく異なり、又、約3/4は1つ以上の「時間ピーク」を示すこと——つまり、或る特定の時間、あるいはその周辺に発作が集中することを認めた。このようなピークは5つ認められ、2つは夜間、3つは日中のものであった。夜間の二番目のピーク（午前3～4時に最高）は、最もしばしば見られ、患者の35%に認められた。夜間の第一のピーク（午後9～10時に最高）は、18%の患者に認められた。この2つのピークが両方認められた患者は13.6%で、夜間の第一のピークのみが生じた例は4.5%、第二のピークのみは21.2%であった。日中の主要なピークであるD1（午前7～8時に最高）は、24.2%の患者に見られた。

図1を見ると夜間型と、日中型のグループの患者間に著しい差異が認められる。それらの患者の昼と夜に対する反応が一般に正反対であるだけでなく、このような対照的な挙動は午前4時から7時までの間の2つの曲線の動きにも良く示されるような、細かい点まで及んでいる。これは、患者が覚醒し起床する時間に相当している。この時間では、夜間型グループの患者の発作発生頻度は、24時間中の最高値から最低値に下降している。又、日中型のグループでは最低に近い値から最高値まで上昇している。当然ながら、この2つのグループが正反対のしかたで反応する因子が何なのかと言う疑問が生ずる。しかし、この間に答えることは、少なくとも3つの重要な機能的変化が同時に起こっているために困難である。それらの変化とは、(1)睡眠から覚醒への変化、(2)仰臥位から立位への変化、及び、(3)静止状態から着替えなどの活動への変化である。

夜間型グループの就寝、及び睡眠に対する反応と日中型グループの覚醒、及び起床に対する反応を比較することにより、2つのグループ間の対比が同じように明確に示される。前者は図1の午前8時から午後2時までの黒い領域で、又、後者は、午後5時から11時の斜線の領域で

表される。この2つの曲線が極めて良く似ていることから、一方のグループでは床に就いて入眠することにより、また他方では覚醒し起床することにより、類似の病態生理学的影響が生ずることが示唆される。これらの事実を睡眠の生理学に関する既知の情報に関係づけて考えたいが、その様な関連づけは全く推測の域を出ないものである。睡眠を大脳皮質の広範な抑制としてとらえる Pavlov の概念は、現在良く知られている。けいれん状態の生理学における抑制の役割については、多年にわたり関心が持たれてきたが、これは、神経生理学上の最も難しい問題の1つである。日中型と夜間型のグループの患者の違いは、けいれんの傾向に対する睡眠抑制因子の影響の違いなのかもしれない。これは、少なくともこれらの現象について、解明の手がかりを求めるための1つの方向と考えられる。生化学の知識によっても、この問題へのアプローチのもう1つの手段が与えられる。睡眠も抑制過程も、ともに生化学的基盤を持つことが指摘されている。鎮静剤の作用について、それ以外の観点から説明するのは困難であろう。臭素化合物は睡眠を誘導するだけでなく、Pavlov が示した様に皮質抑制過程を促進し、このことから睡眠と抑制に関する彼の認識には、間接的ではあるが強い支持が与えられる。正常の睡眠の生化学については現在ほとんど解っていないが、睡眠中の全身、及び脳の代謝に関する知識が、更に得られるなら、睡眠とてんかんの間の印象的ではあるが不明瞭な関係を説明する上で役に立つものと思われる。

要 約

1. 66人のてんかん患者における強いけいれん、又はてんかん性けいれんの発生に対する日内時間の影響について調査した。
2. これらの患者は3つのグループ——つまり発作が主に日中に起るもの、主に夜間に起るもの、及び日中、夜間の区別なく起るものに分けられることが解った。
3. 発作は日中型に比べて他の2つのグループでより頻繁に起る。
4. 「時間ピーク」という言葉は、或る特定の時間に、けいれんが増加する傾向を表すのに用いられる。
5. この様な時間ピークが5つ認められ、3つは日中、2つは夜間のピークであった。これらのピークの意味の解釈について考察した。
6. 「日中型」、及び「夜間型」のグループの患者は、睡眠の開始と終了に関して正反対の様式で反応することが解った。
7. 5人の患者が神経系の器質性病変に罹患していた。これらの患者と、「特発性」てんかんの61例との間に、発作出現時間の違いは認められない。