

# てんかんの病態生化学的研究

## — 第1部：血清電解質を中心とした血液物質の日間変動\* —

及 川 光 平\*\*

市 川 潤\*\*\*

村 本 幸 栄\*\*\*

佐 藤 明\*\*\*

### い と ぐ ち

今日までに現われた抗てんかん剤の臨床効果にはみるべきものが多々あり、これらを縦横に駆使することにより、てんかん発作のおよそ80%にその完全抑制ないし軽減がもたらされるという段階にまで至っている<sup>10)</sup>。ところがその効果にはやはり限度があり、発作の完全抑制へと導きえない症例、すなわち“難治例”の存在することもまた事実である。したがってこれが克服は重要課題であるばかりでなく、てんかんの臨床にとっても大切な問題をふくんでいる。われわれはこの観点にたって過去数年来、それを臨床および実験的面から研究をすすめてきた。

ところで、てんかんないし痙攣発作の発現機序に関しては、古くから種々の研究がなされている。すなわち、Jackson 理論を背景にした Penfield-Jasper からモントリオール学派の脳局在機能を重視した研究、Gibbs, Lennox さらに Magoun など脳電気生理学を中心にした研究、古くは Spiel-mayer, Scholz らのいわゆる脳血管障害を中心とした組織病理学的観察などであろう。しかし、てんかん発作という現象を臨床的に眺めた時、確かに脳細胞の興奮放電に関する要素は電気生理学的につかめても、その放電を起す脳内過程あるいはそれ以前の発作準備状態の問題については、やはり神経化学的面からの接近ないし解決することは困難であろう。最近かかる研究も大いに発展しつつあることは、Tower の著作<sup>9)</sup>にも述べられているところであり、わが国でも第2回神経化学懇話会で痙攣の生化学が主題としてとりあげられていることから理解される<sup>8)</sup>。

現在、てんかん発作と関連をもつ条件として臨床化学的面から問題となっている点は、脳内水分含量・酸-塩基平衡異常をふくめた水・電解質代謝異常、内分泌代謝異常ならびにグルタミン酸を中心にした脳内アミノ酸群代謝異常などであろう。われわれは、今回上記難治てんかんの症例を中心に、てんかんの電解質、内分泌代謝機能について、これを中枢神経機能・形態面の相関から、主として体液病理学的に検索してきた。以下数編にわたってそれらの成績を報告するが、本報ではまず予備的段階としての血清電解質を中心とした血液物質の日間変動の所見について報告する。

### 実験方法と成績

#### A. てんかんにおける血清 Na・K 値

てんかんに電解質代謝障害が認められるかどうかをみるために、まず血清NaとKについて検討してみた。

被検者：てんかん69例、対照として健康正常人15例、神経症21例、精神分裂病25例、脳動脈硬化症10例、頭部外傷後遺症12例の計152例について測定した。なお、各群とも10才以下のものは除外した。

血清Na・Kの測定：各疾患群とも採血は午前10～11時に行い、1時間以内に血清を分離して炎光々度計により測定した。

#### 1. 他疾患群との比較

測定成績は第1表に示した。すなわち、てんかん69例の値はほとんどの例が正常範囲内に分布しその平均値は健康対照例は勿論、他の疾患群との間にも有意の差は認められず、ただ脳動脈硬化症のNa値のみが対照値に比し、有意の低値 ( $P<0.05$ ) を示した。

\* Pathophysiologic-chemical Study of Epilepsy. Part 1. Daily Variations in Blood Substances, especially in Electrolytes.

\*\* 助手 \*\*\* 研修員

05)を示しただけであった。

第1表 各疾患群の血清Na,K値

\* 健康対照例に対して有意 ( $P < 0.05$ )

疾患群	例数	年齢分布 (才)	Na(mEq/L) 平均値±S.D	K(mEq/L) 平均値±S.D
健康対照例	15	18~35	142.5±5.7	4.3±0.33
てんかん	69	10~33	141.3±10.1	4.4±0.50
神経症	21	18~47	138.9±7.4	4.4±0.35
精神分裂病	25	17~34	142.3±9.1	4.3±0.33
脳動脈硬化症	10	52~73	133.0±5.7*	4.6±0.33
頭部外傷後遺症	12	21~43	144.3±8.3	4.4±0.32

## 2. てんかん発作型別の成績

そこで、てんかん群をその発作型群別に分けて比較してみたのが第2表である。ここでも痙攣発作型のNa値のみが精神運動発作型のそれに対して有意の低値 ( $P < 0.05$ ) を示したのみで、他の発作型間では有意差は認められず、何れも正常範囲内の値を示した。また、治療の有無・効果・期間・薬種別に分けてみても、とくに差異は認められなかった。

## B てんかんにおける

### 血液物質の日間変動

前項でみたように、てんかん者の血清Na・K値は他疾患群のそれとほとんど差異はなく、いずれも正常範囲内に分布していることがわかった。そこでてんかん症例を長期間にわたる服薬治療によってもなお発作の抑制をみるにいたらない難治例々と、発作の完全消失した抑制例々とに分けて、次に示すような種々の血液物質を指標にとり、それぞれについて1週間前後にわたって連日検索し、臨床症状との相関からその日間変動を調べてみた。

被検者：てんかん11例で、そのうちわけは難治例7例・抑制例4例。対照として病状の固定した鎮静期にある陳旧分裂病8例をえらんだ。

血液物質の測定：各患者とも毎日一

定時刻（原則として早朝空腹時）に採血し、それぞれ次に述べるような方法で測定した。

1) 血清Na, K：炎光々度法, 2) 血清Ca：Nuclear Fast Red 色素法<sup>3)</sup> 3) 血清Cl：Schales

第2表 発作型別にみた血清Na,K値

\* 痙攣発作型群に対して有意 ( $P < 0.05$ )

発作型群	例数	年齢分布 (才)	Na(mEq/L) 平均値±S.D	K(mEq/L) 平均値±S.D
痙攣発作	30	12~32	138.3±9.7	4.4±0.61
小発作	4	10~16	141.0±4.8	4.2±0.32
精神運動発作	12	16~33	146.4±8.5*	4.4±0.30
自律神経発作	3	14~21	145.5±3.6	4.5±0.37
発作混合, その他	20	12~27	140.4±8.7	4.3±0.44

第3表 血液物質の日間変動値

\* 発作抑制例に対して有意 ( $P < 0.05$ )

疾患群		てんかん		陳旧性病 分裂病
血液物質		難治例	抑制例	
Na mEq/L	平均値±S.D (変動域)	146.1±4.94 (135.0~155.7)	143.4±3.04 (136.0~151.3)	142.8±1.99 (136.0~146.0)
	例数(測定日数)	7 (49)	4 (32)	4 (29)
K mEq/L	平均値±S.D (変動域)	4.5±0.44* (3.2~5.4)	4.0±0.42 (3.3~5.0)	4.0±0.40 (3.2~5.0)
	例数(測定日数)	7 (49)	4 (32)	4 (29)
Ca mEq/L	平均値±S.D (変動域)	4.8±0.38 (4.1~5.9)	5.1±0.25 (4.7~5.7)	4.9±0.29 (4.6~5.5)
	例数(測定日数)	7 (49)	4 (32)	4 (29)
Cl mEq/L	平均値±S.D (変動域)	108.7±5.2 (96~134)	106.0±3.2 (99~122)	104.2±2.1 (96~120)
	例数(測定日数)	7 (49)	4 (32)	4 (29)
血糖 mg/dl	平均値±S.D (変動域)	74.0±16.01 (51~113)	77.0±5.14 (61~88)	75.4±4.71 (66~84)
	例数(測定日数)	7 (40)	4 (26)	8 (43)
乳酸 mg/dl	平均値±S.D (変動域)	13.5±3.31 (8.2~26.5)	16.0±2.24 (8.8~23.8)	15.0±2.12 (9.7~22.4)
	例数(測定日数)	7 (40)	4 (26)	8 (43)
コレステロール mg/dl	平均値±S.D (変動域)	155.5±4.76* (135~203)	144.0±4.70 (112~180)	167.4±5.01 (118~206)
	例数(測定日数)	7 (49)	4 (32)	8 (43)
好酸球 /mm <sup>3</sup>	平均値±S.D (変動域)	123±75.4 (16~356)	130±27.7 (72~181)	104±32.9 (42~161)
	例数(測定日数)	7 (51)	4 (35)	7 (35)

and Schales 法, 4) 血糖: Somogyi-Nelson 法, 5) 乳酸: Barker and Summerson 法, 6) 血清総コレステロール: Zak-Henly 変法(北村ら<sup>12)</sup>の記載にもとづく), 7) 循環好酸球: Hinkelmann 液で染色し田多井式血算盤で算定した。

測定成績は一括して第3表に示した。指標にとった8物質の測定値は、各群ともその平均値において正常範囲内にあり、ただ難治例群の血清Kとコレステロール値とが抑制例群に比して有意の高値( $P<0.05$ )を示した。各指標とも大部分が正常範囲内で変動しているといえ、難治例群においては一般にバラツキが大きい。

いま、難治例群と抑制例群とを比較してみると難治例において高値を示した指標はNa, K ( $P<0.05$ ), Cl, コレステロール ( $P<0.05$ ) であり、逆に低値を示したものはCa, 血糖, 乳酸, 好酸球数である。しかも、血糖, 好酸球, Clにおいて変動が激しく、なかには正常域を逸脱して変動している例もみられた。これらのことは、難治例群が homeostatic な面で不安定な状態にあり、臨床形態的特徴をある程度反映しているものといえることができる。

次に二、三の症例をあけて、各物質相互間の日間変動を図示してみる。

第1図Aは、12才の男子で、2才時高熱性疾患に罹患し、左側の軽度片麻痺がみられ、以来強直性痙攣(焦点性)が日に十数回頻発するにいたった症例の成績である。脳波は右前頭側頭部に高振幅徐波を混じた律動異常の所見を示し、種々の抗てんかん剤の長期継続服用によっても、発作の完全抑制をみるにいたらず、検査期間中も日に数回の発作がみられた。各指標ともかなり広い範囲にわたって変動し、K, Cl, 血糖, 乳酸は比較的高値を示すのに反し、Caは低値を示す傾向がみられ、各指標相互間の不平行は認められるが、発作数との相関は明らかでない。第1図Bは9才の男子で、同じく難治例に属する症例の成績である。検査期間中毎日数回の痙攣発作がみられ、Naは比較的高値を、Ca, 血糖, 好酸球は低値を

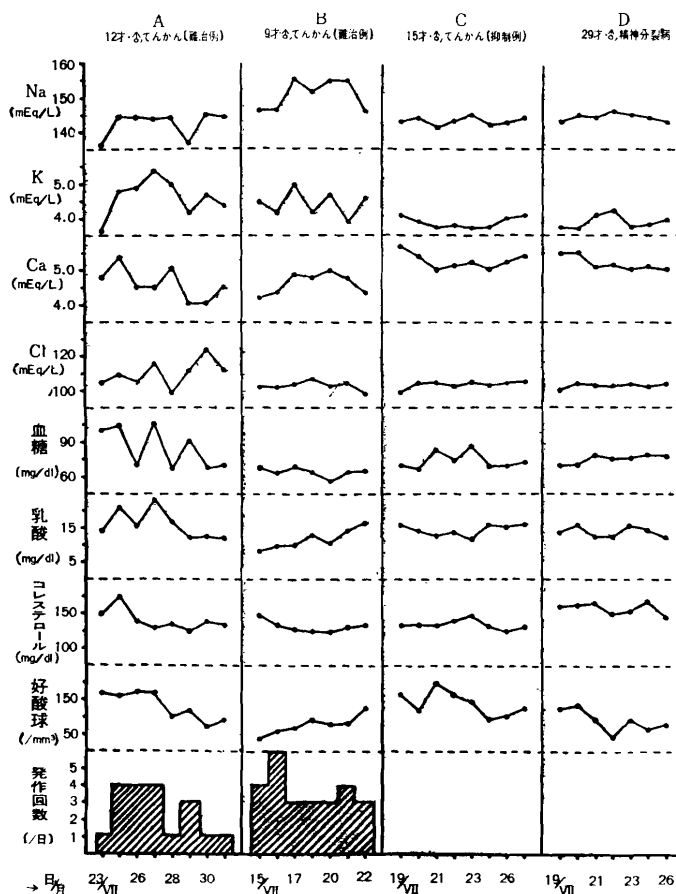
示す傾向がみられたが、前例程相互間の不平行は著明でなかった。

第1図Cは、15才男子で抗てんかん剤の服用により、1年以上にわたって発作が完全に消失している症例の成績である。血糖, 好酸球を除いては各指標ともバラツキが少なく、比較的安定した変動を示している。

第1図Dは、29才の男子で、病状のほぼ固定した陈旧性分裂病症例の成績である。各指標とも動きはきわめて少なく、安定した変動をしていることがわかる。

## 考 按

以上の検索成績を要約すると、1) てんかん者の血清Na・K値はそのほとんどが正常範囲内に分布し、その平均値は他疾患群の値と有意差はなくて正常値内にある。2) てんかんを発作型別に分けてみると、痙攣発作型の血清Na値が精神運動発作型のそれに対し、有意の低値を示した以外は他発作型間には差異がなかった。3) てんかんを難治例群と抑制例群とに分けて、血液諸物質の日



第1図 各症例における血液物質の日間変動

間変動をみると、前者において各物質とも変動域が広く、とくに好酸球、血糖、Na、K、Clにおいて著明で、なかには正常域を脱して変動するものもみられた。

ところで、水・電解質・糖質が生体にとってきわめて重要な意義を有し、その代謝は体液・神経性に複雑な機構によって調節されていることは周知のことである。そして、近年これら代謝の調節における中枢神経系、とくに間脳下垂体系の役割に関して種々興味ある知見も報告されている。以下、えられた成績を中心にてんかんの体液病理について若干の考察を加えることにする。

てんかんにおける電解質の変動に関しては、古くから多くの検索がなされており、血中濃度については発作前後を除いては、一般に正常域にあるとする報告が大勢をしめているのが現況であろう。

電解質のうちで、NaはClとともに体液ことに細胞外液中に主として含まれ、陽イオンの大部分をしめ、体液の酸・アルカリ平衡および細胞外液性浸透圧平衡の維持に重要な役割を果している。また同時に細胞膜を介してのKイオンとの置換は細胞の活動性に対して密接な関係を有していることもよく知られているところである。これらのことから、Naが脳の神経細胞に直接間接に作用して、その興奮性に重大な影響をもたらすであろうことは想像に難くない。てんかんをその発作型別に分けてみた成績で、痙攣発作群の血清Na値が他のいずれの発作型群よりも低値を示し、精神運動発作群との間に有意差が認められたことや、日間変動の成績で、血清Na値が難治例群において他より比較的高値を示し、かつバラツキも大きかったことなど、Naの生体内とくに中枢神経系における上述の役割から考えて興味深いものがある。

Kは細胞内主要陽イオンであるが、Naとは反対にその大部分が細胞内にあり、血漿中にはわずか4mEq/L内外しか存在しない。しかし、てんかんにおけるKの役割に重要性を附与している報告もみられる。神経細胞とくに中枢神経系の細胞がKイオン濃度の変化に感受性を有しており、神経細胞に激しい興奮があった時に細胞膜の透過性が変化し、Kイオンが細胞外から流出することが種々

の実験で確かめられており、このような変化が神経細胞の活動性に影響を与えることが指摘されている<sup>2)</sup>。Mcquarrieら<sup>6)</sup>は人間のてんかん痙攣に際して血清Kの増加がみられたと云い、黒沢ら<sup>2)</sup>も過呼吸で脳波上に激しい興奮が認められる時、および自然発作直後に血清Kの増量をみたと報告している。われわれの成績でも、難治例群において対照例に比して血清K値が有意の高値を示したことは、上述の報告を裏書きするものであろう。

てんかん発作とCaとの関係も古くから種々論議されている問題である。Caは体内においては、そのほとんど大部分が骨と歯に存在し、残りのわずかの量が細胞外液中で生理的な働きをしている。すなわち、脳内におけるCaイオンの作用は、一方では脳の組織呼吸に関係して神経細胞の被刺激性に影響をおよぼし、他方では脳血管の透過性に変化をもたらすものと考えられている。LennoxらはてんかんにとってCaは密接な関係にあると云い、Bigwoodはてんかん者の血清Ca量の減少を痙攣発作と結びつけて考えているが、とくに有意の変化は認められないと主張するものが多い<sup>17)</sup>。われわれの成績でも、正常域からはみでたものはなく、とくに有意の変化は認められなかった。

ClはNaとともに細胞外液の主要構成因子であり、陰イオンとして、約98%近くをしめ、体内の水分代謝に重要な関係を有し、血液の酸化還元を介して組織の酸・アルカリ平衡に影響を与えているものと考えられている。また神経系においては神経細胞の興奮性をたかめることが知られている。われわれの成績では、難治例群において最も高い値を示し、かつバラツキが大きく、血清Naのそれとかなり似かよった変動傾向がみられた。

次に、血糖、循環好酸球数の変化についてであるが、これらは従来より、生体のhomeostaticな動きをよく反映する指標として臨床的に広く用いられてきた。そして、その変動には間脳下垂体・副腎系の機能を中心に種々の内分泌系および自律神経系など、多くの因子が関与していることは周知のことである。今回のわれわれの検索成績ではとくに難治例群において血糖、好酸球とも低値あるいは高値と、変動域が広くかつ乱れ、本群の臨床形態の特徴をかなり反映した動きを示した点が注目される。

最後に血液乳酸、コレステロールの成績であるが、乳酸においては各群とも有意差を認めなかった。てんかん発作とくに痙攣直後に血中乳酸の増量がみられるという報告はきわめて多く、血中乳酸が著明に増量した状態では痙攣閾値が上昇し、痙攣抑制的に働くという報告もみられるが<sup>5)</sup>、われわれの成績では難治例群において、やや低い値を示したのみでてんかん発作との直接的関係はみることができなかった。また、血清コレステロールにおいては、分裂病群において有意の高値を認めたが、これは被検者としてえらんだ対象の年齢の差異によるものと考えられる。しかし、てんかんにおいても、難治例群が抑制例の値に比し有意の高値を示したことは、この物質の生体内における役割から考えて興味深いものがある。

以上、てんかんの電解質・糖質代謝の一面を知る目的で、これを主として体液病理の面から、経的に種々の臨床生化学的検索を加えた。その結果、治療により発作抑制の困難ないわゆる難治てんかん症例において、対照にとった発作抑制例および病状の固定した陳旧分裂病群に比して、血液物質の日間変動が大きくかつ乱れていることを知った。しかしながら、このような変化はてんかんに特有な現象というよりは、むしろ難治てんかんの臨床形態特徴<sup>1)</sup>を反映したものであり、homeostatic な表現の結果と考えた方が妥当ではあるまいか。そしてまた、ここに得られた体液病理上のゆがみが時には発作の結果現象であり、時には発作誘発的に働くものと推定される。この間の問題を解明するには種々考えられるが、中枢神経系の機能・形態面を中心に、これに関与する内分泌系自律神経系の機能など総合的に追求することもまた意義ある方法の一つと考えられる。次報以下では、とくにこの面から検索した成績を中心に考察を加えることにする予定である。

## 要 約

てんかんの電解質・内分泌代謝の一端をうかがう目的で、血清電解質を中心とした血液物質の日間変動を検索し、次のような結果をえた。

1) てんかん69例の血清Na, K値は、そのほとんどが正常範囲内に分布し、それらの平均値は他疾患群との間に有意差はなく、正常値内にあっ

た。

2) 発作型別では、痙攣発作群の血清Na値のみが精神運動発作群に比し、有意の低値を認めた以外は、他発作型間さらに、治療の有無・期間・薬種別にも、とくに差異はみられなかった。

3) 血液諸物質の日間変動をみると、治療により発作抑制困難な難治例群において、各物質とも変動域が広くかつ乱れ、とくにNa・K・Cl・血糖・好酸球において著明であった。

4) また血清Kとコレステロール値は、難治例群において、発作抑制群に比し有意の高値を示したが、いずれも正常値内にあった。

5) 以上の所見は homeostatic にみると、難治てんかん症例群の臨床形態的特徴をある程度反映したものであり、本群が病態生理学的に不安定な状態にあるものと推定される。

本研究は文部省科学研究費の補助による。

## 文 献

- 1) Belford, I. and Bonycastle, D. D.: Arch. Neur. and Psychiat., 64: 797, 1950.
- 2) Colfer, M. F. and Essex, H. F.: Am. J. Physiol., 150: 27, 1947.
- 3) Kingsley, G. R. et al.: Analytical Chemistry, 33: 552, 1961.
- 4) 黒沢良介: 内村編「精神医学最近の進歩」I, P.381, 医歯薬出版, 1957.
- 5) 舩岡亘: 岡山医学会雑誌, 70: 1711, 1958.
- 6) Mcuarrie, I.: Am. J. Dis. Child., 72: 472, 1946.
- 7) Scott, M. and Pigott, A. W.: Arch. Neur. and Psychiat., 36: 590, 1936.
- 8) 神経化学懇話会: 特集・痙攣の生化学, 神経研究の進歩, 4: 531, 1960.
- 9) Tower, D. B.: Neurochemistry of Epilepsy, Thomas, Springfield, 1960.
- 10) 和田豊治: 精神経誌, 62: 339, 1960.
- 11) 和田, 後藤, 小笠原: 第4回日本臨床神経学会(抄), 1963.
- 12) 吉川, 北村他: 医学のあゆみ, 33: 375, 1960.