

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

てんかんをめぐって (2011.04) 30巻:17~22.

てんかん発作のメカニズムに関する一考察

高草木薫

てんかん発作のメカニズムに関する一考察

高草木 薫¹⁾

はじめに

神経学の教科書には「てんかん (てんかん; Epilepsy) は様々な病因によってもたらされる慢性の脳疾患であり、脳神経細胞の過剰な放電に由来する反復性の発作を主徴とする。その経過は慢性かつ反復性である」と記されている。てんかんにはその発作を誘発する焦点 (epileptic focus) が存在する。様々な病因によっててんかんの焦点が生成されるが、この異常放電 (epileptic discharge) がてんかん発作 (epileptiform) へと発展する過程には、神経細胞が持つ発射特性やイオンチャンネルの変化、神経細胞の発射活動を伝搬させる神経回路網の活動、そして、神経回路網の可塑性などが関与している。また、てんかん発作は覚醒-睡眠に強く依存することも知られている。そこで本稿では、本来の脳神経系の機能がてんかんのメカニズムにどのように関与するのか考察してみたい。

1. 睡眠-覚醒状態とてんかん発作

てんかん発作と覚醒-睡眠には深い関係が

ある¹⁾。古くは Gowers²⁾ がてんかん発作を、夜間に誘発される nocturnal seizures、昼間に誘発される daytime seizures、③睡眠-覚醒とは無関係に誘発される random epilepsy、の3型に分類した。特に、夜間の発作は入眠直後と覚醒直前に多い³⁾。Janz⁴⁾によれば、覚醒時のてんかん発作は、幼年発症型の特発性全般発作が多く、睡眠時の発作は、若年発症型の焦点発作や特発性、症候性てんかんが多い。覚醒-睡眠と無関係に誘発されるものの多くは症候性てんかんであり、典型例ほど予後が不良である。

睡眠には、ノンレム睡眠 (non-REM sleep; NREM) とレム睡眠 (REM sleep) があり、前者は1~4期に分類される。てんかんのタイプにもよるが、概してノンレム睡眠の1~2期に最も発作が多く、レム睡眠時には最も少ない⁵⁾。また、3~4期に観察される発作は覚醒時や2期に誘発される発作よりもてんかん発作の持続時間が長い。全般化については、覚醒時よりも睡眠時に誘発されやすい⁶⁾。さらに、側頭葉てんかんよりも前頭葉てんかんの方が睡眠時に誘発

¹⁾ 旭川医科大学・医学部・脳機能医工学研究センター・教授
(〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号)
東京大学・工学系研究科・特定研究客員大講座・教授
(〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1)

されやすい⁵。右側頭葉の発作は昼間に、右頭頂葉の発作は夜間に多いという報告もある⁷。これらの臨床成績は、てんかん発作を誘発する仕組みが覚醒-睡眠を司る神経機構の活動に強く依存していることを示唆する。そこで、睡眠-覚醒に関与する神経機構の概略を説明しよう。

2. ノンレム睡眠時の徐波を生成する視床-皮質ネットワーク

ノンレム睡眠時の脳波では、紡錘波 (7-15Hz)、K-complex、 δ 波 (1~4Hz)、Slow oscillation (~0.5~1Hz) が観察される。図1はノンレム睡眠時の脳波生成に寄与する視床-皮質ネットワークの模式図である。覚醒時に

は上行性網様体賦活系 (Ascending reticular activating system; ARAS) が、このネットワークの活動を抑制している (図1A)。しかし、上行性網様体賦活系の活動が低下すると、同ネットワークが活動し始める。ノンレム睡眠の脳波の起源として重要なのが視床網様核と大脳皮質である。視床網様核ニューロン (Reticular thalamic nucleus; RT) には、紡錘波の周波数を持つ pacemaker が存在している⁸。一方、slow oscillation は大脳皮質間ネットワークで生成される (図1B)。

視床背側部から大脳皮質に投射する視床-皮質ニューロン (Thalamocortical neuron; TC) には膜電位依存性 Ca^{2+} -channel が存在し、これは通常の膜電位では不活性化されてい

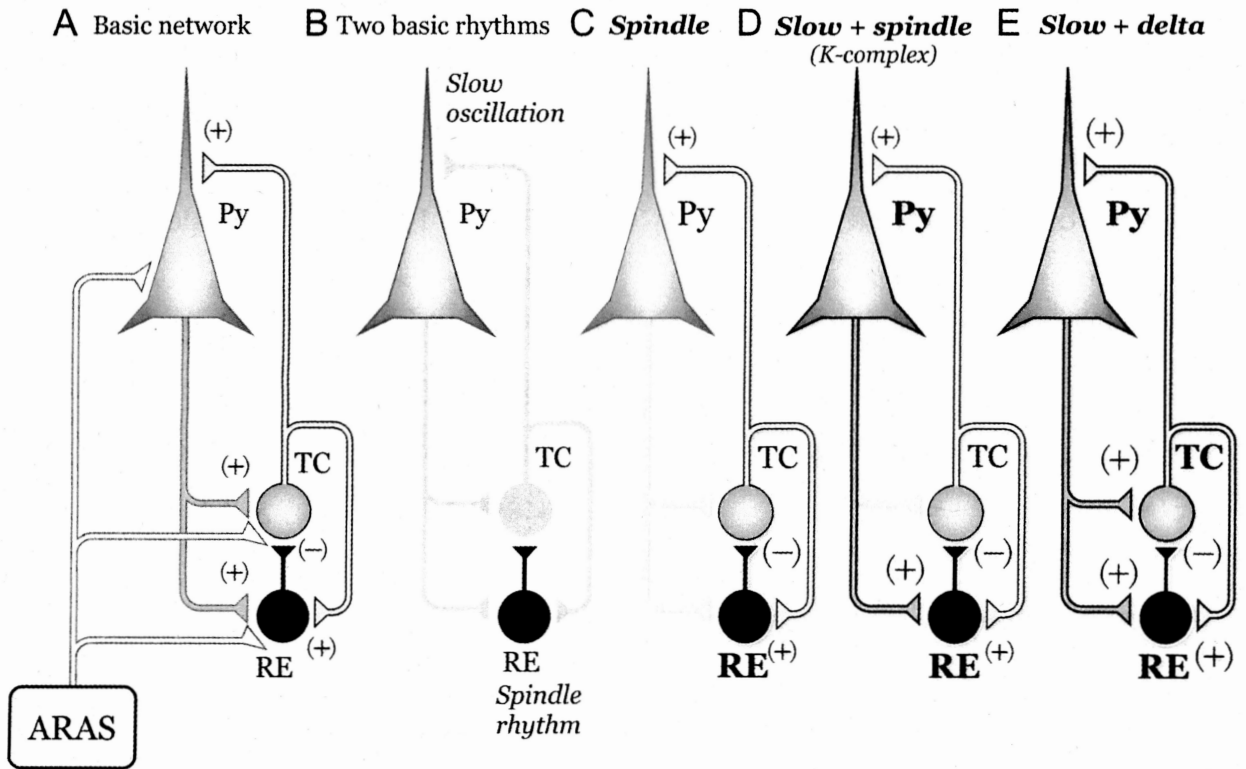


図1 徐波睡眠時の同期脳波を生成する視床-皮質ネットワーク
 説明は本文を参照。ARAS; 上行性網様体賦活系、RE; 視床網様核ニューロン、Py; 大脳皮質の錐体細胞、TC; 視床背側部の視床-皮質ニューロン、(+); 興奮性シナプス、(-); 抑制性シナプス

る (inactivation)。しかし、視床網様核ニューロンから放出される GABA の作用により、視床 - 皮質ニューロンの K^+ -channel が開口して、膜電位が過分極すると低閾値カルシウムスパイク (Low-threshold Ca^{2+} spike; LTS) と Na^+ -spike のリズムカルな burst 発射が誘発される (de-inactivation)。このリズムが大脳皮質 (Pyramidal neuron; Py) に伝達されて紡錘波が生成される (図1C)。また大脳皮質の活動が視床網様核ニューロンを興奮させると、Slow oscillation と紡錘波とが重合して K-complex が生成される (図1D)⁹。皮質ニューロンの活動が亢進すると視床網様核ニューロンと視床 - 皮質ニューロンの双方が興奮する。皮質からの強い興奮作用と視床網様核からの GABA 抑制により、視床皮質ニューロンには、1-4Hz のリズムカルな膜電位の oscillation とこれに随伴する活動電位が誘発される。この活動が大脳皮質へと伝搬されることにより δ 波が生成される (図1E)。この視床 - 皮質ネットワークの活動は大脳皮質全体の活動を同期させる。この同期活動が強い場合には、視床から大脳皮質へ感覚信号は伝達されないため、大脳皮質は外界の刺激に対して反応しにくい状態になっている。レム睡眠時、あるいは、覚醒時には、上行性網様体賦活系が活動し、徐波生成に寄与する視床 - 皮質ネットワークの活動が抑制され、皮質活動は脱同期される。

3. ノンレム睡眠とてんかん発作

Beenhakker と Huguenard は、てんかんが全般化する際には、ノンレム睡眠時の徐波を生成する視床 - 皮質ネットワークが略奪される

と記している¹⁰。では、どのようなメカニズムにより、てんかんを誘発する異常放電が徐波生成ネットワークの活動を略奪するのであろうか？

てんかん発作は、発作の焦点となる領域 (epileptic focus) の活動とその伝搬メカニズムの双方を考慮する必要がある。てんかんの焦点となる領域の神経細胞群の興奮性と同期能は極めて高く、その結果、特有の内因性リズム (intrinsic rhythm) が生成されると考えられている⁵。従って、(一つの考え方として) ノンレム睡眠時に誘発されやすいてんかん発作のタイプと睡眠ステージには関連があると想定される。例えば、焦点の内因性リズムが紡錘波の周波数帯域にあれば、ノンレム睡眠 1 ~ 2 期に出現する紡錘波が発作をトリガーする可能性がある。Picard ら¹¹は、常染色体優性遺伝の前頭葉てんかん発作には長時間持続する紡錘波が先行することを報告しており、紡錘波が発作脳波をトリガーすると共に、紡錘波を生成する神経回路がてんかん発作のネットワークとして機能することを示した。また、欠神発作を代表とする全般発作の主役は視床 - 皮質ネットワークの活動であり、3 ~ 4 Hz の spike-and-wave は K-complex に連動して出現しやすいことが報告されている¹²。さらに、Lennox-Gastaut 症候群の spike-and-wave の周波数や振幅は睡眠ステージに依存して変化することも報告されている¹³。さらに、ノンレム睡眠時には、発作脳波が出現しやすいだけでなく、視床 - 皮質ネットワークや皮質間ネットワークを介して、発作脳波が伝搬しやすいことも重要であろう。

既に記述したように、ノンレム睡眠時にてん

かん発作の脳波が出現しやすい傾向があるのに対して、覚醒時やレム睡眠時には発作脳波の振幅や頻度は減少する。これは、覚醒時やレム睡眠時には上行性網様体賦活系が、視床網様核や視床-皮質ニューロンの活動を抑制すると共に、大脳皮質全体の興奮性を上昇させるためである。これにより、ノンレム睡眠時における脳波の同期活動が抑制される（脱同期）ため、てんかん発作は誘発されにくい（てんかん脳波は伝搬しにくい）状態となる。しかし、焦点となる領域の神経細胞活動は非常に高いため、レム睡眠時や覚醒時において、その異常放電が抑制されているとは限らないであろう。

中脳被蓋に存在するアセチルコリン細胞は上行性網様体賦活系の一部を構成する。実験動物（ネコ）において、上行性コリン作動系の起始核である脚橋被蓋核（Pedunculopontine tegmental nucleus; PPN）に高頻度の微小電気刺激を加えると、ノンレム睡眠時における脳波の同期活動が抑制される¹⁴。これは、脳活動を脱同期させることがてんかん発作を抑制する上で重要であることを示すだけでなく、近年、パーキンソン病に対する歩行障害に対して施行されている PPN 領域への脳深部刺激法（Deep Brain Stimulation）¹⁵が、てんかん発作の治療法としても有効である可能性を示している。

4. イオンチャンネルと受容体

てんかん発作の焦点に存在する神経細胞群は、興奮性が高く、かつ、同期能が高いと考えられる。神経細胞に存在するイオンチャンネルと受容体の変化が、この興奮性と同期能の亢進の基盤となっているのは言うまでもない。具体

的には、(1) Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 、 K^+ などのイオンチャンネル特性の変化、(2) グルタミン酸受容体を介する興奮性神経伝達の増強、そして、(3) GABA 受容体を介する抑制性神経伝達の減弱の3要因を挙げることができる。グルタミン酸（興奮性アミノ酸）受容体は Na^+ イオンの細胞内流入を促進するため神経細胞の興奮性が上昇する。また、 Ca^{2+} イオンは、神経細胞のリズミカルな発射活動を発生する pacemaker 電流として機能することが知られている。一方、 GABA_A 受容体の開放により Cl^- イオンは神経細胞に流入する。また、 GABA_B 受容体の開放により K^+ イオンが神経細胞外に流出する。双方の作用は共に神経細胞の膜電位を過分極させるために神経細胞の興奮性は低下する。ヒトの側頭葉てんかんの焦点（海馬領域）においても発作時のグルタミン酸濃度が上昇するのに対して GABA 濃度上昇が不十分であり、興奮系と抑制系の不均衡が生ずる可能性が指摘されている¹⁶⁻¹⁷。

抗てんかん薬の多くが、グルタミン酸受容体の活動を抑制する作用や GABA 受容体の活動を促進する作用、そして、 Na^+ イオンや Ca^{2+} イオンなど、神経細胞の興奮性活動を誘発するイオンの細胞内流入を抑える作用に加えて Cl^- イオンの流入や K^+ イオンの流出など、神経細胞の興奮性を抑制する作用を、などを合わせ持つ。

5. てんかんと脳の可塑性

神経細胞の興奮性の上昇に加えて神経回路の可塑性（Neuroplasticity）が、てんかん発作のネットワークを形成する上で重要である¹⁰。

例えば、動物のキンドリング (kindling) は、大脳辺縁系 (主に海馬領域) に毎日、微小な電気刺激を加えることによって誘発することができる。当初、海馬領域への電気刺激は局所の痙攣のみを誘発するが、2-3週間後には全身の痙攣へと進展する。このような反復電気刺激によって形成された発作の起こりやすさはその後も残存する。これは、キンドリングが形成された動物の脳ではてんかんを誘発する神経回路が形成されること、すなわち、可塑性が獲得されたことを示している¹⁸。さらに、グルタミン酸のシナプス伝達の増強や GABA 作動性の抑制作用の減弱が出現する可能性も指摘されている¹⁹。一般的に、抑制性シナプスは神経細胞の細胞体や近位樹状突起に、そして、興奮性シナプスは遠位樹状突起に分布している。てんかん性発作の可塑性を獲得した神経細胞における興奮性・抑制性シナプス分布にどのような変化が誘発されているのかを検索することも極めて興味深い。

可塑性を考える上で、Hebb が提唱した次の3原則；① *Neurons that fire together wire together*, ② *Neurons that fire apart wire apart*, ③ *Use it or lose it*, が重要である²⁰。即ち、同期して活動する神経細胞間には、それが離れた脳領域に存在しても、神経回路が生成され、反復して頻繁に使用される神経回路網の機能は強化され、使用しない神経回路網の機能は失われる。これらのメカニズムは、特に、てんかん発作の全般化を考慮する上で非常に有用である。また、てんかん発作の反復性や誘発され易さのメカニズムに関しては、ノーベル賞受賞者である Edelman が提唱したオペレータ仮説も重要であろう²¹。これは、脳の神経回路網

は“顕著な活動を持つ神経細胞群が選択されることにより進化と発達を遂げる”という作業仮説である。従って、てんかん発作を誘発する神経回路網の発達・形成・固定には、標的とする神経回路網、ならびに、これを構成する神経細胞群の興奮性の上昇が必要であり、これらのプロセスには、間違いなく、脳の可塑性が関与している。

引用文献

1. Mandez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2001; 18(2):106-127.
2. Gowers WR. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Disease*. Vol. 1. London: William Wood, 1885.
3. Langdon-Down M, Brain WR. Time of day in relation to convulsions in epilepsy. *Lancet*. 1929;213:1029-1032.
4. Janz D. The grand mal epilepsies and the sleep-waking cycle. *Epilepsia*. 1962; 3: 69-109.
5. Sinha SR. Basic mechanisms of sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2011; 28 (2):103-110.
6. Sinha S, Brady M, Scott CA, Walker MC. Do seizures in patients with refractory epilepsy vary between wakefulness and sleep? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 1076-1078.
7. Quigg M, Straume M. Dual epileptic foci in a single patient express distinct temporal patterns dependent on limbic

- versus non-limbic brain location. *Ann Neurol.* 2000;48(1):117-120.
8. Steriade M, Domich L, Oakson G, Deschenes M. The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *J Neurophysiol.* 1987; 57: 260-273.
 9. Steriade M, Timofeev I. Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron.* 2003; 37; 563-576.
 10. Beenhakker MP, Huguenard JR. Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron.* 2009; 62: 612-632.
 11. PicardPicard F, M?gevand P, Minotti L, Kahane P, Ryvlin P, Seeck M, Michel CM, Lantz G. Intracerebral recordings of nocturnal hyperkinetic seizures: demonstration of a longer duration of the pre-seizure sleep spindle. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(4):928-939.
 12. Sato S, Dreifuss FE, Penry JK. The effect of sleep on spike-wave discharges in absence seizures. *Neurology.* 1973; 23: 1335-1345.
 13. Degen R, Degen HE. Sleep and sleep deprivation in epileptology. *Epilepsy Res.* 1991;(suppl 2):235- 260.
 14. ParéD, Steriade M, Deschênes M, Bouhassira D. Prolonged enhancement of anterior thalamic synaptic responsiveness by stimulation of a brain-stem cholinergic group. *J Neurosci.* 1990; 10(1): 20-33.
 15. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, Mazzone P. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain.* 2007; 130: 1596-607.
 16. During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet.* 1993;341(8861):1607-1610.
 17. During MJ, Ryder KM, Spencer DD. Hippocampal GABA transporter function in temporal-lobe epilepsy. *Nature.* 1995, 376 (6536):174-177.
 18. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol.* 2004;73(1):1-60
 19. Allison C, Pratt JA. Neuroadaptive processes in GABAergic and glutamatergic systems in benzodiazepine dependence. *Pharmacol Ther.* 2003;98(2):171-195.
 20. Hebb DO. *The organization of behavior.* New York: Wiley & Sons, 62, 1949.
 21. Edelman G. *Neural Darwinism. The Theory of Neuronal Group Selection,* Basic Books, New York 1987.