



てんかんと睡眠・神経発達症

加賀佳美

山梨大学医学部小児科・同てんかんセンター



てんかん診療支援コーディネーター研修会, 2022/8/7, Web

本日のお話

1. てんかんと睡眠障害

- ✓てんかん児における睡眠の特徴
- ✓睡眠が認知機能に及ぼす影響
- ✓てんかん児の睡眠障害に対する治療的介入

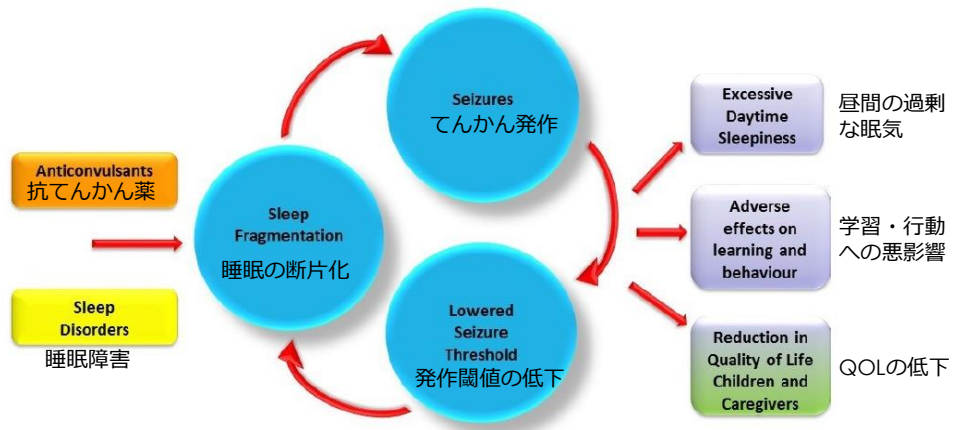


2. てんかんと神経発達症（発達障害）

- ✓神経発達症とは？
- ✓てんかんと注意欠如多動症(ADHD)
- ✓てんかんと自閉スペクトラム症(ASD)



てんかんと睡眠障害



睡眠障害は発作を増悪させる
睡眠に関連したてんかんが多い

Gibbon FM, et al. Arch Dis Child 2019

てんかんに多い睡眠疾患

- 閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)
てんかんの33%がOSA、多剤併用例、薬剤抵抗性例が多い
- 中枢性無呼吸(CSA)
小児てんかんの3.7%にCSA認める。焦点性発作に多い。
- レストレスレッグ症候群 小児てんかんの5-10%に併存
- 不眠症 小児例で11%、成人例だと40-55%
- 過眠症 28-48%に昼間の眠気
- 睡眠時随伴症 NFLEでは12%でREM行動異常あり。
- 睡眠治療の効果 OSAに対するCPAPや不眠症に対するメラトニン治療で発作が改善する。

睡眠周期(レム睡眠とノンレム睡眠)

レム(REM)睡眠

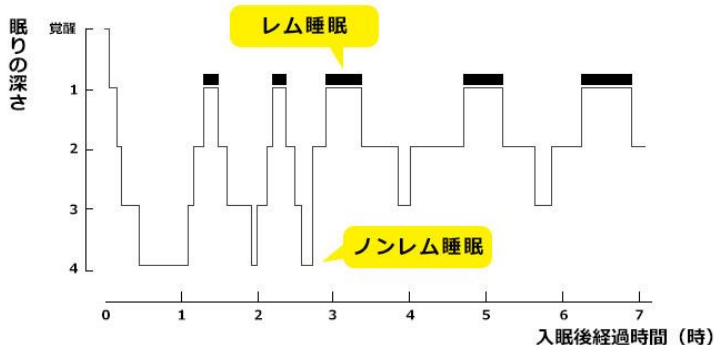
Rapid Eye Movement (急速眼球運動)を伴う睡眠

脳波の低振幅化
急速な眼球運動
抗重力筋の筋活動低下

ノンレム睡眠

睡眠段階1 α 波が50%以下
睡眠段階2 睡眠紡錘波が出現
睡眠段階3 δ 波が20%以上
睡眠段階4 δ 波が50%以上

レム睡眠とノンレム睡眠



(Dement&Kleiman,1957より作図)

✓ 正しい睡眠活動では、レム睡眠、ノンレム睡眠を繰り返す

1. てんかんと睡眠

てんかんと睡眠

- 薬剤抵抗性てんかん：在床時間、総睡眠時間、急速眼球運動 (REM) 睡眠、睡眠段階N3、および睡眠効率が減少し、入眠後の覚醒が増加
Pereira, et al. Epilepsia, 2012
- 特発性全般てんかんの治療前後のPSG：REM睡眠%は、発作のある患者で低く、発作改善に伴って、REM睡眠も長く、REM睡眠潜時も改善。
Hamdy, et al. Epilepsy Behav, 2020
- 発作の影響：REM睡眠の減少は、夜間だけでなく日中に発作が発生した場合にもみられ、夜間の睡眠中に発作が発生した場合にはより顕著。
Touchon, et al., 1991

てんかん児における睡眠調査

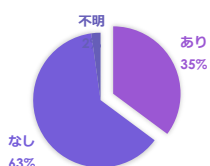
- 対象 2017年7月～2019年12月

てんかんの精査のため国立精神・神経医療研究センター病院に入院し同意が得られた5-19歳の小児発症てんかん症例 91名

(男性46名、女性45名)(47%が発達障害併存, 48%でIQ平均域以上)

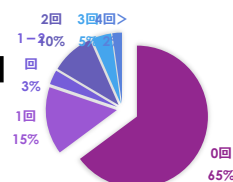
- 睡眠習慣調査票 保護者の記録
- 認知機能検査、適応行動 と比較検討

就寝時間の不規則性



最大時間差
:平均1時間53分

就寝後の中途覚醒回数



中途覚醒時間
:平均34分

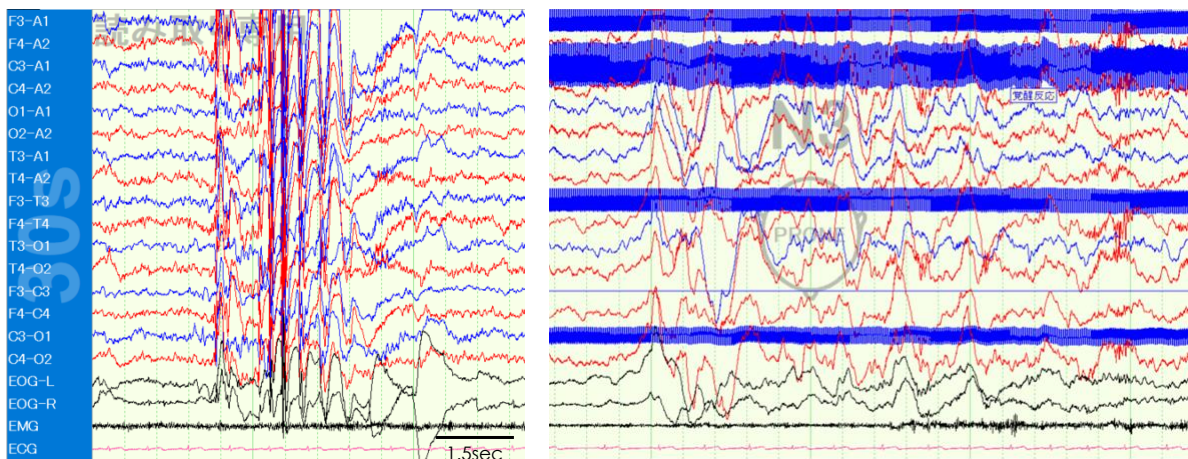
てんかん児の睡眠の特徴

- 就寝時間が不規則
- 睡眠潜時も長い
- 中途覚醒が多い
- 寝付きの行動や睡眠中の行動に問題例が多い
- 離床困難、目覚め不良、昼間の眠気が多い
- 中途覚醒 → 干渉抑制、ことばの読み書きの学習に影響
適応行動が低い
内在化の不適応行動が多い

症例1 FLE(家族性夜間前頭葉てんかんの疑い) 12歳男児

- 12歳発症 朝 起床時より寝ぼけた様子で、着衣が正しく出来ないような行動が5分続いた.学校に登校後11時頃、GTC出現.午前中の行動は記憶なし. 毎日夜間動き回る睡眠の異常を認めていた.
- 家族歴 父 小児期、父方いとこ (13歳) 夜歩き回るエピソードあり.
- 発作間欠期脳波 Lt. Fp-Fに棘波,多極徐波複合反復 時に全般化
- 頭部MRI 所見なし
- ^{123}I -Iomazenil SPECT delay 全体に低下傾向 局在性の所見なし

脳波所見(症例1)

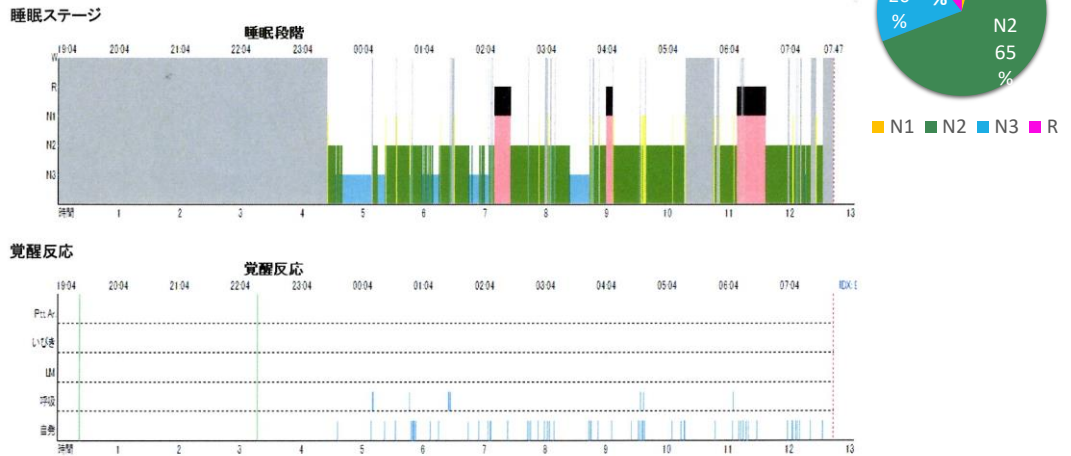


覚醒時、軽睡眠期には頻回の
diffuse spike&waveみとめる

覚醒反応を頻回に認める

睡眠ポリグラフ(PSG)所見 (症例1)

- Arousal index 9.7 回/h



心理・認知機能検査 (症例1)

WISC-IV FSIQ 69, VCI 72, PRI 82, WMI 76, PSI 67

ADHD-RS 不注意12 多動衝動2

PARS 幼児期3、現在3、ASSQ 5

K-ABC2(SS) ことばの読み6, 書き3

もぐら一ず 正答率97%、見逃し1.6(3.3SD), おてつき1.3(-0.8SD),
反応時間546(4.8SD), ばらつき69.5(-0.6SD)

Stroop test (DNCAS) SS7

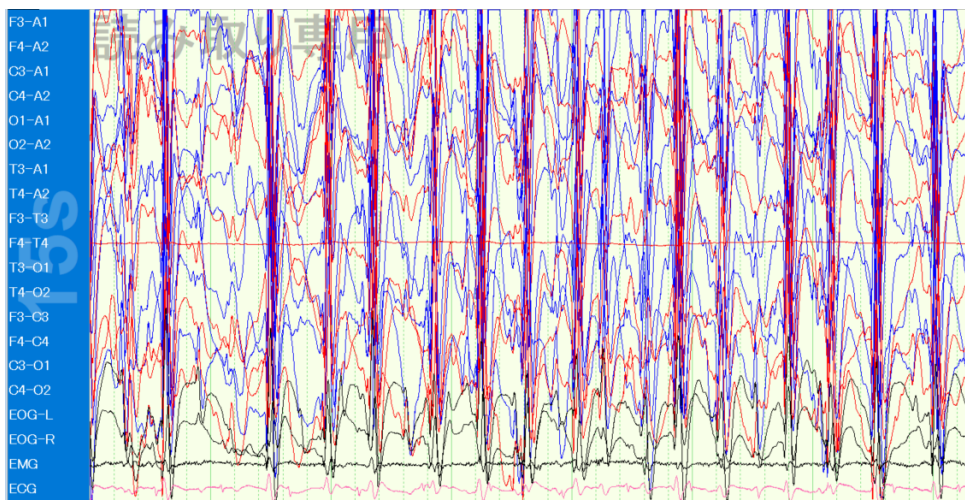


軽度知的障害、処理速度の遅さ、不注意傾向、学力の低下

症例2 徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 (CSWS) 8歳男児

- 5歳 熱性けいれん初発 右半身のけいれん
- 6歳 発熱を伴う熱性けいれん GTC10分
脳波施行し、左前頭部に棘波 その後左半球に棘徐波複合が出現し、脳波異常が増悪したことから、前医でLEV開始。
- 8歳 無熱性の全身強直間代けいれん出現、脳波の増悪認めたため当院紹介。
- 小3になってから集中力のなさがめだち、友達とのトラブルも増えた。
- 頭部MRI 異常なし
- Tc^{99m}ECD SPECT 両側後頭部の血流低下と左前頭部の軽度の血流増加

脳波所見 (症例2)

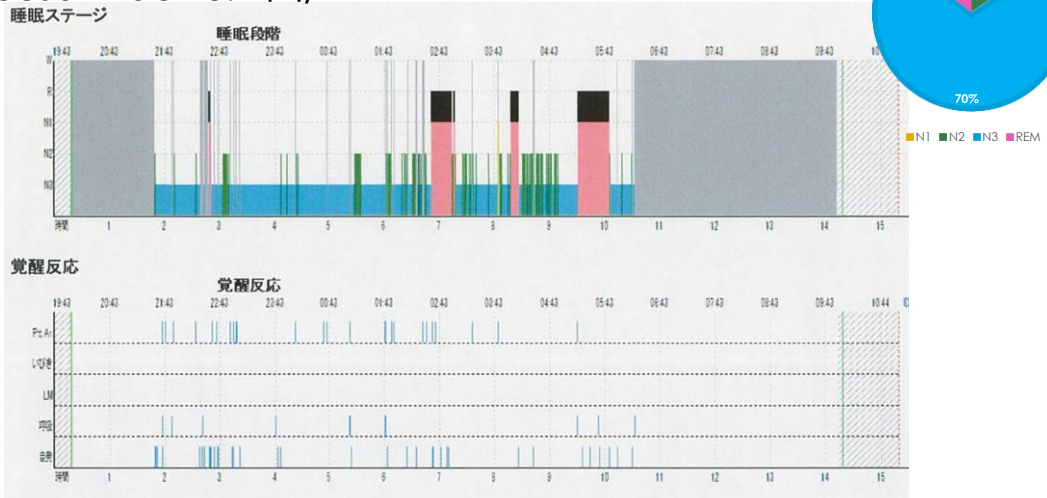


持続する全般性棘徐波が70%以上

1.5sec

睡眠ポリグラフ(PSG)所見 (症例2)

Arousal index 8.1 回/h



心理・認知機能検査 (症例2)

- **WISC-IV** FSIQ 82 , VCI 82, PRI 82, WMI 97, PSI 94
- **ADHD-RS** 不注意23 多動衝動14
- **PARS** 幼児期14、現在21、ASSQ 32
- **K-ABC2(SS)** ことばの読み11, 書き11
- **もぐら一ず** 正答率86.7 %、見逃し3.4 (4.5SD), おてつき10 (0.8SD), RT588msec(1.1SD), ばらつき138.3msec (2.26SD)
- **Stroop test (DN-CAS)** 評価点6

ADHD(不注意優勢), 自閉スペクトラム症傾向
持続的注意、干渉抑制機能の障害

小児てんかんと睡眠と認知機能

夜間の発作
中途覚醒
脳波異常
てんかんの種類

睡眠の質の低下
REMの短縮
徐波睡眠期の短縮

認知機能障害
実行機能障害
注意障害
学力の低下
言語機能障害

脳機能の元々の影響？前頭葉てんかんでは器質的に前頭葉機能低下する発作が睡眠を妨げるためにおこる？中途覚醒が多いと認知機能低下する小児では睡眠中に関係のあるてんかんも多い CSWS、BECTなど

抗てんかん薬による睡眠への影響

| Drug | Sleep complaint | Sleep efficiency | TST | SL | Arousals | % Stage 1 | % Stage 2 | % SWS | % REM |
|---------------|-----------------|------------------|-----|----|----------|-----------|-----------|-------|-------|
| Carbamazepine | S | ↑ | 0 | ↓ | ↓ | 0 | 0 | ↑ | ↓/0 |
| Ethosuximide | I | ↓ | ? | ? | ↑ | 0 | 0 | ↑ | ↑ |
| Gabapentin | S | ↑ | ↑ | ? | ↓ | 0 | 0 | ↑ | ↑ |
| Lamotrigine | I | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ↑ | ↑ |
| Levetiracetam | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ↑ | ↓ | 0 |
| Phenobarbital | S | ↓ | 0 | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | 0 | ↓ |
| Phenytoin | S | ↓ | 0 | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ | 0 |
| Tiagabin | I | ? | ? | ? | ? | ? | ? | ? | ? |
| Topiramate | S | ? | ? | ? | ? | ? | ? | ? | ? |
| Valproate | S | 0 | 0 | 0 | ↑ | ↓ | 0 | ↑ | ↓ |
| Vigabatrin | S | ? | ? | 0 | ? | ? | ? | ↑ | ? |
| Zonisamide | I | ? | ? | ? | ? | ? | ? | ? | ? |

TST = total sleep time; SL = sleep latency; SWS = slow wave sleep; REM = rapid eye movement; S = sleepiness; I = insomnia; ↑ = increase; ↓ = decrease; 0 = no change; ? = unknown. Kothare et al., review 2010

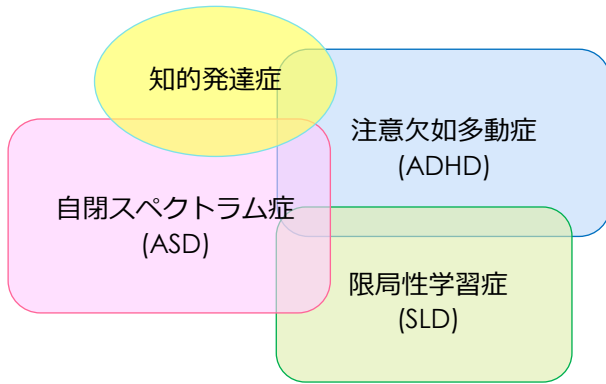
✓ Gabapentineは徐波睡眠とREMを増加させ睡眠効率を上げる

Perampanelの睡眠への影響

- ✓ 成人難治てんかん症例にPerampanel投与したところ、睡眠潜時、睡眠効率、睡眠後の覚醒時間、N3の持続時間が改善した Rocamora, et al., Seizure 2020
- ✓ Perampanelを特発性レストレスレッグス症候群（RLS）に投与し、睡眠スコアが改善した。 Garcia-Borreguero, et al. Sleep medicine 2017
- ✓ 睡眠調整薬メラトニンなどの使用も考慮

抗てんかん薬を使用するときは、睡眠や認知機能に考慮した治療選択を

神経発達症(発達障害)は... といっても単一の疾患ではない



その他も....

小児期発症流暢症 (吃音)
チック症
発達性協調運動症
緘黙

併存症として

睡眠障害 (過眠症、概日リズム障害)
てんかん

二次障害として

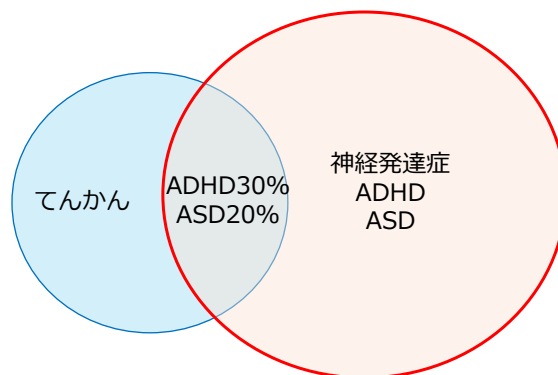
内在化障害 抑うつ障害、不安症
外在化障害 反抗挑発症、行為障害

神経発達症はそれぞれ重なり合って、一人一人症状、病態はさまざま

てんかんと神経発達症

神経発達症とてんかんの合併：てんかん症例のうち、約30% (20~60%)が ADHD、約20% (2~40%) がASD

自閉症では、知的障害例と、女兒にてんかんの合併多い。



注意欠如多動症 (ADHD) ってどんな障害？そもそも障害なの？



注意欠如多動症 (ADHD)の診断基準 DSM-5

- **不注意 (6項目以上+6ヶ月以上持続+発達水準に不相応+生活や学業に悪影響あり)**
 1. 学業、仕事などの活動中に綿密に注意することができない、不注意な勘違いをする
 2. 課題または遊びの活動中に、注意を持続することが困難である
 3. 直接話しかけられたときに、聞いていないように見える
 4. 指示に従えず、学業、用事、職場での業務をやり遂げることができない
 5. 課題や活動を順序立てることがしばしば困難である
 6. 精神的努力の持続を要する課題に従事することをしばしば避ける、嫌う、いやいや行う
 7. 課題や活動に必要なものをなくしてしまう
 8. 外的な刺激によってすぐ気が散ってしまう
 9. 日々の活動で忘れっぽい
- **多動性・衝動性 (6項目以上+6ヶ月以上持続+発達水準に不相応+生活や学業に悪影響あり)**
 1. 手足をそわそわ動かしたりトントン叩いたりする、いすの上でもじもじする。
 2. 席についていることが求められる場所で席を離れる。
 3. 不適切な状況で走り回ったり高いところへ登ったりする。
 4. 静かに遊んだり余暇活動につくことができない。
 5. “じっとしていない” まるで“エンジンで動かされているように”行動する
 6. しゃべりすぎる
 7. 質問が終わる前に出し抜いて答えを始めてしまう
 8. 自分の順番を待つことが困難である
 9. 他人を妨害し、邪魔をする。
- **状況の性質**

症状が12歳になる前から存在する
症状が2つ以上の状況である (家庭と学校など)
症状が社会的や学業的機能を損なわせる・質を低下させている証拠がある
他の症状で説明できない (気分障害や統合失調症など)

てんかんが先か神経発達症が先か？

1. てんかんが主病変にあつて認知・行動異常が二次的に生じる場合
→一般的には抗てんかん薬の投与と調整が必要
2. 神経発達症が根底に存在して、てんかんが併存する場合
→抗てんかん薬に加えて、抗ADHD薬の併用が必要なことも。



てんかんの症状がADHDと間違えられる場合

1. 意識の変容を主とする発作を持つてんかん

欠神発作、複雑部分発作など

小児欠神てんかん、主症状が欠神発作であり、数秒の突然の動作停止と反応性低下であり、発作とは気づかれず、不注意と思われることも。

内側側頭葉てんかん 複雑部分発作が反応性の低下や、発作や発作後の朦朧状態でも歩き回ったりするのでてんかん発作と認識されず、不注意と思われることも。

2. 抗てんかん薬の副作用

眠さ、集中困難、記憶力の低下、いろいろな不機嫌などの情緒の影響から、不注意や多動・衝動のようなADHD様症状がみられることも。

眠気：ベンゾジアゼピン系薬剤（クロナゼパム、クロバザム）、フェノバルビタール(PB)、カルバマゼピン

認知機能、注意力に影響：PB、ゾニサミド、トピラマート

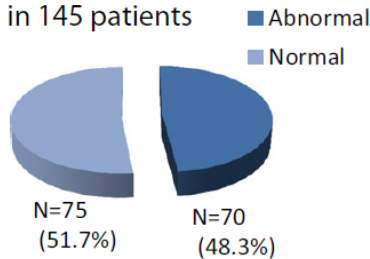
ADHDと脳波異常

ADHD145名の脳波の検討

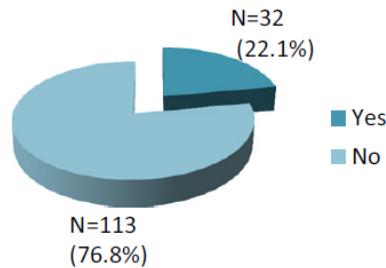
非てんかん性脳波異常
α波の異常、左右差など

てんかん性脳波異常

A. EEG findings
in 145 patients



B. Epileptiform discharges
in 145 patients



てんかんの合併しないADHD例でもてんかん性の脳波異常が多い

Kanazawa, *Epilepsy Behav*, 2014

ADHDとてんかんが併存する場合 ADHDからみたてんかん併存

- **ノルウェーの研究** : 607例のADHD小児、14例 (2.3%) にてんかん併存、同世代のてんかん発症率0.5%より高い。

特発性6例、潜因性6例、症候性1例、未決定1例

11例でADHDの診断1年前には発作は止まっていた。

治療への反応も良好な群

Socanski et al., *Seizure*, 2013

- **アメリカのコホート研究** : 358例のADHDのうち8例 (2.2%) にてんかん、対照群728例中6例 (0.82%) より高率。

1例以外は特発性ないし潜因性

ADHD併存しないてんかんと比較して早期に発症し、発作回数多く、治療抵抗性の傾向、経年的な知能指数(IQ)の低下がみられた。

Davis et al., *Pediatr Neurol*, 2010

2. てんかんと神経発達症

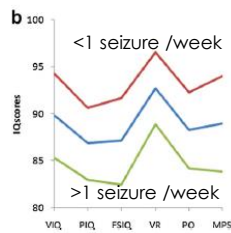
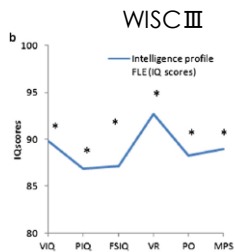
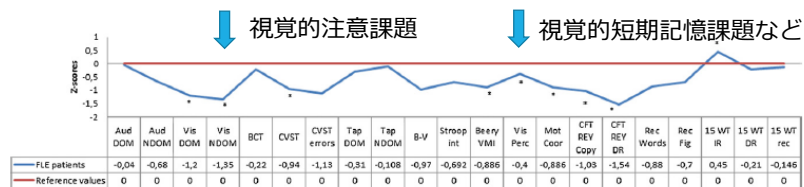
ADHDとてんかんが併存する場合 てんかんからみたADHD併存

| 対象 | 例数 | ADHD併存 (%) | 文献 |
|------------------------|------|------------|------------------|
| 知的障害のないてんかん | 175 | 37.7 | Dunn, 2003 |
| 単回発作の初発てんかん | 109 | 13.8 | Hesdorffer, 2004 |
| Population based study | 0.5% | 27.2 | Cohen, 2013 |
| 知能障害のない小児てんかん | 68 | 24.6 | Liu, 2011 |
| 外科適応の治療抵抗性てんかん | 203 | 71 | Sherman, 2007 |
| 初発の特発性てんかん | 75 | 31.5 | Hermann, 2007 |
| 特発性てんかん | 60 | 13 | Duran, 2014 |

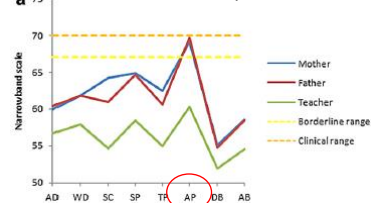
2. てんかんと神経発達症

小児前頭葉てんかんの認知機能障害

71 children with cryptogenic FLE (6 -16 years old)



Child Behavior Check list and Teachers Report Form



*定型発達児より有意に低い

不注意の問題が多い!

Braakman H, Euro j paediatr neurology, 2012

特発性てんかんで、ADHDや限局性学習症の合併が意外に多い。

- 中心側頭棘波をもつ小児良性部分てんかん(BECTS)74例のうち48例(64.9%)でADHD症状あり。特に発作頻度と発作間欠期の脳波異常に視覚的選択注意の障害が関連していた。Kim, 2014
- BECTS 108例のうち読み障害が42%、リスクとしてはADHDの合併、男児。しかし、発作間欠期突発波の頻度に依存するというエビデンスはなかった。Hernandez, 2015
- 特発性後頭葉てんかん (Panayiotopoulos syndrome) でも視覚的注意に異常があった。とくに後頭～前頭部に至る脳波異常を伴う例 Bedoin, 2012
- 小児欠神てんかんでCPT課題を行ったところ注意障害がある。治療ではVPAより、LTG、ESMの方がよい。Masur, 2013

ADHD症状をともなうときどうしたらよいのか？

1. 現在の状態を把握する。ADHD様症状を診察や検査等を行い、ADHDの支援が必要な状態かを診断する。(生活や学業に支障があるのか?)
2. その原因は？薬の影響ではないのか？てんかん発作の影響はどうか？
→てんかん発作、薬の可能性があれば抗てんかん薬を調整
3. それでも改善しないとき、抗ADHD薬も考慮
4. 心理社会的治療(環境調整、ペアレントトレーニング、ソーシャルスキルトレーニングなど)



抗てんかん薬が認知機能に及ぼす影響

認知機能に及ぼす影響が強い薬剤

フェノバルビタール(PB)、プリミドン(PRM)、クロナゼパム(CZP)、クロバザム(CLB)、トピラマート(TPM)

認知機能に及ぼす影響が弱い薬剤

バルプロ酸(VPA)、カルバマゼピン(CBZ)、ガバペンチン(GBP)、レベチラセタム(LEV)、ラモトリギン(LTG)

- 幼児期のPBは認知機能に影響を及ぼす。
- ベンゾジアゼピン系は眠気が強く、脱抑制に働く例がある。
- ZNSは用量依存性に精神症状が出現。
- LEVは、知的障害などの器質的疾患のある例では易刺激性になる例がある。
- CBZ、VPAは気分調整薬としてADHD症状に投与することもある。

自閉スペクトラム症って自閉症のこと？

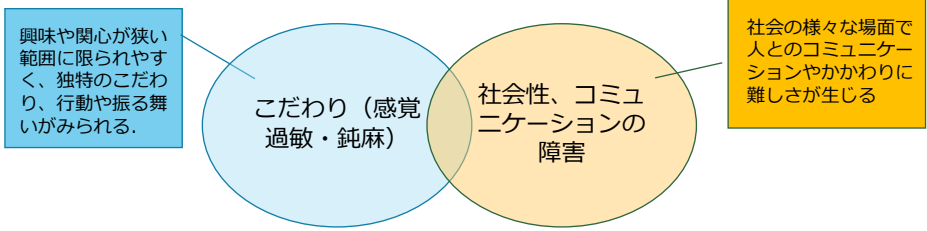


自閉スペクトラム症(ASD)

- こだわり・常同行動
- 社会性、コミュニケーションの問題



「うちの子は自閉症」 <http://yumaanchi.exblog.jp/23570814/>



これらの症状が生活や学業に悪影響を及ぼしていて支援が必要な状態

自閉スペクトラム症と脳波異常

889例のASDに24時間EEG施行
 540例 (60.7%) に睡眠時脳波異常あり (突発波、rhythmic delta含む)
 てんかん性発作波 右側頭部に最も多い
 VPAで異常脳波改善あり
 EEG異常の改善が自閉症症状を改善するというエビデンスはない。

Localization of abnormalities

- Right temporal 21.45
- Left temporal 15.15
- Right frontal 2.01
- Left frontal 0.67
- Bitemporal 20.24
- Occipital 4.96
- Generalized 16.22
- Parasagittal 1.61
- Bifrontal 1.88
- Central temporal 0.80
- Secondarily generalized 3.35
- Multifocal 7.37
- Other 4.29

Treatment of patients with valproic acid

| | EEG 1 (n = 176) | EEG 2 (n = 176) |
|--------------|-----------------|-----------------|
| Abnormal (%) | 166 (94.32) | 64 (36.36) |
| Normal (%) | 9 (5.68) | 82 (46.6) |
| Improved (%) | 0 (0.00) | 30 (17.04) |
| Worsened (%) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |

Chez, Epilepsy Behav 2006

自閉スペクトラム症とてんかん

- ✓ 自閉症におけるてんかんの有病率 5–40%
- ✓ てんかんとASDの併存リスクは、特定のてんかん症候群、知的能力症（知的障害）、女性。
- ✓ 併存しやすい遺伝性疾患としては、FragileX症候群、Rett症候群、Angelman症候群、結節性硬化症
- ✓ 併存の多い疾患としては代謝異常、ミトコンドリア機能異常など
- ✓ 抑制系と興奮系のアンバランス

Review Frank, Psychiatr Clin North Am 2021

- ✓ ASDを併存するてんかん症例17例に対し、Perampanelを投与したところ、有効例は11例、そのうちASD症状も改善した例は5名であった。ASDの症状改善は、脳波、発作の改善と必ずしも一致しなかった。

Kanemura, Epilepsy Res 2021

神経発達症が併存するてんかんの治療的介入

