

短報

基礎・臨床てんかん学に関する包括的概説

獨協医科大学医学部小児科学

今高 城治, 白石 秀明

要旨

てんかんは、大脳皮質の神経細胞の過剰な興奮によって引き起こされる慢性疾患である。世界的に1%の人口が罹患し、日本国内でも約100万人の患者が推定される。高齢者の発症率が上昇する一方で、小児期にも多く見られる。その社会的認知度は不十分であり、誤解も多い。動物の脳においても大脳皮質を持つものはてんかんが見られ、脳の大きさやニューロンの数とてんかんの発症率には関連がある。てんかんの発作は脳の機能局在によって異なり、ホムンクルスの理解がその解明を助ける。生理学的、生化学的、分子生物学的には、脳波検査や神経細胞の過剰放電が重要であり、てんかん重積状態では神経細胞の機能障害が生じる。治療薬の進歩により発作のコントロールが向上しているが、てんかんを専門に診る医師の不足が課題である。今後は、幅広い医師がてんかん診療に関心を持ち、患者支援が充実することが望まれる。

Key Words : ニューロン, ホムンクルス, 大脳皮質, 動物, てんかん重積状態

1. てんかんの概念および疫学

てんかんの定義は、種々の原因により大脳皮質の神経細胞(ニューロン)が電氣的に過剰な興奮を反復する慢性疾患¹⁾である。疫学的にてんかんの有病率は人種や国籍を問わず、全人類の1%である。てんかんの有病率を約1%と称するのは、小児てんかん、成人てんかん、高齢てんかんを含めて累積加算された全体の数値である。既報では、全世界のてんかん患者数は6500万人以上²⁾と推計されている。日本国内の患者数について、概らは約100万人と報告³⁾している。厚生労働省のHP⁴⁾によると、“人口1000人当たり5~8人、日本全体で60万~100万人”と記載されている。日本てんかん協会のHP⁵⁾では、“100人に一人の割合で、日本全国にはおよそ100万人が推定…(中略)…一生の間に1回あるいは数回だけしか発作をおこさないようなてんかん周辺群も含めると、その数はおおよそ人口の5%”と述べられている。

てんかんは全ての世代を通して発症するが、最も発症

年齢が高いのは3歳未満であり、成人期に一度発症率が下がるも、高齢になるにつれててんかんの発症率が上昇し、80歳を超えると小児年齢より発症率が高くなる。従って、国ごとの平均寿命と医療レベルが同じであると仮定した単純計算の上では、てんかんの発症年齢は小児期と80歳以上に多いため、日本を含む少子高齢化の超高齢社会においては高齢てんかんの増加が問題となり、途上国に多い多子若齢化の国家では、相対的に小児てんかんの有病率が高くなる傾向がある。

小学校入学前の年長児の平仮名識字率が、男児92%/女児98%に達する日本社会⁶⁾において、子どもでも読める平仮名4文字の病名である「てんかん」の社会的認知度はいかなるものか。ある人はテレビやメディアを通して初めててんかんという単語を聞き、またある人は身の回りで発作が起きた人をたまたま眼にして、この用語を知ることになる。その一方で、高校生以降の成人年齢においても、眼にしたことも聞いたことがないという人もいる病名である。さらには未だに、てんかん=障害者という、誤った認識を持つ人も多い。医学的に有病率1%の病であれば、てんかんは良く知られたコモン・ディーズに分類されるはずだが、日本社会において、この平仮名4文字の病名の露出度は概して高いとはいえず、一般に広く浸透しているメジャーな病名とはいえない現状がある。

令和6年4月4日受付, 令和6年5月15日受理
別刷請求先: 今高城治

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880

獨協医科大学医学部小児科学

E-mail: geo@dokkyomed.ac.jp

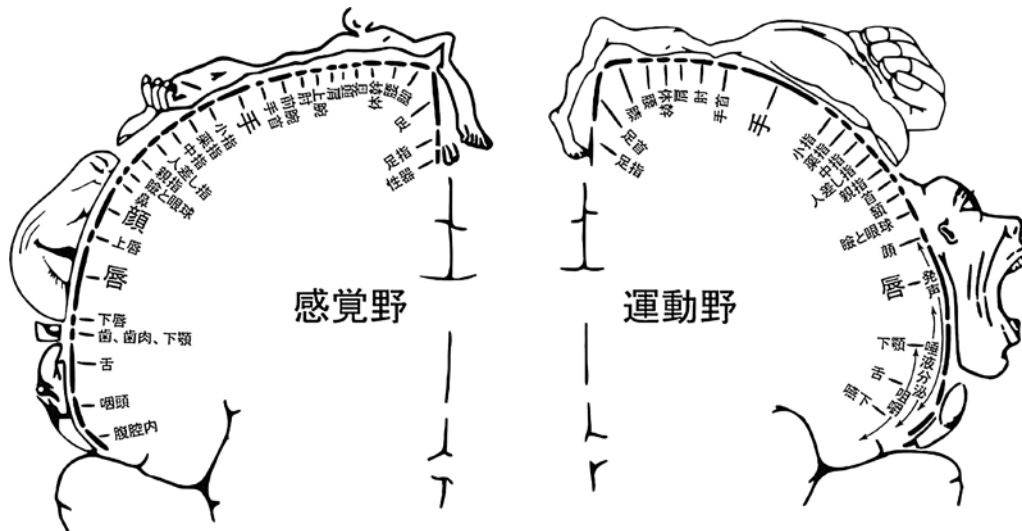


図 ペンフィールドが作成したヒトのホムンクルス

2. 哺乳類の脳とてんかん発作

解剖学的にてんかんは、大脳皮質の神経細胞の興奮に由来する疾患である。ゆえに、大脳皮質を持つ動物には、大なり小なりてんかん発作が起こる。例えば、イヌにおけるてんかんの有病率は約0.5%であり、ネコにおいては約0.3%の頻度でてんかんが発症する⁷⁾。

また、生物多様性を含めて発生学に論じると、哺乳動物におけるてんかんの頻度は、理論上は大脳皮質（特に新皮質）に存在するニューロンの数と神経回路網の複雑さにより決まると仮定できる。とすると、原始的な生物である魚類・両生類・爬虫類では、神経管から派生する脳幹が脳の大部分を占めるため（海馬や大脳辺縁系を含む古皮質が脳容積の多くを占めるため）、てんかんの有病率は相応に低くなる。この論を進めると、運動野や感覚野など大脳新皮質が発達した鳥類・哺乳類ではさらにてんかんの有病率が高くなり、大きな前頭葉と連合野を有するゴリラやチンパンジーなどの霊長類では、さらにてんかんの有病率が高くなる。

次に、脳が大きければ大きいほど能力が高いという脳進化の基本原則的な見方に対して、生物種の異なる哺乳類の脳を比べてみたい。

ヒトの脳重量は1,200~1,500 g（体重62 kgの場合1,320 g、体重の約2~2.5%）であり、ナガスクジラの脳重量は約6,000 g（体重約13,500 kg）は約4~5倍も重い。ここで、大脳皮質における単位体積当たりのニューロン数に着目してみると、ヒトの大脳皮質のニューロン数は約200億個であるが、ナガスクジラの巨大な大脳のニューロンの数は約150億個しかない。要するに、単位体積当たりのニューロンの数でみるならクジラよりヒト

の方がニューロンの数は圧倒的に多く、それゆえヒトはクジラよりてんかんの有病率が高い。脳科学的に、脳は単に容積が大きいことが大事なのではなく、脳の中の神経細胞の数が増える頃が重要⁸⁾である。

イヌとネコのてんかん有病率は、それぞれ0.5%と0.3%と前述したが、てんかんの有病率の数値から推測すると、イヌはネコよりも発達した大脳皮質を持つ哺乳動物と言える根拠にもなる。さらに別の観点からみるなら、ネコよりイヌの方が高度な知能を有する事実（社会的にも盲導犬はいるが盲導猫は存在せず）も理解いただけるだろう。

ここまで単位体積当たりのニューロンの数を元にてんかんの発症を論じたが、実際のてんかんの発症には、大脳皮質の血流量や脳内グルコースの代謝や興奮性/抑制性の伝達物質のバランスが関係する。しかし総じて、脳の大きさとてんかんの発症率は正の相関にはなく、主要因は大脳皮質における単位体積当たりのニューロンの数であり、この数が最も多い生き物であるヒト (*Homo sapiens*) は、地球上で有史以来、最もてんかんの有病率が高い生物種 (*species*) だと考えられている。

3. ホムンクルスとてんかん

臨床的なてんかん発作は、電氣的な過剰放電を生じた大脳皮質の局在の機能に由来する。よって、大脳皮質の機能局在マップを理解することで、臨床発作の焦点が脳のどの部位から生じたものか推測が可能となる。この関係はホムンクルスを理解することで、より深く理解される。ホムンクルス (*homunculus*, 小人間像)⁹⁾とは、カナダの脳外科医であるペンフィールドが最初に報告した概念で、大脳皮質の様々な領域ごとに、一次運動野や一

次体性感覚野などの機能局在があることを突き止め明らかにされた体性地図である(図)。例えば手の運動野から生じた電気的興奮であるインパルスは、軸索を流れて配線のごとく錐体を交差し、対側の手に運動発作をもたらす。ヒトのホムンクルスでは手と口周囲、顔面が広い領域を占めるため、当然ヒトのてんかん部分発作の頻度においては手指や口の周囲で多く認められることになる。同様に、イヌのホムンクルスにおいては鼻の領域が広い範囲を占めるため(イヌの主訴を理解しないことには推測の域を超えることはできないが)、イヌには鼻の部分発作が、他の部位を比較して多いかもしれない。また、ウサギの耳はとても大きい、ウサギの脳のホムンクルスにおける耳の領域は耳の大きさに反して狭いため、ウサギは耳周辺の部分発作が少ないと推測される。最新の知見では、ホムンクルスの解明は動物のみならず、脳を持つ全ての生物種において科学的探求がなされており、昆虫やゴキブリにおいても脳の機能局在が解明されつつある¹⁰⁾。

ここまでホムンクルスを紹介し、運動野の部分けいれん発作について説明したが、体性感覚野で生じる異常信号において発症する感覚発作の発症機序についても、概ね運動野と同様である。さらには、前頭葉、内側側頭葉、外側側頭葉、頭頂葉、後頭葉においても、それぞれの野(area)の機能局在に応じたてんかん発作症状が認められることはとても症候学的にも大切なポイントである。例えば、後頭葉てんかんなら後頭葉に局在する第一視覚野の機能異常がおこるため、臨床的には視覚的な感覚異常を自覚する発作が多い¹¹⁾、という具合である。なお、ホムンクルスに関する最新の知見については、Gordon Em *et al.*¹²⁾の論文を参照されたい。

4. 生理学, 生化学, 分子生物学的にみる てんかん発作

生理学的に、てんかん発作の診断には、覚醒時や睡眠時の脳波検査が用いられる。脳波上、過剰な電気的な放電が確認され、複数回の発作症状が揃うことでてんかんと診断される(ILAE, 1989)。てんかん性の異常を示す脳波の種類には、棘波、徐波、棘徐波、ほかが知られている。脳波検査はてんかんの診断に有用なツールであるが、大脳皮質の電気信号を脳表から頭蓋骨を通して記録する上では、距離的な限界がある。そのため、てんかん外科手術に際しては、外科的に頭蓋骨を一度外した上で、直接硬膜下の脳表に電極を留置して電気生理学的な信号を記録する皮質脳波がてんかん焦点の診断に優れている。

生化学的に、脳波検査で棘波が検出される背景では、

神経細胞の細胞膜に過剰な活動電位が流れている。神経細胞の細胞膜の膜電位は、通常 -70mV の静止膜電位で安定している。神経細胞の膜は二重のリン脂質膜構造を有し、細胞膜を貫通して電位依存性に働く緩徐型/開口型のNaやKイオンチャンネルや、Na-K-ATPポンプがあり、細胞内の K^+ イオンや細胞外の Na^+ イオンの電荷濃度の勾配を保っている。しかし有髄神経細胞の軸索を全か無の法則に従い、活動電子が絶縁体の作用で一方方向に跳躍伝送で伝わることで、マイナスに保たれていた膜電位に活動電位が生じ、イオン透過性が亢進するとともに細胞内に急激に Na^+ 閾値を超えて流入することで、一気にプラス方向に神経細胞の電位が脱分極することで電気的興奮性伝達が生じる。その約 0.25msec 後には電位は過分極となり、再び静止膜電位に再分極を経て安定化する。神経細胞体に起きた脱分極に伴う興奮性伝達が100万個単位の神経細胞(頭皮上の表面積では 5cm^2 四方面程度)で同時に同期して過剰放電が起こることで、実際に脳波検査で棘波が観察されるのである。

分子生物学的に、神経細胞に過剰放電が起きた時には、神経細胞体の小胞体やゴルジ体を経て作られた神経伝達物質が小胞に包まれ、ミトコンドリアと共に神経細胞末端のシナプスまで軸索輸送された後に、シナプス末端で小胞体からシナプス間隙に放出される。興奮性の神経伝達物質の中でてんかんに主に関与するのはグルタミン酸である。神経細胞の興奮に関係するグルタミン酸が結合すると活性化する受容体として、膜貫通型の4量体構造を備えるNMDA型受容体やAMPA型受容体遺伝子がある。NMDA受容体は、ヒトでは在胎24週で既に海馬のCA1領域で発現しており¹³⁾、てんかんだけでなくLong term potentiation : LTPなどヒトの長期記憶のネットワーク形成にも関係することが知られている。また、脳における神経軸索のネットワーク機構が未成熟な新生児においては、しばしば臨床的に発作症状がないにも関わらず電気生理学的に脳波検査上のみで発作波を認める非てんかん性けいれん重積発作¹⁴⁾が知られている。

5. てんかん重積状態, てんかん性脳症とは

てんかん重積状態とは、神経細胞の膜電位に閾値を超えた電気的興奮が長時間持続することで、興奮性のアミノ酸が多量に放出されるだけでなく、細胞内に過剰な Na^+ が流入し続ける状態である。この病態が持続すると、神経細胞は膨化して細胞性浮腫の状態を呈する。てんかん重積状態からさらに病態が進行しててんかん性脳症へ進行すると、浮腫を呈した神経細胞はその機能を喪失してしまうことで、引き続きアポトーシスのプロセス

を経て神経細胞死へと至る。臨床的にてんかん重積状態、つまりけいれん重積型急性脳症に引き続いて発症する神経学的後遺症とは、こうした分子生物学的、病理学的な病態の結果、神経細胞に不可逆的な機能障害が生じた結果である¹⁵⁾。

1990年代以降、てんかん重積状態に対するアプローチとしてneuro critical careが確立し、神経集中治療という概念が広がっている。特にICUで遭遇する神経症候・病態としてのてんかん重積状態(非けいれん性てんかん重積状態も含む)に対する治療法はめざましく進歩し、脳低温/平温療法など適切な体温管理療法を行うことで神経学的予後に期待が持てるようになった¹⁶⁾。また、成人のてんかん重積状態における抗てんかん薬の静注療法に関するエビデンスが確立¹⁷⁾したのみならず、急性期の脳内モニタリングが可能になったことから、ダイナミックな神経学を象徴するCritical Care Neurology (CCN) がてんかん発作の病態をリアルタイムに解明する新たな分野として脚光を浴びている。

6. おわりに

以上、てんかんを取り上げ、定義、疫学、発生、解剖、臨床、生理、生化、分子生物学、遺伝子について要点をまとめ、さらにてんかん重積状態と神経細胞性浮腫、そしてアポトーシスについて概説した。本総説では臨床てんかん学に関する包括的概説として基礎的知見を交えて説明した。文頭でも述べたが、てんかんの累積罹患率の疫学は全人口のおよそ1%弱と一般の人が認識する以上に高く、実臨床の場のみならず日常の社会生活でも遭遇する可能性がある。反面、この総説では詳しくは触れていないが、てんかんの治療薬の進歩は近年目覚ましい分野であり、日本国内においても様々な機序の新規治療薬が導入された。その結果、発作が完全にコントロールされる率も概ね70%以上となり、国内でも道路交通法上の欠格事由も法改正がなされ¹⁸⁾、服薬加療で2年間以上の発作抑制、あるいは日中のてんかん発作がコントロールされることで普通運転免許の取得が認められている¹⁹⁾。しかしながら、てんかん治療薬の進歩と患者数に比較すると、てんかんを専門に診療する臨床医は全国的にまだまだ不足している実情がある。今後、より幅広い領域の医師がてんかん診療に関心を持っていただけることを願いたい。

文 献

- 1) Gastaut H. Dictionary of Epilepsy Part 1 : Definitions. p22 : WHO, 1973.
- 2) Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, et al : Epilepsy : new

advances. Lancet **385** : 884-898, 2015.

- 3) 大槻泰介. てんかんの有病率等に関する疫学研究及び診療実態の分析と治療体制の整備に関する研究. 厚生労働科学研究成果データベース, 2013. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/22749>
- 4) てんかん対策. 厚生労働省 HP. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000070789_00008.html
- 5) てんかんとは. 公益社団法人 日本てんかん教会 HP. <https://www.jea-net.jp/epilepsy>
- 6) ベネッセ次世代教育研究所「第1回幼児期から小学校1年生の家庭教育調査報告書(2013年3月)」より文部科学省「平成24年度教育実態調査」(平成25年3月)が作成. <https://www.889100.com/column/column003.html>
- 7) Dyer KR, Shell LG. Anticonvulsant therapy : A practical guide to medical management of epilepsy in pets, Vet Med : 647-653, 1993.
- 8) Itoh K, Konoike N, Nejime M, et al : Cerebral cortical processing time is elongated in human brain evolution. Sci Rep **12** : 1103, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05053-w>
- 9) Penfield W, Welch K : The supplementary motor area of the cerebral cortex ; a clinical and experimental study. AMA Arch Neurol Psychiatry **66** : 289-317, 1951.
- 10) C Giovanni Galizia. Neuroscience : An Olfactory Homunculus in the Insect Brain. Curr Biol **28** : R227-R229, 2018.
- 11) Dincer A, Herendeen J, Oster J, et al : Resection of an occipital lobe epileptogenic network resulting in improvement of a visual field deficit : illustrative case. J Neurosurg Case Lessons **4** : CASE22210, 2022.
- 12) Gordon EM, Chauvin RJ, Van AN, et al : A somato-cognitive action network alternates with effector regions in motor cortex. Nature **617** : 351-359, 2023.
- 13) Imataka G, Hirato J, Nakazato Y, et al : Expression of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit R1 in the developing human hippocampus. J Child Neurol **2** : 236-239, 2006.
- 14) Pin JN, Leonardi L, Nosadini M, et al : Efficacy and safety of ketamine for neonatal refractory status epilepticus : case report and systematic review. Front Pediatr **1** : 1189478, 2023
- 15) Imataka G, Kuwashima S, Yoshihara S : A Compre-

- hensive Review of Pediatric Acute Encephalopathy. *J Clin Med* **11** : 5921, 2022.
- 16) Imataka G, Wake K, Yamanouchi H, et al : Brain hypothermia therapy for status epilepticus in childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **18** : 1883-1888, 2014.
- 17) Hoshiyama E, Kumasawa J, Uchida M, et al : Phenytoin versus other antiepileptic drugs as treatments for status epilepticus in adults : a systematic review and meta-analysis. *Acute Med Surg* **9** : e717, 2022.
- 18) Imataka G, Yoshihara S : Sociological histories on epilepsy as "causes for disqualification" stipulated in the Japanese Road Traffic Act of 1960 and Revised Road Traffic Act of 2001. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **21** : 3098-3104, 2017.
- 19) Imataka G, Arisue K : Epilepsy-related automobile accidents in Japan : legal changes about a precedent and penal regulations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **20** : 491-497, 2016.

A Comprehensive Overview of Basic and Clinical Epileptology

George Imataka, Hideaki Shiraishi

Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan

Epilepsy is a chronic condition characterized by excessive neuronal activity in the cerebral cortex. It affects approximately 1% of the global population, with an estimated one million patients in Japan alone. While onset occurs across all age groups, it is more prevalent in children and increases again in older adults. Despite its prevalence, epilepsy remains poorly understood and often misunderstood in society. In animals, epilepsy is observed in species with a cerebral cortex, with incidence rates correlating with brain size and neuron count. Epileptic seizures manifest differently based on the localization of cerebral

functions, a concept elucidated by understanding the homunculus. Physiologically, biochemically, and molecularly, epileptic seizures involve excessive neuronal discharge, detected through techniques such as EEG, and can lead to conditions like status epilepticus and subsequent neuronal dysfunction. While advancements in treatment have improved seizure control, there remains a shortage of specialists in epilepsy care. It is hoped that broader interest among healthcare professionals and enhanced support for patients will address this gap in the future.