

## 依頼総説

# てんかん発作と片頭痛—“Borderland of epilepsy”への再探訪から、頭皮脳波の infraslow activity/DC 電位解析の臨床実装へ—

池田 昭夫<sup>1)\*</sup>, 宇佐美 清英<sup>1)2)</sup>, 團野 大介<sup>3)</sup>, 竹島 多賀夫<sup>3)</sup>, 立岡 良久<sup>4)</sup>

- 1) 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座
- 2) 京都大学医学部附属病院検査部
- 3) 社会医療法人寿会富永病院脳神経内科頭痛センター
- 4) 立岡神経内科

**要旨**：前兆を伴う片頭痛発作は、てんかん発作類似の症候を生じうるが、60分以内の症状進展様式が鑑別に役立つ。病態の詳細は未解明だが、皮質性拡延性脱分極（cortical spreading depolarization, 以下CSDと略記）が主と考えられている。てんかんでは、細胞外K<sup>+</sup>ホメオスタシス破綻に関連し、頭皮脳波で捉え難いアストロサイト活動の反映と理解される発作時DC電位が、wide-band EEGを用いて焦点で記録され、臨床上有用とするデータも集積されてきた。またDC電位とCSDの神経生理学的類似性が注目される。頭皮脳波のinfraslow activity/DC電位解析の臨床実装により、Borderland of epilepsyとしての片頭痛の病態解明が期待される。

**Key words** : cortical spreading depolarization, wide-band EEG, DC電位, アストロサイト

## はじめに

てんかん発作と片頭痛発作は、ともに脳神経内科でよく見られる発作である。有病率に関しては、前者は性差なく約1%<sup>1)</sup>、後者は8.4%で女性が多い<sup>2)</sup>。いずれも発作的に現れる神経症状を特徴とし、オッズ比は2~3倍と互いに合併しやすい<sup>3)</sup>（年代による分布を見ると、てんかんは壮年期（~40歳）を谷として幼少時と高齢者に多いいわゆるJ-shapeの分布を示すが<sup>4)</sup>、逆に片頭痛は男女ともにその壮年期を山のピークとする分布で、逆である<sup>3)</sup>）。このため、日常診療において、（ときに個々の患者内においても）相互に発作の鑑別がなされる必要に迫られる。しかし、神経局在徴候に馴染んだ脳神経内科医にとっては、発作間欠期に患者を診たときでも、患者の発作症状に関する射的問診から、適切な診断そして治療へつなげ、QOL向上に寄与できる疾患でもある。

背景の病態生理に関しては、両者とも共通して、脳内の発作的興奮性の発露であると理解されている。てんかん発作に関しては、シナプス後膜でのParoxysmal depolarization shifts (PDS) (突発性脱分極変位) に由来する<sup>5)6)</sup>。一方、片頭痛では、頭痛に先行する各種前兆があり、症状的には焦点性のてんかん発作に類似し、例えば閃輝暗点 (scintillating scotoma) では、閃輝は後頭葉視覚野の発作性の興奮症状と理解される。しかしながら暗点が後続して前兆全体は60分で終了し、数分以内に消失するてんかん発作より圧倒的に長い。現在、閃輝暗点の視覚前兆は、過剰な excitatory postsynaptic potential (EPSP) の群発

(閃輝) 後の脱分極ブロック (暗点) と説明され、前兆期の狭義の皮質性拡延性脱分極 (cortical spreading depolarization) によって同領域の神経細胞の興奮に引き続き、狭義の皮質性拡延性抑制 (cortical spreading depression) が起こり、脱分極ブロックが起きていると理解されている (Fig. 1)<sup>7)</sup>。なお、現在は、両者を総称して広義にはCSD (cortical spreading depolarization) と呼称されているので、本稿でもCSDは、cortical spreading depolarizationとして記載した。このCSD現象が、焦点性のてんかん発作の開始時点で生じる、アストロサイト由来を含むと思われる発作時DC (direct current 直流) 電位 (Fig. 2) の発生機構 (Fig. 3) と類似して考えられることが明らかとなった<sup>8)~10)</sup>。

てんかん発作時の発作時DC電位の臨床研究が進展する過程で、2016年の第44回日本頭痛学会総会（京都、立岡良久大会長）でのセミナー『頭痛診療医に必要なてんかんの知識と鑑別診断：症例を通じて（てんかんと片頭痛の興奮性の違いは？）』において、てんかん発作と片頭痛発作の異同に関して、臨床的観点から症状、脳波所見および抗発作薬の作用機構などの現状を整理する機会を頂き、2018年にそれ以降の内容を含めて総説にまとめた<sup>7)</sup>。その後我々の研究グループでは、頭皮脳波でのてんかん発作のDC電位と、片頭痛をはじめとする各種神経疾患でのinfraslow activity (ISA) を、時定数2秒の脳波記録で検討してきた<sup>11)~13)</sup>。なお、時定数2秒でCSDに一部通じるてんかん発作のDC電位あるいはinfraslow activityが時定数10秒での条件と同様に、脳内電極で記録できることを実証するデータは既に最近発表することができた<sup>14)</sup>。

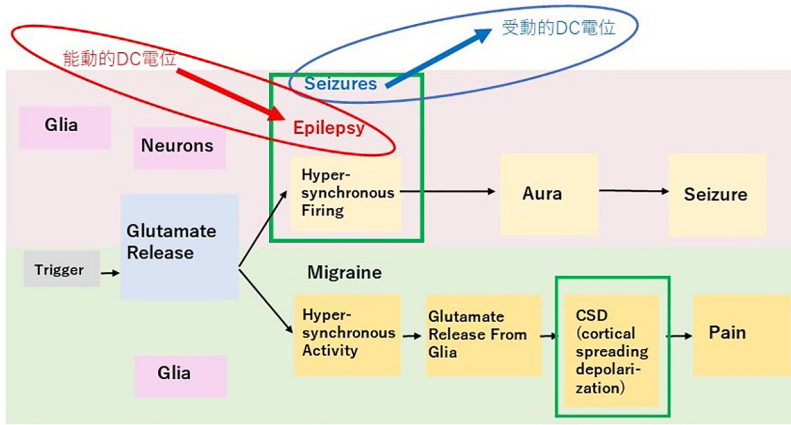
(Received November 10, 2023; Accepted December 14, 2023; Published online in J-STAGE on May 30, 2024)

This article is available in Japanese with an abstract in English at [www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi](http://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi).

©2024 Japanese Society of Neurology



急性症候性発作 = ニューロン(発作時PDS) → グリア(受動的DC電位)  
 慢性てんかんでの発作 = グリア(能動的DC電位) → ニューロン(発作時PDS)  
 前兆のある片頭痛 = グリア(CSD, DC電位) → ニューロン(過度のEPSPと後続する脱分極ブロック)



(modified from Rogawski, 2012)

Fig. 1 前兆のある片頭痛と、てんかん発作の興奮性の比較 (仮説) (文献7より改変引用).  
 ここでのグリアはアストロサイトと読み替えることが可能である.

Ictal DC shift preceded HFO in invasive recording.

(Imamura et al., 2011) (Kanazawa et al. 2015) (Daifu et al., 2016)

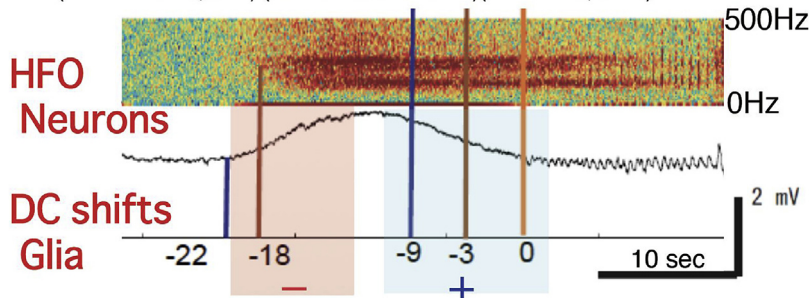


Fig. 2 HFO に先行する発作時 DC shifts (文献8より引用).  
 HFO: high-frequency oscillation (ニューロンを発生基盤とする)

<ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional ictal pattern</li> <li>HFO</li> <li>DC shift</li> </ul>		
		<p>③ Active DC shift      ② ① Passive DC shift</p>
Clinical state		<p><b>Chronic epilepsy</b>      <b>Acute symptomatic seizure</b></p>
Clinical	patients	<p>Habitual seizures      Non-habitual seizures</p>
Basic	animals	<p>Chronic model      Acute model</p>
Kir4.1 (glia), glutamate, adenosine, etc.		<p>Chronic piloparpine model      Acute piloparpine model</p>

Fig. 3 発作時の能動的および受動的 DC shift に関する仮説 (文献8より引用).

本稿では、Borderland of epilepsy<sup>15)16)</sup> としての片頭痛について、てんかん発作とともに臨床的な特徴をまとめ、時に迷う診断の際の鑑別のポイントを述べる。そして、前述のように我々が関与してきた両病態の最近の研究トピックを踏まえて、頭皮脳波のinfraslow activity/DC 電位解析の臨床実装への進展を目指して、現状と今後の研究の方向性について概説する。

### 両者の診断基準と臨床上の鑑別方法

片頭痛は発作性の頭痛を主徴とするが、特徴的な随伴症状があり、確定診断は第3版 (ICHD-3)<sup>17)</sup> に従ってなされる。てんかん発作と特に鑑別で問題になるのは、頭痛に先んじて、あるいは随伴して多彩な「前兆」を来す「前兆のある片頭痛」であるため、以下の議論では片頭痛の中でも前兆のある片頭痛 (migraine with aura, 以下 MA と略記) とてんかんの鑑別について考える。

てんかん診療ガイドライン 2018 によれば、てんかんとは「てんかん性発作を引き起こす持続性素因を特徴とする脳の障害である。すなわち、慢性の脳の病気で、大脳の神経細胞が過剰に興奮するために、脳の発作性の症状が反復性に起こる。発作は突然に起こり、普通とは異なる身体症状や意識、運動および感覚の変化などが生じる。明らかなけいれんがあればてんかんの可能性が高い。」とされる<sup>1)</sup>。発作症状はてんかん性活動による正常脳機能の攪乱 (変容: 刺激あるいは脱落) として発現する<sup>18)19)</sup>。臨床診断は、問診による症状とその経過、脳波によるてんかん性活動や発作性変化、他の臨床所見を説明できるような頭部画像検査による局所性病変の確認の3基軸、などによって総合的になされる。

もう一方の「前兆のある片頭痛」の診断基準を Table 1 に示す。前兆のある片頭痛で最多の 99% を占めると言われる前兆の視覚症状について、持続時間や症状の特徴を点数化した visual aura rating scale (VARS) を用いれば、感度 96%、特異度 98% で片頭痛を診断できるとした報告<sup>20)</sup> が示しているように、前兆の持続時間は 5 分以上であり、徐々に進展するという点が、てんかん発作時の神経徴候と鑑別点になる (ただし、てんかん発作重積状態は救急対応を要するため、てんかん発作が疑われる場合は、他の所見を加味しての判断が勧められる)。

てんかん発作と片頭痛の鑑別に関して、てんかん 27 例と片頭痛 27 例の症状を比較した報告では、有意な違いを認められたのは、持続時間 (てんかん中央値 56 秒, 片頭痛 1,500 秒,  $P < 0.0001$ ) 以外に、視覚的前兆の側方性 (てんかん 20 例 vs. MA 8 例,  $P = 0.001$ )、側方性の常同性 (side consistency) (てんかん 15 例, MA 2 例,  $P = 0.0001$ )、求心性あるいは遠心性の進展 (てんかん 0 例 vs. MA 10 例,  $P = 0.0004$ )、悪心・嘔吐 (てんかん 3 例 vs. MA 19 例,  $P < 0.0001$ )、光・音過敏 (てんかん 0 例 vs. MA 17 例,  $P < 0.0001$ ) であった<sup>21)</sup>。以上の内容は、解析症例数が少ないことが問題ではあるが、てんかんも片頭痛も、共通して発作性の脳神経症状をきたすものの、相違点があること、鑑別の際は、その症状についてポイントを押さえて問診で把握することが肝要であることを示す。さらに、これらの鑑別点は、次の項で述べるように背景の病態の違いと合わせて理解することができる。また、Table 1 が示すように、片頭痛発作の前兆時

A. B および C を満たす発作が 2 回以上ある
B. 以下の完全可逆性前兆症状が一つ以上ある
1. 視覚症状
2. 感覚症状
3. 言語症状
4. 運動症状
5. 脳幹症状
6. 網膜症状
C. 以下の六つの特徴の少なくとも 3 項目を満たす
1. 少なくとも一つの前兆症状は 5 分以上かけて徐々に進展する
2. 二つ以上の前兆が引き続き生じる
3. それぞれの前兆は 5~60 分持続する
4. 少なくとも一つの前兆症状は片側性である
5. 少なくとも一つの前兆症状は陽性症状である
6. 前兆に伴って、あるいは前兆出現後 60 分以内に頭痛が発現する
D. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

には、てんかん発作時と同様、病態が巻き込む皮質の機能に相当する運動・言語機能障害を来しうる。時には、細川らが本誌に報告したように、多彩な視覚症状に加え、体外離脱体験 (out-of-body experience: OBE) を呈する症例もあり、そこでも症状の持続時間、常同性が鑑別のポイントとなった<sup>22)</sup>。一方、てんかん発作時の頭痛の側方性については AlKhaja らの報告がある<sup>23)</sup>。AlKhaja らは 2021 年に薬剤難治のてんかん患者 400 人において、発作周期、発作後、発作間欠期に生じた頭痛の側方性を検討した。発作の起こるタイミングに関わらず、頭痛の起こる側が有意に発作焦点と「同側」に多く、特に側頭葉に焦点を持つてんかんとそれ以外の焦点でてんかんで分けたところ、側頭葉に焦点を持つてんかんでは 90% 以上が焦点側であった。彼らは、発作焦点の血管拡張・反応性の血流増多により、三叉神経が刺激されたことが関係しているのではないかと考察している。大脳皮質の機能的刺激症状としては対側に出現することで局在診断が行われることが多いが、頭痛に関しては同側である。

### 臨床神経生理学の新興と再興の視点からの両者の異同

前項の症候の違いを起こす背景の病態生理について、「はじめに」で述べたことをさらに説明する。てんかん発作は、神経細胞群における PDS とそれに伴う周辺神経細胞群の過剰活動、及び、脳内に張り巡らされたネットワークを介した伝播の両者が主病態である、と現在は理解されている。即ちシナプス病 (局在) とネットワーク病 (伝播) の両面を有する<sup>5)6)</sup>。このため、

「速やかに（秒単位あるいはそれ以下で）、しばしば白質線維を介して遠隔の同一脳葉内や異なる脳葉にも伝播して」症候を来す（これは、広い領域を占める前頭葉にあり、頭皮上脳波では活動を捉えにくい脳溝内や、前頭葉内側、眼窩面、弁蓋部といった脳深部にてんかん原性を持つ領域があることも稀でない前頭葉てんかんや、前頭葉や側頭葉と交連線維を持つ頭頂葉・後頭葉てんかんなどでは、てんかん発作の開始時点の焦点の確定が困難である場合があることに結び付く<sup>24)25)</sup>）、それに加え、近年はアストロサイトが発作に能動的に関与している可能性も指摘されている（Fig. 3）<sup>26)</sup>。これに対して、前兆のある片頭痛は、いまだ詳細は明らかでないものの CSD が主病態ではないかと考えられている<sup>27)28)</sup>。

1941 年、自分自身が MA を持つ Lashley が、自身の発作時の視覚前兆を記録し、大脳皮質では 3 mm/分で拡張していると推定していた<sup>29)~31)</sup>。1944 年 Leão がウサギの脳を用いて皮質電気刺激を加えてけいれん発作を起こす実験を行っているときに偶然局所の脳波活動が減衰する（cortical spreading “depression”）ことを報告し<sup>32)</sup>、片頭痛との関連性を指摘した<sup>33)</sup>。それから 30 年経過したのち、Bures が、Leão が発見した減衰は Lashley の報告同様に 3 mm/分で拡張していると計算し<sup>34)</sup>、片頭痛の「ゆっくりと、かつ皮質上を拡張していく」視覚性前兆と CSD の関係性が強く考えられるようになった。その他、電気刺激以外でも、機械的刺激や、KCl などの電解質の化学刺激を直接的に加えると同様の現象が観察されている<sup>35)</sup>が、いずれも電気的には完全に長時間にわたる脱分極（depolarization）が起こることから、近年では cortical spreading depolarization の記載が多くなっている<sup>7)</sup>。前兆のない片頭痛でも認められるが、前項に示したてんかんでは出現しない音・光過敏を含めて、CSD という片頭痛で見いだされた特徴的な病態生理と関係する症候の発現機序の解明が待たれる（Fig. 1 はそれに関する筆者らの仮説である）。

### 抗発作薬の効果の異同

また、両者の病態生理を考えるうえで、てんかん発作に対して開発された一部の抗発作薬の中には片頭痛発作予防に効果を持つものがあるのは興味深い。てんかん発作には効果があるカルバマゼピンを代表とする Na チャネルに主として作用する薬剤は、片頭痛への効果が報告されていないが、頭痛の診療ガイドライン<sup>36)</sup>でエビデンスの確実性 A とされているものを挙げれば、バルプロ酸ナトリウム（VPA）<sup>37)</sup>、トピラマート（TPM：ただし本邦では片頭痛での保険適用はない）<sup>38)</sup>がある。いずれも片頭痛に対してなぜ効果を持つのか詳細は不明だが、VPA は GABA<sub>A</sub> 受容体介在性の Cl 流入させることを介して、そして、TPM は同様の機序以外に、電位依存性の Na チャネルや Ca チャネルの阻害、グルタミン酸介在性の神経伝達物質阻害が関係しているのではないかと一般に考えられている<sup>39)</sup>。しかし、それ以外に、VPA も TPM も前述した CSD を抑制すること<sup>40)</sup>、VPA は、*in vitro* の研究で、その他の抗発作薬と比較してアストロサイト細胞膜に発現し、神経細胞の脱分極でシナプス間隙に蓄積する K イオンを取り込む K チャネル（Kir4.1）を活性化すること<sup>41)~43)</sup>が示されている。アストロサイトが発作時 DC 電位に関わっているだけでなく、おそらく直接的に CSD 発生に関わっ

ている状況ならば、VPA がアストロサイト機能不全による細胞外 K イオンのホメオスタシス破綻を正常化させる方向に働いて、神経細胞群の過剰興奮の直接的な抑制とは異なる機序で片頭痛発作の予防に寄与している可能性がある<sup>7)</sup>。

### 一般臨床での経験値の蓄積

一般診療においては前項で述べた鑑別のポイントを駆使しても判断が難しい症例が存在する。その一つは「片頭痛前兆により誘発されるけいれん発作」と ICHD-3 で定義される migralepsy（片頭痛てんかん）である。過去に migralepsy として報告されているものの症状や脳波所見を詳細に検討すると、定義を確実に満たす症例は比較的少なく、慎重に用語を使用すべきという意見もある<sup>44)</sup>。しかし、榎は再現性をもって「視覚症状の後で頭痛が 20 分以上持続したのち、5 分程度の意識減損を伴うけいれん発作」を来す男児の症例を報告し、単純な後頭葉てんかんとは診断しにくく migralepsy に相当すると考察している<sup>45)46)</sup>。もう一つは家族性片麻痺性片頭痛（familial hemiplegic migraine、以下 FHM と略記）である。特定の遺伝子との関連が指摘されている片頭痛の一種で、発作時には運動麻痺や意識障害も来たす。Unekawa らによる動物実験では FHM2 型の遺伝子 Atp1a2 のヘテロ欠損マウスでは CSD が惹起されやすいことが示され、片頭痛と共通の病態が疑われる<sup>47)</sup>。一方で FHM では全般てんかんと同様の脳波所見が見られることがある<sup>3)</sup>。このように Migralepsy も FHM も、てんかん片頭痛の間、“borderland of epilepsy”<sup>15)16)</sup>の一つとして存在していることを示している。

### 頭皮脳波の infraslow activity/DC 電位解析の臨床実装と今後の研究の方向性について

てんかんの視点からは、Leão による CSD の発見の経緯を見ても、てんかん MA の病態に類似点があり、両者が同様の研究手法で発展することは後方視的にみても期待される。1929 年の Berger による脳波の発見後、いわゆる Berger band（1~30 Hz）の周波数帯域の電気活動を対象として、頭皮上脳波、さらには頭蓋内脳波を主体としたてんかん分野での生理学的研究が目覚ましく発展した。さらに、1990 年代以降の広域周波数帯域（wide band）デジタル脳波の時代となり（wide-band EEG）、Berger band 外の低周波（いわゆる DC 電位、infraslow activity）や、神経細胞群の発火活動を反映する 60 Hz、120 Hz、さらに 250 Hz 以上の高周波帯域が、記録媒体の発展に伴って研究・臨床で用いられるようになった<sup>48)~50)</sup>。一般に DC 電位はアーチファクトとの鑑別が難しいことが多いものの、難治性てんかん患者のアーチファクトが混入しにくい硬膜下電極から、時定数を 10 秒にして超低周波帯域も解析することで、てんかん発作に先行する明瞭な DC 電位が記録され、臨床的意義が注目されることになった<sup>13)51)52)</sup>（神経細胞間隙を埋めてシンシウムを形成しバッファーとなっているアストロサイトの緩やかな電位変化が DC 電位として反映されているとも考えられる）。また、ニューロンを発生基盤とする高周波律動（HFO）と DC 電位が、ともに発作焦点に出現する一方で、時間的には DC 電位が先行すること<sup>53)</sup>、多施設共同研究で、発作時 DC 電位の主要発生源の領域切除が良好な発作抑制をもたらすことがわかっ

た<sup>53)</sup>。さらに、「頭皮脳波ではDC電位はアーチファクトの混入や鑑別が難しい」点を克服できる方法として、頭皮脳波の一般脳波判読で使用する時定数2秒でもてんかん原性部位でDC電位を捕捉できること<sup>14)</sup>などが実証データから画期的に明らかになり、次々と臨床応用が進んでいる。

一方、片頭痛の視点においては、脳血流状態を評価するSPECT、機能的MRI(fMRI)、FDG-PETによる研究が進み、脳血流の変化からCSD病態の一端が理解されてきた<sup>29)</sup>。しかし、後頭部における徐波の存在や光刺激に対する過敏性の存在などを報告した研究を含め、半世紀以上にわたって継続的な研究がなされてきたが、片頭痛の病態生理の解明には臨床神経生理学の関与は比較的限られていた<sup>54)</sup>。これは、前述の「視覚前兆は、ゆっくりと(脳表では3~5mm/分)、かつ皮質上を拡張していく」片頭痛の病態に関しては、いわゆるBerger band(1~30Hz)の周波数帯域では異常が検出できなかったこと、症状を記録解析する機会の頻度が低いことなどが理由の一つである可能性がある。脳磁図を用いてCSDを示唆するDC電位を数人の片頭痛患者の前兆時に捉えたという報告もあるが<sup>55)</sup>、同様の理由で追試の報告は極めて乏しい。このため他の手法に比較し汎用性が高い頭皮脳波を、時定数2秒設定のwide-band EEGの手法を用いて解析することで、緩電位変化であるinfralow activity/DC電位を対象に、少なくとも部分的に、あるいは断片的なCSDの検知も含めて片頭痛病態での研究を展開できる可能性が強く考えられた。現在我々は、共同研究として日本頭痛学会頭痛専門医によって診断された片頭痛患者において、臨床的に記録された脳波をwide-band EEGの手法を用いて解析し、片頭痛患者145例の検討では、37例で後方領域に1Hz未満の緩電位変化がみられ、有症状期や片頭痛の家族歴を持つ患者に有意にみられやすいこと、また、片麻痺性片頭痛患者では31例中18例と高頻度に脳波異常がみられることなどを本学会の学術集会で発表した<sup>56)57)</sup>。他の研究手法と合わせて、ニューロン、グリア(アストロサイト)、血管の“三者の密接な関連”によってダイナミックに作られる電気的現象の解明がますます期待される。

## 文 献

- 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編集。てんかん治療ガイドライン2018第1版。東京：医学書院；2018。
- Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997;17:15-22.
- Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, et al. Migraine. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:2.
- GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:357-375.
- Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:553-564.
- 池田昭夫。てんかんの病態治療解明の融合的新知見へのアプローチ—アストロサイトと細胞外Kホメオスタシスの破綻、伝播機構の仮説—。 *神経治療* 2023;40:1-6.
- 村井彦彦, 人見健文, 竹島多賀夫ら。てんかん発作と片頭痛の共通点と相違点：臨床神経生理学の新しい視点から。 *臨床神経生理学* 2018;46:25-32.
- Ikeda A, Takeyama H, Bernard C, et al. Active direct current (DC) shifts and “Red slow”: two new concepts for seizure mechanisms and identification of the epileptogenic zone. *Neurosci Res* 2020;156:95-101.
- 中谷光良, 池田昭夫, グリア・ニューロンから見る, ヒト脳における部分てんかん発作の共振現象。 *Brain Nerve* 2020;72:1207-1221.
- 中谷光良, 井内盛遠, 池田昭夫。ワイドバンド脳波：低周波成分の発生機構。記録・判読。日本臨床神経生理学会編。モノグラフ臨床脳波を基礎から学ぶ人のために。第2版。東京：診断と治療社；2019。p. 239-248.
- Murai T, Hitomi T, Matsuhashi M, et al. Scalp EEG could record both ictal direct current shift and high-frequency oscillation together even with a time constant of 2 seconds. *J Clin Neurophysiol* 2020;37:191-194.
- 塚本剛士, 梶川駿介, 人見健文ら。急性外傷性脳損傷後に時定数2秒の頭皮上脳波で皮質拡散脱分極(cortical spreading depolarizations; CSD)が記録された1例。 *臨床神経* 2020;60:473-478.
- Kajikawa S, Matsuhashi M, Kobayashi K, et al. Two types of clinical ictal direct current shifts in invasive EEG of intractable focal epilepsy identified by waveform cluster analysis. *Clin Neurophysiol* 2022;137:113-121.
- Izumi M, Kobayashi K, Kajikawa S, et al. Focal ictal direct current shifts by a time constant of 2 seconds were clinically useful for resective epilepsy surgery. *Epilepsia* 2023;64:3294-3306.
- Crompton DE, Berkovic SF. The borderland of epilepsy: clinical and molecular features of phenomena that mimic epileptic seizures. *Lancet Neurol* 2009;8:370-381.
- Gowers WR. *The Border-land of Epilepsy: Faints, Vagal Attacks, Vertigo, Migraine*. London: Churchill; 1907.
- 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会。国際頭痛分類第3版。東京：医学書院；2018。
- Ikeda A, Hirasawa K, Kinoshita M, et al. Negative motor seizure arising from the negative motor area: is it ictal apraxia? *Epilepsia* 2009;50:2072-2084.
- 池田昭夫。ヒトの大脳機能局在概説—機能局在研究の大航海時代。 *Clin Neurosci* 2010;28:1096-1103.
- Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. The Visual Aura Rating Scale (VARS) for migraine aura diagnosis. *Cephalalgia* 2005;25:801-810.
- Hartl E, Gonzalez-Victores JA, Remi J, et al. Visual auras in epilepsy and migraine—an analysis of clinical characteristics. *Headache* 2017;57:908-916.
- 細川恭子, 宇佐美清英, 梶川駿介ら。体外離脱体験と多彩な視覚症状を呈し、部分てんかん発作との鑑別を要した片頭痛患者の1例。 *臨床神経* 2021;61:530-536.
- Alkhaja M, Alhworthy I, Alotaibi F, et al. Lateralization value of peri-ictal headache in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021;116:107712.
- 宇佐美清英, 松本理器。2. 前頭葉てんかん(ジャクソン発作を除く)。東京：医学書院；2015。p. 371-373.
- 三原忠紘, 松田一己。てんかんの発作症状。外科てんかん学入門—脳の働きをうかがい知る。東京：創造出版；2008。
- Tian GF, Azmi H, Takano T, et al. An astrocytic basis of epilepsy. *Nat Med* 2005;11:973-981.

- 27) Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, et al. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol* 2015;14:65-80.
- 28) 上田守三, 牛久保行男, 都築 隆ら. Cortical Spreading Depressionはmigraineを惹起するか?. *頭痛研究会誌* 1997; 24:16-18.
- 29) Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia* 2010;30:780-792.
- 30) Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotoma of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941;42:259-264.
- 31) 上田守三. Spreading Depression (SD) とは. *脳機能の電気生 理学的検討*. 東京:へるす出版;2016. p. 41-57.
- 32) Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-390.
- 33) Leão AAP, Morrison RS. Propagation of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 1944;7:833-845.
- 34) Bures J, Buresova O, Krivanek J. The mechanisms and applications of Leao spreading depression of electroencephalographic activity. New York: Academic Press; 1974.
- 35) Ueda M, Bures J. Differential effects of cortical spreading depression on epileptic foci induced by various convulsants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977;43:666-674.
- 36) 「頭痛の診療ガイドライン」作成委員会. *頭痛の診療ガイドラ イン* 2021. 東京:医学書院;2021. p. 223-225.
- 37) Freitag FG, Collins SD, Carlson H, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58:1652-1659.
- 38) Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:965-973.
- 39) Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000;41:3-9.
- 40) Ayata C, Jin H, Kudo C, et al. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006;59: 652-661.
- 41) Ohno Y, Kinboshi M, Shimizu S. Inwardly rectifying potassium channel Kir4.1 as a novel modulator of BDNF expression in astrocytes. *Int J Mol Sci* 2018;19:3313.
- 42) Mukai T, Kinboshi M, Nagao Y, et al. Antiepileptic drugs elevate astrocytic Kir4.1 expression in the rat limbic region. *Front Pharmacol* 2018;9:845.
- 43) Kinboshi M, Ikeda A, Ohno Y. Role of astrocytic inwardly rectifying potassium (Kir) 4.1 channels in epileptogenesis. *Front Neurol* 2020;11:626658.
- 44) Cianchetti C, Avanzini G, Dainese F, et al. The complex interrelations between two paroxysmal disorders: headache and epilepsy. *Neurol Sci* 2017;38:941-948.
- 45) 榎日出夫. てんかんと頭痛. *日本小児科学会雑誌* 2019;123: 674-685.
- 46) 榎日出夫. てんかんと頭痛—migralepsyの再検証—. *脳と発達* 2023;55:5-11.
- 47) Unekawa M, Ikeda K, Tomita Y, et al. Enhanced susceptibility to cortical spreading depression in two types of Na(+),K(+)-ATPase alpha2 subunit-deficient mice as a model of familial hemiplegic migraine 2. *Cephalalgia* 2018;38:1515-1524.
- 48) 池田昭夫. 脳機能と脳波. *Clin Neurosci* 2022;40:408-413.
- 49) 小林勝弘. ワイドバンド脳波:高周波成分の発生機構, 記録および検出. *日本臨床神経生理学会, 編. モノグラフ臨床脳波を 基礎から学ぶ人のために, 第2版*. 東京:診断と治療社;2019. p. 231-238.
- 50) Kovac S, Speckmann EJ, Gorji A. Uncensored EEG: the role of DC potentials in neurobiology of the brain. *Prog Neurobiol* 2018;165-167:51-65.
- 51) Ikeda A, Terada K, Mikuni N, et al. Subdural recording of ictal DC shifts in neocortical seizures in humans. *Epilepsia* 1996;37: 662-674.
- 52) Ikeda A, Taki W, Kunieda T, et al. Focal ictal direct current shifts in human epilepsy as studied by subdural and scalp recording. *Brain* 1999;122(Pt 5):827-838.
- 53) Nakatani M, Inouchi M, Daifu-Kobayashi M, et al. Ictal direct current shifts contribute to defining the core ictal focus in epilepsy surgery. *Brain Commun* 2022;4:fcac222.
- 54) Sand T. Electroencephalography in migraine: a review with focus on quantitative electroencephalography and the migraine vs. epilepsy relationship. *Cephalalgia* 2003;23 Suppl 1:5-11.
- 55) Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, et al. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001;50:582-587.
- 56) Hosokawa K, Usami K, Tatsuoka Y, et al. Presence of focal delta/subdelta activity in migraineurs by wide-band scalp EEG. *臨床神経* 2022;62:S393.
- 57) 立岡 悠, 宇佐美清英, 細川恭子ら. Wide-band EEGで興奮と機能低下の混在を示す片麻痺性片頭痛患者の病態検討. *臨床神経* 2022;62:S236.

**謝辞**：本研究は、JSPS 科研費 JP20K21573, JP20K16492, JP23K14775 の助成を受けている。本総説の執筆と関連研究に多大なご支援をいただいた京都大学大学院医学研究科臨床神経学の高橋良輔教授に深謝いたします。

**COI**：本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体

○開示すべき COI 状態がある者

池田昭夫：研究費・助成金などの総額：日本イーライリリー、ユーシービージャパン、リコー、企業などが提供する寄付講座：産学共同講座として京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座（2023 年 5 月 31 日まで、エーザイ、日本光電工業、ユーシービージャパン）、産学共同講座として京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座（2023 年 6 月 1 日から、住友ファーマ、日本光電工業）

宇佐美清英：研究費・助成金などの総額：日本イーライリリー、企業などが提供する寄付講座：産学共同講座として京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座（2023 年 5 月 31 日まで、エーザイ、日本光電工業、ユーシービージャパン）

團野大介：講演料：第一三共、日本イーライリリー、大塚製薬、アムジェン

竹島多賀夫：報酬額：ヘッジホッグ・メドテック、沢井製薬、講演料：大塚製薬、アムジェン、日本イーライリリー、第一三共、研究費・助成金などの総額：エーザイ、イーライリリー、塩野義、バイオヘブン、ルンドベック

立岡良久：講演料：第一三共、日本イーライリリー、アムジェン、大塚製薬

\*Corresponding author：池田昭夫

京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座（〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54）

## Epileptic seizure and migraine attack: A revisit from the “Borderland of Epilepsy” to clinical implementation of infraslow activity/DC shifts in scalp EEG

Akio Ikeda, M.D., Ph.D., FACNS<sup>1)</sup>, Kiyohide Usami, M.D., Ph.D.<sup>1)2)</sup>, Daisuke Danno, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Takao Takeshima, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup> and Yoshihisa Tatsuoka, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup>

1) Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

2) Department of Clinical Laboratory, Kyoto University Hospital

3) Headache Center, Department of Neurology, Tominaga Hospital

4) Tatsuoka Neurology Clinic

**Abstract:** Migraine attacks, especially ones with aura, have symptoms similar to epileptic seizures, and the two may sometimes be difficult to differentiate clinically. However, the characteristic minute-by-minute symptom development and progress within 60 min is useful for diagnosis. Although the details of its pathophysiology remain unsolved, cortical spreading depolarization (CSD) is one of the main pathogenetic factors. In epilepsy, clinical data have shown that ictal DC shifts could reflect impaired homeostasis of extracellular potassium by astrocyte dysfunction. Ictal DC shifts were found to be difficult to detect by scalp EEG, but can be clinically recorded from the seizure focus using wide-band EEG method. The similarity between DC shifts and CSD has been gaining attention from the neurophysiology point of view. The clinical implementation of infraslow activity/DC shifts analysis of scalp EEG is expected to elucidate further the pathophysiology of migraine, which may lie in the borderland of epilepsy.

**Key words:** cortical spreading depolarization, wide-band EEG, DC potentials, astrocyte

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:383-389

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001948