

令和元年6月7日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09708

研究課題名(和文) 多面的自律神経モニタリングを用いたてんかん発作惹起の機序解明

研究課題名(英文) Elucidation of a mechanism of epileptic seizure induction by using multimodal autonomic monitoring

研究代表者

神 一敬 (Jin, Kazutaka)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20436091

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究を通して、長時間ビデオ脳波モニタリング時に脳波、心電図、酸素飽和度に加え、胃電図を同時記録するシステムを確立することができ、心拍、呼吸に加え、消化機能をモニターする多面的自律神経モニタリングが可能となった。胃電図の同時記録中に発作記録を捉えることはできず当初予定していたてんかん発作惹起の機序解明には至らなかった。しかし、発作前～中～後までの心電図(心拍)、酸素飽和度(呼吸)の同時記録から、発作間欠時(ノンレム睡眠時)の心拍変動異常、発作後心静止、発作直前の中枢性無呼吸に関して興味深いデータが得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

発作間欠時の心拍変動異常および発作後心静止は、てんかんにみられる予期せぬ突然死(sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP)との関連が示唆される。SUDEPはその原因・病態がまだ十分に解明されていない。本研究で得られた結果は、SUDEPの予測・予防につながる可能性がある重要な知見である。

研究成果の概要(英文)：Multimodal autonomic monitoring system including electrogastrography as well as electroencephalography, electrocardiography, and oxygen saturation was established in the present study. Unfortunately, no seizures were detected during simultaneous recording of electrogastrography and a mechanism of epileptic seizure induction has not been elucidated. However, interesting data of interictal heart rate variability during non-REM sleep, postictal asystole, preictal central apnea was obtained from simultaneous monitoring of heart rate and respiration with electroencephalography in the present study.

研究分野：てんかん学

キーワード：てんかん 自律神経 心拍変動 突然死

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

発作の誘因となる睡眠不足、疲労、ストレス、飲酒などはいずれも自律神経機能の変化と関連している。自律神経機能のパラメータとして、(1)心拍(心電図)、(2)呼吸(動脈血酸素飽和度)、(3)発汗(皮膚電位図)、(4)消化(胃電図)、(5)糖代謝(持続グルコースモニター)などが知られている。てんかん発作に関連した消化および糖代謝の変化も含めた多面的自律神経モニタリングの報告はこれまでにない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、てんかん患者の自律神経機能を多面的に解析することにより、発作起始に関連した自律神経系の変化を明らかにし、てんかん発作惹起の機序を解明することである。てんかん発作惹起の機序解明に寄与するとともに、発作検知・予知という観点からも期待される研究である。

### 3. 研究の方法

長時間ビデオ脳波モニタリング検査中に、(1)心拍(心電図)、(2)呼吸(動脈血酸素飽和度)、(3)発汗(皮膚電位図)、(4)消化(胃電図)、(5)糖代謝(持続グルコースモニター)に関するパラメータを同時に持続モニタリングする。基礎となる発作間欠時のデータおよび発作直前～発作起始～発作直後に至るパラメータの変化を解析する。

### 4. 研究成果

本研究を通して、長時間ビデオ脳波モニタリング時に脳波、心電図、酸素飽和度に加え、胃電図を同時記録するシステムを確立することができ、心拍、呼吸に加え、消化機能をモニターする多面的自律神経モニタリングが可能となった。しかし、胃電図の同時記録中に発作記録を捉えることはできず、当初予定していたてんかん発作惹起の機序解明には至らなかった。

発作前～中～後までの心電図(心拍)、酸素飽和度(呼吸)の同時記録からは以下の興味深いデータが得られた。心電図に関しては、睡眠段階に着目し、覚醒時、ノンレム睡眠時、レム睡眠時における発作間欠時の心拍変動データを各々、区別して解析した。

- ・全般てんかんと同関連てんかんでは睡眠時の心拍変動パターンが異なることが明らかになった(第51回日本てんかん学会にて発表)。
- ・二次性全般化発作後に発作後全般性脳波抑制(postictal generalized EEG suppression: PGES)がみられる患者ではノンレム睡眠時の心拍変動に異常がみられることが分かった(第9回日本臨床睡眠医学会、第52回日本てんかん学会学術集会、第13回ヨーロッパてんかん会議にて発表)。
- ・発作後の心拍変化に関して、発作後心静止を認めた多発奇形・発達障害を伴う右側頭葉てんかんの1例を経験し、報告した(第12回日本てんかん学会東北地方会で発表)。
- ・酸素飽和度に関しては、中枢性無呼吸が二次性全般化発作を誘発したと思われる興味深い一例の発作時記録が得られ、報告した(第9回日本臨床睡眠医学会にて発表)。

てんかん患者にみられる原因不明の突然死(sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP)に関して、東京都監察医務院との共同研究でてんかん患者の浴槽内死亡例を論文にまとめてSUDEP in the bathtubと題して報告した(Epilepsy Behav, 2019)。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5件)

(1) Hayashi K, [Jin K](#), Nagamori C, Okanari K, Okanishi T, Homma Y, Iimura Y, Uda T, Takada L, Otsubo H: Sudden unexpected death in epilepsy in the bathtub. *Epilepsy Behav* 96: 33-40, 2019. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.009. [Epub ahead of print] (査読あり)

(2) Iwaki H, [Jin K](#), Sugawara N, Nakasato N, Kaneko S: Perampanel-induced weight gain depends on level of intellectual disability and its serum concentration. *Epilepsy Res* 152: 1-6, 2019. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.02.011. Epub 2019 Feb 25. (査読あり)

(3) Kitazawa Y, [Jin K](#), [Kakisaka Y](#), Fujikawa M, Tanaka F, Nakasato N: Predictive factors of higher drug load for seizure freedom in idiopathic generalized epilepsy: Comparison between juvenile myoclonic epilepsy and other types. *Epilepsy Res* 144: 20-24, 2018. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.04.009. Epub 2018 Apr 23. (査読あり)

(4) Iwaki H, [Jin K](#), Fujikawa M, Nakasato N, Kaneko S: Topiramate-induced weight loss depends on level of intellectual disability in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 83:87-91, 2018. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.03.010. Epub 2018 Apr 14. (査読あり)

(5) 神一敬, 加藤量広, 鈴木菜摘, 中里信和: 焦点発作の側方診断と自律神経. 臨床神経生理学 46 (6): 585-590, 2018 (査読なし)

[学会発表](計 22件)

(1) 第36回日本神経治療学会学術集会、2018/11/23-11/25、東京ファッションタウンホール(東京)

シンポジウム

睡眠関連てんかん

神一敬

(2) 第48回日本臨床神経生理学会学術大会、2018/11/8-11/10、東京ファッションタウンビル(東京)

シンポジウム

成人における睡眠中のてんかん発作

神一敬

(3) 第52回日本てんかん学会学術集会、2018/10/25-27、パシフィコ横浜 会議センター(横浜市)

焦点性てんかん患者における発作後全般性脳波抑制とノンレム睡眠時の心拍変動異常との関連

坂本美佳、神一敬、北澤悠、柿坂庸介、中里信和

(4) 第10回日本臨床睡眠医学会(ISMSJ)学術集会、2018/10/5-10/6、兵庫県立淡路夢舞台国際会議場(淡路島)

ランチョンセミナー

睡眠中にみられるてんかん発作の発作症候と脳波・筋電図所見

神一敬

(5) 第10回日本臨床睡眠医学会(ISMSJ)学術集会、2018/10/5-10/6、兵庫県立淡路夢舞台国際会議場(淡路島)

てんかん患者における睡眠の問題、日中の過度の眠気、クロノタイプ —質問紙を用いた研究—  
原瑞季、神一敬、上利大、柿坂庸介、三木俊、中里信和

(6) 第29回東海睡眠障害研究会、2018/9/8、エーザイ株式会社 名古屋コミュニケーションオフィス(名古屋市)

特別講演

ビデオ脳波モニタリングで探るてんかんと睡眠の深い関係

神一敬

(7) ECE2018 (13th European Congress on Epileptology), 2018/8/26-30, Vienna, Austria

Abnormal heart rate variability during non-REM sleep is a predictor of postictal generalized EEG suppression in patients with focal epilepsy

Mika Sakamoto, Kazutaka Jin, Yu Kitazawa, Yosuke Kakisaka, Nobukazu Nakasato

(8) 第12回日本てんかん学会東北地方会、2018/7/21、秋田市にぎわい交流館 AU(あう)(秋田市)

発作後心静止を認めた多発奇形・発達障害を伴う右側頭葉てんかんの1例

土屋真理夫、神一敬、柿坂庸介、上利大、浮城一司、中里信和

(9) 日本睡眠学会 第43回定期学術集会、2018/7/11-7/13、札幌コンベンションセンター(札幌市)

シンポジウム

てんかん患者におけるCAP法に基づく睡眠構築評価

神一敬

(10) 第59回日本神経学会学術大会、2018/5/23-5/26、ロイトン札幌ほか(札幌市)

シンポジウム

ビデオ脳波モニタリングの現状

神一敬

(11) ICCN2018 (31st International Congress of Clinical Neurophysiology), 2018/5/1-5/6, Washington, D.C., USA

Symposium

Japanese Perspective on the Current State and Future Direction of Clinical MEG

Kazutaka Jin, Akitake Kanno, Nobukazu Nakasato

(12) AES2017 (71th American Epilepsy Society Annual Meeting), 2017/12/1-5, Washington, D.C., USA

Sudden Unexpected Death in Epilepsy in Bathtub (BSUDEP) -Tokyo Experience (1995-2015)

Kino Hayashi, Kazutaka Jin, Chizuko Nagamori, Yasushi Iimura, Tohru Okanishi, Kazuo Okanari, Hiroshi Otsubo

(13) 第 47 回日本臨床神経生理学会学術大会、2017/11/29-12/1、パシフィコ横浜（横浜市）  
てんかんモニタリングユニットで終夜睡眠ポリグラフを行うことにより何が分かるか？

鈴木美野理、神一敬、北澤悠、柿坂庸介、中里信和

(14) 第 47 回日本臨床神経生理学会学術大会、2017/11/29-12/1、パシフィコ横浜（横浜市）  
ランチョンセミナー

てんかん学と睡眠医学の深い関係

神一敬

(15) 第 47 回日本臨床神経生理学会学術大会、2017/11/29-12/1、パシフィコ横浜（横浜市）  
シンポジウム

てんかんと自律神経 Update —神経内科の立場から

神一敬

(16) 第 51 回日本てんかん学会学術集会、2017/11/3-5、国立京都国際会館（京都市）

発作間欠時てんかん性脳波異常のみられないてんかん患者の臨床的特徴

鈴木美野理、神一敬、北澤悠、柿坂庸介、菅野彰剛、中里信和

(17) 第 51 回日本てんかん学会学術集会、2017/11/3-5、国立京都国際会館（京都市）

睡眠段階に着目したてんかん患者の心拍変動解析

坂本美佳、神一敬、北澤悠、柿坂庸介、中里信和

(18) 第 9 回日本臨床睡眠医学会（ISMSJ）学術集会、2017/9/29-10/1、金沢医科大学・金沢医科大学病院（石川県河北郡）

中枢性睡眠時無呼吸が誘因となり二次性全般化発作をきたした部分てんかんの一例

上利大、神一敬、横田恵理、高山裕太郎、北澤悠、藤川真由、柿坂庸介、菅野章剛、中里信和

(19) 第 9 回日本臨床睡眠医学会（ISMSJ）学術集会、2017/9/29-10/1、金沢医科大学・金沢医科大学病院（石川県河北郡）

発作後全般性脳波抑制を呈する部分てんかん患者における睡眠時の心拍変動異常

坂本美佳、神一敬、北澤悠、柿坂庸介、中里信和

(20) WCN2017 (XXIII World Congress of Neurology), 2017/9/16-9/21, Kyoto, Japan

Luncheon Seminar

Current trends in epilepsy diagnosis and treatment

Kazutaka Jin

(21) 全国てんかんセンター協議会総会（JEPICA2017）2017/2/18-19、奈良春日野国際フォーラム 麓 I・RA・KA（奈良市）

シンポジウム

当院てんかんモニタリングユニットにおける安全管理

神一敬、北澤悠、柿坂庸介、中里信和

(22) 第 50 回日本てんかん学会学術集会、2016/10/7-9、グランシップ（静岡）

企画セッション

成人における SUDEP

神一敬

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：岩崎 真樹  
ローマ字氏名：Masaki Iwasaki  
所属研究機関名：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター  
部局名：病院  
職名：部長  
研究者番号（8桁）：00420018

研究分担者氏名：上月 正博  
ローマ字氏名：Masahiro Kohzuki  
所属研究機関名：東北大学  
部局名：医学系研究科  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：70234698

研究分担者氏名：柿坂 庸介  
ローマ字氏名：Yosuke Kakisaka  
所属研究機関名：東北大学  
部局名：大学病院  
職名：講師  
研究者番号（8桁）：90400324

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。