

令和 3 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15505

研究課題名（和文）てんかん患者の基本的な皮膚電気活動を明らかにする

研究課題名（英文）Basic electrodermal activity in patients with epilepsy

研究代表者

堀之内 徹（Horinouchi, Toru）

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：80796029

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：てんかん患者および健常者に対して皮膚電気活動を測定したところ、てんかん患者は健常者より皮膚電気活動が低いことが分かりました。またその皮膚電気活動の低さは、発作頻度の多さと逆相関を示すことが分かりました。てんかん患者では、てんかん性異常放電が脳内で繰り返し発生することにより認知機能が低下するなどの影響が知られていますが、皮膚電気活動も同様にてんかん性異常放電によって影響を受けている可能性があります。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮膚電気活動を用いたバイオフィードバック療法という、てんかんに対する新しい治療法があります。まだ臨床応用は限定的ですが、難治性てんかんに対して広く行われている迷走神経刺激療法という外科手術と同程度の効果が期待されている上、非侵襲的に実施できる治療です。今回の研究はてんかん患者では皮膚電気活動が下がっていることが明らかになったため、皮膚電気活動を用いたバイオフィードバック療法において皮膚電気活動を上げる方向に操作することが望ましい可能性が示唆されました。

研究成果の概要（英文）：When electrodermal activity was measured for patients with epilepsy and healthy controls, we found that patients with epilepsy had lower electrodermal activity than healthy controls. We also revealed that the lower electrodermal activity was inversely correlated with the high frequency of seizures. In patients with epilepsy, it is known that epileptic abnormal discharge repeatedly occurs in the brain, resulting in decreased cognitive function. Therefore, electrodermal activity may also be affected by epileptic abnormal discharge.

研究分野：てんかん

キーワード：てんかん 皮膚電気活動 バイオフィードバック 精神 交感神経 biofeedback

1. 研究開始当初の背景

(1) てんかんについて

てんかんは、大脳皮質神経細胞の過剰な電気活動によっててんかん発作を繰り返す慢性疾患である。てんかん発作は突然に起こり、通常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。「ひきつけ、けいれん」だけでなく、「ボーっとする」「体がぴくっとする」「意識を失ったまま動き回ったりする」などの多彩な症状を示す(てんかん診療ガイドライン, 2018)。てんかんの有病率は世界的に概ね1%程度であり(Steer et al., 2014; Osakwe et al., 2014)、日本では約90万人と試算されている(大塚ら, 2010)。

てんかんの治療は、薬物療法が最も一般的である。抗てんかん薬を組み合わせることで約70%の患者でてんかん発作は抑制されるが、残り30%では完全には抑制されない。発作が完全には抑制されないてんかんを難治性てんかんと呼び、薬物療法以外の治療が検討される。難治性てんかんに対する外科治療として、てんかん焦点となっている大脳皮質の切除術が行われているが、病変の明らかな症例では60-74%の発作抑制率が得られるものの、非病変性症例では32-51%にとどまる(Tellez-Zenteno et al., 2010)。その他の外科的治療法として、迷走神経刺激療法がある。これは、前胸部にパルスジェネレータを植え込み、迷走神経に対して電気刺激を行うものだが、完全発作抑制率は約8.0%である(Englot et al., 2016)。これらの外科治療は侵襲性が高く、患者の負担も大きい。そのため、非侵襲的な治療法への期待は大きい。

(2) バイオフィードバック療法について

バイオフィードバック療法(biofeedback therapy: BFT)とは、生体情報を種々の手段によって患者にフィードバックし、患者自らがそれらを随意に調節することを介して、症状の改善を目指す治療法である(the Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback. Standards for Performing Biofeedback, 2018)。バイオフィードバック自体は、体温計で発熱を確認して解熱剤を飲むことなど日常的に行われているが、BFTでは随意に生体情報を調節して症状改善を目指す点が異なっている。特徴としては、非侵襲的な治療であること、そして患者自身が能動的に治療に参加できることが挙げられる。

BFTの歴史としては、1958年にJoe Kamiyaが意図的に脳波(波)を出現させられることを発見し、そこから様々な領域に応用されるようになった(Robbins, 2000)。その頃に生体の微弱な電気信号を測定できる技術が発展したことで、BFTは1960-1970年代に隆盛となった(Robbins, 2000)。現在までに様々なモダリティが用いられるようになり、心拍、呼吸、体温、脳波、筋電図、皮膚電気活動などによるBFTが報告されている。これまでにBFTを試みられてきた疾患は、身体科領域では偏頭痛(Cho et al., 2017)や便秘(Rao and Patcharatrakul, 2016)、精神科領域では不安障害(Schoenberg and David, 2014)や注意欠如多動性障害(Duric et al., 2012)など、20種類以上と多岐に渡っている(Mayo Clinic. Patient Care & Health Information, 2018)。

(3) てんかんのBFT

てんかんに対しては、これまで主に3種類のBFTが試みられてきた。一つはsensorimotor rhythm (SMR)と呼ばれる、12-15Hzの脳波を用いたものである。1960年代、ネコが動作を停止した際に、感覚運動領域でSMRが発生することが発見された(Sterman et al., 1969)。その後SMRを出現させると抗てんかん作用があることが見出され、BFTに用いられるようになった(Devinsky et al., 2012)。SMRによるてんかんへのBFTは60以上の臨床試験が報告されており、メタアナリシスにより82%の患者で50%以上の発作減少が得られたなど、その効果が確認されている(Sterman, 2010; Tan et al., 2009)(以下、介入によりてんかん発作の回数が50%以上減少した患者を50% responderと表記する)。

2つ目のBFTは、slow cortical potential (SCP)と呼ばれる脳波を用いたものである。SCPは0.3-3Hzなどの遅い周期をもつ脳波であり、大脳皮質の興奮性を表している。SMRに比較してSCP-BFTの先行研究は少ないが、1990年代頃から報告されるようになった。その治療効果としては、50% responderが18人中9人(Rockstroh et al., 1993)、別の研究では34人中14人(Strehl et al., 2005)であったことが報告されている。

3つ目のてんかんに対するBFTは、皮膚電気活動(electrodermal activity: EDA)を用いたBFT (EDA-BFT)であり、下記に詳述する。

(4) EDAについて

EDA-BFTを説明するにあたり、まずEDAとは何かについて述べる。EDAは、皮膚表面で測定される微細な電気活動であり、末梢交感神経機能を反映している(Wolfram, 2012)。具体的には、主に交感神経の節後コリン作動性線維の活動によって起こる汗腺活動の変化を表す(Wolfram, 2012)。汗腺には副交感神経線維は分布しないため、純粋に末梢交感神経の活動のみを測定することができる。EDAの中枢神経基盤としては、辺縁系-視床下部系、運動前野-基底核系、網様体系の3つが提唱されているが、情動変化による影響については辺縁系-視床下部系が司るとされ

ている(Wolfram, 2012)。EDA は情動変化に応じて鋭敏に変動するため、これまで精神心理学領域において、不安や恐怖などの情動反応や交感神経の活動度を測定する目的で広く使用されてきた(Wolfram, 2012; van der Ploeg et al., 2017; Meyer et al., 2015)。精神疾患における EDA の特徴としては、不安障害では安静時 EDA が上昇していること(Wolfram, 2012)、注意欠如多動性障害やうつ病では低下していること(Wolfram, 2012; Barry et al., 2012; Williams et al., 1985)などが知られているが、てんかんの特徴は報告されていない。

(5) EDA-BFT について

EDA-BFT はてんかんの BFT の中では最も新しく、2004 年の報告に端を発する(Nagai et al., 2004a)。その作用機序として、まずてんかん患者では EDA と大脳皮質の興奮性が逆相関することが知られている(Nagai et al., 2004b; 2009)。このため、BFT によって EDA を亢進させることで大脳皮質の興奮性が低下し、結果的にてんかん発作が抑制されると考えられている。

EDA-BFT の実施方法としては、まず手掌や手指に電極を貼付し EDA を測定する。次に、測定している EDA を PC でモニターし、EDA 変動に応じてリアルタイムで変化するアニメーションを用意する。その際、EDA が望ましい方向に変動すればアニメーションが進行し、望ましくない方向に変動すれば巻き戻すように、アニメーションをプログラミングしておくことが必要である。患者に対しては「アニメーションを進行させてください」と教示し、EDA を随意にコントロールするように求める。アニメーションの進行・反転が患者にフィードバックされるため、患者は EDA の状態を容易に認識できるようになり、結果的に EDA をコントロールできるようになる。なお、多くの研究では EDA を亢進させる BFT が行われているが(Nagai et al., 2004c; 2017; Micoulaud-Franchi et al., 2014; Kotwas et al., 2018)、EDA を低下させる BFT もわずかに報告されている(Scrimali et al., 2015)。

EDA-BFT の治療効果としては、EDA-BFT によりてんかん発作が約 45%減少したことや(Micoulaud-Franchi et al., 2014; Nagai et al., 2017; Kotwas et al., 2018)、小規模のランダム化比較試験において 50% responder が 10 人中 6 人であったことが報告されている(Nagai et al., 2004a)。この 50% responder の割合は、新規抗てんかん薬の 14-60%(Cramer et al., 2001; Beyenburg et al., 2012)、迷走神経刺激療法の 45%(Englot et al., 2011)、ケトン食療法の 53%(Liu et al., 2018)とほぼ同等の治療効果である。長期予後についての知見は限られるが、発作抑制効果が 3 年以上続いたという報告がある(Nagai and Trimble, 2014)。

EDA-BFT の利点として、Nagai らは短期間で治療効果が発現することを挙げている(永井, 2014)。BFT の介入期間を比較すると、SMR-BFT では 20 週間以上で計 20-60 時間以上(Sterman, 2010)、SCP-BFT では 2-13 週間で計 16-28 時間など(Rockstroh et al., 1993; Strehli et al., 2005)長時間であるが、一方で EDA-BFT では 4 週間で計 6 時間(Nagai et al., 2004a)と短時間で済むメリットがある。

2. 研究の目的

上述の通り、EDA-BFT はてんかん患者の EDA を亢進させることを目標とするが、その基盤となるてんかん患者の EDA の特徴については報告が少ない。例えば EDA-BFT の後では、介入前と比較し、発作減少の割合に応じて安静時 EDA が亢進していたことが知られているが 24, 28, 29、そもそもてんかん患者において安静時 EDA が健常者と比較して差異があるのかなどは過去に報告されていない。また、てんかん患者の発作頻度や罹病期間、薬物療法など、てんかんに付随する要因によって EDA がどのような影響を受けるかも不明である。これらが明らかとなれば、てんかんによる末梢交感神経機能への影響やその特徴を知ることが可能になり、また EDA-BFT の妥当性やより有効な介入方法について検討できるようになる。

今回我々はてんかん患者における EDA の性質および、てんかんに関わる要因と EDA との関係性を調べるために、てんかん群と健常群の EDA を測定し比較検討した。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

この研究は単一施設による横断的観察研究であり、日本におけるてんかんセンターの一つである北海道大学病院で行われた。この研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に沿って作成され、北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会から承認された。また、全ての被験者から同意を取得して実施された。

(2) 対象

対象は、2016 年 1 月から 2018 年 3 月に当院の精神科神経科外来を受診したてんかん患者から募集した。また、年齢・性別を適合させた健常者を募集した。

てんかん群の組入基準は、国際抗てんかん連盟の基準(Fisher et al., 2014)でてんかんと診断された 16 歳以上の患者である。除外基準は、EDA 測定に直接影響する多汗症や乏汗症の患者、測定部位に外傷や熱傷がある患者、てんかん以外に Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.) (American Psychiatric Association, 2013)で診断される精神疾

患者を合併する患者とした。また、健常者の組入基準は当科の外来や医局で公募し、応募があったものとし、除外基準はてんかん群のものと同じの基準を用いた。

両群から、年齢、性別、安静時 EDA の情報を取得した。測定時の不安を評価する目的で State and Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger and Smith, 1966) という尺度を用いて、状態不安および特性不安を測定した。状態不安とは、測定時点のみに当てはまる不安のことであり、また特性不安とは、一時的なものではなく被験者の性格など不安になりやすい傾向のことを示す。さらに、てんかん群からは、てんかん診断の分類、発作頻度、抗てんかん薬の薬剤数、罹病期間の情報を得た。

(3) 測定機器および測定環境

測定にはリストバンド型のウェアラブルデバイスである E4 wristband®(Empatica Inc., Milano, Italy) を用いた。E4 wristband は交流電流による体外式測定法を採用しており、手首内側に接地する 2 つの乾式銀電極により EDA を測定する。そのサンプリングレートは 4Hz で、0.01 μ S から 100 μ S までが測定可能である。E4 wristband で得られるデータは、元来の手掌に湿式電極を貼付するオーソドックスな EDA 測定法によるデータとよく相関することが知られており (Ragot et al., 2018; Poh et al., 2010)、EDA を測定する臨床研究に広く使用されている (Onton et al., 2016; Corino et al., 2017)。

EDA 測定は、暗く静かな測定専用室で、ソファに腰掛けた状態で行われた。室温は 23℃、湿度は 60% とし、明るさ、静音性を統一した (Wolfram, 2012)。全ての測定は 14-15 時の時間枠で、同一の検査者 (TH) が行った。

(4) 測定手順

入室後、被験者をソファに座らせ、不安評価尺度である STAI を記入させた。次に、酒精綿での清拭 (Wolfram, 2012) 後に E4 wristband を両手首に装着し、雑音を遮断する目的でノイズキャンセリングヘッドホン (QuietComfort 35 headphones I®, Bose corporation, Massachusetts, USA) を装着した。そして、体を動かさないこと、閉眼すること、リラックスすること、眠らないことを教示した。教示の 1 分後から計測を開始し、10 分間 EDA を測定した。

(5) 評価項目

主要評価項目として、てんかん群と健常群における安静時 EDA の差異を調べた。副次的評価項目として、てんかん群での発作頻度、抗てんかん薬の薬剤数、罹病期間と安静時 EDA との相関について検討した。その他、両群において背景情報の年齢、性別、状態不安、特性不安の差異を確認し、また各群においてそれぞれの項目と安静時 EDA との相関を調べた。

(6) 解析方法

測定中に入眠したもの (Wolfram, 2012)、安静が保てなかったもの、てんかん発作を起こしたものは解析から除外した。解析手法として、てんかん群と健常群の安静時 EDA を比較するために t 検定を用いた。またてんかん群における発作頻度、抗てんかん薬の薬剤数、罹病期間と安静時 EDA の相関についてはスピアマンの順位相関係数を用いた。また両群の背景情報に対して、年齢には t 検定を、性別には 二乗検定を、状態不安と特性不安にはウィルコクソン順位和検定を用いて解析した。両群の背景情報と EDA の相関については、連続変数にはスピアマンの順位相関係数を、2 値変数にはケンダールの順位相関係数を用いた。

解析に際して、両手首の EDA データを被験者毎に左右で平均化し、その後、正規分布を得るためにログ変換を行った (Wolfram, 2012; Clamor et al., 2014; Venables and Christie, 1980)。P 値はすべて両側検定で、 $P < 0.05$ を有意水準とした。統計ソフトは R statistical software (version 3.3.3) (R Development Core Team, 2018) を解析に使用した。

4. 研究成果

研究に参加したてんかん患者は 22 名、健常者は 24 名であった (表 1)。測定は問題なく施行され、測定中の睡眠やてんかん発作により解析から除外された被験者はいなかった。てんかん群と健常群の比較において、男女比、年齢、状態不安に群間差はなかったが、特性不安はてんかん群で有意に高かった。てんかん群では 22 名中 21 名が症候性部分てんかんで、てんかん焦点は側頭葉起始が最も多く 14 名であった。罹病期間は平均 22.5 年と比較的長期であった。てんかん群全員が抗てんかん薬を内服しており、抗てんかん薬の平均薬剤数は 2.27 と多剤であった。てんかん患者 22 名のうち 4 名は発作が完全に抑制されていたが、18 名は現在もてんかん発作を認めた。発作頻度は平均 8.4 回 / 月だったが、標準偏差が 11.7 とばらつきが大きく、最大 40 回 / 月であった。

主要評価項目である、てんかん群 (全患者) と健常群の安静時 EDA を全 10 分間の平均で比較したところ、明らかな有意差はなかった ($P = 0.24$)。両群とも 10 分間の測定経過に伴って EDA が

低下し、ほとんど同程度の水準に至ったが、測定開始後のみ両群に大きな差を認めた(図1)。そこで、開始後1分間の安静時EDAに限定しててんかん群と健常群を比較したところ、てんかん群においてEDAが低い傾向を認めた(95% CI, -0.04 to 0.36; P=0.12)。次に、てんかん群の中で発作抑制されている4名を除き、発作がある18名を発作ありてんかん群として抽出し、健常群と比較したところ、発作ありてんかん群で有意にEDAが低かった(95% CI, 0.02 to 0.43; P=0.04)。

副次的評価項目については、全てんかん群において開始後1分間のEDAと発作頻度が有意に逆相関し、相関の程度は中等度であった(P=0.016; $r=-0.50$) (図2)。一方で、抗てんかん薬の薬剤数、罹病期間はEDAと相関していなかった(表2)。またてんかん群(全患者)と健常群それぞれで、年齢、性別、状態不安、特性不安はEDAと相関していなかった。

本研究で我々は、てんかん患者のEDAが低下していること、そして発作頻度が多いほどEDAが低下していることを示した。

てんかん群と健常群のEDAは、両群とも測定開始後から緩やかに低下し、最終的にはほとんど同程度の水準に落ち着いた。ただし、開始後1分間においては、てんかん群のEDAは健常群より低い傾向があり、発作を有するてんかん群においては有意に低下していた。

開始後から全被験者でEDAが低下していった理由は、EDAの生理的な機序から説明できる。EDAは情動刺激や運動によって交感神経系の活動が増すことで亢進し、逆にリラックスや安静によって低下する(Niimi and Suzuki, 1986)。このため、EDA測定開始当初は、測定前に行った一連の動作(部屋に入ってソファに座る、STAIに記入する、E4 wristbandとヘッドホンを装着する、教示を聞く、測定開始まで1分待つ)がEDAに反映されていたが、安静状態の維持によって末梢交感神経活動が低下し、それに伴ってEDAが低下していった。

次に開始後1分間で、発作ありてんかん群が健常群より有意にEDAが低下していた理由について検討する。本研究では全被験者に対してEDA計測前から全く同一の手順および測定者で対応した。また、測定前の一連の動作は、上述の通り日常的な活動の範囲に含まれるものである。このことから、測定開始後1分間のEDAは、日常レベルの末梢交感神経活動を反映したものであると判断した。以上から、発作を有するてんかん患者は、健常者と比較して日常レベルでの末梢交感神経の活動性が低下しているため、開始後1分間において有意なEDAの低下を示したと考えた。

続いて、全てんかん群において発作頻度が多いほど開始後1分間のEDAが低下していたことについて検討する。これは、EDAを生み出す中枢神経基盤が、繰り返す過剰電気活動によって機能低下を起こした結果であると考えられる。EDAを生み出す主要な中枢神経基盤として辺縁系-視床下部系が知られている(Wolfram, 2012; Lang et al., 1964; Critchley, 2002)。実際に扁桃体を含めた側頭葉切除術後のてんかん患者においてEDAが低下していたこと(Kubota et al., 2000)が報告されている。また、てんかんでは発作頻度が多いほど認知機能が低下することなど(Rayner et al., 2016; Lin et al., 2009)、繰り返す過剰電気活動が中枢神経機能を障害する事象はよく知られている。今回参加したてんかん群では側頭葉起始の患者が14名と最も多かったため、発作頻度が多くなるほど、辺縁系の機能が障害され、結果としてEDAが低下したと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Horinouchi Toru, Sakurai Kotaro, Munekata Nagisa, Kurita Tsugiko, Takeda Youji, Kusumi Ichiro	4. 巻 100
2. 論文標題 Decreased electrodermal activity in patients with epilepsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 106517 ~ 106517
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yebeh.2019.106517	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Horinouchi Toru, Sakurai Kotaro, Munekata Nagisa, Kurita Tsugiko, Takeda Youji, Kusumi Ichiro
2. 発表標題 The length of the epilepsy duration may be related to high trait anxiety in people with epilepsy
3. 学会等名 73th American Epilepsy Society（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toru Horinouchi, Kotaro Sakurai, Nagisa Munekata, Tsugiko Kurita, Youji Takeda, Ichiro Kusumi
2. 発表標題 Resting electrodermal activity decreases in patients with epilepsy
3. 学会等名 72th AES2018 American Epilepsy Society New Orleans（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀之内徹、櫻井高太郎、棟方渚、栗田紹子、武田洋司、久住一郎
2. 発表標題 てんかん患者は安静時の皮膚電気活動が低下している
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------