

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461306

研究課題名(和文) てんかん難治化における睡眠構築の異常と自律神経障害の影響

研究課題名(英文) Sleep architecture and autonomic function in patients with refractory epilepsy

研究代表者

神 一敬 (Jin, Kazutaka)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20436091

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：てんかんと睡眠、てんかんと自律神経に関する興味深い知見が得られた。睡眠に関しては、罹病期間の長いてんかん患者で中途覚醒時間が有意に長いこと、左側頭葉てんかんでは右側頭葉てんかんに比べ総睡眠時間に対するREM睡眠の割合が有意に低いことを明らかにした。自律神経に関しては、右半球性部分てんかんでは非てんかんおよび右半球性部分てんかんに比べ、ノンレム睡眠時のHFが有意に低値であること、右内側側頭葉から発作が始まる場合には脳波変化よりも早く心拍が上昇し始めることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：This study showed interesting findings about sleep disturbance and autonomic dysfunction in patients with epilepsy. 1) Sleep disturbance: Wake after sleep onset (WASO) was significantly longer in patients with longer duration of epilepsy. Epileptic focus in the left temporal lobe was associated with shorter REM sleep. 2) Autonomic dysfunction: HF power during non-REM sleep was significantly lower in patients with right hemispheric focal epilepsy than in those with left. Onset time of heart rate increase in relation to ictal EEG onset was significantly earlier in right temporal seizures than in left.

研究分野：臨床神経学

キーワード：側頭葉てんかん 睡眠構築 自律神経障害 心拍

1. 研究開始当初の背景

てんかんの難治化には、病因はもちろん、生活環境、治療内容など多因子が関与する。(i) 睡眠構築の異常：近年、睡眠のマイクロ構造分析法である Cyclic alternating pattern (CAP) 法が提案され、従来法では十分評価できない覚醒反応を明らかにすることが可能となったが、てんかん患者における検討は少ない。(ii) 自律神経系の不均衡：予期せぬ突然死 (Sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP) との関連で注目されているが、難治化との関連は解明されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、てんかん難治化に関連する睡眠構築の異常と自律神経系の不均衡を明らかにすることである。てんかんの難治化には、病因はもちろん、生活環境、治療内容など多因子が関与するが、我々は (i) 睡眠構築の異常、(ii) 自律神経系の不均衡に着目した。(ii) は予期せぬ突然死 (Sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP) との関連で注目されている。てんかんが難治化に至るメカニズムの解明と難治化を予防するための新たな治療法の開発につながることを期待される。

3. 研究の方法

ビデオ脳波モニタリングと終夜睡眠ポリグラフの同時記録を行ったてんかん患者における睡眠脳波、呼吸・心拍変化データを解析した。睡眠時と覚醒時の心拍変動を最大エントロピー法 (Memcalc) にてスペクトル解析した。

4. 研究成果

睡眠に関しては、以下の6つの成果が得られた。

・若年てんかん患者では睡眠時随伴症 (ノンレムパラソムニア) の合併が従来考えられていた以上に多いことを報告した。両者は症候学的にも脳波所見からも共通点が多く、鑑別上も重要である (第5回 ISMSJ 学術集会以て発表)。

・罹病期間の長いてんかん患者で中途覚醒時間が有意に長いという結果が得られた。長期にわたるてんかんが患者の睡眠の質を悪化させることを示している。

・左側頭葉てんかんでは、右側頭葉てんかんに比べ、総睡眠時間に対する REM 睡眠の割合 (%stage REM) が有意に低いことが分かった。発作焦点の側方性による %stage REM の違いは、睡眠構築に対する大脳皮質の影響を明らかにする上で興味深い結果である (SLEEP2014 など)。

・REM 睡眠中にてんかん発作を起すことは稀であり、部分てんかんの約 1% と報告されている。我々は REM 睡眠中に発作をきたした側頭葉外てんかん患者 3 例を経験した。特に 3 例中 1 例は頭蓋内脳波により眼窩前頭皮質からの発作起始が確認されており、REM 睡眠

中に発作が生じたことと関連している可能性がある (第 48 回日本てんかん学会学術集会など)。

・側頭・頭頂・後頭葉てんかんの発作時脳波所見は睡眠により影響を受けており、覚醒時には明らかでない局在所見が、ノンレム睡眠時のみ明らかであった。一方、前頭葉てんかんでは覚醒時とノンレム睡眠時に違いがなかった。発作起始の局在により睡眠の影響が異なることを示唆する興味深い結果である (WASM2015、日本睡眠学会第 40 回定期学術集会など)。

・特発性全般てんかん (IGE) と前頭葉てんかん (FLE) の強直間代発作を比較したところ、いずれも覚醒時に多いが、時間帯は IGE が早朝、FLE が午後が多い傾向が明らかとなった。両者の鑑別に際して、睡眠・覚醒リズムのみならず、概日リズムも考慮することが重要である (第 49 回日本てんかん学会学術集会)。

自律神経に関しては、以下の3つの成果が得られた。

・右半球性部分てんかんでは、非てんかんおよび右半球性部分てんかんに比べ、ノンレム睡眠時の HF が有意に低値であった。睡眠構築に関する左右差と同様、興味深い結果である (IEC2015)。

・右側頭葉てんかん群に比べ、左側頭葉てんかん群では発作時心拍変化が多様であった。右起始の発作は直接的に心拍増加を、左起始の発作は右起始に比べ間接的または抑制性的変化をもたらすと推察された (第 47 回日本てんかん学会学術集会以て発表)。

・右内側側頭葉から発作が始まる場合には脳波変化よりも早く心拍が上昇し始めることを明らかにした。右側頭葉と心拍上昇の強い関係を明らかにした重要な報告である (Neurology, 2014)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

(1) 神一敬: Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy* 9 (2): 25-29, 2015 (査読なし)

(2) 神一敬, 加藤量広, 板橋尚, 中里信和: 難治性てんかん患者における発作時心拍変動と心臓自律神経機能障害: てんかん治療研究振興財団 研究年報 25: 79-82, 2014 (査読なし)

(3) Jin K, Nakasato N: Long-cherished dreams for epileptologists and clinical neurophysiologists: Automatic seizure detection in long-term scalp EEG. *Clin Neurophysiol* 125:1289-1290, 2014. doi: 10.1016/j.clinph.2013.12.105. (査読あり)

(4) Kato K, Jin K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Aoki M, Nakasato N: Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures. Neurology 83: 1232-1236, 2014. doi: 10.1212/WNL.0000000000000864.(査読あり)

〔学会発表〕(計 32 件)

(1) 第 49 回日本てんかん学会学術集会、2015/10/30-31、長崎ブリックホール(長崎市) 睡眠・覚醒リズム、概日リズムに注目した強直間代発作の鑑別

新村彩香、板橋 泉、神 一敬、岩崎真樹、北澤 悠、柿坂庸介、中里信和

(2) 第 49 回日本てんかん学会学術集会、2015/10/30-31、長崎ブリックホール(長崎市) シンポジウム 2 睡眠とてんかん てんかん発作による覚醒とノンレムパラソムニア

神 一敬

(3) IEC2015 (31st International Epilepsy Congress), 2015/9/5-9, Istanbul, Turkey Relationship between cardiac autonomic dysregulation and seizure lateralization in patients with focal epilepsy

Kazutaka Jin, Natsumi Suzuki, Kazuhiro Kato, Yu Kitazawa, Yosuke Kakisaka, Masaki Iwasaki, Mayu Fujikawa, Nobukazu Nakasato

(4) IEC2015 (31st International Epilepsy Congress), 2015/9/5-9, Istanbul, Turkey Relationship between ictal EEG and neuroimaging findings in patients with temporal lobe epilepsy

Izumi Itabashi, Kazutaka Jin, Shiho Sato, Masaki Iwasaki, Yu Kitazawa, Kazuhiro Kato, Yosuke Kakisaka, Mayu Fujikawa, Nobukazu Nakasato

(5) 第 7 回 ISMSJ 学術集会, 2015/7/31 ~ 8/2, 梅田スカイビル(大阪市)

新皮質てんかんの発作時脳波変化に対する睡眠の影響

~前頭葉てんかんと側頭・頭頂・後頭葉てんかんの比較~

板橋 泉, 神 一敬, 岩崎真樹, 北澤 悠, 柿坂庸介, 中里信和

(6) 第 7 回 ISMSJ 学術集会, 2015/7/31 ~ 8/2, 梅田スカイビル(大阪市)

ビデオ脳波モニタリング中に記録された 14&6Hz 陽性棘波の特徴

~睡眠段階の検討とその臨床的意義~

神 一敬, 板橋 泉, 櫻庭理絵, 岩崎真樹, 北澤 悠, 柿坂庸介, 中里信和

(7) 日本睡眠学会第 40 回定期学術集会、2015/7/2-3、栃木県総合文化センター(宇都宮

市)

REM 睡眠関連発作が記録された側頭葉外てんかん患者 3 例

神 一敬, 中村美輝, 板橋泉, 加藤量広, 北澤悠, 柿坂庸介, 岩崎真樹, 中里信和

(8) 日本睡眠学会第 40 回定期学術集会、2015/7/2-3、栃木県総合文化センター(宇都宮市)

NREM 睡眠時にのみ局所性発作起始を呈した側頭・頭頂・後頭葉てんかん患者 3 例

板橋 泉, 神 一敬, 岩崎真樹, 北澤 悠, 加藤量広, 柿坂庸介, 中里信和

(9) 第 56 回日本神経学会学術集会、2015/5/20-23、朱鷺メッセ(新潟市)

側頭葉てんかんの発作側方性と発作時心拍変化

加藤量広, 神 一敬, 柿坂庸介, 北澤 悠, 岩崎真樹, 藤川真由, 青木正志, 中里信和

(10) WCSM2015 (6th World Congress on Sleep Medicine), 2015/3/21-25, Seoul, Korea

Three patients with extra-temporal lobe epilepsy having seizures during REM sleep

Kazutaka Jin, Miki Nakamura, Kazuhiro Kato, Yu Kitazawa, Yosuke Kakisaka, Masaki Iwasaki, Nobukazu Nakasato

(11) WCSM2015 (6th World Congress on Sleep Medicine), 2015/3/21-25, Seoul, Korea

Three patients with posterior quadrant epilepsy showing focal ictal EEG onset during NREM sleep, but not during wakefulness

Izumi Itabashi, Kazutaka Jin, Masaki Iwasaki, Yu Kitazawa, Kazuhiro Kato, Yosuke Kakisaka, Nobukazu Nakasato

(12) AES2014, 2014/12/5-9, Seattle, USA

Cardiac sympathetic nerve activity is abnormally suppressed during wakefulness in patients with epilepsy

Natsumi Suzuki, Kazutaka Jin, Kazuhiro Kato, Yosuke Kakisaka, Masaki Iwasaki, Nobukazu Nakasato

(13) AES2014, 2014/12/5-9, Seattle, USA

Right temporal lobe seizure frequently induces precipitous heart rate increase

Kazuhiro Kato, Kazutaka Jin, Yosuke Kakisaka, Masaki Iwasaki, Mayu Fujikawa, Masashi Aoki, Nobukazu Nakasato

(14) 第 48 回日本てんかん学会学術集会、2014/10/2-3、京王プラザホテル(東京)

てんかん患者における覚醒時と NREM 睡眠時の心拍変動の比較

鈴木菜摘、神一敬、加藤量広、柿坂庸介、岩崎真樹、中里信和

(15) 第 48 回日本てんかん学会学術集会、
2014/10/2-3、京王プラザホテル(東京)
REM 睡眠中にてんかん発作が記録された側
頭葉てんかん 3 例
中村美輝, 神 一敬, 加藤量広, 柿坂庸介, 岩
崎真樹, 中里信和

(16) 第 48 回日本てんかん学会学術集会、
2014/10/2-3、京王プラザホテル(東京)
左右半球に独立性の発作起始を認めてんか
ん患者における発作時心拍変化
加藤量広, 神 一敬, 柿坂庸介, 北澤 悠, 岩崎
真樹, 青木正志, 中里信和

(17) 第 48 回日本てんかん学会学術集会、
2014/10/2-3、京王プラザホテル(東京)
シンポジウム 2 てんかんと睡眠
成人てんかんにおける睡眠の影響
神 一敬

(18) 第 6 回 ISMS 学術集会, 2014/8/1-3, 神戸フ
ァッションマート(神戸市)
てんかん患者の心拍変動 ~ 覚醒時と NREM
睡眠時の比較 ~
鈴木菜摘, 神 一敬, 加藤量広, 柿坂庸介,
岩崎真樹, 中里信和

(19) 第 6 回 ISMS 学術集会, 2014/8/1-3, 神戸フ
ァッションマート(神戸市)
REM 睡眠中に左眼窩前頭皮質起始のてんか
ん発作が記録された一例
神 一敬, 加藤量広, 中村美輝, 柿坂庸介, 岩
崎真樹, 中里信和

(20) 日本睡眠学会第 39 回定期学術集会、
2014/7/3-4、あわぎんホール(徳島市)
若年てんかん患者におけるノンレムパラソム
ニアの合併
神 一敬, 中村美輝, 加藤量広, 柿坂庸介, 岩
崎真樹, 中里信和

(21) 日本睡眠学会第 39 回定期学術集会、
2014/7/3-4、あわぎんホール(徳島市)
REM 睡眠中に過運動発作を呈した左眼窩前
頭皮質に発作焦点を有するてんかんの一例
加藤量広, 神 一敬, 中村美輝, 柿坂庸介, 岩
崎真樹, 中里信和

(22) 日本睡眠学会第 39 回定期学術集会、
2014/7/3-4、あわぎんホール(徳島市)
側頭葉てんかん発作焦点の側方性が睡眠構築
に及ぼす影響
中村美輝, 神 一敬, 加藤量広, 柿坂庸介,
岩崎真樹, 中里信和

(23) SLEEP 2014 (the 28th Annual Meeting of the
APSS), 2014/5/31-6/4, Minneapolis, USA
Differences in percentage REM stage between
patients with left and right temporal lobe epilepsy
Kazutaka Jin, Miki Nakamura, Kazuhiro Kato,

Hisashi Itabashi, Yosuke Kakisaka, Masaki
Iwasaki, Nobukazu Nakasato

(24) SLEEP 2014 (the 28th Annual Meeting of the
APSS), 2014/5/31-6/4, Minneapolis, USA
Epilepsy is not a risk factor for sleep-disordered
breathing in non-obese Japanese
Kazuhiro Kato, Kazutaka Jin, Miki Nakamura, Eri
Yokota, Masaki Iwasaki, Yosuke Kakisaka,
Masashi Aoki, Nobukazu Nakasato

(25) 第 43 回日本臨床神経生理学会学術集会、
2013/11/7-9、高知県立県民文化ホール(高知
市)
長時間ビデオ脳波モニタリングにより確認さ
れたノンレムパラソムニア ~ 若年てんかん
患者 6 例の報告 ~
中村美輝, 神 一敬, 加藤量広, 柿坂庸介, 岩
崎真樹, 中里信和

(26) 第 43 回日本臨床神経生理学会学術集会、
2013/11/7-9、高知県立県民文化ホール(高知
市)
てんかんとパラソムニア ~ てんかん学の視
点から ~
神 一敬

(27) 第 47 回日本てんかん学会学術集会、
2013/10/11-12、北九州国際会議場(北九州市)
側頭葉てんかんの焦点側による発作時心拍変
化の検討
加藤量広, 神 一敬, 柿坂庸介, 岩崎真樹, 青
木正志, 中里信和

(28) 第 47 回日本てんかん学会学術集会、
2013/10/11-12、北九州国際会議場(北九州市)
Postictal generalized EEG suppression を認める
てんかん患者の臨床的特徴
神 一敬, 加藤量広, 板橋尚, 柿坂庸介, 岩崎
真樹, 中里信和

(29) 第 47 回日本てんかん学会学術集会、
2013/10/11-12、北九州国際会議場(北九州市)
Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)
の病態・機序解明に向けて
神 一敬

(30) 第 5 回 ISMS 学術集会, 2013/8/2-4, 神戸フ
ァッションマート(神戸市)
長時間ビデオ脳波モニタリングでノンレムパ
ラソムニアを確認した若年てんかん 5 例
中村美輝, 神 一敬, 加藤量広, 柿坂庸介,
岩崎真樹, 中里信和

(31) 第 5 回 ISMS 学術集会, 2013/8/2-4, 神戸フ
ァッションマート(神戸市)
てんかんモニタリングユニットのワークフロ
ー ~ 東北大学病院の一週間 ~
神 一敬

(32) 第 54 回日本神経学会学術集会、
2013/5/29-6/3、東京国際フォーラム（東京）
内側側頭葉てんかん患者における発作時心
拍・心拍変動
加藤量広、神一敬、板橋尚、岩崎真樹、青木
正志、中里信和

〔図書〕(計 1 件)

神一敬：側頭葉てんかんと睡眠．千葉茂（編
著）：睡眠とてんかん その密接な関係．ラ
イフサイエンス．pp84-90, 2015

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

神 一敬（Kazutaka Jin）
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：20436091

(2)研究分担者

岩崎真樹（Masaki Iwasaki）
東北大学・大学病院・講師
研究者番号：00420018

中里信和（Nobukazu Nakasato）
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号：80207753

(3)連携研究者

()

研究者番号：