

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16603

研究課題名（和文）急性期脳卒中におけるてんかん原生の解明（多施設前向き観察研究）

研究課題名（英文）Elucidation of epileptogenesis in acute stroke (Multicenter Prospective Observational Study)

研究代表者

松原 崇一郎 (Matsubara, Soichiro)

熊本大学・病院・助教

研究者番号：20772156

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）：実態調査研究として、急性期脳梗塞の診断で入院した患者に対して、現在、患者背景、画像検査、脳波所見など収集し急性症候性発作、および脳卒中後てんかん発症の頻度を前向きに登録している。研究内容の報告として、日本臨床神経生理学会の機関紙である「臨床神経生理学」に「脳卒中における急性症候性発作の神経生理」と題して、急性期脳卒中における急性症候性発作とその後のてんかん発症について概説した原著論文が採択された。脳卒中後のてんかんと認知症の発症について、総説を国際誌に投稿予定としている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を介して、急性期脳血管障害における急性症候性発作及びその後のてんかん発症についての知見が深まり、てんかん発症の病態解明の一助となることが予測される。また急速に脳卒中後てんかんにおいては、てんかん非合併患者よりも、認知機能が低下することが知られており、脳卒中後てんかんと血管性認知症の発症機序は、脳卒中患者では重複する傾向があることが示唆された。脳卒中後のてんかんや認知症について、さらに研究調査することで、高齢化社会となった日本の、健康寿命の増進に将来的に寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We are prospectively registering the frequency of acute symptomatic seizures and post-stroke epilepsy in patients hospitalized for acute cerebral infarction by collecting patient background, imaging, and electroencephalographic findings. As a report of our research, a review article titled "Clinical Neurophysiology of acute symptomatic seizures in stroke patients" was accepted for publication in Clinical Neurophysiology, the official journal of the Japanese Society of Clinical Neurophysiology, outlining acute symptomatic seizures in acute stroke and the subsequent onset of epilepsy. He plans to submit a review article on the development of epilepsy and dementia after stroke to an international journal.

研究分野：神経

キーワード：脳卒中 てんかん 脳波

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳卒中後てんかんは脳卒中後の生活水準低下、神経学的後遺症の悪化、死亡に関連する注意すべき合併症の1つである。一方、てんかんからみた場合、成人てんかんの最大の原因疾患は脳卒中であり、てんかん発症抑制のために脳卒中発症予防、発症時の治療や脳卒中の再発抑制管理は重要な課題である。

### 2. 研究の目的

脳卒中急性期におけるてんかん発作や、その後も慢性期のてんかんの解析を通して、てんかん原性 (Epileptogenesis) となる臨床因子を明らかにする共に、将来検討されるてんかん原性抑制のための前向き介入試験の一助となる事が期待した。

また追加解析として、多くの脳卒中後てんかんは、抗発作薬によるコントロールは比較的良好となることが多いが、一部で難治性てんかんとなる。難治例に関連する臨床的特徴や治療法についても検討し、脳卒中後てんかんの治療向上についても目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究は、実態調査研究として、当院で急性期脳梗塞の診断で入院した患者に対して、現在、患者背景、画像検査、脳波所見など収集し急性症候性発作、および脳卒中後てんかん、てんかん発症の頻度を前向きに登録・調査や解析を通して、てんかん原性 (Epileptogenesis) となる臨床因子を検討する

脳卒中急性期の神経生理として、脳波異常が臨床的因子とどのように関連するか、既報をまとめ検討することを目的とした。また脳卒中後てんかんに合併する認知機能低下について、記法をまとめ、検討することを目的とした。

難治性の脳卒中後てんかんの発作及び、焦点について長時間ビデオ脳波モニタリングや画像検査を行い、難治性に関連しうる臨床因子について検討した。当科における長時間ビデオ脳波モニタリング症例を対象として、患者背景、画像検査、脳波所見など収集し検討を行った。

### 4. 研究成果

2020年～2022年度にかけて、急性期脳卒中症例は195例の急性期脳梗塞、2例脳出血（脳静脈血栓症）を登録した。うち原因不明の意識障害やてんかん発作を急性期に呈したため、脳波検査を8例に施行した。現時点で慢性期の脳卒中後てんかんと診断している2例である。引き続き症例の集積を継続していき、十分な症例が集まり次第、解析を検討する

研究内容の報告として、日本臨床神経生理学会の機関紙である「臨床神経生理学」に「脳卒中における急性症候性発作の神経生理」と題して、急性期脳卒中における急性症候性発作とその後のてんかん発症について概説し、その後機関紙への原著論文を投稿した。

発表の要旨として、急性症候性発作の病態と、脳卒中後の機能予後に影響を与える可能性があることを示した。特に急性症候性発作として、非けいれん性てんかん重積は脳卒中において、比較的合併しうる可能性のある病態であることを提示した（表）。また急性症候性発作はその後のてんかん発症の危険性に繋がること、臨床的な発作がなくとも、急性期の脳波異常についてもてんかん発症に関連すること、などを報告した。

表3 急性期脳卒中と NCSE

	Guo 2020	Belcastroi 2014	Scoppettuolo 2019	Claassen 2007	Matsubara 2018
患者数		889	81	102	228
患者背景	aSAH メタ解析	脳梗塞連続例	脳梗塞 急性期増悪例	ICH ICU 患者	ICH 連続例
NCSE の割合	2.9-30.8%	3.6%	12%	18%	8.8%
院内死亡率	28-44%	0%	50%	29%	30%

NCSE, Nonconvulsive status epilepticus; aSAH, Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; ICH, Intracerebral hemorrhage

また脳卒中後のてんかんや血管性認知症の既報検討として、脳卒中発症後およそ 3~6 ヶ月で急速に認知機能が低下し、脳卒中後てんかんの患者様の約 30%に認知機能障害が認められた。脳卒中後てんかんと血管性認知症の発症機序は、脳卒中患者様では重複する傾向があり、アミロイドの沈着がてんかんと認知機能低下の両方の病態に関与していることが示唆された。結果については、関連学会や国際誌への投稿を予定している

難治性てんかんのてんかん評価目的として、当科で行った長時間ビデオ脳波モニタリング検査症例のうち、6例の脳卒中後てんかんが含まれていた。発作解析を行ったところ、発作起始は陳旧性脳病巣部位ではなく、海馬硬化症を3例に認めた。うち1例に焦点切除術を行い、発作消失が得られた。Preliminaryな解析であり、今後の症例蓄積を継続し、十分な症例が集まり次第、解析を行っていく。

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 Soichiro Matsubara, Makoto Nakajima	4. 巻 50
2. 論文標題 Clinical neurophysiology of acute symptomatic seizure in stroke patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床神経生理学	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松原 崇一朗, 中島 誠
2. 発表標題 急性症候性発作(early seizure)のUp date -脳卒中急性期-
3. 学会等名 第54回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原 崇一朗, 中島 誠
2. 発表標題 脳卒中急性期における急性症候性発作の臨床神経生理
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2022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
---------	---------