

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23790971
 研究課題名(和文) 難治性てんかん患者における中枢型睡眠時無呼吸と原因不明の突然死(SUDEP)
 研究課題名(英文) Central sleep apnea and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in patients with intractable epilepsy
 研究代表者
 神 一敬 (JIN KAZUTAKA)
 東北大学・大学院医学系研究科・講師
 研究者番号：20436091

研究成果の概要(和文)：てんかん患者の睡眠時に中枢型無呼吸は目立たなかったが、両側側頭葉てんかん患者の発作時に「中枢型無呼吸が左側頭部起始の発作では脳波変化に先行し、右起始では脳波変化に引き続く」という興味深い所見が得られた。また、側頭葉てんかん発作時にみられる心拍変化のパターンも、左右側頭部に由来する発作でそれぞれ異なることが明らかになった。発作時の中枢型無呼吸や心拍変化の出現に、発作起始の側方性が関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：No epilepsy patients revealed significant central sleep apneas. A patient with bilateral temporal lobe epilepsy showed that central apneas precede ictal EEG onset in seizures arising from left temporal region and follow it in those arising from right. In addition, seizures arising from left and right temporal regions had different patterns of heart rate changes from each other. Ictal central apnea and heart rate changes would be closely associated with seizure lateralization.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：てんかん学、臨床神経生理学、臨床神経学、睡眠時無呼吸、自律神経

1. 研究開始当初の背景

てんかん患者は一般健常人に比して明らかに死亡リスクが高いことが知られており、その原因の一つとして原因不明の突然死がある。Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) と呼ばれる現象で、てんかん患者の死因の10%を上回るとされる。SUDEPの危険因子として、高い発作頻度、強直間代発作、抗てんかん薬の多剤併用、頻回の薬剤変更、怠薬や急な服薬中断、長い罹病期間、若年成人、男性などが挙げられているが、そのメカニズムはいまだに解明されておらず、従ってそれを防ぐための方法も分かっていない (Epilepsia 46(S11): 54-61, 2005)。自律

神経機能障害との関連が示唆されており、不整脈・無呼吸・神経原性肺水腫が原因として疑われる例が報告されている。QT延長症候群は突然死の一般的な原因の一つとして知られているが、近年はてんかん発作時のQT短縮に注目した報告もあり (Neurology 74: 421-426, 2010)、多面的な自律神経機能評価が重要である。

我々は突然死が多いことで知られる神経変性疾患、多系統萎縮症において、突然死の主因であるとされてきた致死的不整脈・声帯外転麻痺に伴う気道閉塞(閉塞型睡眠時無呼吸)に加えて、中枢型睡眠時無呼吸の重要性を喚起した (Neurology 68: 1618-1621, 2007)。

すなわち気管切開術後にも突然死の報告があり、その原因として中枢型睡眠時無呼吸の増悪に注目すべきとの報告である。そこで本研究では、同様に原因不明の突然死が一般健康人に比べ明らかに多いことが知られているてんかん患者における中枢型睡眠時無呼吸の実態調査に着目した。睡眠時無呼吸は大きく閉塞型と中枢型の2種類に分類されるが、一般に鼾がみられ、夜間低酸素の程度も強く、日中の重度の過眠症状につながる閉塞型睡眠時無呼吸に注目が集まることが多い。てんかん患者における睡眠時無呼吸に関しても例外でなく、閉塞型睡眠時無呼吸に関する報告が多い。閉塞型睡眠時無呼吸が発作頻度の増加に関連しており、CPAP治療が発作頻度の減少につながるとする報告もある (Neurology 44: 2060-2064, 1994; Neurology 71: 572-577, 2008)。これに対して中枢型睡眠時無呼吸に関する報告はほとんどなく、てんかん患者における実態は明らかでない。一方、てんかん患者における自律神経機能検査の異常に関してはこれまでに多くの研究がある。とりわけ心臓自律神経に関する報告は多く、発作間欠時の不整脈や心拍変動といった心電図を用いた評価に加え、MIBG心筋シンチの報告もある (Brain 124: 2372-2382, 2001)。発作時の不整脈・心拍数・QT時間などの心電図変化についても活発に議論されてきたが、発作間欠時所見と発作時所見を系統的に比較検討した報告は意外に少ない。そこで本研究では発作時にみられる呼吸障害、脈拍・心電図変化と発作間欠時の呼吸障害および心臓自律神経障害を系統的に比較検討することでSUDEPの原因・病態にせまる。

2. 研究の目的

本研究では難治性てんかん患者にみられる中枢型睡眠時無呼吸の実態を明らかにし、さらに発作時・発作間欠時の呼吸障害および心臓自律神経機能障害を系統的に調査した上で、発作時所見を予見し得る発作間欠時所見を抽出することをゴールとする。本研究で中核をなす検査は長時間ビデオ脳波モニタリングと夜間睡眠ポリグラフである。まず、発作時を除いた時間帯で睡眠時無呼吸の回数、程度（一晚当たりの回数、さらにそれを基に算出する無呼吸・低呼吸指数）およびその分類（閉塞型と中枢型）を明らかにする。続いて、発作時の呼吸障害、不整脈・心拍数・QT時間などの心電図変化を解析し、その結果と発作間欠時の所見（先の夜間睡眠時無呼吸に関する検討および起立試験・心電図R-R間隔変動係数・心拍変動の周波数解析・心電図QT時間・MIBG心筋シンチといった心臓自律神経機能検査の結果）とを比較検討する。以上の結果より発作間欠時所見の中から発作時異

常所見を予見し得る項目を明らかにする。

3. 研究の方法

東北大学病院てんかんモニタリングユニットに長時間ビデオ脳波モニタリング目的で入院した難治性てんかん患者を対象とした。モニタリング期間中に終夜睡眠ポリグラフを同時記録し、発作時・発作間欠時の呼吸パラメーターを評価した。ビデオ脳波モニタリングは長時間の記録に耐えるように、医療用接着剤のコロジオンを用いて電極を装着し、頭部にはネットを被せて記録した。電極の配置は通常の国際10-20法に左右前側頭部電極（いわゆるT1, T2）を追加した。終夜睡眠ポリグラフは、頤筋電図、気流、いびき音、胸腹壁運動、酸素飽和度、体位センサー、および下肢筋電図を同時記録した。発作間欠時の各種心臓自律神経機能検査（起立試験・心電図R-R間隔変動係数・心拍変動の周波数解析・心電図QT時間）も行う。発作時には呼吸障害（無呼吸・低呼吸）の有無だけでなく、不整脈の有無や心拍数などの心電図変化も解析する。発作間欠時に関しては、睡眠時無呼吸・低呼吸の総回数から無呼吸・低呼吸指数（1時間当たりの無呼吸・低呼吸回数）を求め、睡眠時呼吸障害（無呼吸・低呼吸指数が5回/時間以上と定義）の有無を判定する。睡眠時呼吸障害がある場合にはその分類（閉塞型・中枢型）およびその程度（軽度：5-15回/時、中等度：15-30回/時、重度：30回/時以上）を評価する。最低動脈血酸素飽和度などの項目も一通り評価する。引き続き、各種心臓自律神経機能検査（起立試験・心電図R-R間隔変動係数・心拍変動の周波数解析・心電図QT時間・MIBG心筋シンチ）も行う（図1）。

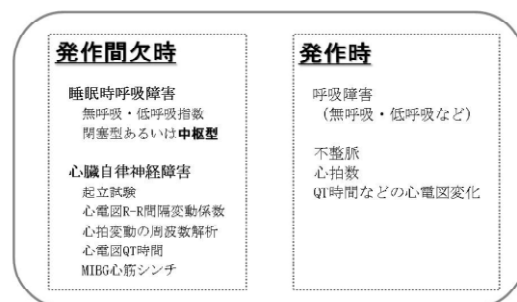


図1. 発作間欠時所見と発作時所見

4. 研究成果

初年度は、我が国における「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)」の実態が不明であったため、まず自験例の

調査を行った。SUDEP の危険因子を後方視的に検討したところ、基本的には従来の欧米における報告と変わらなかったが、抗てんかん薬の多剤併用や発作コントロール不良といった従来危険因子と考えられてきた因子が必ずしも危険因子とはならない可能性が示唆された。SUDEP の原因・病態を解明する上で興味深い結果であり、2011 年のアメリカてんかん学会で報告した。

研究計画時に SUDEP の危険因子として注目していた中枢型睡眠時無呼吸に関しては、てんかん患者の発作間欠時（発作でない時）に観察されることが多い訳ではないと判明した。一方、発作時の中枢型無呼吸に関しては興味深い知見が得られた。すなわち、家族性両側側頭葉てんかん患者において、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中に発作時の中枢型無呼吸を記録することに成功した。左右側頭葉に由来する発作を両方捉えることができ、左右で脳波上の発作起始と中枢型無呼吸の起始の時間的關係が異なる（左側頭葉起始の発作では無呼吸の出現が脳波上の発作起始に先行する）という興味深い結果が得られた（図 2）。SUDEP の病態を考える上で重要な中枢型無呼吸の出現に、左右側頭葉の関わりが異なる可能性を示唆しており、2012 年 3 月の日本神経学会東北地方会、2012 年の日本てんかん学会で報告した。

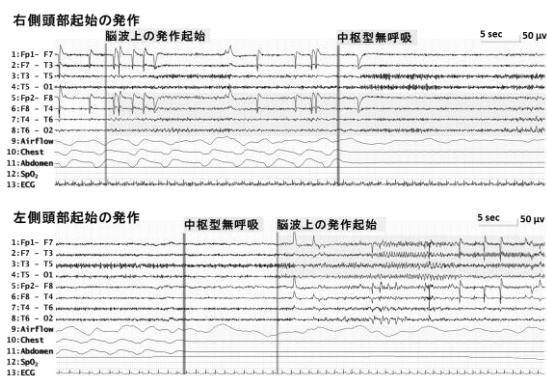


図 2. 両側側頭葉てんかん患者における発作時中枢型無呼吸

さらに、本研究を通じて、心臓自律神経機能に関する重要な知見も蓄積された。とりわけ、側頭葉てんかんの発作時にみられる頻拍の出現や心拍変動パターンが、左右側頭葉に由来する発作でそれぞれ異なるということが明らかにされた。すなわち右側頭部起始の発作では全例で急峻な心拍上昇を示すのに対して、左起始では明らかな心拍上昇を呈さない例が存在した。さらに心拍上昇の始まるタイミングが右起始では脳波上

の発作起始より早く、左起始では遅いという結果であった。心臓に分布する迷走神経・交感神経は右優位と知られているが、中枢における自律神経系制御のネットワークは十分解明されていない。「右側頭葉起始の発作は、左起始よりも直接的に右迷走神経活動を抑制、または交感神経活動を興奮させている」可能性が示唆された。発作時の心拍変化パターンが、側頭葉てんかん発作起始の側方診断に有用である可能性あるとともに、側頭葉てんかん発作時の心臓自律神経変化、さらに SUDEP の病態解明につながる重要な知見と考えられた。この結果は本年 6 月の国際てんかん学会で発表することが決まっている。

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 2 件）

1. 神一敬, 中里信和, 岩崎真樹, 富永悌二: てんかん診療の新時代. 脳神経外科 40: 5-14, 2012 (査読あり)

<http://medicalfinder.jp/ejournal/1436101618.html>

2. 神一敬, 板橋尚, 中里信和: てんかん診療におけるビデオ脳波モニタリングの意義. 神経内科 75: 539-544, 2011 (査読なし)

〔学会発表〕（計 4 件）

1. Kazuhiro Kato, Kazutaka Jin, Hisashi Itabashi, Masaki Iwasaki, Masashi Aoki, Nobukazu Nakasato, Ictal changes in heart rate and heart rate variability in mesial temporal lobe epilepsy, 30th International Epilepsy Congress, 2013 年 06 月 25 日, Montreal, Canada (決定)

2. 加藤量広、神一敬、板橋尚、岩崎真樹、青木正志、中里信和. 両側側頭葉てんかん患者における発作時無呼吸・心拍変化の検討、第 46 回日本てんかん学会、2012 年 10 月 11 日、東京

3. 向井由幸、加藤量広、神一敬、板橋尚、中里信和、岩崎真樹、青木正志. 発作時徐脈を呈した側頭葉てんかんの 3 例、第 90 回日本神経学会東北地方会、2012 年 9 月 8 日、仙台

4. Kazutaka Jin, Takashi Soga, Shozo Nakamura, Michiyo Unno, Morikazu Ohori, Masaki Iwasaki, Nobukazu Nakasato. Survey on causes of death in epilepsy patients: search for risk factors of SUDEP in Japan, American Epilepsy Society 2011, 2011 年 12 月 2 日, Baltimore, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神 一敬 (JIN KAZUTAKA)

東北大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：20436091

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号：