

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25515001

研究課題名(和文) 睡眠が病態脳の興奮・抑制状態に与える影響：てんかんとミオクローヌスの生理学的解析

研究課題名(英文) Effect of sleep on cortical excitatory and inhibitory mechanism of pathological brain: physiological analysis of epilepsy and myoclonus

研究代表者

人見 健文 (Hitomi, Takefumi)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50402904

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：【背景】良性成人型家族性ミオクローヌステんかん(BAFME)は、全身のてんかんと大脳皮質由来のふるえが主症状の疾患である。てんかんやふるえにおける睡眠・覚醒時の大脳皮質の興奮性変化は十分に分かっていない。【目的】BAFMEにおける睡眠覚醒の変化にともなう大脳皮質の興奮性変化を明らかにする。【方法】BAFME患者の脳波記録を解析し、てんかん性放電の睡眠・覚醒時の変化を検討した。【結果】時間当たりのてんかん性放電は軽睡眠・徐波睡眠・REM睡眠時では覚醒時に比べ減少した。【結論】BAFMEは、皮質興奮性の覚醒睡眠時の変容に関してBAFMEは進行性ミオクローヌステんかんの一部と類似の挙動を示した。

研究成果の概要(英文)：Introduction: Generalized epilepsy and cortical tremor are two major symptoms of benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME). Effect of sleep on cortical excitatory and inhibitory mechanism of epilepsy and cortical tremor remains unknown. Objectives: To clarify the effect of sleep on cortical hyperexcitability of epilepsy and myoclonus. Methods: In 6 EEGs and 1 PSG of 6 BAFME patients, frequency of epileptiform discharges during awake period was compared with those during sleep period. Results: The frequency of epileptiform discharges during awake period was higher than that during sleep period, regardless of light sleep, slow wave sleep and REM sleep. Discussion: Reduction of epileptiform discharges during sleep was observed in BAFME, which was similar to those in Unverricht-Lundborg disease. Taken all together, as for the brain dysfunction and epileptogenicity, BAFME has mild but similar pathophysiological mechanism to that of progressive myoclonus epilepsy.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：病態脳 睡眠 てんかん 不随意運動

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 大脳皮質の過剰興奮を示す病態脳：中枢神経疾患における大脳皮質の全般もしくは一部の過剰興奮(てんかん)と、大脳皮質の一部(一次運動感覚野)の過剰興奮(皮質ミオクローヌス)

てんかんは有病率が全人口の約1%を占める最も頻度の高い発作性神経疾患である。てんかんは意識消失をしばしば伴うため、大きな社会問題となっている。てんかんは全般性もしくは一部の皮質の過剰興奮・抑制系の破綻により引き起こされる。

一方、ミオクローヌスは四肢・顔面・体幹に生じる、突然の素早い「ピクっとした」不随意運動である。皮質ミオクローヌスはその起源が大脳皮質由来で、主に一次運動感覚野の過剰興奮・抑制系の破綻により引き起こされる。

発作性疾患であるてんかんは、非発作時には無症状である。一方ミオクローヌスは不随意運動であり、恒常的に症状を有する。前述の通り、これまでの生理学的検討ではてんかん、皮質ミオクローヌス共に類似したメカニズムにより生じることが分かっている。しかし、これまでの覚醒時の検討ではそれ以上の詳細なメカニズムは不明で、両者の出現様式・症状の違いがなぜ生じるかは十分に解明されていない。

### (2) てんかんと皮質ミオクローヌスの両者を来す病態：良性成人型家族性ミオクローヌス(てんかん)(BAFME)

てんかんの1つであるBAFMEは、全般てんかんおよび皮質ミオクローヌスの両者を有する。BAFMEは、分担研究者の池田らもその発見を報告している本邦発の疾患である(Ikeda et al., Neurology 1990.)。BAFMEは、同一患者内での比較により、てんかんと皮質ミオクローヌスの異同の検討が可能な特異な病態である。さらに類縁疾患と異なり顕著な認知機能低下を来さないため、各種の検査を容易に行うことができる。

近年、研究代表者は皮質ミオクローヌス、特にBAFMEにおいて、主に生理学的手法を用いて病態解明を進めてきた(Hitomi et al., Epilepsia 2012, Mov Disord 2011, Intern Med 2011, Kobayashi et al., Clin Neurophysiol 2011.)。

### (3) 病態脳(てんかん・皮質ミオクローヌス)と睡眠の関係

てんかんは、てんかん発作・てんかん性の脳波異常(てんかん性放電)が夜間に起こることが多い。この様に、てんかん発作・てんかん性放電の頻度・程度は覚醒・睡眠により影響を受ける。

一方皮質ミオクローヌスによる不随意運動は睡眠時に減弱する。つまり、睡眠は、てんかんにおける大脳皮質の過剰興奮を増強

し、反対にミオクローヌスにおける大脳皮質の過剰興奮を抑制している可能性がある。

しかし睡眠の病態脳(てんかん・皮質ミオクローヌス)に与える影響は十分には検討されていない。

以上より、病態脳としてのBAFMEにおいて、大脳皮質の過剰興奮が、睡眠によりどの様に变化するか検討されていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、大脳皮質の過剰興奮を示す病態脳(BAFME)およびコントロール群としての正常被験者を対象として、睡眠が大脳皮質の過剰興奮に与える影響を、脳波などを用いて明らかにする。これにより、睡眠が、病態脳における大脳皮質の過剰興奮に対して与える影響を明らかにする。

加えて覚醒時における、皮質ミオクローヌス(皮質振戦)の形成メカニズムも検討した。

## 3. 研究の方法

### 対象の選択基準：

BAFMEの診断基準は、我々が以前に作成した暫定診断基準を用いた。診断基準の詳細は以下の通りである。1：10代以降発症の皮質振戦と稀発全般強直間代発作の少なくともどちらか一方を有する。2：常染色体優性の遺伝形式をとる。3：明らかな認知機能低下やその他の神経症状を認めない。4：電気生理学的検査で皮質反射性ミオクローヌスを呈する。5：明らかな進行性の経過を取らない。

### (1) BAFMEにおける睡眠時・覚醒時のてんかん性放電の様相

脳波検査を施行したBAFME 12名 31件の脳波記録を解析対象とし、睡眠時・覚醒時のてんかん性放電の様相を比較した。睡眠もしくは覚醒脳波が記録全体の10%以下(6記録)、てんかん性放電が5回以下(18記録)、アーチファクトが多い(1記録)を除外し、最終的に5名(女性5名、平均年齢：49.6±20.3歳)の6脳波記録を解析した。覚醒・睡眠を脳波所見により区別し、その上でてんかん性放電の頻度について、覚醒時と睡眠時において比較検討した(Wilcoxon signed rank test)。統計の有意水準はP<0.05とした。加えて睡眠時無呼吸合併のためポリソムノグラフィー(PSG)を行ったBAFME 1名(59歳女性)における脳波記録も解析した。

### (2) BAFMEにおける皮質振戦の律動の発生機構：皮質筋コヒーレンスによる検討

BAFME患者15名で、1) 右上肢伸展のみの課題時、及び2) 荷重負荷下右上肢伸展課題時に、皮質筋コヒーレンス(脳磁図筋電図同時記録3名、脳波筋電図同時記録12名)と

加速度計計測を施行した。皮質筋コヒーレンスの周波数と皮質振戦を反映するパワースペクトルの周波数を比較した。

#### 4. 研究成果

##### (1) BAFME における睡眠時・覚醒時のてんかん性放電の様相

脳波は覚醒(66.6%)と軽睡眠(第1, 2期: 33.4%)に分類され、記録時間当たりのてんかん性放電は覚醒時( $1.3 \pm 1.2$  回/分)が軽睡眠時( $0.02 \pm 0.04$  回/分)に比べ頻度が高かった( $P < 0.05$ )。

PSG を用いた検討でも、覚醒時に比べて、軽睡眠・徐波睡眠・REM 睡眠時いずれでも記録時間当たりのてんかん性放電は減少していた。この傾向は睡眠時無呼吸の治療導入前後でも変わらなかった。

以上より、BAFME では、軽睡眠・徐波睡眠・REM 睡眠時いずれにおいても、てんかん性放電は減少した。てんかん性放電は、部分てんかん(Sammaritano et al; 1991)・全般てんかん(Sato et al; 1973)の多くで、睡眠時に増加するが、今回の結果はBAFME のてんかんの大脳皮質興奮性が睡眠時には他のてんかんと異なり減弱することを示唆した。一方で、進行性ミオクロヌステんかんの1つであるUnverricht-Lundborg disease (ULD) では、てんかん性放電が睡眠時に減少する。(Ferland et al; 2007)。ULD では、半球後方部優位のてんかん性放電が光刺激時と覚醒時に出現する。(Kyllerman et al; 1991) BAFME でも半球後方部優位のてんかん性放電を認めることがあり、BAFME と ULD の両者が大脳皮質のてんかんの興奮性に関して類似した病態を有する可能性を示唆した。

##### (2) BAFME における皮質振戦の律動の発生機構：皮質筋コヒーレンスによる検討

2名で加速度計記録から得られる皮質振戦の周波数と皮質筋コヒーレンスの周波数は一致したが、12名では不一致であった。1名では有意な皮質筋コヒーレンスを認めなかった。

以上より、大半のBAFME患者で皮質振戦と皮質筋コヒーレンスの周波数は一致せず、皮質振戦の律動の発生機構として、大脳皮質単独ではなく、皮質下や小脳遠心路系などの関与も示唆された。

#### 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 17 件)

英文 ( 16 件)

(1) Hitomi T, Kobayashi K, Sakurai T, Ueda S, Jingami N, Kanazawa K, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A. Benign adult familial myoclonus epilepsy is a progressive disorder: no longer idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord.* 査読有、2016 Mar 1;18(1):67-72.DOI: 10.1684/epd.2016.0807.

(2) Fumuro T, Matsushashi M, Miyazaki T, Inouchi M, Hitomi T, Matsumoto R, Takahashi R, Fukuyama H, Ikeda A. Alpha-band desynchronization in human parietal area during reach planning. *Clin Neurophysiol.* 査読有、2015 Apr; 126(4):756-62.doi:10.1016/j.clinph.2014.07.026.

(3) Usami K, Matsumoto R, Kobayashi K, Hitomi T, Shimotake A, Kikuchi T, Matsushashi M, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Sleep modulates cortical connectivity and excitability in humans: Direct evidence from neural activity induced by single-pulse electrical stimulation. 査読有、*Hum Brain Mapp.* 2015 Nov;36(11):4714-29.doi: 10.1002/hbm.22948.

(4) Toyama Y, Tanizawa K, Kubo T, Chihara Y, Harada Y, Murase K, Azuma M, Hamada S, Hitomi T, Handa T, Oga T, Chiba T, Mishima M, Chin K. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Liver Fat Accumulation According to Sex and Visceral Obesity. 査読有、*PLoS One.* 2015 Jun 15;10(6):e0129513. doi: 10.1371/journal.pone.0129513.

(5) Kobayashi K, Hitomi T, Matsumoto R, Kondo T, Kawamata J, Matsushashi M, Hashimoto S, Ikeda H, Koide Y, Inoue Y, Takahashi R, Ikeda A. Long-term follow-up of cortical hyperexcitability in Japanese Unverricht-Lundborg disease. 査読有、*Seizure.* 2014 Oct;23(9):746-50. doi: 10.1016/j.seizure.2014.06.002.

(6) Miyashiro A, Matsui N, Shimatani Y, Nodera H, Izumi Y, Kuwabara S, Imai T, Baba M, Komori T, Sonoo M, Mezaki T, Kawamata J, Hitomi T, Kohara N, Arimura K, Hashimoto S, Arisawa K, Kusunoki S, Kaji R; Japanese Multifocal Motor Neuropathy Study Group. Are multifocal motor neuropathy patients underdiagnosed? An epidemiological survey in Japan. 査読有、*Muscle Nerve.* 2014 Mar;49(3):357-61.

( 7 ) Harada Y, Oga T, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Tanizawa K, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Differences in associations between visceral fat accumulation and obstructive sleep apnea by sex. 査読有、Ann Am Thorac Soc. 2014 Mar;11(3):383-91. doi: 10.1513/AnnalsATS.201306-1820C.

( 8 ) Murase K, Hitomi T, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Mishima M, Chin K. The additive impact of periodic limb movements during sleep on inflammation in patients with obstructive sleep apnea. 査読有、Ann Am Thorac Soc. 2014 Mar;11(3):375-82. doi: 10.1513/AnnalsATS.201306-1440C.

( 9 ) Hitomi T, Kobayashi K, Jingami N, Nakagawa T, Imamura H, Matsumoto R, Kondo T, Chin K, Takahashi R, Ikeda A. Increased clinical anticipation with maternal transmission in benign adult familial myoclonus epilepsy in Japan. 査読有、Epileptic Disord. 2013 Dec;15(4):428-32. doi: 10.1684/epd.2013.0608.

( 10 ) Fumuro T, Matsushashi M, Mitsueda T, Inouchi M, Hitomi T, Nakagawa T, Matsumoto R, Kawamata J, Inoue H, Mima T, Takahashi R, Ikeda A. Bereitschaftspotential augmentation by neuro-feedback training in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol. 査読有、2013 Jul; 124 (7):1398-405. doi:10.1016/j.clinph.2013.01.026.

( 11 ) Chihara Y, Tsuboi T, Hitomi T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Aihara K, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Yamamoto K, Mishima M, Chin K. Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP. Sleep. 査読有、2013 Feb 1;36(2):229-36. doi: 10.5665/sleep.2378.

( 12 ) Murase K, Mori K, Yoshimura C, Aihara K, Chihara Y, Azuma M, Harada Y, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Chin K. Association between plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin level and obstructive sleep apnea or nocturnal intermittent hypoxia. PLoS One. 査読有、2013;8(1):e54184. doi: 10.1371/journal.pone.0054184.

( 13 ) Chihara Y, Chin K, Aritake K, Harada Y, Toyama Y, Murase K, Yoshimura C, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Urade Y. A urine biomarker for severe obstructive sleep apnoea patients: lipocalin-type prostaglandin D synthase. Eur Respir J. 査読有、2013 Dec;42(6):1563-74. doi: 10.1183/09031936.00133512.

( 14 ) Hitomi T, Koubeissi MZ, Kaffashi F, Turnbull J, Lüders HO. Visual processing in the inferior temporal cortex: an intracranial event related potential study. Clin Neurophysiol. 査読有、2013 Jan;124(1):164-70. doi: 10.1016/j.clinph.2012.07.002.

( 15 ) Aihara K, Oga T, Yoshimura C, Hitomi T, Chihara Y, Harada Y, Murase K, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Measurement of dyspnea in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 査読有、2013 May;17(2):573-61. doi: 10.1007/s11325-012-0759-2.

( 16 ) Aihara K, Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Uno K, Mishima M, Chin K. Analysis of systemic and airway inflammation in obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 査読有、2013 May;17(2):597-604. doi:10.1007/s11325-012-0726-y.

和文 ( 1 件 )

( 1 ) 戸島麻耶、人見健文、陣上直人、谷岡 洸介、山門穂高、松本理器、高橋幸利、池田 昭夫、高橋良輔 . 急性無菌性髄膜脳炎の経過中に局所性皮質反射性ミオクローヌスを呈し抗グルタミン酸受容体抗体が検出された 2 例。臨床神経学. 査読有、: 第 54 巻第 7 号 : 543-9、平成 26 年 .

〔学会発表〕(計 7 件)

( 1 ) Hitomi T, Kobayashi K, Kondo T, Matsumoto R, Terada K, Kanda M, Takahashi R, Ikeda A. Diffuse brain dysfunction in benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME). 30th International Congress of Clinical Neurophysiology, Berlin, Germany, 2014.3.21.

( 2 ) Hitomi T, Kobayashi K, Jingami N, Nakagawa T, Imamura H, Matsumoto R, Kondo T, Chin K, Takahashi R, Ikeda A. Clinical anticipation more in maternal transmission in benign adult familial

myoclonus epilepsy in Japan. 第46回日本てんかん学会学術集会 2013年10月11日、北九州。

(3) 人見健文、高橋良輔、池田昭夫。良性成人型家族性ミオクローヌステんかん(BAFME)の最近の進歩：進行性疾患か？シンポジウム32「てんかん研究の最前線」。第55回日本神経学会 2014年5月24日、福岡。

(4) 人見健文、小林勝哉、高橋良輔、池田昭夫。良性成人型家族性ミオクローヌステんかん(Benign adult Familial myoclonus epilepsy: BAFME)のミオクローヌステんかんにおける位置づけ。(モーニングセミナー)第48回日本てんかん学会学術集会 2014年10月2-3日、東京。

(5) Hitomi T, Kobayashi K, Kinoshita M, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A. A severe case with Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy. (ポスター) 第56回日本神経学会学術大会 2015年5月20-23日、新潟。

(6) 人見健文、小林勝哉、高橋良輔、池田昭夫。良性成人型家族性ミオクローヌステんかん(BAFME)の発症の予測因子の検討。(ワークショップ) 第49回日本てんかん学会学術集会 2015年10月30-31日、長崎。

(7) 人見健文、小林勝哉、櫻井健世、Shamima Sultana、佐藤啓、井上岳司、下竹明寛、松本理器、高橋良輔、池田昭夫。睡眠が良性成人型家族性ミオクローヌステんかん(BAFME)のてんかん性放電に与える影響。(口演) 第45回日本臨床神経生理学会学術大会 2015年11月5-7日、大阪。

〔図書〕(計 11 件)  
(著書)

(1) 人見健文。糖尿病神経障害。最新内分泌代謝学：535 - 537、診断と治療社、2013。

(2) 人見健文、池田昭夫。進行性ミオクローヌステんかん。稀少難治てんかん診療マニュアル 疾患の特徴と診断のポイント：43 - 46、診断と治療社、2013。

(3) 人見健文、池田昭夫。ミオクローヌス。パーキンソン病と運動異常：119 - 127、中山書店、2013。

(4) 人見健文、池田昭夫。全身けいれんは必ずしも意識消失を伴わない。症例から学ぶ戦略的てんかん診断・治療：63 - 67、南山堂、2014。

(5) 人見健文、池田昭夫。本態性振戦。神経疾患最新の治療 2015 - 2017：171 - 173、南江堂、2015年。

(6) 人見健文、池田昭夫。1記録、第2部指針に基づいた実例提示。デジタル脳波記録・判読の手引き(池田昭夫主編集：松本理器、人見健文副編集)：50 - 54、診断と治療社、2015。

(7) 人見健文、池田昭夫。良性成人型家族性ミオクローヌステんかん。9. 進行性ミオクローヌステんかん。第11章てんかんおよびてんかん類似症候群。臨床てんかん学(兼本浩祐ら編)：411 - 412、医学書院、2015。

(8) 人見健文、寺田清人、池田昭夫。第9章ミオクローヌス、第1部不随意運動。不随意運動の診断と治療 改訂第2版：158 - 182、診断と治療社、2016。

(総説)

(1) 人見健文、池田昭夫。けいれん(手足が勝手に動く)。神経・精神疾患診療マニュアル 日本医師会雑誌：第142巻・特別号(2)：93-94、2013。

(2) 人見健文、池田昭夫。てんかん。治療：第96第11：1619-1622、2014。

(3) 人見健文、池田昭夫。脳波の基礎知識。臨床神経生理学：第42巻6号：365-370、2014。

〔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〕

・京都大学検査部ホームページ

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~kensa/>

・京都大学てんかん・運動異常生理学ホームページ

<http://epilepsy.med.kyoto-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

人見 健文 (HITOMI, Takefumi)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号： 50402904

### (2)研究分担者

陳 和夫 (CHIN, Kazuo)

京都大学・医学研究科・特定教授

研究者番号： 90197640

池田 昭夫 (IKEDA, Akio)

京都大学・医学研究科・特定教授

研究者番号： 90212761

松本 理器 (MATSUMOTO, Riki)

京都大学・医学研究科・特定准教授

研究者番号： 00378754

澤本 伸克 (SAWAMOTO, Nobukatsu)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号： 90397547

井内 盛遠 (INOUCHI, Morito)

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号： 30532600

### (3)連携研究者

なし