

—— 研究褒賞受賞記念報告 ——

てんかん発作時の自律神経モニタリングと包括的てんかん診断

Peri-ictal monitoring of the autonomic nervous system and comprehensive evaluation of epilepsy

加藤 量 広¹⁻³⁾, 神 一 敬¹⁾

要旨：われわれは長時間ビデオ脳波モニタリングを含む精査を行った内側側頭葉てんかん患者の複雑部分発作において、発作時脳波変化の開始時刻を基準とした発作時頻拍の開始が、右起始の発作では左起始よりも平均で20秒早いことを報告した (Kato et al., 2014)。従来、一致した見解が得られていなかった発作起始側による心拍変化の違い、いわゆる“lateralization hypothesis” にひとつの答えを与える重要な知見である。一方、左右海馬間の発作性活動伝播に要する時間は平均約20秒と報告されている。これらの結果を考え合わせると、右内側側頭葉からの発作活動が交感神経系を介して、直接、洞結節を刺激するのに対し、左内側側頭葉からの発作活動は右半球に伝播してから洞結節を刺激すると思われる。この発作起始側による心拍変化開始のタイミングの違いは、側方徴候としても有用であるとともに、心電図変化から発作検知・予知を試みる上で重要な情報となる。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2016 ; 27 : 19-24

Key Words : Long-term video-electroencephalographic monitoring, Mesial temporal lobe epilepsy, Complex partial seizure, Ictal tachycardia, Lateralization hypothesis

序論

2000年前後から機能的MRIを用いた臨床研究や免疫生化学的手法を用いた基礎研究の知見が集積され、それまでは概念的に想定されていた自律神経系の中核制御ネットワークが実体として理解されるようになった¹⁾。また、てんかん発作が自律神経系に影響を与えることは古くから知られている。近年、てんかん患者にみられる予期せぬ突然死 (sudden unexpected death

in epilepsy) への関心が高まり、てんかん患者を対象とした自律神経機能の研究はさらに重要視されるようになった²⁾。

心拍は自律神経系の活動状態をよく反映するデータであり、発作時心拍変化に関する研究は数多く報告されている。側頭葉てんかんでは他の焦点性てんかんに比べ、発作時頻拍が高頻度であることが知られているが、焦点側による違いについては一致した見解が得られていなかった²⁾。発作時心拍変化に関する従来の研究で

¹⁾ 東北大学てんかん学分野
〔〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1〕

²⁾ 東北大学神経内科学分野
〔〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1〕

³⁾ 石巻赤十字病院神経内科
〔〒986-0861 宮城県石巻市蛇田西道下71〕

Kazuhiro Kato¹⁻³⁾, Kazutaka Jin¹⁾

¹⁾ Department of Epileptology, Tohoku University Graduate School of Medicine
〔Seiryomachi 2-1, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-8575〕

²⁾ Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine
〔Seiryomachi 1-1, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-8574〕

³⁾ Department of Neurology, Ishinomaki Red Cross Hospital
〔Nishimichishita 71, Hebata, Ishinomaki, Miyagi, 986-0861〕

は、対象患者の発作型、焦点の局在、さらに、てんかんの原因疾患が多様であったことが判明した³⁻⁶⁾。また発作近傍での心拍数変化を連続的に観察した研究は少なかった⁷⁻⁹⁾。

本研究の目的は、てんかん患者における発作焦点の側性・局在や発作活動の伝播が自律神経機能に与える影響を明らかにすることである。てんかん発作時に、脳波に加え、自律神経機能の指標として心電図や呼吸パラメータを同時記録し、発作時変化の実態とその機序を明らかにすることを目標とした。

方法

東北大学病院では2010年にてんかんモニタリングユニットを開設し、週4名の患者に4-5日間の長時間ビデオ脳波モニタリングを施行している。このうち週1名の患者には睡眠構築の異常、睡眠時無呼吸、発作時呼吸変化の有無の確認や評価を目的とした終夜睡眠ポリグラフの同時記録も行っている。これまでに脳波と同時記録されている心電図データを抽出し、心拍数変化と心拍変動のスペクトル分析を継続的に行っている。発作焦点の側性・局在による発作時心拍変化の違いに注目して心拍数時系列を解析してきた。

結果

内側側頭葉てんかんの発作時心拍変化¹⁰⁾

対象は、2010年9月から2012年12月までの期間に、東北大学病院てんかんモニタリングユニットにおいて長時間ビデオ脳波モニタリングを施行した患者のうち、内側側頭葉にMRI異常を伴う内側側頭葉てんかん患者21名（男7名、女14名；年齢 13-67歳）である。MRI異常の内訳は、20名が海馬硬化症、1名のみ扁桃体腫大であった。モニタリング中に計77回の部分発作が記録され、右起始の29発作（患者9名）と左起始の48発作（患者12名）の発作時心拍数変化を比較した。それぞれの発作において発作性脳波変化の出現時刻を基準とし、心拍数変化出現の相対時刻を求めた。

右起始の29発作全てで頻拍を認めたが、左起始の48発作のうち、6発作では頻拍がみられず、頻拍を認めたのは42発作であった。右起始の発作時は左起始の発作時に比べ有意に早いタイミングで心拍数が増加し始めていた（右 -11.5 ± 14.8 秒に対し、左 9.2 ± 21.7 秒；平均 $\pm$ 標準偏差, $p < 0.0001$ ）。モニタリング中の初回発作のみのデータに限定して比較しても同様の差を認めた。心拍変化の典型例をFig. 1、上記結果

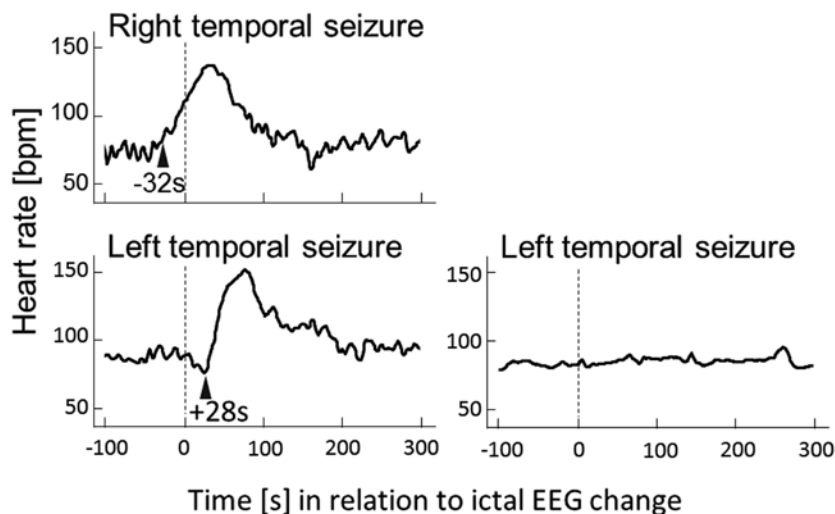


Fig. 1 Typical examples of ictal heart rate (HR) changes in relation to ictal EEG onset (*Upper*) Right temporal seizure. HR started to increase 32 seconds before ictal EEG onset. (*Lower Left*) Left temporal seizure. HR started to increase 28 seconds after ictal EEG onset. (*Lower Right*) Left temporal seizure. No obvious HR changes were seen.

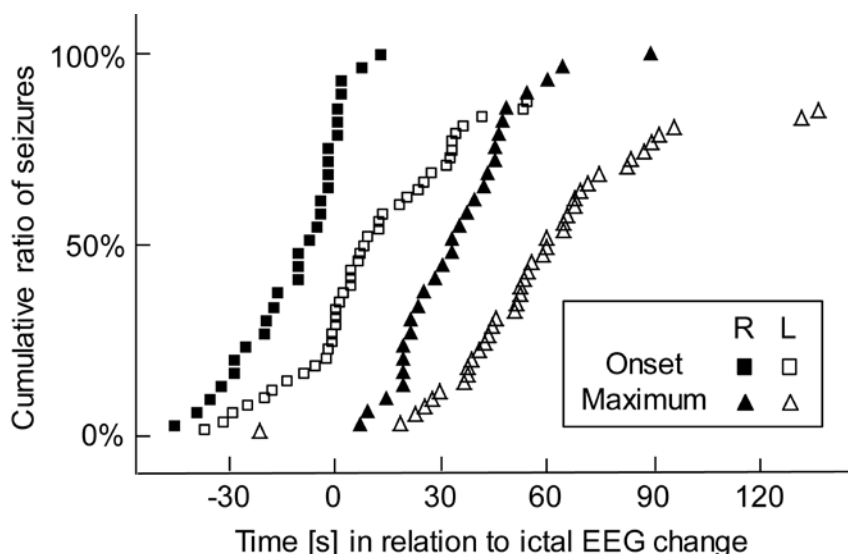


Fig. 2 Cumulative distribution of “onset time of heart rate (HR) increase” and “time of maximum HR”
Time axis is related to time of ictal EEG onset. Closed and open squares represent onset of ictal HR increase in right and left temporal seizures, respectively (mean $\pm$ SD, -11.5 ± 14.8 vs. 9.2 ± 21.7 s; mean difference, 20.7 s; 95% CI, 12.1–29.4 s; $p < 0.0001$). Closed and open triangles represent time of maximum HR in right and left temporal seizures, respectively (36.0 ± 18.1 vs. 58.0 ± 28.7 s; mean difference, 22.1 s; 95% CI, 10.9–33.3 s; $p < 0.0001$). The distribution of left temporal seizures (open markers) did not reach 100%, because 6 left temporal seizures were accompanied by no obvious HR increase.

のまとめをFig. 2に示した。

知を試みる上で重要な情報となる。

考察

内側側頭葉てんかん患者の複雑部分発作において、発作時脳波変化の開始時刻を基準とした発作時頻拍の開始が、右起始の発作では左起始よりも平均で20秒早いことを示した。これまで、発作起始側による心拍変化の違い、いわゆる“lateralization hypothesis”に対しては一致した見解が得られていなかった²⁾。本研究の結果は、この仮説にひとつの答えを与えたと言える。一方、過去の研究では、左右海馬間の発作性活動伝播に要する時間が平均約20秒と報告されている^{11,12)}。これらの結果を考え合わせると、右内側側頭葉からの発作活動が交感神経系を介して、直接、洞結節を刺激するのに対し、左内側側頭葉からの発作活動は右半球に伝播してから洞結節を刺激すると考えることができる。この発作起始側による心拍変化開始のタイミングの違いは側方徴候としても有用な可能性があるとともに、心電図変化から発作検知・予

今後の展望

当院てんかんモニタリングユニットにおける入院精査では、長時間ビデオ脳波モニタリングのみならず、3テスラ-MRI, FDG-PET, 神経心理検査、心理社会的評価をルーチンに行い、さらに必要に応じた追加オプションとして脳磁図や発作時SPECTを行っている。当院脳神経外科との連携で、頭蓋内脳波による侵襲的ビデオ脳波モニタリングも可能で、難治てんかん患者の外科治療にも関わっている。このような質の高い包括的精査で得られた豊富な症例データを基に、脳磁図や頭蓋内脳波をテーマとした臨床研究に日々取り組み、得られた結果を専門誌に投稿し報告してきた¹³⁻¹⁵⁾。これらの手法を用いて、“てんかんと自律神経”に関する新たな知見を見出すことを目標としている。

心電図や睡眠ポリグラフのデータ解析は、発作時の変化に注目して今後も継続する。自律神経系のパラメータの変化からてんかん発作を検

知すること, さらには発作出現を予知するシステムの構築を目指している。

謝辞

本研究を遂行するにあたり, ご指導・ご鞭撻をいただきました中里信和教授(東北大学大学院てんかん学分野)に感謝申し上げます。また, 本研究で用いた長時間ビデオ脳波モニタリングのデータ記録・保存・管理において, 日々ご協力いただいた東北大学病院てんかん科の病棟担当医師および東北大学病院生理検査センター脳・神経機能検査部門の臨床検査技師に感謝いたします。

参考文献

- 1) Llewellyn-Smith IJ, Verberne AJM. Central Regulation of Autonomic Function. 2nd ed. Oxford University Press, USA; 2011.
- 2) Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia*. 2010; **51**: 725-737.
- 3) Nei M, Ho RT, Abou-Khalil BW, Drislane FW, Liporace J, Romeo A, et al. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia*. 2004; **45**: 338-345.
- 4) Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*. 2004; **364**: 2212-2219.
- 5) Di Gennaro G, Quarato PP, Sebastiano F, Esposito V, Onorati P, Grammaldo LG, et al. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol*. 2004; **115**: 1169-1177.
- 6) Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, Cascino GD. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia*. 2006; **47**: 737-744.
- 7) Leutmezer F, Schernthaner C, Lurger S, Pötzelberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia*. 2003; **44**: 348-354.
- 8) Blumhardt LD, Smith PE, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *Lancet*. 1986; **1**: 1051-1056.
- 9) Schernthaner C, Lindinger G, Pötzelberger K, Zeiler K, Baumgartner C. Autonomic epilepsy—the influence of epileptic discharges on heart rate and rhythm. *Wien Klin Wochenschr*. 1999; **111**: 392-401.
- 10) Kato K, Jin K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Nakasato N, et al. Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures. *Neurology* 2014; **83**: 1332-1336.
- 11) Gloor P, Salanova V, Olivier A, Quesney LF. The human dorsal hippocampal commissure. An anatomically identifiable and functional pathway. *Brain*. 1993; **116**: 1249-1273.
- 12) Weinand M, Serxner B, Labiner D, Ahern G. Interhemispheric propagation time and temporal lobe epileptogenicity. *Pathophysiology*. 2009; **16**: 39-42.
- 13) Sakuraba R, Iwasaki M, Okumura E, et al. High frequency oscillations are less frequent but more specific to epileptogenicity during rapid eye movement sleep. *Clinical Neurophysiology*. 2016; **127**: 179-186.
- 14) Itabashi H, Jin K, Iwasaki M, Okumura E, Kanno A, Nakasato N, et al. Electro- and magnetoencephalographic spike source localization of small focal cortical dysplasia in the dorsal perirolandic region. *Clin Neurophysiol* 2014; **125**: 2358-2363.
- 15) Okumura E, Iwasaki M, Sakuraba R, Itabashi I, Osawa S, Nakasato N, et al. Time-varying interhemispheric coherence during corpus callosotomy. *Clin Neurophysiol* 2013; **124**: 2091-2100.

Summary

Peri-ictal monitoring of the autonomic nervous system and comprehensive evaluation of epilepsy

Kazuhiro Kato, Kazutaka Jin

Objective: Heart rate (HR) frequently increases in temporal lobe seizures. Patients with mesial temporal lobe epilepsy (mTLE) were evaluated to clarify whether presence and timing of peri-ictal HR change is a seizure lateralizing sign.

Methods: Long-term video-electroencephalographic recordings were retrospectively reviewed in 21 patients, 7 men and 14 women aged 13 to 67 years, diagnosed as mTLE with MRI abnormalities in the mesial temporal structures (hippocampal sclerosis in 20 cases, amygdala hypertrophy in 1 case). Seventy-seven partial seizures without secondary generalization were extracted. Peri-ictal HR change was compared between 29 right seizures (9 patients) and 48 left seizures (12 patients).

Results: HR abruptly increased in all 29 right seizures and 42 of 48 left seizures. Onset time of HR increase in relation to ictal EEG onset was significantly earlier in right seizures than in left seizures (mean $\pm$ SD, -11.5 ± 14.8 vs. 9.2 ± 21.7 s; $p < 0.0001$).

Conclusions: Significantly earlier tachycardia in right than left mTLE seizures supports previous hypotheses that the right cerebral hemisphere is dominant in the sympathetic network. No HR change, or delayed tachycardia possibly due to seizure propagation to the right hemisphere, may be a useful lateralizing sign of left mTLE seizures.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2016 ; 27 : 19-24

