

—— 研究助成報告 ——

てんかん患者の睡眠中の呼吸状態に注目した てんかん患者における突然死のリスクと機構の解明

高 木 俊 輔

要旨：SUDEPの発症機序は不明であり、夜間睡眠中に発症することが多い。本研究では、頭蓋内慢性電極留置による検査を行うてんかん患者を対象に、SUDEPの発症機序にてんかん性放電による睡眠中の呼吸中枢の機能不全が関与している可能性を調査した。5名のてんかん患者に、頭蓋内慢性電極留置中にPSGで睡眠のスコアを測定した。全症例でPSG上、睡眠の不安定化は明らかだった。中枢性無呼吸(CA)は全ての患者で測定中に出現しており、てんかん患者でCAが多いという仮説はある程度確かめられた。脳波解析では、てんかん性活動を示唆するHFOがCA出現時の周辺で頻発していた。また、一部の症例で健側と病側の海馬のコネクティビティがCA出現直前で高まっていることが観察された。これらにより、てんかん患者の睡眠中のCAがてんかん性脳波活動と関連があることが示唆され、それによるCAがSUDEPにつながっている可能性が指摘された。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2023；34：35-40

Key Words：SUDEP, HFO, コネクティビティ, sEEG, 中枢性無呼吸

【背景】

てんかん患者における突然死(Sudden Unexpected Death in Epilepsy: SUDEP)は、てんかん患者における予期できない原因不明の死亡である。SUDEPは、てんかん関連死の中で最も多いとされており、てんかん診療において依然として大きな脅威である。しかし、SUDEPの発症機序は十分に解明されていない。その機序を明らかとすることでSUDEP予防へつなげることができれば、てんかん診療における意義は大きいと考えられる。

SUDEPの発症機序の仮説の一つには不整脈等による心停止の関与がある。しかし、これまでの発作周辺期の心拍変動をみた研究では十分な発症機序の解明には至っていない。また、SUDEPは夜間睡眠中に発症することが多いとされている。そのため、乳幼児突然死症候群(SIDS)でも想定されている仮説である、呼吸

機構の機能不全による呼吸停止の関与によるという仮説も有力である。

本研究では、SUDEPの発症機序として、てんかん患者の睡眠中の呼吸状態に注目した。SUDEPの発症機序として、てんかん性放電が脳幹に波及して呼吸中枢の機能不全を引き起こすメカニズムがあるということを仮説とし、てんかん患者において睡眠中の呼吸停止が健常人より多く、またそれがてんかん性の脳波活動と関与している可能性を調査した。脳幹部の脳活動を直接的に検出評価することは不可能である。しかし、中枢性無呼吸および睡眠ステージの遷移は脳幹部による支配を受けているため、これらに注目することでてんかん患者における脳幹部の機能障害を推定する計画である。特にてんかん性放電出現前後でのこれらのパラメータに注目し、脳幹へ波及したてんかん性放電がてんかん患者の睡眠中の呼吸状態に与える影響を明らかにすることを目指した。

代表例 AY

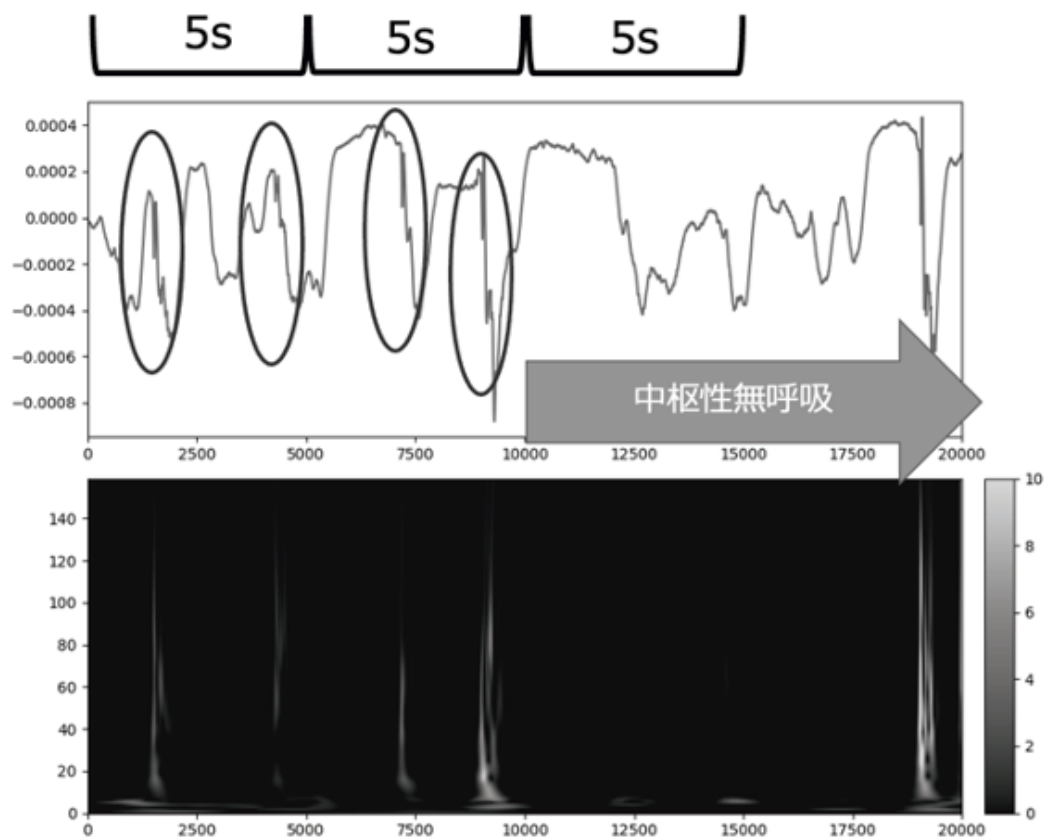


Fig. 1

【方法】

東京医科歯科大学医学部附属病院脳神経外科にて、頭蓋内慢性電極留置によるてんかんの脳波モニタリングを行う患者を対象とした。

頭蓋内慢性電極留置を含むてんかんの長時間脳波モニタリング中に同時にポリソムノグラフィ (polysomnography: PSG) を行った。PSGでは末梢血酸素飽和度、胸郭・腹部の呼吸筋活動および鼻腔気流センサーによる呼吸状態の検出が可能であり、SUDEPに関係している可能性のある呼吸停止を検出することができる。また、脳波計測もPSGには必要であるが、これは頭蓋内慢性電極留置によるものを使用せず米国睡眠医学会 (AASM) が推奨する頭皮上から

の脳波計測を追加して行った。頭皮上から脳波計測を行うことにより、頭蓋内慢性電極留置のみでは得られない、正確でガイドラインに沿った睡眠ステージの同定を可能とした。

頭蓋内慢性留置電極のための脳波計は日本光電製 EEG-1200 シリーズ ニューロファックスを用いた。サンプリングレートは、high frequency oscillation (HFO) の同定のため、2000Hz の高サンプリングレートでの記録とした。

PSGのためのPSG装置はフィリップス社製の Alice PDxを用いた。Alice PDxは携帯型のPSG機器であるが、脳波、眼球運動、筋電図を含んだ睡眠ステージが解析可能である。そのため、通常行われる睡眠専門施設でのPSGと同じモダリティ数でのPSGが可能である。

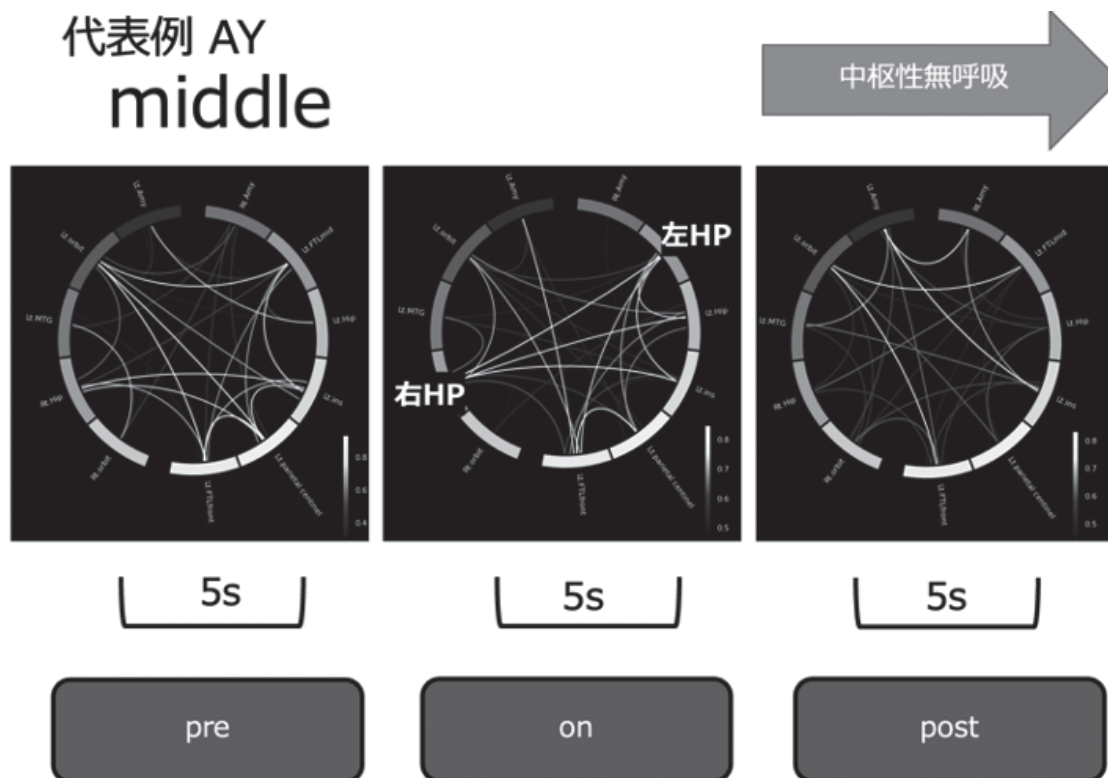


Fig. 2

頭蓋内慢性留置電極から得られたデータをHFOや電極間のコネクティビティに注目して解析した。さらに、そのデータと、PSGによって得られる睡眠パラメータおよび呼吸状態の情報、特に中枢性無呼吸および睡眠ステージの遷移率に注目して関係性の解析を行った。

【結果】

新型コロナウイルス蔓延の影響で一時は新規の入院の受け入れが停止するなどがあり、症例の蓄積が大きく滞った。結果的には3年間で8名の頭蓋内慢性電極留置患者においてPSGを行うことができた。しかし、脳外科の検査法の変更があり、前半はストリップ型の硬膜下電極で検査を行ったが、後半は定位的头蓋内脳波電極を使用するようになり、一貫したデータを得ることが難しかった。また、頭蓋内への慢性留置電極挿入術を行った症例に術後早期に夜間さらにPSGという多くのセンサーを必要とする

検査を行ったことで、測定条件が悪く、ノイズ等の影響が大きく3例は解析不適と判断された。そのため、解析は5例に対して行った。

PSGの結果としては、頭蓋内に電極が挿入されている不快感や、創部の疼痛、ICUという環境の影響が大きく、睡眠効率は平均で63.5%と低く。睡眠第3相まで獲得した症例はなかった。また、覚醒反応指数も平均で13.4回/hと高かった。

平均のAHIは7.16回/h。うち、中枢性無呼吸のAHIは2.05だった。一般人口と比較して、中枢性無呼吸が多く認められた。8症例で中枢性無呼吸は合計106回認めた。

ステージシフトはREM, stageI, stageIIでそれぞれ平均8.4回, 39.5回, 23.1回だった。

中枢性無呼吸の前後、ステージシフトの前後での頭蓋内慢性留置電極の周波数分析、波形解析を現在行なっている。

L-R Hippocampus connectivity

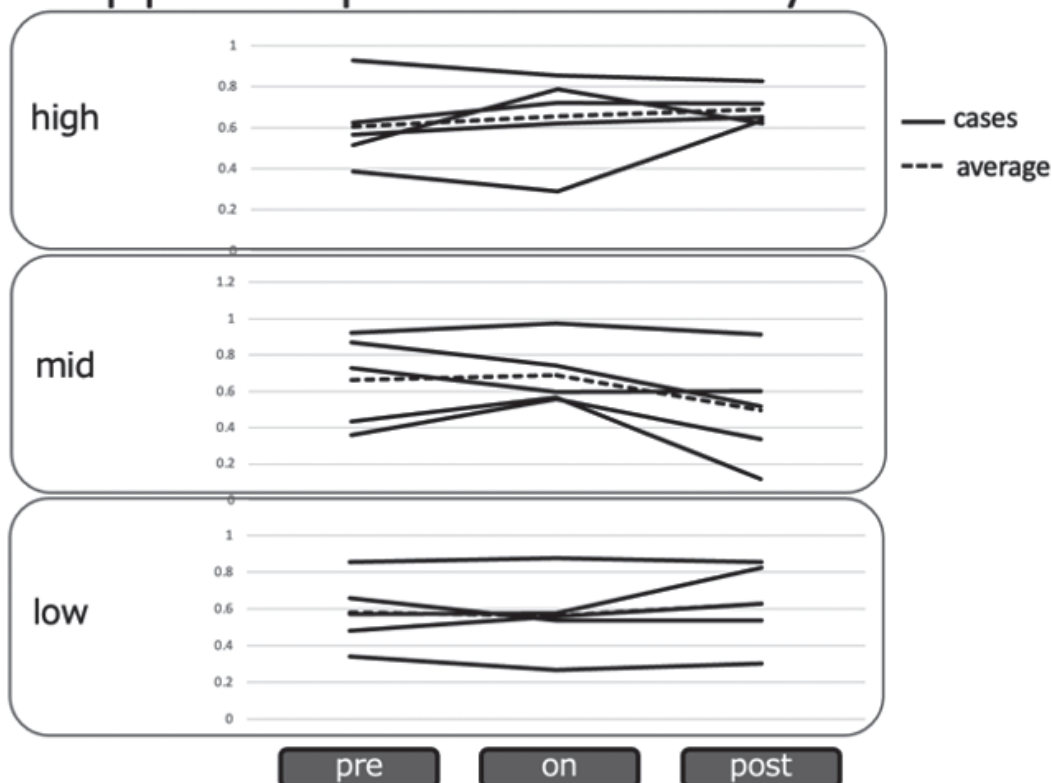


Fig. 3

【考察】

てんかん患者ではてんかん発作出現時に中枢性の無呼吸が出現する。しかし、発作に至らない発作間欠期のてんかん性放電や、high frequency oscillationと呼ばれる高周波成分の出現と無呼吸の関係は現時点では未解明である。更なる症例の蓄積と解析技術の向上によって同関係の解明を図っていく。

また、脳皮質でのてんかん性放電の脳幹部への波及の有無とそれによる脳機能障害との関係は未だ十分に解明されておらず、その解明はてんかん学へ大きな貢献となる。

Tab. 1

Pt data & Sleep scores

Pt. name	NY	YK	AY	TK	HA
Epi Type	TLE	TLE	FLE	TLE	TLE
electrode	sheet	sEEG	sEEG	sEEG	sEEG
age (y.o)	47	48	28	48	25
AHI (回/h)	4.6	2.9	1.8	23	5.9
N1 (%)	19.7	8.2	24	58.8	2.5
N2	68.4	69.3	51.9	16.3	76
N3	0	0	0	0	0
REM	11.9	22.5	24.1	25	21.4
sleep efficiency (%)	40.6	49.3	79.2	44.5	66.5

Tab. 2

Pt data & Sleep scores 2

Pt. name	NY	YK	AY	TK	HA
AHI (回/h)	4.6	2.9	1.8	23	5.9
Central (回)	1	4	5	55	32
stage shift (回)	41	63	74	231	70

Tab. 3

HFO

Pt. name	NY			YK			AY			TK			HA		
Epi Type	TLE			TLE			FLE			TLE			TLE		
Central (回)	1			4			5			55			32		
	pre	on	post	pre	on	post	pre	on	post	pre	on	post	pre	on	post
total	138.3	117.7	46.7	75.5	54.0	83.5	29.0	7.0	11.5	6.0	7.0	18.5	21.0	12.0	8.8
Patho HP	15.7	16.0	6.7	8.5	2.0	10.0	3.0	-	1.0	1.0	-	0.5	1.0	0.8	1.8
norm HP	16.3	20.0	6.0	3.0	6.0	-	2.5	-	-	-	-	-	-	-	-
Patho amy	-	-	-	11.0	6.5	15.5	5.0	-	-	-	-	-	-	-	-
norm amy	8.7	5.7	4.3	-	23.0	-	6.5	6.5	9.5	-	-	-	-	-	-
ins	-	-	-	10.0	3.0	11.0	2.5	-	0.5	-	-	-	-	-	-

