



Title	てんかん患者は皮膚電気活動が低下している [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	堀之内, 徹
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13464号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/74738">http://hdl.handle.net/2115/74738</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2478
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Toru_Horinouchi_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 堀之内徹

### 学 位 論 文 題 名

てんかん患者は皮膚電気活動が低下している  
(Individuals with epilepsy display lower electrodermal activity)

#### 【背景と目的】

てんかんは、大脳皮質神経細胞の過剰な電気活動によっててんかん発作を繰り返す慢性疾患である。てんかんの治療は、薬物療法が最も一般的である。抗てんかん薬を組み合わせることで約70%の患者でてんかん発作は抑制されるが、残り30%では完全には抑制されない。発作が完全には抑制されないてんかんを難治性てんかんと呼び、薬物療法以外の治療が検討される。手術療法や迷走神経刺激療法は一定の有効性を示すが、これらの外科治療は侵襲性が高く患者の負担も大きい。そのため、非侵襲的な治療法への期待は大きい。

治性てんかんの治療法の一つに、皮膚電気活動 (electrodermal activity: EDA) を用いたバイオフィードバック療法 (biofeedback therapy: BFT) が存在する。これは、EDA を末梢交感神経機能の指標とし、バイオフィードバックによって EDA を亢進させることでてんかん発作抑制を目指す方法である。EDA-BFT の治療効果としては、EDA-BFT によりてんかん発作が約45%減少したことや、小規模のランダム化比較試験において50% responder が10人中6人であったことが報告されている。この50% responder の割合は、新規抗てんかん薬、迷走神経刺激療法、ケトン食療法とほぼ同等の治療効果である。しかしながら、その基盤となるてんかん患者の EDA に関する報告はなく、これらがどのような性質を持つかは不明である。また、てんかん患者の発作頻度や罹病期間、薬物療法など、てんかんに付随する要因によって EDA がどのような影響を受けるかも不明である。今回我々はてんかん患者における EDA の性質および、てんかんに関わる要因と EDA との関係性を調べるために、てんかん群と健常群の EDA を測定し比較検討した。

#### 【対象と方法】

この研究は単一施設による横断的観察研究であり、日本におけるてんかんセンターの一つである北海道大学病院で行われた。この研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に沿って作成され、北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会から承認された。また、全ての被験者から同意を取得して実施された。

対象は、2016年1月から2018年3月に当院の精神科神経科外来を受診したてんかん患者から募集した。また、年齢・性別を適合させた健常者を募集した。

てんかん群の組入基準は、国際抗てんかん連盟の基準でてんかんと診断された16歳以上の患者とし、除外基準は多汗症や乏汗症、精神疾患を合併する患者、測定部位に外傷や熱傷がある患者とした。

両群から、年齢、性別、安静時 EDA の情報を取得した。測定時の不安を評価する目的で State and Trait Anxiety Inventory (STAI) という尺度を用いて、状態不安および特性不安を測定した。さらに、てんかん群からは、てんかん診断の分類、発作頻度、抗てんかん薬の薬剤数、罹病期間の情報を得た。測定にはリストバンド型のウェアラブルデバイスである E4 wristband® (Empatica Inc., Milano, Italy) を用いた。E4 wristband は交流電流による体外式測定法を採用しており、手首内側に接地する2つの乾式銀電極により EDA を測定する。そのサンプリングレートは4Hzで、0.01 $\mu$ S から100 $\mu$ S までが測定可能である。E4 wristband で得られるデータは、元来の手掌に湿式電極を貼付するオードックスな EDA 測定法によるデータとよく相関することが知られており、EDA を測定する臨床研究に広く使用されている。

EDA 測定は、暗く静かな測定専用室で、ソファに腰掛けた状態で行われた。室温は23°C、湿度

は60%とし、明るさ、静音性を統一した。全ての測定は14-15時の時間枠で、同一の検査者（TH）が行った。この測定環境で、両側手首の安静時EDAを10分間計測し、被験者毎に左右のEDA測定値を平均して解析に用いた。

主要評価項目として、てんかん群と健常群における安静時EDAの差異を調べた。副次的評価項目として、てんかん群での発作頻度、抗てんかん薬の薬剤数、罹病期間と安静時EDAとの相関について検討した。その他、両群において背景情報の年齢、性別、状態不安、特性不安の差異を確認し、また各群においてそれぞれの項目と安静時EDAとの相関を調べた。

#### 【結果】

研究に参加したてんかん患者は22名、健常者は24名であった。てんかん群では22名中21名が症候性部分てんかんで、てんかん焦点は側頭葉起始が最も多く14名であった。罹病期間は平均22.5年と比較的長期であった。てんかん群全員が抗てんかん薬を内服しており、抗てんかん薬の平均薬剤数は2.27と多剤であった。てんかん患者22名のうち4名は発作が完全に抑制されていたが、18名は現在もてんかん発作を認めた。発作頻度は平均8.4回/月だったが、標準偏差が11.7とばらつきが大きく、最大40回/月であった。てんかん群と健常群の比較において、男女比、年齢、状態不安に群間差はなかったが、特性不安はてんかん群で有意に高かった。

てんかん群と健常群の安静時EDAは、全10分間の平均において明らかな差を認めなかった。ただし測定開始後1分間において、てんかん群のEDAは健常群より低い傾向を認めた（ $P=0.12$ ）。てんかん群から発作抑制者4名を除く18名で健常群と比較した場合は、有意にEDAが低かった（ $P=0.036$ ）。また、てんかん群においては、発作頻度がEDAと有意に逆相関した（ $\rho=-0.50$ ,  $P=0.016$ ）。一方、罹病期間や薬剤数はEDAと相関しなかった。またてんかん群（全患者）と健常群それぞれで、年齢、性別、状態不安、特性不安はEDAと相関していなかった。

#### 【考察および結論】

開始後1分間において、発作を有するてんかん群のEDAは健常群より有意に低下していたが、これは、測定前の一連の動作によるEDA上昇が完全に下がりきっていなかったものと考えられる。つまり、発作を有するてんかん患者は、健常者と比較して日常レベルでの末梢交感神経の活動性が低下しているため、開始後1分間において有意なEDAの低下を示したと考えた。

全ててんかん群において発作頻度が多いほど開始後1分間のEDAが低下していたことについては、EDAを生み出す辺縁系視床下部系が、繰り返す過剰電気活動によって機能低下を起こした結果であると考えられる。

これまでてんかんのEDAについてはその特徴の大部分が不明であったが、今回の研究によって初めててんかんのEDAが低下し、発作頻度が多いほどEDAが低下していることが判明した。発作によって辺縁系-視床下部系が機能低下を起こすことでEDAが低下していると考えられることから、EDAを正常に近づけるEDA-BFTは有効である可能性が高く、その妥当性を支持したものである。今後はEDA-BFTの臨床での普及が課題である。