



Title	てんかん患者は皮膚電気活動が低下している [全文の要約]
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	http://hdl.handle.net/2115/74739
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。; 配架番号 : 2478
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	Toru_Horinouchi_summary.pdf



[Instructions for use](#)

学位論文（要約）

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)

2019年3月

北海道大学

堀之内徹

学位論文（要約）

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)

2019年3月

北海道大学

堀之内徹

【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いため、非侵襲的な治療法への期待は大きい。

難治性てんかんの治療法の一つに、バイオフィードバック療法 (biofeedback therapy: BFT) が存在する。BFTとは、生体情報を種々の手段によって患者にフィードバックし、患者自らがそれらを随意に調節することを介して、症状の改善を目指す治療法である。そのうちてんかんに対するバイオフィードバック療法として、皮膚電気活動 (electrodermal activity: EDA) を用いたものがある。EDAは、皮膚表面で測定される微細な電気活動であり、末梢交感神経機能を反映している。具体的には、主に交感神経の節後コリン作動性線維の活動によって起こる汗腺活動の変化を表す。EDAの中樞神経基盤として、情動変化による影響については辺縁系-視床下部系が司るとされている。EDAは情動変化に応じて鋭敏に変動するため、これまで精神心理学領域において、不安や恐怖などの情動反応や交感神経の活動度を測定する目的で広く使用されてきたが、てんかんの特徴は報告されていない。

EDA-BFTの作用機序として、てんかん患者ではEDAと大脳皮質の興奮性が逆相関することが知られており、BFTによってEDAを亢進させることで大脳皮質の興奮性が低下し、結果的にてんかん発作が抑制されると考えられている。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、新規抗てんかん薬の14-60%、迷走神経刺激療法の45%、ケトン食療法の53%とほぼ同等の治療効果である。長期予後についての知見は限られるが、発作抑制効果が3年以上続いたという報告がある。EDA-BFTの利点として、Nagaiらは短期間で治療効果が発現することを挙げている。BFTの介入期間を比較すると、SMR-BFTでは20週間以上で計20-60時間以上、SCP-BFTでは2-13週間で計16-28時間など長時間であるが、一方でEDA-BFTでは4週間で計6時間と短時間で済むメリットがある。

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のかは不明である。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、*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*の基準で診断される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。また、健常者の組入基準は当科の外来や医局で公募し、応募があったものとし、除外基準はてんかん群のものと同じの基準を用いた。

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 μ Sから100 μ 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ソドックスな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。測定手順としては、入室後、被験者をソファに座らせ、不安評価尺度である *STAI* を記入させた。次に、酒精綿での清拭 (Wolfram, 2012) 後に *E4 wristband* を両手首に装着し、雑音を遮断する目的でノイズキャンセリングヘッドホン

(*QuietComfort 35 headphones I®, Bose corporation, Massachusetts, USA*) を装着した。そして、体を動かさないこと、閉眼すること、リラックスすること、眠らないことを教示した。教示の1分後から計測を開始し、両側手首の安静時EDAを10分間測定した。

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。