HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	てんかん患者は皮膚電気活動が低下している
Author(s)	堀之内, 徹
Description	配架番号：2478
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13464号
Issue Date	2019-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13464
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77141
Type	doctoral thesis
File Information	Toru_Horinouchi.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

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

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

目次

発表論文目録および学会発表目録・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 頁

要旨・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2 頁

略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3 頁

緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4 頁

研究方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8 頁

研究結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10 頁

考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15 頁

総括および結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19 頁

謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21 頁

利益相反・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21 頁

引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22 頁

発表論文目録および学会発表目録

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Toru Horinouchi, Kotaro Sakurai, Nagisa Munekata, Tsugiko Kurita, Youji Takeda, Ichiro Kusumi

Individuals with epilepsy display lower electrodermal activity

Neurology, in submission

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 堀之内徹、櫻井高太郎、棟方渚、栗田紹子、武田洋司、久住一郎

てんかん患者は安静時の皮膚電気活動が低下している

第 52 回日本てんかん学会総会、2018 年 10 月 25 日～27 日、横浜

2. Toru Horinouchi, Kotaro Sakurai, Nagisa Munekata, Tsugiko Kurita, Youji Takeda, Ichiro Kusumi

Resting electrodermal activity decreases in patients with epilepsy.

2018 Annual Meeting of the American Epilepsy Society. November 30 – December 4 in New Orleans, LA.

要旨

【背景と目的】

難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り、他の治療法と同等の治療効果を持つとされる。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。今回我々は、てんかん患者の安静時 EDA を測定し、健常群と比較した。

【対象と方法】

てんかん患者 22 名と、健常者 24 名を対象に、横断的観察研究を行った。測定にはリストバンド型の皮膚電気活動測定器を用い、温度・湿度・時間などの測定条件を統一した上で、両側手首の安静時 EDA を 10 分間計測した。またてんかん群において EDA と、てんかんに関わる要因との相関を解析した。

【結果】

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（ρ=-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。

【考察および結論】

てんかん群では EDA が低く、また発作頻度が多いほど EDA が低下していた。これは、てんかん患者における交感神経機能低下を示していると考えられる。その機序としては、繰り返す発作が、交感神経機能を担う辺縁系-視床下部に機能不全を引き起している可能性がある。

略語表

本文中及び図中で使用した略語は以下の通りである。

BFT	biofeedback therapy
CNV	contingent negative variation
EDA	electrodermal activity
SCP	slow cortical potential
SMR	sensorimotor rhythm
50% responder	介入によりてんかん発作の回数が 50%以上減少した患者

1. 緒言

1.1 てんかんについて

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んかん発作を繰り返す慢性疾患である。てんかん発作は突然に起こり、通常とは異なる身体症状や意識、運動および感覚の変化などが生じる。「ひきつけ、けいれん」だけでなく、「ボーっとする」「体がぴくっとする」「意識を失ったまま動き回ったりする」などの多彩な症状を示す（てんかん診療ガイドライン, 2018）。てんかんの有病率は世界的に概ね 1%程度であり(Steer et al., 2014; Osakwe et al., 2014)、日本では約 90 万人と試算されている(大塚ら, 2010)。

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。難治性てんかんに対する外科治療として、てんかん焦点となっている大脳皮質の切除術が行われているが、病変の明らかな症例では 60-74%の発作抑制率が得られるものの、非病変性症例では 32-51%にとどまる(Téllez-Zenteno et al., 2010)。その他の外科的治療法として、迷走神経刺激療法がある。これは、前胸部にパルスジェネレータを植え込み、迷走神経に対して電気刺激を行うものだが、完全発作抑制率は約 8.0%である(Englot et al., 2016)。これらの外科治療は侵襲性が高く、患者の負担も大きいため、非侵襲的な治療法への期待は大きい。

1.2 バイオフィードバック療法について

バイオフィードバック療法(biofeedback therapy: 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(the Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback. Standards for Performing Biofeedback, 2018)。バイオフィードバック自体は、体温計で発熱を確認して解熱剤を飲むことなど日常的に行われているが、BFT では随意に生体情報を調節して症状改善を目指す点が異なっている。特徴としては、非侵襲的な治療であること、そして患者自身が能動的に治療に参加できることが挙げられる。

BFT の歴史としては、1958 年に Joe Kamiya が意図的に脳波（α波）を出現させられることを発見し、そこから様々な領域に応用されるようになった(Robbins, 2000)。その頃に生体の微弱な電気信号を測定できる技術が発展したことで、BFT は 1960-1970 年

代に隆盛となった(Robbins, 2000)。現在までに様々なモダリティが用いられるようになり、心拍、呼吸、体温、脳波、筋電図、皮膚電気活動などによる BFT が報告されている。これまでに BFT を試みられてきた疾患は、身体科領域では偏頭痛(Cho et al., 2017)や便秘(Rao and Patcharatrakul, 2016)、精神科領域では不安障害(Schoenberg and David, 2014)や注意欠如多動性障害(Duric et al., 2012)など、20 種類以上と多岐に渡っている(Mayo Clinic. Patient Care & Health Information, 2018)。

1.3 てんかんの BFT

てんかんに対しては、これまで主に 3 種類の BFT が試みられてきた。一つは sensorimotor rhythm (SMR)と呼ばれる、12-15Hz の脳波を用いたものである。1960 年代、ネコが動作を停止した際に、感覚運動領野で SMR が発生することが発見された(Sterman et al., 1969)。その後 SMR を出現させると抗てんかん作用があることが見出され、BFT に用いられるようになった(Devinsky et al., 2012)。SMR によるてんかんへの BFT は 60 以上の臨床試験が報告されており、メタアナリシスにより 82%の患者で 50%以上の発作減少が得られたなど、その効果が確認されている(Sterman, 2010; Tan et al., 2009)（以下、介入によりてんかん発作の回数が 50%以上減少した患者を 50% responder と表記する）。

2 つ目の BFT は、slow cortical potential (SCP)と呼ばれる脳波を用いたものである。SCP は 0.3-3Hz などの遅い周期をもつ脳波であり、大脳皮質の興奮性を表している。SMR に比較して SCP-BFT の先行研究は少ないが、1990 年代頃から報告されるようになった。その治療効果としては、50% responder が 18 人中 9 人(Rockstroh et al., 1993)、別の研究では 34 人中 14 人(Strehl et al., 2005)であったことが報告されている。

3 つ目のてんかんに対する BFT は、皮膚電気活動(electrodermal activity: EDA)を用いた BFT（EDA-BFT）であり、下記に詳述する。

1.4 EDA について

EDA-BFT を説明するにあたり、まず EDA とは何かについて述べる。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(Wolfram, 2012)。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(Wolfram, 2012)。汗腺には副交感神経線維は分布しないため、純粋に末梢交感神経の活動のみを測定することができる。EDA の中枢神経基盤としては、辺縁系-視床下部系、運動前野-基底核系、網様体系の 3 つが提唱されているが、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(Wolfram, 2012)。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(Wolfram. 2012; van der Ploeg et al., 2017; Meyer et al., 2015)。精神疾患における EDA の特徴としては、不安障害では安静時 EDA が上昇していること(Wolfram, 2012)、注意欠如多動性障害やうつ病では低下していること(Wolfram, 2012; Barry et al., 2012; Williams et al., 1985)などが知られているが、てんかんの特徴は報告されていない。

1.5 EDA-BFT について

EDA-BFT はてんかんの BFT の中では最も新しく、2004 年の報告に端を発する(Nagai et al., 2004a)。その作用機序として、まずてんかん患者では EDA と大脳皮質の興奮性が逆相関することが知られている(Nagai et al., 2004b; 2009)。このため、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。

EDA-BFT の実施方法としては、まず手掌や手指に電極を貼付し EDA を測定する。次に、測定している EDA を PC でモニターし、EDA 変動に応じてリアルタイムで変化するアニメーションを用意する。その際、EDA が望ましい方向に変動すればアニメーションが進行し、望ましくない方向に変動すれば巻き戻るように、アニメーションをプログラミングしておくことが必要である。患者に対しては「アニメーションを進行させてください」と教示し、EDA を随意にコントロールするように求める。アニメーションの進行・反転が患者にフィードバックされるため、患者は EDA の状態を容易に認識できるようになり、結果的に EDA をコントロールできるようになる。なお、多くの研究では EDA を亢進させる BFT が行われているが(Nagai et al., 2004c; 2017; Micoulaud-Franchi et al., 2014; Kotwas et al., 2018)、EDA を低下させる BFT もわずかに報告されている(Scrimali et al., 2015)。

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(Micoulaud-Franchi et al., 2014; Nagai et al., 2017; Kotwas et al., 2018)、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(Nagai et al. 2004a)。この 50% responder の割合は、新規抗てんかん薬の 14-60%(Cramer et al., 2001; Beyenburg et al., 2012)、迷走神経刺激療法の 45%(Englot et al., 2011)、ケトン食療法の 53%(Liu et al., 2018)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(Nagai and Trimble,

2014)。

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(永井, 2014)。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(Sterman, 2010)、SCP-BFT では 2-13 週間で計 16-28 時間など(Rockstroh et al., 1993; Strehl et al., 2005)長時間であるが、一方で EDA-BFT では 4 週間で計 6 時間(Nagai et al., 2004a)と短時間で済むメリットがある。

1.6 本研究の目的

上述の通り、EDA-BFT はてんかん患者の EDA を亢進させることを目標とするが、その基盤となるてんかん患者の EDA の特徴については報告が少ない。例えば EDA-BFT の後では、介入前と比較し、発作減少の割合に応じて安静時 EDA が亢進していたことが知られているが[24,28,29]、そもそもてんかん患者において安静時 EDA が健常者と比較して差異があるのかなどは過去に報告されていない。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。これらが明らかとなれば、てんかんによる末梢交感神経機能への影響やその特徴を知ることが可能になり、また EDA-BFT の妥当性やより有効な介入方法について検討できるようになる。

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。

2. 研究方法

2.1 研究デザイン

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。

2.2 対象

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(Fisher et al., 2014)でてんかんと診断された 16 歳以上の患者である。除外基準は、EDA 測定に直接影響する多汗症や乏汗症の患者、測定部位に外傷や熱傷がある患者、てんかん以外に Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5^{th} ed.) (American Psychiatric Association, 2013)で診断される精神疾患を合併する患者とした。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一の基準を用いた。

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) (Spielberger and Smith, 1966)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。状態不安とは、測定時点のみに当てはまる不安のことであり、また特性不安とは、一時的なものではなく被験者の性格など不安になりやすい傾向のことを示す。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。

2.3 測定機器および測定環境

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、0.01μS から 100μS 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(Ragot et al., 2018; Poh et al., 2010)、EDA を測定す

る臨床研究に広く使用されている(Onton et al., 2016; Corino et al., 2017)。

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℃、湿度は 60%とし、明るさ、静音性を統一した(Wolfram, 2012)。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。

2.4 測定手順

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、10 分間 EDA を測定した。

2.5 評価項目

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。

2.6 解析方法

測定中に入眠したもの(Wolfram, 2012)、安静が保てなかったもの、てんかん発作を起こしたものは解析から除外した。解析手法として、てんかん群と健常群の安静時 EDA を比較するために t 検定を用いた。またてんかん群における発作頻度、抗てんかん薬の薬剤数、罹病期間と安静時 EDA の相関についてはスピアマンの順位相関係数を用いた。また両群の背景情報に対して、年齢には t 検定を、性別には χ 二乗検定を、状態不安と特性不安にはウィルコクソン順位和検定を用いて解析した。両群の背景情報と EDA の相関については、連続変数にはスピアマンの順位相関係数を、2 値変数にはケンドールの順位相関係数を用いた。

解析に際して、両手首の EDA データを被験者毎に左右で平均化し、その後、正規分布を得るためにログ変換を行った(Wolfram, 2012; Clamor et al., 2014; Venables and Christie,

1980)。P 値はすべて両側検定で、P<0.05 を有意水準とした。統計ソフトは R statistical software (version 3.3.3) (R Development Core Team. 2018).を解析に使用した。

3. 研究結果

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**(表 1)**。測定は問題なく施行され、測定中の睡眠やてんかん発作により解析から除外された被験者はいなかった。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。

表1　てんかん群（全患者、および発作あり患者）と健常群の背景データ

Note: †,t 検定; ‡, χ二乗検定; §, ウィルコクソン順位和検定で、それぞれ検定を行った。なお各項目のカッコ内の数字は最小値から最大値の幅を示す。

	てんかん群		健常群	てんかん群（全患者）と健常群の群間比較
	全患者	発作あり患者		
参加者数	22	18	24	N/A
年齢†	40.3（20-64）	40.7（20-64）	40.4（29-60）	P = 0.68
女性の数‡	15	12	14	P = 0.49
状態不安§	40.4（24-66）	40.4（24-66）	38.1（20-55）	P = 0.62
特性不安§	47.9（30-63）	49.6（30-63）	38.6（20-58）	P = 0.002
てんかん診断	部分 21 全般 1	部分 18	N/A	N/A
部分てんかんの内訳	側頭葉 14 前頭葉 5 後頭葉 1 不明 1	側頭葉 13 前頭葉 3 後頭葉 1 不明 1	N/A	N/A
発作回数／月	8.4（0-40）	10.3（0.3-40）	N/A	N/A
罹病機関（年）	22.5（9-45）	23.6（9-45）	N/A	N/A
抗てんかん薬の数	2.27（1-4）	2.39（1-4）	N/A	N/A

主要評価項目である、てんかん群（全患者）と健常群の安静時 EDA を全 10 分間の平均で比較したところ、明らかな有意差はなかった(P＝0.24)。両群とも 10 分間の測定経過に伴って EDA が低下し、ほとんど同程度の水準に至ったが、測定開始後のみ両群に大きな差を認めた（図 1）。

そこで、開始後 1 分間の安静時 EDA に限定してんかん群と健常群を比較したところ、てんかん群において EDA が低い傾向を認めた(95% CI, -0.04 to 0.36; P=0.12)。次に、てんかん群の中で発作抑制されている 4 名を除き、発作がある 18 名を発作ありてんかん群として抽出し、健常群と比較したところ、発作ありてんかん群で有意に EDA が低かった(95% CI, 0.02 to 0.43; P=0.04)。

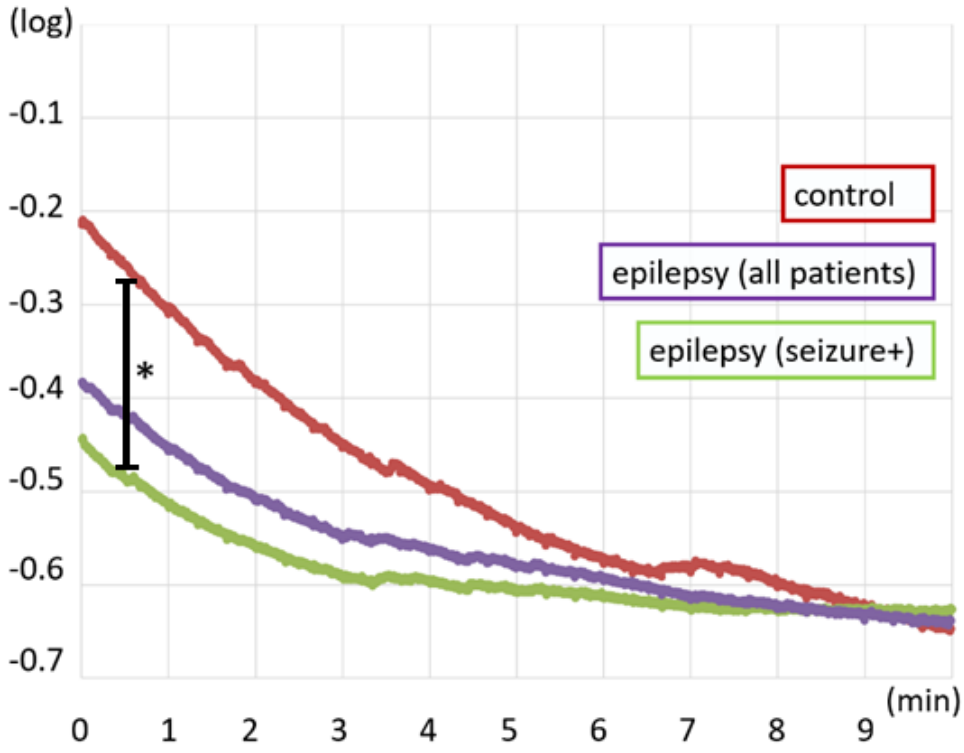


図 1. 安静時 EDA の測定結果

てんかん群（全患者）、てんかん群（発作あり）、健常群の安静時 EDA の時間経過を示す。健常群と比較し、てんかん群（全患者）において開始後 1 分間の EDA が低い傾向があり(95% CI, -0.04 to 0.36; P=0.12)、てんかん群（発作あり）では有意に EDA が低かった (95% CI, 0.02 to 0.43; P=0.04) *。

副次的評価項目については、全てんかん群において開始後 1 分間の EDA と発作頻度が有意に逆相関し、相関の程度は中等度であった(P=0.016; ρ =-0.50)**(図 2)**。一方で、抗てんかん薬の薬剤数、罹病期間は EDA と相関していなかった**(表 2)**。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。

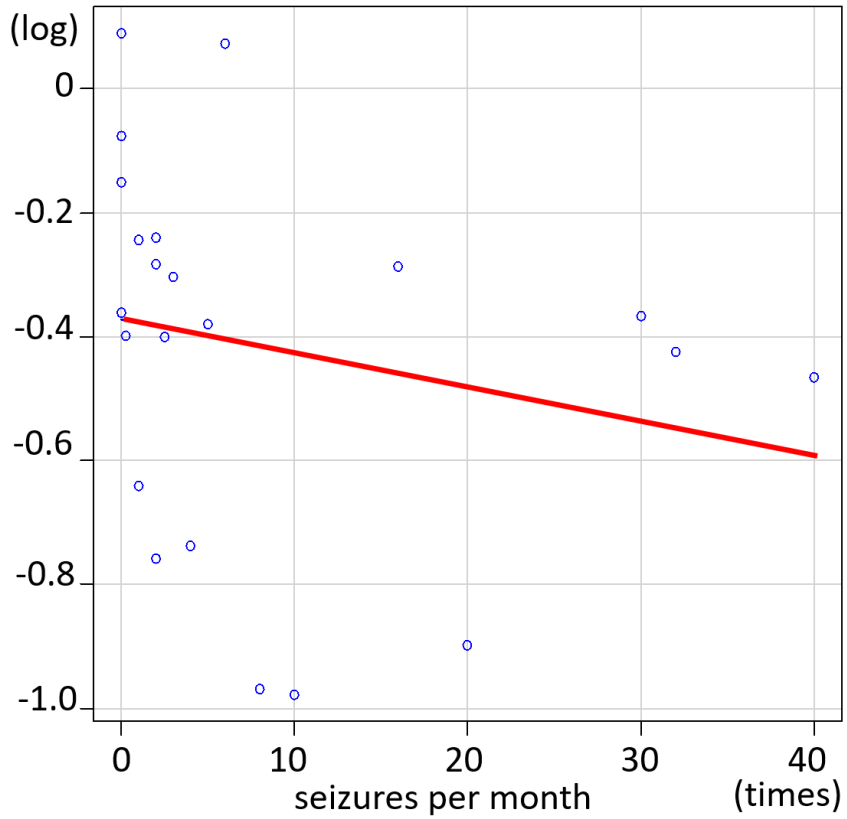


図 2.　てんかん群（全患者）における発作頻度と開始後 1 分間の EDA の散布図
発作頻度と EDA 値は有意に逆相関していた(P=0.02; ρ =-0.50)。

表 2 各項目と開始後 1 分間の EDA との相関

Note: 性別はケンドールの順位相関係数で検定し、その他の項目はスピアマンの順位相関係数で検定した。

		EDA との相関係数	P 値
てんかん群（全患者）			
	発作頻度	-0.50	0.016
	薬剤数	0.20	0.36
	罹病期間	-0.12	0.59
	年齢	0.33	0.13
	性別	-0.07	0.70
	状態不安	0.15	0.49
	特性不安	-0.14	0.54
健常群			
	年齢	0.26	0.22
	性別	0.04	0.82
	状態不安	0.29	0.16
	特性不安	0.30	0.15

4. 考察

4.1 主な結果とその解釈

本研究で我々は、てんかん患者のEDAが低下していること、そして発作頻度が多いほどEDAが低下していることを示した。

てんかん群と健常群のEDAは、両群とも測定開始後から緩やかに低下し、最終的にはほとんど同程度の水準に落ち着いた。ただし、開始後1分間においては、てんかん群のEDAは健常群より低い傾向があり、発作を有するてんかん群においては有意に低下していた。

開始後から全被験者でEDAが低下していった理由は、EDAの生理的な機序から説明できる。EDAは情動刺激や運動によって交感神経系の活動が増すことで亢進し、逆にリラックスや安静によって低下する(Niimi and Suzuki, 1986)。このため、EDA測定開始当初は、測定前に行った一連の動作――部屋に入ってソファに座る、STAIに記入する、E4 wristbandとヘッドホンを装着する、教示を聞く、測定開始まで1分待つ――がEDAに反映されていたが、安静状態の維持によって末梢交感神経活動が低下し、それに伴ってEDAが低下していった。

次に開始後1分間で、発作ありてんかん群が健常群より有意にEDAが低下していた理由について検討する。本研究では全被験者に対してEDA計測前から全く同一の手順および測定者で対応した。また、測定前の一連の動作は、上述の通り日常的な活動の範囲に含まれるものである。このことから、測定開始後1分間のEDAは、日常レベルの末梢交感神経活動を反映したものであると判断した。以上から、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。

続いて、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検討する。これは、EDAを生み出す中枢神経基盤が、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。EDAを生み出す主要な中枢神経基盤として辺縁系-視床下部系が知られている(Wolfram, 2012; Lang et al., 1964; Critchley, 2002)。実際に扁桃体を含めた側頭葉切除術後のてんかん患者においてEDAが低下していたこと(Kubota et al., 2000)が報告されている。また、てんかんでは発作頻度が多いほど認知機能が低下することなど(Rayner et al., 2016; Lin et al., 2009)、繰り返す過剰電気活動が中枢神経機能を障害する事象はよく知られている。今回参加したてんかん群では側頭葉起始の患者が14名と最も多かったため、発作頻度が多くなるほ

ど、辺縁系の機能が障害され、結果としてEDAが低下したと考えられた。

4.2 特性不安とEDA

不安障害はてんかん患者によく併存し、てんかん患者において不安障害の生涯有病率は22.8%と、一般人口より2倍程度高いことが知られている(Tellez-Zenteno et al., 2007; Rai et al., 2012)。本研究でも、実際に不安障害を併発している患者は除外したものの、てんかん群は健常群より有意に高い特性不安を示した。

しかし、不安障害においてはEDAと特性不安の値が相関するものの、不安障害以外では相関しないことが報告されている(Wolfram, 2012; Naveteur et al., 1987)。そして本研究でも、両群において特性不安とEDAは相関を示さなかった。このため特性不安の高さはEDAに明らかな影響を与えていなかったと考えられる。

4.3 その他の交絡因子

ここではEDAに影響を与える交絡因子を検討する。まず薬剤による影響の有無を考える。この研究では、薬剤の数はEDAと相関しないという結果が出ており、またEDAに影響を与えうるとされる抗てんかん薬は知る限りでは報告されていない。次に、抗てんかん薬が他の自律神経機能に影響を与えるかを検討する。心臓自律神経へ抗てんかん薬が影響するかはよく研究されているが、メタアナリシスにおいて内服群と非内服群の比較で副交感神経機能も交感神経機能も有意差がないことが示されている(Lotufo et al., 2012)。これらより、抗てんかん薬はEDAに影響していないと推測される。

その他の薬剤では、中枢性ノルアドレナリン抑制作用や抗コリン作用を有する薬剤がEDAを低下させることが知られている(Niimi and Suzuki, 1986; Hata et al., 1981)。しかし本研究では、これらの薬剤を内服している患者はいなかったため、薬剤の影響はなかったと考える。

さらに、EDAに影響を与えうる他の交絡因子について検討する。年齢・性別については、高齢になるほどEDAが低下し(Wolfram, 2012; Niimi and Suzuki, 1986)、女性より男性の方が低いEDAを示す(Wolfram, 2012; Niimi and Suzuki, 1986)ことが報告されている。しかし、我々の研究ではこれらの要因において有意差がなく、年齢・性別は概ねマッチした集団になっていると考えられ、年齢・性別の影響はわずかであると考える。そして利き腕については、利き手でEDAが上昇していることが知られているが(Wolfram, 2012; Niimi and Suzuki, 1986)、本研究では左右同時にEDAを測定し、それら

の平均を解析に利用しているため、影響はないと言える。さらに人種についてはアフリカ系アメリカ人では白人より EDA が高い(Wolfram, 2012)とされているが、本研究はすべて日本人で統一されていたため、人種差を考慮する必要はない。

上記の通り、知り得る範囲の交絡因子を検討したが、本研究の結果に影響していないと判断した。

4.4 EDA-BFT の妥当性、有効な方法

EDA-BFT のてんかん発作抑制効果の原理は、EDA 亢進による大脳皮質の興奮性の低下にある。先行研究では、大脳皮質興奮性の指標として、Slow Cortical Potential (SCP)と呼ばれる脳波の直流成分を用いている。SCP は、視床からの入力による皮質錐体細胞の脱分極によって発生し、広範な皮質領域の興奮を反映したものとされている(Birbaumer et al., 1990)。そしてその SCP の一種である随伴陰性変動（Contingent Negative Variation: CNV）が EDA と逆相関する、つまり CNV が低下しているときに EDA が上昇していることが報告されている(Nagai et al., 2004b; 2009)。実際に EDA-BFT による発作減少が、治療前後の CNV の振幅減少と相関したことが示されている(Nagai et al., 2009)。これは、EDA-BFT が視床-皮質投射系の調整を介して広範な大脳皮質興奮性を低下させることを示している。本研究では、てんかん患者において EDA が実際に低下していることと、発作頻度が多いほど EDA が低下していることを示した。よって、EDA を亢進させる EDA-BFT は理にかなった治療法であると考えられる。

次に EDA-BFT において、EDA を亢進させる BFT と、低下させる BFT のどちらが有効なのかを検討する。まず EDA を亢進させる BFT は比較的多く報告されており(Nagai et al., 2004a; 2004c; 2017; Kotwas et al., 2018; Micoulaud-Franchi et al., 2014)、この治療前後で EDA が亢進し、その亢進割合が、発作減少率と相関することも知られている(Nagai et al., 2004a; Kotwas et al., 2018; Micoulaud-Franchi et al., 2014)。一方で、EDA を低下させる BFT については、てんかん発作の誘発因子であるストレスや不安を軽減することでの治療効果を主張するが、いまだ症例報告のみである(Scrimali et al., 2015)。てんかん患者で EDA が低下しているという今回の研究結果からは、EDA を是正する方向、つまり亢進させる方向への介入の方が有効である可能性が高いと推測される。

4.5 本研究の問題点および限界

本研究の問題および限界点について述べる。本研究は安静時の末梢交感神経活動を比較するためにデザインしたが、EDA は測定開始直後しかてんかん群と健常者で差を

認めず、10 分間の安静状態によって EDA は両群ともに同じレベルにまで低下し、安静時では差がなかった。このため、測定開始後 1 分間の EDA を、測定開始前の末梢交感神経活動を反映したものと捉えて検討することになった。両群ともに測定前は共通の手順で対応しているため、今回得られた結果は、てんかん群と健常群の日常生活レベルの末梢交感神経活動の性質の違いを示していると考えられる。しかし、本来、これらを比較するのであれば、日常的な活動を模した課題を用意して、課題に対する反応性を見る必要があったと考えられる。

次に人数の問題がある。本研究は全てんかん群 22 名、健常群 24 名とサンプルサイズが小さかった。このため、全てんかん群と健常群の比較では、全てんかん群に EDA が低い傾向を認めたものの、有意な差が得られなかった。また、少人数のため、てんかん症候群や発作型による違いを検討することができなかった。

総括および結論

本研究全体から得られた新知見

本研究において我々は、二つの新たな知見を得た。

1) てんかん患者の EDA は低下している
2) てんかん発作が多いほど EDA は低下している

新知見の意義

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んかんの EDA が低下していることが判明した。てんかんは中枢神経の異常であるが、末梢交感神経活動にも異常があることを証明したものである。さらに、発作頻度と EDA が逆相関することについては、発作が多いほど辺縁系-視床下部系をはじめとした EDA 発生基盤が影響を受け、機能低下を起こしている可能性が高い。

本研究から今後どのような研究が展開されうるか

本研究ではてんかん発作頻度と EDA が逆相関することが分かったが、てんかん発作の種類やてんかん焦点部位による EDA への影響の違いは不明である。本研究ではサンプルサイズの問題から検討できなかったが、今後これらを検討することはてんかんと EDA の関係を深く理解するために有意義であると考える。

本研究では、安静時測定開始後 1 分間の EDA を対象に用いたが、それは測定開始前の行動を反映したものであると考えた。本来であれば、統制された特定の刺激課題などを行い、それによる EDA への影響を調べる方がより正確なデータを得られた可能性がある。今後の研究として、日常的な活動を模した課題を用いた追試の実施について検討したい。

今後の課題

本研究においてんかん患者の EDA が低下していることが判明したことから、EDA を亢進させる BFT は効果が高いと推測される。この知見を元に、実際に EDA-BFT を行う患者を増やしていくことは患者のてんかん発作抑制および QOL 改善に繋がる可能性がある。ただし、現状では EDA-BFT は普及しているとは言い難い。臨床現場においてどのように EDA-

BFT を導入するか、どうすれば実際の選択肢になり得るのかを考えていくことが、今後の課題であると考える。

謝辞

本研究に際して御指導いただき、論文作成について示唆に富んだご助言を下さった北海道大学大学院医学研究院精神医学教室　久住一郎教授に謹んで感謝の意を表します。沢山の御助言、御指導を頂きました東京医科大学精神医学分野　井上猛教授、山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学講座　中川伸教授に深く感謝申し上げます。統計解析手法について重要なアドバイスをくださった統計数理研究所データ科学研究系教授の伊藤陽一先生に厚く御礼申し上げます。

また、研究遂行や論文作成、学会発表などに際し、直接御指導賜り、多くの有益な御助言を下さいました北海道大学大学院医学研究院精神医学教室　櫻井高太郎助教に心から感謝の意を表します。

そして、EDA の基本的な性質から実際の測定手法まで幅広くご指導くださいました京都産業大学情報理工学部　棟方渚准教授に深く感謝申し上げます。

本研究にあたり沢山の御協力とご指導をいただきました栗田紹子先生、武田洋司先生に感謝いたします。

本研究の研究計画作成、研究手法習得および遂行にあたり、ご指導頂いた、精神医学分野のスタッフの皆様に厚く御礼申し上げます。

また E4 wristband®（Empatica Inc., Milano, Italy）を複数進呈いただき、有益なコメントをくださった旭化成株式会社 山下昌哉研究室の皆様に深く感謝申し上げます。

本研究は JSPS 科研費 JP18K15505 の助成を受けたものです。

利益相反

本研究で使用した E4 wristband®（Empatica Inc., Milano, Italy）は、旭化成株式会社から提供を受けたものである。

引用文献

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author.

Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M, MacDonald B, Dupuy FE. (2012). Caffeine effects on resting-state electrodermal levels in AD/HD suggest an anomalous arousal mechanism. Biol Psychol, 89(3), 606-608.

Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. (2012). Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 53:512-520.

Birbaumer N, Elbert T, Canavan AGM, Rockstroh B. (1990). Slow potentials of cerebral cortex and behavior. Physiol. Rev. 70:1-41.

Cho SJ, Song TJ, Chu MK. (2017). Treatment update of chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 21:26.

Clamor A, Hartmann MM, Köther U, Otte C, Moritz S, Lincoln TM. (2014). Altered autonomic arousal in psychosis: an analysis of vulnerability and specificity. Schizophr Res. 154:73-78.

Corino VDA, Laureanti R, Ferranti L, Scarpini G, Lombardi F, Mainardi LT. (2017). Detection of atrial fibrillation episodes using a wristband device. Physiol Meas. 38:787-799.

Cramer JA, Ben Menachem E, French J. (2001). Review of treatment options for refractory epilepsy: New medications and vagal nerve stimulation. Epilepsy Res. 47:17-25.

Critchley H. (2002). Volitional control of autonomic arousal: a functional magnetic resonance study. Neuroimage. 16:909-919.

Devinsky O, Schachter S, Pacia S. (2012). Alternative therapies for epilepsy. New York: Demos Medical Publishing, LLC. 179-184.

Duric NS, Assmus J, Gundersen D, Elgen IB. (2012). Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with ADHD: a randomized and controlled clinical trial using parental reports. BMC Psychiatry. 12:1.

Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. (2011). Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. J Neurosurg. 115:1248-1255.

Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF. (2016). Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. Neurosurgery. 79:345-353.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 55:475-482.

Hata T, Kita T, Yoneda R, Tanada S. (1981). Effects of exogenous stimuli and centrally acting drugs on galvanic skin responses in rats. Japan J Pharmacol. 31:23-31.

Kotwas I, McGonigal A, Khalfa S, Bastien-Toniazzo M, Bartolomei F, Micoulaud-Franchi JA. (2018). A case-control study of skin conductance biofeedback on seizure frequency and emotion regulation in drug-resistant temporal lobe epilepsy. Int J Psychophysiol. 123:103-110.

Kubota Y, Sato W, Murai T, Toichi M, Ikeda A, Sengoku A. (2000). Emotional cognition without awareness after unilateral temporal lobectomy in humans. J Neurosci. 20:RC97.

Lang H, Tuovinen T, Valleala P. (1964). Amygdaloid afterdischarge and galvanic skin response. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 16:366-374.

Lin H, Holmes GL, Kubie JL, Muller RU. (2009). Recurrent seizures induce a reversible impairment in a spatial hidden goal task. Hippocampus. 19:817-827.

Liu H, Yang Y, Wang Y, et al. (2018). Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. Epilepsia Open. 3:9-17.

Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. (2012). A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. Epilepsia. 53:272-282.

Mayo Clinic. Patient Care & Health Information. Test & Products. Biofeedback https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/biofeedback/about/pac-20384664 Access date: 2018/11/16

Meyer B, Yuen KS, Ertl M, et al. (2015). Neural mechanisms of placebo anxiolysis. J Neurosci. 35:7365-7373.

Micoulaud-Franchi J-A, Kotwas I, Lanteaume L, et al. (2014). Skin conductance biofeedback training in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy and stress-triggered seizures: a proof-of-concept study. Epilepsy Behav. 41:244-250.

Nagai Y, Goldstein LH, Fenwick PBC, Trimble MR. (2004a). Clinical efficacy of galvanic skin response biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy: a preliminary randomized controlled study. Epilepsy Behav. 5:216-223.

Nagai Y, Critchley HD, Featherstone E, Fenwick PBC, Trimble MR, Dolan RJ. (2004b). Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation. Neuroimage. 21:1232-1241.

Nagai Y, Critchley H, Featherstone E, Trimble M, Dolan R. (2004c). Activity in ventromedial prefrontal cortex covaries with sympathetic skin conductance level: a physiological account of a "default mode" of brain function. Neuroimage. 22:243-251.

Nagai Y, Critchley HD, Rothwell JC, Duncan JS, Trimble MR. (2009). Changes in cortical potential associated with modulation of peripheral sympathetic activity in patients with epilepsy. Psychosom Med. 71:84-92.

Nagai Y, Trimble MR. (2014). Long-term effects of electrodermal biofeedback training on seizure control in patients with drug-resistant epilepsy: two case reports. Epilepsy Res. 108:149-152.

Nagai Y, Aram J, Koepp M, et al. (2017). Epileptic seizures are reduced by autonomic biofeedback therapy through enhancement of fronto-limbic connectivity: a controlled trial and neuroimaging study. EBioMedicine. 27:112-122.

Naveteur J, Freixa I Baque E. (1987). Individual differences in electrodermal activity as a function of subjects' anxiety. Personality and Individual Differences, 8(5), 615–626.

Niimi Y, Suzuki J. (1986). Electrodermal Activity. Tokyo: Seiwa Shoten Publishers. 19-209

Onton JA, Kang DY, Coleman TP. (2016). Visualization of whole-night sleep EEG from 2-channel mobile recording device reveals distinct deep sleep stages with differential electrodermal activity. Front Hum Neurosci. 10:1-12.

Osakwe C, Otte WM, Alo C. (2014). Epilepsy prevalence, potential causes and social beliefs in Ebonyi State and Benue State, Nigeria. Epilepsy Res. 108:316-326.

Poh M-Z, Swenson N, Picard RW. (2010). A wearable sensor for unobtrusive, long-term assessment of electrodermal activity. IEEE Trans Biomed Eng. 57:1243-1252.

Rao SSC, Patcharatrakul T. (2016). Diagnosis and treatment of dyssynergic defecation. J Neurogastroenterol Motil. 22(3):423-435.

Ragot M, Martin N, Em S, Pallamin N, Diverrez JM. (2018). Emotion recognition using physiological signals: laboratory vs. wearable sensors. In: Ahram T, Falcão C, editors. Advances in Human Factors in Wearable Technologies and Game Design. AHFE 2017. Advances in Intelligent Systems and Computing, vol 608. Cham: Springer. 15-22.

Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. (2012). Epilepsy and psychiatric

comorbidity: A nationally representative population-based study. Epilepsia, 53(6), 1095–1103.

R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing, <http://www.r-project.org/> (2015).

Rayner G, Jackson GD, Wilson SJ. (2016). Mechanisms of memory impairment in epilepsy depend on age at disease onset. Neurology. 87:1642-1649.

Robbins J. (2000). A Symphony in the Brain. Grove Paperback. New York: Grove Atlantic. (ジム・ロビンス. 竹内泰之（訳）(2005). ニューロフィードバック. シンフォニーインザブレイン. 星和書店)

Rockstroh B, Elbert T, Birbaumer N, et al. (1993). Cortical self-regulation in patients with epilepsies. Epilepsy Res. 14:63-72.

Schoenberg PLA, David AS. (2014). Biofeedback for psychiatric disorders: A systematic review. Appl Psychophysiol Biofeedback. 39(2):109-135.

Scrimali T, Tomasello D, Sciuto M, et al. (2015). Integrating electrodermal biofeedback into pharmacologic treatment of grand mal seizures. Front Hum Neurosci. 9:252.

Spielberger CD, Smith LH. (1966). Anxiety (drive), stress, and serial-position effects in serial-verbal learning. J Exp Psychol. 72:589-595.

Steer S, Pickrell WO, Kerr MP, Thomas RH. (2014). Epilepsy prevalence and socioeconomic deprivation in England. Epilepsia. 55:1634-1641.

Sterman MB, Wyrwicka W, Howe R. (1969). Behavioral and neurophysiological studies of the sensorimotor rhythm in the cat. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 27(7), 678–679.

Sterman MB. (2010). Biofeedback in the treatment of epilepsy. Cleve Clin J Med. 77 Suppl 3:S60-

S67.

Strehl U, Kotchoubey B Trevorrow T, Birbaumer N. (2005). Predictors of seizure reduction after self-regulation of slow cortical potentials as a treatment of drug-resistant epilepsy. Epilepsy and Behavior, 6(2), 156–166.

Tan G, Thornby J, Hammond DC, et al. (2009). A meta analysis of EEG biofeedback in treatment of epilepsy. Clin EEG Neurosci. 40:1-8.

Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. (2007). Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. Epilepsia, 48(12), 2336–2344.

Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S. (2010). Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Epilepsy Res. 89:310-318.

the Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback. Standards for Performing Biofeedback. https://www.aapb.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3678#I Access date: 2018/11/14

van der Ploeg MM, Brosschot JF, Versluis A, Verkuil B. (2017). Peripheral physiological responses to subliminally presented negative affective stimuli: a systematic review. Biol Psychol. 129:131-153.

Venables PH, Christie MJ. (1980). Electrodermal Activity. In: Martin I, Venables PH, editors. Techniques in Psychophysiology. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. 3-67.

Williams KM, Iacono WG, Remick R. (1985). Electrodermal activity among subtypes of depression. Biol Psychiatry, 20(2), 158-162.

Wolfram B. (2012). Electrodermal Activity, 2nd ed. New York: Springer Science+Business Media, LLC. 36-427

大塚頒子、赤松直樹、加藤天美、木下真幸子、久保田英幹、小西徹、笹川睦男. (2010). 日本におけるてんかんの実態　日本のてんかん患者数の推定. てんかん研究. 27, 408-411.

てんかん診療ガイドライン作成委員会. (2018). てんかん診療ガイドライン（東京 ; 医学書院）, 2-16.

永井 洋子. (2014). てんかんのバイオフィードバック療法 (特集 てんかん：基礎・臨床研究の最新知見) -- (てんかんの治療). 日本臨床, 72(5), 887-893.