

学位論文題名

抗てんかん薬の症候性局在関連性てんかん患者の 徐波睡眠に与える影響

学位論文内容の要旨

てんかん患者の症状発現と睡眠が密接に関連する事はこれまで多くの研究者によって指摘されているが、その病態との関連は明らかではない。また、抗てんかん薬の種類によつての効果の違いも不明な点が多い。そこで今回はてんかん患者における抗てんかん薬の徐波睡眠に与える効果について研究を行った。

対象と方法

対象は、北海道大学医学部附属病院精神神経科(以下当科)入院中の症候性局在関連性てんかん患者8例である。

3つの異なる時期に3種類の抗てんかん薬(Phenytoin;以下PHT, Carbamazepine;以下CBZ, Valproic acid;以下VPA)をそれぞれ単独で十分量(PHT: 10 μ g/dl以上, CBZ: 4 μ g/dl以上, VPA: 50 μ g/dl以上)服用していた。その単剤で服用中の時期を対象として検討した。

それぞれの薬剤服用期に、終夜脳波検査(2~3晩連続)を施行し、Rechtschaffen and Kalesの基準に従つて睡眠段階判定(視察判定)を行った。周波数解析は最大エントロピー法(MEM; maximum entropy method)に基づくMEMスペクトル解析で行った。この方法は与えられた時間領域外のデータを仮定せず、短いデータであっても分解能が高く安定度の大きいスペクトルが得られるなどの特徴を備えている。解析プログラムはMemCalc(諏訪トラスト社製)を用い次の2通りで行った。

(1) それぞれ2晩目の終夜脳波の午後9時~翌午前9時までのデータについて、12時間連続して解析した。周波数帯は0.5-1.0Hz, 1.0-2.0Hz, 2.0-3.0Hz, 3.0-4.0Hz, 4.0-30.0Hzの5帯域についてそれぞれパワースペクトル密度の積分値を算出し検討した。

その上で、夜間睡眠中の一定時間(10分以上)連続しているStage IIのNREM睡眠の時期を複数選択して検討対象とした。周波数帯は上記と同様の5帯域についてそれぞれパワースペクトル密度の積分値を算出し、マッピング表示を行った。

(2) また、睡眠中の徐波に関して周波数解析を行った。(1)と同様にして、夜間睡眠中の一定時間(10分以上)連続しているStage II以上のNREM睡眠の時期を複数選択して検討対象とした。周波数帯は0.5-2Hz帯域、13-16Hz帯域のそれぞれ2つの帯域について検討した。

統計学的検定には、Wilcoxon's signed rank testを用いた。

結果

1 全睡眠時間中における周波数解析

12時間(午後9時から翌日の午前9時)連続の脳波データに対して計算された0.5-2Hzの周波数帯域についてのパワー値の推移と同じ時間軸についてのヒブノグラムを比較して、

Stage2 以降、いわゆるノンレム（以下 NREM）睡眠において 0.5-2Hz の帯域のパワー値が高くなっていた。そこで我々は、0.5-2Hz のスペクトルパワーとヒプノグラムにおける Stage2 以降の NREM 睡眠とが対応していることに着目し、3 剤を比較したところ、VPA 投与時におけるスペクトルパワーが他の 2 剤と比較して低くなっていた。

2 マッピング解析

上記 1 の結果が部位によって異なるかどうかを検討する目的でマッピング解析を行ったが、特に前頭部領域において CBZ, PHT の 2 剤に比較して VPA の徐波帯域のパワースペクトルが低下している印象が認められた。

3 NREM 期における 2 帯域での周波数解析

結果 1 で示したように、全夜における解析結果では徐波帯域のスペクトルパワーが PHT 及び CBZ と VPA の間で異なっていることがわかった（結果 1）。その結果をふまえ、CBZ および VPA の 2 剤をそれぞれ別の時期に単剤で投与された 8 例について、NREM 睡眠中の周波数解析を試み、定量化して比較検討を行った。Wilcoxon's signed rank test による統計学的検定では、0.5-2Hz の帯域において CBZ, VPA 間で有意差が認められた ($p < 0.05$)。

考察

今回は、VPA において 0.5-2.0Hz という徐波帯域のパワー値が CBZ に比較して低下している所見が認められた。一方で、13-16Hz の帯域については、2 種の薬剤間において特に違いは認められなかった。

今回の検討に際しては、いずれの症例も発作のない時のデータを採用していること、また睡眠中に発作の頻発する傾向のある症例とそうでない症例のいずれに関しても同じ傾向を示していることより、我々は今回の結果は睡眠そのものの変化であると考えている。また当科での予備的な検討より、CBZ 投与時の結果は PHT 投与時と同じ傾向を示していることから、VPA が他の抗てんかん薬と比べて睡眠に与える影響が異なっていると考えた。

NREM 睡眠における睡眠紡錘波や睡眠徐波の成因および生理学的特徴については、両者ともその出現に際しては視床-皮質間の神経ネットワークが大きな役割を果たしていることが示唆されている。

今回、VPA により徐波帯域のパワースペクトル値が減少していることが本実験で示されたが、以上のような知見から、VPA は視床-皮質ニューロンの神経連絡において、何らかの作用を及ぼし、それが結果として徐波睡眠の出現様式に変化を与えているのではないかと考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 山 司
副 査 教 授 田 代 邦 雄
副 査 教 授 本 間 研 一

学 位 論 文 題 名

抗てんかん薬の症候性局在関連性てんかん患者の 徐波睡眠に与える影響

てんかん患者の症状発現と睡眠が密接に関連する事はこれまで指摘されているが、その病態との関連は不明である。また、抗てんかん薬の種類によつての効果の違いも不明である。そこで抗てんかん薬の徐波睡眠に与える効果について研究を行った。3種類の抗てんかん薬 (Phenytoin; 以下 PHT、Carbamazepine; 以下 CBZ、Valproic acid; 以下 VPA) をそれぞれ単独で十分量服用中の時期を対象とした。終夜脳波検査を施行し睡眠段階判定 (視察判定) 及び周波数解析を最大エントロピー法 (MEM) に基づく MEM スペクトル解析で次の3通りで行った。(1) それぞれ2晩目の終夜脳波を12時間連続して解析した。周波数帯は0.5-2.0Hz についてパワースペクトル密度の積分値を算出し検討した。(2) NREM 睡眠の時期を検討対象とし、周波数帯は0.5-1.0Hz、1.0-2.0Hz、2.0-3.0Hz、3.0-4.0Hz の4帯域について算出し、マッピング表示を行った。(3) 睡眠中の徐波に関して周波数解析を(1)と同様、夜間睡眠中の NREM 睡眠を定量し検討した。周波数帯は0.5-2Hz 帯域、13-16Hz 帯域について検討した。その結果、NREM 睡眠において0.5-2Hz の帯域のパワー値が高くなっていた。そこで0.5-2Hz のスペクトルパワーとヒプノグラムにおける NREM 睡眠が対応していることに着目し、3剤を比較したところ、VPA 投与時におけるスペクトルパワーが他の2剤と比較して低くなっていた。また、CBZ および VPA をそれぞれ単剤で投与された際の NREM 睡眠中の周波数解析を定量した結果、0.5-2Hz 帯域において CBZ、VPA 間で有意差が認められ ($p < 0.05$)、VPA が他の抗てんかん薬と比べ睡眠に与える影響が異なっていた。NREM 睡眠における睡眠紡錘波や睡眠徐波の成因および生理学的特徴については、両者ともその出現に際しては視床-皮質間の神経ネットワークが大きな役割を果たしていることが示唆されている。今回、VPA により徐波帯域のパワースペクトル値が減少していることが示され、VPA は視床-皮質ニューロンの神経連絡において何らかの作用を及ぼし、それが結果として徐波睡眠の出現様式に変化を与えているのではないかと考えられた。

質疑応答では、本間教授から脳波の視察判定と比較して今回の MEM スペクトル解析が優れている点、解析の際にてんかん患者がもつ異常脳波の影響を排除することができるかどうか、解析の際のデータは連続したデータであったかどうか及び非連続な短時間データとの精度に差は見られたかどうかについて、また日中の覚醒度が夜間の徐波睡眠の量に影響を与えたかどうかについての質問があった。これらに対して申請者は、今回の MEM スペクトル解析では従来の視察判定では不可能であった異常脳波をもつてんかん患者の睡眠解析がある程度可能であること、また症例数が少なく今後さらに検討を要するが今回の検討の限りではてんかん性異常波は解析に支障をきたさなかったこと、今回の検討は10分のデータを20秒ご

とに計算した平均値であったが、データ長による精度の違いは未検討であること、そして日中の覚醒度は薬剤間で違いはなく、夜間の徐波睡眠に影響を与えた可能性は少ないことを回答した。次いで田代教授から、今回の検討対象に主に前頭葉てんかんを取り上げた理由、スペクトルパワーの差と視床—皮質路との関連について、各症例における薬剤の移行期の検討結果について、CBZ, VPA の特発性全般てんかんに対する影響についての質問があった。これらに対して申請者は、前頭葉てんかん患者の中に夜間睡眠中にのみ発作が頻発する一群が存在するために症状の評価及び治療の観点から睡眠中の評価が必要な症例が多かったこと、また VPA は主に全般発作に有効な薬剤とされてきたが、全般発作及び徐波睡眠の発現機序がともに視床—皮質路に関連している可能性が示唆されており、今後症例を増やして検討したい旨、また薬剤の移行期については今回検討していないが、CBZ は発作そのものの頻度を減少させるが全般発作の頻度は変化させない傾向を持つのに対して VPA は全体的な発作頻度は変えないが全般発作を減少させるという傾向が臨床的な経験より示されていることから、移行期には発作頻度に変化を与える可能性が示唆されること、また特発性てんかんに関しては、CBZ の使用がまれなために不明である旨回答した。

この論文は、各種抗てんかん薬の慢性投与が、睡眠に対して異なる作用をもつことを臨床的に確認したという点で高く評価される。今後、抗てんかん薬の作用機序の解明と臨床知見の蓄積により、睡眠の生理機構及びてんかん発作の病態解明と治療法が進展することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院研究科における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。