

博士論文

内側側頭葉発作における発作時心拍変化に関する研究

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

神経・感覚器病態学講座

神経内科学分野

加藤 量広

## 目次

1	要約 .....	1
2	研究背景 .....	3
2.1	てんかん発作と自律神経系 .....	3
2.2	中枢自律神経線維網 .....	3
2.3	てんかん発作と心拍数変化 .....	4
2.3.1	発作時頻拍と徐拍の出現率 .....	4
2.3.2	発作開始と心拍数変化出現の時間関係 .....	5
2.3.3	発作時の心拍数増加率 .....	5
2.3.4	発作起始側による発作時心拍数変化の違い .....	5
2.3.5	これまでの研究における問題点 .....	6
2.4	てんかん発作と心拍変動 .....	7
2.4.1	心拍変動の定義と意義 .....	7
2.4.2	てんかんと心拍変動 .....	8
3	研究目的 .....	10
4	研究方法 .....	12

4.1	患者と発作.....	12
4.2	標準プロトコールの承認と登録.....	13
4.3	脳波記録と心電図記録.....	13
4.4	発作近傍の心拍変化.....	13
4.4.1	心拍数増加開始・最大心拍数到達の検出.....	14
4.4.2	心拍変化過程の評価.....	14
4.5	発作近傍の心拍変動.....	15
4.5.1	心拍変動の高周波成分パワーの変化検出.....	16
4.6	MRI.....	17
4.7	統計解析.....	17
5	研究結果.....	19
5.1	発作時心拍数変化の出現率.....	19
5.2	発作時心拍数増加と最大心拍数到達の出現時刻.....	19
5.3	発作時の最大心拍数.....	20
5.4	心拍変化過程のパラメータ.....	21
5.5	脳波変化と心拍数増加の前後関係と発作起始側.....	22

5.6	発作時の心拍変動高周波成分パワー .....	22
5.7	各患者のビデオ脳波モニタリングにおける初回発作での検討 .....	23
5.7.1	発作時の心拍増加開始時刻 .....	23
5.7.2	発作時の最大心拍数到達時刻 .....	23
5.7.3	発作時の心拍数増加開始から最大心拍数までの直線近似傾き .....	24
5.7.4	心拍変動 HF の著明抑制開始時刻 .....	24
5.7.5	脳波変化と心拍数増加の前後関係と発作起始側 .....	24
5.8	各時刻パラメータの関係 .....	25
6	考察 .....	27
6.1	結果のまとめ .....	27
6.2	発作時頻拍の病態生理に関する考察 .....	28
6.2.1	右内側側頭葉てんかんの発作時頻拍 .....	28
6.2.2	左内側側頭葉てんかんの発作時頻拍 .....	29
6.3	発作時の心拍変動 .....	30
6.4	側方徴候としての意義 .....	31
6.5	本研究の限界点 .....	32

7	今後の研究の発展性.....	34
8	結論.....	36
9	謝辞.....	37
10	参考文献.....	38
11	図.....	48
12	表.....	57

## 1 要約

内側側頭葉構造を含む大脳辺縁系は自律神経系を統合的に制御する上位中枢であり、内側側頭葉てんかんでは発作時の心拍数増加が発作性脳波変化にしばしば先行することが知られている。発作焦点の局在による発作時心拍変化の違いについて多くの報告がある。発作起始側による発作時心拍変化の違いについてはこれまで多くの先行研究があるものの、「右起始の発作時は頻脈、左起始の発作時は徐脈をきたす傾向がある」という報告と、「起始側による心拍変化に有意差はない」とする報告が混在している。われわれは、コンセンサスが得られていない理由として、それぞれの研究報告で対象としている発作型・発作焦点の局在・原因疾患が多様であることが関連していると考えた。すなわち、発作型・発作焦点の局在・原因疾患を限定した検討を行えば、右起始と左起始の発作の間に心拍数変化に優位な差がみられると予想した。本研究では内側側頭葉に MRI 異常を伴う内側側頭葉てんかん患者の複雑部分発作に限定し、心拍数変化の有無、開始時刻、およびその程度が、右起始と左起始の発作で異なるか否かを調査した。

対象は、2010 年 9 月から 2012 年 12 月までの期間に東北大学病院てんかんモニタリングユニットにおいて長時間ビデオ脳波モニタリングを施行した患者のうち、内側側頭葉に MRI 異常を伴う内側側頭葉てんかん患者 21 名（男 7 名、女 14 名；年齢 13-67 歳）である。モニタリング中に計 77 回の部分発作が記録され、右起始の 29 発作（患者 9 名）と左起始の 48 発作（患者 12 名）の発作時心拍数変化を比較した。それぞれの発作

において発作性脳波変化の出現時刻を基準とし、心拍数変化出現の相対時刻を求めた。

右起始の 29 発作全てで頻拍を認めたが、左起始の 48 発作のうち、6 発作では頻拍がみられず、頻拍を認めたのは 42 発作であった。右起始の発作時は左起始の発作時に比べ有意に早いタイミングで心拍数が増加し始めていた (右  $-11.5 \pm 14.8$  秒に対し、左  $9.2 \pm 21.7$  秒; 平均  $\pm$  標準偏差,  $p < 0.0001$ )。モニタリング中の初回発作のみのデータに限定して比較しても同様の差を認めた。一方、発作時心拍数の最大増加は左右で有意な差を認めなかった (右  $47.5 \pm 19.1$  /分に対し、左  $40.8 \pm 20.1$  /分;  $p = 0.8307$ )。

右起始の発作時に有意に早い心拍増加開始を認めたことは、交感神経系に対する右半球の影響が左半球よりも優位であることを示唆する。左起始の発作時に頻拍を認めない場合があることや、心拍増加を認める場合にも右起始の発作時よりも遅く始まる傾向にあることから、左起始の発作では右半球に発作活動が伝播してはじめて心拍が増加する可能性が示唆された。内側側頭葉てんかんにおける発作起始側の決定において、発作時心拍増加の有無とタイミングが有用である。

## 2 研究背景

### 2.1 てんかん発作と自律神経系

てんかん発作は「脳における過剰または同期性の異常な神経細胞活動による一過性の徴候または症状」と定義されている。<sup>1</sup> 神経細胞の異常な活動が波及する脳の部位により、出現する症状は様々な型を呈する。全般強直間代発作や複雑部分発作では多様な自律神経症状を伴い、これは大脳皮質の発作性活動が中枢自律神経線維網（後述）に影響することによると考えられる。<sup>2</sup> 焦点性発作で自律神経症状を主徴とする発作を自律神経発作といい、内側側頭葉や前頭葉弁蓋部を発作起源とする場合に起こりうることが知られている。<sup>3</sup>

### 2.2 中枢自律神経線維網

2000 年前後から機能画像検査を用いた臨床研究や免疫生化学の手法を用いた基礎研究による知見が集積され、それまでは概念的に想定されていた自律神経系の中枢制御網の理解が大きく進んだ。<sup>4</sup> 現在、この制御網は中枢自律神経線維網と呼ばれ、視床下部と脳幹の神経核だけでなく大脳辺縁系も含む。大脳辺縁系は情動・内分泌系・自律神経系を統合的に制御していることが知られている。<sup>5</sup> 脳血管障害、てんかん、頭部外



傷を含む中枢神経疾患・損傷において、ときに著明な自律神経障害を生じること、  
中枢自律神経線維網の存在を支持する。<sup>4</sup>

## 2.3 てんかん発作と心拍数変化

てんかんが心機能に与える影響は古くから知られ、PubMedで検索可能な文献では  
1875年のLaneによる症例報告が最も古い。<sup>6</sup> 発作時の心拍変化に注目した臨床研究は  
1983年のMarshallらの報告が最初で、<sup>7</sup> その後も多くの研究結果が報告されている。<sup>8</sup> て  
んかん発作時の心イベントはてんかん患者の予期せぬ突然死に関係しうると考えら  
れ、近年では注目が高まり研究報告が増加している。<sup>8</sup>

実際の側頭葉発作時の脳波と心電図記録の例を図1に提示する。

### 2.3.1 発作時頻拍と徐拍の出現率

発作時頻拍の出現率は全般発作で64%、焦点性発作で71%と推定されている。<sup>9</sup> 側頭葉  
外てんかんでの出現率は83%であるのに対し、側頭葉てんかんでは88%と出現率は高  
くなり、内側側頭葉てんかんに限定するとさらに92%と高率になる。<sup>10</sup> 一方、発作時  
徐拍の出現率は発作時頻拍よりもかなり低く5%以下と言われていたが、<sup>11</sup> 過小評価  
されている可能性を指摘する報告もある。<sup>12</sup>

### 2.3.2 発作開始と心拍数変化出現の時間関係

これまでの報告では、頻拍を伴う発作の約 5 割で心拍数増加開始が発作性脳波変化に先行し、この平均時間差は 8-19 秒であった。<sup>10,13,14</sup> 多くの研究では対象患者のてんかん診断が多彩であったが、Leutmezer らは局所性てんかんを対象にてんかん診断で患者を分類して発作時の心拍変化を解析した。<sup>10</sup> この研究によると、内側側頭葉発作と側頭葉外発作を比較した結果、発作時に心拍数変化が脳波変化に先行する割合は内側側頭葉発作で有意に高く、先行する時間差の平均は内側側頭葉発作で 14.2 秒、側頭葉外発作で 8.2 秒であった。

### 2.3.3 発作時の心拍数増加率

発作時に頻拍を認める場合の心拍数は通常 120-150 /分まで増加し、200 /分程度に達することもある。<sup>13,15,16</sup> Opherk らは二次性全般化を含む全般発作では焦点性発作よりも心拍数の増加率（最大心拍数/ベースライン）が高かったと報告している。<sup>17</sup>

### 2.3.4 発作起始側による発作時心拍数変化の違い

Lateralization hypothesis の真偽がこれまでに議論されてきている。<sup>8</sup> この仮説は「右起始の発作時には心拍数が増加し、左起始の発作時には心拍数が減少する」というもので、ヒトの島皮質刺激の研究、Wada 試験を施行した研究、脳血管障害の臨床研究の結果を理論的根拠としていた。<sup>18-20</sup> しかし、てんかん患者を対象にしたこれまでの研究

では、「右起始の発作では左起始の発作よりも高率に頻拍を呈する」<sup>10,21,22</sup>「左起始の発作では時に徐拍を呈し、右起始の発作よりも頻度が高い」<sup>12</sup>「発作起始側による心拍数変化に有意な差はない」<sup>15,16,23,24</sup>、と様々な結果が報告されている。このなかで上述の Leutmezer らの研究では側頭葉発作の起始側による違いにも注目しており、右起始では左起始よりも心拍数変化が発作性脳波変化に先行する割合が高いと記載されている。しかしながら、その先行する時間差には有意差を認めなかった。<sup>10</sup>

#### 2.3.5 これまでの研究における問題点

発作時の心拍変化に関するこれまでの研究報告の内容を確認したところ、多くの対象患者の発作型、焦点の局在、さらに、てんかんの原因疾患が多様であることが判明した。<sup>15,16,23,24</sup> 対象患者の多様性は、本来存在していたはずの左右差を覆い隠す可能性がある。発作起始側が同じでもてんかん原性領域の部位が異なれば中枢自律神経線維網に与える影響も異なる可能性がある。さらに側頭葉てんかんでは内側側頭葉てんかんと外側側頭葉てんかんの間での違いを考慮する必要がある。

さらに各研究報告での心拍変化の評価法を確認したところ、発作近傍での心拍数変化を連続的に観察し、心拍数変化開始のタイミングを厳密に捉え左右差を検討した研究は少なかった。<sup>10,13,14</sup> 脳波変化と心拍変化の時間関係に関して得られている知見は現状では不十分であると思われる。

## 2.4 てんかん発作と心拍変動

### 2.4.1 心拍変動の定義と意義

心拍変動は「洞結節に対する自律神経入力の変動に起因する生理的な心拍周期の変動」と定義される。<sup>25</sup> 心拍変動の解析にはさまざまな方法と指標がある。自律神経系の機能評価には主に周波数領域の解析法が用いられ、実際には RR 間隔の時系列に対してスペクトル分析を行う研究が多い。<sup>26</sup> これは 0.15 から 0.4 Hz までの高周波数帯 (high frequency = HF) のパワーが副交感神経系の活動の指標となり、0.04 から 0.15 Hz までの低周波数帯 (low frequency = LF) のパワーは交感神経系と副交感神経系の両方の活動の指標とされているためである。HF は生理的に常に生じている呼吸性洞性不整脈の反映であり、低呼吸・無呼吸の状態になると HF パワーは低下する。一方、LF は Mayer 波と呼ばれる約 10 秒周期で出現する血圧変動が圧受容器反射によって心拍に反映されるものと考えられている。<sup>27</sup> 交感神経系のみでの活動の指標となる周波数帯域はない。LF を HF で除した LF/HF が交感神経系の活動指標として用いられることがあるが、交感神経系の活動を適切に反映していないとする報告が多い。<sup>28</sup> 健常人の HF と LF パワー値をまとめた報告はこれまでにいくつかあるが、現時点で健常人の正常基準値として用いられる値はなく、より多くのデータが求められている。<sup>29</sup> これは標準的な測定条件や算出方法が定められていないことが主因である。得られた心拍変動デ

ータを適切に評価するためには、この現状を考慮して研究方法を十分吟味する必要があると思われる。

#### 2.4.2 てんかんと心拍変動

てんかん患者の発作間欠期の長時間心拍変動に関する研究はこれまでに多く報告されている。それらを対象とした Lotufo らのメタ・アナリシスによると、健常対照群に比べててんかん患者では HF パワーが低値であることと、未治療のてんかん患者に比べ抗てんかん薬を投与されているてんかん患者では LF パワーが高値の傾向があることが示された。<sup>30</sup> この結果はてんかん患者と健常人の間で交感神経と副交感神経の活動バランスに違いがあることを示唆する。

てんかん発作時の心拍変動に関する研究も近年報告されている。NovakらはHFパワーが発作の30秒前に最大に達してその後著明に減少、LFパワーは発作時開始時に最大に達する、と報告した。<sup>31</sup> 一方、Keremらは全周波数帯域パワーの平均は発作前に減少するがHFパワーとLFパワーの変化に明らかな違いを認めなかったと報告している。<sup>32</sup>

Jeppesenらは側頭葉てんかん患者6名を対象とするパイロット研究で発作開始の10秒前から24秒後までの間にHFパワーの著明なピークが存在することを報告し、発作検知への応用できる可能性があると考えしている。<sup>33</sup> この他に発作時の心拍変動に注目したこれまでの研究では、Pohらが自ら開発した皮膚電気抵抗を同時記録する小型ウェアラブル装置を用いた研究がある。これは心拍記録に加えて交感神経系の活動の指標

となる皮膚電気抵抗を同時評価したものである。<sup>34,35</sup> その研究結果は、発作直後の副交感神経と交感神経の活動亢進が発作後の脳波抑制に関係することを示唆するものであった。しかし、これに対して否定的な研究報告もある。<sup>36</sup> このように現時点では発作時や発作前後の心拍変動について一致した結論が得られていない。

### 3 研究目的

てんかんモニタリングユニットでの臨床経験と上述の研究背景から「発作時の心拍数変化は発作起始側により異なる」と予想した。発作時心拍変化のタイミングを正確に捉えて右起始と左起始の2群で比較することを今回の研究目的とした。仮説の真偽を明確にするためには、対象患者を均一な症例で揃えること、および、心拍数変化のタイミングを捉えるための方法を吟味すること、が必要であると考えた。

本研究では、対象患者を発作時頻拍の出現率が高い内側側頭葉てんかんに限定し、発作起始側による心拍数変化の違いを見出すことを目的とした。体動や体位変換は心拍を変化させる要因となる。内側側頭葉てんかんにおいては複雑部分発作が典型的で、発作症状が出現した最初の段階では大きな運動症状を呈することが比較的少ないため、今回の研究対象として適切であると考えた。

内側側頭葉発作時の心拍数変化に発作起始側による有意な違いがあるかどうかを解明することは、てんかん発作に伴う自律神経症状の病態解明に有益である。てんかん患者の予期せぬ突然死の病態解明にも役立つと思われる。また臨床所見として特異度が高ければ焦点側決定に有用である。特に焦点側決定が重要である難治局所性てんかん症例の侵襲的検査や切除術を検討する際に、有力な参考所見になりうる。さらに、発作検出や発作予知のシステム開発においても有用な知見になると思われる。

発作時の心拍変動にも発作起始側による違いがあるかどうか確認することとした。今回の研究においては、発作時の変化についてこれまでにいくつかの研究結果が報告されている HF パワーの変化に注目した。



## 4 研究方法

### 4.1 患者と発作

2010 年 9 月から 2012 年 12 月までに東北大学病院てんかんモニタリングユニットで 4-5 日間の長時間ビデオ脳波モニタリングと脳 MRI を施行された 271 名から、以下の条件すべてを満たす患者を対象とした。(1) 二次性全般化を伴わない部分発作を呈した、(2) 頭皮電極で記録された脳波で一側の前側頭部から発作時脳波が記録された、(3) 発作時の心電図記録で R 波が同定可能であった、(4) MRI で一側に異常所見を認め発作時脳波変化と同側であった、(5) てんかん以外に疾患をもたない、(6) 神経脱落症状がない、(7) 発作間欠期に心電図異常がない。対象患者の一覧を表 1 に示した。患者数は 21 名で、男性 7 名、女性 14 名、患者年齢は 13 歳から 67 歳で、利き手は問診により全員が右利きで、矯正歴のある患者はなかった。発作の総数は 77 回で右起始が 29 回、左起始が 48 回であった。脳 MRI の所見は 20 名が海馬萎縮で 1 名が扁桃体腫大であった。

## 4.2 標準プロトコールの承認と登録

世界医師会が提唱するヘルシンキ宣言に則り本研究の計画を作成し順守した。作成した標準プロトコールは東北大学大学院医学系研究科倫理委員会で承認され、臨床研究番号 2012-1-568 として登録された。

## 4.3 脳波記録と心電図記録

頭皮脳波電極は国際 10-20 法に両側の前側頭部電極を追加して配置した。心電図は、I 誘導, CM5 誘導, または NASA 誘導のいずれかで配置し、脳波と同時記録した。記録装置は日本光電ビデオ脳波システム (日本光電, 東京) を用いた。サンプリング周波数は脳波と心電図ともに 500 Hz に設定した。心電図 RR 間隔変化の情報を提示されない段階で、日本臨床神経生理学会脳波分野認定医と日本てんかん学会専門医の資格をもつ医師 1 名が発作時のビデオ脳波記録を判読し、発作時脳波変化の開始時刻を決定した。この開始時刻は、律動性徐波または平坦脳波の出現時とした。

## 4.4 発作近傍の心拍変化

発作近傍の心電図 RR 間隔は MemCalc/Win (PC ソフトウェア, 諏訪トラスト, 東京) を用いて心電図波形データから抽出した。心拍数は 5 秒間の RR 移動平均から求めた。

各発作において、発作時脳波変化の出現時刻を基準とし、-100 秒から+300 秒までの心拍数時系列を解析対象とした。時系列解析は R 言語のスクリプト (プログラム) を作成し行った。

#### 4.4.1 心拍数増加開始・最大心拍数到達の検出

心拍数増加の開始時刻を検出する方法を図 2 に示した。これは van Elmpt らが用いた方法である。<sup>37</sup> これは、20 秒間の部分時系列とそれに後続する 10 秒間の部分時系列のそれぞれにおいて中央値を求め、2 つの中央値の差が 5 以上になった時刻を心拍数増加開始時刻と判定するものである。最大心拍数への到達時刻は 0 秒から 300 秒までの心拍数時系列での最大値をとる時刻とした。平均値ではなく中央値で比較判定したのは、ごく短時間に限局する突発的な心拍数変化による影響を排除するためである。<sup>37</sup> なお、対象となったすべての発作のビデオ記録を視察で評価し、心拍数増加開始前には明らかな体動や体位変換がないことを確認した。

#### 4.4.2 心拍変化過程の評価

まず得られた心拍数時系列をグラフで概観した。図 3 に 2 つの例を示す。心拍数増加過程は直線に近い上昇を呈し、最大心拍数到達後の減少過程はロジスティック曲線を左右反転させた形に近いと考えた (以下この曲線を“逆ロジスティック曲線”と呼ぶ)。心拍数時系列を心拍数増加開始時刻と最大心拍数到達時刻を境界として 3 つの部分時系列に分割し、それぞれの部分時系列の変化推移を数値評価するために以下の

パラメータを設定した: (1) 心拍数増加開始前 30 秒間の平均心拍数, (2) 心拍数が増加している区間を最小 2 乗法で直線をあてはめて得られる 1 次関数の傾き, (3) 最大心拍数到達後 200 秒間に心拍数が減少する過程を最小 2 乗法で逆ロジスティック曲線

$$y = \frac{A}{1 + \exp\left(\frac{t - \alpha}{\beta}\right)}$$

を当てはめて得られる係数  $\alpha$  と  $\beta$ . この場合, 曲線の本質的な形状は  $\alpha$  と  $\beta$  の 2 係数により決定される. ここで,

$y = [\text{心拍数}] - [\text{発作開始後 120 秒から 300 秒までの平均心拍数}],$

$t = [\text{時刻}] - [\text{最大心拍数到達時刻}],$

$A = [\text{発作時の最大心拍数}] - [\text{発作開始後 120 秒から 300 秒までの平均心拍数}],$

とした. 図 3 にこの曲線によるあてはめ例を示した.

#### 4.5 発作近傍の心拍変動

心電図記録から得た RR 間隔の時系列に対して MemCalc/Win を用いて最大エントロピー法によるスペクトル分析を行った.<sup>38</sup> 最大エントロピー法によるスペクトル分析は高速フーリエ変換を用いる従来の方法に比べて短いデータの解析に優れているとされる. 周波数解析を行うにはウィンドウ時間を決定する必要がある. ある瞬間での周波数帯パワーを求めるのは理論的に不可能で, 実際にはウィンドウ幅として設定した

長さの部分時系列からパワーを算出する. 最大エントロピー法においてはパワーを求めたい周波数帯の下限周波数に対応する周期が, ウィンドウ時間として設定できる最小値となる. HF の周波数帯は 0.15-0.4 Hz であるから 0.15 Hz に対応する  $1 / 0.15 = 6.7$  秒が最短ウィンドウ時間である. LF の周波数帯は 0.04-0.15 Hz であるから,  $1 / 0.04 = 25$  秒が最短ウィンドウ時間となる. 本研究では心拍数変化の時刻を秒単位で評価することを主目的としたので, それに対応させるためには短いウィンドウ時間を設定することが適切であろうと考えた. 解析対象とするのは HF パワーのみとし, ウィンドウ幅を 10 秒に設定し 1 秒ずつ移動して HF パワーの時系列を作成した. つまり「 $t$  秒での HF パワー」を正確に表現すると「 $t-5$  秒から  $t+5$  秒までの区間における HF パワー」ということである.

#### 4.5.1 心拍変動の高周波成分パワーの変化検出

図 4 に発作時の HF パワー変化の一例を示す. 今回のスペクトル分析の設定では Jeppesen らが提示した HF パワーピーク<sup>33</sup>を認める発作は少なかったが, 多くの発作で HF パワーの著明な抑制が認められた. HF パワー著明抑制の開始時刻を検出するために, 上記の心拍数増加検出の方法を応用した. まず準備として HF パワーを算出できなかった区間があった場合は断端を接続する直線を内挿した. その上で 30 秒間の部分時系列とそれに後続する 10 秒間の部分時系列のそれぞれにおいて平均値  $m_1, m_2$  を求め,  $m_2$  が  $m_1$  の 25% 以下になった時刻を HF パワー著明抑制時刻と判定することに

した. 平均値ではなく中央値に代えて同様の検出を試みたところ, 検出感度が低下したので, 今回は平均値で比較することが適切と考えた.

#### 4.6 MRI

対象患者全員に3テスラMRIを Magnetom Trio スキャナ (シーメンス, エアランゲン, ドイツ) または Intera Achieva スキャナ (フィリップスヘルスケア, ベスト, オランダ) で施行した. 撮像プロトコールは以下のように統一した. 軸位断で T1 強調像, T2 強調像, 及び fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 像をスライス厚 7 mm, また冠状断で T2 強調, 及び FLAIR 像をスライス厚 3.8 mm, さらに 3 次元 T1 強調像をスライス厚 1 mm で撮像した. 画像診断は東北大学病院の放射線診断科, てんかん科, および脳神経外科の担当医師による会議でコンセンサスを得たものが患者データベースに登録されている.

#### 4.7 統計解析

心拍数増加開始時刻, 心拍数最大時刻, 心拍数増加前の定常心拍数から最大心拍数までの増加程度, を含む上記のパラメータについて, グラフを PC で描出し目視による確認を行ってから, それぞれのパラメータに関して右起始発作群と左起始発作群との 2 群間で比較した. 2 群の平均値に有意差を認めたパラメータについては, さらにビデ

才脳波モニタリング中の初回発作のデータのみで右起始発作患者群と左起始発作患者群との2群間で再度比較することとした。統計学的評価には JMP pro 10 (SAS Institute, キャリー, アメリカ・ノースカロライナ州) を用いた。分布の正規性を判定するためにシャピロ-ウィルクの  $W$  検定, 2群の等分散性を判定するために  $F$  検定, 2群それぞれの分散を用いて平均値を比較するためにウェルチの  $t$  検定, 2群が等分散とみなすことができる場合は平均値の比較にスチューデントの  $t$  検定, ノンパラメトリック検定法としてウィルコクソン検定を行った。

## 5 研究結果

発作起始側による 2 群間で平均値の差を検定した結果は表 2 に示した.

### 5.1 発作時心拍数変化の出現率

図 5 に右内側側頭葉てんかんと左内側側頭葉てんかんの発作時における典型的な心拍数変化の経過を示す. すべての右起始 29 発作で明確に心拍数増加を認め, このうち 22 発作 (75.9%) で心拍数増加が脳波変化に先行していた. 一方, 左起始 48 発作のうち明確に心拍数増加を認めたのは 42 発作で, このうち 31 発作 (73.8%) では心拍数増加が脳波変化に後続していた. 左起始 6 発作では明確な心拍数増加を認めなかった. 心拍数増加の開始前に心拍増加を来しうる体動を呈した発作はなかった. 16 発作 (右起始 7 発作と左起始 9 発作) では心拍数増加前に上腹部不快感や不安感の前兆, または口や手の自動症を認めた. 23 発作 (右起始 10 発作と左起始 13 発作) では粗大な体動を伴っていたが, すべて心拍数増加が開始した後に出現していた.

### 5.2 発作時心拍数増加と最大心拍数到達の出現時刻

図 6 で心拍数増加の開始時刻と最大心拍数への到達時刻の累積分布を示す. 左起始発作での最大心拍数への到達時刻の分布はシャピロ-ウィルクの  $W$  検定で正規分布に適合しなかった ( $p < 0.0001$ ) ため, ひとつの外れ値を除外して適合させた ( $p = 0.0976$ ).



他の分布は外れ値の除外なしに正規分布に適合した (右起始の心拍数増加の開始時刻  $p = 0.0907$ ; 左起始の心拍数増加の開始時刻  $p = 0.6256$ , 右起始の最大心拍数への到達時刻  $p = 0.1338$ ). 右起始と左起始発作の間で心拍数増加の開始時刻の分布において等分散性は  $F$  検定で棄却され ( $F_{41,28} = 2.1723, p = 0.0338$ ), 最大心拍数への到達時刻の分布でも等分散性は棄却された ( $F_{40,28} = 2.5258, p = 0.0121$ ). したがって, これらの 2 群間比較にはウェルチの  $t$  検定を用いた. 心拍数増加の開始時刻は右起始で  $-11.5 \pm 14.8$  秒 に対し左起始で  $9.2 \pm 21.7$  秒 (平均  $\pm$  標準偏差), 平均の差は 20.7 秒, 95%信頼区間 12.1-29.4 秒,  $p < 0.0001$  であり, 右と左起始群間で有意差を認めた. 最大心拍数への到達時刻についても右起始で  $36.0 \pm 18.1$  秒に対して左起始で  $58.0 \pm 28.7$  秒 (平均  $\pm$  標準偏差), 平均の差 22.1 秒, 95 %信頼区間 10.9-33.3 秒,  $p < 0.0001$  であり, 右起始と左起始の 2 群間で有意差を認めた.

### 5.3 発作時の最大心拍数

発作時の心拍増加開始直前の 30 秒間で心拍数の平均値を求め, これをベースラインとした. ベースラインから発作時最大心拍数への増加分については, 右起始で  $47.5 \pm 19.1$  秒, 左起始で  $40.8 \pm 20.0$  秒 (平均  $\pm$  標準偏差) で, スチューデントの  $t$  検定で有意差を認めなかった ( $p = 0.8387$ ).

#### 5.4 心拍変化過程のパラメータ

心拍数増加開始後に最大心拍数に達するまでの過程を直線近似して1次関数の傾きを右起始と左起始の2群で比較した. 2群ともシャピロ-ウィルクの  $W$  検定で正規分布に適合し,  $F$  検定で等分散とみなせることを確認した. それぞれの平均  $\pm$  標準偏差は  $1.36 \pm 0.70$  と  $0.99 \pm 0.53$ , 平均の差は 0.37 であり, この差はスチューデントの  $t$  検定で有意であった (95%信頼区間 0.08-0.66;  $p = 0.0141$ ).

最大心拍到達後の心拍減少過程に上述の逆ロジスティック曲線をあてはめて, 得られた方程式の係数  $\alpha$  と  $\beta$  を右起始と左起始の2群で比較した. 左起始の9発作では逆ロジスティック曲線をあてはめることができなかった. 右起始の  $\alpha$  と  $\beta$ , および左起始の  $\beta$  ではシャピロ-ウィルクの  $W$  検定で正規分布への適合性が棄却された. その原因となる3つの外れ値 (右起始1発作, 左起始2発作) を除外し正規分布への適合を得た上で2群比較した. 等分散性の帰無仮説は  $F$  検定で係数  $\alpha$  に関しては  $F_{38,26} = 2.7517$ ,  $p = 0.0084$  で棄却され, 係数  $\beta$  に関しては  $F_{27,36} = 1.9393$ ,  $p = 0.0637$  と採択された. 起始側による2群の平均の比較にウェルチとスチューデントの  $t$  検定を行い, 有意差を認めなかった ( $p = 0.6822$ ,  $p = 0.1567$ ).

## 5.5 脳波変化と心拍数増加の前後関係と発作起始側

表 3 に脳波変化出現前に心拍数増加を認めた発作と、脳波変化出現後に心拍数増加を認めた発作に分けて発作回数を記載した。右起始では、22 発作で脳波変化前に心拍数増加を認め、7 発作で脳波変化後に心拍数増加を認めた。左起始では、11 発作で脳波変化前に心拍数増加を認め、31 発作で脳波変化後に心拍数増加を認めた。「発作時の心拍数増加が脳波変化に先行する」所見は「内側側頭葉てんかんの焦点側が右である」とする側方徴候として感度 75.9%、特異度 73.8%であり、陽性適中率 66.7%、陰性適中率 81.6%であった。オッズ比は 8.857 (95%信頼区間 3.101-28.136;  $p < 0.0001$  [ $\chi^2$  検定])であった。

## 5.6 発作時の心拍変動高周波成分パワー

左起始の 4 発作では HF パワーの著明抑制の開始時刻を検出できなかった。検出できた時刻の分布は右起始と左起始とともにシャピロ-ウィルクの  $W$  検定で正規分布に適合し、 $F$  検定で等分散性とみなせることを確認した。それぞれの平均  $\pm$  標準偏差は  $-8.6 \pm 23.5$  と  $7.9 \pm 29.7$  秒、平均の差は 16.5 秒であり、この差はスチューデントの  $t$  検定で有意であった (95%信頼区間 3.4-29.5;  $p = 0.0143$ )。

心拍数増加開始時刻と HF パワー著明抑制開始時刻には、対応のあるスチューデントの  $t$  検定で有意な差を認めなかった (両側検定  $p = 0.9845$ )。

## 5.7 各患者のビデオ脳波モニタリングにおける初回発作での検討

右起始と左起始の発作の間で有意差を認めた以下の4つのパラメータに関して、患者ごとに発作を分けたデータ分布を図7に示した。さらにビデオ脳波モニタリングにおける初回発作のみのデータ分布を図8に示し、右起始と左起始の2群間で再度比較した。

### 5.7.1 発作時の心拍増加開始時刻

右起始と左起始のシャピロ-ウィルクの  $W$  検定で正規性分布に適合した (右起始  $p = 0.3641$ ; 左起始  $p = 0.5873$ )。等分散性は採択され ( $F_{8,8} = 0.0536$ )、それぞれの平均  $\pm$  標準偏差は  $-12.8 \pm 22.8$  と  $12.8 \pm 10.9$  秒、平均の差は 25.6 秒であり、この差はスチューデントの  $t$  検定で有意であった (95%信頼区間 7.7-43.4 秒;  $p = 0.0039$ )。

### 5.7.2 発作時の最大心拍数到達時刻

患者 20 のデータ (274 秒) を外れ値として除外した (図7と図8には示していない)。その上で右起始と左起始のシャピロ-ウィルクの  $W$  検定で正規性分布に適合した (右起始  $p = 0.9179$ ; 左起始  $p = 0.5838$ )。等分散性は採択され ( $F_{8,7} = 0.0536$ )、それぞれの平均  $\pm$  標準偏差は  $-36.0 \pm 19.8$  と  $58.3 \pm 15.9$  秒、平均の差は 22.3 秒であり、この差はスチューデントの  $t$  検定で有意であった (95%信頼区間 3.5-41.0 秒;  $p = 0.0116$ )。

### 5.7.3 発作時の心拍数増加開始から最大心拍数までの直線近似傾き

右起始と左起始のシャピロ-ウィルクの  $W$  検定で正規性分布に適合した (右起始  $p = 0.6457$ ; 左起始  $p = 0.0544$ ). 等分散性は採択され ( $F_{8,8} = 0.5227$ ), それぞれの平均  $\pm$  標準偏差は  $1.24 \pm 0.71$  と  $1.03 \pm 0.63$  秒, 平均の差は  $0.21$  であり, この差はスチューデントの  $t$  検定で有意ではなかった (95%信頼区間  $-0.46-0.89$ ;  $p = 0.7387$ ).

### 5.7.4 心拍変動 HF の著明抑制開始時刻

右起始と左起始のシャピロ-ウィルクの  $W$  検定で正規性分布に適合した (右起始  $p = 0.9179$ ; 左起始  $p = 0.7451$ ). 等分散性は採択され ( $F_{9,8} = 0.2909$ ), それぞれの平均  $\pm$  標準偏差は  $-22.7 \pm 8.7$  と  $13.5 \pm 27.5$  秒, 平均の差は  $36.2$  であり, この差はスチューデントの  $t$  検定で有意であった (95%信頼区間  $13.2-59.2$ ;  $p = 0.0020$ ).

### 5.7.5 脳波変化と心拍数増加の前後関係と発作起始側

表4にビデオ脳波モニタリング中の初回発作で脳波変化出現前に心拍数増加を認めた患者と, 脳波変化出現後に心拍数増加を認めた患者に分けて例数を記載した. 右起始では, 8 発作で脳波変化前に心拍数増加を認め, 1 発作で脳波変化後に心拍数増加を認めた. 左起始では, 3 発作で脳波変化前に心拍数増加を認め, 6 発作で脳波変化後に心拍数増加を認めた. 「発作時の心拍数増加が脳波変化に先行する」所見は「内側側頭葉てんかんの焦点側が右である」とする側方徴候として感度 88.9%, 特異度 66.7%で

あり、陽性適中率 72.7%、陰性適中率 85.7%であった。オッズ比は 16.0 (95%信頼区間 1.76-380;  $p < 0.0119$  [ $\chi^2$  検定]) であった。

## 5.8 各時刻パラメータの関係

心拍数増加開始, 最大心拍数到達, HF 著明抑制 の 3 つのパラメータの相関を概観するために、各パラメータを縦軸と横軸に組み合わせた散布図行列を作成し図 9 に示した。相関係数の絶対値が大きく、かつ分布があてはめ直線に集簇していると、相関が高いと判断できる。最大心拍数到達時刻が明らかな外れ値を呈する 1 発作を除外した。右起始の群では左起始の群よりも 95%確率楕円が小さく、分布が比較的集簇していることを示す。この中では右起始の群において、心拍数増加開始時刻と HF 著明抑制時刻の間に、他の組み合わせよりも強い相関を認めた ( $r = 0.5364$ )。さらに、この組み合わせにおいてのみ、回帰関係と回帰係数 (切片と傾き) のすべてが有意であった ( $p < 0.01$ )。

心拍数増加開始から最大心拍数到達までの時間は、全体の平均が 51.6 秒で、外れ値を除外しても正規分布には適合しなかった。中央値は 44 秒、第 1 四分位点 ( $Q_1$ ) は 27 秒、第 3 四分位点 ( $Q_3$ ) は 68 秒であった。これについても右起始と左起始の 2 群に分けて比較した。両群において外れ値を除外しても正規分布に適合しなかったため、ノンパラメトリック法で 2 群を比較した。2 群の中央値はそれぞれ右起始 35 秒 ( $Q_1 =$

24.5 秒,  $Q_3 = 61$  秒), 左起始 44.5 秒 ( $Q_1 = 27.75$  秒,  $Q_3 = 77$  秒) であり, ウィルコクソン検定で 2 群間の有意差は棄却された ( $p = 0.4082$ ).

## 6 考察

### 6.1 結果のまとめ

右内側側頭葉てんかんでは左内側側頭葉てんかんに比べ、発作時の心拍数増加が高頻度に認められ、出現時刻も早期であった。発作時頻拍の発作起始側による違いがこれまでの研究報告に比べ本研究ではより明確であった。これは研究方法で述べたように、対象を「MRI 異常を持つ内側側頭葉てんかん」とできるだけ均一な症例に限定したこととで得られた結果と考えた。さらに、発作時の脳波変化と心拍数増加の時間関係を正確に捉えるために今回用いた方法が有効であったと思われる。発作回数での解析と患者ごとの解析の両方で右起始と左起始では有意な差を認めた。

最大心拍への到達時刻にも同様の有意差を認めた。これは心拍増加開始の時間差が反映したと思われる。ただし発作時心拍増加の開始以降は体動や体位変化が多くなることを考慮する必要がある。

心拍数増加開始後に最大心拍数に至るまでの変化を直線近似した場合の傾きは、右内側側頭葉てんかんの方が左内側側頭葉てんかんの発作時よりも有意に大きかった。これは心拍増加の程度がより急峻であることを意味する。しかし、上述のように発作症状が出現すると体動や体位変化が生じ、心拍に影響を与えうることで、さらに心拍数変化が二峰性ピークを持つ場合などは適切な近似直線を得られないこと、を含めて考慮



する必要がある。発作回数での解析では右起始と左起始で有意差を認めなかったが、患者ごとの解析では有意な差を認めなかったことにも注意が必要である。

今回は最大心拍数到達以降の減少過程に逆ロジスティック曲線のあてはめを試みたが、心拍の減少過程で一過性に増加が見られた場合は良い近似曲線の方程式を得られなかった。心拍数減少過程を評価する方法についてさらに検討する必要がある。

心拍変動の周波数解析で HF パワーの著明抑制の出現も右内側側頭葉てんかんでは左内側側頭葉てんかんよりも早期であった。ただし、こちらの分布は心拍数増加開始時刻の分布に比べると、分散・標準偏差が大きかった。発作回数での解析と患者ごとの解析の両方で右起始と左起始では有意な差を認めた。

## 6.2 発作時頻拍の病態生理に関する考察

### 6.2.1 右内側側頭葉てんかんの発作時頻拍

右内側側頭葉てんかんにおける早期の頻拍出現は、発作活動による交感神経系の活動亢進による可能性がある。自律神経系による循環器系の制御における大脳半球の側方は大脳の電気刺激、細胞外電極による記録、島皮質傷害の手法を含む動物実験、<sup>39-41</sup> さらに研究背景で述べた臨床研究で示されている。<sup>18-20,42</sup> これらの研究は右島皮質後部が心拍増加に重要な役割をもつことを示唆している。

脳から脊髄への交感神経網は主に同側優位で、ウイルスを用いて逆行性に神経網を追跡した動物実験や,<sup>43</sup> 自律神経系の調節に深く関わっている視床下部背内側核へ薬剤を顕微注入する動物実験で確かめられており,<sup>44</sup> ヒトでも同様であろうと推測されている。心臓への交感神経分布では左右差がよく知られており、これは心臓の発生で心管が屈曲・回転し心ループを形成することによる。<sup>45,46</sup> 交感神経線維は右胸髄からは前心底部へ、左胸髄からは心尖部や後部に分布する。

島皮質や視床下部背内側核の刺激で生じる頻拍は、 $\beta$ 遮断薬を投与すると消失することから、交感神経系の賦活で生じる活動であることが示唆されている。<sup>41,47</sup> 発作時の血清カテコラミン濃度上昇が心拍増加の因子である可能性はあるが、ネコの脳幹を電気刺激した実験では少なくとも数分間は血清カテコラミン濃度の上昇を認めなかったことが報告されている。<sup>48</sup>

上記の理由から、右側頭葉発作では右側の交感神経系を介し、洞結節の存在する心底部を刺激し頻拍をもたらすと考えられる。

#### 6.2.2 左内側側頭葉てんかんの発作時頻拍

上に述べたように、左大脳半球は右大脳半球よりも心臓交感神経に与える影響が小さい。左内側側頭葉てんかんで発作時頻拍の出現が右内側側頭葉てんかんよりも遅いのは、左内側側頭葉から右内側側頭葉へ発作活動が伝播するのに要する時間の反映である可能性がある。これまでの研究で側頭葉てんかんにおいて一側半球から対側半球へ

発作活動が伝播するのにかかる時間は、平均で約 20 秒であったと報告されている。<sup>49,50</sup>

これは本研究で発作時心拍増加の開始時刻が右内側側頭葉てんかんと左内側側頭葉てんかんの 2 群でそれぞれの平均の差が 20.7 秒であったこととほぼ一致している。左内側側頭葉てんかんの 6 発作で明確な心拍増加を認めなかったのは、右半球への波及が欠如していたか、副交感神経系の賦活で心拍増加が妨げられた結果である可能性が考えられる。

左右の内側側頭葉構造間の発作活動伝播に関して、Gloor らは側頭葉てんかん患者に頭蓋内深部電極を留置して得られた結果を詳細に観察し、その主要な経路は後海馬交連である可能性が高く、脳梁を介した伝播は否定的であると考察している。<sup>49</sup> 脳梁は直接に両側の内側側頭葉構造間を連絡する交連線維を含まないので、脳梁を介して伝播する場合は、まず同側の新皮質に伝播してから対側の新皮質に伝播することになり、得られた研究結果と整合しないという。<sup>49</sup>

### 6.3 発作時の心拍変動

心拍数増加開始と HF パワー著明抑制検出時刻の間における相関係数が、右起始発作で左起始発作よりも大きい値であったことは、右内側側頭葉が左内側側頭葉よりも直接的に自律神経系に変化を与えることを示唆しており、上述の仮説に矛盾しない。

心拍数増加開始と HF パワー著明抑制開始の時刻には有意な前後関係を認めなかった。また, Castellans らは洞性頻拍のみが原因で心拍変動データが減少することはないことを示している。<sup>51</sup> したがって, 発作時の HF パワー著明抑制の機序として以下の 2 つが考えられる: (1) 発作活動が副交感神経系に対して抑制的に作用, (2) 発作時の低呼吸または無呼吸が影響。ただし今回の研究では呼吸モニターを施行していないので, 呼吸状態の変化による影響の有無や程度を評価できなかった。

#### 6.4 側方徴候としての意義

発作焦点が左右どちらの半球に存在するかを示唆する所見は側方徴候と呼ばれ, 多くの知見が報告されている。難治性てんかんで外科治療を検討する場合, てんかん原性領域決定が重要で, そのために脳波, MRI, FDG-PET, SPECT, 神経心理検査を含むさまざまな検査が必要となる。発作症状に側方徴候を認めた場合は焦点側決定に有用な手がかりになる。<sup>52</sup> 9 割程度の高い特異度をもつ側方徴候として, 片側のジストニー肢位, 頭部向反, 片側の強直肢位, 片側の無動・麻痺があげられるが, これらの出現率は 5 割程度である<sup>52</sup>。一方, てんかん発作の 8 割前後に伴うとされる発作時・発作後の失語は優位半球からの発作を示唆するものの, 側方徴候としての特異度は 5 割程度と言われている。<sup>53,54</sup> 実際には焦点性てんかん症例に対して長時間ビデオ脳波モニタリングと MRI や FDG-PET を含む画像検査を施行しても焦点側決定が困難な焦点性てんかん症例も存在する。<sup>55</sup>

発作時の脳波変化を基準とした心拍数増加開始の時間的前後関係は側方徴候として有用である可能性がある。本研究の結果において、高いオッズ比 8.857 と陰性適中率 81.6%を認めた。ビデオ脳波モニタリング中の初発発作のデータに限定した場合も、患者数が十分ではないものの結果は同様であった。対象を内側側頭葉てんかんに限定して得た結果であるものの、脳波所見と合わせることで焦点側決定に有益な情報になりうると思われる。

## 6.5 本研究の限界点

より多くの対象患者データを用意して、脳波モニタリング中の初回発作のデータで解析を行うことが望ましい。対象採択基準を厳しくすると対象患者数は減少するため、より長い期間をかけて対象患者を集めることが必要となる。

頭皮脳波電極はてんかん原性領域の活動を十分に捉えることができないことが知られていて、頭皮脳波で発作時脳波変化が捉えられる前に、てんかん原性領域の発作活動は開始している。<sup>56</sup> 発作時心拍数変化の病態をより明らかにするためには、頭蓋内電極記録の発作時変化と心電図変化を確認することが望ましい。しかし、頭蓋内電極を配置できる領域は現実には限定され、それぞれの電極が電気的变化を捉えられる容積は小さいので、サンプリングエラーが生じ得ることを念頭に置く必要がある。<sup>56</sup>

本研究では発作時に呼吸状態をモニターしていないため、呼吸変化が心拍に与える影響を検討できていない。てんかん発作時に呼吸障害をきたすことがあり、Bateman らは発作時に動脈血酸素飽和度の低下を焦点性てんかんの約 3 割で認め、側頭葉てんかんでは側頭葉外てんかんよりも出現率が高く、右起始発作の方が左起始発作より低呼吸・無呼吸の出現率が高いことを報告している。<sup>57</sup> 呼吸障害が出現すると肺伸展受容器や化学・圧受容器を介する反射に変化が生じ、結果として心拍数減少を呈する可能性がある。<sup>58</sup> HF は呼吸状態により変化するため、上述のように呼吸モニターと同時記録することが病態生理の解明には強く望まれる。Philips らはてんかんモニタリングユニットでのポリグラフ同時記録の必要性和有用性について報告している。<sup>59</sup>

心拍変動のスペクトル分析については、本研究で用いたウィンドウ幅の設定や変化点検出の方法を再検討する余地がある。ウィンドウ幅を短くするとパワー値の定常的な振れが大きくなり変化の検出が難しくなる場合があり、逆にウィンドウ幅を長くするとパワー変化検出の感度が低下するため、至適なウィンドウ幅を決定する必要がある。変化点検出法には統計的検定に基づく方法などが考えられる。<sup>60</sup>

## 7 今後の研究の発展性

今回の研究において、頭皮電極ではなく頭蓋内電極の記録を用いた場合にどのような結果になるのか、という興味が想起される。上述の通り頭蓋内電極では配置できる領域が限定されるという制約があるものの、頭皮電極よりもてんかん原性領域に近い記録が得られるので、真の発作開始時刻を捉えられる可能性がある。頭蓋内電極を留置してビデオ脳波モニタリングを施行した症例の発作時心拍変化は、今後取り組むべき課題と考えている。

本研究により右内側側頭葉構造が発作時の心拍数変化に主要な役割を果たしていることが示唆された。さらに発作時心拍変化の病態生理の解明を進めるためには、内側側頭葉てんかんに加えて外側側頭葉てんかんや側頭葉外てんかんの発作時心拍変化を解析し、起始側およびてんかん原性領域の局在による違いをより明らかにすることが望まれる。Di Gennaro らの研究および Leutmezer らの研究はてんかん原性領域の局在による発作時心拍数変化の違いに注目しているが、発作起始側による違いについては十分に検討していない。<sup>10,23</sup>

発作時に変化する心電図のパラメータとして、心拍数や RR 間隔の変化以外に QT 時間も注目されている。<sup>61-63</sup> QT 時間は心臓自律神経、とくに交感神経の活動を反映する。<sup>64</sup> これまでの発作時 QT 時間は修正 QT 時間の変化を観察しており、延長したとする報告と短縮したとする報告があり、短縮は二次性全般強直間代けいれん発作で最も多く出現すると報告されている。<sup>63</sup> QT 時間は RR 間隔の影響をうけるため、その影響

を除するために Bazett が提案した修正 QT 時間がよく知られている。しかし、運動時など RR 間隔が急に短縮した場合、この修正 QT 時間による評価は不適切であるとする報告がある。<sup>65</sup> てんかん発作においても修正 QT 時間のみの観察では不十分である可能性がある。発作時の QT 時間変化には呼吸異常が関係しているとの報告があるため、発作時の呼吸変化にも注意する必要がある。<sup>66</sup>

脳波記よりも心電図の方が測定・記録が容易であるため、心電図記録からてんかん発作を検出する試みはこれまでに多く検討されてきた。しかし現時点では心電図記録で十分な感度と特異度をもって発作検出できたという報告はない。<sup>9,67</sup> てんかん原性領域の局在と発作活動の伝播形式によって、発作時の心拍は多様に変化するため、実用的な発作検知・予知システムを実現するために必要な知見はいまだに不足している。本研究の結果は心電図変化による発作検出を目指すための重要な知見のひとつになると考える。



## 8 結論

右起始の発作時に有意に早い心拍数増加開始を認めたことは、交感神経系に対する右半球の影響が左半球よりも優位であることを示唆する。左起始の発作時に頻拍を認めない場合があることや、心拍増加を認めた場合には右起始の発作時よりも遅く始まる傾向にあることから、左起始の発作においては、右半球への発作活動の波及が心拍増加に関係している可能性がある。内側側頭葉てんかんにおいては発作時心拍増加の有無とタイミングが側方決定に有用であると思われた。

## 9 謝辞

本研究では東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野教授の中里信和先生と同分野講師の神一敬先生には、論文作成、学会発表にいたるまで継続的にご指導頂きました。先生方のご指導のもと、本研究の主要結果をまとめた論文をアメリカ神経学アカデミーの *Neurology* 誌に投稿し、2014 年 10 月に掲載されました。また、両先生からは東北大学病院てんかんモニタリングユニットにおいててんかん症候学と脳波学を深く学ぶ機会を与えていただきました。ここに深謝致します。

東北大学大学院医学系研究科神経外科学助教の岩崎真樹先生、東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野助教の板橋尚先生と柿坂庸介先生からは、研究・論文作成のために有益な助言を多くいただきました。ここに深謝致します。

東北大学大学院医学研究科神経内科学分野教授の青木正志先生には大学院での研究生活全体を御支援いただき、論文作成では細部まで御指導いただきました。ここに深謝致します。

東北大学病院診療技術部生理検査部門の脳波技師の方々により日々積み重ねられた質の高い脳波・心電図記録が、本研究の源となりました。脳波技師の方々に深謝致します。

## 10 参考文献

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–482.
2. Devinsky O, Perrine K, Theodore WH. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:199–204.
3. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment, revised 2nd ed, Springer, London, 2010;435–496.
4. Llewellyn-Smith IJ, Verberne AJM. Central Regulation of Autonomic Function. 2nd ed. Oxford University Press, USA; 2011.
5. Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain J Neurol*. 2003;126:2139–2152.
6. Lane WL. Cases of Palpitation of the Heart Due to Epilepsy, with Remarks. *Br Med J*. 1875;18:361–362.
7. Marshall DW, Westmoreland BF, Sharbrough FW. Ictal tachycardia during temporal lobe seizures. *Mayo Clin Proc*. 1983;58:443–446.

8. Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:725–737.
9. Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: The head-heart connection. *Seizure J Br Epilepsy Assoc*. 2014;23:496–505.
10. Leutmezer F, Scherthaner C, Lurger S, Pötzelberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia*. 2003;44:348–354.
11. Devinsky O. Effects of Seizures on Autonomic and Cardiovascular Function. *Epilepsy Curr*. 2004;4:43–46.
12. Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, et al. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures. Autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain*. 2001;124:2361–2371.
13. Blumhardt LD, Smith PE, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *Lancet*. 1986;1:1051–1056.
14. Scherthaner C, Lindinger G, Pötzelberger K, et al. Autonomic epilepsy--the influence of epileptic discharges on heart rate and rhythm. *Wien Klin Wochenschr*. 1999;111:392–401.

15. Nei M, Ho RT, Abou-Khalil BW, et al. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45:338–345.
16. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, et al. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*. 2004;364:2212–2219.
17. Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Res*. 2002;52:117–127.
18. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992;42:1727–1732.
19. Zamrini EY, Meador KJ, Loring DW, et al. Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology*. 1990;40:1408–1411.
20. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. Cardiac Autonomic Derangement and Arrhythmias in Right-Sided Stroke With Insular Involvement. *Stroke*. 2004;35:2094–2098.
21. Kirchner A, Pauli E, Hilz M, Neundorfer B, et al. Sex differences and lateral asymmetry in heart rate modulation in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:73–75.

22. Mayer H, Benninger F, Urak L, et al. EKG abnormalities in children and adolescents with symptomatic temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2004;63:324–328.
23. Di Gennaro G, Quarato PP, Sebastiano F, et al. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2004;115:1169–1177.
24. Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, et al. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia*. 2006;47:737–744.
25. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17:354–381.
26. Kamath MV, Watanabe MA, Upton ARM. Heart rate variability (HRV) signal analysis: clinical applications. Boca Raton: CRC Press; 2013.
27. Madwed JB, Albrecht P, Mark RG, et al. Low-frequency oscillations in arterial pressure and heart rate: a simple computer model. *Am J Physiol*. 1989;256:H1573–H1579.
28. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJM, et al. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: A review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*. 2013;50:477–487.

29. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A Quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy Adults. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:1407–1417.
30. Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, et al. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2012;53:272–282.
31. Novak VV, Reeves LA, Novak P et al. Time-frequency mapping of R-R interval during complex partial seizures of temporal lobe origin. *J Auton Nerv Syst.* 1999;77:195–202.
32. Kerem DH, Geva AB. Forecasting epilepsy from the heart rate signal. *Med Biol Eng Comput.* 2005;43:230–239.
33. Jeppesen J, Beniczky S, Fuglsang-Frederiksen A, et al. Detection of epileptic-seizures by means of power spectrum analysis of heart rate variability: a pilot study. *Technol Health Care Off J Eur Soc Eng Med.* 2010;18:417–426.
34. Poh M-Z, Swenson NC, Picard RW. A wearable sensor for unobtrusive, long-term assessment of electrodermal activity. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2010;57:1243–1252.
35. Poh M-Z, Loddenkemper T, Reinsberger C, et al. Autonomic changes with seizures correlate with postictal EEG suppression. *Neurology.* 2012;78:1868–1876.

36. Lamberts RJ, Laranjo S, Kalitzin SN, et al. Postictal generalized EEG suppression is not associated with periictal cardiac autonomic instability in people with convulsive seizures. *Epilepsia*. 2013;54:523–529.
37. Van Elmpst WJC, Nijssen TME, Griep PAM, et al. A model of heart rate changes to detect seizures in severe epilepsy. *Seizure*. 2006;15:366–375.
38. Ohtomo N, Terachi S, Tanaka Y, et al. New Method of Time Series Analysis and Its Application to Wolf's Sunspot Number Data. *Jpn J Appl Phys*. 1994;33:2821.
39. Zhang Z, Oppenheimer SM. Characterization, distribution and lateralization of baroreceptor-related neurons in the rat insular cortex. *Brain Res*. 1997;760:243–250.
40. Zhang ZH, Rashba S, Oppenheimer SM. Insular cortex lesions alter baroreceptor sensitivity in the urethane-anesthetized rat. *Brain Res*. 1998;813:73–81.
41. Oppenheimer SM, Cechetto DF. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res*. 1990;533:66–72.
42. Hilz MJ, Dütsch M, Perrine K, et al. Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity. *Ann Neurol*. 2001;49:575–584.
43. Farkas E, Jansen AS, Loewy AD. Periaqueductal gray matter input to cardiac-related sympathetic premotor neurons. *Brain Res*. 1998;792:179–192.



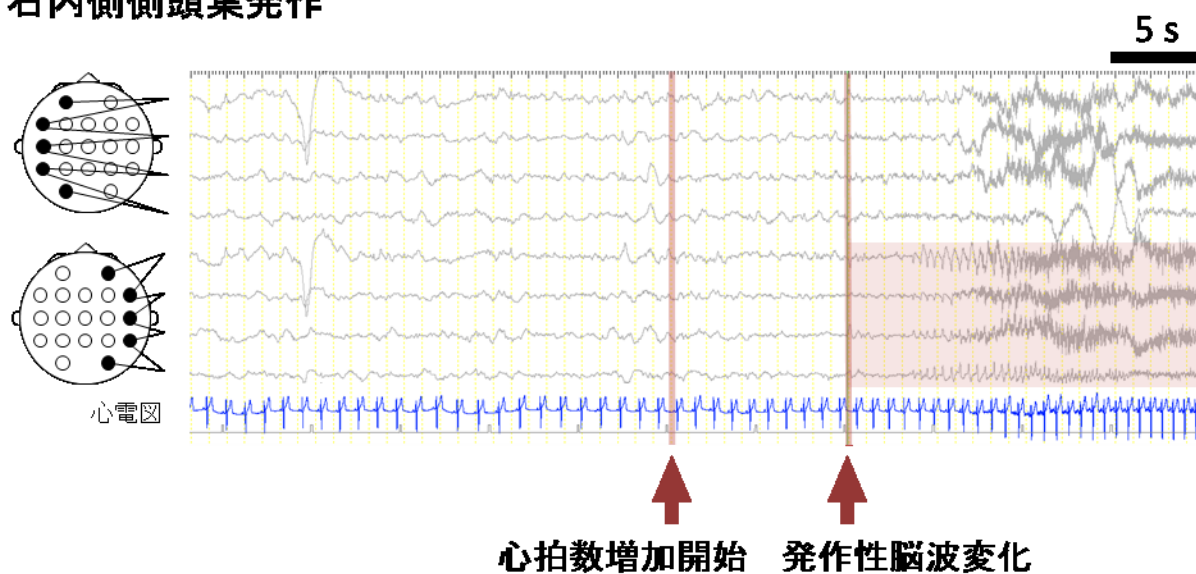
44. Xavier CH, Nalivaiko E, Beig MI, et al. Functional asymmetry in the descending cardiovascular pathways from dorsomedial hypothalamic nucleus. *Neuroscience*. 2009;164:1360–1368.
45. Fujiki A, Masuda A, Inoue H. Effects of unilateral stellate ganglion block on the spectral characteristics of heart rate variability. *Jpn Circ J*. 1999;63:854–858.
46. Yanowitz F, Preston JB, Abildskov JA. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. Production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. *Circ Res*. 1966;18:416–428.
47. Fontes MA, Tagawa T, Polson JW, et al. Descending pathways mediating cardiovascular response from dorsomedial hypothalamic nucleus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H2891–H2901.
48. Bereiter DA, Engeland WC, Gann DS. Peripheral venous catecholamines versus adrenal secretory rates after brain stem stimulation in cats. *Am J Physiol*. 1986;251:E14–E20.
49. Gloor P, Salanova V, Olivier A, et al. The human dorsal hippocampal commissure. An anatomically identifiable and functional pathway. *Brain*. 1993;116:1249–1273.
50. Weinand M, Serxner B, Labiner D, et al. Interhemispheric propagation time and temporal lobe epileptogenicity. *Pathophysiology*. 2009;16:39–42.

51. Castellanos A, Lopera G, Moleiro F, et al. Decreased heart rate variability in appropriate sinus tachycardia and effects of rapid rate. *Am J Cardiol.* 1999;84:1264–1266.
52. Wyllie E, Cascino GD, Gidal BE, et al. *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice.* 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia;2010.
53. Koerner M, Laxer KD. Ictal speech, postictal language dysfunction, and seizure lateralization. *Neurology.* 1988;38:634–636.
54. Gabr M, Lüders H, Dinner D, et al. Speech manifestations in lateralization of temporal lobe seizures. *Ann Neurol.* 1989;25:82–87.
55. So EL, Lee RW. Epilepsy surgery in MRI-negative epilepsies. *Curr Opin Neurol.* 2014;27:206–212.
56. Engel J, Pedley TA, Aicardi J, et al. *Epilepsy.* 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, 2007;1791–1816
57. Bateman LM, Li C-S, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain.* 2008;131:3239–3245.
58. Levick JR. *An introduction to cardiovascular physiology,* 5th ed. Hodder Arnold, London, 2010;309–329

59. Phillips MCL, Costello CA, White EJ, et al. Routine polysomnography in an epilepsy monitoring unit. *Epilepsy Res.* 2013;105:401–404.
60. Guralnik V, Srivastava J: Event Detection from Time Series Data. ed Fayyad U, In *Proceedings of the fifth ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining (KDD99)*, ACM Press, New York, 1999;33–42
61. Kändler L, Fiedler A, Scheer K, et al. Early post-convulsive prolongation of QT time in children. *Acta Paediatr.* 2005;94:1243–1247.
62. Brotherstone R, Blackhall B, McLellan A. Lengthening of corrected QT during epileptic seizures. *Epilepsia.* 2010;51:221–232.
63. Surges R, Scott CA, Walker MC. Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology.* 2010;74:421–426.
64. Conrath CE, Opthof T. Ventricular repolarization: An overview of (patho)physiology, sympathetic effects and genetic aspects. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:269–307.
65. Fossa AA. The impact of varying autonomic states on the dynamic beat-to-beat QT-RR and QT-TQ interval relationships. *Br J Pharmacol.* 2008;154:1508–1515.
66. Seyal M, Pascual F, Lee C-YM, et al. Seizure-related cardiac repolarization abnormalities are associated with ictal hypoxemia. *Epilepsia.* 2011;52:2105–2111.

67. Ramgopal S, Thome-Souza S, Jackson M, et al. Seizure detection, seizure prediction, and closed-loop warning systems in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;37:291–307.

## 右内側側頭葉発作



## 左内側側頭葉発作

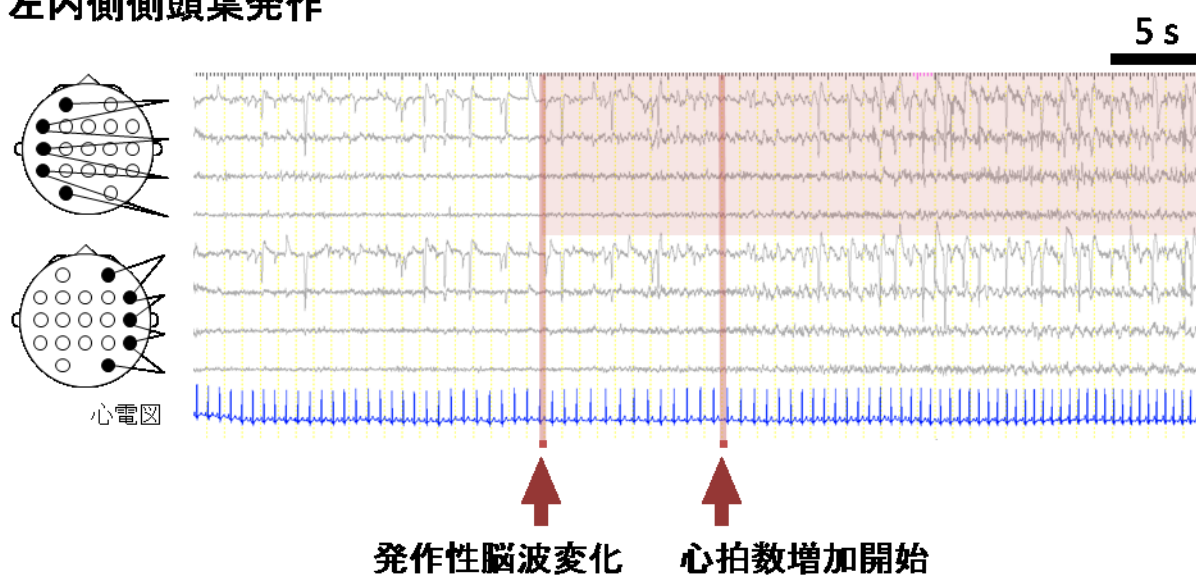


図 1: 右内側側頭葉てんかん患者と左内側側頭葉てんかん患者における発作時脳波と心電図の例 (自験例). これらの発作における脳波変化は側頭部からの律動性徐波の出現である (ピンクの矩形部). 心拍数の増加開始は心電図を一見しただけでは判別困難であり, 図 2 で示す方法で検出している.

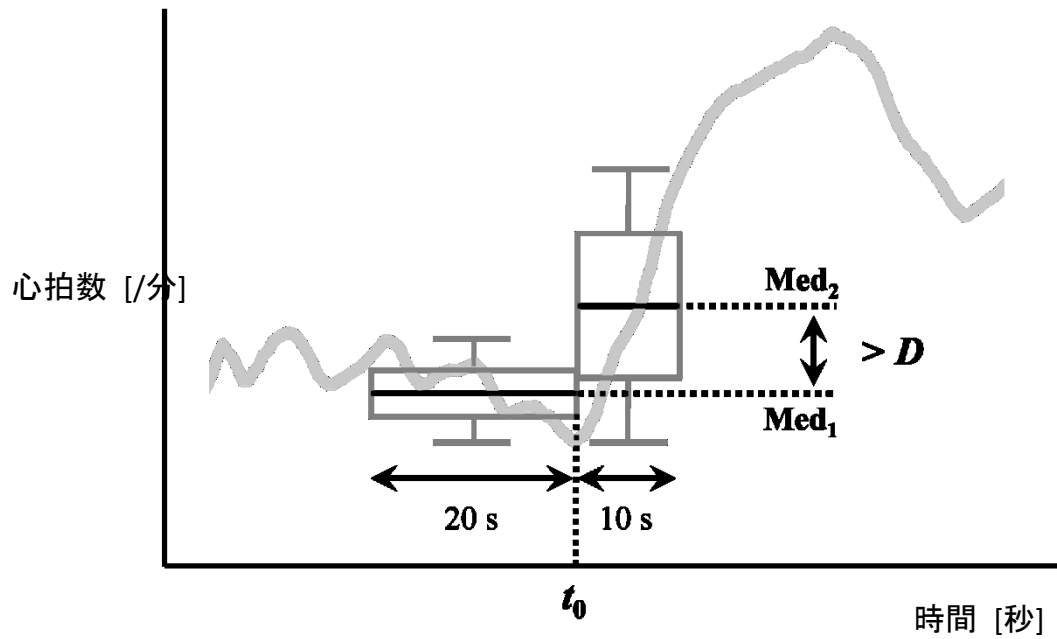


図 2: 心拍数増加の開始時刻の検出法. 発作時脳波変化が出現した時刻を基準時刻 0 と設定した. 心電図波形から RR 間隔の時系列を作成し,  $-100$  秒 から  $+300$  秒 までの部分時系列を解析対象とした.  $5$  秒間の RR 間隔の単純移動平均から心拍数の時系列を求めた. 心拍数増加の開始時刻  $t_0$  の決定は van Elmpt らの方法にならい, 区間  $[t_0 - 20\text{s}, t_0]$  と 区間  $[t_0, t_0 + 10\text{s}]$  における心拍数の中間値  $\text{Med}_1$  と  $\text{Med}_2$  の差がある閾値  $D$  を超えることを必要条件とした.<sup>37</sup>  $D$  が小さいと心拍増加検出の感度が上昇し,  $D$  が大きいと感度が低下する.  $D$  を変化させて心拍増加検出が可能な発作数の違いを調べた. 本研究では  $D = 5$  とした.

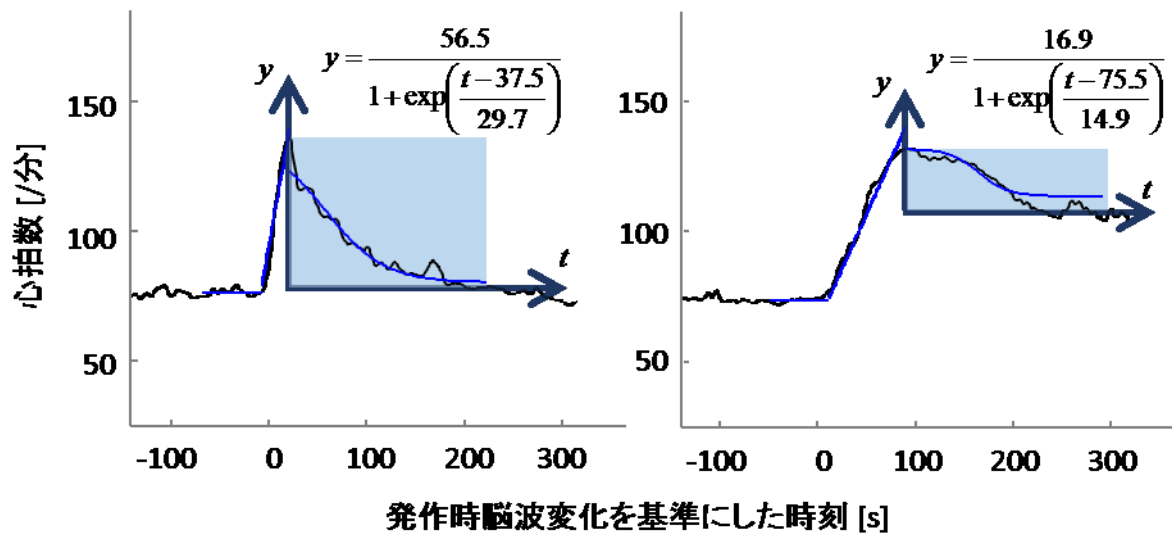


図3: 心拍数変化の推移の評価 (2つの発作での例). 心拍数時系列を3つの部分時系列に分割し, 各部分時系列で以下の値を求めた: (1) 心拍数増加開始前 30 秒間の平均心拍数, (2) 心拍数が増加している区間を最小 2 乗法で直線近似して得られる 1 次関数の傾き, (3) 最大心拍数到達後の 200 秒間に心拍数が減少する過程を最小 2 乗法で逆ロジスティック曲線

$$y = \frac{A}{1 + \exp\left(\frac{t - \alpha}{\beta}\right)}$$

をあてはめて得られる係数  $\alpha$  と  $\beta$ . ここで,

$$y = [\text{心拍数}] - [\text{発作開始後 120 秒から 300 秒までの平均心拍数}],$$

$$t = [\text{時刻}] - [\text{最大心拍数到達時間}],$$

$$A = [\text{発作時の最大心拍数}] - [\text{発作開始後 120 秒から 300 秒までの平均心拍数}].$$

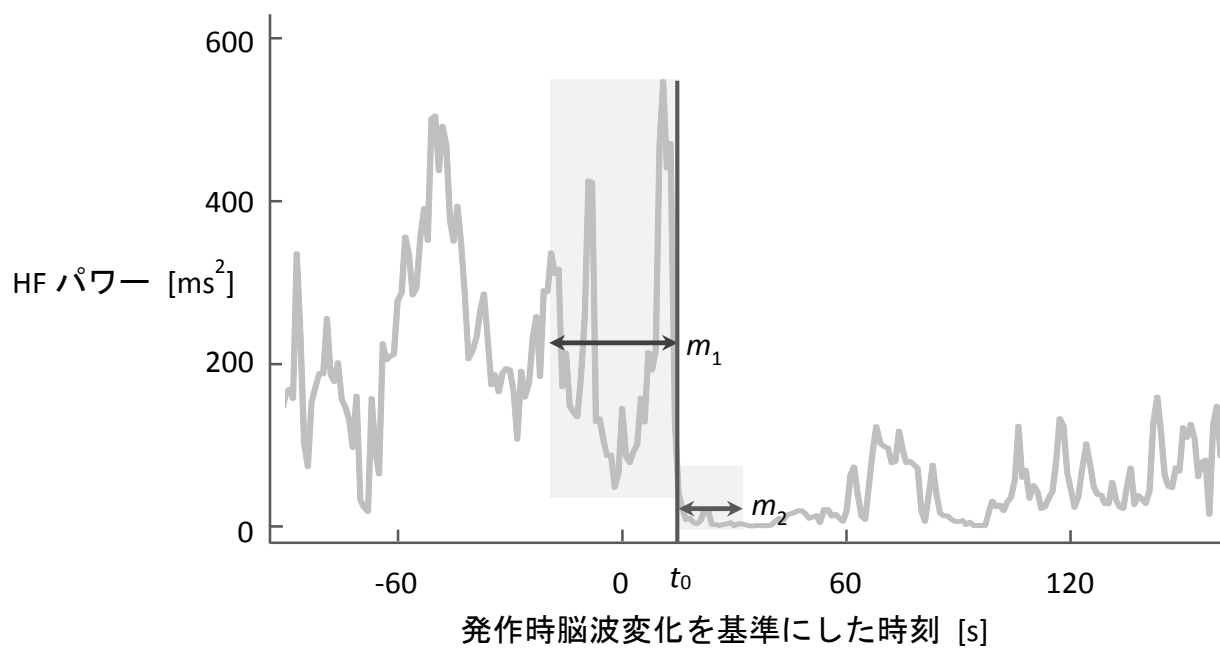


図 4: 発作時心拍変動 HF パワーのグラフとパワー著明抑制開始の検出方法.  $m_1$  と  $m_2$  はそれぞれ区間  $[t_0 - 30s, t_0]$  と 区間  $[t_0, t_0 + 10s]$  の平均値.  $m_1 \times 0.25 > m_2$  を検出条件とした.



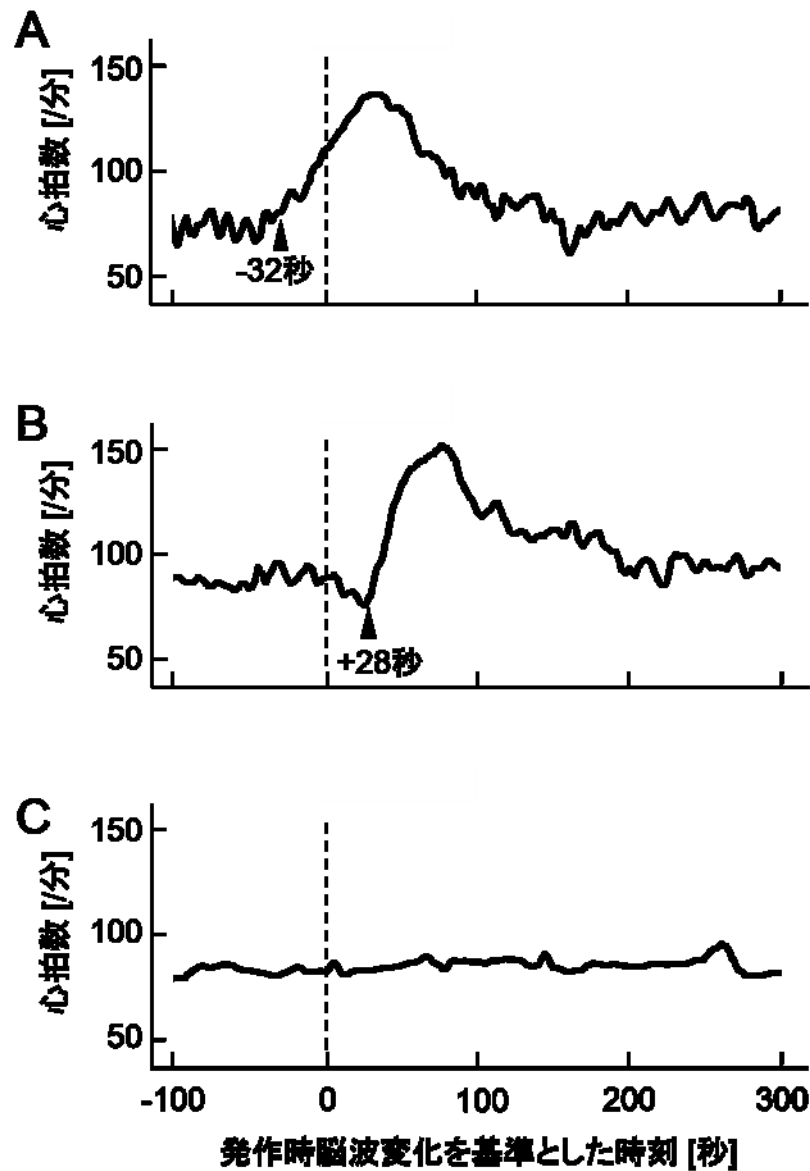


図 5: 発作時心拍数変化の典型例. (A) 右側頭葉発作の一例: 脳波変化出現の 32 秒前に心拍数増加の開始を認めた. (B) 左側頭葉発作の一例: 脳波変化出現の 28 秒後に心拍数増加の開始を認めた. (C) 左側頭葉発作の一例: この発作時は明らかな心拍数増加を認めなかった.

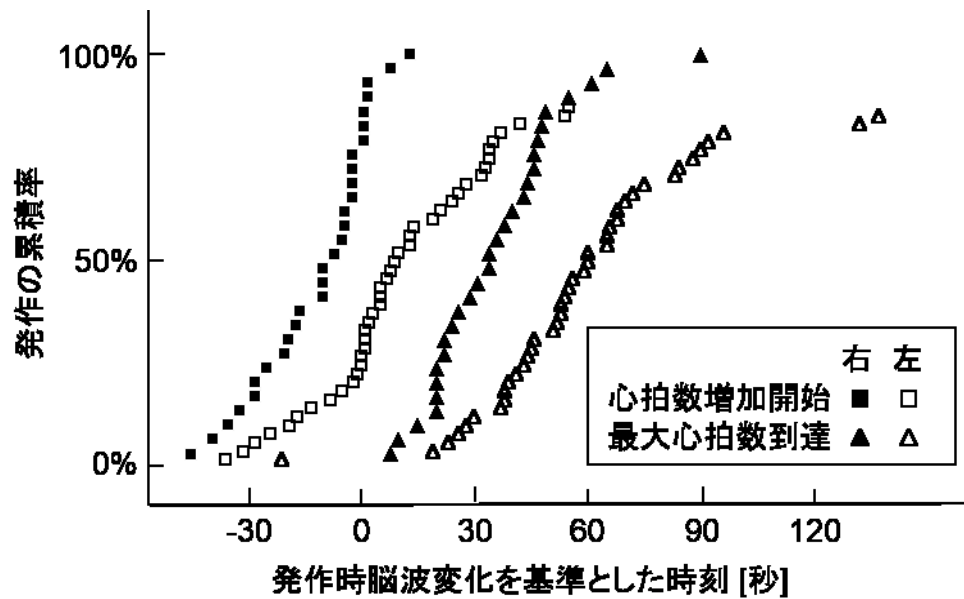


図 6: 心拍数増加の開始時刻と最大心拍数への到達時刻の累積度数分布. 黒と白の四角はそれぞれ右起始と左起始発作時の心拍数増加の開始時刻である (平均 $\pm$ 標準偏差, 右  $-11.5 \pm 14.8$  秒 に対して 左  $9.2 \pm 21.7$  秒, 平均の差 20.7 秒, 95%信頼区間 12.1 - 29.4 秒,  $p < 0.0001$ ). 黒と白の三角はそれぞれ右起始と左起始発作時の最大心拍数への到達時刻である (平均 $\pm$ 標準偏差, 右  $36.0 \pm 18.1$  秒 に対して 左  $58.0 \pm 28.7$  秒, 平均の差 22.1 秒, 95%信頼区間 10.9 - 33.3 秒,  $p < 0.0001$ ). 左起始発作の分布は 100% に達していないのは, 左起始の 6 発作では明確な心拍数増加を認めなかったためである.

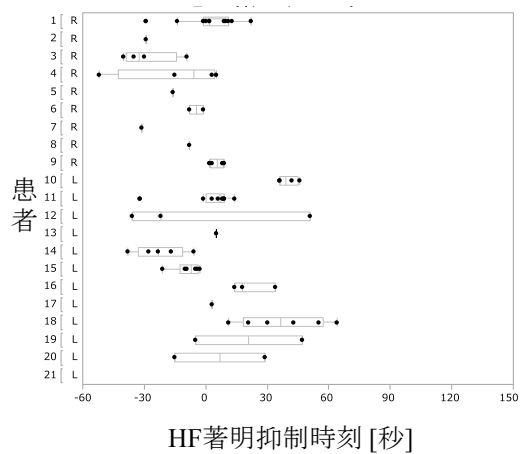
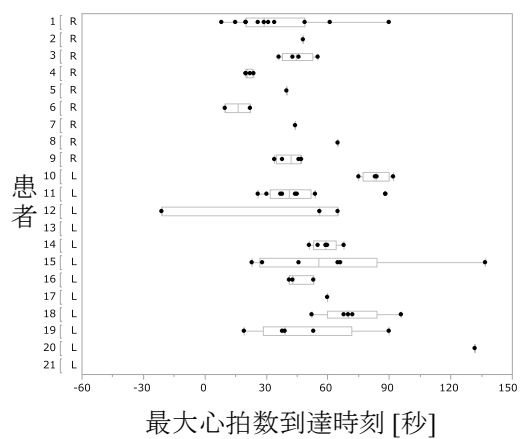
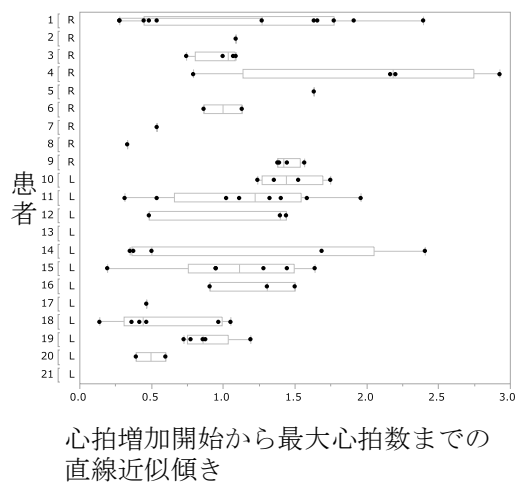
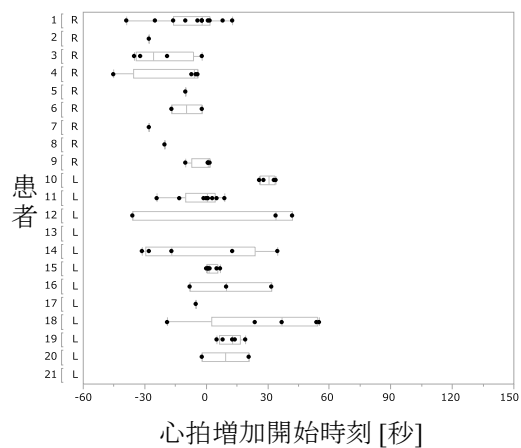


図 7: 患者ごとの各パラメータのデータ分布. 各データの値を黒丸で記し, 四分位数を表す箱ひげ図を重ねている. R = 右側頭葉発作; L = 左側頭葉発作.

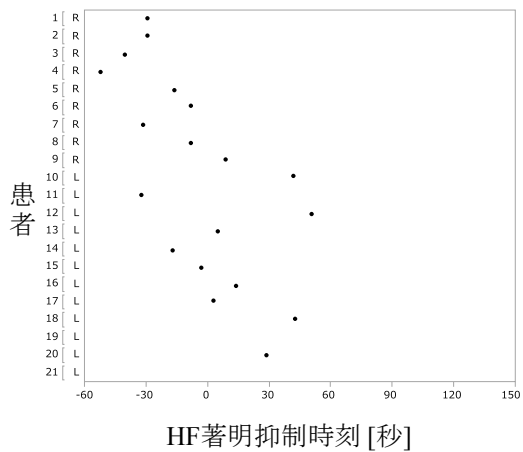
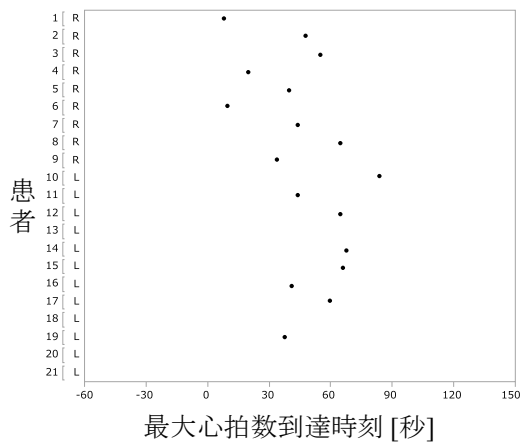
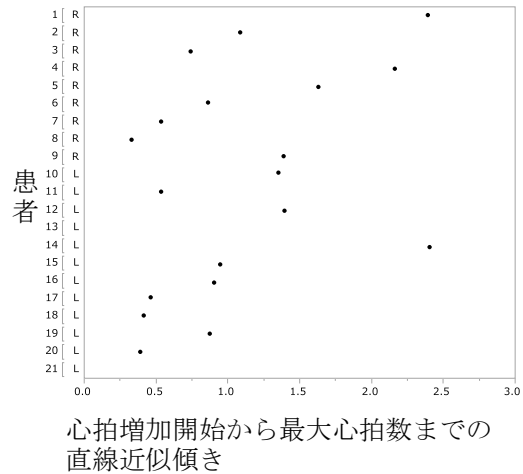
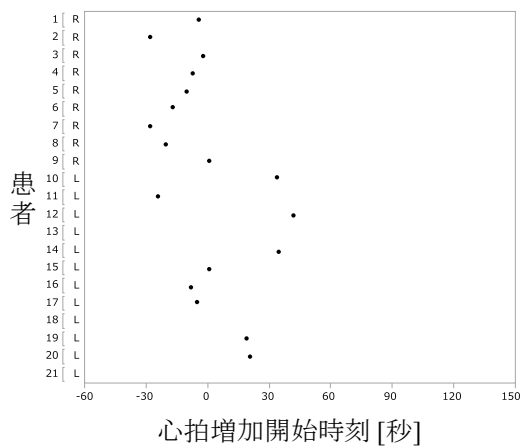


図 8: ビデオ脳波モニタリング中の初回発作における患者ごとの各パラメータのデータ分布. R = 右側頭葉発作; L = 左側頭葉発作.

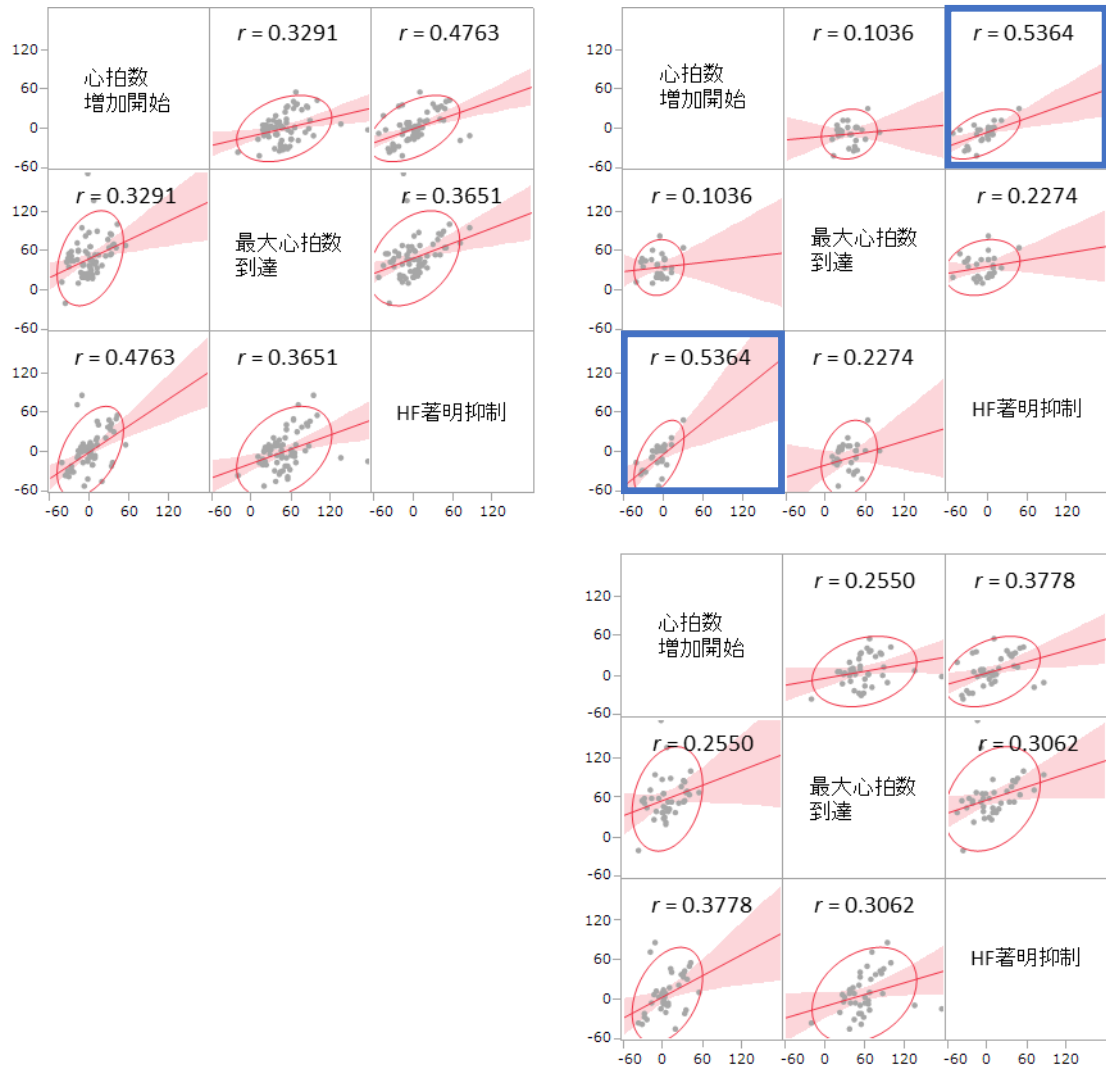


図 9: 心拍数増加開始, 最大心拍数到達, HF 著明抑制 の各パラメータを縦軸と横軸に組み合わせた散布図行列. 3つのパラメータの相関を概観するために作成した. 相関係数の絶対値が大きく, かつ分布があてはめ直線に集簇している場合, 相関が高いと判定できる. ここで最大心拍数到達時刻が明らかな外れ値を呈する1発作を除外した.

左上 = 発作すべて; 右上 = 右起始の発作のみ; 右下 = 左起始の発作のみ.

各散布図に相関係数  $r$  を記載し, あてはめ直線 (ピンクの領域は回帰の信頼区間) と 95%確率楕円を重ねた. 各散布図の軸をすべて同じ範囲に揃えた.

右起始の群では左起始の群よりも確率楕円が小さい. この中では青枠部の右側頭葉発作における心拍数増加開始時刻と HF 著明抑制時刻の間で, 他の組み合わせよりも強い相関を認めた ( $r = 0.5364$ ). さらに, この組み合わせにおいてのみ, 回帰関係と回帰係数 (切片と傾き) のすべてが有意であった ( $p < 0.01$ ).

## 12 表

表 1: 対象患者

患者番号- 焦点側	年齢/ 性別	てんかん 罹病期間 (年)	発作頻度	発作記録 回数 右/左起始	主な発作症状 <sup>†</sup>
1-右	45/男	10	月単位	11/0	意識減損 →口部・両手自動症 (左上肢ジストニー肢位)
2-右	29/女	12	日	1/0	口部自動症
3-右	24/女	13	週	4/0	腹部前兆 →両手自動症 (左上肢ジストニー肢位)
4-右*	67/女	15	週	4/0	意識減損
5-右	17/男	16	月	1/0	口部自動症
6-右	38/女	22	週	2/0	分類不能の前兆 <sup>‡</sup> →意識減損
7-右	44/女	26	日	1/0	分類不能の前兆 <sup>‡</sup> →口部・両手の自動症
8-右	33/男	30	月	1/0	精神性前兆→四肢の粗大運動
9-右	51/男	41	月	4/0	精神性前兆→意識減損
10-左	21/女	2	月	0/5	腹部前兆 →右手自動症 (左上肢ジストニー肢位)
11-左	13/女	7	週	0/8	分類不能の前兆 <sup>‡</sup> →両手自動症 (右上肢ジストニー肢位)
12-左	17/女	9	週	0/3	分類不能の前兆 <sup>‡</sup>
13-左	53/男	11	月	0/1	意識減損
14-左	15/女	14	週	0/5	分類不能の前兆 <sup>‡</sup> →意識減損
15-左	29/女	17	月	0/6	分類不能の前兆 <sup>‡</sup> →口部・両手自動症
16-左	26/女	19	月	0/3	口部自動症
17-左	32/女	22	月	0/1	分類不能の前兆 <sup>‡</sup>
18-左	50/男	28	日	0/8	分類不能の前兆 <sup>‡</sup> →意識減損
19-左	60/女	36	月	0/5	分類不能の前兆 <sup>‡</sup> →口部自動症
20-左	44/男	38	月	0/2	意識減損 →左手自動症 (右上肢ジストニー肢位)
21-左	47/女	44	週	0/1	精神性前兆→意識減損

\* 扁桃体腫大, それ以外の患者は海馬萎縮.

† 発作症状 (前兆を含む) の分類は文献 51 に従った.

‡ 「発作が来そうな感じ」, 「何かが来そうな感じ」, あるいは「怖い感じ」という訴え.

表 2: 発作起始側による違いを検討したパラメータ

パラメータ	右 / 左起始	$p$ 値	検定法
	平均 $\pm$ 標準偏差		
心拍数増加開始時刻	-11.5 $\pm$ 14.8 / 9.2 $\pm$ 21.7*	<0.0001	スチューデント の $t$ 検定
最大心拍数到達時刻	36.0 $\pm$ 18.1 / 58.0 $\pm$ 28.7	<0.0001	ウェルチの $t$ 検定
ベースラインから最大心拍数 までの増加	47.5 $\pm$ 19.1 / 40.8 $\pm$ 20.0	0.8387	スチューデント の $t$ 検定
心拍数増加開始から最大心拍 数到達までの直線近似傾き	1.36 $\pm$ 0.70 / 0.99 $\pm$ 0.53	0.0141	スチューデント の $t$ 検定
最大心拍数到達後の心拍減少 過程を近似した逆ロジスティ ック曲線方程式の係数 $\alpha$	28.96 $\pm$ 11.67* / 30.54 $\pm$ 19.36	0.6822	ウェルチの $t$ 検定
最大心拍数到達後の心拍減少 過程を近似した逆ロジスティ ック曲線方程式の係数 $\beta$	22.71 $\pm$ 13.67* / 18.54 $\pm$ 9.81*	0.1567	スチューデント の $t$ 検定
心拍変動 HF の著明抑制開始時 刻	-8.59 $\pm$ 23.5 / 7.86 $\pm$ 29.7	0.0143	スチューデント の $t$ 検定

\* 外れ値を除外

表 3: 発作時の脳波変化と心拍数増加開始の時間関係 (発作回数)

心拍数増加	右内側側頭葉 てんかん	左内側側頭葉 てんかん	計
脳波変化に先行	22	11	33
脳波変化に後続	7	31	38
心拍数変化なし	0	6	6
計	29	48	77



表 4: 発作時の脳波変化と心拍数増加開始の時間関係 (ビデオ脳波モニタリング中の  
初回発作のみ)

心拍数増加	右内側側頭葉 てんかん	左内側側頭葉 てんかん	計
脳波変化に先行	8	3	11
脳波変化に後続	1	6	7
心拍数変化なし	0	3	3
計	9	12	21