

令和元年5月29日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09987

研究課題名(和文) 脳波 - 機能的MRI同時記録によるウェスト症候群のてんかん焦点の解明と予後予測

研究課題名(英文) simultaneous EEG-fMRI analysis in West syndrome

研究代表者

夏目 淳 (Natsume, Jun)

名古屋大学・医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：60422771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：潜因性ウェスト症候群6例、結節性硬化症によるウェスト症候群1例において、発症時にEEG-機能的MRI同時記録検査を行った。全例でACTH療法によっててんかん性スパズムは消失したが、2例でスパズムの再発、2例で焦点発作がみられた。生後12か月の脳波では3例で焦点性のてんかん放電がみられた。発症時のEEG-fMRIでは7例中6例で脳幹に陽性BOLD信号を認め、大脳皮質にも散在する陽性BOLDを認めた。残る1例では前頭葉のみに陽性BOLDを認めた。1歳時に脳波異常を認めた3例でEEG-fMRIを再検し2例で両側前頭葉、1例で左海馬に陽性BOLDを認めた。全例で脳幹部の異常活動は消失していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究結果から、ヒプスアリスミアと呼ばれるWest症候群に特異的なてんかん性活動には、脳幹と大脳皮質の異常なネットワーク形成が関わっていることが示唆された。また、治療により脳波でヒプスアリスミアが焦点性てんかん放電に変化したのに伴いEEG-fMRIでは脳幹の異常活動が消失したことから、EEG-fMRIは治療効果の客観的評価にも有用と考えられた。1歳のEEG-fMRIで左海馬に陽性BOLDが存続する1例では同部位に局在性皮質形成異常が潜在する可能性があり、てんかん外科治療が有効な可能性があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We examined 7 patients with West syndrome (6 patients with cryptogenic West syndrome and 1 with tuberous sclerosis complex) by EEG-fMRI at the onset of West syndrome before ACTH therapy. The temporal information of periodic hypsarrhythmia was used to perform event-related analysis for detecting hypsarrhythmia-related blood oxygenation level-dependent (BOLD) changes on fMRI. As a result, positive BOLD changes were seen in brainstem and multiple cerebral cortices in 6 of 7 patients. After ACTH therapy epileptic spasms disappeared in all patients. However spasms relapsed in 2 patients and focal seizures were seen in 2. At 12 months of age, 3 patients had focal epileptiform discharges. EEG-fMRI at 12 months of age in these 3 patients revealed bilateral frontal positive BOLD in 2 patients and left hippocampal positive BOLD in 1. Positive BOLD signal in the brainstem disappeared at 12 months of age in all 3 patients.

研究分野：小児科学

キーワード：てんかん ウェスト症候群 脳波 機能的MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ウェスト症候群(点頭てんかん)は乳児期に発症する難治性てんかんである。てんかん性スパズムと呼ばれる発作、高度の脳波異常(ヒプスアリズミア)、精神運動発達への停滞・退行を特徴とする。ACTH療法などの治療を行っても、てんかん発作が消失しない患者は全体の60-80%、精神運動発達の遅滞が残る患者は75-90%とされる予後不良の疾患である。脳全体に及び持続性のてんかん性脳波異常:ヒプスアリズミアが脳機能の低下、退行を引き起こす要因の一つと考えられるが、ヒプスアリズミアが脳のどこに起源し、どのような機序で出現するかは明らかでない。近年は画像診断技術の進歩によりウェスト症候群の患者でも微細な脳形成異常が見つかり外科治療によって発作が消失する場合がある。我々はFDG-PET検査やMRI拡散テンソル画像を用いてウェスト症候群における潜在的病変を評価し、それらがてんかん発作や精神運動発達への予後と関連することを報告してきた。

脳波-機能的MRI同時記録(EEG-fMRI)は、MRIの撮像中に脳波記録を行い、てんかん性異常波にともなう脳活動をMRIで検出する方法である。MRI検査では強い磁場が発生するため、従来はMRIと脳波を同時に検査することはできなかった。しかし近年開発された磁場の遮断や脳波のノイズを軽減する装置を用いると、MRIと脳波の同時記録が可能となる。機能的MRIを用いて脳波におけるてんかん性異常波に伴う脳活動をj確認することで、脳波ではとらえられない脳深部の活動異常を検出することができる。ウェスト症候群におけるEEG-fMRI検査の論文は海外から1つだけみられ、脳波異常にともない大脳皮質、視床、被殻、脳幹に活動亢進がみられると報告されている(Siniatchkin, Epilepsia 2007)。しかしこの報告では、検査時期が発症初期から発症後8カ月とさまざまである。

2. 研究の目的

本研究ではウェスト症候群の発症初期からEEG-fMRI検査によっててんかん性脳波異常に伴う脳活動の異常をとらえ、病態の解明、治療への有用性を検討する。本研究によってEEG-fMRI検査の有用性が証明されれば、ウェスト症候群のみならず幅広くてんかんや神経疾患の検査法として普及していくことが期待できる。

3. 研究の方法

2016年から2019年にウェスト症候群を新規に発症した患者を対象とした。発症時のACTH療法前と、ACTH療法後に脳波異常が残った患者では生後12か月に、EEG-fMRI検査を行った。患者は抱水クローラルを内服し入眠した状態で、3テスラMRI装置(Siemens Magnetom Verio system, Siemens, Erlangen, Germany)を用いてfMRIを撮像した。MRI検査室で使用可能なネット型脳波電極(GES 400, Electrical Geodesics Inc.)を用いて脳波とfMRIの同時記録を行った。てんかん性脳波異常をマークし、それに伴ってBOLD信号が有意に変化する部位をSPM 12(Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK)を用いて解析した。

4. 研究成果

新規発症の潜因性ウェスト症候群6例、結節性硬化症によるウェスト症候群1例において、発症時にEEG-fMRI検査を行った。West症候群の発症月齢は2か月から9か月(中央値4か月)。潜因性ウェスト症候群では発症後4日から16日(中央値12日)、結節性硬化症によるウェスト症候群1例では発症後43日にEEG-fMRIを行った。全例でACTH療法によっててんかん性スパズムは消失したが、2例でスパズムの再発が認められ、2例で焦点発作が認められた。生後12か月の脳波では、全例でヒプスアリズミアは消失していたが、3例で焦点性のてんかん放電がみられた。津守稲毛式発達検査で生後12か月の発達指数は55から84(中央値66)であった。

発症時のEEG-fMRIでは7例中6例で橋または中脳の脳幹に陽性BOLD(blood oxygen level dependent)を認め、大脳皮質にも散在する陽性BOLDを認めた(図1)。残る1例では前頭葉のみに陽性BOLDを認めた(図1)。

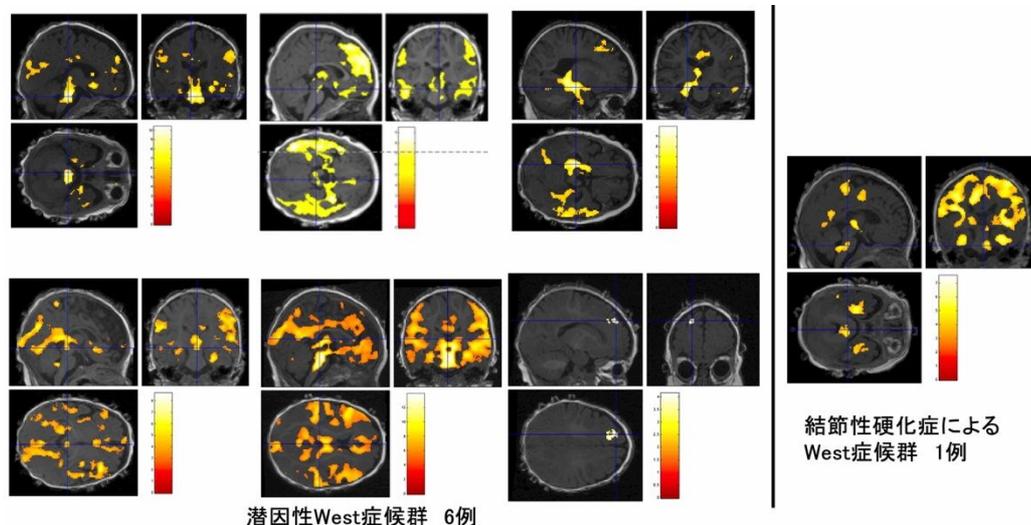


図1. West症候群発症時のEEG-fMRI所見

1歳時に脳波異常を認めた3例で EEG-fMRI を再検した。潜因性ウェスト症候群の2例のうち1例で両側前頭葉、1例で左海馬に陽性 BOLD を認めた(図2)。結節性硬化症によるウェスト症候群1例では両側前頭葉に陽性 BOLD を認めた(図2)。全例で脳幹部の異常活動は消失していた。

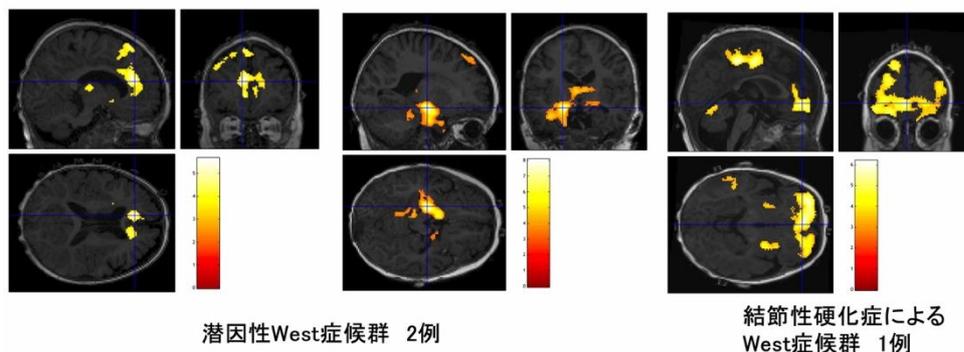


図2. ACTH療法後、生後12か月のEEG-fMRI所見

以上の結果から、ヒプスアリズムアと呼ばれる West 症候群に特異的なてんかん性活動には、脳幹と大脳皮質の異常なネットワーク形成が関わっていることが示唆された。我々のこれまでの研究で West 症候群発症時に MRI 拡散テンソル画像で脳幹に細胞性浮腫を示唆する所見がみられることを合わせると、脳幹および大脳皮質のてんかん性異常活動が脳幹部から広範な大脳白質に及び細胞性浮腫を引き起こし精神運動発達の停滞退行も引き起こすというてんかん性脳症の病態が明らかになった。また、治療により脳波でヒプスアリズムアが焦点性てんかん放電に変化したのに伴い EEG-fMRI では脳幹の異常活動が消失したことから、ヒプスアリズムアを引き起こす病態に脳幹が強く関わっていることが明らかになり、EEG-fMRI は治療効果の客観的評価にも有用と考えられた。1歳の EEG-fMRI で左海馬に陽性 BOLD が存続する1例では同部位に局在性皮質形成異常が潜在する可能性があり、てんかん外科治療が有効な可能性があると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

1. Ito Y, Yamamoto H, Okanishi T, Maesawa S, Natsume J. Novel non-invasive modalities for presurgical evaluation in focal epilepsy. *Pediatr Int*. 2019;61(3):319-321. (査読あり)
2. Ishizaki T, Maesawa S, Nakatsubo D, Yamamoto H, Shibata M, Kato S, Yoshida M, Natsume J, Hoshiyama M, Wakabayashi T. Anatomico-electro-clinical correlations of hypermotor seizures with amygdala enlargement: Hippocampal seizure origin identified using stereoelectroencephalography. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018;11:10-13. (査読あり)
3. Sakaguchi Y, Kidokoro H, Ogawa C, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Nakata T, Tsuji T, Nakane T, Kawai H, Kato K, Naganawa S, Natsume J. Longitudinal Findings of MRI and PET in West Syndrome with Subtle Focal Cortical Dysplasia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(10):1932-1937. (査読あり)
4. Hatanaka M, Shimakawa S, Okumura A, Natsume J, Fukui M, Nomura S, Kashiwagi M, Tamai H. The efficacy of adrenocorticotropic hormone in a girl with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Brain Dev*. 2018;40(3):247-250. (査読あり)
5. Ogawa C, Kidokoro H, Fukasawa T, Yamamoto H, Ishihara N, Ito Y, Sakaguchi Y, Okai Y, Ohno A, Nakata T, Azuma Y, Hattori A, Kubota T, Tsuji T, Hirakawa A, Kawai H, Natsume J. Cytotoxic edema at onset in West syndrome of unknown etiology: A longitudinal diffusion tensor imaging study. *Epilepsia*. 2018;59(2):440-448. (査読あり)
6. Bagarinao E, Maesawa S, Ito Y, Usui N, Natsume J, Watanabe H, Hoshiyama M, Wakabayashi T, Sobue G, Naganawa S, Isoda H. Detecting sub-second changes in brain activation patterns during interictal epileptic spike using simultaneous EEG-fMRI. *Clin Neurophysiol*. 2017;129(2):377-389. (査読あり)
7. Ito Y, Kidokoro H, Negoro T, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, Ogawa C, Takeuchi T, Ohno A, Yamamoto H, Nakata T, Maesawa S, Watanabe K, Takahashi Y, Natsume J. Paroxysmal nonepileptic events in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017;132:59-63. (査読あり)
8. Takeuchi T, Natsume J, Kidokoro H, Ishihara N, Yamamoto H, Azuma Y, Ito Y, Kurahashi N, Tsuji T, Suzuki M, Itomi K, Yamada K, Kurahashi H, Abe S, Okumura A, Maruyama

K, Negoro T, Watanabe K, Kojima S. The effects of co-medications on lamotrigine clearance in Japanese children with epilepsy. Brain Dev. 2016;38(8):723-30. (査読あり)

〔学会発表〕(計 16 件)

1. Maki Y, Kidokoro H, Okumura A, Yamamoto H, Fukasawa T, Kubota T, Kawaguchi M, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, Nakata T, Negoro T, Watanabe K, Natsume J. Clinical and Electroencephalographical Study of Children with Repetitive Sleep Starts. 72nd annual meeting of the American Epilepsy Society. New Orleans, USA, December 1, 2018.
2. Okai Y, Kawaguchi M, Maki Y, Tanaka M, Sakaguchi Y, Yamamoto H, Nakata T, Kidokoro H, Kubota T, Ishihara N, Hattori A, Saitoh S, Kurahashi H, Okumura A, Natsume J. EEG findings after ACTH therapy and seizure prognosis in West syndrome of unknown etiology 第52回日本てんかん学会、横浜、2018年10月25日
3. Ito Y, Okai Y, Maesawa S, Bagarinao E, Kidokoro H, Yamamoto H, Maki Y, Tanaka M, Sakaguchi Y, Ohno A, Nakata T, Negoro T, Watanabe K, Natsume J. EEG-fMRI in children with ECSWS: difference between the electroclinical phases of ECSWS 第60回日本小児神経学会学術集会、千葉、2018年6月2日
4. Okai Y, Ito Y, Maesawa S, Bagarinao E, Yuki M, Tanaka M, Sakaguchi Y, Ohno A, Yamamoto H, Nakata T, Kidokoro H, Negoro T, Watanabe K, Natsume J. EEG-fMRI analysis of hypsarrhythmia in West syndrome. 第60回日本小児神経学会学術集会、千葉、2018年6月2日
5. Natsume J, Maesawa S, Ito Y, Okai Y, Kidokoro H. Resting state functional MRI and EEG-functional MRI: clinical application in children with epilepsy. XXI Symposium Neuroradiologicum, The world congress of neuroradiology. Taipei, Taiwan, March 20, 2018.
6. Yamamoto H, Tanaka M, Natsume J. MEG findings of a patient with West syndrome resulting from brain tumor. 71st annual meeting of the American Epilepsy Society. Washington DC, USA, December 4, 2017.
7. Maesawa S, Epifanio B, Nakatsubo D, Fujii M, Natsume J, Watanabe H, Wakabayashi T. Hub analysis using resting state fMRI in patients with focal epilepsy and surgical outcomes. 71st annual meeting of the American Epilepsy Society. Washington DC, USA, December 2, 2017.
8. 夏目淳 てんかん原性ネットワークとてんかん性脳症: West 症候群の画像解析から (シンポジウム: てんかん原性とネットワーク) 第51回日本てんかん学会、京都、2017年11月4日
9. 岡井佑、田中雅大、坂口陽子、伊藤祐史、山本啓之、大野敦子、中田智彦、城所博之、服部文子、齋藤伸治、根来民子、渡辺一功、夏目淳 原因不明の West 症候群における ACTH 療法後の脳波所見と発作予後の関連 第51回日本てんかん学会学術集会、京都、2017年11月3日
10. 夏目淳 脳の構造、活動を MRI で評価する -拡散テンソル画像、脳波-機能的 MRI 同時記録-(特別講演) さいたま神経生理てんかん研究会、大宮、2017年5月26日
11. Yamamoto H, Shiraiishi H, Hoshiyama M, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, Ito Y, Ohno A, Nakata T, Kidokoro H, Natsume J. Magnetoencephalographic analysis of ictal discharges using dynamic statistical parametric mapping. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Fukuoka, May 12, 2017.
12. Ito Y, Kidokoro H, Negoro T, Okai Y, Sakaguchi Y, Ogawa C, Takeuchi T, Ohno A, Yamamoto H, Nakata T, Maesawa S, Watanabe K, Takahashi Y, Natsume J. Paroxysmal Nonepileptic Events in Children with Epilepsy. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Fukuoka, May 11, 2017.
13. 前澤聡, Bagarinao E, 伊藤祐史、中坪大輔、臼井直敬、夏目淳、渡辺宏久、寶珠山稔、若林俊彦、磯田治夫、祖父江元、長縄慎二 てんかん焦点診断のための脳波 機能的 MRI の新しい解析 第50回日本てんかん学会、静岡、2016年10月8日
14. Ito Y, Natsume J, Maesawa S, Bagarinao E, Okai Y, Sakaguchi Y, Ogawa C, Yamamoto H, Ohno A, Nakata T, Kidokoro H, Negoro T, Watanabe K. EEG-fMRI in children with ECSWS: difference between the electroclinical phases of ECSWS. 第50回日本てんかん学会、静岡、2016年10月7日
15. Fukasawa T, Okumura A, Suzuki T, Nakamura Y, Miyake M, Ohno A, Kubota T, Tsuji T, Ando N, Saitoh S, Natsume J. Electroencephalogram findings in acute encephalitis / encephalopathy. 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, July 1, 2016.
16. Kidokoro H, Ito Y, Ogawa C, Ohno A, Okai Y, Nakata T, Sakaguchi Y, Hayakawa M, Natsume J. Resting-state networks in infant with early onset epileptic

encephalopathy with burst-suppression pattern on EEG. 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, July 1, 2016.

〔図書〕(計 2 件)

1. 夏目 淳 診断と治療社 【小児の治療指針】神経・筋 てんかん 小児科診療 2018;81(増刊):800-803. 総ページ数:1077
2. 夏目 淳 診断と治療社 Diffusion tensor image てんかん学用語事典改訂第 2 版 2017;35-36. 総ページ数:165

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:城所 博之

ローマ字氏名:(KIDOKORO, HIROYUKI)

所属研究機関名:名古屋大学

部局名:大学院医学系研究科小児科学

職名:助教

研究者番号(8桁):20647466

研究分担者氏名:前澤 聡

ローマ字氏名:(MAESAWA, SATOSHI)

所属研究機関名:名古屋大学

部局名:脳とこころの研究センター

職名:特任准教授

研究者番号(8桁):90566960

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。