

令和元年5月28日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10782

研究課題名(和文) てんかん原性バイオマーカーとしてのレッドスパイクの検出と臨床応用の研究

研究課題名(英文) Study of detection and clinical application of red spikes as biomarker for epileptogenic areas

研究代表者

前原 健寿 (Maehara, Taketoshi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：40211560

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳波あるいは皮質脳波で記録されるスパイクは、てんかん原性を示唆する所見の一つであるが、スパイク出現部位全てがてんかん原生領域ではない。本研究では、てんかん原性を示唆するレッドスパイクと、有しないグリーンスパイクを検出することを目的とした。外科手術後に発作が消失したことでてんかん原生領域と確定した部位で記録されたスパイクをレッドスパイク、非てんかん原生領域で記録されたスパイクをグリーンスパイクと考え、両者に重畳する高周波律動に着目して分析した。その結果スパイクに重畳する ripple(80-200Hz)、fast ripple(250-500Hz)の測定は両者の判別に有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治てんかん患者に対する外科治療では、てんかん原生領域の同定が不可欠である。通常、てんかん原生領域の同定にはてんかん発作を記録し発作起始部位を検索することがgolden standardであるが、この方法は患者に頭蓋内電極を行うこと、また患者が起こす発作を記録するという点からは侵襲度が最も高い検査である。一方、術中皮質脳波は麻酔下に行うことが可能であり、その際記録されるスパイクをレッドスパイクとグリーンスパイクに判別しててんかん原生領域が決定できれば、患者の負担回避に加え、治療の正確性という面で非常に有用であり、本研究成果はこのことに貢献できたと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Spikes recorded in electroencephalography(EEG) or electrocorticography(EOG) are considered as one of the important biomarkers to define epileptogenic areas, however, spike-recorded cortices are not always epileptogenic area. In this study, we tried to differentiate red spikes recorded on epileptogenic areas from green spikes recorded on non-epileptogenic areas. First, we defined that spikes recorded surgically resected areas of patients who obtained postoperative seizure-freedom are red spikes, and those recorded on non-resected areas are green spikes. Then, we analyzed high frequency oscillation overlapped on spikes in both areas. Our study suggested that both of ripple(80-200Hz) and fast ripple(250-500Hz) overlapped on spikes are useful to identify red spikes and green spikes.

研究分野：脳神経外科

キーワード：高周波律動 間欠期スパイク 海馬硬化 てんかん原生 セボフルラン

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

1. 研究開始当初の背景

間欠期スパイクはてんかんの焦点診断には重要な役割を果たしてきたものの、部分てんかんにおける脳機能異常領域としては irritative zone に分類され、てんかん原性領域バイオマーカーとしての意義は不明瞭である。しかしてんかんの病因によっては、**間欠期スパイク出現部位の切除は外科治療に有効な役割を果たしている**。Rowland NC らは(J Neurosurg, 2012)、37 論文 2014 例の脳形成障害の患者の術後発作消失に関係していた因子を多変量解析し、間欠期脳波異常域の切除が発作消失に有意に関連していた報告している。側頭葉てんかんにおける間欠期スパイクの役割の有効性については多くの議論があるが、Lüders らのグループ(J Neurosurg, 2012)は間欠期の海馬スパイクが治療の目安になることを報告している。

近年、高容量の脳波記録が可能になり、80Hz 以上の**高周波律動(high frequency oscillation: HFO)**の解析がてんかん焦点診断に重要な役割を果たすことが報告されている。Engel らは(Progress in Neurobiology:2012)、目視によるスパイクの分析に加えて新たな手法である HFO 解析を用いることで、HFO を含みてんかん原性領域のバイオマーカーとなりうるレッドスパイクと HFO を含まないグリーンスパイクとを判別できる事を提唱している。

申請者の前原は 1994 年からてんかん外科治療に従事し、脳形成異常や側頭葉てんかんに関する数多くの報告や研究。すでに 1999 年には側頭葉内側に出現する high 帯域脳波にも着目して数多くの電気生理学的研究を誌上報告している。2013 年からは高周波律動の解析が可能なコンピュータソフトを導入し、脳神経外科学会、てんかん学会、臨床神経生理学学会、アメリカてんかん学会でてんかん手術患者における HFO 解析の研究発表を行い、国内においては「**てんかんと高周波律動**」に関する総説を発表している。

以上の背景から、**脳形成異常および海馬硬化を有する内側側頭葉てんかんの患者を対象にレッドスパイクのてんかん原性バイオマーカーとしての役割を証明する研究を考案した**のである。難治てんかん患者に対する外科治療では、てんかん原生領域の同定が不可欠である。通常、てんかん原生領域の同定にはてんかん発作を記録し発作起始部位を検索することが golden standard であるが、この方法は患者に頭蓋内電極を行うこと、また患者が起こす発作を記録するという点からは侵襲度が最も高い検査である。一方、術中皮質脳波は麻酔下に行うことが可能であり、その際記録されるスパイクをレッドスパイクとグリーンスパイクに判別しててんかん原生領域が決定できれば、患者の負担回避に加え、治療の正確性という面で非常に有用である。

2. 研究の目的

脳波あるいは皮質脳波で記録されるスパイクは、てんかん原性を示唆する所見の一つであるが、スパイク出現部位全てがてんかん原生領域ではない。本研究では、てんかん原生を示唆するレッドスパイクと、有しないグリーンスパイクを検出することを目的とした。外科手術症例を対象にてんかん原生領域で記録されたレッドスパイクと、非てんかん原生領域で記録されたグリーンスパイクに重畳する高周波律動に着目した分析を行った。

3. 研究の方法

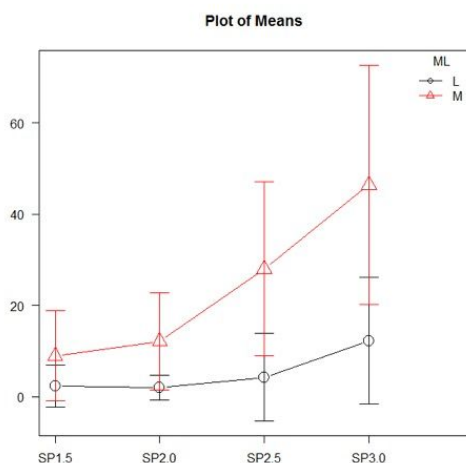
海馬硬化を有する内側側頭葉てんかん患者で術中に皮質脳波を測定した。手術は前内側側頭葉切除術を行い全例で発作が消失した。焦点である側頭葉内側(海馬傍回)と、非焦点で切除を加えなかった側頭葉外側(上側頭回)で皮質脳波を測定した。サンプリング周波数は 2KHz とし、ripple(80-250Hz), fast ripple(FR)(250-600Hz)が分析できるようにした。本研究では、セボフルラン麻酔薬の賦活を加えた際に、てんかん原生領域で見られるスパイクと非てんかん原生領域で見られるスパイクの数、スパイクに重畳する ripple 数、FR 数を測定した。

4. 研究成果

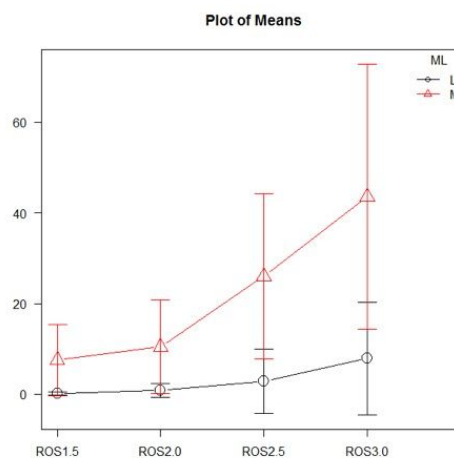
スパイクはてんかん原生領域、非てんかん原生領域ともに濃度上昇に連れ優位に増加したが、その増加様式は異なり焦点側で強い賦活を受けた。2)Ripple, FR とともに、てんかん原生領域では有意に増加したが非てんかん原生領域では有意な増加は認めなかった。3) 非てんかん原生領域の ripple, FR は 2.5%までははっきりとした増加は示さなかったが、3%で増加傾向を示した。しかし、これは 7 例中 2 例が 3%で強い賦活を受けたためであった。

今回の検討により、間欠期スパイクに重畳する HFO を特に FR に着目して解析することはてんかん原生のバイオマーカーとなりうるレッドスパイクの検出に有用であることが示された。またセボフルラン麻酔薬の賦活作用がてんかん原生領域と非てんかん原生領域で異なることから、セボフルラン麻酔を用いることでてんかん原生領域がより鋭敏に描出できる可能性があることが示唆された。一方で、高濃度のセボフルラン麻酔下では、非てんかん原生領域でも HFO を含むスパイクが出現する頻度が増えることから、慎重な解釈が必要であることも示唆された。

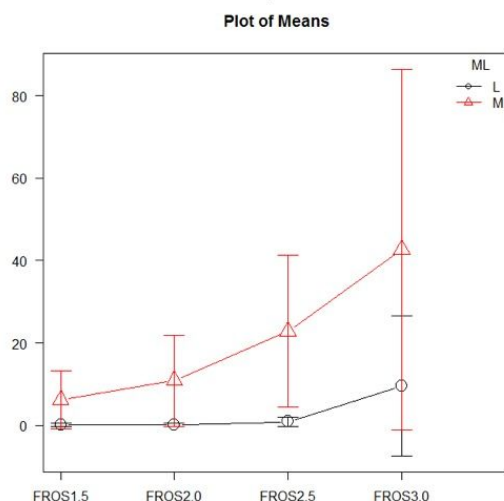
A) spikes



B) Ripple on spikes



C) FR on spikes



5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 9 件)

- 1) Yuri Yoshimura, Keiko Hara, Miho Akaza, Kaseya Ohta, Yuki Sumi, Motoki Inaji, Eriko Yanagisawa, Taketoshi Maehara. Effects of antiepileptic monotherapy on hematological and biochemical parameters. *Epilepsy & Seizure* 11;1-13, 2019 (査読有り)
- 2) Keisuke Ohnaka, Kazuhide Shimizu, Daisuke Kobayashi, Motoki Inaji, Taketoshi Maehara. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor with Extension to the Basal Cistern: A Case Report. *Epilepsy & Seizure* 10;87-94, 2018 (査読有り)
- 3) 中谷 光良, 井内 盛遠, 大封 昌子, 十川 純平, 松井 智彦, 橋本 聡華, 稲次 基希, 白水 洋史, 金澤 恭子, 渡辺 裕貴, 臼井 直敬, 井上 有史, 前原 健寿, 池田 昭夫. 難治部分てんかん患者の焦点検索における、発作時 DC 電位・HFO の記録および解析の標準化案。てんかん研究 35:1; 3-13, 2017 (査読有り)
- 4) Baba S, Sugawara Y, Moriyama K, Inaji M, Maehara T, Yamamoto T, Morio. Amelioration of intractable epilepsy by adjunct vagus nerve stimulation therapy in a girl with a CDKL5 mutation. *Brain Dev* 39:341-344, 2017 doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.019 (査読有り)
- 5) Fujiwara K, Miyajima M, Yamakawa T, Abe E, Suzuki Y, Sawada Y, Kano M, Maehara T, Ohta K, Sasai-Sakuma T, Sasano T, Matsuura M, Matsushima E.. Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features. *IEEE Trans Biomed Eng* 2016 ;63:1321-32 doi: 10.1109/TBME.2015.2512276 (査読有り)

〔学会発表〕(計 14 件)

- 1) Asumi Orihara, Keiko Hara, Motoki Inaji, Kazuhide Shimizu, Satoka Hashimoto, Taketoshi Maehara. Effects of Sevoflurane Anesthesia on Intraoperative High-Frequency Oscillation in Patients with Hippocampal Sclerosis. The American Epilepsy Society's Annual Meeting 2018. Dec 6, 2018. New Orleans, USA.
- 2) 橋本聡華、稲次基希、折原あすみ、山内崇弘、清水一秀、吉村優里、永森千寿子、原恵子、赤座実穂、中谷光良、井内盛遠、梶川俊介、小林勝哉、大封昌子、十川純平、村井智彦、池田昭夫、北浦弘樹、柿田明美、前原健寿 当院における長時間皮質脳波および術中間欠期脳波に対する Wideband EEG 解析 第 77 回日本脳神経外科学会総会 2018 年 10 月 10-13 日 仙台
- 3) Taketoshi Maehara, Motoki Inaji, Satoka Hashimoto, Akiyoshi Kakita, Akio Ikeda. Multi-institutional study of epilepsy and glia in Japan. The 13th Asia epilepsy Surgery Congress. Oct 27, 2018. Bali, Indonesia.
- 4) Morito Inouchi, Mitsuyoshi Nakatani, Jumpei Togawa, Tomohiko Murai, Masako Daifu, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Satoka Hashimoto, Motoki Inaji, Hiroshi Shirozu, Kyoko Kanazawa, Masaki Iwasaki, Naotaka Usui, Yushi Inoue, Taketoshi Maehara, Akio Ikeda Intracranial ictal DC shifts and ictal HFOs as surrogate markers in epileptic surgery: multi-institutional study in Japan. 12th Asian-Oceanian Epilepsy Congress Ju28-Jul1, 2018. Bali, Indonesia.
- 5) 中谷光良、井内盛遠、十川純平、村井智彦、小林勝哉、人見健文、橋本聡華、稲次基希、白水洋史、金澤恭子、渡辺裕貴、臼井直敬、井上有史、前原健寿、池田昭夫 多施設共同研究における発作時 DC 電位・HFO の記録および解析の標準化案 第 51 回日本てんかん学会学術集会 2017 年 11 月 3 日-5 日 京都
- 6) 折原あすみ、稲次基希、橋本聡華、赤座実穂、原恵子、前原健寿 内側側頭葉てんかんのセボフルラン麻酔下術中皮質脳波における red spike の検討 第 51 回日本てんかん学会学術集会 2017 年 11 月 3 日-5 日 京都
- 7) 前原健寿、稲次基希、橋本聡華 高周波律動解析から見える新たな脳機能の小宇宙のベールをばく 第 76 回日本脳神経外科学会総会 2017 年 10 月 12 日-14 日 名古屋
- 8) Maehara T, Inaji M, Hashimoto S, Kakita A, Ikeda A, AMED Study Group of epilepsy and glia. Multi-institutional AMED study of epilepsy and glia in patients with intractable focal epilepsy. -a case presentation -.10th Epilepsy Colloquium. June 17 2017. Miami U.S.A.
- 9) 永森千寿子、原恵子、太田克也、赤座実穂、前原健寿、稲次基希、角勇樹 MST 前後の術中脳波における高周波律動解析を行った一例 第 11 回日本てんかん学会関東甲信越地方会 2017 年 6 月 3 日 東京
- 10) 稲次基希、橋本聡華、中谷光良、井内盛遠、金澤恭子、渡辺裕貴、白水洋史、臼井直敬、井上有史、柿田明美、池田昭夫、前原健寿 多施設共同研究でのてんかん外科における広域周波数帯域脳波解析の標準化の導入 第 40 回日本てんかん外科学会 2017 年 1 月 26 日-27 日 大阪
- 11) 折原あすみ、稲次基希、橋本聡華、黒羽真砂恵、赤座実穂、原 恵子、前原健寿、内側側頭葉てんかん術中皮質脳波におけるセボフルラン濃度の HFO への影響. 第 46 回日本臨床神経生理学会 2016 年 10 月 27-29 日 郡山

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：稲次 基希

ローマ字氏名：Inaji Motoki

所属研究機関名：東京医科歯科大学

部局名：医学部附属病院

職名：講師

研究者番号（8桁）：00422486

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。