

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07843

研究課題名(和文) ナビゲーションシステムを用いた小児期発症てんかんに対する反復経頭蓋磁気刺激療法

研究課題名(英文) rTMS therapy for the child epilepsy using the navigation system

研究代表者

下野 九理子 (Kagitani-Shimono, Kuriko)

大阪大学・連合小児発達学研究所・准教授

研究者番号：60403185

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：てんかんは神経細胞の異常放電による疾患であるが、小児期は神経興奮性が高く、てんかん発症の好発年齢である。近年、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)では低頻度刺激においては神経活動を抑制的に誘導することが知られており、rTMSを用いててんかん性放電を抑制することを計画とした。rTMSの本邦における小児での経験がほとんどないため、小児を対象とするTMS実施の安全性、認容性について検討を行なった。思春期の非てんかん患者でナビゲーションシステムを用いて刺激を行ない、安全性を確認した。治療により神経興奮性を抑制できているかどうかの判定が課題となったため脳波のspike頻度と臨床経過の関係を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児においてもrTMSは有害事象なく安全に行えることが明らかとなった。一方、治療への応用という点においてはどのように評価するか、また治療強度や回数などまだわからないことが多く、今後の検討が必要である。またてんかんのタイプの適応についてもまだ明らかではない。脳波spikeの頻度は自然終息性てんかんでは顕著に変化していたが、難治てんかんにおいては発作がコントロールできていてもspike頻度が頻回に残存していることもあり、spike頻度だけではなく、脳波異常の広がりや評価する指標が必要である。

研究成果の概要(英文)：Epilepsy is a disease caused by abnormal neuronal activity, and childhood has great potential for onset of epilepsy due to high neuronal excitability. Recently, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is known to inhibit neuronal activity in low-frequency stimulation, and we planned to suppress epileptic discharges by using rTMS. The safety and tolerance of rTMS for children were investigated. We confirmed the safety of stimulation using a navigation system in non-epilepsy adolescents. The relationship between spike frequency of EEG and the clinical course was examined to determine whether the treatment suppressed the neuronal excitability.

研究分野：てんかん

キーワード：小児 発達 認知 てんかん

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

てんかんは乳幼児から高齢者までどの年齢でも発症し、日本での患者数は100万人(厚生労働省)とも言われる頻度の多い神経疾患である。発症時期は小児期が最も多く、脳神経の過剰興奮によってもたらされる影響はてんかん発作症状のみならず、精神遅滞や精神疾患、発達障害といった永続的な合併を来す。近年、てんかんの治療のターゲットはてんかん発作症状の抑制のみならず、認知へ悪影響を及ぼす「神経の電気的な持続的てんかん性発射」を抑制することが大切であると明らかになってきた。焦点性てんかんで難治に経過した場合、焦点切除術の適応となるが、てんかん焦点の同定には硬膜下電極留置による検査を必要とする。しかし小児の場合には侵襲性が高く、事故抜去や出血のリスクが非常に大きい。近年、てんかん治療の新たな方法として迷走神経刺激術(vagus nerve stimulation: VNS)が保険診療として認可された。しかし、VNSはその効果の有無について術前に評価することが不可能であり、適応は経験則に基づいて行われ、効果が得られなかった場合にはデバイスを摘出する手術を要することとなる。一方、VNSと異なり、非侵襲的な脳神経刺激治療として注目されてきているのが経頭蓋磁気刺激療法(transcranial magnetic stimulation: TMS)である。TMSは1985年に脳機能を調べる目的で開発された技術である。TMSは頭皮上にコイルを置き、電流を瞬間的に流し、電磁誘導の原理を用いて脳皮質に電流を発生させることで、痛みを伴わずに非侵襲的に神経細胞を刺激し、脳活動の興奮性および抑制性を変化させることが可能である。それには、long term depression (LTD)や long term potentiation (LTP)というシナプスの可塑的变化を含む機序が関わっているとされている。てんかん診療の分野においては脳手術前の脳機能マッピングを目的としてTMSを用い、fMRIや硬膜下電極刺激によるマッピングと同等に機能検査を行うことができるとされている(Babajani-Feremi, et al. *Clin Neurophysiol*, 2015)。また、近年、神経リハビリテーション及び神経・精神疾患の治療として注目されているのが、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)である。近年は気分障害、強迫性障害、統合失調症などの精神疾患(Bersani FS, et al. 2013)や自閉症スペクトラム症(ASD)などの発達障害(Enticott PG, 2014)へも適応され臨床成績が集まりつつある。また、rTMS治療では刺激の頻度や強度、回数、部位などを選択できる。なお、低頻度刺激(1Hz以下)では神経活動を抑制するとされ、最近の国内外のレビューではてんかん患者における副作用のリスクは他の疾患と同等であり、安全に施行されていたと報告されている(Pereira, *Epilepsy Behav*, 2016)。米国においては4つの成人てんかんのrTMS治療が進行中である(<https://clinicaltrials.gov/>)。また、小児の分野においては海外では自閉症や注意欠陥多動症に対して施行され安全であるとわかって来ており(Rajapakse et al. 2013; Oberman et al. 2014)、小児の難治てんかんに対する治療は焦点性てんかん重積に対してcase reportのレベルで報告がある(Graff-Guerrero, 2004, Morales, 2005)。しかし、国内で小児への治療試みはまだない。

### 2. 研究の目的

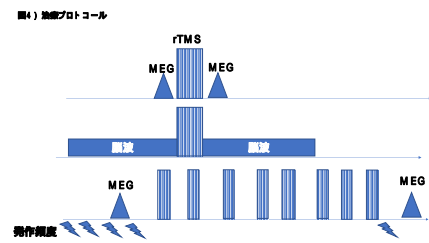
小児期発症のてんかんでは、繰り返すてんかん性放電が発達期の脳に与える悪影響が認知機能の障害として永続的な合併症となることが問題である。本研究の目的はrTMS療法のてんかん診療における可能性と有用性を確立し、臨床応用を目指すものである。

### 3. 研究の方法

- 1) 対象のてんかん患者の選定：大阪大学医学部附属病院小児科・てんかんセンター専門外来においててんかんの診断を受けた患者のうち1)焦点性てんかん、2)持続的てんかん性放電を有する患者を各30名リクルートする。

- 2) MRI検査: 3Tスキャナーにて(Signa Excite HDxt; GE Healthcare, Milwaukee, USA) MEG の解析に必要な T1 画像を撮像する。
- 3) MEG測定: てんかん焦点を推定するために脳磁図の測定を行う。脳磁図のてんかん性放電が dipole の集積をなしている部分を rTMS の刺激対象とする。

- 4) rTMS治療: 磁気刺激装置は、「Magstim Rapid2」(Miyuki Giken)を使用する。ニューロナビゲーションシステムを用いてMRIの3D画像を作成し、図4 ではMEGの結果からてんかん焦点を、 においては運動野(M1:対側母指球筋の筋電図で同定する)をターゲットとする。rTMSは低頻度とし(0.5~1Hz)、real-rTMSとsham刺激(刺激音のみで刺激を行わない)をランダムに施行し、副作用を確認する。



- 5) 評価項目: rTMS前後で脳磁図及び24時間ビデオ脳波モニタリングを行い、てんかん性異常波の変化を観察する。

#### 4. 研究成果

1) 国内で小児に対するrTMSの使用経験がないため一年目は小児を対象とするTMS実施の安全性の確認や確実にrTMSを行うための準備を入念に行った。てんかんと同様に神経興奮性の高いとされる神経発達症患者3名において低頻度刺激を行った。ニューロナビゲーションシステムを使用して運動野(M1)に刺激を与えた。小児の体格に合わせて刺激中の姿勢保持のための椅子の調整などを行った。また刺激時の痛みや機械音に対して小児でも耐えられるかどうかの検証を行い、3名の対象者で問題がないことを確認した。

一方で通常刺激閾値を設定するためのMEPには、ばらつきが大きく安定しないことがわかった。小児期患者の特性および施術者の技術的な要因が考えられた。

2) さらに治療前後には脳波の比較により治療効果を判定する必要があることからてんかん患者の他の様々な治療の前後における脳波の解析を行い、spike rate、周波数解析を含めた指標の変化について検討を行った。中心側頭部に棘波を有する良性小児てんかん(BECTS)の脳波の経時的変化について検討した。自動spike検出ソフト(Persist)を用いて15症例のspike頻度を検出し、経時的変化を検討した。6-8歳で多くの症例のspike頻度はピークに達しており、多い症例で1分間に40回以上のcontinuous spike and slow waves (CSWS)に匹敵する脳波異常を示した。その後8-10歳で頻度は減少傾向に転じており、1年程度の経過で劇的に変化することがわかった。一方、難治てんかんの原因として症例の多い結節性硬化症(TSC)の患者(n=18)の脳波も自動spike検出を試みた。しかしTSC患者ではspikeの局在が多発することやspikeの形状が様々であり、自動検出されていないspikeも多数あることがわかった。特にspikeが連続で出現する場合にはカウントできていないことも明らかになった。そこで手動でspikeにマークを追加して総数を比較すると治療によりてんかん症状の軽快している患者や発作を認めないTSC患者ではspike頻度は一定の方向性を示すと考えられた。

3) 研究期間中にCOVID-19のpandemicがあり、研究的治療を実施することが困難であった。従って、ターゲットにするべきてんかん焦点をより明確に診断するために神経炎症PETをてんかん焦点術の対象となる患者に行った。[11C]DPA713PETによりMRIで異常を認める患者においては腫瘍・癲痕脳回・皮質形成異常などの様々な病変において陽性となった。焦点術を施行した患者の病理組織で活性化マイクログリアの集積を確認した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kagitani-Shimono K, Kato H, Hayashi R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M	4. 巻 18(1)
2. 論文標題 Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-020-02055-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 H. M. Khoo, Y. Fujita, N. Tani, S. Oshino, K. Kagitani-Shimono and H. Kishima	4. 巻 94 (4)
2. 論文標題 Mystery Case: Parietal lobe epilepsy with ictal manifestation of Gerstmann syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e430-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.00000000000008841	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 下野 九理子、松下 賢治	4. 巻 36
2. 論文標題 ピガバトリン	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 神経眼科	6. 最初と最後の頁 276 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11476/shinkeiganka.36.276	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khoo Hui Ming, Fujita Yuya, Tani Naoki, Oshino Satoru, Kagitani-Shimono Kuriko, Kishima Haruhiko	4. 巻 94
2. 論文標題 Mystery Case: Parietal lobe epilepsy with ictal manifestation of Gerstmann syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e430 ~ e433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.00000000000008841	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 廣恒 実加、大藪 恵一、下野 九理子、林 良子、橘 雅弥、岩谷 祥子、富永 康仁、松下 賢治、青天目 信、谷池 雅子	4. 巻 51
2. 論文標題 West症候群に対するvigabatrinの有効性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 脳と発達	6. 最初と最後の頁 240 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11251/ojjsn.51.240	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tachibana Masaya, Mohri Ikuko, Hirata Ikuko, Kuwada Ayano, Kimura-Ohba Shihoko, Kagitani-Shimono Kuriko, Fushimi Hiroaki, Inoue Takeshi, Shiomi Masashi, Kakuta Yukio, Takeuchi Makoto, Murayama Shigeo, Nakayama Masahiro, Ozono Keiichi, Taniike Masako	4. 巻 41
2. 論文標題 Clasmatodendrosis is associated with dendritic spines and does not represent autophagic astrocyte death in influenza-associated encephalopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 85 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.07.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno Yoshifumi, Kagitani-Shimono Kuriko, Jung Minyoung, Makita Kai, Takiguchi Shinichiro, Fujisawa Takashi X., Tachibana Masaya, Nakanishi Mariko, Mohri Ikuko, Taniike Masako, Tomoda Akemi	4. 巻 9
2. 論文標題 Structural brain abnormalities in children and adolescents with comorbid autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-019-0679-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizuguchi Masashi, Ikeda Hiroko, Kagitani-Shimono Kuriko, Yoshinaga Harumi, Suzuki Yasuhiro, Aoki Makoto, Endo Masae, Yonemura Masataka, Kubota Masaya	4. 巻 41
2. 論文標題 Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.07.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Yoko, Kagitani-Shimono Kuriko, Matsuzaki Junko, Hanaie Ryuzo, Yamamoto Tomoka, Tominaga Koji, Watanabe Yoshiyuki, Mohri Ikuko, Taniike Masako	4. 巻 16
2. 論文標題 White Matter Tract-Cognitive Relationships in Children with High-Functioning Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry Investigation	6. 最初と最後の頁 220 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.30773/pi.2019.01.16	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoki Sho, Kagitani-Shimono Kuriko, Matsuzaki Junko, Hanaie Ryuzo, Nakanishi Mariko, Tominaga Koji, Nagai Yukie, Mohri Ikuko, Taniike Masako	4. 巻 11
2. 論文標題 Lesser suppression of response to bright visual stimuli and visual abnormality in children with autism spectrum disorder: a magnetoencephalographic study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurodevelopmental Disorders	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s11689-019-9266-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計16件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kamiya C, Kagitani-Shimono K, Nakanishi M, Tachibana M, Mohri I, Taniike M
2. 発表標題 Usefulness of sensory profile as a biomarker for autism spectrum disorder.
3. 学会等名 INSAR (International Society for Autism Research) 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川勝洋, 島 盛雅, 中井理恵, 栗山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 大園恵一
2. 発表標題 焦点発作の群発および stroke-like episode で発症した、不完全型 Sturge-Weber 症候群の一例
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橘 雅弥, 中西真理子, 酒井佐枝子, 平田郁子, 下野九理子, 毛利育子, 大園恵一, 谷池雅子
2. 発表標題 大学病院小児科における科内発達障害カンファレンスの意義
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 毛利育子, 中西真理子, 橘 雅弥, 下野九理子, 谷池雅子
2. 発表標題 学業の過負荷がゲーム・ネット依存の引き金となった発達障害児2症例の検討
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩谷祥子, 毛利育子, 中西真理子, 橘 雅弥, 平田郁子, 富永康仁, 大園恵一, 谷池雅子, 下野九理子
2. 発表標題 自閉スペクトラム症における脳波異常の検討
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下野九理子, 平田郁子, 橘 雅弥, 岩谷祥子, 富永康仁, 中西真理子, 毛利育子, 大園恵一, 谷池雅子
2. 発表標題 大学病院発達外来における受診のニーズと課題
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島 盛雅, 青天目 信, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 久保田智哉, 高橋正紀, 大園恵一
2. 発表標題 KCNA遺伝子変異を認めたepisodic ataxia type1 の1家族例
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒坂 寛, 伊藤慎将, 村田有香, 森田千里, 下野九理子, 青天目 信, 大園恵一, 山城 隆
2. 発表標題 グルコーストランスポーター1型異常症の顎顔面口腔領域の形態的特徴について
3. 学会等名 第40回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川勝洋, 島 盛雅, 佐藤和明, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 押野 悟, 村山繁雄, 貴島晴彦, 大園恵一
2. 発表標題 比較的広範囲の白質石灰化を伴った限局性皮質異形成Type bの一例
3. 学会等名 第16回日本てんかん学会近畿地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下野九理子
2. 発表標題 結節性硬化症の治療最前線
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 下野九理子, 岩谷祥子, 橘 雅弥, 富永康仁, 押野 悟, 青天目 信, 貴島晴彦, 谷池雅子, 大園恵一
2. 発表標題 小児期発症難治てんかんの手術有効例の長期経過についての検討
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kagitani-Shimono K, Hayashi R, Iwatani Y, Tominaga K, Nabatame S, Oshino S, Kato H, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M.
2. 発表標題 Efficacy of a novel marker of neuroinflammation in focal epilepsy
3. 学会等名 33rd International Epilepsy Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下野九理子
2. 発表標題 小児期のてんかん症候群と認知発達
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下野九理子
2. 発表標題 小児神経内科医からみた結節性硬化症に伴うてんかんの治療
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下野九理子
2. 発表標題 小児の脳波
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下野九理子
2. 発表標題 エペロリムス治療の現状と可能性
3. 学会等名 第43回日本てんかん外科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 下野九理子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 株式会社 南江堂	5. 総ページ数 222
3. 書名 てんかん、早わかり！ - 診療アルゴリズムと病態別アトラス -	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	橘 雅弥  (Tachibana Masaya)  (10722952)	大阪大学・連合小児発達学研究所・特任准教授（常勤）   (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	富永 康仁  (Tominaga Koji)  (20599245)	大阪大学・連合小児発達学研究所・助教    (14401)	
研究分担者	岩谷 祥子  (Iwatani Yoshiko)  (60724903)	大阪大学・連合小児発達学研究所・助教    (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関