

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09494

研究課題名（和文）てんかん外科を革新する異常神経回路同定法の構築

研究課題名（英文）Identification of abnormal neural network for the innovation of epilepsy surgery

研究代表者

岩崎 真樹（Iwasaki, Masaki）

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院・部長

研究者番号：00420018

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：手術中に麻酔をかけた状態で記録される脳波を解析することで、てんかんの原因となっている脳の領域を診断する方法を開発した。8名の難治てんかん患者を対象に麻酔中の脳波の高周波・徐波位相カップリングを解析したところ、麻酔薬の濃度が最大に達する直前においててんかんの原因部位ではカップリングが特に大きくなることが分かった。特定の麻酔条件下で脳波の高周波・徐波位相カップリングを解析することにより、てんかんの原因領域を手術中に短時間で診断でき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

Sevoflurane暴露下の脳波モジュレーションインデックス（MI）を解析することでてんかん外科手術後の転帰を予測できる可能性や、頭蓋内電極留置の適否を判断したり、最適な留置部位の評価に応用できる可能性が示唆された。また、MIによる評価は従来の脳波判読と異なり判読者の主観が入らず、客観的かつ半自動的な解析を可能にする。本研究の成果により、てんかん外科の術前検査の効率が上がり、かつ安全性が高められると期待される。

研究成果の概要（英文）：We developed a method to diagnose the brain regions responsible for drug-resistant focal epilepsy by analyzing the EEG recorded under anesthesia during surgery. The phase-amplitude coupling between high-frequency oscillations and slow waves was found to be particularly large at the epileptogenic zone just before the maximum anesthetic concentration was reached. The analysis of the EEG phase-amplitude coupling under specific anesthetic conditions enable us to promptly diagnose the epileptogenic zone during surgery.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：てんかん 脳波 位相解析 頭蓋内電極 転帰

1. 研究開始当初の背景

てんかんは、有病率が0.5~0.8%と最も多い神経疾患の一つである。てんかん患者の20~30%は複数の抗てんかん薬によってもてんかん発作がコントロールされない薬剤抵抗性てんかんであり、外科治療(てんかん外科)の対象となる。現在、わが国では年間約1000件のてんかん外科手術が施行されている。

安全で効果の高いてんかん外科を計画するためには、てんかんの原因となる脳領域(てんかん原性領域)を手術前に正確に同定する必要がある。てんかん原性領域は、複数の検査を組み合わせで推定されるが、現在の検査モダリティには限界があり、臨床上多くの課題が山積している。具体的には以下の問題点が挙げられる。てんかんの原因となる器質的原因の多くが高磁場MRIや機能的画像検査(FDG-PETなど)で描出されない。脳波異常は患者の状態(発作時、非発作時、覚醒時、睡眠時など)によって分布や頻度が大きく影響される。

画像診断で手術計画が困難な場合は、頭蓋内電極からの発作時脳波測定が最終的なGold standardとされる。頭蓋内電極留置の適応に厳密な基準はないが、概ねてんかん外科症例の30~40%に行われる。しかし、頭蓋内電極留置は開頭や穿頭手術に加えて数日から2週間程度の測定を要し、侵襲性とコストの高い検査である。すなわち、短時間で安全にてんかん性異常を同定する技術開発が求められている。脳波におけるてんかん原性のバイオマーカーとして、高周波振動(High frequency oscillation: 以下HFO)が注目されてきたが、最近ではHFOと徐波の位相カップリングが、より特異的にてんかん原性を示唆するという知見が集積しつつある。

麻酔下で手術中に記録される脳波解析によって異常機能領域が正確に同定できれば、慢性頭蓋内電極留置をスキップできるものと期待される。発作がない時間帯(発作間欠期)の脳波異常は比較的短時間で記録できるが、その発生は覚醒度や薬物に強く影響されるために信頼性が低いと考えられている。しかし、麻酔薬による影響はてんかん原性とその背景機序によって異なると考えられる。

麻酔薬曝露により誘導される異常脳波を正確に解析する方法を構築することで、術中脳波解析によりてんかん焦点を同定できる可能性がある。これによりてんかん外科の術前検査の効率を上昇させ、かつ安全性を高められるものと期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、麻酔薬曝露により誘導される異常脳波を解析する方法を構築し、てんかん原性領域の正確な同定法を構築することである。

麻酔薬がてんかん性異常活動に与える影響は古くから検討されてきたものの、その臨床的意義はわかっていない。また、てんかん原性に関わる様々な生化学的・分子遺伝学的機序が明らかになる一方で、切除範囲を同定するためのGold standardが頭蓋内電極留置という侵襲性の高い行為であり続けているのは驚くべきことである。本研究では、新しい脳波解析手法(modulation indexなど)を導入・最適化し、異常活動の「重症度」を短時間のうちに定量化する方法を構築する。これにより頭蓋内電極留置という侵襲性の高い医療行為を省略する新規検査方法の開発に繋げていく。

3. 研究の方法

後方視的な観察研究として国立精神・神経医療研究センター病院(NCNP)にて、倫理委員会の承認のもと患者の同意を得て実施した。薬剤抵抗性てんかんの外科治療を目的に慢性頭蓋内電極留置を実施した患者で、術後少なくとも1年にわたって発作が完全に消失した患者を対象に研究を行った。

頭蓋内電極留置後、焦点切除を目的に2回目の開頭術を行う際に、Sevofluraneによる麻酔導入時に脳波を記録した。導入から2.0MACに到達するまでの時間を麻酔深度に従って3分割し、開始前4分をベースライン、2.0MAC到達後4分を維持期として、脳波を5つのエポックに分割した。それぞれ平均して4分、2分、2分、2分、4分の脳波データとした。

150Hz以上のHFOと徐波(3-4Hz)の位相カップリングの強さをmodulation index(MI)として算出した。麻酔深度に従ったMIの変化を電極ごとに評価した。切除領域に含まれたか否かで、電極の属性をてんかん原性領域とそれ以外に分類した。

Sevoflurane麻酔深度がMIを上昇させるか、混合モデルを用いて検討した。また、どの麻酔深度が最も正確にてんかん原性領域を予測するか、混合モデル回帰分析によって検討した。

4. 研究成果

8名の患者から同意を得て研究を実施した。合計621電極から記録された脳波が解析対象となった。Sevofluraneを導入して2.0MACに到達するまで平均6.9分を要した。

Sevoflurane 濃度の増加に従って MI が上昇することが統計学的に示された (図 1)。また、Sevoflurane 濃度の増加に従った MI の上昇は、MI のベースライン値が高い電極に顕著に観察されることが分かった。

MI に基づくてんかん原性領域の診断は、2.0MAC に到達する直前のエポックで最も高いことが分かった (図 2)。この麻酔深度における、MI によるてんかん原性領域の診断能力は area under the curve 0.71 であった。MI 値 0.45 以上は感度 95%、特異度 23% でてんかん原性領域を診断した。

本研究の結果から、術中皮質脳波の MI に着目することでてんかん原性領域を診断できる可能性が示唆された。その際、Sevoflurane が 2.0 MAC に到達する直前 2 分間の脳波を解析するのが望ましいことが分かった。

Sevoflurane 暴露下の MI を解析することでてんかん外科手術後の転帰を予測できる可能性や、頭蓋内電極留置の適否を判断したり、最適な留置部位の評価に応用できる可能性が示唆された。また、MI による評価は従来の脳波判読と異なり判読者の主観が入らず、客観的かつ半自動的な解析を可能にする。本研究の成果により、てんかん外科の術前検査の効率が上がり、かつ安全性が高められると期待される。

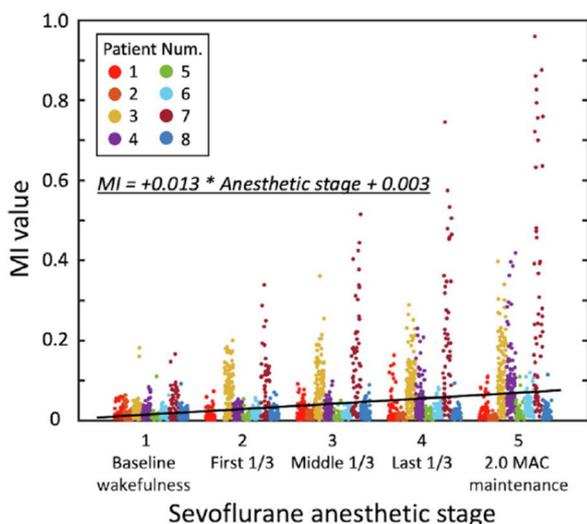


図 1 : Sevoflurane 麻酔深度が MI に与える影響

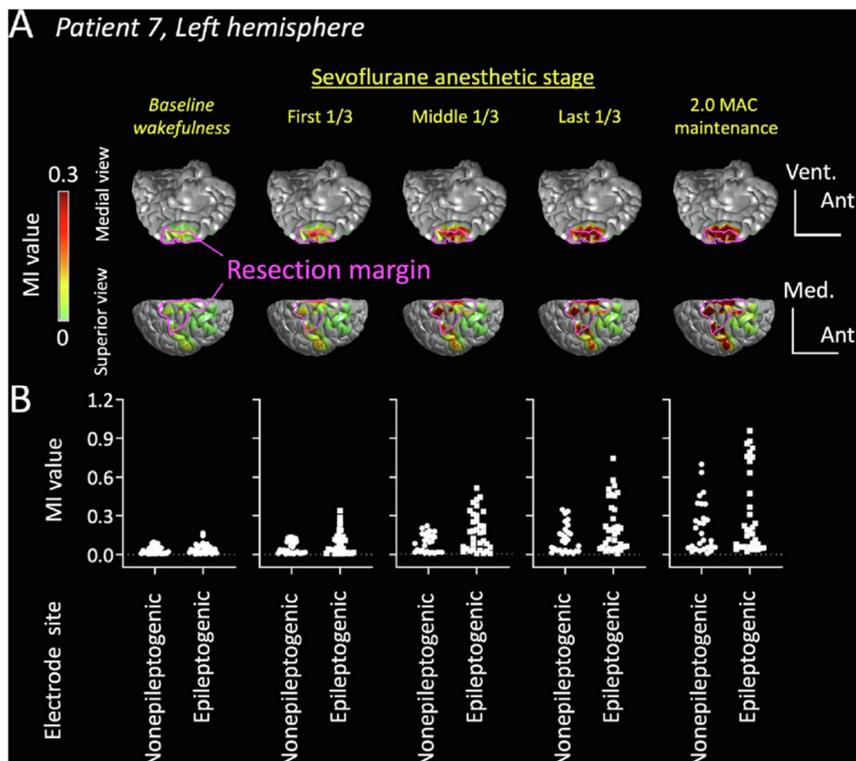


図 2 : Sevoflurane 麻酔深度に従ったてんかん原性領域と MI 値の関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takayama Yutaro, Ikegaya Naoki, Iijima Keiya, Kimura Yuiko, Yokosako Suguru, Muraoka Norihiro, Kosugi Kenzo, Kaneko Yuu, Yamamoto Tetsuya, Iwasaki Masaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Single-Institutional Experience of Chronic Intracranial Electroencephalography Based on the Combined Usage of Subdural and Depth Electrodes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 307 ~ 307
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/brainsci11030307	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 Wada Keiko, Sonoda Masaki, Firestone Ethan, Sakakura Kazuki, Kuroda Naoto, Takayama Yutaro, Iijima Keiya, Iwasaki Masaki, Mihara Takahiro, Goto Takahisa, Asano Eishi, Miyazaki Tomoyuki	4. 巻 134
2. 論文標題 Sevoflurane-based enhancement of phase-amplitude coupling and localization of the epileptogenic zone	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2021.11.004	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 該当する

1. 著者名 Yokosako Suguru, Muraoka Norihiro, Watanabe Shiena, Kosugi Kenzo, Takayama Yutaro, Iijima Keiya, Kimura Yuiko, Kaneko Yu, Sumitomo Noriko, Saito Takashi, Nakagawa Eiji, Iwasaki Masaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Corpus callosotomy in pediatric patients with non-lesional epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior Reports	6. 最初と最後の頁 100463 ~ 100463
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ebr.2021.100463	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 Takayanagi Yuki, Takayama Yutaro, Iijima Keiya, Iwasaki Masaki, Ono Yumie	4. 巻 10
2. 論文標題 Efficient Detection of High-frequency Biomarker Signals of Epilepsy by a Transfer-learning-based Convolutional Neural Network	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 158 ~ 165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14326/abe.10.158	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 Iwasaki Masaki, Iijima Keiya, Kawashima Takahiro, Tachimori Hisateru, Takayama Yutaro, Kimura Yuiko, Kaneko Yuu, Ikegaya Naoki, Sumitomo Noriko, Saito Takashi, Nakagawa Eiji, Takahashi Akio, Sugai Kenji, Otsuki Taisuke	4. 巻 28
2. 論文標題 Epilepsy surgery in children under 3 years of age: surgical and developmental outcomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Pediatrics	6. 最初と最後の頁 395 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2021.4.PEDS21123	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 IWASAKI Masaki, IIJIMA Keiya, TAKAYAMA Yutaro, KAWASHIMA Takahiro, TACHIMORI Hisateru, KIMURA Yuiko, YOKOSAKO Suguru, KOSUGI Kenzo, KANEKO Yuu	4. 巻 62
2. 論文標題 Predictors of Seizure Outcome after Repeat Pediatric Epilepsy Surgery: Reasons for Failure, Sex, Electrophysiology, and Temporal Lobe Surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 125 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2021-0315	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 Kosugi Kenzo, Iijima Keiya, Yokosako Suguru, Takayama Yutaro, Kimura Yuiko, Kaneko Yuu, Sumitomo Noriko, Saito Takashi, Nakagawa Eiji, Sato Noriko, Iwasaki Masaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Low EEG Gamma Entropy and Glucose Hypometabolism After Corpus Callosotomy Predicts Seizure Outcome After Subsequent Surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 831126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2022.831126	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小杉健三、飯島圭哉、横佐古卓、高山裕太郎、木村唯子、金子裕、岩崎真樹
2. 発表標題 脳波ガンマエントロピー解析とFDG-PETを用いた脳梁離断術後の二期的根治術における発作転帰の予測
3. 学会等名 第54回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩崎真樹、住友典子、飯島圭哉、高山裕太郎、木村唯子、金子裕、齋藤貴志、中川栄二
2. 発表標題 EIEEで発症したてんかんに対する外科治療：早期手術の是非
3. 学会等名 第54回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高山裕太郎、池谷直樹、飯島圭哉、木村唯子、横佐古卓、小杉健三、金子裕、岩崎真樹
2. 発表標題 硬膜下・深部電極を併用した頭蓋内電極留置術の有効性と限界
3. 学会等名 第44回日本てんかん外科学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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	土岐 圭伊子 (Toki Keiko) (00831893)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院 手術・中央材料部・医師 (82611)	
研究分担者	飯島 圭哉 (Iijima Keiya) (10751878)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院・ 医員 (82611)	
研究分担者	宮崎 智之 (Miyazaki Tomoyuki) (30580724)	横浜市立大学・医学部・准教授 (22701)	

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
---------	---------