

令和 5 年 10 月 26 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16888

研究課題名（和文）脳卒中後てんかんにおける灌流画像診断ソフト及び診断・予後評価ソフトの開発

研究課題名（英文）Development of diagnostic software using perfusion imaging for post-stroke epilepsy

研究代表者

福間 一樹（Fukuma, Kazuki）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：20820674

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：脳卒中後てんかんの特徴として発作後過灌流が高頻度に出現し数日間遷延することを明らかにした。さらに、1回の発作後SPECTだけで過灌流を検出する画像診断法を開発し、特許を取得した。また、焦点非運動起始発作を呈する脳卒中後てんかん患者の特徴も解析した。焦点非運動起始発作を呈する患者は、全体の43%を占め、そのうち67%は発作進展時にけいれんを示さないこと、脳卒中後麻痺・前頭葉病変・被殻病変が陰性予測因子であること、発作後SPECTでは側頭葉における遷延性過灌流を高頻度に認めることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中後てんかんにおいて、発作後遷延性過灌流がみられることを初めて明らかにし、その画像診断法を開発した。脳卒中後てんかんは、けいれんやてんかん性脳波異常波を認めない場合には、診断が困難となる。非運動起始発作を呈する患者において、発作後過灌流が高率に検出されることが明らかとなり、補助診断としての灌流画像の有用性が期待される。

研究成果の概要（英文）：We have developed an imaging diagnostic method for detecting hyperperfusion using postictal single-photon emission computed tomography in patients with poststroke epilepsy. We also investigated clinical features of nonmotor onset seizures in poststroke epilepsy. The nonmotor onset seizure type accounted for 43% of PSE cases, and 67% of patients had no subsequent convulsions. Poststroke hemiparesis, frontal lobe, and putaminal stroke lesions were negative indicators of non-MOS. Postictal single-photon emission computed tomography revealed hyperperfusion in the temporal lobe more frequently in the non-motor onset seizure group than in the motor onset seizure group.

研究分野：脳卒中学 てんかん学

キーワード：脳卒中 てんかん SPECT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳卒中後てんかんは高齢者てんかんの主因であるが、診断根拠となる発作症状や脳波異常を伴わず診断が難しい症例が少なくない。灌流画像については、てんかん活動を反映した血流変化を検出するとされているが、脳卒中後てんかんにおける特徴や診断的価値は明らかにされていないかった。

(2) (1) の研究成果として、脳卒中後てんかんでは2回(発作後と発作間)の SPECT を用いた差分解析によって発作後遷延性過灌流が高率に検出されることを明らかにした。しかし、2回の撮影は被爆やコストの問題があるため、1回の発作後 SPECT を用いて客観的に過灌流を検出する手法を確立する必要がある。脳卒中亜急性期～慢性期において脳卒中病変の周囲領域では反対側(健常側)と比較して脳血流代謝が低下することが知られている。(1)の研究成果から、脳卒中後てんかんでは発作後に脳卒中病変の周囲で過灌流が検出されることが明らかになったことから、脳卒中病変の近接領域においてその反対側と比較して血流が高い領域を指摘した場合、てんかん活動に関連した過灌流と判定できる。左右の非対称性に着目し、1回の発作後 SPECT から過灌流を客観的に検出する手法の開発できると考えた。

(3) 脳卒中後てんかんは、発作のはじまりにけいれんなどの運動症状を呈さない非運動起始発作が問題となっている。非運動起始発作は、一過性脳虚血発作や認知症、せん妄などの他疾患との区別が難しく、診断が遅れ、怪我・事故の発生につながることで報告されている。しかし、脳卒中後てんかんの非運動起始発作の臨床的特徴と画像的特徴を検討した報告はこれまで殆どなかった。

2. 研究の目的

(1) 発作後と発作間欠期 SPECT の差分解析を用いることで、発作に関連した血流変化を正確に評価し、脳卒中後てんかんにおける灌流画像の特徴を明らかにすることを目的とした。

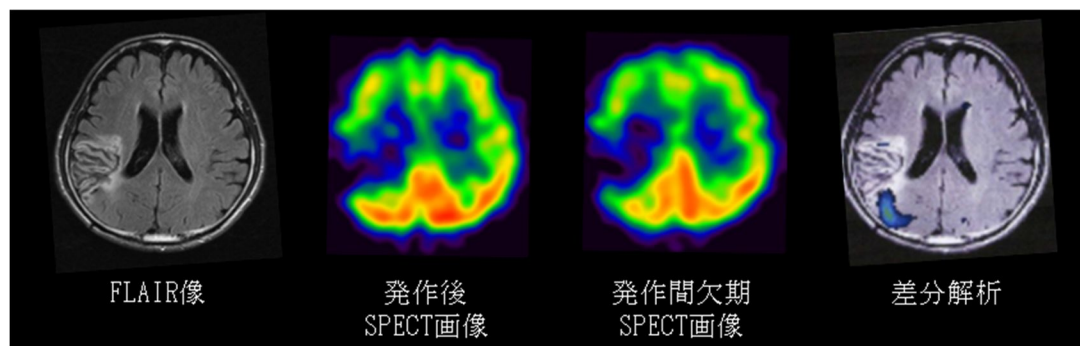
(2) 1回の発作後 SPECT 画像から asymmetry method を用いて、てんかん活動を反映する過灌流を局在化できるかを検討することを目的とした。

(3) 非運動起始発作を呈する脳卒中後てんかん患者の臨床的特徴と画像的特徴を調査することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 国立循環器病研究センターに入院し、発作症候と脳波所見から脳卒中後てんかんと診断し、発作後および発作間欠期に同一の tracer (99mTc-ECD) を用いて SPECT を撮影した 50 例の患者を調査した。てんかん専門医が頭皮上脳波(記録時間は 20 分間まで)を判読し、てんかん性脳波異常(棘波・鋭波、周期性放電、発作波のいずれかと定義)を評価した。Subtraction Ictal SPECT CO-registered to MRI (SISCOM) 法を応用した発作後と発作間欠期 SPECT の差分解析(postictal-interictal [P-I] subtraction method)により、発作後過灌流を検出し、その領域を同定した(図1)。

図1.



発作後 SPECT による過灌流の検出率と発作終止から撮影までの時間間隔との関連性、過灌流と他の臨床・検査所見(脳卒中病変、発作症候、てんかん性脳波異常)の側方性の一致率、過灌流の分布(脳表・外側型と深部・内側型に分類)とてんかん性脳波異常との関連性を調査した。

(2) 2回(発作後と発作間)の SPECT を撮影された脳卒中後てんかん患者 64 名を登録した。「脳

卒中病変の近接領域においてその反対側と比較して血流が高い領域」を paradoxical asymmetric increase と定義し、この領域を同定する新たな asymmetry method (subtraction analysis of reversed postictal SPECT from postictal SPECT, co-registered to magnetic resonance imaging) を考案した。発作後過灌流の領域と検出率は、asymmetry method と P-I subtraction method でそれぞれ独立に決定した。その後、gold standard である P-I subtraction method の差分解析と比較して、asymmetry method の感度と特異度を算出した。また、asymmetry method で検出される過灌流と他の臨床所見との側方一貫性も評価した

(3) 2011 年～2018 年にかけて国立循環器病研究センターに入院し脳卒中後てんかんと診断された患者のうち発症起始症状を目撃されたものを登録した。国際抗てんかん連盟 2017 年てんかん発作型分類に基づき、非運動起始発作群と運動起始発作群に分類し、発作の進展様式、患者背景、頭皮上脳波所見、頭部 MRI 所見、発作後 SPECT 所見を比較した。

4. 研究成果

(1) 50 例 (年齢平均値 72 歳) のうち、43 例 (86%) で発作後過灌流、26 例 (52%) でてんかん性脳波異常を検出した。発作終了から発作後 SPECT を撮影するまでの時間間隔の中央値は 19.1 時間 (範囲、2.2-112.5 時間) であり、発作終了後にも過灌流が遷延した。発作後 SPECT における過灌流領域の側方性は、MRI 上の脳卒中病変 (97.7%)、発作症候 (91.9%)、及びてんかん性脳波異常 (100%) の側方性と高い一致率を示した。また、局在性においても、過灌流とてんかん性脳波異常は高い部位一貫性を示した (76.2%)。過灌流 (43 例) の局在部位別に、36 例が脳表・外側型、30 例が深部・内側型であり、そのうち 23 例が合併型であった。脳表・外側型 (36 例) のてんかん性脳波異常の検出頻度は、深部・内側限局型 (7 例) に比べて高い一方で、深部・内側型 (30 例) の同検出頻度は脳表・外側限局型 (13 例) に比べて低かった (いずれも $p = 0.03$)

脳卒中後てんかんにおいて、発作後過灌流が数時間から数日間続く、発作後遷延性過灌流がみられることを明らかにした。発作後 SPECT で検出される遷延性過灌流は、脳卒中病変、発作症候、てんかん性脳波異常と、側方性や分布において高い一致率を示していることから、焦点から伝播したてんかん活動の痕跡とみなすことができる。頭皮上脳波でてんかん性脳波異常を認めない患者でも、発作後 SPECT では深部のてんかん活動を反映した過灌流を検出することができることから、脳卒中後てんかんの補完的なモダリティとして期待できる。

(2) 64 例 (年齢中央値 75 歳) のうち、asymmetry method では 43 例 (67%)、P-I subtraction method では 54 例 (84%) で、遷延性過灌流が検出された。asymmetry method は、遷延性過灌流の検出において、高い感度 (80%) および特異度 (100%) を示した。また、asymmetry method で検出した過灌流の局在は、発作症候 (97%) およびてんかん様脳波異常 (100%) の側方性と高い一致率を示した。

本研究では、脳卒中後てんかんの発作後 SPECT を用いて遷延性過灌流を検出するための新しい asymmetry method を開発した。Asymmetry method は P-I subtraction method に匹敵する精度を有するが、必要なスキャン数が 1 回のみであり、放射線被曝とコストが低減されるという大きな利点がある。より侵襲性の低い他のモダリティへの応用が今後期待される。

(3) 225 例 (年齢中央値 75 歳) の脳卒中後てんかんを登録した。全例が焦点発作であり、非運動起始発作群 97 例 (43%) と運動起始発作群 128 例に分類した。非運動起始発作群のうち、65 例 (67%) は発作進展時にけいれんを呈さなかった。多変量解析では、脳卒中後片麻痺後遺なし (調整後オッズ比 1.88, 95%信頼区間 1.03-3.42, $p = 0.040$)、前頭葉の脳卒中病変なし (オッズ比 2.11, 95%信頼区間 1.14-3.91, $p = 0.016$)、被殻の脳卒中病変なし (オッズ比 2.51, 95%信頼区間 1.22-5.18, $p = 0.010$) が非運動起始発作の独立した関連因子であった。非運動起始発作群は、運動起始発作群と比べて、発作後 SPECT で側頭葉における遷延性過灌流がより高頻度に検出された (48% vs. 31%, $p = 0.02$)。両群共に遷延性過灌流の検出率が脳波上のてんかん性放電の検出率よりも有意に高値であった (非運動起始発作群: 72% vs. 33%, $p < 0.001$) (運動起始発作群: 68% vs. 29%, $p < 0.001$) (図 2)。

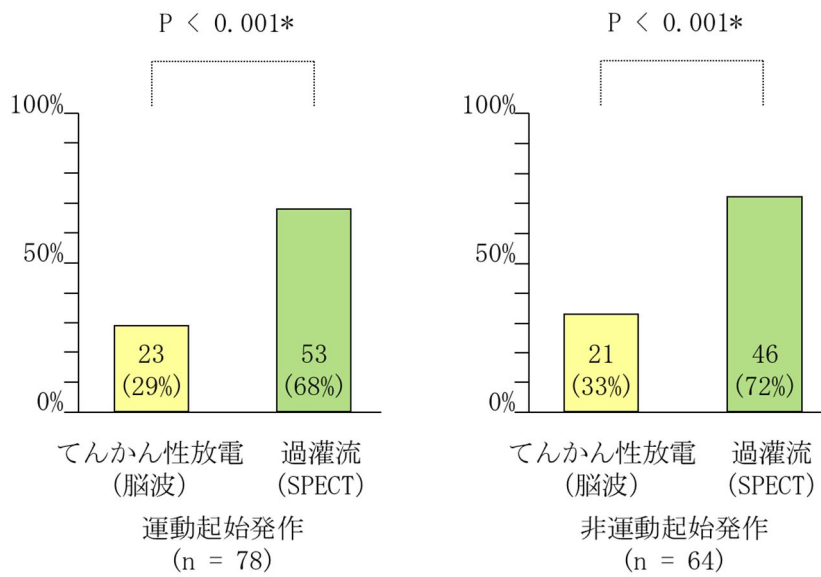


図2 異常検出率 脳波と発作後SPECTの比較

本研究の結果は、非運動起始発作を呈する脳卒中後てんかん患者では、けいれんと脳波上のてんかん性放電の検出率が共に約1/3に留まるため、症状や脳波による診断が難しい場合があること示した。研究代表者らのグループはてんかん発作再発が機能障害の増悪に関連すること (Neurology 2022;99(4):e376-e384.) を報告しており、非運動起始発作を呈する患者に早期介入し発作再発を防ぐためにも、適切な診断法が求められる。本研究で明らかにした非運動起始発作のリスク因子と発作後灌流画像の有用性は、脳卒中後てんかんの層別化診断につながる重要な知見と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9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 1件）

1. 著者名 Abe Soichiro, Tanaka Tomotaka, Fukuma Kazuki et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Interictal epileptiform discharges as a predictive biomarker for recurrence of poststroke epilepsy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 fcac312
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/braincomms/fcac312	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 Tanaka Tomotaka, Fukuma Kazuki, Abe Soichiro, Matsubara Soichiro, Ikeda Shuhei, Kamogawa Naruhiko, Ishiyama Hiroyuki, Hosoki Satoshi, Kobayashi Katsuya, Shimotake Akihiro, Nakaoku Yuriko, Ogata Soshiro, Nishimura Kunihiro, Koga Masatoshi, Toyoda Kazunori, Matsumoto Riki, Takahashi Ryosuke, Ikeda Akio, Ihara Masafumi	4. 巻 93
2. 論文標題 Association of Cortical Superficial Siderosis with Post Stroke Epilepsy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 357 ~ 370
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ana.26497	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 Fukuma Kazuki, Ikeda Shuhei, Tanaka Tomotaka, Kamogawa Naruhiko, Ishiyama Hiroyuki, Abe Soichiro, Tojima Maya, Kobayashi Katsuya, Shimotake Akihiro, Nakaoku Yuriko, Nishimura Kunihiro, Koga Masatoshi, Toyoda Kazunori, Matsumoto Riki, Ikeda Akio, Ihara Masafumi	4. 巻 63
2. 論文標題 Clinical and imaging features of nonmotor onset seizure in poststroke epilepsy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epilepsia	6. 最初と最後の頁 2068 ~ 2080
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/epi.17308	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 Fukuma Kazuki, Tanaka Tomotaka, Takaya Shigetoshi, Tojima Maya, Kobayashi Katsuya, Shimotake Akihiro, Morita Yoshiaki, Nishimura Kunihiro, Koga Masatoshi, Toyoda Kazunori, Matsumoto Riki, Takahashi Ryosuke, Ikeda Akio, Ihara Masafumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Developing an Asymmetry Method for Detecting Postictal Hyperperfusion in Poststroke Epilepsy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 877386
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2022.877386	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 Yoshimura Hajime, Tanaka Tomotaka, Fukuma Kazuki et al.	4. 巻 99
2. 論文標題 Impact of Seizure Recurrence on 1-Year Functional Outcome and Mortality in Patients With Poststroke Epilepsy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e376 ~ e384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.000000000200609	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 Tanaka T, Fukuma K, Abe S, Matsubara S, Motoyama R, Mizobuchi M, Yoshimura H, Matsuki T, Manabe Y, Suzuki J, Ikeda S, Kamogawa N, Ishiyama H, Kobayashi K, Shimotake A, Nishimura K, Onozuka D, Koga M, Toyoda K, Murayama S, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A, Ihara M; PROPOSE Study Investigators.	4. 巻 11(9)
2. 論文標題 Antiseizure medications for post-stroke epilepsy: A real-world prospective cohort study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Behav.	6. 最初と最後の頁 e2330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.2330.	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 Ikeda Shuhei, Washida Kazuo, Tanaka Tomotaka, Kitajima Erika, Chiba Tetsuya, Fukuma Kazuki, Yoshimoto Takeshi, Saito Satoshi, Hattori Yorito, Ihara Masafumi	4. 巻 30
2. 論文標題 A Nationwide Multi-Center Questionnaire Survey on the Real-World State and Issues Regarding Post-Stroke Complications in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 105656 ~ 105656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105656	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 Fukuma K (corresponding author), Kajimoto K, Tanaka T, Takaya S, Kobayashi K, Shimotake A, Matsumoto R, Ikeda A, Toyoda K, Ihara M.	4. 巻 41(1)
2. 論文標題 Visualizing prolonged hyperperfusion in post-stroke epilepsy using postictal subtraction SPECT.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab.	6. 最初と最後の頁 146-156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X20902742.	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 Matsubara Soichiro, Tanaka Tomotaka, Tomari Shinya, Fukuma Kazuki, Ishiyama Hiroyuki, Abe Soichiro, Arimizu Takuro, Yamaguchi Yoshitaka, Ogata Soshiro, Nishimura Kunihiro, Koga Masatoshi, Ando Yukio, Toyoda Kazunori, Ihara Masafumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Statin treatment can reduce incidence of early seizure in acute ischemic stroke: A propensity score analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58652-w	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Fukuma Kazuki, Ikeda Shuhei, Tanaka Tomotaka, Kamogawa Naruhiko, Ishiyama Hiroyuki, Abe Soichiro, Tojima Maya, Kobayashi Katsuya, Shimotake Akihiro, Nakaoku Yuriko, Nishimura Kunihiro, Koga Masatoshi, Toyoda Kazunori, Matsumoto Riki, Ikeda Akio, Ihara Masafumi
2. 発表標題 Clinical and imaging features of nonmotor onset seizure in poststroke epilepsy
3. 学会等名 World Stroke Congress 2022の
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福間一樹, 池田宗平, 田中智貴, 鴨川徳彦, 石山浩之, 阿部宗一郎, 戸島摩耶, 小林勝哉, 下竹昭寛, 西村邦宏, 古賀政利, 豊田一則, 松本理器, 池田昭夫, 猪原匡史
2. 発表標題 非運動起始発作を呈する脳卒中後てんかん患者の臨床的および画像的特徴
3. 学会等名 第55回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福間一樹
2. 発表標題 てんかんと脳循環代謝, 『脳卒中後てんかんにおける遷延性過灌流 - 画像診断法と病態・臨床像について』
3. 学会等名 第64回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福間一樹
2. 発表標題 『脳卒中専門医の立場からみた脳卒中後てんかんの課題』
3. 学会等名 第54回日本てんかん学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田 宗平、福間 一樹、田中 智貴、鴨川 徳彦、古賀 政利、猪原 匡史
2. 発表標題 脳卒中後てんかんにおける発作症状と関連因子
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 江頭 柊平、福間 一樹、田中 智貴、池田 宗平、鴨川 徳彦、古賀 政利、猪原 匡史
2. 発表標題 5脳卒中後てんかんにおける内側側頭葉萎縮と急速な focal to bilateral tonic-clonic seizuresの関連
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 鴨川 徳彦、福間 一樹、田中 智貴、池田 宗平、古賀 政利、猪原 匡史
2. 発表標題 脳卒中後てんかんにおける脳卒中後遺症と発作後症状の遷延
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 福間一樹
2. 発表標題 シンポジウム（招待）『遷延性過灌流に着目した脳卒中後てんかんの病態解明（学会認定研究）』，
3. 学会等名 第63回日本脳循環代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 福間一樹
2. 発表標題 シンポジウム（招待）『脳卒中後てんかん』
3. 学会等名 第45回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 福間一樹，田中智貴，高屋成利，池田宗平，鴨川徳彦，古賀政利，猪原匡史
2. 発表標題 成人発症焦点性てんかんにおける発作後SPECT
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 戸島麻耶，福間一樹，田中智貴，梶川駿介，鴨川徳彦，池田宗平，小林勝哉，下竹昭寛，宇佐美清英，松橋眞生，高橋良輔，池田昭夫，猪原匡史
2. 発表標題 周期性放電を認めた脳卒中後てんかんの臨床転帰に関連する脳波の特異的特徴
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Fukuma K, Kajimoto K, Tanaka T, Takaya S, Kobayashi K, Shimotake A, Matsumoto R, Ikeda A, Toyoda K, Ihara M
2. 発表標題 Visualizing prolonged hyperperfusion in post-stroke epilepsy using postictal subtraction SPECT: sub-analysis of PROgnosis of Post Stroke Epilepsy (PROPOSE) study
3. 学会等名 33rd International Epilepsy Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukuma K, Tanaka T, Nishimura K, Motoyama R, Matsubara S, Mizobuchi M, Yoshimura H, Matsuki T, Manabe Y, Suzuki J, Ikeda A, Koga M, Toyoda K, Ihara M, and PROPOSE Study Investigators
2. 発表標題 PROgnosis of PostStroke Epilepsy (PROPOSE) study -baseline data
3. 学会等名 33rd International Epilepsy Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福間一樹
2. 発表標題 シンポジウム『脳卒中後てんかんと遷延性過灌流』（仮）
3. 学会等名 第63回日本脳循環代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福間一樹
2. 発表標題 シンポジウム『脳卒中後てんかん』（仮）
3. 学会等名 第45回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福間一樹
2. 発表標題 シンポジウム『脳卒中とてんかん』
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

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 プログラム、画像処理装置及び画像処理方法	発明者 福間一樹、猪原匡史、寺岡悟見	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-179200	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔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

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