

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17332

研究課題名（和文）てんかん性スパズムの発作時脳波解析による脳梁離断術に対する予後予測因子の解明

研究課題名（英文）Ictal EEG analysis in epileptic spasms for the prediction of outcomes following corpus callosotomy

研究代表者

金井 創太郎（KANAI, Sotaro）

鳥取大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80836916

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：ウエスト症候群の発作型であるてんかん性スパズムに対する脳梁離断術の効果予測因子として、目視読影での発作時脳波の左右対称性、コンピューターを用いた定量解析での左右同期性、二相性筋収縮を伴う発作がないことの3点を世界で初めて解明し、それぞれ査読付き英文原著論文として出版された。その他本研究に関連して結節性硬化症のてんかん性スパズムに対する脳梁離断術の効果や、長期ACTH療法の効果についての査読付き英文原著論文の共著者となった。本研究成果について、国内主要学会のシンポジウムにおいて2回の講演を行った他、国内外の多くの学会で口演やポスターにより発表し、大きな反響を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

てんかん性スパズムのうち60～70%の症例は薬剤抵抗性に経過し、外科治療や食事療法の適応となる。緩和的外科治療である脳梁離断術には効果予測因子がないことがこれまでの課題であったが、本研究により事前に効果を予測できるようになったことで、より積極的に治療適応となる症例が増え、頻発する発作の苦しみを緩和することができる可能性がある。薬剤抵抗症例に対する外科治療適応に積極的でない医師や施設への啓発の意味合いでも、一定以上の役割を果たすことができたと考えている。

研究成果の概要（英文）：We detected the world's first prognostic factors of corpus callosotomy for epileptic spasms: 1 visual symmetry of ictal slow waves, 2 quantitative synchrony of ictal EEG, and 3 absence or presence of epileptic spasms with biphasic muscular contractions. These findings were published on the international journals. We presented these findings in the annual congresses of the Japanese Society of Child Neurology and Japanese Society of Clinical Neurophysiology.

研究分野：小児てんかん

キーワード：てんかん性スパズム 脳波解析 ウエスト症候群 てんかん外科

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

てんかん性スパズムは体幹筋や四肢近位筋の短時間の収縮を特徴とするてんかん発作の一種で、典型的には West 症候群に伴って出現する。てんかん性スパズムの発作時脳波変化は (1) 発作に先行する速波もしくは高周波振動 (2) 高振幅徐波 (3) 電氣的脱同期 から構成されると言われている。特に高振幅徐波はほぼ 100% の症例でスパズムの筋収縮と同時に出現するとされている。特に West 症候群の場合は、脳波所見や発作頻度の改善が神経学的予後に直結する。薬物療法として副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) や抗てんかん薬 (ピガバトリンなど) による治療が行われているが、それらの無効例に対する治療法は未だ確立されていない。

脳梁離断術は薬物抵抗性の難治性てんかんに対する緩和的的外科治療のひとつで、本邦で特に発展してきた。てんかん性スパズムに対する効果は有効例、無効例ともに報告されているがその原因や正確な有効率は不明である。有効例の報告では脳梁を介した大脳半球間の交連線維を離断することで発作が消失すると推測されているが、無効例の存在からその仮説は全ての症例には当てはまらない。てんかん性スパズムという分類の中に様々な脳波ネットワークをもつ発作が混在していると考えられているため、患者ごとに治療成績が大きく異なる。

### 2. 研究の目的

てんかん性スパズムと脳波の関連について、高周波振動に焦点をあてた研究は多数報告されているが、発作時高振幅徐波についての報告は少なく、その形態や分布について言及したものに限られる。本研究の特色はその高振幅徐波の研究である点のみならず、発作時脳波と治療効果の関連や、発作時高振幅徐波の左右対称性・同期性と脳梁との関連に言及している点であり、これを証明できれば世界初の報告となる。それによりてんかん性スパズムをもつ患児に対し、脳梁離断術の効果を術前に予測できるようにすることが目的である。

### 3. 研究の方法

てんかん性スパズムの発作時脳波記録を以下の 3 つの方法で解析した。

発作時高振幅徐波の目視計測による解析

発作時高振幅徐波を左右対称の電極間で比較し、起始の潜時、振幅の比、持続時間の比の 3 つの指数を、予後 2 群間で比較した。

発作時脳波に対するコンピューターを用いた定量解析

Cross-power spectrum という解析手法により、発作時脳波の左右での位相差 (同期性) を計測し、予後 2 群間で比較した。

発作時ビデオの発作症候 (発作時の動き) の解析

通常、てんかん性スパズムの筋収縮は単相性であるが、中には特徴的な 2 相性の筋収縮を呈する発作をもつ症例がある。2 相性の筋収縮はより複雑な発作時ネットワークを反映している可能性があるため、その発作型を有するかどうかを予後 2 群間で比較した。

### 4. 研究成果

では 3 つの指数全てで有意差がみられ、発作時高振幅徐波の左右対称性が高いほど脳梁離断術の効果が高いことが判明した。では発作時脳波の左右同期性が高いほど脳梁離断術の効果が高いことが判明し、てんかん性スパズムの病態解明に寄与するとともに、の成果をさらに

客観的に裏付ける結果となった。では 2 相性筋収縮を伴うてんかん性スパズムは脳梁離断術の効果不良群においてのみ観察され、有意差をもって効果不良と関連することが示された。それぞれに下記の査読付き英文原著論文として出版された。

Kanai S, Oguri M, Okanishi T, Itamura S, Baba S, Nishimura M, Homma Y, Maegaki Y, Enoki H, Fujimoto A. Symmetry of ictal slow waves may predict the outcomes of corpus callosotomy for epileptic spasms. *Scientific Reports* 9, 19733 (2019).

Oguri M, Okanishi T, Kanai S, Baba S, Nishimura M, Ogo K, Himoto T, Okanari K, Maegaki Y, Enoki H, Fujimoto A. Phase lag analyses on ictal scalp electroencephalography may predict outcomes of corpus callosotomy for epileptic spasms. *Frontiers in Neurology* 11, 576087 (2020).

Kanai S, Okanishi T, Nishimura M, Oguri M, Enoki H, Maegaki Y, Fujimoto A. Insufficient efficacy of corpus callosotomy for epileptic spasms with biphasic muscular contractions. *Frontiers in Neurology* 11, 232 (2020).

本研究の内容は 2019 年 11 月の第 49 回日本臨床神経生理学会学術大会シンポジウム、2021 年 5 月の第 63 回日本小児神経学会学術集会シンポジウムをはじめ、国内外の学会で発表し、大きな反響を得た。

脳梁離断術の効果予測因子がないことがこれまでの課題であったが、本研究により事前に効果を予測できるようになったことで、より積極的に治療適応となる症例が増え、頻発するてんかん性スパズム発作の苦しみを緩和することができる可能性がある。薬剤抵抗症例に対する外科治療適応に積極的でない医師や施設への啓発の意味合いでも、一定以上の役割を果たすことができたと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Baba S, Okanishi T, Homma Y, Yoshida T, Goto T, Fukasawa T, Kobayashi S, Kamei A, Fujii Y, Hino Fukuyo N, Yamada K, Daida A, Kawawaki H, Hoshino H, Sejima H, Ishida Y, Okazaki T, Inui T, Kanai Sotaro, Motoi H, Itamura S, Nishimura M, Enoki H, Fujimoto A	4. 巻 6
2. 論文標題 Efficacy of long term adrenocorticotrophic hormone therapy for West syndrome: A retrospective multicenter case series	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsia Open	6. 最初と最後の頁 402 ~ 412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/epi4.12497	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 Kanai Sotaro, Okanishi Tohru, Nishimura Mitsuyo, Oguri Masayoshi, Enoki Hideo, Maegaki Yoshihiro, Fujimoto Ayataka	4. 巻 11
2. 論文標題 Insufficient Efficacy of Corpus Callosotomy for Epileptic Spasms With Biphasic Muscular Contractions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.00232	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 Kanai Sotaro, Okanishi Tohru, Oguri Masayoshi, Nishimura Mitsuyo, Fujimoto Ayataka, Maegaki Yoshihiro, Enoki Hideo	4. 巻 131
2. 論文標題 S8-1 The patterns of presurgical ictal-EEG on epileptic spasms predicting corpus callosotomy outcomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 e248 ~ e248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2020.04.076	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 Oguri Masayoshi, Okanishi Tohru, Kanai Sotaro, Baba Shimpei, Nishimura Mitsuyo, Ogo Kaoru, Himoto Takashi, Okanari Kazuo, Maegaki Yoshihiro, Enoki Hideo, Fujimoto Ayataka	4. 巻 11
2. 論文標題 Phase Lag Analyses on Ictal Scalp Electroencephalography May Predict Outcomes of Corpus Callosotomy for Epileptic Spasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 576087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.576087	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 Kanai Sotaro, Oguri Masayoshi, Okanishi Tohru, Itamura Shinji, Baba Shimpei, Nishimura Mitsuyo, Homma Yoichiro, Maegaki Yoshihiro, Enoki Hideo, Fujimoto Ayataka	4. 巻 9
2. 論文標題 Symmetry of ictal slow waves may predict the outcomes of corpus callosotomy for epileptic spasms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56303-3	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 Okanishi Tohru, Fujimoto Ayataka, Kanai Sotaro, Sakuma Satoru, Ito Susumu, Okanari Kazuo, Nishimura Mitsuyo, Masui Takayuki, Enoki Hideo	4. 巻 103
2. 論文標題 Association between diffuse cerebral MRI lesions and the occurrence and intractableness of West syndrome in tuberous sclerosis complex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 106535 ~ 106535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2019.106535	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4件(うち招待講演 3件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 金井創太郎
2. 発表標題 てんかん性スパズムの発作時脳波解析による脳梁離断術の予後予測
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡西徹
2. 発表標題 てんかん性スパズムに対する脳梁離断術の予後因子となる術前頭皮脳波の特徴: 左 右対称性と位相差について
3. 学会等名 第57回日本臨床神経生理学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金井創太郎、岡西徹、西村光代、藤本礼尚、榎日出夫、前垣義弘
2. 発表標題 二相性筋収縮を伴うてんかん性スパズムは脳梁離断術の予後不良因子となり得る
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 金井創太郎
2. 発表標題 てんかん性スパズムの発作時脳波解析による脳梁離断術の予後予測
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 金井創太郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 小児内科 特集てんかん	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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