

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：32620

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06264・19K21356

研究課題名(和文) 頭皮脳波高周波律動と徐波のCoupling解析による生理機能とてんかん原生の解明

研究課題名(英文) Research for physiological function and epileptogenesis by analysis of high frequency oscillations and phase amplitude coupling using scalp electroencephalography

研究代表者

飯村 康司 (Iimura, Yasushi)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：30819222

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：てんかんの焦点診断に有用なバイオマーカーとして、異なる周波数帯域の脳波が相互に関連性を持つphase amplitude couplingが注目されているが、HF0や徐波の発生機序は不明である。難治性てんかんを認めるSturge-Weber症候群に対して、脳梁離断術および後方1/4離断術を施行し、発作が消失した症例における頭皮脳波を用いたphase amplitude coupling解析を行い、その強さを表す指標であるModulation Index (MI)が、てんかん外科術後の発作予後予測biomarkerになりうることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭皮脳波におけるてんかん外科術後の発作予後予測biomarkerの確立が求められている。本研究において、頭皮脳波におけるphase amplitude coupling解析の有用性が示唆されたことから、今後の難治性てんかん患者への応用が期待され、てんかん患者の発作予後改善に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Modulation index (MI) reflects the degree of pathological and physiological phase-amplitude couplings between high frequency oscillations (HFOs) and slow waves in electrocorticography. Children with epileptic spasms (ES) had high values of MI in the intracranial video EEG (Iimura et al., 2018). We explored the MI of interictal epileptic discharges on scalp EEG of a patient with ES secondary to a posterior quadrant leptomeningeal capillary malformation of Sturge-Weber syndrome (SWS), who underwent two-staged surgery. We concluded that decremental MI on scalp EEG could predict good seizure outcome in this patient with SWS and ES.

研究分野：てんかん脳波解析

キーワード：てんかん 脳波解析 高周波律動 phase amplitude coupling

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

てんかんの焦点診断に有用なバイオマーカーとして、脳波の 80Hz 以上の高周波律動である High Frequency Oscillations (HFO)に加えて、異なる周波数帯域の脳波が相互に関連性を持つ phase amplitude coupling が注目されているが、HFO や徐波の発生機序や病理学的診断との相関が不明である。そこで、これまでに申請者は、HFO や徐波と病理診断との関係を探るため頭蓋内電極から得た脳波解析を行い、病的なてんかん性 HFO は 3-4Hz の徐波と coupling することを明らかにした (Iimura 2017, Iimura 2018)。その結果を踏まえて本研究では、脳波異常の発生機序解明のために、非侵襲的検査である頭皮脳波にて、HFO と徐波の phase amplitude coupling を解析し、病理学的診断との相関を解明することを目的とした。本研究により、非侵襲的な頭皮脳波による焦点診断が可能となり、頭蓋内電極留置による侵襲が軽減できるだけでなく、投薬や外科治療介入の最適化が可能となり、難治性てんかん患者の発作予後改善に大きく寄与することが期待できる。

2. 研究の目的

本研究では脳波異常の発生機序解明のために、世界で初めて非侵襲的検査である頭皮脳波にて、HFO と徐波の phase amplitude coupling を解析し、病理学的診断との相関を解明することを目的とした。バイオマーカーとして有用とされる HFO には非てんかん性 HFO とてんかん性 HFO があり、その鑑別方法は依然明らかではない。しかし、phase amplitude coupling を解析することで、両者の鑑別が可能となり、てんかん焦点診断ならびに機能的領域の同定が期待できる。最先端の手法であるこの解析を非侵襲的検査である頭皮脳波を用いて行うことにより、侵襲的検査である頭蓋内電極留置による脳波測定が不要となり、患者にとって非常に有益であるだけでなく、従来のてんかん性棘波や HFO のみの解析による焦点診断だけでなく、外科的切除領域の決定・最小化に貢献でき、さらに、術後の発作抑制成績の改善が期待できる。また、非侵襲的な頭皮脳波であるため、症例数の大幅な収集・解析が可能となり、脳波における異常所見の発生機序の解明に寄与できる。

3. 研究の方法

順天堂大学てんかんセンターを受診したてんかん患者の発作間欠期頭皮脳波を用いて、HFO および HFO と徐波の phase amplitude coupling を解析する。申請者が、これまで頭蓋内脳波にて開発した手法を、頭皮脳波に応用する。頭蓋内脳波および頭皮脳波を用いたてんかん性 HFO に対する coupling 解析の精度を比較検討することで、頭皮脳波における HFO および phase amplitude coupling の解析方法を構築する。

4. 研究成果

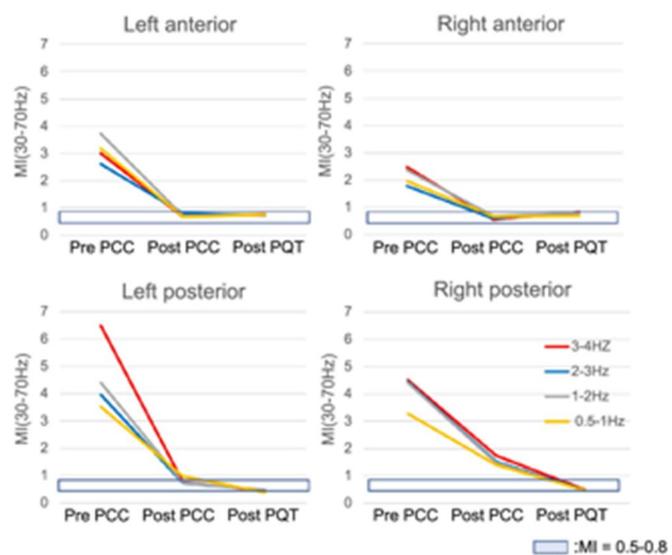
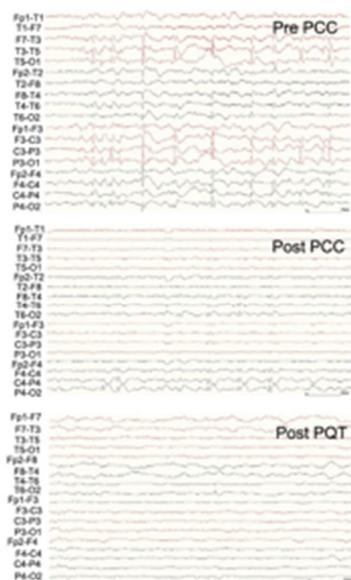
難治性てんかんを呈する Sturge-Weber 症候群に対して、脳梁離断術および後方 1/4 離断術を二期的に施行した症例に対して、その頭皮脳波を用いて、HFO および phase amplitude coupling 解析を施行した。Sturge-Weber 症候群は、頭蓋内血管腫を広範囲に認め、難治性てんかんを呈するが、その脳波所見は、血管腫対側にてんかん性放電が出現するとされている。その原因は、広範囲にわたる頭蓋内血管腫により電気活動が抑制され、頭皮上では捉えることが難しいとされているためである。てんかん性スパズムが難治に経過している 7 歳女児。右側頭葉、後頭葉、頭頂葉にかけて頭蓋内血管腫を認めている。頭皮脳波では、左側頭葉、後頭葉、頭頂葉優位に、両側半球からてんかん性放電を認めていたため、脳梁離断術を施行した。その後、頭皮脳波におけるてんかん性放電は、右側頭葉、頭頂葉、後頭葉と、血管腫部位に一致した部位

から生じるようになり、後方 1/4 離断術を施行した。その後、てんかん性スパズムは消失している。

術前後でそれぞれ、頭皮脳波における phase amplitude coupling 解析を行い、電極を左右前後で 4 分割した area 毎に比較検討した。

Phase amplitude coupling の強さを表す指標として Modulation Index (MI) が報告されており、今回の研究においても MI を用いることとした。

術前における MI は血管腫対側部位である左後半部が、他部位と比較して、統計学的に最も高値であった ($p < 0.01$)。右後半部の MI は、右前半部の MI と比較して、有意に高値であった ($p < 0.01$)。脳梁離断術後における MI は、いずれの area においても減少しており、最大値は、左後半部となった ($p < 0.01$)。さらに、後方 1/4 離断術施行後の MI は、全ての area で 0.84 を下回る値となった。



以上より、phase amplitude coupling 解析による MI 値が、てんかん外科術後の発作予後予測における biomarker となりうることを示唆された。同内容を、Clinical Neurophysiology 誌に報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Iimura Yasushi, Sugano Hidenori, Nakajima Madoka, Higo Takuma, Suzuki Hiroharu, Mitsunashi Takumi, Ueda Tetsuya, Karagiozov Kostadin, Igarashi Ayuko, Otsubo Hiroshi, Arai Hajime	4. 巻 130
2. 論文標題 Is decremental modulation index on scalp EEG a sign of good seizure outcome? A Sturge-Weber syndrome case with epileptic spasms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 1499 ~ 1501
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2019.06.002	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 Hayashi Kino, Jin Kazutaka, Nagamori Chizuko, Okanari Kazuo, Okanishi Tohru, Homma Yoichiro, Iimura Yasushi, Uda Takehiro, Takada Lynne, Otsubo Hiroshi	4. 巻 96
2. 論文標題 Sudden unexpected death in epilepsy in the bathtub	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 33 ~ 40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yebeh.2019.04.009	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 Suzuki H, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Mitsunashi T, Fusegi K, Kakita A, Otsubo H, Arai H.	4. 巻 21
2. 論文標題 4 The epileptogenic zone in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epileptic Disorders	6. 最初と最後の頁 252 ~ 264
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1684/epd.2019.1075	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9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 YASUSHI IIMURA
2. 発表標題 Callosotomy followed by posterior quadrantectomy in sturge-weber syndrome
3. 学会等名 Europe Epilepsy Surgery Meeting（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯村康司
2. 発表標題 Strong coupling between slow oscillations and wide fast ripples in children with epileptic spasms: Investigation of modulation index and occurrence rate
3. 学会等名 第77回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯村康司
2. 発表標題 Strong coupling between slow oscillations and wide fast ripples in children with epileptic spasms: Investigation of modulation index and occurrence rate
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 YASUSHI IIMURA
2. 発表標題 Analysis of coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography for Sturge-Weber syndrome with contralateral epileptic discharges
3. 学会等名 American Epilepsy Society annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯村康司
2. 発表標題 Strong phase-amplitude coupling between slow oscillations and wide fast ripples in children with epileptic spasms: Investigation of modulation index and occurrence rate
3. 学会等名 第21回 脳機能マッピング学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 YASUSHI IIMURA
2. 発表標題 Epileptogenic high-frequency oscillations skip the motor area with drug-resistant multilobar epilepsy
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 YASUSHI IIMURA
2. 発表標題 Analysis of coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography for Sturge-Weber syndrome with contralateral epileptic discharges
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯村康司
2. 発表標題 てんかん性スパズムに対して頭皮脳波を用いた高周波律動および徐波間のカップリング解析
3. 学会等名 第42回てんかん外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 YASUSHI IIMURA
2. 発表標題 Analysis of coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography for Sturge-Weber syndrome with contralateral epileptic discharges
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----