

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16601

研究課題名（和文）てんかん焦点切除術後の脳機能温存への生態信号限界値：広帯域皮質脳波での探索

研究課題名（英文）Intrinsic brain activities to predict post-operative brain function: wide-band electrocorticographic study

研究代表者

音成 秀一郎（Neshige, Shuichiro）

広島大学・病院（医）・助教

研究者番号：70847996

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）：難治部分てんかんの唯一の根治療法であるてんかん焦点切除術において、いかにてんかん焦点を完全に切除し、かつ術後脳機能障害を回避するかという命題のため、本研究は非侵襲的手法として広帯域皮質脳波を用いた運動関連生態信号の解析により、術後機能障害の出現を回避する生態信号限界値を明らかとする手法の確立を目指し検討を行った。今後はさらなる症例の蓄積にて術後後遺症と生態信号間の限界値としての相関を明らかにすることで、薬剤難治てんかん患者の転帰改善が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治部分てんかんの唯一の根治療法であるてんかん焦点切除術において、いかにてんかん焦点を完全に切除し、かつ術後脳機能障害を回避するかが最重要課題である。本研究は非侵襲的手法として広帯域皮質脳波を用いた運動関連生態信号の解析により、術後機能障害の出現を回避する生態信号限界値を明らかとする手法の確立を目指し検討を行った。今後はさらなる症例の蓄積にて術後後遺症と生態信号間の限界値としての相関を明らかにすることで、薬剤難治てんかん患者の転帰改善が期待される。本研究の治験が同手術での術後脳機能温存に寄与できれば累計発症率135人/10万人の薬剤難治てんかん患者の転帰改善が期待される。

研究成果の概要（英文）：Focal epileptic resection represents the sole curative treatment for refractory focal epilepsy, emphasizing the necessity of completely eliminating the epileptic focus while minimizing postoperative brain dysfunction. The objective of this study was to establish a noninvasive approach for analyzing motor-related ecological signals using wide-band cortical electroencephalography to determine the ecological signal thresholds that prevent the occurrence of postoperative dysfunction. Future research accumulating additional cases that elucidate the relationship between postoperative aftereffects and ecological signals as a limiting factor will contribute to enhancing the outcomes of patients with drug-refractory epilepsy.

研究分野：脳神経内科

キーワード：脳機能 脳波 生態信号 運動皮質 広帯域脳波

### 1. 研究開始当初の背景

脳機能マッピングの主流は皮質電気刺激 (ECS) だが、近年の脳波機器の進歩により、広帯域皮質脳波によって生理的な脳機能の評価が可能となった。すなわち複数の帯域の脳波活動を同時に記録できるようになった。つまり、ヒトの随意運動に際しては運動関連皮質活動として、遅い周波数帯域から高周波律動までのあらゆる帯域の生態信号がダイナミックに「共振動」し、広帯域皮質脳波によりこのダイナミックな生態信号は生理的な運動関連皮質活動として可視化できるようになった。

そこで、先行研究では、非常に遅い周波数帯域 (運動準備電位) から通常の周波数帯域 (事象関連脱同期) 、さらには非常に速い周波数帯域 (事象関連同期) の生態信号を包括的に同時解析することで、ヒトの運動感覚野をより高い精度で特定できることを示し、皮質電気刺激法と同等の精度を持つことを明らかとした。

しかしながら、この生態信号と脳機能温存の限界値設定が次の課題として示された。脳波活動と脳切除後の機能障害の出現間の相関性を明らかにすることで、脳切除術のマージンを決定することができるようになり、てんかん焦点切除術の術後成績の向上につながる事が期待される。

### 2. 研究の目的

難治部分てんかんの唯一の根治療法はてんかん焦点切除術である。すなわち「いかにてんかん焦点を完全に切除し」かつ「いかに術後脳機能障害を回避できるか」がその術後転帰を大きく左右する。しかし、この術後脳機能障害の出現を術前に予測する手法は限られている。具体的には皮質電気刺激検査以外に未だ確立されていない。皮質電気刺激検査は侵襲的な手法でのノウキノウマッピングであり、また電気刺激により誘発される脳機能の評価を行なっている点で、限界がある。そのため、非侵襲的かつ生理的な脳機能評価方法が求められている。

そこで、本研究では『非侵襲的手法』として、広帯域皮質脳波を用いた運動関連生態信号の解析により、術後脳機能障害の出現を回避するための生態信号の『限界値』を明らかとする手法の確立を目指す。

### 3. 研究の方法

この研究では、広島大学病院のてんかんセンターで、てんかん焦点切除術の前に脳内電極を留置した難治焦点てんかん患者を対象とした。留置された脳内電極から記録により 1) 随意運動時に発生する生態信号を解析することで、随意運動に該当する脳機能局在を同定すること、2) 脳切除術を受けた患者での脳機能障害の出現の有無と、生態信号の相関性を評価することで、脳機能温存のための信号限界値設定を試みた (つまり、切除可能限界域の同定を試みた) 。さらに 3) 施設間解析サポートシステムの立ち上げを行うことにより、症例の蓄積を目指した。

各身体領域の機能局在の同定については、随意運動課題中に広帯域皮質脳波活動を直接記録し (band-pass filter, 0.016-600 Hz)、複数の周波数帯域における有効活動を認める電極の探索による。また、各電極における随意運動に随伴して記録された脳波活動を周波数帯域毎に分解し、帯域活動別の有効脳波変化の有無で運動機能の局在の層別化を行い、必須機能部位としてのスコアリングを作成し、その上で限界値設定を行った。

### 4. 研究成果

研究計画に従って研究を実行したが、研究期間の当初から COVID-19 感染拡大の影響を受け、難治てんかん患者の症例蓄積が困難となった。またてんかん焦点切除術より、より侵襲度の低い SEEG (stereotactic EEG) が主流となりつつあり、適応症例の蓄積がさらに困難だった。なお、本研究手法の臨床的な意義については学術誌に報告した (DOI: 10.3805/jjes.38.73) 。

なお少数例ではあるが、広帯域脳波解析により各周波数成分の onset について評価した (下図) 。同症例では脳切除を受けた症例がならず、脳機能温存のための限界値設定はできなかった。

本研究では、症例蓄積のために研究施設を中心としたレジストリの構築

を行った。具体的には、2019 年より広島大学病院てんかんセンターにて難治てんかんの臨床に

	MRCP Onset time (sec)	ERS Onset time (sec)	ERD Onset time (sec)
Early BP	-1.45 ± 0.49	80-100 Hz -0.43 ± 0.18	8-12 Hz -1.14 ± 0.64
Late BP	-0.45 ± 0.12	100-200 Hz -0.42 ± 0.20	12-24 Hz -1.18 ± 0.64
MP	0.11 ± 0.08		

従事し、また広島県の医療圏におけるてんかん患者データの包括のため多施設共同研究にて「てんかんレジストリ研究」を主導し、本研究へも組み入れ可能な症例の蓄積を行った。同レジストリの立ち上げにあたり、広島大学疫学研究倫理審査委員会より承認を得た（E-2285）。

同レジストリの立ち上げ後は、COVID-19 感染拡大下におけるてんかん診療の実態についてはデータ収集を継続した。具体的には、てんかん患者の発作頻度が COVID-19 感染拡大とともにどのように変化したのか調査し、患者因子や社会因子の関連性を明らかとし、学術誌にて報告した（Neshige S, Aoki S, Shishido T, Morino H, Iida K, Maruyama H. Socio-economic impact on epilepsy outside of the nation-wide COVID-19 pandemic area. *Epilepsy Behav.* 2021 Apr;117:107886. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107886.）さらにその長期データとしててんかん患者の COVID-19 渦での転帰についても解析し、学術誌で報告した（Neshige S, Aoki S, Takebayashi Y, Shishido T, Yamazaki Y, Iida K, Maruyama H. A longitudinal seizure outcome following the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021: Transient exacerbation or sustainable mitigation. *J Neurol Sci.* 2022 Mar 15;434:120100. doi: 10.1016/j.jns.2021.120100.）

また、本研究では、施設間解析サポートシステムの立ち上げも目指した。その上で、脳波解析の遠隔サポートを可能とするためウェブでの判読支援を行う必要があった。広島県内を中心として、主にてんかんレジストリに参加している施設にて、ウェブでの脳波判読支援システムを構築した。その成果と現状の課題について学術誌で報告した（Neshige S, Ono N, Iryo T, Watanabe T, Yamada H, Mine N, Takebayashi Y, Kikumoto M, Toko M, Maruyama H. Nationwide online EEG education during coronavirus disease 2019 pandemic. *Clin Neurophysiol.* 2021 Nov;132(11):2763-2765. doi: 10.1016/j.clinph.2021.08.010.）

さらに、てんかんレジストリにおける症例蓄積の過程で、てんかん診療における脳波の臨床的な有用性についても報告した（Neshige S, Katsumata R, Tomohisa N, Aoki S, Maruyama H. Screening for non-convulsive status epilepticus with density spectrum array in critical care EEG. *QJM.* 2022 Jan 9;114(12):893-894. doi: 10.1093/qjmed/hcab258, Neshige S. Psychiatric non-epileptic seizure: diagnostic utility of density spectral array. *BMJ Case Rep.* 2021 Jan 18;14(1):e241015. doi: 10.1136/bcr-2020-241015）今後は、さらなる症例蓄積を行う。またレジストリデータの構築に応じて、疫学研究を拡充していく予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7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 Shuichiro Neshige, Shiro Aoki, Yoshiko Takebayashi, Takeo Shishido, Yu Yamazaki, Koji Iida, Hirofumi Maruyama	4. 巻 434
2. 論文標題 A longitudinal seizure outcome following the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021: Transient exacerbation or sustainable mitigation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the neurological sciences	6. 最初と最後の頁 120100
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.2021.120100	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 Shuichiro Neshige, Narumi Ono, Takafumi Iryo, Tomoaki Watanabe, Hidetada Yamada, Naoko Mine, Yoshiko Takebayashi, Mai Kikumoto, Megumi Toko, Hirofumi Maruyama	4. 巻 132
2. 論文標題 Nationwide online EEG education during coronavirus disease 2019 pandemi	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 2763-2765
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2021.08.010.	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 Shuichiro Neshige, Riho Katsumata, Nezu Tomohisa, Shiro Aoki, Hirofumi Maruyama	4. 巻 114
2. 論文標題 Screening for non-convulsive status epilepticus with density spectrum array in critical care EEG	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 QJM	6. 最初と最後の頁 893-894
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/qjmed/hcab258.	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 Neshige Shuichiro, Aoki Shiro, Shishido Takeo, Morino Hiroyuki, Iida Koji, Maruyama Hirofumi	4. 巻 117
2. 論文標題 Socio-economic impact on epilepsy outside of the nation-wide COVID-19 pandemic area	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 107886 ~ 107886
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yebeh.2021.107886	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 Neshige Shuichiro	4. 巻 38
2. 論文標題 Multi-Spectrum Intrinsic Brain Activity for Motor Cortical Mapping as an Alternative to Electrical Cortical Stimulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Japan Epilepsy Society	6. 最初と最後の頁 73～82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3805/jjes.38.73	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 Neshige Shuichiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Psychiatric non-epileptic seizure: diagnostic utility of density spectral array	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Case Reports	6. 最初と最後の頁 e241015～e241015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bcr-2020-241015	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 Ishibashi Haruka, Neshige Shuichiro, Aoki Shiro, Ueno Hiroki, Iida Koji, Maruyama Hirofumi	4. 巻 60
2. 論文標題 Ictal electroencephalography (EEG) activity and cerebral blood flow dynamics as potential pathological indicators: a case of anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 protein (LG11) encephalitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 778～785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneuroi.cn-001460	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Shuichiro Neshige
2. 発表標題 MRCP, discovery of waveform to time frequency analysis for motor-related brain mapping: past, current, and future
3. 学会等名 日本臨床神経生理学会第52回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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