

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 21 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2012～2016

課題番号：24591513

研究課題名（和文）小児のてんかん性認知障害の発生に関する脳波分析研究

研究課題名（英文）Electroencephalogram analysis regarding pathophysiological mechanisms of epileptic cognitive disorders in childhood

研究代表者

小林 勝弘（Kobayashi, Katsuhiro）

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：60273984

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,800,000円

研究成果の概要（和文）：強いてんかん性異常脳活動が認知・行動など高次脳機能を障害する病態である小児期てんかん性脳症において、脳波で周波数が従来の帯域を遙かに超える高周波・速波振動が大量に出現していることを明らかにした。てんかん性高周波・速波振動は、ウエスト症候群では病勢を反映し、睡眠中にてんかん発射が出現する一連の小児てんかんにおいても脳波悪化に伴い増強することを明らかにし、この異常振動の嵐のような出現が認知に関わる正常高周波振動に干渉して高次脳機能を障害している可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：In childhood epileptic encephalopathy in which epileptic activity itself may contribute to severe cognitive and behavioral impairments, we have detected an enormous amount of high-frequency/fast oscillations (HF0s/F0s) with frequencies far beyond the traditional limit from scalp electroencephalogram (EEG) data. We found that epileptic F0s represent disease severity in West syndrome and that intensity of epileptic HF0s corresponds to the degree of EEG abnormalities in various childhood epilepsies with spikes during sleep. It was thus indicated that stormy generation of pathological HF0s/F0s might cause impairment of higher brain functions by interfering with physiological high-frequency brain activity related to cognition.

研究分野：小児神経学

キーワード：てんかん性脳症 脳波異常 高周波振動

1. 研究開始当初の背景

小児のてんかん性脳症で認められる認知障害や失語などのさまざまな神経心理学的異常について、激烈なてんかん性異常そのものが高次脳機能障害の出現に關与していると考えられている。その代表が徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 (CSWS) やランドー・クレフナー症候群であり、また一見軽微な発作症状しか認めないにも拘わらずヒプサリズムと呼ばれる強い特殊な脳波異常が発達障害に關与すると考えられているウエスト症候群である。しかし強いてんかん性発作間欠期脳波異常がどのようにして高次脳機能に影響するのかはこれまで不明であった。

脳波で従来記録されていた 10 Hz α 波などの周波数帯域よりも遥かに速い 40 Hz 以上のガンマ帯域活動、そして 80 Hz 以上の周波数の律動的活動 (高周波振動) が、近年のデジタル脳波技術の開発により記録可能になった。一部の高周波脳活動は生理的に出現しており正常の高次脳機能に關与している。一方、てんかん発射に伴う異常高周波振動はてんかん原性との関係が棘波以上に強いことが明らかにされている。異常高周波活動は正常高周波活動に干渉し高次脳機能障害を惹起する可能性があるが我々はこれまで推測してきた。

従来は高周波振動の検出には頭蓋内電極記録が必要であった。しかし我々は CSWS を認める小児において頭皮上脳波から高周波振動が検出できることを、世界で最初に発見した。またウエスト症候群で異常ガンマ帯域活動が出現することも発見している。この知見を基にして以下の研究を企画し実現したものである。

2. 研究の目的

小児期てんかん性脳症における高次脳機能障害の発現において、脳波の異常高周波振動が特に顕著に出現することを検証し、ひいてはこの異常高周波振動の多寡強弱が病勢や認知機能と關連することを明らかにすることが研究目的である。その対象病型は、一つは睡眠時にてんかん発射が増強するタイプの小児てんかんであり、その極型が上記 CSWS で、良性の一端が特発性小児部分てんかんである。もう一つの対象病型はウエスト症候群でありヒプサリズムに伴い出現するであろう高周波振動を検出し、てんかん原性との關連を探る。頭皮上脳波においては狭義高周波よりもやや周波数の低い 40 ~ 80 Hz 帯域ガンマ振動も含め速波振動として分析する。研究に当たっては岡山大学倫理委員会の承認を得た。

3. 研究の方法

(1) 対象症例

第一の研究では、小児期に睡眠時の焦点性てんかん発射が増強する患者を対象とし

た。病型としては特発性小児部分てんかんから各種潜因性・症候性局在關連性てんかん、さらには CSWS までの各種てんかん患者を含む。

岡山大学病院において平成 24 ~ 27 年度中に家族から同意書を取得することができた患者において前方視的に記録した脳波を分析した。対象患者は計 96 例 (男 55 例、女 41 例)、初回脳波検査時年齢は中央値 6 歳 (範囲 0 ~ 12 歳) であった。これらの患者は経過に伴い改善あるいは増悪することが予想された。

第二の研究は岡山大学病院において 2008 ~ 2012 年の間に治療したウエスト症候群の乳児 17 症例 (男児 7 例、女児 10 例) を対象とする。初回脳波検査は生後 3 ~ 9 カ月 (平均 5.8 カ月) であり、全例でヒプサリズムを認めた。基礎疾患は多様であるが、局在性所見を認める症例は除いた。

治療は副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 療法を行った。そのプロトコールはまず 2 週間低用量 ACTH 0.005mg/kg/日の投与を行い、発作あるいは強い脳波異常が残存する場合は追加で更に 2 週間 0.025mg/kg/日の投与を行うものである。結果的に本研究の患児は前例 4 週間の投与を行うことになった。13 症例で発作は少なくとも一旦は抑制された。ピガバトリンは当時認可されておらず、使用していない。

また同月齢の発作や脳波異常を認めない 17 例の乳児の脳波をコントロールとして分析した。

(2) 分析方法

脳波記録は両研究とも日本光電製機器を用いて、頭皮電極により、国際 10-20 法に従い実施した。サンプリング周波数は 500 Hz であり、視察判定を行った後に下記分析に供するためのアーチファクトの少ないデータ区間を選別した。

第一の研究では、まず NREM 睡眠時記録を 70 Hz 低周波遮断フィルタ処理し時間軸を 10 倍に延ばして高周波振動を觀察した。モニターは両耳の平均電位を基準とする基準電極導出を用いた。また高周波振動は短時間フーリエ解析 (ガボール変換) による時間・周波数分析を用いて、各チャンネルにおける 30 個以下 (最少は 10 個) の棘波の加算平均スペクトラムにより検討した。高周波ピークは 80 Hz 以上の周波数の明瞭なスペクトラルスポットとして同定した。各区間の幅は 300 ms であり周波数レンジは 20 ~ 200 Hz とした。

また脳波分析と並行して発作症状、認知・発達状態、行動障害の有無などを評価した。

第二の研究では、脳波は ACTH 療法の開始前、ヒプサリズムが軽減しつつある 2 週間目、そしてヒプサリズムがほぼ抑制された 4 週間目における記録を分析に供した。少しでも筋電図やアーチファクトの混入を避けるため双極導出を用いた。

発作間欠時の 60 秒の NREM 睡眠時脳波記録データを遮断周波数 40 & 80 Hz の低周波遮断フィルタ処理と短時間フーリエ解析による時間・周波数分析で検討した。その周波数レンジは 20~150 Hz である。帯域の詳細はガンマ 1 帯域が 40~60 Hz、ガンマ 2 帯域が 60~80 Hz、リップル帯域が 80~200 Hz である。

最初に時間・周波数分析において、周波数 40 Hz 以上で周囲からパワーに関して佇立するスペクトラムピークを同定した (スペクトラムクライテリア)。ついで自動選別したスペクトラムピークの中でフィルタ処理脳波において、背景よりも振幅が高く明瞭な 4 周期以上の振動を示す活動を同定した (波型クライテリア)。このように非常に厳密に確実な速波振動のみを決定した。

4. 研究成果

(1) 研究結果

第一の研究では、対象患者計 96 例の病型の内訳は特発性小児部分てんかんが 37 例 (38.5%)、非特発性小児部分てんかんが 19 例 (19.8%)、CSWS が 12 例 (12.5%)、非てんかん性疾患が 25 例 (26.0%)、そしてその他が 3 例 (3.1%) である。

この中、初回脳波検査で棘波に伴いリップル帯域高周波振動を検出したのは計 55 例 (57.3%) である。その内訳は特発性小児部分てんかんでは 26 例 (70.3%)、非特発性小児部分てんかんでは 10 例 (52.6%)、CSWS では 12 例 (100.0%)、非てんかん性疾患では 7 例 (28.0%)、そしてその他では 0 例 (0.0%) であった。

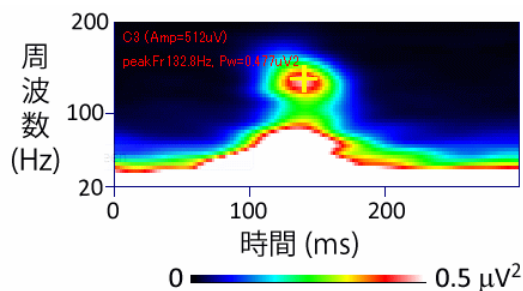


図 1. 非特発性小児部分てんかんにおけるリップル振動の時間・周波数分析
5 歳の睡眠時脳波において認められた棘波に伴う 132.8 Hz リップル振動のスポット (十字)

リップル帯域高周波振動の平均ピーク周波数は、特発性小児部分てんかんでは 120.1 Hz、非特発性小児部分てんかんでは 125.4 Hz、CSWS では 116.2 Hz、非てんかん性疾患では 115.0 Hz で差が無かった。平均の信号ピークパワーは、特発性小児部分てんかんでは $0.13 \mu V^2$ 、非特発性小児部分てんかんでは $0.15 \mu V^2$ 、CSWS では $0.46 \mu V^2$ 、非てんかん性疾患では $0.16 \mu V^2$ であり、CSWS で高い傾向があった。

第二の研究では、発作間欠時睡眠中のヒ

プサリズムアにおいて計 1,519 個の速波振動がスペクトラムおよび波型の両クライテリアを満たした。この中 1,415 個 (93.2%) が棘波に伴い、残りの 104 個 (6.8%) が棘波には伴っていなかった。

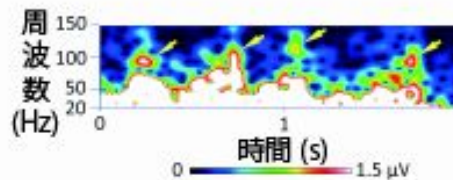


図 2. ウエスト症候群のヒプサリズムアから検出した速波振動の時間・周波数分析
乳児の ACTH 療法前の睡眠時脳波において認められた速波振動のスポット (矢印)

ACTH 療法前は速波振動が多く、60 秒データあたり中央値 66 個 (ガンマ 1 帯域は 31 個、ガンマ 2 帯域は 15 個、リップル帯域は 7 個; 範囲 24-171 個) を認めた。ACTH 療法 2 週間目では速波振動は有意に減少し、60 秒データあたり中央値 4 個 (ガンマ 1 帯域は 3 個、他帯域は 0 個; 範囲 0-126 個) を認めた ($p=0.003$)。そして ACTH 療法 4 週間目では速波振動は殆ど消失し、60 秒データあたり中央値 0 個 (全帯域で 0 個; 範囲 0-11 個) を認めた ($p<0.001$)。

検出した速波振動の周波数分布に関しては、中央周波数値は ACTH 療法前では 56.6 Hz (範囲 41.0-140.6 Hz)、ACTH 療法 2 週間目では 50.8 Hz (範囲 41.0-97.7 Hz)、ACTH 療法 4 週間目では 46.9 Hz (範囲 41.0-84.0 Hz) に低下した。

速波振動の周波数の頭皮上分布に関しては、両側頭頂・後頭部では中央周波数値 58.6 Hz で、前頭極・前側頭部の 52.7 Hz や前頭・中心部の 53.7 Hz に比較して高い傾向があった。

成人での分析にならい速波振動を波型クライテリアのみで検出したところ、5,524 個のガンマ振動と 2,142 個のリップル振動が検出され、これらはそれぞれ成人値の 112.8 倍ならびに 98.4 倍であった。

一方コントロールの乳児では速波振動は 60 秒データあたり中央値 1 個 (範囲 0-12) と少なく周波数も低く 50 Hz 以下で、背景活動の一過性増強と思われた。

(2) 研究結果の意義

てんかん性異常高周波・速波振動は小児の頭皮上発作間欠時脳波で、顕著に出現していることが示された。特に異常高周波振動は小児期においては CSWS の症例で多くまた信号パワーも強いことが、またウエスト症候群では成人てんかん患者よりも約 100 倍も多く ACTH 療法によりヒプサリズムアの改善と共に減少・消失して行くことがそれぞれ明らか

になった。両知見より、異常高周波・速波振動はてんかん原性を反映し、てんかん性脳症の病態の根幹を成すことが示唆された。

てんかん性病変部位と高周波・速波振動の頭皮上分布の関係、異常高周波・速波振動が発作予後予測因子になるか否か、臨床経過とくに認知機能との関係におけるこの変動など、まだ未解明の点があり、今後の検討課題である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

Kobayashi K, Endoh F, Toda Y, Oka M, Baba H, Ohtsuka Y, Yoshinaga H. Occurrence of bilaterally independent epileptic spasms after a corpus callosotomy in West syndrome. Brain Dev. 査読有、Vol. 38, 2016, 132-135.

Jacobs J, Vogt C, LeVan P, Zelman R, Gotman J, Kobayashi K. The identification of distinct high-frequency oscillations during spikes delineates the seizure onset zone better than high-frequency spectral power changes. Clin Neurophysiol. 査読有、Vol. 127, 2016, 129-142.

Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. A storm of fast (40-150 Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome. Ann Neurol. 査読有、Vol. 77, 2015, 58-67.

Kobayashi K, Yunoki K, Zensho K, Akiyama T, Oka M, Yoshinaga H. Trend figures assist with untrained emergency electroencephalogram interpretation. Brain Dev. 査読有、Vol. 37, 2015, 487-494.

Kobayashi K, Akiyama T, Ohmori I, Yoshinaga H, Gotman J. Action potentials contribute to epileptic high-frequency oscillations recorded with electrodes remote from neurons. Clin Neurophysiol. 査読有、Vol. 126, 2015, 873-881.

[学会発表](計 14 件)

小林勝弘. 小児期の睡眠に関わる生理と病態. 第 43 回岡山脳研究セミナー シンポジウム「睡眠覚醒と疾患」, 2017 年 1 月 29 日、岡山大学 (岡山).

小林勝弘. 小児てんかんの脳波分析による病態解明. 第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会 サテライトシンポジウム 3 第 27 回小児脳機能研究会「小児脳波解析 Up-to-Date」, 2016 年 10 月 27 日、ホテルハマツ (福島).

小林勝弘. 小児てんかんとオシロロジー. 第 57 回日本神経学会学術大会 シンポジウム 15 「オシロロジーからみた神経疾患の病態と治療」, 2016 年 5 月 20 日、神戸国際会議場 (神戸).

Kobayashi K. Scalp HFOs in various

childhood epilepsies. 2nd International Workshop on High Frequency Oscillations in Epilepsy-A scientific and teaching workshop, 2016 年 3 月 12 日、Freiburg (Germany).

Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. A storm of fast (40-150 Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome. 69th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, 2015 年 12 月 5 日、Philadelphia (USA).

小林勝弘. 頭皮脳波における高周波振動検出のスキル. 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会 シンポジウム 11 「てんかん性 DC 電位と高周波振動 (HFO) の skills workshop」, 2015 年 11 月 6 日、大阪国際会議場 (大阪).

Kobayashi K. Technical advances to relieve people with epilepsy. The 9th International Conference on Complex Medical Engineering, 2015 年 6 月 20 日、岡山コンベンションセンター (岡山).

Kobayashi K. Spike-associated high-frequency oscillations in scalp EEG in childhood epilepsy. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2015 年 5 月 13 日、Taipei (Taiwan).

Kobayashi K, Yorifuji T, Yamanaka M, Oka M, Inoue S, Yoshinaga H, Doi H. Poor toddler-age sleep schedules predict school-age behavioral disorders in a longitudinal survey. The 11th Asian Society for Pediatric Research (ASPR2015), 2015 年 4 月 17 日、大阪国際会議場 (大阪).

小林勝弘. てんかんと脳代謝・血流—小児てんかんを中心として—. 第 26 回日本脳循環代謝学会総会 シンポジウム 13 「頭痛とてんかん・うつ」の脳循環代謝」, 2014 年 11 月 22 日、岡山コンベンションセンター (岡山).

Kobayashi K. Ohtahara syndrome. The 16th Annual Meeting of Infantile Seizure Society (ISS): International Symposium on Epileptic Syndromes of Early Infancy and Childhood (ISES), 2014 年 6 月 24 日、Cappadocia (Turkey).

Kobayashi K. Epileptic encephalopathy in childhood and high-frequency oscillations in electroencephalograms. Taiwan Pediatric Epilepsy Congress. 2014 年 3 月 2 日、Taipei (Taiwan).

Kobayashi K. Epileptic encephalopathy in childhood and high-frequency EEG oscillations. Shunsuke Ohtahara Memorial International Symposium and Public Seminar on Developmental Disabilities, Symposium 2 Epileptology and electroencephalography in the new ear, 2013 年 9 月 22 日、岡山大学 (岡山).

Kobayashi K, Akiyama T, Ohmori I, Inoue T, Yoshinaga H. The generative process of epileptic high-frequency oscillations as shown through neuronal network simulation of the rat dentate gyrus. The 30th International Epilepsy Congress,

2013年6月24日、Montreal (Canada).

〔図書〕(計 10 件)

小林勝弘、中外医学社、高周波振動(HFO)とてんかん、Annual Review 神経 2017、2017、269-275.

小林勝弘、新興医学出版社、脳波検査とてんかん、ポケット版神経内科検査・処置マニュアル、2016、44-51.

小林勝弘、南江堂、病因.てんかん白書 2016、23-25.

小林勝弘、医学書院、大田原症候群、臨床てんかん学、2015、364-365.

小林勝弘、医学書院、広帯域脳波、双極子分析など、臨床てんかん学、2015、275-280.

小林勝弘、医学書院、CSWS 症候群、臨床てんかん学、2015、354-355.

小林勝弘、診断と治療社、大田原症候群、てんかん専門医ガイドブッケーてんかんにかわる医師のための基礎知識一、2014、206-207.

小林勝弘、診断と治療社、小児の脳波とその異常、てんかん専門医ガイドブッケーてんかんにかわる医師のための基礎知識一、2014、93-97.

小林勝弘、診断と治療社、大田原症候群、希少難治性てんかん診療の手引き、2013、6-7.

小林勝弘、診断と治療社、脳波診断マニュアル、希少難治性てんかん診療の手引き、2013、93-99.

6. 研究組織

(1)研究代表者

小林 勝弘 (KOBAYASHI, Katsuhiko)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科小児医科学分野発達神経病態学領域・教授

研究者番号：60273984

(2)連携研究者

吉永 治美 (YOSHINAGA, Harumi)

国立病院機構南岡山医療センター・特命副院長、重症心身障害児(者)センター・センター長

(平成 28 年 12 月までは岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科小児医科学分野発達神経病態学領域・准教授)

研究者番号：00230780