

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893014

研究課題名(和文) 高密度脳波及び脳磁図で加算平均法を用いたウエスト症候群の発作焦点同定に関する研究

研究課題名(英文) Identification of epileptic focus in West syndrome with jerk-locked back averaging.

研究代表者

柿坂 庸介(Kakisaka, Yosuke)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：90400324

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,400,000円

研究成果の概要(和文)：まず正中神経刺激に対する大脳皮質の誘発電位および磁界において巨大誘発反応を呈した際の脳波脳磁図反応を検討した。刺激による脳活動が棘波様の活動として明確な場合と明確ではない場合があり、末梢神経-中枢神経間の刺激-皮質反応の間の複雑な反応メカニズムの存在が示唆された。次に視覚的に脳波上は明らかでないかん性活動を認めない様々な部分性の運動発作を呈した症例において、Jerk-locked back averaging(JLA)のトリガーとして最適な筋電図活動の同定を試みた。高振幅・単峰性の筋電図がトリガーとして適切であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We evaluated electroencephalography (EEG) and magnetoencephalography (MEG) findings in case with positive giant somatosensory responses. Even in a same series of cortical responses of median nerve stimulation, magnitude of EEG and MEG responses were diverse, which implied complex input-output association between stimulus of peripheral nerve and central cortical responses. We also tried to identify appropriate EMG pattern for jerk-locked back averaging (JLA). We clarified high-amplitude single-peak EMG response may be good mark for identifying epileptic focus with JLA.

研究分野：医歯薬学

キーワード：てんかん学

1. 研究開始当初の背景

West 症候群は発作型としてのスパズム(四肢と頭部が瞬間的に強直する動作)、脳波上同期性の乱れた不規則の高電位棘徐波(ヒプスアリスミア)発達遅滞を三徴とする小児の難治性てんかん症候群である。発達が完了していない乳幼児の脳の特異性により、異なる様々な原因が共通の表現形として West 症候群を呈すると考えられている。

原因として遺伝子異常、外傷、皮質形成異常などが挙げられるが、3割は原因が不明である。多様な病因がここに述べた共通の所見を呈する機序は未だに明らかにされていない。我々は、局在性皮質形成異常を有しスパズムを呈した症例で、脳波では局在性の棘波が先行し、ヒプスアリスミアが遅れて出現した症例を報告した。また患者の成長に伴いスパズムが残存していても脳波上ヒプスアリスミアが消失したという報告もある。このことは、髄鞘化など脳の成熟過程に関連してびまん性の脳波異常が生じることを示している。

従来全般てんかんとみなされてきた本症候群においても発作焦点を有し、これを切除することで発作の寛解が得られた症例が報告されており、他の焦点性てんかんと同様に発作焦点の同定は重要である。

しかしながら、本研究が開始された時点ではスパズムの発作焦点を検出する手法は確立されたとは言い難い状況であった。

2. 研究の目的

脳波所見からてんかんの発作焦点に関する局在情報を抽出する。

3. 研究の方法

電気生理学的手法の一つである

Jerk-locked back averaging(JLA)は、筋電図をトリガーに脳波を逆行性に平均加算する手法で、運動症状に先行する大脳皮質活

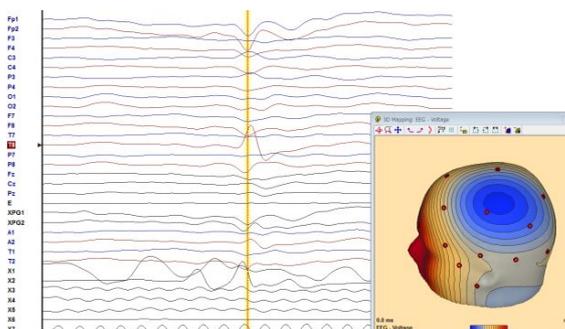
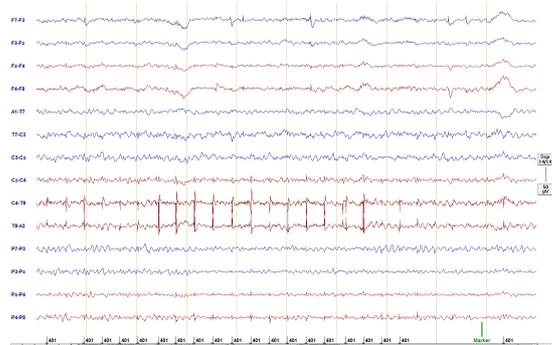
動を検出するのに用いられる。成人の部分けいれん重積に対して、脳波/脳磁図とJLAを組み合わせて解析した報告が過去にあり、発作焦点の推定には脳磁図が優れるとされる。本研究では spasm の筋活動をトリガーとし脳波・脳磁図の波形を加算平均(いわば spasm-locked back averaging)することを目指した。

4. 研究成果

我々はまず、正中神経刺激に対する大脳皮質の誘発電位および磁界において、巨大誘発反応をしめす症例に着目し研究を開始した。なぜならこの巨大反応は、てんかん病態における皮質過敏性の存在を直接的に示唆する所見と考えたからである。また先行研究において、この巨大反応と、てんかん性突発波の生成機序に何らかの関係があることも示唆されていた。巨大反応を示すてんかん症例において、一定の強度と刺激頻度下に両側正中神経刺激を行い、この間の自発脳波・自発脳磁図を計測したところ、刺激による脳活動が棘波様の活動として明確に観察される場合とそうでない場合とが認められた。前者の場合、脳磁図による信号源解析により、その活動が中心溝後壁の一次性感覚野に由来することが確認された。この所見は末梢神経-中枢神経間の刺激-皮質反応の間の複雑な反応メカニズムの存在が示唆され、正確な結果解釈や病態推定に重要な知見と考えられた。

本研究は、年齢依存性難治性てんかんの代表である West 症候群において、根治的な外科治療の方針を決定するのに重要である発作焦点同定を試みる研究である。てんかん発作に関連した脳活動の検出を筋電上の活動をトリガーに脳活動を平均加算し脳波・脳磁頭上明らかでない発作焦点の検出を試みるが、どのような筋電図上の波形がトリガーとして最適なのかは確立されていない。そこで焦

点性運動発作を有するてんかん患者のうち臨床発作を脳波で記録し、視覚的に脳波上は明らかなたんかん性活動を認めないと判断された症例において、表面筋電図をトリガーとして脳波活動を加算平均し発作に関連した脳活動を検出できるかを検討した。対象は2例の部分てんかん患者である。症例1では一側足の間代けいれんが発作症状であったため患側の短母趾屈筋を、症例2は右顔面の間代けいれんが発作症状であったため患側の眼輪筋をカバーするように筋電図をそれぞれ貼付した。発作時筋活動を自動検出プログラムにより抽出しこれをトリガーとして逆行性に脳波活動を加算平均した。両症例ともに発作時の筋収縮は筋電図に反映されているものの、生理学的に妥当な脳波上の活動が明らかとなったのは症例2のみ(図)であった。



両症例の筋電図波形および振幅を検討すると、症例1では筋電図波形が低振幅・多峰性であるのに対し症例2では高振幅・単峰性という傾向が見られた。今回の検討から、発作時に視覚的に脳波上明らかなたんかん性活動を認めない症例においても、適切な筋電図記録を用いることで加算平均により発作に関連する脳活動を検出することが示さ

れた。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

1.Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T, Misu T, Fujihara K, Hirose M, Kakisaka Y, Uematsu M, Kobayashi T, Kure S. Clinical features and long-term outcome of a group of Japanese children with inflammatory central nervous system disorders and seropositivity to myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies. Brain Dev. 2015, in press 査読あり

2.Fujikawa M, Kishimoto Y, Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N.

Obsessive-compulsive behavior induced by levetiracetam. J Child Neurol. 2015;30:942-4. 査読あり

3.Kakisaka Y, Fujikawa M, Hino-Fukuyo N. Glabellar ecchymosis and headache: Variations of pain-associated ecchymosis. Psychiatr Clin Neurosci., 2015;69:385. 査読あり

4.吉野彰兼、柿坂庸介、神一敬、加藤量広、佐藤志帆、藤川真由、北澤悠、岩崎真樹、板橋尚、中里信和. 不快な感覚・尿意切迫感を自覚する単純部分発作を呈した前帯状回てんかんの一例. 小児科臨床 2015;68:1125-1130. 査読あり

5.江面道典、柿坂庸介、神一敬、加藤量広、岩崎真樹、藤川真由、青木正志、中里信和：複数の発作周辺期精神症状を含む多彩な発作症状を呈した部分てんかんの1例. BRAIN and NERVE 2015;67: 105-109. 査読あり

6.Almubarak S, Alexopoulos A, Von-Podewils F, Wang ZI, Kakisaka Y, Mosher JC, Bulacio J, Gonzalez-Martinez J, Bingaman W, Burgess RC. The correlation of magnetoencephalography to intracranial EEG

in localizing the epileptogenic zone: A study of the surgical resection outcome.

Epilepsy Res., 2014;108:1581-1590. 査読あり

7. Kato K, Jin K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Aoki M, Nakasato N: Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures. Neurology, 2014;83:1332-1336 査読あり

8. Kakisaka Y, Fujikawa M, Kaneko S, Nakasato N. Prolonged depersonalization/derealization-like symptom after migraine headache: A case report. Neurol Sci, 2014;35:1483-1484. 査読あり

9. Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N. Seizure freedom after lamotrigine rash: A peculiar phenomenon in epilepsy. Internal Med, 2014;53:2521-2522. 査読あり

10. Moriya K, Kakisaka Y, Onuma M, Sasahara Y, Kure S. Unilateral Phrenic Nerve Palsy: A Rare Manifestation of Vincristine Neurotoxicity: Correspondence. Indian J Pediatr., 2014;81:1429. 査読あり

11. Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N. Temporal intermittent rhythmic delta activity and abdominal migraine. Neurol Sci, 2014;35:627-628. 査読あり

12. 柿坂庸介, 岩崎真樹, 神一敬, 加藤量広, 藤川真由, 中里信和. 脳磁図の“眼”でみるてんかんの病態生理 日本生体磁気学会誌 2014;27:16-17. 査読なし

〔学会発表〕(計1件)

1. 柿坂庸介、神一敬、加藤量広、岩崎真樹、藤川真由、中里信和、板橋尚：胸部不快感と自律神経症状を呈した自閉症スペクトラムの14歳男児 日本臨床神経生理学会学術大会、福岡国際会議場(福岡市)、2014/10/19

〔その他〕

東北大学医学系研究科てんかん学分野ホームページ

<http://www.epilepsy.med.tohoku.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

柿坂庸介 (KAKISAKA, YOSUKE)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：90400324