

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860798

研究課題名(和文) West症候群における脳磁図高周波とてんかん原性領域の研究

研究課題名(英文) Relationships between high-frequency oscillations in MEG and the epileptogenic zone in West syndrome

研究代表者

岩谷 祥子 (IWATANI, YOSHIKO)

大阪大学・連合小児発達学研究所・特任助教

研究者番号：60724903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：West症候群と焦点性てんかんにおいて、脳磁図における高周波律動とてんかん原性領域の関連性について検討した。皮質形成異常や結節性硬化症を伴うWest症候群において、発作間欠期の棘波に先行して出現する80-150 Hzの高周波が優位に出現する部位が、画像結果や脳波、手術部位と一致していた。脳磁図の高周波解析が限局した皮質形成異常だけでなく、皮質結節の多発する結節性硬化症においてもてんかん原性領域の同定に有用な可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined the relationship between high-frequency oscillations (HFOs) accompanied by interictal spikes and the epileptogenic zone on magnetoencephalography (MEG) in West syndrome patients and in focal epilepsy patient. With band-pass filter of 80-150 Hz, the HFOs preceding the spikes were identified in West syndrome patients with focal cortical dysplasia (FCD) or tuberous sclerosis complex (TSC). The regions where the HFOs occurred strongly were consistent with abnormalities in neuroimaging and EEG, and the extent of surgery. In FCD patients and TSC patients with multiple cortical tubers, HFOs identified in MEG might be useful for identifying the epileptogenic zone.

研究分野：小児科

キーワード：West症候群 高周波 脳磁図 てんかん

1. 研究開始当初の背景

West 症候群は、乳児期に発症する難治性てんかんで、認知機能の低下や発達遅滞を伴うことが多く、その脳障害の後遺症の大きさからてんかん性脳症とも呼ばれる症候群である。West 症候群の原因は、滑脳症や片側巨脳症、皮質形成異常といった脳形成障害、結節性硬化症、脳室周囲白質軟化症、染色体異常など多彩である。一般的な治療は、抗てんかん薬や ACTH 療法による内科的治療であるが、それらに反応性が乏しい場合にはてんかん外科手術の適応を考慮する。特に、皮質形成異常や結節性硬化症では、てんかん原性領域を同定して、焦点切除を行うことで、発作が消失・改善することがある。

てんかん外科手術を施行した West 症候群の症例において、多くは良好な発作予後にも関わらず、精神発達や言語発達の改善は乏しく、高率に自閉症を合併した。てんかん発作の持続期間が長期になる程、発達予後が不良であるため、画像所見で皮質形成異常を認める症例は、早期にてんかん外科手術を行い、発作を消失させることが重要である。より早期にてんかん外科手術を施行し発作持続期間を短縮することが必要と考えられるが、乳児期は髄鞘化が未熟なため、頭部 MRI 画像ではてんかん原性領域の局在を確認することが困難なことがある。そこで、てんかん原性領域を確実に同定できるツールが必要である。

近年、頭蓋内脳波や頭皮脳波の記録において従来から検討されてきた棘波よりも高周波律動の方がてんかん原性領域を同定するのに正確であり、80Hz 以上の高周波がてんかん原性領域を同定するのに役立つことが報告されてきた。しかし、脳磁図による高周波の報告は少ない。

脳磁図は、脳の神経細胞の電気的活動により生じた磁場の変化を捉えて、脳の活動部位を推定する検査で、骨による脳波活動の減衰を受けず、センサー数が多いため、頭皮脳波より空間分解能に優れている。また、頭蓋内脳波と異なり非侵襲的に脳全体を評価できるため小児にも適応しやすい。脳磁図における高周波とてんかん原性領域との関連性について明らかにする。

2. 研究の目的

West 症候群において、発作間欠期の脳磁図高周波解析を行い、推定された電流源の局在や分布様式を検討することによりてんかん原性領域について電気生理学的に検討する。非侵襲的な脳磁図による高周波解を用いて、てんかん原性領域をより正確に同定し、てんかん外科手術による発作予後、発達予後の改善を目指すことが目的である。

3. 研究の方法

160 センサーの脳磁計 (PQ1160C Yokogawa

Electric Corporation, Tokyo, Japan) を用いてサンプリング周波数 2kHz で発作間欠期の脳磁図を記録した。MRI と脳磁図の位置合わせのため、記録前に、顔面部形状と基準位置を測定した。

脳磁図データを Brainstorm (<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm>) を用いて、視覚的に棘波を同定した。

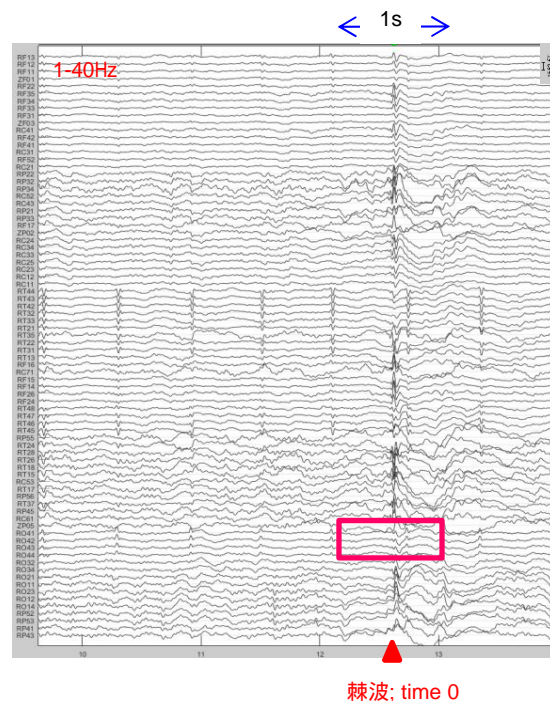
High-pass filter : 80 Hz, Low-pass filter : 150Hz に設定し、棘波のピークを時間 0 とし、時間軸を拡大して棘波の前後で見られる高周波を同定した。

それぞれの高周波の局在は最小ノルム法を用いて推定し、頭部 MRI (3T)、¹⁸F-FDG PET、¹²³I-Iomazenil SPECT、^{99m}Tc-ECD SPECT の画像所見、脳磁図による等価電流双極子解析、脳波結果、手術部位と比較検討した。

4. 研究成果

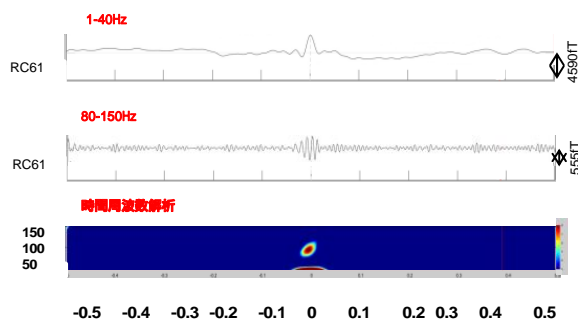
West 症候群 5 例 (皮質形成異常 3 例、結節性硬化症 2 例) と嚢胞性病変を伴った焦点性てんかん 1 例の脳磁図を解析した。結節性硬化症で West 症候群を発症した症例の結果を提示する。記録した脳磁図において、band-pass filter を 1-40Hz に設定し、棘波を同定した (図 1)。

図 1. 発作間欠期の脳磁図所見



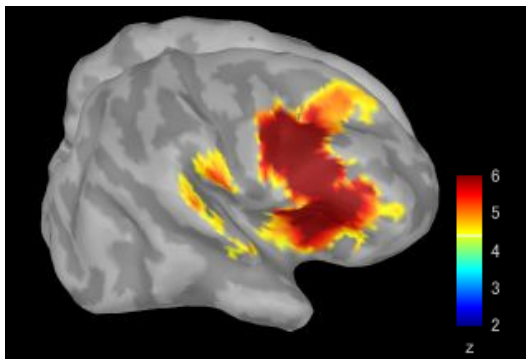
各棘波のピークを時間 0 とし、前後 0.5 秒ずつ切り出し、時間軸を拡大し、band-pass filter を 80-150Hz に設定し、視覚的に高周波を同定した (図 2)。

図2. 図1のRC61のセンサーの波形を時間軸で拡大



棘波に伴い同定できた各高周波を空間フィルタの一つである最小ノルム法を用いて電流源推定を行った(図3)。棘波のピークに先行して出現する80-150Hzの高周波の電流密度を平均化し、優位に出現する部位を頭部MRIに表示し他の画像結果と比較検討した。

図3. 高周波が優位に出現する部位



頭部MRIでは両側大脳半球に多発性の皮質結節を認め、 ^{18}F FDG-PETでは皮質結節に伴い糖代謝の低下を認めた。脳磁図の等価電流双極子の集積を右前頭部の皮質結節の部位に認めた。棘波のピークに先行して認められる80-150Hzの高周波出現部位は、頭部MRI、 ^{18}F FDG-PET、脳磁図の等価電流双極子解析結果、発作時脳波の発作起始部と一致し、手術による離断部位に含まれていた。術後発作が消失したことより、棘波に関連した高周波の優位な出現部位がてんかん原性領域と一致したと考えられた。

結節性硬化症を伴うWest症候群を呈した他の1症例でも同様の結果を得ることができた。皮質結節が多発する結節性硬化症の症例において、棘波に先行した高周波の分布がてんかん原性領域の同定に有用な可能性が示唆された。

皮質形成異常を伴うWest症候群3例中1

例では棘波に伴う高周波が、棘波のピークに先行して優位に出現したが、残りの2例においては棘波に伴う高周波を同定できなかった。発作間欠期の高周波は睡眠段階により出現頻度が変わることが報告されており、脳磁図を施行した睡眠段階の影響により高周波が検出できなかった可能性が考えられた。

嚢胞性病変を有する焦点性てんかんの症例では、棘波のピークに先行して高周波を認めたと、嚢胞性病変より後方に検出された。病変が深部に存在する症例では高周波の出現部位が病変周囲の皮質に推定される可能性もあり高周波出現部位の解釈に注意を要すると考えられた。

本研究では、非侵襲的な脳磁図における高周波を同定する表示条件設定を確立した。皮質形成異常や結節性硬化症を伴うWest症候群において、脳磁図を用いて、80-150Hzの高周波が同定でき、てんかん原性領域の同定に有用である可能性が示唆された。結節性硬化症はてんかん焦点よりも離れた部位でもてんかん原性領域が広がり、高周波を有する可能性も報告されているため、検査時期による高周波出現部位の変化は病態把握に有用な可能性も考えられた。しかし、高周波を検出できない症例もあり、どのような症例で高周波解析が有用か今後も検討していく予定である。

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 0件)

〔学会発表〕(計 4件)

岩谷祥子, 下野九理子, 廣恒実加, 山下朋代, 渡辺陽和, 谷河純平, 富永康仁, 青天目信, 押野悟, 貴島晴彦, 大園恵一
症候性てんかんにおける脳磁場計測による高周波律動とてんかん焦点の検討
第59回日本小児神経学会学術集会
2017年

岩谷祥子, 下野九理子, 林良子, 廣恒実加, 谷河純平, 富永康仁, 青天目信, 押野悟, 貴島晴彦, 大園恵一
脳磁図高周波を用いててんかん原性領域を検討した結節性硬化症1例
第62回日本小児神経学会近畿地方会
2017年

岩谷祥子, 下野九理子, 林良子, 廣恒実加, 谷河純平, 富永康仁, 青天目信, 大園恵一
症候性焦点性てんかんにおける脳磁図の有効性の検討
第51回日本てんかん学会学術集会
2017年

岩谷祥子, 下野九理子, 林良子, 廣恒実加,
谷河純平, 富永康仁, 青天目信, 押野悟, 貴島
晴彦, 大園恵一
結節性硬化症における脳磁場計測による高
周波律動の検討
第 60 回日本小児神経学会学術集会
2018 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩谷 祥子 (YOSHIKO IWATANI)
大阪大学連合小児発達学研究所・特任助教

研究者番号：60724903

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()