

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10361

研究課題名(和文) 脳内ネットワークの多面的解析によるてんかん病態の解明：MRI陰性てんかんへの挑戦

研究課題名(英文) Multil-modal analysis of pathological network in epilepsy: challenge targeted for MRI negative epilepsy

研究代表者

國枝 武治 (Kunieda, Takeharu)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60609931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：てんかん原性領域の同定に頭蓋内電極留置は有用だが、既存の硬膜下電極は脳溝深部や白質構造の記録が困難で、てんかん病態も複雑なネットワークに基づくことが示唆されている。時間・空間分解能ともに優れた脳磁図を用いて、空間フィルター法で解析することで、時間的・空間的な広がりをもった可視化を行った。さらに、定位的深部脳波(SEEG)を導入して、手法の安全性と有用性を確認したが、位置情報取得に限度があり、誤差の点でも課題が明らかになった。症例数は限定的だが、非侵襲的な脳機能画像だけでなく、侵襲的なネットワーク解析法を確立して、空間フィルター解析法の妥当性と臨床的意義を検証し、てんかん病態の解明に貢献した。

研究成果の概要(英文)：Electrocorticography (ECoG) recorded with chronically implanted intracranial can visualize brain activity directly, leading to the identification of epileptogenic areas. Recently, it has been suggested that clinical condition of epilepsy forms pathologically complicated neural network. In this study, we successfully visualized the spatial and temporal organization of epileptogenicity by means of the spatial filter analysis of magnetoencephalogram (MEG), instead of the conventional analysis of equivalent electric current dipole (ECD) model. In addition to this, stereotactic EEG (SEEG) methods was installed as approved clinical research for the intractable epilepsy cases. In comparison with other non-invasive imaging modality, the clinical significance of this new spatial filter analysis in MEG was validated. Eventually, these results contributed to clarify the complicated pathological condition of intractable epilepsy.

研究分野：機能脳神経外科

キーワード：難治性てんかん ネットワーク てんかん外科 脳磁図 空間フィルター法 SEEG MEG てんかん原生領域

1. 研究開始当初の背景

難治性てんかんに対する切除手術において、発作起始に関与するてんかん原生領域の検索と切除が良好な発作予後を得るために必要であると同時に、脳機能領域の検索も求められる。特に、両者が近接して存在する場合、発作制御のためにはてんかん原生領域を広範囲に切除する一方で、脳機能領域は温存するという、相反する二つの命題を満たすことを目指す。既存の手法では、画像診断で異常所見を認めない場合や、逆に病変を多発性に認めて単一に絞り込めない場合、外科治療介入が困難となる。実際のでんかん病態では、てんかん原性領域は単一であるよりも、一定の広がりを持っていると考えられ、病的な神経ネットワークを形成している可能性が示唆されている。これを評価する手法は確立しておらず、てんかん病態の詳細な解明には程遠い。頭皮上脳波は信頼性も高く優れた時間分解能を有する一方で、その評価は大脳皮質に限定しており、空間分解能も高くない。¹⁸F-FDGで糖代謝を測定するポジトロンCT (PET) は間接的に脳機能の評価でき、空間分解能に優れる一方、時間分解能は優れない。この点、脳磁図(MEG)は全脳の範囲で脳機能の評価でき、頭皮上脳波よりも空間分解能に優れている。従来、てんかん原生領域の検索に用いられてきた解析方法は、一定の仮定条件の下で等価電流双極子 (ECD: Equivalent Current Dipole) を逆計算して求めることで、変化する神経活動の一面を評価するものであった。一方、空間フィルター最小ノルム法の一つである sLORETA (standardized low resolution brain electromagnetic tomography) を用いることで、仮定条件なしに解析を行うことが可能で、大脳皮質間の連関も含めた「動的」なネットワークを評価することが期待される。

2. 研究の目的

難治性の部分てんかんにかかわる病的なネットワークの統合的研究として、非侵襲的で時間・空間分解能に優れた脳磁図 (MEG) を用いて、探索されたてんかん原性領域とその領域間連関に注目する。まず、既存の解析である ECD 法とは異なる空間フィルター法で、術前評価のために頭蓋内電極留置が必要と考えられる患者を対象として、術前 MEG の TSI 解析でてんかん原性に関連する脳内ネットワークの「動的」な変容を可視化する。深部電極・SEEG 併用の頭蓋内電極留置による侵襲的脳波記録で詳細に同定されたてんかん原生領域と脳内ネットワ

クを評価して、てんかん性放電に関わるネットワークの「動的」変容を明らかにする。この目的のために、全脳領域で統合が可能な頭蓋内留置電極の3次元位置情報の確立を優先する。さらには、発作時以外の脳活動に基づいた、てんかん原生領域検索の可能性を探る。最終的には、てんかん病態下で静的に変容する皮質-皮質下構造間のてんかんネットワークを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

薬剤抵抗性と診断され、外科的治療適応を検討している部分てんかんの症例を対象として、通常の術前評価 (頭皮上脳波検査、MRI・PET・SPECT 検査) に加えて、MEG を頭皮上脳波と同時に記録するが、これらの記録データを解析して、以下のような方法で研究を行う。

1) 頭蓋内留置電極の3次元位置情報の確立

電極の3次元位置情報を正確に得るため、留置後に MRI 画像を行うことを想定して調査したが、MRI 対応を明示する頭蓋内電極は流通していなかった。そのため、頭蓋内電極の MRI 検査時の安全性と位置同定の精度を明らかにするため、一般臨床に使用されている頭蓋内電極について、臨床機 3T MRI を用いたファントム実験を行う。

2) 難治性部分てんかんのネットワーク動態の解明

(a)非侵襲的計測: MEG 空間フィルター法 (sLORETA) による解析で、主に発作間欠期てんかん性放電を用いて、てんかん原生領域の時間的・空間的な広がりを可視化して脳内ネットワークを描出することを試みる。同一症例において、術前評価で行った糖代謝 PET (FDG-PET) で、正常被験者によるデータベースを基に統計学的有意な代謝低下領域を同定し、画像解析の結果を比較・検討して、解析法の妥当性と臨床的意義を検証する。

(b)侵襲的計測: 非侵襲的解析手法の一貫性は、大脳皮質からの直接記録による侵襲的な解析で評価することが最も確実であると考えられる。特に生理的・病的ネットワークを解明するためには、従来の硬膜下電極だけでなく、3次元に留置される定位的脳波 (SEEG) を導入して、電極位置の精度評価を実症例で検証していく。その上で、てんかん原生領域の検索と発作間欠期てんかん性放電を指標に、ネットワークの動的変容を解明する

3) てんかん病態に関わる脳内ネットワ

ークの静的変容の解明

(a)MEG：発作時・発作間欠期でのんかん性放電が認められない症例において、徐波成分に着目して解析するなど、これまでは解析に用いられなかった特徴量に注目していく。

(b)安静時機能的MRI(rs-fMRI)：切除術前後に解析したrs-fMRIにより、脳内ネットワークを同定して、その変化を捉える。特に、長期間に渡って追跡可能な自験例において、頭蓋内電極留置期間中に確認された皮質-皮質下構造間の静的ネットワークをCCEP(Cortico-cortical evoked potential)の手法で解析して、外科治療介入による改善や経時的に変化することを確認する。術前においてはてんかん病態によって既に変容したネットワークを見ている可能性が高く、治療介入で改善したネットワークと比較検証することで、この手法の有用性を明らかにする。

4. 研究成果

1) 頭蓋内留置電極の3次元位置情報の確立

臨床に使用する高磁場3T MRI 機器の磁場で誘発される発熱、磁気誘導変位力、画像のアーチファクトに関して、米国試験材料協会 ASTM (American Society for Testing and Materials) の規格に基づいた手法で、既存の電極を評価した。さらに、電極位置の同定に用いられる画像診断につき、国内複数施設に現況についてのサーベイを行って、国内の現状を把握した。得られたデータを基に、施設内安全管理室と協議したが、頭蓋内電極留置期間中の頭部MRI検査は認容されなかったため、SEEG電極留置期間中に撮像した頭部CT画像を術前の頭部MRI画像と統合することで、3次元的な位置情報を補完することとした。

2) 難治性部分てんかんのネットワーク動態の解明

(a)非侵襲的計測：難治性部分てんかん症例において、非侵襲的脳機能イメージングであるMEGで空間フィルター法による解析を行って、発作間欠期てんかん性放電の脳活動を時間的・空間的広がりをもって可視化することに成功した。同一症例において、術前評価として記録されたFDG-PETで認められた、統計学的に有意な代謝低下領域の結果を比較・検討して、側頭葉てんかん症例5例において両解析法で空間的な範囲の一致を認めた。これによって本解析法の妥当性と臨床的意義が示されたため、学術論

文として公表した(雑誌論文8)。一方、他のモダリティによる解析法の妥当性と一貫性の評価は症例数からも不十分であり、研究を継続とした。

(b)侵襲的計測：SEEG電極留置に関しても一部の器具は本邦未承認であったため、米国内で承認を受けて臨床使用されているSEEG電極、髄液漏防止機構を備えた専用固定器具、留置手術器具一式に関して、学会での機器展示の機会を中心に調査を行って、実費用の見積もりをとり、注文・購入の手続きをすすめた。同時に、施設内倫理委員会に申請して課題名「定位的頭蓋内深部電極の臨床応用」IRB C1192として臨床研究の承認を得た。さらに留置経験の多い大規模施設での見学を行った上で、留置計画・手法・評価に関する知見を深め、合同カンファレンスにて適応症例を検討した。脳深部組織にてんかん原生領域が想定される2症例において、十分な説明を行って同意を得て実施した。両症例で予定していた電極すべてを挿入・固定後に、Cone Beam CTを撮像して挿入予定位置との整合性を検討し、引き続いて各電極で脳波を記録できることを確認した。症例1では、右前頭葉に9本の留置を試み、症例2では右前頭葉・側頭葉・島葉を中心に9本の深部電極を留置した。画像で確認できる出血や静脈うっ血などを認めず、2週間の頭蓋内脳波記録および機能マッピングを安全に施行できた。2症例ともに9本のSEEG電極を留置する予定であったが、症例1では硬膜部で屈曲して、3本が十分には脳実質内に挿入できていなかった(抜去した2本と“preM1-SMA”(M)電極)。結果として、精度の評価は、合計15本の電極において行なわれた。EPに関しては、症例1で 0.76 ± 0.29 mm (0.30-1.03 mm)、[平均 ± 標準偏差、(範囲)]、症例2では 1.29 ± 0.54 mm (0.89-2.51 mm)の誤差であった。TPに関しては、症例1では 3.97 ± 3.04 mm (1.84-9.68 mm)、症例2では 2.05 ± 0.81 mm (0.67-3.38 mm)の誤差が認められた。刺入・留置されている電極の誤差は、深部の方が大きい結果となった。電極を刺入している経路と頭蓋骨外板面がなす鈍角(skull angle)に注目すると、軸位断で 100 ± 7.22 度、冠状断では 97 ± 7.67 度であった。硬膜部で大きくずれていた3電極のskull angleは、軸位断平均112度、冠状断平均122度であった。以上の結果は、口演の形で公表した(学会発表1、6)。

3) てんかん病態に関わる脳内ネットワー

クの静的変容の解明

SEEG の準備・導入に時間と労力を必要として、十分な数の症例に応用することはできなかった。そのため、当初計画した研究のうち、最終段階の解析研究は不十分な結果となった。

(a)MEG：発作時・発作間欠期てんかん性放電が MEG で記録されなかった症例において、徐波成分に着目して、MEG の全センサー間の Phase Lag Index(PLI)を解析して、脳内ネットワークを可視化する事はできたが、これを検証する他モダリティを確保できなかった。一方で、多くの特徴量を恣意性なく解析できる手法としてクラスタリング法に着目して、手術で結果を確認することができる脳腫瘍症例に適用して、臨床応用の可能性を示した（雑誌論文 14）。

(b)安静時機能的 MRI (rs-fMRI)：頭蓋内電極留置を行った自験例で、切除術前後に rs-fMRI を解析した十分な症例数を確保できなかった。従来の硬膜下電極を用いた皮質-皮質下構造間の静的ネットワークは留置期間中の記録から解析可能であることや意識状態による違いがあることを示した（雑誌論文 3、4、9、13、15、16、18）。CCEP の手法が、他の分野でも応用可能であることを示して、普及に努めた（雑誌論文 5、10、図書 1、2）。今後、麻酔の影響をみた先行研究などを参考に、高周波律動の覚醒・睡眠・麻酔状態での変容も含めた脳波解析を、より多数の SEEG 留置症例で検討していく。

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 19 件)

1. Bayasgalan, B., M. Matsuhashi, T. Fumuro, H. Nohira, N. Nakano, K. Iida, M. Katagiri, A. Shimotake, R. Matsumoto, T. Kikuchi, T. Kunieda, A. Kato, R. Takahashi and A. Ikeda: We could predict good responders to vagus nerve stimulation: A surrogate marker by slow cortical potential shift. *Clin Neurophysiol* **128**(9): 1583-1589, 2017

2. Fujiwara, Y., R. Matsumoto, T. Nakae, K. Usami, M. Matsuhashi, T. Kikuchi, K. Yoshida, T. Kunieda, S. Miyamoto, T. Mima, A. Ikeda and R. Osu: Neural pattern similarity between contra- and ipsilateral movements in high-frequency band of human electrocorticograms. *Neuroimage* **147**: 302-313, 2017

3. Kobayashi, K., R. Matsumoto, M. Matsuhashi, K. Usami, A. Shimotake, T. Kunieda, T. Kikuchi, K. Yoshida, N. Mikuni, S. Miyamoto, H. Fukuyama, R. Takahashi and A. Ikeda: High frequency activity overriding cortico-cortical evoked potentials reflects altered excitability in the human epileptic focus. *Clin Neurophysiol* **128**(9): 1673-1681, 2017

4. Matsumoto, R., T. Kunieda and D. Nair: Single pulse electrical stimulation to probe functional and pathological connectivity in epilepsy. *Seizure* **44**: 27-36, 2017

5. Ookawa, S., R. Enatsu, A. Kanno, S. Ochi, Y. Akiyama, T. Kobayashi, Y. Yamao, T. Kikuchi, R. Matsumoto, T. Kunieda and N. Mikuni: Frontal Fibers Connecting the Superior Frontal Gyrus to Broca Area: A Corticocortical Evoked Potential Study. *World Neurosurg* **107**: 239-248, 2017

6. Sakata, A., Y. Fushimi, T. Okada, Y. Arakawa, T. Kunieda, S. Minamiguchi, A. Kido, N. Sakashita, S. Miyamoto and K. Togashi: Diagnostic performance between contrast enhancement, proton MR spectroscopy, and amide proton transfer imaging in patients with brain tumors. *J Magn Reson Imaging*, 2017

7. Satow, T., T. Aso, S. Nishida, T. Komuro, T. Ueno, N. Oishi, Y. Nakagami, M. Odagiri, T. Kikuchi, K. Yoshida, K. Ueda, T. Kunieda, T. Murai, S. Miyamoto and H. Fukuyama: Alteration of Venous Drainage Route in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Normal Aging. *Front Aging Neurosci* **9**: 387, 2017

8. Shibata, S., M. Matsuhashi, T. Kunieda, Y. Yamao, R. Inano, T. Kikuchi, H. Imamura, S. Takaya, R. Matsumoto, A. Ikeda, R. Takahashi, T. Mima, H. Fukuyama, N. Mikuni and S. Miyamoto: Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity. *Clin Neurophysiol* **128**(5): 734-743, 2017

9. Usami, K., R. Matsumoto, K. Kobayashi, T. Hitomi, M. Matsuhashi, A. Shimotake, T. Kikuchi, K. Yoshida, T. Kunieda, N. Mikuni, S. Miyamoto, R. Takahashi and A. Ikeda: Phasic REM transiently approaches wakefulness in the human cortex - a

single-pulse electrical stimulation study. *Sleep*, 2017

10. Yamao, Y., K. Suzuki, T. Kunieda, R. Matsumoto, Y. Arakawa, T. Nakae, S. Nishida, R. Inano, S. Shibata, A. Shimotake, T. Kikuchi, N. Sawamoto, N. Mikuni, A. Ikeda, H. Fukuyama and S. Miyamoto: Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the dorsal language white matter pathway. *Hum Brain Mapp*, 2017

11. Chen, Y., A. Shimotake, R. Matsumoto, T. Kunieda, T. Kikuchi, S. Miyamoto, H. Fukuyama, R. Takahashi, A. Ikeda and M. A. Lambon Ralph: The 'when' and 'where' of semantic coding in the anterior temporal lobe: Temporal representational similarity analysis of electrocorticogram data. *Cortex* **79**: 1-13, 2016

12. Yamao, Y., T. Kunieda and R. Matsumoto: Reply to Commentary on "Neural correlates of mirth and laughter: A direct electrical cortical stimulation study". *Cortex* **75**: 244-246, 2016

13. Imamura, H., R. Matsumoto, S. Takaya, T. Nakagawa, A. Shimotake, T. Kikuchi, N. Sawamoto, T. Kunieda, N. Mikuni, S. Miyamoto, H. Fukuyama, R. Takahashi and A. Ikeda: Network specific change in white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* **120**: 65-72, 2016

14. Inano, R., N. Oishi, T. Kunieda, Y. Arakawa, T. Kikuchi, H. Fukuyama and S. Miyamoto: Visualization of heterogeneity and regional grading of gliomas by multiple features using magnetic resonance-based clustered images. *Sci Rep* **6**: 30344, 2016

15. Kunieda, T., Y. Yamao, T. Kikuchi and R. Matsumoto: New Approach for Exploring Cerebral Functional Connectivity: Review of Cortico-cortical Evoked Potential. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2015

16. Kobayashi, K., R. Matsumoto, M. Matsushashi, K. Usami, A. Shimotake, T. Kunieda, T. Kikuchi, N. Mikuni, S. Miyamoto, H. Fukuyama, R. Takahashi and A. Ikeda: Different Mode of Afferents Determines the Frequency Range of High Frequency Activities in the Human Brain:

Direct Electrocorticographic Comparison between Peripheral Nerve and Direct Cortical Stimulation. *PLoS One* **10**(6): e0130461, 2015

17. Sawada, M., K. Kato, T. Kunieda, N. Mikuni, S. Miyamoto, H. Onoe, T. Isa and Y. Nishimura: Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. *Science* **350**(6256): 98-101, 2015

18. Usami, K., R. Matsumoto, K. Kobayashi, T. Hitomi, A. Shimotake, T. Kikuchi, M. Matsushashi, T. Kunieda, N. Mikuni, S. Miyamoto, H. Fukuyama, R. Takahashi and A. Ikeda: Sleep modulates cortical connectivity and excitability in humans: Direct evidence from neural activity induced by single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp*, 2015

19. Yamao, Y., R. Matsumoto, T. Kunieda, Y. Arakawa, T. Kikuchi, S. Shibata, A. Shimotake, H. Fukuyama, A. Ikeda and S. Miyamoto: A possible variant of negative motor seizure arising from the supplementary negative motor area. *Clin Neurol Neurosurg* **134**: 126-129, 2015

〔学会発表〕(計6件)

1. 國枝武治、稲田拓、菊池隆幸、吉田和道、松本理器

てんかん治療研究振興財団研究発表会(大阪市)

「定位的深部電極併用による、てんかん原性に関わる新規バイオマーカーの探索」、2018/3/2

2. 國枝武治

日本脳神経外科学会(名古屋市)

一般口演「言語機能温存を目的とする覚醒下手術での画像記録システムの構築」、2017/10/1

3. 國枝武治

日本脳神経看護研究会四国部会(東温市)

特別講演「てんかんの治療と脳機能」、2017/6/24

4. 國枝武治

日本脳神経外科コンgres(横浜市)

プレナリーセッション「てんかんの診断と外科治療の適応と課題」、2017/5/12

5. 國枝武治

日本脳神経CI学会(鹿児島市)

シンポジウム「てんかん外科における皮質-皮質間誘発電位」、2017/3/3

6. 國枝武治、松本理器、稲田拓、菊池隆

幸、吉田和道、池田昭夫、高橋良輔、宮本享
第46回臨床神経生理学学会学術大会(郡山市)
「SEEGによるてんかん焦点検索」、
2016/10/29

〔図書〕(計6件)

1. 國枝武治

「皮質機能マッピングの実際のやり方」
Epilepsy Vol.11 No.1・p.7-12・2017

2. 小林勝哉、松本理器、松橋眞生、中江卓郎、宇佐美清英、山尾幸広、菊池隆幸、吉田和道、國枝武治、池田昭夫

特集「CCEPのskills workshop : clinical practice parameter (臨床実践指標)をめざして」「CCEPのオフライン解析と解釈」

臨床神経生理学 45 (2), 91-101, 2017

3. 國枝武治、菊池隆幸、吉田和道

「てんかん治療のための良性脳腫瘍治療」
脳神経外科ジャーナル・Vol. 25・No.8・
p.660-668・2016

4. 國枝武治、小林勝哉

新NS NOW シリーズ Vol.7 脳波判読の基礎と手術への応用「発作時脳波(脳波ビデオ同時記録)の測定方法と読み方」・メジカルビュー社・p.54-65・2016

5. 國枝武治、山尾幸広

脳神経外科診療プラクティス7・グリオーマ治療のDecision Making・「2.グリオーマ摘出に必要な解剖組織と術中機能検査C.言語野」・p.152-157・2016

6. 國枝武治、菊池隆幸、吉田和道、松本理器、宮本享

特集「てんかんと機能的脳神経外科の課題と展望」「てんかんの診断と外科治療の適応と課題」

脳神経外科ジャーナル 26 巻 12 号
p856-863・2016

〔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

國枝 武治(Kunieda, Takeharu)

愛媛大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 60609931

(2)研究分担者

松本 理器(MATSUMOTO, Riki)

京都大学・医学研究科・特定准教授

研究者番号: 00378754

澤本 伸克(SAWAMOTO, Nobukatsu)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号: 90397547

菊池 隆幸(KIKUCHI, Takayuki)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号: 40625084