

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16250

研究課題名（和文）脳磁図によるウェスト症候群のてんかん焦点の解明と予後予測

研究課題名（英文）The focus and prognosis analysis of West syndrome using MEG

研究代表者

山本 啓之（Yamamoto, Hiroyuki）

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00784919

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,700,000円

研究成果の概要（和文）：ウェスト症候群14名に計20回の脳磁計測を行った。全例でhyparrhythmiaというウェスト症候群に特徴的な脳波所見を呈し、全例で間欠的なhyparrhythmiaであった。間欠的hyparrhythmiaの起始部のみの解析を行った。脳腫瘍に伴う症候性ウェスト症候群の1例において、dSPM解析で腫瘍周囲から高い磁場変化が発生し、前頭葉へと拡延することが確認された。他のウェスト症候群においてはsingle dipole法、dSPM法双方で有意な所見は得られなかった。前例で発作予後、発達予後に関して追跡調査中であり、今後新たな知見が得られる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ウェスト症候群はhyparrhythmiaという特徴的な脳波所見を呈し、その所見を早期に改善させることが発達予後の改善につながるということがわかっている。しかしhyparrhythmiaが脳のどこから発生し、何を意味しているかはほとんど解明されていない。今回脳波よりも焦点推定能の高い脳磁計を用いて磁場計測できたことでその解明につながる基礎的な情報を得ることができた。また、一礼では焦点推定が可能であったため、脳外科手術につなげることができ、発作、発達予後の改善につながる事が判明した。今後も一部のウェスト症候群では焦点推定により発作、発達予後の改善できる症例があることが予想された。

研究成果の概要（英文）：We analyzed MEG of 14 West syndrome patients, and 20times. All patients showed hyparrhythmia with periodicity. We analyzed the onset of periodic hyparrhythmia. One case with brain tumor showed significant magnetic field change around tumor by single dipole method. The dSPM analysis showed the significant magnetic field change occurred around tumor and propagated to the frontal lobe. The other thirteen patients showed no specific findings in both of single dipole method analysis and dSPM analysis. All patients are followed regarding prognosis of epilepsy and development by child neurologists continuously. We continue to investigate the new findings.

研究分野：てんかん

キーワード：てんかん 脳磁図 ウェスト症候群 小児神経 神経発達 神経生理

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

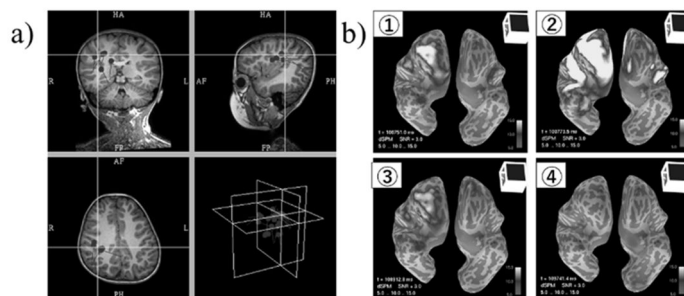
### 1. 研究開始当初の背景

ウェスト症候群(点頭てんかん)は乳児期に発症する代表的な難治性てんかんである。てんかん性スパズムと呼ばれる発作、ヒプスアリズムアと呼ばれる高度の脳波異常、精神運動発達の停滞・退行が特徴である。全体の60-80%でてんかん発作が消失せず、75-90%の患者で精神運動発達の遅滞が残る予後不良の疾患である。脳全体に及び持続性のてんかん性脳波異常:ヒプスアリズムアが脳機能の低下、退行を引き起こす要因の一つと考えられるが、ヒプスアリズムアが脳のどこに起源し、どのような機序で出現するのはいまだに明らかでない。近年は画像診断技術の進歩によりウェスト症候群の患者でも微細な脳形成異常が見つかり、外科治療によって発作が消失する場合がある。我々の研究グループでは18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose(FDG)-陽電子放射断層撮影(positron emission tomography, PET)や核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging, MRI)拡散テンソル画像を用いてウェスト症候群における潜在する病変を評価し、それらにてんかん発作や精神運動発達の予後と関連することを報告してきた( )。

脳磁図は脳活動に伴う磁場を計測する手法である。脳磁場は頭蓋骨による減衰がなく、また磁場計測コイルを密に配置することができるため、頭皮上脳波よりも空間分解能が高く、質の高い脳活動信号をとらえる事ができる。また、経時的に計測することができ、てんかん性脳波活動の時間推移をとらえることが可能である。てんかん性脳波活動の解析は従来単一の磁場源を想定したsingle dipole法により等価電流双極子を求める解析法が用いられてきた。ただし、ヒプスアリズムアのような多焦点性の脳波異常が存在する場合や、てんかん発作時のように焦点部位が時間経過とともに移動、伝播し空間的に広がっていく場合に、単一の磁場源を想定することは不当である。本研究では、発作時磁場源を統計的磁場分布から解析するdynamic Statistical Parametric mapping (dSPM)解析を用いることとした。dSPM解析は患者個々の頭部MRIを2500~3000の部位にわけ、各部位において磁場変化が有意に高い部位をその程度とともに経時的に表示する方法である(図1)。単一の磁場源を想定し、頭部MRI上にある一時点における1本のdipoleを表示するsingle dipole法と異なり、上記のように分割した各脳部位における磁場活動を各時間において視察的にとらえることができる。そのため、脳磁図の高い時間・空間分解能をいかし、脳活動の変化を経時的にかつ、伝播による空間の広がりをもってとらえることができると考えた( )。

本研究ではこの解析手法により、ウェスト症候群の発症初期の脳活動異常および治療後の脳活動異常の残存をとらえ、PETやMRI拡散テンソル画像における異常、ACTH療法後の発作や発達の予後と比較することで、脳形成異常など潜在する病変の検出、発作や発達予後の予測に有用かを明らかにすることができ、本研究の解析法を確立し、その有用性を示すことで、てんかん性脳症や全般性てんかんなど、他の難治性てんかんの病態解析に応用できることが期待できると考えた。

図1



### 2. 研究の目的

脳磁図の応用の進んでいない分野である乳幼児のウェスト症候群へ脳磁図を適応し、その病態解明および予後予測、外科治療への寄与を検討する。

### 3. 研究の方法

新規発症のウェスト症候群を対象とした。名古屋大学脳とこころの研究センターに設置された脳磁計を用いて研究を行った。発症時と、ACTH療法後に脳波異常が残った患者では生後12か月で再度、脳磁図検査を行った。てんかん性脳波異常に伴って有意に脳磁場活動が異常を示す部位を同定する。脳磁図で所見がみられた部位をPETやMRIにおける病変の部位と比較した。てんかん発作、精神運動発達の予後を2歳まで評価し、発症時の脳磁図所見と比較した。外科手術が必要になった患者では、手術における切除部位と脳磁図所見の部位を比較した。以上からウェスト症候群における脳磁図検査の臨床的有用性を検討した。

### 4. 研究成果

#### (1)脳磁場計測実績

新規発症のウェスト症候群 14 名に計 20 回の脳磁計測を行った。初発時の年齢は 0 歳 4 か月から 2 歳 0 か月で中央値は 0 歳 6 か月であった。男児 7、女児 7 例であった。4 例で発症時と 1 歳の 2 回の計測を行い、1 例で発症時、1 歳、2 歳の 3 回の計測を行うことができた。発症時の診断で 3 例は症候性ウェスト症候群であり、その基礎疾患は脳腫瘍、結節性硬化症、皮質形成異常であった。

#### (2) 解析結果

全例で発症時にヒプスアリズミを呈していた。また全例で間欠的なヒプスアリズミアであった。本来のヒプスアリズミアの定義は持続する脳波異常であるが、発症後時間とともに間欠的であった異常所見が持続的になることが知られており、近年ではウェスト症候群の発見が早く間欠的なヒプスアリズミアの時点で診断されることが通常である。

全例で間欠的なヒプスアリズミアの起始部を選択して解析を行った。脳腫瘍(後の病理により神経膠腫と診断)に伴う症候性ウェスト症候群の 1 例において、single dipole 法による ECD 解析で ECD は腫瘍部に集積した。さらに dSPM 解析を行うと腫瘍周囲から高い磁場変化が発生し、前頭葉へと拡延することが確認された。脳波異常は視察的には全般化および多焦点の所見であったが、腫瘍切除により、発作は消失し停滞していた発達も改善が見られている。本症例において、ヒプスアリズミアが腫瘍により惹起され、他の脳部位へと脳波異常を広げていることが推定された。症候性のウェスト症候群において、ヒプスアリズミアを呈していても積極的に焦点治療を行うことで発作、発達予後が改善すること可能性があると考えしている。

他の 13 例のウェスト症候群においては single dipole 法、dSPM 法双方で特徴的な所見は得られなかった。ECD 解析では有意な集積を示さず、dSPM 法においても一定の焦点および伝播をみいだすことはできなかった。

症候性ウェスト症候群の 2 例、発症時潜因性ウェスト症候群と診断した 1 例で発作予後は不良であり、発作が残存し、発達も遅滞を呈している。発作および、発達予後の不良な 3 例とそれ以外の症例で発症時の磁場変化の違いを検討したが有意な差を認めなかった。1 歳時、2 歳時の計測はまだ十分な症例の計測ができておらず検討できていない。

#### (3) 研究の制限

研究開始前までの受診実績から当初予定していた計画よりウェスト症候群の発症が少なく、研究期間 1 年目までに計測できた症例は 4 例のみであった。そのため発作予後、発達予後、他の検査との比較が十分に行えていない状況である。

#### (4) 今回の研究を通じた今後の展望

全例で発作予後、発達予後に関して引き続き追跡調査中であり、今後得られる情報と今回の解析結果を再検討することで今後新たな知見が得られる可能性があると考えている。

#### <引用文献>

Natsume J et al., White Matter Abnormality Correlates with Developmental and Seizure Outcomes in West Syndrome of Unknown Etiology. AJNR Am J Neuroradiol 2016

Dale AM et al. Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. Neuron. 2000

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山本啓之
2. 発表標題 てんかん性突発波の棘波頂点および起始部における等価電流双極子推定の検討
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 啓之
2. 発表標題 脳腫瘍により症候性West症候群を呈し、脳磁図で焦点が推定された一例
3. 学会等名 第51回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 H yamamoto
2. 発表標題 MEG findings of a patient with West syndrome resulting from brain tumor
3. 学会等名 American Epilepsy Society 2017 71st Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017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
---------------------------	-----------------------	----