

令和 3 年 6 月 20 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16271

研究課題名(和文)統合的脳機能解析を用いたけいれん重積型脳症の早期診断バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Diagnostic biomarkers for Acute encephalopathy with biphasic seizures and reduced diffusion using integrated cerebral function analysis

研究代表者

一宮 優子 (Ichimiya, Yuko)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：00747983

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：有熱性けいれん重積後に意識障害で来院した15歳未満の小児を対象に、超急性期より脳波計測、MRI画像撮像を行った。このうちけいれん重積型二相性脳症(AESD)を発症した患者の特徴を探るべく解析を行った。長時間NIRSモニタリングについてはアーチファクトの混入、頭皮の褥瘡などの問題が生じることが分かり、実施を中断した。急性期から回復期の予測因子とAESD後に発症するてんかんの特徴を明らかにし、Epilepsy Res誌に報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性脳症の国内発症数は年間推定400～700名、この中でAESDは最も頻度が高く、年間100～200人であり、小児神経学領域で最重要課題である。また本疾患については本邦からの報告がほとんどである。本研究ではAESD病変のMRI定量的解析を行い、急性期病変が広く萎縮が強い症例ほど遠隔期にてんかん発症しやすい傾向があることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We reported acute through convalescent phase factors to predict the development and outcomes of post-encephalopathic epilepsy with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.

研究分野：小児神経学、小児救急

キーワード：小児急性脳症 急性期脳波 NIRS 症候性てんかん

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

けいれん重積型二相性脳症(AESD)は、本邦小児急性脳症の中で最も頻度の高い病型であり、有熱性けいれん重積後に一過性に意識が回復したのち、再びけいれん群発・意識障害を来すという特異な二相性の経過を辿る。知的障害や麻痺、てんかんなど、軽度～重度の神経学的後遺症を残すが、最初のけいれん重積から2相目発症までの超急性期に、特別な治療が不要な熱性けいれんと鑑別できないため、小児救急医療現場の問題となっている。

2. 研究の目的

有熱性けいれん重積をきたした小児に脳波・NIRS同時計測を行い、両者を統合しかつMRI定量結果を共変量に入れ、統合的に解析することで、けいれん重積型脳症および熱性けいれん重積患者を早期に鑑別するための診断パラメータとしての新たなバイオマーカーを開発することを目的とした。このバイオマーカーをもとに、治療介入法および予後を検討し、けいれん重積型脳症の早期診断及び予後改善につながる新たな治療戦略の確立を目指した。

3. 研究の方法

有熱性けいれん重積後に意識障害で来院した小児(15歳未満)を解析対象とし、超急性期の脳波・NIRS同時計測を行った。脳波では高速フーリエ変換を用いた周波数解析を行い、NIRSについては血流の変動(ゆらぎ)について異なる脳部位間での相関を検討する機能的結合解析を行うこととした。急性期の頭部MRI拡散強調画像は、熱性けいれんとけいれん重積型脳症の診断に加え、病変の範囲の定量に使用した。脳波での周波数解析、NIRSでの機能的結合解析について、MRI定量結果を共変量として統計学的に分析し、両群の鑑別を可能とする要因を抽出し、けいれん重積型脳症の早期診断に有用なバイオマーカーの開発を目指し、神経学的予後予測因子を検討した。

患者登録と脳波・NIRS同時計測、MRI撮影

- 有熱性けいれん重積に対して抗けいれん薬の静注など治療を最優先する。血液検査・髄液検査など临床上必要な検査の支障にならない範囲で、脳波・NIRS同時計測を6時間施行する。
- 脳波は現有設備であるデジタル脳波計(Neurofax1200、日本光電)を用いて、両側の前頭極部(F1, F2)、中心部(C3, C4)、中側頭部(T3, T4)、後頭部(O1, O2)の8チャンネルに装着。
- NIRSは現有設備であるOMM-2001(島津製作所)を使用するが、プローブ装着における制約により、両側の前頭極部、中心部、中側頭部の6チャンネルで脳波電極を覆うように装着し、電気活動と脳血流変化を同時に測定。
- 2相目に拡散強調画像を含めた頭部MRIを撮像。

脳波の周波数解析

脳波データはテキストデータとして取り出し、解析ソフトウェアEEGLabを用いて解析する。具体的には、8チャンネルそれぞれについて、高速フーリエ変換を用いて周波数毎(、 、 、 帯域)のパワースペクトラム値を算出し、脳部位毎のパワースペクトラムを描出する。

NIRSの機能的結合解析

- NIRSの血流変化データもテキストデータとして抽出し、MATLABで独自のプログラムを組み、異なる脳部位での血流変動の相関係数を、6チャンネルの全ての組み合わせで算出し機能的結合を明らかにする。統計学的検証を可能にするため相関係数にはFisherのZ変換を適用する。

4. 研究成果

本研究で得た臨床情報をもとにAESD 22例の後方視的解析を行った。AESD後の後遺症としててんかんを生じる症例では超急性期に意識障害や不随意運動が生じている割合が有意に高いこと、また拡散低下病変が広いことを示した。[Ischemia Y, *Epilepsy Res* 2018]。NIRSについては長時間計測での褥瘡発生など

合併症があり中断したが、現在も急性期脳波の計測および解析を行い、臨床経過との相関を検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sanefuji M, Ichimiya Y, Kaku N, Sasazuki M, Yonemoto K, Torio M, Mizuguchi S, Motomura Y, Muraoka M, Lee S, Baba H, Ohkubo K, Sonoda Y, Ishizaki Y, Sakai Y, Ohga S	4. 巻 395:141-146
2. 論文標題 Vascular pathomechanism in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 141-146
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.2018.10.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuko Ichimiya, Noriyuki Kaku, Masafumi Sanefuji, Michiko Torio, Soichi Mizuguchi, Yoshitomo Motomura, Mamoru Muraoka, Sooyoung Lee, Haruhisa Baba, Yuri Sonoda, Yoshito Ishizaki, Momoko Sasazuki, Yasunari Sakai, Yoshihiko Maehara, Shouichi Ohga	4. 巻 143
2. 論文標題 Predictive indicators for the development of epilepsy after acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epilepsy Research	6. 最初と最後の頁 70-74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.epilepsyres.2018.04.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 一宮優子、實藤雅文、賀来典之、米元耕輔、水口壮一、平田悠一郎、鳥尾倫子、石崎義人、笹月桃子、赤峰哲、鳥巢浩幸、酒井康成、高田英俊、大賀正一
2. 発表標題 けいれん重積型急性脳症における2相目早期の皮質および白質病変
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 實藤雅文、一宮優子、賀来典之、鳥尾倫子、李 守永、園田有里、赤峰 哲、石崎義人、酒井康成、大賀 正一
2. 発表標題 AESDにおける脳血液供給と病変形成部位の関連の検討
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------