

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16572

研究課題名（和文）ガンマ脳波規則性の定量化によるてんかん病変検出のための新規バイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Development of a new biomarker for detecting epileptogenic lesion by quantifying gamma EEG regularity

研究代表者

佐藤 洋輔 (Sato, Yosuke)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：70594349

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）：焦点性てんかん患者の脳波において、マルチスケールエントロピー法を適用し、非発作期におけるガンマ波規則性の高さが、きわめて高い感度と特異度を有する発作起始部のバイオマーカーとなることが示された。なお、ガンマ波規則性と病理学的変化との関連の解析の結果、ガンマ波規則性の高さとは病理学的に示されたてんかん原性の強さとに正の相関が示され、ガンマ波規則性の高さは信頼できるてんかん原性マーカーとなると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、非発作期における背景脳波のたった数十秒間を解析するだけで、感度と特異度の高いてんかん病変部検出が可能であることが示された。また、通常の施設・脳波計という環境でも十分測定・解析可能であるという汎用性を有している。さらに将来的には、脳波計のボタンを一つ押すだけで、自動的にてんかん病変部が可視化されるようなソリューションを目指している。本研究は、安全で確実な低侵襲てんかん外科治療の実現のために急務であり、てんかん患者の機能予後改善に大きく寄与できるものである。

研究成果の概要（英文）：In the electroencephalogram of patients with focal epilepsy, by using the multiscale entropy, it was shown that the gamma regularity during interictal period is a biomarker of the seizure onset zone with extremely high sensitivity and specificity. Analysis of the relationship between gamma regularity and pathological changes showed that a positive correlation was shown between high gamma regularity and pathologically indicated epileptogenicity. High gamma regularity was considered to be a reliable epileptogenic marker.

研究分野：脳神経外科

キーワード：てんかん 脳波 非線形解析 脳神経外科

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

てんかんにおける背景脳波において、ガンマ波がてんかん病変に関与する神経細胞活動を有意に反映したものであり (Gnatkowsky et al., Ann Neurol 64:674-686, 2008)、それらの細胞活動の同期化がガンマ波の異常規則性と密接に関連していること (Bartos et al., Nat Rev Neurosci 8:45-56, 2007)がこれまでに報告されている。また、マルチスケールエントロピー法は、デジタル波形データにおいて任意周波数の規則性をエントロピー値として定量化できる画期的な解析法であり (Costa et al., Phys Rev Lett 89:068102, 2002)、統合失調症 (Takahashi et al., Neuroimage 51:173-182, 2010) やアルツハイマー病 (Mizuno et al., Clin Neurophysiol 121:1438-1446, 2010) の評価法としてその有効性が報告されている。こうした知見に基づいて、マルチスケールエントロピー法を用いてガンマ波規則性を定量化することにより、てんかん病変部の正確な検出へ結びつけられないかと考えた。

2. 研究の目的

種々の脳病変 (脳皮質形成異常症、脳血管奇形、脳腫瘍など) により難治性てんかんを呈する患者の脳波におけるガンマ波規則性の時間空間的分布を解析し、切除を行った場合はてんかん病変部の詳細な病理学的評価を行うことで、マルチスケールエントロピー法を用いて定量化されたガンマ波規則性をより正確なてんかん病変部の新規バイオマーカーとして臨床応用することを目的とした。

3. 研究の方法

対象データ：難治性焦点性てんかんの外科治療のために、頭蓋内脳波記録を行った患者の頭蓋内脳波データを対象とした。

頭蓋内脳波記録：頭蓋内脳波は、電極間距離は 8-10 mm、サンプリング周波数は 1kHz で記録された。てんかん放電を認めない電極を基準電極として設定した。

発作起始部およびてんかん原性部の決定：発作起始部は、low amplitude fast activity として最も早い変化を示した電極として定義された。てんかん原性部は、現在有効なマーカーとして利用されている高周波律動波 (>80Hz) を発現し、実際に切除された部として定義された。

脳波データの選択：安定して記録された発作間欠期の 20 秒間の脳波データを抽出した。発作発症からは少なくとも 1 時間は離れていた。ガンマ波規則性の記録条件を一定にするため、深部電極脳波データは除外した。

マルチスケールエントロピー法によるガンマ波規則性解析：マルチスケールエントロピー法を用いて、任意の時間尺度で脳波シリーズの規則性を定量化した。オリジナルの脳波時系列 $X = \{X_1, X_2, \dots, X_N\}$ は、重ならないウィンドウの幅として設定された時間スケールファクタ (τ) によって粗化された。新しい粗化脳波時系列 $Y(\tau) = \{Y_1, Y_2, \dots, Y_N\}$ を以下に示す。

$$Y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^j X_i, \quad 1 \leq j \leq \frac{N}{\tau}$$

時系列 $Y(1)$ は、短時間スケールを表す元の時系列と同一であり、より高い τ はより長い時間スケールを表す。 τ を有する MSE スコア ($MSE(\tau)$) は、各系列 $Y(\tau)$ について計算された。 $MSE(\tau)$ は 3 つのパラメータに依存する： N (データ点の総数)、 m (比較される連続データ点の数)、および r (時系列の一貫性を測定するためのノイズ閾値)。粗粒度時系列 $Z = \{Z_1, Z_2, \dots, Z_N\}$ の $MSE(\tau)$ は次のように定義される。

$$MSE^{(\tau)}(N, m, r) = \log_e [C_{m+1}(r) / C_m(r)]$$

$$C_m(r) = \left\{ \text{number of pairs } (i, j) \text{ with } |Z_i^m - Z_j^m| < r, i \neq j \right\} / \left\{ \text{number of all probable pairs, i.e. } (N - m + 1)(N - m) \right\}$$

エントロピー値は、最初の m 個の点について互いに類似している 2 つのシーケンスが全データ点 (N) の次の $m+1$ 個の点で類似したままであるという条件付き確率の負の自然対数を意味する。すべての脳波データを 60Hz ノッチフィルタリングし、200Hz にダウンサンプリングした。時間スケールファクタ $\tau=3$ から $\tau=7$ はガンマ周波数 (30-70Hz) にほぼ対応する。

$$\frac{200 \text{ Hz}}{3} = 66.7 \text{ Hz}, \quad \frac{200 \text{ Hz}}{7} = 28.6 \text{ Hz}.$$

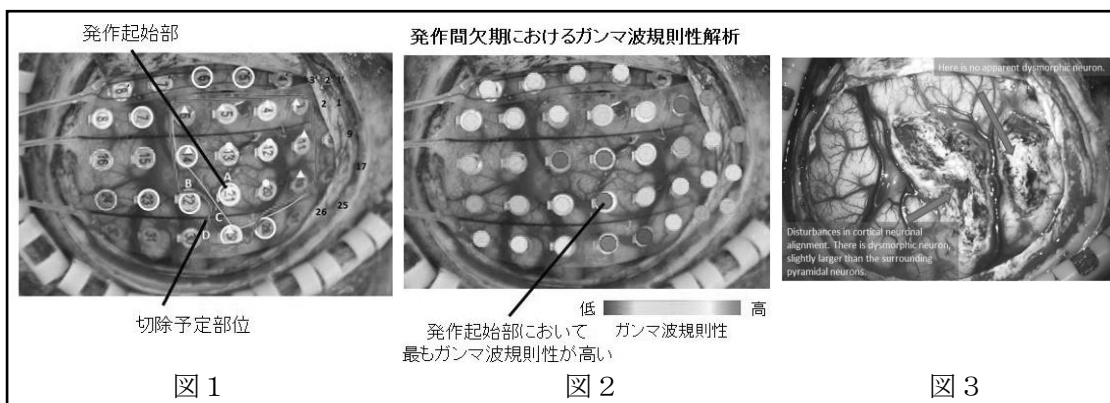
ガンマ波規則性を示すエントロピー値を $\tau=3$ から $\tau=7$ までの平均値として定義した。 $m=2$ および $r=0.2$ が脳波解析において良好な統計的結果を提供することが示されており、選択された 20 秒間のデータについて $N=4000$ (すなわち 20 秒 \times 200Hz)、 $m=2$ 、 $r=0.2$ で解析した。また、得られたエントロピー値を脳表面写真に重ね合わせることによってトポグラフィー

マップを作成した。これら行程は、MATLAB (The MathWorks、Version 8.5、Natick MA、USA) および Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp、Seattle、WA、USA.) を使用して実施された。

また、てんかん病変部として切除した部の病理学的な詳細評価も行った。本研究は後ろ向き研究であり、昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会による審査承認を得た(受付番号 3044)。

4. 研究成果

代表例を以下に示す。限局性皮質異形成による難治性てんかんの患者における頭蓋内脳波の従来の解析結果は図1の通りであった。発作間欠期におけるガンマ波規則性解析の結果、発作起始部においてガンマ波規則性が最も高かった(図2)。切除病変部の病理学的評価の結果、ガンマ波規則性の高い部位では限局性皮質異形成に特徴的な dysmorphic neuron の密度が高かったが、ガンマ波規則性の低い部位では dysmorphic neuron の密度が低かった。



他の症例でも同様の結果が得られ(論文執筆中)、マルチスケールエントロピーを用いたガンマ波規則性解析の結果、発作間欠期における最も高いガンマ波規則性は発作起始部マーカーとして、また、高いガンマ波規則性はてんかん原性部マーカーとして発展する可能性が示された。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Sato Yosuke, Ochi Ayako, Mizutani Tohru, Otsubo Hiroshi	4. 巻 96
2. 論文標題 Low entropy of interictal gamma oscillations is a biomarker of the seizure onset zone in focal cortical dysplasia type II	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 155-159
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤 洋輔
2. 発表標題 デジタル脳波非線形解析によるてんかん病変可視化~安全確実なてんかん外科への応用~
3. 学会等名 てんかん学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 洋輔、鷺見 賢司、松本 政輝、杉山 達也、清水 克悦、水谷 徹
2. 発表標題 脳波の非線形解析によるてんかん病変部可視化 ~てんかん外科への応用~
3. 学会等名 第29回神奈川脳神経外科手術手技研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 洋輔、水谷 徹、清水 克悦、杉山 達也、奥村 浩隆、鷺見 賢司、中條 敬人、桑島 淳氏、松本 政輝、小林 裕介、廣瀬 瑛介、飯塚 一樹、久保 美奈子、相浦 遼、高野 駿
2. 発表標題 脳波の非線形解析による新たなてんかん病変診断
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 洋輔
2. 発表標題 てんかん病変可視化技術と安全確実なてんかん外科
3. 学会等名 第33回昭和大学クリニカルセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 洋輔、水谷 徹、清水 克悦、杉山 達也、奥村 浩隆、鷺見 賢司、中條 敬人、桑島 淳氏、松本 政輝、小林 裕介、廣瀬 瑛介、飯塚 一樹、久保 美奈子、相浦 遼、高野 駿
2. 発表標題 マルチスケールエントロピー解析を用いた発作間欠期脳波におけるてんかん焦点診断
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 洋輔、水谷 徹、清水 克悦、杉山 達也、奥村 浩隆、鷺見 賢司、中條 敬人、桑島 淳氏、松本 政輝、小林 裕介、廣瀬 瑛介、飯塚 一樹、久保 美奈子、相浦 遼、高野 駿
2. 発表標題 マルチスケールエントロピー法を用いたてんかん脳波の非線形解析
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会学術大会
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
---------	---------------------------	-----------------------	----