

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16916

研究課題名（和文）若年性ミオクロニーてんかんにおける脳磁図所見のデータベース化に向けて

研究課題名（英文）Characterization of cortical activity in juvenile myoclonic epilepsy by gradient magnetic field topography

研究代表者

香川 幸太（Kagawa, Kota）

広島大学・病院（医）・助教

研究者番号：40726981

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）：抗てんかん薬にてコントロール良好なJME20例につき脳磁図検査を行い、検査中に異常波が得られた10例から得られた合計65個の発作間欠期棘波に対して傾斜磁場トポグラフィ解析を行った。その結果、JMEにおいてはてんかん活動が両側前頭葉ないし頭頂葉からミリ秒単位の時間差で連鎖的に出現することを確認した。いずれかの半球にてんかん活動が生じた後、対側半球に活動が広がるまでの時間差は中央値7ミリ秒であった。これらの結果から、JMEにおけるてんかん放電発生には両側前頭葉、頭頂葉を含む局所的なネットワークが関与することが示唆された。本結果は、今後薬剤抵抗性全般てんかんの病態探索を行う上でも有用と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果から、若年ミオクロニーてんかんにおけるてんかん放電発生には両側前頭葉、頭頂葉を含む局所的なネットワークが関与することが示唆された。若年ミオクロニーてんかんを代表とする特発性全般てんかんか、焦点性てんかんの二次性全般化か識別が困難な症例が存在するが、本研究結果により今後正しい診断が得られるようになることが期待できる。また、本研究結果は今後薬剤抵抗性全般てんかんの病態探索を行う上でも有用と考えられる。

研究成果の概要（英文）：Objective: gradient magnetic field topography (GMFT) illustrates the magnetic field gradients of epileptic spikes on a volume-rendered brain surface. The purpose is to characterize cortical activation in juvenile myoclonic epilepsy. Methods: we examined interictal spikes in 10 patients. We defined the hemisphere where an activation initially appeared as the “preceding hemisphere”. We localized the foci where activations arose and evaluated their spatiotemporal changes. Results: the localization of activation in the preceding hemisphere was frontal in 18 activities (28%), parietal in 10 (15%), and frontal/parietal in 33 (51%), and in the contralateral hemisphere it was frontal in 14 (32%), parietal in 6 (14%), and frontal/parietal in 19 (43%). The median interhemispheric time difference was 7 ms (range: 0-20). Conclusions: activations are localized within the bilateral frontal and parietal regions. Activations arose serially from foci with small time differences.

研究分野：てんかん外科

キーワード：generalized epilepsy Magnetoencephalography

1. 研究開始当初の背景

てんかんの病型診断は治療方針や予後推計のために非常に重要であり、診断には脳波所見が大きなよりどころになる。若年性ミオクロニーてんかん(Juvenile myoclonic epilepsy; JME)はミオクロニー発作、全般性強直間代発作を主兆とし思春期から若年成人に発症するもので、頻度の高い疾患である。JME は特発性全般てんかんに含まれ、脳波にて全般性棘徐波(generalized spike-and-wave; GSW)を呈する。JME では薬物治療に対する反応が症候性てんかんと比較して良好である。一方で、症候性部分てんかんや症候性全般てんかんにおいても GSW が見られる事がしばしばある。症候性てんかんでは特発性てんかんと比較して薬物治療に対する反応が悪く、発作抑制のために外科的治療を考慮すべき状況も生じ得る。しかし、臨床上特発性全般てんかんなのか、症候性てんかんなのか、判別がつきにくい事がしばしばある。特に症候性前頭葉てんかんでは臨床像、脳波所見が JME と類似し得るため正しい診断がなされないまま薬物治療のみを継続される事がある。

GSW の発生には左右の大脳皮質に加えて視床や脳幹部が関与する事が示されており、Penfield らは左右いずれかの皮質に起源を有するタイプを secondarily bilateral synchrony (SBS)として primarily bilateral synchrony (PBS)から区別する概念を記載した (Penfield and Jasper, 1954)。すなわち JME では PBS 機序が、症候性てんかんでは SBS 機序が想定されている。多くの研究者が症候性てんかんにおける SBS の特徴や脳波所見について報告しているが (Gabor, 1969; Niedermeyer, 1972; Gotman, 1981; Blume, 1985; Aicardi, 1991; Oguni, 1994)、脳波にて SBS と PBS を識別する事は未だに困難である。

脳磁図は脳実質のてんかん活動によって生じた磁場を計測する。磁場は髄液、頭蓋骨、頭皮などによる減衰効果を受けない (Yu, 2004; Chang, 2009)。さらにセンサーの数が多いため脳磁図は時間空間分解能において脳波よりも優れている (Ramantani, 2006)。傾斜磁場トポグラフィ (GMFT)は傾斜磁場を 3次元脳表上に投射したものであり、全脳領域におけるてんかん活動の拡がりや millisecond 単位ごとに解析できる (Hashizume, 2007, Shirozu, 2010)。これまで我々は症候性部分てんかん・症候性全般てんかん症例において、脳波上の GSW に対して GMFT 解析を行って来た。結果、これらの症例では脳波上両側半球間で振幅に左右差のはっきりしない均一な GSW を呈していても、脳磁図にて解析すると両側半球間にてんかん活動の経時的变化や範囲に左右差があり、症例によって様々なパターンが認められた。一方で、JME をはじめとする特発性全般てんかんにおける脳磁図所見についてはこれまでまとまった報告はない。

2. 研究の目的

JME では各症例で同様の臨床像および脳波所見が認められる。従って、脳磁図においても各症例で比較的均一な所見が得られる事が予測される。JME における GSW は PBS 機序にて発生すると考えられているため、脳磁図 GMFT 解析を行うと両側半球間にてんかん活動の経時的变化や範囲に左右差のほとんどない所見が得られる事が想定される。本研究の目的は JME 症例における GSW を脳磁図 GMFT 解析し、てんかん活動の時間的・空間的な変化につき所見をまとめることである。これにより、JME と症候性てんかんが脳磁図を用いて正しく判別できるようになる事が期待される。また、JME 症例の所見を基準とすることにより、症候性てんかん各症例のより詳細な病態診断や術前評価が可能となる事も期待できる。

3. 研究の方法

(1) 研究対象

薬物治療に対して良好に反応している 16~25 歳の範囲の JME20 症例を対象とする。

(2) 研究方法

脳磁図の記録: Neuromag 社製脳磁計 (sampling rate: 1000 Hz)にて 30 分の記録を行う。

脳磁図記録中は、19 channel 脳波を同時記録する。

解析する棘波の選別: 同時記録脳波にて発作間欠期全般性棘波の所見を呈しているものを選別する。棘波出現から 2 秒以内に次の棘波が出現した場合は選別しない。

GMFT 解析: 204 チャンネルの planer gradiometer から記録された信号と 3D 脳表 MRI 画像を元に、独自の解析ソフト (Hashizume, 2007)を用いて GMFT 解析を行う。傾斜磁場が 300 fT/cm 以上となったところを activated zone とみなし、1 millisecond ごとに activated zone の範囲を観察する。Activated zone が経時間的・空間的に変化して行く様子を動画ファイルとして保存する。

Activated zone が最初に出現する半球を preceding hemisphere, 遅れて出現する半球を following hemisphere と定義した。Activated zone が各半球で最初に出現する領域を F1, 同一半球内で数ミリ秒後に F1 とは離れた場所に activated zone が出現する場合はその領域を F2 と定義した。1) Preceding hemisphere, following hemisphere それぞれにおいて、F1, F2 がどの脳葉に局在するか、2) F1 と F2 の出現する時間差、3) 両側半球間における F1 出現の時間差につきデータ収集する。

4. 研究成果

我々は抗てんかん薬にてコントロール良好な JME20 例につき脳磁図検査をおこなった。うち、10 例では検査中に異常波が発生しなかったため対象から除外された。検査中に異常波が得られた 10 例より 1 症例あたり 1 ~ 10 個の発作間欠期全般性棘波を選出し、合計 65 個の棘波を GMFT 解析した (図 1)。

(1) F1, F2 の局在について

65 個の棘波のうち、preceding hemisphere において F1 の局在は前頭葉 : 39 個、中心領域 : 4 個、頭頂葉 : 22 個であった。F2 の局在は前頭葉 : 12 個、頭頂葉 21 個であった。Following hemisphere にも activated zone がみられた 44 個の棘波のうち、F1 の局在は前頭葉 : 26 個、中心領域 : 5 個、頭頂葉 : 13 個であった。F2 の局在は前頭葉 : 7 個、頭頂葉 : 12 個であった。

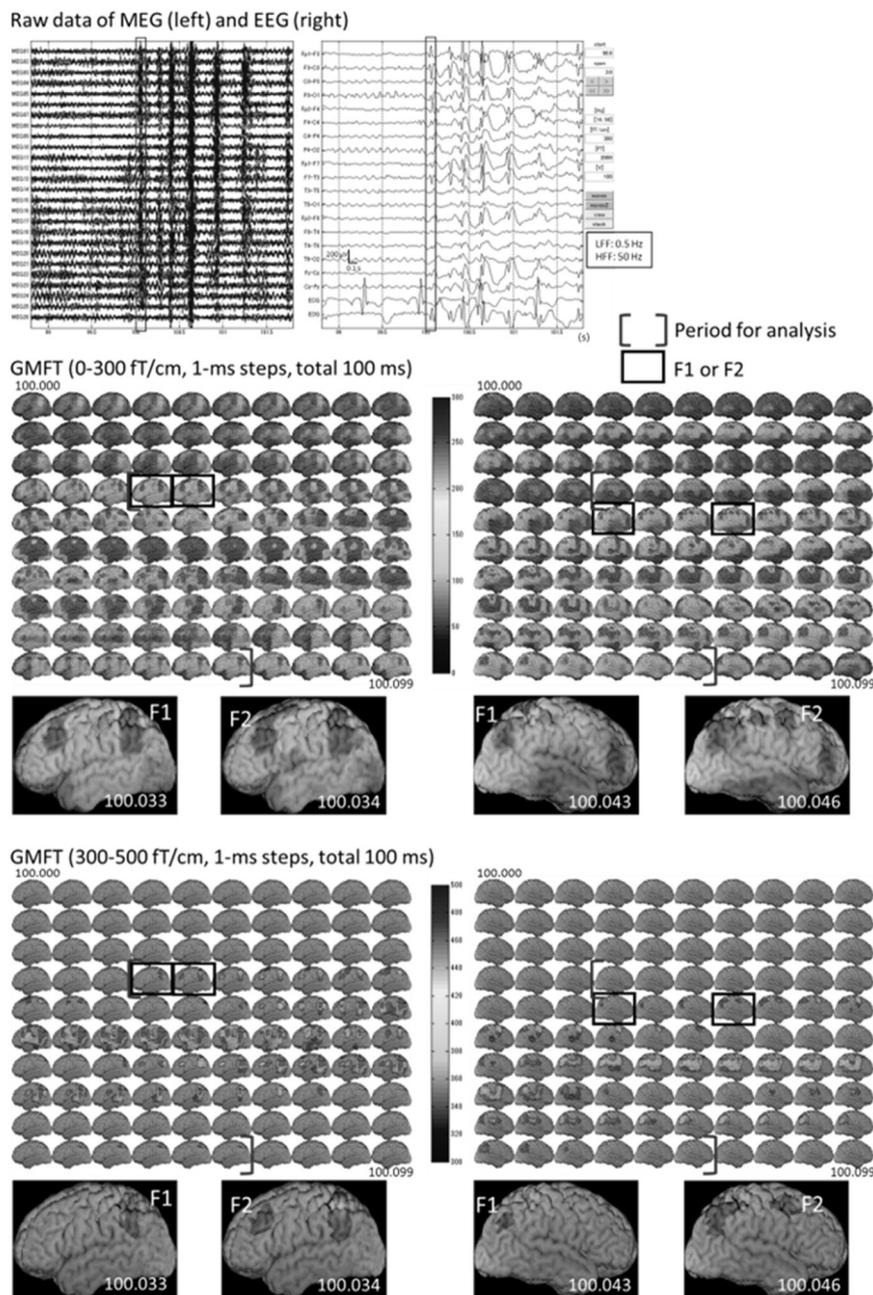
(2) F1 と F2 の時間差

Preceding hemisphere において F1-F2 の時間差は median 3 (range 0-6) milliseconds、following hemisphere においては median 3 (range: 0-8) milliseconds であった。

(3) 両側半球間における F1 出現の時間差

Median 7 (range: 0-20) milliseconds であった。

図 1



上段左が脳磁図、右が脳波である。 で囲った棘波を GMFT 解析したものを中段(0-300 fT/cm の

成分を表示)および下段(300-500 fT/cmの成分を表示)に示す。左半球においては、F1が頭頂葉に認められ、その1ミリ秒後にF2が前頭葉に認められた。右半球においてはF1が頭頂葉に認められ、その3ミリ秒後にF2が前頭葉に認められた。半球間のF1出現時間差は10ミリ秒であった。

これらの結果から、JMEにおけるてんかん放電発生には両側前頭葉、頭頂葉を含む局所的なネットワークが関与することが示唆された。本結果は、今後薬剤抵抗性全般てんかんの病態探索を行う上でも有用と考えられる。研究成果は下記のように学術論文としてpublishした。

Kagawa K, Iida K, Hashizume A, Katagiri M, Seyama G, Okamura A, Horie N:
Characterization of cortical activity in juvenile myoclonic epilepsy by gradient magnetic field topography. *Clinical neurophysiology*. 141: 62-74, 2022

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 Kagawa K, Iida K, Hashizume A, Katagiri M, Seyama G, Okamura A, Horie N | 4. 巻 141 |
| 2. 論文標題 Characterization of cortical activity in juvenile myoclonic epilepsy by gradient magnetic field topography | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology | 6. 最初と最後の頁 62-74 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2022.06.015 | 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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kagawa K, Hashizume A, Katagiri M, Seyama G, Okamura A, Kurisu K, Iida K |
| 2. 発表標題 Characterization of cortical activity corresponding to generalized spike-and-wave discharges in Juvenile myoclonic epilepsy (JME) using gradient magnetic field topography (GMFT) |
| 3. 学会等名 International Joint Meeting 2020 in Kansai（国際学会） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 香川幸太、橋詰顕、片桐匡弥、瀬山剛、岡村朗健、栗栖薫、飯田幸治 |
| 2. 発表標題 脳磁図傾斜磁場トポグラフィを用いた若年ミオクロニーてんかんの全般性棘徐波における皮質活動特性評価 |
| 3. 学会等名 第54回日本てんかん学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 香川幸太、橋詰顕、片桐匡弥、瀬山剛、岡村朗健、栗栖薫、飯田幸治 |
| 2. 発表標題 脳磁図傾斜磁場トポグラフィ（GMFT）を用いた若年ミオクロニーてんかんの全般性棘徐波における皮質活動特性評価 |
| 3. 学会等名 第54回日本てんかん学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021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 |
|-------|--|---|----|
| 研究協力者 | 飯田 幸治 (Iida Koji) (20304412) | 広島大学大学院医系科学研究科脳神経外科学 (15401) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|