

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18417

研究課題名(和文)皮質-皮質間誘発電位を用いたてんかん原性領域診断を目指して

研究課題名(英文)Aiming to establish a method with cortical-cortical evoked potentials for detecting epileptogenic zone

研究代表者

嶋田 勢二郎(Shimada, Seijiro)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30803639

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): てんかん外科において『てんかん原性領域』の術前診断は重要である。我々は頭蓋内電極を用いた皮質-皮質間誘発電位(CCEP)検査に注目し、新しいてんかん原性領域の診断法を確立すべく、本研究を実施してきた。2019-2021年度にかけて、CCEP検査を実施できた症例が計16症例となり、目標としていた症例数を達成することができた。各症例での解析は概ね終了しているが、2021年度までに結果まとめて発表するまでに至らなかった。本研究成果の報告に向けて引き続き努力を続けている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

『てんかん原性領域』は『切除によりてんかん発作が消失する最小領域』であり、『てんかん原性領域』がより正確に診断されれば、てんかん外科治療の手術成績の向上が期待できる。現状ではMRI無病変の難治性焦点てんかんの外科治療において術後の発作消失率は5割以下に留まり、てんかん原性領域診断に関するbreakthroughが望まれている。本研究で我々は、CCEP検査で得られる独自の『皮質興奮性』と『均一・不均一性』の指標からてんかん原性領域診断の壁に挑んでいる。具体的な成果報告はまだであるが十分な検査が施行できたと考えており、てんかん外科治療の手術成績向上につなげたいと考えている。

研究成果の概要(英文): Preoperative diagnosis of "epileptogenic zone" is important in epilepsy surgery. I have focused on cortical-cortical evoked potential (CCEP) tests using intracranial electrodes to establish a new method for detecting the epileptogenic zone. From 2019-2021, the total number of cases for which the CCEP test could be performed was 16 and the target number of cases could be achieved. Although I have almost completed the analysis in each case, I have not yet reached the point of presenting the results by 2021. I am continuing our efforts to report the results of this research. I am continuing my efforts to report the results of this research.

研究分野: 脳神経外科学

キーワード: てんかん 皮質電気刺激 診断技術

1. 研究開始当初の背景

『てんかん原性領域(EZ)』は『てんかん発作を生じさせる根源的領域』であり、言い換えると『切除によりてんかん発作が消失する最小領域』と定義される。てんかんの根治的切除術を行う上で最も重要な領域である。理論上はこの領域を同定し切除できれば完全な発作消失が得られるはずであるが、現状では術前に直接的にこの領域を同定するすべを我々は持ち得ていない。実臨床では様々な検査により『てんかん原性病変(EL: epileptogenic lesion)』『発作起始領域(SOZ: seizure onset zone)』『発作間欠期てんかん性放電領域(IZ: irritative zone)』などを同定し、EZを推定する。ELは画像検査が得られる器質的異常に脳波・脳磁図による機能的異常を併せて同定される。ELが不確かな場合、頭蓋内電極留置により皮質脳波からSOZ、IZを同定し、EZを推定する。ELが明らかな場合の発作消失率は側頭葉で7-8割、側頭葉外で6割程度であるが、ELが明らかでない場合は側頭葉でも5割程度、側頭葉外に至っては4割以下であり、必ずしも発作消失率は高いとは言えない。

EZ推定の現在のgold standardはSOZを同定することであるが、そのためには発作を複数回捕捉する必要がある。SOZ同定の限界は、発作を待つ必要があることである。頭蓋内電極の留置期間は限られているため、その期間内で発作を捕捉できるか確実性に乏しい。また、発作時の身体的リスクを負う必要がある。そこで、SOZ同定の補助または代替としてIZ同定を併用する。間欠期てんかん性放電は発作自体よりは頻度が高いため、留置期間内に観察することは可能ではあるが、特異度の低さが問題である。EZの周囲や関連領域にもてんかん性放電が広がる可能性があり、また、生理的機能領域でも検出されることが報告されているためである。現状では様々な脳波の解析法が工夫されているが、残念ながら我々が期待する成績には遠く及ばない。治療成績向上のためにはてんかん原性領域診断に関するbreakthroughが望まれている。

そこで我々は皮質-皮質間誘発電位(CCEP)に注目した。CCEP検査は電気刺激を用いるが発作誘発率は低く、比較的安全性の高い検査法である。皮質興奮性や皮質-皮質間ネットワークの評価法として報告されている。てんかんはまさに皮質興奮性とネットワークの異常であり、CCEP検査は潜在的にてんかん病態の描出に適した検査法である可能性がある。先行研究で一部、てんかん焦点部・てんかんネットワークとCCEPの関連が報告されているが、てんかん原性領域診断法として確立するためにはまだ基礎的データが不十分である。後述するように、我々は独自の先行研究からCCEPに関する新たな指標を見出し、本研究でCCEP検査によるてんかん原性領域診断法を確立するための基礎的データを算出することを目指した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、CCEPを用いたてんかん原性領域診断の可能かという問いに対して回答し、実際に診断法として確立していくための基礎的データを揃えることである。

我々はCCEPの信号源に関する重要な所見を先行研究で明らかにした。そこで用いた手法は誘発反応をシステム全体として捉える回帰分析の手法であり、これはCCEP反応に関して我々が初めて導入した手法である。

CCEPを用いたこれまでの報告では、刺激部位の『隣接電極』のみの反応を元に『皮質興奮性』が評価されてきた。回帰分析を用いると、刺激部を軸としたシステム全体の結果としての皮質興奮性が定量的に評価可能である。加えて、副次的に刺激周囲の反応の『不均一性』がてんかん焦点部で存在する可能性に注目し得た。てんかん焦点部及びその周囲の不均一性はてんかんの病態を考えると非常に理解しやすいが、これを定量的に示した指標は現時点では皆無である。我々はこの指標に注目し得たことで、先行研究で報告されている指標より高い精度でのてんかん原性診断が可能であると考えた。この指標は我々が先駆けて報告しているものである。

本研究では独自の『皮質興奮性』と『不均一性』の指標及び既報の指標について基礎的データを算出し、焦点部・非焦点部の統計学的差異を検証するとともに、指標を基準とした焦点部・非焦点部の診断精度を算出して、比較的安全性の高いCCEP検査によるてんかん原性領域診断法を目指した。

3. 研究の方法

【対象】難治性てんかん患者において、焦点診断を目的として頭蓋内電極を留置した患者を対象とした。使用する電極は保険収載されている硬膜下電極を用いた。通常、慢性頭蓋内電極の留置期間は2~4週間程度であり、この期間内に本研究の計測を行う。研究期間内での目標患者数は4-5名と想定した。すでに本研究に使用可能な一部データを取得した患者もあり、それらの結果も含めて解析を行うこととした。

【CCEPの測定】治療に必要な臨床情報を得る検査(ビデオ皮質脳波によるSOZ、IZ診断及び脳機能マッピングによる生理的機能野の評価)と併行してCCEPの測定を行った。

記録可能な範囲・数(焦点、機能野を優先的に含む)の電極に対して、隣接する2電極の刺激

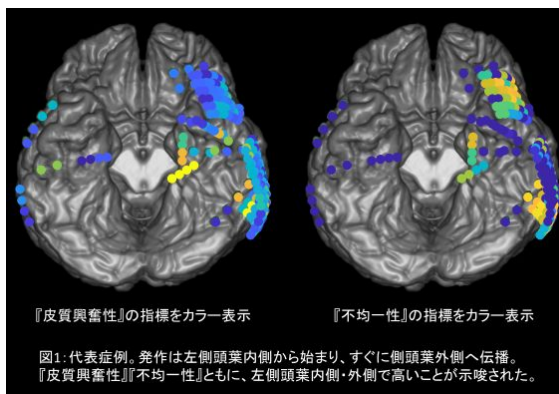
ペアを設定し、それぞれに対して単発電気刺激を行い、皮質脳波を記録した。刺激・記録条件などは先行文献で広く使用されている方法を用いた。電気刺激は NS-101 (ユニークメディカル社製) 脳波記録は 256Ch デジタル脳波計 (日本光電社製) を使用した。また、検査をスムーズに進めるため、特注の電極接続切替え装置 (ユニークメディカル社製) を使用した。

【CCEP の解析方法】それぞれの刺激に対する誘発反応について、まず実効値 (RMS: root mean square: RMS) を算出し代表値化した。刺激点から記録電極までの距離を独立変数、記録電極の RMS を従属変数として非線形回帰分析を行った。そこで得られる、回帰係数 (皮質興奮性に相当) 及び決定係数 (不均一性に相当) を算出し、本研究独自の中心的指標とした。その他の指標として、誘発電位の代表の N1、N2 など含む既報の指標も同時に算出しておくこととした。

4. 研究成果

2019 から 2021 年度で検査実施症例が計 16 症例となり、目標としていた症例数には到達した。2021 年度は各症例での個別の解析を進め、さらには各症例の解析結果を統合することを目標に研究を継続してきた。右図は代表症例において記録・算出された、『皮質興奮性』及び『不均一性』の指標をカラー表示したものである。

現時点での成果として、右図のように個別の解析を概ね実施するところまでできたが、各症例の結果をうまく統合することができておらず、2021 年度中に解析結果を英文論文並びに国内外の学会にて発表するまでに至らなかった。患者の病態の不均一性や頭蓋内電極の配置の不均一性が要因と考えている。現在は解析手法や統合方法を工夫し、研究成果を発表できるよう引き続き解析結果のまとめを進めている。具体的な成果報告はまだであるが十分な検査が施行できたと考えており、てんかん外科治療の手術成績向上につなげたいと考えている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------