

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：14501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23777

研究課題名(和文) 神経救急患者の広域周波数帯域脳波を用いた治療予後の高精度新規バイオマーカーの確立

研究課題名(英文) Establishment of an electrophysiological biomarker in wide-band EEG of neurocritical care patients

研究代表者

十河 正弥 (Togo, Masaya)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90704784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：意識障害患者の頭皮上脳波における、低周波、高周波律動の発作原性、脳機能予後を予測する電気生理学的バイオマーカーとしての役割の確立と生成機序の解明を目指した。

研究代表者はshort infraslow activity(SISA)と命名した低周波律動を報告しており、研究期間中に麻酔薬や代謝性脳症が原因の場合SISAは低振幅か認めないことが多く、急性症候性発作を有する症例ではSISAの振幅が有意に高いことを示した。またもやもや病や内頸動脈狭窄の血行再建術後の再灌流による神経症状出現と関連して低周波律動が出現することを報告しており、意識障害患者における低周波律動の臨床的意義をより確立したものにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症患者における脳波モニタリングは、非けいれん性てんかん重積などの検出により患者の予後を改善することが報告され、近年注目されている。しかし古典的な脳波において計測される周波数帯域では、特に集中治療領域においててんかん発作の出現や予後について予測することが難しい状況も多い。このような状況で本研究により低周波活動を使用することで、発作や神経学的転帰の予測の可能性を示すことができた。今後も集中治療期の脳波を多施設共同研究で蓄積し、より幅広い病因による意識障害時の低周波律動、高周波律動の解析やsource modelingにより、引き続きこれらの活動の生理学的意義の探索と、臨床応用を目指していく。

研究成果の概要(英文)：We aimed to establish the role of low-frequency and high-frequency activities in predicting the seizure and the prognosis of brain function for patients with impaired consciousness.

The principal investigator has reported low-frequency activities named "short infraslow activity (SISA)." During this period, we revealed SISA was often low-amplitude or absent when caused by anesthetics or metabolic encephalopathy, although SISA was high-amplitude in patients with anoxic encephalopathy. It was shown that the amplitude of SISA was significantly higher in cases with acute symptomatic seizures. It has also been reported that low-frequency activity appeared in association with the neurological symptoms after revascularization of Moyamoya disease and internal carotid artery stenosis. These results highlighted the clinical significance of low-frequency activity in patients with impaired consciousness.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：意識障害 神経救急 低周波活動 高周波活動 脳波

1. 研究開始当初の背景

重症患者や神経救急患者において頭皮上脳波は予後やてんかん発作の予測に有用な手段であり、近年患者の神経学的予後を改善することも報告され注目されている。しかし通常の脳波検査で得られる情報は十分ではなく、より正確な臨床判断に資する新しい検査技術が求められている。そこで本研究では、近年てんかん原性との関連が指摘されている高周波、低周波律動に着目し、神経救急患者の頭皮上脳波の低周波律動、高周波律動を解析し、どのような病態で律動を認めるか、律動と脳機能予後、発作との関連を検討し律動の発生機序についても検討することを目的として研究を開始した。

2. 研究の目的

神経救急患者の診療では、ベッドサイドで迅速に病態評価や治療効果判定を可能にする検査法として、頭皮上脳波は臨床に必須である。現在脳波所見からてんかん発作や脳機能予後などの臨床経過を予測するのは困難であり正確な臨床判断に資する新しい検査技術が求められている。広域周波数帯域脳波 (wide-band EEG)の普及に伴い、これまで記録できなかった0.5Hz以下の低周波律動、30 Hz以上の高周波律動が記録可能になった。てんかん患者においては、低周波律動、高周波律動がてんかん原性を反映する可能性が示唆されているが、神経救急患者では、低周波、高周波律動の出現の有無や臨床的意義が確立されていない。本研究では意識障害患者の頭皮上脳波における、低周波、高周波律動の発作原性、脳機能予後を予測する電気生理学的バイオマーカーとしての役割の確立と生成機序の解明を目指した。

3. 研究の方法

大規模な(病床700床以上)三次救急病院2施設において、低酸素脳症、非けいれん性てんかん重積、脳炎、脳症等の疾患で意識障害を呈し頭皮上脳波を計測した患者100名程度を対象とし、各脳波記録を詳細に解析し、時定数の変更、時間周波数解析を用いて低周波、高周波律動の出現を評価した。一施設では集中治療室での長時間脳波モニタリングも導入しているためそれも含め、低周波、高周波律動の経時的変化も検討し、以下を明らかにすることを目標とした。

(2019年度) どのような病因、脳波所見に低周波、高周波律動が合併しているか。低周波、高周波律動を認めた群と認めなかった群で神経学的転帰が良好、不良の人数や、急性症候性発作を認めた人数、認めなかった人数を算出し、二乗検定を用い比較する。

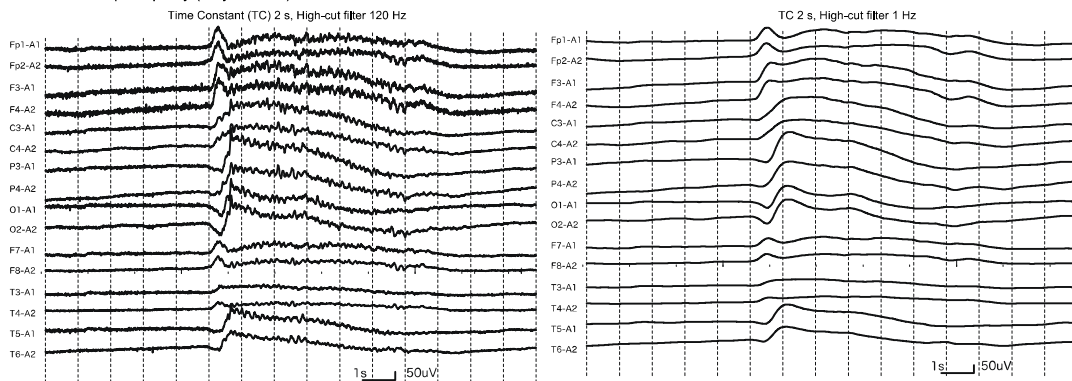
(2020年度) 集中治療室における長時間脳波モニタリングにより低周波、高周波律動の経時的変化を記録し、発症後どの程度の時間で律動が出現、消失するかを検討する。また、これまでの動物実験や単離神経細胞を用いた電気生理学的研究で得られているこれらの律動や経時的変化に関する知見と比較し発症機序を推定する。

4. 研究成果

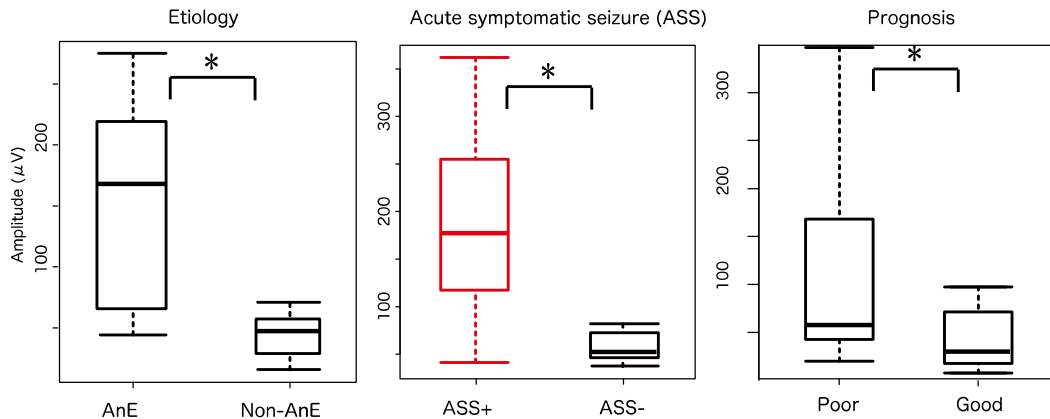
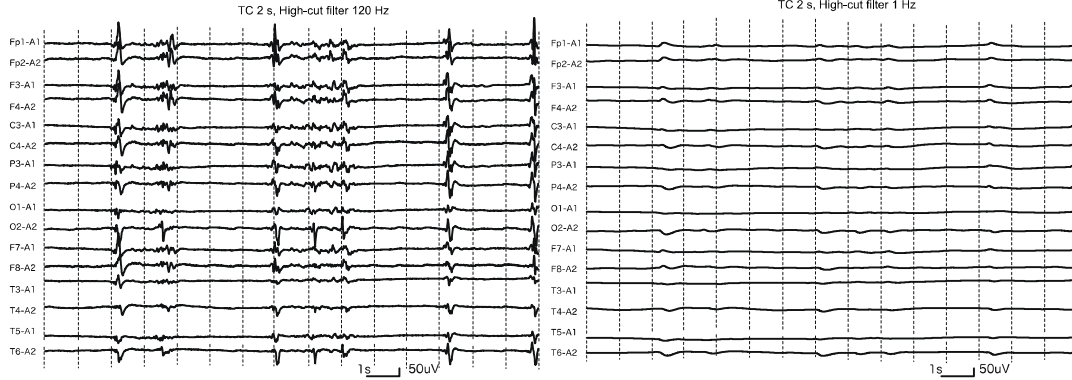
本研究は、意識障害患者の頭皮上脳波における、低周波、高周波律動の発作原性、脳機能予後を予測する電気生理学的バイオマーカーとしての役割の確立と生成機序の解明を目指した。研究代表者は低周波律動のうち short infraslow activity(SISA)と命名した活動が低酸素脳症の burst-suppressionで認めることを報告していた(Togo et al. 2018)。2019年度には麻酔薬や代謝性脳症が原因による burst-suppression において SISA は低振幅か認めないことが多く、

急性症候性発作、予後不良の症例では SISA の振幅が有意に高いことを示しており (Togo et al. International Epilepsy Congress 2019, 日本てんかん学会 2019)、論文投稿準備中である (Figure)。2020 年度にはもやもや病や内頸動脈狭窄の血行再建術後の再灌流による神経症状出現と関連して低周波律動が出現することを報告しており (林ら. 日本神経学会 2020, 日本臨床神経生理学学会 2020) こちらに関しても現在論文作成中である。また硬膜下電極記録からてんかん発作の焦点では遅い潜時の誘発電位の振幅が低下することを示し発表予定である (Togo et al. Asian&Oceanian Epilepsy Congress 2021)。古典的な脳波における周波数帯域ではてんかん発作の出現や予後について予測することが難しい状況も存在するが、低周波活動、高周波活動を使用することで発作や神経学的転帰の予測の可能性を示している。助成期間終了後も集中治療期の多数症例の脳波を多施設共同研究で蓄積し、より幅広い病因による意識障害時の低周波律動、高周波律動の解析や source modeling により、引き続きこれらの活動の生理学的意義の探索と、臨床応用を目指していく。

A. Anoxic encephalopathy (78 y.o. male)



B. Non anoxic encephalopathy (26 y.o. female, sedation for status epilepticus)



* P < 0.05 (Wilcoxon rank-sum test)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 十河正弥、井内盛遠、松本理器、澤本伸克、池田昭夫、高橋良輔	4. 巻 60
2. 論文標題 橋病変が脱力発作と半側顔面けいれん発作に関与したと診断した難治てんかん発作の一例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床神経学	6. 最初と最後の頁 362 ~ 366
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 -
1. 著者名 Neshige Shuichiro, Kobayashi Katsuya, Matsushashi Masao, Togo Masaya, Sakamoto Mitsuhiro, Shimotake Akihiro, Hitomi Takefumi, Kikuchi Takayuki, Yoshida Kazumichi, Kunieda Takeharu, Matsumoto Riki, Maruyama Hirofumi, Takahashi Ryosuke, Miyamoto Susumu, Ikeda Akio	4. 巻 60
2. 論文標題 A score to map the lateral nonprimary motor area: Multispectrum intrinsic brain activity versus cortical stimulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epilepsia	6. 最初と最後の頁 2294 ~ 2305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/epi.16367	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 Togo Masaya, Yoshimura Hajime, Ohira Junichiro, Funakoshi Yusuke, Tani Shoichi, Hara Shigeo, Sakai Nobuyuki, Kohara Nobuo	4. 巻 7
2. 論文標題 Cavernous sinus meningioma with the involvement of the medial sphenoidal wing mimicking hypertrophic pachymeningitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 365 ~ 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12324	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 -
1. 著者名 Yoshimura Hajime, Togo Masaya, Ishii Junko, Ishiyama Hiroyuki, Tamura Ryota, Kimura Masamune, Kuroda Takehito, Kusunoki Susumu, Kawamoto Michi, Kohara Nobuo	4. 巻 6
2. 論文標題 Electroencephalographic findings in Bickerstaff's brainstem encephalitis: A possible reflection of the dysfunction of the ascending reticular activating system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology Practice	6. 最初と最後の頁 29 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cnp.2020.11.004	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 -

1. 著者名 Inoue Takeshi, Kobayashi Katsuya, Matsumoto Riki, Inouchi Morito, Togo Masaya, Togawa Jumpei, Usami Kiyohide, Shimotake Akihiro, Matsuhashi Masao, Kikuchi Takayuki, Yoshida Kazumichi, Kawawaki Hisashi, Sawamoto Nobukatsu, Kunieda Takeharu, Miyamoto Susumu, Takahashi Ryosuke, Ikeda Akio	4. 巻 131
2. 論文標題 Engagement of cortico-cortical and cortico-subcortical networks in a patient with epileptic spasms: An integrated neurophysiological study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 2255 ~ 2264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2020.04.167	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13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Masaya Togo, Takefumi Hitomi, Naoya Mimura, Junichiro Ohira, Hirofumi Takeyama, Akihiro Shimotake, Hajime Yoshimura, Masao Matsuhashi, Michi Kawamoto, Nobuo Kohara, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda
2. 発表標題 High amplitude, short infraslow activity (SISA) with burst suppression could be closely related to acute seizures in comatose patients
3. 学会等名 33rd International Epilepsy Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 Masaya Togo, Takefumi Hitomi, Naoya Mimura, Junichiro Ohira, Hirofumi Takeyama, Akihiro Shimotake, Hajime Yoshimura, Masao Matsuhashi, Michi Kawamoto, Nobuo Kohara, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda
2. 発表標題 High amplitude, short infraslow activity (SISA) with burst suppression could be closely related to acute seizures in comatose or critical care patients
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 Masaya Togo, Riki Matsumoto, Nobutaka Mukae, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Takuro Nakae, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Masao Matsuhashi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda
2. 発表標題 Human motor control network as revealed by CCEP connectivity analysis of the negative motor area
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 十河正弥, 戸島摩耶, 錦織隆成, 濱口敏和, 下竹昭寛, 木村公俊, 岡田信久, 當間圭一郎, 眞木崇州, 山門穂高, 高橋良輔, 池田昭夫
2. 発表標題 亜急性発症のミオクロニーてんかんの一例
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年~2020年

1. 発表者名 十河正弥, 松本理器, 迎伸孝, 武山博文, 中江卓郎, 小林勝哉, 宇佐美清英, 下竹昭寛, 松橋眞生, 菊池隆幸, 吉田和道, 國枝武治, 宮本享, 高橋良輔, 池田昭夫
2. 発表標題 運動、言語関連皮質における皮質間ネットワーク特性:皮質皮質間誘発電位を用いた検討
3. 学会等名 第49回臨床神経生理学会学術集会
4. 発表年 2019年~2020年

1. 発表者名 吉村元, 十河正弥, 石井淳子, 比谷里美, 乾涼磨, 中澤晋作, 木村正夢嶺, 黒田健仁, 角替麻里絵, 石山浩之, 前川嵩太, 村上泰隆, 藤原悟, 尾原信行, 川本未知, 幸原伸夫.
2. 発表標題 Bickerstaff型脳幹脳炎における上行性網様体賦活系の障害に伴う脳波変化.
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術大会.
4. 発表年 2020年~2021年

1. 発表者名 林梢, 宇佐美清英, 十河正弥, 山尾幸広, 下竹昭寛, 舟木健史, 人見健文, 菊池隆幸, 松橋眞生, 吉田和道, 宮本享, 高橋良輔, 池田昭夫.
2. 発表標題 もやもや病血流再建術後の過灌流神経症状と脳波変化との関連:超低域徐波の意義.
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術大会.
4. 発表年 2020年~2021年

1. 発表者名 森本 耕平, 立花 久嗣, 岡山 公宣, 十河 正弥, 上田 健博, 関口 兼司, 古和 久朋, 松本 理器.
2. 発表標題 認知機能低下と高齢発症てんかんを合併した2例の神経心理学的特徴
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 十河 正弥, 松本 理器, 武山 博文, 小林 勝哉, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 松橋 眞生, 菊池 隆幸, 吉田 和道, 國枝 武治, 宮本 享, 高橋 良輔, 池田 昭夫.
2. 発表標題 難治部分てんかん患者における皮質間ネットワークの特徴と臨床所見との関連: 皮質皮質間誘発電位を用いた検討.
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術大会.
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Kozue Hayashi, Masaya Togo, Kiyohide Usami, Yukihiro Yamao, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, Takayuki Kikuchi, Masao Matsubashi, Kazumichi Yoshida, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda
2. 発表標題 ISA is associated with transient cortical dysfunction and hyperperfusion in Moyamoya disease
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 十河 正弥, 松本 理器
2. 発表標題 代謝性・中毒性脳症の脳波: 判読の現状と展望
3. 学会等名 第35回神経救急学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Masaya Togo, Riki Matsumoto, Takuro Nakae, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Masao Matsuhashi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda
2. 発表標題 Modification of effective connectivity strength in interareal cortical networks from the seizure onset zone: a corticocortical evoked potential study
3. 学会等名 The 13th Asian&Oceanian Epilepsy Congress
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Masaya Togo, Riki Matsumoto, Nobutaka Mukae, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Takuro Nakae, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Masao Matsuhashi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda
2. 発表標題 Characteristics of intercortical epileptic network in focal epilepsy patients: a cortico-cortical evoked potential study
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 十河 正弥 , 松本 理器	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医師会	5. 総ページ数 1
3. 書名 てんかん診療の最前線 (硬膜下電極記録)	

1. 著者名 十河 正弥 , 池田 昭夫	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 7
3. 書名 医薬品副作用学 (第3版) (抗てんかん薬)	

1. 著者名 十河正弥, 松本理器	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 6
3. 書名 脳神経外科 (脳神経外科診療に役立つ薬物療法の知識)	

1. 著者名 十河正弥, 森本耕平, 松本理器	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 12
3. 書名 BRAIN and NERVE (誤診しやすい脳波所見: 「南半球」のてんかん性放電と正常亜型)	

1. 著者名 十河 正弥, 松本 理器	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 8
3. 書名 てんかん、早わかり！ 診療アルゴリズムと病態別アトラス	

1. 著者名 十河 正弥, 松本 理器.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 4
3. 書名 Clinical Neuroscience (てんかん)	

〔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
---------	---------