

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07751

研究課題名（和文）小児てんかんへの頭皮脳波周波数解析によるてんかん分類方法の確立

研究課題名（英文）Establishment of classification of epilepsy in children using scalp EEG-frequency analysis

研究代表者

岡西 徹（OKANISHI, Tohru）

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：00510273

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）：脳波データおよび臨床データは十分に収集することができた。脳波の解析方法については周波数解析の内、エントロピーを用いた解析方法を模索した。頭皮脳波における意義や再現性も目途が付き、手法も概ね確立している。現在解析を進めている段階である。数例のパイロットデータでは、脳波の傾向と分類・薬剤適合性との相関がありそうな状況である。これらの解析が終了すれば、統計学的に分類方法と、難治性、適正薬剤の傾向を算出することができ、論文執筆に移ることが出来る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後、てんかんの分類方法や、薬剤抵抗性、脳波からの適正薬剤選択の傾向をつかむことができれば、頭皮脳波を行ったデータから治療を自動的に割り出すことが出来る。従来の方法より客観的に脳波からてんかん分類、治療方針の設定が可能となる。社会的には遺伝子検査など高額で先進的な方法よりも幅広く世の中で使うことが出来る。

研究成果の概要（英文）：We have successfully collected sufficient EEG data and clinical data. Regarding the method of EEG analysis, we have explored analysis methods using entropy among frequency analyses. We have established the significance and reproducibility of scalp EEG and have mostly solidified our approach. We are currently in the stage of advancing the analysis. Preliminary data from a few pilot cases suggest a correlation between EEG trends and classification/drug suitability. Once these analyses are completed, we will be able to statistically determine the classification methods, the trends of refractory cases, and appropriate medications, which will allow us to move on to writing the paper.

研究分野：小児神経学、てんかん学

キーワード：てんかん分類 小児てんかん 脳波解析 薬剤選択

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭皮脳波の非発作時のてんかんにおける代表的な脳波異常である”棘徐波”の分布とその形が、てんかん症候群(てんかんのサブタイプ)と相関があることはよく知られている。しかしながら、てんかん診療の基本となる特発性てんかん(特発性部分てんかん、特発性全般てんかん)の診断はしばしば間違われる。初期に診断すべき特発性てんかんの脳波判読を自動化することができれば不適切な治療を防げる。

近年は脳波に対するデジタル記録化と記録脳波に対するコンピューターを用いた数学的な周波数解析が行われ、これまで目視では分かり得なかった脳波の特性が判明しつつある。この解析はてんかん手術前の頭蓋内の脳波に対する解析で発展し[文献 1]、頭皮脳波へ応用されつつある。頭皮脳波に対する周波数解析の研究では、特発性部分てんかんのひとつである、中心側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん(BECT)、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(CSWs)、パナイオトポロス症候群について調べられており[文献 2,3]、薬剤で抑制されにくい例において棘波の周波数が高い傾向にあることが判明してきている。

我々はすでに開発したソフトウェアを用い先行的に、特発性部分てんかん、特発性全般てんかん、器質要因によるてんかんの患者の頭皮脳波の棘徐波に対して脳波解析を行った。特発部分性てんかんでは棘波・徐波ともにパワーピークの周波数が低く、特発全般性てんかんではこれらが高かつ徐波のパワーが全体に強かった。器質要因のてんかんでは脳表から棘波の推定発生源が近いと高い周波数の傾向を認めた。

これらの施行からは、てんかんの分類ごとの棘徐波の周波数と分布の傾向になると考えられる。

コンピューターによる発作間欠期の頭皮脳波に対しての周波数解析により、棘徐波に含まれる周波数の出現パターンおよび分布と、てんかん症候群との組み合わせが自動的に導くことができないかということがこの研究の学術的な問いである。

これまでの頭皮脳波のコンピューターによる周波数解析の研究では、頭皮脳波の棘波に含まれる速波成分と、てんかんの薬剤抵抗性の関連を調べた研究[文献 1,2]はあるものの、過去に脳波判読によるてんかんの分類や有効薬剤の推定を自動化するための研究はない。今回の研究では、棘徐波の棘波だけでなく徐波を含む周波数の傾向を調べる。特発性部分てんかんだけでなく特発性全般てんかんの棘徐波についても調べる。てんかんの分類を脳波により自動判別する。という点において独自性があると考え。従来は非専門家にとっては、不確実な脳波判読から治療薬の選択を行わざるを得なかった状況を、脳波自動判読により特発性てんかんの確実な診断と治療選択が可能になる。

[1] Jacobs et al. Annals Neurol. 2010

[2] Ohuchi et al. Clinical Neurophysiology 2019

[3] Kramer et al. Brain 2019

2. 研究の目的

小児のてんかん診療において、頭皮脳波検査を臨床医が判読できるまでには長い練習期間が必要となる。特発性部分てんかん(自然収束性焦点てんかん)や特発性全般てんかんの診断は、有効かつ副作用の少ない治療薬剤の選択方法が確立しており、確

実に診断しなくてはならない。我々は過去にコンピューターによる頭蓋内・頭皮脳波への周波数解析の研究成果がいくつかあり、この知見から頭皮脳波の棘徐波に含まれる周波数の傾向、分布はてんかんの種類ごとに特定の傾向を持つと仮定した。そこで、既に関発した周波数解析ソフトを応用し、小児てんかんの非発作時の頭皮脳波の棘徐波の周波数解析を行い、てんかんの種類や、有効薬剤との相関を明らかにする。これらの相関を明らかにすることで、臨床において日常診療の頭皮脳波検査の結果から、てんかん症候群の分類や治療薬選択を予想できるソフトウェアの開発につながる知見を得ることを目指す。

3. 研究の方法

外来にて頭皮脳波を治療前に行った小児てんかん患者に対して、臨床的背景、てんかん分類、治療内容とその反応をデータ収集した。

患者適応基準

□ 2000年1月1日から2022年6月30日までに鳥取大学医学部附属病院および香川大学医学部附属病院、広島市舟入市民病院、和歌山県立医科大学附属病院、公立豊岡病院組合立豊岡病院、名古屋市立大学医学部附属西部医療センター、横浜市立大学附属市民総合医療センター、東小金井小児神経・脳神経内科クリニック、昭和大学医学部附属病院でてんかんと診断され、脳波検査を受けた患者

□ 診断時の年齢が0-20歳の男女

□ 初回治療開始前に脳波検査を施行した患者

とし、結果として100例ほどの脳波データを収集した。

脳波データ：外来で収集された頭皮脳波データを治療前、治療後について

臨床データ：患者年齢、性別、てんかん症候群分類、治療開始年齢、初回投薬の種類、投与量、臨床発作改善度、2種類目以後の投薬内容、投与量、投薬の終了可能であったか（寛解したか）について収集した。

脳波解析手法

脳波解析手法については、突発波の時期、突発波の無い時期の脳波を、周波数帯域ごととパワー、エントロピーを解析した。

周波数帯域は (1-3Hz)・ (4-7Hz)・ (8-12Hz)・ (13-30Hz)・ (31Hz以上)帯域に区分した。これらの帯域では特に早い波である ・ 帯域の波の出現頻度および帯域のパワー、 - 帯域に対するパワーの比を算出した。

エントロピーについては電極ごとのエントロピーを算出し、その傾向を観察した。

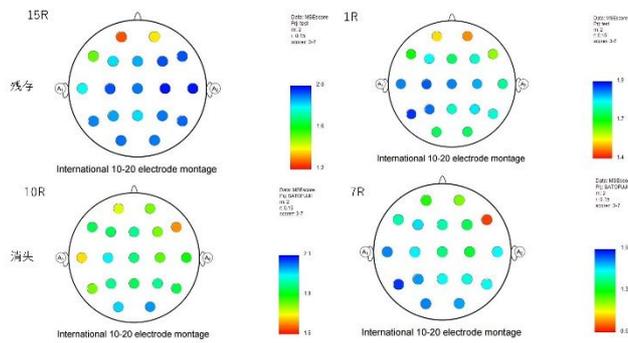
これらの脳波解析結果の傾向は臨床情報のうち、特にてんかん症候群分類、初回治療薬、治療反応性との相関を統計的に求める。統計手法としては多変量ロジスティック回帰分析、多変量多葉ロジスティック回帰分析を予定している。

4. 研究成果

2021年：倫理審査及び、患者募集の呼びかけを、学会メーリングリストを通じて行った。上記の施設からの回答があり脳波データ、臨床データの収集を開始した。同時に解析手法の開発を開始した。

2022年：脳波データ、臨床データの収集が終了した。解析手法については香川県立保健医療大学の大栗聖由氏と昭和大学の佐藤洋輔氏と協議を重ねながら開発を行った。

2023年：概ね解析手法の目途が立ち、佐藤洋輔氏の開発したエントロピー解析を開始した。



現時点では数例の解析でありまだ途中であるが、治療による発作消失患者ではエントロピーが全体に高い傾向にあることが分かった。脳波の傾向からてんかん分類、治療選択、薬剤反応性(てんかんの難治性)を治療前脳波から予想することが可能になると考

える。得られた結果から、てんかん症候群、薬剤反応性を割り出すアルゴリズムを確立する。これらのデータから、治療前脳波を抽出し解析することにより適応薬剤、てんかん症候群分類、薬剤反応性の予想を算出するソフトウェアの開発を将来的に目指すことが出来る。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuto Arai, Tohru Okanishi, Masayoshi Oguri, Sotaro Kanai, Ayataka Fujimoto, Yoshihiro Maegaki	4. 巻 44
2. 論文標題 Power and connectivity changes on electroencephalogram in postoperative cerebellar mutism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 759-764
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.braindev.2022.06.006. Epub 2022 Jul 5.	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 Masayoshi Oguri, Tetsuya Okazaki, Tohru Okanishi, Masashi Nishiyama, Sotaro Kanai, Hiroyuki Yamada, Kaoru Ogo, Takashi Himoto, Yoshihiro Maegaki, Ayataka Fujimoto	4. 巻 66
2. 論文標題 Phase Lag Analysis Scalp Electroencephalography May Predict Seizure Frequencies in Patients with Childhood Epilepsy with Centrottemporal Spikes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Yonago Acta Medica	6. 最初と最後の頁 48-55
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.33160/yam.2023.02.006.	査読の有無 無
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 Sotaro Kanai, Masayoshi Oguri, Tohru Okanishi et al.	4. 巻 144
2. 論文標題 Quantitative pretreatment EEG predicts efficacy of ACTH therapy in infantile epileptic spasms syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 83-90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2022.10.004.	査読の有無 無
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 Tohru Okanishi, Ayataka Fujimoto	4. 巻 Dec1
2. 論文標題 Corpus Callosotomy for Controlling Epileptic Spasms: A Proposal for Surgical Selection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 1601
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/brainsci11121601	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 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 荒井 勇人, 岡西 徹, 大栗 聖由, 金井 創太郎, 前垣 義弘
2. 発表標題 Post-operative cerebellar mutism syndromeにおける経時的な頭皮脳波のpower spectrumおよびphase lag indexの変化と臨床的改善の相関の検討
3. 学会等名 日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 岡西徹
2. 発表標題 脳波の基本と判読の方法
3. 学会等名 第64回日本小児神経学会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 岡西 徹, 藤井 裕士, 佐久間 悟, 本井 宏尚, 白石 秀明, 藤本 礼尚, 榎 日出夫
2. 発表標題 中心・側頭部に棘波をもつ小児てんかんに対するラコサミドの効果
3. 学会等名 第64回日本小児神経学会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 岡西徹
2. 発表標題 小児の難治性てんかんに対する包括的てんかん診療と臨床研究
3. 学会等名 第191回四季会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 岡西徹
2. 発表標題 ACTH不応例のてんかん性スパズムへの治療 (symposium座長)
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 岡西徹
2. 発表標題 てんかん性スパズムの脳波解析による治療予測因子
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 岡西徹
2. 発表標題 てんかんにおける脳波検査の進歩
3. 学会等名 第51回中国・四国點頭てんかん研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年～2022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 分担者	藤本 礼尚 (Fujimoto Ayataka) (30872064)	聖隷クリストファー大学・リハビリテーション科学研究科・ 臨床教授 (33804)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	大栗 聖由 (Oguri Masayoshi) (70791078)	香川県立保健医療大学・保健医療学部・講師 (26201)	
研究分担者	前垣 義弘 (Maegaki Yoshihiro) (80252849)	鳥取大学・医学部・教授 (15101)	
研究分担者	金井 創太郎 (Kanai Sotaro) (80836916)	鳥取大学・医学部附属病院・助教 (15101)	

	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	佐藤 洋輔 (Sato Yosuke)	昭和大学・脳神経外科学・准教授 (32622)	

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