

令和 6 年 4 月 27 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07754

研究課題名(和文) 乳幼児の認知機能発達を阻害する病態要因に関わる研究

研究課題名(英文) A study on pathophysiological factors inhibiting neurocognitive development in young childhood

研究代表者

小林 勝弘 (Kobayashi, Katsuhiro)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：60273984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：認知機能障害を来す発達性てんかん性脳症(DEE)において、頭皮脳波上の高周波・速波振動(HF0/F0)が顕著に出現し、病態に深く関わっていることを示した。本計画ではDEEの治療過程でHF0/F0の消長と治療効果(てんかん発作および認知・発達)の関係を解明しようとしたが症例数不足のため、非てんかん性のHF0/F0と認知能力や行動発達との関係という側面から追及し、てんかんのない自閉スペクトラム症と注意欠如・多動症(ADHD)の未投薬小児において、脳波から生理的と思しいHF0/F0を検出して、これが知能指数(IQ)・発達指数およびADHDを欠くことと有意に関係することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児頭皮脳波において認める高周波・速波振動(HF0/F0)と認知機能の関係性について、複数の側面から示すことができた。またこのようなHF0/F0が単なるアーチファクトでないことも証明できた。本来の研究目的の発達性てんかん性脳症におけるHF0/F0と認知発達の関係性の解明に関しては道半ばであるが、小児の認知機能の生理と病態についての重要な手がかりが得られたと考える。

研究成果の概要(英文)：We have already reported that abnormal high-frequency oscillations (HFOs)/fast oscillations (FOs) are observed in scalp electroencephalogram (EEG) in childhood developmental and epileptic encephalopathy (DEE). We intended to disclose the relationship between the generation of HFOs/FOs in EEG and cognitive development through multivariate analysis involving many pediatric patients. It was really unfortunate for us that referred pediatric epilepsy patients drastically decreased during the study period due to the COVID-19 pandemic.

As the secondary project, we analyzed the relationship between non-epileptic (presumably physiological) HFOs/FOs and neurocognitive/neurobehavioral development in 124 children who had autism spectrum disorder and/or attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) but not epilepsy. We found that the generation of non-epileptic HFOs/FOs was significantly related with intelligence quotient (IQ)/developmental quotient (DQ) and absence of ADHD.

研究分野：小児神経学

キーワード：認知機能発達 脳波分析 乳幼児 高周波振動 てんかん性脳症

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳幼児の認知機能の発達には様々の要因が関与するが、てんかん性異常脳活動に伴って起こる認知機能や行動発達の障害の病態は総称して「てんかん性脳症」とよばれる。発達過程の認知機能に加えられた悪影響は永続的な知的能力や行動異常等の問題として残る。ここで重要なのは、てんかん性脳症は病態が固定する前には、治療により認知機能が改善する可能性があることである。しかし、てんかん性脳症で認知機能が障害される機序は未だ不明である。てんかん性脳症は強い脳波異常を示すが、必ずしもてんかん発作の症状が強い訳ではない。発作は瞬間的筋攣縮程度の症状で、けいれんではなく、酸素飽和度が低下するのでもないような状態で認知能力が退行・停滞する。

申請者らは乳幼児期のてんかん性脳症の脳波で、病的な極めて速い周波数の脳活動すなわちガンマ (40 ~ 80 Hz) 律動やそれ以上 (>80 Hz) の ripple 帯域周波数の高周波振動 (high-frequency oscillations, HFO) および速波振動 (fast oscillations, FO) が大量出現することを世界で初めて報告し、これら一連の研究は注目を集めてきた。病的・てんかん性 HFO/FO は皮質ニューロンの異常発火の群発に対応すると示唆されている。生理的ガンマ・高周波活動は認知・言語・記憶など様々な高次脳機能に関与することが知られている。我々は、病的な高周波脳活動は生理的な高周波に干渉するために、てんかん性脳症で認知機能等が障害されるのではないかと推測している。てんかん性脳症すなわちてんかん性脳機能異常により惹起される認知機能障害発生の機序、なかでも HFO/FO の関与が解明されれば、そしてこれが認知機能障害の主要要因であることが分かれば、HFO/FO を治療ターゲットとした合理的治療法の開発につながり、生涯を通しての高次脳機能の向上を果たせるのではないかと考えている。

2. 研究の目的

(1) 第一の研究目的として、乳児期てんかん性脳症において病的 HFO/FO が発達・認知機能障害をきたすこと解明しようと考えた。てんかん性脳症では、従来から強い脳波異常 (例えばヒプサリズムア) が脳機能に悪いのであろうというような漠然とした推測がなされていた。しかし脳波異常の中の何がどのようにして、発達過程の認知機能を障害するのかという解析は未だなされていない。この病態において、脳波異常の中の何が特に高次脳機能を障害するのかという問題を解明し、治療のターゲットを明確にしたいと企画した。すなわち、従来からのてんかん原性のバイオマーカーである棘波か、HFO/FO か、周波数の遅い活動 (徐波) か、あるいはそれらの複合か、いずれが高次脳機能を妨げるのかを明らかにして、発達過程の脳機能障害に対する特効的な治療法の開発に道を開きたいと考えたものである。

(2) 第二の研究として、非てんかん性の生理的 HFO/FO と行動発達との関係という側面からも、この HFO/FO と認知との関連性という問題を追及しようとした。すなわちてんかん発作を示さない自閉スペクトラム症 (ASD) と注意欠如・多動症 (ADHD) の未投薬小児においても脳波から生理的と思しい HFO/FO を同様の方法論で検出して、その意義について分析を加えたいと考えた。

(3) 第三の研究として、頭皮脳波から検出できる HFO/FO の真正性に関する補完的研究も計画した。すなわち頭皮脳波では頭蓋内電極脳波に比較してノイズが多いため、検出した HFO/FO が、単に尖鋭な波形をフィルタ処理したことにより発生するアーチファクトすなわち所謂 "false ripple" なのではないかという疑いの目を向けられてきたので、振動性アーチファクトを生じないような特殊な処理すなわち 2 階微分を行うことで、HFO/FO の真正性を示したいと考えた。

3. 研究の方法

(1) 第一の研究に関しては、岡山大学病院小児神経科において入院するウエスト症候群などの発達の問題を伴い脳波異常が顕著なてんかん性脳症の乳幼児においてホルモン治療や抗てんかん発作薬治療を行い、発作の改善と共に認める反応性や認知・行動の改善を評価し、それと HFO/FO の増減や棘波や徐波など従来の脳波パラメータとの関連を分析する計画であった。入院する乳幼児てんかん性脳症の患児は治療開始前から毎週定期的に、このような認知評価を行った。併せて基礎疾患の検索を症例に応じて行った。乳幼児の認知や行動は主観的情報を得難く、変化が微細なことも多いため、予め評価尺度のチェック項目を決め個別に家族の同意を得てから前方視的に判定して行った。異常 HFO/FO の検出はその個数、周波数などについて自動検出ツールを使用することで客観性を担保した。

(2) 第二の研究に関しては、岡山大学病院小児神経科において 2015 年 1 月 ~ 2018 年 12 月の間に脳波検査を行った行動発達障害を有するがてんかんやてんかん性脳波異常はない 5 ~ 16 歳

の小児で、60秒間のステージ N2 睡眠脳波からリップル帯域振動とガンマ帯域振動を、上記と同じ手法で自動検出した。自動検出された HFO/FO は視覚的に確認し、Gabor 変換を用いた時間・周波数分析を行い、対応する振動スペクトラムのピーク周波数・パワーを求めた。診断群として ADHD のみ、ASD のみ、および ADHD と ASD の併存例に分けた。リップル帯域振動とガンマ帯域振動の有無と対象の各種特徴の関係に関してロジスティック回帰分析を行った。また検出した振動スペクトラムのピーク周波数・パワーと各種対象特徴との関係についても検討した。

(3) 第三の研究に関しては、まず 50 例の小児の睡眠脳波から各 10 個の棘波を選び、通常のフィルタ処理と時間・周波数分析においてリップル帯域振動を認めるか否かを 2 人の判定者が判定した (Session A)。次いで同じ脳波データに 2 階微分を施し、別の 2 人の判定者がリップル帯域振動の有無に関して判定した (Session B)。

4. 研究成果

(1) 第一の研究に関しては、発達性てんかん性脳症の小児患者は計 11 例が入院治療した。ピガバトリン治療はそのうち 10 例で行い、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 療法は 3 例で行った。1 例では手術療法を行った。症例数が研究期間内において例年よりもかなり少なかったことが研究の停滞の最大の原因であり、これにはコロナ禍での小児患者受診控えの影響が大きい。加えて良好な治療効果が上がったのは 5 例であり、難治例が過半数になっていることも研究が困難になったことに関わっている。分析結果としては 1 分あたりの HFO/FO は、治療前の平均 327 (範囲: 27-558) から平均 85 (13-268) に減少し、その平均減少率は治療反応例では 0.141、難治例では 0.536 であり、FO の減少は治療効果を反映していることが示された。しかし発達面では症例数が予定外に非常に少ないため、未だ明らかな差異や関係性は検出できていない状態である。研究期間終了後も症例の蓄積を行い、多数症例において計画と同様の分析を行うことで、病的 HFO/FO と認知発達の関係性解明という当初の問題を解決したいと考える。

(2) 第二の研究に関しては、124 例の小児が基準を満たし、その診断群としては ADHD のみが 74 例 (59.7%)、ASD のみが 17 例 (13.7%)、ASD と ADHD の併存が 33 例 (26.6%) であった。男児は 99 例 (79.8%) で女児は 25 例 (20.2%) であり、脳波検査時年齢は 4.9 ~ 15.3 歳 (中央値 7.8 歳) であった。知能指数 (IQ) と発達指数 (DQ) は 71 ~ 125 (中央値 90) であった。周産期異常の病歴は 23 例、熱性けいれんの既往は 7 例で認めた。脳波検査時に鎮静薬 (トリクロロルシロップ) は 55 例で使用していた。これらのいずれの対象特徴も 3 診断群で差がなかった。

検出した代表的リップル帯域振動を図 1 に示す。ガンマ帯域振動は計 25 例 (20.2%) で検出し、これの存在とロジスティック回帰分析で有意に関係する対象特徴は認めなかった。一方でリップル帯域振動は計 22 例 (17.7%) で検出し、これと有意に関係していたのは脳波検査時年齢が低いこと (オッズ比 [OR]: 0.727, 95% 信頼区間 [CI]: 0.568 ~ 0.929)、IQ/DQ が高いこと (OR: 1.041 [95% CI: 1.002 ~ 1.082]) および診断に ADHD を含むこと (OR: 0.191 [95% CI: 0.039 ~ 0.937]) であった (図 2)。一方でリップル帯域振動の検出と性別、周産期異常の病歴、熱性けいれんの既往、鎮静薬使用ならびに ASD の診断は関係していなかった。

検出したガンマおよびリップル帯域振動の個数はそれぞれ 6 個以下と 40 個以下であり、8 ~ 40 個と比較的多数のリップル帯域振動を検出した 3 例は IQ が 80 ~ 122 の ADHD のみを認める児であったが特別の特徴は見いだせなかった。全症例の中の検出振動のスペクトラムで、ピーク周波数は 46.9 ~ 123 Hz (中央値 86.0 Hz)、ピークパワーは 0.13 ~ 5.5 μV^2 (中央値 0.8 μV^2) であったが、いずれの症例特徴とも関係していなかった。

以上の第二の研究の知見より、小児脳波において非てんかん性 HFO/FO は存在し、これは生理的で IQ/DQ など認知活動に関係するとともに、ADHD が関わる病態がないことと関係していることが示唆された。今回は行動発達障害の患児に限定した研究であったが、健常児における分析に発展させ、生理的 HFO/FO と高次脳機能と関係性を更に究明した

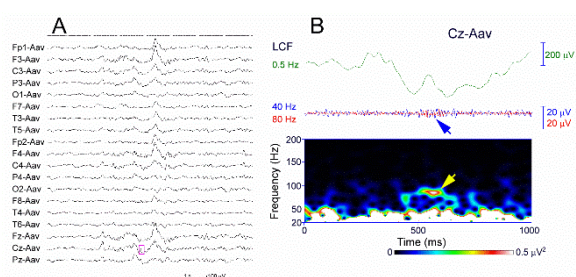


図 1. 代表的リップル帯域振動
左の元脳波の枠の部分に右の時間・周波数分析を実施

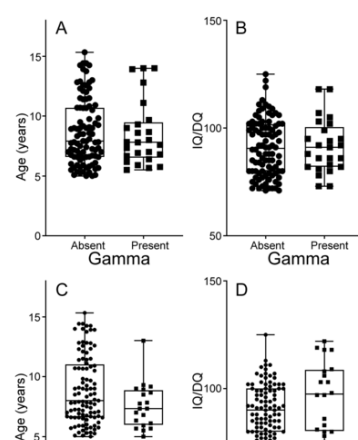


図 2. 振動に関わる統計解析
ガンマ帯域 (上段) とリップル帯域 (下段) の有無における、脳波記録時年齢 (A,C) と IQ/DQ (B,D) の関係

いと考える。

(3) 第三の研究に関しては、**Session A** ではリップル帯域振動は 57 個の棘波に伴い検出された。**Session B** では 2 人の判定者が一致して 2 階微分脳波でリップル帯域振動を認めたのが 11 個の棘波であり、これらは全て **Session A** の通常処理でリップル帯域振動ありと判定された棘波であった。2 階微分脳波はリップル帯域振動の検出率は低いですが、少なくとも **HFO/FO** の一部はフィルタ処理のアーチファクトすなわち "false ripple"ではなく、確かに存在することが証明できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kobayasih K, Shibata T, Tsuchiya H, Akiyama T	4. 巻 76
2. 論文標題 Artificial intelligence-based detection of epileptic discharges from pediatric scalp electroencephalograms: a pilot study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Medica Okayama	6. 最初と最後の頁 617-624
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18926/AMO/64111	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 Oka M, Kobayashi K, Shibata T, Tsuchiya H, Hanaoka Y, Akiyama M, Morooka T, Matsuhashi M, Akiyama T.	4. 巻 43
2. 論文標題 A study on the relationship between non-epileptic fast (40 - 200 Hz) oscillations in scalp EEG and development in children.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Dev	6. 最初と最後の頁 904-911
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.braindev.2021.05.004	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 Kobayashi K, Shibata T, Tsuchiya H, Akiyama T	4. 巻 15
2. 論文標題 Exclusion of the possibility of “false ripples” from ripple band high-frequency oscillations recorded from scalp electroencephalogram in children with epilepsy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Hum Neurosci	6. 最初と最後の頁 696882
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2021.696882	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kobayashi K
2. 発表標題 Generalized onset seizures in developmental and/or epileptic encephalopathy (DEE)
3. 学会等名 Educational Curriculum of Japan Epilepsy Society in Epilepsy Treatment Education Center Project in Indonesia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kobayashi K
2. 発表標題 HFOs in scalp EEG in children
3. 学会等名 The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress: Parallel Session "Wide-band-EEG" (招待講演) (国際学会)
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
研究分担者	柴田 敬 (Shibata Takashi) (00769961)	岡山大学・大学病院・講師 (15301)	

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
---------	---------