

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09085

研究課題名(和文) 定量脳波を用いた急性脳炎・脳症の神経損傷の評価指標の開発

研究課題名(英文) New method of evaluating neurological damage after acute encephalitis using quantitative EEG analysis

研究代表者

森田 昭彦 (MORITA, Akihiko)

日本大学・医学部・兼任講師

研究者番号：80547117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：定量脳波を用いた急性脳炎・脳症の神経損傷の新たな評価指標の探索を行った。急性期にデジタル脳波計による脳波検査が施行された単純ヘルペス脳炎(HSE)、抗N-methyl-D-aspartate受容体脳炎、無菌性髄膜炎患者の3群を対象とし定量脳波解析を行い、臨床像との関連を検討した。HSEでは有意な脳波の徐波化と脳内機能結合の低下域の拡大を認めた。一方、髄液中S100、NSE、GFAP値は3群間で有意差を認めなかった。患者転帰との関連ではspectral ratio(帯域と帯域の絶対パワー値の総和を帯域と帯域の絶対パワー値の総和で除したもの)のみが有意な転帰影響要因として同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

定量脳波を用いた急性脳炎・脳症の神経損傷の新たな評価指標の探索を行い、単純ヘルペス脳炎では急性期実施脳波にて有意な徐波化と脳内機能結合の低下域の拡大を認め、急性脳炎・脳症の転帰不良と脳波の徐波化との関連が有意であることを明らかにした。デジタル脳波計を用いた脳波検査は保険収載されており、全身状態不良の患者でもベッドサイドで安全に実施可能である。本研究で用いた高速フーリエ変換によるパワースペクトル解析やコヒーレンス解析は、定量脳波解析の手法として既に確立されていることから、この検査法は急性脳炎・脳症患者における神経損傷の客観的な評価指標となり、新たな治療の開発に貢献すると考える。

研究成果の概要(英文)：We explored novel method of evaluating neurological damage after acute encephalitis using quantitative EEG technique. Patients with herpes encephalitis, anti-N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor encephalitis and aseptic meningitis were enrolled and findings of quantitative EEG (QEEG), S100B, neuron specific enolase (NSE) and glial fibrillary acid protein (GFAP) levels in cerebrospinal fluid (CSF), and outcomes were compared between three groups.

In HSE group, the slowing of EEGs and disruption of functional connectivity were more obvious. Levels of CSF S100B, NSE and GFAP were not significantly different between three groups. Multiple logistic regression analysis revealed that spectral ratio was significantly related to poor neurological outcome (modified Rankin scale 0-1 versus 2-6; 95% confidence interval, 0.000023-0.425; $p=0.021$).

研究分野：臨床神経学

キーワード：急性脳炎・脳症 定量脳波解析 functional connectivity 神経損傷 神経救急

1. 研究開始当初の背景

感染症法において「高熱に続き意識障害や痙攣が突然出現し持続する患者」が病初期に急性脳炎・脳症と臨床診断される。しかし、その病因はウイルスや細菌などの感染症に関連するものだけでなく、自己免疫性の機序が介在するもの、急性散在性脳脊髄炎などの脱髄性疾患、膠原病や代謝性疾患に関連するものなど多岐にわたる。単純ヘルペス脳炎(HSE)では、入院時高度意識障害とCTでの病巣検出が予後不良因子として報告されている¹⁾が、急性脳炎・脳症における神経損傷の客観的、定量的な評価指標がなく、急性脳炎・脳症の神経損傷に関連する客観的な評価指標の開発が希求されてきた。

定量脳波研究は、脳波をデジタル信号に変換し、周波数や時間を軸とした種々の解析方法を用いて脳波の特徴をよく表現する指標に集約し、それらの変化を統計学的に検討する研究手法である。安静状態での脳波計測の歴史は古く何も認知活動を行わない安静条件で記録が行われる resting state default mode network (DMN) の基本概念は定量脳波研究と親和性が高く、比較的短時間で実施できる非侵襲的で安価な検査法としてすでに広く普及している。種々の意識障害患者における resting state DMN の検討から、健常者、閉じ込め症候群、最小意識状態(minimally conscious state)、植物状態と意識レベルが低下するにつれて resting state DMN の機能的連絡が低下し²⁾、脳死状態では resting state DMN が消失すること³⁾、脳卒中を対象とした検討から病初期に評価された resting state DMN が予後予測因子となること⁴⁾が指摘されている。一方、急性脳炎では、脳波の経時的な観察から非特異的な高振幅の徐波が広範性あるいは焦点性に出現し、徐波は病勢にほぼ並行し、経過が良好であれば数日から数週で消失するが、病初期の脳波観察から脳の機能障害を予測することは難しく、客観的な評価指標の開発が希求されてきた。パーキンソン病を対象とした定量脳波研究から、臨床検査として日常診療で用いられる国際10-20電極配置法に準拠した両耳朶を含めた21箇所電極からえられた脳波記録を用いた、高速フーリエ変換による Power spectrum 解析⁵⁾や Coherence 解析⁶⁾から、簡便に脳機能の局在や機能的連絡の低下を検出できることをこれまでに報告してきた。この簡便な定量脳波解析法が急性脳炎・脳症患者における神経損傷の指標となる可能性があると考え、その実現に思い至った。

2. 研究の目的

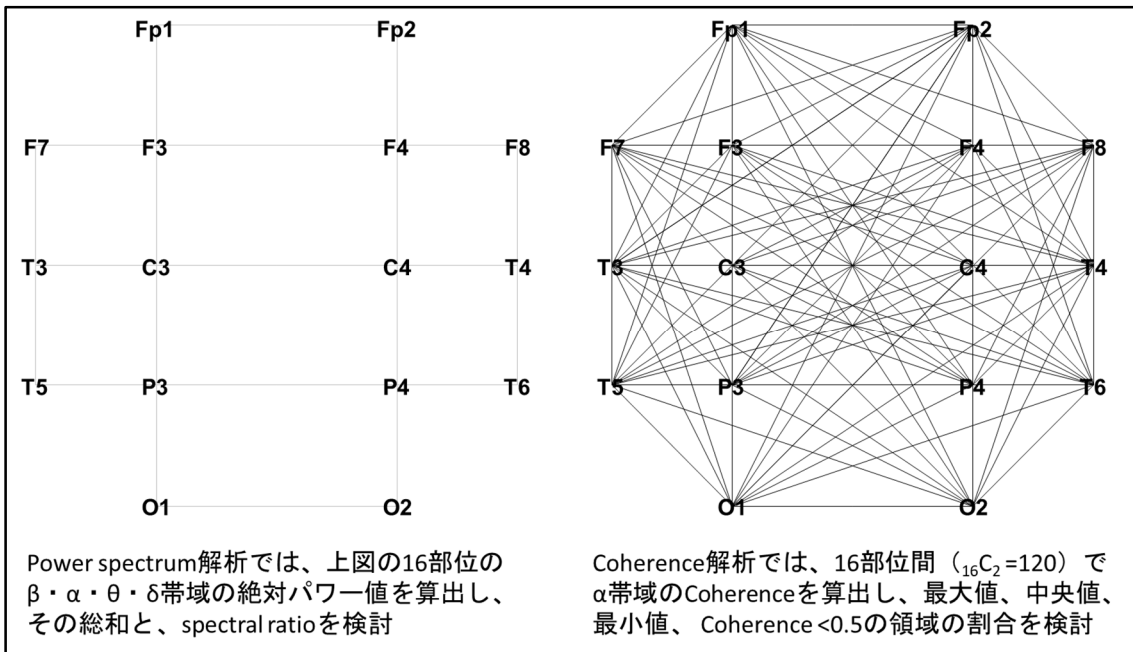
本研究の目的は定量脳波を用いた急性脳炎・脳症の神経損傷の生理学的指標を開発することである。resting state functional MRI を用いた脳内の機能的連絡(functional connectivity)の検討が抗 N-methyl-D-aspartate receptor 脳炎(NMDARE)⁷⁾や神経障害を伴う全身性エリテマトーデス⁸⁾を対象として報告されている。一方、Power spectrum 解析や Coherence 解析は、古くからある確立した定量脳波解析の手法であるが、急性脳炎・脳症による神経損傷の評価には応用されておらず初めての試みである。急性脳炎・脳症患者を対象とした定量脳波解析法の導入が、より簡便かつ客観的非侵襲的な神経損傷の評価を可能とし、さらに、患者転帰の予測、今後の新たな治療法開発の評価指標として役に立つと考えた。

3. 研究の方法

自施設において病初期に急性脳炎・脳症の臨床診断で入院し、髄液 PCR により病因確定診断された HSE 患者、NMDARE 患者(Graus 診断基準 2016⁹⁾、Definite 例)を対象とし、転帰の区分には modified Rankin Scale (mRS) を用いた。同期間に急性無菌性髄膜炎(AE)と診断された患者(髄液一般検査で典型的な所見を認める、髄液塗抹培養で菌を検出しない、髄液単純ヘルペスウイルス高感度 PCR 陰性、退院時 mRS=0)を対照とした。

脳波記録には Neurofax EEG-1100(日本光電)を使用し、脳波皿電極を用い、国際電極配置法(10/20法)に従い、両耳朶を基準電極(A1, A2)とし、FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6 の16部位で脳波を連続記録した(時定数:0.3秒、高域フィルター:60Hz)。定量脳波解析にはアーチファクトのない安静閉眼時覚醒時脳波を20秒間選択し、上記の16部位について BioSignal Viewer Pro(NoruPro Light Systems, Inc.)を用い、高速フーリエ変換による Power spectrum 解析と Coherence 解析を行った。

2000年5月から2022年12月までの間に急性脳炎・脳症と診断され、急性期にデジタル脳波計による脳波検査が施行された対象患者ごとに、定量脳波解析から得られた神経生理学的評価指標を算出し、転帰との関連について群間比較した。Power spectrum 解析では、 α 、 β 、 γ 帯域について16チャンネルの絶対パワー値の総和と、spectral ratio(α 帯域と β 帯域の絶対パワー値の総和/ α 帯域と β 帯域の絶対パワー値の総和)を算出した。Coherence 解析では、 α 帯域について、120(16C₂)の領域間から得られた Coherence の最大値、中央値、最小値、Coherence <0.5の領域の割合を算出した(図)。



上記の算出された指標について、AM と、HSE、NMDARE の 3 群間での群間差を Kruskal-Wallis test を用い検討した。

急性期患者髄液中の S100B、neuron specific enolase (NSE)、Glial fibrillary acid protein (GFAP) を、ELISA を用いて測定し、有意差が得られた神経生理学的指標との相関を Spearman Rank Order Correlation を用い検討した。退院時 modified Rankin Scale 2 を従属変数 1 とし、多変量ロジスティック回帰分析を行い患者転帰に関連する評価指標を検討した。有意水準 = 0.05 とし、解析には IBM SPSS statistics version 27 を使用した。

4. 研究成果

HSE (n=6、年齢中央値 66.5 歳 (最小 - 最大 61-73)、男性 50%)、NMDARE (n=7、21 歳 (14 - 50)、男性 0%)、AM (n=59、34 歳 (15 - 86)、46%) を対象とした。

Power spectrum 解析では、帯域の絶対パワー値の総和 (HSE 252.7 (164.2 - 655.9)、NMDARE 187.3 (118.0 - 375.0)、AM 158.3 (40.8 - 267.4)、 $p=0.025$) と spectral ratio (HSE 0.40 (0.26 - 0.61)、NMDARE 0.70 (0.38 - 1.16)、AM 0.83 (0.42 - 1.78)、 $p=0.001$) が 3 群間で有意に異なった。post-hoc test では HSE と AM 群での差が有意であった (表 1)

	絶対パワー値の総和				spectral ratio
	β 帯域	α 帯域	θ 帯域	δ 帯域	
HSE	70.8 (56.4-122.3)	90.6 (62.3-142.5)	135.9 (115.0-325.8)	252.7 (164.2-655.9)	0.40 (0.26-0.61)
NMDARE	111.1 (55.7-125.8)	113.4 (58.1-284.0)	158.0 (115.3-179.8)	187.3 (118.0-375.0)	0.70 (0.38-1.16)
AM	85.8 (49.4-164.0)	143.7 (60.1-311.6)	117.9 (73.4-312.9)	158.3 (40.8-267.4)	0.83 (0.42-1.78)
p	0.324	0.083	0.053	0.025*	0.001*

表1 各帯域の絶対パワー値の総和とspectral ratioとの関連
中央値(最小-最大)

AM: 無菌性髄膜炎群、HSE: 単純ヘルペス脳炎群、NMDARE: 抗N-methyl-D-aspartate receptor 脳炎群

*: $p < 0.05$ (Kruskal-Wallis test)

coherence 解析では、coherence の中央値 (HSE 0.47 (0.30 - 0.53)、NMDARE 0.48 (0.47 - 0.51)、AM 0.50 (0.44 - 0.62)、 $p=0.008$) と coherence < 0.5 の領域の割合 (HSE 0.66 (0.28 - 0.97)、NMDARE 0.57 (0.45 - 0.63)、AM 0.49 (0.10 - 0.68)、 $p=0.007$) が 3 群間で有意に異なった。post-hoc test では HSE と AM での差が有意であった (表 2)

	α coherence			α coherence < 0.5 の割合
	最大値	中央値	最小値	
HSE	0.80 (0.55-0.88)	0.47 (0.30-0.53)	0.33 (0.18-0.40)	0.66 (0.28-0.97)
NMDARE	0.79 (0.73-0.89)	0.48 (0.47-0.51)	0.33 (0.28-0.38)	0.57 (0.45-0.63)
AM	0.81 (0.68-0.90)	0.50 (0.44-0.62)	0.35 (0.22-0.45)	0.49 (0.10-0.68)
p	0.572	0.008*	0.262	0.007*

表2 α Coherence との関連

中央値(最小-最大)

AM: 無菌性髄膜炎群、HSE: 単純ヘルペス脳炎群、NMDARE: 抗N-methyl-D-aspartate receptor 脳炎群

*: $p < 0.05$ (Kruskal-Wallis test)

髄液中 S100 は HSE 55.5 pg/ml (15.9 - 108.7)、NMDARE 25.5 pg/ml (10.8 - 35.3)、AM 22.8 pg/ml (12.0 - 508.3)、NSE は HSE 7855.9 pg/ml (560.7 - 18433.0)、NMDARE 5157.5 pg/ml (1401.5 - 9038.5)、AM 4889.6 pg/ml (0.018 - 433.0)、GFAP は HSE 0.30 pg/ml (0.01 - 88.6)、NMDARE 0.079 pg/ml (0 - 0.30)、AM 0.14 pg/ml (0 - 10.7) で、各々 3 群間で有意差を認めなかった。髄液 S100 と coherence の中央値 (相関係数 -0.425、 $p=0.004$)、coherence < 0.5 の領域の割合 (相関係数 0.426、 $p=0.004$) との間に関連を認められた。

退院時 modified Rankin Scale 2 を従属変数とし、spectral ratio と coherence < 0.5 の領域の割合を独立変数として投入した多変量ロジスティック回帰分析から、spectral ratio のみが有意な転帰影響要因として同定された ($p=0.021$ 、オッズ比 0.003、95%信頼区間 0.000023 - 0.425)。

HSE では急性期実施脳波にて有意な徐波化と脳内機能結合の低下域の拡大を認め、急性脳炎・

脳症の転帰不良と脳波の徐波化との関連が有意であることを明らかにした。

< 引用文献 >

1. Taira N, Kamei S, Morita A, et al. Predictors of a prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *Intern Med* 2009; 48:89-94.
2. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 2010; 133:161-71.
3. Boly M, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, et al. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:2393-400.
4. Puig J, Blasco G, Alberich-Bayarri A, et al. Resting-State Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging and Outcome After Acute Stroke. *Stroke* 2018; 49:2353-60.
5. Serizawa K, Kamei S, Morita A, et al. Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. *J Clin Neurophysiol* 2008; 25:361-6.
6. Teramoto H, Morita A, Ninomiya S, et al. Relation between Resting State Front-Parietal EEG Coherence and Executive Function in Parkinson's Disease. *Biomed Res Int* 2016; 2016:2845754.
7. Peer M, Prüss H, Ben-Dayan I, et al. Functional connectivity of large-scale brain networks in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study. *Lancet Psychiatry*. 2017; 4:768-74.
8. Mikdashi JA. Altered functional neuronal activity in neuropsychiatric lupus: A systematic review of the fMRI investigations. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45:455-62.
9. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15:391-404.

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 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Akimoto Takayoshi, Hara Makoto, Morita Akihiko, Uehara Shuichiro, Nakajima Hideto	4. 巻 77
2. 論文標題 Relationship between Nutritional Scales and Prognosis in Elderly Patients after Acute Ischemic Stroke: Comparison of Controlling Nutritional Status Score and Geriatric Nutritional Risk Index	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nutrition and Metabolism	6. 最初と最後の頁 116～123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000515212	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 Akimoto Takayoshi, Ogawa Katsuhiko, Hara Makoto, Ninomiya Satoko, Ishihara Masaki, Morita Akihiko, Kamei Satoshi, Nakajima Hideto	4. 巻 15
2. 論文標題 Clinical Features of Acute Ischemic Stroke Patients with Hypoesthesia as an Initial Symptom	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurology International	6. 最初と最後の頁 508～517
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/neurolint15010030	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 森田昭彦	4. 巻 127
2. 論文標題 特集 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度 第7章 神経・筋 髄膜炎・脳炎	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 850～852
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15106/j_naika127_850	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 森田昭彦	4. 巻 50
2. 論文標題 【中枢神経系感染症の診断と治療を展望する】総論 中枢神経系感染症とは	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床と微生物	6. 最初と最後の頁 195～205
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 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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森田昭彦, 横田優樹, 二宮智子, 原誠, 中嶋秀人
2. 発表標題 単純ヘルペス脳炎を対象とした定量脳波解析の試み
3. 学会等名 第26回日本神経感染症学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森田昭彦, 横田優樹, 二宮智子, 原誠, 中嶋秀人
2. 発表標題 定量脳波解析を用いた急性脳炎例の脳内機能結合の検討
3. 学会等名 第40回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋秀人, 原誠, 横田優樹, 二宮智子, 秋本高義, 廣瀬聡, 名取直俊, 石原正樹, 森田昭彦
2. 発表標題 成人の髄膜炎・脳炎に対するMultiplex-PCRを用いた髄液病原体の迅速診断に関する検討
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 名取直俊, 廣瀬聡, 秋本高義, 溝口知孝, 横田優樹, 二宮智子, 原誠, 石原正樹, 森田昭彦, 中嶋秀人
2. 発表標題 右上大静脈左房還流が原因と考えられた脊髄髄内膿瘍の1例
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二宮智子, 廣瀬聡, 横田優樹, 原誠, 森田昭彦, 中嶋秀人
2. 発表標題 抗MOG抗体関連皮質性脳炎で発症した抗NMDA受容体脳炎・脱髄重複症候群の一例
3. 学会等名 第33回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀧川魁人, 伊崎祥子, 森田昭彦, 石川晴美
2. 発表標題 血液培養からGranulicatella adiacensを検出し, 感染性心内膜炎による脳塞栓症が疑われた一例
3. 学会等名 第26回日本神経感染症学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊崎祥子, 森田昭彦, 石川晴美
2. 発表標題 COVID-19に罹患した重症筋無力症患者4例における感染と症状増悪の関係
3. 学会等名 第34回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊池綾乃, 古田島直也, 大森まいこ, 山崎丞一, 平野沙英, 森田昭彦, 石川晴美
2. 発表標題 病状に合わせた目標設定を行ったことでリハビリ意欲を維持することができた原因不明脳炎の一例
3. 学会等名 第76回国立病院総合医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 馬場遼, 森田昭彦, 黒澤豪, 藤井勇基, 飛永雅信, 西村敏樹, 伊崎祥子, 石川晴美, 原誠, 中嶋秀人
2. 発表標題 近時記憶障害を主徴とした抗leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1) 脳炎の男性例
3. 学会等名 第693回日本内科学会関東地方会
4. 発表年 2024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

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