

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15691

研究課題名（和文）脳波同時記録による経頭蓋磁気刺激法を用いたてんかんの新規バイオマーカー開発

研究課題名（英文）TMS-EEG as a novel biomarker of epilepsy

研究代表者

小玉 聡（Kodama, Satoshi）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60876788

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：経頭蓋磁気刺激（TMS）は、脳内の神経細胞の興奮亢進を反映することから、てんかんの有望な診断ツールとなりうる。新たに開発されたTMS-EEGは、TMS中の脳波活動を測定するもので、脳活動を直接反映しうるため、従来のTMS-筋電図よりも優れている可能性がある。まず、TMS-EEGを測定するための最適な刺激条件と処理条件を探索した。ミオクローヌステんかん患者のTMS誘発電位を測定したところ、N45、P60、N100の振幅が健常者に比べて高い傾向があり、この集団における大脳皮質の過剰興奮性を反映しているのかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TMS-EEGがてんかんの臨床評価指標としての有用性を示せば、てんかん診療において診断・治療方針決定に有力なツールとなり、患者の予後・生活の質改善につながる。てんかんは全世界に5000万人の患者があり、与えるインパクトは大きい。本研究では有用性を示す段階までは至らなかったが、現時点でのoptimalな測定方法や、今後に向けての課題が明らかとなり、未来の研究につながりうるものであった。

研究成果の概要（英文）：Transcranial magnetic stimulation (TMS) may be a promising diagnostic tool for epilepsy as it reflects the hyperexcitability of neural cells in the brain. A newly developed technique, TMS-EEG (transcranial magnetic stimulation-electroencephalogram), measures EEG activity during TMS and may be superior to conventional TMS-electromyogram because it can directly reflect cerebral activity. Initially, we explored the optimal stimulating and processing conditions for measuring TMS-EEG. Subsequently, we measured TMS-evoked potentials in patients with myoclonus epilepsy and found that the amplitudes of N45, P60, and N100 were higher compared to normal subjects. This may reflect the hyperexcitability of the cerebral cortex in this population.

研究分野：神経科学

キーワード：脳波 てんかん

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

てんかん診療における問題点の 1 つとして、診断において用いられる脳波や神経画像検査といった既存の臨床検査は、感度・特異度が低いためにしばしば偽陰性・偽陽性例を認めることが挙げられる。そのため、てんかんでは過剰診断(もしくは過小診断)が生じやすく、誤診のために本来不要な抗てんかん薬の内服を長期間強いられるケースや、不必要な社会生活の制限を受けるケースが多々生じることがある。有病率の高さや、誤診に伴う患者の損失の大きさを考慮すると、てんかんの診断精度を向上させるための有用な新規バイオマーカーに対する需要は非常に大きい。

経頭蓋磁気刺激 (TMS) は大脳皮質の興奮性を反映することから、てんかん発作のコントロール状況を反映して、新たな臨床評価指標となりうる可能性がある。従来の筋電図を用いた TMS の手法と異なり、大脳機能をより純粋に反映する可能性がある「経頭蓋磁気刺激-脳波法(TMS-EEG, TMS-electroencephalogram)」と呼ばれる TMS により誘発される脳波反応を、てんかんの新たな臨床評価の指標として応用できないか検討することを計画した。

### 2. 研究の目的

本研究ではてんかん患者における新規の臨床評価指標の開発を目指して、TMS-EEG の有用性について探索する。TMS-EEG を新たな臨床指標として用いることで、てんかんの診断精度を改善するとともに、治療反応性評価や発作再発予測についても評価できるようにし、診断・治療方針決定のための有力なツールとして活用できる未来を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) TMS-EEG 測定の適切なプロトコル設定

TMS-EEG における刺激パターンや回数・強度といった刺激方法や、アーチファクト除去やフィルタリングなどのポストプロセッシングの方法は先行研究ごとに異なり、研究者の間でもコンセンサスが得られたものは存在しない。

少数(3~5人)の健常被験者に対して、様々な磁気刺激手法(単発刺激、SICI、ICF、LICI、PAS、QPS)による TMS-EEG の測定を行い、安定した誘発脳波を得られる刺激条件・測定条件を探索した。磁気刺激装置として Magstim 200®(Magstim 社, 英国), 脳波測定装置として TruScanRE®(Deymed 社, チェコ), データの解析は MATLAB®(MathWorks 社, 米国)を用いた。

#### (2) 健常者およびてんかん患者を対象とした TMS-EEG の測定・比較

TMS-EEG による誘発脳波は複数の陽性・陰性のピークをもつ波形となり、これらの振幅・潜時・周波数帯域が大脳神経細胞の興奮性・被刺激性を反映するとされる。健常者およびてんかん患者を対象に、で設定したプロトコルで各種磁気刺激による TMS-EEG をを行い、誘発脳波を収集し、誘発脳波における各成分の潜時・振幅を算出し、比較検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) TMS-EEG 測定の適切なプロトコル設定

TMS-EEG の刺激・測定手法として、以下の手法を確立した:

TMS は、Magstim 200 に径 7 cm の 8 の字型コイル (Magstim Co.Ltd.) を接続して、刺激部位を右第一背側骨間筋 (FDI) に対応する左一次運動野 (M1) とした。

TMS の刺激クリック音による聴性誘発電位を避けるため、患者はホワイトノイズを流すイヤホンの装着を行った。クリック音は空気伝導だけでなく、頭部に接した TMS コイルからの骨伝導によっても知覚されることから、それを低減させるために、TMS コイルはシリコン製シートを介して頭部に置いた。

TMS は左 M1 とし、刺激強度は 100%RMT とした。刺激間隔は平均 3.5 s とし、刺激に対する anticipation を避けるために、±500 ms の変動を設け、計 150 回の刺激を行った。

同時記録として行う脳波は、TMS による刺激アーチファクトによる脳波増幅器の飽和を避けることが可能な増幅器 TruScanRE を介して測定し、1)TMS の前後 1 s にてエポッキング 2)刺激前 - 2 ms 刺激後 10 ms は TMS アーチファクトの混入があるため脳波信号を除去し、除去した部位

を三次関数曲線により補完 3)目視にて明らかな筋電図、体動もしくは眼球運動によるアーチファクト混入が確認できるトライアルを除外 4)Bandpass filter と Notch filter を適応 5)downsampling 6)re-reference 7)独立成分分析によりアーチファクトと考えられる独立成分を除外 8)関心領域としてあらかじめ設定した誘導の波形を加算平均したものを TEP(TMS evoked potentials)とする。以上により概ね安定して TMS-EEG としての記録が可能となった。

(2) 健常者およびてんかん患者を対象とした TMS-EEG の測定・比較

健常者およびミオクロヌステんかんの患者を対象として TMS EEG の測定を行った。いずれもてんかん外科の手術は受けておらず、検査中もしくは検査後に有害事象を生じた患者はいなかった。

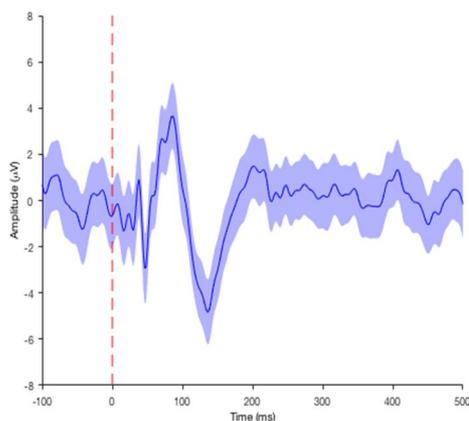


図1ミオクロヌステんかん患者の可算平均した TEP

|      | 健常者     |         | ミオクロヌステんかん |         |
|------|---------|---------|------------|---------|
|      | 潜時 (ms) | 振幅 (μV) | 潜時 (ms)    | 振幅 (μV) |
| N45  | 31.8    | 3.5     | 33.3       | 7.5     |
| P60  | 80.0    | 5.6     | 92.4       | 9.7     |
| N100 | 136.4   | 3.4     | 133.0      | 6.6     |
| P180 | 166.7   | 2.2     | 197.0      | 1.3     |

表1ミオクロヌステんかん患者の平均 TEP

図 1 には、患者群ごとに加算平均した TEP を示す。表 1 に加算平均したそれぞれの TEP の成分ごとの潜時と振幅を示す。全般性てんかん患者においては、TEP の潜時はおおむね健常者と一致したが、振幅は N45, P60, N100 において健常者よりも高値となった。

N45 については GABAA 受容体を介した神経伝達が関与し、N100 の振幅は GABAB 受容体による抑制性の機構との関連が示唆されており、本研究で N45, N100 の振幅増大が見られたことは、ミオクロヌステんかんにおけるこれらの GABA 介在性神経機構の異常を示唆した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

|                               |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名<br>小玉聡                |
| 2. 発表標題<br>てんかんの大脳皮質興奮性の評価    |
| 3. 学会等名<br>臨床神経生理学会学術大会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2021年               |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|