

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20853

研究課題名（和文）脳波・機能的MRI同時記録による小児急性脳症後てんかんの脳内ネットワークの解明

研究課題名（英文）Elucidation of brain networks in epilepsy after pediatric acute encephalopathy using simultaneous EEG-fMRI

研究代表者

伊藤 祐史 (Ito, Yuji)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80964783

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：AESD後てんかんを発症している2例（のべ3回）を解析対象とした。2例とも、陽性BOLD信号は急性脳症の病変部である両側前頭側頭葉に加えて、皮質下構造にも認められた。そのうち1例ではてんかん性スバズムに対して脳梁離断術を行った。術後に再検したEEG-fMRIでは大脳皮質の陽性BOLD信号は一側の側頭葉に限局しており、皮質下構造の陽性BOLD信号は消失していた。以上の結果から、AESD後てんかんは複数のてんかん焦点と皮質下構造を含めた広範なてんかん性ネットワークを有することが示された。また脳梁離断術はこのてんかん性ネットワークを遮断しうることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AESD後てんかんに共通するてんかん性の脳内ネットワークの機能異常を同定し、発作に対する治療効果との関連性を確認した。また、てんかん焦点の推定も行い、その後に脳梁離断術に至った症例については、術前後でBOLD信号変化のみられた領域を比較し、術後成績との関連性を確認することができた。これにより、難治な経過をとることが多いAESD後てんかんにおいて、その治療効果の指標としてのEEG-fMRI所見が確立され、焦点切除術や脳梁離断術を含めた外科的治療の可能性が開かれることに寄与できたと考える。

研究成果の概要（英文）：Two patients (three records in total) with post-AESD epilepsy were included in the analysis. Positive BOLD signals were observed in subcortical structures as well as in the bilateral frontotemporal lobes, the lesions of the acute encephalopathy. The one of two patients underwent total corpus callosotomy for epileptic spasms. After corpus callosotomy, the positive BOLD signal in the cerebral cortex was localized in the unilateral temporal lobe, and the positive BOLD signal in the subcortical structures had disappeared.

Post-AESD epilepsy appears to involve multiple epileptic foci and extensive epileptic networks, including subcortical structures. Corpus callosotomy may be effective in disconnecting this epileptic network.

研究分野：小児てんかんの脳波・画像解析

キーワード：EEG-fMRI 急性脳症後てんかん AESD 脳内ネットワーク 脳梁離断術

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

二相性急性脳症 (AESD) は、本邦における小児の急性脳症の約 30% を占め、神経学的後遺症は約 70% と高率に認められる。当グループは以前に、AESD 後てんかんの発症率は 23% と高率で、60% が薬剤抵抗性に経過し、発作型は焦点発作やてんかん性スパズムを多く認めることを報告した [1]。AESD により大脳皮質と皮質下白質が損傷を受け、その修復過程で広範なてんかん性ネットワークを形成することが推察されている。

近年、てんかん性活動を非侵襲的に評価するために様々なモダリティが開発されており、脳波-機能的 MRI 同時記録 (EEG-fMRI) もその一つである。時間分解能に優れた脳波と空間分解能に優れた fMRI の特性を生かし、てんかん性突発波に対応した脳血流増加を blood-oxygen-level-dependent (BOLD) 信号の変化として検出することで、突発波に関連した神経活動を評価できる [2]。良性から難治性まで様々なてんかん症候群においても、病態把握のため研究が行われているが、AESD 後てんかんに関する報告はいまだない。

2. 研究の目的

本研究は、AESD 後てんかんの 2 例に脳波機能的 MRI 同時記録 (EEG-fMRI) を行い、てんかん焦点の推定とてんかん性ネットワークの評価を行うことを目的とした。2 例中 1 例では全脳梁離断術を行ったため、その前後で BOLD 信号分布がどのように変化するかも評価した。

3. 研究の方法

被験者は、名古屋大学脳とこころの研究センターにある 3 テスラ MRI (Siemens, Erlangen, Germany) を用いて、EEG-fMRI の記録を行った。

EEG 計測には 32 チャンネルのキャップ型電極を用いた脳波-機能的 MRI 同時記録システム (GES400, Electorical Geodesics, Eugen, OR, USA) を使用し、睡眠導入剤としてはトリクロホスナトリウム (80mg/kg) を使用して 15 分間の記録を行った。EEG 記録はその後、Netstation ver.5.0 (Electorical Geodesics, Eugen, OR, USA) を用いて磁場に伴うアーチファクトや心拍や脈波に伴うアーチファクトを除去した上で、突発波の同定を行った。

fMRI 撮像は以下の条件で行った: TR=2.5 秒、TE=30 ミリ秒、FOV=192mm、flip angle=80°、3mm スライス軸位断像 39 枚、計 360 ボリューム。fMRI 記録は EEG 上の突発波をトリガーにして生じる BOLD 信号の変化を、SPM12 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK) を用いて解析した。同定された一連のイベントに、イベントから血流のピークがそれぞれ 3 秒、5 秒、7 秒、9 秒である 4 つの血流動態関数 (HRF) を畳み込み、一般線型モデルを用いた事象関連デザインを用いて一辺 2mm のボクセル毎に独立して t 検定を行った [3]。有意な BOLD 変化は、いずれかの HRF を用いた解析で t 値が 3.1 を超えるボクセルが 5 つ以上隣接したものとした [3]。

本研究は名古屋大学医学部生命倫理審査委員会承認されており、患者または患者の保護者から書面による同意を得た上で行った。

4. 研究成果

症例 1 は 9 歳時に AESD を発症し、10 歳時に焦点発作、非定型欠神発作、脱力発作が出現した。抗てんかん発作薬の内服により、非定型欠神発作と脱力発作は消失したが、日単位の焦点発作が存続した。そのため外科的治療の必要性が考慮され、14 歳時に EEG-fMRI を含めた評価を行ったが、両側の前頭側頭部にそれぞれ焦点が存在する可能性が高いと推定され、焦点切除術を行うことは難しいと判断した。

症例 2 は 1 歳 10 か月時に AESD を発症し、1 歳 11 か月時にてんかん性スパズムが出現した。副腎皮質刺激ホルモン療法により発作は一時消失したが、その後再燃した。複数の抗てんかん発作薬の内服を行ったが効果は乏しく、日に 10 回以上のでんかん性スパズムが存続したため、3 歳時に EEG-fMRI を含めた評価を行った上で、全脳梁離断術を施行した。術後も EEG-fMRI 再検を行った。

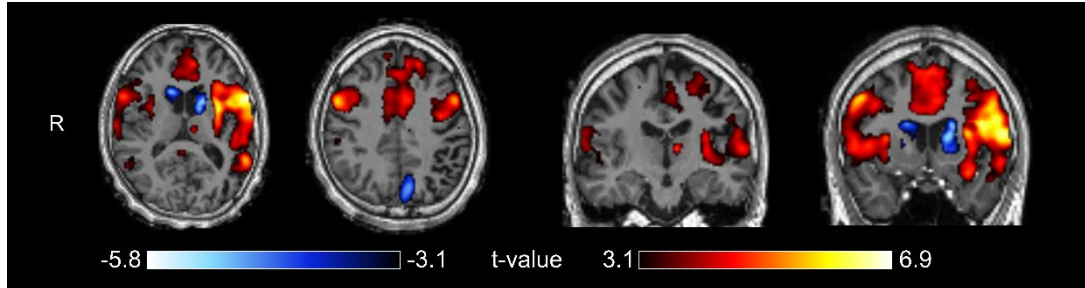
EEG-fMRI の解析結果を図 1、図 2 に示す。いずれの症例においても、両側の複数のてんかん焦点と皮質下構造を含む広範なてんかん性ネットワークの存在が明らかとなり、AESD 後てんかに共通する病態メカニズムの存在が示唆された。また、症例 2 では、全脳梁離断術により発作消失が得られ、神経発達の改善が認められた。術前後の EEG-fMRI 所見の比較により、脳梁離断術が両側同期性のでんかん性ネットワークを切断し、てんかん感受性を低下させた可能性が示唆され、AESD 後のでんかん性スパズムに対する有効な介入となりうると結論づけた。

<引用文献>

- [1] Ito Y, Natsume J, Kidokoro H, et al. Seizure characteristics of epilepsy in childhood after acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Epilepsia* 2015;56:1286-93.

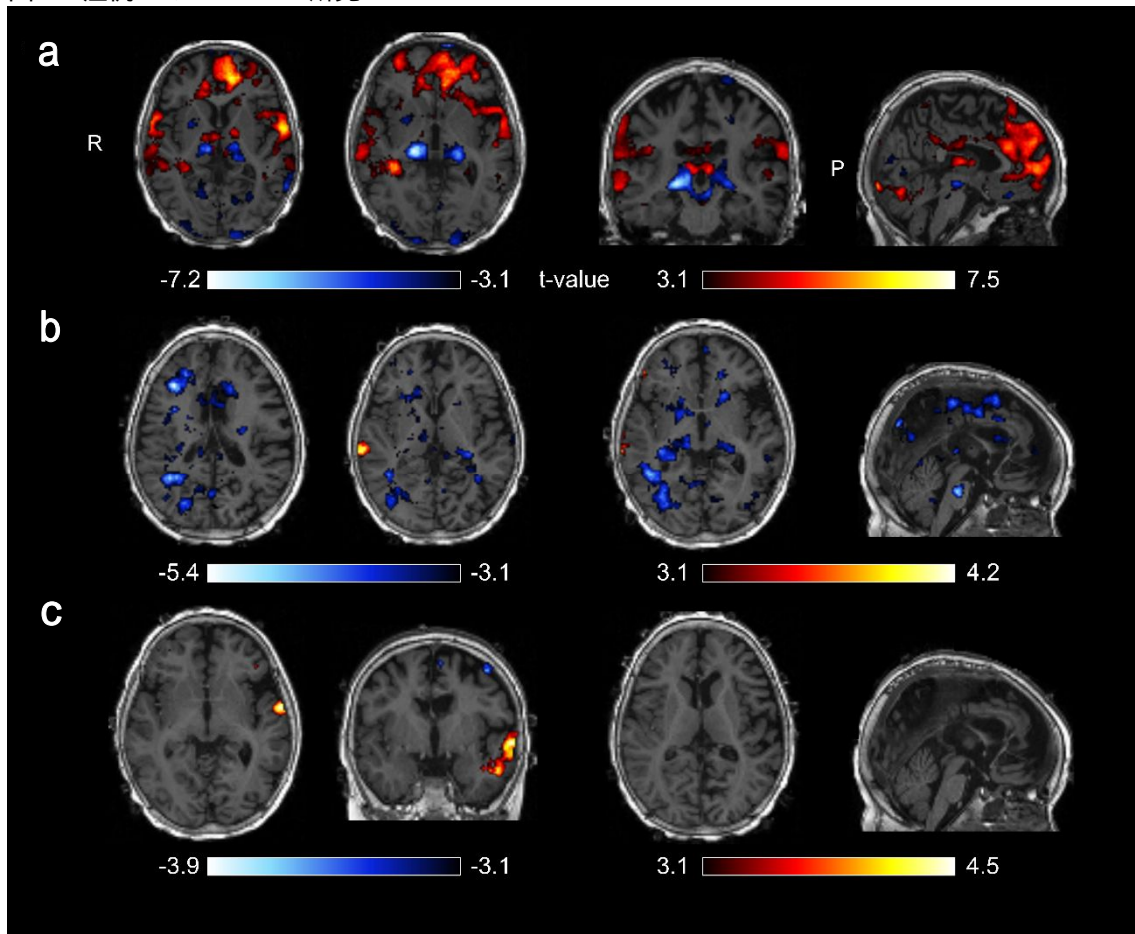
- [2] Ikemoto S, von Ellenrieder N, Gotman J. Electroencephalography-functional magnetic resonance imaging of epileptiform discharges: Noninvasive investigation of the whole brain. *Epilepsia* 2022;63:2725-44.
- [3] Bagshaw AP, Aghakhani Y, Benar CG, et al. EEG-fMRI of focal epileptic spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. *Hum Brain Mapp* 2004;22:179-92.

図 1. 症例 1 の EEG-fMRI 所見



AESD 発症から 5 年後の EEG-fMRI 画像。両側前頭部から左側頭部にかけて認められる棘徐波に関連した BOLD 信号変化を認める。陽性 BOLD を両側前頭側頭葉、左頭頂葉、左島に認める (t-max は左中心前回、t=6.9)。皮質下構造では、BOLD 信号変化を両側視床と基底核に認める。

図 2. 症例 2 の EEG-fMRI 所見



- (a) AESD 発症から 1 年後の EEG-fMRI 画像。広汎性の多棘徐波に関連した BOLD 信号変化を認める。陽性 BOLD を両側前頭側頭葉に認める (t-max は左前帯状回、t=6.8)。皮質下構造では、BOLD 信号変化を両側視床、基底核、脳幹に認める。
- (b) 脳梁離断術後の EEG-fMRI 画像のうち、右側頭部の棘徐波に関連した BOLD 信号変化を示す。陽性 BOLD は右側頭葉に局限している (t-max は右上側頭回、t=4.2)。陰性 BOLD 信号は主に右半球の大脑皮質、視床、基底核、脳幹に認めている。
- (c) 脳梁離断術後の EEG-fMRI 画像のうち、左側頭部の棘徐波に関連した BOLD 信号変化を示す。陽性 BOLD は左側頭葉に局限している (t-max は左上側頭回、t=4.5)。陰性 BOLD 信号は認めていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ito Tadashi, Noritake Koji, Ito Yuji, Tomita Hidehito, Mizusawa Jun, Sugiura Hiroshi, Matsunaga Naomichi, Ochi Nobuhiko, Sugiura Hideshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Three-dimensional gait analysis of lower extremity gait parameters in Japanese children aged 6 to 12 years	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-11906-1	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 Suzuki Takeshi, Ito Yuji, Ito Tadashi, Kidokoro Hiroyuki, Noritake Koji, Hattori Ayako, Nabatame Shin, Natsume Jun	4. 巻 132
2. 論文標題 Quantitative Three-Dimensional Gait Evaluation in Patients With Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Neurology	6. 最初と最後の頁 23 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pediatrneurol.2022.04.012	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 Ito Tadashi, Sugiura Hideshi, Ito Yuji, Narahara Sho, Noritake Koji, Takahashi Daiki, Natsume Kentaro, Ochi Nobuhiko	4. 巻 19
2. 論文標題 Physical Functions among Children before and during the COVID-19 Pandemic: A Prospective Longitudinal Observational Study (Stage 1)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 11513 ~ 11513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph191811513	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 Maki Y., Natsume J., Ito Y., Okai Y., Bagarinao E., Yamamoto H., Ogaya S., Takeuchi T., Fukasawa T., Sawamura F., Mitsumatsu T., Maesawa S., Saito R., Takahashi Y., Kidokoro H.	4. 巻 43
2. 論文標題 Involvement of the Thalamus, Hippocampus, and Brainstem in Hypsarrhythmia of West Syndrome: Simultaneous Recordings of Electroencephalography and fMRI Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1502 ~ 1507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A7646	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 Narahara Sho, Ito Tadashi, Ito Yuji, Sugiura Hideshi, Noritake Koji, Ochi Nobuhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Physical Function of Japanese Preadolescents during the COVID-19 Pandemic	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Healthcare	6. 最初と最後の頁 2553 ~ 2553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/healthcare10122553	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 Suzuki Takeshi, Ito Yuji, Ito Tadashi, Kidokoro Hiroyuki, Noritake Koji, Tsujimura Keita, Saitoh Shinji, Yamamoto Hiroyuki, Ochi Nobuhiko, Ishihara Naoko, Yasui Izumi, Sugiura Hideshi, Nakata Tomohiko, Natsume Jun	4. 巻 42
2. 論文標題 Pathological gait in Rett syndrome: Quantitative evaluation using three-dimensional gait analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Paediatric Neurology	6. 最初と最後の頁 15 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejpn.2022.11.010	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 Shirai Yuya, Ito Tadashi, Ito Yuji, Matsunaga Naomichi, Noritake Koji, Ochi Nobuhiko, Sugiura Hideshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Evaluation of Muscle Oxygen Dynamics in Children's Gait and Its Relationship with the Physiological Cost Index	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Healthcare	6. 最初と最後の頁 221 ~ 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/healthcare11020221	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 Ito Yuji, Ito Tadashi, Ohno Atsuko, Kubota Tetsuo, Tanemura Kaori, Narahara Sho, Kataoka Erina, Hyodo Reina, Sugiyama Yuichiro, Hattori Tetsuo, Kidokoro Hiroyuki, Sugiura Hideshi, Noritake Koji, Natsume Jun, Ochi Nobuhiko	4. 巻 45
2. 論文標題 Gait performance and dual-task costs in school-aged children with Down syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 171 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2022.11.001	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 Ito Tadashi, Sugiura Hideshi, Ito Yuji, Nakai Akio, Narahara Sho, Noritake Koji, Takahashi Daiki, Natsume Jun, Ochi Nobuhiko	4. 巻 37
2. 論文標題 Decreased walking efficiency in elementary school children with developmental coordination disorder trait	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 1111 ~ 1118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/02692155221150385	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 Ito Tadashi, Sugiura Hideshi, Ito Yuji, Narahara Sho, Natsume Kentaro, Takahashi Daiki, Noritake Koji, Yamazaki Kazunori, Sakai Yoshihito, Ochi Nobuhiko	4. 巻 18
2. 論文標題 Relationship between low-back pain and flexibility in children: A cross-sectional study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0293408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0293408	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 Takahashi Daiki, Ito Tadashi, Ito Yuji, Natsume Kentaro, Noritake Koji, Ochi Nobuhiko, Sugiura Hideshi	4. 巻 86
2. 論文標題 Relationship between exercise habits and physical function in children aged 9-12 years.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nagoya journal of medical science 24	6. 最初と最後の頁 24 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.86.1.24	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10件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Yuji Ito, Tadashi Ito, Atsuko Ohno, Tetsuo Kubota, Kaori Tanemura, Sho Narahara, Erina Kataoka, Reina Hyodo, Yuichiro Sugiyama, Tetsuo Hattori, Hiroyuki Kidokoro, Hideshi Sugiura, Koji Noritake, Jun Natsume, and Nobuhiko Ochi.
2. 発表標題 Gait performance and dual-task cost in school-aged children with Down syndrome
3. 学会等名 第64回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤祐史
2. 発表標題 先天異常症候群の歩行解析
3. 学会等名 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・共同研究セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 祐史、牧 祐輝、岡井 佑、バガリナオ エピファニオ、光松 孝真、澤村 文、前澤 聡、山本 啓之、中田 智彦、城所 博之、夏目 淳
2. 発表標題 ウエスト症候群における視床・海馬・脳幹の関与：EEG-fMRIを用いた検討
3. 学会等名 第25回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤祐史
2. 発表標題 三次元動作解析装置を用いた小児神経疾患の歩行解析
3. 学会等名 第65回日本小児神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤祐史、杉山裕一朗、伊藤忠、服部哲夫、檜原翔、片岡英里奈、棚橋義浩、兵藤玲奈、城所博之、久保田哲夫、中井昭夫、越知信彦、夏目淳、加藤有一
2. 発表標題 6歳の超早産児に対する三次元歩行解析を含めた多面的な運動機能評価
3. 学会等名 第65回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 光松孝真、伊藤祐史、牧祐輝、山本啓之、澤村文、前澤聡、バガリナオ・エピファニオ、吉村通、成田肇、鈴木良輔、隈井すみれ、白木杏奈、中田智彦、城所博之、夏目淳
2. 発表標題 二相性急性脳症(AESD)後てんかんにおける焦点推定と脳内ネットワークの機能異常の同定 EEG-fMRIを用いた検討
3. 学会等名 第65回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 植原翔、伊藤祐史、伊藤忠、白木杏奈、大野敦子、青木雄介、城所博之、服部文子、種村香里、杉浦英志、越知信彦、夏目淳
2. 発表標題 Angelman症候群の歩行の特徴 三次元歩行解析を用いた検討
3. 学会等名 第65回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takeshi Suzuki, Jun Natsume, Yuji Ito, Tadashi Ito, Koji Noritake, Fumie Kinoshita, Tatsuya Fukasawa, Takeshi Tsuji, Kazuya Itomi, Hirokazu Kurahashi, Kazuo Kubota, Tohru Okanishi, Shinji Saito, Hideshi Sugiura, Hirohisa Watanabe, Yoshiyuki Takahashi, Hiroyuki Kidokoro
2. 発表標題 Levodopa on pathological gait in Dravet syndrome: a crossover randomized trial using three-dimensional gait analysis
3. 学会等名 American Epilepsy Society Annual Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takamasa Mitsumatsu, Yuji Ito, Yuki Maki, Hiroyuki Yamamoto, Fumi Sawamura, Satoshi Maesawa, Epifanio Bagarinao, Tsu Yoshimura, Hajime Narita, Ryosuke Suzui, Sumire Kumai, Anna Shiraki, Tomohiko Nakata, Hiroyuki Kidokoro, and Jun Natsume
2. 発表標題 Simultaneous EEG and fMRI analysis for the evaluation of epileptic focus and networks in post-encephalopathic epilepsy
3. 学会等名 American Epilepsy Society Annual Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤祐史、鈴木健史、伊藤忠、則竹耕治、城所博之、木下文恵、檜原翔、辻健史、杉浦英志、夏目淳
2. 発表標題 ドラベ症候群の歩行障害に対するレボドパの有効性
3. 学会等名 第44回臨床歩行分析研究会定例会
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
---------	---------