

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23500481

研究課題名(和文)発作時脳磁図データの周波数解析—非侵襲的臨床検査法としての確立—

研究課題名(英文)Frequency analysis of ictal MEG data for establishment as a non-invasive examination of epileptic localization

研究代表者

飯田 幸治 (Iida, Koji)

広島大学・大学病院・講師

研究者番号：20304412

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：発作時脳磁図から得られた波形を詳細に検討し、頭蓋内脳波結果といかに相関するかを検証した。頭蓋内電極設置を要した7症例に対して、脳磁図との発作の同時記録を試みた。側頭葉内側型てんかん3例中1例で、発作が記録されたが、頭蓋内脳波で側頭葉内側部に限局した棘波は、傾斜磁場トポグラフィーでは感知されなかった。一方、新皮質てんかん4例中3例の発作間欠期棘波解析では、傾斜磁場トポグラフィーは頭蓋内脳波と同様の時間・空間的变化を示すことが判明した。一方、傾斜磁場トポグラフィーの解析手法を転倒発作に応用し、脳波における発作間欠期の全般性棘波の分布状態が脳梁前方離断術の予後推定に有用であることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Ictal magnetoencephalographic (MEG) data was analyzed using gradient magnetic-field topography (GMFT) to elucidate whether or not the results was correlated with simultaneous recording of intracranial EEG. The seizure was recorded in 1 of 3 patients with mesial temporal lobe epilepsy, in whom the GMFT failed to capture ictal discharges localized to mesial temporal region on intracranial EEG. In 3 of 4 patients with neocortical epilepsy, GMFT showed dynamic changes of interictal spikes similar to those on intracranial EEG. Furthermore, we applied GMFT spike analysis to symptomatic generalized epilepsy with drop attacks. The high spatio-temporal resolution of GMFT can reveal the anterior/posterior predominant distribution and the spreading pattern of secondary bilateral synchronized generalized spikes in patients with drop attacks.

研究分野：脳神経外科

キーワード：てんかん 脳磁図 頭蓋内脳波

## 1. 研究開始当初の背景

難治性てんかん、とくに新皮質てんかんに対するてんかん焦点切除において、てんかん原となっている大脳皮質の正確な範囲(てんかん原性領域)の診断は、難治性てんかん患者の治療予後に最も関わる要因である。新皮質てんかんのてんかん原性領域を決定するには、通常、頭皮上ビデオ脳波モニタリングやMRI、SPECTなどの非侵襲的検査を経て、さらにそれらの検査結果を基に開頭手術により頭蓋内電極(硬膜下電極や深部電極)を設置し、その後頭蓋内ビデオ脳波モニタリングを行う必要がある。

近年、頭蓋内脳波解析から、てんかん性異常波を示す脳領域の中で発作時あるいは発作間欠期に異常高周波律動(high frequency oscillation: HFO)を示す領域が見出され、切除すべきてんかん焦点と強い相関が指摘されている(Epilepsia, 2001, 2007)。このHFOは頭蓋内脳波における焦点決定のあらたな指標となっており、時間周波数解析である多重バンド周波数解析(Multiple band frequency analysis)を用いて発作時のHFO(60-250 Hz)が捉えられている(Epilepsia, 2007)。一方、頭蓋内電極モニタリングは、電極間隔が約1cmであるため、空間分解能の高い大脳皮質活動の測定が可能であるが、侵襲的であること、また電極設置範囲は開頭範囲内に限られることなどの制約を受ける。従って、頭蓋内電極を設置すべき範囲を絞り込むためには、その前段階の非侵襲的検査が重要となる。

近年、新皮質てんかんの非侵襲的な術前検査として脳磁図が注目されている。脳磁図は、脳波よりも高い空間分解能を持ち、MRIなどの画像診断において病変部が認められない症例においてもその焦点を予想しうる(Epilepsia, 2001; J. Neurosurg., 2005; Epilepsia, 2007)。脳磁図のてんかん焦点推定能力については、等価電流双極子(ECD)

推定法が確立され、特に新皮質てんかんの焦点推定に有用とされている(Ann Neurol, 1999; Neurosurg Rev, 2002; Epilepsia, 2006)。通常、ECD推定法は発作間欠期の1つのてんかん棘波に対し、その活動範囲の中心として、脳内のある1点に双極子を推定するため、この情報のみではてんかん焦点の広がりを把握し切除範囲を決定することはできない。そこで研究責任者の飯田幸治は、ECD推定法を用いて、てんかん焦点切除範囲決定に必要な脳内のてんかん活動の広がりを把握するため、脳磁図の双極子解析結果を術中3次元ナビゲーション上に重畳し、頭蓋内脳波所見と比較した。その結果、記録された複数のてんかん棘波から推定された複数の双極子が脳内にある広がりをもってclusterした場合、その範囲が最低限切除すべきてんかん焦点範囲であることを見出し、ECD推定法から脳内のてんかん活動の広がりを把握しうることを報告している(J. Neurosurg., 2005, Epilepsia, 2005)。一方、双極子がclusterせず、広範囲に分散した症例や、あきらかな双極子が推定できない症例には、ECD推定法ではてんかん焦点を推定し得ない。

## 2. 研究の目的

そこで我々は、こうした症例においてもできるだけ非侵襲的手法でてんかん焦点を絞り込むために、発作時脳磁図データの臨床応用を試みる。すなわち、本研究では、現在、てんかん焦点範囲決定におけるゴールドスタンダードである頭蓋内電極を用いた発作時脳波データと同等の結果を得ることを目的として、発作時脳磁図の周波数解析を行う。

通常、発作時脳波データは視認によって解析が行われるが、脳磁図データは脳波データと異なり、視認による解析では、発作活動を示し、かつ他のセンサとは区別される領域を脳表に把握することはできない。

そこで、焦点に相関する HFO を発作時脳磁図データから取り出し、それを脳表画像に表示する解析方法が求められる。よって本研究では、発作時の脳磁図記録の時間周波数マップを作成し、正距方位図法で展開した脳表に重畳させることで、HFO を呈した脳表部位の把握が容易となるように工夫する。限られた症例であるが我々はすでにこの方法で HFO 領域の把握が可能であることを確認している(臨床脳波, 2010)。さらに正距方位図でその有無を確認した HFO 領域の詳細な範囲を決定するために、同じ発作時脳磁図データを傾斜磁場トポグラフィーにより患者の脳表画像に表示する。これには高周波帯域を含め異なる周波数帯域(4-50 Hz, 70-110 Hz, 130-170 Hz) 毎に表示することで、HFO を示す領域を確認する。傾斜磁場トポグラフィー(Brain Res., 2007)は、脳磁計の磁束検出コイルである平面型グラジオメーターは2つの直交するコイル面を通る磁場の差分(傾斜磁場)を検出し、その傾斜磁場はセンサー直下の電流源の大きさを反映するという特性を利用している。本方法は脳波の Voltage map のような表現方法であり、従来の等価電流双極子推定法では表現ができなかった磁氣的脳活動の空間的広がりや、経時的に連続したトポグラフィー画像を動画化することにより時間的変化も表現することが可能である。これまでに我々は、本方法がてんかん棘波の活動範囲を経時的空間的に表示可能であり、ECD 推定法と相補的な有用性があることを報告している(Brain Res., 2007; Epilepsy res., 2010; てんかん治療振興財団報告集、2008)。

### 3 . 研究の方法

対象は皮質てんかん焦点切除に先立って、頭蓋内電極留置による慢性頭蓋内脳波モニタリングを要した難治性新皮質てんかん患者とする。難治性てんかん患者においては、

まず非侵襲的な術前評価を行い、てんかん焦点の検索を行うが、これらには頭皮ビデオ脳波モニタリング、MRI、SPECT、PET、脳磁図を含む。対象患者において、発作時脳磁図データから得られた棘波あるいは高周波律動を正距方位図法および傾斜磁場トポグラフィーにより解析する。同時記録した慢性頭蓋内脳波記録から得られた焦点範囲と、推定されたてんかん焦点範囲が、いかに相関するかを検証する。

### 4 . 研究成果

頭蓋内電極設置を要した7症例に対して、脳磁図との発作の同時記録を試みた。側頭葉内側型てんかん3例中1例で、発作が記録されたが、頭蓋内脳波で、海馬・海馬傍回に限局した律動性波を脳磁図では感知せず、HFO を指標とした解析はできなかった。これら3例での頭蓋内脳波で側頭葉内側に限局した棘波は、やはり傾斜磁場トポグラフィーでは感知されなかった。一方、新皮質てんかん4例では発作時脳磁図は検査中記録されなかったが、発作間欠期棘波の解析では、4中3例で、傾斜磁場トポグラフィーは頭蓋内脳波と同様の時間・空間的变化を示した。残りの1例では、傾斜磁場トポグラフィーの活動範囲は頭蓋内脳波よりも限局していた。これらから傾斜磁場トポグラフィーは、脳外側皮質におけるてんかん活動の時間・空間的变化を頭蓋内脳波と同様に表現可能であり、頭蓋内電極設置範囲を決定する際に有用であり、手術計画に寄与しうる診断法であるが、側頭葉内側型てんかんの側方診断に対しては制限があることが示唆された。

さらに、本研究で判明した高い空間分解能を有する傾斜磁場トポグラフィーの解析手法を脳波上では全般性棘波を有する転倒発作に応用した。この結果から発作間欠期脳波の全般性棘波の詳細な伝搬が解析可能であり、その分布状態が脳梁前方離断術の

予後推定に有用であることを見出した。

今後も引き続き発作時脳磁図解析データを集積するとともに、傾斜磁場トポグラフィーの他のてんかん病態への応用を模索していく予定である。

## 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

- 1 Kagawa K, Iida K, Hashizume A, Katagiri M, Baba S, Kurisu K, Otsubo H: Magnetoencephalography using gradient magnetic-field topography (GMFT) can predict successful anterior corpus callosotomy in patients with drop attacks. Clin Neurophysiol 2015 (in press) (査読有)

[学会発表](計3件)

- 1 香川幸太、飯田幸治、橋詰 顕、片桐匡弥、岐浦禎展、花谷亮典、有田和徳、栗栖 薫：脳磁図は手術計画にどこまで参与し得るか-脳磁図・頭蓋内脳波同時計測による傾斜磁場トポグラフィー(GMFT)焦点診断能の検証-。第38回日本てんかん外科学会 2015/1/15~1/16(東京)

- 2 Kagawa K, Iida K, Hashizume A, Katagiri M, Baba S, Kurisu K, Otsubo H: Evaluation of the changes in interictal magnetoencephalography (MEG) spikes by gradient magnetic field topography (GMFT) before and after corpus callosotomy for symptomatic generalized spikes with drop attacks. Annual meeting of AES 2014/12/5~12/9 (Seattle, USA)

- 3 香川幸太、飯田幸治、橋詰 顕、片桐匡弥、岐浦禎展、花谷亮典、有田和徳、栗栖 薫：脳磁図-頭蓋内脳波同時記録に基づく傾斜磁場トポグラフィー(GMFT)解析

の皮質焦点診断能について。第48回日本てんかん学会 2014/10/2~10/3(東京)  
[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

## 6 . 研究組織

(1)研究代表者

飯田 幸治 (IIDA, Koji)  
広島大学・病院・講師  
研究者番号：20304412

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：