

—— 研究褒賞受賞記念報告 ——

小児難治てんかんの頭蓋内脳波における てんかん性高周波律動の解析

Analysis of intracranial epileptic high-frequency oscillations in pediatric intractable epilepsy

秋 山 倫 之

要旨：従来のてんかんの指標である棘波に対し、80Hz以上の高周波律動（HFO）が、てんかん原性の指標として近年注目されている。そこで、小児てんかんの頭蓋内脳波に対して種々の解析技術を応用・開発し、てんかん性HFOの分析を行った。その結果、臨床用途の頭蓋内脳波電極でHFOは記録可能であり、発作開始時および発作中にHFOの大部分が切除範囲内にとどまった例では術後の発作転帰がよいことを示した。発作時HFOの分布の経時的变化の理解のため、カラーマップ動画の作成方法を報告した。これらの技術を応用して、二次性両側同期によるミオクロニー発作を確認しえた症例を報告した。また、発作間欠時HFOの自動検出法を開発し、HFOの多い領域の切除割合が高いほど、術後の発作抑制率が高いことを示した。これらの知見は、小児のてんかん外科において、切除領域のより適切な決定に大きく貢献し得るものと考えられる。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2015；26：23-30

Key Words：High-frequency oscillations, Topographic map movie, Automated detection, Epileptogenesis, Seizure outcome

序論

難治てんかんに対するてんかん外科の術前評価の一環として、頭蓋内脳波記録が行われる。従来のてんかんの指標である棘波に対し、近年では80Hz以上の高周波律動（high-frequency oscillations; HFO）が、てんかん原性の指標として注目されている^{1,2)}。そこで、小児てんかんの頭蓋内脳波に対して種々のコンピュータ解析技術を応用・開発し、てんかん性HFOの分析を行った。目的は、(1)臨床用途の頭蓋内脳波電極でHFOが記録されることの確認、(2)発

作時HFOの出現パターンの解析、(3)発作時HFOのカラーマップによる可視化、(4)発作間欠時HFOの自動検出法の開発、(5)発作間欠時HFOのカラーマップによる可視化、(6)てんかん外科の成績向上に対する発作間欠時HFOの有用性の検討である。

方法

てんかん外科の術前評価目的で、長時間頭蓋内ビデオ脳波を行った難治てんかんの小児例を対象とした。アナログ-デジタル変換前のアナログフィルタ設定を0.016～300Hzとし、サンプ

リング周波数1kHzで頭蓋内脳波を記録した。

HFOの存在確認と出現パターンの解析は、目視およびコンピュータによる周波数解析により行った。目視の際には、脳波計付属のビューワおよびInsight II (Persyst社製) を用い、80Hzまたは200Hzの低域遮断フィルタやタイムスケールの変更を適宜用いた。コンピュータによる周波数解析には、Short Spectrum Eye (グラム株式会社製) に搭載された多重バンド周波数解析 (multiple band frequency analysis; MBFA) を用いた。

発作時HFOのカラーマップの作成は、(1)発作時HFOの振幅またはパワーの経時変化の計算、(2)各時点におけるカラーマップの作成、(3)カラーマップの脳表画像上への重ね合わせ、(4)重ね合わせ画像を連結して動画に変換、という手順で行った。発作時HFOの振幅またはパワーの経時変化の計算には、当初はMBFAの計算結果を用いたが、後には高周波帯域での帯域通過フィルタとヒルベルト変換により作成した包絡線に基づく結果を用いるよう変更した。カラーマップの作成と脳表画像への重ね合わせには、当初はInsight IIを用い、得られた画像をスクリーンキャプチャして動画に変換したが、後にはこの手順はMATLAB (Mathworks社製) による自作プログラムで自動化した。

さらに、発作時におけるHFOの振幅を統計的に検討するため、発作開始時点より10分以上前の発作間欠時脳波1分間を対照区間とした統計学的カラーマップの作成を行った。対照区間の脳波に帯域通過フィルタを適用して高周波成分を取り出し、発作間欠時発射にともなう一過性の振幅増加のみられる部分を除外した後、高周波成分の振幅の四分位範囲と75%タイル値をチャンネル毎に計算した。次いで、発作時HFOの振幅に対して以下の数式を適用して、amplitude scoreを計算した。

$$\text{Amplitude score} = (\text{発作時HFOの振幅} - \text{対照区間の75\%タイル値}) / \text{対照区間の四分位範囲}$$

このamplitude scoreは、発作時HFOの振幅が対照区間での振幅の分布に対し、どの程度外れているかを示すノンパラメトリックな指標である。分布の75%タイル + 1.5 × 四分位範囲が、

一般的な上側の外れ値の指標として使用されるが、amplitude score = 1.5がこれに相当するため、これ以上を発作時における高周波成分の有意な増加と考えることにした。

発作間欠時HFOの自動検出には、MATLABによる自作プログラムを用いた。帯域通過フィルタで高周波成分を抽出後、振幅と持続時間の閾値を設定してHFOの自動検出を行った。各チャンネルにおける高周波成分の振幅の75%タイル値 + 3 × 四分位範囲を振幅の閾値とし、持続時間の閾値は、80-200HzのHFOに対しては32ms、200-300HzのHFOに対しては16msを用いた。

発作間欠時HFOの手術成績への関与を検討するため、発作間欠時HFOの出現頻度を脳波チャンネル毎に計算してカラーマップを作成し、自動的閾値選定 (Kittler法) により発作間欠時HFOの頻度が高い領域と低い領域を分けた。外科的切除が行われた領域の広さ、HFOの頻度が高い領域の広さ、その切除割合と手術成績との関連を多変量ロジスティック回帰分析により検討した。

結果

臨床用途の頭蓋内脳波電極でHFOが記録されることの確認

てんかん性スパズムを示す14歳左利き男児において行われた頭蓋内脳波記録を解析した。本症例では、8歳発症の非対称性てんかん性スパズムがみられ、脳波異常は左前頭部が主体であった。左前頭葉、頭頂葉、側頭葉を計106個の硬膜下電極でカバーして記録した発作時脳波に対して、MBFAを用いて周波数解析を行ったところ、左前頭葉上方、下方、左側頭葉前方より高周波帯域に高い振幅を有する活動をみとめた。これらの部位における脳波の生波形を拡大して検討したところ、最高150Hzにおよぶ高周波律動が明瞭にみとめられた (Fig. 1)³⁾。

発作時HFOの出現パターンの解析

難治てんかんの小児例9例 (4-17歳) に対し、発作時HFOの周波数と振幅の経時変化をMBFAにより検討した。発作は9例中4例にお

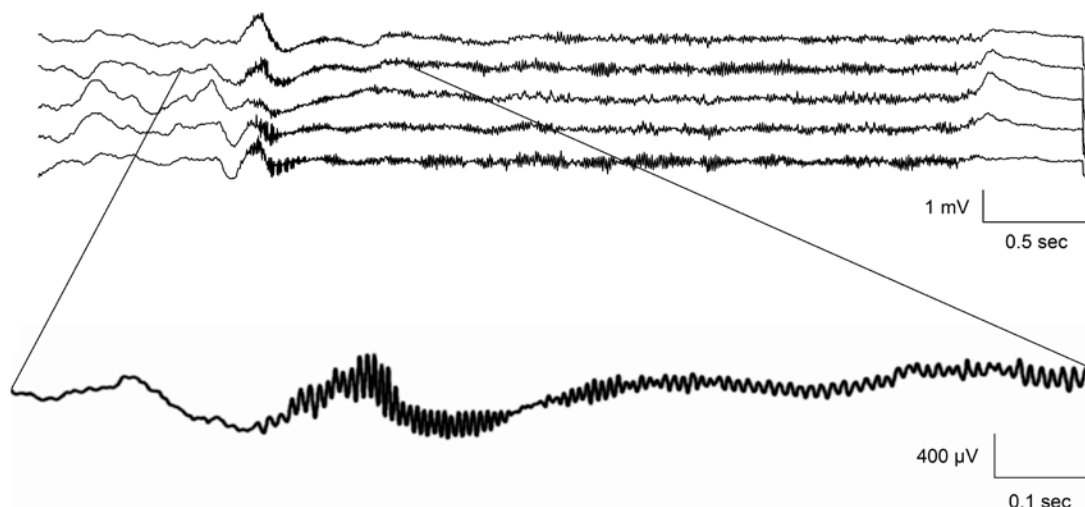


Fig. 1 Selected channels of ictal subdural electroencephalogram (EEG) during an epileptic spasm. Close up of the ictal EEG (band pass filter 1.5-300 Hz) shows 75-145 Hz high-frequency oscillations. Adapted from reference (3).

いて抑制された。発作時HFOの分布の経時的变化と切除領域、術後成績との関連を検討したところ、術後成績の良好例では、発作時HFOの大部分、特により周波数の高い活動が、発作中に切除領域内に残存していた。一方、術後成績不良例では、HFOの大部分、特により周波数の高い活動が、発作中または発作の最初から切除範囲外にかなり広がっていた。このように、発作時HFOの拡がり方、より周波数の高い活動の分布と切除範囲との位置関係が、術後成績と関連している可能性が示された⁴⁾。

発作時HFOのカラーマップによる可視化

ジャクソン発作の1例の発作時脳波記録をMBFAで解析した。得られたパワースペクトルデータを用い、各時点において60-120Hzの活動の平均パワーを計算し、そのカラーマップを脳表面像に重ねて動画を作成した。発作開始時に運動野とその周辺にHFOが増加し、二次性全般化した後にもその分布は広範囲には拡がらず、比較的限局していることが判明した(Fig. 2)⁵⁾。

この方法を改良し、感覚症状の前兆を示すジャクソン発作の2例において、発作時HFOの統計学的カラーマップ動画を40-80Hz、80-

200Hz、200-300Hzの帯域別に作成し、発作時ビデオ脳波と統合した。感覚症状の出現時には一次感覚野にHFOがみとめられ、その後HFOが一次運動野に拡大するにつれ運動症状が出現した。また、二次性全般化後にもHFOはやはり運動感覚野周辺にとどまることが確認された⁶⁾。

二次性両側同期によりミオクロニー発作を確認した症例報告

上述した技術を応用し、ミオクロニー発作とてんかん性スパズムを示す1例において、ミオクロニー発作が二次性両側同期によることを示した。

症例は8歳男児で、周生期と発達歴に特記事項はなかった。いどこにてんかんがみられた。1歳より強直間代発作、ミオクロニー発作、てんかん性スパズムがみられた。Doose症候群(または潜因性Lennox-Gastaut症候群)と考えられ、種々の抗てんかん薬を試みられたが無効であった。中鎖トリグリセリドケトン食は有効であったが、本人が成長につれ食餌を拒否するようになったため、外科的治療の可能性を検討した。身体所見には問題なかった。

ミオクロニー発作、てんかん性スパズムの発作時脳波では両側同期性発射をみとめたが、脳

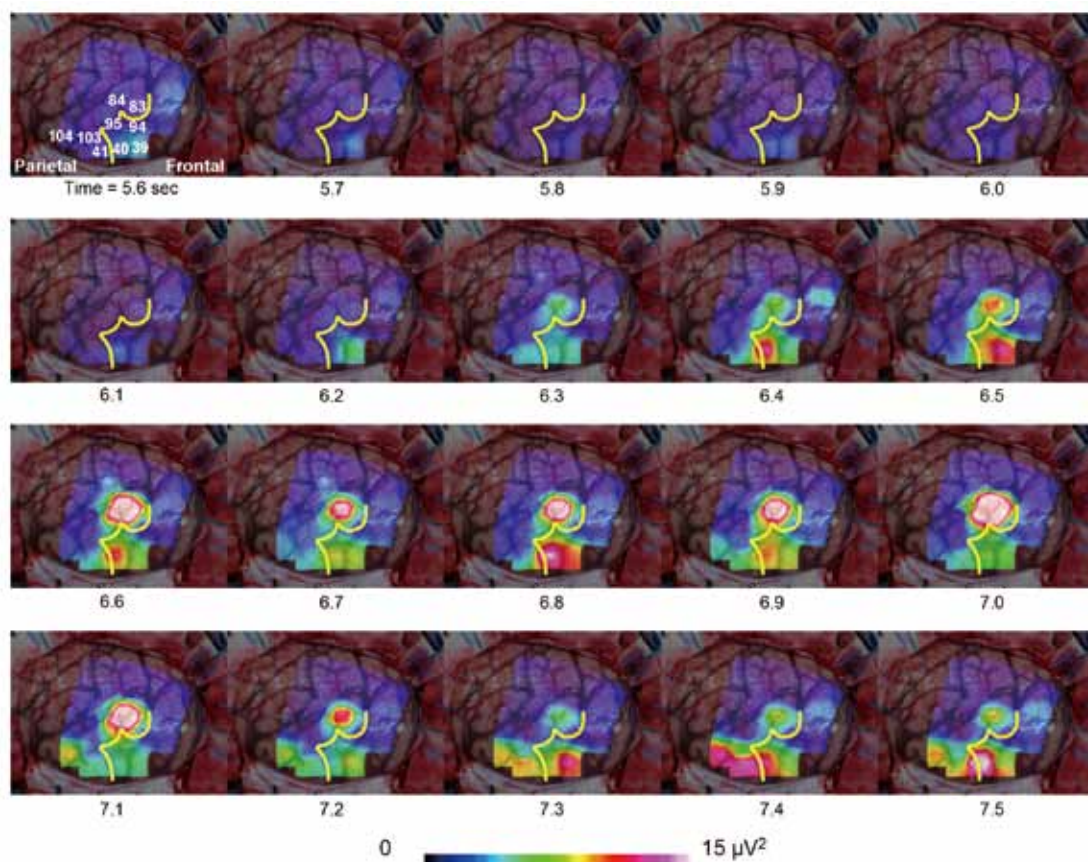


Fig. 2 Snapshots from a topographic map movie of ictal high-frequency oscillations.

Consecutive 2-s topographic maps with the central sulcus in yellow show that high-power high-frequency oscillations (HFOs) start at the superior portion of the precentral gyrus (39 and 40) at 6.2 s, then shift to the middle portion of the left postcentral gyrus (83 and 84) 100 ms later. High-power HFOs begin reverberating among both regions and the posterior portion of postcentral gyrus (103 and 104). Reprinted from reference (5).

磁図で左前頭葉にてんかん性棘波のダイポールの収束をみとめた。左前頭葉、頭頂葉を頭蓋内電極で広くカバーし、右半球にも少数の電極を留置して発作時頭蓋内脳波記録を行ったところ、ミオクロニー発作では、左半球からの発作活動が右半球よりも35ms先行していることが示された。左前頭葉切除術（上下肢の一次運動野を除く）により発作の完全抑制に至ったことより、本症例の発作が左前頭葉起始であることが確定した⁷⁾。一見全般てんかんに見える症例でも、詳細な分析により焦点起始が推定され、焦点切除術により発作抑制可能な場合があることを示す貴重な症例である。

発作間欠時HFOの自動検出とカラーマップによる可視化、およびてんかん外科の成績向上に対する有用性の検討

発作間欠時HFOの自動検出を28例において行い、HFOの出現頻度を症例毎にカラーマップ表示した。自動閾値選定により、HFOの出現頻度の高い領域を決定した（Fig. 3）。28例中10例は術後2年にわたり発作が抑制されていた。発作間欠時HFOのうち、200-300Hzの活動と80-200Hzの活動の出現領域にはかなりの重なりがみられたが、200-300Hzの活動の方がより狭い範囲より出現した。また、これらのHFOの出現部位と発作開始領域とは部分的に重なりがみられた。

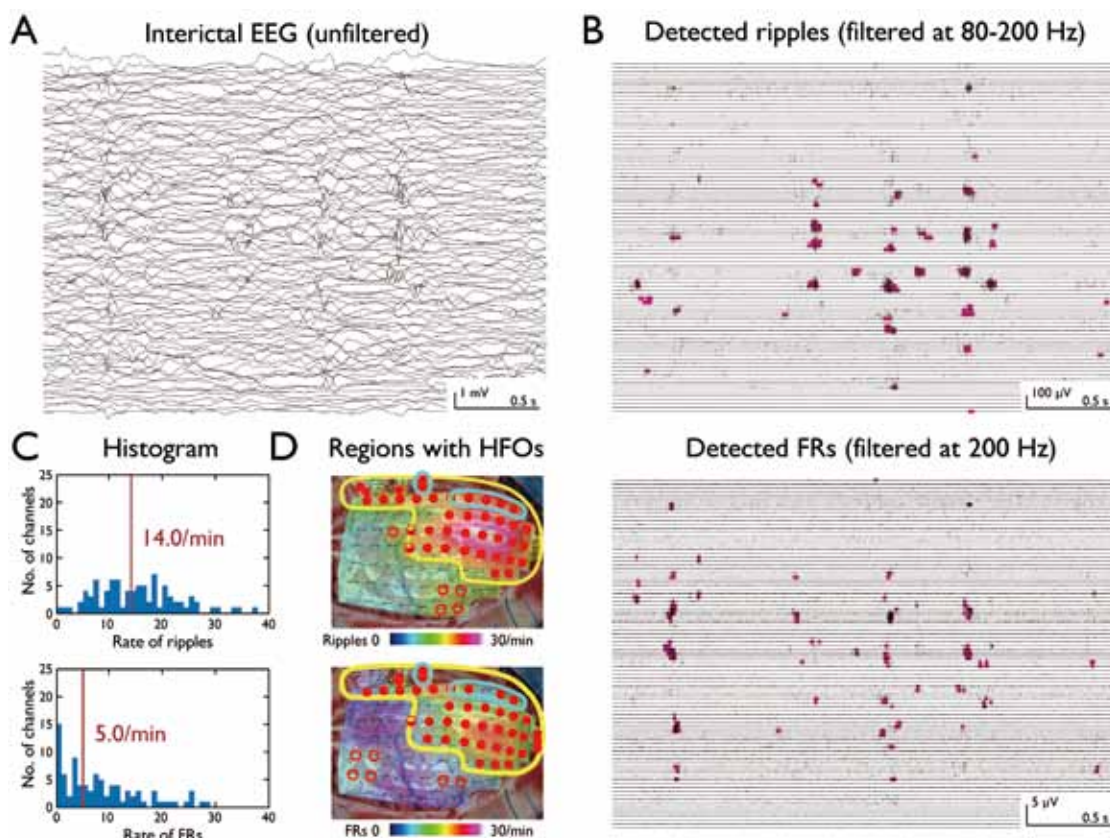


Fig. 3 Evaluation of interictal high-frequency oscillations (HFOs) and the seizure onset zone. (A) Unfiltered interictal EEG in bipolar montage displayed at 3 seconds/page. (B) Results of automated detection of ripples (HFOs at 80-200Hz) at the top and fast ripples (HFOs at 200-300Hz) at the bottom. Detected HFOs are highlighted in pink. (C) Histograms of the rates of ripples at the top and fast ripples at the bottom. The calculated threshold for high-rate ripples is 14.0/min and that for high-rate fast ripples is 5.0/min. (D) Topographic maps showing the rate of HFOs. The yellow line indicates the resection margin and the light blue line outlines the visually determined seizure onset zone. The channels with high-rate HFOs are shown in red circles (filled circles: inside the resection margin, half-filled circles: at the edge of the margin, open circles: outside the margin). Reprinted from reference (8).

手術による切除領域の広さ、HFOの出現領域の広さ、HFOの出現領域の切除割合を独立変数、手術成績（2年間発作抑制か否か）を従属変数として多変量ロジスティック解析を行ったところ、200-300Hzの活動のみられる部位の切除割合は手術成績に有意に影響し（ $p=0.046$ ）、80-200Hzの活動のみられる部位の切除割合も手術成績に影響する傾向にあった（ $p=0.09$ ）。一方、切除領域の広さは成績に影響せず、HFOのみられる場所をいかに確実に切除できるかが手術成績に関連すると考えられ

た。また、発作開始領域の切除割合も成績には影響せず、発作開始領域のみの切除では発作抑制には不十分である可能性が示唆された⁸⁾。

考察

HFOは、研究用途の微小電極のみならず、臨床用途の頭蓋内脳波電極で十分記録可能であることが示された。

発作時HFOの周波数解析とカラーマップ動画により、脳波活動の空間分布の把握と解剖学的構造との位置関係の把握が容易になり、これ

は多職種での討論や患者および家族への説明にも有用である。また、臨床症状との関連を詳細に検討することで、発作開始領域や発作症状を生じる領域 (symptomatogenic zone) の同定に有用かも知れない。また、発作開始時および発作中のHFOの分布を継時的に詳細に検討して切除範囲を決定することにより、手術成績を改善できる可能性がある。

発作間欠時HFOの自動検出技術は、頭蓋内脳波の目視による判読の負荷を軽減し、また目視による分析結果の妥当性を検討するのに有用である。発作間欠時HFOのカラーマップと発作時HFOのカラーマップ動画と比較することにより、両者の空間的関係の検討が容易に行える。発作間欠時HFOが術後成績の改善に有用であるとする報告は、小児の長時間頭蓋内脳波記録による研究としては本報告が初めてであり、小児のてんかん外科において、切除領域のより適切な決定に大きく貢献し得るものと考えられる。

謝辞

今回の一連の研究を直接ご指導いただきました、トロント小児病院神経科の大坪宏先生、越智文子先生、O. Carter Snead III教授に感謝いたします。また、私に脳波判読と脳波分析を基本から教えてくださり、このような研究を行う貴重な機会を与えてくださいました大田原俊輔名誉教授、岡鋈次名誉教授、大塚頌子名誉教授、吉永治美先生、小林勝弘先生、留学中に教室を支えてくださいました医局の皆様に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL, Fried I, Mathern GW. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100-500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia* 1999 ; **40** : 127-137.
- 2) Bragin A, Wilson CL, Staba RJ, Reddick M, Fried I, Engel J Jr. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) in the human epileptic brain: entorhinal cortex. *Ann Neurol* 2002 ; **52** : 407-415.
- 3) Akiyama T, Otsubo H, Ochi A, Ishiguro T, Kadokura G, Ramachandran Nair R et al. Focal cortical high-frequency oscillations trigger epileptic spasms: confirmation by digital video subdural EEG. *Clin Neurophysiol* 2005 ; **116** : 2819-2825.
- 4) Ochi A, Otsubo H, Donner EJ, Elliott I, Iwata R, Funaki T et al. Dynamic changes of ictal high-frequency oscillations in neocortical epilepsy: using multiple band frequency analysis. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 286-296.
- 5) Akiyama T, Otsubo H, Ochi A, Galicia EZ, Weiss SK, Donner EJ et al. Topographic movie of ictal high-frequency oscillations on the brain surface using subdural EEG in neocortical epilepsy. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 1953-1957.
- 6) Akiyama T, Chan DW, Go CY, Ochi A, Elliott IM, Donner EJ et al. Topographic movie of intracranial ictal high-frequency oscillations with seizure semiology: Epileptic network in Jacksonian seizures. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 75-83.
- 7) Akiyama T, Donner EJ, Go CY, Ochi A, Snead OC 3rd, Rutka JT et al. Focal-onset myoclonic seizures and secondary bilateral synchrony. *Epilepsy Res* 2011 ; **95** : 168-172.
- 8) Akiyama T, McCoy B, Go CY, Ochi A, Elliott IM, Akiyama M et al. Focal resection of fast ripples on extraoperative intracranial EEG improves seizure outcome in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 1802-1811.

Summary

Analysis of intracranial epileptic high-frequency oscillations in pediatric intractable epilepsy

Tomoyuki Akiyama

High-frequency oscillations (HFOs) of above 80 Hz have been drawing attention as a surrogate marker of epileptogenesis instead of conventional epileptic spike discharges on electroencephalogram (EEG). We analyzed the epileptic HFOs recorded by intracranial EEG in pediatric patients with intractable epilepsy utilizing various computerized analyses. As a result, we demonstrated that HFOs could be recorded by clinical macroelectrodes, and that patients with favorable post-surgical seizure outcomes had ictal-onset and intraictal HFOs confined to the surgical resection area. We developed a technique to produce color topographic map movies of ictal HFOs to understand the changes in their distribution over time during a seizure. We reported a case with myoclonic seizures caused by secondary bilateral synchrony, which were proven by a combination of the above-mentioned techniques. We developed an automated detection method of interictal HFOs and demonstrated that a higher proportion of resection of the HFO-generating area in the brain was associated with improved post-surgical seizure outcome. These results will contribute significantly to more optimized surgical strategy in pediatric epilepsy surgery.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2015 ; 26 : 23-30

