

— 研究助成報告 —

迷走神経刺激術後のてんかん焦点診断のための脳磁図検査の 遂行性およびてんかん磁場活動変化の検討

Feasibility of magnetoencephalography and dynamic changes of epileptic discharges in epilepsy patients after vagus nerve stimulation

飯田 幸治^{1,2)}, 香川 幸太^{1,2)}, 橋 詰 顕^{1,2,3)},
片桐 匡弥^{1,2)}, 栗 栖 薫²⁾

要旨：迷走神経刺激療法（VNS）中の患者において、脳磁図（MEG）検査の遂行性の確認、およびVNS後のてんかん磁場活動に変化があるか否かを検討した。VNSを行った難治性てんかん患者7例に対して、MaxFilter (Elekta-Neuromag社)を用いて、磁気雑音の除去を行い、MEG検査の遂行性を確認した。得られたMEG結果から、まず等価電流双極子（ECD）解析を行いその分布状態を、さらに傾斜磁場トポグラフィー（GMFT）を用いて、てんかん棘波（spike）の数および脳内での拡がりをVNS前後で比較した。全例で、MEG解析可能なspikeの計測が可能であった。VNS前では、全例、複数のECD clusterあるいは両側半球の広範なscatterを認めており、VNS後には、1例にのみ単一clusterとなった。MEGの全spike数はVNS後で減少傾向にあった（ $p=0.16$ ）。GMFT解析によるspike分布はVNS前後で全spikeに占める両側大脳半球前方優位に拡がるspikeの割合（%）に変化は認めず、一側前方優位のものには有意に増加、後方優位のspikeは減少した。VNS中においてもMEG検査は可能であり、刺激後にはてんかん磁場活動に変化が生じることが確認された。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2015 ; 26 : 99-104

Key Words : epilepsy surgery, vagus nerve stimulation, gradient magnetic-field topography, magnetoencephalography, epileptic spike

はじめに

難治性てんかんに対するてんかん焦点診断における脳磁図（MEG）の有用性は高い。等価電流双極子（ECD）解析で得られたECD cluster領域は、切除すべきてんかん領域と強い相関がある¹⁾。一方、ECDがscatterあるいは正常/局在病変(-)のMRI所見を呈する例で

は、切除外科よりも緩和外科の優先性が高い場合も多い。2010年、日本においても発作の緩和として迷走神経刺激術（VNS）が認可された。元来、切除外科の適応がない難治性てんかんに対してVNSが適応となるが、VNSによって発作の軽減が得られなかった症例において、刺激装置抜去後に、再度てんかん焦点診断を行い、切除外科によって発作抑制が得られたとする報

¹⁾ 広島大学病院てんかんセンター
〔〒734-8551 広島市南区霞1-2-3〕

²⁾ 広島大学病院 脳神経外科

³⁾ たかの橋中央病院ガンマナイフセンター

Koji Iida^{1,2)}, Kota Kagawa^{1,2)}, Akira Hashizume^{1,2,3)}, Masaya Katagiri^{1,2)}, Kaoru Kurisu¹⁾

¹⁾ Epilepsy Center, Hiroshima University Hospital
〔1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734-8551, Japan〕

²⁾ Department of Neurosurgery, Hiroshima University Hospital

³⁾ Takanobashi Chuou Hospital, Gamma-knife Center

告もある²⁾。今後、日本においてもVNS施行例は着実に増加すると考えられるが、VNS施行後、改めて切除外科のためのてんかん焦点診断が必要となることも考慮すべきである。本研究の目的は、1)VNS施行中の患者において、MEG検査の遂行性を確認すること、2)VNS後のてんかん磁場活動に変化があるか否かを検討すること、である。

対象と方法

対象は、MEGを含む種々のてんかん焦点診断から、切除外科の適応がない、あるいは患者が切除外科を希望されず、VNSを行った難治性てんかん患者7例（VNS埋め込み時9～53歳、平均29.3歳）とした。脳梁離断術が4例、焦点皮質切除が1例で先行されている。脳磁計はNeuromag system（全頭型、204ch planar type gradiometer、フィンランド国Neuromag社）を用いた。自発脳磁場活動を1 segment を5-10分として合計20-30分、sampling rate 600Hzで記録した。

1) VNS施行中の患者における、MEG検査の遂行性確認

Elekta-Neuromag社が提供しているMax-Filterを用いて、刺激装置自身および刺激による磁気雑音の除去を行い、MEG検査の遂行性を確認した。この方法により頭部に由来する磁場と頭部以外から由来する磁場に分け（Fig. 1）、胸部に埋め込まれた刺激装置由来の磁気雑音を除き脳由来の磁場を得ることが可能かどうかを検討した。

2) VNS後のてんかん磁場活動変化の検討

得られたMEG結果から、まずECD解析を行い、その分布状態¹⁾をVNS前後で比較した。さらに傾斜磁場トポグラフィー（GMFT）³⁾を用いて、個々のてんかん棘波（spike）の数および脳内でのpropagation patternをVNS前後で比較検討した。Spikeはonset時の拡がり、中心後溝と側頭葉中央部を結ぶラインの前方（anterior：A）あるいは後方優位（posterior：P）で分け、さらに両側半球（bilateral：B）に拡がるか片側（unilateral：U）のみかで分類した^{4,5)}。

結果

1) MEG検査（VNS術後4～20ヶ月、平均10.3ヶ月）

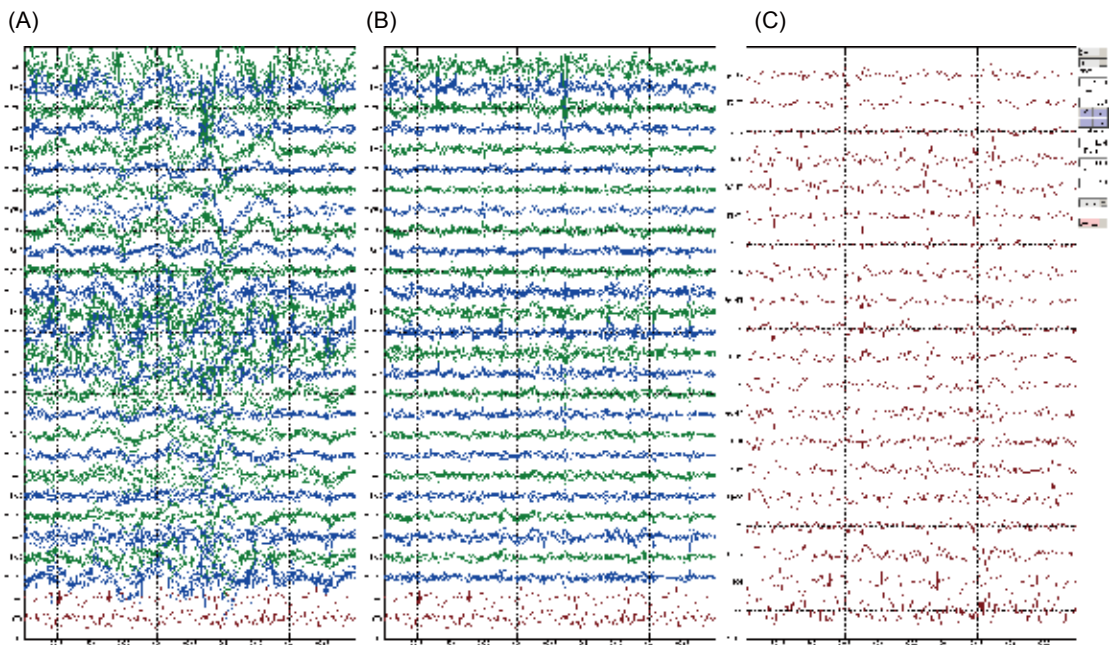


Fig. 1 MEG data displaying before (A) and after (B) elimination of magnetic noise from the stimulator itself and stimulation using Maxfilter accompanied by (C) simultaneous EEG data.

月)を行った7例において、全例で、解析可能なspikeの計測が可能であった。提示した症例 (Fig. 2) は53歳、男性。9歳時からの全身けいれん。種々の抗てんかん薬で難治であり、43歳からはほぼ毎日発作が起こるようになっていた。発作症状は、ぼーとして意識減損するタイプと、動作停止し一点凝視後に体をゆするようなしぐさを示す2種類の複雑部分発作であった。両者とも二次性全般化をきたし、転倒のために頻回の外傷の既往がある。ビデオ脳波モニタリングによる発作起始部は不明で、発作中には右側頭部優位の発作波が認められた。発作間欠期では両側前頭部～側頭部にかけて独立かつ頻発する棘波が認められた。頭部MRではてんかん原性病変を示唆する所見は認められなかった。術前のMEG結果では両側側頭葉後方からperisylvian

領域の広い範囲にかけてECD clusterが認められた (Fig. 2A)。切除外科の適応はないと判断し、53歳時にVNSを施行した。術後 (VNS後11ヶ月) は全spike数に減少が認められ、左側perisylvian 領域に小さいclusterと右側半球にはscatterを示すようになった (Fig. 2B)。術後の発作転帰は、二次性全般化は消失し、転倒することがなくなり、複雑部分発作も術前と比べて80%以上の発作減少率となった。

2) VNS後のMEG計測時の発作転帰はMcHughの分類⁶⁾で、class I (80%以上発作減少): 6例、class III (50%以下の減少): 1例であった。VNS前のECD結果では全例、複数のclusterあるいは両側半球の広範なscatterのため焦点局在はできず (Fig. 2), VNS後もほぼ同様であったが、1例のみ過去の左前頭葉切除周

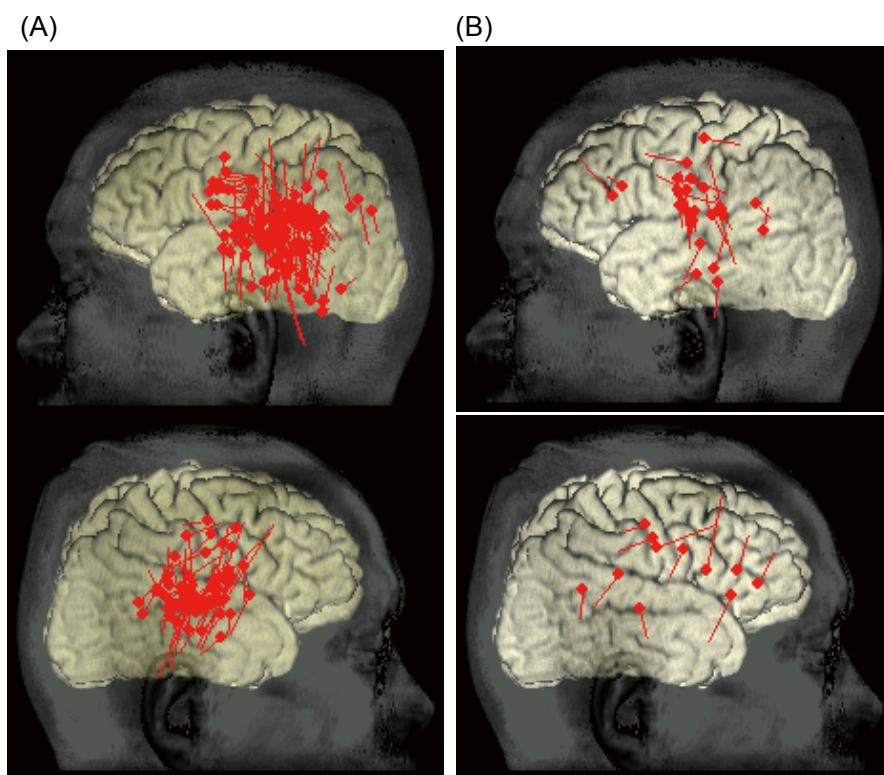


Fig. 2 An illustrative case that underwent VNS. (A) 3D surface MRI shows ECD clusters in the bilateral posterior temporal and perisylvian regions before VNS. (B) After VNS, total number of MEG spikes was decreased with 3D surface MRI showing smaller ECD cluster in the left posterior temporal and perisylvian regions and scattered ECDs spreading in the right hemisphere. VNS, vagus nerve stimulation; ECD, equivalent current dipole.

辺に単一のclusterのみとなった。いわゆる Broca 言語中枢とは離れていたため、再度の切除外科を提案したが、VNS後の発作転帰が良好でもあり (McHugh class I), 患者側からの希望がなかったため経過観察となっている。MEGの全spike数はVNS前: 151 ± 163.7 (mean $\pm$ SD), 後: 108.3 ± 103.8 と減少傾向にあった ($p=0.16$) (Fig. 3)。GMFT解析による各spikeの分布はVNS前後で全spikeに占めるABSの割合(%)に変化 (VNS前: 14.4 ± 8.1 , 後: 17.8 ± 11.3) は認めず, PBS (VNS前: 12.1 ± 12.5 , 後: 4.4 ± 9.8) と PUS (VNS前: 28.7 ± 13.2 , 後: 11.7 ± 10.9) は刺激後有意に減少, AUS (VNS前: 44.8 ± 23.8 , 後: 66.1 ± 19.3) は増加した (Fig. 4)。

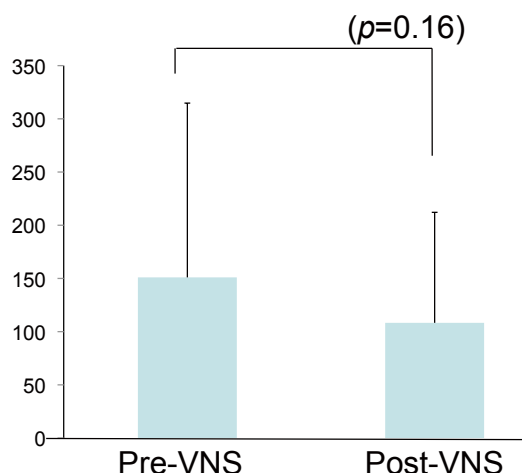


Fig. 3 The number of total MEG spikes before and after VNS. The number of MEG spikes decreased without statistical significance ($p=0.16$) after VNS.

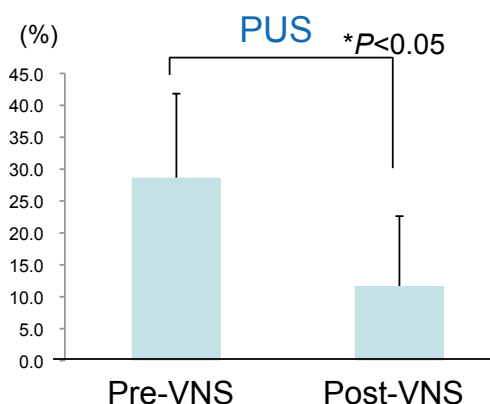
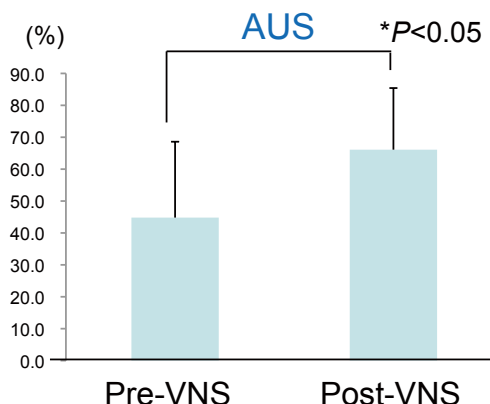
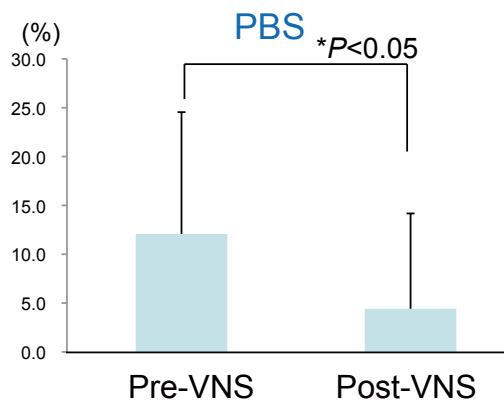
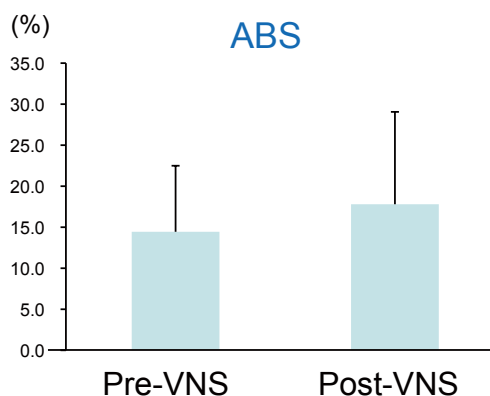


Fig. 4 GMFT showed the proportion (%) of ABS was not changed but that of AUS was significantly increased after VNS. The proportions of PBS and PUS were significantly decreased after VNS. ABS, anterior bilateral spike; AUS, anterior unilateral spike; PBS, posterior bilateral spike; PUS, posterior unilateral spike

考察

Carretteらは、VNS施行10例において、雑音除去を用いたMEG検査の遂行性およびその後の治療方針決定への有用性を示した⁷⁾。本研究においては、1例のみ過去の皮質切除周辺のさらなる切除の可能性が示唆されたものの、結果的にはVNS後のMEGによって治療方針が変更した例、すなわち切除外科に至った例は認められなかった。しかし、今回の検討で用いたMaxFilter (Elekta-Neuromag社)により、全例で、MEG検査中の磁気雑音の除去および、解析可能なspikeの検出が可能であった。VNSは厳密なてんかん焦点診断の下、切除非適応例に行うべきで、安易に施行すべきではないが、MEG検査が未施行なため・あるいは将来的なMEGの可能性のために、VNSが躊躇される必要はないと思われる。一方、MEG検査による全spike数にはVNS前後で有意な変化は認められなかった。VNS後の脳波変化として、発作間欠期spikeは刺激後3ヶ月以降、徐々に減少するという報告⁸⁾もあり、今後の追跡が必要である。また、GMFTによりVNS後のspike分布の割合が、後方のものは減少し、前方は増える傾向にあった。これらの知見の意義を検証するためには、今後さらなる症例の蓄積ならびにVNS有効・無効例との比較を行う必要があると考えられた。

まとめ

今回の検討から、VNS中においてもMEG検査は可能であり、刺激後にはてんかん磁場活動に変化が生じることが確認された。今後症例を蓄積し、これらの知見が未だに解明されていないVNSの作用機序解明につながることを期待したい。

参考文献

- 1) Iida K, Otsubo H, Matsumoto Y, et al : Characterizing magnetic spike sources with magnetoencephalography-guided neuronavigation in pediatric epilepsy surgery. *J Neurosurg (Pediatrics 2)*. 2005 ; **102** : 187-196.
- 2) Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, et al: Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: Vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav.* 2009 ; **16** : 454-460.
- 3) Hashizume A, Iida K, Shirozu H, et al : Gradient magnetic-field topography for dynamic changes of epileptic discharges. *Brain Res.* 2007 ; **1144** : 175-179.
- 4) Shirozu H, Iida K, Hashizume A, et al : Gradient magnetic-field topography reflecting cortical activities of neocortical epileptic spikes. *Epilepsy Res.* 2010 ; **90** : 121-131.
- 5) Kagawa K, Iida K, Hashizume A, et al : Magnetoencephalography using gradient magnetic-field topography (GMFT) can predict successful anterior corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Clin Neurophysiol.* 2015 (in press).
- 6) McHugh JC, Singh HW, Phillips J, et al : Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy : proposal of a new classification. *Epilepsia.* 2007 ; **48** : 375-378.
- 7) Carrette E, Tiège XD, De Beeck MO, et al : Magnetoencephalography in epilepsy patients carrying a vagus nerve stimulator. *Epilepsy Res.* 2011 ; **93** : 44-52.
- 8) Wang H, Chen X, Lin Z, et al : Long-term effect of vagus nerve stimulation on interictal epileptiform discharges in refractory epilepsy. *J Neurol Sci.* 2009 ; **284** : 96-102.

Summary

Feasibility of magnetoencephalography and dynamic changes of epileptic discharges in epilepsy patients after vagus nerve stimulation

Koji Iida, Kota Kagawa, Akira Hashizume, Masaya Katagiri, Kaoru Kurisu

This study evaluated (1) the feasibility of magnetoencephalography (MEG) in vagus nerve stimulation (VNS) and (2) the dynamic changes of epileptic spikes using equivalent current dipole (ECD) and gradient magnetic-field topography (GMFT) before and after VNS. Seven patients were studied by MEG using the MaxFilter (Elekta-Neuromag) for elimination of magnetic noise during VNS. GMFT evaluated predominant distributions (anterior, A/ posterior, P) and then spreading patterns of the hemisphere(s) (unilateral, U/ bilateral, B) for pre-and post-VNS MEG spikes. In all 7 patients, interpretable MEG data were obtained using the MaxFilter. Before VNS, all patients had multiple ECD clusters or scatters in the bilateral hemispheres. MEG after VNS revealed the similar distributions of the ECDs in 6 patients and a single cluster in 1 patient. The number of total MEG spikes decreased without statistical significance ($p=0.16$) after VNS. GMFT showed the proportion (%) of AB spikes was not markedly changed but that of AU spikes was significantly increased after VNS. The proportions of PB and PU spikes were significantly decreased after VNS. This study demonstrates the feasibility of MEG in VNS patients. VNS produced dynamic changes in epileptic spikes which were revealed by GMFT analysis.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2015 ; 26 : 99-104