

— 研究助成報告 —

1000Hz以上のVery high frequency oscillations (VHFO) の てんかん外科における臨床的有用性

Clinical significance of very high frequency oscillations (VHFO) over 1000Hz in epilepsy surgery

白井直敬, 寺田清人, 近藤聡彦, 檜田祐美, 松田一己,
鳥取孝安, 馬場好一, 白井桂子, 井上有史

要旨：新皮質てんかんでの発作時のvery high frequency oscillations (VHFO) の意義を明らかにする。硬膜下電極による頭蓋内脳波で、10kHzのサンプリング周波数で最低1回の発作が捕捉され、術後2年以上追跡された13例の新皮質てんかん患者を対象とし、VHFO (1000Hz以上)、HFO (200-1000Hz)、発作起始域 (SOZ) の有無、切除率、術後発作転帰を比較した。VHFOは発作転帰良好 (Engel class Ia) の7例中6例で検出されたが、転帰不良 (class Ia以外) の6例では1例のみでみられ、VHFOの存在は転帰良好と相関した。VHFOの出現領域は完全に切除されたが、HFOの領域やSOZは、転帰良好、不良いずれの群でも必ずしも完全には切除されなかった。VHFOはHFOやSOZよりもてんかん原性領域に特異的な指標であると考えられる。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2015 ; 26 : 115-120

Key Words : very high frequency oscillations, high frequency oscillations, neocortical epilepsy, focal cortical dysplasia, epilepsy surgery

<序論>

近年、慢性頭蓋内脳波で硬膜下電極、あるいは脳内電極から記録される高周波振動 (high frequency oscillations: HFO) が注目されており、特に、てんかん外科での皮質切除範囲決定における役割に期待が寄せられている。しかし、どれくらいの高い周波数の活動が記録されるのか、また、どれくらいの周波数の活動が最もてんかん原性との関連において臨床的に重要なのか、など未解決の問題が多く残されている。

著者らはすでに、10kHzという非常に高いサ

ンプリング周波数で頭蓋内脳波記録を行い、1000Hz以上の高周波振動 (very high frequency oscillations: VHFO) が難治な新皮質てんかんの4例で記録されたことを報告した¹⁾。本研究では、VHFOの新皮質てんかんの外科治療における臨床的有用性について、さらに症例数を増やして検討した。

<方法>

難治な新皮質てんかんの外科治療目的で硬膜下電極による頭蓋内脳波記録を行った症例のうち、10kHzのサンプリング周波数で少なくとも

国立病院機構 静岡てんかん神経医療センター
〒420-8688 静岡市葵区漆山886]

Naotaka Usui, Kiyohito Terada, Akihiko Kondo, Yumi Kashida, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori,
Koichi Baba, Keiko Usui, Yushi Inoue
National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders
[Urushiyama 886, Aoi-ku, Shizuoka, 420-8688]

1回の発作が記録され、術後2年以上の経過観察がなされた症例を対象とした。対象は13例（男性7名、女性6名）である。Tab. 1に対象症例の臨床特徴を示す。てんかん発症年齢は0-20歳（平均6歳）、手術時年齢は6-57歳（平均24歳）であった。切除範囲は、頭蓋内脳波から同定された発作起始域、興奮域、画像病変の局在および拡がり、機能野などを考慮して決定し、high frequency oscillations (HFO) (200-1000Hz) やVHFOの出現領域は考慮しなかった。

硬膜下電極（Ad-tech Medical Instrument Corporation, Racine, WI ; 2.3 mm contact, effective area 4.15 mm², 10 mm spacing, platinum/iridium alloy）は非侵襲的検索の結果に基づいて留置され、基準電極は頭蓋骨上に、電極面が頭蓋骨と反対側を向くように留置された。通常の脳波記録終了後、10kHzのサンプリング周波数で記録を行った。脳波計の制限により、同時にモニター可能なのは16チャンネルであった。VHFOの検出は脳波ディスプレイの時間軸、振幅軸を拡大し、フィルタ設定を時定数0.001秒、高域遮断フィルタ3kHzとして視察的

に行い、1000Hz以上の周波数のものをVHFO、200-1000HzのものをHFO（fast ripple）とした。200Hz以下の周波数のもの（ripple）はとりあげなかった。発作起始域（seizure onset zone: SOZ）を通常の頭蓋内脳波で判定した。VHFO、HFO、SOZの有無、および、それらがどの程度切除されたかを、術後の発作転帰と比較検討した。発作転帰はEngelの分類で評価し、class Ia（発作は完全に消失）を転帰良好、その他を転帰不良とした。

<結果>

Tab. 2に結果を示す。7例で発作転帰良好、6例では不良であった。VHFOは発作転帰良好の7例中6例で検出された。一方、発作転帰不良の6例ではVHFOが検出されたのは1例のみであった。VHFOはMRI高信号病変の直上の限られた数（1-4）の電極から記録された。発作直前には、VHFOは間欠的に出現し、棘波によってinterruptされた。発作が開始する頃に持続性のVHFOが出現した。VHFOの波形は典型的な正弦波ではなく、周波数や振幅にもfluctuation

Tab. 1 Clinical characteristics of the patients

Patient	Diagnosis	Age at onset	Age at surgery	Seizure	Interictal scalp EEG	Ictal scalp EEG	MRI
1	FLE	3	19	Gestural automatism	Normal	Rt hemisphere	Rt basal frontal
2	FLE	4	27	Gestural automatism	Rt F-T spikes	Rt F-T	rt frontal operculum
3	FLE	5	14	Tonic facial contraction	Lt frontal sharp waves	Lt frontal	Lt frontal operculum
4	PLE	10	25	Tonic posturing	Rt parietal spikes	Rt parietal	Rt supramarginal
5	PCE	4	19	Lt arm clonic→Generalized clonic	Rt occipital and frontal spikes	Rt posterior	Rt P-O
6	FLE	5	31	Aura→Gestural automatism	Lt frontal spikes	Lt frontal	Normal
7	FLE	20	57	Autonomic	Normal	Nonlateralizing	Lt medial frontal
8	PLE	4	14	Tonic posturing	Rt parietal sharp waves	Rt hemisphere	Rt medial parietal
9	FLE	0	22	Tonic posturing	Lt central spikes	Nonlateralizing	Lt posterior frontal
10	FLE	0	6	Aura→Tonic posturing	Lt F-T spikes	Lt frontal	Normal
11	PRLE	14	18	Somatosensory→Generalized jerking	None	Rt central	Rt paracentral lobule
12	PE	2	44	Somatosensory	Rt F-T and pT-O spikes	Nonlateralizing	Rt parietal-insula
13	PCE	7	12	Generalized jerking	Lt pT, Rt P-O, and Rt F-C spikes	Nonlateralizing	BlT P-O

FLE: frontal lobe epilepsy; PCE: posterior cortex epilepsy; PRLE: perirolandic epilepsy; PE: partial epilepsy; Rt: right; Lt: left; BlT: bilateral; T-O: temporooccipital; P-O: parietooccipital; F-C: frontocentral; F-T: frontotemporal

Tab. 2 Results of VHFO, HFO and SOZ from EEG recordings and outcome of surgery

Pt	No. of seizures	Total no. of electrodes	No. of VHFO electrodes	Residual VHFO (%)	No. of HFO electrodes	Residual HFO (%)	No. of SOZ electrodes	Residual SOZ (%)	Follow-up (year)	Seizure outcome	Pathology
1	4	82	2	0	0	NA	4	0	4	Ia	FCD IIa
2	3	84	1	0	9	11	5	0	4	Ia	FCD IIb
3	2	94	4	0	6	33	6	0	3	Ia	FCD IIb
4	3	56	0	NA	7	57	16	69	3	Ia	FCD IIa
5	1	66	2	0	14	29	10	60	3	Ia	FCD IIb
6	10	110	4	0	6	0	6	0	2	Ia	FCD IIb
7	2	84	1	0	2	50	1	0	2	Ia	FCD IIb
8	2	44	3	0	10	40	8	25	3	Ib	FCD IIa
9	2	38	0	NA	0	NA	4	0	4	IIIa	FCD IIb
10	2	74	0	NA	10	70	not identified	NA	3	IVb	NS
11	1	48	0	NA	4	100	not identified	NA	3	IIC	Glioma
12	2	56	0	NA	0	NA	not identified	NA	3	IIIa	FCD IIb
13	3	56	0	NA	6	0	11	0	2	IVa	Ulegyria

VHFO: very high frequency oscillations; HFO: high frequency oscillations; SOZ: seizure onset zone; NA: not available; FCD: focal cortical dysplasia; NS: non-specific

がみられた。VHFOの周波数は、5例では1000-1500Hz, 1例では1000-2000Hz, 残る1例では1000-2500Hzであった。VHFOの振幅は3.5-29.4 μ V, 持続時間は2-226 msecであった。VHFOは常にSOZ内から記録され, MRIでの高信号域の直上に認められた。VHFOが検出された7例で, VHFOの出現していた領域は全例で完全に切除された。VHFOは転帰良好群の7例中6例でみられたが, 転帰不良群の6例では1例でのみ認められた。VHFOの存在は良好な術後発作転帰と有意に相関した。

発作時のHFOは10例で認められた。転帰良好群, 不良群のいずれにおいても, HFOの出現領域や発作起始域は必ずしも完全には切除されなかった。切除標本の病理では, VHFOが検出された7例全例でタイプIIの限局性皮質形成異常が検出された。

<考察>

HFOを生起する領域の切除が良好な発作転帰と関連したという報告が散見される²⁾。しかしながら, どれくらいの周波数が臨床的に重要なのかは未だ明らかになってはいない。著者らは

以前に, 新皮質てんかん患者4例において1000Hz以上のVHFOを認めたことを報告した¹⁾。今回は, より多くの症例において, VHFOの臨床的意義を検討した。

VHFOはMRIでの高信号病変直上の非常に限られた電極(14電極)で認められた。一方HFOは, 発作抑制のために切除すべきてんかん原性領域をしばしば越えて拡がっていた。VHFOが検出された7例では, VHFOを呈した領域は完全に切除された。VHFOはHFOやSOZよりもてんかん原性領域同定における特異的な指標であり, てんかん原性領域の“核”を示唆している可能性がある。VHFOが記録された場合には, その領域を切除範囲に含めるべきと考えられた。また, VHFOの存在は, 局在情報を与えるだけでなく, 術後の良好な発作転帰を予見するものとも考えられる。

HFOの領域の完全な切除は発作抑制のためには必ずしも必要ではないと考えられた。HFOはてんかん原性の同定における感度は高いが, 発作抑制のために切除すべきてんかん原性領域に特異的な指標ではないと考えられる。

VHFOが認められた7例全例で, 切除標本の

病理学的検索によりタイプIIの皮質形成異常が検出された。VHFOが検出された電極はMRIでの高信号域の直上に局在していた。Continuous epileptiform discharges (CEDs) が皮質形成異常に特徴的な脳波所見として知られているが³⁾、VHFOもタイプIIの皮質形成異常に特徴的な脳波所見であるかもしれない。しかし、VHFOが皮質形成異常に特異的であるか否かについては、皮質形成異常以外の病理を有する患者における更なる検討が必要である。

VHFOの出現機序について、マクロの硬膜下電極で記録される低振幅のVHFOは、非同期的な頻度、位相で発火する多様な神経細胞群の活動のsummationをみているのではないかと推測している。VHFOの波形は典型的な正弦波ではなく、ピーク間のintervalも一定でなく、振幅も多様である。これらのことから、VHFOは同期的な活動ではなく、多くの非同期的に発火する神経細胞群の活動が重なりあったものを見ている可能性が高い。明確な機序の解明について今後の研究が待たれる。

＜結論＞

新皮質てんかんにおいてVHFOが検出された

症例では、術後の発作転帰が良好であることが示唆された。また、VHFOは基盤となる病理がタイプIIの皮質形成異常であることを示唆している可能性がある。てんかん原性領域を同定する上で、VHFOはHFOや発作起始域よりも特異性の高い指標である可能性が示唆された。

＜文献＞

- 1) Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Nakamura F, Usui K, et al. Very high frequency oscillations (over 1000 Hz) in human epilepsy. Clin Neurophysiol 2010 ; **121** : 1825-1831.
- 2) 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** : 1802-11.
- 3) Palmini A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. Ann Neurol 1995 ; **37** : 476-487.

Summary

Clinical significance of very high frequency oscillations (VHFO) over 1000Hz in epilepsy surgery

Naotaka Usui, Kiyohito Terada, Akihiko Kondo, Yumi Kashida, Kazumi Matsuda,
Takayasu Tottori, Koichi Baba, Keiko Usui, Yushi Inoue

We previously reported ictal very high frequency oscillations (VHFO) of 1,000 – 2,500 Hz recorded by subdural macroelectrodes using 10-kHz sampling rate. The purpose of this study was to clarify the clinical significance of ictal VHFO in neocortical epilepsy. This study included thirteen patients with neocortical epilepsy who underwent subdural electrodes implantation and had at least one seizure recorded at 10-kHz sampling rate, and were followed for more than two years postoperatively. The presence or absence of VHFO (>1,000 Hz), HFO (200-1,000 Hz) and SOZ, and completeness of resection of these areas were compared with postoperative seizure outcome. Seven patients had favorable (Engel class I-a) and six had unfavorable outcomes (other classes). VHFO was recorded in six of seven patients with a favorable outcome. On the contrary, VHFO was recorded in only one of six patients with unfavorable outcome. The presence of VHFO was significantly associated with favorable outcome. VHFO-generating areas were resected completely, whereas HFO-generating areas and/or SOZ were not always resected completely in both favorable and unfavorable outcome groups. The presence of ictal VHFO may be predictive of favorable outcome. Ictal VHFO may be a more specific marker than HFO or SOZ for identifying the core of epileptogenic zone.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2015 ; 26 : 115-120

