

—— 研究助成報告 ——

脳波緩電位変動のてんかん治療応用への基礎的研究

文 室 知 之^{1,2)}, 松 本 理 器²⁾, 松 橋 眞 生³⁾, 人 見 健 文⁴⁾,
國 枝 武 治⁵⁾, 菊 池 隆 幸⁶⁾, 吉 田 和 道⁶⁾, 池 田 昭 夫⁷⁾

要旨：頭皮上から記録された直流電位変動（SCP）をバイオフィードバックの手法を用いて自律的に陽性変動させる訓練（NFB法）を行うことにより、難治性部分てんかん患者の発作頻度が有意に減少することが報告された。本研究では日本人の患者にも同訓練が発作抑制に有効であることを初めて示した。次に、頭皮上頭蓋頂で記録されるSCPが脳実質由来であることを証明するため、頭蓋内電極を慢性留置した難治性部分てんかん患者を対象に、SCPを硬膜下電極と頭皮上電極の両方から同時記録し、コヒーレンス解析を行った。その結果、頭皮上電極から硬膜下電極までの距離とコヒーレンス値は反比例の関係を示し、頭皮上頭蓋頂で記録されたSCPは背外側穹窿部に位置する硬膜下電極記録のSCPと高い相関を示した。これらより、NFB法で用いられている頭皮上の脳波活動は、背外側穹窿部における脳実質由来のSCPの活動を主に反映していることを示した。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2017；28：35-40

Key Words：SCP（Slow Cortical Potential）、NFB（Neuro-feedback）、
EEG（Electroencephalography）、ECoG（Electrocorticography）、
コヒーレンス

研究1

1. 序論

脳波活動は、DC電位（DC shifts；direct current（DC）potentials、あるいはslow cortical potentials（SCP））のような緩徐な脳波活動に相当する直流成分と、通常の脳波の増

幅器で記録される交流成分（デルタ、シータ、アルファ、ベータ波）に大別される¹⁾。DC電位の中でも、発作時DCシフトはてんかん発作時に出現する異常波形である一方、SCPは健常者・患者に関わらず生理的に出現する脳緩電位で、常時計測が可能である。SCPは大脳皮質錐体細胞群の興奮性シナプス後電位によるフィールド電位で、大脳皮質の興奮性を反映する指標

¹⁾ 国際医療福祉大学福岡保健医療学部医学検査学科

〔〒831-8501 福岡県大川市榎津137-1 国際医療福祉大学 大川キャンパス〕

²⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

〔〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学部附属病院 神経内科〕

³⁾ 京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター

〔〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター〕

⁴⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学

〔〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学部附属病院 検査部〕

⁵⁾ 愛媛大学大学院医学系研究科脳神経外科学

〔〒791-0295 愛媛県東温市志津川 愛媛大学医学部附属病院 脳神経外科〕

⁶⁾ 京都大学大学院医学系研究科脳神経外科学

〔〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学部附属病院 脳神経外科〕

⁷⁾ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学

〔〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学部附属病院 てんかん・運動異常生理学講座〕

として知られている。Fig. 1に直流電位成分と交流電位成分の概念図を示す。

てんかん発作は一定以上の脳皮質領域で同期した突発的な脱分極が原因と考えられている。難治性てんかん患者に対する非薬剤療法として、バイオフィードバックの手法を用いて脳皮上正中部から計測されたSCPを自律的に陽性変位させる訓練（NFB法）を習得することにより、発作を抑制できることが報告されている^{2,3)}。

これまでSCPを用いたNFB法訓練によるてんかん発作抑制の報告は、欧州の一部の施設に限られており、他の地域において有効性を検討した報告はない。本報告では、日本人の難治性部分てんかん患者を対象にSCPを用いたNFB法訓練のてんかん治療効果について検討した。

2. 方法

2. 1. 患者

成人の難治性部分てんかん患者12名（男女6名ずつ、年齢20～60歳）を対象とした。

本研究計画は京都大学医学部附属病院医の倫理委員会で許諾されている（承認番号E-694）。

2. 2. 計測条件

計測条件は過去の報告⁴⁾と同様の条件で行った。脳波計測用の銀塩化銀電極を国際10-10法に基づいて頭皮上C3, C1, Cz, C2, C4に装着した。また、両側耳介後方（A1, A2）に電極を装着し、このうちA2電極をNFB法試行中の基準電極として使用した。その他、眼電図として左眼窩の上下および左右眼窩外側に計4電極を装着した。電極抵抗は5 k Ω 以下とした。サンプリング周波数は128 Hz（あるいは256 Hz）で計測した。バンドパスフィルターはDCから36 Hz（あるいは75 Hz）に設定した。脳波計はDC脳波計のNEURO PRAX（neuroconn, GmbH, Ilmenau, Germany）を用いた。

2. 3. NFB法訓練

2. 3. 1. NFB法訓練の日程

NFB法訓練は京都大学医学部附属病院で行った。合計約35セッションのトレーニングを2期に分け、第1期で3週間以内に約20セッショ

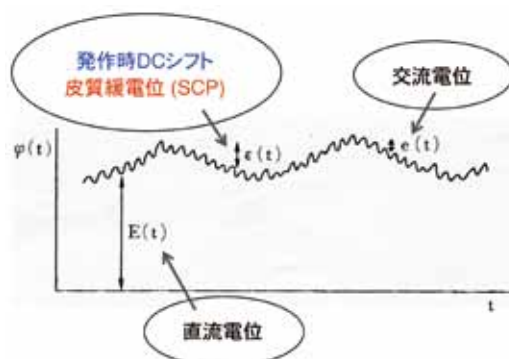


Fig. 1 電位の分類の模式図とその分類（佐野圭司, 臨床脳波学の進歩, 神経進歩, 1968; 12: 419-436. より引用・改変）

ン, 第2期で2週間以内に約15セッションを行った。

10分間で52回の試行を、（患者毎の希望や疲労を考慮して）休憩を挟みながら3～4回繰り返し行い、これを1セッションとした。訓練は1日に1～2セッション行った。第1期終了後、1～5ヶ月間の期間を空けて第2期を開始した。この間、患者には自宅で、陽性変位となる内省を保持する訓練を1日あたり5～10分間程度行うように指示した。第2期終了後の自宅訓練期間も同様の指示を与えた。自宅訓練はNFB法訓練の習得の程度に関わらず、全員に行うように指示した。

NFB法訓練の効果を確かめるため、訓練開始前の2ヶ月間と訓練終了後の最低3ヶ月間は服用薬物の種類や量を変更しないことを患者に説明し、同意を得た。

2. 3. 2. NFB法訓練の視覚提示と試行課題

NFB法の試行は過去の報告^{4,5)}と同様の方法で行った。患者には肘掛けのあるソファに座り、前方130～150 cmに設置したディスプレイを注視するように指示した。

1試行の始まりから終わりまでの例をFig. 2に示す。各試行は、ディスプレイ中央に三角形が表示される－2秒～＋8秒までの10秒間で構成される。ディスプレイ中央に三角形が表示された後、患者は内省を変化させて、上向き三角形が現れた時はSCPを陰性変位、下向き三角形が現れた時はSCPを陽性変位させるように試みた。

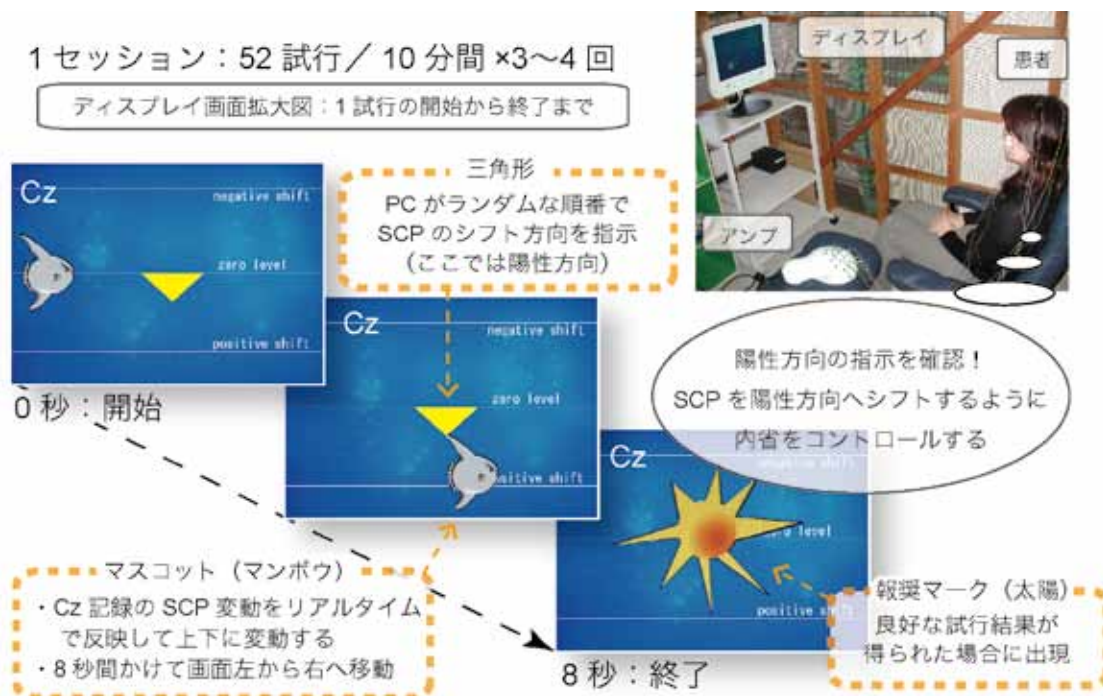


Fig. 2 SCPを用いたNFB法訓練の様子（文室知之 他. てんかんのバイオフィードバック療法. 精神科 21：150-157：2012. より引用・改変）

三角形の出現から8秒後、SCPの変位方向が三角形による指示方向に一致して一定の条件を満たした場合は太陽マーク、SCPの変位と三角形の方向が反対向きの場合は曇または月のマークが出現する。試行の終了後、次の試行が開始するまでにランダムな1～6秒間の休憩が入る。

フィードバックありの試行（FB）では、三角形の出現と同時に、ディスプレイ左端にマスコット（マンボウ）が現れる。マンボウは三角形が出現する－2秒～－1秒の1秒間の平均電位を基準として、Czから記録されたSCPの振幅の変動を実時間で反映して上下変動しながら、画面左端から右端に8秒間かけて移動する。試行が終了すると視覚指標が消え、音声による合図が出る。フィードバックなしの試行（TR）では三角形のみ現れ、マスコットは出現しない。試行の種類（三角形の方向（上・下）、フィードバックの有無（FB・TR））はコンピュータによりシールドランダムな順で提示される。

3. 解析

3. 1. NFB法訓練の習得良好者・不良者の判定

1セッション内で計測された全試行のSCPを、陰性あるいは陽性変位課題毎に分けて加算平均し、さらに高周波数帯域遮断フィルタ2 Hzを適用した。この波形で、視覚指標の出現から+2～+8秒までの6秒間において陰性および陽性変位課題それぞれの平均振幅を計算した。

NFB法訓練を施行した最後の5セッションで連続して、陰性変位課題の平均値から陽性変位課題の平均値を引いた値が陰性を示す場合、その患者のNFB法訓練の習得は良好とした。それ以外のすべての患者で訓練の習得は不良とした。

3. 2. 発作抑制効果の判定

NFB法の訓練前後で発作頻度を比較し、発作頻度が50%以下あるいは主観的に発作強度が50%以下に低下した場合をNFB法訓練のレスポ

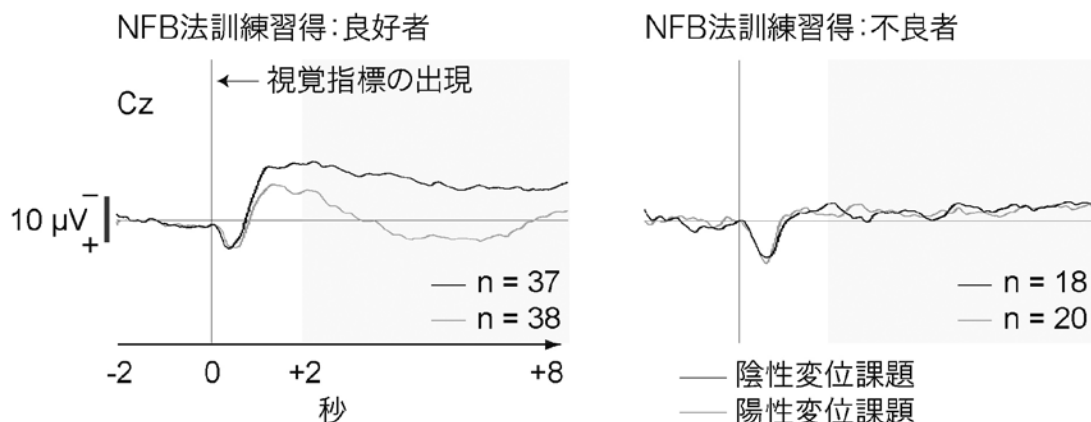


Fig. 3 NFB法訓練の習得者・非習得者の例 (Fumuro T, et al., Bereitschaftspotential augmentation by neuro-feedback training in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 2013; 124: 1398-1405. より引用・改変)

ンダーと定義した。

4. 結果

NFB法訓練を完了した10名のうち5名(50%)は単純部分発作が50%以下に減少,あるいは発作強度が50%以下に低下した(うち1名発作消失)。この5名のうち4名でSCPの自己制御に有意な上達を認めた。本研究結果については第45回日本臨床神経生理学会学術大会⁶⁾にて報告した。NFB法訓練の習得良好者・不良者の1セッションの結果例をFig. 3に示す。

5. 考察・結語

本研究のNFB法訓練では訓練の習得状況と発作抑制効果の関係について,およそ過去の報告と同様の結果が得られた。一方で,少数ながらNFB法訓練の習得状況と発作抑制効果が予想と異なる患者もあり,頭皮上Cz記録のNFB法訓練が必ずしも発作焦点の興奮性を反映しない可能性を示した。今後はNFB法の作用機序を明らかにすることが求められる。

研究2

1. 序論

研究1ではSCPを用いたNFB法訓練の有効性を確かめた。一方で,SCPは眼球運動・瞬目,

体動,電気皮膚反応など,さまざまなアーチファクトの影響を受けやすい。このため,SCPを用いたNFB法訓練が脳実質由来の成分で行われているか疑問があった。そこで,本研究では,てんかん外科手術前に,頭蓋内電極を慢性留置した難治性部分てんかん患者を対象にして,皮質脳波(EECoG)と頭皮上脳波(EEG)間でそれぞれSCPを同時計測し,両者間の相関を調べた。各EECoGとEEG間のコヒーレンス値と電極間距離の関係を明らかにすることにより,頭皮上頭蓋頂記録のSCPが脳実質由来であるか検討した。

2. 方法

2. 1. 患者

対象はてんかん外科手術前検査のために頭蓋内電極を慢性留置した,難治性部分てんかん患者10名(女4名,男6名,年齢24~45歳)。

本研究計画は京都大学医学部附属病院医の倫理委員会で許諾されている(承認番号C-533)。

2. 2. 測定条件

研究1と同様,DC脳波計(NEURO PRAX)を用いて計測した。全頭蓋内電極(75~122個)のうち24もしくは25個の電極を選択して計測した。

EECoGと同時にEEGの2チャンネルを頭蓋内電極の埋め込み半球と反対側から記録した。頭

皮上電極は少なくともC1かC2のいずれかを含み、もうひとつはCz, C3, C4のいずれかに装着した(国際10-10法)。眼電図電極および基準電極の計測条件は研究1と同一である。頭皮上電極は銀塩化銀電極、頭蓋内電極はプラチナ電極を使用した。サンプリング周波数は1,024 Hzもしくは2,048 Hzで、EEGと眼電図電極のインピーダンスは5 k Ω 以下とした。

計測はビデオ脳波モニターユニット内で脳波とビデオ撮影を行っている間に、ベッド上で体を起こした状態で行った。

NFB法訓練の手順は前述の研究1の方法と同様である。研究1と異なる点として、頭皮上C1(もしくはC2)から記録したSCP変動を訓練時のフィードバックに用いた。

2. 3. 頭蓋内電極の留置位置の同定方法

頭蓋内電極の標準脳へのco-registrationは過去の報告⁷⁾と同様の方法で行った。頭部T1強調画像を電極埋め込み手術の前後に撮像した。FSLソフトウェアを用いて、頭蓋内電極埋め込み後の脳画像を埋込み前の画像に、さらにMNI標準脳に非線形モデルでco-registrationした(www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fnirt/)。MNIにco-registrationされた頭蓋内電極の留置領域はHarvard-Oxford Cortical Structural Atlasに従って同定・分類した(<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslview>)。中心前回と中心後回は電極のz軸座標の中央値で二分し、それぞれ背側領域と腹側領域に分けて解析した。

2. 4. 解析条件

2. 4. 1. 解析時のリファレンスと解析対象時間

ECoG, EEGは共にNFB法訓練中はA2をリファレンスとしたが、解析時に頭蓋内電極の埋込み半球の反対側のマストイドに変更した。

ECoGおよびEEGデータの解析方法は過去の報告⁸⁾と同様に、視覚と音声による合図が現れてから+1秒~+8秒までの7秒間を解析した。 $\pm$ 0秒~+1秒までの1秒間は、視覚/音声による誘発電位が含まれることを考慮し、解析から除いた。

2. 4. 2. 解析から除外した電極

電極間の直線距離とコヒーレンス値の相関をより精密に調べるため、電極の種類・留置位置による条件のばらつきを小さくする必要がある。そのため、電極の解析対象を脳表面上の硬膜下電極に限定し、大脳縦裂内側に位置した電極や深部電極は解析から除外した。

2. 5. SCPコヒーレンスの計算方法

コヒーレンスの解析方法はCurtis et al., 2005⁹⁾に記載の方法を参照し、各ECoGと頭皮上C1(もしくはC2)のEEG間のコヒーレンスを計算した。本研究では0.5 Hz未満の周波数成分を解析対象とした。

2. 6. 領域毎の電極間距離とコヒーレンス値の相関

特定の患者や電極によるコヒーレンス値の影響を低減するため、別々の患者に由来する3個以上の電極が同定された解剖学的領域で統計的解析を行った。各領域において、まず患者毎にコヒーレンス値の平均値と座標平均(x, y, z)を求めた。さらに、これを用いて患者間のコヒーレンス値と座標の平均値を求めた。

硬膜下電極—頭皮上電極間の直線距離はMNIの三次元座標の平均値から求めた。

3. 統計

統計はSPSS 23.0を使用した(Chicago, IL, USA)。ピアソンの積率相関係数を用いて、コヒーレンス値が硬膜下電極—頭皮上電極間の直線距離と相関するかどうか、解剖領域のグループ間で検討した。

4. 結果

硬膜下電極—頭皮上電極間の距離とコヒーレンス値は反比例の関係を示した。頭皮上頭蓋頂電極に近い背外側穹隆部では高いコヒーレンス値を示す一方、頭蓋頂から遠い側頭葉底部や前頭葉底部では95%信頼区間以下の値を示した。本研究結果については第45回日本臨床神経生理学会学術大会⁶⁾にて報告した。

5. 考察・結語

SCPコヒーレンスの検討から、Cz記録のSCP変動は少なくとも大脳皮質、特に背外側穹窿部に由来することが示唆された。これにより、NFB法訓練が脳皮質由来のSCPに基づいていることが確かめられた。

6. 終わりに

NFB法訓練は薬物療法にみられる副作用がなく、患者は一旦習得した訓練をその後長期間に渉り持続することができるなどの長所がある。その一方で、NFB法は現在においてもてんかん治療の選択肢として一般的にはなっていない。これは、1) 作用機序が完全には明らかでないこと、2) 訓練が長期間に渉ることによって患者や医療従事者側のさまざまな負担が大きいこと、3) 専ら難治性てんかん患者を対象に行われてきたために、有効性やコストに関して薬物療法との比較が行われていないこと、などが原因と考えられる⁵⁾。今後、NFB法訓練を普及させるには、NFB法に反応性の良いてんかん発作型の特定や、訓練習得の効率化など、同法の普及を念頭においた検討が行われることが期待される。さらに、訓練の習得をより確実に治療効果へとつなげるためには、SCPに加えて、発作間欠期において脳深部の発作焦点の興奮性を反映する新たな指標の確立が求められる。

文献

- 1) 佐野圭司. 臨床脳波学の進歩. 神経進歩. 1968; **12**: 419-436.
- 2) Kotchoubey B, Strehl U, Holzapfel S, Blankenhorn V, Froscher W, Birbaumer N. Negative potential shifts and the prediction of the outcome of neurofeedback therapy in epilepsy. Clin Neurophysiol 1999; **110**: 683-686.
- 3) Strehl U, Kotchoubey B, Trevorrow T, Birbaumer N. Predictors of seizure reduction after self-regulation of slow cortical potentials as a treatment of drug-resistant epilepsy. Epilepsy Behav 2005; **6**: 156-166.
- 4) Fumuro T, Matsuhashi M, Mitsueda T, Inouchi M, Hitomi T, Nakagawa T, et al. Bereitschaftspotential augmentation by neuro-feedback training in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 2013; **124**: 1398-1405.
- 5) 文室知之, 木下真幸子, 松橋眞生, 松本理器, 池田昭夫. てんかんのバイオフィードバック療法. 精神科 2012; **21**: 150-157.
- 6) 文室知之, 木下真幸子, 松橋眞生, 松本理器, 池田昭夫. wide band EEGのDC電位の記録と発生機構 (会). シンポジウム11「てんかん性DC電位と高周波振動 (HFO) のskills workshop」. 第45回日本臨床神経生理学学会 (大阪). 臨床神経生理学 2015; **43**(5): 340.
- 7) Matsumoto R, Nair DR, Ikeda A, Fumuro T, Lapresto E, Mikuni N, et al. Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. Hum Brain Mapp 2012; **33**: 2856-2872.
- 8) Fritz NE, Fell J, Burr W, Axmacher N, Elger CE, Helmstaedter C. Do surface DC-shifts affect epileptic hippocampal EEG activity? Epilepsy Res 2011; **95**: 136-143.
- 9) Curtis CE, Sun FT, Miller LM, D'Esposito M. Coherence between fMRI time-series distinguishes two spatial working memory networks. Neuroimage 2005; **26**: 177-183.