

—— 研究助成報告 ——

発作間欠期てんかん性活動におけるEEG-fMRI信号同期、 安静時fMRIコネクトーム解析、及びMEG信号源推定による てんかん焦点診断法の向上と外科治療成績との検討

前 澤 聡^{1,2)}, バガリナオ エピファニオ¹⁾, 伊 藤 祐 史³⁾, 石 崎 友 崇²⁾,
中 坪 大 輔²⁾, 夏 目 淳³⁾, 白 井 直 敬⁴⁾,
渡 辺 宏 久¹⁾, 若 林 俊 彦²⁾, 祖父江 元¹⁾

要旨：安静時fMRI, EEG-fMRI, MEGをネットワーク解析する事で，焦点及び伝播経路を明らかにする。初期研究の結果では，EEG-fMRIとMEGではIED出現に結果が強く依存する事，安静時fMRIではclusterが様々出現しネットワーク的な解釈が必要である事が課題として認識された。次段階の研究では，EEG-fMRIにおいて典型的なIEDを数個選択する事で解析可能なsubsecond解析，SSWAS解析を新規に開発し，検出力の向上を焦点性てんかん症例で実証した。MEGでは，空間フィルタ法を用いる事で，内側側頭葉起始の症例群で診断能が向上する事を示した。安静時fMRIのhub解析では，焦点側のhubが術後良好な群で強く出現し，不良群では対側や他の領域に強くなり，病期段階との関連を示した。どのモダリティも解析に改良を加える事で診断能が改善し，今後は相補的に使用する事で更に有用性を高める。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2018 ; 29 : 81-88

Key Words : Focal epilepsy, EEG-fMRI, resting-state fMRI, MEG, surgical outcomes

【序論】

近年，欧米のhuman connectome projectに代表される様に，MRIやMEG (magnetoencephalography) を使った脳機能解析の技術は著しく発展しており，中枢神経疾患の診断や治療への応用が試みられている¹⁾。また，焦点性てんかんをネットワーク疾患として解析する考えも浸透しつつある²⁾。これらを背景に，本研究では，最近注目される3つの非侵襲的手法を使い，ネットワーク的に解析する事で，焦点，及び伝播経路を明らかにする事を最終的な目的とする。脳波-機能的MRI同時記録 (EEG-fMRI) は，脳波で発作間欠期のてんかん性活

動を捉え，これと同期して生じる脳内のBlood oxygenation level dependent (BOLD) 信号の変化を調べる事を原理とする。単に焦点のみではなく，てんかんネットワークを観察できる可能性がある。しかし現状では，MRIスキャナ内での脳波上のspikeの同定，適切なhemodynamic response function (HRF) の設定など，測定や解析上の難易度が高く，診断的感度は十分ではないという問題がある³⁾。また，安静時機能的MRIのネットワーク解析は，脳内コネクトームと呼ばれる，各々の脳機能単位（または構造解剖学的単位）の結合性 (connectivity) を調べ，てんかんに特異な変化を明らかにする事で焦点診断，伝播経路同定を試みる物であ

¹⁾名古屋大学脳とこころの研究センター
〔〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65〕

²⁾同脳神経外科

³⁾同小児科

⁴⁾国立病院機構てんかんセンター

り、非侵襲的、且つ検査が簡便であるという利点があるが、結果の解釈は往々にして難解である。MEGに関しては、従来のdipoleによる信号源推定は確立された手法の感があるが、推定が困難な症例が存在する事もよく知られている⁴⁾。我々は、これら3つのモダリティを、外科手術が検討されている焦点性てんかん症例にて評価し、個々のモダリティの特性と現状での問題点を検討した。次いで、データ取得法や解析手法に改良を加える事で、問題点を克服し、診断能の向上を図った。研究は全て、名古屋大学生命倫理審査委員会の承認（脳外科手術における術前評価としての、機能的MRIおよびMEGによる新しい高次脳機能局在同定法の確立；承認番号2013-0081、脳波－機能的MRI同時記録によるてんかん焦点及び伝播経路診断システムの開発；承認番号2014-0122）の下、十分なinformed consentを行ない、同意を得た上で実施している。

【方法と結果】

助成期間中に行なった研究は以下の4つに大別される。

研究1：EEG-fMRI, 安静時fMRI (hub解析), MEGによる焦点性てんかん症例の焦点診断能と手術成績とのpreliminaryな検討：

【方法】

最初の研究として、当初（2015年）可能であった解析技術を使って、EEG-fMRI、安静時fMRI、MEGの焦点同定能を評価した。対象はてんかん手術予定である焦点性てんかん11症例であり、その内訳として、病変のある焦点性てんかん8例、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん2例、病変を有さない焦点性てんかん（前頭葉てんかん）1例であった。名古屋大学脳とこころの研究センターの3テスラのMRI（Verio, Siemens, Germany）と160チャンネルのMEG（PQ1160C, 横河メディカル, 日本）を使って、11/11例で安静時fMRIによるhub解析、10/11例でMEGによるdipole解析、11/11例でEEG-fMRIを施行した。安静時機能的MRIでは

安静閉眼状態でEPI（echo planar imaging）をTR=2.5秒、152volumes撮像し、preprocessingして各ボクセルのtime courseを抽出した。一つのボクセルとその他の全領域との相関値を計算し、高相関（ $r > 0.75$ ）を示すボクセルの度数を計算してそのボクセルに割り付けた。これを健常者データベース（ $n=59$ 名）と比較し、Z scoreが3以上となる部位をhubとして、その領域と焦点との関係を調べた。EEG-fMRIでは32チャンネルのキャップ型電極と脳波－MRI同時記録システム（GES400, EGI, USA）を用いて脳波同時記録しながら、15分間、EPIを撮像した。得られた脳波はtemplate subtractionの技術を使ってgradient echoのアーチファクトを除去、ballistogramを除去して、spikeを8個以上同定した。EPIをpreprocessingの後、同定したspikeをtriggerとして、canonical HRFと畳み積分してイベント関連型のGLM解析を行なった。MEGでは従来の等価電流双極子（equivalent current dipole, ECD）のよる解析を行ない、適合度検定（goodness of fit, GOF）は80%とした。

【結果】

Hub解析では焦点近隣にhubを72.2%で認めた。Hubは摘出した焦点部位だけではなく周辺にも多く存在し、鏡面像をなす対側皮質にも存在した。EEG-fMRIでは焦点部位と一致または周辺でクラスターを42.8%に認めた。MEGでは焦点を示すdipoleを示したのは30%であった（Tab. 1）。MEGやEEG-fMRIで焦点が同定された症例では全例Engelのclass Iであり、解析がIEDの出現に大きく依存して検出率は低いが、検出された焦点と良好な手術成績は相関する事が分かった。課題として、①EEG-fMRIの検出率の向上、②MEGの検出率の向上、③hub解析の結果の解釈、が挙げられ、次段階の研究へ継続となった。

Tab. 1 焦点性てんかん11例における、安静時機能的MRI / EEG-fMRI / MEGの焦点診断の予備的実験の結果

研究1：焦点性てんかん（11例；病変あり8例、なし1例、海馬硬化2例）における、安静時機能的MRI / EEG-fMRI / MEGの焦点診断の予備的実験の結果			
	Resting state fMRI (hub analysis)	EEG-fMRI	MEG
Sensitivity (他のモダリティで焦点と診断された領域の内部及び近隣でのclusterの出現率)	72.2% (8/11例)	45% (5/11例)	30% (3/10例)
Positive predictive value (手術症例でのclass1症例/陽性例)	57% (4/7例)	80% (4/5例)	100% (2/2例)
	全例で対側（鏡面像）にhubが出現	4/11例でIEDが十分に同定できず解析不能	7/10例でSingle dipoleが立たない

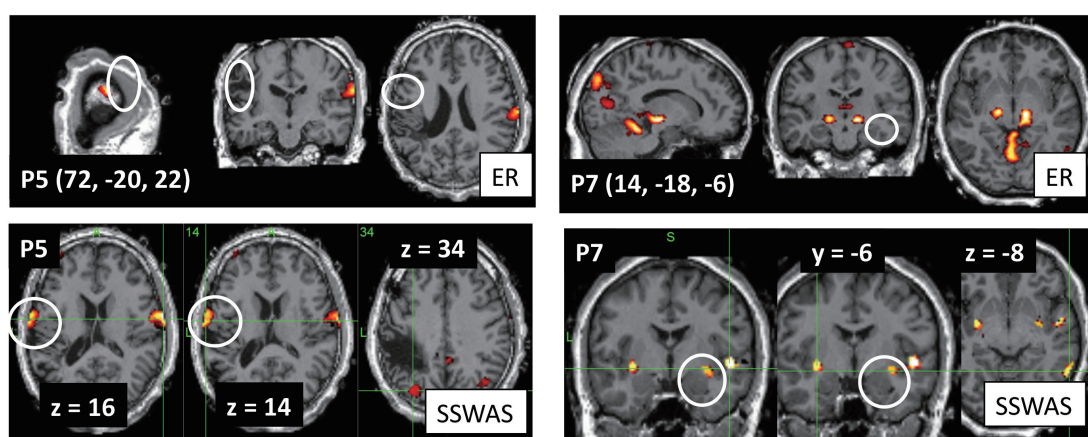


Fig. 1 EEG-fMRIの新規解析の代表例：上段が従来の解析結果(ER: event related)で下段がSSWAS解析の結果。左の症例では左前頭弁蓋のAVMの出血痕の周囲に新たにclusterの出現を認める。右の症例では右扁桃体腫大の周囲に新たなclusterの出現を認める。両症例とも焦点切除を行っており、新たなclusterは手術領域に含まれ、術後はEngel class 1である。座標はMNI空間を示す。

研究2：EEG-fMRIでの診断能の向上を目指した新規解析方法（sub-second analysis）

【方法】

EEG-fMRIの診断能向上を目指した新規解析法の開発を試みた。新規解析（subsecond analysis）では、IEDの同定を全チャネルの特徴を取り入れたreferenceを作成する事で、半自動化する事を考案した。つまり、典型的なIEDを数個同定後、spikeを中心とした時間幅（-56msから340ms）を全チャネルで空間的結合し、これを空間的結合した脳波データ全域で相関を調べて回帰子を作成して、GLM解析を行う手法である。結果的に4ms毎の100のmapを作成する事となり、経時的なclusterの

変化（dynamics）を評価する。更にIEDの時間幅（-56msから340ms）で、変化のあるボクセルを全集計してSSWAS：spike and slow wave activation summaryを作成する。これは、spikeに引き続くslow waveも含めた評価を可能とする。

【結果】

てんかん外科を考慮する構造的原因を有する/有さない焦点性てんかん11例を対象として、従来法（event related）と新規解析結果を比較した。従来法では、54%でクラスターの集積を認めたが、新規解析では、81%へ改善した（Fig. 1）。また、本解析を用いる事で、秒単位以下のclusterの変化を捉える事ができた（Fig. 2）。

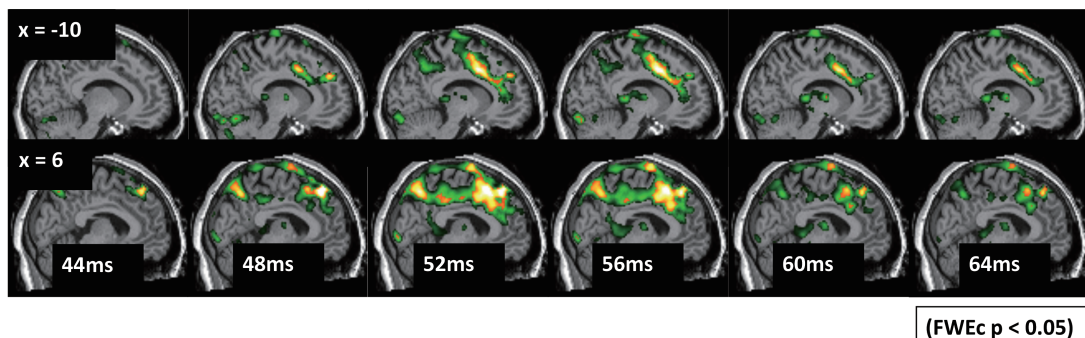


Fig. 2 subsecond analysisの代表例：症例は左帯状回前方に病変を有する焦点性てんかんの患者であったが、spikeの始まりから44msec頃よりclusterが出現し、帯状回前方を中心に両側に拡がって、56msec付近でピークとなり、64msecで終息する。この患者は左帯状回前方の焦点切除を行い、Engel class1を得ている。

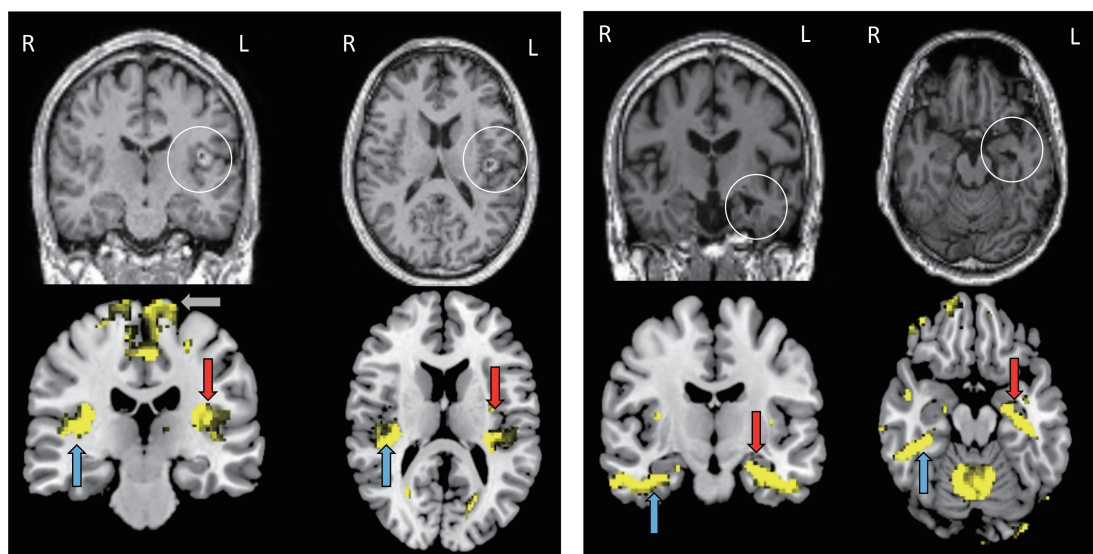


Fig. 3 Hub解析の代表例：左症例は左頭頂弁蓋に病変を有する焦点性てんかんである（上図）が、hub解析を行うと焦点付近（赤矢印）、対側（青矢印）、伝播先の前頭葉中心溝付近（灰色矢印）にhubが出現している。右症例は左海馬硬化を伴う側頭葉てんかんの患者であるが、同様に焦点付近（赤矢印）、対側（青矢印）を認める。

研究3：安静時機能的MRIを使った新しいhub解析と手術成績の検討

【方法】

安静時機能的MRIを使ったhub解析のネットワークの理解を目的として、焦点性てんかん症例18名（全例焦点切除を後に施行）で術後成績と合わせて検討した。安静時機能的MRIを施行、preprocessingし、一つのボクセルとその他の全領域との相関値を計算し、高相関

($r > 0.75$) を示すボクセルの度数を計算する。新手法では健常者データベース ($n = 83$ 名) と比較し、Z scoreが3以上となる部位をhubとする。

【結果】

推定されたてんかん原生域の内部/近接領域でhubは16/18例 (88.9%) で出現した (EZ-hub, T score=9.33) (Fig. 3)。術後成績は発作消失が14/18例、残存が4/18例であった。消失群でEZ-hubが切除範囲に含まれた場合は11例あり、

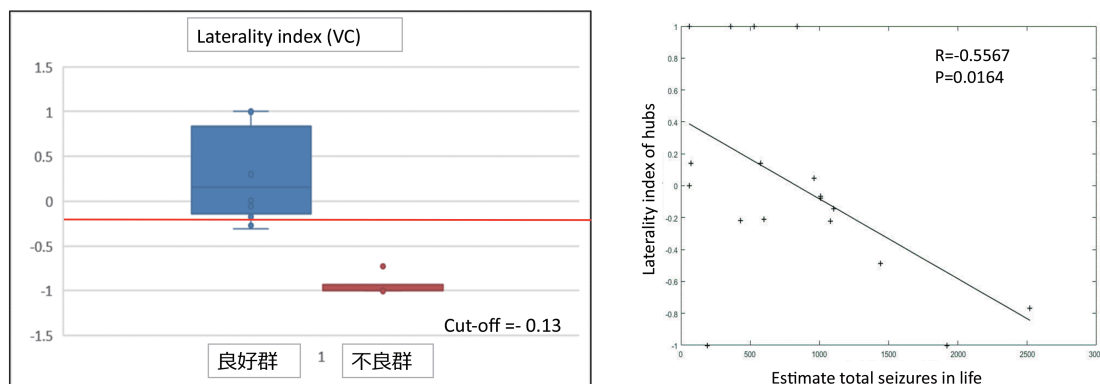


Fig. 4 左はlaterality index (焦点付近のhubのボクセル数-対側鏡面像のhubのボクセル数/焦点付近のhubのボクセル数+対側鏡面像のhubのボクセル数)の予後良好群と不良群の比較。P<0.01の有意差を持って、良好群で高い。右はlaterality indexと生涯発作回数との相関を調べた結果。両者は逆相関を示す。

良好な予後と相関する傾向はあった。焦点と対側の鏡面像をなすmirror-hubは高率に出現したが (15/18), laterality indexは予後良好群で有意に大きかった。伝播領域のhubも同様の結果を示した。またlaterality indexは推定された生涯発作回数と逆相関を示した (Fig. 4)。

研究4：外科治療を行った側頭葉てんかんの焦点診断における脳磁図の検討：

【方法】

MEGの新しい解析の、焦点診断における有用性を評価する。測定されたMEGから電流源を逆算して推定する解析方法にはこれまで広く用いられてきた等価電流双極子 (ECD) 解析と、近年取り入れられてきたDistributed Source (DS) 解析 (= distributed dipole model, 空間フィルタ法) がある。てんかん外科手術の術前評価で適切な焦点診断が行われ、術後良好な発作改善が認められた症例のうち、ECD解析が困難であった側頭葉内側焦点を有する3症例に対してDS解析の有用性を検討した。コントロールとして側頭葉外側てんかんの症例 (症例1) も加えた。全例で前側頭葉切除 (anterior temporal lobectomy) が行われている。

【結果】

病変が脳表に存在し、解剖学的に変形の少ない症例では切除範囲と電流源の一致率は同等であった。しかし、脳深部病変や解剖学的に高度

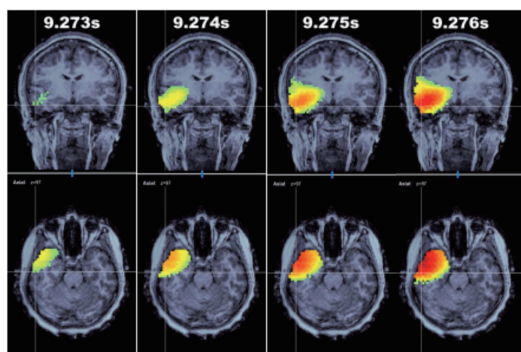
の変形を伴う症例における切除範囲と電流源の一致率はDS解析の方が良好であった (Fig. 5, Tab. 2)。

【考察】

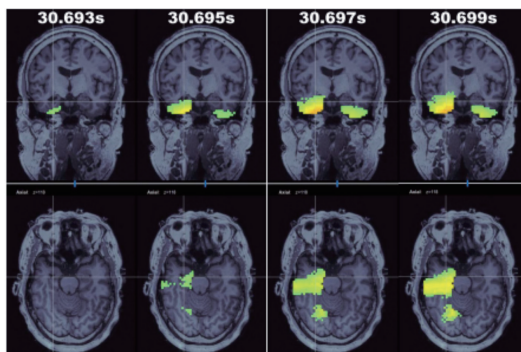
研究1は初期の解析方法による予備的実験であるが、この時点で分かった事は、①EEG-fMRI, MEGでは、解析がIEDの出現に大きく依存し、検出力は全体として低いが、検出された部位の摘出は良好な手術成績と相関する傾向がある、②hub解析では、焦点の近隣にも出現するが、焦点の鏡面像となる部位や、他の領域にも見られる、という事であった。EEG-fMRIはIEDに関連したhemodynamicな評価、MEGでは神経細胞の電気活動を直接とらえる電気生理学的な評価、hub解析では機能結合を調べるネットワーク的な評価と、それぞれ観察する所見の意味が異なる為、各モダリティで形成されるclusterを比較する事は興味深く、研究のgoalであるが、それ以前に、EEG-fMRIとMEGでのclusterの検出率の低さ、また安静時fMRIのhub解析では、焦点対側の鏡面像をなす領域を含む様々な場所でclusterが出現し、その意味が不明であるということが課題として挙げられた。

EEG-fMRIの従来の解析方法は、IEDをトリガーとしてイベント関連解析を行なうものであるが、てんかんを対象にするにあたって特異な問題点も存在する。適切なHRF設定の問題、

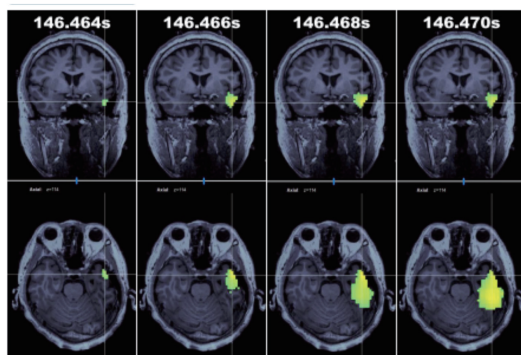
症例1



症例2



症例3



症例4

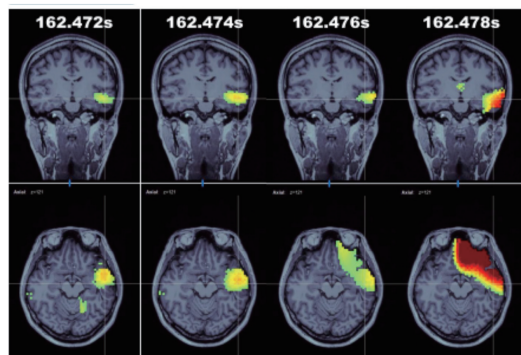


Fig. 5 空間フィルタ法によるMEGデータ解析の結果：症例1は外側型側頭葉てんかんであり、右側頭葉病変から電流分布が広がっている。症例2では海馬より側頭葉内に広がる。症例3では下側頭回付近より広がる。症例4では海馬のやや外側前方より広がっている。

Tab. 2 ECDと空間フィルタ法で推定された焦点と実際の切除範囲との一致率：IEDは同時記録した脳波上でのspikeの数で切除範囲と一致 (concordant), 10mm以内 (adjacent), 不一致 (discordant) として評価した。空間フィルタ法としてはsROLETAを使用している。症例1は側頭葉外側に病変を持つてんかんであり、これはECDでも結果は良好であるが、症例2, 3, 4は内側側頭葉てんかんであり、これらはECDでは検出率が低い。空間フィルタ法では検出率が改善している。

Case #	IEDs (spikes)	ECD				空間フィルタ法		
		Concordant	Adjacent	Discordant	GOF<70%	Concordant	Adjacent	Discordant
1	8	6 (75%)	1 (13%)	1 (13%)	0 (0%)	6 (75%)	0 (0%)	2 (25%)
2	19	2 (11%)	4 (21%)	9 (47%)	4 (21%)	11 (58%)	5 (26%)	3 (16%)
3	12	1 (8.3%)	2 (17%)	7 (58%)	2 (17%)	11 (92%)	0 (0%)	1 (8.3%)
4	17	2 (12%)	6 (35%)	1 (5.9%)	8 (47%)	13 (76%)	0 (0%)	4 (24%)

Abbreviations; IEDs = interictal discharges; GOF = goodness to fit

もう一つがトリガーとなるIEDの検出の問題である。従来解析では、標準的HRF (canonical HRF) が使用されているが、MNI (Montreal neurological institute) のBenarやBagshawらは、“multiple HRF” と呼ばれる解析法を報告している⁵⁾。また、IEDの検出の困難さはEEG-fMRIでの焦点診断の最大の原因である。最近報告されたGloullierらの手法はMRIスキャナ外で計測した脳波記録を参照し、IED出現時の局在マップ (topography map) を作成し、新しい回帰子として、GLM解析する手法である⁶⁾。我々が今回、研究2として開発した手法はこの方法と共通する部分があるが、実際にEEG-fMRI記録中に得られた脳波の典型的なspike発生時の全てのチャンネルの変化を回帰子とする所に特徴がある⁷⁾。

安静時機能的MRIのネットワーク解析を焦点性てんかんに利用する試みは幾つかあるが結果の解釈は容易でない。肝心のネットワークの基盤となる機能的結合性 (functional connectivity) については、焦点付近で増加しているか減少しているか、依然として大きな問題である。今回の研究3で得られた我々のデータでは、てんかん原生領域の内部/近接領域で、結合性の増加を示すhubが存在した。しかし増加を示さず、対側の鏡面像を成す部位や、伝播経路にも出現する症例も多数見られた。この事より本手法単独で焦点診断する事は難しいと言える。しかしhubのlaterality indexを調べてみると、焦点付近の強いhubは、焦点切除後の良好な予後を示し、逆に、他の領域のhubの増大は、二次性焦点の形成と関連し不良な予後を示す可能性がある事が分かった。また、生涯発作回数が少ない症例では焦点側に強いが、回数が増加するにつれて、対側に強くなる事が分かった。つまり、てんかんの病期の早い段階では、焦点付近で結合性が増加しており、進行した病期では、減少して他の領域 (対側) が増加する、という仮説が考えられる。この仮説を支持する同様の報告は最近、散見されるようになってきている^{8,9)}。

またMEGにおいても現在sLORETA, dSPMと言った空間フィルタ法で解析して再検討を

行っているが、研究4が示す様に、内側側頭葉てんかんの様な深部病変での診断能の向上が期待できる。ECD解析は局在性が高く、1つのdipoleで電流源を近似しやすい症例では簡便かつ有用な方法であるが、ノイズの混じりやすい脳深部病変や正常解剖から大きく外れた症例では単一のdipoleでは電流源を表現することができず、GOFが基準値に満たず、焦点の周辺に散在することが多かった。DS解析に用いたsLORETA法は電流源推定の際に、深さ方向の重み付け (深さ方向の正確性) を加えるものであるが、今回用いたヘッドモデルのMRI volumeは脳深部構造の評価や解剖学的な構造に大きな異常を伴う際に有用とされるモデルである。ECD解析による電流源推定が困難であった症例に対してDS解析を試みたところ良好な電流源推定を行うことができた。研究4については症例を増やして更に検討をしていく予定である。

【結語】

どのモダリティも解析法を改良する事で手術成績との相関を強く示し、術前検査としての有用性が向上した。個々のモダリティで更なる改良を加え、その特徴を十分に理解し、相補的に組み合わせる事で、非侵襲的検査によるてんかん焦点診断能の向上という大きな命題が達成可能であると考ええる。また、今後の方向性としては、データ収集技術、解析技術の向上もさながら、これらの検討を健常人で十分に行い、充実したコントロールを作成する事が挙げられる¹⁰⁾。この様に確立された信頼性の高いビッグデータコントロールを用いて個々の症例での比較検討を行うことで、てんかん患者一例一例の、特有のネットワーク異常が検出できる事が期待される。

【参考文献】

- 1) Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, Futamura M, Wakabayashi T. Use of Network Analysis to Establish Neurosurgical Parameters in Gliomas and Epilepsy. *Neurologia medico-chirurgica* 2016; **56** (4): 158-169.

- 2) Englot DJ, Konrad PE, Morgan VL. Regional and global connectivity disturbances in focal epilepsy, related neurocognitive sequelae, and potential mechanistic underpinnings. *Epilepsia*. 2016, **57** (10) : 1546-57.
- 3) 前澤聡, バガリナオ エピファニオ, 中坪大輔, 若林俊彦. EEG-fMRIを用いた焦点診断. 脳神経外科 2018, **46** (1) : 67-79.
- 4) 石崎友崇, 前澤 聡. てんかん手術を企図した脳機能画像ネットワーク解析. 脳神経外科速報 2018, **28** : 27-33.
- 5) Bagshaw AP, Aghakhani Y, Benar CG, Kobayashi E, Hawco C, Dubeau F, et al. EEG-fMRI of focal epileptic spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. *Human Brain Mapping* 2004, **22** (3) : 179-92.
- 6) Grouiller F, Thornton RC, Groening K, Spinelli L, Duncan JS, Schaller K, Siniatchkin M, Lemieux L, Seeck M, Michel CM, Vulliemoz S. With or without spikes: localization of focal epileptic activity by simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging. *Brain* 2011, **134** (Pt 10) : 2867-86.
- 7) Bagarinao E, Maesawa S, Ito Y, Usui N, Nakatsubo D, Natsume J, et al. Detecting sub-second changes in brain activation patterns during interictal epileptic spike using simultaneous EEG-fMRI. *Clinical Neurophysiology* 2017, **129** (2) : 377-389.
- 8) Morgan VL, Conrad BN, Abou-Khalil B, et al. Increasing structural atrophy and functional isolation of the temporal lobe with duration of disease in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2015, **110** : 171-178.
- 9) Haneef Z, Chiang S, Yeh HJ, et al. Functional connectivity homogeneity correlates with duration of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015, **46** : 227-233.
- 10) Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, Kawabata K, et al. An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan. *Neuroimage* 2017, **169** : 133-144.