

—— 研究助成報告 ——

海馬－聴覚野連関に注目したてんかん焦点の側方性に関する 脳磁図研究

**Monaural auditory stimulation can be useful for identifying epileptic focus in patients with
mesial temporal lobe epilepsy : MEG studies.**

松原鉄平¹⁾, 廣永成人¹⁾, 茶谷裕¹⁾, 光藤崇子¹⁾, 上原平¹⁾,
緒方勝也¹⁾, 前川敏彦²⁾, 重藤寛史³⁾, 飛松省三¹⁾

要旨：非侵襲的な方法で内側側頭葉てんかん（mTLE）の側方性を評価することは重要である。我々は、mTLEでは中枢性聴覚処理（CAP）異常を呈するという行動学的な研究をもとに、単耳刺激を呈示した場合の神経振動を脳磁図で記録することによって側方性を明らかにできるかを検討した。純音を用いた反応では、右半球優位の反応が惹起され、また右mTLEの異常を検出しやすかった。定常状態反応では、左右対称な活動が惹起され、単耳刺激に対応した側方性が検出された。海馬－聴覚野連関に注目した非侵襲的課題によって、mTLEの側方性を初めて明らかにすることができた。本課題は簡便でありタスクが不要で、注意の向かない被験者においても適用しうる。しかしながら、CAPとmTLEの関係性についてはいまだ明らかではない。この関係について明らかにするため、今後もCAPに注目した基礎的・臨床的な研究が必要である。

てんかん治療研究振興財団研究年報 2019；30：91-98

Key Words：中枢性聴覚処理（central auditory processing）、内側側頭葉てんかん（mesial temporal lobe epilepsy）、単耳刺激（monaural auditory stimulation）、脳磁図（magnetoencephalography）、海馬硬化（hippocampal sclerosis）

【序論】

内側側頭葉てんかん（mesial temporal lobe epilepsy : mTLE）では、聴力に異常がなくとも中枢性聴覚処理（central auditory processing : CAP）異常を呈する¹⁾。例えば非言語課題、Gaps-In-Noise test, duration pattern sequence testなどの行動学的研究では、健常人と比べてパフォーマンスが低下する^{1, 2)}。我々の脳磁図研究³⁾では、mTLE患者において純音を呈示した場合、M100のダイポール推定が不正確となり、またM100と聴覚野体積の正の相関が消失していた。以上のことからmTLEにおいては海馬－

聴覚野における機能的・構造的異常が推測される。

過去の聴覚課題の電磁気生理学的研究では、mTLEにおいて異常を呈するものの、側方性を明らかにすることはできないとする報告が多い。しかしながら、それらの多くは両耳刺激であり、かつ脳波記録を主体とする。そのような方法では、聴覚機能（主に上側頭回に位置する一次聴覚野）の左右差を検討するには不十分である。また近年、神経振動は認知課題に対する神経活動を統合する本質的な基盤として機能すると報告されている⁴⁾。すなわち神経活動の同期的活動が認知、記憶などの高次機能を反映するとされる。

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院 臨床神経生理学
〔〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1〕

²⁾ 医療法人天仁会 天久台病院 精神科

³⁾ 医療法人社団 高邦会 福岡山王病院 てんかん・すいみんセンター

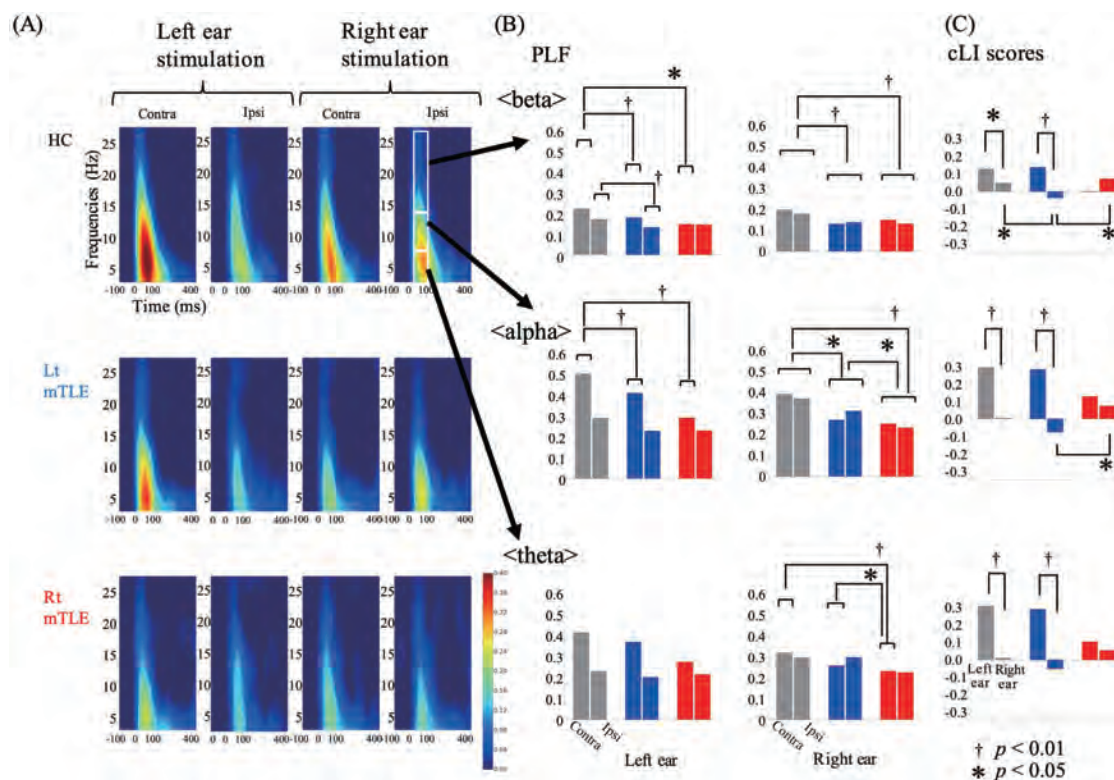


Fig. 1

Phase-locking factors (PLFs) in healthy controls (HCs), left and right mTLE patients obtained from contralateral and ipsilateral Heschl's gyri. Time-frequency plots are shown in three groups as grand-averaged data (A). The white rectangle represents the theta, alpha, and beta bands, respectively. In the alpha band, right mTLE patients exhibited more decreased PLFs than left mTLE patients in response to right ear stimulation (B). Contralaterality index (cLI) scores indicate right hemispheric predominance in all groups except right mTLE patients (C). In the alpha and beta bands, right mTLE patients showed a decrement of cLI scores in response to left ear stimulation and left mTLE patients showed a decrement of cLI scores in response to right ear stimulation. Figures 1 and 2 are modified from Matsubara T, et al⁵⁾.

本研究では、mTLEに単耳聴覚課題を施行し脳磁図で計測し、神経振動に注目することで、側方性を明らかにすることができるかどうかを検討した。

研究1：聴覚誘発脳磁場反応 auditory evoked field (AEF)⁵⁾

【目的】

純音を呈示すると、聴覚野に由来する反応が出現し、特に100 msの成分をN100（脳波）/M100（脳磁図）と呼ぶ。この反応は広い皮質領域の複雑なネットワークによって調節される⁶⁾。

その異常はCAP異常として検出する⁷⁾。我々の先行研究を進展させ³⁾、特に神経振動に注目することで、mTLEにおける側方性を明らかにする。

【対象と方法】

左mTLE 25名、右mTLE 14名、健康人 (healthy control: HC) 32名。単耳に500 Hz純音を呈示した（持続100 ms、刺激間隔1 s）。120回加算。計測時間は4分でタスクは不要である。記録は306チャンネル全頭型脳磁図型 (Elekta社製Neuromag)。信号源推定 (dynamic statistical parametric mapping) し、左右聴覚野（ヘシュル回）内におけるM100反応（80-130 ms）ならびに神経振動を評価した⁸⁾。神経振動では、刺激に

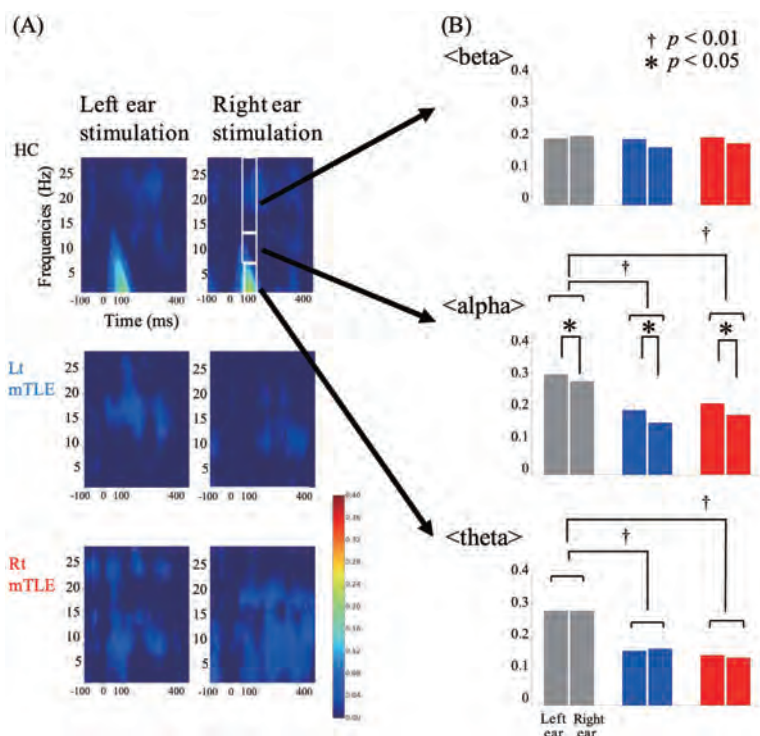


Fig. 2

Time-frequency plots of phase-locking values (PLVs) in healthy controls (HCs), left and right mTLE patients as grand-averaged data (A). White rectangle represents neural synchronization between the right and left Heschl's gyri in the theta, alpha, and beta bands, respectively. PLVs in both left and right mTLE patients were substantially reduced compared with those of HCs in the theta and alpha frequency bands, irrespective of the side of ear stimulation (B). In the alpha band, PLVs in response to left ear stimulation exhibited larger values compared with right ear stimulation in all groups.

対する位相同期度 (phase-locking factor: PLF) と聴覚野間の機能的結合度 (phase-locking value: PLV) を評価した。M100は多数の施行を加算平均して得られる振幅を示すのに対して、PLFとPLVはそれぞれ刺激毎と領域間の位相のゆらぎを評価する。周波数帯域はシータ (4-7 Hz), アルファ (8-13 Hz), ベータ (14-30 Hz) に分けた。M100とPLFに関して、単耳刺激の際の対側優位性の指標として、contralaterality index (cLI) を以下のように計算した。

$$cLI = \frac{V_{\text{contra}} - V_{\text{ipsi}}}{V_{\text{contra}} + V_{\text{ipsi}}}$$

(V: M100振幅, PLF, contra: 対側活動, ipsi: 同側活動) 統計は反復測定分散分析 (analysis of variance: ANOVA) を用いた。

【結果】

- (1) M100: 右耳刺激の右mTLEの反応はどちらの半球とも、他二群より低下した。しかしHCと左mTLEとの反応の間に差を認めなかった。
- (2) PLF: 100 ms周辺に特にアルファ帯域に活動の上昇を認めた。アルファ帯域では、右耳刺激でHCの反応が最も高く、次いで左mTLE、右mTLEの順で反応が高かった。患側、健側とも同様であった (Fig. 1A, B)。cLIは、HC (と左mTLE) では、右耳のcLIが左耳のcLIよりも大きく、右半球に大きい対側優位性を示した。一方右mTLEでは、cLIの左右耳差はなく、右半球に大きい対側優位性を消失した (Fig. 1C)。
- (3) PLV: HCに対して左右mTLEでアルファ、シータ帯域の反応が低下した。また左耳が右耳よりも反応 (左右同期) が大きかった (Fig.

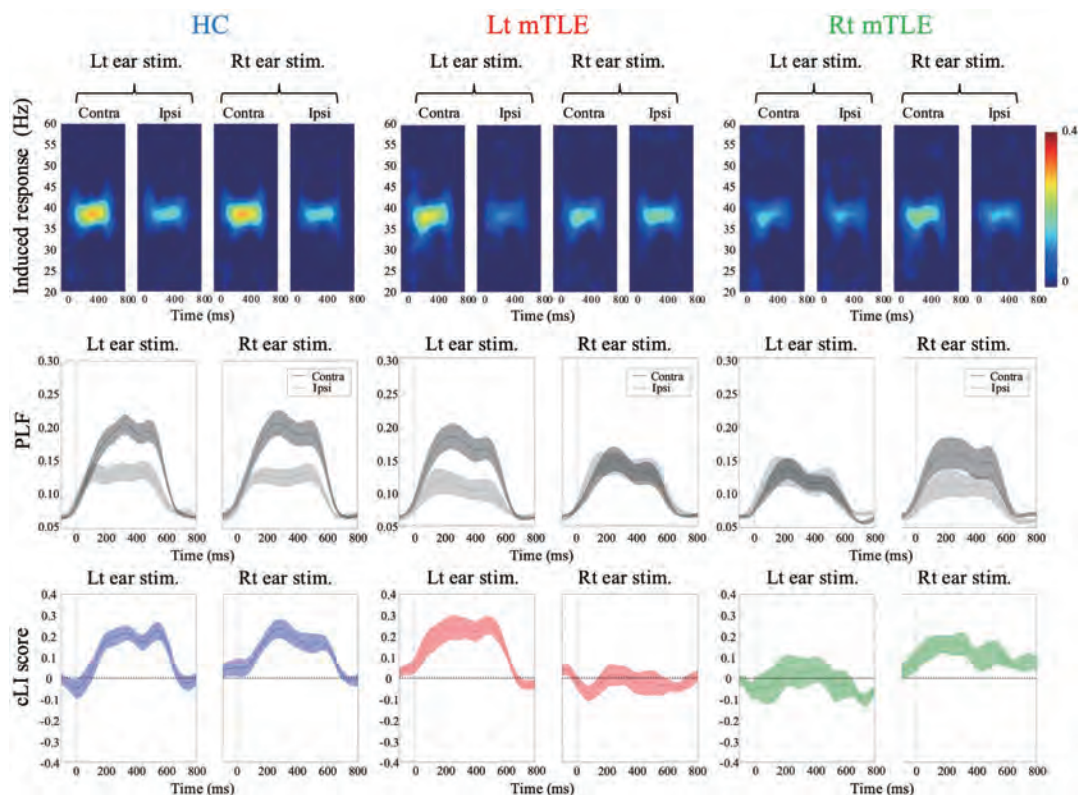


Fig. 3

Phase-locking factors (PLFs) in healthy controls (HCs), left and right mTLE patients obtained from contralateral and ipsilateral Heschl's gyri (HG). Time-frequency plots are shown in three groups as grand-averaged data (upper row). Time courses of PLFs as average of 35-45 Hz oscillations are shown in each group by each ear stimulation (middle row). Black lines represent the mean activity of contralateral HG, while gray lines represent the mean activity of ipsilateral one. Contra-laterality index (cLI) scores are presented for each group (lower row). HCs (blue lines) exhibited symmetrical contralaterality in response to left and right ear stimulation. Left mTLE patients (red lines) exhibited decreased contralaterality in response to right ear stimulation, and vice versa in right mTLE patients (green lines). Shaded areas represent the standard error of the mean. Figures 3 and 4 are modified from Matsubara T, et al¹⁰⁾.

2A, B)。この結果は、純音処理は右半球優位に行われることを示唆する。

(4) ヘシュル回体積：三群間で差を認めなかった。

【考察】

純音呈示ではHCで右半球の活動を惹起しやすく、また右mTLEのCAP異常を検出しやすいことが示された。従来単耳刺激では解剖学的な特徴のため、対側優位に反応が出現するとされる⁹⁾。今回cLIを用いることでその対側優位性が左右対称ではなく、右半球に反応が偏ることが示された。これは音楽的な処理は右半球で

行われることの他に、今回用いた刺激呈示が律動的に知覚され、トップダウン処理を経て、右半球が賦活化されたためと考える。

M100反応は側方性を示すには不十分であった。一方、より高次の機能が反映されるPLFでは明瞭な側方性を示した。この違いは、加算平均をしてしまうと評価されない施行毎のゆらぎや、振幅と位相の違い、さらには帯域毎の検討といったことが挙げられる。本結果より得られた両側聴覚野内・間の同期性の低下は、mTLEは海馬-聴覚野連関における機能的異常をきたすことを示している。

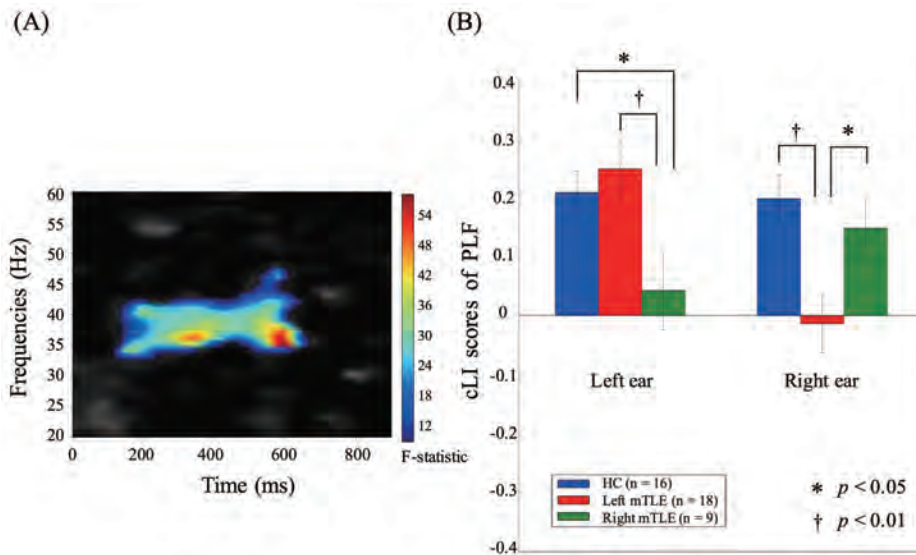


Fig. 4

(A) The results of non-parametric clustering analysis in healthy controls (HCs). Regarding contralaterality, one cluster in which contralateral Heschl's gyrus exhibited significantly higher phase-locking factors than ipsilateral one was found around 40 Hz between 120-680 ms. (B) Repeated-measures ANOVA result for contralaterality index (cLI) scores as the averages of the time-frequency window obtained from A. HCs exhibited symmetrical contralaterality, but mTLE patients exhibited a disappearance of contralaterality.

研究2：聴覚定常状態反応 auditory steady-state response (ASSR)¹⁰⁾

【目的】

ASSRは、高頻度で反復音を呈示することで得られるガンマ振動であり、時間感覚統合を表す (CAP)¹¹⁾。統合失調症の研究では、反応が減弱し、GABA抑制性介在ニューロンの異常を反映するとされる⁴⁾が、てんかんにおける反応の報告はない。ASSRがてんかん側方性を明らかにできるか検討した。

【対象と方法】

左mTLE 18名、右mTLE 11名、HC 16名。単耳にクリック音を40 Hz周期で呈示した (持続500 ms, 刺激間隔500 ms)。200回加算。計測時間は7分強でタスクは不要である。左右ヘシュル回におけるPLFを信号源推定し、cLIを計算した。HCのデータを用いて対側優位性を最も強調する時間-周波数窓をcluster permutationで計算した (cluster defining threshold $p = 0.01$)。この窓の平均値を反復測定ANOVAで検定した。

【結果】

35-45 Hzの周波数において、HCでは左右対称な対側優位性を示した (Fig. 3左)。一方、左mTLEでは右耳刺激で対側反応が低下し (Fig. 3中)、右mTLEでは左耳刺激で対側反応が低下した (Fig. 3右)。次に、cluster permutationでは40 Hzを含んだclusterはひとつのみであった (Fig. 4A)。この窓における平均値は、左耳刺激では右mTLEの反応が他二群よりも低下し、右耳刺激では左mTLEの反応が他二群よりも低下した (Fig. 4B)。

【考察】

ASSRではHCは左右対称の活動を示すのに対して、mTLEでは耳刺激に対応した側方性を示した。単耳刺激によって患側の相対的な反応低下が検出されたためであり、その理由は、患側における神経活動の同期的な活動の減少や施行間の同期の変動性が増大したためと考えられる。統合失調症での反応低下はGABAの数的異常 (前部前頭葉、前部帯状回などにおけるGABAニューロンの低下) の他、質的な異常に

よるとされる。また聴覚性幻聴の程度とASSRの相関が報告される¹²⁾。本研究でのmTLEにおける相対的な患側のASSR反応低下が、てんかんにおけるどのような病態生理を表しているのかは定かではないものの、てんかん性GABAの異常を示す可能性がある。皮質-皮質間伝導¹³⁾や解剖学的検討¹⁴⁾からは海馬と聴覚野との間に機能的な線維連絡があることは間違いないが、mTLEとCAPとの直接的な関係については、今後の基礎的な研究が必要である。

【まとめ】

海馬-聴覚野連関に注目した非侵襲的課題によって、mTLEの側方性を初めて明らかにすることができた。本課題は簡便でありタスクが不要で、注意の向かない被験者においても適用しうる。しかしながら、CAPとmTLEの関係性についてはいまだ明らかではない。この関係性について明らかにするため、今後もCAPに注目した基礎的・臨床的な研究が必要である。

【文献】

- 1) Han MW, Ahn JH, Kang JK, Lee EM, Lee JH, Bae JH, et al. Central auditory processing impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011 ; **20** : 370-4.
- 2) American Speech-Language-Hearing Association. (Central) auditory processing disorders [technical report]. 2005.
- 3) Chatani H, Hagiwara K, Hironaga N, Ogata K, Shigeto H, Morioka T, et al. Neuromagnetic evidence for hippocampal modulation of auditory processing. *Neuroimage* 2016 ; **124** : 256-66.
- 4) Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2010 ; **11** : 100-13.
- 5) Matsubara T, Ogata K, Hironaga N, Kikuchi Y, Uehara T, Chatani H, et al. Altered neural synchronization to pure tone stimulation in patients with mesial temporal lobe epilepsy : An MEG study. *Epilepsy Behav* 2018 ; **88** : 96-105.
- 6) Näätänen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound : a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 1987 ; **24** : 375-425.
- 7) Rosburg T, Boutros NN, Ford JM. Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia—a critical review. *Psychiatry Res* 2008 ; **161** : 259-74.
- 8) Kikuchi Y, Ogata K, Umesaki T, Yoshiura T, Kenjo M, Hirano Y, et al. Spatiotemporal signatures of an abnormal auditory system in stuttering. *Neuroimage* 2011 ; **55** : 891-9.
- 9) Langers DR, van Dijk P, Backes WH. Lateralization, connectivity and plasticity in the human central auditory system. *Neuroimage* 2005 ; **28** : 490-9.
- 10) Matsubara T, Ogata K, Hironaga N, Uehara T, Mitsudo T, Shigeto H, et al. Monaural 40-Hz auditory steady-state magnetic responses can be useful for identifying epileptic focus in mesial temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2019 ; **130** : 341-51.
- 11) Ross B, Picton TW, Pantev C. Temporal integration in the human auditory cortex as represented by the development of the steady-state magnetic field. *Hear Res* 2002 ; **165** : 68-84.
- 12) Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, Niznikiewicz MA, Klump MC, Frumin M, et al. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 ; **101** : 17288-93.
- 13) Enatsu R, Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Kubota Y, Mosher J, Burgess RC, et al. Connections of the limbic network : a corticocortical evoked potentials study. *Cortex* 2015 ; **62** : 20-33.
- 14) Kraus KS, Canlon B. Neuronal connectivity and interactions between the auditory and limbic systems. Effects of noise and tinnitus. *Hear Res* 2012 ; **288** : 34-46.

Summary

Monaural auditory stimulation can be useful for identifying epileptic focus in patients with mesial temporal lobe epilepsy : MEG studies.

Teppei Matsubara, Naruhito Hironaga, Hiroshi Chatani, Takako Mitsudo, Taira Uehara,
Katsuya Ogata, Toshihiko Maekawa, Hiroshi Shigeto, Shozo Tobimatsu

Patients with mesial temporal lobe epilepsy (mTLE) often exhibit central auditory processing (CAP) dysfunction. Monaural pure tone and 40-Hz auditory steady-state magnetic responses were recorded to explore the pathophysiology of mTLE. Auditory pure tone function was more pronounced in right mTLE patients compared with that in left mTLE patients as well as healthy controls (HCs). Steady-state response revealed symmetrical hemispheric contralaterality in HCs, while predominant contralaterality was absent in mTLE patients. Our simple paradigms can provide useful information for localizing epileptic focus in mTLE patients underlying CAP dysfunction. They also have the potential advantage to be applied to those who lack concentration during recordings. Further studies are required to investigate the precise relationship between CAP dysfunction and mTLE.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2019 ; 30 : 91-98

