

—— 研究助成報告 ——

EEG-fMRIを用いた中心側頭部に棘波を持つ良性小児てんかんの 発症早期における知的予後の予測方法の確立

伊藤 祐史^{1,2,3)}, 岡井 佑^{2,3)}, 城所 博之^{2,3)}, 前澤 聡³⁾,
バガリナオ・エピファニオ³⁾, 坂口 陽子^{2,3)}, 山本 啓之^{2,3)}, 大野 敦子²⁾,
中田 智彦^{2,3)}, 石原 尚子⁴⁾, 長縄 慎二³⁾, 夏目 淳^{2,5)}

要旨：中心側頭部に棘波を持つ良性小児てんかん（BECTS）は、知的予後は必ずしも良好でないため、予後不良例を発症早期に予見できれば、臨床発作の消失に加えて突発波の頻度の減少を目標とした治療を発症早期から行うことで、知的予後の改善が期待される。今回の研究でEEG-fMRI解析を行った7例の発症早期のBECTS患者のうち、5例は中心溝やシルビウス裂周囲に局限したBOLD信号変化を認めたが、残りの2例では大脳深部やdefault mode networkに波及する広範なBOLD信号の増強を認めており、この2例については認知機能障害が顕在化してこないかどうかに注意して経過を追う必要がある。今後は、今回のBOLD所見とEEG-fMRI撮像から2年後の知的予後との関連性を検討することで、発症早期のEEG-fMRI所見が予後予測の有用なマーカーになりうるかを明らかにしていく。

てんかん治療研究振興財団研究年報 2019；30：99-106

Key Words：EEG-fMRI, BECTS, default mode network, 知的予後, 予後予測

【序論】

中心側頭部に棘波を持つ良性小児てんかん（benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes；BECTS）は、小児てんかんの約15%を占める最も頻度の高いてんかん症候群である¹⁾。BECTSは発作予後に加えて知的予後も良好とされてきたが、ABPE（atypical benign partial epilepsy）やECSWS（epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep）に変容する例（約1%）では知的障がい呈しやすい²⁾。また、少なくとも10～20%で知能指数が正常であっても言語障がいや注意欠陥・多動性障がいを呈することが定説となっており、知的予後は必ずしも良好でない^{3,4)}。加えて、従来BECTSの

薬物治療は臨床発作を対象とすべきであり、脳波記録上のてんかん性突発波の頻度の減少を目標とする有益性は乏しいとされてきたが、最近の研究は、薬物治療により突発波の頻度が減少した症例では、認知・行動面の予後が改善することを示唆し始めている⁵⁾。以上より、BECTS症例のうち知的予後が良好でない症例を発症早期に予見できれば、それらの症例に対しては臨床発作の消失に加えて突発波の頻度の減少を目標とした治療を発症早期から行うことで、知的予後の改善が期待される。そのためには、発症早期における知的予後予測方法の確立が必要となる。

近年、てんかん性活動を非侵襲的に評価するために様々なモダリティが開発されており、脳波-機能的MRI同時記録（EEG-fMRI）もその一

¹⁾ 愛知県三河青い鳥医療療育センター小児科
〔〒444-0002 愛知県岡崎市高隆寺町小屋場9-3〕

²⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学／成長発達医学

³⁾ 名古屋大学脳とこころの研究センター

⁴⁾ 藤田医科大学小児科

⁵⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科障害児（者）医療学寄附講座

つである。時間分解能に優れた脳波と空間分解能に優れたfMRIの特性を生かし、てんかん性突発波に対応した脳血流増加をblood-oxygen-level-dependent (BOLD) 信号の変化として検出することで、突発波に関連した神経活動を評価できるため、良性から難治性まで様々なてんかん症候群においても、病態把握のため研究が行われている⁶⁾。BECTSのEEG-fMRI解析においては、BOLD信号の分布は個人差が大きく、中心溝やシルビウス裂周囲に加えて、運動前野や前頭前野にもみられることが報告されているが、BOLD信号の分布と予後との関連性は明らかとなっていない⁷⁾。

本研究の目的は、EEG-fMRI解析でのBOLD信号所見と知的予後との関連性を明らかにし、知的予後の予測に有用な発症早期の画像マーカーを同定することである。

【方法】

名古屋大学医学部附属病院および関連施設の小児神経専門医がBECTSと診断し、発症1年以内にMRI検査が可能な新規発症者を対象とした。被験者は名古屋大学脳とこころの研究センターにある3テスラMRI (Siemens, Erlangen, Germany) を用いて、EEG-fMRIの記録を行った。EEG計測には32チャンネルのキャップ型電極を用いた脳波-機能的MRI同時記録システム (GES400, Electorical Geodesics, Eugen, OR, USA) を使用し、睡眠導入剤としてはトリクロホスナトリウム (80mg/kg) を使用して15分間の記録を行った。EEG記録はその後、Netstation ver.5.0 (Electorical Geodesics, Eugen, OR, USA) を用いて磁場に伴うアーチファクトや心拍や脈波に伴うアーチファクトを除去した上で、突発波の同定を行った。fMRI記録は、EEG上の突発波をトリガーにして生じるBOLD信号の変化を、SPM12 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK) を用いて解析した。有意水準は、family-wise error correction (FWE, $p < 0.05$) で解析をまず行い、有意なBOLD信号を認めなかった症例は、uncorrected (UNC, $p < 0.001$) で再解析を行った。

認知・行動面の評価としては、知能検査と発達障がいの評価を併せて行った。知能検査には、就学児にはWISC-IVを使用し⁸⁾、未就学児には田中ビネー知能検査Vを使用した⁹⁾。また、発達障がいの評価としては、自閉症スペクトラム障がいについては自閉症スペクトラム指数児童用を使用し¹⁰⁾、注意欠陥多動性障がいについてはADHD RS-IVを使用し¹¹⁾、学習障がいについては就学児に対してLDI-Rを使用した¹²⁾。臨床症状としては、MRI異常や内服薬の有無、発作頻度などの確認を行った。

また、初回撮像から2年後をめぐに、EEG-fMRIの再検と認知行動面の再評価を計画した。発作予後を含めた臨床症状の確認も併せて計画した。

【結果】

10例のBECTS患者に対してEEG-fMRIの記録を行った。そのうち3例は記録中の睡眠維持が困難であったため、残りの7例を解析対象とした (Tab. 1)。全ての症例において、発作型はシルビウス発作で、fMRI撮像時の脳波記録では中心側頭部にローランド発射を認め、BECTSとして典型的であった。撮像時に併せて行った知能検査と発達障がいの評価では、1例で自閉症スペクトラム指数がcut off値である20点を超えていたが、それ以外の症例では明らかな異常を認めなかった (Tab. 2)。EEG-fMRI所見は、7例中5例で、有意水準がFWEの解析にてBOLD信号変化を認めた。5例中3例は中心溝やシルビウス裂周囲に限局したBOLD信号変化を認めたが (Fig. 1)、残りの2例ではそれに加えて帯状回や視床、基底核周囲などの大脳深部にもBOLD信号変化を認めた (Fig. 2, 3)。またこの2例のうち1例では、default mode networkに一致したBOLD信号の増強を認めた (Fig. 3)。有意水準がFWEの解析にてBOLD信号変化を認めなかった2例については、有意水準をUNCにして再解析を行うことで、中心溝やシルビウス裂周囲に限局したBOLD信号変化を認めた (Fig. 4)。今回の結果からは、発作頻度や脳波所見とBOLD信号分布との明らかな関連性は認めなかった。

Tab. 1 患者背景

Pt	性別 /年齢	MRI異常	発作頻度 (撮像時)	内服薬 (撮像時)	脳波所見 (撮像時)	突発波数 (個/15分)
1	女/8	なし	月単位	CLB	F8/T4 sps (100-150 μ V)	17
2	女/11	なし	年単位	なし	C4/T4 sps (50-100 μ V)	40
3	男/4	なし	月単位	LEV	C4/P4 sps (50-100 μ V)	32
4	女/8	なし	月単位	CBZ	C3/P3/T5 sps (150-250 μ V)	330
5	男/8	なし	年単位	なし	C3/P3/T5 sps (100-200 μ V)	50
6	男/7	なし	月単位	CBZ	C3/F7 sps (100-150 μ V)	20
7	男/10	くも膜嚢胞	週単位	CBZ	F7/P3/T3 sps (100-150 μ V)	20

EEG-fMRIを行った10例のうち、記録中の睡眠維持が困難であった3例は、今回の対象から除外した。
CBZ : carbamazepine, CLB : clobazam, LEV : levetiracetam, Pt : patient, sps : spikes

Tab. 2 知能検査及び発達障がい評価の結果

Pt	WISC-IV					AQ	ADHD RS-IV			LDI-R				
	FSIQ	VCI	PRI	WMI	PSI		HI	IA	聞く	話す	読む	書く	計算	推論
1	122	140	115	106	96	11	1	1	1	0	1	4	0	6
2			n.a.			10	0	2	2	0	2	0	2	0
3	115	-	-	-	-	15	3	3	-	-	-	-	-	-
4	83	86	72	85	104	n.a.	n.a.					n.a.		
5	118	97	124	123	110	10	0	2	2	1	3	3	0	2
6	101	78	98	126	113	24	1	2	5	2	4	10	2	2
7	111	99	113	100	121	14	0	0	4	0	0	2	0	1

Pt 2及びPt 4は、診察上は勉強の困難さや発達障害を示唆する所見を認めない。Pt 3は未就学児のため、知能検査は田中ビネー知能検査Vを使用し、LDI-Rは施行していない。

AQ : autism-spectrum quotient, FSIQ : full scale intelligence quotient, HI : hyperactivity-impulsivity, IA : inattention, n.a. : not available, PRI : perceptual reasoning index, PSI : processing speed index, Pt : patient, VCI : verbal comprehension index, WMI : working memory index

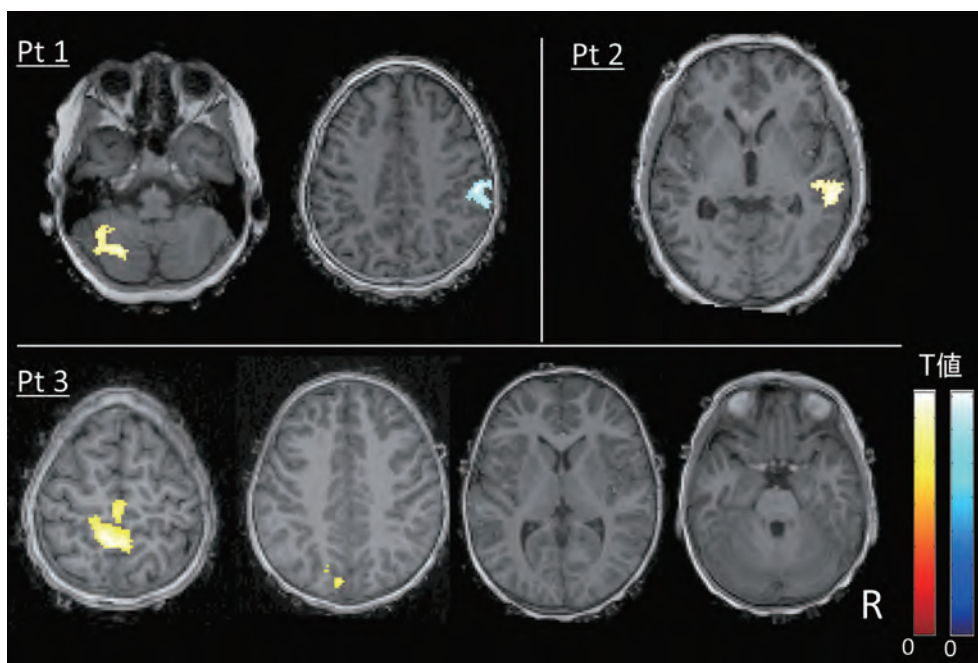


Fig. 1 EEG-fMRI所見 (Patient 1~3, FWE, $p < 0.05$)

Pt 1は陽性BOLDは小脳、陰性BOLDは右中心後回に局限した信号変化を認める。Pt 2は陽性BOLDは右シルビウス裂周囲の側頭葉に局限しており、陰性BOLDは認めない。Pt 3は陽性BOLDは両側中心溝周囲に局限しており、陰性BOLDは認めない。

FWE : family-wise error correction, Pt : patient, R : right

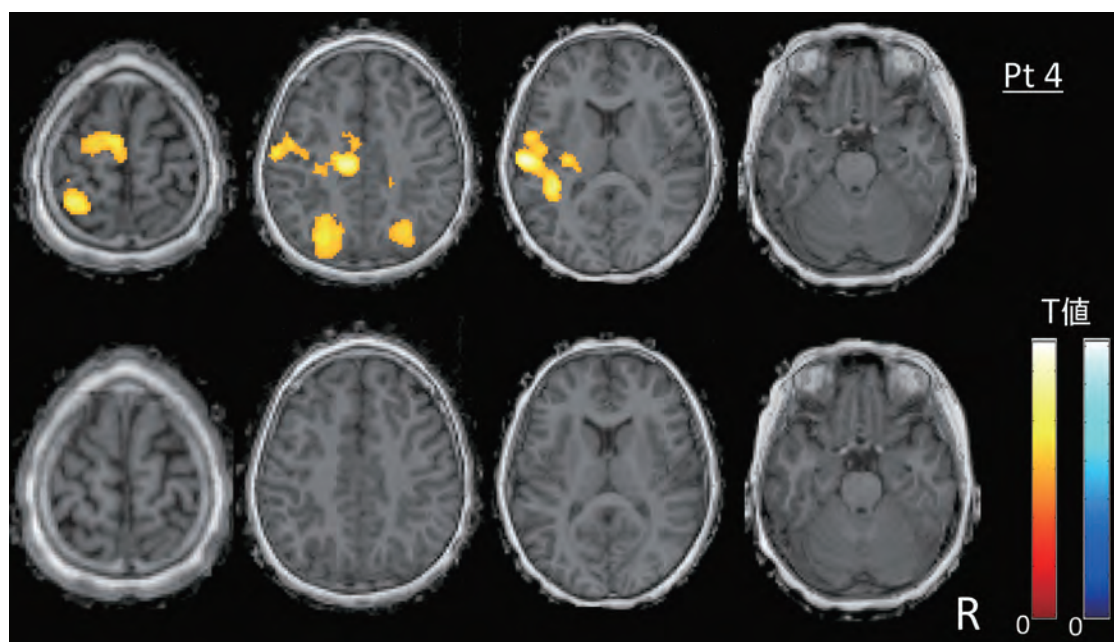


Fig. 2 EEG-fMRI所見 (Patient 4, FWE, $p < 0.05$)

陽性BOLDは左中心溝～シルビウス裂周囲を中心とし、一部は右半球にも波及している。帯状回や左被核/視床周囲など深部への波及もみられる。陰性BOLDは有意な信号を認めない。

FWE : family-wise error correction, Pt : patient, R : right

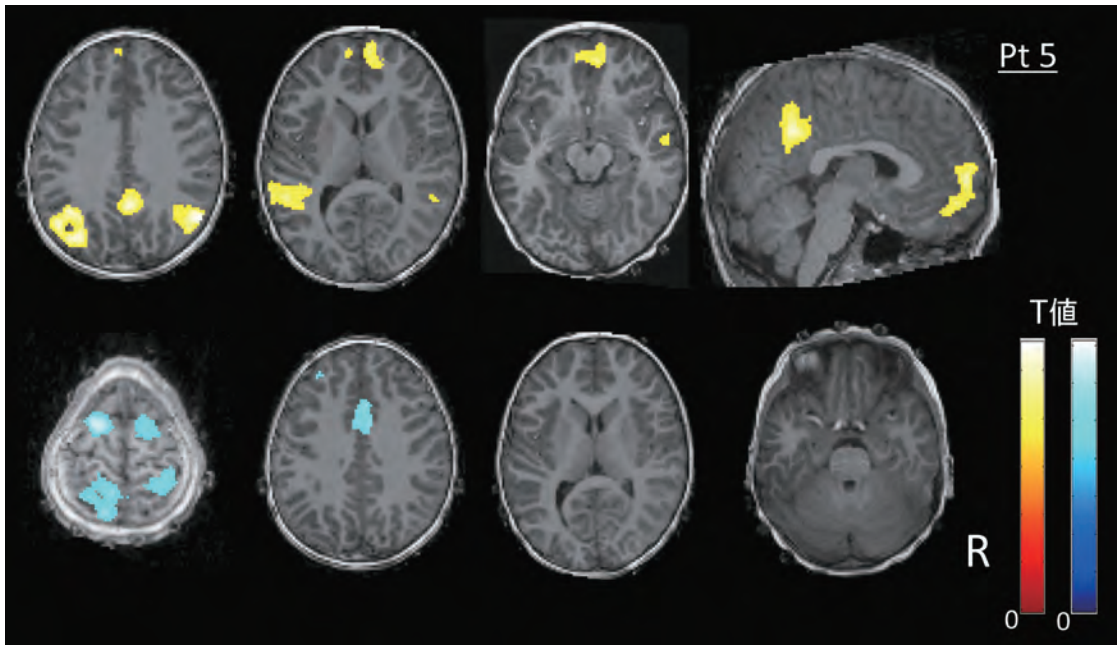


Fig. 3 EEG-fMRI所見 (Patient 5, FWE, $p < 0.05$)

陽性BOLDは頭頂葉内側/帯状回後部・頭頂葉外側及び前頭葉内側に認め、default mode networkに一致している。陰性BOLDは両側中心溝周囲に加えて、帯状回への波及も認める。

FWE : family-wise error correction, Pt : patient, R : right

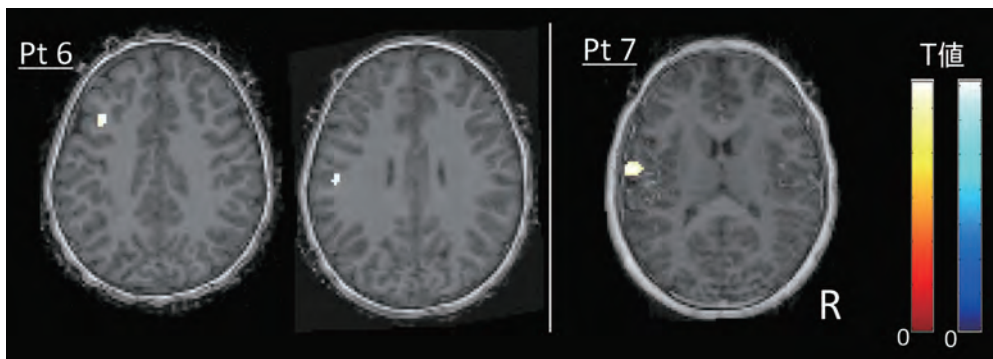


Fig. 4 EEG-fMRI所見 (Patient 6~7, UNC, $p < 0.001$)

Pt 6は、陽性BOLDは左中前頭回に、陰性BOLDは左中心後回に局限している。Pt 7は、陽性BOLDは左シルビウス裂周囲に局限しており、陰性BOLDは有意な信号を認めない。

UNC : uncorrected, Pt : patient, R : right

【考察】

今回、我々が行った発症早期のBECTS患者のEEG-fMRI解析では、限局した信号変化を認める症例が5例と多数を占める一方で、残りの2例では大脳深部やDefault mode networkを含む広範なBOLD信号分布を認めており、症例ご

との違いが大きいことが明らかになった。また、発作頻度や脳波所見とBOLD信号分布との明らかな関連性は認めなかったことから、臨床症状や脳波所見の評価に加えてEEG-fMRI解析を行うことで、BECTS患者のてんかん活動に関する新たな情報が得られることも明らかとなった。

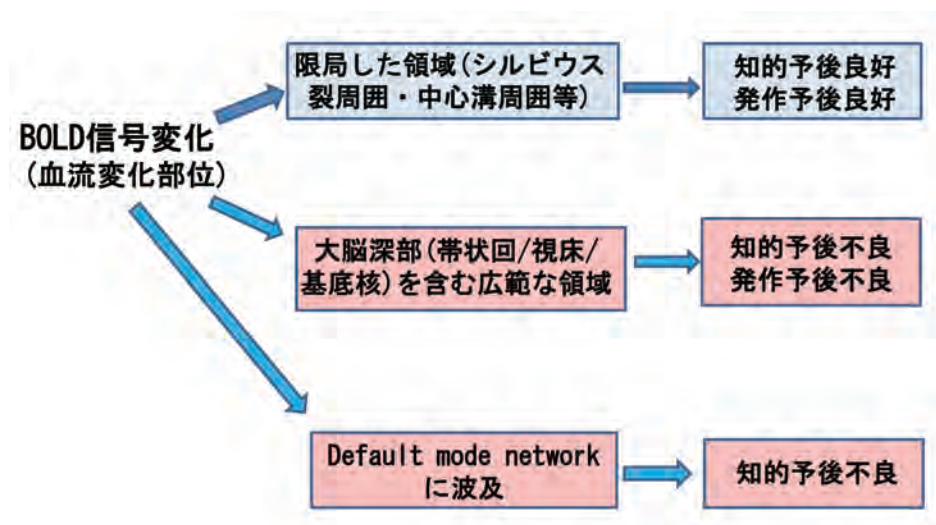


Fig. 5 EEG-fMRIを用いたBECTSの発症早期における知的予後予測方法の仮説

BECTSの一部が変容しうるABPEやECSWSについては、EEG-fMRI解析の結果がすでに報告されている。まず、ABPEの10人の集団解析についての報告では、視床にBOLD信号変化を認めている¹³⁾。次に、ECSWSの12人の集団解析についての報告では、シルビウス裂周囲に加えて、帯状回や視床、基底核などの大脳深部にBOLD信号変化を認めることが報告されている¹⁴⁾。そのため、発症早期に同部位に信号変化を認めた2例では、今後、ABPEやECSWSに変容して発作頻度の増加や脳波異常、及び認知機能障がいが増大化してこないかに注意が必要と考えられる。

Default mode network (DMN) は、安静時の主要な機能的ネットワークの一つで認知機能に影響を及ぼすと報告されており、内側前頭前野、後部帯状回/楔前部、外側頭頂葉、外側側頭葉、海馬体、等から構成される¹⁵⁾。特発性全般てんかんにおけるEEG-fMRIの集団解析の報告では、negative BOLDがDMNに一致してみられ、DMNの機能低下が認知機能障害を引き起こしていることが示唆されている¹⁶⁾。また、Lennox-Gastaut症候群におけるEEG-fMRIの集団解析の報告では、DMNを含む部位に陽性BOLD信号を認めたことから、DMNの過剰な賦活が認知機能障害を引き起こしている可能性

が指摘されている¹⁷⁾。同部位のBOLD信号増強を認めた1例では、DMNの持続的な阻害により、認知機能障がいが増大化してこないかに注意が必要と考えられる。

今回の結果から、我々はEEG-fMRIを用いたBECTSの発症早期における知的予後予測方法の仮説として、Fig. 5のように考えている。EEG-fMRIの再検や予後の評価は、2019年度末までに完了する日程ですすでに計画されており、その結果を踏まえてこの仮説の妥当性について検証を行っていきたい。

【参考文献】

- 1) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndrome. *Epilepsia* 1989 ; 30 : 389-399.
- 2) Doose H, Hahn A, Neubauer BA, Pistohl J, Stephani U. Atypical “benign” partial epilepsy of childhood or pseudo-Lennox syndrome. Part II : family study. *Neuropediatrics* 2001 ; 32 : 9-13.
- 3) Jurkeviciene G, Endziniene M, Laukiene I, Saferis V, Rastenyte D, Plioplys S, et al. Association of language dysfunction and age of

- onset of benign epilepsy with centrottemporal spikes in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; **16** : 653-661.
- 4) Kim EH, Yum MS, Kim HW, Ko TS. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention impairment in children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2014 ; **37** : 54-58.
- 5) Vannest J, Tenney JR, Gelineau-Morel R, Maloney T, Glauser TA. Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsy Behav*. 2015 ; **45** : 85-91.
- 6) Moeller F, Stephani U, Siniatchkin M. Simultaneous EEG and fMRI recordings (EEG-fMRI) in children with epilepsy. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 971-82.
- 7) Lengler U, Kafadar I, Neubauer BA, Krakow K. fMRI correlates of interictal epileptic activity in patients with idiopathic benign focal epilepsy of childhood A simultaneous EEG-functional MRI study. *Epilepsy Res* 2007 ; **75** : 29-38.
- 8) Wechsler D. 日本版WISC-IV知能検査. 東京 : 日本文化科学社, 2010.
- 9) 田中教育研究所. 田中ビネー知能検査V. 広島 : サクセス・ベル, 2005.
- 10) Baron-Cohen S, Wheelwright S. 日本語版自閉症スペクトラム指数児童用. 広島 : サクセス・ベル, 2016.
- 11) DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. 診断・対応のためのADHD評価スケール ADHD-RS 【DSM準拠】. 東京 : 明石書店, 2008.
- 12) 上野一彦, 篁倫子, 海津亜希子. LDI-R LD判断のための調査票. 東京 : 日本文化科学社, 2008.
- 13) Moeller F, Moehring J, Ick I, Steinmann E, Wolff S, Jansen O, et al. EEG-fMRI in atypical benign partial epilepsy. *Epilepsia* 2013 ; **54** : e103-108.
- 14) Siniatchkin M, Groening K, Moehring J, Moeller F, Boor R, Brodbeck V, et al. Neuronal networks in children with continuous spikes and waves during slow sleep. *Brain* 2010 ; **133** : 2798-2813.
- 15) Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Ann Rev Neurosci* 2006 ; **29** : 449-476.
- 16) Gotman J, Grova C, Bagshaw AP, Kobayashi E, Aghakhani Y, Dubeau F. Generalized epileptic discharges : Thalamo-cortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; **102** : 15236-15240.
- 17) Archer JS, Warren AE, Stagnitti MR, Masterton RA, Abbott DF, Jackson GD. Lennox-Gastaut syndrome and phenotype : secondary network epilepsies. *Epilepsia* 2014 ; **55** : 1245-1254.

