

—— 研究助成報告 ——

1000Hz 以上のVery high frequency oscillations (VHFO) の臨床応用

白井直敬¹⁾, 寺田清人¹⁾, 近藤聡彦¹⁾, 鳥取孝安¹⁾
前澤 聡²⁾, バガリナオ・エピファニオ²⁾

要旨: 頭蓋内脳波でみられる非常にはやい高周波活動 (very high frequency oscillations: VHFO) の意義を, 10kHzのサンプリング周波数で1 回以上, 頭蓋内脳波での発作が記録され, 切除術後1年以上追跡された44 例の難治焦点てんかん患者を対象に検討した。VHFOは16例 (36%) で検出され, 局在は, 新皮質のMRI病変上ないしは近傍が10例, 側頭葉内側構造が4 例, MRI 異常のない2例では新皮質の限局した領域であり, 1~4電極でみられた。VHFOは皮質形成異常のみならず内側側頭葉硬化でもみられた。VHFO のみられた16例中の10例 (63%) で完全に発作消失, うち2例ではVHFOの切除は不完全だったが発作消失が得られた。一方, VHFOのなかった28例中, 完全な発作消失は11例 (39%) であった。VHFOは術中全身麻酔下でも記録可能であった。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2020 ; 31 : 61-66

Key Words : very high frequency oscillations, intracranial EEG, focal cortical dysplasia, mesial temporal sclerosis, epilepsy surgery

【序論】

当院では, てんかんの外科治療を行った難治てんかん患者で10,000Hz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, 1,000-2,500Hz の非常にはやい周波数の活動 (very high frequency oscillations: VHFO) を世界に先駆けて報告した。このVHFOは, 発作時および発作間欠期に, てんかん原性領域の中心である領域に非常に限局して認められ, 周囲の皮質には波及しなかった¹⁾ ため, VHFOの検出はてんかん外科でてんかん原性領域を同定する際の重要な手法となる可能性が示唆された。また, 非常に高周波の活動であるVHFOの性質は従来の脳波活動やHFOとは異なった病態生理学的基盤をもつと考えられた。当院でさらに多数例において, 病理所見との対応, 発作転帰との相関などを検討した結果, VHFOは皮質形

成異常のタイプII でのみみられ, またVHFOの検出は良好な発作転帰と関連することが示唆された²⁾。

本研究では, さらに症例数を増やし, VHFOの臨床的意義を精査するとともに, 術中脳波でのVHFOの記録をこころみ, その臨床応用を拡大することを目的とした。

研究1 : VHFO の臨床的意義についての検討 【方法】

頭蓋内脳波を施行した難治な焦点てんかん症例の中で, 10kHzのサンプリング周波数で1回以上の発作が記録され, 切除術を施行し, 術後1年以上追跡された44例を対象とした。発作時VHFOの検出は, 高域遮断フィルタ3000Hz, 時定数0.001秒とし, モニターの時間軸, 振幅軸を拡大して視察的に行った。VHFOの有無, 部位, 電極数, VHFO の切除率, および発作

¹⁾NHO 静岡てんかん・神経医療センター
〔〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886〕

²⁾名古屋大学脳とこころの研究センター

転帰を調べた。

【結果】

VHFOが検出された症例は16例（36%）で、VHFOの出現部位は、新皮質にみられたMRI病変の直上ないしは近傍が10例、側頭葉内側構造が4例、またMRI 異常のない2例では新皮質の限局した領域であり、電極数は1～4極であった。

（側頭葉内側構造に留置した脳内電極からVHFOが記録された症例）

14歳女性、発作の初発は6歳、音が繰り返し聞こえ、嘔気を感じるという前兆に続き意識減損する発作が週単位でみられていた。脳波では左の側頭前部に棘波を認め、発作時脳波でも同部位からの発作起始を認めた。MRIでは左側頭葉内側構造にFLAIR法で高信号域を認めた（Fig. 1上段左）。左側頭葉とその周辺領域に硬膜下電極、左海馬と扁桃体に脳内電極を留置して（Fig. 1上段右、下段）、慢性頭蓋内脳波記録を行った。Fig. 2に発作時脳波を提示する。扁桃体に留置された電極（LA3）から棘波の後半部分に重畳するVHFOを認めた。扁桃

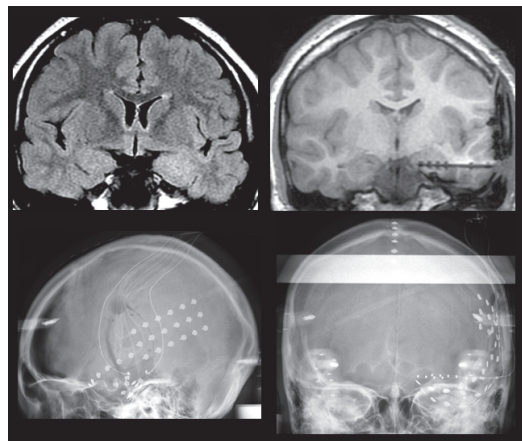


Fig. 1 上段左：FLAIR-MRI冠状断像
左側頭葉内側構造が高信号を呈している。
上段右：電極留置中のMRI冠状断像
脳内電極が左の扁桃体に留置されている。
下段：電極留置後の頭部単純写真
側面像（左）、正面像（右）左海馬および扁桃体に脳内電極、左側頭葉底部ほか、左側頭葉を中心とする領域に硬膜下電極が留置されている。

体、海馬を含む左側頭葉前部切除術を行い、術後6年が経過するが発作は完全に消失している（Engel class I-a）。

VHFOの検出された16例中の10例（63%）で術後完全に発作消失、一方、VHFOのなかった28例中、完全な発作消失は11例（39%）であった。VHFOを認めた16例中13例ではその領域は完全に切除され8例で発作消失。VHFOの領域を完全には切除しなかった3例では2例で発作消失した。VHFOを認めた16例の病理は、皮質形成異常のタイプIIが10例、タイプIが2例、内側側頭葉硬化が4例であった。

【考察】

VHFOが検出された症例では、その領域は1～4電極と限局しており、てんかん原性領域の“核”を示していると考えている^{1,2)}。VHFOが検出された症例の術後発作転帰は良好な傾向があり、VHFOの存在はてんかん原性領域がより限局していることを示唆している。しかしVHFOの検出率は高くなく、今回の検討で、VHFOが検出されたのは対象例の約3分の1であった。

今回の検討から、VHFOは新皮質のみならず側頭葉内側構造からもみられ、また、脳内電極でも記録されることが明らかとなった。側頭葉内側構造にVHFOを認めた症例では病理学的には内側側頭葉硬化がみられた。またMRI 異常のない症例でもみられ、これらの症例の病理は皮質形成異常であった。近年、Bradzilらは脳内電極を用いて頭蓋内脳波を行った40例で検討を行い、発作間欠期の1000Hz以上のVHFOを19例で検出したが、VHFOはすべて側頭葉てんかん患者の、側頭葉内側構造から記録されていた³⁾。今回の検討からは、VHFOは皮質形成異常のタイプI、タイプII、および内側側頭葉硬化でみられ、皮質形成異常のタイプIIに特異的ではないことが明らかとなった。新皮質てんかんでは、VHFOは棘波に先行していたが^{1,2)}、今回提示した側頭葉てんかんにおける扁桃体のVHFOは棘波の後半部分に重畳していた。基盤となる病理によりVHFOの出現様式が異なっていることが推測される。また、皮質形成異常と内側側頭葉硬化以外においてもVHFOが検出さ

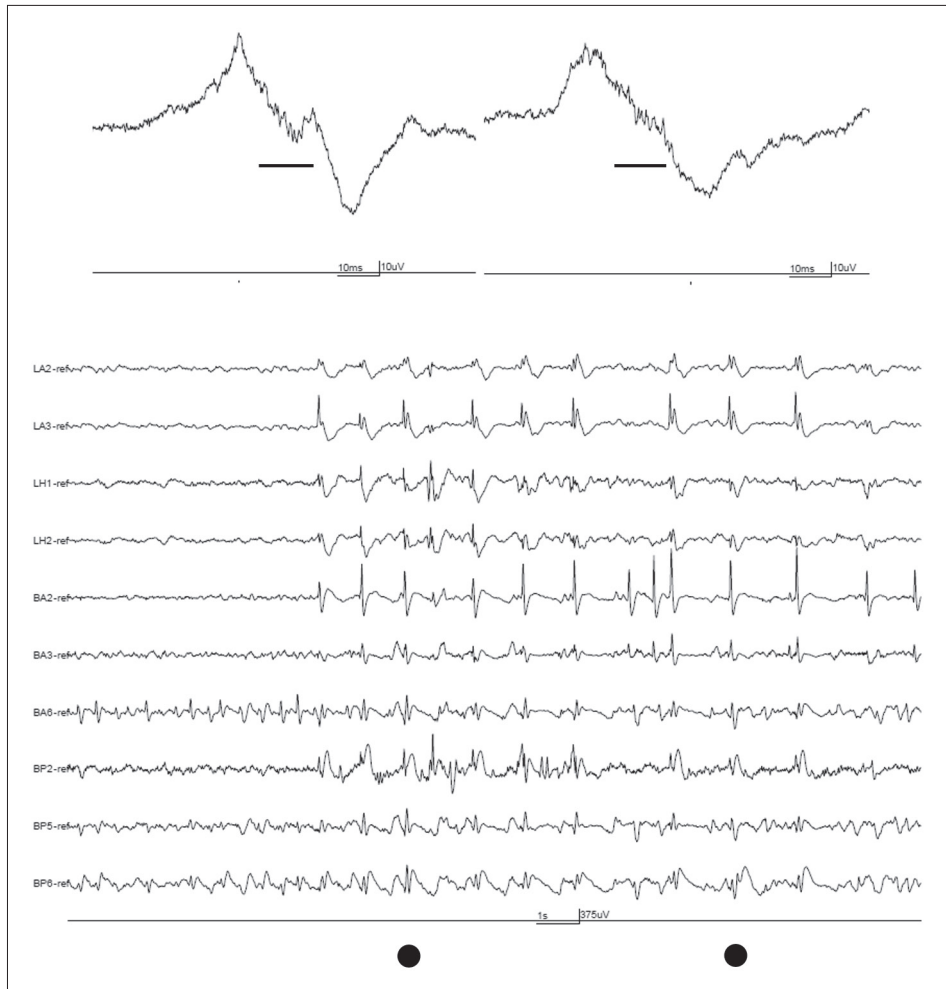


Fig. 2 下段：通常設定での、嘔気を主徴とする発作開始時の脳波 側頭葉内側の扁桃体、海馬、側頭葉底部の誘導から棘波が繰り返し出現している。
上段：下段の黒丸部分における電極LA3から記録されたVHFO（高域遮断フィルタ3000Hz，時定数0.001秒）棘波の後半部分にVHFOが重畳している。

れうのか、今後の検討が必要である。

VHFOは他の高周波振動に比べ非常に局限しており、てんかん原性領域の“核”といえる領域を示すと考えられるため^{1, 2)}、切除手術においては、基本的にはVHFOの領域を切除範囲に含めるのが妥当である。しかし、今回の検討では、VHFOを完全に切除しなくても発作が消失した例がみられた。これは、VHFOは切除すべきてんかん原性領域内のみならず、そのごく近傍においても記録されうること示唆してい

る。

前述したようにVHFOはてんかん原性領域についての特異性は高いものの検出率は比較的低い。頭蓋内電極の留置部位をより精密にすることで検出率を上げる努力が必要である。また、いかなる病理基盤においても検出しうるのはどうかとも明らかにすべき課題である。

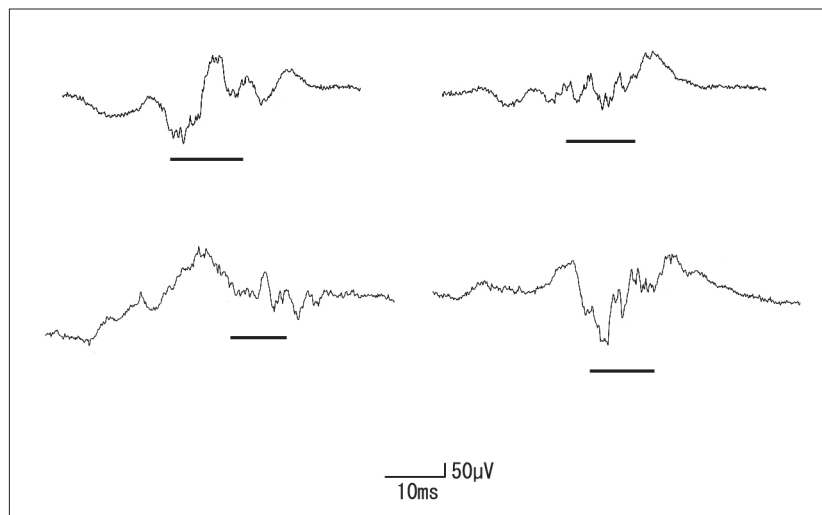


Fig. 3 術中脳波で海馬から記録されたVHFO（高域遮断フィルタ3000Hz，時定数0.001秒）1000Hzを超えるVHFOが認められる（下線部分）。

研究2：術中皮質脳波でのVHFOの検出の ころみ

【方法】

難治な前頭葉てんかん3例（皮質形成異常2例，結節性硬化症1例），海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん9例，他の側頭葉てんかんの3症例を対象とし，術中脳波におけるVHFOの記録を試みた。セボフルラン吸入による全身麻酔下に手術を行い，麻酔条件はセボフルラン濃度を1.3MACとした。前頭葉てんかんの症例では，bottom of sulcusの皮質形成異常に術中にナビゲーションガイド下に脳内電極を留置し記録を行った。海馬からの記録については，Trans-anterior T1 subpial approachで側脳室下角を開放した後，海馬白板上にユニークメディカル社製の4極の海馬電極を留置し，基準電極として側頭葉外の脳表に1x6のストリップ電極を留置した。脳波記録を10分間，サンプリング周波数10kHzで行った。VHFOの有無について，高域遮断フィルタ3000Hz，時定数を0.001秒とし，モニター上で時間軸，振幅軸を拡大して，視察的に検討した。

【結果】

前頭葉てんかん3例のうち，bottom of sulcusの皮質形成異常1例において，脳溝底部の病変

部位に留置した脳内電極からVHFOを認めた。海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの9例では全例で海馬白板上から1000Hzを越すVHFOが記録された（Fig. 3）。VHFOは2～4電極で認められ，棘波に重畳して出現していた。一方，それ以外の病理を基盤とする側頭葉てんかん3例では海馬からのVHFOは記録されなかった。

【考察】

VHFOは慢性頭蓋内脳波のみでなく，セボフルラン吸入による全身麻酔下の術中脳波でも記録されることが明らかとなった。このことはVHFOの臨床応用の可能性を広げるものである。今後，異なった麻酔条件下や，麻酔下，非麻酔下でのVHFOの出現パターンなどを比較する必要がある。海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの症例では全例で海馬のVHFOがみられたのに対し，海馬硬化を認めない症例ではVHFOはみられなかったことから，海馬のVHFOは海馬硬化に特異的な可能性が示唆された。海馬硬化以外の症例数を増やして更に検討する必要がある。

【おわりに】

VHFOは新皮質の皮質形成異常のみならず，側頭葉内側構造からも検出されることが明らか

となった。VHFOが皮質形成異常と内側側頭葉硬化以外の病理でもみられるかどうかについて今後の検討が必要である。VHFOはてんかん原性領域に特異的な所見と考えられるが、その検出率は約3分の1と低い。頭蓋内電極留置方法の改善により検出率の向上を図りたい。慢性頭蓋内脳波記録のみでなく、術中全身麻酔下でもVHFOが記録されたことは、その有用性を拡大するものである。VHFOの視察的解析には労力を要することから、臨床応用のためには、VHFOの自動解析の開発がのぞまれる。

文献

- 1) Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Nakamura F, Usui K, et al. 2010. Very high frequency oscillations (over 1000 Hz) in human epilepsy. Clin Neurophysiol 121 : 1825-1831.
- 2) Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Usui K, Tottori T, et al. 2015. Significance of very-high-frequency oscillations (over 1000Hz) in epilepsy. Ann Neurol 78 : 295-302.
- 3) Brázdil M, Pail M, Halánek J, Plešinger F, Cimbálik J, Roman R, et al. 2017. Very high-frequency oscillations: novel biomarkers of the epileptogenic zone. Ann Neurol 82 : 299-310.

