

—— 海外留学助成報告 ——

研 究 課 題	てんかん診断における脳波の多方面解析 Multifaceted EEG analysis for epilepsy
留 学 先	The Hospital for Sick Children
期 間	2019年7月～2020年7月
研 究 者	小川 博司

「はじめに」

脳波のデジタル化が進んだことにより、様々な角度から脳波解析が行えるようになった。これまで、80Hz以上の高周波を用いて脳機能マッピング、および、てんかん焦点診断を行ってきた経緯を応用して研究に取り組んだ。

1) 高周波律動 (High Gamma Activity[HGA] : 60-170Hz) を用いた言語マッピング。

これまでに言語線維は多数存在すると報告されていることから、言語課題によってHGAの経時的変化に違いがみられると考えた。慢性硬膜下電極留置症例に対して言語課題を 1) 文字読み課題、2) 文章聞き取り課題、3) 単純音に設定して検証した。その結果、文字読み課題では角回、側頭葉Wernicke野の活動が見られた後、縁上回の反応を起こし、最終的に前頭葉の反応が見られ、弓状束を介した背側音韻処理系を検出できた。そして、音声課題ではWernicke野の反応が認められた後、側頭葉外側が反応し、最終的に前頭葉Broca野の反応が見られ、下前頭後頭束を介した腹側意味処理系を検出できた。一方で、「単純音課題」では言語ネットワークを検出することができなかった。この結果より、単純音では一次聴覚野を賦活するだけであるが、意味のある音声 (= 言語) になることで初めて言語ネットワークが賦活されるという発見につながった (図1)。

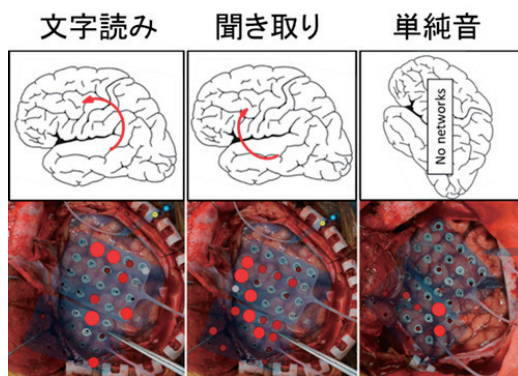


図1

2) Skewness (歪度) およびKurtosis (尖度) を用いたてんかん原性部位の検出

最新のトピックスとして「SkewnessとKurtosis」を用いたてんかん原性部位の検出が注目されていたことから、Matlab2018上に解析プログラムを自ら作成して検証した。発作間欠期脳波を読み込み、250-500Hzのバンドパスフィルターをかけ、振幅のパワー分布を並べて表示した。その結果、てんかん原性のない電極は正規分布に近い形 (Skewness=0, Kurtosis=3) であるのに対し、てんかん原性のある電極はSkewness, Kurtosisともに大きく正に傾き、正規分布とは形が異なっていた。また、5-80Hz, 80-250Hzの周波数帯域についても解析を行った。特記すべき点は、14&6 positive spike waveと呼ばれる正常境界型の脳波は80-250Hz帯域ではskewness, kurtosisともに正に傾いていたが、250-500Hzではskewness, kurtosisともに正規分布に近似していた (図2)。

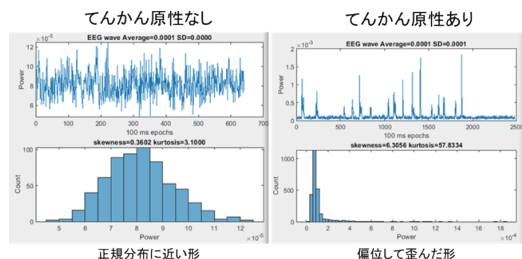


図2

このことから、14&6Hz positive spike waveは生理的な活動を示すripple帯域 (80-250Hz) を含んでいるが、異常活動を示唆するfast ripple帯域 (250-500Hz) は含んでいないことが示唆された。14&6Hz positive spike waveが「正常境界脳波」であることの裏付けとなる結果が期待される。

3) Multi Scale Entropy (MSE) を用いた

clinical seizureとsubclinical seizureの相違点

近年、ガンマ活動の同期がてんかん発生活動と密接に関連していると報告されている。MSE (マルチスケールエントロピー) 解析は、EEGリズムの同期を定量化できる革新的な手法である。MSEは値が低いほど同期していることを示し、値が高いほど脱同期していることを示す。そこで、臨床症状のあるclinical seizureと臨床症状のないsubclinical seizureではMSEの違いがあると仮説を立て、MSEの違いを検証した。

その結果、てんかん原性のある電極で典型的な時間的変化が以下のように示された。i) 同期: MSEは発作直前で低いスコアに達する。ii) 脱同期: その後、MSEが増加して脱同期の状態となる。iii) 再同期: MSEが最高値に達したのち、MSEは減少して同期状態へ戻っていく (図3)。

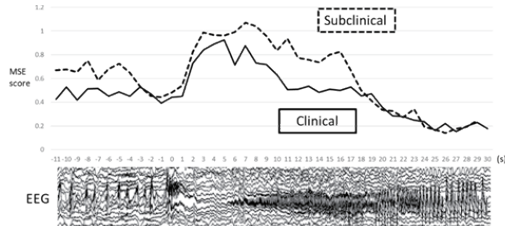


図3

これまでの報告で、同期バランスの崩壊が発作を誘発するという証拠が示されていることから、脱同期がてんかん発作を引き起こすための重要なトリガーだと確認できた。この研究の新たな発見は、clinical seizureグループが

subclinical seizureグループよりも迅速なMSE再同期を示した点である。つまり、再同期は症状を引き出すのに重要な役割を果たし、急速な再同期が臨床症状につながると示唆された。

「まとめ」

今回の研究結果はてんかん外科治療に役立つと考えている。てんかん術前診断にはseizure onset zone (SOZ), epileptogenic zone (EZ), functional areaの同定が必要である。まず、HGAを用いた脳機能マッピングはfunctional areaの同定に有効である。そして、発作間欠期の脳波から得られるskewness/kurtosisではepileptic dischargeが見られるSOZの電極を検出できる。MSEスコアは臨床症状と関連があると考えられ、EZを反映していると考えられる。これらを融合させることで、切除範囲の決定に役立つことが期待される (図4)。

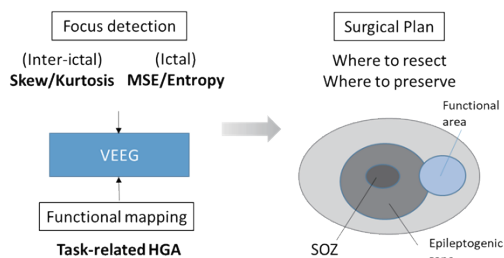


図4



American Epilepsy Society 2019 in Baltimoreでの写真です。

恒例のJapan clubが開催され、Dr. Otsuboラボメンバーが幹事のもと盛況な会となりました。会場はBaltimoreにある“Rusty Scupper”というレストランです。

写真に写っている人物は左から小川 (本人)、柴田先生 (岡山)、大坪先生 (ボス)、鈴木先生 (順天堂)、丸山先生 (鹿児島) です。