

—— 研究助成報告 ——

発作時の脳磁場信号の脳機能画像解析法を用いた てんかん発作機序の解明と発作焦点同定法の確立

The estimation method of epileptogenic zone with ictal magnetoencephalography

山 本 啓 之¹⁾, 白 石 秀 明²⁾, 夏 目 淳^{1, 2)}

要旨：脳磁図は高い時間分解能、および電流源推定能を有するが、その解析は単一の磁場源を想定するsingle dipole法が中心となっている。今回我々は発作時脳磁図のdynamic statistical parametric mapping (dSPM) 法を用いた発作焦点推定法の妥当性を検討した。対象は名古屋大学および北海道大学で得られた7例の発作時脳磁図で、そのうち3例発作時脳磁場変化が表示可能であった。それらは症状、その他の検査より、推定された焦点は妥当であると考えられた。発作時の脳磁場変化が表示できなかった症例は全例で発作時に振幅が低下する症例であった。現在の推定法では有意に磁場変化が強い部分が表示される。発作時に表面でとらえられた脳磁場振幅が低下する症例においては脳深部で発作時変化がおきている可能性があり、これらに対する推定法の確立が課題である。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2021；32：81-86

【序論】

脳磁図はその高い時間分解能および電流源推定能から、てんかんにおける発作焦点の同定に使用され評価されてきた。^{1, 2)} その解析は、発作間欠期の突発波に対して単一の磁場源を想定したsingle dipole法により等価電流双極子を求める手法が中心である。しかし、てんかん患者においては発作間欠期においても、発作源（焦点）の興奮に続く異常脳活動の伝播が時間的空間的に変化する。異常脳活動は棘波、鋭波としてとらえられるが、その振幅の最高点（頂点）が発作の起始を表していないことをしばしば経験する。さらにてんかん発作時の脳波・脳磁場の評価においては、発作の起始後、短時間に広

範囲に伝播する。³⁾ そのため一時点の単一磁場源を想定するsingle dipole法では評価が困難であることが想定され、過去の報告において発作時脳磁図をsingle dipole法で評価したものにおいては発作焦点の推定が困難であった症例が存在している。⁴⁻⁶⁾ 脳磁図は高い時間分解能を有しているが、single dipole法では時間分解能を活かしきれていないと考えられ、発作時磁場源の変化を経時的に評価できる方法が有用となることが想定される。そこで、個人脳を2500-3000の部位にわけ、各部位における磁場変化を経時的に表示できるdynamic statistical parametric mapping (dSPM) 法⁷⁾ を用い、発作時脳磁場変化の評価を行うことで、発作焦点の正確な推定を可能であるか検討することを目的とした。

¹⁾ 名古屋大学医学部附属病院小児科
〔〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65〕

²⁾ 北海道大学病院小児科
〔〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目〕

³⁾ 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
〔〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65〕

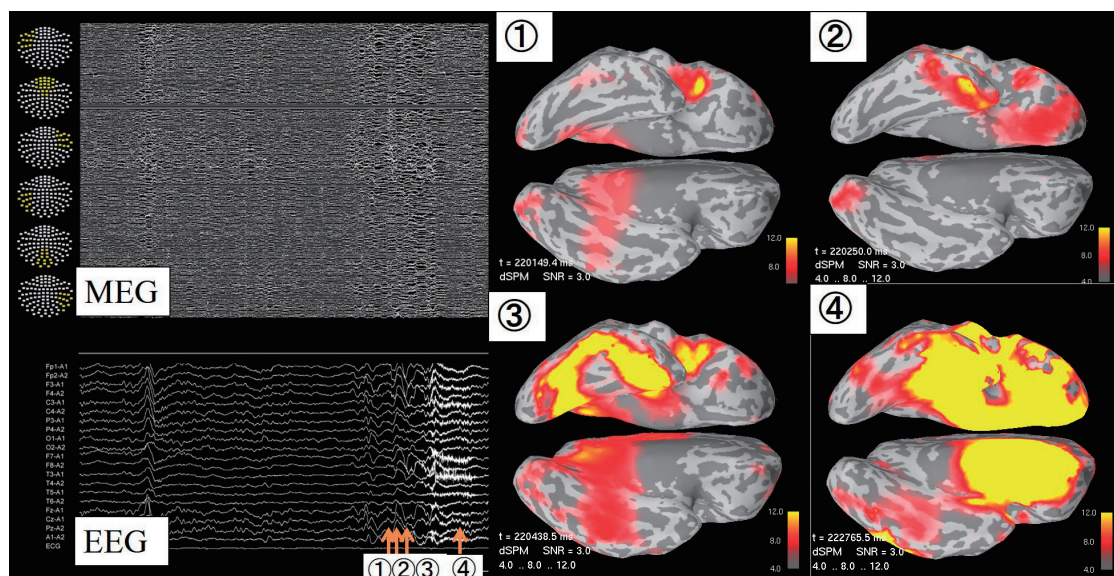


Fig. 1 症例1の発作時脳磁図、脳波およびdSPM解析
右側坐核付近に有意な磁場変化を認め①、直後に同側側頭葉への伝播②～④を認めた。

【方法】

1) 対象

名古屋大学医学部附属病院にて診療しているてんかん患者を対象として、名古屋大学脳とこころの研究センターの脳磁計（160-channel, whole-head MEG system Sampling rate 5,000Hz Ricoh Company, Ltd.）で計測した安静時脳磁場を解析対象とした。発作時脳磁場を得るために記録時間は安静を維持できる限り長時間とることとした。安静の維持が困難な小児例に関してはトリクロホスナトリウムを80mg/kg内服し、入眠を確認したうえで記録した。

これに加えて共同研究施設である北海道大学病院の脳磁計 (Vector View system Elekta AB, Stockholm, Sweden, 204ch planner type gradiometer + 102ch magnetometer) を用い計測され、計測中に偶発的に発作があった症例も解析対象とし検討した。

2) 解析

頭部MRI (T1-3D) のセグメンテーションには BrainSUIT⁸⁾ を使用し、脳磁場解析には Matlab 上で動作するフリーソフトである BrainStorm⁹⁾ を使用した。発作焦点・伝播の解析は、対象個

人の頭部MRI (T1-3D-MRI) をinflateし、脳表と脳回を同時に表示させた後、それらを2500-3000個の正三角形に分割、それぞれの中心部において発作時の磁場活動が発作間欠期の磁場活動に比して統計的に有意にものを高いものから順に黄色・赤色・灰色と彩色して表示するdSPM法を用いた。また、皮質表面の信号源を表示する方法に加え、Whole-brain modelを用い皮質下あるいは深部脳の信号源の推定を試みた。これらと頭部MRI, ^{99m}Tc-ECD-SPECT, ¹⁸F-FDG-PET, 発作時および発作間欠期の脳波検査を比較し発作焦点の妥当性を検討した。

なお、本研究は名古屋大学生命倫理審査委員会の承認（承認番号 2012-0215）を受け、ヘルシンキ宣言を遵守し実施した。

【結果】

2016年4月から2020年10月までに名古屋大学脳とこころの研究センターで、てんかん患者のべ67例（男性33例，女性34例，0歳4か月～20歳8か月，中央値6歳4か月）の安静時脳磁場を計測した。てんかん分類は焦点性てんかん37例，全般性てんかん3例，West症候群24例，徐波睡眠期に持続性棘徐波を示すてんかん（CSWS）

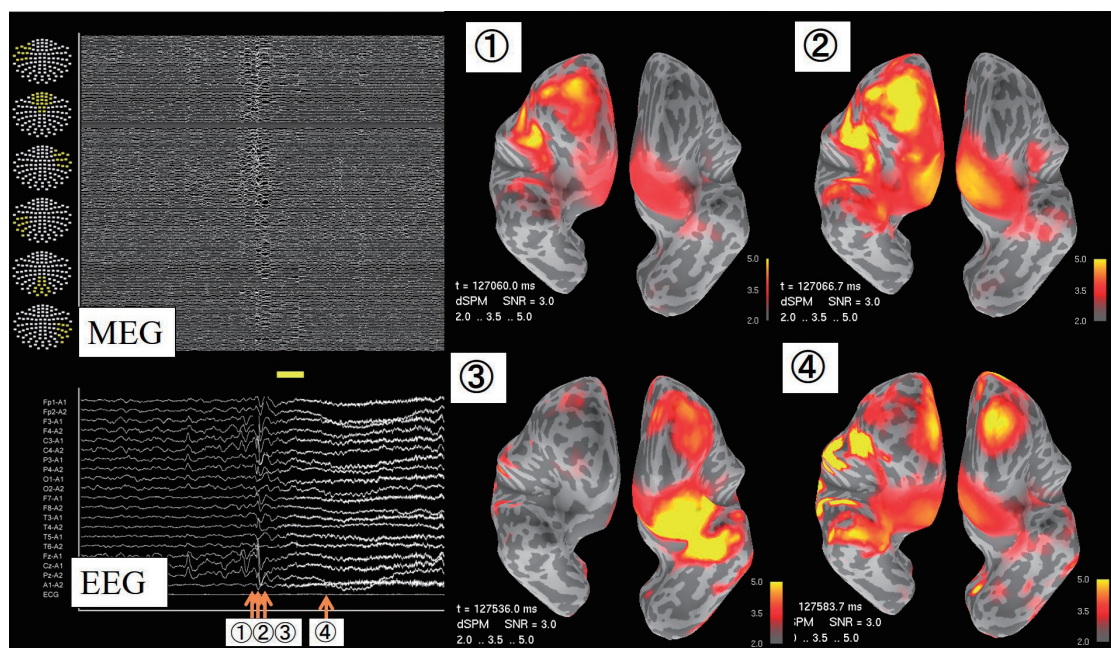


Fig. 2 症例2の発作時脳磁図、脳波およびdSPM解析
右眼科前頭皮質に有意な磁場変化を認め①、同側の側頭葉への伝播とともに対側へも伝播する②、その後右側の活動は一時低下するも③、再度上昇がみられる④。

4例であった。全例で脳波を同時記録し、ビデオモニタおよび脳波にて発作の監視を医師が行いながら1時間以上の計測を行った。計測中に発作がとらえられたものは4例であった。

これらに北海道大学病院での発作時記録3例を加え解析対象とした。発作時脳磁場がとらえられた7例の発作型は焦点発作6例、全般発作(欠伸発作)1例であった。

dSPM解析を行ったところ3例で発作焦点および伝播経路が推定可能であった。症例の詳細を以下に示す。

症例1. 13歳男児。意識減損し歩行する発作を日に数回認めた。頭部MRIでは明らかな異常を認めず、発作間欠期の $^{99}\text{mTc-ECD-SPECT}$ 、 $^{18}\text{F-FDG-PET}$ では両側前頭葉の血流・集積低下を認めたが、明らかな左右差を認めなかった。発作間欠期の脳波では正中前頭部を中心にやや右側優位に突発波を認めた。dipoleはやや右側有意に前頭葉内側に集積した。発作時脳波では起始部に左右差はなく、dSPM解析では右前頭葉側核付近起始の有意な磁場活動変化を認め

直後に同側側頭葉へ伝播がみられ、後に対側へも伝播した。(Fig. 1)

症例2. 8歳女児。6歳時より眼球左方偏位、頭部を左回旋させる発作で発症した。記録時は左側方視野に閃輝点を感じた後に上肢に力が入る発作を日に10数回認めた。頭部MRI、発作間欠期の $^{99}\text{mTc-ECD-SPECT}$ 、 $^{18}\text{F-FDG-PET}$ では異常を認めず、発作間欠時の脳波では右前頭部優位に棘波を認め、脳磁図のECDは右頭頂部に集積した。発作時脳波では両側の中心部に起始を認め、脳磁図のdSPM解析では右眼窩前頭皮質起始で同側の側頭葉とともに対側へも伝播する有意な磁場活動変化を認めた。(Fig. 2)

症例3. 10歳女児。9歳時に初回の全身けいれん発作を認め脳波上全般性棘徐波複合を認めた。経過中に右方偏視、口部自動症を伴う発作を認め、焦点発作も疑われた。MRI、発作時 $^{99}\text{mTc-ECD-SPECT}$ では明らかな異常を認めなかった。発作時脳波では左側が高振幅であり左右差を認めたが、dSPM解析では右前頭葉前部および左前頭葉内側よりほぼ同時に有意な磁

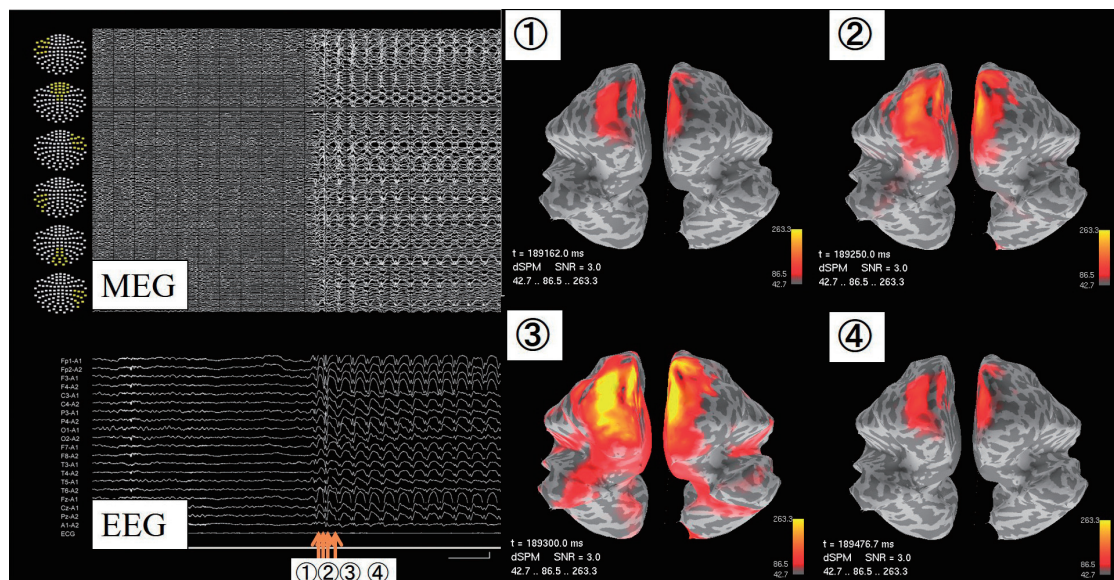


Fig. 3 症例3の発作時脳磁図、脳波およびdSPM解析

同時記録脳波では左側が高振幅であるが、dSPM解析では起始は左右同時であった。全般発作が示唆される。

場活動変化を認め、伝播も左右同等であった。(Fig. 3)

以上の3例では発作時の磁場変化をdSPM法で表示が可能であった一方で、4例で記録中に発作があったにもかかわらず、dSPM解析で有意な変化を表示できなかった。発作時の脳波、脳磁場を視察的に評価するといずれも発作間欠期より振幅が低下するattenuationが全例でみられていた。そのうちの1例の詳細を以下に示す。

症例4. 14歳女児。12歳時より右上肢を挙上させ、意識現存を伴わない発作を日に数回認め受診した。抗てんかん薬の内服により頻度は漸減したものの、左上肢挙上から全身けいれんに至り、意識現存を伴う発作を認め精査加療のため当院へ紹介された。頭部MRI FALIR像では左上前頭回内側に高信号を認め、皮質形成異常を疑われた。 ^{18}F -FDG-PETで異常を認めず、発作時 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD-SPECTと非発作時 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD-SPECTの差し引き画像でも異常を指摘できなかった。発作間欠期脳波では左前頭部に棘波を間欠的に認めるが、発作時脳波では広範な振幅の低下を認め、明らかな焦点を指摘できなかった。(Fig. 4) 発作時脳磁図でも視察評価で

は同様に広範な振幅の低下を認め、焦点の指摘はできなかった。dSPM解析においても有意な磁場変化が表示されなかった。

【考察】

脳磁図検査は安静を保つことが必要となり、発作時脳磁図を得ようとすると長時間の安静状態の維持がまず課題となる。特に小児では安静を維持することが困難となり、本研究では鎮静薬を用いている。しかし、脳活動への影響を避けるため軽度の鎮静にとどまり、十分な時間計測できない症例も存在した。結果的に発作時脳磁図を得られる割合は低くなっている。現在従来の機器と異なる手法を用いて体動が許容されるwearable MEGの開発も行われている。^{10, 11)}これらの機器の普及がすすめばより発作時脳磁図を得られる機会は増えると考えら、その解析法の確立が必要である。

症例1において、症状からは側頭葉発作あるいは前頭葉発作が疑われた。他の検査では発作起始の明確な左右分離を示すことができなかったが、発作時脳磁図のdSPM解析では明確に右側坐核起始の磁場変化を認め、直後に側頭葉

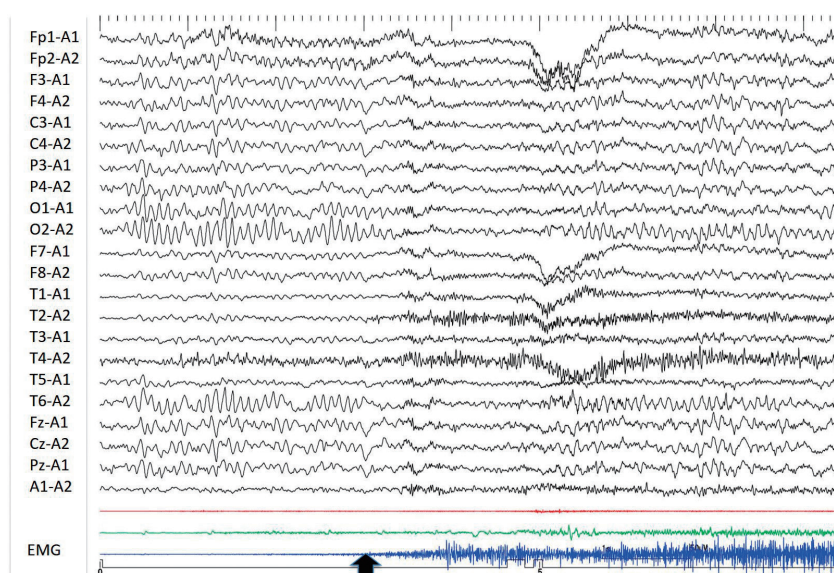


Fig. 4 症例4の発作時脳波

発作起始部（矢印）では脳波の振幅は抑制され、低下している。同部位でdSPM解析を行うも有意な磁場変化は表示されなかった。

への伝播が示され側方性を示すことができたと考えられる。症例2においては他の検査でも右前頭葉が発作焦点であると推定されるが、発作時脳磁図のdSPM解析でも同所見を裏付けることが可能であったと考える。症例3においては、右方偏視などの症状や脳波所見で明らかな左右差を認めることから焦点発作の存在も疑われたが、発作時脳磁図のdSPM解析では起始は左右同時に起こっており、左右の違いは前頭葉の内側が有意であるか、前面が有意であるかの違いであった。これにより頭皮脳波では振幅の左右差を認めていたと考えられるが、起始および伝播に時間差がないことよりやはり全般発作を示唆する所見であったと考えられる。これにより全般発作を対象とした薬物治療をすすめることができた。

Shiraishi らは発作間欠期の脳磁図解析においてdSPM法の有用性を報告しているが¹²⁾、今回の研究においても有意な磁場変化が表示可能であった症例に関しては他の検査のみでは確定できなかった発作焦点や伝播経路をより詳細に示すことが可能であったと考える。Shirozuらはgradient magnetic-field topography方を用い

た発作時脳磁図解析により非常に良好な成績を報告している。¹³⁾ しかしこの解析法は汎用性がなく、一部の脳磁計で計測されたデータでは解析ができない。本研究のような汎用性のある解析法の普及が望ましいと考えられるが、一方で今回、発作時の磁場変化が記録できているにも関わらず有意な磁場変化が表示できない症例が存在した。それらは全て発作間欠期より発作時に脳活動の振幅が低下しており、有意な磁場変化として計算されなかった可能性がある。これらは脳表での磁場活動としては低振幅化しているものの、発作活動があることから焦点となる脳深部では脳磁場活動は上昇していることが想定される。そこで今回whole-brain-modelを用い深部での信号推定を試みたが磁場変化を表示することはできなかった。今回用いたような解析法では、脳磁場をそのまま表示するのではなく、表面でとらえられた信号から適切な信号源を求める逆問題を解いている。数学的な計算モデルが深部の信号推定に対応していないことが想定される。今後は正確な深部の推定が可能となるような計算モデルを開発し、誘発磁場を用いた検証が必要となると考える。

【文献】

- 1) Shiraishi H, Ahlfors SP, Stufflebeam SM, et al. Comparison of three methods for localizing interictal epileptiform discharges with magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol* 2011 ; **28** : 431-40.
- 2) Shiraishi H. Source localization in magnetoencephalography to identify epileptogenic foci. *Brain Dev* 2011 ; **33** : 276-81.
- 3) Perucca P, Dubeau F, Gotman J. Widespread EEG changes precede focal seizures. *PLoS One* 2013 ; **8** : e80972.
- 4) Yoshinaga H, Ohtsuka Y, Watanabe Y, et al. Ictal MEG in two children with partial seizures. *Brain Dev* 2004 ; **26** : 403-8.
- 5) Fujiwara H, Greiner HM, Hemasilpin N, et al. Ictal MEG onset source localization compared to intracranial EEG and outcome : improved epilepsy presurgical evaluation in pediatrics. *Epilepsy Res* 2012 ; **99** : 214-24.
- 6) Alkawadri R, Burgess RC, Kakisaka Y, Mosher JC, Alexopoulos AV. Assessment of the Utility of Ictal Magnetoencephalography in the Localization of the Epileptic Seizure Onset Zone. *JAMA Neurol* 2018 ; **75** : 1264-72.
- 7) Dale AM, Liu AK, Fischl BR, et al. Dynamic statistical parametric mapping : combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron* 2000 ; **26** : 55-67.
- 8) Shattuck DW, Leahy RM. BrainSuite : an automated cortical surface identification tool. *Med Image Anal* 2002 ; **6** : 129-42.
- 9) Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm : a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Comput Intell Neurosci* 2011 ; **2011** : 879716.
- 10) Boto E, Seedat ZA, Holmes N, et al. Wearable neuroimaging : Combining and contrasting magnetoencephalography and electroencephalography. *Neuroimage* 2019 ; **201** : 116099.
- 11) Tierney TM, Holmes N, Mellor S, et al. Optically pumped magnetometers : From quantum origins to multi-channel magnetoencephalography. *Neuroimage* 2019 ; **199** : 598-608.
- 12) Shiraishi H, Stufflebeam SM, Knake S, et al. Dynamic statistical parametric mapping for analyzing the magnetoencephalographic epileptiform activity in patients with epilepsy. *J Child Neurol* 2005 ; **20** : 363-9.
- 13) Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, et al. Analysis of ictal magnetoencephalography using gradient magnetic-field topography (GMFT) in patients with neocortical epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2017 ; **128** : 1504-12.