

—— 研究助成報告 ——

てんかん性異常放電が脳機能ネットワークに与える影響の検討

池 谷 直 樹¹⁾

要旨：焦点起始てんかんでは、てんかん原性領域を超えた広範囲で脳機能ネットワークの変容が起こり得る。今回、その変容にはてんかん性異常放電（IED）が関与していると仮説を立て、検討を行なった。

海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん15例を対象とし、EEG-fMRI同時記録を行なった。内側側頭葉と外側側頭葉、前頭前野、運動・感覚野、頭頂・後頭葉、視床の各領域間の安静時脳機能結合（FC）を計算し、IED頻度との相関を検討した。さらにIEDの前後にepoch（pre, IED, post, rest）を設け、各epoch間で各領域間におけるFCを比較した。

IEDの頻度は、病側の内側側頭葉と外側側頭葉、前頭前野、視床の間のFCと有意な負の相関（ $r < -0.5$, $p < 0.05$ ）を示した。また、IED前後のepochにおける内側側頭葉と前頭葉の間のFCの比較では、pre epochに比べてpost epochで結合低下がみられた（cluster threshold： $p < 0.05$ ）。

海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんにおいて、高頻度のIEDはFCの低下の原因であることが示唆された。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2021；32：95-100

Key Words：脳機能ネットワーク、てんかん性異常放電、安静時脳機能結合、EEG-fMRI、内側側頭葉てんかん

【序論】

焦点起始てんかんでは、てんかん原性領域を超えた広域な領域で脳機能ネットワークの変容が起こり得る¹⁾。このようなてんかんに関連したネットワーク変容の描出は、病像把握や治療効果の予測に有用である可能性があるとともに、併存する認知機能障害・行動障害の病態の理解やてんかん性活動の原因を探ることに有用な可能性がある。安静時脳機能結合（resting-state functional connectivity：rs-FC）は、脳内の遠隔領域でのfunctional MRI（fMRI）のBOLD信号の時系列的な相関を計測したものであり、脳機能ネットワークを検出するための解析手法の一つである²⁾。rs-FCで描出可能な脳

内ネットワークは、脳機能との関連も示唆されてきていることから、神経科学や臨床神経医学の研究分野で注目を集めている。fMRIを神経研究に用いる利点は、広範囲のデータが取得可能であることと高い空間分解能にあるが、一方で、血流由来の信号を神経活動のマーカーとすることから、時間分解能は高くない。EEG-fMRI同時計測はEEGの高い時間分解能とfMRIの高い空間分解能を組み合わせた計測技術であり、複数のモダリティーを組み合わせることにより相補的に神経活動を捉える手法である（Fig. 1）。この手法は焦点診断に有用であることが示唆される一方で³⁾、てんかん性棘波（interictal epileptiform discharge：IED）の前後でrs-FCを解析することにより、IEDと脳機

¹⁾横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学

〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9（前：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科（東京都小平市小川東町4-1-1））



Fig. 1 EEG-fMRI同時計測システム
脳波用電極キャップを装着した状態でMRIを撮像する。キャップからの電極リードはMRIスキャナー室内に持ち込み可能な脳波計と接続する。

能ネットワークの関係について検討することも可能である⁴⁾。今回我々は、焦点起始てんかんにおける脳機能ネットワークの変容にはIEDが関与しているという仮説を立て、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん患者においてEEG-fMRI同時記録を行い、検討を行なった。

【方法】

対象

海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんと診断された15例を対象とした。平均年齢は37歳（16-61歳）で、男性7名、女性9名であった。国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会において承認を得て、全ての対象者および代諾者から書面による研究参加の同意を得た。

データ取得

EEGは256ch MRI対応脳波計（Electrical Geodesic, Inc. : EGI, Eugene, OR, USA）を用いて測定し、MRIデータは3.0 Tesla MRI（Siemens Trio, Tokyo, Japan）により取得した。まず先行してMRI単独で構造的MRI（T1-MPRAGE）を撮像した。次に多チャンネルネット電極を装着、各電極のインピーダンスを2k Ω 以下まで低減したのちに、安静閉眼状態でEEG-fMRI同時記録

を行なった。頭囲に応じて12chもしくは32chのMRI用head coilを選択した。fMRIデータはEcho-planar image sequence（40 slices, Ascending, TR 2000ms, TE 30ms, Flip Angle 90°, Matrix 64 $\times$ 64）により取得した。10分間の計測を2回、14分間の計測を1もしくは2回行なった。

前処理

EEGデータは、Net Station EEG Software（EGI）を用いて、MR gradient artifactおよびcardio-ballistic artifactを除去した。fMRIデータは、Matlab上でCONN toolbox（www.nitrc.org/projects/conn, RRID : SCR_009550）を起動し、プリセットされたパイプラインでFWHM 8mmと設定して処理した。解析に使用するROI（region of interest）はWfu_PickAtlas v3.0（https://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas, RRID : SCR_007378）を用いて作成した。

データ解析

EEGデータは10-20法における電極を表示し、視認によりfMRI測定中に生じた側頭部IEDを同定し、タイミングを記録した。fMRIデータは全て病側を左にフリップして一側に揃えた。内側側頭葉（海馬、海馬傍回）、外側側頭葉、前頭前野（内側、眼窩部、背外側部、腹外側

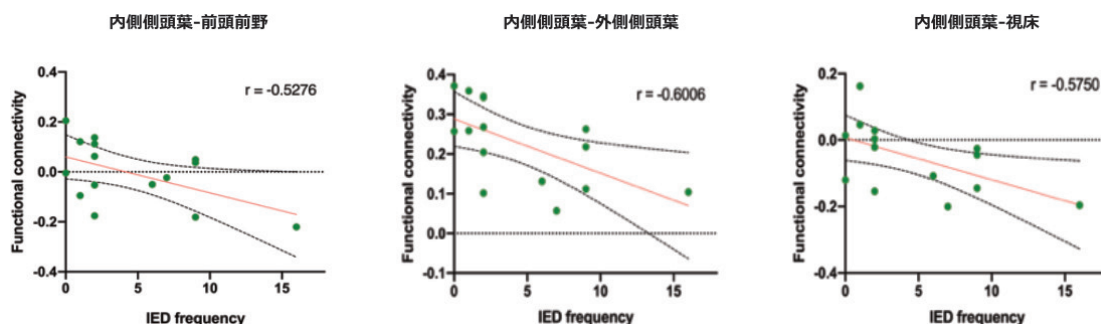


Fig. 2 IEDの頻度とFCの関係

内側側頭葉-前頭前野・外側側頭葉・視床間のFCとIEDに負の相関を認める ($p < 0.05$)

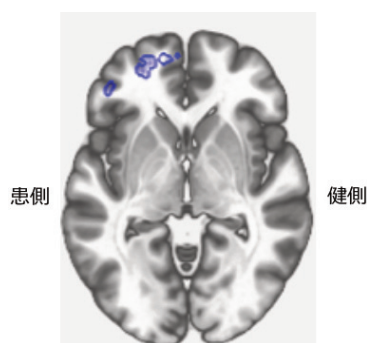


Fig. 3 Pre-Post Epochにおける内側側頭葉と各領域間のFCの比較

内側側頭葉と角ROIの間のFCをIED前 (Pre epoch) とIED後 (Post epoch) で比較して有意なものを抽出 (青: 低下)。内側側頭葉と前頭葉の間のFCがIED前に対してIED後で有意に低下している ($p < 0.001$, uncorrected)。

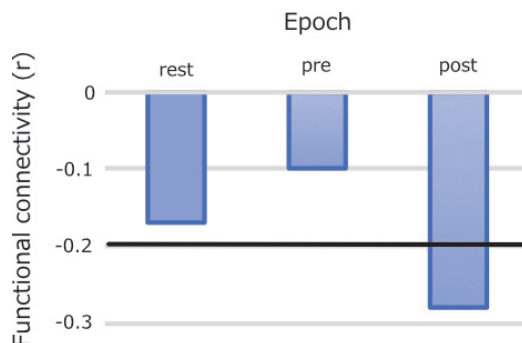


Fig. 4 各Epochにおける内側側頭葉と視床の間のFC

Rest epochとPre epoch (IED前) のFCが無相関であるのに対して, Post epoch (IED後) のFCは弱い負の相関を示している。

部), 運動前野, 運動・感覚野, 頭頂葉, 後頭葉, 視床の各ROI間のrs-FCを計算した。これらの結果から, rs-FCとfMRI計測中のIED頻度の相関を統計学的に解析し (検討1), 相関関係がある領域を同定した (検討2)。次にfMRI計測中に繰り返しIEDが記録された症例において, IEDの前後のfMRIデータにIEDのピークを0秒とした4つのepoch (pre: -10~0秒, IED: 0~10秒, post: 10~20秒, rest: -30秒以上かつ45秒以上) を割り当てた⁵⁾。各epoch間で, 前述の各ROI間におけるrs-FCを比較した (検討3)。

【結果】

IEDの頻度は, 病側の内側側頭葉と外側側頭

葉, 前頭前野の全域および視床との間のrs-FCと統計学的に有意な負の相関 ($r < -0.5$, $p < 0.05$) を示した (Fig. 2)。一方で, 内側側頭葉と運動前野, 運動・感覚野, 頭頂葉, 後頭葉との間のrs-FCとはそのような関係は示さなかった。fMRI計測中に繰り返しIEDが記録された6例 (32 IEDs) において, IED前後のepoch間のrs-FCを比較すると, pre epochに比べてpost epochで内側側頭葉と前頭葉の間のFCが有意に低下していた (cluster threshold: $p < 0.05$) (Fig. 3)。内側側頭葉と視床との間のFCにおいて, rest epochとpre epochおよびpost epochの間に有意な差は認めなかったが, rs-FCの平均値を算出するとrest epoch: -0.17, pre

epoch : -0.10, post epoch : -0.28となっており, rest epochとpre epochがともに無相関であるところから, post epochでは弱い負の相関に変化しており, IED後に負の相関関係が一段階強くなったことが示唆された (Fig. 4)。

【考察】

海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんにおいて, 高頻度のIEDは病側の内側側頭葉と前頭前野, 外側側頭葉および視床との間のrs-FCの変容に影響していた。この結果の解釈はrs-FCの変化がIEDの前に生じていたか後で生じていたかにより異なる。そのため, epochを割り当てることで時間的な関係について検討を加えたところ, rs-FCの変容はIEDの前 (IEDが生じる原因) ではなく, 後 (IEDによって引き起こされた結果) で生じていることが示めされた。高頻度のIEDは認知機能に影響を与え, 脳機能ネットワークの変容は認知機能と関連することが報告される中で, 本研究の結果はIEDがrs-FCの結合を低下させることで, 脳機能ネットワークを変容させ, 認知機能に影響を与える可能性を示唆した^{6, 7)}。また, 今回側頭部IEDにより一過性の影響が認められた内側側頭葉と前頭前野および視床は, 相互に作用することで認知, 行動, 精神の機能に関与することが実験動物を用いた研究により示されている⁸⁾。これらの機能は側頭葉てんかんにおける併存症と類似していることから, IEDが併存症の病態形成のメカニズムの一因である可能性が示唆された。IEDと脳機能ネットワーク, 脳機能の関係はてんかん患者でも示され始めている⁹⁾。一方で, IEDのような一過性の事象がどのような条件下で定常的な機能障害や病態形成につながり得るかは依然として不明であり, 今後の検討を要する。

【結語】

高頻度の側頭部IEDは内側側頭葉と前頭前野, 視床, 外側側頭葉の間の側頭葉てんかんの脳機能ネットワーク結合低下の原因となる可能性が示唆された。

【謝辞】

本研究を遂行するにあたり, ご指導をいただいた国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター (IBIC) 先進脳画像研究部部長の花川隆先生, 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科部長の岩崎真樹先生, 同・前脳神経外科部長の大槻泰介先生に心より感謝申しあげます。また, 本研究に多大なご協力をいただいた吉永健二先生, 高山裕太郎先生に心より御礼申しあげます。

【文献】

- 1) Pittau F, Grova C, Moeller F, Dubeau F, Gotman J. Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012 ; **53** (6) : 1013-23.
- 2) Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic resonance in medicine*. 1995 ; **34** (4) : 537-41.
- 3) Khoo HM, von Ellenrieder N, Zazubovits N, He D, Dubeau F, Gotman J. The spike onset zone : The region where epileptic spikes start and from where they propagate. *Neurology*. 2018 ; **91** (7) : e666-e74.
- 4) Burianova H, Faizo NL, Gray M, Hocking J, Galloway G, Reutens D. Altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*. 2017 ; 137 : 45-52.
- 5) Faizo NL, Burianova H, Gray M, Hocking J, Galloway G, Reutens D. Identification of pre-spike network in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Frontiers in neurology*. 2014 ; **5** : 222.
- 6) Ives-Deliperi V, Butler JT. Mechanisms of cognitive impairment in temporal lobe epilepsy : A systematic review of resting-state functional connectivity studies. *Epilepsy & behavior* : E&B. 2021 ; **115** : 107686.
- 7) Nicolai J, Ebus S, Biemans DP, Arends J, Hendriksen J, Vles JS, et al. The cognitive

effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia*. 2012 ; **53** (6) : 1051-9.

- 8) Sigurdsson T, Duvarci S. Hippocampal-Prefrontal Interactions in Cognition, Behavior and Psychiatric Disease. *Frontiers in systems neuroscience*. 2015 ; **9** : 190.
- 9) Dinkelacker V, Xin X, Baulac M, Samson S, Dupont S. Interictal epileptic discharge correlates with global and frontal cognitive dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2016 ; **62** : 197-203.

