

—— 研究助成報告 ——

脳磁図による焦点てんかんの異常脳内ネットワークの評価と 高次脳機能障害発症機構の解明

石 崎 友 崇

要旨：脳磁図は高い時空間的分解能を有し、てんかん患者の脳内異常ネットワークにおける神経活動を周波数帯域別にミリ秒単位で、脳深部に至るまで詳細に評価をすることができる優れた検査手法である。我々は脳磁図の解析で用いられる空間フィルタ法にvolume head modelと統計学的手法を組み合わせることで、現在臨床現場で最も頻用されるECD解析よりも優れた焦点診断能が得られることを示した。さらに、本手法を応用し、内側側頭葉てんかん患者が来す記憶障害に関与する視床核、海馬およびdefault mode network間の機能的結合性を評価することで、内側側頭葉てんかんが有する異常ネットワークにより障害された正常ネットワークの存在と、その機能を代償しようとするネットワークの存在を示した。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2022；33：85-92

Key Words：脳磁図，ネットワーク障害，空間フィルタ法，視床，functional connectivity

【研究1】空間フィルタ法を用いた脳磁図 によるてんかん外科手術のための新規焦 点診断法

【序論】

従来脳磁図（magnetoencephalography：MEG）による焦点診断法としては、電流源を1つのベクトルで示す等価電流双極子（equivalent current dipole：ECD）解析が用いられてきたが、海馬硬化症や腫瘍など多数の電流分布パターンや深部に複雑な解剖を有するてんかん焦点の電流源推定には適さなかった¹⁾。

一方、多数の電流源を推定し3次元空間に配置する空間フィルタ（distributed source：DS）解析ではECD解析より正確な電流源推定が可能であるものの、従来用いられてきた皮質表面モデルでは脳表の電流分布しか評価できず、深部病変の電流源推定には不向きであった。また、解析する発作間欠期てんかん性放電（interictal epileptiform discharge：IED）によって電流分布の結果にばらつきがあるため、

客観性に欠ける点も問題であった。

そこで我々は従来のDS解析の電流源推定の2つの過程，forward modelingとinverse modelingを見直し、統計学的手法を用いることでより客観的な焦点診断法を確立することを目指した。

【方法】

対象は焦点切除術により発作予後と焦点が確定した連続19例。MEGの解析はサンプリングレート5000Hz、閉眼、睡眠段階1～2で1回4分の記録を最低5回、解析に必要なIEDが記録されるまで、最大11回行った。記録されたMEGの解析ソフトにはBrainstorm²⁾を用いた。DS解析はstandardized low-resolution brain electromagnetic tomography（sLORETA）³⁾にforward modelingとしてvolume head modelを組み合わせた。Volume head modelは同ソフトに実装されている深部方向にも電流源の重みづけを行うforward modelingの1つである。記録されたIEDと基礎活動の電流分布平均を算出

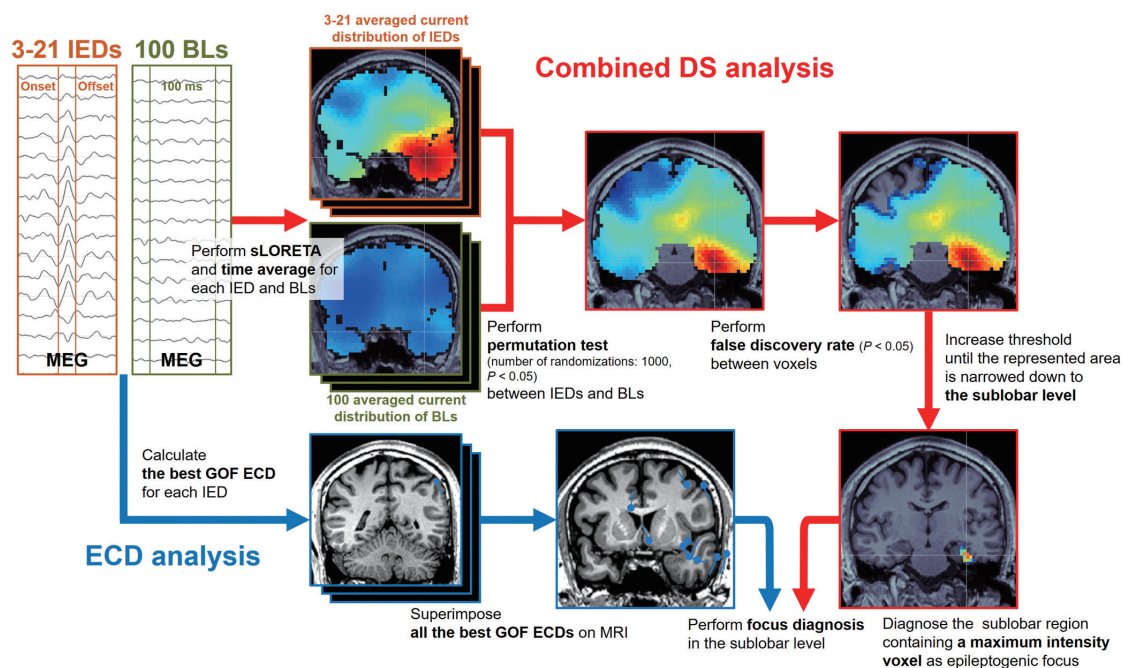


Fig. 1 cDS解析とDS解析の概要図。IEDは視覚的に同定され、100か所のベースラインが選択された。MEG記録はsLORETAを施行のち、時間平均を施行した。続いて、permutation testとfalse discovery rateを行った。統計学的に有意な電流分布の集中を認めた領域を、閾値を上昇させることで1脳回にまで集中させ、その最強点（白十字）を焦点と診断した。ECD解析はbest GOF ECD cluster methodで行った。

略語：cDS, combined distributed source；ECD, equivalent current dipole；IED, interictal epileptiform discharge；BL, baseline；sLORETA, standardized low-resolution brain electromagnetic tomography；GOF, goodness of fit.

し、並べ替え検定permutation testで電流分布に有意差のある部位を検出し、さらにボクセル間での多重比較false discovery rateで有意に電流分布の集中を認める部位を焦点として推定することとした（combined DS [cDS] 解析）。（Fig. 1）

【結果】

cDS解析により焦点と診断された部位と、従来のECD解析で焦点と診断された部位と外科的に証明された焦点とのそれぞれの一致率および発作予後との比較を行った。cDS解析の一致率はECD解析に比して有意に高く（68.4% vs. 26.3%, $P=0.022$ ）、特に深部病変でより高い一致率を示した（81.8% vs. 9.1%, $P=0.002$ ）。Engel class Iの症例ではcDS解析の一致率はECD解析より有意に高かった（84.6% vs. 30.8%

%, $P=0.015$ ）が、class IIおよびIIIの症例では有意差は見られなかった（33.3% vs. 16.7%, $P=1.000$ ）。

解析された全症例の病変と切除部位、cDS解析およびECD解析による焦点診断結果と一致・不一致の結果をFig. 2に示す。

【考察】

てんかん外科の対象となる症例は病変による脳実質の高度な変形や、扁桃体や海馬のように脳深部で複雑な構造の焦点を有しており、ECD解析や脳表モデルを用いたDS解析では正確な電流源の推定には至らないことが多かった。一方、本研究で用いたvolume head modelによるcDS解析はIEDとベースラインの間で平均値差検定を行うことで客観的に最も焦点として妥当な部位を推定することに成功しており、

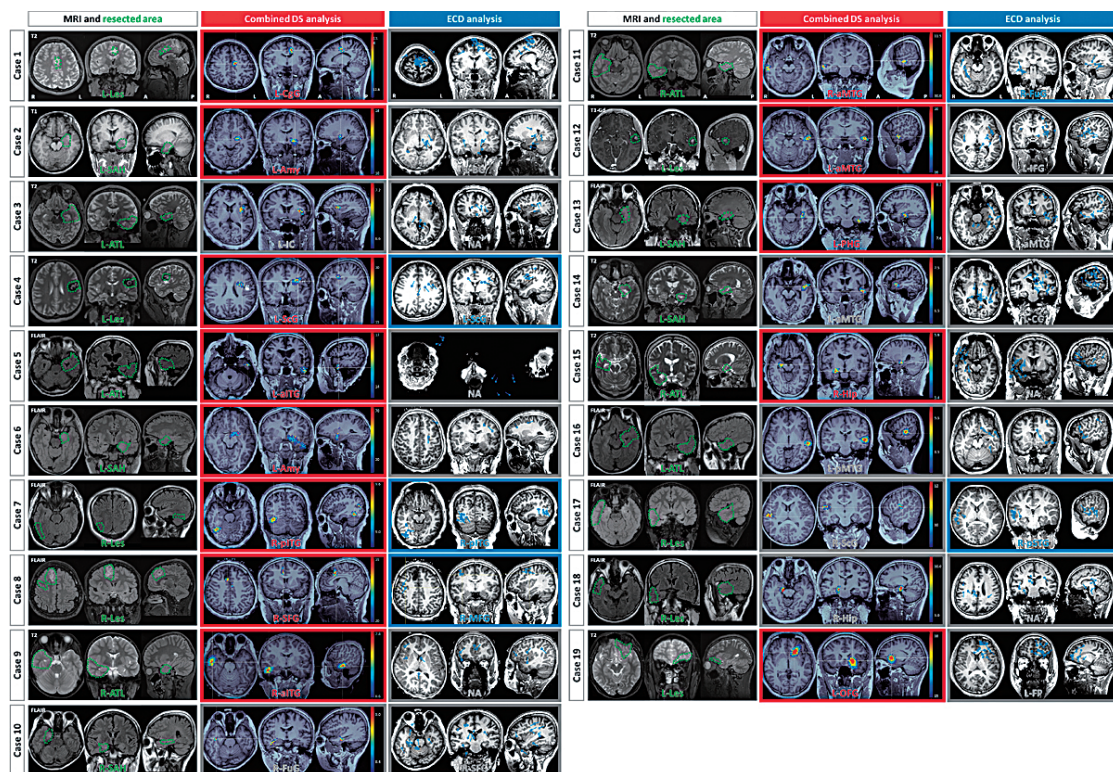


Fig. 2 全19症例の切除領域、cDS解析、ECD解析による焦点診断結果。左列：術前MRIに緑点線で切除部位を示し、下部に術式を示した。中列：cDS解析，右列：ECD解析による焦点診断の結果を示す。各解析において推定された焦点が切除部位と一致していた場合，焦点は色文字と色枠で示した。不一致の場合，文字と枠は灰色で示した。

略語：cDS, combined distributed source；ECD, equivalent current dipole；SAH, selective amygdalohippocampectomy；ATL, anterior temporal lobectomy；Les, lesionectomy；CC, corpus callosum；Hip, hippocampus；Amy, amygdala；FuG, fusiform gyrus；a-, anterior；p-, posterior；STG, superior temporal gyrus；MTG, middle temporal gyrus；ITG, inferior temporal gyrus；FP, frontal pole；SFG, superior frontal gyrus；MFG, middle frontal gyrus；IFG, inferior frontal gyrus；OFG, orbitofrontal gyrus；ScG, subcentral gyrus；IC, insular cortex；BG, basal ganglia；NA, not available.

症例全体よりも深部病変群のみで評価したcDS解析の一致率の方がECD解析よりも高かった。また，cDS解析とECD解析の一致率は発作予後とも関連しており，発作予後がよく，切除部位がほぼ確実にてんかん原生領域と同定できたEngel class Iの症例群で有意差が得られていることからcDS解析の結果の妥当性が示される結果となった。

【研究2】内側側頭葉てんかんの記憶障害に 関与する視床核-DMN間ネットワーク 障害の脳磁図による検討

【序論】

視床を構成する視床核群は大腦皮質，小脳および大腦基底核を相互に中継する役割がある。特に視床前核（anterior nucleus of thalamus：ANT），背内側核（mediodorsal nucleus：MD），髓板内核群（intralaminar nuclei：IL）の視床核は記憶の過程で重要な役割を果たすことが知られている⁴⁾。ANTは記憶と想起の過程において，皮質領域間での特定の周波数帯域での共役をもって関与している^{5, 6)}。MDは内側前頭前野（medial prefrontal cortex：mPFC）や

Tab. 1 症例詳細

Case #	Sex/Age	Epilepsy type	Seizure type and semiology	Dominant side	Surgery	Resection area	Pathology	Engel class	Follow-up (months)	WMS-R	Verbal memory	Visual memory	General memory	Attention/Concentration	Delayed recall
1	F/27	L-MTLE	Olfactory aura, R-hand dystonic posture, LOC	L	L-SAH	L-Hip, Amy, PHG, Un	HS	Ia	85		82	99	85	89	85
2	M/62	L-MTLE	R-arm tonic seizure, LOC	L	L-ATL	L-Hip, Amy, PHG, FuG, Un, TP, aSTG, aMTG, aITG	HS	Ia	73		84	99	87	106	64
3	M/44	L-MTLE	Oral and hand automatism, head and trunk version, LOC, FBTCs	L	L-SAH	L-Hip, Amy, PHG, Un	HS	Ic	75		75	106	83	110	81
4	M/40	R-MTLE	L-facial spasm, head and trunk version, LOC, FBTCs	L	R-ATL	R-Hip, Amy, PHG, FuG, Un, TP, aSTG, aMTG, aITG	Gliosis	Ic	71		58	92	63	78	74
5	F/44	R-MTLE	LOC, tonic posture	L	R-SAH	R-Hip, Amy, PHG, Un	FCD type IIB	Ia	44		87	108	92	92	91
6	M/30	L-MTLE	LOC, FBTCs	L	L-SAH	L-Hip, Amy, PHG, Un	FCD type IIB	Ia	43		76	111	98	124	84
7	M/19	L-MTLE	Oral and hand automatism, LOC	L	L-ATL	L-Hip, Amy, PHG, FuG, Un, TP, aSTG, aMTG, aITG	HS	Ia	41		50	91	50	90	50
8	F/19	L-MTLE	Hand automatism, LOC	L	L-SAH	L-Hip, Amy, PHG, Un	FCD type IIB	Ia	24		65	109	72	118	73
9	M/56	R-MTLE	LOC, FBTCs	L	R-ATL	R-Hip, Amy, PHG, FuG, Un, TP, aSTG, aMTG, aITG	HS	Ia	24		85	95	86	90	86

略語：F, female ; M, male ; MTLE, mesial temporal lobe epilepsy ; LOC, loss of consciousness ; FBTCs, focal to bilateral tonic-clonic seizure ; SAH, selective amygdalohippocampectomy ; ATL, anterior temporal lobectomy ; Hip, hippocampus ; Amy, amygdala ; PHG, parahippocampal gyrus ; Un, uncus ; FuG, fusiform gyrus ; TP, temporal pole ; a-, anterior ; STG, superior temporal gyrus ; MTG, middle temporal gyrus ; ITG, inferior temporal gyrus ; HS, hippocampal sclerosis ; FCD, focal cortical dysplasia ; WMS-R, Wechsler Memory Scale-Revised.

嗅内野を介して海馬とも接続し、想起の過程に関わっている^{6, 7)}。ILは網様体賦活系の中継核でmPFCや後部帯状回など広範な皮質領域へ投射し、記憶に必要な皮質領域を活性化状態に維持している^{6, 8)}。これまでに視床が側頭葉てんかんの異常ネットワークのハブとして重要であることや⁹⁾、内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy : MTLE) では海馬と default mode network (DMN) との機能的結合性 (functional connectivity : FC) が低下していたことが記憶障害の原因であるといった報告がなされてきた¹⁰⁾。そこで、我々はMTLEでは視床をハブとする異常ネットワークが形成されることによるFCの異常な上昇あるいは正常ネットワーク障害によるFCの低下が特定の周波数帯域で生じていると仮説を立てた。

【方法】

本仮説を検証すべく、術前にMEG記録を行ったてんかん手術後、Engel class IのMTLE患者9人と年齢・性別一致健常者9人を対象に視床核 (ANT, MD, IL)、海馬とDMN (mPFC, 両側下頭頂小葉、後部帯状回) 間のcoherenceをdelta~fast rippleまでの全7帯域で解析した (Tab. 1)。解析は、①IEDの前後の時間窓で

IED直前 (prespike)、IED出現時 (spike)、IED直後 (postspike) のFCを安静時FCとの間で比較し、加えて、②安静時のMTLE患者と健常者間でのFC比較を行い、統計学的に有意な変化のある部分を明らかにした。

【結果】

IED前後では、IL-DMN間のFCは変化がなかった。ANT-およびMD-DMN間のFCはprespikeのripple帯域で広範に低下が見られ、spike時まで変化が見られるがpostspikeでは変化は見られなくなっていた。一方で海馬ではIED出現後からpostspikeまで変化が見られ、特に海馬-DMN間での異常なFCの高まりが観察された (Fig. 3)。

安静時、MTLE患者と健常者間でのFC比較では、ANT-, MD-および海馬-mPFC間のFCはgamma~ripple帯域で上昇していた。また、ANT-およびIL-DMN間のFCはdelta~beta帯域で広範に低下していた (Fig. 4)。

【考察】

生理的なripple帯域の神経活動は海馬における記憶の保持に関与している¹¹⁾。IED前後のFC変化の結果より、安静時のripple帯域における

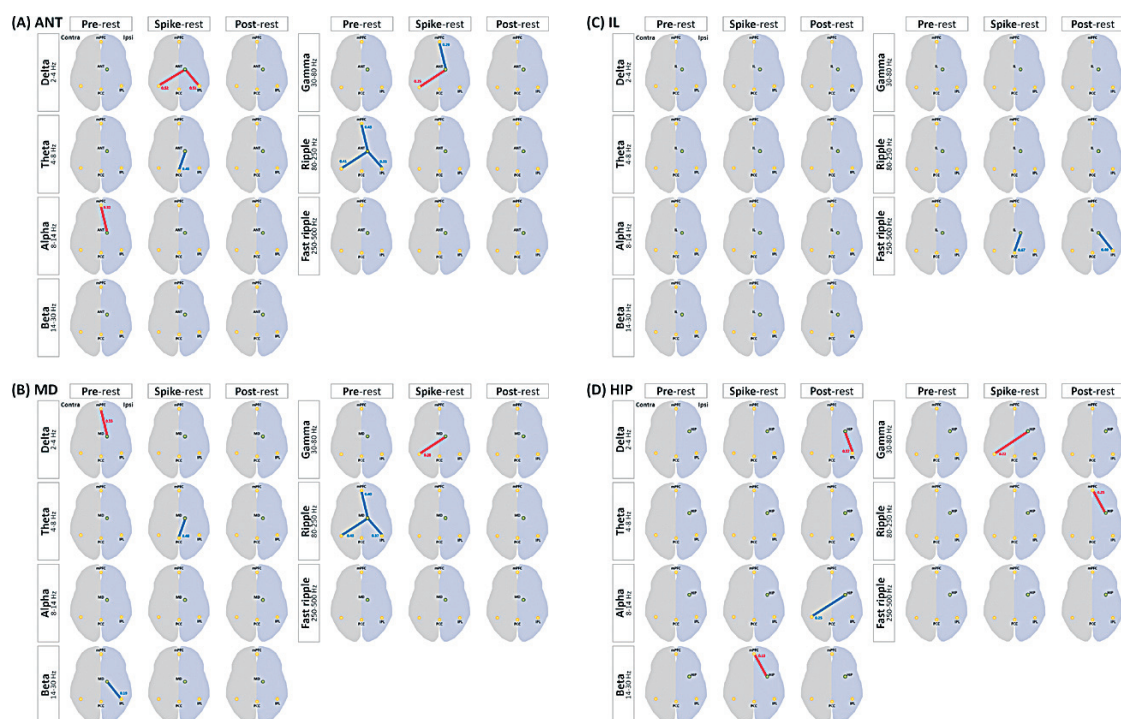


Fig. 3 内側側頭葉てんかん患者の発作間欠期てんかん性放電に関連した視床核と海馬およびdefault mode network間の機能的結合性変化。視床前核 (ANT), 背内側核 (MD), 髄板内核群 (IL), 海馬 (HIP) とdefault mode networkコアシステム (内側前頭前野 [mPFC], 下頭頂小葉 [IPL], 後部帯状回 [PCC]) 間の機能的結合性 (FC) の変化を示した。デルタからファストリップルまでの各周波数帯域においてスパイク前, スパイク時, スパイク後の時間窓のFCを安静時のFCと比較し, 統計学的に有意な変化を示した。FCの有意な上昇を赤線, 低下を青線で示した。線の横の数値はFCの平均値である。

正常ネットワークの神経活動がIEDに共役するMTLEの異常ネットワークにより障害されている可能性が示唆された。こうした記憶の保持に関連するripple帯域の正常な神経活動がIEDに関連する異常ネットワークによって障害されることが積み重なることで, 最終的にMTLE患者は永続的な記憶障害に至っている可能性がある」と推察された。

ANTやMDは記憶における情報処理のさまざまな段階で海馬とmPFCの間のFCを調節している可能性があり¹²⁾, 記憶の過程において主題である対象物に注意を向けることに関与している⁶⁾。安静時のMTLE患者と健常者のFC比較の結果より, ANT-, MD-および海馬-mPFC間のFCの上昇は, 記憶のネットワークである海馬とmPFC間でのgamma~ripple帯域の神経活

動にANTとMDが共役して, mPFCが担う注意・集中力の機能を高めることで, てんかんの異常ネットワークによって障害された記憶のネットワークを代償している様子を示唆していた。また, ANT-およびIL-DMN間の広範なFC低下は, ILが記憶に必要な皮質領域の覚醒を維持する際にはILの皮質直接接続に加え, ANTを介した皮質との間接的接続の存在が重要であることを示唆している。加えて, こうしたIL-ANT-皮質の回路が慢性的に異常ネットワークから影響を受けることでdelta~beta帯域のFC低下に陥ると, 皮質領域の記憶に必要な活性状態の維持ができなくなることでMTLE患者は記憶障害を来すものと推察された。

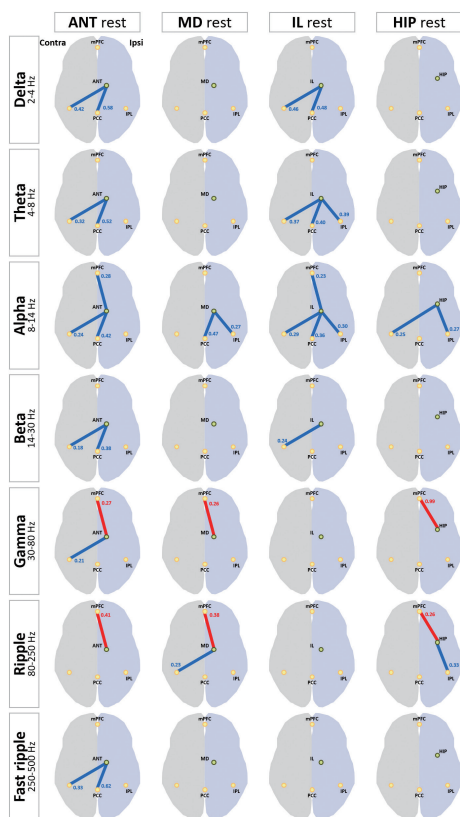


Fig. 4 安静時の内側側頭葉てんかん患者と健常者の比較による視床核と海馬およびdefault mode network間の機能的結合性変化。視床前核 (ANT), 背内側核 (MD), 髄板内核群 (IL), 海馬 (HIP) とdefault mode networkコアシステム (内側前頭前野 [mPFC], 下頭頂小葉 [IPL], 後部帯状回 [PCC]) 間の機能的結合性 (FC) の変化を示した。デルタからファストリップルまでの各周波数帯域においてスパイク前, スパイク時, スパイク後の時間窓のFCを安静時のFCと比較し, 統計学的に有意な変化を示した。FCの有意な上昇を赤線, 低下を青線で示した。線の横の数値はFCの平均値である。

【謝辞】

本研究は公益財団法人てんかん治療研究振興財団2019年度研究助成の助成金交付により遂行されたものです。この場を借りて深く御礼申し上げます。

【参考文献】

- 1) Stefan H, Hummel C, Scheler G, Genow A, Druschky K, Tilz C, et al. Magnetic brain source imaging of focal epileptic activity : a synopsis of 455 cases Brain. 2003 Nov ; **126** : 2396-2405.
- 2) 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.
- 3) Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) : technical details Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2002 ; **24** Suppl D : 5-12.
- 4) Melton AW. Implications of short-term memory for a general theory of memory Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior. 1963 ; **2** : 1-21.
- 5) Sweeney-Reed CM, Buentjen L, Voges J, Schmitt FC, Zaehle T, Kam JWY, et al. The role of the anterior nuclei of the thalamus in human

- memory processing *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Jul ; **126** : 146-158.
- 6) Vanderwerf Y, Jolles J, Witter M, Uylings H. Contributions of Thalamic Nuclei to Declarative Memory Functioning Cortex. 2003 ; **39** : 1047-1062.
- 7) Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis *Behavioral and Brain Sciences*. 1999 ; **22** : 425-444.
- 8) Ilyas A, Pizarro D, Romeo AK, Riley KO, Pati S. The centromedian nucleus : Anatomy, physiology, and clinical implications *J Clin Neurosci*. 2019 May ; **63** : 1-7.
- 9) Bernhardt BC, Bernasconi N, Kim H, Bernasconi A. Mapping thalamocortical network pathology in temporal lobe epilepsy *Neurology*. 2012 Jan 10 ; **78** : 129-136.
- 10) Burianova H, Faizo NL, Gray M, Hocking J, Galloway G, Reutens D. Altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy *Epilepsy Res.* 2017 Nov ; **137** : 45-52.
- 11) Logothetis NK, Eschenko O, Murayama Y, Augath M, Steudel T, Evrard HC, et al. Hippocampal-cortical interaction during periods of subcortical silence *Nature*. 2012 Nov 22 ; **491** : 547-553.
- 12) Yang M, Logothetis NK, Eschenko O. Occurrence of Hippocampal Ripples is Associated with Activity Suppression in the Mediodorsal Thalamic Nucleus *J Neurosci*. 2019 Jan 16 ; **39** : 434-444.

【発表論文】

Ishizaki et al., Distributed source analysis of magnetoencephalography using a volume head model combined with statistical methods improves focus diagnosis in epilepsy surgery. *Sci Rep*. 2020 Mar 24 ; **10**(1) : 5263.

