

—— 研究助成報告 ——

頭皮脳波と術中頭蓋内脳波を用いた High frequency oscillations および Phase-Amplitude Coupling 解析による てんかん性スパズムの病態分析

飯 村 康 司

要旨：てんかん性スパズムは、難治に経過するだけでなく、精神運動発達が阻害されることから、早期に治療を開始することが肝要である。ACTH療法を含む内科治療のみならず、外科治療介入を検討することが、治療選択肢の一つとなる。外科治療の術式としては、根治術として焦点切除術、半球離断術、中心野を spare した subtotal hemispherotomy や後方 1/4 離断術を含む多脳葉離断術、緩和術として脳梁離断術や迷走神経刺激療法が行われている。どのタイミングで外科治療介入をするか、どの術式を選択するか、さらには、焦点切除術や離断術であった場合、どのように詳細かつ正確にてんかん原生領域を同定するか、など、依然として解決すべき問題点は多い。その理由として、てんかん性スパズムの発作機序が未だ解明されていないことがあげられる。この問題に、定量的脳波解析を用いた電気生理学的アプローチから迫ることを目的とする。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2023；34：9-14

Key Words： てんかん性スパズム, High frequency oscillations,
phase-amplitude coupling, 術中脳波, 脳梁離断術

【序論】

てんかん性スパズムは、1-2秒の四肢近位筋の屈曲および頭部前屈を認め、10分程度持続するシリーズ形成を呈する小児難治性てんかんである。発達遅滞を呈することから、早期の治療介入が必要となるが、抗てんかん薬やACTH療法などの内科治療、および、てんかん外科治療に対して、いずれも難治に経過し、発作予後は不良である。

てんかん性スパズムに対する外科治療として、脳梁離断術や多脳葉離断術が有用であるとの報告があるが、発作予後は依然として不良であり発作発症機序の解明が求められている。また、脳梁離断術や多脳葉離断術が有用な症例の電気生理学的特徴も明らかではない。

てんかん焦点診断に有用なバイオマーカーとして、80Hz以上の高周波律動(High Frequency Oscillations：HFO)に加えて、異なる周波数帯域の脳波が相互に関連性を持つPhase-Amplitude Coupling (PAC)が注目されている。我々は、頭蓋内脳波および頭皮脳波を用いて、てんかん性HFOと3-4Hz間の強いPACを認め、てんかん外科術後の発作予後を予測しうることを明らかにしてきた¹⁻³⁾。また、てんかん性スパズムにおけるHFOやPACがてんかん原生のバイオマーカーとなりうることを明らかにしてきた¹⁻⁴⁾。

本研究では、てんかん性スパズムに対する脳梁離断術および多脳葉離断術の発作抑制効果を予測するバイオマーカーの確立および、てんかん性スパズムの病態分析を目的とする。

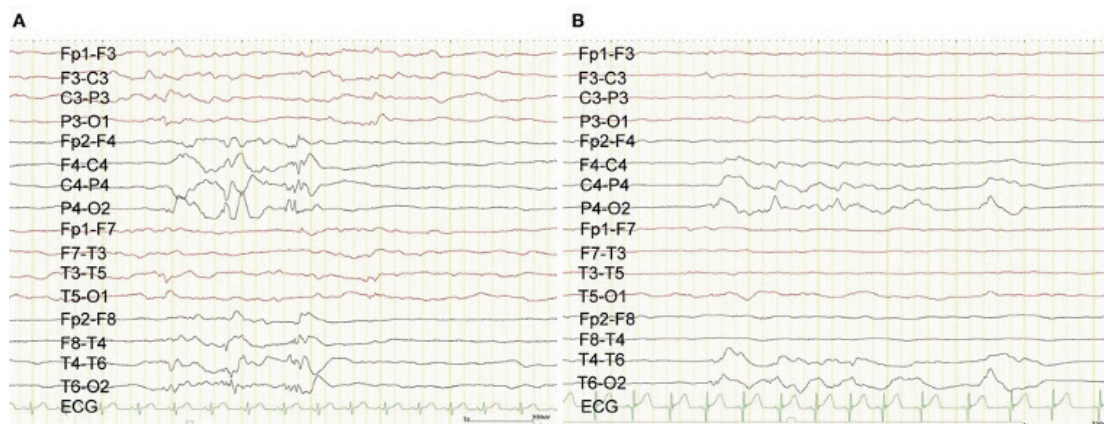


Fig. 1 発作間欠期頭皮脳波術前 (A) / 術後 (B)

(A) : 右半球からてんかん性放電が出現している。(B) : 術後、てんかん性放電は減少している。

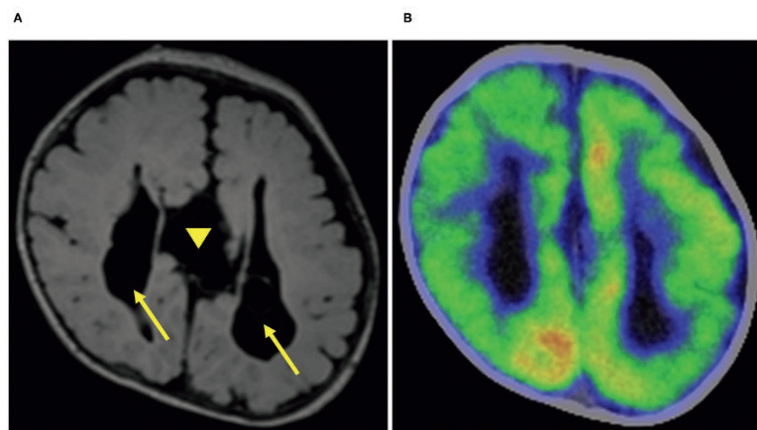


Fig. 2 術前MRI (A) / 術前FDG-PET (B)

(A) : 脳梁欠損 (矢頭) および両側脳室拡大 (矢印) を認めている。(B) : 右半球の低代謝を認めている。

【研究① てんかん性スパズムを呈するAicardi症候群に対する術中脳波解析】

【症例】

3ヶ月女児。胎児期より脳梁欠損を指摘。1ヶ月時にてんかん性スパズムを発症し、抗てんかん薬に対して難治に経過して、1日10回程度出現。長時間ビデオ脳波では、てんかん性スパズムを捉え、高振幅陽性徐波が右半球から出現。発作間欠期は、右半球から棘波および棘徐波複合が頻発していた (Fig. 1)。MRIでは、脳梁欠損および右半球優位の脳室拡大を認めた (Fig. 2)。FDG-PETでは、右半球が低代謝を呈して

いた (Fig. 2)。片麻痺を認めていないことより、3ヶ月時にsubtotal hemispherotomyを施行した。術後2年を経過して、発作頻度は1日3回程度に改善している。

【方法】

離断前後で、術中脳波を10分間記録した。目視でartifactの有無を確認したのち、HFOの発生頻度を算出した。次に、複数帯域のHFO (ripples:80-200Hz/fast ripples (FRs):200-300Hz) と徐波 (0.5-4Hz) を組み合わせて、PAC解析を行い、PACの強さを表す指標であるModulation Index (MI) を算出した。頭蓋内

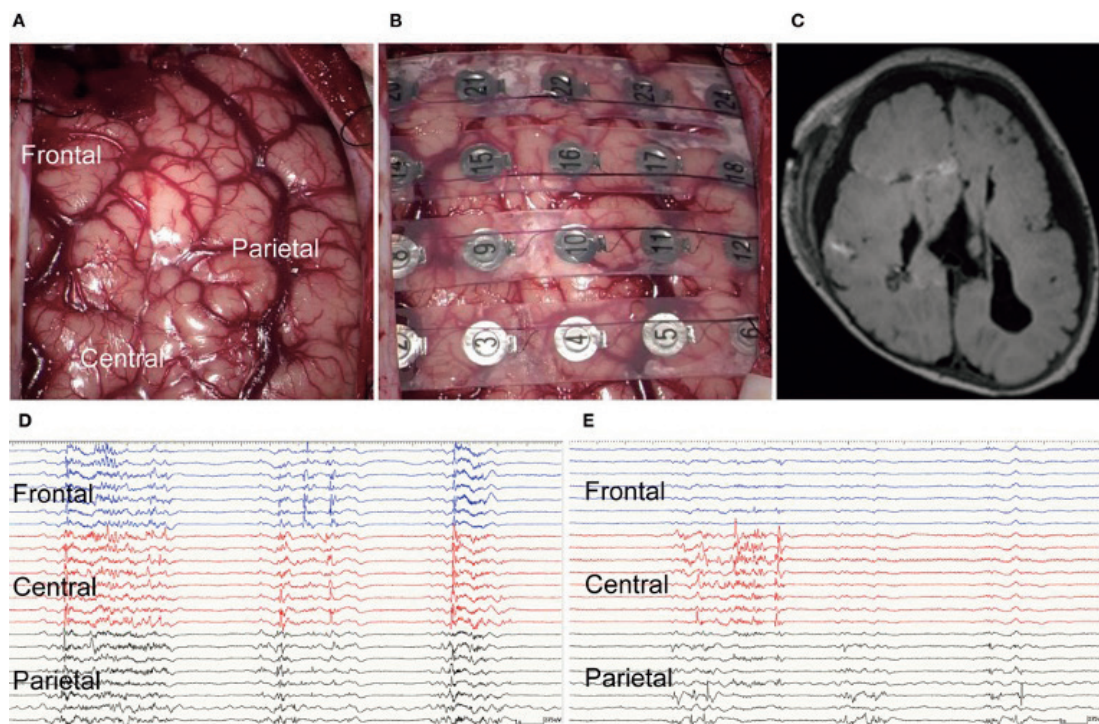


Fig. 3 術中初見 (A,B) / 術後MRI (C) / 離断前頭蓋内脳波 (D) / 離断後頭蓋内脳波 (E)

(A) : 中心溝が明確には同定されない。(B) : 頭蓋内電極 (C) : 離断後MRI (D) : 離断前頭蓋内脳波 (E) : 離断後頭蓋内脳波

電極を、各々、frontal (n=8), central (n=8), parietal (n=8) に分類して (Fig. 3), HFO および MI を算出した。

【結果】

離断前後で、frontal area および parietal area での HFO の発生頻度は、ripples および FRs いずれも、有意に減少していた ($p < 0.01$)。一方、central area の HFO の発生頻度の有意な変化は認められなかった (Fig. 4)。

離断前後での MI は、frontal area, central area および parietal area での ripples & 0.5-4Hz および FRs & 0.5-4Hz のいずれも、有意に減少していた ($p < 0.01$) (Fig. 4)。

【考察】

術中脳波における HFO および PAC が、てんかん性スパズムの発作予後を反映するバイオマーカーとして有用たりうることが示された。

PAC は低下するが HFO は低下しない、といった両者の乖離が、発作残存を予測する結果となっており、両者の低下が発作予後改善につながると考えられる。PAC は HFO と徐波の coupling であることから、てんかん性スパズムにおいては、皮質由来の HFO のみを target にするだけでなく、視床由来の徐波も target にしていく必要性が示唆された。

【研究② 定量的脳波解析によるてんかん性スパズムに対する発作予後予測】

【背景】

てんかん性スパズム (ES) に対して脳梁離断術 (CCS) や、多脳葉離断術を始めとする二次的の手術が行われるが、良好な成績は得られていない。また、脳梁離断術や多脳葉離断術が有用な症例の電気生理学的特徴も明らかではない。てんかん性スパズムの発生機序には、徐波およ

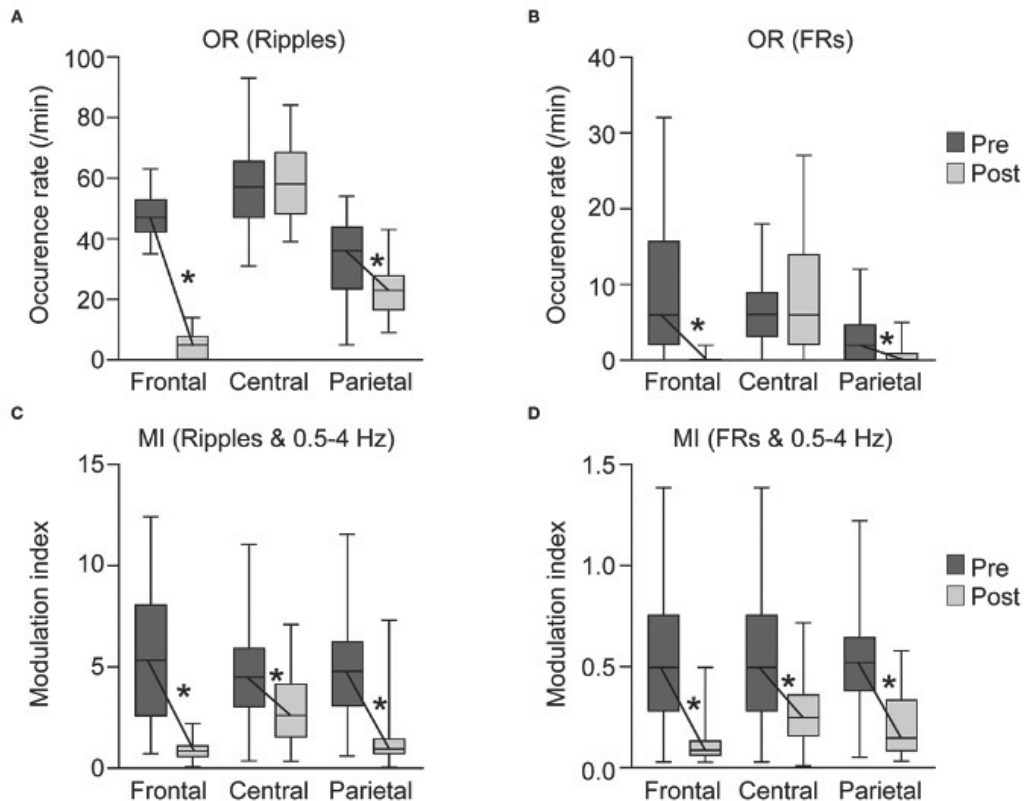


Fig. 4 離断前後HFO (A,B) /MI (C,D)

(A,B) : Frontalおよびparietal areaで, HFOの発生頻度が有意に低下している ($P < 0.01$)。

(C,D) : Frontal, centralおよびparietal areaの全領域で, MIが有意に低下している ($P < 0.01$)。

び白質(視床-皮質結合)の関与が報告されている。そこで、徐波および視床由来のspindleに着目した。PAC解析を用いて発作予後予測しうるbiomarkerを見出す。

【方法】

2005年から2021年に、ESに対してCCSを行い1年以上の経過観察をした25例を対象とした。各術式での手術成績をILAE分類で評価した。脳梁離断前後の頭皮脳波におけるPAC解析を行い、MI値を解析した。速波(30-80Hz)と徐波(0.5-1/3-4/0.5-4Hz)ならびにspindle(12-16Hz)と徐波(0.5-1/3-4/0.5-4Hz)を組み合わせ、PAC解析を行った。

【結果】

ILAE class Iは9例, IIは1例, IIIは4例, IV

は8例, Vは3例であった。二期的手術を行わなかった例は10例。CCS前後に、多脳葉離断術を施行したのは、8例。焦点切除術は4例。VNSは7例であった。発作予後良好例では、MI(30-80Hz&0.5-1/3-4/0.5-4Hz)が、いずれの周波数帯域においても、有意に低下をしていた($p < 0.01$) (Tab. 1)。一方、MI(12-16Hz&0.5-1/3-4/0.5-4Hz)では、MI(12-16Hz&3-4Hz)が、発作予後良好例で、低下傾向を示していた($p = 0.08$) (Tab. 2)。

【考察】

頭皮脳波におけるPACが、てんかん性スパズムの発作予後を反映するバイオマーカーとして有用たりうることが示された。Spindleには、pathological spindleとphysiological spindleが存在することが報告されているが、それを見極

Tab. 1 発作予後によるMI (30-80Hz & 徐波) の比較

	Good			Poor		
	pre	post	p	pre	post	p
MI (30-80 & 0.5-1Hz)	1.92	1.26	<0.01	2.59	2.88	0.21
MI (30-80 & 3-4Hz)	1.48	1.02	<0.01	1.83	2.05	0.22
MI (30-80 & 0.5-4Hz)	1.7	1.14	<0.01	2.21	2.46	0.14

MI(30-80Hz&0.5-1/3-4/0.5-4Hz)が、発作予後良好群で、いずれの周波数帯域においても、有意に低下をしている(p<0.01)。

Tab. 2 発作予後によるMI (12-16Hz & 徐波) の比較

	Good			Poor		
	pre	post	p	pre	post	p
MI (12-16 & 0.5-1Hz)	9.05	10.4	0.35	9.65	8.93	0.42
MI (12-16 & 3-4Hz)	7.67	4.4	0.08	3.99	5.15	0.22
MI (12-16 & 0.5-4Hz)	6.82	7.04	0.46	8.36	7.42	0.34

MI(12-16Hz&3-4Hz)が、低下傾向を示している。

める方法は無い。MI (12-16Hz&3-4Hz)が、発作予後良好例で、低下傾向を示していたことから、pathological spindleは、3-4Hzとcouplingする可能性が示唆された。したがって、てんかん性スパズムの発症機序には、spindleへの関与がある視床の影響があることが推察される。てんかん性スパズムの発作発症機序としては、脳梁、皮質、皮質-皮質結合、白質(視床-皮質結合)、視床が、独立、もしくは複合的に関与している可能性が考えられる。

【結論】

てんかん性スパズムに対する外科治療を考える際には、commissural fiberをtargetとする脳梁離断術、association fiberおよびprojection fiberをtargetとする多脳葉離断術、ならびに、

視床をtargetとする迷走神経刺激療法といった術式を組み合わせていくことが、てんかん性スパズムの発作予後改善につながると期待される。

【文献】

- 1) Iimura Y, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Mitsuhashi T, et al. Is decremental modulation index on scalp EEG a sign of good seizure outcome? A Sturge-Weber syndrome case with epileptic spasms. Clinical Neurophysiology. 2019 ; **130** (9) : 1499-1501.
- 2) Iimura Y, Jones K, Takada L, Shimizu I, Koyama M, Hattori K, et al. Strong coupling between slow oscillations and wide fast ripples in children with epileptic spasms; Investigation of Modulation Index and Occurrence Rate.

Epilepsia 2018 ; **59** (3) : 544-554.

- 3) Iimura Y, Jones K, Hattori K, Okazawa Y, Noda A, Hoashi K, et al. Epileptogenic high-frequency oscillations skip the motor area in children with multilobar drug-resistant epilepsy. Clinical Neurophysiology. 2017 ; **128** (7) : 1197-1205.
- 4) Iimura Y, Sugano H, Mitsuhashi T, Ueda T, Karagiozov K, Shimpei Abe, et al. Subtotal hemispherotomy modulates the epileptic spasms in Aicardi syndrome. Frontiers in Neurology. 2021.12 : 683729.