

—— 研究助成報告 ——

結節性硬化症に伴うてんかん患者に対する EEG-fMRI・FDG-PETを融合した 新規のてんかん焦点・伝播経路推定法の開発

牧 祐輝^{1, 2, 3)}, 伊藤 祐史^{1, 3)}, 夏目 淳^{1, 3, 4)}

要旨：結節性硬化症 (TSC) に伴うてんかんでは、焦点切除術後の発作予後は必ずしも良好ではなく、頭蓋内電極留置前の焦点及び伝播経路推定の正確性向上が期待される。今回、焦点性てんかん放電に対してEEG-fMRI解析を行ったTSCの5例中4例で皮質結節隣接の大脳新皮質に陽性BOLD変化を認め、うち2例では複数の皮質結節で同様の所見を認めた。広汎性てんかん放電を認めた3例中2例でも、複数の皮質結節隣接の大脳新皮質に陽性BOLD変化を認めた。これらのBOLD変化は皮質結節周囲のFDG低集積域に一致していた。本検討から、皮質結節隣接の大脳新皮質にてんかん原性領域があり、皮質結節間でてんかん性活動が伝播していることが示唆された。また、FDG集積低下の原因がてんかん性活動に伴う機能低下であることが推測され、EEG-fMRIとFDG-PETの併用でより正確に焦点や伝播経路が推定できる可能性が示唆された。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2023；34：61-66

Key Words：結節性硬化症, EEG-fMRI, FDG-PET, てんかん原性領域, 伝播経路

【序論】

結節性硬化症 (TSC) では大脳に皮質結節が多発し、患者の60～90%でてんかんを合併する。TSCに伴うてんかんの半数以上は薬剤抵抗性に経過し、てんかん外科手術が考慮されるが、てんかん原性に関与しうる皮質結節が複数存在することや、てんかん性脳活動の伝播経路が複雑で同定が困難であることなどから、術後の発作予後は必ずしも良好ではない。TSCに伴うてんかん患者における頭蓋内脳波による検討では、てんかん性脳活動が皮質結節から別の皮質結節へ伝播することや¹⁾、皮質結節に加え発作間欠期に高周波振動を認める結節周囲の皮質を

切除することが良好な発作予後と関連することなどが報告されている²⁾。しかし頭蓋内脳波は高侵襲で限られた領域にしか電極を留置できないため、適切な位置に電極を留置するための術前評価が重要となる。またTSCではWest症候群 (WS) の合併頻度が高いが、JuhaszらはWSのてんかん性脳活動が皮質病変から起始して脳幹、さらに大脳の広範囲に伝播すると仮説づけており³⁾、TSCに伴うWSにおけるてんかん性脳活動の伝播にも皮質結節が重要な役割を果たす可能性がある。

脳波-機能的MRI同時記録 (EEG-fMRI) は、てんかん放電に対応した血流動態の変化をfMRIのblood oxygenation level-dependent

¹⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学／成長発達医学

〔〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65〕

²⁾ トヨタ記念病院 小児科

〔〒471-8513 愛知県豊田市平和町1丁目1番地〕

³⁾ 名古屋大学脳とこころの研究センター

〔〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65〕

⁴⁾ 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〕

Tab. 1 症例の概要、脳波所見

Pt.	性別	撮像時年齢	発作間欠期脳波	発作時脳波
1	女	1) 4か月	ヒプサリズミア	高振幅徐波に伴うスパズム
		2) 12か月	P4-T4-T6 棘波/鋭波	P4 鋭徐波 → 右半球に拡張
2	男	1) 10か月	ヒプサリズミア	高振幅徐波に伴うスパズム
		2) 18か月	F4-F8 棘徐波	発作なし
3	女	22歳	広汎性(多)棘徐波	捕捉未
4	男	9か月	C3-Cz-C4 棘波	C3起始の棘徐波バースト
5	女	18か月	C4-P4 棘波	C4 高振幅徐波 → 両側前頭部に拡張
6	女	27か月	Fp1-Fp2 棘波/鋭波	捕捉未

(BOLD) 信号によって評価する手法で、てんかん性活動の非侵襲的評価が可能である。焦点てんかんにおける EEG-fMRI の検討では、てんかん放電に対応した BOLD 変化の t 値が最も高い部位が約 7 割で発作起始と一致することや⁴⁾、同部位が切除部位に含まれると発作予後が良好であることなどが報告されており⁵⁾、EEG-fMRI のてんかん焦点推定への有用性が示唆されている。しかし、てんかん原性をもちうる病変が複数存在する TSC における EEG-fMRI の有用性は明らかでない。

今回 TSC に伴うてんかん患者に EEG-fMRI 撮像を行い、別の低侵襲モダリティとして FDG-PET を相補的に融合した新規のてんかん焦点伝播経路を推定する新規手法を開発することを目的とした。

【方法】

2018 年 5 月から 2023 年 1 月の間に名古屋大学医学部附属病院あるいは関連施設を受診した TSC 患者のうち、研究参加に同意が得られた 10 名を対象とし、延べ 16 回の EEG-fMRI 撮像を試みた。West 症候群 (WS) 患児に対する撮像は ACTH 療法開始前に行った。本研究は名古屋大学医学部倫理審査委員会で承認されており、患者または患者の保護者から書面による同意を得た上で行った。

MRI 撮像には名古屋大学脳とこころの研究センターにある 3 テスラの Magnetom Verio (独国 Siemens 社) を用いて 3D-T1 強調画像を撮像し、fMRI 撮像は以下の条件で行った：TR=2.5 秒、TE=30 ミリ秒、FOV=192mm、flip angle=80°、3mm スライスの軸位断像 39 枚、計 360 ボリューム (15 分間)。脳波の記録には GES 400 (米国 EGI 社) を用い、32 チャンネル、サンプリング周波数 1kHz で記録を行った。T2 強調画像もしくは 3D-T2 強調画像の撮像は名古屋大学脳とこころの研究センターもしくは名古屋大学医学部附属病院で行った。MRI 撮像に際し、小児または知的発達症を伴う患者では体重 1kg あたりトリクロホスナトリウム 80mg (最大 2000mg) の内服で鎮静を行った。FDG-PET の撮像は名古屋大学医学部附属病院で行った。

MRI 画像は SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>) を用いて前処理、標準化を行った。脳波は NetStation (米国 EGI 社) を用いて gradient artifacts, ballistocardiogram artifacts を除去した後、WS 発症時においては睡眠中に間欠的に出現するヒプサリズミアの起始と終了をマークして時間幅のあるイベントとし、その他のてんかん放電についてはその起始部をマークしてイベントとした。

EEG-fMRI 解析にも SPM12 を用いた。同定された一連のイベントに、イベントから血流の

Tab. 2 皮質結節の部位と解析ごとのBOLD変化

	皮質結節の部位 (数)	t -max (t 値/MNI座標)	2 nd highest (t 値/MNI座標)	3 rd highest (t 値/MNI座標)
1-1)	L-F(1), L-P(1), R-P(2), R-T(1)	L-P (7.46/-56,-12,42)	R-P (7.13/50,-22,44)	R-O (6.78/16,-80,20)
1-2)		R-P (4.50/30,-44,62)	L-P (3.69,-36,-22,48)	L-T (3.68/-56,-26,6)
2-1)	L-F(2), R-F(3), L-P(1), R-P(1), R-T(1)	R-F (9.62/2,64,28)	R-thalamus (9.40/10,-28,2)	R-F (9.07/56,14,32)
2-2)		L-F (5.22/-2,56,30)	R-F (4.72/52,20,16)	R-F (4.63/40,10,56)
3	L-F(2), R-F(2), L-P(1), R-P(1), L-O(1), R-O(2), L-T(1), R-T(2)	L-P (9.91/-16,-44,80)	R-T (9.29/50,-36,36)	L-F (9.20/-32,16,34)
4	L-F(1), R-P(1)	L-F (7.23/-40,4,50)	R-F (6.74/34,-6,56)	R-thalamus (6.41/8,-24,8)
5	L-F(9), R-F(9), L-P(4), R-P(2), L-T(3), R-T(3), L-O(2), R-O(3)	L-thalamus (4.67/-6,-26,10)	R-thalamus (4.42/4,-18,8)	R-F (3.93/10,20,58)
6	L-F(8), R-F(8), L-P(2), R-P(3), L-O(1), R-O(3), L-T(4), R-T(6)	L-O (47/-16,-64,-4)	L-F (43/-28,48,18)	L-O (42/-16,-74,6)

赤字は皮質結節隣接の大脳新皮質に陽性BOLDを認めた箇所を示す。Pt.6の t 値欄はsubsecond解析のactivation frequencyを呈示する。L：左，R：右，F：前頭葉，P：頭頂葉，O：後頭葉，T：側頭葉。

ピークがそれぞれ3秒，5秒，7秒，9秒である4つの血流動態関数 (HRF) を畳み込み，一般線型モデルを用いた事象関連デザインを用いて一辺2mmのボクセル毎に独立して t 検定を行った⁶⁾。有意なBOLD変化は，いずれかのHRFを用いた解析で t 値が3.1を超えるボクセルが5つ以上隣接したものとした⁷⁾。この手法で有意なBOLD変化を認めなかった症例においては脳波のtopography mapを用いたsubsecond解析を行った^{8, 9)}。解析で得られたactivation mapのBOLD変化は，T2強調画像と重ね合わせることによって皮質結節との位置関係を評価し，さらにFDG-PETにおける低集積域とactivation map，皮質結節の位置関係についても評価した。

【結果】

対象患者における試行のうち，3名(7回)は睡眠が維持できずMRI撮像不能，1名(1記録)はMRI室内の脳波記録でてんかん放電が同定できず解析不能であったため，残る6名(8記録)を解析対象とした。解析対象となった症例の概要をTab. 1に示す。撮像時年齢(月齢)の中央値は生後4か月～22歳(中央値15か月)であった。8記録のうち，2記録でACTH療法開始前のWSでみられたヒプサリズムア，1記録は広汎

性多棘徐波，5記録は焦点性のてんかん放電(うち2記録はWS遠隔期)であった。

各症例および記録におけるT2強調画像で認めた皮質結節と陽性BOLD変化の分布をTab. 2に示す。全8記録中6記録で t 値の高い陽性BOLD変化は皮質結節に隣接する大脳新皮質に認めた。皮質結節の中心に陽性BOLD変化を認めた症例はなかった。ヒプサリズムアを認めた2記録(症例1, 2)と，広汎性多棘徐波を認めた1記録(症例3)では脳幹，海馬，視床に加えて大脳新皮質の広範囲に陽性BOLD変化を認めたが，症例1および3において， t 値の高い陽性BOLD変化は複数箇所の皮質結節に隣接する大脳新皮質に認めた。症例2では皮質結節に対応した陽性BOLD変化を認めなかった。焦点性てんかん放電の5記録中2記録では，隣接する大脳新皮質に陽性BOLD変化を認めた皮質結節は1つであったが，残る2記録では複数の皮質結節に対応した陽性BOLD変化を認め，かつ発作時あるいは発作間欠期脳波でてんかん原性が示唆された皮質結節に隣接する大脳新皮質でより t 値やsubsecond解析におけるactivation frequency (AF)が高かった。症例2は遠隔期撮像においても皮質結節に対応した陽性BOLD変化を認めなかった。

FDG-PETとの比較では，皮質結節隣接の大

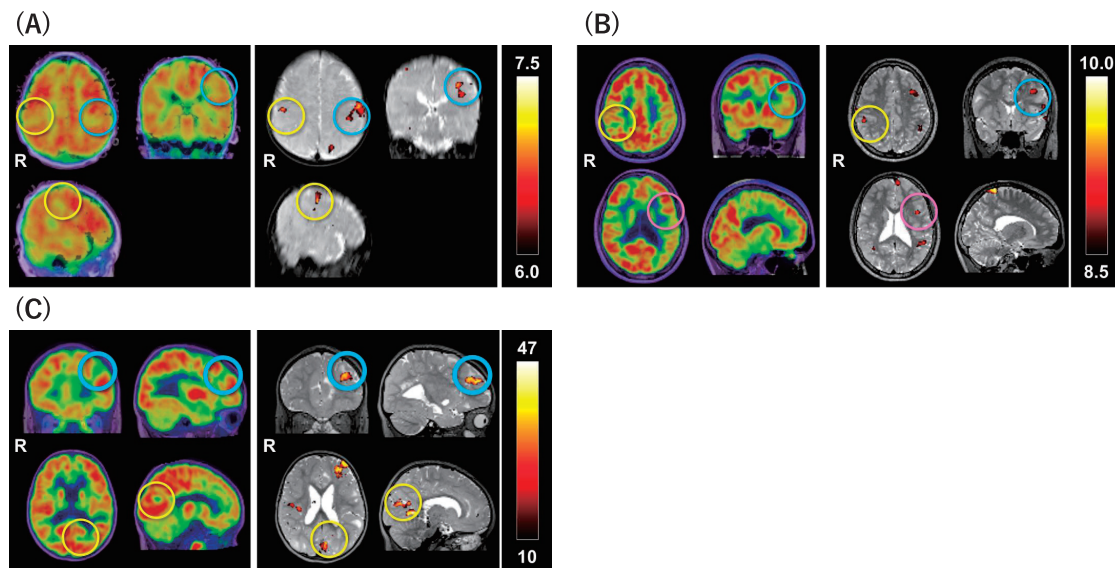


Fig. 1 画像所見

各図は左からそれぞれT1強調画像とFDG-PETの重ね合わせ、T2強調画像とEEG-fMRIの重ね合わせ、 t 値(症例6ではactivation frequency: AF)を示す。(A) 症例1のWest症候群発症時の所見。 t 値の高いBOLD変化に絞ると2つの皮質結節に隣接する大脳新皮質の陽性BOLD変化が残存した。(B) 症例3の所見。 t 値の高いBOLD変化に絞ると3つの皮質結節に隣接する大脳新皮質の陽性BOLD変化が残存した。(C) 症例6の所見。左前頭葉、左後頭葉の皮質結節に隣接する大脳新皮質にAFの高い陽性BOLD変化を認め、左前頭葉でよりAFが高値であった。

脳新皮質に陽性BOLD変化を認めた6記録すべてで、陽性BOLD変化の各クラスターにおける最大の t 値あるいはAFを認めたボクセルは正常皮質よりもFDG低集積の領域に認めた。代表的な画像所見をFig. 1に示す。

【考察】

本検討で解析した8記録中6記録で、種々のてんかん放電に対応して皮質結節の中心ではなく結節に隣接する大脳新皮質に t 値あるいはAFの高い陽性BOLD変化を認め、6記録すべてで陽性BOLD変化を認めた部位は正常皮質よりもFDG集積が低かった。また4記録で、複数の皮質結節隣接の大脳新皮質に陽性BOLD変化を認めた。さらに、焦点てんかん放電を対象とした5記録のうち、複数箇所の皮質結節隣接の大脳新皮質に陽性BOLD変化を認めた2記録では、発作間欠期あるいは発作時脳波でてんかん原性が示唆された皮質結節隣接の大脳新皮質で陽性BOLD変化の t 値やAFがより高かった。

皮質結節とてんかん原性領域の関係については、Kannanらの検討では、皮質結節中心のてんかん放電が、結節の辺縁や結節周囲の皮質におけるてんかん放電に先行し、皮質結節の中心のてんかん原性を示唆した¹⁾。一方Okanishiらの検討では、皮質結節以外に高周波振動を呈する領域をすべて切除すると発作予後が良好であり、皮質結節外、特に周辺部のてんかん原性が示唆された²⁾。本検討では、焦点性てんかん放電に対応した陽性BOLD変化は皮質結節隣接の大脳新皮質に位置し、ヒプサリズムを含む広汎性てんかん放電についても、3例中2例で皮質結節隣接の大脳新皮質で陽性BOLD変化の t 値が高かった。このことから、皮質結節に隣接する大脳新皮質にてんかん原性があり、かつててんかんネットワーク形成に関与していることが示唆された。

頭蓋内脳波を用いた検討から、TSCにおいてはてんかん性活動がてんかん原性に関与する皮質結節から、別のてんかん原性に関与する皮質

結節へと伝播していることが示唆されている^{1,2)}。本検討において、焦点性てんかん放電を解析対象とした5記録中2記録で複数の皮質結節に隣接する大脳新皮質に陽性BOLD変化を認め、脳波からてんかん原性が示唆される皮質結節においてより t 値やAFが高かった。EEG-fMRIからも、頭蓋内脳波による検討と同様てんかん性脳活動の“tuber-to-tuber propagation”が示唆されるとともに、てんかん原性に最も関与する皮質結節のみならず、てんかん性活動が伝播する皮質結節の同定にもEEG-fMRIが有用である可能性が示唆された。

本検討ではEEG-fMRIと併用するモダリティとしてFDG-PETを用いたが、過去に焦点切除術を行ったTSC患者に対して脳磁図とFDG-PETを併用した検討では、術後に発作が消失した9名中6名で、脳磁図の双極子はMRIで認める皮質結節の周囲まで広がるFDG低集積域に位置していた¹⁰⁾。本検討では焦点性てんかん放電を解析対象とした5記録で、陽性BOLD変化は皮質結節に隣接し、正常皮質よりFDG低集積の領域に位置しており、脳磁図による検討と類似の結果が得られた。FDG-PETのみではFDG集積低下の原因は判別困難であるが、EEG-fMRIでBOLD変化を認める部位のFDG集積低下は主にてんかん性活動に伴う機能低下によることが示唆され、両者の併用によりTSC患者においてより正確な焦点推定が可能となりうると考えられた。

本検討の限界として、まず鎮静維持困難などにより検討症例数が少ないことが挙げられる。またてんかん外科手術が行われた症例がなく、頭蓋内脳波所見や切除範囲、また発作予後との比較も不可能であった。しかしながら、本検討からはTSC患者における頭蓋内脳波を用いた検討に矛盾しない結果が得られており、TSC患者のてんかん焦点また伝播経路の推定にEEG-fMRIとFDG-PETの併用が有用であることが示唆された。

【結語】

本検討から、TSC患者において皮質結節に隣接する大脳新皮質がてんかん原性をもつ可能

性、またてんかん性活動の伝播経路推定には至らなかったものの、皮質結節の間で伝播が起きていることが示唆された。TSC患者にEEG-fMRIとFDG-PETを併用することで、FDG集積低下の原因推定にもつながり、てんかん焦点をより正確に推定することが可能になると考えられた。今後、頭蓋内脳波所見や手術成績との比較により、本手法の妥当性を評価する必要がある。

【謝辞】

本研究にご協力くださった患者さまやご家族、またEEG-fMRI撮像にご尽力いただきました名古屋大学脳とこころの研究センター放射線技師の石塚晃氏にこの場をお借りして深謝申し上げます。最後に、本研究の遂行に多大なるご支援を賜りましたてんかん治療研究振興財団にも厚く御礼申し上げます。

【文献】

- 1) Kannan L, Vogrin S, Bailey C, Maixner W, Harvey AS. Centre of epileptogenic tubers generate and propagate seizures in tuberous sclerosis. *Brain* 2016 Oct ; **139** (Pt 10) : 2653-67.
- 2) Okanishi T, Akiyama T, Tanaka S, Mayo E, Mitsutake A, Boelman C et al. Interictal high frequency oscillations correlating with seizure outcome in patients with widespread epileptic networks in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2014 Oct ; **55** (10) : 1602-10.
- 3) Juhasz C, Chugani HT, Muzik O, et al. Neuroradiological assessment of brain structure and function and its implication in the pathogenesis of West syndrome. *Brain Dev* 2001 ; **23** : 488-95.
- 4) Khoo HM, Hao Y, von Ellenrieder N, Zazubovits N, Hall J, Olivier A et al. The hemodynamic response to interictal epileptic discharges localizes the seizure-onset zone. *Epilepsia* 2017 May ; **58** (5) : 811-23.
- 5) An D, Fahoum F, Hall J, Olivier A, Gotman J, Dubeau F. Electroencephalography/functional magnetic resonance imaging responses help

- predict surgical outcome in focal epilepsy. *Epilepsia* 2013 Dec ; **54** (12) : 2184-94.
- 6) Bagshaw AP, Aghakhani Y, Benar CG, Kobayashi E, Hawco C, Dubeau F et al. EEG-fMRI of focal epileptic spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. *Hum Brain Mapp* 2004 Jul ; **22** (3) : 179-92.
- 7) Cao J. The size of the connected components of excursion sets of χ^2 , t , F fields. *Adv Appl Prob* 1999 ; **31** : 579-95.
- 8) Bagarinao E, Maesawa S, Ito Y, Usui N, Natsume J, Watanabe H et al. Detecting sub-second changes in brain activation patterns during interictal epileptic spike using simultaneous EEG-fMRI. *Clin Neurophysiol* 2018 Feb ; **129** (2) : 377-89.
- 9) Ito Y, Maesawa S, Bagarinao E, Okai Y, Nakatsubo D, Yamamoto H et al. Subsecond EEG-fMRI analysis for presurgical evaluation in focal epilepsy. *J neurosurg* 2020 Mar 13 ; **134** (3) : 1027-36.
- 10) Wu JY, Salamon N, Kirsch HE, Mantle MM, Nagarajan SS, Kurelowech L et al. Noninvasive testing, early surgery, and seizure freedom in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2010 Feb 2 ; **74** (5) : 392-8.