

—— 研究助成報告 ——

終夜ウェアラブル脳波計測による 高齢発症てんかんの神経生理学的研究

松本 理器¹⁾・原 敦¹⁾・甲田 一馬¹⁾・森本 耕平¹⁾
の場 健人¹⁾・岡山 公宣^{1,2)}・坂本 光弘³⁾・十河 正弥¹⁾
千原 典夫¹⁾・葛谷 聡⁴⁾・古和 久朋⁵⁾

Neurophysiological research on late-onset epilepsy using overnight wearable EEG

要旨：病因不明の高齢発症てんかんの中から、自己免疫が関わる自己免疫性てんかんや認知症による症候性焦点てんかんが知られるようになった。いずれも免疫療法や抗てんかん薬に反応し、正確な診断と治療が望まれる病態である。我々は当院を受診した中高齢発症の焦点性てんかんにおいて、我々が提唱した自己免疫性てんかん診断アルゴリズムの有用性の検証と、免疫学的背景を検討し、抗体陽性自己免疫性てんかんにおけるバイオマーカー候補を明らかにした。次に主観的認知障害から軽度認知症の神経過興奮病態の評価には、1時間脳波による軽睡眠期の脳波測定がてんかん性放電の検出に有用であることを示した。最後にてんかん性放電の検出向上を目的に、臨床応用を見据えた終夜記録が出来るウェアラブル脳波計のプロトタイプを開発を行った。今後症例蓄積し、高齢発症てんかんの早期診断に有用なバイオマーカーとウェアラブル脳波計の研究開発を進める予定である。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2023；34：67-78

Key Words：ウェアラブル脳波計，中高齢発症てんかん，自己免疫性てんかん，認知症，睡眠脳波

【序論】

世界随一の超高齢社会である日本では、てんかん発作を起こす高齢発症の患者が増え（有病率1%超）、自動車事故などが社会問題化している。高齢発症の焦点てんかんの原因として脳卒中や認知症が代表的であるが、3TMRIが使用可能な現在においても未だ約1/3～1/2の患

者では原因が不明である¹⁾。その中から、近年、扁桃体腫大を伴う部分てんかんや自己免疫性辺縁系脳炎の不全型としての自己免疫性てんかんの存在が明らかになってきた²⁾。高齢発症てんかんでは、外来でルーチン脳波を記録することがほとんどで、十分な睡眠脳波記録は困難である。一方、少数例の検討にとどまるが、ノンレム睡眠期の検討から、アルツハイマー病の発症

¹⁾ 神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学分野
〔〒650-0017 神戸市中央区楠町7丁目5番1号〕

²⁾ 北播磨総合医療センター 脳神経内科
〔〒675-1392 兵庫県小野市市場町926-250〕

³⁾ 洛和会音羽病院 脳神経内科
〔〒607-8062 京都府京都市山科区音羽珍事町2〕

⁴⁾ 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学
〔〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54〕

⁵⁾ 神戸大学大学院保健学研究科 リハビリテーション科学領域
〔〒654-0142 兵庫県神戸市須磨区友が丘7-10-2〕

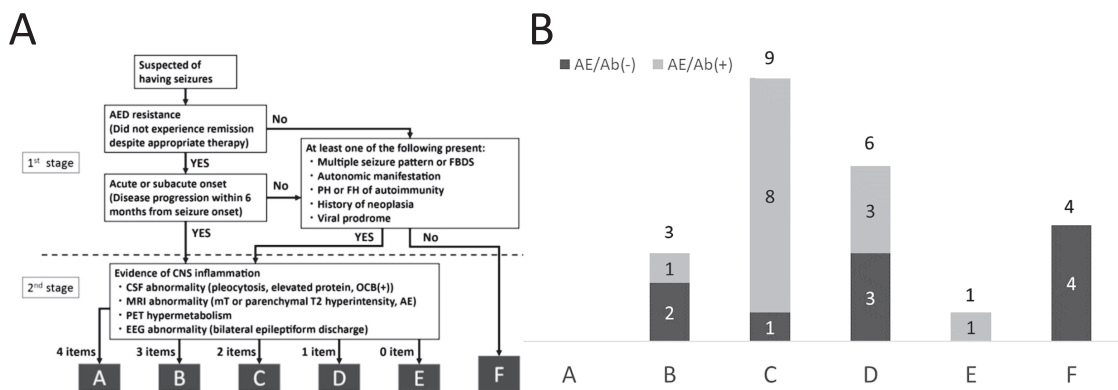


Fig. 1 A. 抗神経抗体に依存しない自己免疫性てんかん診断アルゴリズム (10)。B. アルゴリズム案の各カテゴリーの患者数 (A-F)。灰色は抗体陽性自己免疫性てんかん群、黒は抗体が陰性で自己免疫性てんかんが疑われた群を示す。数字は患者数を示す。

AE, amygdala enlargement; AED, antiepileptic drugs; CNS, central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid; EEG, electroencephalography; FBDS, faciobrachial dystonic seizure; FH, family history; MRI, magnetic resonance imaging; mT, medial temporal; OCB, oligoclonal bands; PET, positron emission tomography; PH, past history; AE/Ab(+), antibody-positive autoimmune epilepsy; AE/Ab(-), antibody-negative suspected autoimmune epilepsy.

前後に、おそらくはアミロイドβオリゴマーの神経毒性により海馬を中心に過興奮が出現し、てんかん性放電が出現することが報告された³⁾。疫学的にも認知症とてんかんは双方向性の危険因子であることが判明している⁴⁾。本研究では、当院のてんかん・物忘れ外来からてんかんが疑われる中高齢者を中心に、発作症候・画像・血液検査・髄液検査から症候性てんかんの免疫学的背景を検討した。次に生理的に神経細胞の興奮性が増大するノンレム睡眠期に焦点を当て、1時間の睡眠脳波の計測から、認知症病態における神経過興奮病態を検討した。最後に中高齢発症てんかん患者におけるてんかん性放電の検出向上を目的に、臨床応用を見据えた終夜記録が出来るウェアラブル脳波計のプロトタイプの開発を行った。

研究1：症候性焦点てんかんの免疫学的背景の探索

【序論】

自己免疫性てんかんは抗てんかん薬に治療抵抗性で免疫療法により発作が抑制される中枢神経系の炎症性疾患である⁵⁾。診断にはCell-based assay法を用いた抗神経抗体の測定が有効であるが、抗体の解析には時間と費用がかかり特に本邦では診断と治療が遅れる傾向にある²⁾。抗神経抗体の測定に依存しない包括的な診断基準案を2016年にGrausらが提唱し汎用されている⁶⁾。しかし、非炎症性の難治てんかんも診断基準に含まれてしまい不十分である。これまで、抗体陽性自己免疫性てんかんにおける免疫学的背景についてはあまり知られていなかった。

抗神経抗体を含む自己抗体は、濾胞性T細胞のInducible T-cell co-stimulator (ICOS)などを介してB細胞が分化したplasmablastsなどによって産生される⁷⁾。リンパ組織の濾胞性T細胞

胞と末梢血における循環濾胞性T細胞(circulating follicular helper T cells; cTfh)の間にはかなりのクローン重複がある⁸⁾。cTfhの亜分画のうち、CXCR3-CCR6+で定義されるcTfh17はB細胞へIgG産生を促すことが知られている⁹⁾。

我々はGrausらの診断基準案を満たした自己免疫性てんかんの疑いのある患者23人を対象に、包括的な抗体解析および血液と髄液におけるB細胞とcTfhのリンパ球フェノタイプ解析を行った。抗体陽性群と陰性群間で臨床情報を比較し、疾患活動期における抗体陽性自己免疫性てんかんの免疫学的背景を検討した。

【方法】

当院および関連施設を受診し、以下の全ての条件を満たす患者検体を解析した。1)1度でもてんかん発作を起こし、自己免疫性てんかンを鑑別する十分な臨床検査(髄液検査、頭部MRI画像検査など)がなされている、2)Grausらのpossible autoimmune encephalitisの診断基準⁶⁾を満たす、3)髄液ないし血清で既知の抗神経抗体の測定を受けている、4)ステロイド内服治療または免疫抑制療法を受けていない。以上を満たす、自己免疫性てんかんが疑われた23名を対象とした。抗神経抗体を網羅的に測定し、抗体陽性自己免疫性てんかん(antibody-positive autoimmune epilepsy; AE/Ab(+))群と抗体が陰性で自己免疫性てんかんが疑われた(antibody-negative suspected autoimmune epilepsy; AE/Ab(-))群に分類した。AE/Ab(+)はCell-based assay法でN-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体, leucine-rich glioma-inactivated protein 1 (LGI1), myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)を標的とする抗神経抗体が陽性の症例であり、AE/Ab(-)は既知の抗神経抗体が陰性かつラット脳を用いた免疫組織化学染色で抗神経抗体が陰性であった症例と定義した。著者らが提唱した自己免疫性てんかんの診断アルゴリズムによる判定¹⁰⁾と、フローサイトメトリーを用いて末梢血及び髄液のB細胞と循環濾胞性ヘルパーT細胞(circulating follicular helper T cell; cTfh)のリン

パ球フェノタイプ解析を行った。フェノタイプ解析にはBD社のFortessa及びVerseを用いた。健常者(HC)11例も加えAE/Ab(+), AE/Ab(-)と比較した。データ解析は適宜unpaired t-test, Mann-Whitney U test, Spearman順位相関係数を用いて算出した。

【結果】

AE/Ab(+)は13例(NMDA-R抗体5例, LGI1抗体4例, MOG抗体4例(皮質脳炎型)), AE/Ab(-)は10例だった。

診断アルゴリズム(Fig. 1A)はAE/Ab(+)において1例がB群, 8例がC群, 3例がD群, 1例がE群であった(Fig. 1B)。本コホートを用いた坂本らの診断アルゴリズムの検証では、C群とD群間では感度69%・特異度70%であった。スクリーニングに適したカットオフポイントはD群とE群間で感度92%・特異度40%であった。

AE/Ab(+)とAE/Ab(-)でMRI、一般髄液検査に差はなかった。脳波では、発作間欠期のてんかん性放電がAE/Ab(-)で多く($p < 0.0001$)、局所徐波を認めた症例は両群で差はなかった(Tab. 1)。

そこで、抗体産生に関わるB細胞の表現型についてフローサイトメトリーを用いて解析した。AE/Ab(+)の末梢血ではAE/Ab(-)とHCと比較しplasmablastsが上昇していた($p=0.010$, $p=0.029$) (Fig. 2A)。AE/Ab(+)の中でもNMDA受容体抗体とLGI1抗体陽性群を合わせた細胞表面抗原に対する抗体陽性群において特にplasmablastsが上昇していた($p=0.023$, $p=0.0181$) (Fig. 2B)。さらに、AE/Ab(+)ではAE/Ab(-)と比べて髄液中のB細胞とplasmablastsが上昇していた($p=0.029$, $p=0.001$) (Fig. 2C)。他のB細胞亜分画であるnaïve B細胞(naïve), unswitched memory B細胞(USM), switched memory B細胞(SWM) double negative B細胞(DN)の割合は各群間で差がなかった(Fig. 2D)。

次に、B細胞分化の背景にある濾胞性T細胞の表現型について、末梢血におけるcTfh亜分画とそのICOS発現率を解析した(Fig. 3A)。一方、cTfhのICOS発現率がAE/Ab(+)においてAE/Ab(-)とHCと比較し高かった

Tab. 1 患者背景

	AE/Ab(+) (n=13)	AE/Ab(-) (n=10)	HC (n=11)	AE/Ab(+) vs AE/Ab(-), p value	AE/Ab(+) vs HC, p value
Age(y), mean $\pm$ SD	43.8 $\pm$ 18.0	50.2 $\pm$ 19.2	34.1 $\pm$ 6.7	0.44	0.15
Sex, female, n(%)	5(38)	3(30)	4(36)	0.97	0.78
antibody, n(%)	NMDA 5(38) MOG 4(31) LGI1 4(31)	-	-	-	-
abnormal EEG, n(%)	9(69)	10(100)	-	0.051	-
- focal slowing, n(%)	6(46)	6(60)	-	0.42	-
- epileptic discharge, n(%)	1(8)	10(100)	-	<0.0001	-
CSF pleocytosis(>5 μ l), n(%)	3(23)	1(10)	-	0.43	-
CSF elevated protein (>40 mg/dl), n(%)	6(46)	5(50)	-	0.86	-
elevated IgG index>0.7, n(%)	1(8)	0(0)	-	>0.99	-
oligoclonal band, n(%)	4(31)	0(0)	-	0.10	-
abnormal MRI, n(%)	9(69)	10(100)	-	0.10	-
- bilateral abnormal MRI, n(%)	4(31)	4(40)	-	0.66	-
tumor, n(%)	3(23)	2(20)	-	0.86	-

HC, healthy control; NMDA, N-methyl-D aspartate; MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein; LGI1, leucine-rich glioma-inactivated protein 1; CSF, cerebrospinal fluid; AE/Ab(+), antibody-positive autoimmune epilepsy; AE/Ab(-) antibody-negative suspected autoimmune epilepsy(patients with antibodies negative for rat brain immunohistochemistry but met inclusion criteria and suspected autoimmune epilepsy).

($p=0.022$, $p=0.001$)。cTfhの亜分画解析では、AE/Ab(+)においてcTfh17への移行率がAE/Ab(-)とHCと比較し高かった($p=0.008$, $p=0.006$)。cTfhにおけるICOS発現cTfh17への移行率はAE/Ab(+)において他2群と比較し高かった($p=0.0006$, $p=0.014$)。

さらに、AE/Ab(+)のリンパ球表現型解析と臨床情報を比較した。AE/Ab(+)の末梢血中のplasmablastsの割合と入院時のmodified Rankin Scaleの間に正の相関が見られた($r=0.67$) (Fig. 4A)。また、AE/Ab(+)におけるNMDA受容体抗体とLGI1抗体陽性を合わ

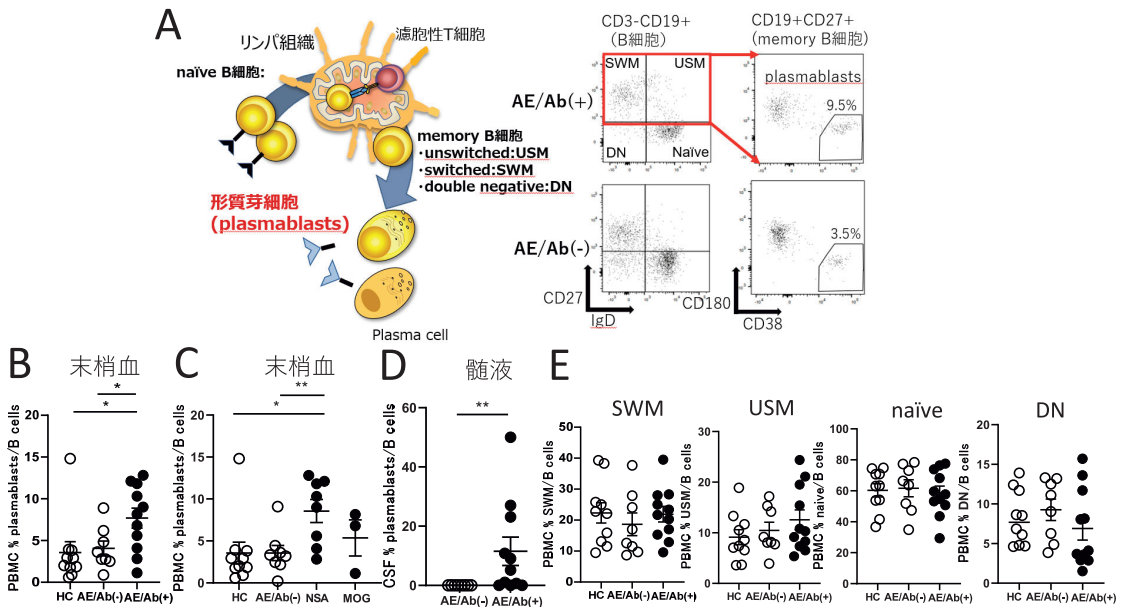


Fig. 2 A. B細胞の亜分画と代表的な cytometric scheme. B, C. 末梢血のB細胞における plasmablasts の割合。NSA は、NMDA 受容体抗体陽性自己免疫性てんかん及び LGI1 抗体関連自己免疫性てんかんの患者群と定義する。D. CSF のB細胞における plasmablasts の割合。E. 末梢血のB細胞内における SWM, USM, naïve, DN の頻度。値は平均±SEM で表される。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; 適宜, unpaired t-test または Mann-Whitney U test で解析した。

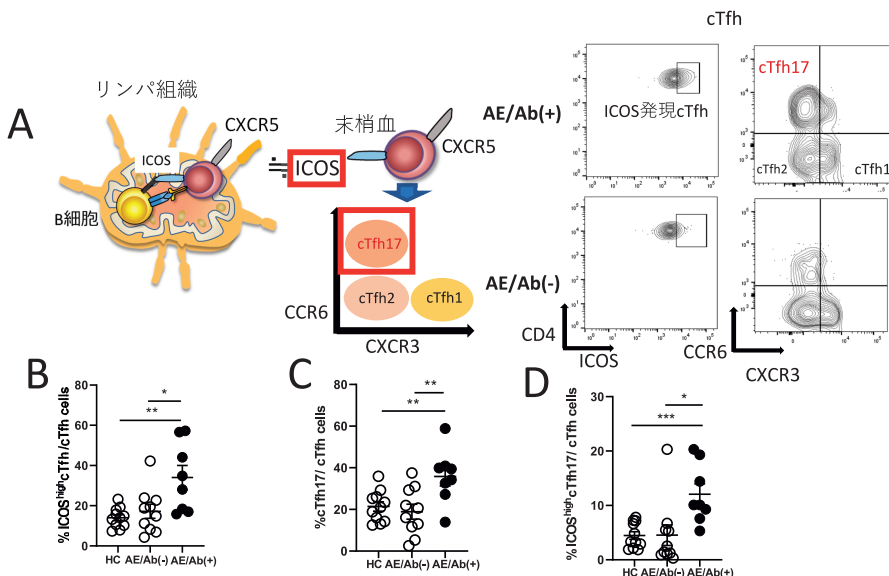


Fig. 3 A. 濾胞性T細胞と循環濾胞性T細胞 (circulating follicular helper T cell; cTfh) の亜分画と代表的な cytometric scheme. B. cTfh の ICOS 発現率。C. cTfh の cTfh17 への移行率。D. cTfh の ICOS 発現 cTfh17 への移行率。CD4+CXCR5+ T細胞 (cTfh), CD4+CXCR5+ICOS 発現 CD4 T細胞 (ICOS 発現 cTfh), CXCR3-CCR6+CXCR5+CD4 T細胞 (cTfh17), CXCR3-CCR6+CXCR5+ICOS 発現 CD4 T細胞 (ICOS 発現 cTfh17) 細胞値は平均±SEM で表される。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; 適宜, unpaired t-test または Mann-Whitney U test で解析した。
cTfh, circulating follicular helper T cell; ICOS, inducible T-cell co-stimulator.

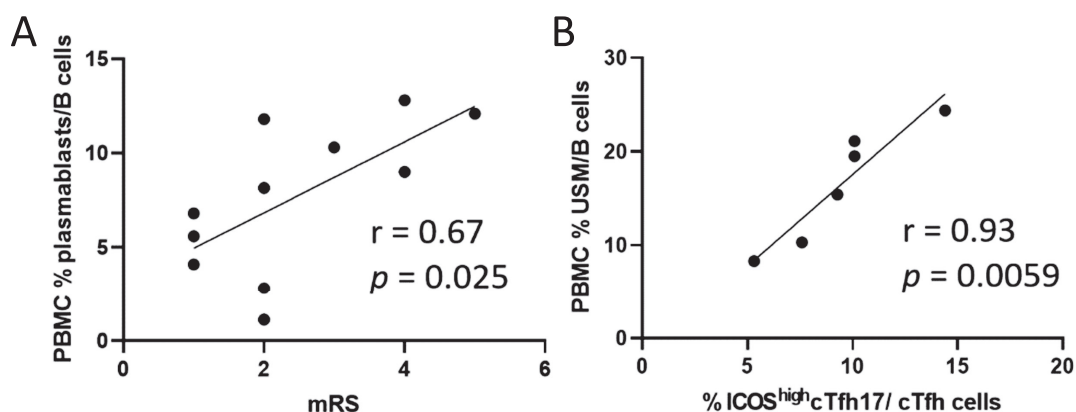


Fig. 4 A. AE/Ab (+) の末梢血中の plasmablasts の頻度と入院時 mRS の散布図。B. NMDA 受容体抗体と LGI1 抗体陽性患者の末梢血中の unswitched memory B 細胞の頻度と cTfh 中の ICOS 発現 cTfh17 の頻度の散布図。

mRS, modified Rankin scale; cTfh, circulating follicular helper T cell; ICOS, inducible T-cell co-stimulator; naive, naive B cell; DN, double negative B cell; USM, unswitched memory B cell; SWM, switched memory B cell.

せた群で、B細胞のうちUSMの割合とcTfhのうちICOS発現cTfh17の割合の間には正の相関が見られた($r=0.93$) (Fig. 4B)。

【考察】

抗神経抗体の測定が常に可能とは限らないため、抗体解析に依存せず自己免疫性てんかんを診断する努力がなされている¹¹⁾。研究1では、AE/Ab (+) において発作間欠期のてんかん性放電が少なかった。抗神経抗体を測定した報告において、抗体陽性自己免疫性てんかんでは発作間欠期のてんかん性放電検出率は30-38%と低く¹²⁻¹⁴⁾、本コホートの結果と合致していた。また、坂本らの診断アルゴリズムの感度は先行論文においてC群とD群間では感度79%・特異度76% D群とE群間では感度93%・特異度65%であり¹⁰⁾、本コホートでもほぼ一致した結果であった。そしてリンパ球フェノタイプ解析ではAE/Ab (+) では末梢血を中心に plasmablasts の上昇やcTfh17への偏倚といった抗体産生を促すような免疫細胞の変化が見られた。てんかんを主徴とした自己免疫性脳炎の不全型として

の自己免疫性てんかんの診断には感染性脳炎の除外は必要だが、除外のもとでは、これらの免疫細胞マーカーは自己免疫性てんかんの免疫背景を反映した診断バイオマーカー候補となりえる¹⁵⁾。plasmablasts の上昇やcTfh17への偏倚は自己抗体を持つ自己免疫性疾患である視神経脊髄炎スペクトラム障害や重症筋無力症などで報告されており¹⁶⁻¹⁸⁾、自己抗体介在疾患としての免疫背景を共有している可能性が示唆された。今後、症例を蓄積し更なる診断基準案の検証とリンパ球フェノタイプ解析を交えた改良を検討している。

研究2：認知症における神経過興奮病態の探索

【方法】

2020年4月～2022年3月まで当院もの忘れ外来を受診し、1時間の脳波測定を実施した患者を対象とした。主観的認知障害 (SCI)、軽度認知障害 (MCI)、認知症の3群に分類し、脳波判読を行った。鋭一過性波の病的程度を1～10で

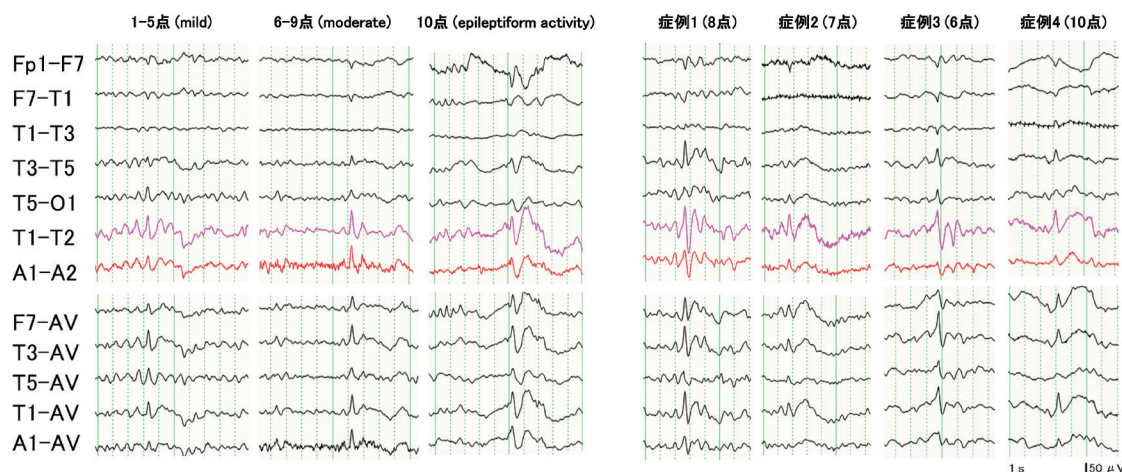


Fig. 5 鋭一過性波の評価方法と病的と考えられた症例の波形

鋭一過性波の病的程度を1-10点で点数付けを行い、1-5点を軽度 (mild)、6-9点を中等度 (moderate)、10点をてんかん性放電と定義した。本研究では4症例で、中等度以上の病的鋭一過性波を認めた (症例1, 2, 3, 4)。

判定し (10はてんかん性放電, Fig. 5参照), 最初に各患者の脳波で6以上と考えられる波形を抽出した。次に2名の専門医が抽出波形を評価し、ともに6以上と判定した波形を病的と定義した。

【結果】

31名の患者が該当した。年齢平均は76歳, MMSE平均は23.5点, 認知症StageはSCIが5名, MCIが19名, 認知症が7名だった。1時間の脳波計測による軽睡眠期への移行は25名 (81%) で確認できた。病的波形はSCI 1名, MCI 2名, 認知症1名で認めた。

【考察】

本研究ではもの忘れ外来受診患者の13%で病的波形の出現を認めた。もの忘れ外来における30分脳波のてんかん性放電の検出率は約3%との報告があり¹⁹⁾, 1時間脳波の測定と鋭一過性波の特徴を詳細に判読したことで, 病的波形の検出率が上昇したと考えた。今後は症例蓄積後に各種ADバイオマーカーを測定し, 神経過興奮病態との関係性を評価する予定である。

研究3：ウェアラブル脳波デバイスを用いた終夜脳波記録

①ウェアラブル化のための限られた電極数による至適記録部位の同定

【方法】

神戸大学医学部附属病院のてんかん外来および認知症物忘れ外来を受診した患者で, 病歴聴取上てんかんが疑われた者のうち, てんかんの診断目的に短期入院した患者に対し, 終夜ビデオ脳波検査 (vEEG) を, 2020年11月末から2022年3月までにのべ45名の患者で実施した。計測は32chチャンネルデジタル脳波計 (現有) を用い, 通常の10-20国際法の電極 (19電極) に加えて, 内側側頭葉由来のてんかん性放電が記録できる配置の電極を追加して32chで記録を行った。記録された脳波データについて, デジタル脳波計のリモネージュ機能を用いて, 表示電極数を減らし, 組み合わせを変更したものと従来配置のものでてんかん性放電の判読能を比較検討した。正常脳波 (覚醒時の後頭部優位律動や睡眠中の徐波) およびてんかん性放電が検出できる最適な電極の組み合わせについて検証した。

【結果】

我々が提案した少数配置の電極で、従来の10-20国際法で配置した電極と同様の感度でてんかん性放電が検出できる可能性が示唆された。側頭葉てんかん11例では、少数配置のモニタージュと通常のモニタージュでspikeの盲検を行い、てんかん専門医2名の判読により、側頭部由来の典型的なspikeに関しては94.1%の一致率が確認された。一方で、sharp transientについては65.6%と相対的に低値であった。

【考察】

側頭部由来のspikeについては、少数配置でも通常の縦つなぎ双極誘導を基準として十分に高い感度が確認された。sharp transientについては判読者間の一致率も低く、定義が確立していないことの影響もあると考えられた。電極数を減らしたモニタージュは、発作時脳波の検出を目的としたものが多いが、今回提案した少数配置では、対象をてんかんの中でも頻度が高い側頭葉てんかんや前頭葉てんかに限定することで、発作間欠期の異常を的確に検出できることが示された。

②少電極数・無線化による自然な睡眠での脳波計測

【方法】

①の検証結果を踏まえたうえで、10-20国際法配置より少数の電極配置と既存の超小型アンプを用いてウェアラブル脳波デバイスのプロトタイプを作成した。vEEGを実施され、研究に同意を得た34名の患者(21名が側頭葉てんかん)に対してプロトタイプの簡易型脳波計を用いて終夜脳波記録を行った。装着感についてアンケート調査を行い、てんかん性放電の検出率を従来脳波計と比較した。アンケート調査では、装着時の固定感、睡眠の状態、脳波計・電極による不快感や疼痛、皮膚症状の程度について10段階で評価を行った。

【結果】

アンケート調査ではのべ34名の被験者のうち、29人から回答が得られた。

装着時の固定感については、5[4-6] (median [IQR], 1=とてもゆるい, 10=とてもきつい)であった。また、睡眠の状態について、眠れた実感は5[1-6] (1=よく眠れた, 10=まったく眠れなかった), 中途覚醒の頻度は5[3-6] (1=なかった, 10=とても多かった), 寝返りの打ちやすさ3[1-5] (1=問題なかった, 10=まったく打てなかった), 自覚的な睡眠時間は 6.4 ± 1.2 時間 (average $\pm$ SD), 睡眠の質に対する脳波計の影響は5[2-5] (1=まったく気にならなかった, 10=とても気になった)であった。脳波計、電極による不快感は5[3-6] (1=全くなかった, 10=とてもあった)であり、内容については“痛み”のみが5例, “かゆみ”のみが6例, “圧迫感”のみが6例であり、これらの2つ以上があった例は2例であった。皮膚症状については、視診でのかぶれや発赤は1.84 (1=まったくなし, 10=とてもあった)であった。

記録された脳波データについては、vEEGでてんかん性放電が同定された側頭葉てんかん症例では、全例でプロトタイプの簡易型脳波計でもてんかん性放電の同定が可能であった。一方で、他の脳葉由来の焦点てんかんでは、検出率が低下する場合もみられた。検査中にてんかん発作が記録された2症例では発作時脳波変化が同定できた。

【考察】

装着時の固定感については、不快感の訴えは少なかったが、自由記載では電極や脳波計が外れるのではないかと不安があったとの感想があり、固定方法については改善の余地があると考えられた。一方で睡眠への影響については、眠れた実感や寝返りの打ちやすさについて、特に通常の脳波計によるvEEG検査と比較して肯定的な意見が多く、少数電極によるメリットが反映されたと考えた。

不快感や疼痛、皮膚症状については、電極の圧迫による局所の自覚的なかゆみや痛みの訴え

はあったが、外観上の皮膚変化はほとんど認められず、安全に施行できるものと考えられた。

【結語】

我々が提唱した自己免疫てんかんアルゴリズムの有用性を神戸大学病院コホートで検証し、リンパ球のサブセット解析から自己免疫性てんかんにおける血液バイオマーカー候補を明らかにした。SCIから軽度認知症の神経過興奮病態の評価には、1時間脳波による軽睡眠期の脳波測定がてんかん性放電の検出に有用であった。我々が開発したプロトタイプの簡易型脳波計を用いた終夜脳波計測が自己免疫病態や認知症病態を背景にもつ中高齢発症てんかんの診断に有用な可能性が示唆された。今後、症例蓄積し、血液・髄液バイオマーカー測定も取り入れ、自己免疫や認知症病態を背景とした中高齢てんかん患者の病態生理の解明、病勢を反映するバイオマーカーの開発、およびウェアラブル脳波計の研究開発を進める予定である。

参考文献

- 1) 松本 理器. 高齢発症てんかんと認知症の関連. *Dementia Japan*. 2022 ; **36** : 2-10.
- 2) 原 敦, 松本 理器. 自己免疫性てんかん. *日本臨床*. 2022 ; **80** 巻 増刊号5.
- 3) Lam AD, Deck G, Goldman A, Eskandar EN, Noebels J, Cole AJ. Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2017 ; **23** (6) : 678-80.
- 4) 森本 耕平, 松本 理器. 高齢発症てんかんと認知症. *老年内科*. 2021 ; **4** : 98-106.
- 5) Levite M. Autoimmune epilepsy. *Nat Immunol*. 2002 ; **3** (6) : 500.
- 6) Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*. 2016 ; **15** (4) : 391-404.
- 7) Schmitt N, Bentebibel SE, Ueno H. Phenotype and functions of memory Tfh cells in human blood. *Trends Immunol*. 2014 ; **35** (9) : 436-42.
- 8) Brenna E, Davydov AN, Ladell K, McLaren JE, Bonaiuti P, Metsger M, et al. CD4(+) T Follicular Helper Cells in Human Tonsils and Blood Are Clonally Convergent but Divergent from Non-Tfh CD4(+) Cells. *Cell Rep*. 2020 ; **30** (1) : 137-52 e5. DOI : 10.1016/j.celrep.2019.12.016.
- 9) Morita R, Schmitt N, Bentebibel SE, Ranganathan R, Bourdery L, Zurawski G, et al. Human blood CXCR5(+)CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity*. 2011 ; **34** (1) : 108-21.
- 10) Sakamoto M, Matsumoto R, Shimotake A, Togawa J, Takeyama H, Kobayashi K, et al. Diagnostic value of an algorithm for autoimmune epilepsy in a retrospective cohort. *Frontiers in Neurology*. 2022 ; **13**. DOI : 10.3389/fneur.2022.902157
- 11) Dubey D, Kothapalli N, McKeon A, Flanagan EP, Lennon VA, Klein CJ, et al. Predictors of neural-specific autoantibodies and immunotherapy response in patients with cognitive dysfunction. *J Neuroimmunol*. 2018 ; **323** : 62-72.
- 12) Kaaden T, Madlener M, Angstwurm K, Bien CG, Bogarin Y, Doppler K, et al. Seizure Semiology in Antibody-Associated Autoimmune Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 ; **9** (6). DOI : 10.1212/NXI.0000000000200034
- 13) Steriade C, Mirsattari SM, Murray BJ, Wennberg R. Subclinical temporal EEG seizure pattern in LGI1-antibody-mediated encephalitis. *Epilepsia*. 2016 ; **57** (8) : e155-60. DOI : 10.1111/epi.13436
- 14) Tokumoto K, Nishida T, Kawaguchi N, Kaneko K, Takahashi T, Takahashi Y. Electroclinical features of seizures in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated cerebral cortical encephalitis : A case report and literature review. *Seizure*. 2022 ; **98** : 13-8.
- 15) Hara A, Chihara N, Akatani R, Nishigori R, Tsuji A, Yoshimura H, et al. Circulating plasmablasts

and follicular helper T-cell subsets are associated with antibody-positive autoimmune epilepsy. *Front Immunol.* 2022 ; **13** : 1048428. DOI : 10.3389/fimmu.2022.1048428

- 16) Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 ; **108** (9) : 3701-6.
- 17) Nicolas P, Ruiz A, Cobo-Calvo A, Fiard G, Giraudon P, Vukusic S, et al. The Balance in T Follicular Helper Cell Subsets Is Altered in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients and Restored by Rituximab. *Front Immunol.* 2019 ; **10** : 2686. DOI : 10.3389/fimmu.2019.02686
- 18) Ashida S, Ochi H, Hamatani M, Fujii C, Kimura K, Okada Y, et al. Immune Skew of Circulating Follicular Helper T Cells Associates With Myasthenia Gravis Severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 ; **8** (2). DOI : 10.1212/NXI.0000000000000945
- 19) Liedorp M, Stam CJ, van der Flier WM, Pijnenburg YA, Scheltens P. Prevalence and clinical significance of epileptiform EEG discharges in a large memory clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010 ; **29** (5) : 432-7.

Summary

Neurophysiological research on late-onset epilepsy using overnight wearable EEG

Riki Matsumoto, Atsushi Hara, Kazuma Koda, Kohei Morimoto,
Kento Matoba, Kiminobu Okayama, Mitsuhiro Sakamoto, Masaya Togo,
Norio Chihara, Akira Kuzuya, Hisatomo Kowa

The incidence of elderly-onset epilepsy has been increasing in super-ageing society. Even in the era of 3 tesla MRI, etiology remained elusive in about a third to a half of this entity. Among patients with late-onset epilepsy with unknown etiology, new etiologies have been reported such as autoimmune epilepsy and focal epilepsy due to early phase of dementia. The establishment of the appropriate diagnostic tests is needed for these treatable conditions with immunotherapy or anti-seizure medicine. First, we validated the usefulness of an diagnostic algorithm for autoimmune epilepsy (Sakamoto et al. 2022) with our cohort of middle to elderly-onset focal epilepsy. We also examined the immunological background and identified autoimmune biomarkers such as the elevated frequency of plasmablasts and ICOS expressing cTfh17 shift in peripheral blood mononuclear cells. Second, we investigated neuronal hyperexcitability in patients with MCI~early dementia using 1-hour EEG and showed that interictal epileptiform activity occur more frequently during drowsiness and light sleep in the temporal area. Third, to improve the detection of interictal epileptiform activity during sleep, we developed a prototype of wearable EEG that can record EEG overnight, and evaluated its fitness/comfortability and ability to detect interictal spikes. We plan to further develop the blood and electrophysiologic biomarkers for early diagnosis of elderly-onset epilepsy, and promote the research and development of the wearable EEG device.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2023 ; 34 : 67-78

