

—— 研究褒賞受賞記念報告 ——

## 数値解析・数理解析に基づくてんかん病態生理と作動原理解明へのアプローチ：個別化治療への還元へ

松 橋 眞 生

要旨：1990年頃から臨床で汎用化されたデジタル脳波・脳磁図データを対象に、てんかん病態の解明と、てんかんに密接に関連する正常高次脳機能の解明を主たる目的として、臨床神経科学の視点から数値解析・統計解析手法を、臨床目的に応じて、また患者の個別ニーズに応じて構築し、個別化データ解析から長年実践してきた。それにより、数学的なてんかんの作動原理、病態理解や可視化を通じて、病態に応じた治療への一助につなげた。さらに学内外での若手の臨床数理解析に関する教育を行いこの分野の普及とレベルアップを進めてきた。現在機械学習や人工知能がこの分野に導入されつつあり、新たな領域・分野の数理解析手法を取り入れるため、数理解析の専門家と継続的に共同研究している。臨床医学側の窓口の役割として現代の情報技術をてんかん治療に役立てさらに相補的發展をめざす。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2024；35：9-16

Key Words：Digital electroencephalography, Wide-band analysis, Magnetoencephalography, Time-frequency analysis, Intracranial recording

### 序論

1990年頃から臨床で汎用化されたデジタル脳波・脳磁図データを対象に、臨床神経科学の視点から数値解析・統計解析手法を、臨床目的に応じてまた患者の個別ニーズにも応じて構築し、個別化データ解析から長年実践してきた。それにより、数学的なてんかんの作動原理、病態理解や可視化を通じて、病態に応じた治療につなげることが、この一連の研究の目的と成果である。ここでは、今までの具体的な事例と今後の方策を紹介する。

### 方法、結果および考察

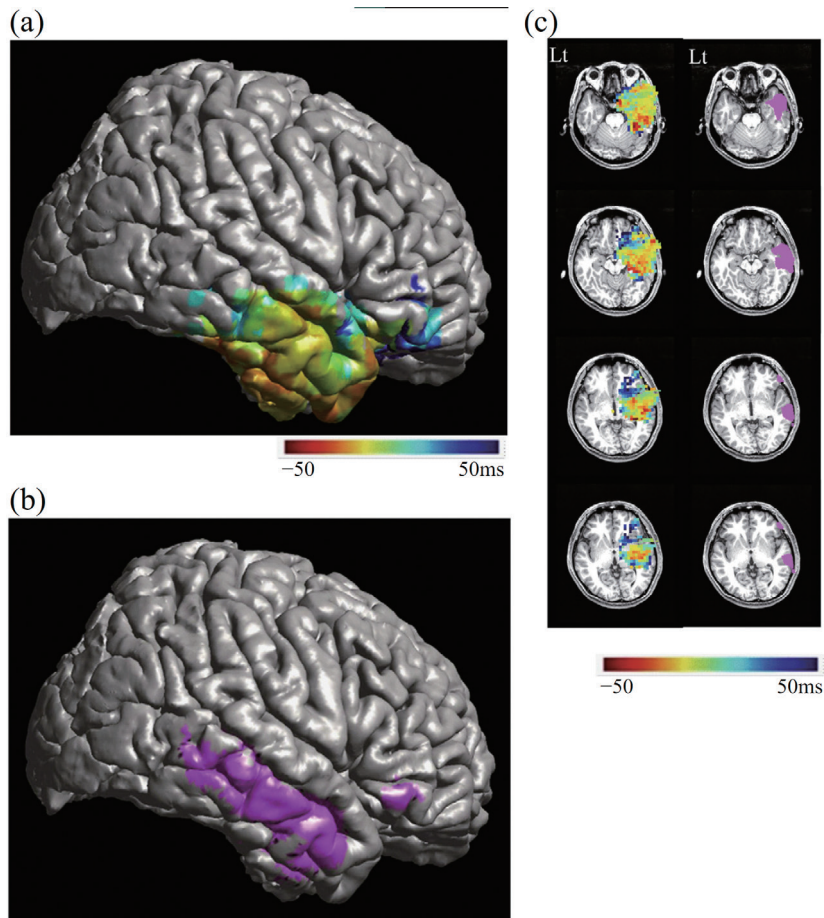
#### (1) てんかん病態の理解

1) 脳磁図によるてんかん発作間欠期活動の解析において、てんかん性活動の伝播をより高感度で可視化するためにTSI (temporal spread imaging：時間展開画像法) という新規の解析手

法を独自で開発した。

単純TSIは、何らかの標識、例えば視察により同定されたてんかん棘波のピーク時刻、の列をもとに計算する。信号源波形を、脳内の5mm格子点における正規化された神経活動として空間フィルタの手法にて求め、それが一定の閾値を超えたならばその時刻Ta (標識との時間差) を格子点ごとに記録し、同定されたすべての標識についての平均値 $\langle Ta \rangle$ を求める。これにより脳活動が標識に関連してどのような時間経過で広がるかが明らかとなり、更にその再現性が閾値を超えた回数 (出現率) として各格子点ごとに示される。

統計的に背景活動から有意に外れた活動を検出するパラメータ (神経活動の閾値) を求めるために乱択法を用いる。棘波の頂点時刻ではなくランダムに選んだ棘波と同数の標識を用い、神経活動閾値を様々に変化させながら単純TSIを行う。これを200回繰り返すと、閾値ごとの



**Fig. 1** The propagation and the hypometabolic areas in patient 1. (a) The propagation pattern on the patient's 3D MRI. The color scale represented  $\langle Ta \rangle$ . (b) The hypometabolic areas on the patient's 3D MRI. Brain regions showing a decrease in glucose metabolism were indicated by magenta color. (c) The propagation pattern on the patient's axial MRI slices (the left column). The color scale represented  $\langle Ta \rangle$ . The hypometabolic areas on the patient's axial MRI slices (the right column). Brain regions showing a decrease in glucose metabolism were indicated by magenta color. Lt: left. Both the propagation and the hypometabolism were identified in the right frontal orbital cortex, the right insular cortex, the right frontal pole, the right inferior frontal gyrus pars triangularis, the supramarginal gyrus posterior division and the right lateral occipital cortex inferior division<sup>1)</sup>.

格子点・出現率の分布が求まるため、出現率2/3が上位5パーセンタイルとなるような閾値を採用することでfamily-wise error rate 5%に調整し、この閾値を用いて棘波の頂点時刻を標識として単純TSIを行うと、出現率2/3で異常を示す領域が有意な神経活動を示す脳領域となるため、これをマスクとして本人の脳MRI上に $\langle Ta \rangle$ のマップを表示する。

この手法により棘波および後続徐波の焦点か

らの広がりをとらえ、FDG-PETで認める広範囲の代謝低下領域を電氣的活動の広がりと同統合的に解析できた (Fig. 1)<sup>1)</sup>。また、棘波の立ち上がりから頂点周囲の短い時間でのTSIによるてんかん原性焦点の推定は従来のダイポール解析と比較し以下のメリットを持つ。

- ・時間経過に伴うてんかん性活動の広がり、その起始部が可視化できる。
- ・複数の信号源・広い信号源領域の時間差をあ

る程度求めることが可能で、真の起始部を明らかにする可能性がある。

- ・てんかん性活動（スパイク）の数が少なくても、その再現性の良さを統計的に有意なものかどうかを評価し得る。

2) 多チャンネル誘発電位解析技法を、脳表に置いた電極を刺激しその周辺電極で記録するCCEP (cortico-cortical evoked potential: 皮質皮質間誘発電位) の解析に発展させ、周波数情報を加えた時間周波数解析も併せ評価を行っている。ヒトの一次体性感覚皮質から体性感覚誘発電位 (SEP) とCCEPとをそれぞれ計測し、時間周波数解析により比較した。CCEPでは刺激アーチファクトが時間周波数解析を難しくするが、解析方法を工夫することで潜時の短いCCEPの高周波活動 (high-frequency activity: HFA) をアーチファクトから分離することができ、SEPでは短潜時で200Hz以上の周波数領域にピークが見られたのに対しCCEPの短潜時活動ではHFAのピークが200Hz以下であることを示した (Fig. 2)<sup>2)</sup>。これは、視床から皮質への投射線維が主に皮質IV層に入力するSEPと、皮質間の連合線維がII—III層に入力するCCEPとの違いを反映するものと考えられる。さらに、てんかん起始部位においてそうでない領域に比べCCEPのHFAのパワーが大きくなることを示した<sup>3)</sup>。これは焦点同定のみならず病態推定やてんかん手術に必要な脳機能のマッピングの効率化にも役立つものである。

3) 難治てんかんのアストロサイトの病的活動を脳波上で発作時のDCシフトとして記録できることを受けて、発作時のDCシフトと発作時HFAを同時に、データ記録直後に速やかに解析・可視化できるようにした。このDCシフトはこれまで脳波計の低周波フィルターが時定数10秒という非常に低周波まで観察できる脳波計で記録・観察されていた。臨床で一般的に使用されている時定数2秒の脳波計ではここまでDCシフトを観察できないと考えられていたが、デジタルフィルタを用いて時定数10秒と時定数2秒とを比較したところ、てんかん発作の9割近くでは時定数2秒でもDCシフトを観察することができ、てんかん臨床で広く観察できる

現象であることが示された。さらに、クラスター分析の手法を用いてDCシフトを分類すると、その開始からピークまでの時間が8.9秒よりも短いrapid development patternとそれよりも長いslow development patternに分けられることを見出し (Fig. 3)、前者はFCD (focal cortical dysplasia: 焦点性皮質異形成) 1A病理と、後者はFCD IIA病理とよく関連することが明らかになった (Fig. 4)<sup>4,5)</sup>。

アストロサイトの異常を反映するDCシフトとニューロン由来のHFAとを同時に記録解析することでその両者の深い関係が臨床例から明瞭に示され<sup>6)</sup>、その有用性について、広く臨床現場で確実に簡便に使用できるよう産学連携でソフトウェアの開発を行い、現在市販の脳波計に搭載・使用されている。

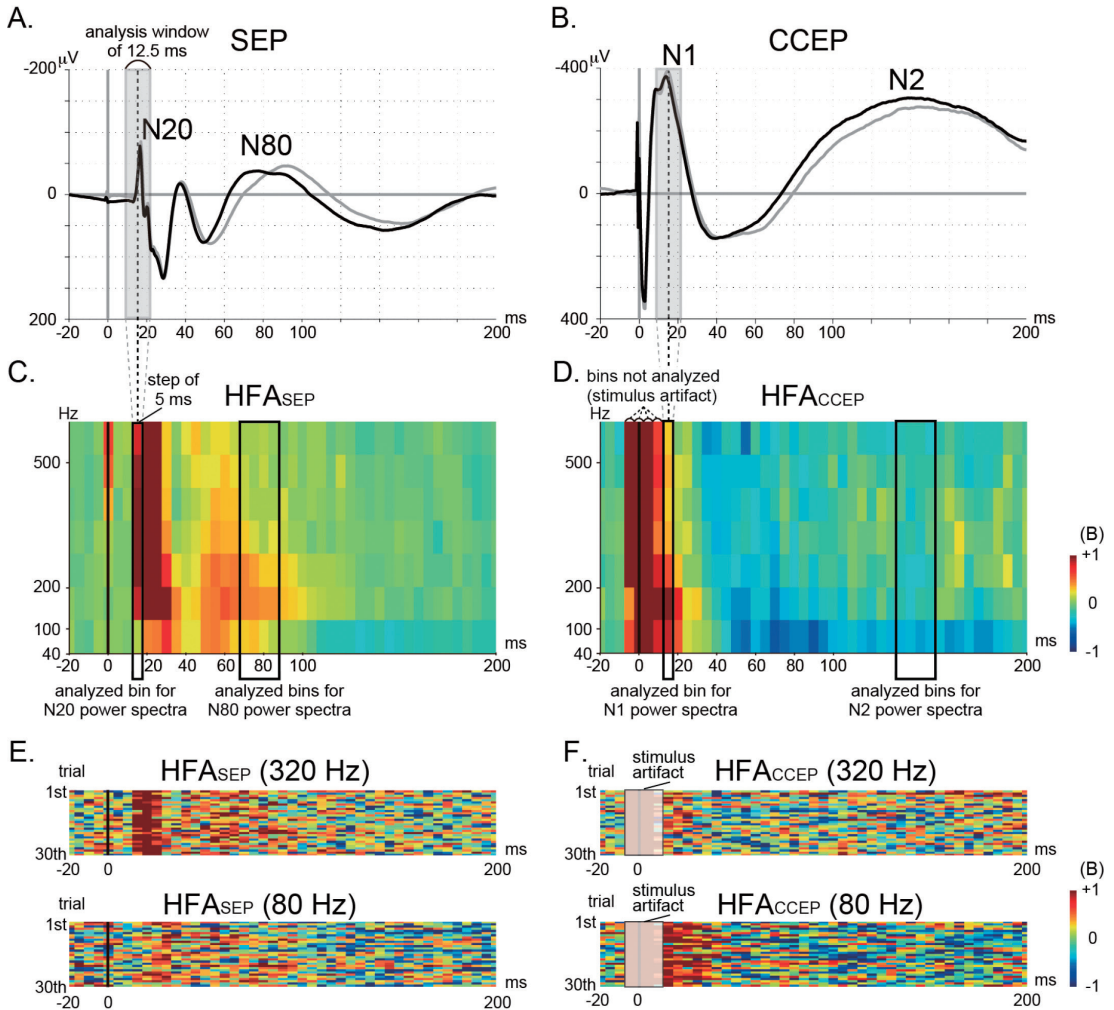
4) デジタルフィルタ技術を用い、これまで経験的な視察判断の棘波・鋭波と鋭一過性波の違いを数値基準として明らかにした<sup>7,8)</sup>。

## (2) 正常高次脳機能の解明とマッピング

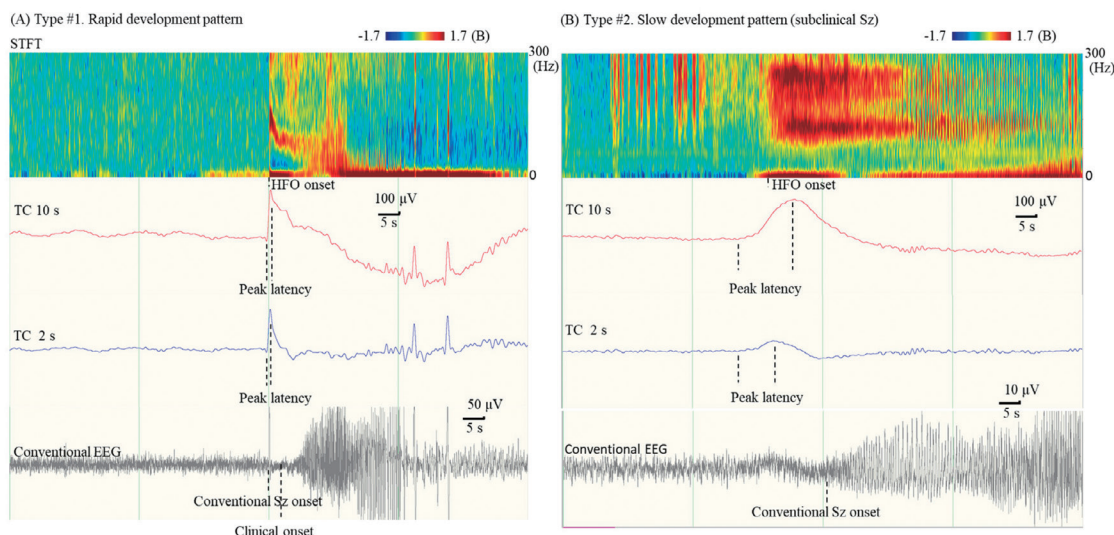
1) 頭蓋内で100個以上の多チャンネルから記録した皮質脳波を用いて体性感覚・痛覚・固有覚・聴覚・視運動覚など多様式の誘発電位を求め、その波形と分布から脳領域の知覚情報の処理を比較した。これにより側頭葉頭頂葉接合部の狭い領域において各種感覚機能の統合がなされていることを明瞭にし、同部位をTPJ-MSA (temporo-parietal junction multisensory area) と呼んだ<sup>9)</sup>。これはout of body experienceなどの病態解明にも寄与する結果であった。

2) 上記の多チャンネル誘発電位記録解析、広帯域時間周波数記録解析を統合して、随意運動に先行する運動準備電位の記録解析に加え、等張性筋収縮を行っている時の表面筋電図と脳波との間のコヒーレンス (フーリエ変換を用いて周波数帯域ごとに求めた相関係数の自乗) を計算した。これにより、皮質電気刺激を用いない効率的な安全な運動機能マッピング方法を可能とした<sup>10,11)</sup>。

3) 上記2)の方法を応用して、ヒトの運動開始意思の発現時点を新たな手法により示した。古典的な「Libetの時計実験」はそれが記憶に依存



**Fig. 2** SEP, CCEP, HFA<sub>SEP</sub>, and HFA<sub>CCEP</sub> at SI (patient 1, left hemisphere). A-D: SEP (A), CCEP (B), HFA<sub>SEP</sub> (C), and HFA<sub>CCEP</sub> (D) recorded from the same hand SI electrode are shown in a representative case. The STFT was performed by using the short analysis-window of 25 points (12.5 ms) in order to differentiate the stimulus artifact from the CCEP N1 potential. Since the sliding window is set at 5 ms, each time bin (5ms-width) displays the STFT results of the 12.5 ms analysis-window. For example, the 5 ms-time bin centered at 15 ms (highlighted by a black rectangle in C and D) corresponds to the results of 12.5 ms analysis-window (from 9 ms to 21.5 ms, centered at 15 ms; see shaded gray rectangle in A and B). The stimulus artifacts in CCEP last up to 3–4ms from the stimulus onset. Therefore, the bins centered at -5, 0, 5, and 10 ms potentially include the stimulus artifacts and they are not analyzed. Because we put the transistor-transistor logic (TTL) pulse from the electric stimulator into the DC input of the EEG machine, and offline triggered the stimulus onset using a certain threshold with a Matlab-script, the trigger timing could have jitter within the sampling point, namely, 0.5 ms. This jitter is reflected in the representative CCEP waveform (B). As for the induced activities, the 5 ms time bins centered at -5 and 0 ms, which correspond to the results of 12.5 ms window centered at -5 and 0 ms, could include the stimulus artifact (D). E, F: The row traces (30 trials) of HFA<sub>SEP</sub> (E) and HFA<sub>CCEP</sub> (F) for the frequency bands centered at 80 and 320 Hz are shown<sup>2)</sup>.



**Fig. 3** Representative waveforms of two types of ictal direct current (DC) shift. (A) Example of type #1 (rapid development pattern) ictal DC shifts of Patient 17 (clinical seizure) is shown. (B) Representative example of type #2 (slow development pattern). The figures were obtained from Patient 16 (subclinical seizure). Both (A) and (B) show the ictal DC shifts with a TC of 10 s (red) and 2 s (blue), and conventional seizure patterns which were observed by bandpass filter of 1.6–120 Hz (black). To describe the time differences between ictal DC shifts and ictal HFO, the figure also shows short-time Fourier transform (STFT) (top), ranging between 0 and 600 Hz of frequency. The STFT was analyzed with a window frequency of 10 Hz. High frequency filter = 1 Hz, HFO; high-frequency oscillations, STFT; short-time Fourier transform. Sz; seizure<sup>4)</sup>.

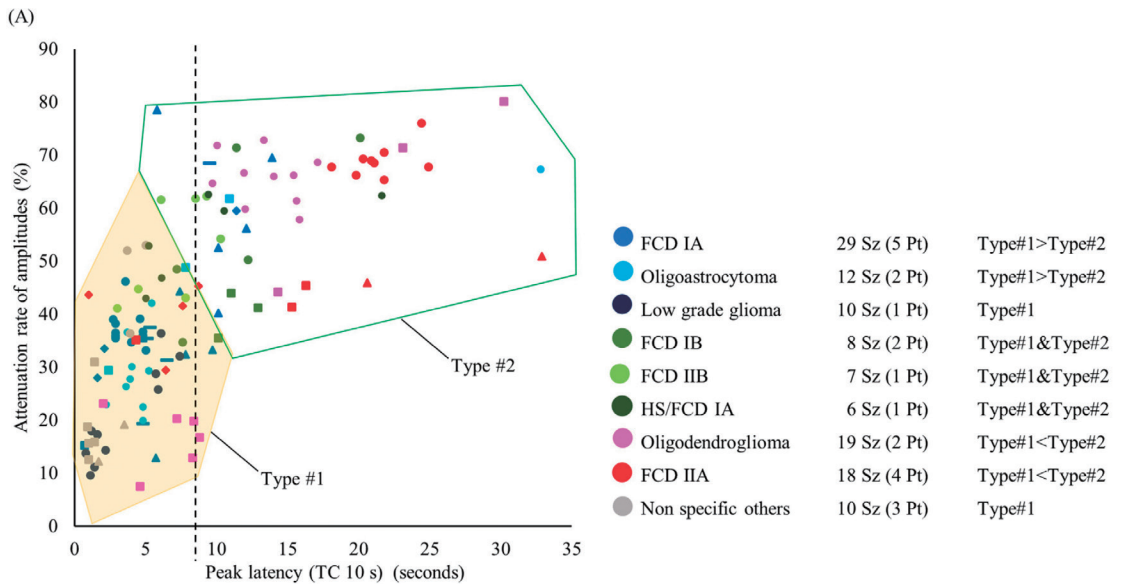
するため様々なバイアスがかかること、時計を読み記憶する過程そのものがバイアスを生むこと、時計を見て運動するという課題構成のために自由意思ではなく反応課題になっている可能性がある、という問題を指摘されていたが、依然としてこの分野では標準的な手法であった。これに対し、自己のリズムで随意運動を行う被検者にランダムなタイミングでビーブ音を聞かせ、その音を聞いたときに運動意思を持っていなければ無視し、持っていた場合はその運動をやめるという新しい課題を作成し、運動準備電位とともに記録解析した。これはLibetの課題が持つ記憶の問題を解決して運動準備電位が意思の認識 (Fig. 5のT) に先行することを初めて客観的に示したばかりでなく、意思の無意識・意識・メタ意識という階層の存在を脳波データ上から明らかにした (Fig. 5)。

4) ヒトの大脳皮質機能のネットワークを明らかに

かにするため、CCEPによる脳内機能連結の病態特性解析や、皮質間・中枢末梢間のコヒーレンス、位相振幅カップリング (phase-amplitude coupling: PAC) などの新手法を適用し、運動、睡眠、咀嚼についてネットワークの観点から解明した<sup>13, 14)</sup>。

### (3) 脳活動の数値・数理解析の今後の波及について

以上の解析技術は、当施設だけでなく国内外でフリーに利用可能なようにし、学内外での若手の臨床数理解析に関する教育を行いこの分野の普及とレベルアップを進めてきた。さらに新たな領域・分野の数理解析手法を取り入れるため、数理科学の専門家と継続的に共同研究している。海外では本分野の医療理工連携は盛んであるが、日本では今後の発展が喫緊である。



**Fig. 4** Correlation between amplitude attenuation rate and peak latency. It was made with a TC of 10 s, as determined by cluster and logistic regression analyses. The plot shows the parameters of the ictal direct current shifts for each seizure. The vertical axis shows the amplitude attenuation rate, and the horizontal axis shows the peak latency of the ictal direct current shifts described with a TC of 10 s. Specific colors were assigned to each pathology. If several patients had the same pathology, each patient was distinguished by different symbols (i.e., circle, square, triangle, rhombic, and stick). The results of the cluster analysis are represented as enclosed yellow (shaded) or green line circling areas. Type #1 were circled by yellow line, and type #2 were circled by green line. The dotted line indicates the results of logistic regression analysis with univariate analysis in black. The peak latency threshold was 8.9 s. Modified from<sup>4)</sup>.

## 結語

主にてんかん学分野での個別の解析技術の発展にとどまらず、今後機械学習や人工知能がこの分野に既に導入された現在、臨床医学側の窓口の役割を果たしている。急速に発達する現代の情報技術をてんかん治療に役立てさらに相補的發展のために、情報解析に精通したフィジシャン・サイエンティストの養成、理工系分野との柔軟な共同連携の推進を、より高度かつ緊密遂行する環境構築が今後期待される。

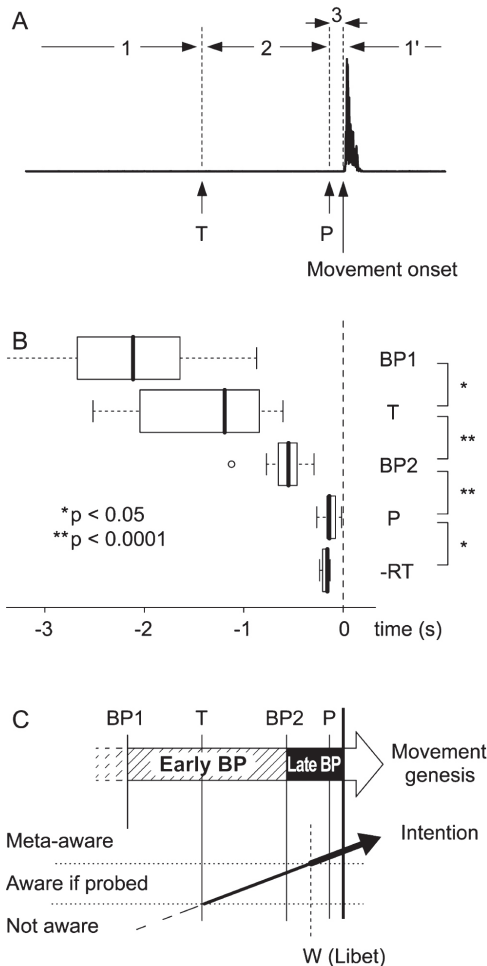
## 謝辞

これらの研究活動は、京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座、脳機能総合研究センター、脳神経内科、脳神経外科、小児科、臨床病態検査学、呼吸管理睡眠管理学、

情報学研究科、経済学研究所の先生方による指導、助言と協力、更には文部科学省新学術領域研究「オシロロジー」をはじめとする他大学・研究機関との共同研究における神戸大学・広島大学・札幌医科大学、北海道大学、公立はこだて未来大学、東北大学、福島大学、新潟医療福祉大学、理化学研究所、東京大学、国立精神・神経医療研究センター、早稲田大学、中部大学、富山大学、浜松医科大学、生理学研究所、滋賀医科大学、立命館大学、京都産業大学、関西医科大学、岡山大学、愛媛大学、九州大学の共同研究者の先生方、日本光電工業株式会社の皆様との貴重な助言と協力のもとに出来上がったものです。心より深謝申し上げます。

## 利益相反

(1) 2018年6月より2023年5月の期間、京都大



**Fig. 5** Schematic diagrams of the mental and physiological procedures proposed in this study. The three diagrams are shown in approximately the same time scale. (A) T time and P time relationship in a single movement. The subjects were told to perform self-paced finger extension while tones were administered randomly. The solid horizontal line with a burst represents a sample surface EMG waveform. Period 1, subject was waiting; Period 2, subject was thinking of and initiating the forthcoming movement (if there was a tone in this period the process was vetoed and no movement followed); Period 3, subject could not stop his/her movement if he/she heard the tone in this period; Period 1', subject was again waiting and ignored any tones heard in this period. (B) Box-and-whisker plot of estimated times in all subjects. The RT (simple RT) sign is shown as its negative. The boxes are aligned to the first and third quartile, and whiskers extend out to the most extreme data, which are no more than 1.5 times the interquartile range from the box. The thick vertical line in the box denotes the median. An outlier is shown by an empty circle. (C) Proposed summary showing the relationship of the physiologically-determined movement genesis and the behaviorally-identified development of intention. The latter was described in the framework by Smallwood & Schooler (2006) with approximate W time by Libet et al. (1983) added<sup>12)</sup>.

学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座は産学共同講座であり、エーザイ株式会社、ユーシービージャパン株式会社、日本光電工業株式会社、大塚製薬株式会社の共同研究経費及び寄付金の補助を受けている。

(2) 2023年6月より2028年5月の期間、京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座は産学共同講座であり、住友ファーマ株式会社と日本光電工業株式会社の共同研究経費の補助を受けている。

#### 文献

- 1) Shibata S, Matsuhashi M, Kunieda T, Yamao Y, Inano R, Kikuchi T, et al. Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity. *Clin Neurophysiol* 2017 ; **128** : 734-43.
- 2) Kobayashi K, Matsumoto R, Matsuhashi M, Usami K, Shimotake A, Kunieda T, et al. Different Mode of Afferents Determines the Frequency Range of High Frequency Activities in the Human Brain : Direct Electrographic Comparison between Peripheral Nerve and Direct Cortical Stimulation. *PLoS One* 2015 ; **10** : e0130461.
- 3) Kobayashi K, Matsumoto R, Matsuhashi M, Usami K, Shimotake A, Kunieda T, et al. High frequency activity overriding cortico-cortical evoked potentials reflects altered excitability in the human epileptic focus. *Clin Neurophysiol*

- 2017 ; **128** : 1673-81.
- 4) Kajikawa S, Matsuhashi M, Kobayashi K, Hitomi T, Daifu-Kobayashi M, Kobayashi T, et al. Two types of clinical ictal direct current shifts in invasive EEG of intractable focal epilepsy identified by waveform cluster analysis. *Clin Neurophysiol* 2022 ; **137** : 113-21.
  - 5) Kajikawa S, Matsuhashi M, Kobayashi K, Hitomi T, Daifu-Kobayashi M, Kobayashi T, et al. Corrigendum to "Two types of clinical ictal direct current shifts in invasive EEG of intractable focal epilepsy identified by waveform cluster analysis" [*Clin. Neurophysiol.* 137 (2022) 113-121]. *Clin Neurophysiol* 2022 ; **142** : 277.
  - 6) Inoue T, Inouchi M, Matsuhashi M, Matsumoto R, Hitomi T, Daifu-Kobayashi M, et al. Interictal Slow and High-Frequency Oscillations : Is it an Epileptic Slow or Red Slow? *J Clin Neurophysiol* 2019 ; **36** : 166-70.
  - 7) Sultana S, Hitomi T, Daifu Kobayashi M, Shimotake A, Matsuhashi M, Takahashi R, et al. A Long Time Constant May Endorse Sharp Waves and Spikes Over Sharp Transients in Scalp Electroencephalography : A Comparison of After-Slow Among Different Time Constants Concordant With High-Frequency Activity Analysis. *Front Hum Neurosci* 2021 ; **15** : 748893.
  - 8) Sultana S, Hitomi T, Daifu Kobayashi M, Shimotake A, Matsuhashi M, Takahashi R, et al. Corrigendum : A Long Time Constant May Endorse Sharp Waves and Spikes Over Sharp Transients in Scalp Electroencephalography : A Comparison of After-Slow Among Different Time Constants Concordant With High-Frequency Activity Analysis. *Front Hum Neurosci* 2022 ; **16** : 889046.
  - 9) Matsuhashi M, Ikeda A, Ohara S, Matsumoto R, Yamamoto J, Takayama M, et al. Multisensory convergence at human temporo-parietal junction - epicortical recording of evoked responses. *Clin Neurophysiol* 2004 ; **115** : 1145-60.
  - 10) Satow T, Matsuhashi M, Ikeda A, Yamamoto J, Takayama M, Begum T, et al. Distinct cortical areas for motor preparation and execution in human identified by Bereitschaftspotential recording and ECoG-EMG coherence analysis. *Clin Neurophysiol* 2003 ; **114** : 1259-64.
  - 11) Neshige S, Kobayashi K, Matsuhashi M, Hitomi T, Shimotake A, Kikuchi T, et al. A rational, multispectral mapping algorithm for primary motor cortex : A primary step before cortical stimulation. *Epilepsia* 2019 ; **60** : 547-59.
  - 12) Matsuhashi M, Hallett M. The timing of the conscious intention to move. *Eur J Neurosci* 2008 ; **28** : 2344-51.
  - 13) Maezawa H, Mima T, Yazawa S, Matsuhashi M, Shiraishi H, Funahashi M. Cortico-muscular synchronization by proprioceptive afferents from the tongue muscles during isometric tongue protrusion. *Neuroimage* 2016 ; **128** : 284-92.
  - 14) Togawa J, Matsumoto R, Usami K, Matsuhashi M, Inouchi M, Kobayashi K, et al. Enhanced phase-amplitude coupling of human electrocorticography selectively in the posterior cortical region during rapid eye movement sleep. *Cereb Cortex* 2022 ; **33** : 486-96.