

—— 研究助成報告 ——

低頻度皮質電気刺激に対するてんかん発作起始部の遅発皮質反応の特性：てんかん発作起始部自体の刺激と遠隔領域刺激の比較検討

小林 勝哉¹⁾, 松本 理器²⁾, 梶川 駿介¹⁾, 松橋 眞生³⁾, 山尾 幸広⁴⁾,
菊池 隆幸⁴⁾, 吉田 和道⁴⁾, 宮本 享⁴⁾, 高橋 良輔¹⁾, 池田 昭夫³⁾

要旨：薬剤抵抗性難治てんかんの外科的治療術前評価では、単発皮質電気刺激 (single-pulse electrical stimulation: SPES) に対する早期皮質反応 (100ms以内のcortico-cortical evoked potential: CCEP) と遅発皮質反応 (SPES後100-1000msのdelayed response: DR) およびそれらに重畳する高周波活動 (high-frequency activities: HFAs) がてんかん原性の指標とされる。我々は刺激直後から刺激部位の脳波記録を可能とする信号切替装置を用いて、刺激部位へのSPESの反応を発作起始領域 (seizure onset zone: SOZ) と非発作起始領域 (nSOZ) との相違を検討した。対象は、頭蓋内脳波記録を施行した難治焦点てんかん患者5人。SPESを9SOZおよび6nSOZに施行した。また、SOZでのDRの発生率を、SOZ自体の刺激とPZ (SOZにCCEPを認める遠隔領域, propagation zone) 刺激とで比較した。刺激後のHFAsはSOZでnSOZよりも有意にパワー低下を認めた。SOZおよびPZへのSPESは、5SOZで有意なDRを示したが、SOZ刺激のDR発生率 ($10.8 \pm 5.8\%$) は、PZ刺激のDR発生率 ($19.6 \pm 5.7\%$) よりも低かった。これらの結果は、てんかん焦点における興奮/抑制バランスの不安定な性質を示唆しうる。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2024 ; 35 : 99-102

Key Words : 単発皮質電気刺激, 皮質皮質間誘発電位, 遅発皮質反応, 高周波活動, 興奮/抑制バランス

【序論】

てんかん患者の約30-40%は薬剤抵抗性難治とされ、これらのうち焦点てんかん患者では、発作根治を目指したてんかん外科治療 (焦点切除術) の候補となりうる。てんかん外科治療術前評価として頭蓋内脳波記録を用いたてんかん原性領域 (epileptogenic zone: EZ) の同定が重要である。てんかん発作時脳波変化がEZ同定のgold standardであるが、他に発作間欠期て

んかん性放電 (spike, paroxysmal fast activity, 80Hz以上のhigh-frequency oscillations: HFOs) も有用とされる。加えて、頭蓋内電極への単発皮質電気刺激 (single-pulse electrical stimulation: SPES) に対する反応として、早期皮質反応 (SPES後100ms以内のearly responseあるいはcortico-cortical evoked potential: CCEP) は様々な脳機能関連ネットワークの評価以外に皮質興奮性についてはEZの評価に用いられてきた¹⁻³⁾。また遅発皮質反応 (SPES後100-1000msの

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 (医学部附属病院脳神経内科)

[〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54]

²⁾ 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]

³⁾ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学

⁴⁾ 京都大学大学院医学研究科脳神経外科学

delayed response: DR) も同様にEZの評価に用いられてきた⁴⁻⁵⁾。DRに重畳する高周波活動 (high-frequency activity: HFA) はEZとの関連が報告されていたが⁵⁾, 我々の研究室ではERすなわちCCEPに重畳するHFAの解析を試み, CCEPの第一陰性波 (N1) ではパワーの上昇, 第二陰性波 (N2) ではパワーの低下をそれぞれ示すことを報告した⁶⁾。またこのCCEP N1に重畳するHFAは発作起始領域 (seizure onset zone: SOZ) で非発作起始領域 (nSOZ) と比較して有意にパワーの上昇がみられることを報告した⁷⁾。

これまで頭蓋内電極への電気刺激では刺激部位自体の脳波記録ができない技術的問題があったが, 刺激直後から刺激部位の脳波記録を可能とする信号切替装置 (株式会社ミュキ技研と共同開発) によりその問題を一部克服した。

本研究では, 以下の2点を目的として研究を行った。

目的1) 刺激部位自体のSPESに対する反応のSOZとnSOZとでの相違を明らかにする。

目的2) 大脳皮質電気刺激がネットワークレベルで皮質興奮性を変容させるかどうかを明らかにする。

【方法】

対象は薬剤抵抗性難治焦点てんかんに対する外科治療術前評価目的で, 硬膜下電極 (subdural grid electrode: SDG) あるいは定位的頭蓋内脳波 (stereoelectroencephalography: SEEG) を慢性留置し, 本研究への参加に同意が得られた患者5名 (京都大学医の倫理委員会C1192/1212として承認済み)。患者及び術前評価手法の内訳として, 2名は両側側頭葉てんかんが疑われ両側大脳半球にSEEG電極を留置, 残る3名のうち2名は側頭葉てんかん, 1名は頭頂葉てんかんがそれぞれ疑われ硬膜下電極を留置した。

目的1) の刺激部位自体へのSPESの反応を評価するために, 発作時脳波記録のために一時的減薬していた抗てんかん発作薬を従来量に戻した後に, 信号切替装置を用いてSOZとnSOZへのSPESを行った。各患者発作時脳波変化でのSOZへのSPES (SOZ内の隣接する電極対への0.2-0.5HzのSPESを60回施行, sampling

rate 2400Hz・DCアンプで脳波記録) を施行した。nSOZは, 発作時脳波変化がみられず, また発作間欠期てんかん性放電がみられないあるいは低頻度 (<1/5分) にのみみられる領域と定義し, このnSOZへのSPESも同様に施行した。低強度 (1 or 2mA), 中強度 (4mA), 高強度 (8mA) と3つの異なる刺激強度でSPESを施行した。時間周波数解析として, 記録したデータで刺激の0.3秒前から1.5秒後の時間に対して短時間フーリエ変換を行った (window width 100 ms, step 5ms, baseline刺激の0.3-0.1秒前)。刺激部位自体へのSPESの反応は刺激アーチファクトの影響を考慮し, 刺激から55ms以降のHFAを解析対象とした。この時間帯はCCEP N2すなわち先行研究の時間周波数解析でパワー低下がみられる時間帯であり, Low-gamma帯域 (G: 30-50Hz), Ripple帯域 (R: 80-200Hz), Fast ripple帯域 (FR: 200-300Hz) の3つの周波数帯域について, 有意なパワー低下がみられるbinのclusterに注目した。

目的2) においては, 上記の信号切替装置を用いたSOZへのSPES, および従来から蓄積してきた刺激・記録パラメータ (隣接する電極対への1HzのSPESを60回施行, sampling rate 2000Hz・0.08-600Hzのbandpass filterで脳波記録) でPZ (SOZにCCEPを認める遠隔領域, propagation zone) 刺激によるCCEPを評価した。ベースラインの発作間欠期てんかん性放電の頻度を評価し, そのmean+3S.D.を上回るものを有意なDRありとした。また, 刺激後0.1-0.9秒の時間帯を0.2秒ごとの4つのepochに分割し, どのepochで有意なDRがあるかも評価した。PZ刺激およびSOZ刺激によりSOZに誘発されるDR数および出現率 (DR出現数/SPES回数 × 100) を皮質興奮性の指標として評価した。

【結果】

目的1) の結果: 刺激部位自体のSOZとnSOZの反応の比較として, 5患者で計9つのSOZ刺激, 計6つのnSOZ刺激をそれぞれ施行した。刺激部位自体のHFA (刺激後55 ms以降) は, SOZ・nSOZともいずれの周波数帯域においてもパワー低下を示したが, nSOZと比較してSOZで

有意なパワー低下を認めた。これは3周波数帯域いずれにおいても同様の挙動であった ($p=0.04$ for G, $p=0.01$ for R, and $p=0.02$ for FR)。また刺激強度を上げるとよりパワー減少を示した。

目的2)の結果：発作時脳波変化で両側性を含む多焦点の存在を示唆する患者もあり、5患者のべ9つのSOZでのDRを解析した。SOZ自体へのSPESでは、5/9 SOZで有意なDRを認めた。PZへのSPESでも、5/9 SOZで有意なDRを認めた。SOZ刺激によるDR出現率 ($10.8 \pm 5.8\%$) はPZ刺激によるDR出現率 ($19.6 \pm 5.7\%$) より有意に低かった ($p=0.04$)。また、Delayed responseはCCEP N2後半ないしHFAパワー低下の終了時にみられる傾向があった。

【考察】

刺激部位自体のSPESに対する反応のSOZとnSOZとの相違の検討では、刺激部位自体のHFAに関して、nSOZと比較してSOZで有意なパワー低下を認めた。SOZは通常興奮性を示すが、外的刺激に対してnSOZより大きな抑制性も示しうる、すなわち興奮・抑制 (E/I) バランスの不安定性を有する可能性があると考えられた。また、SOZ自体へのSPESによるDR (局所) と、PZ刺激によるDR (ネットワーク) の相違の検討では、SOZ刺激によるSOZ (刺激部位自体) でのDRは、PZ刺激によるSOZ (遠隔領域) のDRより出現率が低かった。刺激条件が若干異なるものの、本結果は大脳皮質電気刺激に対するSOZの反応 (皮質興奮性) はネットワークを介した遠隔刺激より、SOZ自体を刺激する方がより抑制される可能性を示唆した。本邦未承認であるが、北米でてんかん治療に用いられるresponsive neurostimulation (RNS) はSOZ自体の刺激とSOZを含むネットワーク内の刺激とどちらがより有効かまだ不明な点もある。本研究のように、SOZ自体とSOZとネットワークを有する領域の刺激誘発反応を比較することで、将来的に最適なRNS刺激部位決定の一助となる可能性がある。

【COI】

本研究内容に関連し開示すべきCOI関係にある企業などはありません。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、2023年5月31日までエーザイ株式会社・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、2023年6月1日からは住友ファーマ株式会社・日本光電工業株式会社との産学共同講座である。

【参考文献】

- 1) Matsumoto R, Kinoshita M, Taki J, Hitomi T, Mikuni N, Shibasaki H, et al. In vivo epileptogenicity of focal cortical dysplasia : a direct cortical paired stimulation study. *Epilepsia* 2005 ; **46** : 1744-9.
- 2) Iwasaki M, Enatsu R, Matsumoto R, Novak E, Thankappen B, Piao Z, et al. Accentuated cortico-cortical evoked potentials in neocortical epilepsy in areas of ictal onset. *Epileptic Disord* 2010 ; **12** : 292-302.
- 3) Enatsu R, Piao Z, O'Connor T, Horning K, Mosher J, Burgess R, et al. Cortical excitability varies upon ictal onset patterns in neocortical epilepsy : a cortico-cortical evoked potential study. *Clin Neurophysiol* 2012 ; **123** : 252-60.
- 4) Valentín A, Anderson M, Alarcón G, García Seoane JJ, Selway R, Binnie CD, et al. Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain in vivo. *Brain* 2002 ; **125** : 1709-18.
- 5) van 't Klooster MA, Zijlmans M, Leijten FSS, Ferrier CH, van Putten MJAM, Huiskamp GJM. Time-frequency analysis of single pulse electrical stimulation to assist delineation of epileptogenic cortex. *Brain* 2011 ; **134** : 2855-66.
- 6) Kobayashi K, Matsumoto R, Matsushashi 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.

- 7) 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** : 1673-1681.