

—— 海外留学助成報告 ——

研究課題	脳卒中後てんかんの発症予測法の開発 Development of prediction method for poststroke epilepsy
留学先	Department of Clinical and Experimental Epilepsy, Institute of Neurology, University College London
期間	2023年6月～2024年3月
研究者	福間 一樹

この度は貴財団の海外留学助成をいただき、Department of Clinical and Experimental Epilepsy, Institute of Neurology, University College Londonにて研究活動に従事する機会をいただきましたのでご報告申し上げます。

私は国立循環器病研究センターで脳卒中内科医としての研鑽を積む中、脳卒中後に出現する発作やてんかんに興味を抱き、脳卒中後てんかんの症状・脳波・脳形態画像・発作後SPECT画像・予後などを調査してきました。以前から注目していた欧州の研究グループとの人脈を構築し、将来的な発症予防法の確立を目指し脳卒中後てんかんの発症予測法を開発するために今回の留学を志しました。COVID-19流行のために渡英時期延期と研究計画変更を余儀なくされましたが、2023年度に留学を開始させていただきました。

この度の海外留学では、Matthias Koepp教授に受け入れていただき、私は臨床脳画像の研究チームに所属しました。留学中に日本(国立循環器病研究センター客員研究員)と英国の両方で身分をいただき、日本と英国でのレジストリ整備とデータ統合・解析を進めてきました。2024年度も留学を継続し研究は途中ですので、研究背景や研究体制を中心としてご報告させていただきます。

【研究背景】脳梗塞患者におけるてんかん発症リスク因子として、脳梗塞重症度、大脳皮質を含む病変、早期発作、中大脳動脈領域の脳梗塞、主幹動脈アテローム病変、脳表ヘモジデリン沈着が報告されている(Lancet Neurol 2018; Ann Neurol 2023)。早期発作はてんかん発症リスク因子であるが、早期発作合併者の中でも

てんかん重積状態(JAMA Neurol 2023)や発症時期が遅い発作(Front Aging Neurosci 2021)の場合ではてんかん移行リスクが高いことが近年報告された。これらの知見は、てんかん原生獲得プロセスが脳卒中急性期の段階で進行することを示唆しており、急性期の情報から新たなリスク因子を抽出することでより精度の高いてんかん発症予測を行える可能性が見込まれる。

脳画像上の脳卒中病変の大きさや部位(Stroke 2014; Lancet Neurol 2018; Neuroimage Clin 2022)、脳波上のてんかん性放電(Epilepsia Open 2018)は脳卒中後てんかん発症との関連性が報告されている。さらに近年、放射線画像の持つ大量の情報に関して数理的画像処理などを用いて統合的かつ定量的に解析するradiomicsという画像解析や脳波定量解析が可能となり、又、多彩な臨床情報に対して機械学習や人工知能を用いた疾患リスク評価も試みられている。このような新たな解析手法は脳卒中後てんかん予測における価値が十分に検討されていない。

また、脳卒中後てんかんの発症において遺伝的影響など民族的要因が関与する可能性もあることから、国際共同研究や遺伝情報を含めた統合的解析が求められている。

以上から、国際コホート研究として、新たな解析手法を用いて脳卒中後てんかん発症の関連因子を探索し発症予測モデルを開発する必要があると考え、本研究の立案に至った。

【研究体制】脳卒中発症からてんかん出現まで追跡した急性期脳卒中患者のデータベースと、脳卒中後てんかん発症者のデータベースを日本で整備し、欧州研究機関との国際コホートを構成し、共同解析する準備を進めた。急性期脳卒

中データについては、国立循環器病研究センターのレジストリ (n=8233) を整備し、これまで国際共同研究を実施してきたSeLECT 研究グループ (代表者: Marian Galovic 博士, University Hospital Zurich) との連携を開始した。脳卒中後てんかんデータについては、国内11施設による多施設共同研究グループを構築し、留学先である University College London と連携し、データの統合を進めた。また、Newcastle University のコンピューターサイエンス部門と連携して脳画像解析を実施する体制を整えた。

【方法】急性期脳卒中患者データについては、脳卒中急性期のMRI画像を用いて早期発作と脳卒中後てんかンをアウトカムとして縦断的に解析する。病変を自動セグメンテーション後に画像的特徴量を抽出し、臨床情報や脳波情報と

合わせ統計解析や機械学習を用いた解析を行い、てんかん発症予測モデルを作成する。さらに、遺伝情報の影響を調査する。脳卒中後てんかん発症者データについても、脳卒中亜急性期以降のMRI画像情報を用いて脳卒中後てんかんの関連を横断的に解析する。

【謝辞】今回の留学にあたり多大なご支援を賜りましたてんかん治療研究振興財団に厚く御礼を申し上げますと共に、財団のますますの発展を祈念いたします。また、留学においてご支援をいただきました国立循環器病研究センター脳神経内科 猪原匡史部長、田中智貴医長、スタッフの皆様、てんかん学のご指導をいただきました京都大学 池田昭夫教授、神戸大学 松本理器教授、市立吹田市民病院 中野美佐部長に心より感謝申し上げます。

