

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究：
東北地区レジストリ統括、生理診断

分担研究者 中里 信和 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行うため、連携機関病院としての東北大学病院において、てんかん科と小児科の専門医からなる登録体制を確立した。本計画の倫理審査を東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に申請し、2015年1月26日付けでの承認を得たので、今後、実際のレジストリを開始予定である。さらに、希少難治性てんかんの生理診断精度を向上させるべく、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせた電気生理診断法に関する研究を行った。その結果、てんかん性棘波や高周波振動など、てんかん性異常活動の検出率の向上、局在診断の精度向上、病態診断の特異度の向上に関連する成果を得ることができた。さらに正常脳機能の局在診断・病態診断に関する成果も得られ、将来的な外科治療を行う際の脳機能マッピングに資する成果と考えられた。

A. 研究目的

東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行うため、連携機関病院としての東北大学病院における登録体制確立を第1の目的とした。ついで、希少難治性てんかんの生理診断精度を向上させるべく、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせたてんかん異常波の電気生理診断法の改良を第2の目的とし、同じ装置を用いての正常脳機能の局在診断法の改良を第3の目的とした。

B. 研究方法

第1の目的のために、東北大学病院てんかん科および小児科の専門医5名からなる登録チームを構成し「希少難治性てんかんのレジストリによる総合的研究」と題した研究計画を東北大学医学系研究科倫理委員会に提出して倫理審査を依頼した。

第2の目的のために、てんかん患者において頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図によるてんかん性棘波の測定と解析、高周波振動の診断と解析を行った。その際、睡眠活動をモニタリングすることによって、てんかん性異常波が覚醒、NREM睡眠、REM睡眠など異なる覚醒-睡眠ステージで、どのようなふるまいを示すかに着目して解析を行った。

第3の目的のために、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図による脳機能局在の研究を実施した。その際、機能的タスクをかけた状態での誘発反応や高周波振動のふるまいを観察した。

C. 研究結果

第1の研究計画については、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会からの承認を、2015年1月26日付けで得ることができた。

ただし研究期間の都合により実際の本格的レジストリは次年度となる見込みである。

第2の研究においては、てんかん性棘波の信号源推定を行ったところ頭皮脳波と脳磁図に若干の違いはあるものの、両者の併用によっててんかん原生の部位診断が高い精度で実施できることが判明した。この部位において、当初はMRI所見が正常と判断された症例であっても、脳溝の深部に存在する小さい大脳皮質形成異常が検出されることがわかった。この部位の外科的切除で発作が消失した例も経験しており、頭皮脳波と脳磁図を用いた非侵襲的信号源推定の有用性が確認された。さらに薬剤抵抗性てんかんで外科治療を実施する際に頭蓋内電極を留置した症例では、高周波振動の出現頻度と部位を異なる睡眠ステージで解析した結果、REM睡眠ではNREM睡眠にくらべて高周波振動の出現頻度は低下するものの、てんかん原生領域に局限した分布を示すことが明らかになった。従来、REM睡眠期はてんかん性異常が少ないため、あまり診断には役立たないと考えられていたが、われわれの研究によって、外科治療を考慮する際の異常部位の絞り込みにおいては、かえってREM睡眠期に絞った解析が有用であると考えられた。

第3の研究においては、体性感覚誘発磁界、聴覚誘発磁界、視覚誘発磁界、言語関連磁界を測定することによって、非侵襲的に正常脳機能の局在を推定する方法をてんかんの臨床面で応用することが可能となった。

D. 考察

希少難治てんかんのレジストリ事業にお

いては、診断の精度を向上させるために、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせた手法が有用と考えられる。とくに異なる睡眠ステージでのてんかん性突発波および高周波振動を解析することは、多くの異常活動の中からてんかん原生に特異的な領域を絞り込む上できわめて重要なことが判明し、将来、外科治療を考える上での有用性が示唆された。

とくに希少難治てんかんは乳幼児期・小児期に発見されることが多いため、非侵襲的診断法の確立がきわめて重要と考えられた。

E. 結論

東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行うため、連携機関病院としての東北大学病院における登録体制を確立し、希少難治性てんかん診断精度を向上させるための、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせた電気生理的手法を改良することができた。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N: Seizure freedom after lamotrigine rash: a peculiar phenomenon in epilepsy. *Int Med* 53: 2521-2522, 2014
- 2) Kato K, Jin K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Aoki M, Nakasato N: Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures. *Neurology* 83: 1232-1236, 2014
- 3) Fujikawa M, Kishimoto Y, Kakisaka Y,

- Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N: Obsessive-compulsive behavior induced by levetiracetam. *J Child Neurol*, 2014 [Epub ahead of print]
- 4) Usubuchi H, Kawase T, Kanno A, Yahata I, Miyazaki H, Nakasato N, Kawashima R, Katori Y: Effects of contralateral noise on the 20-Hz auditory steady state response - magnetoencephalography study. *PLoS ONE* 9(6): e99457, 2014
- 5) Itabashi H, Jin K, Iwasaki M, Okumura E, Kanno A, Kato K, Tominaga T, Kawashima R, Nakasato N: Electro- and magneto-encephalographic spike source localization of small focal cortical dysplasia in the dorsal peri-rolandic region. *Clin Neurophysiol* 125: 2358-2363, 2014
- 6) Kakisaka Y, Fujikawa M, Kaneko S, Nakasato N: Prolonged depersonalization/derealization-like symptom after migraine headache: a case report. *Neurol Sci* 35: 1483-1484, 2014
- 7) Jin K, Nakasato N: Long-cherished dreams for epileptologists and clinical neurophysiologists: Automatic seizure detection in long-term scalp EEG. *Clin Neurophysiol* 125:1289-1290, 2014
- 8) Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N: Temporal intermittent rhythmic delta activity and abdominal migraine. *Neurol Sci* 35: 627-628, 2014
- 9) Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* 36:21-27, 2014
- 10) Haginoya K, Uematsu M, Munakata M, Kakisaka Y, Kikuchi A, Nakayama T, Hino-Fukuyo N, Tsuburaya R, Kitamura T, Sato-Shirai I, Abe Y, Matsumoto Y, Wakusawa K, Kobayashi T, Ishitobi M, Togashi N, Iwasaki M, Nakasato N, Iinuma K: The usefulness of subtraction ictal SPECT and ictal near-infrared spectroscopic topography in patients with West syndrome. *Brain Dev* 35: 887-893, 2013
- 11) Kawase T, Kanno A, Takata Y, Nakasato N, Kawashima R, Kobayashi T: Positive auditory cortical responses in patients with absent brainstem response. *Clin Neurophysiol*. 125: 148-153, 2014
- 学会発表
- 1) Nakasato N, Itabashi H, Jin K, Iwasaki M, Tominaga T: Detection and localization of EEG and MEG spikes in cases with small cortical dysplasia often overlooked on MRI. 8th Asian Epilepsy Surgery Congress. October 4-6, 2014, Tokyo (Invited Lecture)
- 2) Nakasato N, Rampp S: Epilepsy: theory and grounding. The 19th International Conference on Biomagnetism. August 24-28, 2014, Halifax, Canada (Symposium)

3) Iwasaki M, Uematsu M, Nakayama T, Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Osawa S, Shimoda Y, Jin K, Nakasato N, Tominaga T: Clinical factors for long-term seizure remission and developmental outcome after one-stage corpus callosotomy. American Epilepsy Society 2014 Annual Meeting, Seattle, December 6th, 2014 (Poster)

4) Sakuraba R, Iwasaki M, Okumura E, Jin K, Kakisaka Y, Kato K, Tominaga T,

Nakasato N: High-rate REM sleep high-frequency oscillations (HFOs) are specific to epileptogenicity. American Epilepsy Society 2014 Annual Meeting, Seattle, December 8th, 2014 (Poster)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし