

厚労科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

分担研究者 小林勝弘 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学 教授

研究要旨

稀少難治性てんかんのレジストリ調査を中国・四国地区で進めている。登録したのは研究開始からの累計で35例であり、登録時年齢群では乳児期 8例、1～5歳 9例、6～10歳 3例、11～20歳 6例、21歳以上 3例であった。観察期間中に1例が原因不明の死亡をした。

大田原症候群の患者は平成29年の時点で、全国で計 23症例がレジストリ登録された。

West症候群および類縁病型で器質的脳病変を有する症例の脳波上の40-150 Hz速波律動 (fast oscillations, F0s)に関する解析研究を行った。対象は脳病変のてんかん原性が外科治療により確認できた9症例(男 5例、女 4例；初回脳波時の平均月齢 7.1カ月)であった。その結果F0sの頭皮上優位側が一定していた6例中5例で病変側と一致していた。しかし 4例は頭皮上F0sの分布が一定しないか或いはてんかん原性病変と一致せず、その中3例では病側半球の体積減少が認められた。頭皮上F0sは皮質高周波振動の発生とてんかん原性を反映すると考えられるが、その意義の評価に当たっては影響する因子が多いため注意が必要と考えられた。

A．研究目的

稀少難治性てんかんの全貌を患者数・臨床所見や経過を含めて明らかにし、治療法の開発に資するというレジストリの全体的目標のために研究を進めている。特に全国での大田原症候群のレジストリ登録の集計を行った。また中国・四国地区で稀少難治性てんかんの患者登録を推進している。

このレジストリと平行して稀少難治性てんかんの病態解明のための分析の一環として、これら当該症例のてんかん性脳波異常の周波数解析を進めている。本年度はWest症候群および類縁病型で器質的脳病変を有する小児てんかん症例の脳波上の 40-150 Hz 速波振動 (fast oscillations, F0s)の頭皮分布と病変部位との関連について分析

し、病変部位診断と病態解明におけるF0sの意義について探求しようとした。

B．研究方法

1,2. レジストリ登録

疾患レジストリ (RES-R) を継続することによる。

3. 器質的脳病変を有する West症候群および類縁病型における脳波解析研究

対象：脳病変を有するWest 症候群および類縁病型を示す小児てんかんの患児で、脳病変のてんかん原性が外科手術の効果により確認できた9例 (男 5例、女 4例；初回脳波時の平均月齢 7.1カ月)が対象である。病型の内訳はWest症候群が7例、大田原症候群が1例、大田原症候群からWest症候群への変

容過程にあるのが1例である。発作間欠時脳波像はWest症候群の全例でhypsarrhythmiaであり、大田原症候群では suppression-burst (SB) パターンであった。病変・基礎疾患は限局性皮質異形成が4例、片側巨脳症が2例、結節性硬化症が1例、Sturge-Weber症候群が1例、半球性脳萎縮が1例であった。

脳波記録・分析：術前の脳波記録を分析に供した。頭皮電極は国際10-20法により配置し、サンプリング周波数は 500 Hzで、双極導出法を用いて視察判定ならびに周波数分析を行った。

F0sは波型的にも時間・周波数分析的にも確固たる振動のみを、過去の報告(Kobayashi et al. Ann Neurol, 2015;77:58-67)に則り60秒間の発作間欠時NREM睡眠時脳波から検出した。すなわち波型では4周期以上の明瞭な振動性を示し、同時に時間・周波数分析ではGabor transformにより 1 μ V以上のパワーを有して周囲から佇立している活動を厳選した。8例では併せてepileptic spasmsの発作時脳波においても分析ができた。

周波数帯域は 1 (40-60 Hz), 2 (60-80 Hz), ripple (80-150 Hz)と定義した。F0sの優位性は一側半球において他側の2倍以上のF0sが検出されることと定義し、全周波数帯域でその優位側が一致するかどうかを確認した。分析にはMatlab (ver. 7.5.0, Mathworks Inc., Natick, MA, USA)を使用した。

(倫理面への配慮)

岡山大学倫理委員会の承認を得て研究を行った。既存のデジタル脳波や神経画像の患者データを用いるのみであり、個人情報も保護しているため被験者に不利益や危険が及ぶことはない研究である。

C. 研究結果

1. 希少難治性てんかんのレジストリ登録

岡山大学病院からのレジストリは累計で 35 例を登録しており、その内訳は病型としては West症候群 15例、皮質形成異常に伴う局在関連性てんかん 5例、Lennox-Gastaut 症候群 3例、Dravet 症候群 2例、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 2例、皮質形成異常に伴うその他の全般てんかん 1例、Aicardi症候群 1例、Angelman 症候群 1例、視床下部過誤腫による笑い発作 1例、MELASに伴う局在関連性てんかん 1例、乳児期早期発症の原因不明の局在関連性てんかん 1例、Landau-Kleffner症候群1例、結節性硬化症(TSC)に伴う局在関連性てんかん 1例である。性別では男 18例、女 17例であり、登録時年齢群では乳児期 8例、1~5歳 11例、6~10歳 5例、11~20歳 7例、21歳以上 4例であった。

観察期間中に脳形成異常に伴う難治局在関連性てんかんの1例が死亡した。夜間睡眠中の死亡であり、原因は諸検査によっても明らかでない。

2. 大田原症候群のレジストリ登録

大田原症候群は平成29年の時点で、全国で計 23症例が登録された。

3. West症候群等の脳波解析研究

病変側は左半球が5例、右半球が4例であった。F0sの頭皮上優位側は左半球が2例、右半球が4例で、残り3例では一定しなかった。

F0sの頭皮上優位側が一定していた6例中5例では、その側が発作間欠時と発作時で一致していたのが3例で、1例は発作間欠時のみ一定で発作時が不定、残り1例はノイズの

ない発作時脳波が得られなかった。これらの5例ではF0s優位側と通常脳波での異常優位側ならびにてんかん原性病変の半球が一致していた。しかし他のSturge-Weber症候群の左半球萎縮を伴う病変を有する1例では一定して通常脳波の異常もF0sも反対側優位であり、病変側の脳波は活動に乏しく低振幅の傾向があった。

頭皮上F0sの分布が一定しないか或いはてんかん原性病変と一致しない4例中3例では、病変半球の体積減少が認められた。

D. 考察

1.2. レジストリ登録

疾患レジストリに関しては、今後に向けた登録症例の蓄積が何より重要と考えられる。これから登録の説明と同意に関して岡山大学倫理委員会においてもオプトアウトが認められれば、登録症例数の増加が期待できる。

3. West症候群等の脳波解析研究

頭蓋内電極で記録される高周波振動 (high-frequency oscillations, HF0s) はてんかん原性皮質部位のバイオマーカーになると目されており、頭皮上F0sは皮質HF0sが容積伝導により記録できたものと考えられ、やはりてんかん原性の指標になることが予測される。しかし頭皮脳波活動は一般に頭蓋骨の低伝導性など多くの要因に影響されるため、F0sも例外ではないと推測される。てんかん原性皮質病変とF0sの頭皮分布の関係性は、病変の性状を考慮の上で評価されるべきであろう。

9症例中5例 (55.6%) では手術で証明されたてんかん原性病変部位と頭皮F0sの分布は合致したが、この合致率はてんかん原性

皮質部位を探索するための検査として充分高いとは言えない。残りの症例で不一中であるか不定になった理由を探る必要がある。可能性がある一要因は病変半球の体積減少であり、これは萎縮あるいは低形成によると思われるが、皮質と頭蓋骨の間に距離があれば電気伝導は阻害されると推測される。頭蓋内HF0sは病理像に依らずてんかん原性を示すとされる。しかし頭皮F0sは皮質HF0s/F0sの一部を反映するのみでありそこにはバイアスがかかる可能性があるため、病理像のタイプは頭皮上F0sの発生を左右するかもしれない。この皮質・頭皮間伝導に影響するかもしれない他の要因は、HF0sの発生する皮質範囲、皮質部位間のHF0sの同期性の程度そしてHF0sの優位周波数などである。

頭皮上F0sは皮質HF0s/F0sの発生とてんかん原性を一面ではあっても反映すると考えられるが、その意義の評価に当たっては影響する因子が多いため注意が必要である。この研究はまだ症例数が少なく、統計解析もできなかったもので予備的であるが、今後一層症例を増やして検討したい。皮質電極と頭皮電極で同時記録をすることができれば、両記録での高周波活動の関係を正確に解明できると考える。また頭皮では高密度電極の使用は大きな意味をもつと期待される。

E. 結論

てんかんのレジストリ登録の有用性は今後一層高まると予想される。特に大田原症候群に代表される希少難治性てんかんの全貌を把握するためには、このレジストリは必須である。

てんかんの病態を探ることは、より合理的で安全な治療を進めるために意義がある。脳波の高周波活動は多くの神経科学情報を含むと推測される。頭皮F0sと皮質HF0s/F0sの今後一層の解析方法の発展と、これらがてんかんの病態解明と治療法開発のために役立つことが期待される。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Hanaoka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. A ten-year follow-up cohort study of childhood epilepsy: Changes in epilepsy diagnosis with age. *Brain Dev* 2017;39(4):312-320.

Kobayashi Y, Hanaoka Y, Akiyama T, Ohmori I, Ouchida M, Yamamoto T, Oka M, Yoshinaga H, Kobayashi K. A case of Dravet syndrome with cortical myoclonus indicated by jerk-locked back-averaging of electroencephalogram data. *Brain Dev* 2017;39(1):75-79.

Kobayashi K, Endoh F, Agari T, Akiyama T, Akiyama M, Hayashi H, Shibata T, H

anaoka Y, Oka M, Yoshinaga H, Date I. Complex observation of scalp fast (40-150 Hz) oscillations in West syndrome and related disorders with structural brain pathology. *Epilepsia Open* 2017;2(2):260-266.

Kobayashi K, Ohuchi Y, Shibata T, Hanaoka Y, Akiyama M, Oka M, Endoh F, Akiyama T. Detection of fast (40-150 Hz) oscillations from the ictal scalp EEG data of myoclonic seizures in pediatric patients. *Brain Dev.* in press

2. 学会発表

柴田敬、小林勝弘. 頭皮脳波におけるてんかん性高周波活動. 第59回日本小児神経学会総会 シンポジウム17「高周波活動の臨床的意義と新たな展開」大阪, 2017,6,17.

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし