

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は 75 例であり、診断時年齢群に分けると乳児期 35例、1～4歳 20例、5～9歳 14例、10～14歳 5例で 15歳以上 1例であった。「てんかんの死因に関する横断調査」は継続しているが、2017～2019年度中にDravet症候群の1例の死亡を登録した。

大田原症候群の患者は2019年までで、全国で計 24症例がレジストリ登録された。

また小児期稀少難治てんかんの病態解明のための一連の脳波分析研究を行った。まず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 oscillation, F0)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F0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F0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F0は皮質高周波振動 (high-frequency oscillation, HF0)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。

小児てんかん 21症例のミオクロニー発作の発作時脳波ではF0 (周波数は中央値 64.5 Hz、範囲 41.0～123.0 Hz)を69発作中 61 (88.4%)発作で検出した。

睡眠時の脳波でてんかん発射が顕著に出現する一連の小児てんかんで、頭皮脳波で ripple帯域 HF0を検出し比較した。その結果、睡眠時持続性棘徐波 (CSWS)を示すてんかん性脳症、中心・側頭部に棘波をもつ小児てんかん (CECTS)やPanayiotopoulos症候群に比較し、HF0の絶対数だけではなく棘波あたりのHF0の率が有意に高かった。また年齢とともにHF0の絶対数や棘波そのものよりも棘波あたりのHF0の率が急激に減少することが示された。これにより CSWSを始めとする睡眠時にてんかん発射が活性化する一連の病態において HF0が重要な意味を有することが示唆された。

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小児期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。まず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 F0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

F0の意義について探求した。小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波での40-150 Hz F0の頭皮分布と病変部位との関連についても分析し、病変部位診断と病態解明におけるF0の意義について探求した。睡眠時の脳波でてんかん発射が顕著に出現する一連の小児てんかんやてんかん関連病型で、頭皮脳波において ripple帯域HF0を検出し比較し、その年齢依存性の病態の解明に資することも行った。

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. 希少難治てんかんの病態に関する脳波分析研究

i) 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hypersarhythmia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形成異常が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・分析については、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。F0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。F0の優位性は一側半球において他側の2倍以上のF0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。

ii) 小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波の解析研究

岡山大学病院において、ミオクロニー発作を有することが発作時脳波・ビデオ同時記録で確認でき、三角筋活動を伴ったアーチファクトが少ない発作時脳波が記録できた小児21例を対象とした。記録時年齢は生後5ヵ月から17歳2ヵ月 (平均6.0歳)であり、ミオクロニー発作は全般性(多)棘徐波群発作に伴うものに限定した。対象症例のてんかん病型は、素因性てんかんと考えられる群としてミオクロニー脱力発作を伴うてんかんが2例、Dravet症候群が2例、若年ミオクロニーてんかんが1例、病型の特定ができない素因性てんかんが1例の計6例であった。非素因性てんかんと考えられる群としてはLennox-Gastaut症候群(LGS)が5例、進行性ミオクロニューステんかんを示す歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)2例、Emanuel症候群1例、染色体異常1例、そして病因不明が6例の計15例であった。脳波記録・分析に関しては、ミオクロニー発作の発作時脳波記録を分

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、平均耳朶電極電位 (Aav)を基準とする基準電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。

F0は波型的にも時間・周波数分析的にも明瞭な振動のみを検出した。すなわち波型では4周期以上の振動性を示し、同時に時間・周波数分析では 40 Hz以上のspectral blobを示すものである。スペクトルのデータ区間は 1000 msで、周波数の範囲は 20 ~ 150 Hzであり、256データ点における短時間 Fourier 変換 (512 ms; 周波数解像度 1.95 Hz)を時間解像度 2 msで行った。分析にはMatlab (ver. 7.5.0, Mathworks Inc., Natick, MA, USA)を使用した。全頭皮電極の時間・周波数分析から明瞭な F0を選び、そのピーク周波数、パワー、観察電極および三角筋活動までの潜時を求めた。同一発作中に複数のF0を認めた場合は最も明瞭なF0を選出し、同等に明瞭なF0がある場合は周波数の高いものを選んだ。上記のF0に関わるパラメータは、素因性てんかん群と非素因性てんかん群の間で、Mann-Whitney-Wilcoxon 検定を、JMP 日本語バージョン 11 (SAS Institute Japan) を用いて行った。

iii) 小児期の睡眠時頭皮脳波の棘波に伴う高周波振動の追跡研究

脳波で睡眠中に顕著に棘波が出現する一連の小児期のてんかん及びてんかん関連疾患の病態とHF0の関係を分析した。対象は2004年1月から2016年12月までの間に岡山大学病院小児神経科を受診し、脳波で睡眠時に増強する rolandic spikesなどの棘波や睡眠時持続性棘徐波 (CSWS) パターンを認めた小児てんかん患者計 94例であり、同意を得てHF0の追跡的分析を行った。その内訳は CSWSを示すてんかん性脳症14例 (特発性10例、非

特発性4例)、中心・側頭部に棘波をもつ小児てんかん (CECTS) 19例、Panayiotopoulos 症候群16例、その他の各種焦点てんかん23例、脳波異常のみの患者 22例である。方法は、各年の脳波記録からノイズの少ない睡眠時脳波を60秒間選び、HF0を半自動検出と視察的検証により同定し、併せて棘波についても集計した。各症例における初診時脳波での HF0数 (棘波に伴う HF0の絶対数および棘波あたりの HF0率、ならびに棘波に伴わないHF0数)、HF0周波数、HF0持続時間と年齢的推移を検討し、HF0とてんかん病態との関連を検討した。

(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. 希少難治てんかんのレジストリ登録

稀少てんかんレジストリで岡山大学病院では累計で 75 例を登録しており、その内訳は病型としては West症候群 21例、皮質形成異常に伴う焦点てんかん 5例、Lennox-Gastaut 症候群 5例、Dravet 症候群 4例、CSWSを示すてんかん性脳症 3例、内側側頭葉てんかん 3例、Panayiotopoulos 症候群 4例、結節性硬化症に伴う焦点てんかん 2例、皮質形成異常に伴うその他の全般てんかん 2例、Angelman 症候群 2例、Aicardi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、Landau-Kleffner症候群1例、環状20番染色体症候群 1例、CECTS 1例、若年欠神てんかん 1例、進行性ミオクローヌステんかんを示す歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) 2例、小児欠神で

んかん 1例、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん 1例、胚芽異形成神経上皮腫瘍に伴うてんかん 1例、活脳症に伴うてんかん1例、全般強直発作のみを示すてんかん 1例、他の全般てんかん 1例、他の焦点てんかん 9例である。性別では男 44例、女 31例であり、診断時年齢群に分けると乳児期 35例、1~4歳 20例、5~9歳 14例、10~14歳 5例で 15歳以上 1例であった。

「てんかんの死因に関する横断調査」は学内倫理で研究承認を受け、2018年度中にDravet症候群の24歳の男性患者が1例突然死したことを記録した。「限局性皮質異形成 II型 のてんかん発作の前向きコホート研究」は学内において倫理申請が承認された。「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」については倫理申請に向けて院内関係者と協議中である。

2. 大田原症候群のレジストリ登録

大田原症候群は 2019年の時点で、全国で計 24症例が登録された。

3. 希少難治てんかんの病態に関する脳波分析研究

i) 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。F0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。F0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F0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F0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F0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14例中3例では、病変半球の体積減少が認められた。

ii) 小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波の解析研究

波型的にも時間・周波数分析的にも明瞭なF0は、全 69ミオクロニー発作の中 61 (88.4%)発作で検出された。いずれの症例も 1個は発作時 F0を認め、F0は全般性(多)棘徐波群発中の棘波成分中にあった。F0の空間的分布については、焦点性で前頭部優位であり、33個 (54.1%)は前頭部 (F3, F4, or Fz)、13個 (21.3%)は中心部 (C3, C4, or Cz)、9個 (14.8%)は前頭極 (Fp1 or Fp2)、他の6個 (9.8%)は他の部位であった。検出した F0ピークの周波数は中央値 64.5 Hz (範囲 41.0~123.0 Hz)であり、帯域と ripple帯域の両方にまたがっていた。即ち 23個の F0は 1帯域 (40~60 Hz)、19個は 2帯域 (60-80 Hz)、そして 19個は ripple帯域であった。F0ピークのパワーの中央値は $12.6 \mu V^2$ (範囲 0.882~124.8 μV^2)であった。F0の開始時から対応する筋活動までの潜時は50個のF0で測定でき、その中央値は 104 ms (範囲 18~240 ms)であったが、他の11個のF0では筋電図にノイズが多く潜時を測定できなかった。統計学的分析では、F0のピーク周波数は素因性てんかん群の 18個のF0では中央値 73.3 Hz (範囲 46.9~123.0 Hz)で、非素因性てんかん群の 43個のF0は中央値 60.5 Hz (範囲 41.0~97.7 Hz)であり、前者の方が有意に高かった ($p=0.019$)。しかしF0のピークパワーはそれぞれ中央値 $12.03 \mu V^2$ (範囲 1.11~64.63 μV^2) と $12.58 \mu V^2$ (範囲 0.88~124.85 μV^2)で差がなかった ($p=0.45$)

3)。F0から発作時筋活動までの潜時もそれぞれ中央値 101 ms (14個のF0、範囲 18~230 ms)と 104 ms (36個のF0、範囲 44~240 ms)で差が無かった($p=0.336$)。

iii) 小児期の睡眠時頭皮脳波の棘波に伴う高周波振動の追跡研究

初診時睡眠時脳波で ripple帯域HF0を検出できた。病型別に棘波に伴う HF0の絶対数を比較したところ、CSWSを示すてんかん性脳症が最多で、他の病型と統計学的な有意差を認めなかった (Steel-Dwass検定、特発性 CSWSは他の非 CSWS群のいずれに対しても $p<0.01$)。棘波に伴わない HF0ではこのような差は認めなかった。棘波数でも HF0数と同様に CSWSで有意に多い傾向を認めたが、棘波あたりの HF0率についても CSWSで有意に多く、CSWSで HF0絶対数が多いのは棘波が多いことと各棘波あたりの HF0が多いことの複合効果であることが示された。HF0の周波数と持続時間に関しては、いずれの病型でも統計学的な有意差を認めなかった。年齢的推移では、いずれの病型でもHF0は幼児期に多く、思春期頃には特にCSWSでは急激に減少した。CSWSを示すてんかん性脳症で認知・言語障害が出現し持続した症例はいずれも幼少児期に HF0が多い傾向があった。

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。登録の説明と同意に関してオプトアウトが認められていることを利して、登録症例数の増加を図ることができた。

3. 希少難治てんかんの病態に関する脳波分析研究

i) West症候群等の脳波解析研究

頭蓋内電極で記録されるHF0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F0は皮質HF0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、F0も例外ではないと推測される。てんかん原性皮質病変とF0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F0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。残りの症例で不一致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HF0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F0は皮質HF0/F0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F0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、HF0の発生する皮質範囲、皮質部位間のHF0の同期性の程度そしてHF0の優位周波数などである。頭皮上F0は皮質HF0/F0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。

ii) 小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波の解析研究

多様な病型の小児てんかんにおけるミオクロニー発作の発作時脳波で、分析した全症例から F0が検出された。これによりミオクロニー発作の発生機構にF0は多小なりとも関わっていると考えられる。この発作時脳波は必然的にアーチファクトが混入し易いので、F0はノイズのために分かり難い例もあり、全てが検出できた訳ではないと思われる。この研究では波型と時間・周波数分析の両方で明瞭なF0のみを選んだ。発作時 F0の特徴として、棘波成分に伴うことは神経細胞の活発な発火との関連が示唆される。分布として焦点性であり、とくに前頭部優位であることは、ミオクロニー発作の発作時脳波が一般に前頭部優位の分布を示すことと関連している。頭皮上で検出される F0の発生源は狭い皮質領域と考えられており、ミオクロニー発作の皮質・皮質下ネットワークを巻き込む全発生機構の中の皮質の振動活動を反映していると思われる。てんかん性spasmsのF0が帯域優位であり、rolandic spikesのそれが ripple帯域主体であるのに対し、ミオクロニー発作の発作時F0の分布は から ripple帯域まで偏らず分布していたのは、多様な病型のでんかんを含むためと思われる。またF0から発作時筋活動までの潜時は長くまたばらつきが大きく、皮質・皮質下神経ネットワークの多シナプス機序が関与していることが示唆される。F0ピーク周波数が素因性てんかん群の方が非素因性群よりも高かったため、この周波数は脳機能の一端を反映する可能性があるが、この解明には一層多数症例での検討が必要である。この研究がミオクロニー発作の発生に関わるF0およびHF0の意味の解明の端緒となることを期待する。

iii) 小児期の睡眠時頭皮脳波の棘波に伴う高周波振動の追跡研究

CSWSでは他の病型に比較し多数の棘波のみならず高頻度に ripple帯域 HF0が検出されることから、てんかん性脳症の病態に関係している可能性が示唆された。このHF0の増加は単に棘波の増加に随伴するものではなく、個々の棘波あたりのHF0も顕著に増加していることが棘波の増加と相まって相乗効果を呈していることが解明された。そしてこのHF0の増加は年齢依存性であり、幼い小児期に多いばかりではなく、その時期に多いことが認知・言語障害の発現と密接に関係していることが示された。従来の研究では CSWSにおいては HF0が多そうだという印象を語るのみであったが、今回のHF0の半自動検出法を使うことで、客観的定量的に病型間の差と年齢的变化を示すことができた。生理的高周波活動が認知・言語など高次脳機能に密接に関係して出現することは既に知られている。今回の検討で病的な高周波が生理的高周波に対して、干渉などの作用で影響を与えること、その現象がてんかん性脳症における高次脳機能障害の本体に関わる可能性があることが改めて示唆された。

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F0と皮質HF0/F0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。また小児てんかんのミオクロニー発作発生に関わる視床・皮質ネットワーク病態生理の一端をF0が反映すると示唆された。そして脳波で睡眠中に顕著に棘波が出現する一連の小児期のてんかんにおいて、CSWSで圧倒的に多数のHF0が出現していることと、この出現が年齢依存性現象で幼小児期に顕著であることを明らかにし、てんかん性脳症における高次脳機能障害の発現機序に関わる重要な病態であることを示唆した。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

論文発表

Ohuchi Y, Akiyama T, Matsuhashi M, Kobay

ashi K. High-frequency oscillations in a spectrum of pediatric epilepsies characterized by sleep-activated spikes in scalp EEG. Clin Neurophysiol. 2019;130 (10):1971-1980.

学会発表

Kobayashi K. Significance of epileptic high-frequency oscillations on electroencephalogram in pediatric epileptic encephalopathy. International Symposium on Neural Oscillation 2019: Session 4 Challenging epilepsy. Kyoto: 2019年11月19日.

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし