

稀少てんかんに関する包括的研究

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。岡山大学病院では 2021 年度で 30 例を登録し、累計では 131 例を登録した。その内訳は病型としては West 症候群（類縁病型含む）26 例、皮質形成異常に伴う焦点てんかん 5 例、Lennox-Gastaut 症候群 7 例、Dravet 症候群 4 例、睡眠時持続性棘徐波（CSWS）を示すてんかん性脳症（類縁病型含む）7 例、内側側頭葉てんかん 3 例、Panayiotopoulos 症候群 5 例、結節性硬化症に伴う焦点てんかん 4 例などである。性別では男 71 例、女 60 例であり、診断時年齢群に分けると乳児期 39 例、1～4 歳 31 例、5～9 歳 18 例、10～14 歳 9 例で 15 歳以上 4 例であった。「てんかんの死因に関する横断調査」は登録継続中であるが、本年度において該当者はいなかった。

大田原症候群は 2021 年の時点で、全国で計 34 症例が登録された。

また小児期稀少難治てんかんの病態解明のための脳波分析研究として、小児頭皮脳波の ripple 帯域高周波振動の真正性に関する検証を、偽の ripple（“false ripple”）を原理的に生じない二階微分を応用して行った。すなわち 50 症例で各 10 個、計 500 個の焦点起源の棘波の脳波データを処理し、従来のフィルタ処理と時間・周波数分析で ripple 振動が存在すると確認できた 57 個の棘波（A-R 群）の中、二階微分法で二人の判定者が共に明瞭な ripple があると判定したのは 11 個の棘波で、これは全て A-R 群に含まれていた（ $p < 0.0001$ ；感度 19.3%，特異度 100%；Kappa 係数 0.331）。また二階微分法で不明瞭ながら ripple ありと判定されたのは 25 個の棘波で、この内 24 個が A-R 群に含まれていた（ $p < 0.0001$ ；感度 42.1%，特異度 99.8%；Kappa 係数 0.391）。これにより少なくとも一部の棘波上の ripple はフィルタ処理によるアーチファクトではなく、真に存在する振動であることが証明でき、臨床応用の根拠を確立することができた。

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てんかんの病態解明のための分析の一環として、小児脳波で検出される 80 Hz 以上

の ripple 帯域てんかん性高周波振動（HF0）の研究を行っている。しかし HF0 は棘波に伴うことが多いため、棘波のような鋭い波型をフィルタ処理して生じたアーチファクトすなわち“false ripple”ではないかという疑義を呈されることが絶えない。すなわち頭皮脳波でそのような極めて速い振動が本当に検出できるのかという疑念である。そこで false ripple ではない真の ripple 振動が頭皮脳波上に出現していることを、アーチファクト的振動（ringing）を生じない波形処理方

法である脳波信号の二階微分の応用により証明することを企図した。

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. 小児頭皮脳波のHF0の真正性に関する研究

<背景>

サイン波の微分は周波数が同じで位相変化し振幅が周波数に対応して変化したサイン波になる。脳波信号の二階微分の数値処理を行うと、係数が3つあるだけの一種のfinite impulse response (FIR) フィルタの形になる。サンプリング間隔 2 msの記録条件では3記録時点は 6 msに対応し、4振動以上の ripple 振動は 200 Hz (波長 5 ms)でも持続が 20 msであるため、この区間内では発生しえない。ここで微分の表記に則り一階微分を EEG' で、二階微分を EEG'' で表す。アーチファクトに対して通常の FIRフィルタ処理 (低域遮断周波数 80 Hz)では生じる ringing が、EEG'' では生じないことを図 1に例示し、てんかん発射の処理ではどちらの方法でも rippleが検出できることを図 2に示す。

<対象>

対象は2017年1月～2019年8月の間に脳波を記録し、焦点起源と思しいてんかん発射を認めた 3～13歳の小児患者である。

<分析方法>

脳波はサンプリング周波数 500 Hzで日本光電製 Neurofax (デジタルサンプリング前の低域遮断周波数 0.08 Hz)を用いて記録した。電極配置は国際 10-20法で、双極導出を使用した。分析には Matlab (version 7.5.0; Mathworks Inc., Natick, MA, USA)を使用し

た。

各患者において連続する 10個の明瞭な棘波を少なくとも 1.5秒の間隔をあけて選んだ。最初に時間・周波数分析と 80 Hz FIRフィルタ処理の併用で、4周期以上を有する ripple 振動が存在するかどうかを 2人の判定者が合意に基づき同定した (Session A)。次いで同じ脳波データに EEG'' 処理を行い、別の 2人の判定者が Session Aの結果を知らない状態で、ランダムに提示される波形について明瞭な rippleか、不明瞭な rippleか、振動不在かを判定した (Session B)。

Session Bの判定について、厳格な基準は明瞭なrippleのみを、拡張基準は明瞭あるいは不明瞭な rippleを含むものとし、Session Aの最初の同定とFisher正確検定により比較した。

(倫理面への配慮)

この後方視的研究は岡山大学において倫理審査を受け承認されている。介入や侵襲のない既存資料を用いるのみの観察研究であり、患者のプライバシーにも十分配慮しており、問題はない。

C. 研究結果

1. 希少難治てんかんのレジストリ登録

希少てんかんレジストリで岡山大学病院では2021年度に入ってから30例を登録することができた。岡山大学病院からのレジストリは累計で131例を登録しており、その内訳は病型としてはWest症候群 (類縁病型含む) 26例、皮質形成異常に伴う焦点てんかん 5例、Lennox-Gastaut症候群 7例、Dravet症候群 4例、睡眠時持続性棘徐波 (CSWS)を示すてんかん性脳症 (類縁病型含む) 7例、内側側頭葉てんかん 3例、Panayiotopoulos症候群 5例、結節性硬化症に伴う焦点てんかん 4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 に伴う焦点てんかん 1 例、Landau-Kleffner 症候群 1 例、環状 20 番染色体症候群 1 例、中心・側頭部脳波焦点を示す小児てんかん 3 例、若年欠伸てんかん 1 例、若年ミオクロニーてんかん 2 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、小児欠伸てんかん 2 例、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん 1 例、脳腫瘍に伴うてんかん 2 例、滑脳症に伴うてんかん 1 例、片側巨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、ミオクロニー欠伸発作を示すてんかん 1 例、他の全般てんかん 4 例、他の焦点てんかん 37 例、未決定てんかん 3 例である。性別では男 71 例、女 60 例であり、診断時年齢群に分けると乳児期 39 例、1~4 歳 31 例、5~9 歳 18 例、10~14 歳 9 例で 15 歳以上 4 例であった。症例を増やすに従い特別な症候群に分類し難い焦点てんかんが増える傾向にある。

「てんかんの死因に関する横断調査」は登録継続中であるが、本年度において該当者はいない。

2. 大田原症候群のレジストリ登録

大田原症候群は 2021年の時点で、全国で計 34症例が登録された。

3. 小児頭皮脳波のHF0の真正性に関する研究

Session Aで ripple振動が検出されたのは 14症例の計 57個の棘波であり (A-R群)、他の 443個の棘波では認めなかった (A-N群)。Rippleが検出されたのは主に CSWSに近い強

い脳波異常であり、臨床発作のない症例では認めず、焦点てんかんの症例では個人差があった。

Session Bでは両判定者が共に明瞭な rippleがある (厳格な基準)と判定したのは 11個の棘波であり、これは全て A-R群に含まれ A-N群にはなかった ($p < 0.0001$; 感度 19.3%, 特異度 100%)。Session Bの両判定者の一致度に関しては Kappa係数は 0.331であった。

Session Bにおいて拡張基準を使用し両判定者が一致したのは 25個の棘波で、この内 24個が A-R群に含まれ A-N群に入っていたのは 1個であった ($p < 0.0001$; 感度 42.1%, 特異度 99.8%; Kappa係数 0.391)。

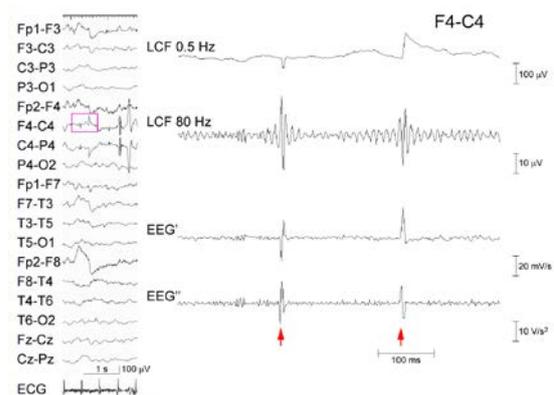
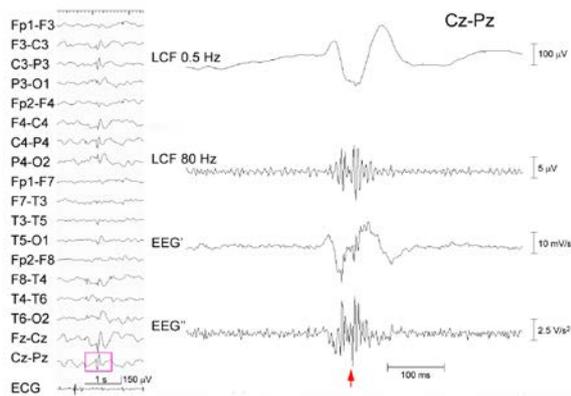


図 1. アーチファクトの脳波処理

C4における電極不良によるアーチファクト (左図の枠内: F4-C4)を上から順に低域遮断周波数 (low-cut frequency: LCF) 0.5 Hzのフィルタ処理を用いた通常の脳波、LCF 80 Hzの FIRフィルタ処理で実際には存在しない振動 (false ripple)が出現した脳波、EEG', EEG''を示す。EEG' とEEG''では false rippleは出現していない (矢印)。



3. 小児頭皮脳波のHFOの真正性に関する研究
 図 2. の脳波処理
 Cz-Pzにおける棘波（左図の枠内）を Fig. 1と同様に処理し、いずれの方法でも ripple振動を検出している（矢印）。

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。

小児頭皮脳波のHFOの真正性に関する分析により、少なくともある頭皮脳波棘波では、重畳した ripple振動はアーチファクトの false rippleではなく、真正の rippleであることが証明できた。それには脳波の数値微分 EEG'' が有用であった。False rippleではないかという疑念があれば ripple振動の臨床応用が制限されるが、通常フィルタや時間・周波数分析でも EEG'' でも一定して検出できる振動は真正の rippleであるため、臨床応用の範囲が広がる。但し EEG'' でも検出できないような真の rippleは少なからず存在するので、これは除外のための方法ではない。

EEG' と EEG'' は一種の FIRフィルタであるが、脳波について特別の意味合いもある。脳

波は多数の神経細胞から発生する電気活動の総和であるが、EEG' は脳波の時々刻々の電位変化すなわち脳波変化を駆動するシナプス入力の一時的総量を反映する可能性がある。EEG'' はその脳波変化の方向を示す。このような脳波に関する視点は脳波の有用性を高めるであろう。

この研究では未解決の問題がある。サンプリング間隔は 2 msに限定していたが、最適なその値は未だ確定できていない。EEG'' はサンプリング間隔に依存するため、この検討は重要である。背景ノイズが強い棘波データでは EEG'' による ripple検出は難しくなる。二回数値微分の複数のアルゴリズムの比較もできていない。評価者が EEG'' に慣れていないためかもしれないが評価者間の一致度の低さも解決できていない。このような問題にも拘わらず、EEG'' のような単純な方法で rippleの真正性を保証することは、HFOの臨床応用の根拠を確立するために意義があると考えられる。

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。またHFOの頭皮脳波における非侵襲的記録の意義は今回の真正性の確認により、今後一層高まると考える。

G. 研究発表

論文発表

Kobayashi K, Shibata T, Tsuchiya H, Akiyama T. Exclusion of the possibility of “false ripples” from ripple band high-frequency oscillations recorded from scalp electroencephalogram in children with

epilepsy. Front Hum Neurosci. 2021; <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.696882>

学会発表

小林勝弘. 小児てんかんのトピックス 第44
回KMU小児臨床研究会例会 教育講演. 大阪
online:2021, 5, 15

啓発にかかる活動

日本臨床神経生理学会 第 7回脳波セミナー・アドバンスコース 講師 2021, 9, 3

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし