

厚労科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

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 2020 年度は 25 例、2021 年度は 30 例、2022 年度は 15 例を登録した。累計で 146 例を登録している。その内訳は病型としては West 症候群（乳児てんかん性スパズム症候群・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（睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症・類縁病型含む）7 例、内側側頭葉てんかん 3 例、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 3 例、進行性ミオクローム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、その他 83 例である。性別では男 78 例、女 68 例であり、診断時年齢群に分けると乳児期 44 例、1～4 歳 40 例、5～9 歳 34 例、10～14 歳 16 例で 15 歳以上 12 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、2020～2022 年度において該当者はいない。

大田原症候群は 2022 年の時点で、全国で計 34 症例が登録された。

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、結節性硬化症の小児てんかん患者 25 例の頭皮脳波速波振動（fast oscillation: F0）/高周波振動（high-frequency oscillation: HF0）の解析を行った。その結果、合計 107 件の脳波記録を分析し、計 10,274 個の F0 を発作間欠時脳波から検出した。乳児期に West 症候群を発症しその最中と後に脳波を記録できた 8 例では、ACTH 療法前のてんかん発射に伴う F0s の数は中央値 242（範囲 95～723）で、West 症候後の時期の中央値 0（範囲 0～124）より有意に多かった（ $p=0.0078$ 、Wilcoxon 符号順位検定）。以上よりてんかん発射に伴う F0 がてんかん性として特に重要であり、West 症候群のてんかん性脳症の病態に関わることが示唆された。

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）。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した

A. 研究目的

1. 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。

2. 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・四国地区で希少難治性てんかんの患者登録を推進している。

3. このレジストリと平行して小児期希少難治てんかんの病態解明のための分析の一環として、「小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究」を行っている。

結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex: TSC) にはてんかんが高率に合併し、難治である上に非常に複雑な臨床経過を呈することが知られている。年齢と共にてんかん性ネットワークが進展し、発作像やてんかん症候群が変化・変容することもしばしば見受けられる。

近年、脳波 F0/HF0 が、てんかん原性と関連することが示唆されている。F0 はガンマ (40~80 Hz) 帯域と ripple (80~200/250 Hz) 帯域を含み、HF0 は ripple 帯域から fast ripple (200/250~500/600 Hz) 帯域に亘る。

HF0 は主として頭蓋内電極脳波で記録されるが、その非侵襲的記録における反映である頭皮脳波の F0 は、てんかん原性のみならず、てんかん特にてんかん性脳症における病勢も反映すると考えられる。

4. てんかん性 F0 は個々の患者毎で年齢依存的に長期的な変化を呈すると考えられるが、その一般的な変化に関してはまだ十分に解明されていない。West 症候群の発作間欠期の hypsarrhythmia においては F0 がとりわけ大量に出現するが、それが各患者の長期経過の中でどう変動するかは未解明である。そこで長期に亘る複雑な病状を示す小児期の TSC に伴うてんかんの臨床経過と頭皮 F0 の経時的な関連について調査した。

また小児脳波で検出される ripple 帯域でてんかん性 HF0 に関して、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. 小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究

2000 年 1 月 1 日以後に出生し、岡山大学病院を 2018 年 5 月 31 日までに受診した小児で、TSC の臨床的あるいは遺伝学的診断基準を満たす患者について調査した。その全例がてんかンを発症していた。この研究の対象は、10 歳未満で脳波のデジタル記録がある症例に限定した。

分析方法は、頭皮上睡眠時脳波からアーチファクトのない部分を 60 秒間選び、両側連結耳朶を不関電極とする基準電極導出法で、既に報告している von Ellenrieder らのツールを用いて半自動的に検出した。ツールで検出された F0 候補は視察的に確認し、明瞭な F0 のみを選び、その個数、10 Hz 刻みの周波数および持続時間を検討した。またこの F0 が棘波に伴うものか否かについても検討した。異なる電極で認められた F0 は別個にカウント

した。乳児期は半年単位、それ以降は1年単位で評価した。

#### 4. 小児頭皮脳波の高周波振動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するサイン波になる。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 はEEG'' では生じないが、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。

##### 対象

対象は2017年1月～2019年8月の間に脳波を記録し、焦点起源と思いつ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2020年度は25例、2021年度は30例、2022年度は15例を登録した。岡山大学病院からのレジストリは累計で 146例を登録しており、その内訳は病型としては West症候群 (乳児てんかん性スパズム症候群・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 (睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症・類縁病型含む) 7例、内側側頭葉てんかん 3例、Panayiotopoulos 症候群 (自律神経発作を伴う自然終息性てんかん) 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 3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、若年欠神てんかん 1例、若年ミオクロニ

てんかん3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、ミオクロニー欠神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 47例、全般焦点合併てんかん6例である。性別では男 78例、女 68例であり、診断時年齢群に分けると乳児期 44例、1～4歳 40例、5～9歳 34例、10～14歳 16例で 15歳以上 12例であった。症例を増やすに従い特別な症候群には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、2020～2022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 2022年の時点で、全国で計 34症例が登録された。

## 3. 小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究

TSC の当該 25 症例中で、10 歳未満での脳波記録と臨床情報が得られた 23 名 (男児 15 名、女児 8 名) について分析した。岡山大学病院における初診時月齢は中央値 12 カ月 (範囲: 0～116 カ月)、最初の脳波記録時月齢は中央値 15 カ月 (範囲: 1～117 カ月)、そして追跡期間は中央値 62 カ月であった。全例てんかんを発症していた。

West 症候群を発症したのは 11 例 (Group A) で、全例が合成 ACTH 療法を受け、3 例が vigabatrin 投与を受け、2 例が手術を受けていた。他の West 症候群を発症していないのは

12 例であった (Group B)。

全部で 107 件の脳波記録を分析し、計 10,274 個 (Group A: 6,521 個, Group B: 3,753 個) の F0 を発作間欠時脳波から検出した。この中、10,036 個 (97.7%) がてんかん発射 (棘波) に伴い (Group A: 6,367 個, Group B: 3,669 個)、残りの 238 個 (2.3%) は棘波に伴っていなかった (Group A: 154 個, Group B: 84 個)。症例毎の棘波に伴う F0 の個数は中央値 145 個 (範囲 0 個～2,691 個) で、棘波に伴わない F0 の中央値 5 個 (範囲 0 個～57 個) より有意に多かった ( $p=0.0001$ 、Wilcoxon 符号順位検定)。

乳児期に West 症候群を発症しその最中と後に脳波を記録できた 8 例では、ACTH 療法前の棘波に伴う F0s の数は中央値 242 (範囲 95 - 723) で、West 症候後の時期の中央値 0 (範囲 0～124) より有意に多かった ( $p=0.0078$ 、Wilcoxon 符号順位検定)。棘波に伴わない F0 についてはそれぞれ中央値 3 (範囲 0～19) と中央値 0 (範囲 0～14) で有意差はなかった ( $p=0.6875$ )。

## 4. 小児頭皮脳波の高周波振動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)。

研究の実施経過:

レジストリ登録は長期に亘り継続している。小児脳波のてんかん性脳症に関連すると思われるHF0については、多面的な検討を年毎に加えている。今後も引き続き研究を深めて行く。

#### 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. 小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究

殆どのF0は従来のもてんかん原性のバイオマーカーである棘波に伴っており、経過中にWest症候群を発症した症例でその時期と後の時期の多寡の変化と、従来の研究結果を考え併せ、棘波に伴うF0がてんかん性であること、棘波に伴わないF0のてんかん原性との関連は低いことが推測された。またTSCにおいても他の病因のてんかんと同様に、West症候群の時には特異的に hypsarrhythmiaに伴いF0が激増することが明らかになり、この特殊なてんかん性脳症の病態の根本に病的F0が関わることを示唆された。検出されたF0の周波数の年齢依存的な変化について今後検討する予定である。

##### 4 小児頭皮脳波の高周波振動の真正性に関する研究

この分析により、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、通常のフィルタや時間・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論とはならない。

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、HF0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。頭皮上脳波で記録されたてんかん性のF0は、てんかんを合併した小児TSC患者においても、てんかん性脳症の重症度、特にWest症候群発症時に関連することが確認された。またHF0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

1. Inoue Y, Hamano S, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord.* 2022; 24 (1): 82-94.
2. Kobayashi K, Shibata T, Tsuchiya H, Akiyama T. Artificial intelligence-based detection of epileptic discharges from pediatric scalp electroencephalograms: a pilot study. *Acta Medica Okayama.* 2022;76 (6): 617-624.
3. Hyodo Y, Akiyama T, Fukuyama T, Mimaki M, Watanabe K, Kumagai T, Kobayashi K. Simultaneous assay of urine sepiapterin and creatinine in patients with sepiapterin reductase deficiency. *Clin Chim Acta.* 2022; 534: 167-172.
4. Hosomoto K, Sasaki T, Kawai K, Okazaki Y, Hyodo Y, Shibata T, Sasada S, Yasuhara T, Kobayashi K, Yanai H, Date I. A case of solitary cortical tuber without other manifestations of tuberous sclerosis complex mimicking focal cortical dysplasia type II with calcification. *Acta Medica Okayama.* 2022; 76(3):323-328.
5. Akiyama T, Kuki I, Kim K, Yamamoto N, Yamada Y, Igarashi K, Ishihara T, Hatanano Y, Kobayashi K. Folic acid inhibits 5-methyltetrahydrofolate transport across the blood-cerebrospinal fluid barrier: clinical biochemical data from two cases. *JIMD Rep.* 2022 Aug. 6, <https://doi.org/10.1002/jmd2.12321>
6. Noorlag L, van Klink NEC, Kobayashi K, Gotman J, Brauna KPJ, Zijlmans M. High-frequency oscillations in scalp EEG: A systematic review of methodological choices and clinical findings. *Clin Neurophysiol.* 2022; 137: 46-58.
7. 小林勝弘、柴田敬、土屋弘樹. 睡眠時持続性棘徐波 (CSWS) を示すてんかん性脳症およびLandau-Kleffner症候群. *Clinical Neuroscience 月刊臨床神経科学.* 2022; 40 (4):492-498.
8. 小林勝弘、柴田敬、土屋弘樹. デジタル脳波がもたらす新時代. 日本臨床 特集「てんかん診療update 診断、治療、社会整備、基礎研究の最新情報」. 2022; 80 (12):1895-1899.
9. 小林勝弘. 小児のてんかん. 福井次矢、高木 誠、小室一成、編 「今日の治療指針 2023年版—私はこう治療している」. 東京: 医学書院. 2023;1492-1493.

### 学会発表

1. 小林勝弘. 小児てんかんの発作症候学と治療. 第33回日本小児科医会総会フォーラム in 高松 教育講演8. 高松: 2022, 6, 11.
2. 小林勝弘、柴田敬、土屋弘樹、秋山倫之. AIにより小児頭皮脳波からてんかん発射を検出するための試験的研究. 第 52 回日本臨床神経生理学会. 京都:2022, 11,

26.

啓発にかかると活動

1. 岡山大学病院小児医療センター オンライン市民公開講座講演「子どものひきつけ・けいれん・発作～熱性けいれんを中心に～」2022年11月23日

2. 「ビギナーズ小児脳波 超速習 手取り足取り式オンラインセミナー」2022年7月29日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし