

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10912

研究課題名（和文）fMRI自己共振信号に基づいた難治てんかん手術前後の脳機能ネットワークの解析

研究課題名（英文）Impact of epilepsy surgery to functional brain network analyzed with fMRI self-oscillation signals

研究代表者

加藤 天美（KATO, Amami）

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：00233776

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：脳梁離断を施行した難治てんかん患者6例に対して手術前後の変化を検討するため安静時fMRI検査を施行した。術前後で評価可能であった5症例を解析した。解析にあたって、関心領域は視床並びにDMNを構成する内側前頭前野・左右下頭頂小葉・後帯状皮質に設定した。脳梁離断した症例では部分発作、全般発作、失立発作は減少した。安静時fMRIで両側視床間の結合が有意に低下したことから脳梁が両側視床の機能的結合にきわめて重要な役割を担っている可能性が考えられ、これは脳梁離断術により全般発作が抑制される機序を考える一助になる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳梁離断術により両側視床の結合が低下してことを示した。視床は大脳半球内の投射繊維や連合繊維により感覚入力を大脳新皮質へと中継する中継核として重要である。そして、視床は交連繊維を有していない。これから、脳梁は両側の大脳半球の結合にきわめて重要であり脳梁離断により左右大脳の結合を解除することで全般発作が抑制されている可能性が高い。本研究の結果は、脳両離断が全般発作を抑制するネットワークの解明に結びつき、今までは明らかにされていなかった難治性てんかんに対する治療の足がかりになる可能性が高くその社会的意義が大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：Six patients with intractable epilepsy who had undergone corpus callosotomy underwent resting fMRI to investigate changes before and after surgery. Five cases that could have been evaluated before and after the surgery were analyzed. For the analysis, the regions of interest were set to the thalamus and the medial prefrontal cortex, right and left inferior parietal lobules, posterior cingulate cortex, which constitute the DMN. Partial, general, and incapacitated seizures were reduced in cases with dissected corpus callosum. The significant reduction in bilateral thalamic connectivity on resting fMRI suggests that the corpus callosum may play a crucial role in the functional connectivity of the bilateral thalamus, which may contribute to the mechanism by which corpus callosum dissection attenuates generalized seizures.

研究分野：脳神経外科

キーワード：全般てんかん 脳梁離断 安静時fMRI 高ガンマ活動 神経ネットワーク

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

てんかんは、神経細胞および神経ネットワークの異常活動により、反復性のけいれん発作を来す神経疾患である。各種抗てんかん薬が著効することが多いが薬物療法のみではコントロール困難な難治例が少なからず存在し、この場合に手術療法が考慮される。

てんかんに対する手術は根治手術と緩和手術がある。前者は術前検査よりてんかん焦点が明らかであり、かつ該当部位切除により脳機能障害を来し得ない症例に適応される。この場合、術後てんかん発作抑制効果は極めて高い。一方、てんかん焦点が同定し難い場合、発作強度や頻度を減弱するために緩和手術が選択される。緩和手術の最たるものが脳梁離断術である。左右大脳は脳梁の交連繊維を介して結合している。一部のてんかん発作では、一側大脳から発生した発作波がこの脳梁を介して急速に対側大脳に波及し、全般性発作を来す。このような症例に対して脳梁離断術は著効する。しかし、本術式の合併症として脳梁離断症状が出現し手術を忌避させる要因となっている。これは、非優位側下肢麻痺・失禁・一過性言語機能低下を来す supplementary motor area (SMA) 症候群や無動無言症状が有名である。特に無動無言症状は数日から数ヶ月継続することがあるがなぜ出現するのか、症状の改善に時間を有するかわかっていない。意識は覚醒度 (wakefulness) とアウェアネス (awareness) の 2 要素で構成され、覚醒度には上行性脳幹網様体賦活系が、アウェアネスには皮質視床路・皮質皮質路が関与しているとされる。前述の無動無言症状はアウェアネスの障害であると示唆されているものの、本症状の解剖学的・生理学的発生機序に関しては明らかではない。近年の magnetic resonance imaging (MRI) 撮像方法の進歩により、課題条件下と対照条件下での神経活動に伴う脳局所血流量変化を解剖学的に示すことが可能となった。この方法は、機能的 MRI (functional MRI / fMRI) と呼ばれ、様々な刺激により活性化される脳活動を評価でき、脳内の神経結合や組織的活動の同定に有用である。また近年では、対照条件時よりも課題条件時に脳活動が低下し、むしろ安静時 (resting state) に賦活状態となる領域の存在が明らかとなった。これらは脳の基底状態を反映する領域として Default Mode Network (DMN) と命名され、現在は安静時に自発的に同期して活動する大規模な機能的ネットワークとして認識されている。DMN は内側前頭前野、後帯状回皮質、左右下頭頂小葉で構成され、内省状態や意識の制御に関連すると考えられている。安静時 fMRI (resting-state functional MRI / rs-fMRI) はこの DMN の評価に有用である。てんかんと rs-fMRI に関する先行研究では本手法を用いて成人の強直間代発作や側頭葉内側てんかんの症例における様々な安静時ネットワークの関連が評価され、その結果てんかん症例の脳内では巨視的かつ特徴的な異常ネットワークが観察されている。てんかんにおける棘徐波と DMN の不活化との相関も示されており、DMN の活動低下がてんかん患者の認知力低下に関与している可能性が示唆されている。以上から脳梁離断術による意識状態の変化を評価するため脳梁離断術症例に対して術前後で rs-fMRI を撮像し評価した。

2. 研究の目的

難治てんかんに対する離断外科治療は強力な効果があるが、無効あるいは発作再発が少なからず存在し (20%~50%) その機序は明らかでない。本研究では fMRI の局所 BOLD 信号の揺らぎを計測し、自己共振に基づいた難治てんかん離断手術前後の広域脳機能ネットワークの解析を行い、EEG や皮質脳波のコネクティビティ解析、拡散テンソル・ファイバー・トラッキングを統合する。これらの、てんかん手術前後の変化を検討し、てんかんに特徴的な異常ネットワークの同定と高次脳機能に対する影響を評価する。更にてんかん手術に際し、神経ネットワーク解明のアプローチとして高ガンマ活動の検出を試みる。

3. 研究の方法

(1) てんかん手術症例の術前術後評価

てんかん手術予定患者において、4 週間の観察期間を置き、ベースラインの脳波、発作頻度、PET、MRI、fMRI を計測する。神経学的評価は神経内科医である大槻が客観的に行った。術後も同様に検査し、下記の解析をした。

(2) fMRI による脳機能結合の検討

3T MRI で撮像、てんかん術前、ならびに、術後 3 日以内に術後 rs-fMRI を撮像した。撮像条件は gradient echo planar 法、パルス反復時間 2,000 ミリ秒、パルス検出時間 35 ミリ秒、フリップ角 82 度、撮像範囲 192 mm、スライス厚 4 mm、画素数 64 x 64 マトリックス、ボクセルサイズ 2.75 x 2.75 mm、全撮像時間 308 秒とした。画像データ前処理には SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) を用い、Montreal Neurological Institute (MNI) 座標系への標準化を行った。次に半値全幅 8 mm の Gaussian Kernel を用いて空間平滑化を行った。

(3) rs-fMRI 起点相関解析

Conn toolbox (<http://www.alfnie.com/>) を用いて重回帰分析による体動等の影響や fMRI 信号中の非神経活動由来成分の除去を行い、通過帯域 0.008-0.09 Hz の時間帯域通過フィルターを用いて fMRI 信号の低周波成分を抽出した。次に、関心領域を選択し、起点に含まれる各ボクセルの平均 fMRI 信号時系列と全脳各ボクセル間のピアソン積率相関係数を求めた。起点相関解析 (seed-based correlation analysis) における起点となる関心領域は、

conn toolbox に用意されている Brodmann's area に基づいた関心領域を使った。とくに、意識に関連する皮質視床路（視床）および DMN を構成する内側前頭前野・左右下頭頂小葉・後帯状皮質を関心領域と設定した。統計的相関関係表示は

MRICron(<http://people.cas.sc.edu/~rorden/mricron/>)を用い、得られた起点と各ボクセルとの相関係数を T1 強調画像上に重畳表示するとともに、術式ごとにグループ分析を行い、定量的に各部位間の相関係数を求めた。

(4)MRI 拡散テンソル・ファイバー・トラッキングの解析

拡散テンソル・ファイバー・トラッキングを行い、上記、正常あるいは異常な機能ネットワークの主体となる神経束を推定・同定した。

(5)頭皮脳波 / 皮質脳波解析

脳波は術前、術中および術後 1-2 週に測定し、手術前後における 1 分間あたりの同期性スパイク波の変化を比較検証した。スパイク波観察はデジタル脳波計を使用し、目視にて安静時背景脳波上の 1 分あたりのスパイク波と全誘導同時に生じるスパイク波を同期生スパイク波と規定し測定した。

(6)覚醒下手術のもとで皮質電極上リアルタイムに高ガンマ波帯の活性部位を同定するプロトコルを加えた。

4. 研究成果

2016 年から 2019 年までに本研究で対象とした手術適応となる難治てんかん患者は計画では年 7-12 人程度を想定していたが、研究機関である 3 年間で脳梁離断術を施行した難治性てんかん患者は 1 例のみであった。新しく術前後のデータの取得ができなかったため方法 1 の術前後の神経学的評価や PET 解析ならびに方法 4 のファイバー・トラッキングは施行できなかった。そのため、2016 年以前に脳梁離断術を施行し fMRI 検査を施行した

難治てんかん患者 6 名に対して解析を行った。術前は 5 例で fMRI 検査は可能であった。術後は 6 例の患者で撮像可能であった。撮像できなかった症例は体動が激しく撮像を中止した。術前後で評価可能であった 5 症例を解析した。解析にあたって、関心領域は視床並びに DMN を構成する内側前頭前野・左右下頭頂小葉・後帯状皮質に設定した。相関係数は視床間で顕著に低下 ($p=0.009$)し左右下頭頂小葉 ($p=0.047$)、後帯状皮質-右下頭頂小葉間 ($p=0.048$)で有意差がみられた(図 1)。頭皮脳波検査は以前に当院で脳梁離断術を施行した 29 症例で術前後の評価並びに検討が可能であった。同期性スパイクは有意に低下 ($p<0.0001$)し、同期スパイク波発生頻度も有意に低下 ($p=0.0053$)した(図 2)。脳梁離断した症例では部分発作、全般発作、失立発作は減少した。てんかん患者 4 例にたいし覚醒下手術による各種タスクに対する検査をおこない、高ガンマ活動が同定できた図 3 にその 1 例を示す。

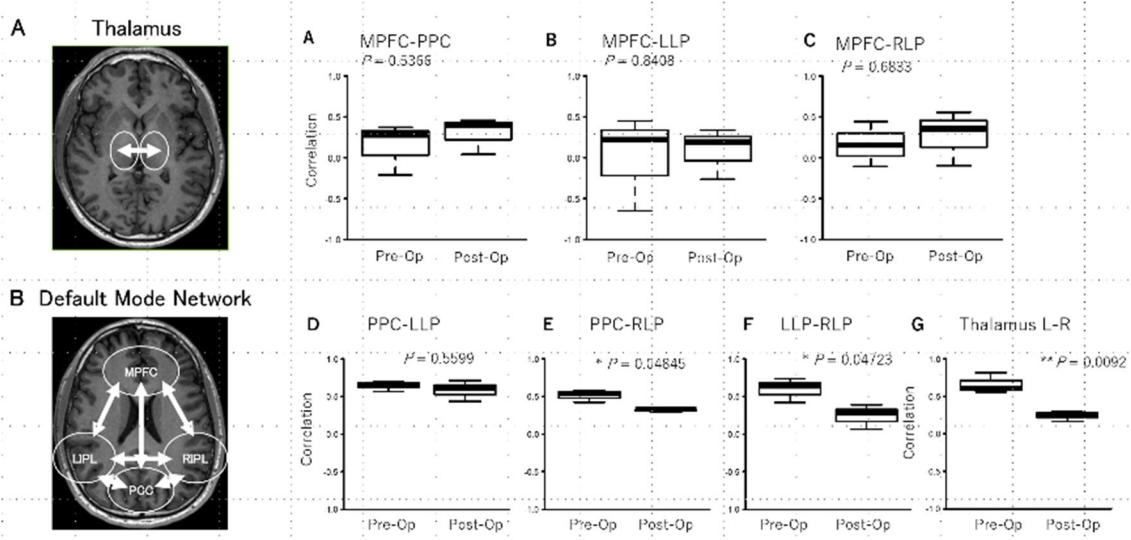


図 1.手術前後での rs-fMRI における相関係数の変化

A:左右視床 B:Default mode network MPFC;内側前頭前野,PCC;後帯状皮質,LIPL;左下頭頂小葉 RIPL;右頭頂小葉 C:左右視床間 D:左右下頭頂小葉間 E:後帯状皮質-右下頭頂小葉間 F:後帯状皮質-左下頭頂小葉間 G:内側前頭前野-後帯状皮質間. P 値は Student の t 検定にて算出し、 $p<0.05$ を有意差ありとした。(出典 近畿大学医学雑誌 第 42 巻 1,2 号 11-20 2017)

脳梁離断術により発作頻度が減少し左右の同期性スパイク波の出現並びに出現頻度の低下が得られることが示された。また、安静時 fMRI で両側視床間の結合が低下したことから脳梁が両側視床の機能的結合にきわめて重要な役割を担っている可能性が考えられた。

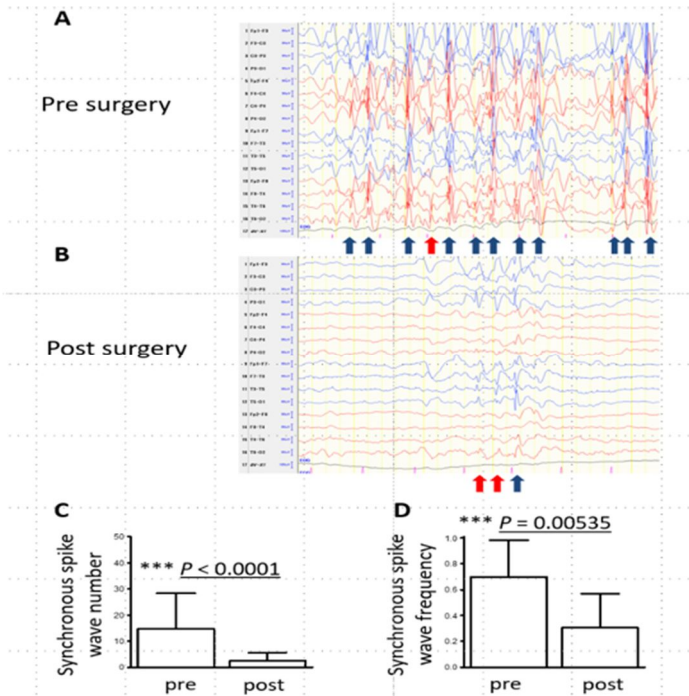


図2.手術前後での同期スパイク波の変化 A:代表的な脳梁離断術前後の頭皮脳波 B:代表的な脳梁離断術後の頭皮脳波.赤矢印:スパイク波.青矢印:同期スパイク波 C:脳梁離断術を施行した全症例(n=29)を対象とし,脳梁離断術前後の頭皮脳波検査における1分間当たりの同期スパイク波数の比較. D:前述同期スパイク波の頻度比較. *P*値は Student の *t* 検定にて算出し, $p < 0.05$ を有意差ありとした.(出典:近畿大学医学雑誌 第42巻 1,2号 11-20 2017)

解剖学的に視床間は視床間橋で連絡しているが、視床間橋に交連繊維は含まれておらず、脳梁によって間接的に結合し同期性活動を行っている可能性が示唆された。

てんかん症例で、fMRIでの高信号部位と高ガンマ活性部位は重なることが示された。しかし、前者の方が広い領域での活動を示す傾向にあった。

全般発作は中心脳から出現し左右大脳半球を同時に以上発火させることにより生じる。そのため、安静時fMRIを用いて機能的結合を明らかにすることで脳梁離断術が全般発作を抑制する機序を明らかにできる可能性があると考えられた。また、検討した症例では明らかな脳梁離断症状を呈した症例は認めなかったため検討できなかった。

3年間で手術症例が減少した原因としては、新規抗てんかん薬が新たに発売され当院外来に通院し従来であれば脳梁離断術を適応する症例においても内科的治療を選択したこと、難治性てんかんに対する緩和療法として迷走神経刺激術が日本国内で適応を取得してから一定時間がたち使用経験が蓄積されたことにより侵襲の少ない迷走神経刺激術を選択する患者が増加したことが考えられた。また、迷走神経刺激症例における脳内ネットワークの変化を評価することで新たな知見が得られる可能性が考えられる。しかし、現状ではMRI撮像は刺激装置に対して認可が下りていないため今後、撮像可能となれば、症例を蓄積していく必要がある。神経機能の評価においてfMRIはその血流上昇部位と脳活動に伴う高ガンマ帯域の電気生理学的反応の局在とが合致するため、この異なるアプローチ法のそれぞれが信頼性が高いことが示唆された。今後その両者での機能領域検出のデータ蓄積が、神経機能ネットワークにたいする新しい発見に結びつくことが期待できる。

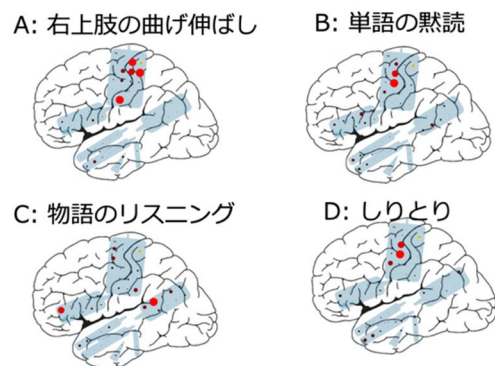


図3 高ガンマ活動(てんかんの1例)
A, B, D 運動野の活動 C 言語野に活動

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 宮内 正晴	4. 巻 42
2. 論文標題 脳梁離断術に伴うてんかん発作頻度、頭皮脳波、安静時機能的 fMRI の変化に関する検討	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 近畿大学医学雑誌	6. 最初と最後の頁 11-20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hisashi Yoshida, Yasuhito Yoshioka, Masaharu Miyauchi, Naoki Nakano, and Amami Kato	4. 巻 19
2. 論文標題 A Method of Connectivity Analysis of Epileptiform Discharges During Epileptic Seizure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Bioelectromagnetism	6. 最初と最後の頁 6-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 田中 綜一郎, 吉田 久, 宮内 正晴, 中野 直樹, 加藤 天美	4. 巻 56
2. 論文標題 てんかん発作初期・中期・収束期における皮質脳波コネクティビティ解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体医工学	6. 最初と最後の頁 S236
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.11239/jsmbe.Annual56.S236	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉野 寿樹, 吉田 久, 宮内 正晴, 中野 直樹, 加藤 天美	4. 巻 55
2. 論文標題 てんかん患者および健常者の前部帯状回を中心としたネットワーク解析	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 生体医工学	6. 最初と最後の頁 282
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.11239/jsmbe.55Annual.282	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 露口尚弘, 宇田武弘, 蒲田恭輔	4. 巻 30
2. 論文標題 脳磁図による高周波数律動(HF0)の検出の可能性について	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本生体磁気学会誌 (第32回日本生体磁気学会大会論文集)	6. 最初と最後の頁 174-175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 露口尚弘, 足立善昭, 小山大介, 樋口正法	4. 巻 31
2. 論文標題 脳磁図による高周波数律動 (HF0) の測定 モデル実験	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本生体磁気学会誌 (第33回日本生体磁気学会大会論文集)	6. 最初と最後の頁 108-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 露口尚弘 中野直樹 宮内正晴 奥田武司 鎌田恭輔 加藤天美
2. 発表標題 覚醒下脳機能マッピング - 評価法の検討
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 露口尚弘 中野直樹 宮内正晴 宇田武弘 加藤天美
2. 発表標題 てんかん外科における覚醒下脳機能マッピングの検討
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮内正晴 中野直樹 露口尚弘 加藤天美
2. 発表標題 安静時 fMRI を用いた脳梁離断術前後の機能的結合変化の検討
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮内正晴
2. 発表標題 脳梁離断術に伴うてんかん発作頻度、頭皮脳波、安静時機能的MRIの変化に関する検討
3. 学会等名 第77回近畿大学医学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉野寿樹 吉田久 宮内正晴 中野直樹 加藤天美
2. 発表標題 てんかん患者および健常者の前部帯状回を中心としたネットワーク解析
3. 学会等名 第55回生体医工学
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉野寿樹 吉田久 宮内正晴 中野直樹 加藤天美
2. 発表標題 脳梁離断術が海馬を中心とした機能的ネットワークに与える影響
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中総一郎 吉田久 宮内正晴 中野直樹 加藤天美
2. 発表標題 難治性側頭葉てんかんのネットワーク解析
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉野寿樹 吉田久 宮内正晴 露口尚弘 中野直樹 加藤天美
2. 発表標題 脳梁離断手術による Default mode network の変化について
3. 学会等名 日本生体医工学会専門別研究会生体信号計測・解釈研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hisashi Yoshida, Toshiki Sugino, Masaharu Miyouchi, Naoki Nakano, Amami Kato
2. 発表標題 A corpus callosotomy affects the functional network around hippocampus of epilepsy patients
3. 学会等名 World Congreaa on Medical Physics & Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 露口尚弘 中野直樹 宮内正晴 奥田武司 加藤天美
2. 発表標題 高ガンマ波活動を用いたリアルタイム脳機能マッピングの経験
3. 学会等名 第17回日本Awake surgery学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 露口尚弘 中野直樹 宮内正晴 奥田武司 加藤天美
2. 発表標題 高ガンマ波活動を用いた覚醒下脳機能マッピング
3. 学会等名 第21回ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 露口尚弘
2. 発表標題 脳神経外科手術に応用出来るECoGのデータ処理と課題
3. 学会等名 第22回ヒト脳機能マッピング学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	吉田 久 (YOSHIDA Hisashi) (50278735)	近畿大学・生物理工学部・教授 (34419)	
研究 分担者	露口 尚弘 (TSUYUGUCHI Naohiro) (50295705)	近畿大学・医学部・准教授 (34419)	