

# 主 論 文

## A study on spike focus dependence of high frequency activity in idiopathic focal epilepsy in childhood

(小児期の特発性部分てんかんの脳波における高周波活動と棘波焦点の関係性の研究)

### 【緒言】

小児期には年齢依存性の特徴的なてんかん症候群がいくつも存在する。中でも特発性部分てんかんは頻度が高く、幼児期には Panayiotopoulos 症候群 (PS)、学童期には中心側頭部に棘波を示す良性てんかん (BECTS) が知られている。BECTS では中心・側頭部に、PS では主に後頭部に特徴的な形態の棘波を示し、PS ではこれが他部位に移動する症例もある。BECTS と PS では臨床・脳波学的な重複を示す症例もあり、何らかの共通性も想定されている。BECTS ではシルビウス発作と呼ばれる焦点性運動発作が主体で、発作症状と棘波の焦点が密接に関連している。一方 PS では、発作は嘔吐などの自律神経症状が主体で、棘波の焦点との関連性ははっきりしない。

脳波における 80Hz 以上の波は高周波振動 (HFOs) と呼ばれ、HFOs とてんかん原性の関係は棘波とてんかん原性の関係よりも強いと言われ世界的に注目されている。HFOs は頭蓋内電極脳波記録での報告が多いが、我々は頭皮脳波でも検出できることを報告した。さらに我々は、時間周波数分析によって検出できる高周波活動 (HFA) を用いた研究を行っている。HFA は HFOs よりもてんかん原性との関係が必ずしも密ではないとも言われているが、HFAの方がより弱い活動でも検出することが可能という特長がある。

我々は棘波の焦点部位によって HFA の検出率が異なるのではないかと考えた。BECTS と PS の患者でそれを比較することで、小児良性部分てんかんの病態解明の一助になると考え、今回の研究を行った。

### 【対象方法】

#### 対象患者

対象は 2004 年 1 月から 2013 年 12 月の期間に岡山大学病院で脳波検査を行った BECTS 35 例および PS 29 例である。IQ が 70 未満のもの、神経学的異常のあるもの、頭部画像で異常所見を認める者は除外した。全ての患者において、発作から 6 か月以内に岡山大学病院で初めて記録された脳波を分析した。

#### 方法

脳波は日本光電製 Neurofax システムで記録し、サンプリング周波数は 500Hz、低周波遮断フィルターは 0.8Hz とした。電極配置は国際 10-20 法を使用し、両側耳朶の平均電位を基準とした基準電極導出法をモニタージュとして分析を行った。

選択バイアスを避けるために Persyst 製 Reveal を用いて睡眠脳波から焦点性棘波を抽出した。Reveal は棘波をその形態や分布によって分類して検出するソフトウェアである。各々の患者において、20 個以上の棘波が含まれる棘波群を、含まれる棘波が多いものから最大 3 群選択し、時間周波数分析と単一双極子分析を行った。

時間周波数分析では HFA を Gabor 変換を用いた方法によって検出した。高周波がスポット状に確認され、周波数が 80Hz 以上で、パワーが  $0.01 \mu V^2$  以上のものを HFA と同定した。また、脳波の時間軸を 5 倍に拡大して 70Hz の低周波遮断フィルターをかけることで、目視による高周波 (HFOs) の確認も行った。

双極子分析では、それぞれの棘波群に含まれるすべての棘波を平均し、その棘波の電流発生源を、標準脳 MRI データを元に作成した実形状頭蓋モデルを用いて、移動単一双極子逆解法アルゴリズムによって推定した。双極子は棘波の頂点の前後 4ms 間隔で 5 か所推定し、最も適合度 (GOF) (脳波データとモデルの一致度) が高いものを選んだ。ただし、GOF がすべて 90% 未満であった場合は、対象から除外した。

### 統計方法

まず、Fisher の直接検定を用いて、HFA が検出された棘波群の割合を BECTS と PS 間で比較した。HFA が検出された棘波群では、最もパワーの強い周波数 (頂点周波数) とそのパワーの値 (頂点パワー) を Mann-Whitney の U 検定を用いて BECTS と PS の間で比較した。

双極子分析では、推定された双極子を HFA を伴う群と伴わない群に分けた。そして BECTS と PS それぞれで、推定された双極子の解剖学的な位置と HFA の有無の関係を調べた。また HFA と同様の分析を目視で確認できた HFOs についても行った。

統計ソフトは SPSS を用い Fisher 直接法と Mann-Whitney U-test を行い、 $p$  値  $< 0.05$  を有意差とした。

### **【結果】**

全部で 159 の棘波群 (BECTS 96、PS 63) を分析した。

### 時間周波数分析

HFA は BECTS では 73 棘波群 (76.0%)、PS では 37 棘波群 (58.7%) で検出され、BECTS の方が検出率が有意に高かった ( $p = 0.024$ )。HFA の頂点周波数は BECTS と PS それぞれ 101.6 - 146.5Hz (平均 128.9Hz) と 93.8 - 146.5Hz (平均 125.0Hz) で有意差はなかった。HFA の頂点パワーもそれぞれ  $0.012 - 0.356 \mu V^2$  (平均  $0.033 \mu V^2$ ) と  $0.011 - 0.423 \mu V^2$  (平均  $0.048 \mu V^2$ ) で有意差はなかった。

PS ではさらに頭皮脳波上の棘波の出現部位によって後頭部棘波群とそれ以外の棘波群に分けて検討を行った。HFA は後頭部棘波群では 23/32 (71.9%)、それ以外の棘波群では 14/31 (45.2%) で検出され、前者の方が有意に高率であった ( $p = 0.042$ )。後頭部棘波群における HFA の検出率は BECTS のそれと有意差はなかった ( $p = 0.64$ )。

### 目視で確認できた HFOs

目視で HFOs が確認できた棘波群は BECTS で 27 群 (27/96)、PS で 13 群 (後頭部棘波群では 5/32、それ以外の棘波群では 8/31) であった。BECTS と PS の間では有意差がなく ( $p = 0.35$ )、PS の中で後頭部棘波群とそれ以外の棘波群の間でも有意差はなかった ( $p = 0.36$ )。

### 双極子分析

GOF が 90%以上であった双極子が推定された棘波群は BECTS で 85 群、PS で 59 群であった。推定された双極子の位置によって BECTS と PS それぞれで棘波群を 2 つのグループに分けた。BECTS では双極子がローランド溝周囲（中心前回および中心後回）に推定された群（グループ ABECTS）とそれ以外の位置に双極子が推定された群（グループ BBECTS）に分けた。HFA が検出された割合は前者の方が優位に高かった（グループ ABECTS : 42/49、グループ B BECTS : 23/36、 $p = 0.037$ ）。

PS では双極子が後頭葉に推定された群（グループ APS）と後頭葉以外に推定された群（グループ BPS）に分けた。HFA が検出された割合は前者の方が優位に高かった（グループ APS : 20/26、グループ B PS : 13/33、 $p = 0.020$ ）。

目視で確認した HFOs に関しても同様の検討を行った。BECTS ではグループ ABECTS の方が HFOs を認めた群の割合が高かった（グループ ABECTS : 20/49、グループ B BECTS : 6/36、 $p = 0.019$ ）が、PS では両群に統計学的な有意差はなかった（グループ APS : 9/26、グループ B PS : 4/33、 $p = 0.06$ ）。

### 発作頻度と HFA/HFOs の関係

各患者の最大 3 つの棘波群のうち、一つでも HFA が検出された例を HFA ありの患者とすると、BECTS のうち 30 人が HFA ありで、5 人が HFA なしであった。HFA ありの患者の発作回数は中央値が 10 回（1 - 70 回）で、HFA なしの患者の発作回数は中央値 3 回（1 - 5 回）で、前者の方が発作回数は多かった（Mann-Whitney の U 検定 :  $p = 0.048$ ）。また、PS のうち 20 人が HFA ありで、9 人が HFA なしであった。HFA ありの患者の発作回数は中央値 4.5 回（1 - 30 回）で、HFA なしの患者の発作回数は中央値は 10 回（2 - 30 回）で、有意差はなかった（ $p = 0.27$ ）。

また、同じ比較を目視で確認できた HFOs のありなしで行ってみたが、BECTS では有意差はなく（ $p = 0.72$ ）、PS では HFOs を認めた患者の方が発作回数は多かった（ $p = 0.047$ ）。

### 【考察】

今回の研究では PS より BECTS の方が HFA の検出率が高かった。従来より BECTS のローランド棘波の双極子は安定しており、ローランド領域に限局していると報告されていた。今回の研究で、BECTS のローランド棘波は均一な集団ではなく、ローランド溝周囲の皮質から出現する棘波はその周辺の皮質部位由来の棘波に比較して、有意に高率に HFA を伴い高いてんかん原性を持つことが明らかになった。棘波の起源とそのてんかん原性の密接な関係が、これまで以上に明確になったものである。

一方 PS では BECTS よりも HFA を伴う棘波が少なかったが、後頭部領域だけ見れば、BECTS のローランド棘波と同程度であった。

PS は当初は後頭部に突発波をもつ特発性てんかんの一つとして報告されていたが、その後の研究では棘波は多焦点性で、その発作症状も後頭葉てんかんで見られる視覚症状は認めず、嘔気や嘔吐を中心とする自律神経発作が主体であることから、後頭葉てんかんの範疇に入れることへの疑念が示された。

しかし、今回の研究では後頭葉の棘波の方が他の部位の棘波より HFA を伴う率が高く、PS では後頭葉に出現する棘波の方が他の部位に出現する棘波よりもてんかん原性が高いと言え、PS の発作とより深い関係があると考えられた。つまり、PS ではてんかん発射は多焦点性であっても、

最もてんかん原性が高い場所は後頭葉であり、後頭葉に特別の意味があるてんかんと考えられた。発作症状が嘔吐などの自律神経発作が主体であることに関しては、小児期特有の自律神経中枢の感受性の高さが関係していると考えられている。

HFA/HFOs の検出の有無と発作頻度に関しては、BECTS では HFA が検出された患者の方が発作回数が多く、HFOs の有無は発作頻度との関係がみられなかった。逆に PS では HFA の有無は発作頻度との関係がみられなかったが、HFOs が検出された患者の方が発作回数が多いという結果が得られた。今回の研究では対象患者の人数が多くないため、その結果からそれぞれの関係性を結論付けることは難しい。本研究では発作が活発な時期の脳波しか検討していないが、HFA/HFOs の有無が経過にどう影響するかは、経過を追って脳波を検討する必要がある。

### 【結論】

本研究では、BECTS ではローランド溝周囲の皮質から出現する棘波の方がてんかん原性が強く、発作症状と密接に関係していると考えられた。PS では棘波は多焦点性でも、最もてんかん原性が強いものは後頭葉から出現する棘波であると考えられた。今回の研究が小児良性部分てんかんの病態解明の一助になると期待される。