

非侵襲的脳機能計測法によるてんかんコネクtpatchーの見える化

九州大学 臨床神経生理

松原 鉄平

1. 緒言

てんかんは大脳皮質上のてんかん焦点に由来する異常放電が脳内に伝播することで、けいれんや意識障害などの臨床発作を起こす疾患である。新規抗てんかん薬の導入にも関わらず、20～30%は薬剤抵抗性に経過する。そのためけいれんのみならず進行性に記銘力障害などの認知機能障害を呈し、生活の質が低下する。すなわちてんかん焦点の影響は局所にとどまらず大脳全体に及ぶ。そのため大脳全体をネットワークとして捉える必要がある。

てんかんでの脳内ネットワーク異常の検出方法は、構造核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) や機能的 MRI、脳波、脳磁図とさまざまある。脳磁図はミリ秒レベルの優れた時間分解能とミリメートルレベルの高い空間分解能を有する非侵襲的計測法であり、ヒト脳機能を解明するための有用なツールである。しかしながら多くのてんかん研究では、MRI で得られる構造異常 (静的評価) もしくは脳波・脳磁図による機能異常 (動的評価) のどちらかに焦点を当てているのみで、それらを統合して検討している研究は少ない。私の所属していた研究室 (九州大学臨床神経生理) から、コネクtpatchーの概念が提唱された¹⁾。自閉症スペクトラムでは視覚情報に対する知覚異常がその社会性障害の基盤である。当研究室では脳波や脳磁図などの誘発反応を用いて、自閉症スペクトラムの視覚認知に関する研究を行い、構造異常との統合を行った。そして自閉症スペクトラムで生じる視覚ネットワーク異常に関する新しいモデルとして、コネクtpatchーを提唱した。つまり自閉症スペクトラムの病態は単一の脳領域の障害ではなく、複数の脳領域間の機能的かつ構造的なネットワーク (connect) の統合的異常 (pathy) が本質であることを示した。

同様に、てんかんにおける大脳異常ネットワークを理解するためには、構造と機能の異常を統合して検討する必要がある。本研究では、コネクtpatchーを意識して、まず機能異常を可視化することに焦点をおいた。

良性家族性ミオクローヌステんかん (benign adult familial myoclonus epilepsy : BAFME) は皮質振戦とよばれる振戦様のミオクローヌスと低頻度の全般てんかん発作を主徴とする疾患である。臨床症状は良性というより加齢とともに進行性であることが最近知られるようになった²⁾。電気生理学的に皮質反射性ミオクローヌスの特徴である体性感覚誘発電位/磁場 (somatosensory

evoked potential/field : SEP/SEF) の早期皮質成分の巨大化 (巨大 SEP/SEF) と C 反射を認める。C 反射とは末梢神経 (正中神経) の電気刺激後に、刺激後約 40 ms の潜時で出現する反射性筋電位が著しく増強する現象 (ミオクローヌス) のことであり、通常、電気刺激した側 (同側) の腕に生じる (一側 C 反射)。C 反射は一次運動感覚野の皮質の興奮性の指標として診断目的に臨床的に利用されている。一方、ある特殊な病態においては、C 反射が両側に出現することが知られている (両側 C 反射)。つまり、刺激側の腕のみならず、非刺激側の手にもミオクローヌスが出現する。このとき刺激同側と対側の筋放電の潜時差は約 10 ms である。通常、体性感覚の求心路は完全交差するため、この 10 ms の差は、脳梁を介した伝播を反映すると考えられている^{3,4)}。この両側 C 反射を呈した場合、一側半球 (刺激腕の対側半球) の活動のみならず、対側半球と同側半球との間に異常なネットワークが存在することが推測される。しかしながら、この大脳ネットワークについては十分検討されていない。

両側 C 反射を呈する BAFME 患者に対して、非侵襲的な脳磁図を計測することによって、両側半球にまたがる異常ネットワークが検出されるかどうかを検討した。この異常ネットワークを探求することにより、BAFME における大脳過興奮の病的状態を知ることができ、治療に役立つ可能性がある。

2.方法

対象は、両側 C 反射を呈する BAFME 患者 5 名 (40~71 歳、平均 58.2 歳) ならびに健常コントロール 15 名 (24~50 歳、平均 34.1 歳)。刺激は通常の臨床で行われる短潜時体性感覚誘発電位計測に基づき⁵⁾、片方の正中神経 (手関節部) に 2 Hz、運動閾値の強度で呈示し、120 回加算した。はじめに右正中神経を刺激し、その後左正中神経を刺激した。記録は 306 チャンネル全頭型脳磁図計 (エレクタ社製 Neuromag, Helsinki, Finland) で計測した。両側 C 反射を確認するため、両側の短母指外転筋の筋電図を計測した。解析は、(1) 加算平均し、センサーレベルで N20 m (約 20 ms の活動で一次体性感覚野由来)、P25 m 成分 (約 25 ms の活動で一次運動野由来) を同定し、後者の成分が巨大化していること (巨大 SEF) を確認した。(2) 両側 C 反射における両側筋放電の潜時差を求めた。次に、(3) 信号源推定 (dynamic statistical parametric mapping) し、N20 m における対側半球の活動を機能的関心領域とした。次に全脳における機能的結合度 (weighted phase-lag index : wPLI) を評価した。wPLI は、異なる脳領域間の神経活動の相関を調べる指標であり、容積伝導による位相同期の影響を除外し、一定の位相の進み・遅れが生じているかを計算する。個々の MRI 頭部データを自動的に脳領域の区分に分ける解析ソフトウェアである FreeSurfer を用いて、一側大脳半球あたり 34 個に分けたラベルを関心領域とした。

3.結果

患者背景ならびに巨大 SEF (図 1) の有無、両側筋放電の潜時差を表にまとめた。以上より、疾患群においては巨大 SEF を認める他、両側筋放電の潜時差は、8.7 ms であった。

次に、N20 m の活動から、機能的関心領域を個人毎に求め (図 1)、その部位と各ラベルにおける wPLI を、10 Hz~300 Hz の周波数において計算すると、30~50 ms の時間区間、30~100 Hz の周波数帯域において結合度が高いことが示された (図 2)。この 30~50 ms の時間とは、P25 m 活動 (約 25 ms) から、両側筋放電の潜時差 (約 10 ms) を考慮すると、刺激同側半球に伝播した活動が、約 35 ms (=25 + 10) に同期を表すことと一致する。そこで、この時間周波数窓における活動を、2 群で比較した。健常群においては、wPLI の亢進は認めなかった一方で、疾患群においては、wPLI が亢進していた (post cingulate, pre cingulate, parahippocampal, inferior temporal, fusiform、いずれも $P < 0.0001$)。以上より、刺激対側半球の一次体性感覚野・運動野と同側半球の相同部位との結合性が高かったといえる (図 3)。

4. 考察

健常人においては、体性感覚の求心路は完全交差している。即ち、左正中神経の刺激は右 (対側) 大脳半球に求心し、左 (同側) 大脳半球との直接の線維連絡はない。50 ms 以内の潜時において、同側の大脳半球に SEF 反応を示した文献は、渉猟する限り存在しない。一方で 50 ms 以降は、二次体性感覚野へ活動が伝播し、この活動は両側性である⁶⁾。しかしながら両側 C 反射を呈する BAFME では、50 ms 以内の早期において、対側一次体性感覚野・運動野と同側半球の相同部位との結合性が高いという異常ネットワークを示していた。また、両側筋放電の潜時差は 8.7 ms であった。このことは、対側大脳半球の活動から、8.7 ms で同側半球へ活動が伝播したことを示唆する。いくつかの先行研究では、脳梁を介した伝播は約 10 ms であることが報告されており^{3,4)}、今回の潜時差も、経脳梁性であることが考えられる。

5. 結語

両側 C 反射を呈した BAFME において、脳梁を介した異常ネットワークを可視化することが可能であった。今後はこの機能的異常と構造異常との統合を検討していくとともに、難知性てんかんにおけるコネクタパチーを可視化していくことを目指していく。最後になりましたが、研究に関して多大なご支援をいただいた、大阪難病研究財団に深謝いたします。

6. 文献

- 1) Yamasaki T, Maekawa T, Fujita T, Tobimatsu S. Connectopathy in Autism Spectrum Disorders: A Review of Evidence from Visual Evoked Potentials and Diffusion Magnetic Resonance Imaging. *Front Neurosci.* 2017; 9:627.
- 2) Hitomi T, Kondo T, Kobayashi K, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A. Clinical anticipation in Japanese families of benign adult familial myoclonus epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53:e33-6.
- 3) Brown P, Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. Intrahemispheric and interhemispheric spread of cerebral cortical myoclonic activity and its relevance to epilepsy. *Brain.* 1991;114:2333-51.

- 4) Electroencephalographic studies myoclonus. Shibasaki H, Yamashita Y, Kuroiwa Y. Brain. 1978;101:447-60.
- 5) 誘発電位測定指針案. 日本臨床神経生理学会ガイドライン. 1997年.
- 6) Bilateral hand representation in the postcentral somatosensory cortex. Iwamura Y, Iriki A, Tanaka M. Nature. 1994;16:554-6.

	BAFME	健常群
年齢 (歳)	40-71 (58.2)	24-50 (34.1)
巨大SEFの有無	あり	なし
両側筋放電の潜伏時差 (ms)	8.7 ms	-

表

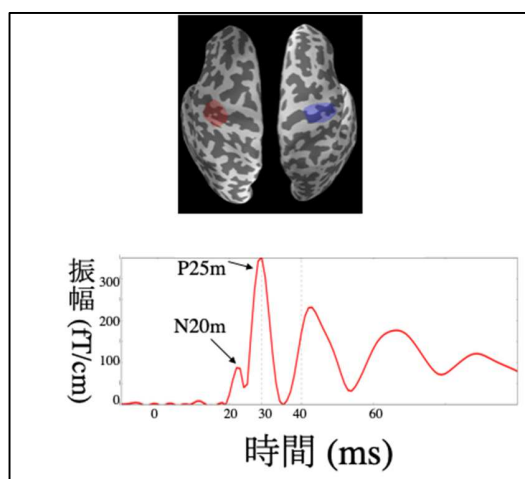


図1：右正中神経刺激。刺激の対側半球（左半球）約20msにN20mを、約30msにP25mを認め、後者の成分は巨大化している。赤色で囲った部分は、右正中神経刺激で同定された機能的関心領域で、青色で囲った部分は左正中神経刺激で同定された機能的関心領域。

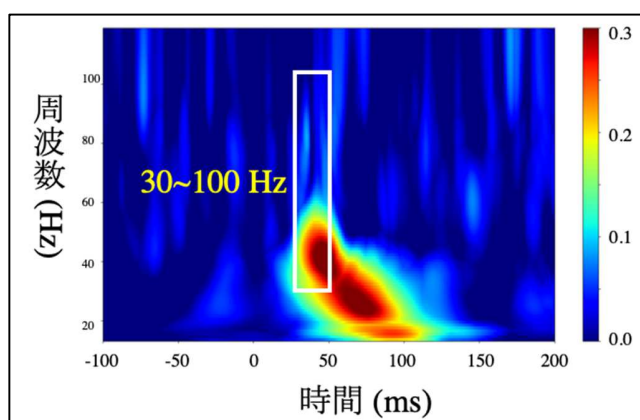


図2：左右の機能的関心領域間における機能的結合度wPLI。疾患群の平均を表示。30~50ms、30~100Hzに結合度の亢進を認める。

