

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 野々田 豊



論 文 題 目

「Interictal high-frequency oscillations generated by seizure onset and eloquent areas may be differentially coupled with different slow waves」

(発作間欠時の高周波律動は、てんかん発作起始部と機能的重要な領域では異なる周波数スペクトラルの徐波と連結して発生する)

指 導 教 授 承 認 印

石井正浩



## Interictal high-frequency oscillations generated by seizure onset and eloquent areas may be differentially coupled with different slow waves

(発作間欠時の高周波律動は、てんかん発作起始部と機能的な重要領域では異なる周波数スペクトラルの徐波と連結して発生する)

氏名 野々田 豊



### 【背景】

本研究は、てんかん外科手術を受けた患者の大脳皮質より直接記録された皮質脳波 (Electrocorticography; ECoG) を用いたものである。高周波律動 (High-frequency oscillations; HFOs) とは、通常の頭皮上脳波で検出不能な 80Hz 以上の高周波数帯域の脳波活動のことである。これまで、発作間欠時に出現する高周波律動が、発作起始部 (seizure onset zone) から発生するという数多くの報告があり、高周波律動のてんかん源性度を示すバイオマーカーとしての可能性が注目された。一方で、高周波律動は、発作起始部のみならず、見る、聞く、話す、動かすなどの生理的に重要な機能をつかさどる機能的な重要領域 (eloquent area) から発生することが報告されており、高周波律動のバイオマーカーとしての有用性が疑問視される動きもある。つまり、病的なものと生理的なものを区別できないのであれば、高周波律動が臨床的に役立つとはいえないと考えられている。近年、高周波律動がデルタからシータ帯域のごく低い周波数の徐波と連結する現象が報告された。そこで、我々は、病的な高周波律動は 3-4 ヘルツの徐波と連結し、生理的な高周波律動は 0.5-1 ヘルツと連結するという仮説のもとに、徐波の周波数スペクトルの違いによって、病的な高周波律動と生理的な高周波律動とを区別できるかを検証した。この研究は、焦点切除部位と機能的な重要領域を別々に同定しうるバイオマーカーを見つけるのに重要である。

### 【目的】

発作間欠時の高周波律動は、発作起始部からだけでなく、機能的な重要領域からも自発的に放電されている。われわれは、高周波律動と連結する徐波の周波数スペクトルを検討することによって、てんかん性の病的な高周波律動と生理的な高周波律動とを区別できるかを検証した。

## 【方 法】

これは、外科的に頭蓋内電極を留置された部分てんかんの小児 13 例を対象とした後ろ向き研究である。これらの症例において、発作間欠時、かつ徐波睡眠時の皮質脳波の中から 10 分間を抽出し、すべての電極において高周波律動の発生頻度を計測し、高周波律動の発生頻度によって発作起始部をどれくらい正確に検出できるかを測定した。また、皮質電気刺激を用いて同定した機能的な重要領域である体性感覚運動野および視覚野 (sensorimotor-visual sites) において、高周波律動がどれくらい出現するかを計測した。次に、変調指数(modulation index; MI) が、発作起始部と機能的な重要領域をどれくらい正確に同定できるかを検証した。ここで、 $MI_{(X\text{ Hz})\&(Y\text{ Hz})}$  とは、X ヘルツの高周波律動の振幅と Y ヘルツの徐波の位相との連結の強さを示す指数である。高周波律動の発生頻度と変調指数とが、発作起始部と機能的な重要領域とをどれくらい正確に検出したのかを、受信者動作特性曲線の曲線下面積を用いて評価した。曲線下面積が 1 に近づくほど検出率が高く、0 に近いほど検出率が低いことを示す。

## 【結 果】

高周波律動の頻度は発作起始部において、そのほかの部位よりも高かった (曲線下面積 > 0.72;  $p < 0.001$ ) が、残念なことに機能的な重要領域においても高かった (曲線下面積 > 0.58;  $p < 0.001$ )。  $MI_{(HFOs)\&(3-4\text{Hz})}$  も、発作起始部 (曲線下面積 > 0.74;  $p < 0.001$ )、及び機能的な重要領域 (曲線下面積 > 0.59;  $p < 0.001$ ) において指数が上昇していた。しかしながら、 $MI_{(HFOs)\&(3-4\text{Hz})}$  から  $MI_{(HFOs)\&(0.5-1\text{Hz})}$  を引き算した指数は、発作起始部のみで増加し (曲線下面積 > 0.71;  $p < 0.001$ )、機能的な重要領域ではむしろ低下していた (曲線下面積 < 0.42;  $p < 0.001$ )。

## 【結 論】

徐波睡眠時には、病的な高周波律動は 3-4 ヘルツの徐波に連結し、生理的な高周波律動はむしろ 0.5-1 ヘルツの徐波と連結することが多かった。異なった徐波と連結することを踏まえることで、てんかん性の病的な高周波律動と生理的な高周波律動とを区別できるかもしれない。