

主論文の要旨

**Involvement of the Thalamus, Hippocampus, and  
Brainstem in Hypsarrhythmia of West Syndrome:  
Simultaneous Recordings of Electroencephalography  
and fMRI Study**

〔 ウェスト症候群のヒプサリズムアへの視床、海馬、脳幹の関与：  
脳波-機能的MRI同時記録による検討 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
発育・加齢医学講座 小児科学分野  
(指導：高橋 義行 教授)

牧 祐輝

## 【緒言】

ウェスト症候群 (West Syndrome: WS) は、てんかん性スパズム (ES)、神経発達退行に加え、ヒプサリズムと呼ばれる脳波所見を特徴とする発達性てんかん性脳症の一つである。ヒプサリズムは大脳半球間また半球内での同期性を欠く高振幅徐波や多焦点性棘波の混合した所見で、多数のてんかん放電によって認知機能発達の停滞ないし退行を来す。そのメカニズムを解明する上で、どの脳構造物あるいは脳内ネットワークがヒプサリズムの形成に関与するかを明らかにすることは発達予後予測においても重要である。過去の WS 患児の神経画像研究において、FDG-PET ではレンズ核と脳幹の糖代謝低下を、拡散テンソル MRI では WS 発症時に脳幹の拡散低下を認め、WS の病態生理への広汎な皮質また皮質下構造の関与が示唆されている。しかしこれらの検査は時間分解能が低く、糖代謝低下や拡散低下がヒプサリズムと直接関連しているかについての評価は困難である。脳波-機能的 MRI 同時記録 (simultaneous recording of electroencephalogram and functional MRI: EEG-fMRI) は、MRI の blood oxygenation level-dependent (BOLD) 信号と血流動態関数 (hemodynamic response function: HRF) を用いた解析により、脳波活動に関連した血流動態の変化を評価する手法である。今回 EEG-fMRI によって、WS のてんかん性脳活動の時間的・空間的な伝播様式を解析した。また遠隔期にてんかん放電が残存した例で EEG-fMRI の再評価を行い、その結果と発作予後とを比較した。

## 【対象と方法】

2016 年 1 月から 2021 年 12 月の間に WS を新規に発症した 14 例を対象とした。患児に ACTH 療法施行前に 15 分間の EEG-fMRI 撮像を行い、ACTH 療法後に焦点性のてんかん放電が残存した患児に同じく 15 分間の EEG-fMRI 再検を行った。撮像に際して体重 1kg あたり 80mg のトリクロホスナトリウムを用いて鎮静を行った。脳波データは EGI 社の NetStation ソフトウェアを用いて前処理を行い、WS 発症時には間欠的に出現するヒプサリズムの起始と終了をマークして時間幅のあるイベントとし、遠隔期にはてんかん放電の起始部をイベントとした。T1 強調画像や機能的 MRI (functional MRI: fMRI) のデータは SPM12 を用いて前処理、解析を行った。同定された一連のイベントに、イベントの起始から 3 秒後、5 秒後、7 秒後、9 秒後にピークを迎える 4 つの HRF (P3、P5、P7、P9 とする) をそれぞれ畳み込み、一般線形モデルを用いて fMRI のボクセル毎に独立して  $t$  検定を行った。有意な BOLD 変化は、各 HRF による解析において、 $t$  値が 3.1 を超えるボクセルが 5 つ以上隣接したものとした。また各患児の P3、P5、P7、P9 から得られた結果を用いて HRF 毎の集団解析も行い、個人解析と同様の有意水準とした。

## 【結果】

14 例中 2 例は結節性硬化症に起因する WS で、残る 12 例では WS 発症時に原因は不明であった (表 1)。WS 発症月齢の中央値 (範囲) は 5 ヶ月 (3-10) であった (表 1)。

遠隔期には6例で焦点性のでんかん放電を認め、うち4例で焦点発作を認めた(表2)。

WS発症時において、全例で両側の前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、帯状回に陽性BOLD変化を認めた。陰性BOLD変化は12/14例で前頭葉、頭頂葉、後頭葉に、10/14例で側頭葉に認め、その範囲は陽性BOLD変化よりも狭かった。深部灰白質や海馬に関しては、陽性BOLD変化を14/14例で脳幹に、13/14例で視床、基底核、海馬に陽性BOLD変化を認めた(図1A、表1)。脳幹の陽性BOLD変化は13例で橋に認めた。視床、海馬とも陽性BOLD変化は12例で両側に、1例で片側に認めた。基底核の陽性BOLD変化は8例で認めた。陰性BOLD変化は2例で脳幹に、3例で視床に、2例で海馬に、12例で基底核に陰性BOLD変化を認めた。BOLD変化の最大の $t$ 値は8例で大脳新皮質に、3例で橋に、1例で海馬に、1例で視床枕に、1例で後部帯状回に認めた(図1A、表1)。集団解析では、脳幹、視床、海馬の陽性BOLD変化はP3、P5、P7による解析で、大脳新皮質の陽性BOLD変化はP5、P7による解析で認められた(図2)。P9による解析では両側の視床と海馬に、また大脳新皮質に散在性に陽性BOLD変化を認めた(図2)。

遠隔期においては全例で大脳皮質に有意なBOLD変化を認めた(図1B、表2)。加えてWSの原因が不明の4例中、3例では脳幹、視床、海馬に、1例では脳幹と海馬に有意な陽性BOLD変化を認めた(図1B、表2)。結節性硬化症の2例中1例では大脳皮質にのみ有意なBOLD変化を認めたが、他の1例では視床と海馬にも有意なBOLD信号変化を認めた(図1B、表2)。大脳皮質でBOLD変化を認めた範囲は1例を除きWS発症時より縮小し、脳幹、視床、海馬、基底核においては全例で陽性BOLD変化の範囲は縮小した。

### 【考察】

今回個人解析において、全例で脳幹に有意なBOLD変化を認めた。また集団解析において、P3で脳幹、視床、海馬に、P5やP7で大脳新皮質に有意な陽性BOLD変化を認めた。WS患児に対するFDG-PETを用いた検討からはWSのでんかん性脳活動が脳幹から基底核や大脳新皮質へ伝播していると仮説づけられ、また拡散テンソルMRIを用いた検討からはWS発症時に脳幹背側の細胞傷害性浮腫が示唆された。今回の結果は、WSのでんかん性脳活動への脳幹の関与に加え、WSのでんかん性脳活動の伝播パターンに関する仮説を支持した。

また本検討では視床と海馬にも全例でBOLD変化を認めた。WS発症時における視床と海馬の役割は不明だが、発作間欠期のSPECTでは視床と海馬の低灌流を認めたとする報告がある。本検討の結果からは、視床や海馬の異常活動がヒプサリズムアとしてみられるてんかん性脳活動に関連して辺縁系の機能異常を来すことが示唆された。

遠隔期において、焦点性のでんかん放電を認めた6名中3名で海馬、視床、脳幹がいずれも活性化されており、3名とも焦点てんかんと発達遅滞を認めた。EEG-fMRIを用いた薬剤抵抗性てんかんや多焦点性てんかんの検討では、皮質下灰白質、特に視床の関与が示唆されている。本検討の結果からは、ヒプサリズムア消失後に焦点てんか

んに変容する児の一部で WS 発症時のてんかん性皮質下活動が残存することが示唆された。

本検討の限界として症例数が少ない点、追跡期間が短く長期の発作予後や発達予後が評価できていない点、遠隔期にてんかん放電を認めなかった患児では視床、海馬、脳幹の活動の変化を評価することができない点が挙げられる。

#### **【結語】**

本検討から、WS 発症時には脳幹、海馬、視床が関与する皮質下のてんかん性ネットワークの存在が示唆された。遠隔期に焦点性てんかん放電が残存した例の半数では海馬、視床、脳幹の活動が残存していた。