

博士論文

睡眠段階が難治てんかん患者の頭蓋内脳波高周波振動に与える影響

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

機能医科学講座 てんかん学分野

櫻庭 理絵

目次

[1]	要約	3
[2]	研究背景	6
[3]	研究目的	8
[4]	研究方法	9
[5]	研究結果	17
[6]	考察	19
[7]	結論	26
[8]	文献	27
[9]	図	27
[10]	表	39
[11]	謝辞	45

[1] 要約

【背景と目的】脳波の高周波振動 (high frequency oscillation, 以下 HFO)は, 神経細胞が高頻度に同期して発火することにより生じる 80Hz 以上の活動を示す. HFO は, てんかん原性の新しいバイオマーカーとして注目されており, 難治てんかん患者の外科治療において, 発作間欠期 HFO が高頻度に出現する領域の切除は良好な発作予後に関連することが報告されている. HFO には視覚野や運動野に出現する生理的 HFO とてんかん原性に関わるてんかん性 HFO の 2 種類があり, 両者の区別が困難であることが, てんかん原性領域のマーカーとして HFO を用いる際の問題点である. このため, 特異的にてんかん性 HFO を区別する方法が検討されているが, 未だ有用な手段は無い. 一方, てんかん棘波の出現には睡眠段階が影響することが知られている. てんかん棘波は, 覚醒時よりも睡眠時, 特に徐波睡眠 (slow wave sleep, 以下 SWS)で高頻度に広い範囲に出現する一方, rapid eye movement (REM)睡眠期では頻度が低下し, よりてんかん原性領域に特異的に出現する. そこで, 本研究ではてんかん性 HFO と生理的 HFO の鑑別を目的に, 睡眠段階の違いが HFO の出現に与える影響とてんかん原性領域の関係について検討した.

【方法】頭蓋内電極留置を行った 13 例の難治てんかん患者(12~41 歳, 男性 5 例, 女性 8 例)を対象に, 頭蓋内脳波をサンプリング周波数 1000Hz で記録し, 睡眠段階決定のために頭皮脳波とオトガイ筋電図, 眼電図を同時記録した. 2~3 日間の各夜間にお

いて各睡眠段階 5 分間の脳波をサンプルに、HFO を自動検出した。HFO 検出はオフラインで MATLAB version 2013a を用い、カスタムメイドのアプリケーションで行った。解析対象は硬膜下電極 977 極と深部電極 94 極の合計 1071 極である。80~200Hz の帯域フィルタを通過した脳波から、ベースラインの 5SD を超える振幅を有する活動の極大値を自動検出した。突出した活動の無い時間帯を少なくとも 1 分あたり 1 秒任意に抽出してベースラインに定義した。検出された極大値の背景に、少なくとも連続した 6 個の律動を含むイベントを HFO と定義した。REM と SWS の 2 つの睡眠段階について、非てんかん原性皮質における HFO 出現頻度の基準範囲を求め、各電極の HFO 頻度の z score を算出した。非てんかん原性領域は、術後にてんかん発作が消失した患者において、切除域、解剖学的なてんかん性病変、機能野、海馬、発作間欠期てんかん棘波の出現した領域を除いた領域と定義した。SWS と REM で電極毎に z score を比較し、どちらの睡眠段階で HFO が相対的に高頻度に出現したか分類した。ここで、REM で z score が高かった電極を”RdH”電極、SWS で z score が高かった電極を”SdH”電極と定義した。これらの電極の場所と切除領域の関係を、術後に発作が消失した患者群と残存した群とに分けてそれぞれで検討した。

【結果】 電極あたりの HFO 頻度は SWS (mean 1.4/min) に比べて REM (mean 0.3/min) で有意に低かった ($P < 0.0001$, Wilcoxon test)。計 101 電極が RdH, 115 極が SdH と定義された。RdH は、発作消失群で切除域内に 44 極と切除域外に 18 極、

残存群でそれぞれ 19 極と 20 極観察され、発作消失例において有意に切除域内に多かった ($P < 0.001$, Fisher's exact test). 一方, SdH には、発作消失と切除域の関連が見られなかった.

【考察】 本研究では、REM で優位に出現する HFO がてんかん原性領域のマーカーとして有用である可能性を示した. REM で HFO が高頻度に出現した領域は発作消失群の切除域と関連した. 今回、HFO 頻度はそれぞれの睡眠段階において非てんかん原性皮質の頻度を基準として標準化し、REM と SWS の間で頻度を比較した. 本研究の結果は、てんかん原性皮質とてんかん原性が低い皮質では、HFO 頻度に対する睡眠段階の影響が異なる事を示した. HFO 頻度は一般的に REM で抑制されるが、てんかん原性領域周辺ではその抑制が低いことが示唆された. てんかん性 HFO と生理的 HFO を区別する際には、睡眠の影響を考慮する必要がある.

【結論】 HFO の頻度は REM で減少する. REM で頻度が抑制されない HFO は、てんかん原性に特異的なマーカーとして有用な可能性がある.

[2] 研究背景

てんかんの有病率は 0.5~0.8%であり、その内、約 35%が薬剤抵抗性の難治てんかんである。難治てんかん患者で適応のある場合にはてんかん外科治療が行われる。てんかん原性領域を推定し切除域を決定するための検査として、MRI, 発作症状, 脳波, Ictal SPECT, FDG-PET, 神経心理検査がある。しかし、てんかん原性領域を正確に同定する単一の検査は未だ開発されておらず、外科治療で切除範囲を決定する際には各種の検査結果を総合的に判断している。例えば、MRI で病変がある場合はその病変にてんかんの原因があると考えるが、実際にてんかん原性を獲得しているのは病変のみではなく、その周囲の大脳皮質も含まれる。てんかん外科では、一般的に病巣の周辺を含む切除が計画されるが、切除範囲を正確に同定する際には慢性頭蓋内電極留置による脳表脳波の記録が必須とされる。慢性頭蓋内電極留置術はてんかん外科の術前精査を目的に行われ、脳表・脳内から直接脳波を記録し、間欠期てんかん棘波出現領域や発作時起始領域からてんかん原性領域を推定する。しかし、頭蓋内脳波判読結果から切除域を決定する方法は標準化されておらず、また、施設間においても大きく違いがある。その理由として、てんかん棘波の判読においてその形態学的特徴などから異常の度合いが判定できない事、てんかん棘波がてんかん原性領域外にも広く分布する事、長時間脳波データを判読する際に多大な労力を必要とする事、発作起始領域の定義が無い事などが挙げられる。そこで、よりてんかん原性領域に特異的なマーカーとして、本研究では脳波の High

frequency oscillation (HFO)に着目した。High frequency oscillation (HFO)は周波数帯域により ripple (80-200Hz)と fast ripple (>200Hz)に分類される。発作間欠期 HFO は発作の開始領域に関連し^[1-9]、発作間欠期 HFO が高頻度に出現する領域の切除は良好な発作予後に関連する^[10-14]。

発作間欠期 HFO には、発作の開始領域やてんかん棘波の検出領域に出現しててんかん原性に関わる HFO と視覚野や運動野など脳機能に関連した領域に出現する生理的 HFO がある。そのため、皮質領域のてんかん原性を評価し、切除域を決定する際には検出された HFO がてんかん性 HFO か生理的 HFO かを区別する必要があるが、未だ有用な手段は無い。生理的 HFO には特定の領域でその機能的役割が明らかになっているものもあり、例えば海馬に出現する ripple は記憶の固定 (memory consolidation) に重要な役割を持つ^[15]。また、扁桃核、海馬、特定の皮質領域に出現する HFO は記憶の処理に関連する^[16]。更に、後頭葉における視覚刺激や^[17]、体性感覚野における体性感覚刺激により HFO が誘発される^[18]。これらの領域では生理的 HFO が高頻度に出現すると考えられるが、てんかん原性領域が機能野の近傍である場合にはやはり両者の HFO の区別が課題となる。HFO の周波数に着目すると、fast ripple は ripple よりもてんかん原性に強く関連するという報告はあるが^[1,19-22]、てんかん原性領域のマーカーとして HFO を用いる際には、未だてんかん性 HFO と生理的 HFO の区別は困難である。

今回の研究では、両者の HFO を区別する目的に、HFO の出現分布に対する睡眠段階の影響を検討した。睡眠段階はてんかん活動に影響を与える事が知られており、これまでの報告では、てんかん棘波と HFO は共に rapid eye movement (REM) 睡眠期では徐波睡眠 (slow wave sleep, 以下 SWS) と比較して頻度が低下する事が示されている [6,21]。しかしてんかん棘波は REM 睡眠期に頻度は減少するが、てんかん棘波の出現する領域はてんかん原性領域や [23,24] てんかん原性半球に [25] 限局する事が報告されている。これまでの多くの報告は SWS の HFO に着目しており [4,5,10,13]、REM 睡眠期に着目して解析した報告は少ない。これは、SWS では HFO が高頻度に出現するために検出が容易である事が理由として挙げられる。しかし、REM では HFO 頻度は減少するが、てんかん棘波と同様にてんかん性の HFO はてんかん原性領域に限局すると仮定出来る。HFO 頻度に対する睡眠段階の影響について検討した過去の報告は少なく、ある報告では HFO は発作起始領域で高頻度に出現するが、その関係は睡眠段階によって大きく変わらないと結論づけられている [6]。

[3] 研究目的

てんかん棘波が REM 睡眠期により特異的にてんかん原性領域に出現する事は知られているが、睡眠段階が HFO の分布に与える影響を検討した研究はこれまでに報告されていない。そこで今回の研究では、てんかん性 HFO もてんかん棘波と同様に REM 睡

眠期に頻度は減少するが、より特異的にてんかん原性領域に出現すると仮定した。てんかん原性領域の診断において、睡眠段階による HFO の出現抑制を評価する事の有用性を検討した。

[4] 研究方法

本研究は東北大学医学部倫理委員会における倫理規定に沿って計画・実行され、予め書面による承諾を得た。

4.1 対象

本研究での対象は、2012 年 5 月～2014 年 1 月の間に東北大学病院で外科治療の適用となり、切除域決定のために慢性頭蓋内脳波モニタリングを実施した難治てんかん患者 13 例である(12～41 歳，男性 5 例，女性 8 例)。 12 例ではモニタリング後に切除術が施行され，1 例は外科治療が施行されなかった。 6 例では術後 1 年のフォローアップで発作消失と判定された(Engel 分類 class I)。 臨床所見を表 1 に示す。 術前のてんかん診断は，側頭葉てんかん 5 例，前頭葉てんかん 4 例，前頭側頭葉てんかん 2 例，頭頂葉てんかん 1 例，後頭葉てんかん 1 例であった。 7 例は左半球に対する手術が施行された。

Brain magnetic resonance imaging (MRI)所見は，左海馬萎縮と左側頭葉の限局性皮質形成異常 (focal cortical dysplasia: FCD) の合併，左海馬萎縮と左側頭頂葉瘢痕回

の合併，右前頭葉の FCD，結節性硬化症，左側頭葉腫瘍，左前頭葉萎縮，右頭頂葉萎縮，右側頭葉と眼窩前頭皮質の癍痕回，左前頭葉の癍痕回が各 1 例ずつで，残る 4 例において異常所見が認められなかった。

4.2 頭蓋内電極留置

頭蓋内電極は，てんかん原性の疑われる領域を覆うように，また，必要に応じててんかん原性領域と機能皮質との関連を評価するために留置された。電極は全身麻酔下で術中ナビゲーションシステム (Brainlab®, Brainlab AG, Feldkirchen, Germany) を併用して挿入された。深部電極の刺入には定位手術装置 (VarioGuide™, Brainlab AG) を用いた。

電極の留置部位と電極数を表 2 に示す。11 例では硬膜下電極に深部電極が併用された。側頭葉てんかん 2 例では両側側頭葉に電極が留置された。留置された深部電極は患者 1 人あたり平均 18 極 (0~30 極)，硬膜下電極は平均 80 極 (8-130 極) で，全症例合計では深部電極 198 極，硬膜下電極 994 極を含む 1192 極であった。そのうち深部電極 114 極は海馬に位置していた。

122 極 (10.2%) は不適當電極としてこの後の解析から除外され，残る 1070 極から得られた脳波を解析対象とした。105 極は白質に位置していたため，17 極は接地不良などによる高振幅なノイズの混入が見られたため，不適當電極として除外した。

本研究ではすでに臨床応用が確立されている慢性頭蓋内電極留置による脳波データを用いて解析しており、また、MRI も安全性が確認されている磁場強度（1.5T）で撮像された。

硬膜下電極による頭蓋内脳波では頭皮、骨、髄液といったインピーダンスの異なる物質の影響を受ける事無く脳波記録が可能であり、また、てんかん原性領域を疑う範囲を密にカバーする事で、活動を生じている脳領域が非常に小さい場合でも記録出来る。頭皮脳波では活動の振幅はおよそ 1/10 まで減衰するという報告があり、頭皮脳波電極で記録可能な活動は高振幅活動や非常に広範囲の領域が同期して生じる活動に限定される。特に、高周波振動をみる場合においては、多くの活動が低振幅でかつ限局した領域が同期する事で生じるために硬膜下電極による記録で検出が可能となる。

4.3 解剖学的な電極位置と外科切除

Magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo (MPRAGE)法による頭部三次元 MRI と三次元 CT を電極留置前と留置 7 日後、切除術後に施行した。これらの解剖学的画像は Amira version 5 (Visualization Sciences Group, Inc., Burlington, MA)を用い、線型アフィン変換により術前画像に重ね合わせて評価した。外科切除域と電極位置の関係は重ね合わせ画像上で視覚的に定義された。術前と術後の画像は 3-T MRI scanner (MAGNETOM Trio 3T, Siemens AG, Munich, Germany), 電極留置後の

画像は 1.5-T MRI scanner (Intera Achiva 1.5T NOVA DUAL, Royal Philips, Amsterdam, the Netherlands)により撮像された。

4.4 脳波記録

頭蓋内脳波はサンプリング周波数 1000Hz で記録し (Neurofax EEG-1200, Nihon-Kohden Co., Tokyo, Japan), 睡眠段階決定のために頭皮脳波とオトガイ筋電図, 眼電図を同時記録した。信頼性を持って観察できる周波数はサンプリング周波数の 1/4 程度までとされる。すなわち, サンプリング周波数 1000Hz ではおよそ 250Hz 程度までの活動を, サンプリング周波数 2000Hz ではおよそ 500Hz 程度までの活動を解析対象とできる。本研究で用いた日本光電の脳波計は, サンプリング周波数 1000Hz において最大記録電極数の脳波を測定できるが, それ以上のサンプリング周波数では記録電極数が 71 以下に制限される規格であった。今回の研究では, てんかん原性領域のみならず非てんかん原性領域や機能野を含んだ広い領域における HFO 出現を検討するためにサンプリング周波数は 1000Hz としして全ての電極から脳波を記録し, 80~200Hz の活動に着目した。頭皮電極は 10-20 電極配置法に基づいた 21 極に両側前側頭部の 2 極を加えた計 23 極を用いた^[26]。オトガイ筋電図には 2 極を用い, 眼電図には左眼の左上と右眼の右下に計 2 極を装着した。

4.5 HFO 解析の脳波サンプル

ビデオ脳波モニタリングは 11 例では 14 日間, 2 例ではそれぞれ 21 日間と 26 日間施行された(Case 2, 13). 頭皮脳波の同時記録は 1 例を除いて(Case13)電極留置 7~9 日後にかけて(3 晩)記録され, 1 例では 16~18 日にかけて(3 晩)記録された. HFO 解析のために各晩から睡眠段階毎に 5 分間の脳波データを抽出した^[27]. このとき, 一晩内のファーストサイクルにおける各睡眠段階の最初の 5 分間を抽出対象とした. 発作の前 2 時間以内のデータはサンプルから除外した. 睡眠段階の決定は 2007 American Academy of Sleep Medicine Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events に基づき頭皮脳波を用いて行った^[28]. この後の解析には REM と SWS を用いた. SWS は頭皮脳波で 30 秒のエポックに 20%以上のデルタ波を含むものとした. REM は, 低振幅で様々な周波数が混在する脳波, 低振幅のオトガイ筋筋電図, 急速眼球運動を特徴とするエポックとした.

4.6 HFO 自動検出

HFO 検出はオフラインで MATLAB version 2013a (Math Works, Natick, MA)を用い, カスタムメイドのアプリケーションで行った. 脳波信号は平均基準導出とした. 記録された脳波を 80~200Hz のフィルタ(32 次の FIR フィルタ)で処理後, ヒルベルト変換し, その実数部分の時系列を振幅のエンベロープとして用いた(図 1). ヒルベルト変換

換は振幅や周波数の瞬間的な特性を計算するのに有用であり、ヒルベルト変換されたデータは複素平面状のベクトルになり、長さや偏角はそれぞれある時間における瞬間的な振幅と位相角を表す。ベースラインの 5SD を閾値としてエンベロープの極大値(local maximum point)を自動検出した^[4]。インピーダンスや脳表との距離の影響により脳波の平均振幅は電極ごとに異なる可能性があるため、一定の振幅の絶対値を共通のカットオフとせず、電極毎にベースラインを設定した。HFO は振幅の低い活動を対象にしているため、その方がより正確な検出になると考えた。少なくとも 1 分あたり 1 秒の突出した活動の無いセグメントを任意に選択し、ベースラインと定義した。エンベロープが閾値を超えた時間帯に少なくとも連続した 6 個の脳波律動を含むイベントを HFO と定義した^[4]。過去の報告では、HFO の検出条件を 4 個の律動とする場合と 6 個の律動とする場合が提案されており、本研究では予備的検討として 2 つのパラメーターにおける検出結果と視察による結果とを比較してより偽陽性イベントの少ない厳しい条件を採用し 6 個の律動を HFO と定義した。イベント同志の間隔が 15 ミリ秒より短い場合はそれらを単一のイベントとした。検出されたイベントは脳波の波形上にマーキングされ(図 2)、偽陽性のイベントは解析後に目視で判定し除外した。多くのあるいは全ての電極において数秒にわたり持続するイベントを偽陽性イベントとした。

4.7 REM/SWS dominant HFO

相対的な HFO 頻度を REM と SWS 間で比較した。比較にあたり、それぞれの睡眠段階で非てんかん原性領域に位置する電極の HFO 頻度を求めて基準とした。本研究では、非てんかん原性領域は術後発作消失例において、切除域、解剖学的なてんかん性病変、機能野、海馬、発作間欠期てんかん棘波の出現した領域を除いた領域と定義した。機能野や海馬では生理的 HFO が高頻度に検出されるためである^[15,16,18]。本研究では、一次運動野、一次体性感覚野、視覚野を機能野とした。術後に発作が消失した 4 例の計 196 極が非てんかん原性領域に位置した(1 症例あたり 40~63 極)。発作が消失した他の 2 例では非てんかん原性領域に位置する電極は無かった。非てんかん原性領域を前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉の 4 か所に分類し、睡眠段階毎に生理的 HFO 頻度を比較した (One-way ANOVA)。基準となる非てんかん原性領域の HFO 頻度基準をもとに、REM と SWS それぞれにおける HFO 頻度の z score を電極毎に算出し、電極を 2 つのグループに分類した。REM で優位に出現する HFO、すなわち“REM dominant HFO”(RdH)電極は REM の z score が 2 以上でかつ SWS の z score よりも大きい電極と定義した。同様に、SWS で優位に出現する HFO、すなわち“SWS dominant HFO”(SdH)電極は SWS の z score が 2 以上でかつ REM の z score よりも大きい電極と定義した。つまり、基準となる非てんかん原性領域よりも有意に高頻度に HFO が出現している電極を対象に検討を行った。

4.8 統計解析

REM と SWS における 1 電極あたりの 1 分あたりの HFO 頻度を Wilcoxon signed-rank test を用いて比較した。repeated measures ANOVA を用い、睡眠段階と症例の要因が HFO 頻度に与える影響と交互作用を検討した。また、One-way ANOVA を用いて、発作消失群と残存群における HFO 頻度を REM と SWS それぞれについて検討した。有意水準は 0.001 とした。

発作消失群(n=6)において、切除域と RdH, SdH 電極の位置関係を Fisher's exact test を用いて比較した。有意水準は 0.001 とした。この検討は発作残存群(n=6)についても行った。

[5] 研究結果

計 22,158 個の HFO が SWS において計 769 極(1 症例あたり 125~9746 個の HFO), REM において計 453 極(1 症例あたり 15~1286 個の HFO)から検出された. 計 285 極が切除域内に位置し, 195 極では REM と SWS それぞれで少なくとも 1 個の HFO イベントが検出された. 1 例(Case 13)では発作に関連した脳波変化が認められなかったために外科治療が施行されなかった. この症例はこの後の解析から除外した.

5.1 REM と SWS における HFO 頻度

電極あたりの HFO 頻度は REM(平均 0.3/分, 0.0~11.7/分)では SWS(平均 1.4/分, 0.0~47.4/分)に比べて有意に低く($P < 0.0001$, Wilcoxon test, 図 2), また, 1 症例あたりの HFO 頻度もすべての症例において REM で低かった(表 3). Two-way repeated ANOVA を用いた解析でも REM における HFO 頻度は低く, 頻度は症例間で異なった(表 4). また, 発作消失群と残存群における HFO 頻度に有意な違いはなかった. 非てんかん原性領域から求めた基準の HFO 頻度は REM で 0.04 ± 0.22 /分, SWS で 0.26 ± 0.78 /分であった($P < 0.0001$, Wilcoxon test). 前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉の 4 か所における生理的 HFO 頻度は REM($P < 0.05$, One-way ANOVA)と SWS($P < 0.01$, One-way ANOVA)共に有意に異なり, 睡眠段階に関わらず, 側頭葉と頭頂葉で生理的 HFO 頻度が高く, 前頭葉と後頭葉では低い傾向があった.

HFO 頻度の z score は REM で 1.37 ± 4.56 (-0.19~54.40), SWS で 1.43 ± 4.87 (-0.34~60.32)であった。REM で z score が 2 以上であった電極は 159 極で(1 症例あたり 1~43 極, 表 5), その内 101 極(9.4%, 1 症例あたり 0~21 極)が RdH 電極と定義され, 62 極が発作消失群で見られた。一方, SWS で z score が 2 以上であった電極は 174 極で(1 症例あたり 0~57 極, 表 5), その内 115 極(10.7%, 1 症例あたり 0~49 極)が SdH 電極と定義され, 87 極が発作消失群で見られた。他の 854 極(79.8%)は z score が REM でも SWS でも 2 以下であり, RdH にも SdH にも定義されなかった。

5.2 外科切除域と RdH/SdH 電極との関連

外科切除域と RdH/SdH 電極の関連を表 6 に示す。発作消失群 6 例では, RdH 電極が切除域内に 44 極と切除域外に 18 極, SdH 電極が切除域内に 36 極と切除域外に 51 極それぞれ見られ, RdH 電極では切除域と有意に関連した ($P < 0.001$, Fisher's exact test, 図 2, 3)。発作残存群 6 例では, RdH 電極が切除域内に 19 極と切除域外に 20 極, SdH 電極が切除域内に 15 極と切除域外に 13 極それぞれ見られ, RdH 電極は切除域に関連しなかった (図 4, 5)。

[6] 考察

本研究では、REM で優位に出現する HFO がてんかん原性領域のマーカーとして有用である可能性を示した。発作が消失した患者においては、REM で HFO が高頻度に出現した領域は切除した領域と関連した。今回、それぞれの睡眠段階における非てんかん原性皮質の HFO 頻度を基準として標準化する事で、REM と SWS の間で相対的な頻度を比較する事が出来た。本研究の結果は、てんかん原性皮質とてんかん原性の低い皮質では、HFO 頻度に睡眠段階が及ぼす影響が異なる事を示した。HFO は一般的に REM で抑制されるが、てんかん原性領域周辺では抑制効果が弱まる事が示唆された。このことから、睡眠段階による HFO の出現抑制を評価することでてんかん性 HFO と生理的な HFO を区別できる可能性があり、REM 睡眠期に有意に出現する HFO はてんかん原性領域の診断に有用である。

6.1 HFO 頻度における睡眠の影響

過去の報告と同様に、本研究においても HFO 頻度は SWS に比べて REM で低かった^[6,21]。SWS において、HFO は最も高頻度に出現する事が報告されている。生理的 HFO の発生に関する報告によると、SWS では、皮質視床間ネットワークで神経静止期 (down state) と活動期 (up state) が交互に生じ、膜電位の周期的な過分極と脱分極の揺らぎが発生する^[29,30]。この活動パターンは後シナプス入力時の神経放電の同期性を増し、

ripple を発生させる海馬ニューロンの活性化を促す^[21]。対照的に、REM では神経放電の律動的パターンは持続性発火パターンに置き換わり^[29]、同期性を減少させ海馬への入力は変動を増し、ripple を減少させる^[21]。

6.2 睡眠の影響とてんかん性・生理的 HFO

てんかん性 HFO と生理的 HFO の区別はてんかん原性領域の同定と外科切除域決定のために重要である。本研究は、両者の HFO を区別する目的に HFO 発生に対する睡眠の影響に注目した。これまでの多くの報告は SWS や^[4,5,10,13]NREM 睡眠期の HFO に着目しており^[11,14,31]、REM 睡眠期に着目して解析した報告は少ない。これは、SWS や NREM 睡眠では HFO が高頻度に出現するために検出が容易である事が理由として挙げられる。

HFO 発生とてんかん原性の関連は確かであるが^[4,10,13,14]、HFO はてんかん原性メカニズムだけではなく生理的プロセスによっても発生する。本研究では、てんかん性 HFO と生理的 HFO に対する睡眠の影響がそれぞれ異なる事を示した。非てんかん実験動物を用いて生理的 HFO に対する睡眠の影響を検討した過去の研究で、ketamine-xylazine 麻酔下での徐波の脱分極期には、SWS と同様に新皮質領域において ripple が出現すると報告されている。Ripple は覚醒時や REM 睡眠期の活性状態時にも出現するが、顕著ではない^[32]。一方で、ほとんどのてんかん性 HFO はてんかん棘波やてんかん性速波と

共に出現する^[9]。部分てんかん患者において、発作間欠期てんかん棘波は REM 睡眠期に頻度が低下し^[24,33,34]、その出現領域がてんかん原性領域に限局する^[23,25]。てんかん性 HFO に対する睡眠段階の影響は明らかではないが、生理的 HFO は REM 睡眠期に強く抑制され、てんかん性 HFO は大部分がてんかん棘波と共に出現し、てんかん原性領域に限局すると考察された。

6.3 RdH とてんかん原性領域の関連

RdH はてんかん原性領域のマーカーとして有用と成り得る。本研究では、RdH 電極は SdH 電極と比較して、発作消失群において切除域と関連した。ここで、切除域は必ずしもてんかん原性領域に一致しない点に注意する必要があるが、発作消失例における切除域はてんかん原性領域や発作開始領域を含むとみなす事が出来る。RdH のてんかん原性領域に対する特異性については今後更に検討するべきである。

これまでの報告の多くは HFO 頻度と発作起始領域を比較検討しているが^[1-9]、てんかん原性領域のマーカーとしての発作起始領域の信頼性は主に電極留置範囲と発作予後に基づく。頭蓋内電極留置は手術手技に大きく依存しており、真の発作起始領域を充分にカバーしているかは常に不明である。そのため、同定された発作起始領域を切除し、その結果発作消失に至る事で信頼出来る発作起始領域であるとみなしている。実際には、多数の HFO は切除域外にも見られるため、より正確なてんかん原性の評価には HFO

の定量的側面，例えば，振幅や周波数，持続時間についても検討するべきである。

HFO 頻度に対する睡眠段階の影響について検討した過去の報告では，HFO は発作起始領域で高頻度に出現するが，その関係は睡眠段階によって大きく変わらないと結論づけられている⁶⁾。この Bagshaw らの研究は，硬膜下電極ではなく深部電極のみを用いた頭蓋内脳波記録であり，ほとんどの症例で海馬や扁桃体への留置が施行されている。HFO 頻度は発作起始領域の内外においてグループレベルで比較されたが，発作起始領域の切除は必ずしも発作消失に関わらない。一方，本研究は多彩なてんかん症例を含み，硬膜下電極を深部電極と組み合わせて広範囲な皮質領域に電極を留置している。今回，REM 睡眠期において，HFO 頻度はてんかん原性領域かどうかに関わらずほとんどの電極で減少していたが，この結果は過去の報告と同様である⁶⁾。しかし本研究では，REM 睡眠期における HFO 発生の抑制効果を電極レベルで検討し，RdH と分類される少数の電極が発作消失群の切除域に関連すると結論づけた。てんかん原性領域周辺では生理的な現象とは無関係に，狭い範囲の領域で同期性を保っていると考えられた。

HFO の特性として，てんかん原性領域周辺や機能野では高頻度に出現するが，それ以外の領域では頻度が低い印象があり，機能野以外の領域で有意に高頻度に出現する場合は異常なてんかん性活動とみなすことが出来ると考察された。しかし，本研究が示す様に，RdH と SdH はどちらもてんかん性の異常ではあるが RdH はよりてんかん原性の程度が高いと推察された。しかし，RdH はてんかん原性領域のみに限局して出現す

る訳では無い。今回の結果や過去の報告が示すように、**HFO** はてんかん原性領域や発作起始領域にのみではなく、てんかん原性の低い周辺領域にも出現する。硬膜下電極は皮質表面を十分な範囲で均一に覆える訳では無いため、てんかん原性の度合いは必ずしも電極間距離に比例しない。それゆえ、**RdH** と **SdH** 電極は切除域内に混合して存在し、その内のいくらかは切除域外にも位置すると考えられる。

6.4 本研究の限界点

本研究にはいくつかの限界点がある。サンプリング周波数の制限から、解析対象を80~200Hzの ripple 帯域のみに限定しており fast ripple は検討していない。fast ripple は ripple よりもてんかん原性と密接に関連するという報告があり^[1,19,20,22]、より高周波帯域の **HFO** を対象にした検討が必要である。しかし、技術的な点からサンプリング周波数を高くするためには記録電極数を制限する必要があり、本研究ではてんかん原性領域のみならず非てんかん原性領域や機能野を含んだ広い領域における **HFO** 出現を検討するためにサンプリング周波数は 1000Hz とし、80~200Hz の活動に着目した。今後は、より高周波の **HFO** に着目した研究が必要である。

自動検出にあたって、イベント検出の偽陽性や偽陰性は重要な問題である。しかしながら、多数の電極を対象にした長時間の解析に自動検出は有用である。本研究では、13症例の計 1192 極の電極について **REM** と **SWS** それぞれ 5 分間の解析を施行した。い

くつかの自動検出法がこれまでに提案されている^[35]。HFO 検出の感度，特異度は主に検出パラメーターや検出タイプに基づく。本研究では，偽陽性イベント検出数を最小にするために，これまでの報告で用いられてきたパラメーターより検出基準を厳しく設定した。HFO の自動検出にあたって至適パラメーターの検討は今後も大きな課題である。フィルタ設定，検出閾値，律動数，1 イベントとみなすイベント間隔，解析データ時間などの項目について段階的に振り分けて解析し，目視による結果と比較して検討する必要がある。

HFO 発生に対する睡眠の影響は，解剖学的領域，例えば海馬と新皮質によって異なると考察される。これらの領域は HFO に独自の特性があるため^[15-18]，解剖学的局在は診断の正確さ向上のために考慮すべきである。HFO 頻度は解剖学的領域の違いにより異なるため，睡眠の影響における解剖学的領域の違いについて今後の検討が必要である。また，今回機能野とした領域についても一次運動野，一次体性感覚野，視覚野，海馬それぞれでの HFO 頻度を検討する。また，より多くのデータにおける非てんかん原性領域の HFO 頻度をデータベース化することで，共通の基準となる数値を算出する事が出来る。

今回，HFO 頻度と発作間欠期てんかん棘波について比較検討しておらず，この検討はてんかん棘波がてんかん原性のマーカーであり，また，HFO が少なからずてんかん棘波と共に発生する事から重要である。てんかん棘波を伴う HFO は単体で出現する

HFO よりもてんかん原性領域に関連し得る⁹⁾。しかし、てんかん棘波の判読は判読者の主観による所が大きく、その出現分布と頻度の客観的評価が難しく、自動検出法も確立されていない。HFO とてんかん棘波の比較検討は今後の課題である。

今回の結果は発作消失群における HFO 頻度をグループベースで検討しており、グループでみると RdH が切除域に関連する傾向があると言えるが、症例ベースでみると症例によっては高頻度に RdH が出現している領域が切除域外にあっても発作が消失している症例もあった。例えば、Case 2 の発作消失例では、REM 期に HFO が最も高頻度に出現した領域は対側側頭葉であり、また、Case 4 では RdH は切除域内にも外にも認められなかった。逆に、Case 12 の発作残存群では、RdH の多くが切除域内に位置していた。このことから、RdH の出現領域からの切除域の決定の有用性は現状においては症例ごとにより違いがあると考えられた。

[7] 結論

REM 睡眠期に有意に出現する HFO はてんかん原性のマーカーとして有用と成り得る。HFO は一般的に REM 睡眠期で抑制されるが、HFO 頻度に対する睡眠段階の影響はてんかん原性とてんかん原性の度合いの低い皮質では強さが異なる。REM 睡眠期に HFO が高頻度に出現した電極の領域は発作消失群の切除域と関連した。HFO に対する REM 睡眠期の抑制効果はてんかん原性領域周辺では弱まる事が示唆された。

[8] 文献

1. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Fried I, Kucewicz MT, Cimbalka J, et al. Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80–500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J Neurophysiol* 2002;88:1743–52.
2. Jirsch JD, Urrestarazu E, LeVan P, Olivier A, Dubeau F, Gotman J. High-frequency oscillations during human focal seizures. *Brain* 2006;129:1593–608.
3. Urrestarazu E, Chander R, Dubeau F, Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (10–500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain* 2007;130:2354–66.
4. Jacobs J, LeVan P, Chander R, Hall J, Dubeau F, Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (80–500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia* 2008;49:1893–907.
5. Jacobs J, Levan P, Chtillon CD, Olivier A, Dubeau F, Gotman J. High frequency oscillations in intracranial EEGs mark epileptogenicity rather than lesion type. *Brain* 2009;132:1022–37.
6. Bagshaw AP, Jacobs J, Levan P, Dubeau F, Gotman J. Effect of sleep stage on interictal high-frequency oscillations recorded from depth macroelectrodes in patients with focal epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:617–28.
7. Zijlmans M, Jacobs J, Zelmann R, Dubeau F, Gotman J. High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. *Neurology* 2009;72:979–86.
8. Crépon B, Navarro V, Hasboun D, Clemenceau S, Martinerie J, Baulac M, et al. Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded with intracranial macroelectrodes in human epilepsy. *Brain* 2010;133:33–45.

9. Wang S, Wang IZ, Bulacio JC, Mosher JC, Gonzalez-Martinez J, Alexopoulos AV, et al. Ripple classification helps to localize the seizure-onset zone in neocortical epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:370–6.
10. Jacobs J, Zijlmans M, Zelmann R, Chatillon CÉ, Hall J, Olivier A, et al. High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2010;67:209–20.
11. Akiyama T, McCoy B, Go CY, Ochi A, Elliott IM, Akiyama M, et al. Focal resection of fast ripples on extraoperative intracranial EEG improves seizure outcome in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1802–11.
12. Zijlmans M, Jiruska P, Zelmann R, Leijten FSS, Jefferys JGR, Gotman J. High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Ann Neurol* 2012;71:169–78.
13. Haegelen C, Perucca P, Châtillon CE, Andrade-Valença L, Zelmann R, Jacobs J, et al. High-frequency oscillations, extent of surgical resection, and surgical outcome in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:848–57.
14. Okanishi T, Akiyama T, Tanaka S, Mayo E, Mitsutake A, Boelman C, et al. Interictal high frequency oscillations correlating with seizure outcome in patients with widespread epileptic networks in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2014;55:1602–10.
15. Girardeau G, Zugaro M. Hippocampal ripples and memory consolidation. *Curr Opin Neurobiol* 2011;21:452–9.
16. Kucewicz MT, Cimbalnik J, Matsumoto JY, Brinkmann BH, Bower MR, Vasoli V, et al. High frequency oscillations are associated with cognitive processing in human recognition memory. *Brain* 2014;137:2231–44.
17. Nagasawa T, Juhász C, Rothermel R, Hoechstetter K, Sood S, Asano E. Spontaneous and visually driven high-frequency oscillations in the occipital cortex: Intracranial recording in epileptic patients. *Hum Brain Mapp* 2012;33:569–83.

18. Hashimoto I. High-frequency oscillations of somatosensory evoked potentials and fields. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:309–20.
19. Bragin A, Engel J, Wilson CL, Fried I, Mathern GW. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia* 1999b;40:127–37.
20. Bragin A, Engel J, Wilson C, Fried I, Buzsáki G. High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus* 1999a;9:137–42.
21. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Jhung D, Fried I, Engel Jr J. High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. *Ann Neurol* 2004;56:108–15.
22. Engel Jr J, Wilson C, Bragin A. Advances in understanding the process of epileptogenesis based on patient material: what can the patient tell us? *Epilepsia* 2003;44(Suppl. 12):60–71.
23. Lieb JP, Joseph JP, Engel J, Walker J, Crandall PH. Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;49:538–57.
24. Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991;41:290–7.
25. Ochi A, Hung R, Weiss S, Widjaja E, To T, Nawa Y, et al. Lateralized interictal epileptiform discharges during rapid eye movement sleep correlate with epileptogenic hemisphere in children with intractable epilepsy secondary to tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2011;52:1986–94.
26. Silverman D. The anterior temporal electrode and the ten-twenty system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1960;12:735–7.
27. Zelmann R, Zijlmans M, Jacobs J, Châtillon CE, Gotman J. Improving the identification of High Frequency Oscillations. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1457–64.

28. Iber C, Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, IL: American Association of Sleep Medicine; 2007.
29. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993;262:679–85.
30. Steriade M, Timofeev I, Grenier F. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *J Neurophysiol* 2001;85:1969–85.
31. Bragin A, Wilson CL, Staba RJ, Reddick M, Fried I, Engel J. Interictal high-frequency oscillations (80–500 Hz) in the human epileptic brain: entorhinal cortex. *Ann Neurol* 2002;52:407–15.
32. Grenier F, Timofeev I, Steriade M. Focal synchronization of ripples (80–200 Hz) in neocortex and their neuronal correlates. *J Neurophysiol* 2001;86:1884–98.
33. Malow BA, Kushwaha R, Lin X, Morton KJ, Aldrich MS. Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:20–6.
34. Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:1309–16.
35. Zelmann R, Mari F, Jacobs J, Zijlmans M, Dubeau F, Gotman J. A comparison between detectors of high frequency oscillations. *Clin Neurophysiol* 2012;123:106–16.

[9] 図

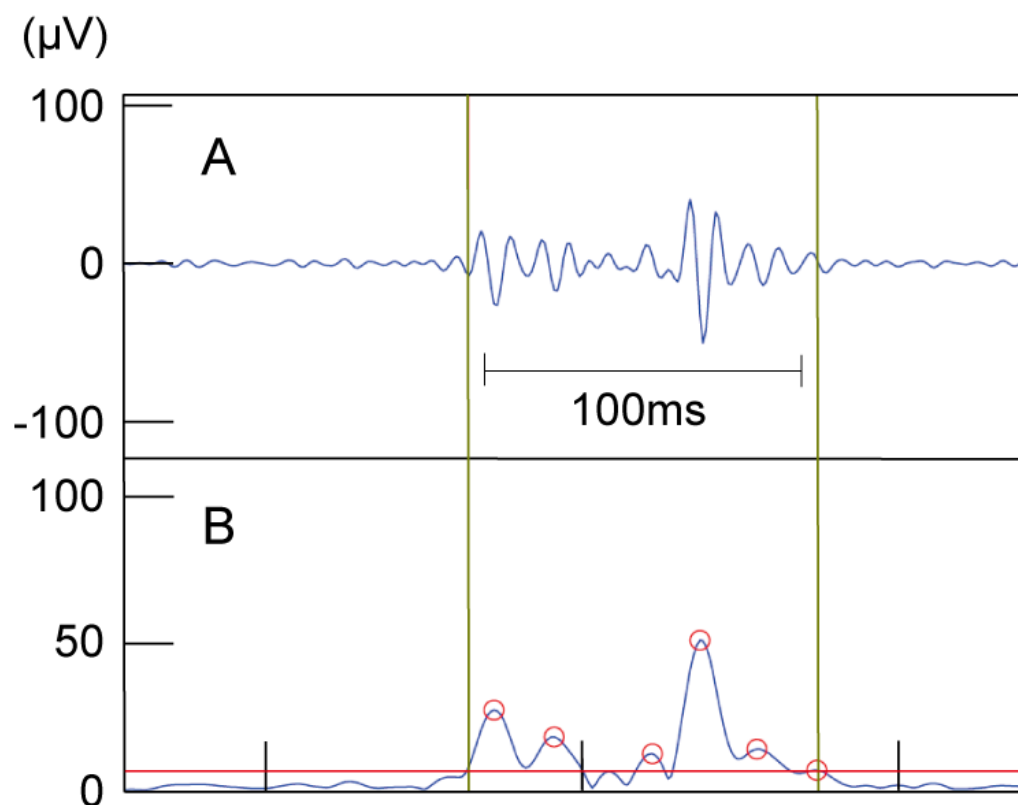


図 1 : HFO の自動検出.

(A)80~200Hz のバンドパスフィルタ処理を行った波形

(B)ヒルベルト変換を行ったエンベロープ

ベースライン(赤線)の $5SD$ 以上の振幅の極大値(赤丸)が自動検出される. バンドパスフィルタ処理後の波形で少なくとも 6 周期以上のイベントが HFO として検出される. 緑線の間が周期イベントである.

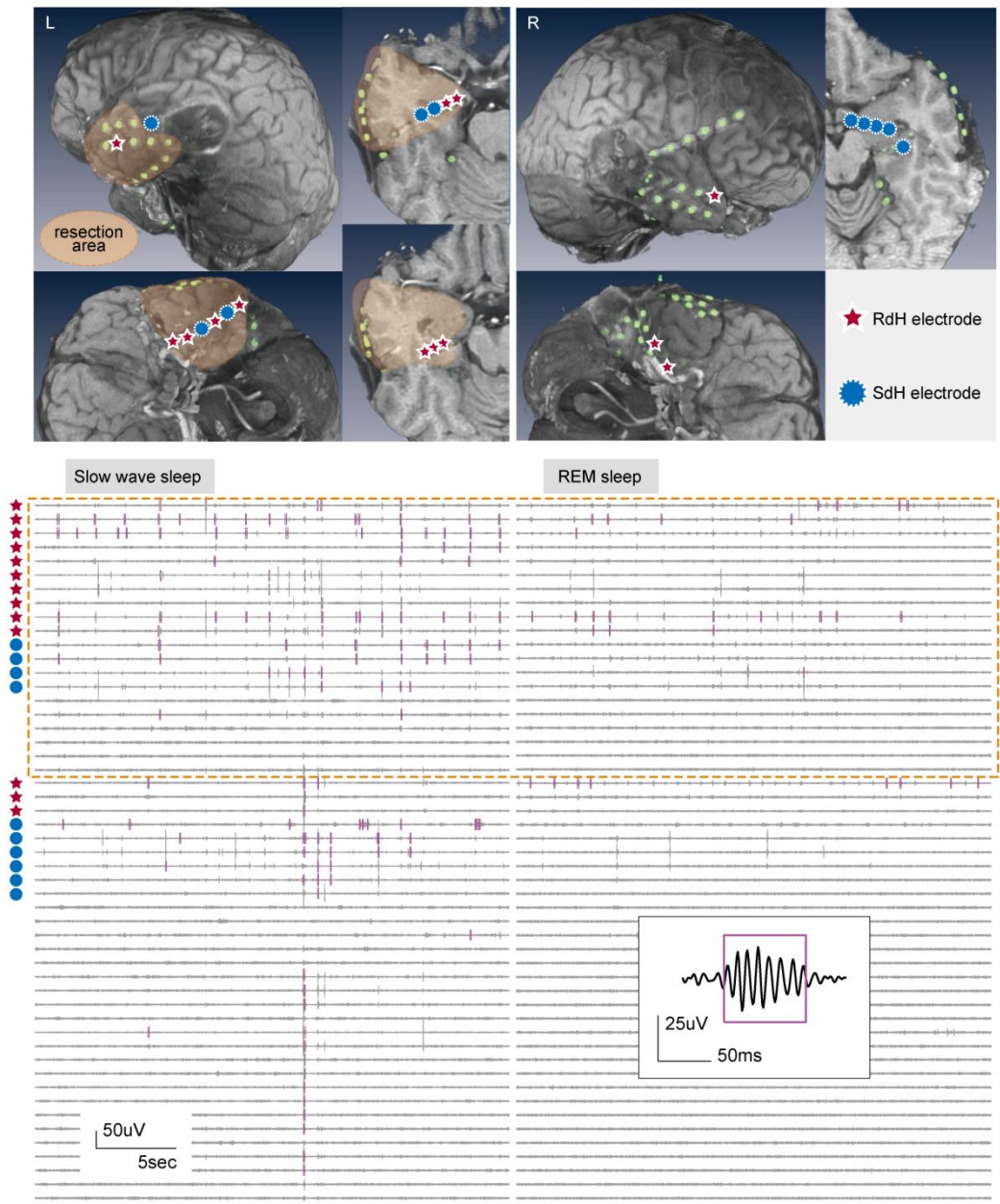


図 2 : 発作消失例での HFO 検出(症例 2).

術前の MRI で異常無しであり，硬膜下電極と深部電極を組み合わせて両側側頭葉と海馬に留置された．発作時脳波は左海馬からの発作起始であった．左前側頭葉切除と扁桃体・海馬切除が施行され，2年間の発作消失を得ている．上の図は 3D-MPRAGE と電極留置後の CT の重ね合わせ画像である．頭蓋内電極は緑で示され，RdH と SdH 電極

はそれぞれ赤星と青丸で示されている。RdH 電極は SdH 電極と比較して切除域(オレンジ)により特異的に分布している。下の図は自動検出された HFO を示している。80～200Hz のバンドパスフィルタ処理後の波形が SWS では左に、REM では右に示されている。検出された HFO イベントはピンクの四角でマークされている。検出されたイベントの拡大波形が四角で囲まれた中に示されている。切除域に含まれた電極の波形がオレンジの点線で示されている。HFO イベントは SWS では REM と比較してより高頻度であり広い範囲に分布している。本研究では、基準の HFO 頻度を設定する事で、REM と SWS での絶対的頻度ではなく相対的頻度を比較した。

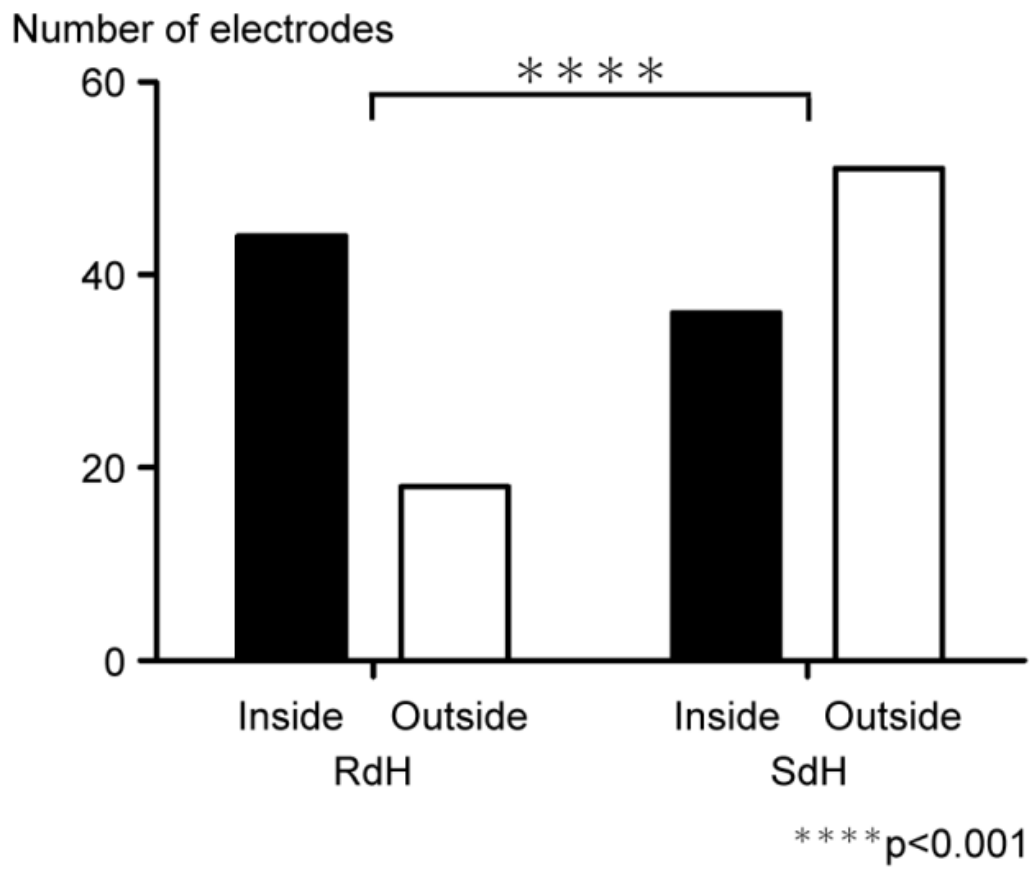


図 3 : 発作消失群における切除域と RdH/SdH 電極との関連(電極 n=149, 症例 n=6).

RdH 電極は SdH と比較して切除域と優位に関連した(P < 0.001).

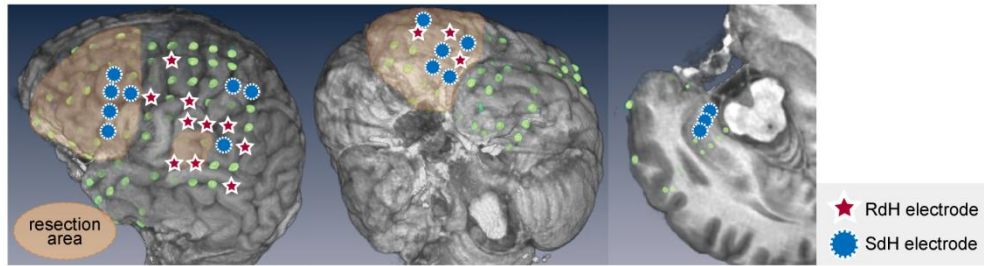


図 4：発作残存例での RdH・SdH 電極分布(症例 10).

図 2 と比較して，多くの RdH 電極は切除域外に位置した．

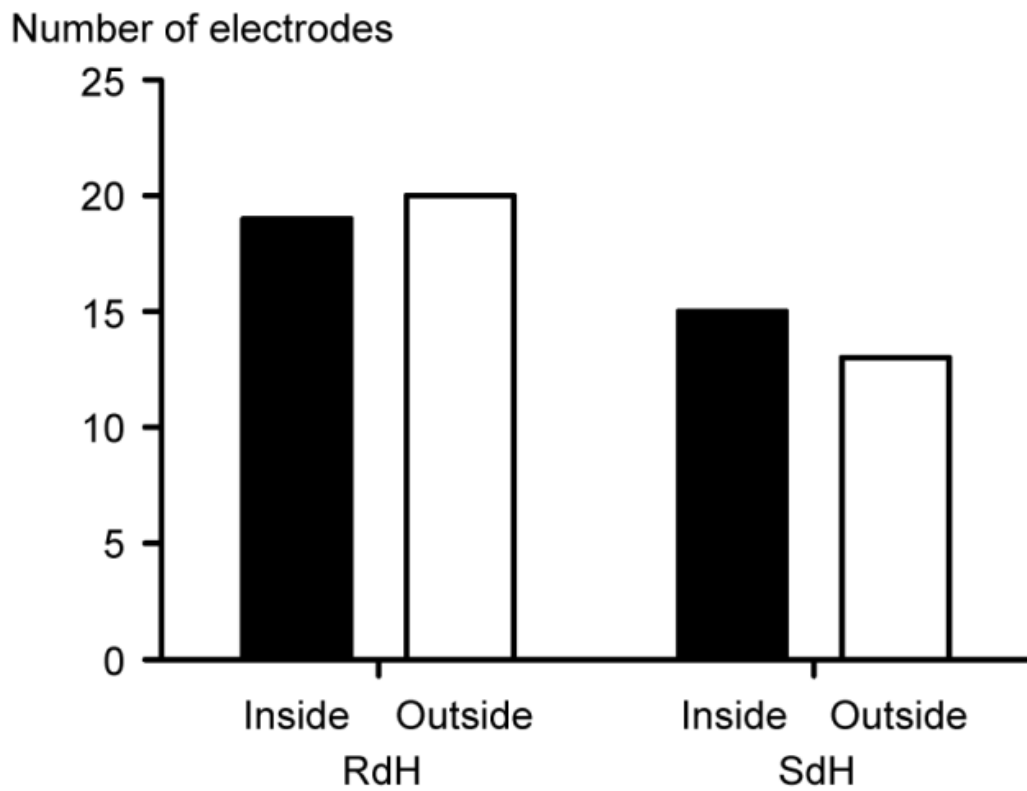


図 5 : 発作残存群における切除域と RdH/SdH 電極との関連(電極 n=67, 症例 n=6).

RdH 電極と切除域に関連はみられなかった.

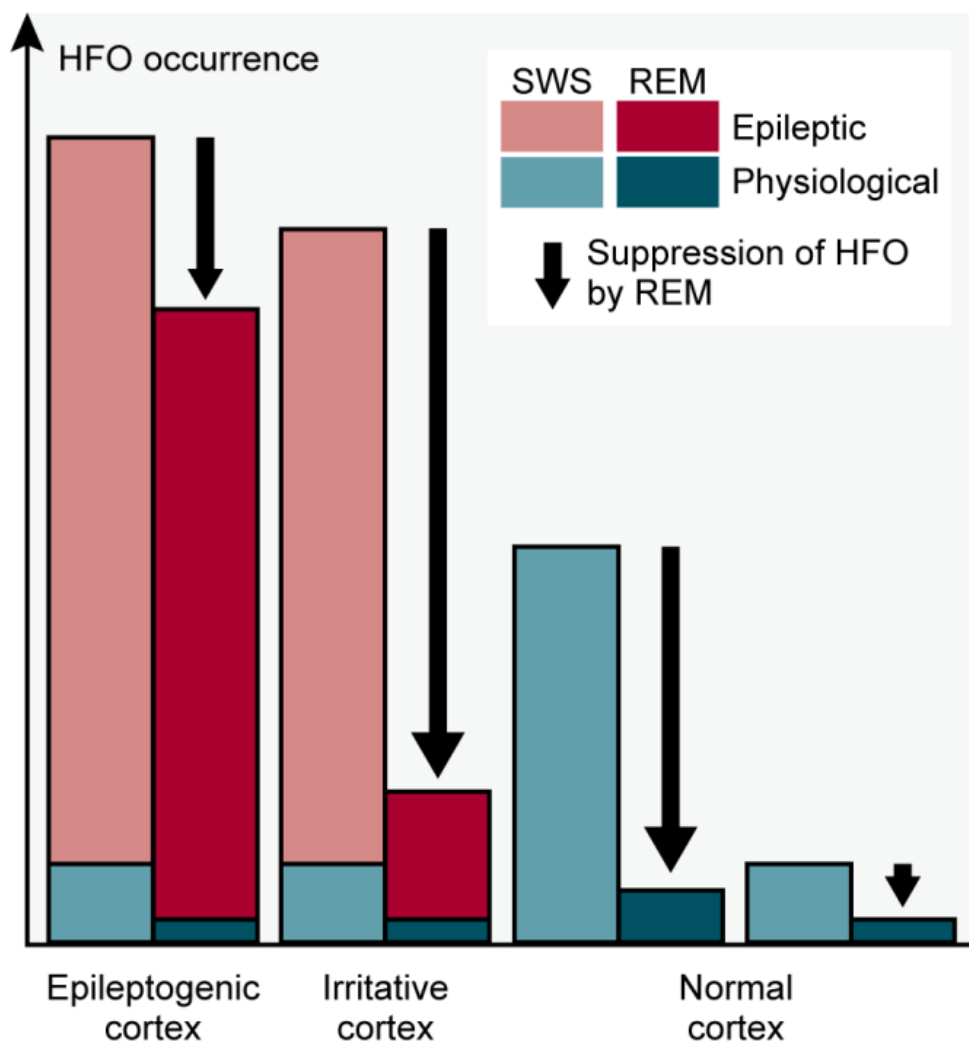


図 6 : HFO 頻度に対する睡眠段階の影響

検出された HFO はてんかん性 HFO と生理的 HFO を含むが、1 対 1 の区別は未だ困難であり、本研究においてもその点については言及していない。正常皮質において、てんかん性 HFO は REM で抑制される。生理的 HFO は一般的に低頻度であるが(最右)、一次体性運動野や海馬などの機能野では高頻度に検出される(右から 2 番目)。Irritative

皮質では、SWS で高頻度にてんかん性 HFO がみられ、REM で強く抑制される。この抑制効果はてんかん原性皮質では弱まり、REM で高頻度の HFO が検出される。

表 1 : 患者の臨床所見

Case	Sex/age	Epilepsy diagnosis	Scalp EEG localization			FDG-PET hypometabolism	Intracranial EEG seizure		Surgery	Pathology	Seizure outcome at one year (Engel's classification)
			Interictal spikes	Ictal onset	MRI		onset zone	zone			
Patients with seizure freedom											
1	F/15	Lt TLE	Lt T	Lt hemi	Lt HA, Lt ITG FCD, Lt STG FCD	Lt T	Lt mT	Lt ATL and removal of Lt ITG FCD	HS, FCD type I	I	
2	M/35	Lt TLE	Blt aT	Rt T	Normal	Normal	Lt Hip	Lt ATL	HS, FCD type I	I	
3	F/27	Lt TLE	Lt T	Lt T	Lt HA, Lt T-P scar	Lt T-P	Lt mT	Lt extended T lobectomy	HS, gliosis	I	
4	M/41	Rt FLE	Rt F-C	Rt C	Rt F FCD	none	Lesion	Lesionectomy	FCD type II	I	
5	M/20	Lt FLE	Lt aT	Lt hemi	Normal	none	Lt orbF	Resection of Lt orbF cortex	Microdysgenesis	I	
6	F/14	Rt OLE	Rt hemi	Rt O	Multiple tubers	Rt O	Lesion	Lesionectomy of Rt O tuber	Cortical tuber	I	
Patients without seizure freedom											
7	F/26	Lt TLE	Lt F-T	Lt T	Normal	Lt mT	Lt mT	Lt ATL	Microdysgenesis	IV	
8	F/32	Lt TLE	Blt T	Blt T	Lt mT tumor	Lt mT	Lt Hip	Lt ATL	Ganglioglioma	III	
9	F/35	Rt FTLE	Blt F-T	Rt T	Normal	none	Rt Hip	Rt ATL, resection of Rt orbF cortex	Gliosis	III	
10	F/12	Lt FLE	Lt aT, Lt F	Lt hemi	Lt F atrophy	none	Lt F-P	Lt F lobectomy, resection of post-central gyrus and insula	Normal	III	
11	M/16	Rt PLE	Rt T, Vertex	Rt hemi	Rt P atrophy	Rt P	Rt mP	Resection of Rt P cortex	FCD type I	III	
12	M/22	Rt FTLE	Rt F, Rt T	Rt hemi	Rt T and orbF scar	Rt T-P	Diffuse	Rt ATL	Gliosis	IV	
13	F/35	Lt FLE	Lt F	F Vertex	Lt F scar	Lt F	/	no surgery	/		

TLE=temporal lobe epilepsy; FLE=frontal lobe epilepsy; OLE=occipital lobe epilepsy; FTLE=fronto-temporal lobe epilepsy; PLE=parietal lobe epilepsy; hemi=hemisphere; T=temporal; Blt=bilateral; a=anterior; F=frontal; C=central; O=occipital; HA=hippocampal atrophy; ITG=inferior temporal gyrus; FCD=focal cortical dysplasia; STG=superior temporal gyrus; P=parietal; m=medial; orb=orbito; Hip=hippocampus; ATL=anterior temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy; HS=hippocampal sclerosis

表 2 : 深部・硬膜下電極数と外科切除域との関係

Case	Depth electrodes			Subdural electrodes			Total	Electrodes	Electrodes
	Anal yzed	Bad	Location	Anal yzed	Bad	Location		inside resection	outside resection
Patients with seizure freedom									
1	13	11	Hip, FCD	79	1	blT, latPO	104	31	61
2	15	9	Bil Hip	55	3	Bil blT, Rt latF	82	20	50
3	4	8	Hip	66	0	blT, latP	78	46	24
4	9	3	FCD	60	0	mFP, latFP	72	12	57
5	10	8	OrbF	102	0	mF, bF, latF	120	22	90
6	0	0	/	129	1	bO, mFPO, latTPO	130	18	111
Patients without seizure freedom									
7	5	7	Hip	16	6	blT	34	15	6
8	8	10	Lt Hip, Tumor	52	0	Bil blT	70	19	41
9	6	12	Hip, OrbF	120	2	blT, latFP, bF, mFP	140	24	102
10	8	4	Hip	122	0	blT, latFP, bF, mFP	134	47	83
11	4	14	Cingulate gyrus	84	0	latTPO, mFP	102	20	68
12	12	18	OrbF, mF, Hip	8	0	latFT	38	11	9
13	0	0	/	83	5	lat FP, mFP, bF	88	/	/

Hip=hippocampus; FCD=focal cortical dysplasia; Bil=bilateral; OrbF=orbito-frontal; m=medial; F=frontal;
blT=basal lateral temporal; lat=lateral; P=parietal; O=occipital; b=basal; T=temporal

表 3 : REM・SWS における 1 電極あたりの HFO 平均頻度

Case	REM sleep (/min)	Slow wave sleep (/min)
Patients with seizure freedom		
1	0.45	0.94
2	1.03	2.62
3	0.63	1.54
4	0.04	1.27
5	0.11	0.15
6	0.66	5.02
Patients without seizure freedom		
7	0.05	0.22
8	0.26	0.71
9	0.20	0.45
10	0.23	1.09
11	0.06	0.54
12	1.05	2.26
13	0.02	0.10

表 4 : HFO 頻度の二元配置分散分析

Two-way repeated measures ANOVA

Source of variation	Df	Sum-of-square	F	P value
Patient	12	1585.7	19.839	***
Sleep stage	1	327.1	49.108	***
Patient x Sleep stage	12	904.2	11.313	***
Residual	2109	14047.6		

表 5 : HFO 頻度の z score が 2 以上の電極数

Case	REM sleep		Slow wave sleep	
	Inside resection	Outside resection	Inside resection	Outside resection
Patients with seizure freedom				
1	14	1	19	2
2	14	6	14	7
3	21	3	15	0
4	0	2	7	6
5	2	0	2	1
6	9	34	13	44
Patients without seizure freedom				
7	1	0	0	0
8	6	2	4	2
9	2	8	0	3
10	11	9	14	9
11	0	3	0	3
12	8	3	7	2
13	no surgery			

表 6 : RdH・SdH 電極数と外科切除域との関係

Case	RdH electrodes (n = 101)		SdH electrodes (n = 115)	
	Inside	Outside	Inside	Outside
	resection	resection	resection	resection
Patients with seizure freedom				
1	13	1	6	1
2	10	3	4	6
3	18	3	7	0
4	0	0	7	6
5	2	0	0	1
6	1	11	12	37
Patients without seizure freedom				
7	0	0	1	0
8	4	2	4	1
9	2	7	0	3
10	5	8	10	6
11	0	0	0	3
12	8	3	0	0
13	no surgery			

[11]謝辞

本研究は、筆者が東北大学大学院医学系研究科医科学専攻機能医科学講座てんかん学分野博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものであります。同分野教授 中里 信和先生には本研究の実施の機会を与えていただき、多くの面で御指導をいただきました。ここに深謝の意を表します。

本研究を遂行し論文を完成するにあたり、直接の御指導をいただきました、東北大学大学院外科学分野講師 岩崎 真樹 先生に心より深謝申し上げます。今後も一層研究に精励する所存でございますので、よろしくお願いいたします。

解析ソフトの開発・改良に携わっていただきました東北大学大学院医学系研究科医科学専攻機能医科学講座てんかん学分野 奥村 栄一 先生に心より深謝申し上げます。

共同研究者である、東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野准教授 神 一敬 先生、同分野 助教 柿坂 庸介 先生、同分野 加藤 量広 先生、東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野教授 富永 悌二 先生に、心より御礼申し上げます。

データ解析におきましてご助言いただきました、東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻高次機能障害学 講師 西尾 慶之 先生に、心より御礼申し上げます。

てんかん科 café で共に学んだ板橋 泉さん、中村 美輝さん、石田 誠さん、鈴木 菜摘さん、佐藤 貴文さんに心より感謝いたします。

皆様、本当にありがとうございました。