

氏 名	りぜき えどみ えぢぞん RIZKI EDM I EDISON
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 497 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	fNIRS で用いた内側側頭葉てんかんの焦点診断
論文審査委員	(委員長) 教 授 村 松 慎 一 (委 員) 教 授 水 上 浩 明 教 授 加 藤 敏

論文内容の要旨

1 研究目的

Non-invasive localization of an epileptogenic zone is a fundamental step for presurgical evaluation of epileptic patients. Although pioneering studies suggested the potential of EEG/fNIRS measurements for epileptic focus diagnosis, several issues need to be clarified before it can be routinely applied in a clinical setting for the presurgical determination of the epileptic focus side of MTLE before an amygdalo-hippocampectomy.

Here, we introduce long-term simultaneous EEG/fNIRS monitoring for focus diagnosis in patients with MTLE. Thus, we developed a system to allow long-term, bedside EEG/fNIRS monitoring for 8-16 hours per day for four days. We measured the signal changes of oxy-Hb after time points corresponding to specific characteristics determined by electrophysiological activities or clinical symptoms. By comparing the signal strength in both hemispheres, we sought to determine the laterality of seizure focus with fNIRS measurements. We subsequently compared the estimated laterality to the true laterality, which was ultimately determined by the relief of seizures with an amygdalo-hippocampectomy.

2 研究方法

MTLE patients underwent long-term (8-16 hours per day for four days) EEG/fNIRS monitoring of the occurrence of spontaneous seizure. Cautious tapering of antiepileptic drugs was used to increase the possibility of seizure occurrence. During recording, patients did not perform any tasks lying or sitting on the bed.

The EEG data was reviewed offline and manually marked by four epileptologist. Clinical characteristic events were selected from EEG and video recordings (Williamson et al., 1993). For EEG data, special attention was given to the attenuation of background activity mainly consisting of alpha and beta waves for detecting desynchronization (Sakai et al., 2002).

We analyzed the optical data based on the modified Beer-Lambert Law (Cope et al., 1988). This method allowed us to calculate signals reflecting the oxy-Hb and deoxy-Hb

concentration changes, calculated in units of millimolar millimeter (mM·mm) (Maki et al., 1995). Oxy-Hb signal was used for further analysis due to its higher signal amplitude than that of deoxy-Hb (Strangman et al., 2002).

We calculated average oxy-Hb values for 20 s after the clinical characteristic events (desynchronization, spike train, theta burst, clinical seizure onset, or aura) that were selected from the EEG or video recordings. As a baseline, average oxy-Hb values for 5 s before each event were used.

For the evaluation of focus side using fNIRS data, we set three regions of interest (ROI) with different channel coverages. We calculated grand average values for a single-channel, for a focused area (Superior Temporal Gyrus / STG and Middle Temporal Gyrus / MTG), and for the whole hemisphere.

3 研究成果

Four seizures were successfully recorded during long-term EEG/fNIRS monitoring (8-16 h/day for 1-4 days) in four out of six patients with intractable MTLE. The other two patients had no seizures during simultaneous monitoring sessions (monitoring time: 24 and 32 hours, respectively).

4 考察

The ictal EEG/fNIRS simultaneous measurement system in the current experiment solved many technical issues and enabled successful simultaneous monitoring of epileptic patients from morning till night for up to four days, while keeping the mental and physical burdens of patients to a minimum and thus maintaining their quality of life. Moreover, the current system enables simultaneous acquisition of electrophysiological and haemodynamic signals to provide a wider perspective of the symptoms associated with spontaneous seizure.

For all five characteristic events, we observed an overall tendency for oxy-Hb values to be higher in the ipsilateral side. When the ROI was limited to the temporal lobe, this tendency was enhanced. In particular, for desynchronization, spike train and clinical seizure, the laterality determined with higher oxy-Hb values at the temporal-lobe (focused) ROI matched the true laterality. Thus, we expect that desynchronization, spike train and clinical seizure will serve as effective temporal markers for fNIRS-based evaluation.

In contrast, no EEG waveform characteristics were observed nor did the values of oxy-Hb clearly increase with an aura. Also, the onset of a theta burst was hard to detect because plausible motion artifacts contaminated EEG signals. Therefore, we cannot expect that aura and theta burst events are suitable as characteristic temporal triggers for fNIRS-based evaluation.

One issue that needs to be discussed is how large the ROI should be in order to evaluate the focus side when using fNIRS data. In the present study, when the ROI consisted of one channel in each hemisphere, the averaged oxy-Hb values were influenced by period and

timing used for averaging and noise. However, when broader ROIs (i.e., all channels in each hemisphere) were used, laterality was not clear, especially when the contralateral activities increased in later events.

These problems were avoided by adopting a moderate ROI size. When channels located at the temporal lobes were selected, the values of oxy-Hb exhibited clear laterality after the characteristic events. Thus, we expect that robust focus side determination could be achieved by using multiple channels located over the temporal lobes. However, since the current observation is based on only four cases, a large-scale study is necessary for further generalization.

5 結論

In long-term simultaneous recording of scalp EEG, fNIRS data could successfully be used to noninvasively evaluate neuronal activities and haemodynamic changes in spontaneous epileptic discharges of MTLE. Effective focus side evaluation by fNIRS was achieved when oxy-Hb signals corresponded with EEG events or clinical symptoms including desynchronization, spike train and clinical seizure. Long-term simultaneous fNIRS/EEG measurement provides a useful tool for investigating spontaneously occurring neuronal activity and haemodynamic changes in order to provide a wider perspective on the evaluation of symptoms related to epileptic seizures, and thus for enhancing our understanding of the neurobiology of MTLE.

Moreover, haemodynamic measurements using fNIRS would provide supplementary data for authentic EEG-based noninvasive methods for determining epileptic focus side, enhancing the reliability of presurgical diagnosis of laterality. Compared to EEG/fMRI, the fNIRS/EEG system provides a far easier experimental setting allowing better comfort and less restriction of body motion, and thus is regarded as a more realistic option for actual clinical situations.

論文審査の結果の要旨

海馬硬化症などを伴う内側側頭葉てんかんは、抗てんかん薬の効果が乏しく難治性のことが少なくない。片側の選択的扁桃体・海馬切除術により良好な治療効果が得られるため、病巣側を同定する必要がある。しかし、通常の脳波では対側にもてんかん波が波及し病巣側の判定が不可能な場合がある。脳血流シンチグラフィ（SPECT）、PET、機能的MRIなど様々な手法が試みられているが、SPECT、PETでは時間的分解能が低い、機能的MRIでは動作ノイズの影響や発作時の対応が困難などの問題点がある。今回、申請者は機能的近赤外線スペクトロスコピー(fNIRS)を応用して焦点側の同定を試みた。薬剤抵抗性の内側側頭葉てんかん6症例について、1-4日間、fNIRSと脳波計測を行い、てんかん発作を捉えることができた4症例について解析した。症例1は、SPECTとMRIで右海馬に病変部が認められていた。複雑部分発作時に右側頭葉に出現した脳波の脱同期をトリガーとして解析すると、脱同期の30秒後から右側の側頭葉でoxy-Hb値が上昇していた。症例2は、MRIで左海馬硬化が認められていた。前兆に続き脳波で高電位のspike train

が出現した。fNIRS では前兆期には変化がなかったが発作期に左側の側頭葉で oxy-Hb 値が上昇した。症例 3 は、右側の海馬鉤に海綿状血管腫が存在した。脳波上の脱同期と自動症発作に対応して右側頭葉の oxy-Hb 値の上昇が認められた。症例 4 は、MRI で右海馬の萎縮があった。前兆期と複雑部分発作の間、両側の側頭葉で oxy-Hb 値が上昇していたが右側の方が左に比べ高値であった。これらの 4 症例はいずれもその後、同定された側の手術によりてんかん発作が軽減している。以上より、脳波の脱同期、spike train、臨床的な発作をトリガーとした 0-20 秒間の発作期における oxy-Hb 値の上昇が病巣側の同定に有用であると結論づけている。本研究の限界として、症例が少ない、血流の影響を受ける、結果をそのままでは他のてんかん型に一般化できない、などについて適切に考察されている。

本研究は、共同研究者らの fNIRS に関する知見に基づき、手術側の同定に有用な手法を確立するという明確な目標を設定し、適切な方法により実施され成果を得ている。非侵襲的な fNIRS は、ビデオモニター脳波記録と同時に実施可能な手法であり、今後、臨床での普及が期待される。

本研究は Neurophotonics 誌に投稿され minor revision 中である。

以上より、博士（医学）の学位に十分な資質を有していると考えられ、審査委員全員一致で合格とした。

最終試験の結果の要旨

申請者は、研究の背景として内側側頭葉てんかん（定義、疫学、手術など）、現行の焦点同定法の長短（脳波、SPECT、PET）、fNIRS の特徴について説明し、続いて 4 症例の fNIRS 解析の結果を順次、解説し考察した。なお、発表と質疑は全て英語で実施した。

内容の要点は「論文審査の結果」にまとめたとおりである。

審査員からは以下のような質問・意見が出された。

- 1) 提示された fNIRS の図では、発作時の oxy-Hb の上昇のパターンが複数あるように見えるが、病巣を同定する際にはどのような点を重視するのか？
- 2) いずれの症例も手術が実施されているが、病理診断はどのようなであったのか？
- 3) NIRS は脳表からどの程度離れた部位までの変化を検出可能なのか？ 海馬鉤のような深部組織の変化は、直接反映していないのではないのか？

申請者はいずれの質問に対しても的確に返答し有意義な議論が行われた。発表および質疑応答から、申請者が研究者として十分な資質・能力を有すると考えられた。出身国であるインドネシアにおいて、本研究の成果を臨床に応用しさらに発展させたいとの熱意が感じられ、医学博士号を受けるに値すると審査員全員が判断し最終試験に合格とした。