

公益財団法人中山人間科学振興財団活動報告書

2016(平成 28)年度研究助成 「生体情報のモニタリング」

マルチスケールエントロピー法を用いた
脳波動的解析によるてんかん発作発生メカニズムの解明

佐藤 洋輔

新潟労災病院脳神経外科

1. 背景

近年になって脳波がデジタル記録されるようになり、コンピュータを用いた高度で詳細な数理的デジタル解析が可能となった。同一イベントにおける脳波データに様々なデジタル処理を施し多角的にアプローチできるようになったことにより、電位や時間などの物理量計算がコンピュータ演算により極めて容易になった。そのため、これまでに立証されてきた神経生理学的知見に基づき、デジタル脳波データの内に新たなエビデンスや法則を見出せる可能性が飛躍的に高まった。

マルチスケールエントロピー法は、デジタル波形データにおいて任意の周波数の規則性をエントロピー値として数値化できる画期的な解析法である¹。最近是国内でも脳波解析に応用され、統合失調症²やアルツハイマー病³の評価法としてその有効性が報告されている。てんかん患者においても、欠神発作の頭皮脳波を解析した報告⁴があるが臨床応用にまでは至っていない。

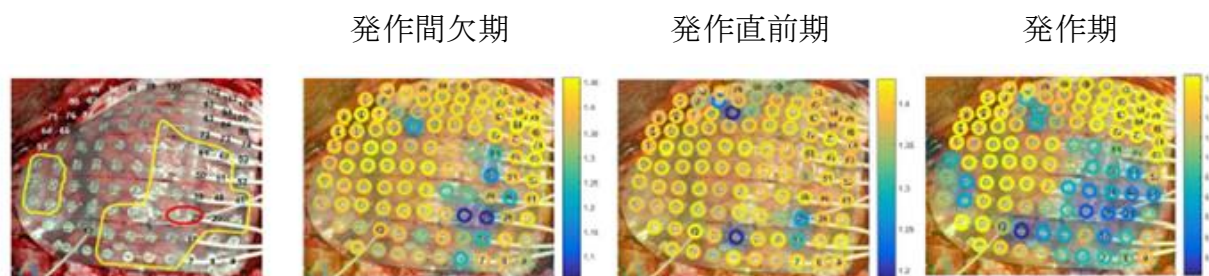
てんかんにおける背景脳波において、ガンマ帯域がてんかん原性に関わる細胞活動を有意に反映したものである可能性⁵およびそれらの細胞活動の同期化がガンマ波の異常規則性と密接に関連していること⁶が、これまで神経生理学的な基礎実験データとして得られている。これらの知見に基づき、本研究ではてんかん患者のデジタル脳波データに対して、ガンマ帯域に注目したマルチエントロピー解析を行うことで、てんかん発作発生メカニズムの解明、さらには本法の臨床応用を目標とする。

2. 方法

これまでにてんかん外科手術を施行した部分てんかん患者（限局性皮質異形成）13例の頭蓋内脳波データを対象として後方視的に解析した。デジタル脳波データはサンプリング周波数1 kHzで記録した。MATLABを用いて独自開発したマルチスケールエントロピーによる脳波解析ソフトウェアを使用し、対象データについて、（発作より1時間以上離れた）発作間欠期、発作直前期、発作期における、それぞれ20秒間のガンマ波エントロピー値について算出した。さらにガンマ波エントロピー値を実際の患者の脳表面にトポグラフィー表示して時間空間的に評価した。

3. 結果

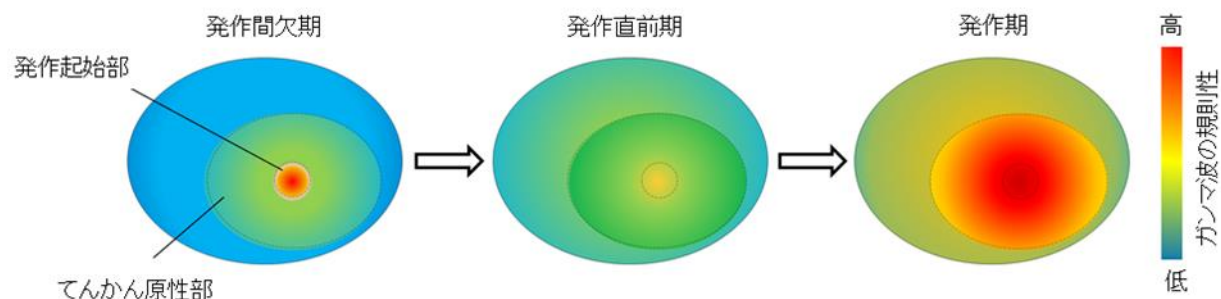
発作間欠期では、ガンマ波エントロピー値が発作起始部で常に最小（最も規則的なガンマ波）であった。発作直前期では、発作起始部のガンマ波エントロピー値が増加し、周囲のてんかん原性部との境が不明瞭化した。発作期では、ガンマ波エントロピー値はてんかん原性部において特異的に減少した。



典型例におけるガンマ波エントロピー値のトポグラフィー表示を示す。最左側の写真において、発作起始部は赤線で囲まれた領域、てんかん原性部は黄線で囲まれた領域である。発作間欠期では、ガンマ波エントロピー値は発作起始部において最小となっている。発作直前期では、てんかん原性部との境界が不明瞭化し、発作期では、ガンマ波エントロピー値はてんかん原性部において有意に減少する。

4. 考察

部分てんかん発作発生におけるガンマ波の規則性の動的変化は下図で示される。またこれらの結果により考えられる本法の臨床応用可能性は以下の3点である。



- 1) 発作間欠期では発作起始部において最も規則的なガンマ波が出ている。
→発作間欠期におけるガンマ波エントロピー最小値が、発作起始部の

マーカーとなり得る。

2) 発作直前期ではてんかん原性部との境界が不明瞭となる。

→発作直前期における境界不明瞭化（発作起始部のガンマ波エントロピー値増加）が発作の予測マーカーとなり得る。

3) 発作期ではガンマ波エントロピー値はてんかん原性部で特異的に減少する。

→発作期のガンマ波エントロピー値減少領域はてんかん原性部の新たな（より正確な）マーカーとなり得る。

脳波のマルチスケールエントロピー法による解析により、てんかん発作発生メカニズムにおいて、ガンマ波規則性の動的変化が密接に関与することが示された。また本成果は臨床的にも利用価値が非常に高いと期待される。今後は慎重な解析と検討を重ねた上で、确实安全な形で臨床応用につなげたいと考えている。

謝辞

本研究が中山科学振興財団の平成 28 年度研究助成を得て行われましたことを厚く御礼申し上げます。本研究に際し御指導くださった大坪宏先生（トロント大学・トロント小児病院小児神経科）、解析ソフトウェア開発に御尽力下さった Sam M Doesburg 氏（Simon Fraser University）・Simeon Wong 氏（トロント大学）および研究環境提供に御尽力下さった柿沼健一先生（新潟労災病院・脳神経外科）にこの場を借りて深く御礼申し上げます。

参考文献

1. Costa, M., Goldberger, A.L. & Peng, C.K. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett.* 89, 068102 (2002)
2. Takahashi, T., Cho, R.Y., Mizuno, T., Kikuchi, M., Murata, T., Takahashi, K. & Wada, Y. Antipsychotics reverse abnormal EEG complexity in drug-naive schizophrenia: a multiscale entropy analysis. *Neuroimage.* 51, 173–182 (2010)
3. Mizuno, T. Takahashi, T., Cho, R.Y., Kikuchi, M., Murata, T., Takahashi, K. & Wada, Y. Assessment of EEG dynamical complexity in Alzheimer's disease using multiscale entropy. *Clin Neurophysiol.* 121, 1438–1446 (2010)
4. Ouyang, G., Li, J., Liu, X. & Li, X. Dynamic characteristics of absence EEG recordings with multiscale permutation entropy analysis. *Epilepsy Res.* 104, 246–252 (2013)
5. Medvedev, A.V., Murro, A.M. & Meador, K.J. Abnormal interictal gamma activity may manifest a seizure onset zone in temporal lobe epilepsy. *Int J Neural Syst.* 21, 103–114 (2011)
6. Bartos, M., Vida, I. & Jonas, P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci.* 8, 45–56 (2007)