

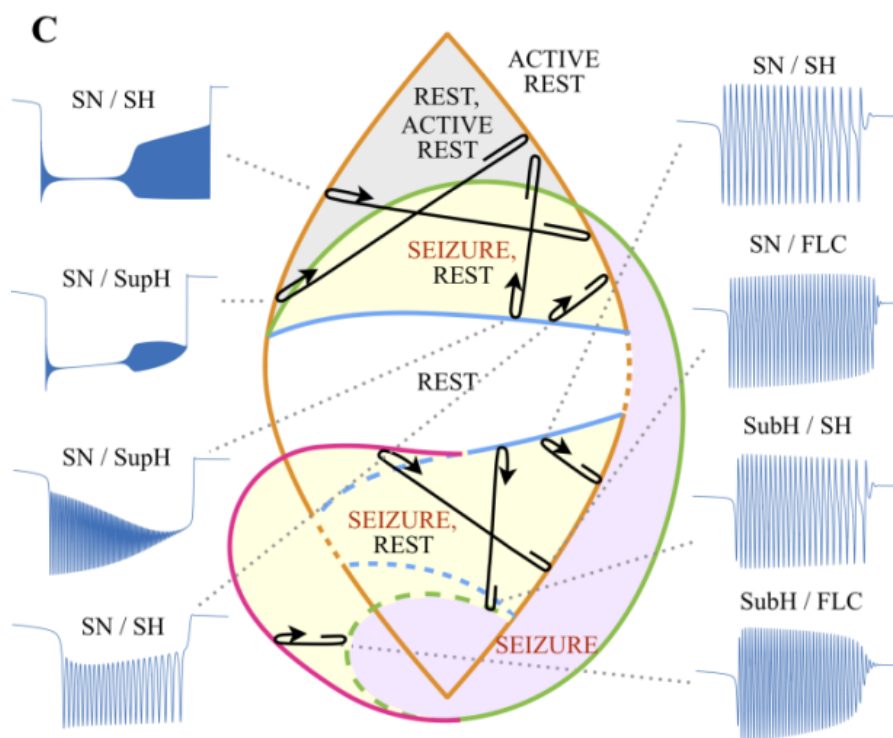
複雑なてんかん発作を新規の数学モデルにより分類 —理論と臨床が一致—

概要

突然起こるてんかん発作に対して、発作を予測し適切な治療をするために、どのような種類の発作であるかを、脳内電気活動の解析から理解することが大切です。京都大学大学院医学研究科 池田昭夫 教授、松橋眞生 同准教授、同博士課程学生らの研究グループは、5大陸7施設から収集した実臨床における発作時の脳波データを、その開始・終了の特徴から数学の力学系モデルで16種類に分類し検証しました。

本研究では特に、京都大学で長年研究されてきた DC 電位と呼ばれる非常にゆっくりした脳波変動を、重要構成成分の一つとして採用し、解析しました。その結果、脳波データは齟齬なく分類され、新しい数学的力学系分類が臨床に則していることが示されました。また、実臨床での多様性（1発作中の複数発作型、1患者中の複数発作型）も、この数学モデルによる新分類で説明できました。この新分類から、脳活動が通常の状態から発作へ変動移行するかどうかを把握することができます。本研究をさらに進めて、移行パターンに即した適切な治療を発展させ、発作前脳活動状態を把握し、発作移行を予防する治療への応用が期待されます。

本成果は、2020年7月21日（イギリス時間）に国際学術誌「eLife」にオンライン掲載されました。



図：本研究の分類を用いた発作マップ

(Saggio et al. eLife; e-pub July 21 2020. DOI : <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.940072>)

1. 背景

てんかんは、100人に1人（世界中に約5千万人の患者がいる）のあらゆる年代に起こる一般的な脳の病気です。てんかん診療にあたっては、てんかんを正しく分類し適切な治療を行うことが大切です。今日までのてんかん分類は、てんかん発作の症状や脳波検査の波形の視察など、記述的な評価に基づくものであり、十分科学的・客観的な分類はできていませんでした。それは、十分な知見・データが集約されていなかったことによります。

本研究は、てんかんを科学的に分類する方法の一つとして、てんかん発作時の脳波変化を数学的知見から分類するものです。この分類は数学の力学系(ダイナミックシステム)理論モデルに基づくことから、発作の力学系分類(Taxonomy of seizure dynamotypes: TSD)と名付けられました。この極めて概念的・客観的な分類が、実臨床のデータと照らし合わせて有効であり、かつ、この理論が幅広いてんかんの状態を説明しうることが示されました。今後はこの分類に基づき、てんかんの病因・発生機序の解明や最適な治療の検索がなされていくことが期待されます。

2. 研究手法・成果

本研究は、難治性てんかんにおいて、手術によって頭蓋内への電極留置による検査を必要とした患者の発作時脳波データを解析対象としました。京都大学大学院医学研究科 池田昭夫 教授、松橋眞生 同准教授、同博士課程学生らの研究グループを含めた5大陸7施設の発作時脳波データ120件を収集し、発作の起始・停止パターンをTSDに基づき分類しました。特に京都大学で長年研究されてきたDC電位と呼ばれる非常にゆっくりした脳波変動を重要構成成分のひとつとして採用し、解析しました。

TSD分類は、数学の力学系理論に基づいたモデルから導きだされる分類です。この分類によって、発作時の脳波波形の振幅・周波数の変化の特徴から、発作起始は4種類に、発作停止は4種類に分けられ、それらの組み合わせとして16種類の発作に分類されました。そして、実臨床データは、このTSD分類によって齟齬なく分類されました。

また、同様の力学系モデルを用いると発作マップ(a seizure map)が作られます(1ページ図)。マップには通常時(非発作時)、発作時、あるいはその間の状態が色分けしてあり、マップ上のどこに脳の状態があるのを見ていくこととなります。てんかん発作に関していえば、脳が通常時から発作時に移行し、戻ってくるのが一連の変化になります。また、通常時と発作時の境界線を越えることが上記の発作起始・停止にあたります。違う種類の発作起始・停止パターンをもつ境界線は、それぞれ異なる色で示され、どの種類の起始・停止パターンにあたるかは、越える境界線の種類によって判断します。

脳波データを分類する際に見られた特殊例として、(1)発作の中に1つのTSD分類からもう1つのTSD分類に移行しているもの、(2)一人の患者が繰り返す発作の中で複数のタイプが見られるものがありました。(1)の場合では、移行したTSD分類は発作マップ上、近い経路にあることがわかり、(2)に関しては1人の患者で見られた複数の発作もマップ上でお互い近い経路をたどっていたことがわかりました。つまり、脳の状態が少し変化したことにより、複数のタイプの発作が発現していたと考えられます。この変化が起こった原因はまだわかりませんが、何らかのゆっくり変化する因子による変化(ultra-slow modulation)によって起こったと考えるのが合理的です。解析の結果、このゆっくりとした変化が、京都大学で長年研究されてきたDC電位に強く関連することがわかりました。

このように、てんかん発作が力学系モデルによって分類され、そのモデルから作られる発作マップにより、てんかん発作の様々な側面が説明できることが確認されました。

3. 波及効果、今後の予定

てんかんの発作時脳波を力学系モデルに基づき分類することで、今までにはなかった観点から発作を分類することができました。発作分類を確認し、脳の状態が発作マップのどの状態にあるかを予測することは、様々な応用が可能です。例えば、患者が今どのくらい発作を起こしやすい状態にあるか(マップ上でどれだけ発作の領域に近いか)を予測し、もし発作を起こしやすい状態であれば治療介入によって発作を予防することができると考えられます。また、もう一つの例としては、頭蓋内に留置した電極からの電気刺激で発作を止める技術がありますが、どの発作パターンにはどのような刺激がより効果があるか(マップでいえば発作から遠ざけることができるか)、示すことができる可能性があります。

また、ゆっくり変化する因子によって、発作の種類が移行することがあるということがわかりましたが、この因子は通常の状態から発作の状態への移行にも関わっていることが予想されます。この因子がどのようなものかわかれば、逆に脳の状態を発作から遠ざけるために利用することができるだろうと考えられます。

4. 研究プロジェクトについて

文部科学省科学研究費助成事業新学術領域研究 15H05871

EU FP7 Project EPILEPSIAE (Grant 211713).

NIH K08-NS069783, R01-NS094399, K01-ES026839, m-Gate project from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under Marie Skłodowska-Curie grant agreement no. 765549, Ligue Française contre l'Epilepsie, European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (grant 720270), Fondation pour la Recherche Médical (grant DIC 20161236442), Michigan Medicine (Robbins Family Research Fund and Lucas Family Research Fund), SATT Sud Est, and Agence Nationale de la Recherche (scientific excellence grant EPINOV).

<研究者のコメント>

分野の垣根を越えて数学者・脳科学者・医師がともにてんかん発作の研究を行った結果が、理論と臨床の一致として結実しました。また、京都大学で長年研究されてきた DC 電位と呼ばれる非常にゆっくりした脳波変動は、脳の構成成分であるグリアの活動として認知されてきましたが、この DC 電位を、従前の神経細胞由来の速い脳活動とともに、重要構成成分として数学モデル化したことが、この研究成果が実現する一因となりました。

<論文タイトルと著者>

タイトル：A taxonomy of seizure dynamotypes (発作ダイナミクス分類)

著者：Maria Luisa Saggio, Dakota Crisp, Jared Scott, Phillippa J. Karoly, Levin Kuhlmann, Mitsuyoshi Nakatani, Tomohiko Murai, Matthias Dümpelmann, Andreas Schulze-Bonhage, Akio Ikeda, Mark Cook, Stephen V. Gliske, Jack Lin, Christophe Bernard, Viktor Jirsa, William Stacey

掲載誌：eLife DOI：https://doi.org/10.1101/2020.02.08.940072