

# てんかん発作のオンデマンド制御法と 発作感受性定量法の開発

Development of on-demand interventions of epileptic seizures and a quantitative method of seizure susceptibility

竹内 雄一

<sup>1)</sup>セゲド大学 医学部 生理学部門

<sup>2)</sup>名古屋市立大学 大学院薬学研究科 神経薬理学分野

## Abstract

てんかん患者のうち約3割は薬剤抵抗性であり、高侵襲な外科手術以外の発作制御法の開発が望まれている。最近我々はてんかんの発作をリアルタイム検出してオンデマンドに介入制御する技術、および非侵襲的に任意の脳部位を電気刺激する技術を開発した。現在これらの技術を組み合わせることで、オンデマンドかつ非侵襲的に発作を制御する方法の開発に取り組んでいる。一方で7割の薬物療法奏功群には、治療効果を効率的に評価して計画的な減薬・断薬を行うため、発作感受性を定量する方法の開発が望まれている。我々は近年急速に発達した人工知能技術を用いて、発作間欠期の脳波より発作感受性を迅速に定量化する方法を開発している。

**Key Words:** Real-time processing, Closed-loop intervention, Transcranial focused electrical stimulation, Intersectional Short Pulse stimulation, Seizure susceptibility, Cross-Spectral Factor Analysis

また外科手術には、高侵襲性、不可逆的な脳部位・機能の喪失というデメリットがある。そこで外科手術に代わるてんかんの新規療法および補助療法として、経頭蓋電気刺激法が注目されている(図1)。

一方で7割のてんかん患者には薬物療法が奏功する。ただし、てんかんの薬物療法は最低2年間、長くは生涯続く長期戦である。長年に渡る服薬は就学・就労・妊娠制限による社会的損失をもたらす<sup>2)</sup>。服薬による発作寛解後、計画的減薬から断薬により治療を終結するためには、当該患者の経過を年単位で長期にわたり見通す必要があり、最も難しい臨床判断の一つである。すなわち現状は発作感受性を発作頻度の長期観察で間接的に評価せざるを得ず、そのことが減薬・断薬の臨床判断さらにはてんかん根治療法の研究開発を妨げている。そのため発作感受性を迅速かつ高精度に評価する手法の開発が望まれている。

筆者は2015年よりハンガリーセゲド大学のAntal Berényi博士と共同研究体制を築き、上記課題に取り組んできた。本稿では最近の進捗を我々の取り組みを中心に概説する。

## 序論

てんかんは何らかの理由で発作の起こりやすさ、すなわち発作感受性(seizure susceptibility)が慢性的に亢進した病態である。てんかんの有病率は人口の約1%で、そのうち約3割は薬剤抵抗性であり、特に薬物療法から2年が経過しても発作が抑制されなければ難治性である割合が高い<sup>1)</sup>。難治てんかんのうち、一部は発作焦点切除などの外科手術が奏功する。しかしながら、発作焦点がはっきりしない、複数存在する、切除不可能な箇所位置する場合は、外科手術が適応しづらい。

Yuichi Takeuchi

<sup>1)</sup>MTA-SZTE 'Momentum' Oscillatory Neuronal Networks Research Group, Department of Physiology, University of Szeged, Szeged 6720, Hungary

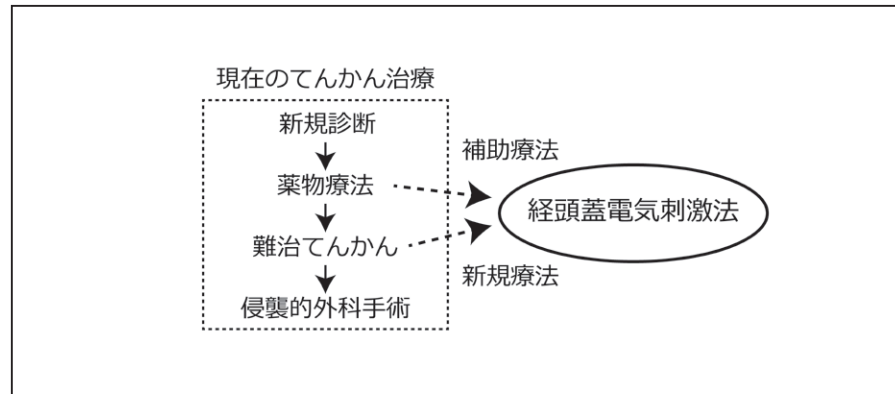
<sup>2)</sup>Department of Neuropharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

## オンデマンド脳活動介入による

てんかん発作の制御

脳深部刺激や迷走神経刺激など電気刺激を用いた脳活動介入により、難治てんかんを制御する試

図1  
現在のてんかん治療と  
経頭蓋電気刺激法



みが行われている。ただし発作間欠期における介入は、正常の脳活動・機能を妨げ、認知機能障害など副作用を生じる可能性がある。刺激を発作時に限ることで、そうした副作用を低減可能であると考えられる。2012年にBerényi博士らは、てんかんラットの脳波を常時モニターして、発作（欠伸発作）出現時にのみ電気刺激で介入を行う、閉ループ制御システムを開発した（図2）<sup>3)</sup>。このオンデマンド刺激システムにより、発作の持続時間を有意に減少することに成功した。この発作時間短縮作用に耐性は発達せず、少なくとも検討を行った数ヶ月以上は効果が認められた<sup>4)</sup>。

海馬を焦点とする内側側頭葉てんかんは、欠伸てんかんなど他のてんかん症候群に比べて薬剤抵抗性で難治性である割合が高い。側頭葉てんかんは適切に制御しないと、二次性に全般化して突然死の原因にもなるため、新たな制御法の開発が望まれている。我々は、前脳基底部の一部である内側中隔核が、海馬における周期的神経活動（オシレーション）を制御することに着目して検討を行ってきた。その結果、ラット海馬キンドリングモデルにおいて、発作時選択的な内側中隔核の電気刺激により、当該モデルの発作症状を軽減可能であることを見いだした<sup>5)</sup>。この発作症状軽減作用には、海馬てんかん波のリズムをリアルタイムに追従して内側中隔核を刺激することが必要条件であり、20 Hzなど単純な固定頻度による刺激は無効であった。さらに光遺伝学的検討により、内

側中隔核から海馬に投射するGABA作動性ニューロンがこの発作症状軽減作用に関わることを明らかにした。てんかん発作のオンデマンド制御に関しては、既にResponsive Neurostimulation (RNS) システム<sup>6)</sup>が臨床応用され一定の発作制御効果を示しているが、RNSシステムで用いられる刺激パターンは比較的単純である。我々の結果は、内側中隔核など標的脳部位によっては、てんかん波のリズムを模倣するなど、より複雑な刺激リズムが必要であることを示唆する。

#### ■経頭蓋集束電気刺激による 空間特異的な脳活動介入

電気刺激で脳活動に介入するために最も効果的な方法は、脳深部刺激療法のように脳実質に刺激電極を刺入し、直接刺激することであろう。電極を標的脳部位に刺入することで、小さい刺激強度で任意の脳部位を選択的に刺激することができる。ただし電極刺入には侵襲性の問題がある。開頭手術を伴うため感染症や脳出血のリスクがあり、また刺入経路に沿った脳実質の微少な損傷は避けられない。そこで最近我々は、頭蓋外から非侵襲的に任意の脳部位を電気刺激する新しい技術、経頭蓋集束電気刺激法（Intersectional-Short Pulse: ISP法）を開発した<sup>7)</sup>。ISP法では、複数の電極対間で2.5–10 μs幅の刺激をタイミングをずらして適応し、それら複数の刺激ビームの交点に刺激強度を集束する（図2）。

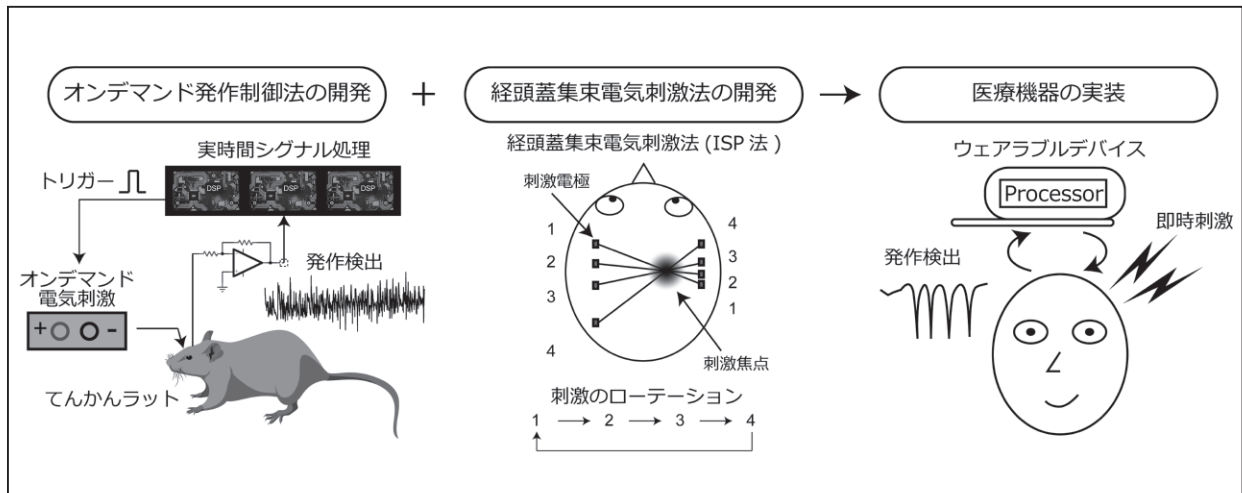


図2 オンデマンド経頭蓋集束電気刺激によるてんかん発作の制御

我々はまず麻酔下ラットおよびヒト献体を用い、ISP法により頭蓋外から頭蓋内の任意部位に電場電位勾配を集束できることを確認した。さらに臨床で経頭蓋電気刺激に伝統的に用いられてきた<2 mAの刺激強度では、頭蓋内に活動電位発生を変調するために十分な電場電位勾配(>1 mV/mm)を生じないことを見いだした。ISP法では刺激を複数の電極対間でローテーションするため、焦点における刺激効率を保ちながら、個々の刺激電極直下における電流密度を下げられる。そのため健常ボランティアでの検討において、末梢神経刺激に伴う痛みを軽減しながら8 mA以上の刺激強度を実現し、標的脳部位におけるα帯活動を効果的に増強することに成功した。ISP法は、てんかん発作への介入制御のみならず、うつ病や薬物依存症など精神疾患症状の修飾にも有用である可能性がある。

### ■発作間欠期脳波による発作感受性の定量

てんかん治療の効果を効率的に評価するため、発作感受性を迅速に定量する手法の開発が望まれている。もし発作感受性を発作間欠期における単回の脳波検査で定量化できれば、てんかんの診断・治療に有用であろう。その目的のため我々は最近

デューク大学のGallagher博士らが開発した、クロススペクトル因子分析法(Cross-Spectral Factor Analysis: CSFA)に注目している<sup>8)</sup>。クロススペクトル因子分析法は、多チャンネル時系列データを重み付けされたパワースペクトル密度およびクロススペクトル密度の集合(CSFA因子)に分解・モデル化する数学的手法である(図3)。クロススペクトル因子分析法自体は、教師なし機械学習アルゴリズムの一種であるが、その拡張として例えばあるデータは患者、あるデータは健常ボランティアなどと病態有無の情報ラベルをデータに付加し、そのラベルの有無を識別するようにモデルを訓練することが可能である。そのように構築した病態脳動態モデルを用いると、任意の脳波記録における当該病態の程度(病態を説明する脳波パターンの含有量)を定量化することができる。実際デューク大学のGallagher博士、Hultman博士らは、最近うつ病のマウスモデルである慢性社会性敗北ストレスモデルを用い、個別の脳波からストレス脆弱性を定量できることを示した<sup>9)</sup>。

この戦略をてんかんに応用することで、我々は、発作感受性の定量法・発作予測法の開発に取り組んでいる。現在、ラット海馬キンドリングモデルを用いて、プレリミナリなてんかん病態識別機の

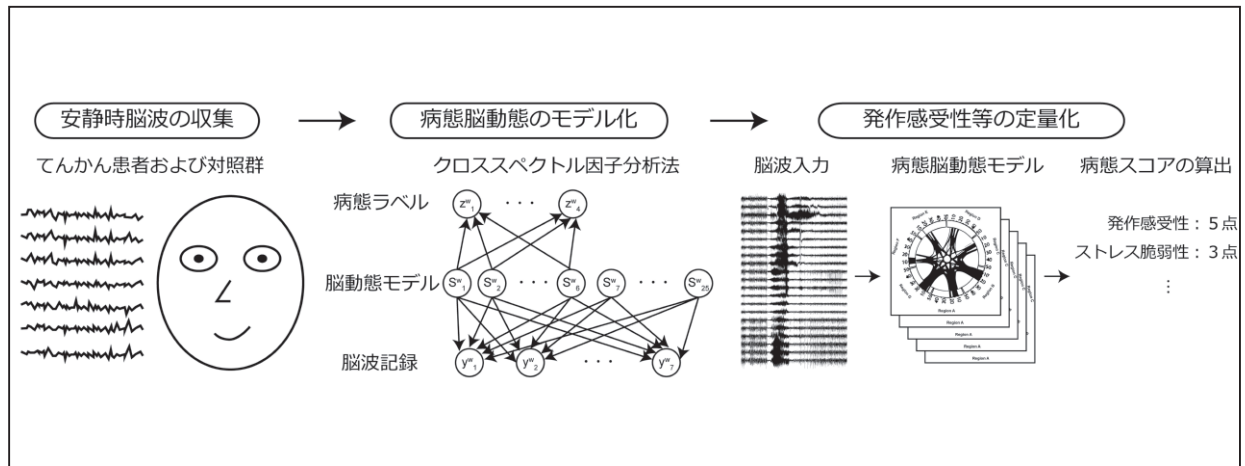


図3 発作間欠期脳波による発作感受性の定量

構築に成功したところである。今後当該識別機の精度や頑健性を評価した後、ヒトのデータを用いて、臨床応用可能な発作感受性定量機、さらには発作予測機となるモデルの構築に取り組む予定である。クロススペクトル因子分析法の大きな利点の一つは、あらかじめ複数の病態モデルを構築・ライブラリ化すれば、単回の脳波記録で複数の疾患傾向が定量可能な点である。例えば、発作感受性のみならずうつ症状の素因となるストレス脆弱性など、合併症状の傾向も同時に定量可能である(図3)。

#### ■おわりに

成果を実用化するため、現在セゲド大学のBerényi博士が中心となり、閉ループ制御システムと経頭蓋集束電気刺激法とを組み合わせ、てんかん発作制御デバイスの開発に取り組んでいる(図2)(Neunos Ltd, <https://neunos.com/>)。疾患症状特異的な脳活動にオンデマンド介入することで症状を改善する戦略は、てんかん以外の神経・精神疾患にも応用できる可能性がある<sup>10)</sup>。これらの実現が神経・精神疾患患者のQuality of Life向上に資すれば幸いに思う。

#### 文献

- 1) Kwan P., Schachter S. C., and Brodie M. J.: Drug-resistant epilepsy. *New Engl J Med.* 2011; 365: 919-926.
- 2) Schmidt D. and Löscher W.: Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand.* 2005; 111: 291-300.
- 3) Berényi A., Belluscio M., Mao D., *et al.*: Closed-loop control of epilepsy by transcranial electrical stimulation. *Science.* 2012; 337:735-737.
- 4) Kozák G. and Berényi A.: Sustained efficacy of closed loop electrical stimulation for long-term treatment of absence epilepsy in rats. *Sci Rep.* 2017; 7: 6300.
- 5) Takeuchi Y., Harangozó M., Pedraza L., *et al.*: Automated, closed-loop stimulation of the medial septum alleviates temporal lobe epilepsy in rats. *J Physiol Sci.* 2019; 69: S144.
- 6) Morrell M. J.: Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology.* 2011; 77: 1295-1304.
- 7) Vöröslakos M., Takeuchi Y., Brinyiczki K., *et al.*: Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nat Commun.* 2018; 9: 483.
- 8) Gallagher N. M., Ulrich K., Talbot A., *et al.*: Cross-Spectral Factor Analysis. *Advances in Neural Information Processing Systems* 30. 2017; Neural Information Processing Systems Foundation, Inc.
- 9) Hultman R., Ulrich K., Sachs B. D., *et al.*: Brain-wide electrical spatiotemporal dynamics encode depression vulnerability. *Cell.* 2018; 173:166-180.
- 10) Takeuchi Y. and Berényi A.: Oscillotherapeutics – Time-targeted interventions in epilepsy and beyond. *Neurosci Res.* In press.

#### 謝辞

本研究は、科研費(18KK0236, 19H03550, 19H05224)、上原記念生命科学財団、かなえ医薬振興財団、およびライフサイエンス振興財団の助成を受けたものです。