

博士論文

側頭葉内側の発作間欠期てんかん性放電が
記銘力に及ぼす影響に関する研究

矢内 啓

側頭葉内側の発作間欠期てんかん性放電が
記銘力に及ぼす影響に関する研究

脳神経外科学

齊藤 延人

矢内 啓

目次

項	
目次	i
要旨	5
I. 緒言	6
てんかんとは	6
てんかんの診断と治療	7
頭蓋内脳波に基づくてんかん原性領域の概念	10
現在の IED の位置付け	13
側頭葉内側の記銘力低下の内容	15
IED による記銘力低下の機序	18
II. 目的	24
A. 本研究の目的	24
B. 研究デザイン	25
III. 方法	26
A. 対象	26
B. 測定方法	27
1. 遅延再生と FIQ	27

2. IED・wPLI 関連の測定	27
a) 使用電極と留置方法.....	27
b) 頭蓋内脳波計測.....	29
(1) 解析脳波の患者状況の確認と環境.....	29
(2) 頭蓋内脳波記録.....	29
c) IED 頻度の算出.....	30
d) 睡眠時の wPLI の算出.....	31
e) IED 前後、および無 IED 区間の wPLI の算出	32
3. 臨床情報と基本属性.....	33
a) 臨床情報.....	33
b) 発症年齢と罹病期間.....	33
c) てんかん発作重症度の分類.....	34
C. 解析方法	34
1. 単変量解析と多変量解析	34
2. IED zone と SOZ の laterality について.....	36
3. 仮説②の相関性の検証.....	36
4. Pre-, Post-, BG-, wPLI の比較.....	37
5. 解析に用いたソフトウェア及び統計解析について	38
IV. 結果.....	39

1. 対象症例に関して	39
2. IED 頻度と LI の結果.....	43
3. SOZ と IED zone の laterality	45
4. 単変量解析（「SOZ と言語優位半球の一致」と遅延再生）	46
5. 単変量解析（「IED zone（覚醒時）と言語優位半球の一致」と遅延再生）	47
6. 単変量解析（「IED zone（睡眠時）と言語優位半球の一致」と遅延再生）	48
7. 単変量解析（IED 頻度（覚醒時/睡眠時）と遅延再生）	50
8. 単変量解析（その他の説明変数と遅延再生）	54
9. 多変量解析による記銘力低下の要因の検証.....	58
10. IED 頻度と wPLI の相関	59
11. BG-wPLI に対する、Pre-wPLI と Post-wPLI の比較.....	62
12. 睡眠時の wPLI と遅延再生の相関	64
V. 考察.....	65
A. 本研究結果のまとめ	65
B. 認知機能低下の要因に関する考察	65
C. IED 頻度と睡眠時の wPLI の関係	71
D. 睡眠時の wPLI と記銘力の関係に関して	72
E. 本研究の限界	73
VI. 結論	76

VII. 謝辞	77
VIII. 引用文献	78

要旨

難治性内側側頭葉てんかん患者では、記銘力低下が Quality of Life (QOL)を損なう。発作間欠期てんかん性放電 (Interictal epileptiform discharge: IED) は、記銘力低下の増悪因子である可能性があるが、根拠に乏しく独立した治療対象とはなっていない。頭蓋内電極を用いて、側頭葉内側における IED と記銘力の関連について調べた。多変量解析の結果、睡眠時の側頭葉内側における IED 頻度が記銘力 (遅延再生) の独立した増悪因子であることが示された。さらに IED の頻度は側頭葉内側の θ 帯域の位相同期と負の相関を示すだけでなく、IED 後に位相同期が低下することも示された。IED は位相同期の低下を介して記銘力低下に寄与している可能性がある。

I. 緒言

てんかんとは

てんかんは慢性の脳の病気で、大脳の神経細胞が過剰に興奮するために、脳の症状（発作）が反復性（2回以上）に起こるものであると定義されている[1]。幅広い年齢層で0.7%程度の有病率があり、国内のてんかん患者は約100万人と推計される[1]。てんかん発作には様々な症候があるが、成人の部分てんかんの大半を占める側頭葉てんかんでは、意識がないままに動作停止したり、簡単な動作の反復をしたりする意識減損発作が最も典型的な症状である。意識減損発作は、てんかんを知らない人からみると、突然意思の疎通ができなくなり変な表情をするため、恐ろしいものを感じられてしまい、人間関係に重大な影響を及ぼすことが少なくない。そのため、発作がコントロールされていないてんかん患者は就労や結婚が難しくなってしまう。意識減損発作があると運転もできない。駅のホームに一人でいることができない。水泳や高所での作業も制限される。また、てんかん発作が側頭葉から脳全体に広がると、全身けいれんを起こす。倒れて致命的な外傷を負うこともあれば、入浴中に全身けいれんを起こした場合には溺水してしまう。全身けいれんを契機に予期せぬ突然死が起こることも知られ、**Sudden unexpected death in epilepsy**

(SUDEP)として広く注意喚起されている[2][3]。このようにてんかんは、発作そのものが日常生活を大きく制限し、生活の質（Quality of life: QOL）を著しく損なう疾患である[4][5]。そのため、てんかんの治療は発作のコントロールが中心となる。だ

が一方で、てんかんにおいては、認知機能の低下や心理社会的要因が QOL 低下に拍車をかけている場合が多い[6]。脳の一部がてんかんの原因となっている部分てんかんでは、てんかん焦点の周囲の脳機能が種々の程度に低下することが知られる。特に側頭葉てんかんでは、海馬機能の低下による記銘力障害が QOL 低下に少なからず影響している場合が多い。同時にてんかんには、発達障害や不安・抑うつなどの気分障害、精神病症状が発作と関連して、もしくは発作とは独立して併存する頻度が高く、てんかんに対する偏見や差別と相まっててんかん患者の社会参加を大きく阻害する要因となっている[7][8]。このように、てんかんは、発作と認知機能障害、精神的合併症、社会的要因が複雑に絡まりあって長期にわたり患者を苦しめる QOL の病気である。

てんかんの診断と治療

てんかん発作は、脳の電氣的異常が一定の範囲に広がることにより生じる。電氣的異常が広がる範囲における脳機能局在に応じたあらゆる発作症状が起こりうるが、側頭葉てんかんの症状は、比較的ステレオタイプであることが知られる。しかし、診察時にこのような発作症状がみられるわけではなく、発作症状は患者家族などからの聞き取りによって行われるため、症状がてんかん発作によるものかどうかを判断することはしばしば困難である。てんかん専門外来で発作を訴える患者の 10—30%は心因性の発作であることが知られる[9][10]。血管調節性の失神もしばしば

てんかんととの鑑別を要する。このような非てんかん性の発作症状を呈する疾患を除外し、てんかんの診断を確実にこなう検査のゴールドスタンダードは、長時間ビデオ脳波モニタリングである。発作を捕捉するまで長時間にわたりビデオを脳波の記録を行う。ビデオにより発作時の身体症状を記録し、同時に脳波も計測するためてんかんの診断確定率が向上する[11][12]。長時間ビデオ脳波はてんかんかどうかの診断確定だけでなく、発作起始のパターンから全般発作と部分発作の鑑別や大まかなてんかん焦点の局在予測に有用である。発作時の脳波記録に加えて、発作間欠期てんかん性放電（interictal epileptiform discharge: IED）が観察される。IEDには、てんかん性棘波や多棘波、鋭波、棘徐波、鋭徐波等が含まれ、てんかん性棘波と一括して呼称される場合もある。IEDを自動で判読する手法が、現在さまざまな研究施設で開発がなされている[13][14]。頭皮脳波上のIEDの自動検出は進んでいるが、まだ実用化には至っていない。IEDの抽出はてんかん専門医による目視での判読が標準的手法となっている。時間帯によりIED頻度は異なるが、 α 波が消失してから徐波が増えていく前の軽睡眠期（睡眠ステージ2）でIED頻度が高くなる場合が多い[15][16]。IEDはてんかん患者で多くみられる異常ではあるが、必ずしもてんかんの病勢を反映するわけではなく、発生部位がてんかん焦点の左右と一致するとも限らない[17][18]。したがって、IEDは焦点診断や治療の目安として参考にはするが、IEDのみで焦点診断を行ったり、IEDそのものを治療の対象としたりすることはない。てんかんの診断は、脳波以外にもMRIや核医学検査、神経心理検査等、複数の

モダリティによる検査結果を総合的に勘案して行う。

前述のとおり、てんかんの治療は発作の治療であり、抗てんかん薬（実際には抗発作薬）が主な治療法である。様々な抗てんかん薬が上市されてきたが、これらを組み合わせてもおおよそ 30%の症例では発作抑制が得られないことが知られる [19][20]。2 種類以上の抗てんかん薬で 1 年以上の無発作期間が得られない症例は、薬剤抵抗性てんかんと判断され、外科治療が考慮される [21][22]。てんかんの手術には様々な術式があるが、脳波所見、発作症候、MRI における器質的異常部位、核医学検査、脳磁図がすべて矛盾なく一致する場合には、焦点切除術が行われる。しかし、MRI にて器質的異常が確認できない場合や、モダリティにより異なる結果が得られている場合には、正確な焦点診断のために頭蓋内電極留置術が行われる [23][24]。シート型の頭蓋内電極によって記録される脳波は皮質脳波

（electrocorticography: ECoG）と呼ばれ、頭蓋骨と頭皮で減衰した電位を計測する頭皮脳波と比べ、高い信号対雑音比で大脳皮質から直接脳波が記録できる。ECoG は電極直下の皮質の活動を反映するため、正確な局在診断が可能となる。その 1 例を図 1 に提示する。1~4 週間の電極留置期間中に、頭蓋内脳波による長時間ビデオ脳波を行い、同定されたてんかん焦点に対して焦点切除術が行われる。

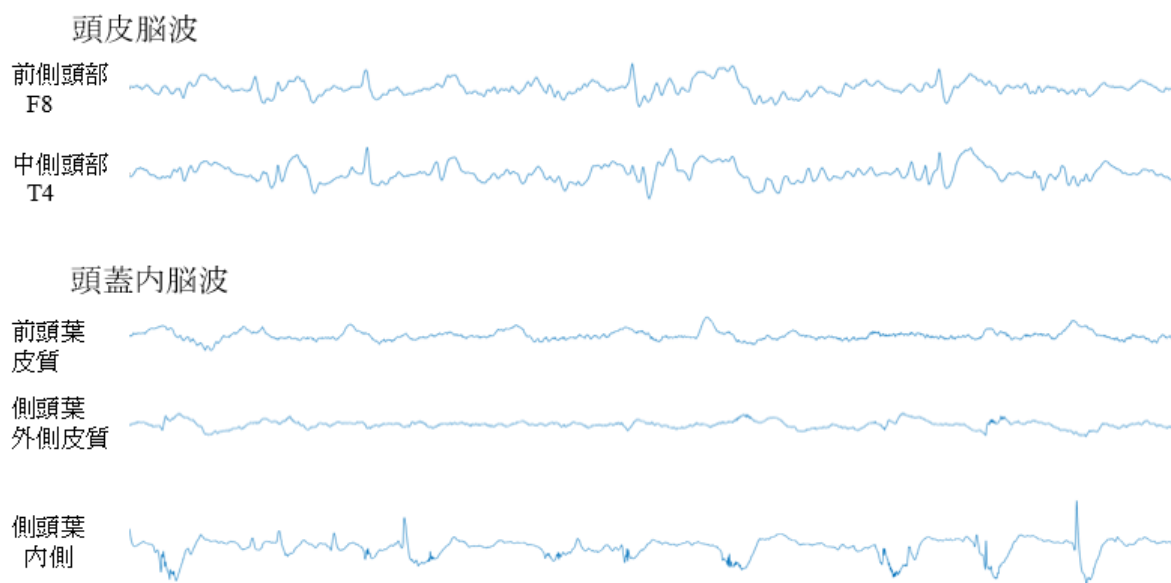


図 1. 睡眠早期の頭皮脳波と頭蓋内脳波の IED の比較

同一症例の頭皮脳波と頭蓋内脳波をそれぞれ睡眠早期の 10 秒間の脳波を提示する（同時計測ではない）。頭皮脳波の電極の計測位置は国際 10-20 法に則り、前側頭部（F8）と中側頭部（T4）を提示した。これらに対応する右の頭蓋内脳波として、“前頭葉皮質”で F8 に近い位置の電極の前頭葉皮質脳波（3D 画像で電極の位置を確認）を、そして“側頭葉外側皮質”で T4 に近い位置の T 字型電極の最も外側の脳波を提示した。さらに、“側頭葉内側”で T 字型電極の側頭葉内側の最前部の脳波を提示した。

頭蓋内脳波に基づくてんかん原性領域の概念

Lüders らは、外科治療を行う前提となるてんかん原性領域の概念を定義した [25]（図 2）。てんかん原性領域（epileptogenic zone）は、切除することによりてんかんに消失させることができる領域と定義され、既知の検査モダリティで描出できるものではなく、外科治療後に発作消失が得られたことによって、てんかん原性領域が切除されたことがはじめて確認できるものである。てんかん原性領域はてんかん焦点とほぼ同義で使用されるが、頭蓋内電極による正確な局在診断についての議論

においては、てんかん原性領域として言及される。てんかんの外科治療においては、この、概念としてのてんかん原性領域をできるだけ正しく推測することが重要な目標となる。てんかんの原因となる器質的病変（epileptogenic lesion）は、通常てんかん原性領域に含まれる。てんかん原性領域と最も近いと考えられているのは、発作起始領域（seizure onset zone: SOZ）で、頭蓋内脳波によって類型化されたいくつかの発作起始パターンがみられる領域を同定することにより決定する。SOZ

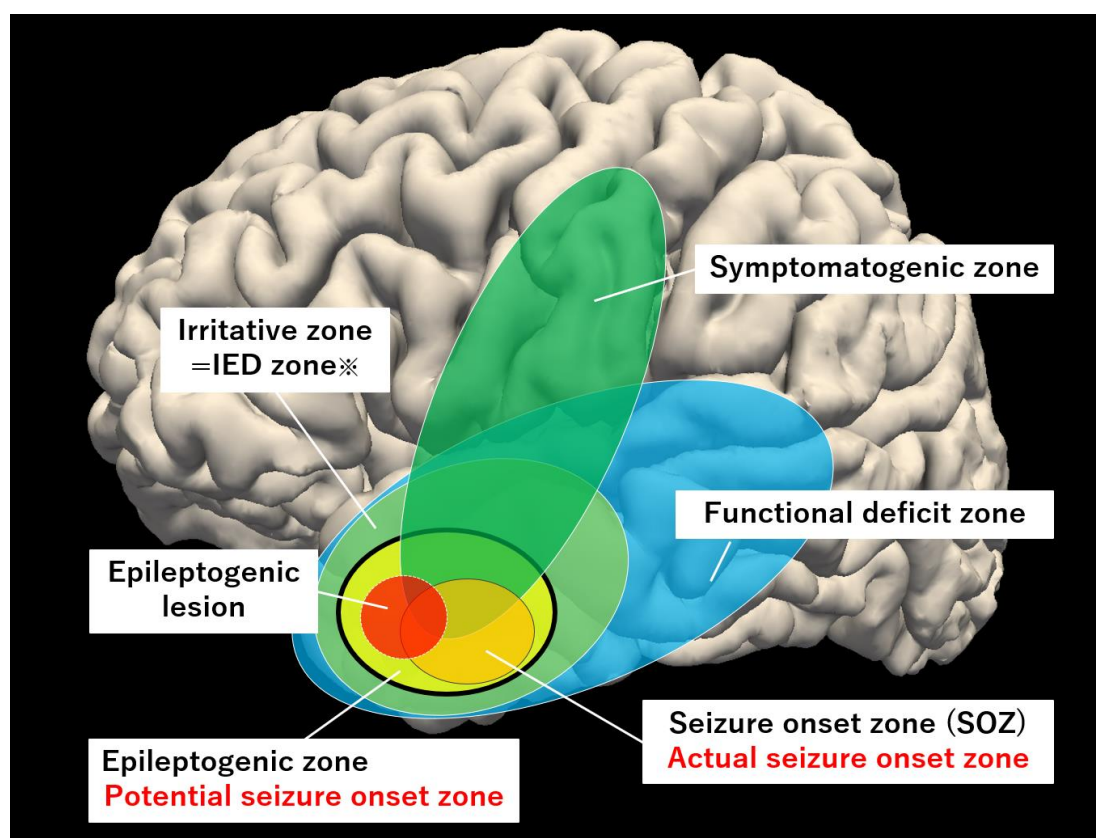


図 2. てんかん領域概念の図

Lüders et al, Brain 2001 に基づいて作図。IED zone はあくまで本論文中の名称で、一般的には irritative zone と呼ばれる。

が限局している場合も、広範囲に広がっている場合もある。SOZ が切除された後に発作が再燃した場合には、てんかん原性領域における別の SOZ から発作が生じたと

考える。SOZ から電氣的異常が広がった先で、てんかんの発作症候を生じる場合、この領域は **symptomatogenic zone** と呼ばれる。てんかん原性領域と重複する部分もあるが、**symptomatogenic zone** の切除は発作消失に必要ではない。むしろ、この領域の切除により発作症候として生じた機能の障害が生じることが予想されるため、**symptomatogenic zone** をてんかん原性領域から除外することが重要である。てんかん原性領域の周囲には、機能低下領域 (**functional deficit zone**) が広がる。機能低下の範囲や程度は様々であり、その要因も複数考えられる。最後に、IED が観察される領域は **irritative zone** (本稿では以下 **IED zone**) と定義される。IED zone は、てんかん原性領域より広範囲に存在し、発作を消失させるために IED zone をすべて切除する必要はない。例えば側頭葉てんかんにおいては、てんかん焦点側とは反対側の側頭葉内側から高頻度の IED が観察されることがある[26][27][28] (図 3)。

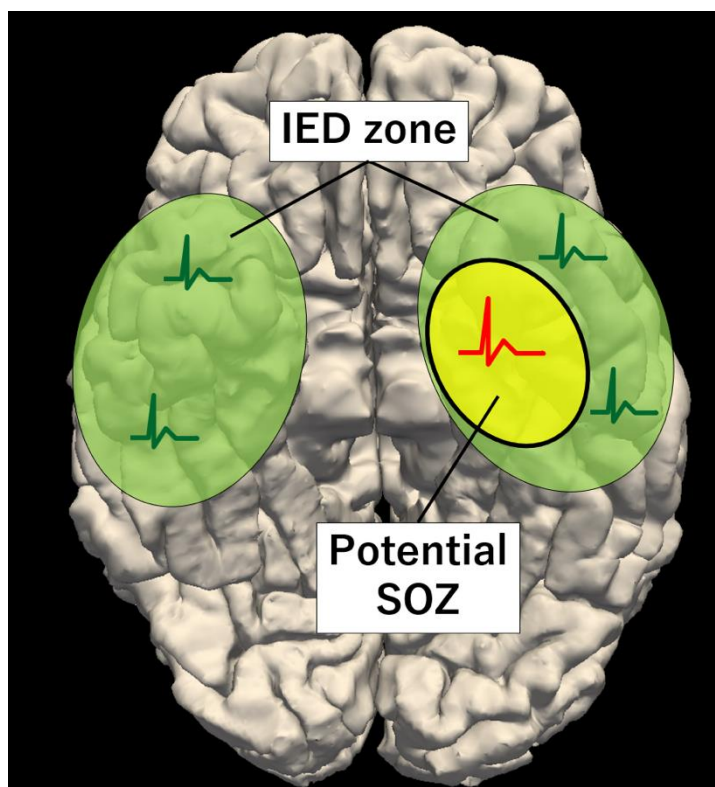


図 3. IED zone の対側側頭葉への拡大の模式図

現在の IED の位置付け

前述のように、てんかんにおいては発作の有無が QOL に直結するため、治療はてんかん発作のコントロールが中心となる。IED 頻度が高くても、発作がない症例では、抗てんかん薬の増量や変更は推奨されない[29][30]。すなわち、発作がなければ脳波を改善する必要はない、というのが標準的なてんかん治療の枠組みとなっている。しかし、はたして、IED は治療不要なのであろうか。

冒頭に述べた通り、てんかんにおいて、認知機能障害が QOL 低下に寄与する重要な要因であることは疑いようのない事実である[31]。このような認知機能の低下は、長期間に渡り繰り返される発作による神経機能の喪失が原因とも考えられる

が、発作が長期間コントロールされているにもかかわらず IED を認める場合は認知機能低下が生じること示す報告もある[32]。また、発作はコントロールされていたが、IED が多発していたため、IED を減らすため抗てんかん薬を増量したところ認知機能が改善した、という報告も散見される[33][34]。これらの報告は、高頻度の IED が認知機能障害の独立した増悪因子となる可能性を示唆している。IED 頻度と認知機能障害の関係について、以下のような報告がなされている。

- 1) IED の発生の頻度と、情報処理速度の低下や記憶障害に相関性を認めた[35][36]。
- 2) IED の発生部位によって障害される脳機能が異なる。IED が左半球で確認される場合は言語性機能低下を認め、右側では視覚空間処理能力の低下を認めた[37][38]。
- 3) IED 発生時、患者が覚醒時なのか睡眠時なのかによって IED と認知機能低下の相関の程度が異なった[35][39][40]。
- 4) 記憶のどのタイミングで IED が発生するかによって、記憶の維持・想起の障害のされ方が異なる[41][42]。

しかしながら、これらは IED を独立した治療対象とする科学的エビデンスとしては不十分であると考えられる。これまでの研究のほとんどが頭皮脳波による症例ベースの研究であり、肝心の IED の局在と観察している脳機能の局在の対応があいまいであるのが最大の要因であろう。IED と認知機能低下の関連を示すためには、

IED が増えている部位における特異的な脳機能の低下を示す必要がある。この観点での対応が示されているのは、2) の半球機能に関するもののみであり、特異的な対応関係を見ているとはいえない。十分な科学的妥当性をもって、IED と認知機能低下の関係を示すためには、頭蓋内電極を用いた正確な IED の局在と、その脳部位に対応する特異的な脳機能の関係について調べることが必要と考えられる。そこで本研究では、IED と認知機能低下の関係を明らかにすることを目的として、頭蓋内電極を用いて言語優位半球の側頭葉内側における IED と記憶力低下について検討を行うこととした。頭皮脳波では側頭葉内側の IED を十分に反映できない可能性があるが、頭蓋内脳波であれば、側頭葉内側の IED を漏れなく検出できる。また、側頭葉内側は解剖学的に比較的独立した構造であり、かつ記憶力という特異的な機能モダリティを有する部位である。IED の局在と特異的な機能の低下の関係を調べる上で、最適な研究対象と考えられる。実際、内側側頭葉てんかんにおいては、長期経過で認知機能の低下を認めることが報告されている[43]。特に、言語優位半球の内側側頭葉てんかんでは言語性記憶力の低下は QOL を大きく損なうことが広く知られる[31][44]。

側頭葉内側の記憶力低下の内容

記憶機能は、情報を書き込み（記憶）、その情報を忘れないように保ち（保持）、その情報を取り出す（想起）、という3つの段階で成り立っている。この記憶

機能の中心的役割を果たしていると考えられるのが、側頭葉内側構造である。記銘力障害という言葉は厳密には記銘の段階の障害を意味するが、上記3段階の障害を検査で正確に分離して評価することは難しく、前述のように内側側頭葉てんかん患者の認知機能低下については臨床慣習的に「記銘力低下」と表現している。そこで本論文内では、「記銘力」は「側頭葉内側が関与する記憶の能力」と同義として使用する。

側頭葉内側は海馬を中心とした機能的に独立した構造である一方で、嗅内野からの入力系、脳弓からの出力系を有し、扁桃体や帯状回といった辺縁系を介して脳全体と接続している。脳全体で分散処理された様々な感覚情報がひとつの記憶事象として統合されるために側頭葉内側は記憶関連神経ネットワークの最重要ハブとして極めて重要な役割を果たすことが知られ、海馬機能が失われると以降の記憶ができなくなる（前向健忘）だけでなく、数分から数日に渡る最近の記憶（臨床神経学でいうところの近時記憶）が失われる[45][46]。このことから、海馬は記憶をタグ付けして統合する機能に加えて、一定期間（数分から数日）の記憶を保持する役割があると考えられている。また、扁桃体や大脳皮質などとの接続により記銘力にも影響を与えている。実際、内側側頭葉てんかんにおいては、長期経過で認知機能の低下を認めることが報告されている[43][47]。海馬機能には、左右で機能分化があることが知られ、優位半球の海馬は言語性記銘力、非優位半球の海馬は非言語性記銘力を担うとされる。ただし、これらは側頭葉内側の損傷時に見られる機能障害の研究

により示唆される役割であり[48][49][50]、生理的には左右の海馬に明瞭な機能分化があるわけではないとも言われている。しかし、長期にわたるコントロール不良な側頭葉てんかんにおいては、左右（優位側・非優位側）の海馬の障害は、言語性、非言語性記憶力の低下とよく対応し、神経心理検査による記憶力の評価はしばしば、てんかん原性領域の推定にも有用である[51][52]。特に、左側頭葉てんかんにおいては言語性記憶力の低下が多くみられ、社会生活において様々な困難を引き起こし、患者の QOL を大きく損なうことが知られる[53]。ここで問題となる言語性記憶力は、長期記憶としてのエピソード記憶と意味記憶であるが、長期記憶の中でも数分から数日に渡る近時記憶である。具体的には、昨日会った初対面の人の名前や、1時間前の食事の内容である。すでに長期記憶として大脳皮質に蓄えられている家族の名前や住んでいる地域や小学校の修学旅行の記憶などは海馬の障害で失われることはない。記憶力を評価する心理検査として世界的に最も広く使用されているのは、日本版ウェクスラー式記憶検査（WMS-R）であり、一般的記憶、言語性記憶、視覚性記憶、注意/集中力、遅延再生といった下位項目がある。左（優位側）側頭葉てんかんの患者においては、視覚性記憶力に比して言語性記憶力の有意な低下がみられることが多い。加えて、左（優位側）側頭葉てんかんで特徴的に低下するのが遅延再生である。遅延再生は、一定時間を経た後に言語情報の想起を行う機能を評価するため、最近の言語記憶を担う左（優位側）海馬機能の低下を最もよく反映すると考えられる[54][55]。アルツハイマー病の診断においても診断に重要と位置づけ

られている指標である。そこで、本研究では、優位側の側頭葉内側における IED 頻度と遅延再生の関係を調べることにした。

IED による記銘力低下の機序

IED が記銘力を低下させる機序として最も有力であるのが IED による位相同期解除による神経ネットワーク障害である。Ibrahim らは、fMRI により様々なパターンの同期性を示すネットワークの抽出を行い、脳磁図により IED による同ネットワークの同期性の低下が認知機能低下と関連することを示した[56]。また、Gelinis らはラットにおける海馬の人工的な IED と位相同期した前頭前皮質の徐波の発生によって、同領域の活動が低下することで空間記憶課題ができなくなることを示した[57]。脳内にひろく分散する局所脳機能が統合されひとつの認知を形成するメカニズムは、様々な帯域における同期的活動によるものと考えられている[58]。このような生理的同期性が、てんかんの病的神経ネットワークにおける異常亢進した同期的活動である IED により解除されることは十分に了解可能である。特に、様々な知覚モダリティの情報を統合し、ひとつのエピソード記憶として成立させ、それをいつでも想起可能にするための要の構造である海馬とその周辺構造における同期性の障害は、記銘力低下との関連が強いことが予想される。

同期性は、脳波の帯域毎に定量化される。脳波は 1929 年に Berger によって計測が始まり[59]、そのとき最も顕著に認められた 10Hz 前後の振動成分はのちに α 波

と呼ばれた。脳波の帯域は、 δ 波 ($\sim 3\text{Hz}$)、 θ 波 ($4\sim 8\text{Hz}$)、 α 波 ($9\sim 13\text{Hz}$)、 β 波 ($14\sim 30\text{Hz}$)、 γ 波 ($30\sim 80\text{Hz}$)、さらに、高 γ 波 (80Hz -) や 250Hz を超える高周波律動が存在することが知られている。頭皮脳波で計測されるのは 60Hz 程度とされ、高周波になるほど信号強度は低下するため、頭蓋内脳波でしか記録できない。また、周波数が高いほど、起源となる神経活動の規模が小さくなり、いわゆる高 γ 波は頭蓋内電極直下の数十万個の神経活動を反映しているとされる[60]。高 γ 波は、皮質局所の微小環境におけるニューロンの発火と同期していることが知られ、ある程度広範囲の同期性には寄与していないと考えられる。機能的ネットワークの局在や広がりにより優位となる同期リズムは異なることが知られ、例えば前頭葉を中心とした機能結合には α 帯域の同期性が重要とされる[61][62]。そして、海馬においては θ 帯の同期性が重要な役割を担っていることが広く知られる。

θ 波は、1970年代から Winson らによってヒトの空間記憶との強い関連が指摘され、げっ歯類で多くの研究が行われてきた[63]。海馬において場所を記憶する Place cell や[64][65]、2014年ノーベル生理学・医学賞となった嗅内皮質の Grid cell は有名だが、これらの神経細胞の活動は θ 波の位相と同期している[66][67]。その他に、水迷路課題を用いた空間学習において、ラットの海馬で θ 波のパワーの増強を示したもののや[68]、ドライブシミュレーターを用いて仮想空間での目的地検索をした際のヒトの頭皮脳波上で θ 帯域の波形の増強が報告されている[69][70]。 θ 波は空間記憶だけでなく、言語記憶課題における重要性も示されている[71][72]。

脳波の位相同期について

脳波は、横軸を時間、縦軸を電位とする時系列データである。脳波の波形の、振幅は発火ニューロンの数で決まり、位相はニューロン活動のタイミングで規定される。過去の脳機能の電気生理学的解析では、事象関連電位 (event-related potential; ERP) が多く用いられてきた。これは刺激課題により安静時の脳律動活動がリセットされる (phase-lock) ことを利用して複数回の課題試行時の記録を加算平均する方法である。位相のばらばらな安静時の活動は互いに相殺されるが、刺激課題により位相の揃った活動は際立った波形として観察される。これに対して、二つの領域間の同期性をみる際には、位相が一致しているのではなく、位相差が一定期間固定されていることを示す必要がある。近年、最も広く用いられているのは Phase Locking Value (PLV) であり、これは2領域間 (k, l) の位相差ベクトルを一定期間内の time point ごとにすべて足し合わせた後の time point あたりのベクトルの大きさで表される。PLV は 0~1 の値をとり得る[73][74]。

$$PLV(k, l) = \left| \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T e^{j[\varphi_k(t) - \varphi_l(t)]} \right|$$

PLV は離れた領域間の同期性をみるのに優れているが、近接した領域の同期性をみる場合には容積伝導が問題となる。特に頭蓋内電極のように空間分解能が高い電極でとなり合う脳領域間の同期性をみる場合には、注意を要する。脳のある場所で生じた電位は、距離の2乗に反比例して容積伝導による電位を生じる[75]。したがって、距離が近い場合は、局所の脳活動そのものに加えて、隣接した部位から発

生じた容積伝導も計測されてしまう。そのため、隣り合う電極間の PLV は非常に高い値（1 に近い値）をとることになる。これは同期性に関する結果を大きくゆがめることになるため、対処が必要である。このような場合に使用されるのが、Phase Lag Index (PLI) である。これは 2 領域間の位相差を虚部の値により 3 値化し、算出回数の平均を計算する手法である[76]。

$$PLI(k, l) = \left| \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \text{sign}[\varphi_k(t) - \varphi_l(t)] \right|$$

ここで、 $\text{sign}[x]$ は下記を返す符号関数とする。

$$\text{sign}[x]=1 \quad (0 < x < \pi)$$

$$\text{sign}[x]=0 \quad (x=0, \pi, 2\pi)$$

$$\text{sign}[x]=-1 \quad (\pi < x < 2\pi)$$

PLI は、0-1 の値をとり得る。

PLI は、位相差 0 付近で変動し続ける場合に 0 となるため、容積伝導の影響を排除することができる。しかし、この手法は位相差がすべて 2 値化してしまうため、誤差が大きい。そこで、位相差の虚部の大きさに応じて重み付けを行うことで、容積伝導の影響を除去しつつ 2 電極間の位相の同期性をより正確に算出する、という特徴をもつ weighted Phase Lag Index (wPLI) が使われ初めている[77]。

$$wPLI(k, l) = \left| \frac{\sum_{t=1}^T |\text{imag}[e^{j[\varphi_k(t) - \varphi_l(t)}]| \text{sign}[\varphi_k(t) - \varphi_l(t)]}{\sum_{t=1}^T |\text{imag}[e^{j[\varphi_k(t) - \varphi_l(t)}]|} \right|$$

ここで、 $\text{sign}[x]$ は PLI と同じ $\text{imag}[x]$ は x の虚部とする。 $w\text{PLI}$ は 0-1 の値をとり得る。

緒言まとめ

てんかん患者の QOL を低下させる最大の要因は発作の有無であるが、認知機能低下も QOL を大きく損なう。特に側頭葉てんかんにおける記銘力低下は社会生活上の制限が大きい。てんかんにおける認知機能低下の原因として IED の関与を示す報告があるが、ほとんどが頭皮脳波による研究であり、局在と機能を対応させた報告はなく、IED は治療対象として確立されていない。最も機能局在が明確な脳領域の一つであり、臨床的意義も大きい側頭葉内側は、IED が機能に及ぼす影響を調べる上で最適な対象領域と考えられるが、側頭葉内側は脳内の深部に位置するため、その詳細な解析には頭蓋内脳波が必要である。本研究では、治療目的で両側側頭葉内側に頭蓋内電極を留置した難治性側頭葉てんかんの患者を対象として、側頭葉内側における IED と記銘力低下の関係を明らかにすることを主目的とした。頭蓋内脳波は、信号雑音比と空間分解能が頭皮脳波に比して非常に高い。そこで主目的に加えて、IED が脳機能に影響する機序について、脳同期性に着目して検討を行うこととした。側頭葉内側機能における θ 帯域の同期性は記憶機能の発現に重要であることが知られる[70][71]。近年、IED が脳同期性を低下させ、局所機能に影響することが報告されている[56]。IED と側頭葉内側の θ 帯域の同期性の関係を明らかにし、IED による記銘力低下の機序について検討することを本研究の副次目的とした。

II. 目的

A. 本研究の目的

側頭葉内側に留置された頭蓋内電極を用いて、言語優位半球の内側側頭葉てんかんの IED と記銘力低下の関係を明らかにすることを主目的とする。てんかんにおける脳機能低下の原因として IED の関与を示す報告はこれまでもあるが、ほとんどが頭皮脳波による研究であり、頭蓋内電極を用いて局在と機能を高精度にリンクさせた研究は非常に少ない。また、記銘力という臨床的意義も大きい側頭葉内側は、IED が機能に及ぼす影響を調べる上で最適な対象領域と考えられるが、側頭葉内側は脳内の深部に位置するため頭蓋内脳波が必要である。具体的には言語優位側の側頭葉内側における IED の頻度を主要説明変数、記銘力の重要な指標としての遅延再生 (WMS-R) を主要評価指標として、IED の頻度が記銘力低下の独立した増悪因子 (線形関係) となり得ることを検証する。

さらに、IED の頻度が記銘力低下を引き起こす機序について、動物実験や頭皮脳波による先行研究で注目されている脳波の θ 帯域の同期性に着目し、IED 頻度と頭蓋内脳波での θ 帯域の同期性の関連について記述する。

B. 研究デザイン

仮説①「言語優位半球における側頭葉内側の IED 頻度は記銘力低下の独立した増悪因子である」ことを検証するために、横断研究を行った。主要説明変数である言語優位半球の側頭葉内側における IED 頻度と、その他の記銘力と関連しうるいくつかの説明変数をそれぞれ単変量解析で解析し、関連性が高い変数について多変量解析（線形重回帰分析）を行った。記銘力の指標として遅延再生（WMS-R のスコア）を主要評価項目に用いた。

仮説②「IED の頻度が θ 帯域の位相同期を低下させ、その結果、記銘力を低下させる」可能性を示すために、IED 頻度と θ 帯域の位相同期（wPLI）の相関（ここでは、両側側頭葉内側それぞれの IED 頻度を用いた）、位相同期（wPLI）と遅延再生の相関を調べた。3 変量間の相関を示すという間接的なデザインであるため、仮説の検証ではなく、仮説構築を目的とした。

Ⅲ. 方法

A. 対象

難治性てんかんが疑われた場合、以下の3つのコンセンサス①MRI検査で明らかなたんかん焦点を疑う画像所見を認めなかった症例（以下、MRI陰性例）、②術前検査（長時間頭皮ビデオ脳波、核医学検査、脳磁図、等）が単一てんかん焦点を示唆しない（不一致な）症例（以下、術前検査不一致例）、③機能部位近傍の焦点疑い症例（以下、機能部位近傍焦点例）、のいずれかに当てはまり、焦点切除によって発作コントロールが期待できる症例には焦点診断目的に慢性頭蓋内電極の留置を行った。その内、側頭葉てんかんが疑われ、側頭葉内側を覆うように両側側頭葉底面にT字型の電極留置した症例を本研究の対象とした。したがって、記銘力低下や言語機能障害といった側頭葉機能低下がある症例が多く含まれる可能性がある。①、②、③をみたす患者は重複するが、実際には、ほとんどが①に該当するため、まず①について検討し、当てはまらない場合に②、③の順で適応を判断した。

最後に、覚醒時の安静時および睡眠時のビデオ脳波で、患者の状態が確認できる頭蓋内脳波およびビデオがない症例を除外した。

本研究を含む、頭蓋内電極を用いた電気刺激、脳電位記録による機能的神経回路の研究に関しては東京大学医学系研究科倫理委員会審査で承認を受けている（#1797）。また、全ての患者およびその家族に対して書面で同意を得た。

B. 測定方法

1. 遅延再生と FIQ

記銘力の主要評価指標とした遅延再生は、電極留置術施行前の半年以内に術前検査として行った日本版ウェクスラー式記憶検査（WMS-R）の結果から抽出した。また、対象患者の全般的認知機能の指標として、ウェクスラー式知能検査（WAIS-III）の全検査 IQ（Full scale IQ : FIQ）の結果を示した。WMS-R、WAIS、どちらも当院精神科の専門スタッフの元で同日に施行された。

遅延再生のスコアを主要評価指標の連続量とした。また、Preiss らが FIQ の平均-1SD の値を知能障害の指標としたように[96]、遅延再生スコアの平均-1SD にあたる 85 を基準とし、85 未満を Low 群、85 以上を High 群、の 2 群に分けた。

2. IED・wPLI 関連の測定

a) 使用電極と留置方法

脳表に留置した T 字型電極は、直径 1.5 mm の白金電極が極間 5 mm で整列しており、シリコンシートに埋め込まれたものを使用した（ユニークメディカル、東京、日本）。頭蓋内電極留置術の際には、X 線透視下（側面）で T 字型電極の一番前方の電極と頭蓋底の後床突起とが一致するように留置した[78]（図 4）。術後の CT 画像から電極の位置情報取得し、術前に取得しておいた 3D-MRI 画像と融合画像を作成し、電極が側頭葉内側の海馬傍回に留置されていることを確認した（図 5）。海

馬傍回の電極により、側頭葉内側構造由来の電位（今回は特に海馬由来のθ帯域の活動がターゲット）が記録可能と考えられる。側頭葉内側は、海馬および海馬傍回を含む記憶機能の中核を担う構造で Papez の回路の一部を構成している。

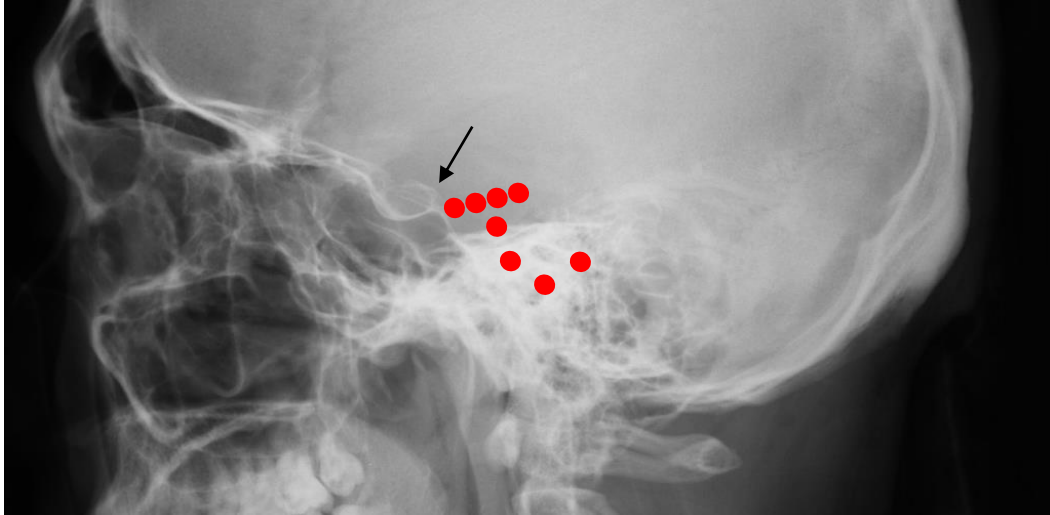


図 4. 頭部 X 線撮影（側面）

赤丸：頭蓋内電極、黒矢印：後床突起。

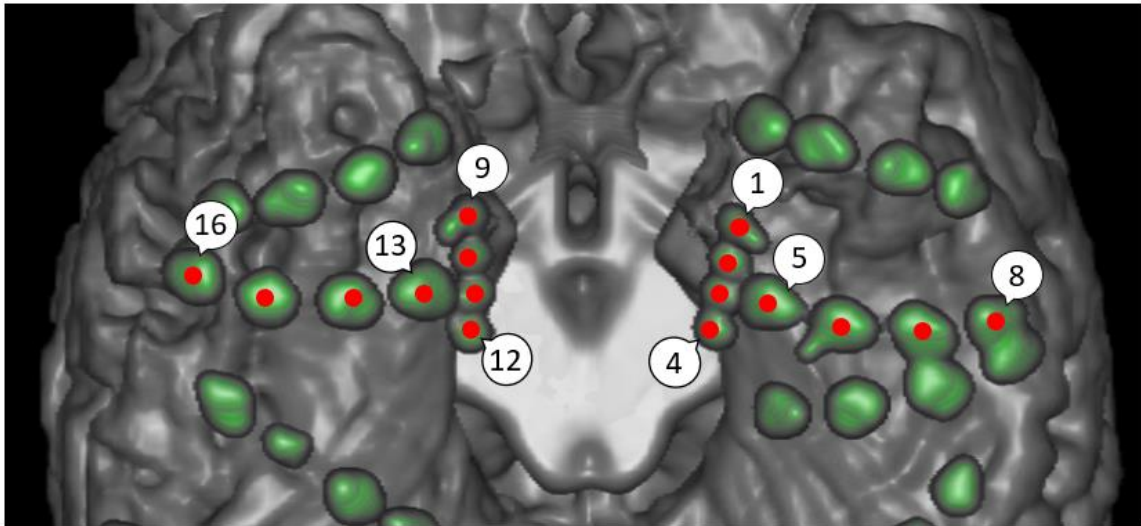


図 5. 両側側頭葉内側底面に留置された T 字型電極と電極の通し番号

上記図のごとく、電極位置を示す通し番号をふった。左の縦方向の前方から後方に①～④、左の内側から外側に⑤～⑧、同様に右側の電極にも⑨～⑫、⑬～⑯、とした。

b) 頭蓋内脳波計測

(1) 解析脳波の患者状況の確認と環境

頭蓋内電極留置術後の状態が安定してから（通常は術後 2-3 日目）、磁気シールド加工された脳波室で、長時間ビデオ脳波記録を行った。発作を複数回捕捉することを目標に 2-5 日間連続で計測を行った。すべての患者が抗てんかん薬を服用していたが、発作を捕捉する目的で脳波計測開始前もしくは計測中に必要に応じて減薬/中止した（表 2）。計測中、患者はベッド上で自由に行動し、食事、会話、読書、ビデオ鑑賞、睡眠等を行った。排泄時は、脳波計との接続を外して脳波室外のトイレもしくは脳波室内のトイレで排泄を行った。

(2) 頭蓋内脳波記録

ビデオ脳波計測は 256 チャンネル (ch) のデジタル脳波計（日本光電、東京、日本）を用いた。サンプリング周波数は 2000Hz もしくは 1000Hz とした。脳波計測のシステムレファレンスには、硬膜面に向けて留置した硬膜下電極を使用した。解析においては、同チャンネルで re-reference した波形に 0.016-600Hz のバンドパスフィルターをかけたデジタルデータを切り出して使用した。てんかん発作が生じた時間から 1 時間以内のデータは除外した。

c) IED 頻度の算出

IED の抽出は、脳波計付属の専用の viewer で行った。両側の T 字型電極の全 16ch の頭蓋内脳波のみを選択表示し、バンドパスフィルター0.3-300 Hz、感度 75μ V、表示時間 10 秒間の設定とした。この 16ch のうち、側頭葉内側にあたる、前述の図 5 で示した 1-6ch と 9-14ch のうち 2ch 以上の電極で IED の出現を確認できたものをてんかん専門医 2 名の目視でカウントした。IED を特定のアルゴリズムで自動検出するプログラムは複数存在するが、てんかん専門医 2 名の目視と同等の精度のプログラムは存在しない。本研究においては、臨床的にスタンダードな方法として IED はすべててんかん専門医 2 名が目視で判定を行った。棘波（持続が 20-70ms）、棘徐波、多棘波、多棘徐波、鋭波（持続が 70-200ms）、鋭徐波を IED とした。覚醒時、睡眠時ともに 30 分間×3 回の脳波について左右それぞれでカウントを行った。頭部全体がカバーされる頭皮脳波では、睡眠と覚醒を脳波から読み解くことが可能であるが、頭蓋内脳波のように局所の脳波から睡眠と覚醒を区別することは難しい。本研究においては、ビデオ所見に基づいて、脳波を覚醒時と睡眠時に分類した。覚醒時の脳波として、明らかに開眼して覚醒しているが、大きな運動や会話などを行っていない状態のものを採用した。途中 1 分以内の短時間の会話や、ごく軽度の動作はこれに含めた。睡眠時の脳波として、閉眼した臥位でほとんど体動を認めない時間が 40 分以上持続した状態の最初の 5 分を除外した時間帯のものを採用した[79]。これは頭皮脳波では、 α 波が消失しまどろんでいる状態を含む早期睡眠時

の脳波で IED が最も高頻度に見られる状態と考えられる。真の睡眠時には、これに続いて徐波成分の割合が増えていくことが知られる。睡眠時かどうかの判断には、脳波計に標準で付属している周波数トレンド表示機能を利用し、低周波帯域の強度が上昇することも確認した。

d) 睡眠時の wPLI の算出

多変量解析の結果を受けて、睡眠時の位相同期を定量化することとした。T 字型電極の全 16 電極のうち、1-6ch、9-14ch について、3 秒毎に波形を目視で確認し、明らかな IED やノイズが混入していない 3 秒間の脳波データを各症例で最低 100 個ずつ収集した。このうち T 字型電極の ch1 と 4 および ch9 と 12 の 2 電極ペアの 3 秒間の脳波から最低 100 個ずつの wPLI を算出し、各症例の wPLI の平均値を算出した。ここで wPLI は下記の計算式によって算出した。

$$wPLI(k, l) = \left| \frac{\sum_{t=1}^T |\text{imag}[e^{j[\varphi_k(t) - \varphi_l(t)]}]| \text{sign}[\varphi_k(t) - \varphi_l(t)]}{\sum_{t=1}^T |\text{imag}[e^{j[\varphi_k(t) - \varphi_l(t)]}]|} \right|$$

ここで、k、l は電極ペア、 $\varphi(t)$ は時間 t の位相、 $\text{sign}[x]$ は下記を返す符号関数、 $\text{imag}[x]$ は x の虚部とする。

$$\text{sign}[x]=1 \quad (0 < x < \pi)$$

$$\text{sign}[x]=0 \quad (x=0, \pi, 2\pi)$$

$$\text{sign}[x]=-1 \quad (\pi < x < 2\pi)$$

e) IED 前後、および無 IED 区間の wPLI の算出

IED の前後の位相同期の変化を検証するため、IED の前後と、その比較用に IED から時間的に離れた部位の脳波を切り出した。各症例の睡眠早期の 30 分の脳波 data を 8 回分、つまり 4 時間分集め、T 字型電極の ch1-6、ch9-14 の脳波で目視による IED の検出を行った。この際、IED の peak を 0 秒として、-3.5 秒~-0.5 秒の 3 秒間に IED や強いノイズが存在しないかを確認した。そして、-1.5~-0.5 秒の 1 秒間の ch1 と 4 および ch9 と 12 の電極ペアの脳波から Pre-wPLI を算出した。Pre-wPLI と同様の方法で、IED の peak を 0 秒として 0.5 秒~1.5 秒の 1 秒間から Post-wPLI を算出した (図 6)。IED 頻度が非常に多い場合、IED の前後 3.5 秒間に IED やノイズが含まれることが多くなるため、Pre-wPLI と Post-wPLI を 100 回分集めることは難しく、収集 data 数を最低 30 回とした。これは、同期性を算出する際の統計的最低条件とされる[80]。また、多く data を収集できた場合は、ランダムに 100 個分の data を抽出するようにした。各症例で Pre-、Post-wPLI の平均値を算出した。

さらに、無 IED 区間の wPLI を算出するために、IED を 0 秒として 3.5~6.5 秒の 3 秒間の脳波を目視で確認し、IED と強いノイズが無い data を 30-100 個収集し、最初の 1 秒間の data から ch1 と 4 および ch9 と 12 の電極ペアの脳波の Background (BG) -wPLI を算出した。各症例で BG-wPLI の平均値を算出した。

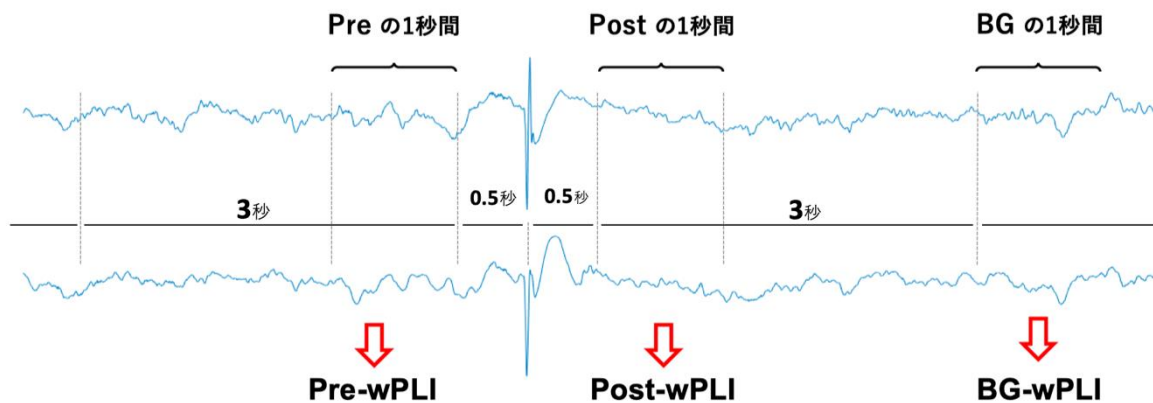


図 6. Pre、Post、BG、それぞれの wPLI の切り出し模式図

3. 臨床情報と基本属性

a) 臨床情報

年齢は頭蓋内電極留置術を施行した時点の年齢を記載した。言語優位側の側性化は、WADA-test、皮質機能 mapping、fMRI、脳磁図、利き手、の結果を判定の指標として、記載順を優先順序として判定を行った。なお、利き手のみによる優位側判定を行った症例は認めなかった。

b) 発症年齢と罹病期間

発症年齢および罹病期間は、本人もしくは家族から情報を収集した。幼少期や発作症状が曖昧な場合は明らかに発作症状が確認された時期を発症時期とした。罹病期間は、発症年齢から頭蓋内電極留置術が施行されるまでの期間とした。

c) てんかん発作重症度の分類

てんかん発作重症度を術前1年間における意識減損発作の頻度と二次性全般化発作の有無により2群に分けた(表3)。

	意識減損発作回数/月		二次性全般化発作
mild	<5	かつ	1年以内になし
severe	≥5	または	1年以内に有り

表1. 発作重症度分類基準

C. 解析方法

1. 単変量解析と多変量解析

WMS-Rにおける遅延再生は、一定時間を経た後の想起を行う機能を評価するため、左(優位側)海馬機能の低下を最もよく反映し[54][55]、認知症の評価においても重要な位置づけとなる指標であり、これを主要結果指標とした。そこで遅延再生を目的変数として、以下の7項目を説明変数として単変量解析を行った。一般にコントロール不良のてんかんは、若年発症であるほど認知機能が低下すると言われて[47][86]、また、罹病期間が長いほど認知機能が低下すると言われることから[87][88]、発症年齢、罹病期間を単変量解析に加えた。また、発作の重症度と頻度も海馬の萎縮と相関すると言われており[94][95]、発作重症度も単変量解析に追加した。

- SOZと言語優位半球の一致
- IED zoneと言語優位半球の一致
- 言語優位半球の IED 頻度（覚醒時）
- 言語優位半球の IED 頻度（睡眠時）
- 発症年齢
- 罹病期間
- 発作重症度

単変量解析では、説明変数の尺度に応じて、説明変数が 2 値の場合には Wilcoxon 順位和検定、連続量の場合には Spearman の順位相関分析を行った。また、2 値化した遅延再生とそれぞれの変数との関連を Fisher の正確検定、Wilcoxon 順位和検定で確認した。また、遅延再生スコア 55 未満（検査における平均-3SD 外に相当）は外れ値として仮説検証①の解析からは除外した。

単変量解析における統計学的有意差に臨床的重要性を加味して、多変量解析に用いる説明変数を決定した。対象となる症例数が少ないため、多変量解析の方法としては「線形重回帰分析」とし、説明変数の数は 2 つまでとした。単変量解析で遅延再生と有意な関連のあった IED 関連指標、および臨床での重要度として発作重症度を説明変数とした。

2. IED zone と SOZ の laterality について

「SOZ と言語優位半球の一致」「IED zone と言語優位半球の一致」を説明変数に加えるにあたり、SOZ と IED zone が一致しないことを検証した。

ここで IED zone の Laterality を示す指標として、Laterality Index (LI) を用いた。

$$LI = \frac{\text{左の IED 頻度} - \text{右の IED 頻度}}{\text{左の IED 頻度} + \text{右 IED 頻度}}$$

LI は-1 から 1 の値をとり、-1 に近づくほど IED 頻度が右優位であることを表し、1 に近づくほど IED 頻度が左優位であることを表す。LI > 0.15 の場合に IED zone は左、LI < -0.15 の場合に IED zone を右とし、|LI| ≤ 0.15 に関しては両側性とした。これを用いて、SOZ と IED zone の laterality の一致率を検定した（ κ 係数、Fisher の正確検定）。

3. 仮説②の相関性の検証

仮説②の、睡眠時の IED 頻度と睡眠時の wPLI の関係、および睡眠の wPLI と遅延再生の関係を明らかにするために、Spearman 順位相関係数の算出を行った。この睡眠時の IED 頻度と wPLI の相関性を算出することは、一定時間（30 分）の IED 頻度が総和として wPLI に与える影響を調べるという考えに基づく。一方、単発の IED が wPLI に与える影響を調べる場合、以下の理由により IED 間隔を指標とした方が適切であると考えられる。すなわち、単発の IED により、位相同期は一過性に

低下し、時間をかけて回復する[56]。これは、単発の wPLI への影響は、IED 間隔が短いほど大きく、IED 間隔が十分に長ければほとんど影響しないことを意味する。

したがって、IED 間隔は IED の位相同期への影響を IED 頻度とは異なる観点で検討する上で意義のある指標と考えられる。IED 間隔は、interspike interval として IED の定量に有用であることも報告されている[97][98]。そこで、IED 間隔との関連を調べるために、IED 頻度と wPLI が反比例する関係を想定して以下のモデル式を用いて非線形回帰分析を行った。

$$y = \frac{b}{x - a} + c$$

IED 頻度 (x) が 0 のときに wPLI が無限大に発散しないように a を設定した。

IED 頻度 (x) が 0 のとき、wPLI (y) が d (≤ 1) であるとすると、

$$a = \frac{b}{c - d}$$

となりうる。しかし、IED 頻度が 0 である場合の wPLI を実データから推定すること

とは難しいため、d を 0.4~1 で変動させ、a、b、c、それぞれの値を検証した。

4. Pre-、Post-、BG-、wPLI の比較

IED に対してどのタイミングで wPLI が変化しているかを検証するため、Pre-、Post-、BG-、wPLI の比較を行うため、対応のある t 検定を行った。対応のある t 検定は Pre-wPLI と BG-wPLI、Post-wPLI と BG-wPLI で行った。

5. 解析に用いたソフトウェア及び統計解析について

本研究のデータ解析は MATLAB 2019a (The Mathworks, Inc., アメリカ) を使用した。前述のように脳波の表示、位相同期の算出などの専門的な数学的アルゴリズムが必要な部分については、MATLAB 内の組み込み関数を用いた。統計解析は JMP Pro version 15 (SAS Institute, Inc., アメリカ) を使用した。有意水準を $p < 0.05$ とした。

IV. 結果

1. 対象症例に関して

本診療科における難治性てんかん患者の総数を正確に把握するのは困難であるが、2012年の1月から2019年12月までの期間に難治性てんかんに対して外科治療が行われた347症例のうち、59症例に電極留置術が施行された。これらのうち、側頭葉てんかん疑いであったのは44症例であった。頭蓋内電極留置の適応基準①MRI陰性、②術前検査不一致、③機能部位近傍焦点、に該当した症例の内訳は図7に示した。さらに、両側の側頭葉てんかんが疑われ、両側側頭葉底面に電極を留置したのは24症例であった。最後に、解析対象脳波の条件を満たしたのは18症例であった。

上記18症例では男性11例（61%）、平均年齢33.9歳であった。患者詳細を表1に示す。

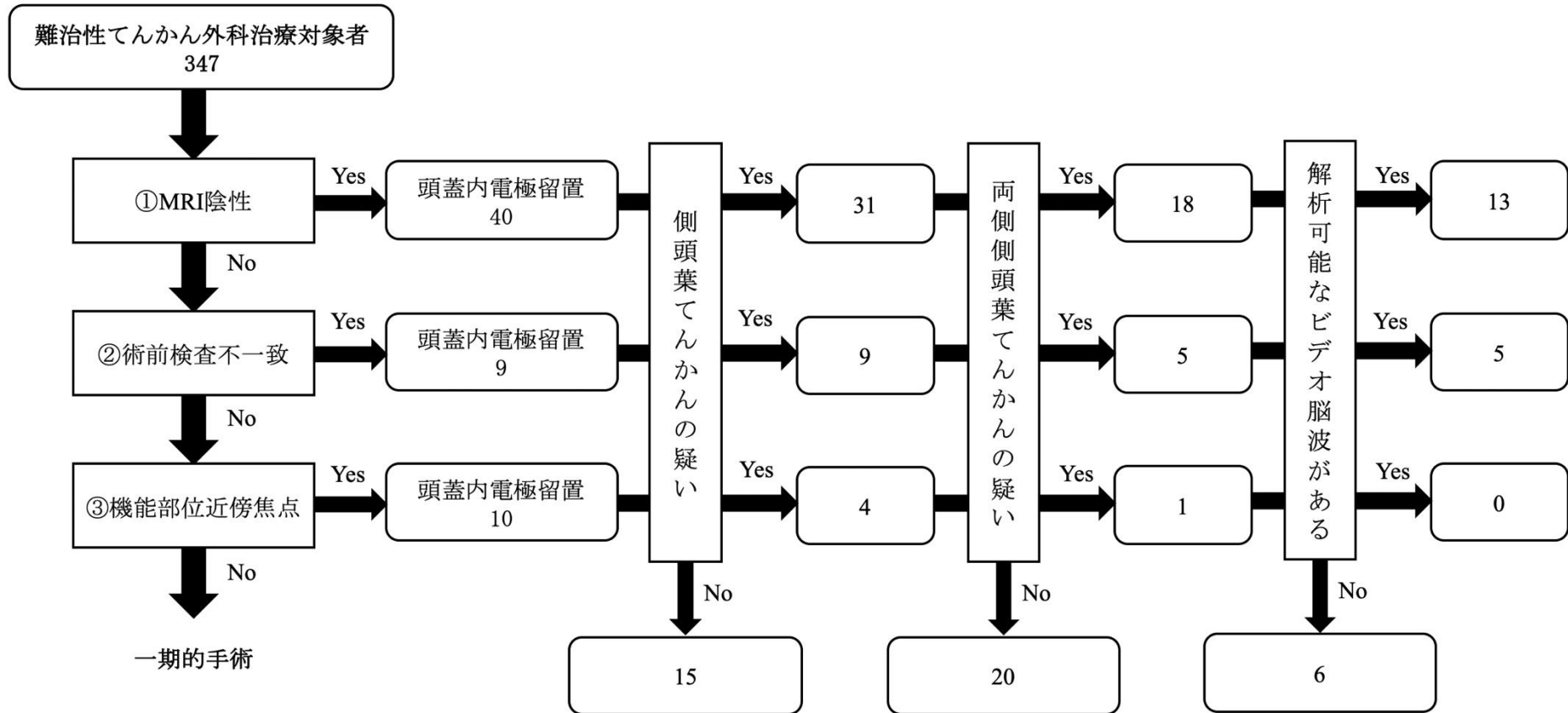


図7. 対象症例のフローチャート

症例	年齢 (歳)	性別	発症年齢 (歳)	焦点側 (SOZ)	言語 優位側	full scale IQ	遅延 再生	側頭葉内側の 器質的病変
1	24	女	14	左	左	72	76	-
2	24	女	8	両	両	44	<50	-
3	43	男	15	左	右	65	85	-
4	46	女	19	右	左	52	NA	両側 HS
5	30	男	5	両	左	72	51	-
6	25	男	13	左	左	92	92	-
7	43	男	20	左	左	91	65	-
8	33	女	12	右	左	58	<50	-
9	19	男	18	右	左	70	<50	-
10	36	男	18	左	左	59	65	-
11	18	男	12	側頭葉外	左	122	120	-
12	30	男	16	右	左	69	87	-
13	51	女	15	両	左	72	95	-
14	29	男	24	右	左	102	94	右 HS
15	36	女	32	右	左	83	98	右 HS
16	45	男	19	左	左	103	81	-
17	44	男	17	右	左	69	78	-
18	32	女	21	側頭葉外	両	68	80	-

表 2. 患者情報の詳細

NA : not available, HS : Hippocampus sclerosis

症例	内服薬	検査時の中止薬剤
1	CBZ100mg LEV2000mg VPA400mg TPM100mg	すべて
2	LEV2000mg ZNS200mg	すべて
3	CBZ300mg LEV2000mg VPA1000mg TPM200mg	LEV, TPM
4	CBZ600mg LEV2000mg VPA800mg TPM400mg ZNS400mg	VPA 以外すべて
5	CBZ400mg VPA1200mg ZNS400mg CLB5mg	CBZ, ZNS
6	LEV750mg PHT200mg TPM250mg LTG400mg	TPM, LEV
7	CBZ400mg GBP2400mg LTG300mg DZP5mg	なし
8	CBZ1000mg PHT100mg CZP0.5mg LTG400mg	LTG
9	LEV3000mg CZP1.0mg	なし
10	VPA800mg CLB20mg TPM200mg	CLB,TPM のみ
11	CBZ600mg LEV1500mg LTG200mg	なし
12	LEV3000mg GBP1600mg TPM100mg	TPM
13	CBZ700mg LEV2000mg	LEV
14	CBZ200mg LEV3000mg	LEV
15	CBZ600mg LCM200mg	すべて
16	LCM400mg PER8mg	なし
17	CBZ600mg LEV2000mg	LEV
18	LTG300mg LCM200mg PER4mg	LCM

表 3. 患者の平時の内服薬、および検査時の中止薬剤の詳細

CBZ : carbamazepine, LEV : levetiracetam, VPA : sodium valproate,
 TPM : topiramate, ZNS : zonisamide, PHT : phenytoin, CLB : clobazam,
 LTG : lamotrigine, GBP : gabapentin, DZP : diazepam, CZP : clonazepam,
 LCM : lacosamide, PER : perampanel

この 18 例の頭蓋内脳波による発作時脳波の所見から、2 例で側頭葉以外に焦点を認めるといった診断になった。側頭葉内側に器質的病変を伴った症例は 18 例中 3 例のみであった。

遅延再生の平均値は 83 であった。1 例は認知機能が低く最後まで検査を遂行できなかつたため結果を得られなかつた。3 例は検査を遂行できたがスケールアウト

(50 未満) であった。以上を含め、遅延再生スコア 55 未満 (検査における平均 -3SD 外に相当) の 5 症例 (症例 2、4、5、8、9) は外れ値として仮説検証①の解析からは除外したが、仮説構築②における IED 頻度と位相同期の解析には用いた。また、FIQ の平均値は 76 であった。これらの数値から、本研究対象の認知機能は全体として健常者より低い傾向を示した。

2. IED 頻度と LI の結果

本研究の対象とした 18 例の症例の覚醒時と睡眠時の IED 頻度、および LI を表 4 に示す。症例 10 の睡眠時は連続性 IED が多く、IED の数を計測するのが困難であったため、data 無し (NA=not available) とした (遅延再生との睡眠時 IED との関連解析時及び多変量解析時に除外)。症例 4 の両側と症例 14 の右側は IED 頻度が過多であったため、睡眠時の wPLI を算出することができなかった。また、症例 5 と 8 は左側の側頭葉内側の電極にノイズが持続したため、IED 頻度はカウントできたが、左側のみ wPLI が算出できなかった。

症例 No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
左	6.3	0.7	39.3	18.3	0.3	3.7	5.3	1.3	4.7	1.0	0.7	0.0	4.3	0.0	13.3	0.7	0.0	6.7
覚醒 右	6.0	1.7	13.7	86.3	0.0	1.0	0.3	8.0	13.7	6.0	2.7	3.7	4.7	296.3	3.3	1.3	0.3	0.0
LI	0.03	-0.43	0.48	-0.65	1	0.57	0.88	-0.71	-0.49	-0.71	-0.6	-1	-0.04	-1	0.6	-0.33	-1	0.54
左	141.3	17.3	8.3	98.0	14.0	13.7	187.0	27.3	7.3	NA	8.0	0.7	65.0	0.0	14.7	109.3	23.7	57.7
睡眠 右	37.7	3.7	11.0	288.3	2.0	48.3	6.0	26.0	51.7	NA	15.7	37.7	192.3	740.0	5.0	85.7	16.3	3.7
LI	0.58	0.65	-0.14	-0.49	0.75	-0.56	0.94	0.03	-0.75	-0.45	-0.32	-0.97	-0.49	-1	0.49	0.12	0.18	0.88

表 4. IED 頻度および、IED の LI (laterality index)

NA = not available

症例 10 の睡眠時の LI は、比較的連続性 IED が少なく回数をカウントすることが可能であった 30 分のデータの早期の 3 分間と、15 分後前後の 3 分間のデータで IED を計測し、それにデータに基づいて便宜的に LI を算出した。IED としてカウントすることは困難であったが、IED は明らかに右優位であったため、-0.45 という値（右優位と判断される）は妥当と判断した。

3. SOZ と IED zone の laterality

IED の $LI > 0.15$ を左優位、 $LI < -0.15$ を右優位とし、 $|LI| \leq 0.15$ を両側性と判定し、SOZ（右か左か両側性か、ただし側頭葉外の 2 例は除外）と IED-LI（右か左か両側性か）の一致率を、 κ 係数と Fisher の正確検定で評価した。その結果、覚醒時の κ 係数は 0.3885、Fisher の正確検定は $p=0.2198$ （表 5）、睡眠時の κ 係数は 0.0123、Fisher の正確検定は $p=0.7509$ であった（表 6）。以上の結果から SOZ と IED zone の laterality の有意な一致は認められなかった。この結果から、本研究においては、焦点側で IED が多いとは限らないことが示され、「SOZ と言語優位半球の一致」「IED zone と言語優位半球の一致」の両方を説明変数として加えることは妥当と判断された。

	<0.15	$ LI \leq 0.15$	>0.15
両側	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)
左側	1 (6.3%)	3 (18.8%)	1 (6.3%)
右側	1 (6.3%)	2 (12.5%)	6 (37.5%)

表 5. SOZ と LI の症例数の対応表（覚醒時）

	<0.15	LI ≤0.15	>0.15
両側	0 (0.0%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)
左側	2 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (12.5%)
右側	1 (6.3%)	2 (12.5%)	4 (25.0%)

表 6. SOZ と LI の症例数の対応表（睡眠時）

4. 単変量解析（「SOZ と言語優位半球の一致」と遅延再生）

言語優位半球の側頭葉に SOZ が含まれる症例を dominant 群（D 群）、言語優位半球の側頭葉に SOZ が含まれない症例を non-dominant 群（N 群）、の 2 群に分類すると、D 群が 6 症例、N 群は 7 症例であった（図 8）。D 群（中央値 78.5[範囲 65-95]）、N 群（中央値 87[範囲 78-120]）の遅延再生（連続量）について Wilcoxon 順位和検定を行ったところ、 $p=0.1741$ であった。また、遅延再生（2 値）の Low 群と High 群、そして D 群と N 群に関して（表 6）Fisher の正確検定を行ったところ、有意差は認められなかった（ $p=0.2861$ ）。

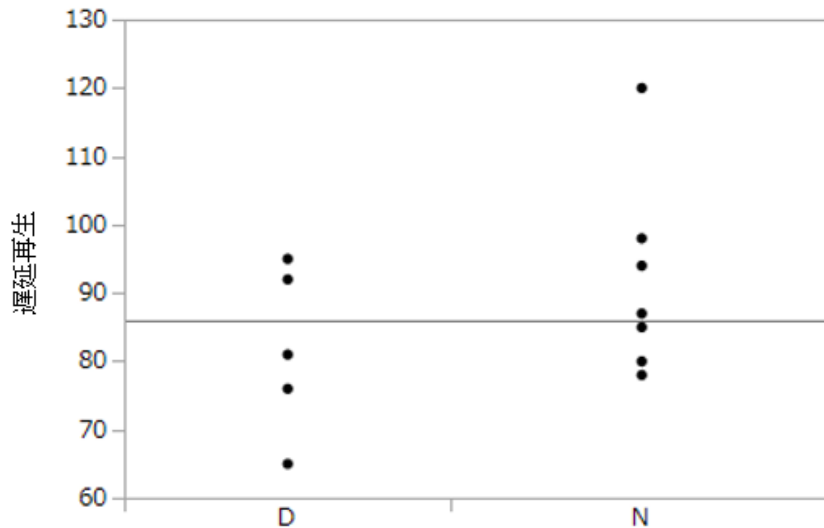


図 8. 言語優位半球に SOZ を含む dominant 群 (D) と含まない non-dominant 群 (N) における遅延再生 (連続量) の散布図

	D群	N群
Low群	4 (30.8%)	2 (15.4%)
High群	2 (15.4%)	5 (38.5%)

表 7. 「SOZ と言語優位半球の一致」と遅延再生 (2 値) の症例数の対応表

5. 単変量解析 (「IED zone (覚醒時) と言語優位半球の一致」と遅延再生)

言語優位半球の側頭葉に優位な IED zone が含まれる症例を dominant 群 (D 群)、言語優位半球の側頭葉に優位な IED zone が含まれない症例を non-dominant 群 (N 群)、の 2 群に分類すると、D 群が 6 症例、N 群が 7 症例であった (図 9)。D 群 (中央値 86[範囲 65-98])、N 群 (中央値 85[範囲 65-120]) の遅延再生 (連続量) について Wilcoxon 順位和検定を行ったところ、 $p=1.000$ であった。また、遅延再生 (2 値) の Low 群 6 例と High 群 7 例、そして D 群と N 群で Fisher の正確検定を行

ったところ、有意差は認められなかった ($p=1.000$)。

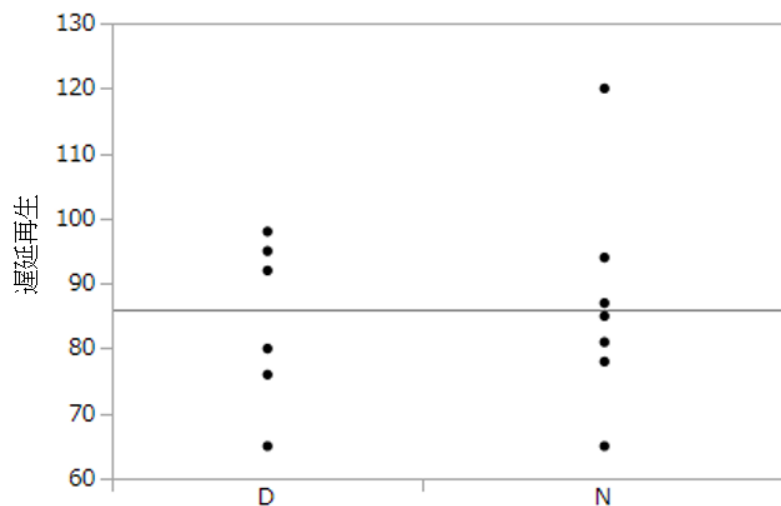


図 9. 言語優位半球側に優位な IED zone を含む dominant 群 (D) と含まない non-dominant 群 (N) における遅延再生 (連続量) の散布図 (覚醒時)

	D群	N群
Low群	3 (23.1%)	3 (23.1%)
High群	3 (23.1%)	4 (30.8%)

表 8. 「IED zone (覚醒時) と言語優位半球の一致」と遅延再生 (2 値) の症例数の対応表

6. 単変量解析 (「IED zone (睡眠時) と言語優位半球の一致」と遅延再生)

睡眠時の、言語優位半球の側頭葉に優位な IED zone が含まれる症例を D 群 (dominant 群)、言語優位半球の側頭葉に優位な IED zone が含まれない症例を N 群 (non-dominant 群) とし、2 群に分類した。覚醒時と睡眠時では IED 頻度の laterality が異なる症例も存在したため、D 群が 7 症例、N 群が 6 症例となった (図 10)。D 群 (中央値 79.5[範囲 65-98])、N 群 (中央値 93[範囲 65-120]) の遅延再生 (連続

量) について Wilcoxon 順位和検定を行ったところ、 $p=0.1526$ であった。また、遅延再生 (2 値) の High 群と Low 群、そして D 群と N 群に関して (表 8) Fisher の正確検定を行ったところ、有意差は認められなかった ($p=0.1026$)。

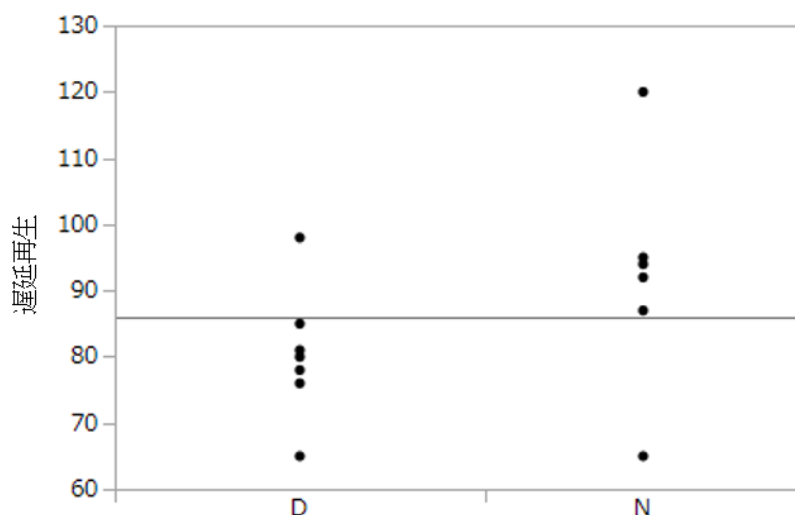


図 10. 言語優位半球に優位な IED zone を含む dominant 群 (D) と含まない non-dominant 群 (N) における遅延再生 (連続量) の散布図 (睡眠時)

	D群	N群
Low群	5 (38.5%)	1 (7.7%)
High群	2 (15.4%)	5 (38.5%)

表 9. 「IED zone (睡眠時) と言語優位半球の一致」と遅延再生 (2 値) の症例数の対応表

7. 単変量解析（IED 頻度（覚醒時/睡眠時）と遅延再生）

言語優位半球の IED 頻度と遅延再生（連続量）の Spearman 順位相関係数の算出および、遅延再生を 2 値化し IED 頻度について Wilcoxon 順位和検定を、覚醒時と睡眠時それぞれで行った結果を以下に示す。

覚醒時では、両者の間に有意な相関は認められなかった（Spearman 順位相関係数-0.0776、決定係数 0.0060、 $p=0.8012$ ）（図 11）。また、遅延再生（2 値）の Low 群と High 群で睡眠時の IED 頻度について Wilcoxon 順位和検定を行ったところ Low 群 6 例（中央値 3.2[範囲 0.0-6.7]）、High 群 7 例（中央値 3.7[範囲 0.0-13.7]）、 $p=1.000$ であった（図 12）。

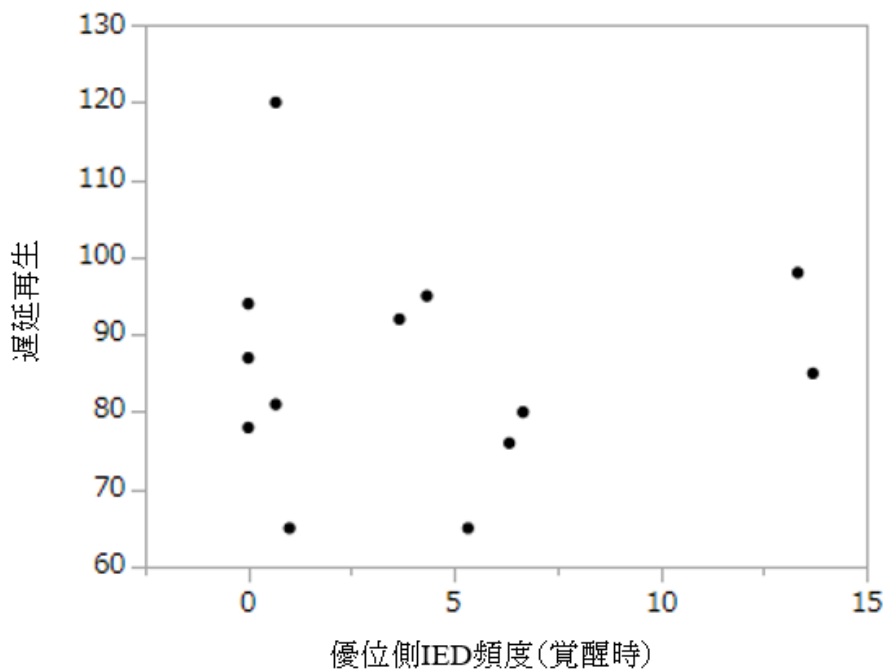


図 11. 優位半球の IED 頻度と遅延再生（連続量）の散布図（覚醒時）

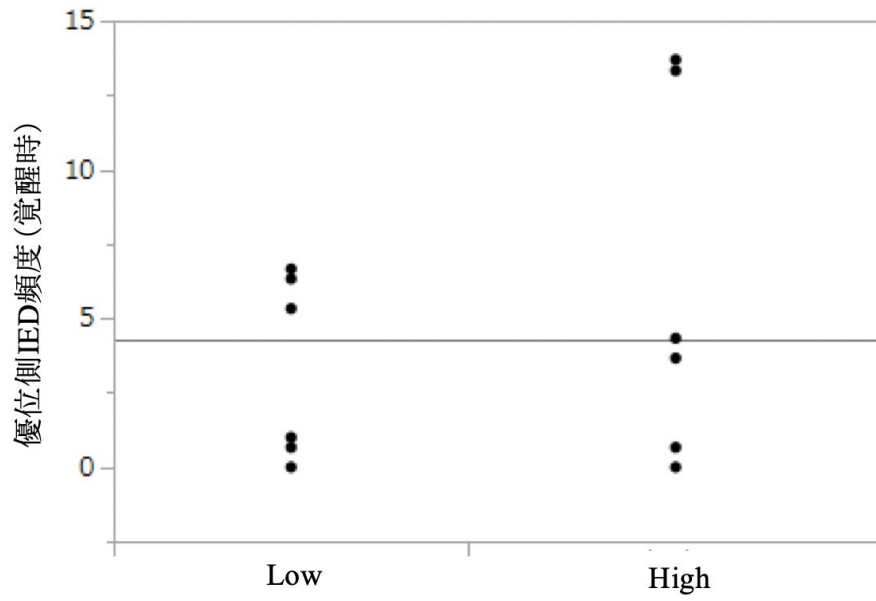


図 12. 遅延再生（連続量）の Low 群と High 群における優位半球の IED の頻度の散布図（覚醒時）

睡眠時では、両者の間に有意な負の相関を認め ($p=0.0261$)、Spearman 順位相関係数は -0.6364 、決定係数は 0.4050 であった (図 13)。対象症例は遅延再生が基準以下の 5 例に睡眠時は IED 頻度が測定できなかった 1 例を追加で除外し、12 例で解析を行った。また、遅延再生 (2 値) の Low 群 (中央値 109.3 [範囲 $23.7-187.0$]) と High 群 (中央値 11.0 [範囲 $0.0-65.0$]) で睡眠時の IED 頻度について Wilcoxon 順位和検定を行ったところ (Low 群 5 例、High 群 7 例)、 $p=0.0149$ であった (図 14)。

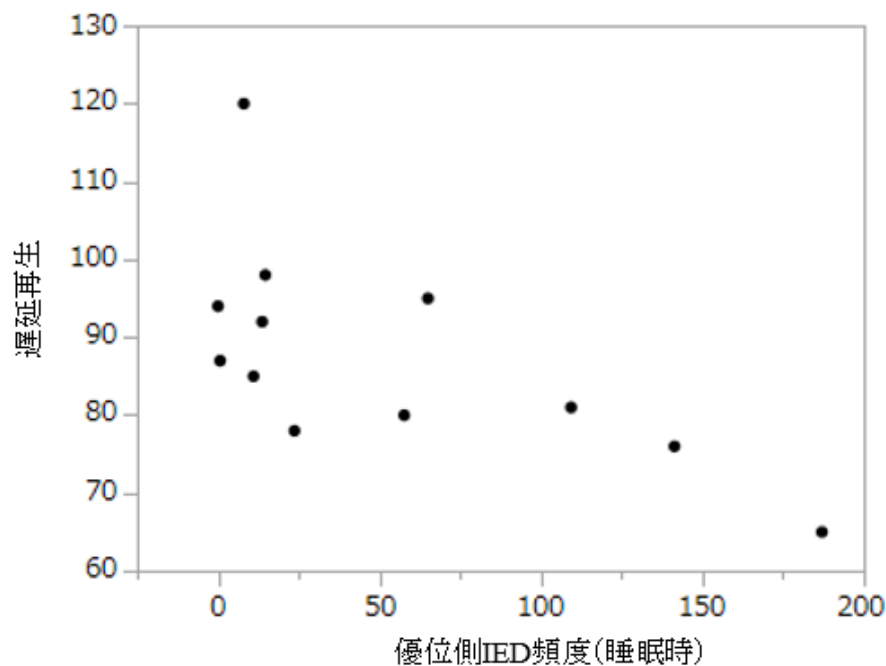


図 13. 優位半球の IED 頻度と遅延再生 (連続量) の散布図 (睡眠時)

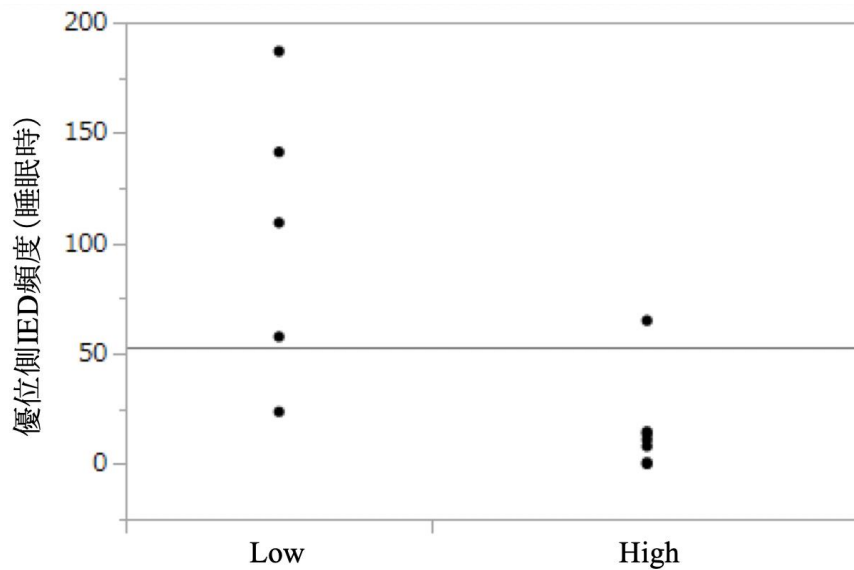


図 14. 遅延再生（2 値）の Low 群と High 群における優位半球の IED の頻度の散布図（睡眠時）

言語優位半球のほとんどは左半球であることが知られるが、本研究においても 18 例中 16 例が左半球であった（右優位 1 例、両側 1 例）。比較のため、遅延再生（連続量）と左半球の IED 頻度（睡眠時）の Spearman 順位相関係数は-0.6364、決定係数は 0.4050 となった ($p=0.0261$)。2 値した遅延再生を Low 群 5 例（中央値 109.3[範囲 23.7-187.0]）と High 群 7 例（中央値 11.0[範囲 0.0-65.0]）で Wilcoxon 順位和検定を行うと、言語優位半球と同様に $p=0.0149$ となった。

8. 単変量解析（その他の説明変数と遅延再生）

発症年齢と遅延再生（連続量）の Spearman 順位相関係数を算出すると、両者の間に有意な相関は認められず ($p=0.6148$)、Spearman 順位相関係数は-0.1543、決定係数は 0.0238 であった (図 15)。遅延再生を 2 値化した Low 群と High 群で発症年齢について Wilcoxon 順位和検定を行った。その結果、Low 群 6 例（中央値 18.5 歳[範囲 14.0-21.0]）、High 群 7 例（中央値 15.0 歳[範囲 12.0-32.0]）で、 $p=0.4314$ となった (図 16)。

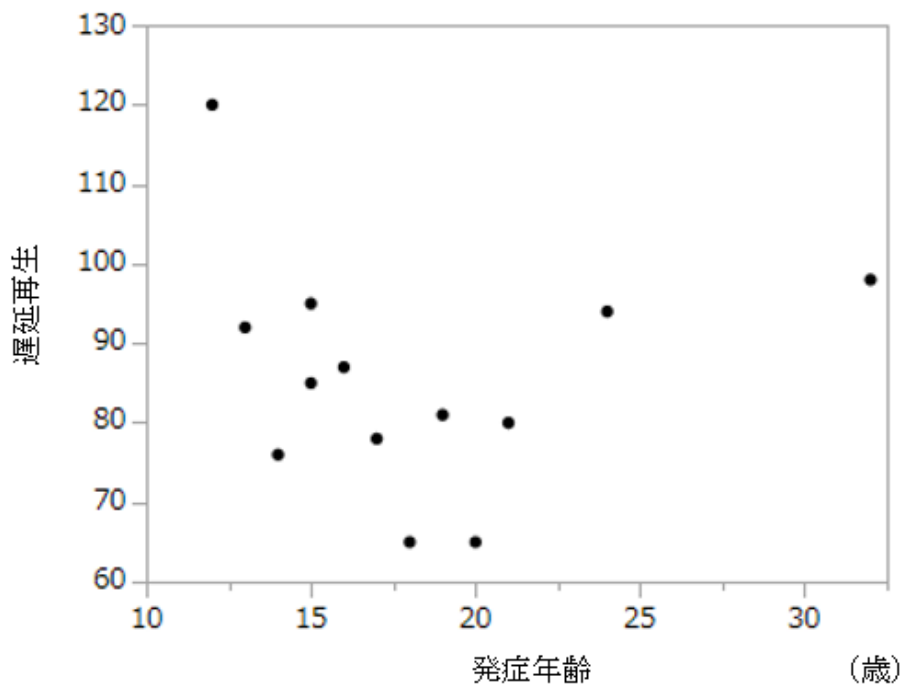


図 15. 発症年齢と遅延再生（連続量）の散布図

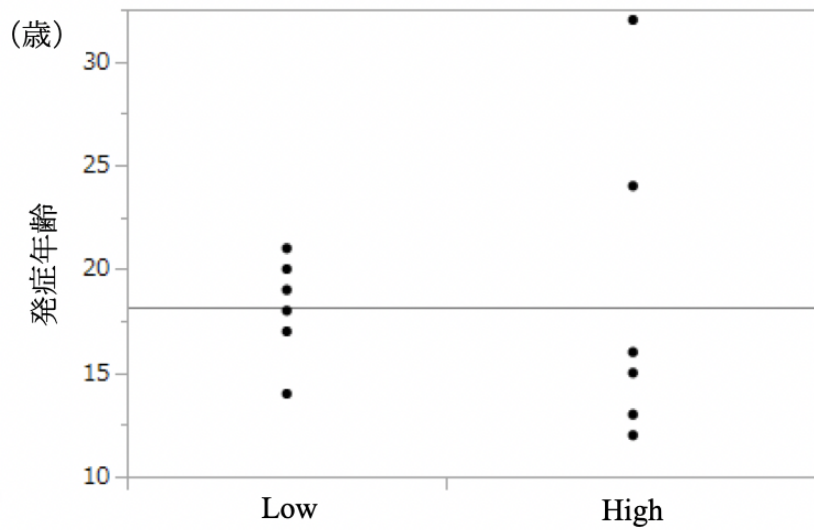


図 16. 遅延再生 (2 値) の Low 群と High 群におけると発症年齢の散布図

罹病期間と遅延再生の Spearman 順位相関係数を算出すると、両者の間に有意な相関は認められず ($p=0.2406$)、Spearman 順位相関係数は-0.3503、決定係数は0.1227であった(図 17)。また、遅延再生(2値)は Low 群が 6 例(中央値 20.5 年[範囲 10-27])、High 群が 7 例(中央値 12 年[範囲 5-36])となり(図 18)、これら 2 群で罹病期間について Wilcoxon 順位和検定を行うと、 $p=0.4738$ であった。

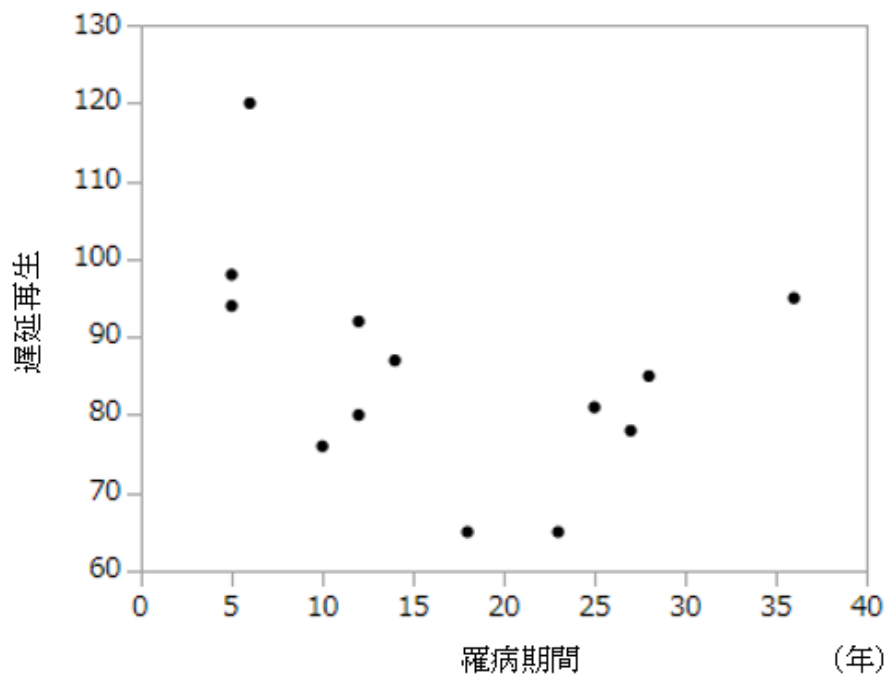


図 17. 罹病期間と遅延再生(連続量)の散布図

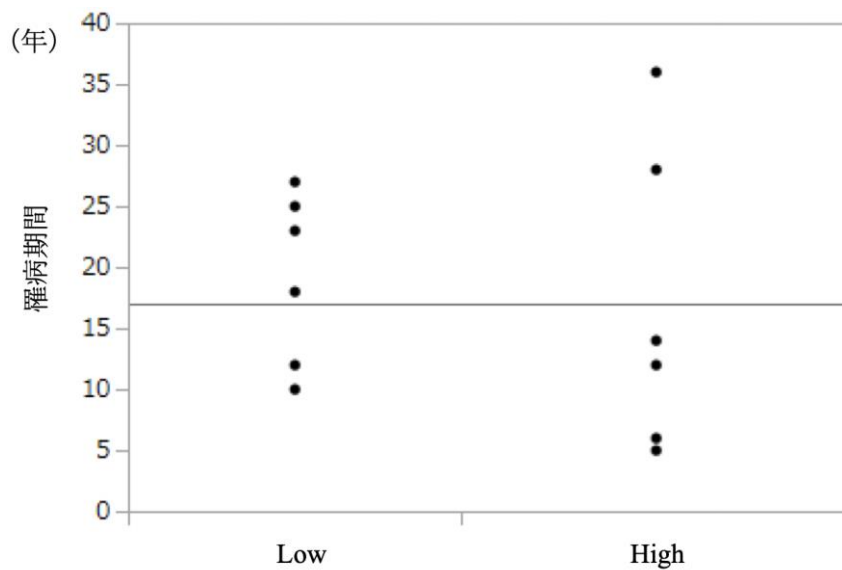


図 18. 遅延再生 Low 群と High 群における罹病期間の散布図

発作重症度で 2 群に分類した結果、mild 群 (M) が 6 例 (中央値 93.5[範囲 76-120])、severe 群 (S) が 7 例 (中央値 81[範囲 65-94]) となり (図 19)、Wilcoxon 順位和検定を行った結果、有意差を認めなかった ($p=0.1331$)。また、発作重症度の 2 群と遅延再生 (2 値) の Low 群と High 群で Fisher の正確検定を行ったところ (表 10)、有意差は認められなかった ($p=0.5921$)。

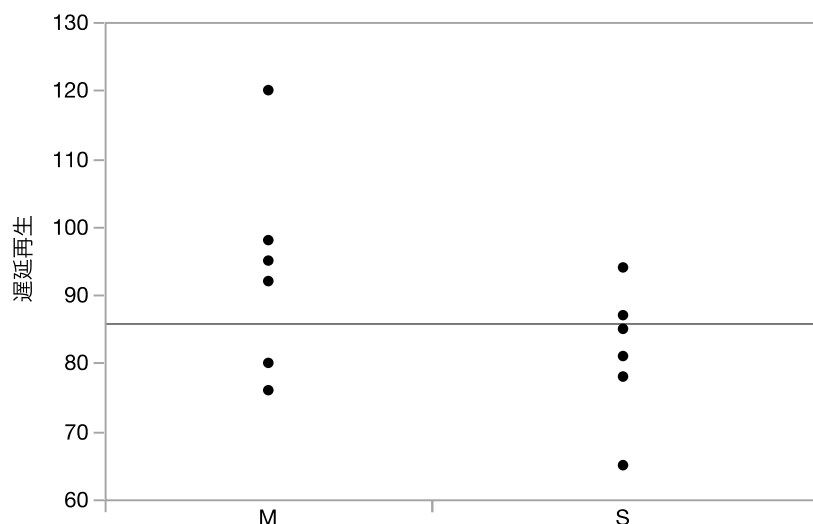


図 19. てんかん発作重症度分類の 2 群と遅延再生（連続量）の散布図

	M群	S群
Low群	2 (15.4%)	4 (30.8%)
High群	4 (30.8%)	3 (23.1%)

表 10. 発作重症度と遅延再生（2 値）の症例数の対応表

9. 多変量解析による記銘力低下の要因の検証

記銘力低下の要因について多変量解析を行った。目的変数を遅延再生スコアとし、単変量解析で有意差を認めた、睡眠時の IED 頻度を説明変数①とした。

多変量解析の結果、重相関係数は 0.787、重決定係数は 0.013、 $p=0.0131$ となり有意であった。そして、睡眠時 IED 頻度と発作重症度はそれぞれ $p=0.0117$ 、 $p=0.0738$ であり、睡眠時 IED 頻度が有意な因子として抽出された。これにより、仮説①「言語優位半球における側頭葉内側における「睡眠時 IED 頻度」は遅延再生スコアの独立した増悪因子である」ことが示された。

10. IED 頻度と wPLI の相関

各症例の優位側 IED 頻度と睡眠時の wPLI の Spearman 順位相関係数を算出した結果、両者の間に有意な負の相関を認め ($p=0.0081$)、相関係数は-0.6747、決定係数は 0.4552 であった (図 20)。対象とした症例は、優位側の wPLI が算出できなかった症例 4、5、8、10 以外の 14 例とした。

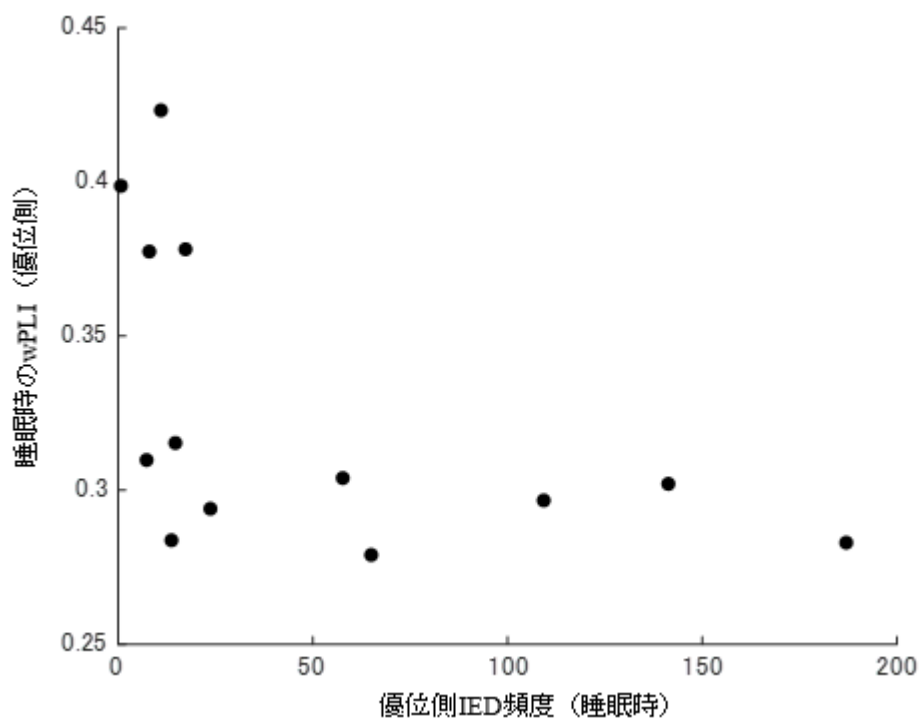


図 20. 各症例の睡眠時の IED 頻度と睡眠時の wPLI の散布図

続いて、非優位側の睡眠時の IED 頻度と睡眠時の wPLI の Spearman 順位相関係数を算出した結果、両者の間に有意な負の相関を認め ($p=0.0466$)、相関係数は -0.5206 、決定係数は 0.2710 であった (図 21)。対象症例は、非優位側の wPLI が算出できなかった症例 4、10、14 を除外した 15 例とした。

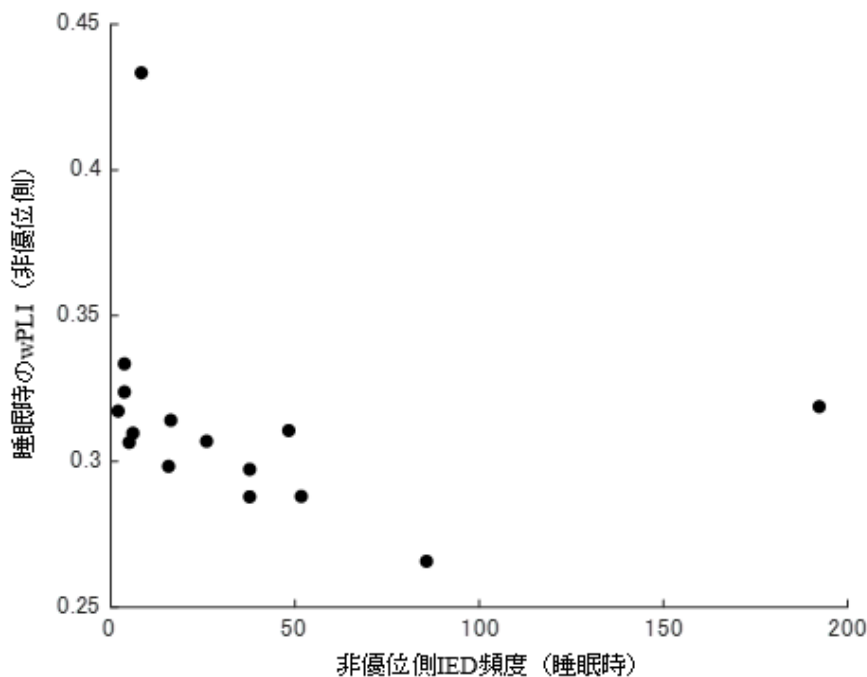


図 21. 各症例の睡眠時の IED 頻度と睡眠時の wPLI の散布図

上記の IED 頻度と睡眠時の wPLI の散布図 (図 21) を見ると、線形回帰よりも非線形回帰、いわゆる双曲線の方が視覚的に fit するように思われた。よって、方法で述べた予測から非線形回帰分析を行った結果を以下に示す (図 22 と図 23)。視覚的にはよりデータに fit しているように思われ、非線形回帰予測に使用した仮説は可能性の一つとして示唆されるものであった。

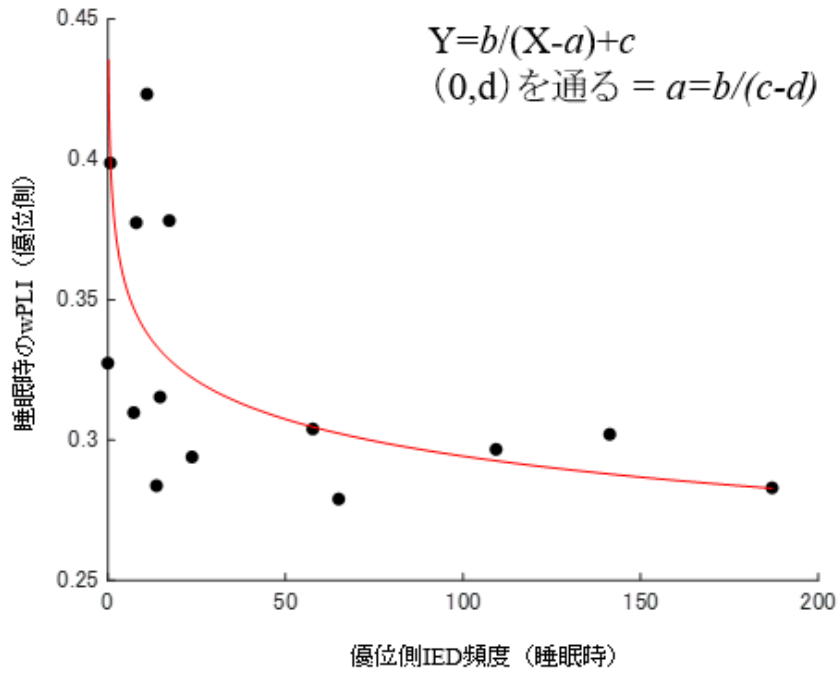


図 22. 優位側の睡眠時の spike 頻度と睡眠時の wPLI の散布図と非線形回帰
 本双曲線は $a=-0.0576$ 、 $b=0.4219$ 、 $c=-0.0292$ 、にて作成

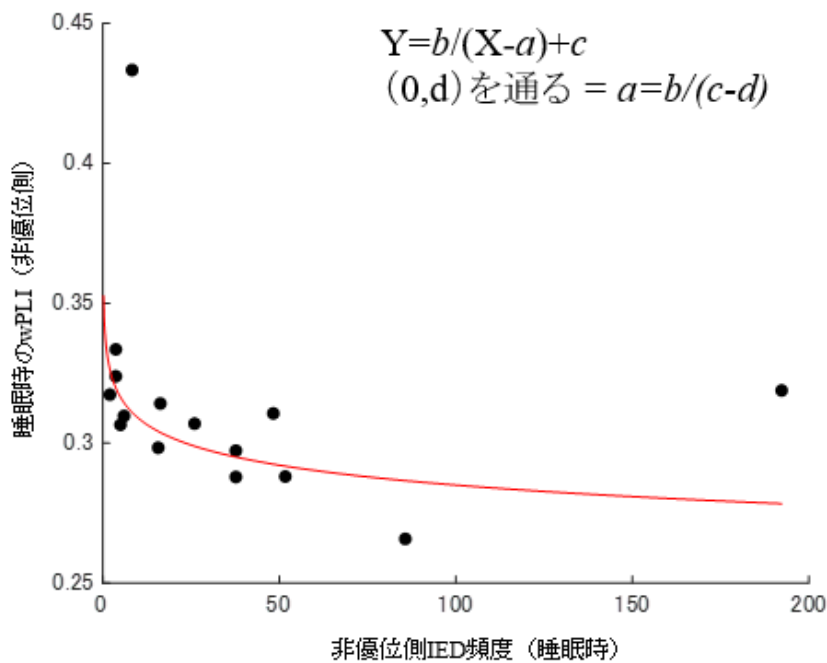


図 23. 非優位側の睡眠時の spike 頻度と睡眠時の wPLI の散布図と非線形回帰
 本双曲線は $a=-0.02654$ 、 $b=0.5994$ 、 $c=-0.0185$ 、にて作成

11. BG-wPLI に対する、Pre-wPLI と Post-wPLI の比較

wPLI が IED 頻度に反比例することから、IED の時間間隔が大きいほど同期性が高いことが示唆された。このことから、IED による同期性の低下は、IED 頻度が高いことによる慢性的な変化ではなく、IED 後に毎回生じる即時的な変化であることが想定された。そこで、左の側頭葉内側で生じた IED 前後において wPLI がどのように変化しているか、比較を行った。各症例で統計学的に比較できるだけの wPLI のデータが収集できたのは 12 症例であった。各症例で平均値を算出し、Pre-wPLI と BG-wPLI、Post-wPLI と BG-wPLI で対応のある t 検定を行った (図 24)。

Pre-wPLI と BG-wPLI では有意差を認めなかったが ($p=0.638$)、Post-wPLI と BG-wPLI では有意差を認めた ($p=0.0475$)。この結果から各 IED 後に位相同期が低下することが示唆された。

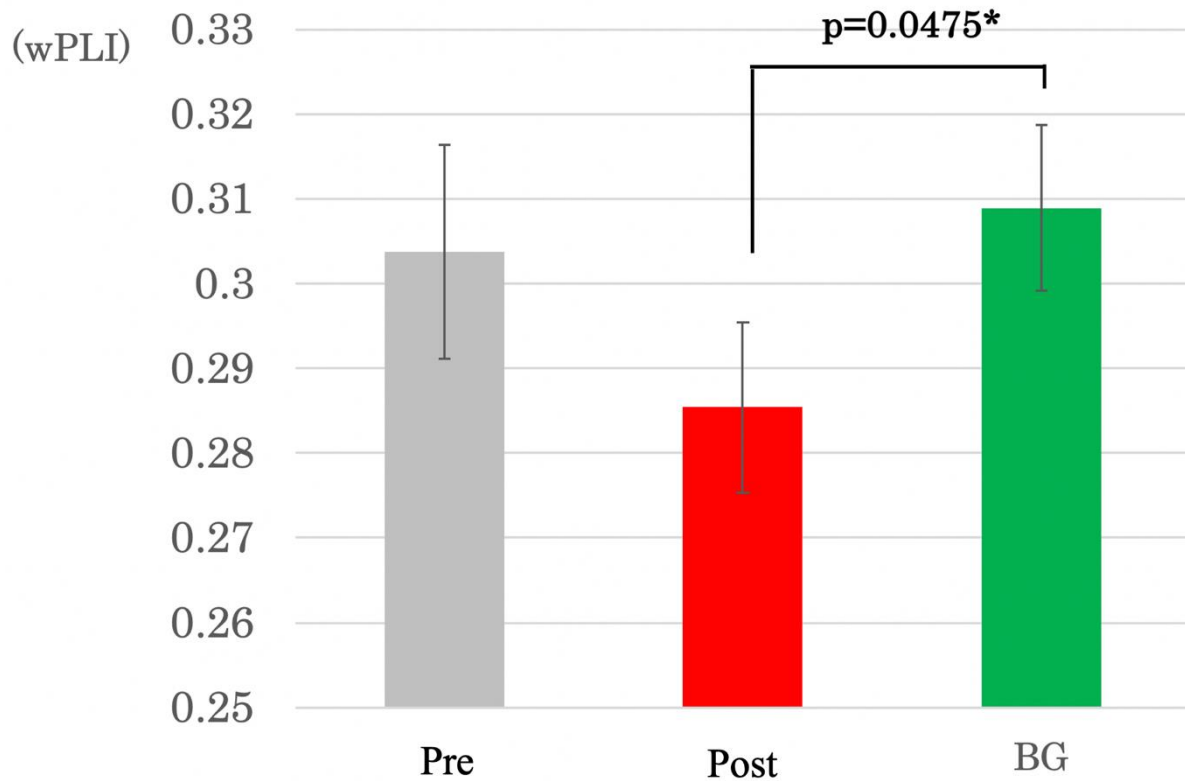


図 24. それぞれの wPLI の比較

BG-wPLI に対して、Pre-wPLI と Post-wPLI を対応のある t 検定で比較した結果、Post-wPLI と BG-wPLI の比較では Post-wPLI の有意な低下を認めた ($p < 0.05$)。その一方、Pre-wPLI と BG-wPLI では有意差を認めなかった ($p = 0.638$)。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。

12. 睡眠時の wPLI と遅延再生の相関

睡眠時の wPLI と遅延再生の Spearman 順位相関係数を算出した結果、両者の間に正の相関がみられたが（相関係数 0.3077、決定係数 0.0947）、有意ではなかった（ $p=0.3306$ ）（図 25）。なお、解析は遅延再生（連続量）の結果が得られなかった 5 名、睡眠時 IED が計測できなかった 1 名、計 6 名を除外した 12 名で解析を行った。

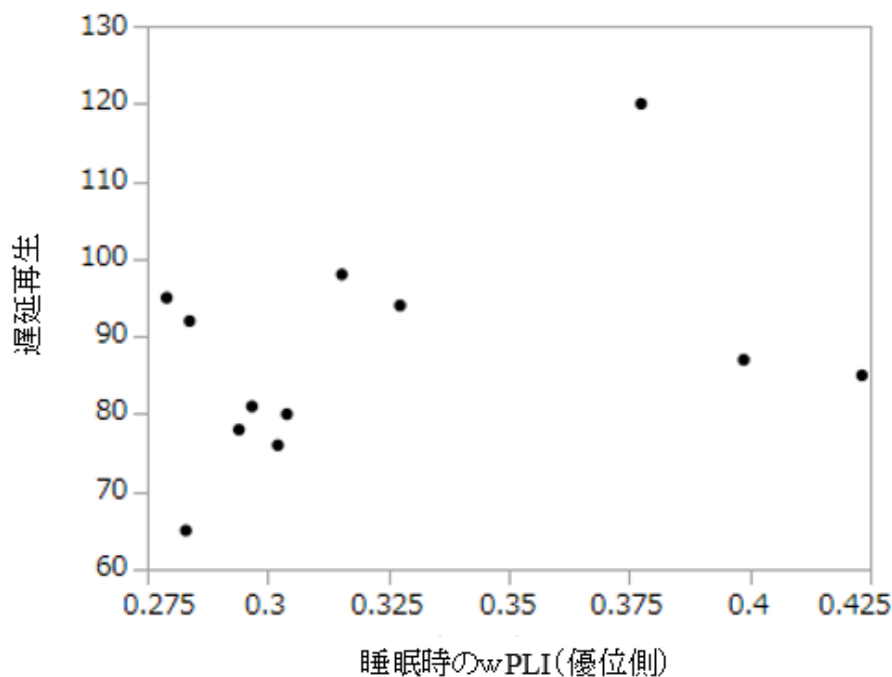


図 25. 各症例の睡眠時の wPLI と遅延再生（連続量）の散布図

V. 考察

A. 本研究結果のまとめ

多変量解析により、側頭葉内側に焦点をもつ難治性てんかんの記銘力低下（遅延再生スコア低下）の独立した増悪因子として言語優位半球の側頭葉内側における睡眠時の IED の頻度が抽出された。また、IED の頻度は側頭葉内側の位相同期と負の相関を示した。さらに、各 IED 後に位相同期が低下することが示された。これらは、各 IED により側頭葉内側の位相同期が低下し、IED 頻度が高いほど位相同期低下の程度が強いことを示しており、IED による位相同期低下が遅延再生低下を引き起こすという仮説を支持する。有意ではないものの、位相同期と遅延再生の正の相関がみられた。

B. 認知機能低下の要因に関する考察

IED 頻度が情報処理速度低下や記憶障害といった認知機能障害と関連するという報告は数多くなされてきた[35][36]。IED の側方性によって障害される脳機能が異なるという報告もある[37][38]。これは IED の発生部位において該当する機能の低下が起こる、ということを示唆する。しかし、これまで特定の部位における IED 頻度が該当する脳機能を低下させることを示した報告はない。これを示すためには、複

数症例の決まった部位で頭蓋内脳波を計測し、認知機能との関連を調べる必要がある。ここで問題となるのは、焦点側の頭蓋内脳波計測のみでは、てんかん焦点であることによる認知機能の低下と IED 頻度による認知機能の低下が区別できないことである。この問題を回避するためには、両側の同じ部位に電極を留置し、焦点側が優位半球と一致するかどうかを説明変数のひとつとして加えて、IED 頻度の影響について検討を行う必要があったが、そのような多数例の報告は皆無である。

本研究では、多変量解析の結果、睡眠時の言語優位半球の IED の頻度が記銘力低下の有意な要因として抽出された。前述の通り、IED 頻度と認知機能低下の関連を示す報告はいくつもあるが、頭皮脳波による研究がほとんどであり、IED の発生部位と脳機能の対応が明らかではない。そのため、認知機能の低下が IED によるものであることを示す科学的根拠は不十分であった。本研究では、側頭葉内側の機能の主要評価項目である記銘力の機能局在がはっきりしている部位を対象として頭蓋内脳波の解析を行い、頭皮脳波の研究で示唆されてきた仮説が成立することを示すことができた。一般に、頭蓋内脳波の限界として、留置部位が個人により異なり、個人間比較が難しいという問題がある。しかし、本研究では、全症例で術中透視を用い、かつ術後の 3D 再構成での視認を用いたプロトコールにより、側頭葉内側をほぼ同じようにカバーするように電極留置がなされた。これにより、頭蓋内脳波の研究でありながら、個人間比較の妥当性が担保された形で解析を遂行し得た点が、本研究の最大の強みであると言える。

本研究により、言語優位半球の側頭葉内側における IED 頻度は、記銘力の独立した増悪因子であることが示されたが、これにより、IED が記銘力低下を引き起こすという因果関係が示されたわけではない点に注意が必要である。因果関係を示すためには、側頭葉内側の IED を減らすことにより記銘力が改善することを示す必要がある。しかし、そのためには、長期に渡る介入研究が必要であり、したがって、IED を治療することの妥当性を示すためには、さらなる機能・局在対応のある研究を積み重ね、IED により機能低下が生じるメカニズムを明らかにしていくことが重要であろう。IED による機能低下についての考察は後述するが、IED と認知機能の関係について、頭蓋内脳波による同等規模の研究は過去になく、少なくとも前者における貢献という点で、本研究の臨床的意義は大きいと考える。

認知機能低下のその他の説明変数について以下のように考察した。

- SOZ と言語優位半球の一致

SOZ、すなわちてんかん焦点側が言語優位半球である場合、言語性記銘力低下が起こりやすいことが知られる[81][82][83]。これの意味するところは、二通りに解釈できる。ひとつは、SOZ は発作の電気活動に繰り返しさらされる部位であり、発作が記銘力低下に寄与した結果であるという解釈、もうひとつは、SOZ と IED zone は重複することが多いため、IED が多いことにより記銘力が低下するという解釈である。SOZ が言語優位半球にある、ということは、記銘力低下の増悪因子として有力な候補ではあるが、上記のように複数の要素を含んでおり、多変量解析の説明変数として必ずしも適切ではない可能性がある。結

果的には、単変量解析により **near significance** にとどまり、多変量解析からは除外した。SOZ が言語優位半球であるということは臨床的に重要な事象であることは間違いないが、記銘力の独立した増悪因子ではないといえるだろう。

- **IED zone** と言語優位半球の一致

IED zone と SOZ は必ずしも一致しない。したがって **IED zone** が言語優位半球と一致すること、が独立した記銘力低下の増悪因子となる可能性もある。本研究では、IED が多い側の側頭葉内側を **IED zone** として、言語優位半球と一致するかどうかを、IED 頻度とは別の説明変数として検討した。対側の IED 頻度が少なければ、IED 頻度自体が低くても **IED zone** となり、対側の IED 頻度が多ければ IED 頻度が高くても **IED zone** となるとは限らない。したがってこの説明変数は、左右差に着目した相対的な尺度である。結果として、覚醒時、睡眠時を問わず **IED zone** が言語優位半球と一致すること自体は、記銘力と関連を示さなかった。IED 頻度が有意な増悪因子であったことと合わせると、IED 優位側でなくとも、IED 頻度が高ければ機能低下を生じうることを示唆する。具体的には、右側頭葉てんかんで、IED が右優位であったとしても、左側頭葉内側の IED は記銘力に影響し得ることを示唆する。

- 言語優位半球の IED 頻度（覚醒時）

前述の通り、記銘課題遂行時の IED により記銘が障害されるという報告もあり、覚醒時の IED は睡眠時と異なる機序で記銘力に影響する可能性がある。し

かし、本研究では、覚醒時の IED 頻度は記銘力低下と関連しなかった。覚醒時の IED による影響はあるとしても即時的なものであると推察される。ちなみに、睡眠時の IED によって認知機能低下が生じる機序は、以下のように考えられる。睡眠中、特にノンレム睡眠中には海馬と前頭葉などのその他の皮質との記憶情報の再分布、調整などが行われていると考えられている[84][85]。そのためノンレム睡眠中に IED が発生・増加することで、海馬-皮質間の情報の整理が阻害され、記憶の定着・長期化が有効に行われないうことにより記銘力低下が生じると考えられる[32]。加えて、てんかん患者では、睡眠時初期（軽睡眠時）に IED 頻度が最も高く、てんかん原性とも関連することが知られる[13]。本研究でも表 4 に示したように、睡眠時の IED 頻度は覚醒時より高かった。このような IED 頻度の違いにより覚醒時でなく睡眠中の IED でのみ関連が見られた可能性があると考えられる。

- 発症年齢

脳機能を考える上で、脳の発達は重要な因子である。一般にコントロール不良のてんかんは、若年発症であるほど認知機能が低下することが知られる[47][86]。すなわち、脳機能がある程度発達した段階であれば、発作や IED の影響は限定的である可能性がある。しかし、本研究では、発症年齢は、記銘力低下とは関連しなかった。その理由として、遅延再生スコアが 55 未満の症例を除外したことが考えられる。左右を問わずに遅延再生が 55 未満（スケールアウト

も含む)であった4例とそれ以外の13例について発症年齢を Wilcoxon 順位和検定で比較すると、記銘力低下群 (<55) は、 $p = 0.0429$ で有意に若年発症であった。すなわち、若年発症で著しく記銘力が低下したケースが除外された結果、有意な差を生じなかった可能性がある。

- 罹病期間

罹病期間と認知機能低下に関しても相関性があるという報告は複数あり [87][88]、発作や IED が認知機能に影響するとした場合、罹病期間は独立した増悪因子となり得る。しかし、本研究では、罹病期間は記銘力と関連しなかった。発症年齢と同様に、罹病期間が長く記銘力が著しく低下したケースが除外された可能性が考えられる。そこで、左右を問わずに遅延再生が 55 未満 (スケールアウトも含む) であった4例とそれ以外の13例について罹病期間を Wilcoxon 順位和検定で比較すると2群間で有意差を認めなかった ($p = 0.8937$)。IED 頻度が低ければ罹病期間が長くても記銘力を低下させない可能性がある。

- 発作重症度

てんかん発作は、神経細胞の過剰な同期活動が伝播していく現象であり、発作の頻度が高く、持続時間が長く、広範囲に伝播するほど脳機能に及ぼす影響が大きいと考えられる。意識減損発作頻度と二次性全般化発作の有無により発作重症度を定義したことは理にかなっていると思われる。しかし、発作重症度は

単変量解析では有意ではなかった。また、単変量解析の結果と臨床での重要度を加味して多変量解析の説明変数②としたが、多変量解析でも有意な因子とはならなかった。症例数が限られており、本研究の結果をもって発作重症度を記銘力低下の増悪因子から除外するべきではないだろう。発作重症度は、てんかん治療の最重要ターゲットであり、記銘力との関連を議論するまでもなく、臨床的意義は明らかである。

C. IED 頻度と睡眠時の wPLI の関係

IED が記銘力を低下させる機序として、IED が位相同期を解除することによる神経ネットワーク障害であることが、近年のヒト[56]、動物[57]の研究から示唆されている。特に、海馬における θ 帯域の活動は記銘力と強く関連することは多くの研究で示されており[63][64][65][66][67][71][72]、海馬における位相同期低下は記銘力低下の要因として非常に有力な仮説である。しかし、そもそも頭蓋内脳波で IED が側頭葉内側の θ 位相同期を低下させることを示した報告はない。

本研究では、睡眠時の IED 頻度と側頭葉内側の θ 帯域の位相同期 (wPLI) は線形回帰によって負の相関を認めることが示された。つまり、記銘力低下の機序として位相同期の低下が示唆された。また別の観点から考えると、両者の関係には反比例のモデルがより適合することが示唆された。すなわち、IED の時間間隔が短いほど

位相同期が低下することになる。これは、平時の位相同期が IED によって一旦分断され、その後徐々に改善すると仮定すると理解しやすい。実際、位相同期が IED に対してどのタイミングで低下しているのか検証した結果、Post-wPLI が BG-wPLI より有意に低下していることが示された。これらを考え合わせると、IED により低下した位相同期が時間経過とともに回復していくが、次の IED が生じるのが早いほど位相同期は回復途上で、低い状態が維持されてしまう、という機序が推察される。

しかし、反比例を前提とした予測式の適合度についての統計解析を行うには、症例数が十分でない可能性がある。IED 頻度が多いほど位相同期が低下する機序については今後更なる検証が必要と考えられる。

D. 睡眠時の wPLI と記銘力の関係に関して

しかしながら、睡眠時の wPLI と遅延再生には正の相関がみられたものの、統計学的に有意な相関ではなかった。理由として、単純に統計学的パワーが足りなかった可能性が考えられる。一方で、記銘力低下が海馬内の同期性低下のみで説明できるものではない可能性がある。海馬は、広く大脳皮質とネットワークを形成し、記憶統合のハブとして機能している。遅延再生を正確に行うためには、前頭葉や頭頂葉などの遠隔脳領域との十分な connectivity が必要となることは想像に難くない。海馬内の wPLI の低下が、これらの脳領域との同期性低下を介して遅延再生の低下

を引き起こすという機序もあり得るだろう。その場合、海馬内の wPLI と遅延再生は直接の関連を示さない可能性があり、本研究の結果と矛盾しない。過去の文献では、海馬硬化症、または内側側頭葉てんかんの症例を対象として、側頭葉内側領域と中前頭回もしくは左の上側頭回との同期性が認知機能と相関を示したと報告されている[89][90]。海馬は前方と後方で別の領域と同期性を示すとする報告もある[91][92][93]。しかし、このような広範囲間の同期性と記銘力の関係について検証することは頭蓋内電極単独の研究では難しい。頭蓋内脳波と fMRI や脳磁図を組み合わせ、より複雑なモデルを検証する必要があるかもしれない。

E. 本研究の限界

本研究は、IED を治療対象としなくてよいのか、という疑問に端を発しており、究極的には治療方針決定に寄与する研究成果に結びつけることを目標としている。しかし、本研究では、難治性側頭葉てんかんを対象としたことによる選択バイアスがあること、また頭蓋内脳波の研究であるため頭皮脳波に結果を拡大解釈することはできないこと、等の限界がある。したがって今回得られた結果を一般化し、IED 治療の妥当性について結論を出すことは難しい。本研究は、IED 頻度と記銘力低下の相関を示し、位相同期がその機序として想定されること示唆した。IED の治療妥当性を示すには、より強く IED 頻度と記銘力低下の因果関係を示す必要がある

と考える。

本研究では、術前検査で側頭葉てんかんが疑われた症例を対象としたが、側頭葉内側焦点、側頭葉外側焦点、側頭葉外側焦点が含まれており、必ずしも均一な疾患背景を有するわけではない。対象のほとんどが器質病変を有さず、頭蓋内電極をもってしても側頭葉内側と外側の区別を厳密に行うはできなかつた。その中で側頭葉内側の IED に着目したため、側頭葉外側皮質や側頭葉外の皮質領域のてんかん原性の影響が交絡因子として作用し得る。

頭蓋底の後床突起をメルクマールとして頭蓋内電極を留置したが、閉創時の操作や髄液循環の影響で電極のズレが生じうる。術前の MRI と術後の CT から 3D 画像を作成し電極位置が大きくずれていないことを確認した。仮説①の検証においては、電極はてんかん焦点の同定に寄与しているだけなので、結果への影響はないと考える。一方、仮説②においては、電極位置の前後方向のずれにより、位相同期の定量性に影響が出た可能性は否定できない。しかし、海馬（主に海馬頭部）由来の θ 波に対して、1.5cm と比較的広い間隔の 2 電極間の位相同期を計測しており、電極位置の問題は限定的と考える。

本研究では、抗てんかん薬の影響が除外できていない。全例が難治性てんかんであり、表 2 で示したように、複数の抗てんかん薬を服用し、種類だけでなく内服量も症例によって異なる。そのため、単一の説明変数として抗てんかん薬の服薬状況を加えて解析することはできなかつた。内服薬の副作用としての認知機能への影

響もあり得る。また、脳波計測中の減薬は一律の基準で行われたわけではない。薬剤抵抗性であるのでてんかん原性に対する効果は限定的と考えられるが、薬剤の使用状況が IED 頻度に影響した可能性がある。

さらに、記銘力はてんかんの病勢や抗てんかん薬だけでなく、様々な心理社会的要因によっても変動し得る複雑な機能である。症例数の問題で多変量解析の説明変数が限られたため、これらの様々な要因について必ずしも十分な検討がおこなえたわけではない。

VI. 結論

18 例の難治性てんかん患者の両側側頭葉内側から頭蓋内脳波を計測し、側頭葉内側の IED と記銘力低下の関連を調べた。言語優位半球における睡眠時の IED 頻度は記銘力（遅延再生）の独立した増悪因子であることが示された。さらに IED と位相同期の関連を調べた結果、IED の頻度は側頭葉内側の θ 帯域の位相同期と負の相関を示すだけでなく、IED 後に位相同期が低下することも示された。IED は位相同期の低下を介して記銘力低下に寄与している可能性がある。ただし、位相同期と記銘力低下は有意な相関を示さなかったことから、IED による記銘力低下の機序の全体像については更なる検討が必要である。

VII. 謝辞

本研究の機会を与えて下さり、ご指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学教授・齊藤延人先生に深く感謝いたします。本研究の遂行にあたり臨床・研究両面でご指導・ご助言を賜りました東京大学医学部脳神経外科特任講師・國井尚人先生、助教・嶋田勢二郎先生にも深謝いたします。

VIII. 引用文献

1. 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会. てんかん診療ガイドライン2010. てんかん治療ガイドライン2010. 2010;1-16.
2. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology*. 2005;64(7):1131-3.
3. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser A. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011;52(6):1150-9.
4. Ridsdale L, Wojewodka G, Robinson E, Landau S, Noble A, Taylor S, Richardson M, Baker G, Goldstein LH. Characteristics associated with quality of life among people with drug-resistant epilepsy. *J Neurol*. 2017;264(6):1174-84.
5. Akdemir V, Sut N, Guldiken B. Factors affecting the quality of life in drug-resistant epilepsy patients. *Acta Neurol Belg*. 2016;116(4):513-8.
6. Tang V, Kwan P, Poon WS. Neurocognitive and psychological profiles of adult patients with epilepsy in Hong Kong. *Epilepsy Behav*. 2013;29(2):337-43.
7. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004;62(2):258-61.

8. Scévola L, Sarudiansky M, Lanzillotti A, Oddo S, Kochen S, D'Alessio L. To what extent does depression influence quality of life of people with pharmaco-resistant epilepsy in Argentina? *Epilepsy Behav.* 2017;69:133–8.
9. Benbadis SR, O'Neill E, Tatum WO, Heriaud L. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia.* 2004;45(9):1150–3.
10. Asadi-Pooya AA, Emami Y, Emami M. Psychogenic non-epileptic seizures in Iran. *Seizure.* 2014;23(3):175–7.
11. Michel V, Mazzola L, Lemesle M, Vercueil L. Long-term EEG in adults: Sleep-deprived EEG (SDE), ambulatory EEG (Amb-EEG) and long-term video-EEG recording (LTVER). *Neurophysiol Clin.* 2015;45(1):47–64.
12. Ghougassian DF, Cook MJ, O'Brien TJ. Evaluating the Utility of Inpatient Video-EEG Monitoring. *Epilepsia.* 2004;45(8):928-932.
13. Jing J, Sun H, Kim JA, Herlopian A, Karakis I, Ng M, Halford JJ, Maus D, Chan F, Dolatshahi M, Muniz C, Chu C, Sacca V, Pathmanathan J, Ge W, Dauwels J, Lam A, Cole AJ, Cash SS, Westover MB. Development of Expert-Level Automated Detection of Epileptiform Discharges During Electroencephalogram Interpretation. *JAMA Neurol.* 2020;77(1):103–8.
14. Hwang WJ, Wang SH, Hsu YT. Spike detection based on normalized correlation with automatic template generation. *Sensors (Switzerland).* 2014;14(6):11049–69.

15. Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(12):1309–16.
16. Halász P, Terzano MG, Parrino L. Spike-wave discharge and the microstructure of sleep-wake continuum in idiopathic generalised epilepsy. *Neurophysiol Clin*. 2002;32(1):38–53.
17. Gollwitzer S, Scott CA, Farrell F, Bell GS, de Tisi J, Walker MC, Wehner T, Sander JW, Hamer HM, Diehl B. The long-term course of temporal lobe epilepsy: From unilateral to bilateral interictal epileptiform discharges in repeated video-EEG monitorings. *Epilepsy Behav*. 2017;68:17–21.
18. Malow BA, Selwa LM, Ross D, Aldrich MS. Lateralizing value of interictal spikes on overnight sleep-EEG studies in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40(11):1587–92.
19. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77.
20. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548–54.

21. Engel J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy - Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neur. Neurology. 2003;60(4):538–47.
22. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311–8.
23. Lüders H, Awad I, Burgess R, Wyllie E, Van Ness P. Subdural electrodes in the presurgical evaluation for surgery of epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*. 1992;5:147–56.
24. Nair DR, Burgess R, McIntyre CC, Lüders H. Chronic subdural electrodes in the management of epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(1):11–28.
25. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001;24(9):1683-1700 .
26. Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol*. 1993;34(6):781–7.
27. Ebner A, Hoppe M. Noninvasive electroencephalography and mesial temporal sclerosis. *J Clin Neurophysiol*. 1995;12(1):23–31.

28. Javidan M. Electroencephalography in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Review. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:1–17.
29. 日本神経学会. てんかん診療ガイドライン2018. 2018;17–23.
30. Faught E, Karakis I, Drane DL. The Impact of Interictal Discharges on Performance. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(12):1–9.
31. Giovagnoli AR, Avanzini G. Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2000;101(5):295–300.
32. Liu XY, Shi T, Yin WN, Ren ZY, Deng YL, Chen S Di. Interictal epileptiform discharges were associated with poorer cognitive performance in adult epileptic patients. *Epilepsy Res.* 2016;128:1–5.
33. Pressler RM, Robinson RO, Wilson GA, Binnie CD. Treatment of interictal epileptiform discharges can improve behavior in children with behavioral problems and epilepsy. *J Pediatr.* 2005;146(1):112–7.
34. Fernandez IS, Loddenkemper T. Should epileptiform discharges be treated? Invited Review. *Physiol Behav.* 2015;56(10):1492–504.
35. Ebus S, Arends J, Hendriksen J, Van Der Horst E, De La Parra N, Hendriksen R, Santegoeds E, Boon P, Aldenkamp B. Cognitive effects of interictal epileptiform discharges in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(6):697–706.

36. Lv Y, Wang Z, Cui L, Ma D, Meng H. Cognitive correlates of interictal epileptiform discharges in adult patients with epilepsy in China. *Epilepsy Behav.* 2013;29(1):205–10.
37. Guo J, Wu Q, Zhao CW, Xiao B, Feng L. Dynamic functional disturbances of brain network in seizure-related cognitive outcomes. *Epilepsy Res.* 2018;140:15–21.
38. Glennon JM, Weiss-Croft L, Harrison S, Cross JH, Boyd SG, Baldeweg T. Interictal epileptiform discharges have an independent association with cognitive impairment in children with lesional epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57(9):1436–42.
39. Nicolai J, Ebus S, Biemans DPLJJG, Arends J, Hendriksen J, Vles JSH, Aldenkamp AP. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia.* 2012;53(6):1051–9.
40. Tedrus GMAS, Fonseca LC, Carvalho RM. Neurobehavior Inventory: Correlation with clinical aspects and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28(2):191–5.
41. Kleen JK, Scott RC, Holmes GL, Roberts DW, Rundle MM, Testorf M, Lenck-Santini PP, Jobst BC. Hippocampal interictal epileptiform activity disrupts cognition in humans. *Neurology.* 2013;81(1):18–24.
42. Horak PC, Meisenhelter S, Song Y, Testorf ME, Kahana MJ, Viles WD, Bujarski KA, Connolly AC, Robbins AA, Sperling MR, Sharan AD, Worrell GA, Miller LR, Gross

- RE, Davis KA, Roberts DW, Lega B, Sheth SA, Zaghloul KA, Stein JM, Das SR, Rizzuto DS, Jobst BC. Interictal epileptiform discharges impair word recall in multiple brain areas. *Epilepsia*. 2017;58(3):373–80.
43. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: A cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(1):44–50.
44. Giovagnoli AR. Verbal semantic memory in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1999;99(6):334–9.
45. Milner B. The medial temporal-lobe amnesic syndrome. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28(3):599-611,609.
46. Dossani RH, Missios S, Nanda A. The Legacy of Henry Molaison (1926-2008) and the Impact of His Bilateral Mesial Temporal Lobe Surgery on the Study of Human Memory. *World Neurosurg*. 2015;84(4):1127–35.
47. Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain*. 2009;132(Pt 10):2822–30.
48. Frings L, Wagner K, Halsband U, Schwarzwald R, Zentner J, Schulze-Bonhage A. Lateralization of hippocampal activation differs between left and right temporal lobe epilepsy patients and correlates with postsurgical verbal learning decrement. *Epilepsy Res*. 2008;78(2–3):161–70.

49. Binder JR. Preoperative prediction of verbal episodic memory outcome using fMRI. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22(2):219–32.
50. Massot-Tarrús A, White K, Mirsattari SM. Comparing the Wada Test and Functional MRI for the Presurgical Evaluation of Memory in Temporal Lobe Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(6):31.
51. Kilpatrick C, Murrie V, Cook M, Andrewes D, Desmond P, Hopper J. Degree of left hippocampal atrophy correlates with severity of neuropsychological deficits. *Seizure.* 1997;6(3):213–8.
52. Ono SE, de Carvalho Neto A, Joaquim MJM, Dos Santos GR, de Paola L, Silvado CES. Mesial temporal lobe epilepsy: Revisiting the relation of hippocampal volumetry with memory deficits. *Epilepsy Behav.* 2019;100:106516.
53. Thompson PJ, Baxendale SA, McEvoy AW, Duncan JS. Cognitive outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in older patients. *Seizure.* 2015;29:41–5.
54. Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Fujino H, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R. Subcortical association with memory performance in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):20.

55. Wang X, Zhou W, Ye T, Lin X, Zhang J. The Relationship Between Hippocampal Volumes and Delayed Recall Is Modified by APOE ϵ 4 in Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:36.
56. Ibrahim GM, Cassel D, Morgan BR, Smith M Lou, Otsubo H, Ochi A, Taylor M, Rutka JT, Snead OC, Doesburg S. Resilience of developing brain networks to interictal epileptiform discharges is associated with cognitive outcome. *Brain.* 2014;137(10):2690–702.
57. Gelinas JN, Khodagholy D, Thesen T, Devinsky O and Buzsáki G. Interictal epileptiform discharges induce hippocampal-cortical coupling in temporal lobe epilepsy. *Nat Med.* 2016;22(6):641–8.
58. Horwitz B. The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage.* 2003;19:466–70.
59. Berger H. On the electroencephalogram of man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1969;Suppl 28:37+.
60. Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents EEG, ECoG, LFP and spikes Electric current contributions from all active cellular processes within a volume of brain tissue superimpose at a given location in the extracellular medium and generate a potent. *Nat Rev Neurosci.* 2016;13(6):407–20.

61. Smith EE, Reznik SJ, Stewart JL AJ. Assessing and Conceptualizing Frontal EEG Asymmetry: An Updated Primer on Recording, Processing, Analyzing, and Interpreting Frontal Alpha Asymmetry. *Int J Psychophysiol.* 2017;111:98–114.
62. von Stein A, Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol.* 2000 Dec;38(3):301–13.
63. Winson J. Loss of Hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science.* 1978;201:160–3.
64. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 197;34(1):171–5.
65. Harris KD, Henze DA, Hirase H, Leinekugel X, Dragoi G, Czurkó A, Buzsáki G. Spike train dynamics predicts theta-related phase precession in hippocampal pyramidal cells. *Nature.* 2002;417(6890):738–41.
66. Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser M-B, Moser EI. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature.* 2005;436(7052):801–6.
67. Stensola H, Stensola T, Solstad T, Frøland K, Moser MB, Moser EI. The entorhinal grid map is discretized. *Nature.* 2012;492(7427):72–8.
68. Sakimoto Y, Hattori M, Sakata S. Study of hippocampal theta rhythm during nonlinear and linear tasks in rats. *Japanese J Physiol Psychol Psychophysiol.* 2010;28(3):187–97.

69. Caplan JB, Madsen JR, Schulze-Bonhage A, Aschenbrenner-Scheibe R, Newman EL, Kahana MJ. Human theta oscillations related to sensorimotor integration and spatial learning. *J Neurosci.* 2003;23(11):4726–36.
70. Frolov NS, Pitsik EN, Maksimenko VA, Grubov VV, Kiselev AR, Wang Z, Hramov AE. Age-related slowing down in the motor initiation in elderly adults. *PLoS One.* 2020;15(9):e0233942.
71. Kahana MJ, Seelig D, Madsen JR. Theta returns. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11(6):739–44.
72. Herweg NA, Solomon EA, Kahana MJ. Theta Oscillations in Human Memory. *Trends Cogn Sci.* 2020;24(3):208–27.
73. Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring Phase Synchrony in Brain Signals. *Hum Brain Mapp.* 1999;8(4):194–208.
74. Rodriguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, Varela FJ. Perception's shadow: Long-distance synchronization of human brain activity. *Nature.* 1999;397(6718):430–3.
75. Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y, Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: Detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(4):549–57.

76. Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A. Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp.* 2007;28(11):1178–93.
77. Vinck M, Oostenveld R, Van Wingerden M, Battaglia F, Pennartz CMA. An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *Neuroimage.* 2011;55(4):1548–65.
78. Kunii N, Kawai K, Kamada K, Ota T, Saito N. The significance of parahippocampal high gamma activity for memory preservation in surgical treatment of atypical temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(10):1594–601.
79. Liu X, Issa NP, Rose S, Wu S, Sun T, Towle LV, Warnke PC, Tao JX. The first-hour-of-the-day sleep EEG reliably identifies interictal epileptiform discharges during long-term video-EEG monitoring. *Seizure.* 2018;63:48-51
80. Cohen MX. Analyzing neural time series data. 2014. 241–258 p.
81. Tai XY, Bernhardt B, Thom M, Thompson P, Baxendale S, Koepp M, Bernasconi N. Review: Neurodegenerative processes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Clinical, pathological and neuroimaging evidence. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018;44(1):70–90.

82. Park C-H, Choi YS, Kim HJ, Chung H-K, Jung A-R, Yoo JH, Lee HW. Interactive effects of seizure frequency and lateralization on intratemporal effective connectivity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(1):215–25.
83. Ung H, Cazares C, Nanivadekar A, Kini L, Wagenaar J, Becker D, Krieger A, Lucas T, Litt B, Davis KA. Interictal epileptiform activity outside the seizure onset zone impacts cognition. *Brain*. 2017;140(8):2157–68.
84. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(2):114–26.
85. Cox R, Rüber T, Staresina BP, Fell J. Heterogeneous profiles of coupled sleep oscillations in human hippocampus. *Neuroimage*. 2019;202:116178.
86. Trimmel K, Van Graan AL, Caciagli L, Haag A, Koepp MJ, Thompson PJ, Duncan JS. Left temporal lobe language network connectivity in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2018;141(8):2406–18.
87. Alessio A, Damasceno BP, Camargo CHP, Kobayashi E, Guerreiro CAM, Cendes F. Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy Behav*. 2004;5(1):22–7.

88. Gavrilovic A, Toncev G, Boskovic Matic T, Vesic K, Ilic ZJ, Gavrilovic J. Impact of epilepsy duration, seizure control and EEG abnormalities on cognitive impairment in drug-resistant epilepsy patients. *Acta Neurol Belg.* 2019;119(3):403–10.
89. Jin SH, Chung CK. Functional substrate for memory function differences between patients with left and right mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav.* 2015;51:251–8.
90. Pu Y, Cheyne D, Sun Y, Johnson BW. Theta oscillations support the interface between language and memory. *Neuroimage.* 2020;215:116782.
91. Barnett AJ, Man V, McAndrews MP. Parcellation of the Hippocampus Using Resting Functional Connectivity in Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol.* 2019;10:920.
92. Adnan A, Barnett A, Moayedi M, McCormick C, Cohn M, McAndrews MP. Distinct hippocampal functional networks revealed by tractography-based parcellation. *Brain Struct Funct.* 2016;221(6):2999–3012.
93. Poppenk J, Moscovitch M. A hippocampal marker of recollection memory ability among healthy young adults: contributions of posterior and anterior segments. *Neuron.* 2011;72(6):931–7.
94. Briellmann RS, Berkovic SF, Syngeniotis A, King MA, Jackson GD. Seizure-associated hippocampal volume loss: a longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2002;51(5):641–4.

95. Kälviäinen R, Salmenperä T, Partanen K, Vainio P, Riekkinen P, Pitkänen A.
Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy.
Neurology. 1998;50(5):1377–82.
96. Preiss M, Koblihova J, Netuka D, Klose J, Charvat F, Beneš V. Ruptured Cerebral
Aneurysm Patients Treated by Clipping or Coiling: Comparison of Long-term
Neuropsychological and Personality Outcomes. Cent Eur Neurosurg. 2007;68(4):169-
175.
97. Larsson PG, Wilson J, Eeg-Olofsson O. A New Method for Quantification and
Assessment of Epileptiform Activity in EEG with Special Reference to Focal
Nocturnal Epileptiform Activity. Brain Topography. 2009;22(1):52-59.
98. Peltola ME, Palmu K, Liukkonen E, Gaily E, Vanhatalo S. Semiautomatic
quantification of spiking in patients with continuous spikes and waves in sleep:
Sensitivity to settings and correspondence to visual assessment. Clinical Neurophysiol.
2012;123(7):1284-1290