

後方離断術を施行した乳児の術後脳機能の改善

—乳幼児のてんかん外科手術前後の神経学的予後・脳機能変化の客観的評価に基づく検討—

上田 理誉

国立精神神経医療研究センター精神保健研究所 知的発達障害研究部

<要 旨>

目的：本研究は、脳波で計測した脳機能解析によって、後方離断術後の乳児の神経発達変化を定量的に評価することを目的として行われた。

方法：薬剤抵抗性てんかんに対し後方離断術を実施した、13人の2歳未満の乳幼児をリクルートした。また、21人の年齢を一致させた定型発達の乳幼児も併せてリクルートした。てんかんの乳幼児に対しては10–20法の脳波を術前と術後1年目に実施し、発達指数（DQ）は術前と術後3年時に実施した。脳の非罹患側の脳連結性を検討するため、脳波の指標である phase lag index（PLI）を測定し、前方近距離（ASD）、後方近距離（PSD）、遠距離（LD）の3条件で設定した各電極ペアについて、DQとの関連性を検討した。

結果：77%の乳児が術後発作消失した。 β およびガンマ帯域の PSD ペアの PLI は術前には定型発達児の値より上昇していたが、術後は定型発達児と差を認めなくなった。単回帰分析で、術後3年時の DQ が高い患者ほど、後方離断術後の β 帯域脳波の ASD ペアの連結性が高いことが明らかになった。

結論：てんかん術前に認めた脳波の過剰連結性は、術後、定型児と同じ程度まで改善する。術後の高い連結性はてんかん患児の知的長期予後の改善と関連する。PLI で、後方離断術術後の神経発達予後改善の程度を定量することが可能であることが明らかになった。

<キーワード> 乳児、後方離断術、皮質異形成、てんかん、発達

【はじめに】

多葉にまたがる脳形成異常が原因の乳児てんかんは非常にまれで、難治性てんかんを引き起こし、重度のてんかん性脳症と進行性の発達遅滞を引き起こす (Tamburrini et al., 2014); (Wyllie, 1996); (Loddenkemper et al., 2007); (Otsuki et al., 2013)。ロンドンの人口集団ベースのコホート研究では、乳児の新規発症てんかんのうち、多葉にまたがる皮質形成異常が原因の乳児はわずか4%であった (Eltze et al., 2013)。さらに、

後方 1/4 の多葉にわたる皮質形成異常は、皮質発生過程にかかわる病理の 3–15%を占め、てんかん外科手術の病因の 5%程度であった (Tamburrini et al., 2014)。また、全年代を対象とした後方離断術後の発作消失率は 50–92%である (Tamburrini et al., 2014)。小児のてんかん外科手術において、1歳未満の児の早期手術は術後の良好な知的発達と関連していることが知られる (Loddenkemper et al., 2007)。後方離断術

は後頭葉、側頭葉、頭頂葉を残りの脳から切り離す手術であるが、主要血管は残され、切除手術と比較すると侵襲が少ない手術手法である。乳児期早期の切除術は術中合併症のリスクと周術期死亡率が高いことが以前より報告されてきたが (Otsuki et al., 2013)、広範な皮質形成異常によって引き起こされる薬剤抵抗性てんかんの乳児に対する後方離断術の手術成績は、ほとんど報告されて来なかった。

一方で、薬剤抵抗性てんかんの乳児は重度の発達遅滞を認めることが多く、適切に発達を評価することは非常に困難である。発達指数 (DQ) は、養育者が記述する the Kinder Infant Development Scale (KIDS)のような質問紙を用いて間接的に計測されたり (Ueda et al., 2018)、診療録に記載された発達のマイルストーンから判断されたり (Moseley et al., 2013)、the Bayley Scales of Infant Development を用いて、患者を直接評価されたりしてきたが (Loddenkemper et al., 2007)、十分とは言えなかった。ここでは、phase lag index (PLI)という、脳連結性の指標を用いて、後方 1/4 の脳皮質異形成 (PQD) を持つ乳児の後方離断術前後の脳機能の変化を客観的に検討した。この研究の目的は、術後脳機能変化と発達指数の術後改善の関連性を明らかにすることである。

【方法】

1. 参加者

PQD が原因の薬剤抵抗性てんかんに対し、後方離断術を施行した 2 歳以下の乳児を 13 人リクルートした。2010 年から 2017 年の間に国立精神・神経医療研究センターで手術を実施した症例で、全例、術前に、核磁気共鳴画像 (MRI)、

24 時間以上の長時間ビデオ脳波測定、ポジトロン断層撮影 (PET) 検査、脳磁図検査を実施した。2 名以上の小児神経専門医が術前検査結果を確認し、すべての検査結果におけるてんかん原性領域が脳後方 1/4 の領域に一致して存在することを確認した。後方離断術の術式は、従来通りの手術方法で実施された (Daniel et al., 2007)。3 人の乳児は burst-suppression を伴う早期乳児てんかん性脳症 (EIEE) と診断され、残りの 9 人の乳児は、早期発症てんかん性脳症 (EOEE) と診断された。すべての乳児は連日発作を認めた。発作間欠期脳波では、高頻度の高振幅多焦点性棘波/鋭波を罹患側脳波で認めた。脳波異常が非罹患側から発生する脳波異常はなくても、発作間欠期てんかん原性波 (IEDs) とてんかん発作はたいてい両側同期性に認められた。診療録から、性別、手術年齢、てんかん発症年齢、術前と術後 1 年時の発作頻度、抗てんかん薬の数について、情報を得た。DQ は術前と術後 3 年時に KIDS を用いて計測した (Ueda et al., 2018)。脳波検査は術前と術後 1 年次に施行した。

手術群と年齢と性別を一致させた乳児 21 人を併せてリクルートした。彼らは、明らかな神経学的異常所見がない児で、同じ期間に外来部門を受診した (Natsume et al., 2016, Takeda et al., 2017) (表 1)。

2. 脳波

脳波測定方法の概略は上田ら (2019 年) と同様である (Ueda et al., 2019)。てんかんの乳児と対照群の乳児は 60 分間脳波を施行し、睡眠脳波を含む。脳波は国際 10-20 法で、19 チャンネル (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T3, T4, T5, T6,

O1, O2, Fz, Cz, Pz) から記録された。基準電極は耳朶に設けた。眼電図も測定した。脳波測定中のインピーダンスは 10 k Ω 以下で維持した。サンプリング周波数は 500 Hz とした。データは 19 チャンネルデジタルビデオ脳波システム (EEG1200; Nihon Kohden) を用いた。乳児は、脳波専用の防音、照明、電波を遮蔽した部屋で養育者の隣で横になり入眠した。二人の小児神経専門医が独立して、筋電図や眼球運動、瞬目、てんかん原性波などのアーチファクトを脳波から除去した。罹患側が burst-suppression パターンの場合、棘波のない suppression の時期の脳波を選んだ。また、てんかん発作を含む領域は除外した。

軽睡眠期で、アーチファクトのない 5 秒のエポックを 6 つ、各参加者の脳波毎に切り出した。軽睡眠脳波を取得するために、参加者が目を閉じた直後以降の脳波を使用した。乳児は検査指示に従うことができないので、過去の乳児の脳波研究と同様に、軽睡眠期の脳波を使用した (Burroughs et al., 2014) (Davis et al., 2019)。 α 帯域 (8–13 Hz)、 β 帯域 (13–30 Hz)、 γ 帯域 (30–40 Hz) における phase lag index (PLI) が測定された。

PLI は、次のように定義された 2 つの時系列間のヒルベルト変換から導出された瞬時位相差の分布の一貫性を表し、次のように定義される。

$$PLI_{i,j} = \frac{1}{N} \left| \sum_{k=0}^{N-1} \text{sign}(\Delta\phi_{i,j}(k)) \right|$$

$\Delta\phi$ は、この研究で使用した各電極ペアからの 2 つの時系列の瞬間位相間の差であり、0 から 1 の値をとる (Stam et al., 2007)。PLI 計測の重要

な利点は、コヒーレンスなどの従来の脳連結性の指標とは異なり、真の EEG 連結性から外れる結果を誘発する体積伝導の影響が回避できることである。したがって、PLI 値は、EEG 電極間の真の機能的接続を示す。

非罹患側の 3 群 (各群にそれぞれ 4 つの電極ペア) を次のように選択した。anterior short-distance pairs (ASD-PLI) (右側脳波 Fp2–F4, Fp2–F8, F4–T4, F8–T4; 左側脳波 Fp1–F3, Fp1–F7, F3–T3, F7–T3)、posterior short-distance pairs (PSD-PLI) (右側脳波 T4–P4, T4–T6, P4–O2, T6–O2; 左側脳波 T3–P3, T3–T5, P3–O1, T5–O1)、long-distance pairs (LD-PLI) (右側脳波 Fp2–Pz, Fp2–P4, Fp2–T6, Fp2–O2; 左側脳波 Fp1–Pz, Fp1–P3, Fp1–T5, Fp1–O1) と定義した。LD 群では、非罹患側の後頭葉と最も前方の電極を結ぶ 4 ペアを選択し、ASD 群と PSD 群では、それぞれ前頭葉と後頭葉をカバーする非罹患側の 4 つの電極を選んだ。

手術側の PLI 計測は、術前の発作間欠期脳波にてんかん原性波が多く、脳波の切り出しが困難であったこと、術後の離断脳は患児の発達に寄与しないように思われることから実施しなかった。

また、対照群では、乳児期に利き手の判断は困難であること、PQD の存在が利き手に影響を与えるかどうか不明瞭であることから、脳波の右脳側と左脳側それぞれの PLI を計測した。

3. 統計学的手法

JMP^{TR} software, version 10 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて、データ解析を行った。手術群の手術時年齢と対照群の脳波計測時年齢の比較、手術群の術前術後の抗てんかん薬の内服数を比較するために、Wilcoxon's signed-rank

test を実施した。手術群と対照群の男女比の比較のため Pearson's χ^2 test を実施した。

また、ブートストラップ法により、術前、術後、対照群の3群について、参加者別に、 α 、 β 、 γ のそれぞれの周波数帯域、ASD、PSD、LDの各電極ペア別、6つのPLI値別（1エポック5秒×6エポックより作成）に、ランダムに1000回リサンプリングしデータセットを作成した。リサンプリングされたデータセット毎に、術前、術後、対照群各々のPLI平均値について、術前-術後群、術前-対照群、術後-対照群各々をMann-Whitney U test を用いて比較し、U統計量の確率を表すz値を算出した。z値の95%信頼区間は、最終的に正規分布と仮定して算出された。信頼区間の下限が正規分布の右2.5パーセンタイルの下限よりも大きい場合、有意差があると判断した。

Mann-Whitney U test は患者群の術後発作消失群と残存群の間のPLI平均値の違いを評価するためにも実施された。

患者群において、術前DQと術前の各周波数帯域の各PLI値（ASD-PLI, LD-PLI, PSD-PLI）の関連性を単回帰分析にて検討した。また、術後3年時のDQと術後1年時の各周波数帯域の各PLI値（ASD-PLI, LD-PLI, PSD-PLI）の関連性についても単回帰分析にて検討した。 $P < 0.05$ とした。

この研究はヘルシンキ宣言のガイドラインを遵守しており、国立精神神経医療研究センター倫理委員会の承認を得た（A2018-092）。すべての参加者は、養育者が、自分の子どもの研究参加に同意をし、署名をした。

【結果】

1. 患者背景

10人の乳児の術後発作消失が得られた(表1)。術後3年時の平均DQは50.0であった。すべての乳児は、術後、独歩を獲得した。10人の乳児の病理学的診断は焦点性皮質異形成(FCD)2型、残りの3人はFCD1型であった。抗てんかん薬の内服数は術前と術後で変化を認めなかった。

2. てんかん手術群と対照群の間のPLI解析

ブートストラップ法で得られたPLI最大値と最低値、z値を3群間で比較し、結果を図1に示した。術前、術後、対照群のPLIの平均値と標準偏差を検討した。 β 帯域のASD, PSD, LDのPLIペアで、術前群の非罹患側のPLI平均値は対照群（右脳、左脳）より高かった。

対照群（右脳）と患者群を比較した結果を以下に示す。術前群の非罹患側のPLIと対照群のPLIを比較すると、術前の β 帯域のPLIは対照群より、ASDとPSDペアで統計学的に有意に高い。 γ 帯域の術前PLIは対照群より、PSDペアで有意に高い。一方、 α 帯域の術前PLIは、対照群よりLDペアで有意に低い。術後PLIは対照群と比較し、すべての周波数帯域のすべてのペアと統計学的有意差を認めない。

次に、対照群（左脳）と患者群を比較した結果を以下に示す。 β 帯域の術前PLIは、対照群よりPSDとLDペアで有意に高い。 γ 帯域の術前PLIはPSDペアで対照群より優位に高い。術後PLIはすべての周波数帯域のすべてのPLIペアと有意差を認めない。

また、術後発作消失群と発作残存群に分けて検討した場合、各PLIペアの平均値は発作残存と消失の間に有意差を認めなかった。

3.3 DQと脳機能連結性の関連性

単回帰分析の結果、術前 DQ は β 帯域の術前 LD-PLI と有意な関連を認めた。 $(R^2=0.457, F=9.246, P=0.011)$ 。また、術後 3 年時の DQ は β 帯域の術後 ASD-PLI と有意な関連を認めた $(R^2=0.37, F=6.4083, P=0.028)$ 。それ以外の周波数帯域の PLI ペアに関しては、DQ との関連を認めない。

4. 考察

本研究は、後方離断術を受けた乳児の、術後発作と発達予後について明らかにし、神経生理学的脳機能と発達改善の関連性について論じた初めての研究である。私たちは、後方離断術を実施した脳の反対側の健康な脳の機能を評価する方法を検討し、脳機能の変化と術後発達の改善の関連を明らかにした。後方離断術により以下の改善が明らかになった。(i) β および γ 帯域の PSD-PLI (非罹患側) は術前値が高いが、術後は対照群と同レベルまで改善する、(ii) β 帯域の ASD-PLI (非罹患側) は、術前値は高いが、術後、対照群 (右脳) と同レベルまで改善する、(iii) β 帯域の LD-PLI (非罹患側) は、術前に高く、術後は対照群 (左脳) と同程度まで改善する、(iv) α 帯域の LD-PLI は術前に低下するが、術後対照群 (右脳) と同程度まで改善する、(v) 高い術前 DQ は、高い術前 β LD-PLI と関連する、(vi) 高い術後 3 年時 DQ は、術後 β ASD-PLI 高値と関連する。

4.1 乳児後方離断術の予後

この研究は、過去の後方離断術の研究と比較し、患者群が若く、術後発作消失率が高いことが特徴である (Tamburrini et al., 2014); (D'Agostino et al., 2004); (Yang et al., 2014); (Novegno et al., 2011)。過去の研究で、後方離断

術の手術成績は成人と小児の結果が合わせて報告されているが、術後発作消失率は 50%–92% である (Tamburrini et al., 2014)。私たちの研究結果では、発作消失を得られたすべての乳児で、病理組織学的診断可能でかつ、MRI で指摘可能な病変が大脳後方 1/4 に限局した症例に限られており、この点は、良好な手術成績に関連した可能性がある (Kalbhenn et al., 2019); (Davis et al., 2012)。発作消失例全例の術後脳波では、てんかん原性波は罹患側の後方 (病変部位) に限局していた。一方、発作残存 3 例の術後脳波では、てんかん原性波は離断部位以外の部位にも認められた (Kalbhenn et al., 2019)。

4.2 術後 PLI により評価された脳機能連結性改善

β および γ 帯域 PSD-PLI 接続性は、術前に非罹患側で増加し、術後に正常化した。これは、手術により、非罹患側への発作およびてんかん原性波の伝播が遮断された結果である可能性を認めた。本研究の結果と同様に、相互相関分析 (バンドフィルター 0.5–55 Hz) を用いた過去の脳波研究で、點頭てんかんの乳児では対照群 (健常乳児) よりも強い機能的連結性を示したが、発作が制御されると、機能連結性は対照群と同レベルまで改善した (Shrey et al., 2018)。點頭てんかんの乳児の脳波に関する過去の研究で、 δ から β 帯域でのコヒーレンスの上昇は、ヒプスアリスミアに関連して認められ、短距離の電極間コヒーレンスは前頭領域で減少した (Burroughs et al., 2014)。點頭てんかんの脳で認められる広範囲の同期性 (脳連結性の上昇) は、大脳の各構造間の連結性の強化によって、または皮質-皮質下回路に関連して引き起こされる

可能性がある (Burroughs et al., 2014)。さらに、以前の研究では、FCD の成人患者と対照群の脳波では、 γ 帯域および β 地域の脳連結性が高いことも報告されている (Jeong et al., 2014)。さらに、點頭てんかんを発症した結節性硬化症の乳児では、発症前から δ から γ 帯域で脳連結性が高いことが報告され (Davis et al., 2019)、點頭てんかんの乳児では、てんかん発症前より既に點頭てんかんを持たない乳児とは異なる脳連結性を持つことを明らかにした。

β 帯域の ASD-PLI と LD-PLI の術前値の上昇、および α 帯域の LD-PLI の術前値の減少は、対照群 (右脳または左脳のいずれか) と比較した場合に観察された。この結果は、対照群の脳連結性が、右脳と左脳に本来から存在する機能連結の差異に影響を受ける可能性があるため、厳密に評価することは困難であった。発作消失例と残存例の間で、各選択的ペアの平均 PLI 値に差を認めなかったが (3.2)、このことは、非罹患側の脳機能の改善が、発作消失だけに起因する訳ではないことを示唆した。以前の研究では、脳梁離断術後の脳連結性の改善は、術前と術後の両方の発作頻度との関連を認めた (Liang et al., 2018)。われわれの研究では、参加者が少なかつたため、この点について十分な議論ができなかった。

以上より、非罹患側の術前の異常な脳連結性の上昇は、後方離断術後に正常化したことが明らかになった。しかしながら、脳機能の改善の原因については慎重に検討する必要があることが示された。

4.3 長期発達予後と術後 PLI 接続性との関係

手術後 3 年時の高い DQ は、手術後 1 年時の

高い脳連結性と関連していた (図 2 [b])。 β 帯域の術後 ASD-PLI が高い患者は、術後長期にわたり DQ が改善を示す可能性が高くなった。定型発達児の脳波の機能連結性は、脳の成長、髄鞘形成、成熟とともに増加する。 α 帯域の PLI は、加齢に伴う小児期の PLI 増加を示している可能性がある (Smit et al., 2016)。本研究では β 帯域の術前 LD-PLI が高いほど、術前 DQ が上昇する傾向を認めた (図 2 [a])。この相関関係は、術後の PLI 連結性が長期的な発達の予後を予測することを示唆しているが、この正の相関関係は、術後の PLI 接続性の低下と矛盾する可能性がある。しかしながら、非罹患側の脳連結性は、PQD に対し後方離断術を受けた乳児の正常な脳の成熟と病的な脳の変化の両方を反映している可能性がある。非罹患側の健康な脳では、術後の PLI の変化と、手術後のてんかん原性波伝播頻度の低下の両方を認めるが、必ずしも DQ の改善には関連しない。たとえば、 β 帯域の脳連結性は年齢とともに増加するが、點頭てんかんを発症する結節性硬化症の乳児で観察される高い接続性は、抑制ニューロンの未熟性やシナプス刈り込みの失敗などの正常な脳発達プロセスの深刻な異常を示す (Davis et al., 2019)。焦点てんかん患者の MRI を用いた脳連結性に関する研究では、患者群は対照群と比較してネットワーク分離の強化と全脳的な統合の減少により、健全なトポロジー構造組織の減少を認めしたが、知的レベルが低く、実行機能が低い患者のサブグループでは、ネットワーク分離 (クラスタリング係数) と統合 (特徴的な経路長) の比率の減少を認めた (Bonilha et al., 2014, Vaessen et al., 2012)。手術後の前頭葉内脳領域の

局所的な接続性の過度の低下は、より低い DQ を示す患者は長期的な発達低下を認めやすいことを示している可能性がある。

さらに、術後 β ASD-PLI のみが術後 DQ と関連していることも本研究では明らかになった (図 2)。以前の研究では、比較的高い周波数帯域 (つまり、 α - β 帯域) に対するパワースペクトル分析において、相対パワー値の増加と、脳の成熟が関連することが明らかにされた。この、脳の成熟に伴う相対パワー値の上昇は、特に前頭葉機能に関する、認知および行動上の発達の評価のための代理マーカーと見なされた (Scher,2008)。過去の研究と同様に、私たちの研究では、 β 帯域の脳波で、術後の PLI 値は ASD ペアで、PSD および LD ペアよりも強く DQ と関連していた。つまり、PLI 脳機能連結性に対する手術の影響には議論の余地があるが、少なくとも、 β 帯域の術後 ASD-PLI の上昇は長期 DQ の改善と関連すると言える。

4.4 研究の限界

この研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、研究参加者数が、稀少疾患のため、少数に限られた。第 2 に、脳罹患側と非罹患側との半球間接続を無視せざるを得なかった。本研究ではてんかん原性波の頻度や手術後の解剖学的変化を含むいくつかの要因を考慮しなかったが、脳連結性の変化に影響を与えた可能性がある。第 3 に、分析に使用した脳波データの時間が短いことがあげられる。術前 EEG データで発作間欠期のでんかん原性波のない 5 秒間の連続するエポックを十分に特定することは困難であった。しかしながら、手術後の脳の非罹患側の変化は、正常な脳機能の回復と発達の促進を示

した。

5. References

- Bonilha L, Tabesh A, Dabbs K, Hsu DA, Stafstrom CE, Hermann BP, et al. Neurodevelopmental alterations of large-scale structural networks in children with new-onset epilepsy. *Hum Brain Mapp* 2014;35(8):3661-72.
- Burroughs SA, Morse RP, Mott SH, Holmes GL. Brain connectivity in West syndrome. *Seizure* 2014;23(7):576-9.
- D'Agostino MD, Bastos A, Piras C, Bernasconi A, Grisar T, Tsur VG, et al. Posterior quadrantic dysplasia or hemi-hemimegalencephaly: a characteristic brain malformation. *Neurology* 2004;62(12):2214-20.
- Daniel RT, Meagher-Villemure K, Farmer JP, Andermann F, Villemure JG. Posterior quadrantic epilepsy surgery: technical variants, surgical anatomy, and case series. *Epilepsia* 2007;48(8):1429-37.
- Davis KL, Murro AM, Park YD, Lee GP, Cohen MJ, Smith JR. Posterior quadrant epilepsy surgery: predictors of outcome. *Seizure* 2012;21(9):722-8.
- Davis PE, Kapur K, Filip-Dhima R, Trowbridge SK, Little E, Wilson A, et al. Increased electroencephalography connectivity precedes epileptic spasm onset in infants with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2019;60(8):1721-32.
- Eltze CM, Chong WK, Cox T, Whitney A, Cortina-Borja M, Chin RF, et al. A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. *Epilepsia* 2013;54(3):437-45.
- Jeong W, Jin SH, Kim M, Kim JS, Chung CK. Abnormal functional brain network in epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 2014;108(9):1618-26.

- Kalbhenn T, Cloppenborg T, Wormann FG, Blumcke I, Coras R, May TW, et al. Operative posterior disconnection in epilepsy surgery: Experience with 29 patients. *Epilepsia* 2019;60(9):1973-83.
- Liang JG, Kim NY, Ko A, Kim HD, Lee D. Changes in functional brain network topology after successful and unsuccessful corpus callosotomy for Lennox-Gastaut Syndrome. *Sci Rep* 2018;8(1):3414.
- Loddenkemper T, Holland KD, Stanford LD, Kotagal P, Bingaman W, Wyllie E. Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics* 2007;119(5):930-5.
- Moseley BD, Wirrell EC, Wong-Kisiel LC, Nickels K. Early onset epilepsy is associated with increased mortality: a population-based study. *Epilepsy Res* 2013;105(3):410-4.
- Natsume J, Ogawa C, Fukasawa T, Yamamoto H, Ishihara N, Sakaguchi Y, et al. White Matter Abnormality Correlates with Developmental and Seizure Outcomes in West Syndrome of Unknown Etiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(4):698-705.
- Novegno F, Massimi L, Chieffo D, Battaglia D, Frassanito P, Bianco LF, et al. Epilepsy surgery of posterior quadrant dysplasia in the first year of life: experience of a single centre with long term follow-up. *Seizure* 2011;20(1):27-33.
- Otsuki T, Honda R, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Nakai T, et al. Surgical management of cortical dysplasia in infancy and early childhood. *Brain & development* 2013;35(8):802-9.
- Scher MS. Ontogeny of EEG-sleep from neonatal through infancy periods. *Sleep Med* 2008;9(6):615-36.
- Shrey DW, Kim McManus O, Rajaraman R, Ombao H, Hussain SA, Lopour BA. Strength and stability of EEG functional connectivity predict treatment response in infants with epileptic spasms. *Clin Neurophysiol* 2018;129(10):2137-48.
- Smit DJ, de Geus EJ, Boersma M, Boomsma DI, Stam CJ. Life-Span Development of Brain Network Integration Assessed with Phase Lag Index Connectivity and Minimum Spanning Tree Graphs. *Brain connectivity* 2016;6(4):312-25.
- 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.
- Takeda K, Matsuda H, Miyamoto Y, Yamamoto H. Structural brain network analysis of children with localization-related epilepsy. *Brain & development* 2017;39(8):678-86.
- Tamburrini G, Battaglia D, Albamonte E, Contaldo I, Massimi L, Caldarelli M, et al. Surgery for posterior quadrantic cortical dysplasia. A review. *Childs Nerv Syst* 2014;30(11):1859-68.
- Ueda R, Shimizu-Motohashi Y, Sugai K, Takeshita E, Ishiyama A, Saito T, et al. Seizure imitators monitored using video-EEG in children with intellectual disabilities. *Epilepsy Behav* 2018;84:122-6.
- Ueda R, Takeichi H, Kaga Y, Oguri M, Saito Y, Nakagawa E, et al. Atypical gamma functional connectivity pattern during light sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain & development* 2019.
- Vaessen MJ, Jansen JF, Vlooswijk MC, Hofman PA, Majoie HJ, Aldenkamp AP, et al. White matter network abnormalities are associated with cognitive decline in chronic epilepsy. *Cereb Cortex* 2012;22(9):2139-47.
- Wyllie E. Surgery for catastrophic localization-related epilepsy in infants. *Epilepsia* 1996;37 Suppl

1:S22-5.

Yang PF, Mei Z, Lin Q, Pei JS, Zhang HJ, Zhong ZH, et al. Disconnective surgery in posterior quadrant epilepsy: a series of 12 paediatric patients. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 2014;16(3):296-304.

謝辞

本研究は、Ueda R et al. Improvement of brain function after surgery in infants with posterior quadrant cortical dysplasia. *Clin Neurophysiol.* 2021 Feb;132(2):332-337.に掲載された。

表 1. 参加者の臨床的特徴

Clinical features	Presurgery	Postsurgery	Control
Age at examination (months); M (SD)	6.9 (6.5)	18.6 (7.6)	12.5 (11.1)
Age at surgery (months); M (SD)	7.2 (6.5)		
Sex; Male:Female;	5:8		8:13
Spasm; n (%)	9 (69.2)		
Epilepsy syndrome			
EIEE; n (%)	3 (23.0)		
EOEE; n (%)	10 (77.0)		
Affected side; Right:Left	5:8		
Age at seizure onset (days); median (range)	30 (1-210)		
Number of antiepileptic drugs; M (SD)	2.5 (0.9)	2.2 (1.0)	
Seizure freedom after surgery; n (%)	10 (77.0)		
DA before surgery; M (SD)	3 (2.2)		
DQ before surgery; M (SD)	56.6 (28.7)		
DQ 3 years after surgery; M (SD)	50.0 (24.1)		

EIEE, Early infantile epileptic encephalopathy with burst-suppression; EOEE, early-onset epileptic encephalopathy; DA, developmental age; DQ, developmental quotient; M, mean; SD, standard deviation (%) Data indicate the proportion of each clinical demographics in each group.

図 1. 浅睡眠期の各帯域周波数の非罹患側脳波の平均 Phase lag index

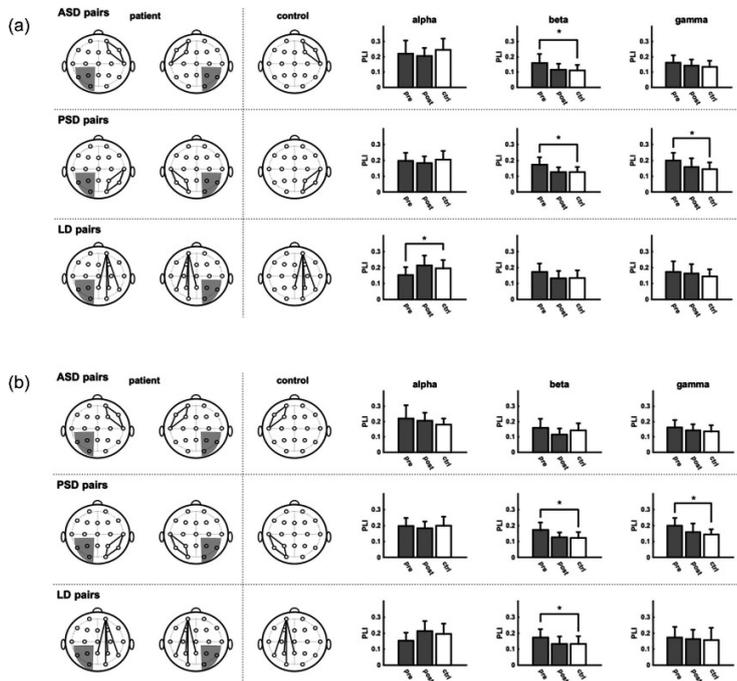
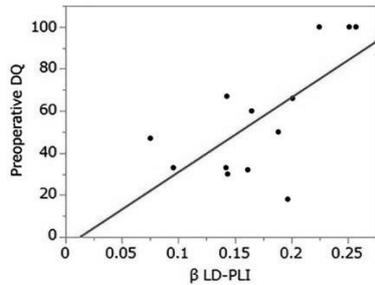


図 1(a) 対照群では右側脳波、図 1(b) 対照群では左側脳波を使用して解析した。

* $Z score > 1.96$. LD, long distance; ASD, anterior short distance; PSD, posterior short distance; pre, presurgery; post, postsurgery; ctrl, control

図 2. Phase lag index と発達指数の関係

(a) Preoperative DQ and LD-PLI in the beta range



(b) Postoperative DQ and ASD-PLI in the beta range

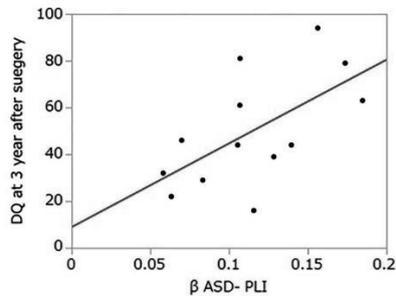


図 (a) では β 帯域の術前 long distance (LD)-Phase lag index (PLI) と術前発達指数 (DQ) の関連、図(b)では、 β 帯域の術後 anterior short distance (ASD)-PLI と術後 3 年時の DQ の関連を単回帰分析で予測した。