

201122053A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

側頭葉てんかん外科手術後の記憶障害機構  
の解明

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 白井桂子

平成24(2012)年 3月

# 目 次

I. 総括研究報告	
側頭葉てんかん外科手術後の記憶障害機構の解明に関する研究-----	1
白井 桂子	
II. 分担研究報告	
1. 術後記憶障害の特徴と影響因子に関する研究-----	21
白井 桂子	
2. 頭蓋内脳波における超高周波成分の臨床的意義に関する研究-----	30
馬場 好一	
3. 機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性に関する研究-----	39
寺田 清人	
4. 言語優位半球同定における既存方法と非侵襲的代替方法の 有効性に関する比較研究-----	51
井上 有史	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	63
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	67

# I 総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
総括研究報告書

側頭葉てんかん外科手術後の記憶障害機構の解明に関する研究

研究代表者 白井桂子  
独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター  
臨床研究部 神経内科医師

## 研究要旨

### ●目的と概要

今後日本が直面する高齢化社会において、慢性疾患の早期解決は、目指すべき健康長寿社会の重要な課題のひとつといえるであろう。本研究は、脳の慢性疾患であるてんかんの根治的治療法である側頭葉てんかん外科治療に関連する記憶障害を対象としている。

外科治療が可能なたんかん症例の中で、その70%以上を占めるのが側頭葉てんかんであり、特に内側側頭葉てんかんについては、薬物療法よりも外科治療の方が有効であるとの有力なエビデンスが得られている。外科治療により約90%の症例で治癒または改善が得られるものとみられ、欧米では、側頭葉てんかんは外科的に治療が可能であり、それによる社会復帰、社会貢献を積極的に推奨する疾患であると位置づけられている。しかしながら、欧米諸国と比較して、日本ではてんかんの外科治療症例が少ない。

側頭葉内側は記憶機能に重要な役割を果たしていることから、外科治療により、てんかん発作が完治しても、術後に記憶障害を生じる場合がある。確実に発作を抑制するために十分な範囲を切除し、かつ、術後の障害を回避するために切除範囲を最小にすることが求められる。

このような課題の解決に資するために、3年間にわたる本研究は、(1)術後の記憶機能障害の実態を詳細に把握し、その発生要因を解明すること、そして、(2)術後障害の予測および回避を可能にする臨床検査手法ならびに手術様式を確立するための明確な指針を提供すること、の2つを目的の柱としている。

23年度は、次の4つのテーマに対しての取り組みを推進した。

#### (a) 言語優位側（左）/非優位側（右）手術と記憶障害との関係の把握

術後の記憶障害の可能性が完全には否定できないことを懸念するために、日本においては発作抑制の治療効果が確実視される症例においてすら手術を回避してしまう場合がかなりの数に上っていると推測される。当該研究は、てんかん症例における外科治療選択の妨げの解消に資することを目的として、統計的な実証を目指す大規模な調査研究であり、術前術後の神経心理検査結果をもとに、記憶障害の特徴、記憶障害の発生に影響する因子に重点を置いた解析を実施する。選択的扁桃体海馬切除術（SAH）症例に焦点を絞って発作転帰を評価し、術前と術後2年目の神経心理検査が実施された症例で、言語優位側、非言語優位側の2群に分け、言語性

IQ、動作性 IQ、視覚性記憶、言語性記憶などの項目について検討を加える。

#### (b) 頭蓋内脳波の超高周波成分 (very high frequency oscillation; VHFO) 解析

てんかん原性に関連する脳波は、その発生部位やメカニズムに依存する複雑な波形を呈する 경우가多々存在する。より精密なてんかん原性領域診断の指標としての可能性を検討すべく、高周波成分 HFO (high frequency oscillation) および超高周波成分 VHFO (very high frequency oscillation) に関して、硬膜下電極を留置し、局所脳部位活動の直接観察、皮質電気活動の記録を行い、発作時および発作間欠時の出現様式、分布、振幅等の性状を詳細に検討し、発作予後との関連を検討することにより、臨床的意義を検証する。

#### (c) 機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性に関する研究

脳神経細胞群の過剰同期発射により発作が生じる疾患である「てんかん」においても、脳皮質に存在するてんかん原性領域から生じた異常活動が皮質間ネットワークによって他の領域に伝わり、臨床症状を出現させていると考えられる。頭蓋内脳波における皮質間ネットワークを把握すべく皮質間誘発電位を記録し、皮質間連関の方向性、皮質間連関の潜時、皮質間連関の形態的特徴 (位相、振幅など)、皮質間連関の分布の把握 (電極位置) などに関する詳細な検討を行う。

#### (d) 言語優位半球同定における既存方法と非侵襲的代替方法の有効性に関する比較研究

言語優位側手術においては非言語優位側手術よりも術後記憶障害の危険性が高いことが明らかになりつつあり、術後の言語・記憶障害の後遺症を防止する観点からも、言語優位半球を術前に判定しておくことは非常に重要である。世界的に用いられている言語優位半球同定検査法としての Wada テスト、およびこれの代替候補として最も期待される fMRI を当センターでの外科治療予定症例で実施し、同一症例の Wada テストの結果と比較することにより、fMRI による言語優位半球の同定の精度、問題点について検討する。

### ●研究方法

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターでは、1983 年から積極的にてんかん外科治療に取り組み、現在まで 1100 症例を越える外科治療を行ってきた。神経内科、精神神経科、ならびに脳神経外科の専門医から構成される専門家チームを構成し、長年にわたり蓄積してきた多様な知見、技術を活用することにより、巨視的・非侵襲的研究ならびに微視的・前方視的研究を有機的、相補的に結びつけた複合研究として遂行する。

#### (a) 言語優位側 (左) / 非優位側 (右) 手術と記憶障害との関係の把握

1983 年から 2010 年に至るまでの側頭葉てんかん 795 症例の中から、一定の基準を満たした 211 症例を手術側 (言語優位側 (左)・非言語優位側 (右)) で 2 群に分け、比較を行った。術前と術後 2 年の検査成績の変化を各症例で数値化し、手術側と術後機能変化について統計解析を実施した。

脳高次機能の指標としては、ウェクスラー成人知能検査改訂版 (Wechsler Adult Intelligence

Scale, Revised/III, WAIS-R/III) の全IQ、言語性IQ、動作性IQを用いた。記憶機能の検討には、ウェクスラー記憶検査改訂版 (Wechsler Memory Scale, Revised, WMS-R) と三宅式記銘力検査を用い、WMS-R の言語性記憶指数、視覚性記憶指数、注意 / 集中指数、遅延記憶指数、三宅式記銘力検査の言語対記憶成績結果を比較した。

#### (b) 頭蓋内脳波の超高周波成分 (very high frequency oscillation; VHFO) 解析

難治性てんかん症例において、てんかん原性領域同定のため、硬膜下電極を留置して頭蓋内脳波記録を行った。高周波成分 HFO (high frequency oscillation、300 ~ 700Hz) および超高周波成分 VHFO (very high frequency oscillation) に関して、非侵襲的検査では不可能な局所脳部位活動の直接観察、皮質電気活動の記録を行い、発作時および発作間欠時の出現様式、分布、振幅等の VHFO の性状を詳細に検討し、MRI 病変およびてんかん原性領域との関係、発作予後との関連を検討した。

#### (c) 機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性に関する研究

難治側頭葉てんかんの症例において硬膜下電極を留置し、皮質電気刺激検査により運動野、感覚野、およびその他の機能野を同定するとともに、一側において電気刺激を特定の機能野に与え、この電気刺激側と対側の半球において皮質間誘発電位を検出、記録した。波形を特徴により分類し、ピーク潜時などを詳細に解析した。

#### (d) 言語優位半球同定における既存方法と非侵襲的代替方法の有効性に関する比較研究

当センターにおいて 2006 年までに外科治療を受けた側頭葉てんかん 441 症例において、Wada テストで同定された言語優位側と病変側の関係を検討した。さらに、今後てんかん外科手術を予定している症例において fMRI による言語優位半球同定検査を行い、Wada テストによる言語優位半球同定による結果と比較し、fMRI 検査の信頼度を検討した。

### ●結果概要および意義

#### (a) 言語優位側 (左) / 非優位側 (右) 手術と記憶障害との関係の把握

Wada テストで言語優位側が左と同定され、選択的扁桃体海馬切除術 (SAH) を受けた症例を対象にした詳細な検討により、言語性 IQ、動作性 IQ、注意・集中機能という大きなカテゴリーでは、術後に障害が生じていないのみならず、機能の改善、向上が見られた。実際に障害が発生し、機能指数の低下が見られるのは、言語優位側 (左) 手術群において、言語性記憶指数であり、さらに詳細には単語対記憶が選択的に低下していることが明らかになった。

この知見は、術後の記憶低下の回復を目指す訓練の検討・立案にあたり、この局面を強化する訓練や、視覚情報を援用した記憶強化手段の習得などが効果を挙げる可能性を明示している。

#### (b) 頭蓋内脳波の超高周波成分 (very high frequency oscillation; VHFO) 解析

VHFO の出現は極めて限局しており、各症例で 1 ~ 4 電極のみで観測された。VHFO は発作間欠期、発作周辺期、発作起始部に出現し、発作起始部では約 10 秒間連続で認められるが、発作間欠期、発作周辺期での持続時間は数十ミリ秒のみであり、しかも必ず棘波によって中断

されるという特徴が認められた。VHFO を記録した電極は MRI で確認された病変上に位置していた。また、VHFO は周波数が極めて高く、限局した脳部位で記録され、低振幅であり、従来の高周波成分とは明確に出現様式が異なっていることが明らかになった。この成分の検出は、てんかん原性領域の同定にとって臨床的に極めて有用である可能性がある。

### (c) 機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性に関する研究

一側の局所脳部位に電気刺激を与え、対側の半球において皮質間誘発電位を検出するにあたり、異なる機能領域、相同機能領域などについて詳細に知見を蓄積し、ネットワークとしては、相同領域間の連結が顔領域とそれ以外では異なるということ、相同領域間であっても、顔以外の領域では顔領域間同士の連携ほどには連結は強くないことを解明した。また、波形の形状分類による解析から、1 型の P1 ピーク潜時、2 型の N1 起始部潜時、3 型の P1' 起始部潜時は、脳梁を介した左右半球運動野の伝達時間である 8 ～ 14 ミリ秒と大筋で一致していることを見出した。

### (d) 言語優位半球同定における既存方法と非侵襲的代替方法の有効性に関する比較研究

側頭葉てんかん手術症例においては、患側が左側頭葉の症例で、言語優位側が健常者と大きく異なることが明らかになった。

Wada テストの代替方法としての fMRI の可能性を評価し、適応年齢、適合する被験者の条件、言語優位半球同定の割合、Wada テストの結果との整合性、fMRI 検査と Wada テスト結果相違の原因、利点と欠点などに関する総合的な知見を得た。また、本研究において実施した検査では、83.3% の症例で、fMRI と Wada テストの結果が一致した。

Wada テストに代わる非侵襲的検査法としては、複数の候補技術があるが、それぞれに利点、留意点がある。fMRI は、最も有望な検査法であるが、臨床的な普及のためには、使用する言語・記憶検査課題を含め、検査技術の向上と標準化が望まれる。

### 分担研究者：

寺田 清人、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター、臨床研究部、神経内科医長

馬場 好一、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター、臨床研究部、脳神経外科部長

井上 有史、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター、院長

### A. 研究目的

今後日本が直面する高齢化社会において、慢性疾患の早期解決は、目指すべき健康長寿社会の重要な課題といえるであろう。本研究は、脳の慢性疾患であるてんかんの根治的治療である側頭葉てんかん外科治療をより普及させるために、てんかん外科治療術に関連する術後記憶障害の実態の解明と、それを予想または回避するための術前臨床検査手法ならびに手術様式を確立するための明確な指針を提供することを目標にしている。

日本におけるてんかんの有病率は約 1 パーセントであり、患者数は約 100 万人と推定される。そのうち、抗てんかん薬内服療法

による発作の抑制効果がほとんど、あるいは全く期待できない難治症例は 20 万人にのぼるものと見られる。

てんかんは大脳神経細胞群から同期的かつ無制御に過剰な信号が発射されることに由来する反復性発作を主徴とする。臨床発作起始部位の解剖学的局在は様々であるが、外科治療が可能な症例においては実にその 70%以上を占めるのが側頭葉である。側頭葉てんかんの特徴としては、思春期から若年成人期に発症することが多い疾患であるということが挙げられる。この側頭葉てんかんの中でも特に内側側頭葉てんかんについては、薬物療法よりも外科治療の方が有効であるとの有力なエビデンスが得られており、外科治療により約 90%の症例で治癒または改善が得られるとする報告も存在している。(Mayo Foundation, 2006) 欧米では、側頭葉てんかんは外科的に治療が可能であり、それによる社会復帰、社会貢献を積極的に推奨する疾患であると位置づけられている。

しかしながら、日本における全般的な状況としては、欧米諸国と比較して、てんかんの外科治療症例が少ない。例えば 2004 年時点で全国 43 施設で計 436 例が実施されているに過ぎず、しかも、年間 20 例以上の手術を行ったのはわずか 5 施設であった。2004 年以降てんかん外科治療に取り組む施設は徐々に増加しているが、それぞれの施設での症例数は未だに限られているのが実情である。このような状況の原因であると同時に結果であるとも言えるのは、術後経過についての知見が必ずしも十分ではないという点であろう。

てんかんの外科的治療とは、てんかんの発作を引き起こす原因が存在する脳内の領域(てんかん焦点、あるいはてんかん原性領域と呼ぶ)を切除することにより、発作を抑制するものである。側頭葉てんかんの外科的治療において勘案すべき最も重要な事項は、側

頭葉内側は記憶機能に重要な役割を果たしているという点である。側頭葉は頭部の両側に存在し、この両側を切除すると重篤な全健忘が生じてしまうことから、現在では一側切除が原則となっている(真柳, 1994)。問題は、安全を見込んだ一側切除であっても、全健忘が生じる例(Walker, 1957)、素材特異的な記憶低下(例:言語優位側切除後の言語記憶低下)(Chelune, 1988)などの報告例が存在することである。外科治療により、てんかん発作の抑制には完全に成功していながら、症例によっては術後に記憶障害を生じ、日常生活や社会復帰に大きな影響を受ける可能性が否定できない場合がありうる。残念ながら発作抑制の治療効果が期待できるにもかかわらず手術を回避する症例が見られる要因の一つである。

てんかんの外科治療における本質的な課題は「確実に発作を抑制するためには十分な範囲を切除することが求められ、かつ、術後の障害を回避するためには最小限の範囲の切除が望まれる」ということである。患者が効果的に社会復帰、社会適応を果すためには、術後に一切障害が生じないことが理想である。しかしながら、てんかん発作の抑制と術後障害とを天秤にかけ、何らかの妥協点を探らなければならない場合もあり得るであろう。そのような現実の状況においては、政策的には効果的な機能回復訓練、援助・リハビリテーションの指針の提示などが必要であり、また、医学的には病態の解明、先進的な診断技術の開発など、診療の質の向上にとって重要な研究課題の具体化、重点項目の明確化などが必要である。

このような課題の解決にとって大きな障害となってきたのは、積極的な治療を推進している欧米各国と比べて、わが国においてはてんかん外科治療の症例自体が少なく、術後の記憶障害に関しての詳細な検証や、対策が十



分になされてこなかったという事情がある。このような状況を勘案し、本研究は、(1)術後の記憶機能障害の実態を詳細に把握し、その発生要因を解明すること、そして、(2)術後障害の予測および回避を可能にする臨床検査手法ならびに手術様式を確立するための明確な指針を提供すること、の2つを目的の柱としている。本年度の各分担研究の具体的な目標は次のとおりである。

#### (a) 言語優位側 / 非優位側手術と記憶障害との関係の把握 (分担：白井)

分担研究「術後記憶障害の特徴と影響因子に関する研究」は、側頭葉てんかんにおける術後の記憶障害を回避し、かつ、外科治療を実施するための判断に要する次の知見の蓄積に資することを目的としている。前年度の研究において、主要な手術手技2法（前部側頭葉切除術と選択的扁桃体海馬切除術）の術後高次脳機能変化について比較検討を実施し、選択的扁桃体海馬切除術の優位性が明らかになったことから、本年は1983年から2010年までに、当医療センターにおいて外科治療がなされた症例のうち、選択的扁桃体海馬切除術症例に焦点を絞って発作転帰を評価し、術前と術後2年目の神経心理検査が実施された症例で、言語優位側、非言語優位側の2群に分け、言語性IQ、動作性IQ、視覚性記憶、言語性記憶などの項目について検討を加える。

#### (b) 頭蓋内脳波の超高周波成分 (very high frequency oscillation; VHFO) 解析 (分担：馬場)

分担研究「頭蓋内脳波における超高周波成分の臨床的意義に関する研究」は、てんかん外科治療術前検査である頭蓋内脳波において、てんかん原性領域の同定および切除範囲決定のための診断向上を目的としている。て

んかん外科治療では、てんかん焦点を正確に把握して完全に切除することが、良好な術後成績を得るための必須条件である。前年度に解析を実施した発作時の高周波成分 (HFO) は、てんかん焦点の同定に有用であることが確認できた。本年度は、さらに、てんかん焦点との関連から切除範囲を推定する手掛かりを向上させることを目指し、1000Hzを超える超高周波成分 (VHFO) の可能性に着目し、てんかん症例におけるVHFOの有無あるいは局在性、病理所見、術後の発作成績との関連の把握、ならびに切除側範囲決定におけるVHFOの有用性の検証に資するために、発作時および発作間欠時の周波数、振幅、持続時間、臨床発作の起始領域の特定とVHFOが観測される電極位置の相対関係、切除適用範囲との関係、病理所見との関連などに関して詳細に検討する。

#### (c) 機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性に関する研究 (分担：寺田)

分担研究「機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性に関する研究」は、てんかん発作抑制を目的として実施されるてんかん外科治療において、発作抑制、および、既存の機能温存を図る上で必要となる可能性を有する機能領域間連携の状況に関する知見の蓄積を目的とするものである。

脳は、各部位が独立して機能しているのではなく、機能領域間の連携の総和として機能を果たしている。側頭葉てんかんにおいても、側頭葉およびこれに接続しているネットワークを含めて把握することを要する場合がありうるであろう。てんかん原性診断の精度向上というものをこうした観点から捉え、頭蓋内脳波における皮質間ネットワークを把握すべく、皮質間連関の方向性、皮質間連関の潜時、皮質間連関の形態的特徴 (位相、振幅など)、皮質間連絡の分布の把握 (電極位置) などに

関する詳細検討を行う。

#### (d) 言語優位半球同定における既存方法と非侵襲的代替方法の有効性に関する比較研究 (分担：井上)

てんかん外科治療においては、疾患が原因で言語優位側が健常者とは異なっている割合が高いとの報告があり、術前の言語優位側同定が重要性である。最も信頼度の高い方法は Wada テストであるが、この手法は被験者の負担が大きいことから、代替方法の開発、臨床での使用が望まれている。本研究は過去に当施設で外科治療を受けた症例の Wada テスト結果から、疾患の言語優位側への影響を検討するとともに、Wada テストに替わる非侵襲的検査法の確立を目指す。言語優位半球の同定方法としての Wada テストの技術的再考ならびに非侵襲的代替方法の有効性に関する比較検討を行うものである。

欧米のてんかん外科治療において主流となりつつある fMRI による言語優位半球の同定の精度、問題点について下記の項目を含めて検討する。

- ・ fMRI 検査の適応年齢
- ・ fMRI 検査に適合する被験者の条件
- ・ fMRI 検査による言語優位半球同定の割合
- ・ fMRI 検査結果と Wada テストの結果の整合性
- ・ fMRI 検査と Wada テスト結果相違の原因
- ・ fMRI 検査の利点と留意点

## B. 研究方法

本研究者らが所属する国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターでは、1983 年から積極的にてんかん外科治療に取り組み、現在まで 1100 症例を越える外科治療を行ってきた。さらに、術後においても医学的観点からの脳機能確認のみならず、社会的状況に関しても可能な限り調査を継続してきている。

神経内科、精神神経科、ならびに脳神経外科の専門医から構成される専門家チームを構成し、長年にわたり蓄積してきた多様な知見、技術を活用することにより可能となる、巨視的・非侵襲的研究ならびに微視的・前方視的研究を有機的、相補的に結びつけた複合研究として遂行する方法を採っている。

#### (a) 言語優位側 / 非優位側手術と記憶障害との関係の把握 (分担：白井)

静岡てんかん・神経医療センターには 1983 年から 2010 年までに当センターで外科治療を受けた 1149 症例に関して膨大なデータが蓄積されている。術前、術後の診断検査体制として、原則的に、全ての症例で術前と術後 2 年に何らかの神経心理学的検査が実施されている。そのうち、本研究の対象である成人（16 歳以上）の側頭葉てんかん症例を対象とし、発作予後、術前・術後の高次脳機能の変化について検討を加えた。

##### (a-1) データの分類法

術前に Wada テストを実施し、言語優位側が左と確認され、選択的扁桃体海馬切除術で外科治療を受けた 211 症例（男 89/ 女 122）を手術側（言語優位側（左）、非言語優位側（右））で 2 群にわけ、比較検討を行った。

##### (a-2) 言語性 IQ および動作性 IQ の調査

ウェクスラー成人知能検査改訂版 (Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised/ III, WAIS-R/III) の検査結果を基にし、言語性 IQ と動作性 IQ における指数値の術前術後の変化を各症例で求め、各群の平均および標準偏差について両群で比較検討した。

##### (a-3) 記憶機能の調査

ウェクスラー記憶検査改訂版 (Wechsler

Memory Scale, Revised, WMS-R)、言語性記憶指数、視覚性記憶指数、注意・集中指数、遅延記憶指数の指数値の術前術後の変化を各症例で求め、各群の平均および標準偏差について比較した。なお、WMS-R の日本語版は、2001 年に発行されており、同検査結果の検討は 2001 年以降の症例で実施した。

#### (a-4) 記憶機能詳細の検討

言語優位側手術群については、記憶機能の変化について、WMS-R の下部検査項目である論理的記憶検査 I(即時記憶) および II(30 分後の遅延記憶)、言語対記憶検査 I(即時記憶) および II(30 分後の遅延記憶) の素点と、三宅式記銘力検査の有関係言語対、無関係言語対記憶の成績の術前術後のポイントの変化について検討を加えた。

#### (a-5) 統計解析

統計解析については、群内では paired-T test、群間または、項目間等には分散分析(ANOVA) による有意差検定を実施した。

### (b) 頭蓋内脳波の超高周波成分(very high frequency oscillation; VHFO) 解析(分掛：馬場)

#### (b-1) 対象

頭皮上脳波、発作時臨床症状、神経放射線学的検査の結果を総合的に検討して焦点性てんかんと診断し、手術適応があると判断した症例のうちで、非侵襲的検査ではてんかん原性領域、切除予定範囲の判断が困難な 8 症例を対象とした。

#### (b-2) 頭蓋内電極留置術

非侵襲的検査で推定されたてんかん原性領域、およびその周辺、てんかん性活動の拡延が予想される領域に対して、てんかん性活動を必要かつ十分に記録できるように計画して

硬膜下電極留置術を実施した。電極位置、使用した電極の総数は症例ごとに最適となるように設定した。電極位置は MRI で確認した。

#### (b-3) 慢性頭蓋内脳波記録

電極留置後 7 日目より、約 2 週間の脳波記録を行い、発作の状況に応じて、抗てんかん薬の減量も行った。脳波計は、デジタル脳波計を用い、記録条件は、通常記録では時定数 10sec、サンプリング周波数 200Hz とし、HFO/VHFO 記録は、サンプリング周波数 10,000Hz(10kHz) とした。10kHz 記録時は、脳波計の記録容量の限界のため 16 チャンネルのみ同時記録した。

#### (b-4) HFO/VHFO の視察的判定

高周波成分は、オフラインで 160Hz ~ 3kHz のバンドパスフィルタで提示したデータを、CRT モニタ上で、時間表示、振幅表示を拡大して視察解析した。

発作時および発作間欠時の頭蓋内脳波を解析の対象とした。発作間欠時脳波については、各症例で 2 時間以上の解析を行った。発作間欠期は、発作と 20 ~ 40 分以上の間隔があることを条件とした。HFO/VHFO の判定基準は、1) 同一チャンネルに同様の周波数でしばしば出現する、2) 正弦曲線に類似した波形として視認できる、3) ほぼ一定の間隔で連続して 4 個以上の頂点がみられる、4) 周波数が 200Hz を超えている、の 4 項目とした。

HFO/VHFO の波形の頂点を CRT モニタ上で同定し、デジタル脳波計解析プログラムで周波数、振幅を測定した。さらに、記録された部位、持続時間、出現様式についても計測を行った。

#### (b-5) 切除病理所見および発作成績との比較

切除標本は、HE 染色、KB 染色、GFAP 染色、

渡銀染色で病理所見を確認した。

発作時 HFO/VHFO の有無と病理所見、また Engel 分類による発作予後との相関を調べた。

### (c) 機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性に関する研究 (分担：寺田)

#### (c-1) 対象

頭皮上脳波、発作時臨床症状、神経放射線学的検査の結果を総合的に検討して手術適応があると判断した難治側頭葉てんかん症例のうちで、てんかん焦点の側方性診断、および、てんかん性放電の拡張の観察が必要であるために、両側側頭葉、および、前頭葉、頭頂葉、後頭葉に電極を留置した 14 症例 (男性 5、女性 9、手術時年齢 16 ~ 43 歳) を対象とした。

#### (c-2) 頭蓋内電極留置術

頭蓋内脳波記録に用いた硬膜下電極は、Ad-tech 社製、直径 2.3mm、記録面 4.15 mm<sup>2</sup>、極間 10mm のストリップ型または格子型であり、てんかん原性領域を含む領域に、定型的に留置した。電極留置部位は、左右それぞれの半球に、側頭葉底面に 2 x 6 の格子型電極、側頭葉前部に 1x6 のストリップ型電極、側頭葉から放射状に前頭葉、頭頂葉、後頭葉に向かって 4 本のストリップ型電極を留置した。電極位置は頭部単純 X 線像および頭部 MRI で確認した。

#### (c-3) 慢性頭蓋内脳波記録

電極留置後 7 日目より、約 2 週間の脳波記録を行い、発作の状況に応じて、抗てんかん薬の減量も行った。脳波の記録条件は、時定数 10sec、サンプリング周波数 200Hz、とした。電極の位置は頭部単純 X 線像および MRI で確認した。

#### (c-4) 皮質電気刺激による機能領域同定

皮質電気刺激検査は、50Hz の極性交互の矩形波 (持続時間 0.3 ミリ秒) で 2 電極を 1 秒間 ~ 5 秒間刺激し、電気刺激により運動反応、感覚反応の有無を検査した。反応のあった 2 電極はさらに、非機能野に位置するレファレンス電極を用いて 1 電極ずつ刺激して、どちらの電極が機能野上にあるかを確認した。同定された運動野は、顔領域 (口、舌、顔面) の運動野と、顔以外の領域 (指または手) の運動野に分けて皮質間誘発電位検査による解析を実施した。

#### (c-5) 皮質間誘発電位検査による皮質間連関の同定

皮質間誘発電位検査は、てんかん原性部位同定等の臨床検査終了後に実施した。検査は、覚醒安静時、ベッド上座位の姿勢で実施した。隣り合った 2 電極に、一定電流、1 Hz の極性交互の矩形波 (持続時間 0.3 ミリ秒) を与え、対側半球の電極から誘発電位を記録した。電流は、皮質電気刺激検査で運動または感覚反応を誘発した強度の 80% とした。何らかの臨床症状が生じる場合にはさらに電流を下げた。それぞれの機能野は個別に検査を行い、2 つの機能野を同時に刺激する検査は行わなかった。比較のため、非機能野についても皮質間誘発電位検査を実施した。

皮質間誘発電位は電気刺激を与えた時点を開始にして、20 ~ 50 回の反応を加算して記録した。統計解析には、 $\chi^2$  検定と t 検定を用いた。

#### (d) 言語優位半球同定における既存方法と非侵襲的代替方法の有効性に関する比較研究 (分担：井上)

2006 年までに側頭葉てんかん外科手術を受けた 441 症例について、手術側 (左 / 右)、手術手技 (前部側頭葉切除術 (ATL) / 選択的

扁桃体海馬切除術 (SAH) の 4 群に分け、術前に実施された Wada テストによる言語優位側半球同定検査の結果を比較した。

難治てんかんの外科治療を予定している 18 症例 (男 13 / 女 5) (年齢 11 ~ 49 歳) において、言語優位半球同定のために fMRI による術前臨床検査を実施した。さらに、これらの症例の中で 14 例については、Wada テストによる言語優位半球同定による結果と比較し、fMRI 検査の信頼度を検討した。

#### (d-1) fMRI による言語優位半球同定検査

fMRI は、1.5Tesla GE Signa で、8 チャンネルヘッドコイルを用いて撮影した。パルス系列は 2D グラディエントエコー EPI 法を用いた。解剖画像の撮像法は、パルス系列として 3D fast SPGR(GRE 法) を用いた。(撮像条件のパラメータ: エコータイム (TE)、繰り返し時間 (TR)、フリップアングル (FA)、有効視野 (FOV)、マトリクスサイズ、スライス厚、スライス枚数、設定値は、個別の分担研究報告の項を参照。)

言語課題は、「しりとり」を実施した。課題遂行方法については、あらかじめ被験者に説明を行い、課題開始時にヘッドフォンで音声提示される単語から開始する「しりとり」を沈黙状態で 40 秒間行い、ヘッドフォンからの休止の音声合図で約 40 秒間安静を保つというブロックを 3 ブロック繰り返した。課題遂行中に fMRI 撮像を行い、脳賦活部位の評価は、SPM8 による画像統計解析により実施した。

#### (d-2) Wada テスト

検査前日に被験者に対して手順の説明と、言語・記憶機能のベースライン確認のための言語・記憶検査課題項目の練習を実施した。

Wada テストは、推定される非言語優位半球 (右) から開始した。右大腿動脈から血管

カテーテルを挿入して先端を右内頸動脈まで進めた上で、被験者に両手の指の反復運動と言語課題 (数唱) を開始させ、カテーテルから麻酔薬を注入した。麻酔薬注入後に、意識レベル、麻痺の状況を確認しつつ、引き続き、物品呼称 (カードに印刷された線画提示による)、読字、音声提示言語の復唱、言語理解を評価するための簡単な口頭指示 (開閉眼、舌呈など) を実施した。言語課題の項目は記憶課題の項目としても使用し、被験者に提示した課題は全て覚えておくように指示した。

一過性の麻痺からの言語機能の回復を確認後、記憶課題の再生、再認を実施した。右側検査と 30 分間の間隔において、左側半球について同様の手順で検査を実施した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省の臨床研究倫理指針に従い、静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会の承認を得て、被験者の人権に十分に留意しながら実施し、書面による同意説明を得たうえで頭蓋内脳波による記録研究を行った。記憶障害に関する大規模研究では匿名化して症例情報を検討した。

### C. 研究結果

各分担研究における主要な結果を、以下に項目ごとにまとめる。

#### (a) 言語優位側 / 非優位側手術と記憶障害との関係の把握 (分担: 白井)

Wada テストで言語優位側が左と同定され、選択的扁桃体海馬切除術 (SAH) を受けた症例のうち、言語優位側 (左) 手術症例は 107 例 (男 41 / 女 66)、非言語優位側 (右) 手術症例は 104 例 (男 48 / 女 56) であった。

手術時平均年齢 (標準偏差) は、左 SAH 群 29.9(8.5) 歳、右 SAH 群 31.2(9.0) 歳であった。発作初発年齢は左 SAH 群 11.1(7.8)、

表 1 VHFO と HFO

	VHFO	HFO
出現症例数	7	6
出現電極数 (各症例)	1 ~ 4	6 ~ 10
周波数 (Hz)	1000 ~ 2500	300 ~ 700
電圧振幅 ( $\mu$ V)	3.5 ~ 29.4	8.8 ~ 279.4
発作時 (持続時間)	あり (約 10 秒、 1 例のみ 35 ~ 53 秒)	なし
発作周辺期 (持続時間) (msec)	あり (最短 2 ~ 18、 最長 20 ~ 226)	なし
発作間欠期 (持続時間) (msec)	あり (同上)	あり (7 ~ 35)
形状の特徴	発作間欠期・周辺期は 棘波で中断 発作時は連続	

右 SAH 群 13.1(7.6)、発作予後に関しては、発作予後について国際的に使用されている Engel 分類でクラス I (発作なし) とクラス II (稀発発作のみ) であった症例の割合が、左 SAH 群で 91.6%、右 SAH 群で 93.3% であった。群間で男女比、手術時年齢、発作初発年齢、発作予後について有意差を認めなかった。

術前と術後 (2 年) の指数値の変化は各群で以下の通りであった。(平均 (標準偏差)、プラスの値は術後の指数値上昇、マイナスの値は術後の指数値低下)

	左 SAH 群	右 SAH 群
言語性 IQ	2.5 (7.2)	2.9 (7.0)
動作性 IQ	7.8 (12.6)	7.9 (11.8)
言語性記憶指数	-3.0 (13.5)	4.1 (11.7)
視覚性記憶指数	0.5 (15.7)	1.2 (15.0)
注意・集中指数	7.1 (12.0)	4.8 (10.4)
遅延記憶指数	1.1 (16.2)	4.9 (16.6)

言語優位側 (左) 手術群に対して実施した WMS-R サブテスト結果の術前術後変化については次の結果が得られた。

左 SAH 群

論理性記憶 (即時) - 1.3 (6.9)  
 論理性記憶 (遅延) - 1.0 (6.0)  
 単語対記憶 (即時) - 1.9 (4.2)  
 単語対記憶 (遅延) - 0.9 (1.4)

言語優位側 (左) 手術群に対して実施した三宅式記銘力検査結果の術前術後変化については次の結果が得られた。

左 SAH 群

有関係言語対 - 1.9 (3.9)  
 無関係言語対 - 2.5 (5.7)

(b) 頭蓋内脳波の超高周波成分 (very high frequency oscillation; VHFO) 解析 (分担：馬場)

8 症例それぞれで、サンプリング周波数 10kHz の記録で 2 ~ 4 回の発作が記録できた。8 例中 7 例で 200Hz を超える高周波成分が認められた。高周波成分については、1000Hz を超えるものと、300 ~ 700Hz の周波数のものが認められた。これらの 2 種類の高周波成分は出現様式が異なっていたため、本研究では 1000Hz を超えるものを VHFO (very high frequency oscillation)、

300～700Hzの周波数のものをHFO (high frequency oscillation) と呼ぶことにする。それぞれの成分について性状、出現様式は、表1の通りであった。

VHFOは、発作時と発作間欠時・発作周辺時で性状が異なっていた。発作時VHFOは、棘波による中断がなく、発作起始時に限局して認められ、約10秒間連続して認められた。最初の部分ではVHFOが70～100Hzの律動波に重畳し、続いて、70～100Hzの律動波が振幅を減じてVHFOのみとなり、さらにVHFOと発作時棘波が混在して観察された。

VHFOは、高周波成分を認めた7症例で、10kHzで記録した全ての発作で認められた。発作起始部のVHFOの性状は、それぞれの症例で一定であった。

VHFOを記録した電極はMRIで確認された病変上に位置し、VHFOを記録した脳部位は、全て、通常の頭蓋内脳液で判定された発作起始部内、棘波頻発部位内、および、HFOを記録した脳部位内に位置していた。VHFOを記録した電極直下の皮質はMRIで確認された病変とともに切除された。

VHFOを認めた全例で、切除標本の病理組織診で皮質形成異常が確認された。

外科治療後の発作予後観察期間は8ヶ月～3年で、VHFOを認めた7症例中6例で発作が抑制され (Engel class I)、1例で数秒間の単純部分発作のみが認められた (Engel class II)。VHFOを認めなかった1症例は、運動麻痺を回避するために、中心前回部を保存する形で病変切除が実施された。術後も数回の運動発作を認め、発作は抑制されていない (Engel class III)。

### (c) 機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性に関する研究 (分担：寺田)

14症例それぞれで実施した皮質電気刺激

の結果、顔領域の運動野は総計28電極、顔領域以外の運動野は総計8電極、感覚野は総計16電極で確認された。これらの電極は全て、側頭部から頭部中央または頭頂部に配置された電極上にあった。

皮質間誘発電位記録は、皮質電気刺激で同定された機能野上にある電極対に電気信号を与え、対側の相同部位とその周囲から誘発電位を記録した。電気信号を与える刺激電極対として合計72対を対象として、462セッションの皮質間誘発電位記録を実施し、そのうち51記録で再現性を持った皮質間誘発電位が確認できた。

皮質間誘発電位の有無は、刺激部位に有意に依存していた ( $p<0.001$ )。顔の運動野刺激27試行のうち対側の顔運動野で皮質間誘発電位が記録できたのは15試行 (55.6%)であった。同様に、顔運動野と対側の顔以外の運動野間で皮質間誘発電位が記録できたのは1/7試行 (14.3%)、顔運動野と対側感覚野間で皮質間誘発電位が記録できたのは1/8試行 (12.5%)、顔運動野と対側非機能野間で皮質間誘発電位が記録できたのは15/68試行 (22.1%)であった。これらの総和として顔運動野刺激で対側から皮質間誘発電位が記録できた割合は平均29.1%であった。

顔以外の運動野刺激で対側から記録できた皮質間誘発電位については、対側顔運動野4/5試行 (80.0%)、対側顔以外の運動野1/4試行 (25.0%)、対側感覚野0/3試行 (0.0%)、対側非機能野が2/16試行 (12.5%)であった。これらの総和として顔以外の運動野刺激で対側から皮質間誘発電位が記録できた割合は平均25.0%であった。

感覚野刺激による対側からの皮質間誘発電位が記録できた割合は平均2.9%、非機能野刺激による対側からの皮質間誘発電位が記録できた割合は平均3.8%で、運動野刺激と比較して有意に低かった。

表2 fMRI と Wada テストの結果比較

fMRI での優位側		症例数	Wada と一 致	備考
左	Wada あり	8	8	
	Wada なし	3	—	Wada 未検査
右	Wada あり	2	2	
	Wada なし	1	—	合併症で Wada 中止
両側	Wada あり	2	0	Wada で 1 例左、1 例右
	Wada なし	1	—	Wada 未検査
総検査数		17	10	Wada 合計症例数 12

皮質間誘発電位の波形については、陽性成分から始まる三相波 (P1-N1-P2)、陰性成分から始まる二相波 (N1-P1)、陽性成分から始まる二相波 (P1'-N1') の 3 種類の波形が認められた。それぞれを 1 型、2 型、3 型と分類して検討した。1 型は誘発電位起始点潜時は平均 5.2 ミリ秒 (標準偏差 (SD) : 1.0)、3 成分のピーク潜時の平均は P1 が 13.1 ミリ秒 (SD : 3.3)、N1 が 30.1 ミリ秒 (SD : 2.9)、P2 が 56.9 ミリ秒 (SD : 7.9) であった。2 型は、誘発電位起始点潜時は平均 11.1 ミリ秒 (SD : 3.7)、2 成分のピーク潜時の平均は N1 が 28.9 ミリ秒 (SD : 5.0)、P1 が 52.5 ミリ秒 (SD : 8.9) であった。3 型は、誘発電位起始点潜時は平均 17.0 ミリ秒 (SD : 6.0)、P1' のピーク潜時は平均 29.4 ミリ秒 (SD : 4.5)、N1' のピーク潜時は平均 49.4 ミリ秒 (SD : 5.7) であった。

(d) 言語優位半球同定における既存方法と非侵襲的代替方法の有効性に関する比較研究 (分担：井上)

手術側 (左 / 右) と手術手技 (前部側頭葉切除術、ATL / 選択的扁桃体海馬切除術、SAH) で 4 群に分けて Wada テストで同定された言語優位側は以下の通りであった。

	左		右	
	ATL	SAH	ATL	SAH
症例数	100	114	140	77
優位側左	72	108	126	71
右 / 両側	28	16	14	6
左の割合 (%)	72.0	87.1	90.0	91.0

脳機能画像検査においては微弱な信号変化を正確に検出することを要するため、検査に関する患者の側での理解、協力、制約事項の遵守などが必須となる。また、Wada テストのように血管内カテーテル操作を伴う検査では、被験者の血管の性状や薬剤アレルギーなどで検査が制限される場合もある。そのため、全非検者のデータを 100% 記録することは極めて困難であり、本研究においても少数の症例において、データの取得が不可能であった。

表 2 に fMRI と Wada テストの結果比較を示す。

**fMRI**

18 例中 17 例が、fMRI 検査中のしりとり課題を問題なく遂行した。1 例は、しりとり課題を発声しながら行ったため、口部の動きによると考えられるアーチファクトで、結果判定不能であった。



言語優位半球は、11 症例で左、3 例で右と判定された。3 例では両側半球の賦活部位に明らかな差は認められなかった。

### Wada テスト

14 例中 13 例で Wada テストによる言語優位半球同定が可能であった。1 例は麻酔薬に対するアレルギー反応のため検査中止となった。言語優位半球は 9 例で左、3 例で右、1 例で両側と判定された。両側と判定された 1 例は、fMRI 検査結果は撮像中の発声に伴うアーチファクトのため判定不能であった。

### fMRI と Wada テストの比較

fMRI で左言語優位半球と判定された 11 症例中、Wada テストでも左言語優位半球と同定されたのは 8 例であった（残り 3 例は Wada テスト未検査）。fMRI で右言語優位半球と判定された 3 例のうち、2 例は Wada テストでも右言語優位半球と同定された。残り 1 例は薬剤アレルギーのため Wada テストでの優位側判定は実施できなかった。fMRI で左右の賦活部位差を認めなかった 3 例のうち、1 例は Wada テストで左言語優位半球と同定され、1 例は右言語優位半球と同定された。残り 1 例は Wada テスト未検査である。

## **D. 考察**

### **(a) 言語優位側 / 非優位側手術と記憶障害との関係の把握**

静岡てんかん・神経医療センターにおいて長年にわたり蓄積してきたデータを元にした大規模かつ詳細な調査研究・解析により、てんかん外科治療としての手術後における発作抑制の状況ならびに記憶機能の実態を統計的に明らかにした。本年度の研究においては、手術手技としては SAH（選択的扁桃体海馬切除術）を調査対象として限定し、言語優位側（左）手術と非言語優位側（右）手術によ

る高次脳機能の術前と術後における変化を詳細に比較検討した。側頭葉てんかん外科手術の手術手技としては、ATL（前部側頭葉切除術）と SAH（選択的扁桃体海馬切除術）の 2 手法があるが、当センターでのこれまでの調査研究において、高次脳機能の温存における SAH の優位性を明らかにしていること、および現在では側頭葉てんかん外科治療症例中、70%を超える症例が SAH で治療される状況となっていることを勘案して、SAH に重点を置いた。

高次脳機能の総合的指標の代表例である IQ については、言語性 IQ、動作性 IQ ともに術 2 年後に有意な改善が見られた。通常は、成人の IQ は一生を通じてほぼ変化することはない。また、当センターの症例では術後 2 年目となる検査の時点では術前と同様のてんかん薬の処方継続していることから、当該薬物の有無あるいは摂取量の相違による影響は存在しない。したがって、これらの IQ の改善は、てんかんの外科治療によるものと判断できる。

これら IQ の手術による改善の要因としては、良好な発作抑制、および注意・集中力指数の改善が考えられる。てんかん症例においては、発作時のみならず発作間欠期であっても脳波検査によりてんかん性異常が確認でき、このてんかん性異常が原因となって全般性大脳機能障害が生じ得る。外科治療によりてんかん原性領域が切除され、全般性大脳機能障害が消失していることが、この改善につながっていると推測される。

記憶機能については、言語優位側（左）手術群と非言語優位側（右）手術群で術後機能の差が見られた。非言語優位側手術群では、言語性記憶指数、遅延記憶指数の有意な改善、視覚性記憶指数の保持が認められ、外科治療により記憶機能が改善していることが明らかになった。一方、言語優位側手術群について

は、視覚性記憶、遅延記憶は術前と変化していないが、言語性記憶指数は有意に低下が認められた。このことは、言語優位側手術は、言語性 IQ の改善という恩恵をもたらすにもかかわらず、言語性記憶の低下をきたす恐れを有していることを示している。

そこで、このような言語優位側手術における言語性記憶低下の原因を究明するために、記憶機能検査における検査結果を項目別に検討したところ、論理性記憶については有意な変化は認められないものの、単語対記憶が選択的に低下していることが明らかになった。単語対記憶については、単語間に意味的関連がある場合も意味的関連がない場合も、術前と比較して有意に低下し、意味的関連のない場合のほうが低下が大きかった。一方、即時記憶と遅延記憶という、記憶保持機能に関しては、明らかな差は認められなかった。このことから、術後に低下するのは、事項を既に確立している意味体系の中で保持することではなく、事項間に新たな結び付けをして記憶するという機能であることが明らかになった。

何らかの障害が残る症例に関しては、援助・リハビリテーションの指針の提示が重要であり、また将来的にはこのような障害を回避しうる高度な診療の実現が望まれる。このような状況において、広範な内容を含む記憶障害の中で、実際に障害されている機能が解明できたことは、政策的および医学的観点の双方において極めて重要な意義を有する知見である。

#### (b) 頭蓋内脳波の超高周波成分 (very high frequency oscillation; VHFO) 解析

今回の研究において、10kHz のサンプリング周波数で記録を行うことによって、微小電極を用いることなく硬膜下電極のみで 1000 ~ 2500Hz の高周波成分を同定するこ

とができた。ヒトのてんかんにおいて、誘発刺激を用いずに、発作時および発作間欠期に 1000 ~ 2500Hz の高周波成分が存在することを確認できたのは 2010 年のわれわれの報告が最初であった (Usui ら、2010) が、今回、さらに 3 症例で新たに同様の高周波成分の存在を確認した。この 1000 ~ 2500Hz の高周波成分を生じる病態は、従来の 200Hz までの高周波成分を生じる病態とは異なると推測されるため、従来の高周波成分とは異なるものとして、この成分を超高周波成分 (VHFO) と呼ぶことにした。

VHFO の出現は極めて限局しており、各症例で 1 ~ 4 電極のみで同定できた。従って、この周波数成分は、頭蓋外帽状腱膜下の基準電極によって生じる筋電図や他のアーチファクトの混入によるものである可能性はきわめて低い。発作間欠期においては、VHFO は棘波により中断されるが、発作起始部においては、VLFO が持続して見られ、棘波は出現しない。このことから、VHFO は異常活性化現象であり、VHFO を中断する棘波がその異常活性化現象を抑制しているというメカニズムが推測できる。この推測は、de Curtis と Avanzini の説、すなわち、発作間欠期の棘波のあとに生じる抑制状態が、本来易興奮性であるてんかん原性領域の興奮性を低く保つことになって、てんかん発作時活動を押さえている、という推論 (de Curtis と Avanzini, 2001) とよく合致する。

従来の高周波成分発生のメカニズムについては、過同期発射ニューロン群が推定されている (Bragin ら、2002)。VHFO は、振幅が非常に小さく、周波数は従来の高周波成分に比較して極めて高い。神経細胞の発火には絶対不応期があることから、単一の神経細胞の発火の頻度では VHFO の周波数に達しない。そこで、われわれは、微小電極ではなく、従来の硬膜下電極で記録された低振幅の VHFO

は、非同期、すなわち、位相、発火のタイミングが異なる複数の神経細胞群の活動の総和ではないかと推測している。従来の高周波成分の発生には同期した神経細胞群の活動が重要である可能性があるが、VHFOの発生には、同期していない、多数の神経細胞グループが必要ではないかと推測される。VHFOが従来の高周波成分よりも限局した部位で観察され、出現のタイミングも異なっている。このことから、VHFOは従来の高周波成分とは違った病態生理的メカニズムで発生している可能性があると考えられる。

VHFOの発生については、てんかん原性領域の病理や、てんかん原性領域が位置する脳部位が関与している可能性はある。本研究における7症例で病理組織診で皮質形成異常が同定されていることから、皮質形成異常における神経細胞の異常がVHFOに重要であると推測される。今後の研究では、皮質形成異常以外の病変でもVHFOを認めるかを検討する必要がある。

VHFOは極めて限局した脳部位から記録された(各症例1～4電極)。VHFOが記録された電極は、通常頭蓋内脳波記録で同定された発作起始部位に含まれていた。通常頭蓋内脳波で記録された発作時活動は通常発作起始部位から他の皮質に拡張したが、VHFOは、本研究の7症例では他の皮質に広がることはなかった。従って、VHFOは、てんかん原性領域または、発作起始領域に特異的な成分である可能性がある。VHFOは、てんかん原性の中心部を同定することに有用であり臨床的価値を持つ。ただし、VHFOは、てんかん原性領域全体を描出できるものでないことは留意すべきである。今回の研究では1症例(症例5)でVHFOが検出できなかった。検出できなかった理由は明らかではないが、手術後に発作抑制が得られていないことから、てんかん原性領域の中心部が頭蓋内脳

波の検査部位から外れていたことがその原因であった可能性が推測される。

今回の研究では、サンプリング周波数を通常実施されている脳波記録の50倍の10kHzに上げることにより、硬膜下電極を用いた頭蓋内脳波記録でVHFOを記録した。先行研究で報告されている高周波成分と比較して、VHFOは周波数が極めて高く、限局した脳部位で記録され、低振幅で、従来の高周波成分とは出現様式が異なる。従って、VHFOの発生機序は従来の高周波成分と異なることが推測される。VHFOは、多数かつ小規模の神経細胞群の非同期性活動の総和と考えられ、てんかん原性、発作原性についての示唆を与える。VHFOの検出はてんかん原性領域の同定に臨床的に極めて有用である可能性があり、今後更なる研究が必要である。

#### (c) 機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性に関する研究

ネットワークとしての情報・信号伝達の経路を把握する研究的なアプローチとしては、ある程度の大きさの領域間の連関、連携を実験的に検出することを目指すことになる。皮質間ネットワークの研究手段としては、非侵襲的手法としては機能的磁気共鳴画像(fMRI)、ポジトロン断層法(PET)、経皮的刺激などが、また、侵襲的手法としては誘発電位、皮質電気刺激など頭蓋内に硬膜下電極を用いる方法が考えられる。情報の精度、質などの点からは、外科的に頭蓋内に電極を留置して行う頭蓋内脳波測定法の応用が望ましい。

本研究では脳内機能領域間の連携・連絡を検査、検出する方法としての能力、得失を詳細に比較検討し、把握した。半球による相違、分担がなされる脳機能も存在することから、特に、脳・頭部の半球間の連携の検出精度、検出能力には重点的に着目した。

## ■ 相同領域間と非相同領域間の信号伝達の差異の検出

脳は形状として左右対称であるが、脳機能としては対称とみなせる部分、異なると見るべき部分などが存在する。半球間の信号伝達ネットワークを相同領域間での伝達、および非相同領域間での伝達という観点から捉え、これらの間での相違の検証を試みた。

一側において電気信号を顔領域の運動野に与え、この電気信号刺激側とは対側の半球において皮質間誘発電位を検出した場合、ならびにその検出割合は次のとおりであった。

対側誘発電位検出箇所	検出電極の割合 (%)
顔領域の運動野	55.6
顔以外の運動野	14.3
感覚野	12.5
非機能野	22.1

この結果は、両側半球の顔領域の運動野の連関が他の領域より密度が高いことを検出できていることを示唆している。これに対し、一側において電気刺激を顔以外の運動野に与え、この電気刺激側とは対側の半球において皮質間誘発電位を検出した電極数の割合は次のようなものであった。

対側誘発電位検出箇所	検出電極の割合 (%)
顔の運動野	80
顔以外の運動野	25
感覚野	0
非機能野	12.5

これは、一側の顔以外の運動野から対側半球への連結は、対側顔領域の運動野が最も強いことを示している。また、感覚野および非機能野に電気信号を与えた場合は、対側での皮質間誘発電位はほとんど検出できなかった。

このことから、感覚野および非機能野の対側半球との連結は皆無、または、非常に弱いものであると考えられる。(本研究者の知り得る限りにおいて、他の先行研究においてもヒトの感覚野の両半球間の連絡の報告はない。)

ネットワークとしては、相同領域間の連結が顔領域とそれ以外では異なるということであり、相同領域間であっても、顔以外の領域では顔領域間同士の連携ほどには連結は強くないことを示している。(この知見は、これまでに報告のない新規なものである。)

このように、電気刺激法と誘発電位検出法との組み合わせによる技術を活用するならば、左右半球間の連結を検出するとともに、ネットワーク経路が極めて希薄、または存在しない領域間の存在を明らかにすることも可能であることを検証した。

## ■ 信号伝達速度の把握

皮質間誘発電位には波形としての特徴が見られ、複数の成分から成り立っているものと考えられる。ここでは次の3種類のタイプに分類し、解析を行った。

1型：陽性成分－陰性成分－陽性成分 (P1－N1－P2、以下同様の表記)

2型：N1－P1

3型：二相性陽性－陰性 (P1'－N1')

1型のP1成分の起始点潜時は3.6～7.2ミリ秒、ピークは7.6～13.6ミリ秒、2型のN1の起始点は7.1～20.6ミリ秒、ピークは15.9～38.6ミリ秒、3型のP1'の起始点は7.6～24.2ミリ秒、ピークは22.2～36.2ミリ秒であった。

両側半球の運動野の連関については、これまでに経皮的磁気刺激を使った研究、経皮的電気刺激を使った研究などが存在する。経皮的電気刺激による皮質電位のピーク潜時に関しては8.8～12.2ミリ秒、また、磁気電気刺激による皮質電位のピーク潜時に関しては