

9～14ミリ秒であるという報告があり、これらのことから、脳梁を介した左右半球運動野の伝達時間は8～14ミリ秒であろうとされている。本研究の結果と対比すると、1型のP1のピーク潜時、2型のN1の起始部潜時、3型のP1'の起始部潜時は、これら他の手法による半球間伝達速度と大筋で一致している。これに対して、伝導速度の速い大径の繊維の伝導速度が～40mm/ミリ秒であるという研究報告からは、脳梁を介した伝達時間は2.5～3.2ミリ秒であると見積もられる。この伝達時間は今回の研究における最初のピーク潜時、さらに、誘発電位起始点の潜時よりも短い。この時間差の要因としては、電気信号を与えた脳局所で神経細胞発射が発生するまでにかかる時間、神経細胞発射が対側の記録部位に到達してシナプス後電位(EPSP)が発生するまでにかかる時間が関与していると推測される。また、記録感度の限界のために、今回の研究で記録できた成分より早い潜時の成分が記録できなかった可能性も推測される。

(d) 言語優位半球の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

Wadaテスト(内頸動脈アモバルビタール法)は、1948年、Juhn Wada(和田 淳)博士が言語優位半球同定の検査法として実施し、まもなく世界中で実施されるようになった。その後、言語だけでなく記憶機能検査としても使用されるようになり、てんかん外科手術前検査としては、言語、記憶機能の評価だけではなく、てんかん原性領域の側方性の同定や、術後発作転帰の予測に使用する施設もあった。

このような有用性ゆえに、1990年代初頭まではWadaテストはてんかん外科手術の術前検査としてほぼ全例で実施されてい

た。しかし、21世紀に入って、アモバルビタールが入手困難になったこと、MRI、MEG(magnetoencephalography、脳磁図)をはじめとする非侵襲的検査手法の技術向上による脳機能評価の拡大によって、Wadaテストの使用に変化が生じている。2000年から2005年まで欧州のてんかんセンター26施設で実施された大規模調査では、てんかん外科手術前検査として実施されるWadaテストの割合は2000年の56%から、2005年の35%に減少している。現在、欧米においてはWadaテストを全く行わず、非侵襲的術前検査のみでてんかん外科手術を行う施設も出始めている。

Wadaテストは依然として最も信頼度の高い言語優位側判定法であることは論を俟たないが、動脈穿刺、カテーテル挿入を伴う侵襲的検査である。脳血管造影検査と同等のリスクおよび不快感を患者に与えることに留意しなくてはならない。また、言語優位半球を同定する検査であり、個々の言語野の局在を同定するものではないということも念頭に置く必要はある。Broca野、Wernicke野等の個々の言語野の同定には、皮質電気刺激検査、機能的MRI(fMRI)検査等を用いる必要がある。

本研究では、fMRIで言語優位半球同定を行い、検査としての利点、欠点を検討し、Wadaテストの結果と比較することにより、今後の臨床利用方針について検討した。

検査は、11歳～49歳の年齢の被験者で実施した。若年者であっても言語課題を理解遂行でき、かつ静止可能であれば検査が可能であることを確認した。しかし、被験者が沈黙下で課題を行う必要があるため、検査結果は被験者が事前の指示通りに課題を実施できたかに左右される。発声に伴う口周囲の動きのアーチファクトで評価不能であった被験者は33歳であり、年齢よりも、被験者の理解レベル、課題遂行能力の検査前評価が必須で

あることが明らかになった。

薬剤アレルギーのため Wada テストが中止となった症例では、fMRI による言語優位側判定が可能であった。このことから、合併症等で Wada テスト実施不能の症例では fMRI による言語優位側同定を代替検査として使用することができることを確認した。

fMRI の結果と Wada テストの結果が一致しなかった症例のうち、1 例は、皮質形成異常があり、1 例は、一側半球の著明な萎縮があった。結果不一致の原因のひとつには、fMRI による賦活部位判定は、統計解析の手法を用いるために被験者の脳画像を標準化したことがあると考えられる。広範囲の脳萎縮や病変のある症例では、fMRI の結果は慎重に評価する必要があることが明らかになった。

E. 結論

(1) 優れたてんかん発作抑制成績の実証

てんかんの外科治療、特に側頭葉てんかんにおいては、最良の条件での治療が施されるならば、発作の抑制に関して極めて優れた結果をもたらすことを実証した。これを可能にするためには、術前検査による発作焦点の正確な同定、てんかん焦点の周辺領域での脳機能分布の精密な特定、術式選定における的確な評価・判断、温存すべき機能領域を残しつつてんかん焦点を切除する高精度の外科技術、専門家チーム（脳神経外科、神経内科、精神神経科）の編成とその協同・運用が必要であり、このことを静岡てんかん・神経医療センターにおける長年にわたる実績が示している。

(2) 外科治療による高次脳機能の改善、向上効果

てんかんの外科治療は、発作の抑制のみならず、高次脳機能の改善、向上効果を有す

ることを明らかにした。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。画期的ともいえる副次効果である。

(3) 術後記憶障害の内訳の解明および支援施策重点の明確化

術後に記憶機能の全てにわたり障害が発生するのではなく、特定の部位、特定の機能に限定されていることを解明した。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。これ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が選択的に低下するということである。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らかにしており、援助・リハビリテーションの重点を明確に示している。

(4) てんかん原性領域特定のための新規な手法開発の可能性

頭蓋内脳波の記録における新たな成分として、高周波成分 HFO および超高周波成分 VHFO を詳細に検討し、特に、今回詳細に検討を加えた VHFO については、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を確認した。VHFO を記録した電極は MRI で確認された病変上に位置し、また、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を解明した。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。

(5) 半球間ネットワークの連絡強度および伝達速度の検査方法としての可能性を実証

頭蓋内に留置する硬膜下電極を用い、一側において電気刺激を与え、対側の半球において皮質間誘発電位を検出する手法は、①相同領域間の連結強度の評価、異種機能領域間の連結の有無および強度の評価を可能にすること、②脳梁を介した左右半球運動野の伝達時間の測定として1型のP1ピーク潜時、2型のN1の起始部潜時、3型のP1'の起始部潜時が対応すること、を把握した。

(6) 言語優位側同定の代替の可能性と課題を明確化

言語優位半球を同定する方法として、fMRIはWadaテストに替わる信頼性、妥当性の高い検査として期待されるが、Wadaテストの結果と100%一致するわけではない。正確な検査結果を得るためには、検査中の課題遂行に対する被験者の十分な理解と協力が必須である。また、脳内病変の大きさ、性質により、結果の信頼性が低下する可能性がある。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必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

分担報告書に記載

H. 知的財産の出願・登録状況

該当なし

II 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書

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

術後記憶障害の特徴と影響因子に関する研究

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

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知見の蓄積に資することを目的としている。日本国内においては類例を見ない多数の症例に関して、術前術後の神経心理検査結果を統計的に詳細な研究、解析を実施することにより、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目指す。

●背景

外科治療が可能なたんかんの症例において、側頭葉てんかんはその70%以上を占めている。この側頭葉てんかんの中でも特に内側側頭葉てんかんは、約90%の症例で外科治療により治癒または改善が得られる可能性が極めて高いことから、外科治療の促進はてんかん治療全体の有効性の向上にとって極めて有意義である。

一方で、側頭葉内側部は記憶機能に重要な役割を担うため、術後の記憶障害の可能性が否定できないことから、発作抑制の治療効果が确实視される症例においてすら手術を回避せざるを得ない場合がかなりの数に上っていると見られる。

●研究手法

静岡てんかん・神経医療センターにおいては、これまでに1100例以上のてんかん手術を行ってきているが、外科治療症例中で最も大きな割合を占める側頭葉てんかに注目し、これまでに外科治療を受けた700例以上の側頭葉てんかん症例を対象とする大規模研究を行った。一定の条件（手術時年齢、Wadaテストによる言語優位側、選択的扁桃体海馬切除術、術前および術2年後の神経心理検査、術前、術後に精神疾患無き事）を満たす症例を抽出し、多様な脳機能の指数に関して術前、術後の比較検討を実施した。

●主たる結果と意義

術後2年の時点で、発作予後について術前よりも著明に改善した症例が90%を超えるという良好な治療効果を確認した手術様式であるSAH（選択的扁桃体海馬切除術）において、術後における脳機能に関して、言語優位側（左）手術と非言語優位側（右）手術それぞれの場合

について次の詳細項目を具体的に把握した。

全IQ、言語性IQ、動作性IQ、言語性記憶指数（論理的記憶機能、事項間関係記憶機能）、視覚性記憶指数、注意/集中指数

本研究により明らかにしたこれらの事項により、当該分野における今後の具体的課題を明らかにし、リハビリテーションの方向性として記憶機能の中で、保持されている、あるいは外科治療の影響が少ない機能を強化することを示した。

研究協力者：笠井良修、松田一己（国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター）

A. 研究目的

外科治療が可能なたんかんの症例において、側頭葉てんかんはその70%以上を占めている。薬剤による治療効果が期待できない難治性てんかんの中でも、特に内側側頭葉てんかんは、約90%の症例で外科治療により治癒または改善が得られる可能性が極めて高い。しかし、側頭葉内側部は記憶機能に重要な役割を担う領域でもあることから、発作焦点が側頭葉の記憶・言語等の高次脳機能部位自体またはその近傍に位置する場合がある。このため、当該部位の外科的治療においては、常に矛盾する2つの命題に直面せざるを得ない。すなわち、

(a) てんかん原性領域を含めた十分に広い範囲の外科的切除により、発作の抑制が可能

(b) 術後の記憶・言語などの障害の可能性が存在

このため、側頭葉の手術において両側切除は重篤な前行性健忘を生じ、記憶機能損失などの恐れがあることから、現在は一側切除が原則となっている。

側頭葉てんかんの外科治療は本質的にこのような背景を有するものではあるが、欧米においては多数症例による研究報告があり、側頭葉内部の詳細な高次脳機能局在、てんかん原性領域の側頭葉内における位置、術後の記

憶障害の可能性の大小、障害回避に有効な術式の選択評価に関する相互連関などの重要な事項がかなりの程度解き明かされている。こうした多様な知見の蓄積は、外科治療の質ならびに実施件数の向上に大きく寄与している。

日本においても、相当程度の安全を見込んで片側切除という方式の選択がなされるわけであるが、欧米と比較して外科的治療を選択する割合は低い。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、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。

このような対応の差をもたらしている要因としては、わが国における報告の数が相対的に少ないこと、ならびに知見の蓄積が必ずしも十分ではないことが挙げられる。また、記憶は言語の影響を大きく受ける要素を持つ機能であることから、日本語という言語を母国語とすることに起因する懸念事項も想定されるようになってきている。日本語を母国語とする場合と欧米系言語を母国語とする場合とでは、脳内での情報伝達、情報処理機構に特定の相違が存在することが明らかになりつつあることから、単純に欧米諸外国での知見を適用することには何らかのリスクが伴う可能性がありうる。

外科治療による大きな効果が期待できるにもかかわらず、術後経過についての知見が必ずしも十分ではないことが、当該てんかん症

例における外科治療選択の妨げとなっている日本の状況に鑑み、厚生労働省の障害者対策総合研究事業として推進している本研究「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」は術後の記憶機能障害に対して（１）その実態を明らかにし、発生機構の解明をはかり、（２）今後の手術において障害の予測およびその回避を可能にする臨床検査手法を確立することを目指すものである。この中の分担研究の一つである本年度の「術後記憶障害の特徴と影響因子に関する研究」は、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おり、統計的な実証を目指す大規模な調査研究である。具体的には、次の詳細な事項の把握を目指す。

- A) 手術側（左あるいは右）と言語性 IQ への影響の程度、有無との関係の把握
- B) 手術側（左あるいは右）と動作性 IQ への影響の程度、有無との関係の把握
- C) 手術側（左あるいは右）と言語性記憶機能への影響の程度、有無との関係の把握
- D) 手術側（左あるいは右）と視覚性記憶機能への影響の程度、有無との関係の把握
- E) 言語優位側（左）手術による記憶機能への影響の特徴の把握

B. 研究方法

単一の施設において膨大なデータの蓄積がなされていること、術後の経過観察が長期にわたり系統的になされていることは、統計的に意味のある知見を導き出す上で極めて重要である。静岡てんかん・神経医療センターにおいては、これまでに 1100 例以上のてんかん手術を行ってきている。外科治療症例中で最も大きな割合を占める側頭葉てんかんに

着目すると、1983 年から現在に至るまで外科治療を受けた症例が 800 例を超え、現在、新たに年間 30～40 症例の側頭葉てんかん外科治療を継続して行っている。本研究ではこれらの側頭葉てんかんの症例を対象とする大規模調査研究を実施している。

本年度の当該研究では、現在までに当センターで外科治療を受けた側頭葉てんかん症例のうち、次の条件を満たす症例を抽出し、術前、術後の神経心理検査の結果、発作予後について検討を加えた。

- 1) 手術時年齢が 16 歳以上
- 2) 術前に Wada テストを実施し、言語優位側が左と確認されている
- 3) 手術手技が選択的扁桃体海馬切除術 (Selective amygdalohippocampectomy, SAH))
- 4) 術前の神経心理検査と術 2 年後の神経心理検査を実施している
- 5) 術前、術後に精神疾患を認めない

上記基準を満たした 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 群に分け、比較を行った。表 1 に各群の症例数、手術時年齢（平均（標準偏差））、発症年齢（平均（標準偏差））、男女別を示す。

全ての症例で、術前に、長時間ビデオ脳波による発作間欠時および発作時てんかん活動部位の特定、1.5 テスラ MRI による脳解剖画像と ^{123}Tl -イオマゼニルによる SPECT 検査でてんかん関連病変の検索を実施し、左または右側の内側側頭葉のてんかん原性が確認された。手術術式は、全例で、三原らによる T1-subpial 法 (Mihara ら、1987) による選択的扁桃体海馬切除術が施行された。

神経心理検査は、手術の 3～6 ヶ月前と、術後 2 年に実施した。脳高次脳機能の指標として、ウェクスラー成人知能検査改訂版 / 第 3 版 (Wechsler Adult Intelligence Scale,

Table 1. Patient characteristics

	Language-dominant (Left)	Language-nondominant (Right)	Statistical significance
N(male/female)	107(41/66)	104(48/56)	NS
Age at surgery mean (SD)	29.9(8.5)	31.2(9.0)	NS
Age at onset of epilepsy mean (SD)	11.1(7.8)	13.1(7.6)	NS
Surgical outcome (Engel class I and II)(%)	91.6	93.3	NS

Revised/III, WAIS-R/III) の全 IQ、言語性 IQ、動作性 IQ の術前と術後 2 年の検査成績の変化を各症例で数値化し、群ごとに paired-T test による有意差検定を実施した。

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) 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、遅延記憶指数について、術前と術後 2 年の変化を各症例で数値化し、群ごとに paired-T test による有意差検定を実施した。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。

さらに、言語優位側 (左) 手術群の術後記憶機能変化については、WMS-R の言語関連下位検査の素点の術前術後の変化、三宅式記銘力検査の有関係言語対、無関係言語対成績の術前術後の変化についても検討を行った。

群間比較および群内での術前術後の変化については、必要に応じて ANOVA (analysis of variance) 分散分析も用い、有意差検定を実施した。

(倫理面への配慮)

匿名化して症例情報を検討した。

C. 研究結果

表 1 に示すとおり、言語優位側 (左) 手術群 107 症例、と非言語優位側 (右) 手術群 104 症例は、男女比、手術時年齢、発作発症年齢、術後発作予後で有意差を認めなかった。発作予後については、両群ともに 90% 以上の症例が、Engel の発作分類で I (発作なし) または II (稀発発作のみ) に分類された。

表 2 に言語優位側 (左) と非言語優位側 (右) の各症例での検査成績の術前と術後 2 年時の差の平均 (標準偏差) を群別に示す。

全 IQ、言語性 IQ、動作性 IQ は、言語優位側手術群、非言語優位側手術群ともに有意な改善を認めた。改善の程度については、言語性 IQ が、指数値にして 2.5 (言語優位側群)、と 2.9 (非言語優位側群) であったのに対して、動作性 IQ は、指数値にして 7.8 (言語優位側群) と 7.9 (非言語優位側群) と、言語性 IQ よりも動作性 IQ の改善割合が大きかった。両群で改善の程度の差は認められなかった。

記憶指数については、記憶指数の種類によって術後に改善、変化なし、または、悪化、が認められた。言語優位側、非言語優位側の群間差も認められた。

言語性記憶指数は、言語優位側群で有意な悪化 (指数値にして - 3.0、以下同)、非言

Table 2 Cognitive change in test scores (Post - Pre)

	L-SAH (n=107)	R-SAH (n=104)
FSIQ	5.2(8.7)**	5.7(8.7)**
VIQ	2.5(7.2)**	2.9(7.0)**
PIQ	7.8(12.6)**	7.9(11.8)**
Verbal memory	- 3.0 (13.5)*	4.1 (11.7)**
Visual memory	0.5 (15.7)	1.2 (15.0)
Attention/concentration	7.1 (12.0)**	4.8 (10.4)**
Delayed recall	1.1 (16.2)	4.9 (16.6)*

post - pre : Postoperative - preoperative scores.

Values are mean (SD)

*: p<0.05, **: p<0.01

Table 3 Subtest scores in verbal memory in Left SAH

Wechsler Memory Scale-Revised	Post - Pre
Logical memory test: immediate recall	- 1.3 (6.9)
Logical memory test: delayed recall	- 1.0 (6.0)
Paired-word learning: immediate recall	- 1.9 (4.2)**
Paired-word learning: delayed recall	- 0.9 (1.4)**

Miyake paired-word learning	Post - Pre
Associated word pairs	-1.9 (3.9)**
Non-associated word pairs	-2.5 (5.7)**

Mean(SD) **: p<0.01

語優位側群で有意な改善 (4.1)、視覚性記憶指数は、言語優位側群 (0.5)、非言語優位側群 (1.2) とも術前術後で有意差なし、注意/集中指数は言語優位側群 (7.1)、非言語優位側群 (4.8) とも有意な改善、遅延記憶指数は、言語優位側群 (1.1) で有意差なし、非言語優位側群 (4.9) で有意に改善を認めた。

表3に言語優位側群の、言語性記憶下位検査素点と三宅式記銘力検査の術前術後の成績差の平均(標準偏差)を示す。論理的記憶の即時記憶得点は、術後に平均1.3ポイント低下したが有意差は無かった。論理的記憶の遅延記憶得点は術後に平均1.0ポイント低下したが、有意差は無かった。言語対記憶の即時記憶得点は、術後に平均1.9ポイント有意に低下した。言語対記憶の遅延記憶得点は術後に0.9ポイント有意に低下した。三宅式記銘力検査では、有関係言語対記憶が術後に1.9

ポイント有意に低下し、無関係言語対記憶が術後に2.5ポイント有意に低下した。

D. 考察

側頭葉てんかん外科手術の主要2手法としては、前部側頭葉切除術(ATL)と選択的扁桃体海馬切除術(SAH)がある。当センターでのこれまでの調査研究において、これら2つの手術手技による術後の高次脳機能を比較検討し、機能温存におけるSAHの優位性を明らかにした。この知見に基づき、脳波所見、発作時臨床所見、画像所見により、選択的海馬・扁桃体切除で発作抑制が可能と判断された症例はSAHで治療を行い、海馬・扁桃体を超えて側頭葉広域にてんかん原性を持つ症例等に限ってATLを実施している。

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

となっていることから、本年度の研究においては手術手技としてはSAHを調査対象とし、言語優位側（左）と非言語優位側（右）手術による高次機能の術前と術後における変化の詳細（相違の有無、程度など）の比較に重点を置いて解析を実施した。

発作予後

発作予後に関しては、術前および術後2年の時点での比較から、SAHでは90%を越える症例においてEngelの発作分類でI（発作なし）またはII（稀発発作のみ）に分類されたことから明らかなように、術前よりも著明に改善しており、良好な治療効果を確認した。

言語関連脳機能と動作関連脳機能

言語関連脳機能（言語性IQ）および動作関連脳機能（動作性IQ）は、総じて全ての群において術前と比較して術後に向上が見られた。改善の程度には若干の差異が認められるものの、言語優位側（左）手術群と非言語優位側（右）手術群の双方において有意に機能の向上を確認できた。これまでの欧米の報告例においても、基本的には言語性IQおよび動作性IQにおける向上が見られているが、改善をもたらしている要因についての解釈は、必ずしも一致していない。例えば、過去の研究例では、言語および動作関連脳機能の改善は抗てんかん薬の分量が術前より減っていることによるとする報告もある。しかし、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にてんかん薬処方を継続しており、当該薬物の摂取量の相違による影響は存在しない。したがって、薬物摂取の有無以外の要因が改善に寄与していると考えられる。

視覚性記憶機能

これらの言語関連あるいは運動関連の機能における結果とは対照的に、記憶機能に関しては記憶指数の種類あるいは施術半球による相違が存在すること、ならびにその影響因子の詳細を明らかにした。

視覚性記憶に関しては、言語優位側（左）手術群、非言語優位側（右）手術群ともに、指数値としては、わずかに上昇したが、有意ではなかった。この結果から、SAH（選択的扁桃体海馬切除術）では、切除側に関わらず視覚性記憶機能は術後に保持できることが明らかになった。この点に関しては欧米の報告例とは異なっている。欧米での研究では非言語優位半球側手術では視覚性記憶が低下するとされている。

この相違の要因としては、脳内機能分布あるいは機能連関が欧米と日本とでは異なる可能性が推測される。図形、色彩、立体空間認知などは視覚性記憶が関与する対象である。日本人の場合は日本語という言語が漢字と仮名を併用しており、漢字というものを音声で介在させずに形態と意味とを直結させて理解する場合がある。これは、文字でありながら、図形と類似の脳内信号処理の可能性を示唆するものである。一方、アルファベットは基本的に表音文字であることから、脳内において図形類似の信号処理がなされることは考えにくい。これらの事項を勘案すると、欧米人と日本人とでは、ある種の記憶に関する脳内機能分布あるいは機能連関の様式が異なっている可能性があると考えられる。

言語性記憶機能

言語性記憶指数に関しては、施術半球に依存する大きな差異が存在することを検証した。言語優位側（左）手術群で指数値の有意な低下が認められるのに対し、非言語優位側（右）手術群ではこの指数の有意な改善が認

められた。欧米での研究例と比較してみると、言語優位半球（左）側頭葉手術では言語性記憶が低下する点は共通である。これに対して、非言語優位側（右）手術群において言語性記憶指数の有意な改善が認められるという報告は見られず、本研究による新規の知見である。

言語優位半球側手術における言語性記憶機能低下の詳細

言語優位半球側（左）手術において言語性記憶指数の低下が見られるということは、一般的な意味としては理解しやすい結果ではあるが、てんかん外科治療においては重要な問題である。当該指数の低下を回避あるいは最小限に食い止めることが、術後の生活の質の向上に直結するものであり、そのためにはさらなる知見が必須である。本研究においては、言語優位側手術群の言語性記憶低下の具体的な詳細項目として論理的記憶および言語対記憶について検討した。

WMS-R の下位検査および三宅式記銘力検査により、言語性記憶の中でも論理的記憶と言語対記憶とでは術後に差異が生じていることを見出した。

WMS-R の論理的記憶課題は、300～400語からなる記述（誰が、いつ、どこで、何をして、どうなったという内容を含む）を1回提示し、検査項目としては、即時再生による即時記憶評価と30分後再生の遅延記憶評価を実施する。一方、言語対記憶課題は、互いに関連する有関係単語対（例：果物ーりんご）と無関連の単語対（例：粉碎ー夕暮れ）を各4組ずつ順番を変えて複数回提示し、即時記憶評価と30分後の遅延記憶評価を実施するものである。三宅式記銘力検査は、言語対記憶機能をさらに詳細に分類し検証するものであり、有関係言語対の記憶と無関係言語対の記憶を別々に検査する。

WMS-R の論理的記憶課題による検査成績

は、即時記憶、遅延記憶ともに術後にわずかな低下は認められるものの、有意ではなかった。これに対して、言語対記憶課題では、即時記憶成績も、遅延記憶成績も術後に有意に低下していた。この結果は、言語優位側手術後の言語性記憶低下については、言語を介する情報の保持能力の低下よりも、単語対の記憶に象徴される事項間関係の保持能力の低下が大きく関与していることを示すものであると言えるであろう。三宅式記銘力検査の結果では、言語優位側の術後症例では有関係言語対および無関係言語対の双方の課題において、ともに有意な成績低下が認められた。術後に見られるこの成績低下の程度は課題による影響が見られ、無関係言語対の方が大きく低下している。このことは、事項間関係に関する記憶の保持能力は、連想などの意味記憶の援用ができない場合において、より著明に低下が認められることが明らかに示すものである。

E. 結語

言語優位側（左）手術、非言語優位側（右）手術ともに、発作予後は良好であり、かつ、言語性IQ、動作性IQが術後に改善することが明らかになり、てんかん外科手術の疾患に対する治療効果を実証した。

非言語優位側手術では、記憶機能も改善することが確認され、外科治療を積極的に推進すべき基盤を得ることができた。これに対して、言語優位側手術においては、言語性記憶の低下という課題が存在することが明らかとなった。さらに、この言語性記憶という広い概念の中で、特に事項間関係の記憶を保持する機能の低下が主たる問題であることを具体的に把握した。

言語優位側手術においては、(a) 視覚性記憶はほぼ問題なく保持されていること、(b) 言語性記憶の中で、事項間関係の記憶機能の

低下と比較して論理的記憶（言語を介する情報保持）の機能の低下の程度が軽く、保持されやすいこと、を解明した。

本研究により明らかにしたこれらの事項は、術後の記憶障害を回避あるいは最小限度に食い止め、かつ、外科治療を実施するための判断材料として極めて重要な知見である。すなわち、

(1) 今後、さらに原因を究明し、その回避の方法を探るべき具体的課題を明らかにした

(2) 術後記憶障害は、全ての記憶機能に影響が及ぶものではなく、限定的な機能に特定されている

(3) 記憶機能の中で、保持されている、あるいは外科治療の影響が少ない機能を強化することが、術後記憶障害のリハビリテーションの方向性として有効である。

本研究は、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターにおける単独施設での実施であり、多施設共同研究の場合に生じる施設ごとの症例差や手術手技の相違による結果への影響を受けないという利点を持つ。さらに、当施設は、1983年から現在に至るまで1100例を超えるてんかん外科治療を単独施設として行っており、多数症例の術後経過を継続して観察してきている。本研究の結果は、同一術者集団が実施した手術症例に基づくものであり、統計的にきわめて信頼度の高いものであると考えている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 臼井桂子・寺田清人・井上有史。Wadaテストによる言語・記憶機能検査 - てんかん外科手術前検査における役割 - *Epilepsy* 5, 117-123. 2011

2. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M. Rapid amygdala gamma oscillations in response to eye gaze. *PLoS One*. 2011;6:e28188
3. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M. Temporal Profile of Amygdala Gamma Oscillations in Response to Faces. *J Cogn Neurosci*. 2011 Oct 7. [Epub ahead of print]
4. Ren L, Terada K, Baba K, Usui N, Umeoka S, Usui K, Matsuda K, Tottori T, Nakamura F, Mihara T, Inoue Y. Ictal very low frequency oscillation in human epilepsy patients. *Ann Neurol*. 2011;69: 201-206.
5. Usui N, Mihara T, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Umeoka S, Kondo A, Nakamura F, Terada K, Usui K, Inoue Y. Versive seizures in occipital lobe epilepsy: Lateralizing value and pathophysiology. *Epilepsy Res*. 2011;97(1-2):157-61.
6. Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Nakamura F, Usui K, Yamaguchi M, Tottori T, Umeoka S, Fujitani S, Kondo A, Mihara T, Inoue Y. Clinical significance of ictal high frequency oscillations in medial temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(9):1693-700
7. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M. Rapid amygdala gamma oscillations in response to fearful facial expressions. *Neuropsychologia*. 2011;49(4):612-7.

2. 学会発表

1. 臼井桂子・寺田清人・臼井直敬・馬場好一・井上有史。難治側頭葉てんかん外科治療における術前術後の記憶機能の検討。口演。第52回日本神経学会学術大会。名古屋、2011年5月
2. Keiko Usui. Is there a dominant hemisphere for memory? : From a clinical standpoint in surgical treatment of epilepsy. The 487th Human Brain Research Center Seminar. Kyoto, March 21, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書

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

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

分担研究者 馬場 好一
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 脳神経外科 部長

研究要旨

●研究の背景

てんかんの術前検査としては、非侵襲的検査を最大限に活用し、侵襲的検査手法は最小限にとどめることが望ましい。このような効率的医療の実現のためには、非侵襲的検査手法および侵襲的検査手法の双方により得られる知見を十分に蓄積、対比検討し、非侵襲的検査手法のみにより確実な診断が可能となる領域を拡大していくことが重要である。

脳波の高周波成分はてんかん原性と関連した限局した脳領域から記録されるために、てんかん外科治療の有力な指標となりうるものと考えられるが、現状ではまだ臨床的には用いられておらず、最速の高周波成分の周波数がどの程度であるのか、また、高周波成分のうち、どの周波数が臨床的に重要であるのかについては十分に明らかにできていない。

●目的

本分担研究は、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における出現様式、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ものである。

●研究手法

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に留置した硬膜下電極を用い、頭蓋内脳波を記録した。非侵襲的術前検査として、全例で病歴、国際 10 – 20 法を用いた頭皮上電極によるビデオ・脳波モニタリング、MRI と SPECT を含む神経放射線学的検索、及び神経心理学的検査を実施した。発作時および発作間欠時の頭蓋内脳波を記録、解析するにあたり、HFO/VHFO 成分の記録は、測定機器の性能を考慮に入れて時定数、サンプリング周波数などの最適化を行い、実施した。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、拡大した時間表示、振幅表示を用いて視察解析した。

●主たる結果と意義

HFOは発作間欠期のみで認められ、発作周辺期や発作時には認められなかった。これに対してVHFOは発作間欠期・発作周辺期、さらに、発作時において認められた。発作間欠期と発作周辺期のVHFOは、症例毎に一定の周波数、振幅、持続時間、棘波との時間関係、空間的分布で観察された。発作時VHFOは、発作起始部に約10秒間連続して限局した電極で観察された。VHFOの振幅および持続時間は、それぞれ特徴的な範囲内の値ではあるが、症例により明らかな違いがあった。VHFOを記録した電極はMRIで確認された病変上に位置し、また、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。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、臨床発作発生のメカニズムについての示唆を与えるものであり、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ものと考えられる。

研究協力者:白井直敬、近藤聡彦、鳥取孝安、松田一己、三原忠紘(静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科)

A. 研究目的

てんかん外科治療は、てんかん原性領域を同定し、必要かつ最小限の切除を実施することにより、発作の治癒と機能温存を図ることを目的にしている。日本においては、てんかん治療の第1選択は主として薬物の使用であり、外科治療は、薬物治療抵抗性のてんかん症例に対する最終手段と位置づけられる傾向にあるが、診断機器や診断技術の進歩発展による手術成績の向上に伴い、諸外国では症例によっては早期に外科治療を実施することが望ましいとの方針を採る施設が増えている。

外科治療症例の70%以上を占める側頭葉てんかんは、さらに内側型と外側型に分けられ、内側型が側頭葉てんかんの80%以上を占める。内側側頭葉てんかんは、典型的な発作時臨床症状、発作時脳波所見、画像所見が知られており、十分な知見の蓄積がなされている。このため、これらに矛盾なく合致する症例に関しては、頭蓋内脳波の測定による詳細な検査診断を省略して外科治療を実施する

ことが可能なレベルに到達している。これに対して、既知の典型的な所見には合致しない、いわゆる非典型的な症例では頭蓋内に電極を留置して、直接的に切除領域を特定しうる侵襲的検査手法を用いざるを得ない。

患者の負担を軽減し、医療にかかわる人的ならびに経済的資源の最適、効率的使用のためには、非侵襲的検査を最大限に活用し、侵襲的検査手法は最小限にとどめることが望ましいことは明白である。かかる効率的医療の実現のために、本研究の取り組みの重要な事項の一つとして、非侵襲的検査手法および侵襲的検査手法の双方により得られる知見を十分に蓄積、対比検討し、非侵襲的検査手法のみにより確実な診断が可能となる領域を拡大していくことを目指している。

てんかん原性と関連する脳波は、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多々存在し、解析は必ずしも容易ではない。また、従来標準的な脳波から把握できる事項のみに依存しててんかん原性領域の確定に必要な情報が得られるとは限らないことから、特異的あるいはこれまでに臨床的には用いられたことのない成分の研究も行われるようになってきている。歴史的な報告

症例	発症年齢	手術時年齢	発作型	発作時頭皮上脳波異常	MRI 画像異常部位
1	4	14	強直肢位	右半球	右頭頂葉内側
2	4	27	身振り自動症	右前頭・側頭部	右前頭弁蓋部
3	3	19	身振り自動症	右半球	右前頭葉底部
4	5	14	顔面攣縮	左前頭部	左前頭弁蓋部
5	0	22	強直肢位	局在不明	左後部前頭葉
6	4	19	左上肢間代→全身間代	右後四半球	右後頭葉
7	5	31	前兆(恐怖感)→強直肢位	左前頭部	左前頭葉内側
8	7	57	自律神経症状、自動症	局在不明	左前頭葉帯状回

表1 各症例の特徴

例としては、動物を用いてストリキニーネによる異常放電を記録した研究で、高周波成分と発作の関連が指摘されている (Gastaut と Fishcer-Williams, 1959)。ヒトにおいても、通常の分析対象周波数 (~ 100Hz) を超えた高周波成分が生じていることについては、これまでも注目されてきた。それらの研究のほとんどは、微小電極を用いて内側側頭葉から発作間欠期の記録を実施したもの (Bragin ら、1999,2002 ; Staba ら 2002)、または、微小電極と硬膜下電極を組み合わせた記録 (Worrell ら、2008) であった。最近の研究では、微小電極を用いずに硬膜下電極から発作時高周波成分を記録した報告が見られている。(Ochi ら、2007 ; Jirsch ら、2006 ; Khosravani ら、2009)

当センターにおいても異なる周波数成分に着目した研究を行っている (Yamaguchi ら、2008 ; Nakamura ら、2008 ; 馬場、2011)。これらの研究における高周波成分は最も速いもので 500Hz である (サンプリング周波数 2 ~ 5Hz)。昨年のわれわれの研究でも明らかにしたとおり、高周波成分はてんかん原性と関連した限局した脳領域から記録されるために、てんかん外科治療の有力な指標となりうる。さらに、2010 年にわれわれは世界で最初に超高周波数成分に関する研究

報告を行った。しかしながら、最速の高周波成分の周波数がどの程度であるのか、また、高周波成分のうち、どの周波数が臨床的に重要であるのかについては十分に明らかになっていない。そこで、本分担研究「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」においては、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、300 ~ 700Hz) 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て用いることにより、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、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ものである。

B. 研究方法

8名の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、慢性硬膜下電極を留置して頭蓋内脳波記録を実施した。症例の臨床的特徴を表1に示す。

慢性硬膜下電極留置術実施前に、非侵襲的術前検査として、全例で、病歴、国際 10 -

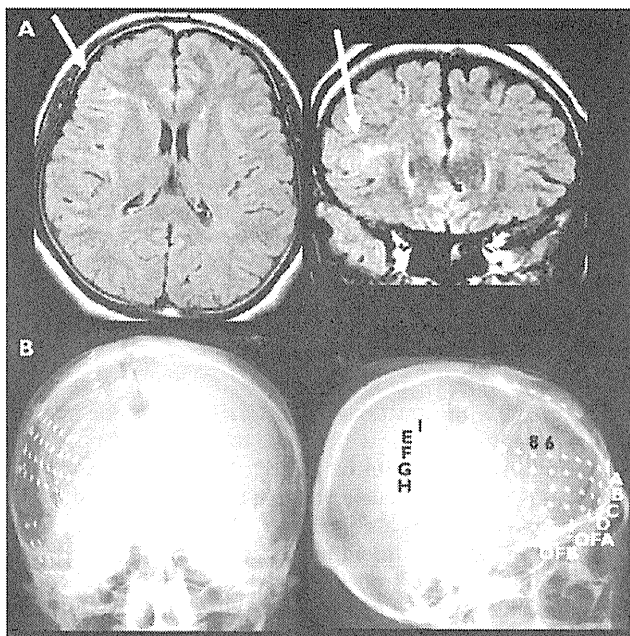


図1 前頭様病変(矢印)と硬膜下電極配置

A: 1.5-T MRI の FLAIR 画像、 B: 頭部単純X線像

20法による頭皮上電極を用いたビデオ・脳波モニタリング、MRIとSPECTを含む神経放射線学的検索、及び神経心理学的検査を評価した。なおMRIの磁場強度は1.5 teslaであり、スライス幅5mmで、T1強調、T2強調、及びFLAIRシーケンスの水平、冠状、及び矢状断を撮像した。

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4.15mm²、極間10mmのストリップ型または格子型であり、各症例の術前検査結果に従って留置した(図1)。頭蓋内脳波で用いた基準電極は、前述したAd-tech社製のストリップ型電極であり、電極の記録面を外表に向けて、前頭部正中の帽状腱膜下、頭蓋外に置いた。電極位置は頭蓋部X線像および、頭蓋内電極除去術前のMRIで確認した。

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(日本光電製 EEG-1000)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。

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、拡大した時間表示、振幅表示を用いて視察解析した。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。

高周波成分のピークはモニタ上で同定し、デジタル脳波解析プログラム(日本光電製、EEG-1000)で周波数、振幅を測定した。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が記録された電極位置、持続時間、出現様式につ

- A: 発作間欠期、発作周辺期は棘波で中断される
- B: 発作起始部、70～100Hzの律動波に重畳
- C: 発作起始部、Bに続く部位
- D: 発作起始部、Cに続く部位

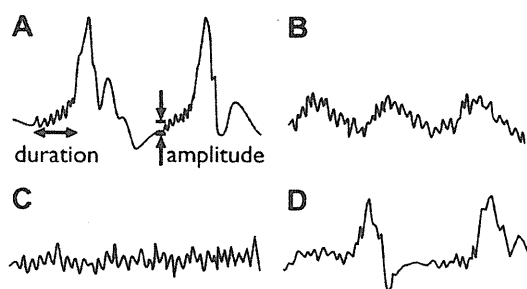


図2 VHFOの形状

いても計測を行った。

各症例において、頭蓋内脳波検査結果、神経放射線学的検査結果を総合的に判断して、てんかん外科切除術が実施した。切除標本は、HE染色、KB染色、GFAP染色、渡銀染色染色による病理組織診を実施した。

術後のてんかん発作予後は、国際分類であるEngel分類で評価を実施した。

C. 研究結果

サンプリング周波数10kHzの記録で、各症例において複数回の発作が捕捉された。そのうち200Hzを超える高周波成分を7症例で認めた。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、本稿では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。

VHFO(図2、3)

VHFOは、8例中7例で認められた。発作間欠時および、発作周辺期には、低振幅のVHFOが間歇的に出現した。VHFOの出現する電極数は、症例ごとに異なり、2症例で1電極(症例2、8)、3症例(症例1、3、6)で2電極、2症例(症例4、7)で4電極であった。他の電極ではVHFOは認めなかった。

VHFOの周波数は1000～2500Hzであった。VHFOは棘波によって中断された。

発作間欠期と発作周辺期のVHFOは、症例毎に一定の周波数、振幅、持続時間、棘波との時間関係、空間的分布で観察された。VHFOの振幅は、3.5～29.4 μ Vの範囲内で、症例により違いがあった。VHFOの持続時間は短い症例では2～18ミリ秒、長い症例では20～226ミリ秒、他の症例はその中間の範囲内であった。

発作時には、発作間欠時および発作周辺時とは異なった性状のVHFOを認めた。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た。VHFOは70～100Hzの律動波に重畳していた。VHFOは約10秒間持続して認められ、持続時間の長い1症例では35～53秒間持続した。VHFOの周波数は1000～2500Hzの範囲内、振幅は3.5～26.5 μ Vの範囲内であった。VHFOは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。

HFO(図3B、D)

HFOは、8症例中6症例で認めた。発作間欠時にHFOを認める電極は、各症例で一定しており、電極数にして6～10電極の範囲であった。振幅は8.8～279.4 μ Vの範囲内で症例により違いがあった。持続時間は7～35ミリ秒の範囲内であった。

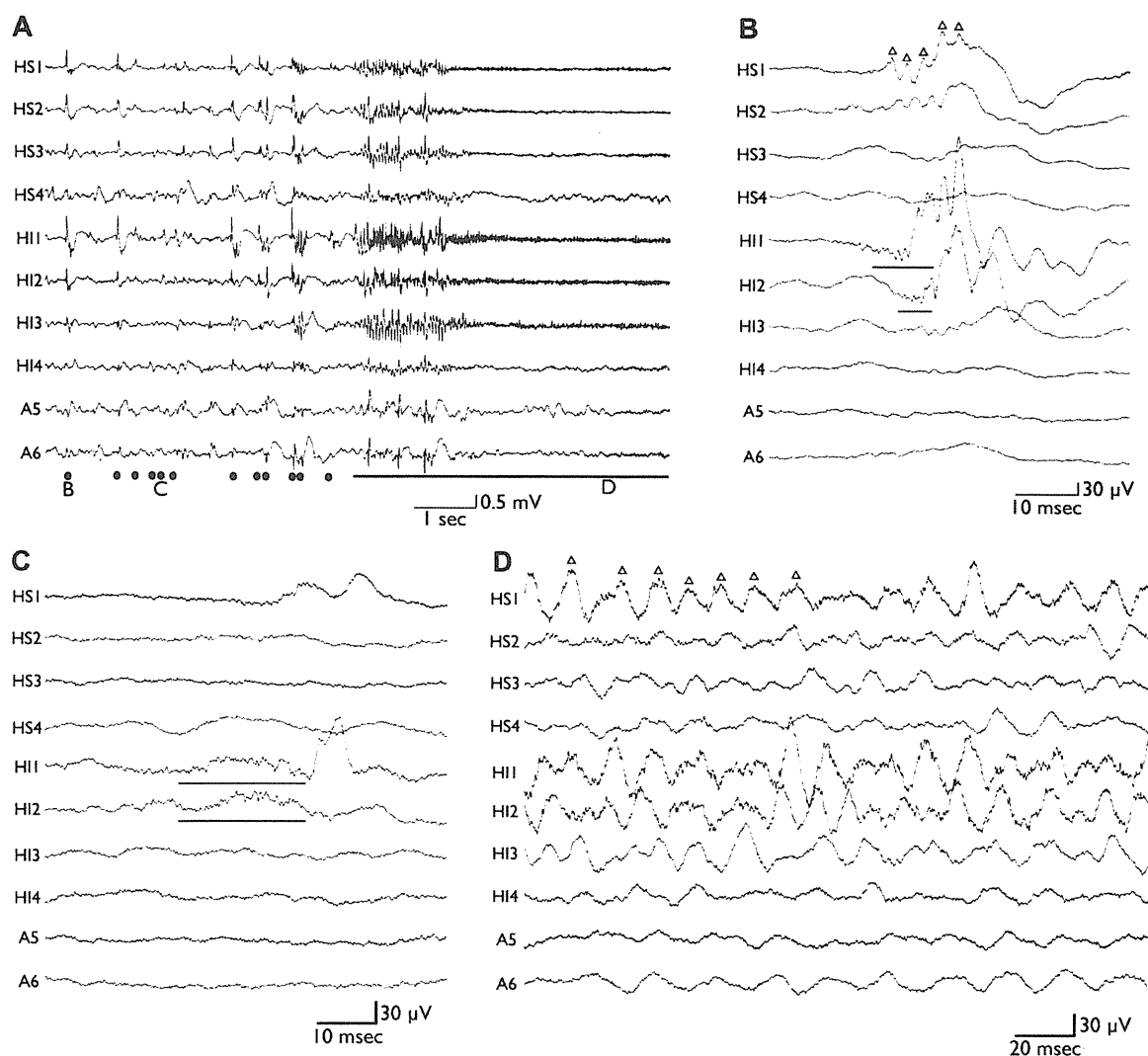


図3 10kHzで記録した発作時脳波 H11とH12でVHFOを認める。HFO(三角印)は1電極のみ表示
 Aはローパスフィルタ120Hz、時定数0.1秒で表示した脳波。B、C、Dの時点をそれぞれのパネルで拡大表示

HFOは発作間欠期のみで認められ、発作
 周辺期や発作時には認められなかった。

HFO、VHFOを記録した電極の解剖学的位置

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。図4にVHFOを記録した電
 極、HFOを記録した電極、MRIで確認され
 た病変、通常の頭蓋内脳波で発作間欠期棘波
 が記録された電極、外科切除範囲例を示す。

VHFOを記録した脳部位は、全て、通常の頭
 蓋内脳波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。

切除標本の病理組織診

VHFOを認めた全例で皮質形成異常が確認さ
 れた。

切除術予後

切除術後の観察期間は8ヶ月～3年で、

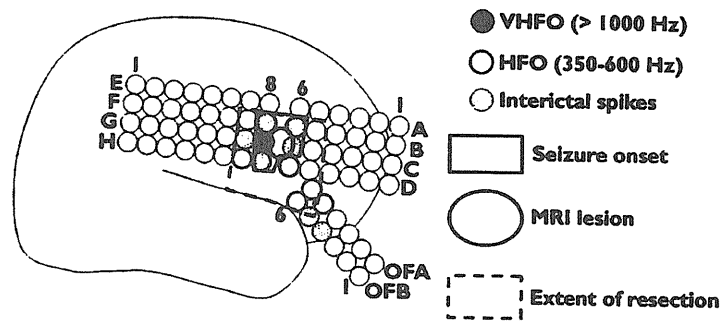


図4 VHFO、HFOを認めた電極、MRI病変、切除部位の位置

VHFOを認めた7症例中6例で発作が抑制され (Engel class I)、1例で数秒間の視覚症状を伴う単純部分発作のみが認められている (Engel class II)。VHFOを認めなかった症例5は、MRIで同定された病変が左の前頭葉の中心前回 (一次運動野) を含む領域であり、通常の頭蓋内脳波で発作起始部と発作間欠期棘波頻発部位は病変上に同定された。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)。

D. 考察

今回の研究において、10 kHz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。われわれは、過去に正中神経刺激による感覚誘発電位で同様の周波数の高周波成分が存在することを報告しているが (Sakuraら2009)、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)。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。

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。