

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 は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。

先行研究において VHFO が報告されなかった理由については、サンプリング周波数の違いや、記録電極の位置の違いが考えられる。Khosravani ら (2009) は側頭葉てんかん症例でサンプリング周波数 5kHz で記録を実施して 100 ~ 500Hz の高周波成分を記録しているが、1000Hz を超える VHFO については検出していない。Worrell ら (2008) 年は、32k Hz のサンプリング周波数を使用しているが、側頭葉から 1000Hz を超える VHFO については観察していない。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異形成が同定されていることから、皮質異形成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、皮質異形成以外の病変でも 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、通常の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。通常の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拡張することはなかった。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。しかしながら、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。

E. 結論

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 10k Hz 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、臨床発作発現のメカニズム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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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* 97:157-61, 2011
2. 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* 122:1693-700, 2011
 3. Terada K, Umeoka S, Usui N, Baba K, Usui K, Fujitani S, Matsuda K, Tottori T, Nakamura F, Inoue Y. Uneven interhemispheric connections between left and right primary sensori-motor areas. *Hum Brain Mapp* 33:14-26, 2012
 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* 69:201-6, 2011
 5. 馬場好一、白井直敬、寺田清人、白井桂子、松田一己、鳥取孝安、井上有史、三原忠紘。内側側頭葉てんかんの頭蓋内脳波における発作時高周波成分の臨床的意義に関する研究。(財)てんかん治療研究振興財団研究年報第22集；2011
2. 白井直敬、馬場好一、松田一己、鳥取孝安、近藤聡彦、三原忠紘。MRI異常を認めない内側側頭葉てんかんの外科治療。第35回日本てんかん外科学会シンポジウム、2012年1月19日、20日、東京
 3. 白井直敬、寺田清人、馬場好一、松田一己、白井桂子、山口みや子、鳥取孝安、近藤聡彦、井上有史。内側側頭葉てんかんにおける発作時高周波振動 (high frequency oscillations) について。名古屋臨床脳波検討会、2011年6月4日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

2. 学会発表

1. 白井直敬、馬場好一、松田一己、鳥取孝安、近藤聡彦、寺田清人、白井桂子、荒木邦彦、三原忠紘、井上有史。MRI異常を認めない側頭葉てんかんの外科治療。第45回日本てんかん学会、2011年10月6日、7日、新潟

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

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

分担研究者 寺田 清人
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 医長

研究要旨

●背景

ネットワークは脳科学において最も関心が高まりつつある領域のひとつである。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。側頭葉てんかんにおいても、側頭葉およびこれを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は想像に難くない。治療の向上のためには、側頭葉そのものの理解と同様に他の皮質、他の機能領域の理解も見逃すわけにはいかないであろう。

●目的

てんかん外科手術は、薬剤療法で十分な治療効果を得られない難治てんかんにおいて、てんかん原性領域を切除することにより発作の抑制を図るものである。しかし、てんかん原性領域の特定とその切除により全てが解決されるわけではなく、実際には多様な制約条件を可能な限り満足できる必要最低限の切除範囲の特定を要する。如何に正確に同定するかという問題と同時に、てんかん原性領域と重なる、あるいは、その近傍に位置する脳機能領域をいかに維持するかによって、術後成績が大きく左右される。本研究は、てんかん原性領域およびその近傍の脳機能領域の同定の精度向上を図るため、頭蓋内脳波における皮質間ネットワークの検討を行い、既存の機能温存を図るために有効な検査手法の確立に資する知見の蓄積を目的とするものである。

●研究手法の概要

外科的に頭蓋内に電極を留置して行う頭蓋内脳波測定技術を応用し、皮質電気刺激による脳機能領域の同定と、解剖学的に離れた他の脳部位に置かれた電極から記録する誘発電位測定とを組み合わせるにより、ある機能を司る脳領域が他の脳領域とどのようにネットワークを形成しているかを解明する手法としての有効性の検証を試行した。

●結果の要点と意義

大脳機能解剖学、電気生理学、神経心理学的手法を統合的に活用することにより、従来の非侵襲的検査では明らかにできなかった、ネットワーク内の信号伝達の方向性を明確に把握することに成功した。側頭葉の切除予定領域、あるいはその近傍の記憶に関連する脳高次機能についても、同様の手法を用いて検討できる可能性を有していると考えられる。今後のさらなる研究により解析が進展すれば、より精度の高いてんかん外科手術の実現に向けた展望の一助となることが期待できる。

研究協力者：梅岡秀一、臼井直敬（静岡てんかん・神経医療センター）

A. 研究目的

てんかん外科手術は、薬剤療法で十分な治療効果を得られない難治てんかんにおいて、てんかん原性領域を切除することにより発作の抑制を図るものである。術前検査の目的は、このてんかん原性領域を特定し、外科的に当該領域を完全に切除するか、あるいは、部分的に切除するとともに他の重要な機能領域とのネットワークを切断するか、ということに関する確かな判断を可能にすることである。てんかん原性領域を完全に包含する広範な領域の切除が可能であるならば、発作の抑制は確実なものとなるが、実際には様々な制約から必要最低限の切除範囲を如何に特定できるかが重要な課題となっている。てんかん原性領域内あるいは隣接する領域が重要な機能を直接的に司っている場合や、離れた領域の機能発現に必須の情報信号伝達経路となっている場合など、多様かつ複雑な側面の把握も不可避である。

脳の複雑さをもたらしている最大の要因の一つは、膨大な数の神経により構成されるネットワークの存在によるものであると言える。例えば、左右の半球は脳梁により接続されており、この部分にはおよそ2億個の神経線維が通っている。脳においては、特定の機能、たとえば、運動という最も基本的な機能、体性感覚、視覚、聴覚などの知覚機能、

あるいは、言語のように複雑な情報処理と統合からなる機能が、それぞれ特定の部位で行われることが確認されている。しかしながら、これらの各部位はそれぞれに単独、独立に機能を果しているわけではない。感覚野、運動野においては機能的な重複があることが知られている。また、これらの主要な機能分担領域には、それぞれ隣接する領域間に連合野と呼ばれる領域が存在し、これらの連合野においては、軸索を経由して他の皮質領域などが発信した情報が集められ、それに基づいて複雑な判断、動作、反応、あるいは対応などが実行されている。

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。したがって、側頭葉てんかんにおいても、側頭葉およびこれを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可能性があることは想像に難くない。治療の向上のためには、側頭葉そのものの理解と同様に他の皮質、他の機能領域の理解も見逃すわけにはいかない場合がありうるであろう。

当年度の分担研究においては、てんかん原性診断の精度向上というものを上記の観点から捉え、頭蓋内脳波における皮質間ネットワークの検討を行った。ある機能を司る脳領域が他の脳領域とどのようにネットワークを形成しているかを如何に把握するかということ

が中心的課題である。皮質間ネットワークについては、機能的磁気共鳴画像 (fMRI)、トラクトグラフィ、あるいは、ポジトロン断層法 (PET) 等非侵襲的手法による研究の報告が存在するが、これらの手法は、時間解像度の限界や、機能固有領域と二次的関与領域の区別が困難なこと等、得られる情報の質的評価が十分でない点もあり、外科治療のための情報を必要かつ十分に得られる方法とはいえない。

そこで本研究においては、精度の高い検査方法の開発とその実効性の検証を目指し、皮質電気刺激法と誘発電位検出法とを組み合わせ使用する方法を試行することとした。皮質電気刺激は、脳機脳野同定の手法として臨床的に確立された手法であるが、頭蓋内留置電極を用いる必要があることから、当施設のような脳神経外科学、神経内科学、精神神経学を専門領域とする研究者の共同作業が可能であることを要件とする。誘発電位は特定の脳部位に弱い電気信号を与えて、それに対する反応を解剖学的に離れた他の脳部位に置かれた電極から記録する方法であり、皮質間線維を介した皮質間のつながりを直接的に、かつ、電気生理学的に証明する方法である。

確実な検証のために、個体差の少ない基本的な機能領域として一次運動野に関して解析を実施した。頭蓋内硬膜下、脳軟膜上に留置された電極のうち、一次運動野に関連する電極を抽出して微弱な電気刺激を加えて、対側半球皮質上で記録される誘発電位の位相、電位、潜時および、誘発電位が記録された電極の解剖学的位置を解析し、その臨床的意義を検討した。

具体的には、次の項目の検討を目的として実施した。

- (a) 頭蓋内留置電極を用いた皮質電気刺激による一次運動野、一次感覚野の同定
- (b) 一側の一次運動野と対側の運動野の連

関の有無

- (c) 皮質関連間の方向性
- (d) 皮質間関連の潜時、
- (e) 皮質間関連の形態的特徴 (位相、振幅電圧など)
- (f) 皮質間連絡の分布の把握 (電極位置)

B. 研究方法

非侵襲的検査によって側頭葉にてんかん原性が推測される大脳皮質領域を確認した薬剤難治性てんかん症例 14 例 (男性 5、女性 9、手術時年齢 16 ~ 43 歳) を対象とした。

全症例で、非侵襲的術前検査として、病歴、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。非侵襲的術前検査において、てんかん原性領域の同定が困難であったために、頭蓋内に硬膜下電極を留置して、頭蓋内脳波を記録し、てんかん原性領域の同定を行った。

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 4.15 mm²、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 (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

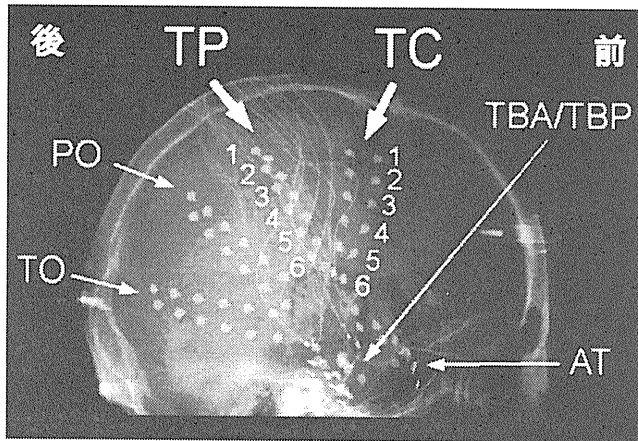


図1 硬膜下電極の位置 (頭部単純X線像)

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 とした。電極の位置は、頭部単純X線像および MRI で確認した。

これらの硬膜下電極で、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の同定を行った。50Hz の極性交互の矩形波 (持続時間 0.3 ミリ秒) (日本光電製 SEN-3301/SS104) 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が得られた場合は運動野、感覚反応が得られた場合は感覚野と判断した。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、どちらが機能野であるかを確認した。1 電極で運動・感覚両方の反応が得られた場合には、皮質間誘発電位検査対象から除外した。同定された運動野は、顔領域 (口、舌、顔面) の運動野と、顔以外 (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。なお、電極位置は、再構成した 3 次元 MRI 上でも確認して皮質間誘発電位検査を実施した。

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) (日本光電製 SEN-3301/SS104) を与え、対側半

球の電極から誘発電位を記録した。電流は、臨床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。

皮質間誘発電位は筋電図計 (Neuropack sigma、日本光電製) で記録した。サンプリング周波数は 5000 ～ 10000Hz、ローカットフィルターは 10Hz、ハイカットフィルターはサンプリング周波数に応じて 2000 ～ 5000Hz に設定した。皮質脳波は非機能野に位置する電極をレファレンス電極として記録した。皮質間誘発電位は電気刺激を与えた時点を起点にして、20-50 回の反応を加算して記録した。統計解析には、 χ^2 検定と t 検定を用いた (Statmate III, Advanced Technology for Medicine and Science)

(倫理面への配慮)

本研究は、倫理委員会の承認を得て実施しており、参加者に対しては、口頭および文書で研究内容について説明を行い、書面による同意を得て実施した。得られたデータについては匿名化して解析を実施した。

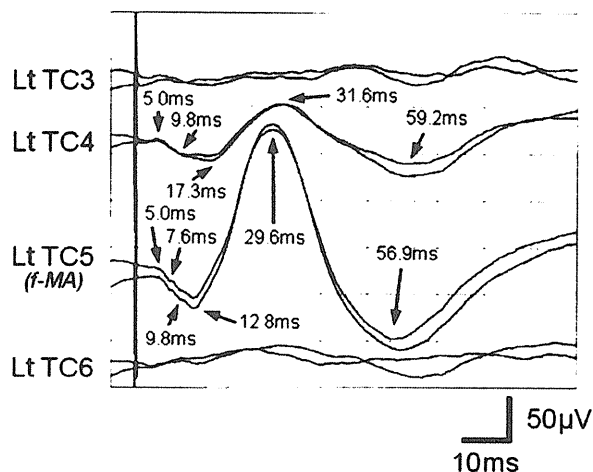
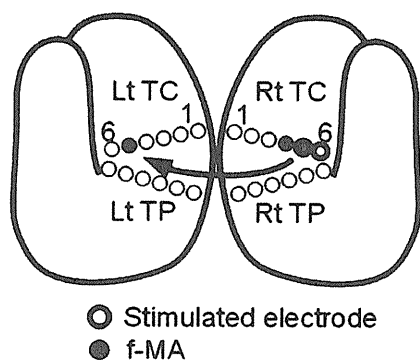


図2 皮質間誘発電位の例：電極位置と波形（1型）

C. 研究結果

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、TC(temporo-central) または TP(temporo-parietal) のストリップ型電極上にあった。従って、皮質間誘発電位記録では、TC または TP 上の電極対に電気信号を与え、対側の TC または TP 電極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。

波形

得られた皮質間誘発電位の波形は、3 種類に大別できた。今回の研究では、波形の特徴に応じて 1 型、2 型、3 型に分け、それぞれに、各成分の潜時、振幅を測定した。1 型は、陽性成分で始まる 3 相波 (P1-N1-P2) で、全 51 記録のうち 16 記録がこのタイプであった (図 2)。16 記録の刺激部位は、顔領域の運動野が 12 記録、感覚野が 2 記録、非機

能野が 2 記録であった。皮質間誘発電位を記録した部位は、対側の顔領域の運動野が 7 記録、感覚野が 1 記録、非機能野が 8 記録であった。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。誘発電位の振幅は P1 起始部から P1 ピークが $16.0 \mu V$ (SD : 8.7)、P1 から N1 が $77.3 \mu V$ (SD : 59.4)、N1 から P2 が $107.9 \mu V$ (SD : 72.2) であった。1 型の 15 記録の P1 には 1 個の notch、1 記録の P1 には 2 個の notch の重畳が見られた。

2 型は、陰性成分で始まる二相波 (N1-P2) で、27 記録で見られた。その刺激部位の内訳は、顔領域の運動野で 16 記録、顔以外の運動野で 6 記録、非機能野で 5 記録であった。皮質間誘発電位の記録部位は、対側の顔領域の運動野が 9 記録、顔以外の運動野が 1 記録、感覚野が 1 記録、非機能野が 16 記録であった。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。誘発電位の振幅は N1 起始部から N1 ピークが 27.5 μ V (SD : 17.2)、N1 から P1 が 49.1 μ V (SD : 27.4) であった。2 型の 27 記録のうち 7 記録で N1 に notch が重畳していた。この notch は顔領域の運動野の刺激で 4 記録、顔以外の運動野刺激で 1 記録、非機能野の刺激で 2 記録で認められた。誘発電位を記録した部位で見ると、notch を認めた部位は顔領域の運動野が 3 記録、非機能野が 4 記録であった。

3 型は、陽性成分で始まる二相波 (P1'-N1') で、8 記録で認められた。その刺激部位の内訳は、顔領域の運動野で 4 記録、顔以外の運動野で 1 記録、非機能野で 3 記録であった。皮質間誘発電位の記録部位は、対側の顔領域の運動野が 5 記録、顔以外の運動野が 2 記録、非機能野が 1 記録であった。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 : 5.0)、N1' のピーク潜時は平均 49.4 ミリ秒 (SD : 5.7) であった。誘発電位の振幅は P1' 起始部から P1' ピークが 20.9 μ V (SD : 10.9)、P1' から N1' が 34.6 μ V (SD : 16.5) であった。

統計解析

刺激部位による皮質間誘発電位出現の差は χ^2 テストで有意差検定を行った。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 ($p < 0.001$)。刺激部位間で有意差が認められたのは、顔領域の運動野と感覚野 ($p < 0.001$)、顔領域の運動野と非機能野 ($p < 0.001$)、顔以外の運動野と感覚野 ($p < 0.001$)、顔以外の運動野と非機能野 ($p < 0.001$) であった。この結果、顔領域の運動野の刺激と顔以外の運動野の刺激は、感覚野と非機能野の刺激よりも有意に対側の皮質間誘発電位を生じる割合が高いことが示唆された。記録部位による皮質間誘発電位出現の

差も χ^2 テストで有意差検定を行った。顔領域の運動野の電気刺激に対して、皮質間誘発電位の有無は対側の記録部位に有意に依存していた ($p < 0.01$)。顔以外の運動野の電気刺激に対しても、皮質間誘発電位の有無は対側の記録部位に有意に依存していた ($p < 0.05$)。しかしながら、感覚野と非機能野の電気刺激に対しての皮質間誘発電位の有無には、記録部位との関係は認められなかった。顔領域の運動野の刺激に対する皮質間誘発電位の有無は、記録部位が顔領域の運動野である場合と感覚野である場合に有意差を認め ($p < 0.05$)、顔以外の運動野の刺激に対する皮質間誘発電位の有無も、記録部位が顔領域の運動野である場合と感覚野である場合に有意差を認めた ($p < 0.005$)。これらの結果から、顔領域の運動野の刺激でも顔以外の運動野の刺激でも、皮質間誘発電位は、対側の顔領域の運動野から記録される傾向があることが示唆された。

皮質間誘発電位の潜時と振幅

潜時と電位振幅は t テストを用いて有意差検定を実施した。全ての波形成分についての検討を実施するのに十分な記録数ではなかったため、最も多くの記録が得られた顔領域の運動野刺激による対側の顔領域運動野の皮質間誘発電位 (顔領域 - 対側顔領域) と他の全ての皮質間誘発電位の間で統計解析を実施した。

1 型の皮質間誘発電位については、潜時は、起始点、P1、N1、P2 とともに顔領域 - 対側顔領域の記録と他の全ての皮質間誘発電位で有意な差は認められなかった。各成分の振幅については、顔領域 - 対側顔領域の記録が他の全ての皮質間誘発電位より有意に大きかった。2 型では、潜時については、起始点と N1 が顔領域 - 対側顔領域の記録で他の全ての皮質間誘発電位より短かった (どちらの成分でも $p < 0.001$)。P2 成分の潜時は顔領

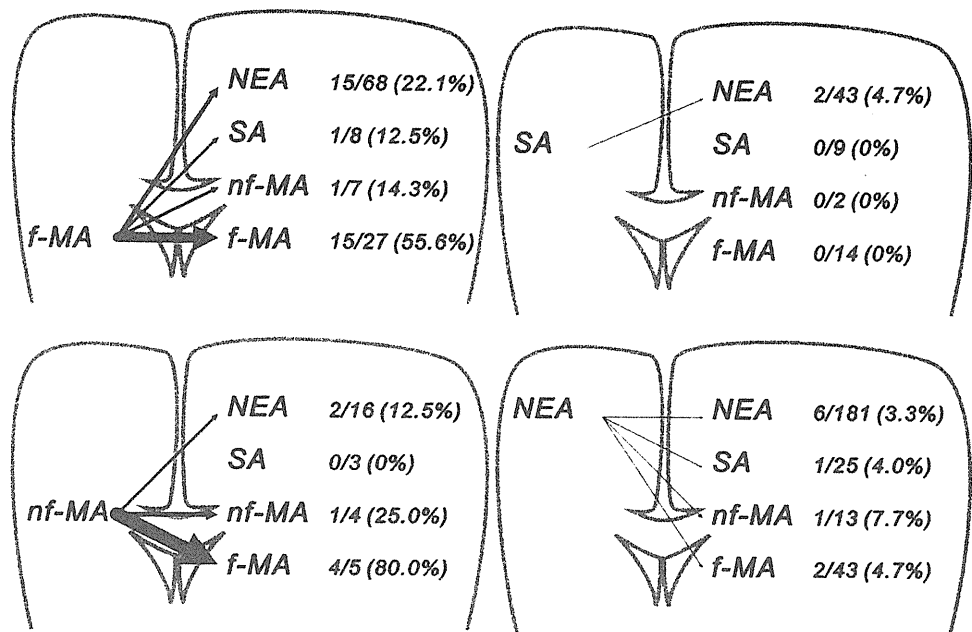


図3 皮質間ネットワークの模式図 矢印は皮質間連関を示す
f-MA：顔領域の運動野、nf-MA 顔以外の運動野、SA：感覚野、NEA：非機能野

域 - 対側顔領域の記録と他の全ての皮質間誘発電位で有意差はなかった。各成分の振幅については、顔領域 - 対側顔領域の記録と他の全ての皮質間誘発電位で有意差はなかった。3型では、潜時、振幅とも、顔領域 - 対側顔領域の記録と他の全ての皮質間誘発電位で有意差はなかった。

D. 考察

今回の研究で、両側半球間の機能領域の連携、連関の有無やその程度を検査する方法としての検出能力を評価した。一側において特定の皮質領域に弱電気刺激を与え、対側半球で皮質誘発電位を検出する手法において、対側半球の複数の異なる機能領域に電極を配置することにより、信号・情報の伝達の状況、すなわちネットワークの特徴を示す知見の把握を検証した。

半球間における信号のネットワークの把握 (図3)

運動野に電気信号を与えた場合は、29.1%の記録で対側半球から皮質間誘発電位を記録できた。これは、感覚野に電気信号を与えた場合 (2.9%) や、非機能野に電気信号を与えた場合 (3.8%) よりもはるかに高い割合であった。顔領域の運動野に電気信号を与えた場合は、対側で皮質間誘発電位が記録される割合は、顔領域の運動野で 55.6% であり、顔以外の運動野の 14.3%、感覚野の 12.5%、非機能野の 22.1% よりも高い率であった。

さらに、顔領域運動野同士の皮質間誘発電位では、I型の皮質間誘発電位が得られ、全ての成分の振幅が他の領域間の誘発電位に比べて有意に大きかった。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示唆する。生理学的見地からは、この強力な連関は、通常左右対称である顔面の運動の調節に強く関与していると考えられる。

顔以外の運動野に電気信号を与えた場合、25.0%の記録で対側半球から皮質間誘発電位を記録できた。また、顔以外の運動野を基点としているにもかかわらず、対側の顔領域の運動野に誘発電位を認めた割合が高かった(80.0%)。それに対して、対側の顔以外の運動野からの誘発電位は25.0%、感覚野0%、非機能野12.5%であった。

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く、相同領域である対側の顔以外の運動野との連結はそれほど強くないことが示唆された。左右の相同領域の運動野同士(手と手)の連関が強くないことは、左右の手が独立した運動を行うために、生理学的に合目的であると考えられる。

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記録できなかった。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、非常に弱いことが示唆された。先行研究でも、ヒトの感覚野の両半球間の連絡の報告はない。

今回の我々の研究で新たに得られた知見は、相同領域間の連結が顔領域の運動野とそれ以外では異なるということである。ヒトの左右大脳半球の連関についての先行研究には、TMSを使った研究(Ugawaら、1993)、解剖学的研究(Aboitizら、1992)があるが、相同領域間の連結のみの報告である。今回の我々の研究は、左右半球間の連結は均等ではないことを明らかにした。すなわち(1)顔領域の運動野も顔以外の運動野も対側の顔領域の運動野と強い連関がある、言い替えれば(2)顔領域の運動野は、対側の顔領域の運動野および顔以外の運動野との連関が強い。動物を対象とした解剖学的研究は、我々の知見の裏づけとなる。Gouldら(1986)とPandyaら(1971)は、前脚の遠位筋の運動を司る脳部位の脳梁を介した連結は希薄であ

ると述べている。

皮質間誘発電位の波形の特徴

波形には複数の成分から成り立つと考えられるいくつかの特徴が見られ、ここでは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')の3タイプに分類して解析を行った。波形と潜時から判断して、1型のN1-P2と2型は同じ発生源の可能性が高い。1型のP1については別の発生源の可能性もある。

1型の波形は主として顔領域の運動野に電気信号を与えた場合に観察された(12/16)。そのうち7波形は顔領域の運動野と対側の顔領域の運動野間であった。顔以外の運動野に電気信号を与えた場合の記録では1型の波形は認められなかった。この結果より、1型の波形は対側の顔領域の運動野で特異的に生じると推測できる。

また、1型の波形では、P1に必ず小さなnotchが1,2個重畳していた。このnotchは、我々が以前指摘したように(Teradaら、2008)体性感覚誘発電位で観察される高周波成分(Hashimotoら、1996;Maegakiら、2001)、あるいは、TMSで観察されるd波とi波(Hanajimaら、2001)、あるいは、陽性刺激電流と陰性刺激電流の潜時差である可能性がある。このnotchの意義についてはさらに研究が必要である。

3型波形のP1'とN1'については、潜時から判断して、それぞれN1とP2によって形成される電流双極子の対極ではないかと推測できる。硬膜下電極による記録では、電極のない脳部位の記録は不可能であるため、確認はできない。今後、脳波あるいは脳磁図による記録で1,2型のN1-P2波形と3型のP1'-N1'波形の関連が明らかにできる可能性がある。

潜時

1型のP1成分の起始点は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'のピークは7.6～24.2ミリ秒、ピークは22.2～36.2ミリ秒であった。

先行研究では、Shibasakiら(1978)が、皮質ミオクローヌスの症例において、両上肢のC反射の潜時が異なることから両半球間の伝達時間が9～11ミリ秒であると報告した。Brownら(1991)も同様の現象を確認しており、両者の報告より、両側半球間の伝達時間は、10.1～15.6ミリ秒と推定できる。

経皮的時期刺激装置(TMS)を使った研究でも両側半球の運動野の連関についての研究が存在する。一側の運動野に事前にTMS刺激を与えてから、対側の運動野をTMSで刺激するとその運動野の支配している筋活動が有意に低下するという現象が知られている。この現象、すなわち、半球間抑制は、一側半球の刺激と対側の刺激の感覚が約8～9ミリ秒の場合に最大になる(Ferbertら、1992)。Ugawaら(1993)は筋活動を測定すると同側の運動野にTMS刺激を与えることにより、対側運動野のTMS刺激による筋活動が増強する効果を見出し、この増強効果は、TMSの刺激感覚が8ミリ秒のとき最大であったと報告している。Craccoら(1989)とAmassianとCracco(1987)の報告では、経皮的電気刺激と磁気刺激を行い、経皮的電気刺激による皮質電位のピーク潜時が8.8～12.2ミリ秒、磁気電気刺激による皮質電位のピーク潜時が9～14ミリ秒であった。これらの報告から、脳梁を介した左右半球運動野の伝達時間は8～14ミリ秒であり、今回の我々の研究結果(1型のピーク潜時、2型のN1の起始部潜時、3型のP1'の起始部潜時)

と一致している。

Hanajimaら(2001)は、刺激間隔を変えて半球間増強効果と抑制効果の出現時間を検討し、対側の運動野刺激による半球間増強効果は刺激間隔4～5ミリ秒で見られ、11ミリ秒の刺激間隔では抑制効果が見られたと報告している。彼らの報告した増強効果の出現時間は、我々の見出した誘発電位成分の最初のピーク潜時より早く、1型のP1成分の起始点潜時とほぼ一致する。このことから我々の研究で得られた1型のP1成分は半球間増強効果に関与した成分である可能性がある。

解剖学的には、ヒトにおいて、両側の運動野と感覚野の間に伝導速度の速い大径の繊維の存在が報告されている(Aoitiz,1992)。両側の運動野をつなぐ大径($> 3 \mu m$)の繊維が脳梁の中部後方に存在することも報告されている(Hoferら、2006)。この繊維の伝導速度は40mm/ミリ秒で、脳梁を介した伝達時間が2.5～3.2ミリ秒であることと対応している(Aboitizら、1992)。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、ピークの起始点の潜時よりも短い。この時間差は、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ある。

皮質間誘発電位の発生源

前述したとおり、皮質間誘発電位を生じる部位として最初の電位(1型におけるP1)とそれに続く電位(N1-P2)という、互いに独立した2つの発生源が推定できる。Curtis(1940)は最初の陽性電位と2番目の陰性電位の化学物質に対する反応が異なるこ

とを報告し、皮質上層に位置する上行線維が最初の陽性のピークを形成し、上層のインターニューロンから出て深部の層に達する下行線維が陰性電位を生じていると結論付けている。Chang(1953) はこれらの電位成分に対するノボカインとストリキニーネの影響を解析し、対側半球を刺激した場合と脳梁を直接刺激した場合に得られる電位を比較し、最初の陽性電位は逆行性伝導発射とシナプス前の順行性伝導発射であり、次の陰性電位は脳梁の表層に位置する上行性神経細胞とその後シナプス神経細胞の活動ではないかと推測している。CukiertとTimolaria(1989) はネコを用いた研究で、潜時、刺激周波数に対する反応、安定性の違いから、早期成分は単シナプス、後期成分は複数シナプス経路の関与の可能性が高いことを示唆している。

E. 結論

てんかん外科治療のために頭蓋内電極を用いて皮質脳波検査を実施した14症例において、左右の運動野間のネットワークを電気生理学的に確認した。新たな知見として次の現象を証明することができた。(1) ネットワークが身体の中のどの部位に関連する運動野であるかによって、ネットワークの密度が異なる。(2) 顔領域の運動野は対側の顔領域の運動野と強いネットワークがある。(3) 顔以外の運動野は対側の顔領域の運動野と強いネットワークがある。(4) しかしながら、顔以外の運動野は対側の相同部位の運動野(例: 手と対側の手、指と対側の指)とのネットワークは顔領域と比較して密度が低い。(5) 感覚野は対側の運動野および感覚野とのネットワークは皆無あるいは非常に少ない。

運動野、特に今回研究対象とした一次運動野は、感覚野、高次運動野と大脳内のネットワークを形成し、さらに、大脳基底核、視床にも大量の出力を行い、さらに中脳、橋、延

髄に存在する多数の中枢にも運動の出力情報を発信すると同時に脊髄まで直行する出力細胞を多数有している。機能領野として最も個人差の少ない領野で複数症例でネットワークを抽出する手法の確立に成功したことから、今後は、さらに、側頭葉における機能連関ネットワーク検索の手法につなげていくことを目指す。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hitomi T, Ikeda A, Kondo T, Imamura H, Inouchi M, Matsumoto R, Terada K, Kanda M, Matsushashi M, Nagamine T, Shibasaki H, Takahashi R. increased cortical hyperexcitability and exaggerated myoclonus with aging in benign adult familial myoclonus epilepsy. *Movement Disord* 26: 1509-1514, 2011
2. 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* 97: 157-161, 2011
3. Terada, K., Umeoka, S., Usui, N., Baba, K., Usui, K., Fujitani, S., Matsuda, K., Tottori, T., Nakamura, F., Inoue, Y.: Uneven interhemispheric connections between left and right primary sensori-motor areas. *Hum Brain Mapp* 33: 14-26, 2012
4. 寺田清人: 発作時の側方徴候. *Epilepsy*, 29-41, 2011
5. 白井桂子, 寺田清人, 井上有史: Wadaテストによる言語・記憶機能

検査 - てんかん外科の手術前検査における役割 -. Epilepsy, Vol5, 117-123, 2011

2. 学会発表

1. Fukui Neurologist Forum (2011.4.2 in 福井) 寺田清人：レベチラセタムの使用経験
2. 院内セミナー (2011.5.23 in 静岡てんかん・神経医療センター) 寺田清人：てんかんの成り立ち、診断、治療についての基礎知識
3. 第 17 回漆山セミナー (2011.6.11 in 静岡てんかん・神経医療センター) 寺田清人：てんかんを発症した HIV 感染者
4. 静岡 Epilepsy Forum (2011.6.14 in 静岡) 寺田清人：最新のてんかん診療
5. 古川てんかんフォーラム (2011.7.2 in 加古川) 寺田清人：てんかんの最近の治療：難治性てんかんへのアプローチ
6. Epilepsy Meeting in Yokohama (2011.7.27 in 横浜) 寺田清人：てんかん診療：up to date
7. 学術講演会 (2011.7.29 in 富士) 寺田清人：てんかん診療：up to date
8. 第二回志太榛原てんかん研究会 (2011.9.2 in 藤枝) 寺田清人：レベチラセタムの臨床試験から
9. てんかんセミナー (2011.9.9 in 静岡てんかん・神経医療センター) 寺田清人：電気生理学的診断 (脳波など)
10. 第 36 回奈良てんかん懇話会 (2011.9.16 in 奈良) 寺田清人：てんかんにおける脳波：脳波で何がわかるのか
11. イーケプラ発売 1 周年記念講演会 (2011.11.12 in 宮崎) 寺田清人：てんかん診療：up to date
12. 神経内科医てんかんセミナー (2011.11.25 in 金沢) 寺田清人：てんかんの最近の治療—難治性てんかんへのアプローチ
13. 新規抗てんかん薬を考える会 (2011.11.28 in 聖マリアンナ医科大学) 寺田清人：てんかん診療：up to date
14. 第二回川越てんかん研究会 (2011.11.30 in 埼玉) 寺田清人：最新のてんかん治療：ガイドラインから
15. Epilepsy surgery workshop (5-9 and 14 Dec, 2011 in Semarang, Indonesia) Terada, K.: EEG teaching course/basics
16. Epilepsy surgery workshop (5-9 and 14 Dec, 2011 in Semarang, Indonesia) Terada, K.: EEG teaching course/normal activities
17. Epilepsy surgery workshop (5-9 and 14 Dec, 2011 in Semarang, Indonesia) Terada, K.: EEG teaching course/abnormal activities
18. Epilepsy surgery workshop (5-9 and 14 Dec, 2011 in Semarang, Indonesia) Terada, K.: Epilepsy diagnosis/classifications
19. Epilepsy surgery workshop (5-9 and 14 Dec, 2011 in Semarang, Indonesia) Terada, K.: Treatment of epilepsy: from Japanese guidelines
20. Epilepsy surgery workshop (5-9 and 14 Dec, 2011 in Semarang, Indonesia) Terada, K.: EEG teaching course/the essence
21. 第 449 回福岡臨床と脳波懇話会

- (2012.1.27 in 福岡) 寺田清人：
Broadband EEG：何がわかるのか？
22. 第三回志太榛原てんかん研究会
(2012.2.3 in 藤枝) 寺田清人：てん
かんと脳波
23. イーケプラ発売1周年記念講演会 in
柏 (2012.3.2 in 柏) 寺田清人：てん
かん診療：up to date
24. 東尾張てんかんセミナー (2012.3.9 in
春日井) 寺田清人：てんかん診療：
up to date
25. 第2回京滋成人てんかん病診連携研
究会 (2012.3.31 in 京都) 寺田清人：
新規抗てんかん薬の使い方

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

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

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

分担研究者 井上 有史
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
院長

研究要旨

●目的

側頭葉は、言語、記憶という高次脳機能に重要な役割を果たしていることから、術後の言語・記憶障害の後遺症を防止する観点から、言語優位半球を術前に判定しておくことが重要である。現在、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は Wada テストおよびこれに代わるものとしての fMRI がある。本研究では言語優位半球の同定方法として、これまで長年にわたり実績のある Wada テストの詳細を再考するとともに、今後使用の増加が見込まれる fMRI による検査を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、問題点などについて検討する。

●研究方法

2006 年までに当施設で側頭葉てんかん外科手術を受けた症例について、手術側、手術手技で 4 群に分けて、術前に実施された Wada テストによる言語優位半球の結果を各群で比較検討した。また、本年度に難治てんかんの外科治療を予定している症例のうち 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、さらに、これらの症例の中で 12 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。

●主たる結果

側頭葉てんかん 441 例において、左側が言語優位半球である割合は、左側手術群では 80.4%、右側手術群では 90.8%であった。fMRI と Wada テスト双方を実施した症例で、fMRI と Wada テストの結果が一致したのは左言語優位側で 8 症例、右言語優位側で 2 症例であった。fMRI で賦活部位が両半球に見られた 3 症例のうち、Wada テストでは 1 症例が左言語優位、1 症例が右言語優位と判定された（残り 1 例は Wada テスト未検査）。

●結論

右利きの健常者の場合は 90%以上で左半球が言語優位側であるが、側頭葉てんかん症例、特に、患側が左の場合には、言語優位側が非典型的であることが多いことが確認され、術前の言語優位側判定の重要性が確認できた。Wada テストは、言語優位側同定に関して最も信頼度の高い検査である。しかしながら、侵襲を伴う検査であるために、被験者の負担が大きく、また、合併症の危険も伴う。そのため、適用については、対象となる症例ごとに慎重に危険性と有益性を検討して判断する必要がある。Wada テストに代わる非侵襲的検査法は、複数あるが、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。

研究協力者：加藤文野（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

てんかん治療、特に、難治性側頭葉てんかんに対しては薬物療法よりも外科治療が有効であるということが示され、欧米においてはてんかん外科治療が積極的に行われている。しかしながら、わが国においては、てんかん外科治療の認知度の低さに加えて、術後に何らかの後遺障害が生じることを危惧する心情が、患者および医療者の双方にあることなどが影響して、外科治療が占める割合は依然として限られている。

側頭葉てんかん外科手術の切除対象である側頭葉は、言語、記憶という高次脳機能に重要な役割を果たしていることから、術後後遺症の予測と予防は重要な問題である。手術前には切除部位を決定すべく、てんかん焦点同定のための脳波検査、画像検査等の諸検査に加えて、術後後遺障害の回避を目的とした検査が実施される。特に、厚生労働省障害者対策総合研究事業としての本研究の昨年度までの成果として、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。

現在、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は Wada テストおよびこれに代わるものとしての fMRI であろう。歴史的には Wada テストが長期的に実績があり、診断精度もきわめて高い。一方、fMRI は非侵襲的方法であることから、侵襲的方法である Wada テストに替わる方法として期待されているものである。特に 21 世紀に入って Wada テストの使用に変化が生じてきており、欧米においては Wada テストを全く行わずに、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。

このような状況を踏まえ、本研究では言語優位半球の同定方法として、これまで長年にわたり実績のある Wada テストの詳細を再考するとともに、今後使用の増加が見込まれる fMRI による検査を静岡てんかん・神経医療センターにおける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。また、その他の手法に関してもそれらの一端に触れる。

B. 研究方法

2006 年までに当施設で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）で 4

群に分けて、術前に実施された Wada テストによる言語優位半球の結果を各群で比較検討した (Wada テストの手順と評価方法については次項に述べる)。

難治てんかんのため、本年度に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、これらの症例中 14 例で Wada テストも実施し、12 例については、両検査法による言語優位半球同定結果を比較し、fMRI 検査の信頼度を検討した。

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、下記の条件で撮像した。

エコータイム (TE) : 40msec

繰り返し時間 (TR) : 3000msec

フリップアングル (FA) : 90°

有効視野 (FOV) : 240mm²

マトリクスサイズ : 64pixel x 64pixel

スライス厚 : 4.0mm (スレーシング 0.0mm)

スライス枚数 : 30

また、解剖画像の撮像法は、パルス系列は 3D fast SPGR (GRE 法) を用い、次の条件で撮影した。

TE : 4msec (可変)

TR : 10sec

FA : 25°

FOV : 256mm²

マトリクスサイズ : 256pixel x 256pixel

スライス厚 : 1.0mm

スライス枚数 : 140

言語課題は、「しりとり」を用いた。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。口部、体幹、四肢などの動きによるアーチファクトを避けるために通常より嚴重に頭部固定を実施し、被験者には、検査中、口、体、四肢を動かしたり発声をしたりしないようあらかじめ指示を与えた。

fMRI のデータについて、オフラインで SPM8 を用いて個人解析を実施した。賦活部位は、安静時と比較して課題遂行時の信号が T 検定で有意 ($p < 0.001$) に増加する脳部位を voxel で表示し、左右半球の差で優位半球を判定した。

Wada テスト

Wada テストは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 (プロポフォール 7mg) を 5 秒かけて注入し、注入直後に対側の指の反復運動が停止することで対側半身の麻痺を確認した。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。一過性の麻痺が回復し、言語機能が回復したのを確認してから (麻酔注入 10 ~ 15 分後)、記憶課題の再

手術側	左		右	
	ATL	SAH	ATL	SAH
術式	ATL	SAH	ATL	SAH
症例数	100	124	140	77
男/女	56/44	52/72	78/62	36/41
手術時年齢 平均 (SD)	29.2(8.0)	28.8 (7.9)	26.7 (8.0)	29.8 (9.0)
言語優位半球 左/左以外	72/28 (左 72.0%)	108/16 (左 87.1%)	126/14 (左 90.0%)	71/6 (左 91.0%)

表 1 側頭葉てんかん外科手術例 手術側、手術手技でみた言語優位半球

生、再認を実施した。右側検査と 30 分間の間隔をおいて、左側半球について同様の手順で検査を実施した。

言語優位側の判定には、麻酔薬注入後に出現する言語停止の持続時間の左右差を用い、言語停止の時間の長い側を言語優位側と判定した。錯語、保続などの失語症状の有無も言語優位側の判定に用いた。言語停止の左右での時間差が 30 秒以内の場合、両側言語支配と判定した。

(倫理面への配慮)

検査の目的、手順については、当施設の倫理委員会で承認を得ており、参加する各被験者には文書による説明と同意を得た。

C. 結果

側頭葉てんかん外科治療 441 症例のうち、左手術は 224 例、右手術は 217 例であった。左側手術例のうち、術前の Wada テストで言語優位半球が左と判定されたのは、180 例、右または両側と判定されたのは 44 例であった。右側手術のうち、言語優位半球が左と判定されたのは 197 例、右または両側と判定されたのは 20 例であった。表 1 に、手術側と手術手技で 4 群に分類した側頭葉てんかんの外科治療 441 症例の結果を示す。左側手術においては ATL で 72.0% の症例、SAH で 87.1% の症例が言語優位側が左と判定された。右側手術においては、ATL で 90.0%、

SAH で 91.0% が言語優位側が左と判定された。

fMRI

18 例中 17 例で、fMRI 結果解析可能であった。残り 1 例は、fMRI 撮影中の遂行課題である「しりとり」を沈黙下で行わなかったため、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 10 例で左、2 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 撮影中に言語課題を発声しながら行い、動きのアーチファクトのために結果判定不能の症例であった。

fMRI と Wada テストの比較

表 2 に結果のまとめを示す。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)。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

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

表2 fMRI と Wada テストの結果比較

球と同定された。残り 1 例は薬剤アレルギーのため Wada テストでの有意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、Wada テストでは 1 例は左、1 例は右言語優位半球と判定された。残り 1 例は Wada テスト未検査である。結果として、fMRI と Wada テストの両方を実施した 12 例中 10 例 (83.3%) で検査結果が一致した。

D. 考察

D-1 側頭葉てんかん症例における言語優位半球

右利きの健常者の場合は 90% 以上で左半球が言語優位側であるとされている。今回の研究で、側頭葉てんかん症例においては、疾患のために、言語優位半球が通常予想される側方と異なっている可能性があり、特に、患側が左の場合には、言語優位側が非典型的であることが多いことが確認された。当該研究において、言語優位側手術後に記憶障害が生じる危険性が高いことが明らかになりつつあることと合わせて、術前の言語優位側判定は、これまで以上に重要性を増していると考えられる。

D-2 Wada テストの位置付けならびに技術的詳細に関する再考

ここでは、多くの施設で実施されている言語と記憶機能検査としての Wada テストに

ついてその詳細を考察し、代替手法として期待される fMRI の得失を比較、理解する上での基礎としたい。

(1) 歴史的変遷

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、翌年に雑誌「医学生物学」に発表した¹⁾。論文はすぐ英訳され、Wada テストが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^{2,3)}、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⁴⁾や、術後発作転帰の予測⁵⁾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⁶⁾。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法の拡大によって、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⁷⁾。側頭葉てんかん外科治療に限定した国際調査では大きな地域差が見られ、欧州と比較して北米の施設でWadaテストが実施される割合が多かった⁸⁾。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。

(2) Wada テストの実際

50年以上にわたって世界中で広く実施されている検査法であるが、統一された実施手順は存在せず、施設ごとに詳細が異なっているのが現状である。概略としては、脳血管造影検査用に挿入されたカテーテル(通常、大腿動脈から挿入)を頭頸部まで進め、左または右内頸動脈から麻酔薬を注入して同側大脳半球を一過性に不活化して脳機能局在の確認を行う。

2-1. Wada テストの手順

① ベースラインの確認

被験者の協力が必須の検査であるため、精神症状や著しい知能障害等、検査遂行の妨げとなるような問題が無いか検査前に確認する。検査前日、または、検査数時間前に、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ておく。

② 麻酔薬注入による対側の一過性半身麻痺の確認

麻酔の効果は、注入直後に対側半身に一過性麻痺が生じることで確認される。検査は、両上肢を挙上した状態や、両手の指の反復運動を継続した状態で開始し、カテーテルから麻酔薬を3～5秒かけて注入し、注入後に対側上肢が落下する、または、対側の指の反復運動が停止することで対側半身の麻痺を確認する。次項で述べる言語課題も麻酔薬注入

前から開始する。麻酔効果は3～5分程度持続するので、引き続き麻酔効果持続中に言語検査、記憶検査を実施する。

③ 言語機能検査課題および評価

言語機能は、麻酔薬注入後の失語症状の有無により評価する。麻酔薬注入前に、被験者に言語課題(数唱、1週間の曜日名を順番に言う、など)を開始するように指示し、課題継続中にカテーテルから麻酔薬を注入する。麻酔薬注入後に、意識レベル、麻痺の状況を確認しつつ、他の言語機能検査を行う。使用される検査は、物品呼称、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)などである。

麻酔薬注入により言語停止が出現する。言語優位側では全失語が見られる。麻酔薬注入前から継続していた数唱などの言語表出が停止し、言語理解も不能となる。言語機能は数分で緩やかに回復するが、回復過程で、保続や錯語などの失語症状が見られることが多い。一方、非言語優位側では、一時的な言語停止が生じても回復は早く(使用する麻酔薬や被験者の個人差はあるが、通常数十秒程度)、言語停止を認めない場合もある。回復過程で構音障害を認めることがあっても、物品呼称、読字、復唱、口頭命令遂行等は可能で、失語症状は認めない。

言語優位側の判定には、通常、言語停止持続時間の左右差を用い、麻酔薬注入後の言語停止の時間の長い側を言語優位側と判定する。錯語などの失語症状の有無も参考になる。言語停止の左右での時間差が30秒以内の場合、両側言語支配を疑う必要がある。言語優位側の判定について側性指数(laterality index)を使う施設もある⁹⁾

④ 記憶機能検査課題および評価

麻酔薬注入後、麻痺が持続している状態で