

- seizures in rats by direct hippocampal cooling using a Peltier chip. J Neurosurg 108:791-797, 2008.
5. Oku T, Fujii M, Tanaka N, Imoto H, Uchiyama J, Oka F, Kunitsugu I, Fujioka H, Nomura S, Kajiwara K, Fujisawa H, Kato S, Suzuki M: The influence of focal brain cooling on neurophysiopathology: validation for clinical application, J Neurosurg 110:1209-1217, 2009.
 6. Rothman SM: The therapeutic potential of focal cooling for neocortical epilepsy. NeuroRx. 6:251-257, 2009.
 7. Fujii M, Fujioka H, Oku T, Tanaka N, Imoto H, Maruta Y, Nomura S, Kajiwara K, Saito T, Yamakawa T Jr, Yamakawa T, Suzuki M: Application of focal cerebral cooling for the treatment of intractable epilepsy. Neurol Med Chir 50: 839-844, 2010.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 藤井正美、鈴木倫保：機能外科療法：神経疾患最新の治療 2012-2014: 2012, pp86-90, 南江堂, 東京
2. He Y, Fujii M, Inoue T, Nomura S, Maruta Y, Oka F, Shirao S, Owada Y, Kida H, Kunitsugu I, Yamakawa T, Tokiwa T, Suzuki M. Protective effects of focal brain cooling on photochemically induced cerebral infarction in rats. Brain Research 1497, 2013, 53-60
3. Masami Fujii. Focal Brain Cooling: Revisiting a Potential Therapeutic Option for Intractable Epilepsy. The Bulletin of the Yamaguchi Medical School 59, 2012, 35-41
4. 丸田雄一、藤井正美、井本浩哉、野村貞宏、岡史朗、出口誠、吉川功一、米田浩、石原秀行、山川烈、鈴木倫保. 光トポグラフィ装置を用いた無侵襲言語優位半球の同定法について-Wada test との比較- 臨床神経生理学 40, 2012, 519-526
5. Kida H, Fujii M, Inoue T, Yeting He, Maruta Y, Nomura S, Taniguchi K, Ichikawa T, Saito T, Yamakawa T,

- Suzuki M. Focal brain cooling terminates the faster frequency components of epileptic discharges induced by penicillin G in anesthetized rats. Clin Neurophysiol 123, 2012, 1708-1713
6. Maruta Y, Fujii M, Imoto H, Nomura S, Oka F, Goto H, Shirao S, Yoshikawa K, Yoneda H, Ideguchi M, Suehiro E, Koizumi H, Ishihara H, Kato S, Kajiwara K, Suzuki M. Intra-operative monitoring of lower extremity motor-evoked potentials by direct cortical stimulation. Clin Neurophysiol 123, 2012, 1248-1254
 7. Fujii M, Inoue T, Nomura S, Maruta Y, He Y, Yamakawa T, Suzuki M. Cooling of the Epileptic Focus Suppresses Seizures with Minimal Influence on Neurological Functions. Epilepsia 53, 2012, 485-493
 8. 井本浩哉、藤井正美、丸田雄一、貞廣浩和、出口誠、石原秀行、野村貞宏、鈴木倫保. 難治性複雑部分発作を呈した島回部髄膜腫の1例. 脳神経外科 40, 2012, 799-804

2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

1. Inoue T, Fujii M: Challenges and opportunities for development of a focal cooling device for intractable epilepsy. The 5th JES-KES Joint Symposium, Incheon, Chorea, 2012
2. 藤井正美、井上貴雄、賀業教、井本浩哉、丸田雄一、小泉博靖、野村貞宏、山川俊貴、山川烈、鈴木倫保. 大脳局所冷却法 第45回日本てんかん学会 新潟, 2011
3. 藤井正美、井上貴雄、山川俊貴、常盤達司、野村貞宏、山崎博実、斉藤俊、大和田祐二、山川烈、鈴木倫保. 局所脳冷却を用いた難治性てんかん治療装置の開発と臨床応用の実現に向けた医工連携 第35回日本てんかん外科学会 東京, 2012
4. 藤井正美、丸田雄一、井本浩哉、野村貞宏、鈴木倫保: 下肢MEPの現状. 第42回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2012

5. 藤井正美, 井上貴雄, 賀 業霆, 丸田雄一, 井本浩哉, 田中信宏, 奥 高行, 藤岡裕士 米田 浩, 小泉博靖, 野村貞宏, 鈴木倫保: 機能神経外科の新たなアプローチ: Thermal neuromodulation. 第71回日本脳神経外科学会総会, 大阪 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

国際特許出願

大脳局所冷却プローブ及び脳機能マッピング装置

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

迷走神経刺激による新皮質の局所同期の変化

研究分担者：高橋宏知 東京大学・講師

研究要旨

本研究では、ラット聴覚皮質における LFP を計測し、VNS が LFP の同期度に与える影響を解析した。また、その影響が、カイニン酸投入前後でどのように変わるかを調べた。その結果、VNS は脳活動の同期度が低い健常状態では同期を促し、同期度が高くてんかん発作状態では脱同期を促すことがわかった。このことから、VNS は脳活動の恒常性を保つ機能を担っていることが示唆される。

A. 研究目的

迷走神経刺激療（Vagus nerve stimulation; VNS）は、てんかん発作を抑制する治療方法として確立されているが、その作用機序は完全には解明されていない [1]。VNS が神経活動の同期に及ぼす影響を調べれば、てんかん発作の機序の解明や予測手法の確立に資するはずである。そこで、本研究は、ラットの新皮質に微小電極アレイを刺入し、健常時とてんかん発作時において、それぞれ、VNS による神経活動の変化を調べた。

B. 研究方法

学内の動物実験委員会の承認のもと、4 mm 角に 10×10 個の計測点を持つ多点電極を用いて、麻酔下のラット聴覚皮質第 4 層の LFP を同時計測した。計測実験の一週間前に、迷走神経刺激用のジェネレータを背側の皮下に埋設し、らせん電極を左迷走神経に留置した。VNS の刺激電流は 0.25 mA から 2.0 mA、刺激頻度は 5 Hz から 30 Hz とした。健常なラットで VNS の効果を調べた後、カイニン酸 n 水和物 3 mg を腹腔注射し、人工的にてんかん性異常脳波、すなわち、発作状態を誘

発した。注射後、約 30 分後に VNS を 30 秒間与え、発作状態での VNS の効果を調べた。

神経活動の同期度の指標として、任意の計測電極間の位相同期度（Phase Locking Value; PLV）を導出した。この PLV を聴覚皮質内の計測点の全組み合わせで求め、その平均値を神経活動全体の同期の指標として用いた。なお、PLV は、7つの帯域に分けて定量化した。

C. 研究結果

健常なラットでは、VNS の直後で PLV が上昇した。このような PLV の上昇は、すべての帯域で認められた。これらの PLV の上昇は、特に、局所的な同期、すなわち、電極間距離が 1 ~2 mm のときに顕著に認められた。

カイニン酸を投与すると、ラット聴覚皮質における PLV は、時間経過に伴い、漸増傾向を示した。この発作状態では、VNS により、PLV は減少する傾向にあった。このような PLV の減少は、特に、 δ 、Low- β 帯域で有意に認められた。これらの PLV の減少は、電極間距離が大きいほど、顕著に認められた。すなわち、てんかん発作時の VNS は、広域的な同期を抑

制する傾向にある。

D. 考察

同期の機能は、周波数帯域によって異なる。低周波の同期は、領野横断的な情報処理に、高周波の同期は、領野内における局所的な情報処理に関わっているとされる [2]。特に、健常状態における、高い帯域 (high- γ 帯域) の同期は局所的な情報処理能力を上げることで、記憶能力をはじめとした認知機能を向上させている可能性がある。一方、発作状態では、比較的低い周波数帯域 (δ , low- β 帯域) の VNS による脱同期化作用は、3 mm 以上の広い範囲において有効であった。てんかんが、脳の広い範囲において同期活動を引き起こすことを考えると、これらの結果は、領野間の活動を脱同期化させることによって、脳の広範囲な同期活動を抑制している可能性がある。

E. 結論

VNS は、脳の健常状態では局所的に同期を促し、てんかん発作状態では広域的に脱同期を促すことがわかった。このことから、VNS は脳活動の恒常性を保つ機能を担っていることが示唆される。これらの結果は、VNS の治療的効果と、脳活動に対する影響を結び付ける重要な知見であると考えられる。

[参考文献]

- [1]川合謙介. てんかんに対する迷走神経刺激療法. *Brain and Nerve*. 2011: 63 ; 331-346.
- [2] X. J. Wang. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological Reviews*. 2010: 90; 1195-1268.

G. 研究発表 (2012/4/1~2013/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Hirokazu Takahashi, Shuhei Takahashi, Ryohei Kanzaki, Kensuke Kawai: “State-dependent precursors of seizures in correlation-based functional networks of electrocorticograms of patients with temporal lobe epilepsy.” *Neurological Sciences* 33 (6): pp. 1355-1364, 2012

2. 学会発表

1. 李夏栄, 川合謙介, 神崎亮平, 高橋宏 知: 「神経活動の雪崩現象に基づくてんかん患者の多点皮質脳波の解析」, 生体医工学 50 (特別号): #01-08-6 (CD-ROM), 2012 (第 51 回日本生体医工学会大会, 福岡, 2012 年 5 月 10 日)
2. 狩野竜示, 宇佐美研一, 野田貴大, 磯口知世, 川合謙介, 神崎亮平, 高橋宏 知: 「ラット聴覚皮質の局所電場電位における迷走神経刺激による同期度の変化」, 平成 24 年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集: pp. 164-169, 2012 (弘前, 2012 年 9 月 5 日)
3. 李夏栄, 川合謙介, 神崎亮平, 高橋宏 知: 「てんかん発作開始に至るまでの高振幅皮質脳波の伝播」, 第 27 回生体生理工学シンポジウム講演論文集: pp. 168-171, 2012 (札幌, 2012 年 9 月 18 日)
4. 李夏栄, 川合謙介, 神崎亮平, 高橋宏 知: 「てんかん脳の高振幅皮質脳波における神経活動の雪崩現象」, 神経オンレーションカンファレンス: #P09, 2012 (岡崎, 2012 年 7 月 12 日)

5. 宇佐美憲一，川合謙介，高橋宏知，狩野竜示，野田貴大，磯口知世，斉藤延人：
「迷走神経刺激の脳皮質活動に及ぼす影響 - ラット迷走神経刺激モデルを用いて -」，日本脳神経外科学会第 71 回学術総会（大阪，2012 年 10 月 17 日）

6. 狩野竜示，宇佐美憲一，野田貴大，白松（磯口）知世，神崎亮平，川合謙介，高橋宏知：「迷走神経刺激によるラット脳皮質の神経活動の同期度の変化」，電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-13：投稿中，2013（東京，2013 年 3 月 22 日）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川合謙介	新しいてんかん治療法—脳刺激療法—	加藤進昌, 神庭重信, 笠井清登	TEXT精神医学 改訂4版	南山堂	東京	2012	392-3
川合謙介	迷走神経刺激療法	辻省次, 宇川義一	【アクチュアル脳・神経疾患の臨床】てんかんテキスト New Version.	中山書店	東京	2012	278-82
川合謙介	【Case Study】Case 3	辻省次, 宇川義一	【アクチュアル脳・神経疾患の臨床】てんかんテキスト New Version.	中山書店	東京	2012	318-22
川合謙介	迷走神経刺激療法	-	最新医学別冊 新しい診断と治療のABC74 てんかん	最新医学社	東京	2012	226-34

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuo T, Kawai K, Uno T, Kunii N, Miyakawa N, Usami K, Kawasaki K, Hasegawa I, Saito N	Simultaneous Recording of Single-neuron Activities and Broad-area Intracranial Electroencephalography: Electrode Design and Implantation Procedure.	Neurosurgery	Epub 2013/04/29: <i>inpress.</i>		
Usami K, Kawai K, Sonoo M, Saito N	Scalp-recorded evoked potentials as a marker for afferent nerve impulse in clinical vagus nerve stimulation	Brain Stimul	Epub 2012/10/11: <i>inpress.</i>		
Kawai K, Morino M, Iwasaki M	Modification of vertical hemispherotomy for refractory epilepsy	Brain Dev	Epub 2013/02/17: <i>inpress.</i>		
Kunii N, Kamada K, Ota T, Kawai K, Saito N	Characteristic profiles of high gamma activity and blood oxygenation level-dependent responses in various language areas	NeuroImage	65	242-9	2013
Kunii N, Kamada K, Ota T, Greenblatt RE, Kawai K, Saito N	The dynamics of language-related high-gamma activity assessed on a spatially-normalized brain	Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology	124(1)	91-100	2013

川合謙介, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会	てんかんに対する迷走神経刺激療法の実施ガイドライン	てんかん研究	30(1)	68-72	2012
Takahashi M, Soma T, Kawai K, Koyama K, Ohtomo K, Momose T	Voxel-based comparison of preoperative FDG-PET between mesial temporal lobe epilepsy patients with and without postoperative seizure-free outcomes	Ann Nucl Med	26(9)	698-706	2012
Soma T, Momose T, Takahashi M, Koyama K, Kawai K, Murase K, et al.	Usefulness of extent analysis for statistical parametric mapping with asymmetry index using inter-ictal FGD-PET in mesial temporal lobe epilepsy	Ann Nucl Med	26(4)	319-26	2012
Takahashi H, Takahashi S, Kanzaki R, Kawai K	State-dependent precursors of seizures in correlation-based functional networks of electrocorticograms of patients with temporal lobe epilepsy	Neurol Sci	33(6)	1355-64	2012
Usami K, Kawai K, Koga T, Shin M, Kurita H, Suzuki I, et al.	Delayed complication after Gamma Knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy	J Neurosurg	64(9)	1221-25	2012
川合 謙介	【高次脳機能イメージングの脳科学への新展開】 てんかん外科治療における高次脳機能イメージングの役割	BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	64(9)	1013-22	2012
鎌田 恭輔, 國井 尚人, 広島 覚, 太田 貴裕, 川合 謙介, 斉藤 延人	【高次脳機能イメージングの脳科学への新展開】 脳皮質電位と機能的MRIによる言語・記憶機能ダイナミクス	BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	64(9)	1001-12	2012
宇佐美 憲一, 川合 謙介, 斉藤 延人	【いま知っておくべきてんかん診る・治す・フォローする・てんかん診療の新展開】 てんかんの外科適応	Mebio	29(11)	99-106	2012
川合 謙介, 斉藤 延人	【側頭葉とその周辺の解剖と手術 I】 側頭葉内側の動脈と手術における留意点	脳神経外科ジャーナル	21(8)	594-603	2012
森岡 隆人, 佐山 徹郎, 下川 能史, 濱村 威, 橋口 公章, 川合 謙介, et al.	難治てんかんに対する迷走神経刺激療法導入1年後の状況 九州労災病院と全国における状況.	BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	64(6)	681-7	2012
川合 謙介	症候・疾患と検査・診断 てんかんの治療 特に外科的治療について	小児神経学の進歩	41	57-68	2012
川合 謙介, 卜部 貴男, 藤本 礼尚, 太組 一朗	脳神経疾患に伴うてんかんの治療戦略 QOLに着目した薬物治療の実践	Pharma Medica	30(4)	123-8	2012
Miyakawa N, Hasegawa I.	Representation and readout of object information in macaque higher visual cortex.	BRAIN and NERVE	<i>in press</i>		

Kato K, Hasegawa I.	Cognitive brain-machine interface.	Journal of Clinical and Experimental Medicine	<i>in press</i>		
長谷川 功.	皮質脳波による大脳視覚イメージの復号化.	新潟医学会雑誌	<i>in press</i>		
Hasegawa I.	Electrocorticographic decoding of visual information.	The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	49	720-725	2012
Tomen N, Takemiya M, Matsuo T, Hasegawa I, Kamitani Y.	Feature Space Quantization for Data-Driven Search.	IEEE International Workshop on Pattern Recognition in Neuroimaging	-	41-44	2012
Iijima A, Komagata S, Kiryu T, Bando T, Hasegawa I.	Vergence Eye Movements Signifying 3D Depth Perception from 2D Movies.	Displays	33	91-97	2012
Koga T, Kamada K <i>et.al.</i>	Integration of Corticospinal Tractography Reduces Motor Complications After Radiosurgery	Int J Radiat Oncol Biol Phys	83(1)	129-133	2012
Koga T, Kamada K <i>et.al.</i>	Outcomes of Diffusion Tensor Tractography-Integrated Stereotactic Radiosurgery	Int J Radiat Oncol Biol Phys	82(2)	799-802	2012
Kayama T, Kamada K <i>et.al.</i>	The guidelines for Awake Craniotomy	Neurologia medico-chirurgica	52(3)	119-141	2012
Wada H, Kamada K <i>et.al.</i>	Ruptured aneurysm with delayed distal coil migration requiring surgical treatment	Neurologia medico-chirurgica	52(6)	439-442	2012
Ozaki I, Kamada K <i>et.al.</i>	Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain: A proposal	Clin Neurophysiol	123	2116-2121	2012
鎌田恭輔、佐藤正夫	脳皮質電位による認知機能野の局在解析	てんかんをめぐって	31	51-60	2012
和田 始、鎌田恭輔 他	脳神経外科診療の実績作りに脳血管内治療医は貢献しているか?	脳卒中の外科	40(5)	317-321	2012
鎌田恭輔、國井尚人、太田貴裕、川合謙介、斉藤延人	脳皮質電位による言語・記憶機能野の局在解析	てんかん治療研究振興財団研究年報	23	47-56	2012
安楽良悟、鎌田恭輔 他	脳機能画像に基づいた脳神経外科手術V.手術支援としてのニューロイメージング	The Mt.Fuji Workshop on CVD イメージテクノロジーの進歩と脳卒中治療	30	95-99	2012
白石秀明、鎌田恭輔 他	脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第2報): 小児疾患	臨床神経生理学	40(4)	203-208	2012
露口尚弘、鎌田恭輔 他	脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第2報): 虚血性脳血管障害	臨床神経生理学	40(4)	195-202	2012
鎌田恭輔、國井尚人、太田貴裕、川合謙介、斉藤延人	皮質電位による視覚認知ネットワークの解明	脳神経外科ジャーナル	22(3)	178-184	2013

He Y, Fujii M, Inoue T, Nomura S, Maruta Y, Oka F, Shirao S, Owada Y, Kida H, Kunitsugu I, Yamakawa T, Tokiwa T, Suzuki M	Protective effects of focal brain cooling on photochemically induced cerebral infarction in rats.	Brain Research	1497	53-60	2013
Masami Fujii	Focal Brain Cooling: Revisiting a Potential Therapeutic Option for Intractable Epilepsy.	The Bulletin of the Yamaguchi Medical School	59	35-41	2012
丸田雄一、藤井正美、井本浩哉、野村貞宏、岡史朗、出口誠、吉川功一、米田浩、石原秀行、山川烈、鈴木倫保	光トポグラフィ装置を用いた無侵襲言語優位半球の同定法について-Wada testとの比較-	臨床神経生理学	40	519-526	2012
Kida H, Fujii M, Inoue T, Yeting He, Maruta Y, Nomura S, Taniguchi K, Ichikawa T, Saito T, Yamakawa T, Suzuki M.	Focal brain cooling terminates the faster frequency components of epileptic discharges induced by penicillin G in anesthetized rats.	Clin Neurophysiol	123	1708-1713	2012
Maruta Y, Fujii M, Imoto H, Nomura S, Oka F, Goto H, Shirao S, Yoshikawa K, Yoneda H, Ideguchi M, Suehiro E, Koizumi H, Ishihara H, Kato S, Kajiwara K, Suzuki M.	Intra-operative monitoring of lower extremity motor-evoked potentials by direct cortical stimulation.	Clin Neurophysiol	123	1248-1254	2012
Fujii M, Inoue T, Nomura S, Maruta Y, He Y, Yamakawa T, Suzuki M	Cooling of the Epileptic Focus Suppresses Seizures with Minimal Influence on Neurological Functions.	Epilepsia	53	485-493	1202
井本浩哉、藤井正美、丸田雄一、貞廣浩和、出口誠、石原秀行、野村貞宏、鈴木倫保	難治性複雑部分発作を呈した島回部髄膜腫の1例	脳神経外科	40	799-804	1202
高橋宏知、神保泰彦	神経工学の潮流	電気学会論文誌C 電子情報システム部門誌	133 (3)	544-549	2013
狩野竜示、宇佐美研一、野田貴大、磯口知世、川合謙介、神崎亮平、高橋宏知	ラット聴覚皮質の局所電場電位における迷走神経刺激による同期度の変化	平成24年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集	-	164-169	2012
李夏榮、川合謙介、神崎亮平、高橋宏知	てんかん発作開始に至るまでの高振幅皮質脳波の伝播	第27回生体生理工学シンポジウム講演論文集	-	106-109	2012
狩野竜示、宇佐美憲一、野田貴大、白松(磯口)知世、神崎亮平、川合謙介、高橋宏知	迷走神経刺激によるラット大脳皮質の神経活動の同期度の変化	電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会	MBE-13	印刷中	2013

群で多くみられる。

B 局在関連てんかん

これもてんかん症候群としては特発性と症候性に分類する。発作型で見ると単純部分発作と複雑部分発作に分けられる。部分発作は、てんかんの原焦点が存在する部位に局在する脳機能に関連した症状が発現するものである。たとえば右手の随意運動をつかさどる左前頭葉運動野にてんかん焦点があれば、右手の「焦点性運動発作」が起こる。その典型的な発作症状は間代けいれんで、たとえば右手がガクンガクンとけいれんする。患者は、意識は清明であるので左手で自分の右手を押さえて発作を止めようとする。この場合、二次性全般化が起こり順番に右手から右腕、全身にあたかもマーチのように発作が拡大していくことがあり、最終的に意識を失って強直間代けいれんになるこの発作型をジャクソンマーチ Jacksonian march と呼ぶ。

したがって部分発作の焦点となる脳部位は外傷やその瘢痕などの脳病変があると想定されるので、大部分は症候性と分類されるわけである。しかし、少数ながらはっきりした疾患単位を持つ特発性局在関連てんかんもある。代表が「中心・側頭部に棘波を示す良性小児てんかん」(395頁参照)と、家族性夜間前頭葉てんかん autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) や ADPEAF である。このようなてんかん症候群は遺伝的要因が強く、発作焦点部位には組織学的変化を認めない。

①単純部分発作

部分発作のうち意識障害を伴わない発作が単純部分発作であり、典型例が上記の焦点性運動発作である。高次脳機能である各要素それぞれに対応して発作型があることになるが、実際には運動発作が大部分である。ほかには感覚発作、視覚発作、聴覚発作などがあげられるが、感覚以外はまとめて精神発作ということもできる。この場合、焦点は側頭葉近傍にあることが多いこともあって、実際には発作が進展すると意識

新しいてんかん治療法—脳刺激

適切な抗てんかん薬治療でも、約30%の患者はてんかん発作が消失しない。そのうち一部の患者は、焦点切除などの開頭手術で根治の可能性があるが、その割合はたかだか10%程度である。とくに全般性のてんかん焦点や両側多焦点には開頭手術でも対処しようがなく、今日の医学では根治不能なのだが、そのような患者の脳に、電気刺激や磁気刺激を加えて発作の頻度や重症度を減少させようという緩和的治療法が目玉されている^{1,2)}。

刺激の対象部位は、迷走神経、小脳、尾状核、視床(正中中心核、前核)、視床下核、大脳てんかん焦点などであり、体内植込型の刺激装置や経頭蓋磁気刺激装置を用いて刺激を加える(図)。

このうち迷走神経刺激療法 vagus nerve stimulation (VNS) は、植込型の電気刺激装置で左頸部の迷走神経を持続的に刺激するもので、刺激治療としては最初に臨床応用され、1990年代に米国で行われた無作為化二重盲検試験をもって、1997年の食品医薬品局承認と1999年の米国神経学会指針でのクラス1エビデンス認定に至った。欧米では開頭手術の適応とならない薬剤抵抗性てんかんに対する推奨補助治療としてすでに確立した地位を占める。日本では2010年7月から保険診療として施行可能となった。開頭手術に比較して合併症はきわめて少なく、発作減少率は治療継続とともに徐々に高まり、2年後にはおよそ50%に達する。迷走神経を上行した信号が、延髄孤束核からノルアドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系などさまざまな経路を経て、大脳皮質の過剰興奮を抑制して作用を発揮すると考えられている。

脳深部刺激療法 deep brain stimulation (DBS)

障害を伴う複雑部分発作(側頭葉てんかん)に移行しやすい。こういった例には、どこかで見ただけ懐かしい場所にいるような感じ(既視感 déjà vu)にとらわれる認識発作、いやな臭いを感じる嗅覚発作(鉤回に起始するので鉤回発作 uncinata fits ともいう)などがある。

C O L U M N

療法—

は、パーキンソン病の治療と同様の刺激装置を植え込んで対象部位を刺激する。海外でさまざまな脳内部位の刺激治療が試みられてきたが、有効性については決め手に欠けていた。しかし2009年に北米で両側視床前核刺激の無作為化二重盲検試験が終了し、感染発生率や精神症状の副作用が数%あるものの、VNSよりもやや強力な発作緩和効果が得られることが明らかになった³⁾。日本では、てんかんに対するDBSは行われていない。

これまでのVNSやDBSは、発作中か非発作期に関係なく刺激を加えるが、発作起始を感知して大脳てんかん焦点に刺激を加える植込型装置も開発され、現在、米国で多施設共同治験が進行中である。途中報告では、VNSやDBSとほぼ同等な発作減少効果を発揮している。

さらに、刺激装置を植え込まずに脳刺激を行うのが経頭蓋磁気刺激である。1Hzなどの低周波数で連発刺激を加え、シナプス長期抑圧現象を誘導したてんかん抑制効果が期待されている。今のところ、無作為化二重盲検試験では有意の発作減少効果の確証には至っていないが、より深部まで刺激できるコイルの開発や正確にてんかん焦点を刺激するシステムの開発などにより、低侵襲で安価な刺激治療が実現する可能性を秘めている⁴⁾。

(川合 謙介)

参考文献

- 1) Theodore WH, et al : Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 3 : 111-118, 2004.
- 2) Stacey WC, et al : Technology insights : neuroengineering and epilepsy-designing devices for seizure control. *Nat Clin Pract Neurol* 4 : 190-201, 2008.
- 3) Fisher R, et al : Electrical stimulation of the anterior

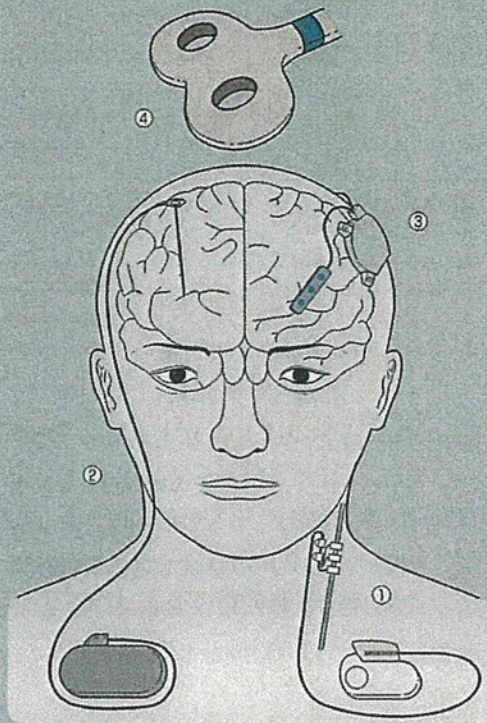


図 てんかんに対する脳刺激療法の模式図
便宜的に一人の図に、さまざまな治療法を書き込んである。①迷走神経刺激療法。左頸部迷走神経を植込型刺激装置で刺激する。②脳深部刺激療法。両側視床前核などの脳深部核を植込型刺激装置で刺激する。③発作感知型反応性てんかん焦点刺激装置。頭蓋内電極により発作起始を感知し、てんかん焦点に電気刺激を加える。④経頭蓋磁気刺激療法。てんかん焦点をターゲットに反復性刺激を加える。

nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51 : 899-908, 2010.

- 4) Kimiskidis VK : Transcranial magnetic stimulation for drug-resistant epilepsies : rationale and clinical experience. *Eur Neurol* 63 : 205-210, 2010.

特発性部分てんかんの例では前述のAD-PEAFが知られているが、これも多くは複雑部分発作に移行していく。症候性てんかんの例としてはヘルペス脳炎の初発症状として嗅覚発作などが出ることもあり、注意が必要である。

姿勢発作はちょうどフェンシングの構えのよ

うな姿勢をとる発作で、前頭葉内側部に焦点がある前頭葉てんかんの一種である。比較的頻度の高いものである。

自律神経発作は急に顔が赤くなったり、吐き気などが出現するものである。間脳起源とされ、脳波上14 & 6 Hz陽性棘波という特殊な波が出

IV. 治療

その他の治療のポイント

迷走神経刺激療法

Point

- 迷走神経刺激療法（VNS）は、体内植込型の電気刺激装置で左頸部迷走神経を慢性的・間欠的に刺激して、てんかん発作を緩和する治療法である。
- 日本では最近保険適用になったばかりだが、欧米では15年以上の歴史を経て、難治性てんかんに対する低侵襲緩和治療としての位置づけが確立している。
- 薬剤抵抗性のてんかん発作に対して幅広い適応を有する。てんかん分類、てんかん発作分類、年齢などに適応の制限はない。
- 発作減少率は約50%、発作消失率は約5%である。発作減少率は年単位で経時的に漸増する。発作減少とは独立したQOL改善効果がある。
- 刺激に伴う副作用は、咳・嘔声・咽頭部違和感で、刺激条件の調整によって予防可能である。同一条件の刺激でも経時的に減少する。

Memo

国内外でのVNS承認時使用目的

【EU、カナダ】① 抗てんかん薬に抵抗する部分発作または全般発作を有するてんかん患者において、発作頻度を減少させる付加的治療として使用する（1994年）。② 治療抵抗性または治療不耐性の大うつ病エピソードを有する患者の慢性または再発性うつ病の治療に使用する（2001年）。

【米国】① 抗てんかん薬に抵抗する部分起始発作を有する12歳以上の患者の発作頻度を減少させる付加的治療として使用する（1997年）。② 4剤以上の抗うつ薬の効果が不十分だった大うつ病エピソードを有する18歳以上の患者の慢性または再発性うつ病の補助的長期的治療に使用する（2005年）。

【日本】薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者（開頭手術が奏効する症例を除く）の発作頻度を軽減する補助療法として使用する（2010年）。

VNSとは

迷走神経刺激療法（vagus nerve stimulation：VNS）は、てんかんに対する最初の体内植込型電気刺激療法で、1989年に米国で臨床応用が始められ、2010年7月から日本でも保険診療として施行可能になった。薬剤抵抗性のてんかん発作に対し、広い適応を有する。VNSによる発作減少率は約50%、発作消失率は約5%で根治的治療ではなく、抗てんかん薬（antiepileptic drug：AED）の併用を続ける緩和的・補助的治療である。

VNSの概念図を1に示す。治療の開始には装置の植込手術が必要だが、手術合併症のリスクは低い。治療の主体は装置植込術よりも、開始後の刺激条件調整にあり、その点、外科的治療というよりは内科的治療に近い。

VNSの適応

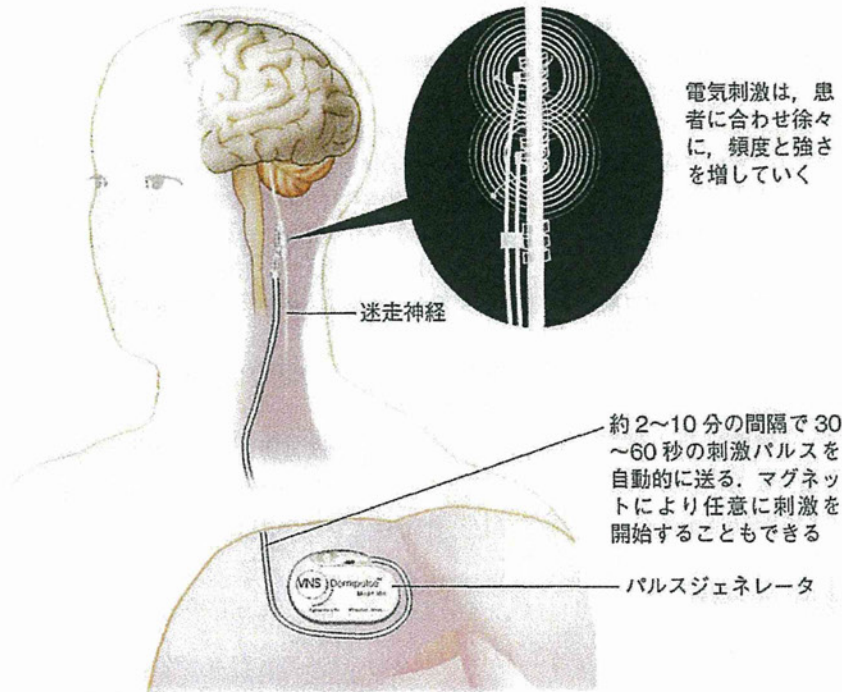
治療の対象は、適切な抗てんかん薬治療で消失しないてんかん発作である。患者の年齢、てんかん分類や発作型による適応制限はなく、有効性や合併症リスクにも差がない。

VNSの転帰良好に関連する術前因子は特定されていない。発作分類、治療開始年齢、罹病期間など、どれも転帰には影響しない。

VNSはあくまで緩和的・補助的治療であり、発作の完全消失を期待して行うものではない。そのため、開頭手術による根治が期待できるのであれば、開頭手術を優先する（次頁Memo参照）。

術前検査は、開頭手術と同様、長時間ビデオ脳波同時記録を含めた非侵襲

1 迷走神経刺激療法 (VNS) の概念図



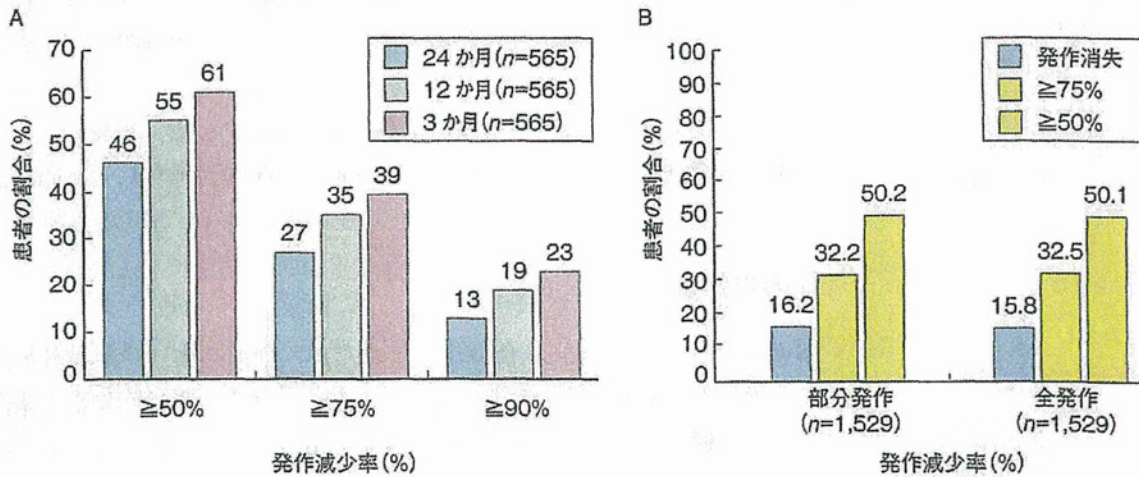
Memo

開頭手術で根治の期待できるてんかん

術前検査で限局性焦点が同定できれば、開頭による焦点切除術による根治の可能性がある。特にMRIで限局性病変が認められ、てんかん焦点がその病変または病変周囲に存在していれば、およそ70%以上で根治が得られる可能性が高い¹⁾。このような患者では原則的に開頭手術を優先する。一方で、全般てんかんや、局在関連性てんかんでも両側多発性焦点やMRI無病変の新皮質てんかんなどは、焦点切除術で根治が得られる可能性は低いため、原則的にVNSの適応となる。

前胸部皮下に植え込んだパルスジェネレータから発生する電気刺激で左頭部迷走神経を慢性的、間欠的に刺激する。

2 迷走神経刺激療法 (VNS) の有効性と抗てんかん薬レベチラセタムの有効性の比較



A: VNSの有効性。製造元の米国Cyberonics社の2002年時点での登録患者データ。B: レベチラセタムの有効性⁵⁾。(SKATE study) 4か月でのデータ。

50%以上発作が減少する患者の率がどちらも約50%である。ただし、治療期間の違いに注意。

VNSと脳梁離断術

レンノックス・ガストー症候群などでみられる全般発作、特にミオクローニー発作、強直性発作、脱力発作による激しい転倒発作には、開頭による脳梁離断術がきわめて有効である。根治的切除術の対象にならない両側半球性的大脑形成異常を有する症例でも、転倒発作に対しては選択的に有効性が期待できる²⁾。したがって、全般てんかんのこのような発作に対しては、脳梁離断術とVNSのどちらを選択するかがしばしば問題となる。少数の比較研究やエキスパートの意見では、発作減少効果は脳梁

離断に、安全性はVNSに軍配が上がるようである^{3,4)}。これら両治療は相互の追加による付加的効果も期待できる。

筆者は、「日常生活上、最も大きな障害は何か、治療に最も求めるものは何か」という観点から患者の家族とよく相談し、転倒発作による身体受傷の減少を最も望んでいる場合には、まず先に脳梁離断を勧めている。ただし、全般発作に対するこのような治療方針の有効性は、今後、多施設で症例を蓄積して検証される必要がある。

Memo

FDA承認の根拠となったRCT

VNSの治療成績に関する多くのシリーズ報告は、AEDの調整を制限せずに評価した実臨床場面での転帰である。一方、1997年の米国食品医薬品局(FDA)承認の根拠となった2つの試験は、12歳以上の部分発作を対象とし、AEDを変えずに強刺激条件と弱刺激条件を3か月の治療で比較した多施設・付加的・無作為二重盲検・実対照試験であった^{8,9)}。これらの試験では、強弱の刺激による平均発作減少率は、各々約30%と約10%である。

小児や全般発作ではRCTは行われていない。しかし、欧米の諸施設から多数のシリーズ報告があり(リストは文献¹⁰⁾を参照)、そのほとんどが成人部分発作と同等またはそれ以上の有効性を報告している。

的焦点診断一式を行うことが望ましい。外科的治療の適応判断には、発作症候学、電気生理学的検査、画像検査、神経心理学的検査など緻密な術前情報の収集が必要である。

VNSの効果

VNSの開始により直後から発作が減少する患者も存在するが、多くは徐々に発作が減少する。治療の継続により、平均的には2年後までに50~60%減少し、その後は長期安定して発作減少した状態が続く(2)。治療5年後では、50%以上発作が減少する患者の率は約60%である⁶⁾。約5%の患者では発作が消失する。また、10~20%のno responderが存在する。

VNSは単に発作を減少させるだけでなく、発作重症度を軽減してQOLを改善する⁷⁾。レンノックス・ガストー症候群や強直性発作はVNSに反応することが多く、発作重症度、発作持続時間、発作からの回復時間の減少が期待できる。

また、副次的効果として、覚醒度の上昇、記憶機能の改善、自覚的・他覚的な情動改善効果など、さまざまな形でのQOLの改善が得られるとの報告が多い。

VNSの合併症

VNSの植込手術に関連する合併症はまれだが、創部感染、迷走神経損傷による一過性声帯麻痺、植込手術中のテスト刺激に伴う一過性心停止が報告されている(3)。テスト刺激で一過性心停止が出現した場合、約半数では電極位置の修正などにより心停止は誘発されなくなり安全に刺激治療が行われるが、約半数では植込手術の中止が必要である。

刺激治療の副作用は、咳・嘔声・咽頭部不快感・嚥下障害などだが、これらは可逆的で治療継続とともに減少する¹¹⁾。呼吸系、循環系、消化器系への影響はない。

刺激条件調節の際には、刺激症状が出現するよりも1段階弱い条件(電流値、周波数、パルス幅)に設定しておくこと、2~3か月後の次の外来診察時

VNSの作用機序

VNSは、頸部迷走神経に主に上行性の神経インパルスを生じさせる。延髄孤束核を経たインパルスは、視床下部室傍核、傍小脳脚核、分界条腹側床核、青斑核、背側縫線核などを賦活する。

てんかん原性に直接関連する大脳皮質へは、青斑核を介したノルアドレナリン系、視床を介したグルタミン酸系、前脳基底部を介したアセチルコリン系など、複数経

路の関与が想定されている¹³⁾。VNSによるこのような上行性経路の賦活により、大脳皮質では、ニューロンの緩徐な過分極や局所抑制回路の増強などが観察される。すなわちVNSは、大脳皮質ニューロンの広範な安定化や異常興奮性の抑制によって、抗てんかん作用を発現していると考えられる。

3 VNSの合併症

a. 植込手術関連

・装置抜去を要する感染	2%
・一過性反回神経麻痺	1%
・テスト刺激に伴う一過性心停止	0.2%

b. 刺激治療関連

	3 か月	12 か月	5 年
咳	21%	15%	1.5%
変声・嘔声	62%	55%	18.7%
呼吸苦	16%	13%	2.3%
疼痛	17%	15%	4.7%
しびれ	25%	15%	1.5%
頭痛	20%	16%	
咽頭炎	9%	10%	
うつ	3%	5%	
感染	4%	6%	

には1段階上げても症状が出現しなくなることが多い。

VNSの実際

植込手術の約2週間後から治療刺激を開始する。副作用の出現しない範囲で、発作に対する効果をみながら1~2 mAまで電流値を上げていく。効果がなければ、duty cycle (1サイクルのうちON時間の占める割合)も上げるが、神経損傷を避けるためduty cycleは50%未満とする。至適条件は患者によって異なり、試行錯誤が必要である。

VNS植込患者でのMRI検査では、3 Tまでのhead coilを用いた頭部撮像は、刺激を中断し推奨条件下に行えば問題はない。なお、body coilによる撮像は避けるべきである。

家電製品、携帯電話、空港の金属探知機や商店の盗難防止センサーなどからはVNS装置は影響を受けない。ただし、非常に強い磁石は刺激開始や中

Memo

SUDEP

てんかん患者の突然死 (sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP) のリスクは非てんかん患者よりも高い。SUDEPの発生率はてんかん患者全体で年間0.5~2人/1,000人である。難治性てんかんに限ると、年間5.1人/1,000人。VNS施行中のてんかん患者では治療開始後2年で年間5.5人/1,000人、3年目以降は年間1.7人/1,000人と報告されている¹²⁾。

止の誤指令を出す可能性があり、患者マニュアルでは、大きなスピーカーやバイブレーターなど強い磁石を内蔵する機器からは 15 cm 以上離れるよう推奨している。

パルスジェネレータの電源寿命は約 6 年で、治療継続のためにはパルスジェネレータの交換手術が必要である。電源寿命による装置停止による発作の再発や悪化があり得るので、装置停止前に警告に従ってパルスジェネレータを交換する。

有効性の得られない患者では、装置の抜去も可能である。パルスジェネレータの抜去は容易で合併症リスクはきわめて低い。一方、迷走神経に留置した電極の抜去は、神経損傷のリスクがあるが、技術的には可能である。

(川合謙介)

文献

- 1) Téllez-Zenteno JF, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy : A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010 ; 89 : 310-318.
- 2) Kawai K, et al. Clinical outcomes after corpus callosotomy in patients with bihemispheric malformations of cortical development. *J Neurosurg* 2004 ; 101 : 7-15.
- 3) Nei M, et al. Refractory generalized seizures : Response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2006 ; 47 : 115-122.
- 4) You SJ, et al. Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 2008 ; 30 : 195-199.
- 5) Steinhoff BJ, et al. The SKATE study : An open-label community-based study of levetiracetam as add-on therapy for adults with uncontrolled partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2007 ; 76 : 6-14.
- 6) Elliott RE, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy : Long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011 ; 20 : 57-63.
- 7) McLachlan RS, et al. Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy : Is seizure control the only contributing factor? *Eur Neurol* 2003 ; 50 : 16-19.
- 8) A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995 ; 45 : 224-230.
- 9) Handforth A, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures : A randomized active-control trial. *Neurology* 1998 ; 51 : 48-55.
- 10) Elliott RE, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy : A consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011 ; 7 : 491-500.
- 11) Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002 ; 1 : 477-482.
- 12) Annegers JF, et al. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000 ; 41 : 549-553.
- 13) Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 111-118.

Further reading

Balabanov A, Rossi MA. Epilepsy surgery and vagal nerve stimulation : What all neurologists should know. *Semin Neurol* 2008 ; 28 : 355-363.

てんかん外科一般および迷走神経刺激療法に関する内科医向けレビュー論文

Vonck K, et al. Vagal nerve stimulation-A 15year survey of an established treatment modality in epilepsy surgery. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2009 ; 34 : 111-146.

迷走神経刺激療法に関する最新のレビュー論文

川合謙介. てんかんに対する迷走神経刺激療法. *Brain and Nerve* 2011 ; 63 : 331-346.

迷走神経刺激療法に関する日本語の詳細なレビュー論文

CASE 3

月に数回、数分から半日の間、意識低下や記憶の部分的欠落を呈する 52 歳女性

症例 52 歳，右利き女性。

主訴 月に数回，数分間から半日間，意識低下や記憶の部分的欠落がある。

現病歴 47 歳時から仕事中に意識を失い，気がつくと倒れているというエピソードが月単位で出現するようになった。大学病院神経内科，精神科でかんかん専門医で，カルバマゼピン，フェニトイン，クロナゼパム，ガバペンチンを使用されたが発作は消失せず，外科治療の可能性を求めて当院へ紹介された。

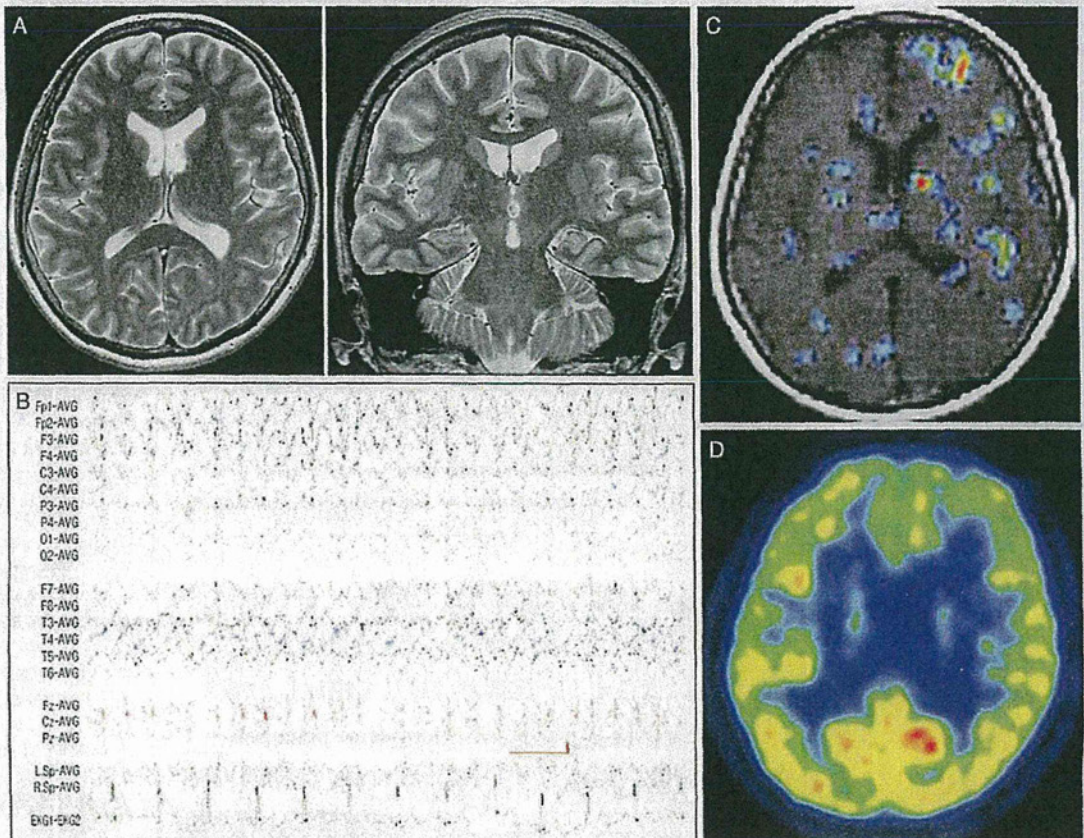
生活歴・既往歴・家族歴 特記すべきことなし。

初診時現症 一般身体所見，神経学的所見とも特記すべき異常なし。

MRI 左海馬の回転異常以外は明らかな異常所見は認めない (①-A)。

ビデオ脳波 意識レベル低下中の脳波では左 Fp1，F3 からほぼ持続性に棘波・棘徐波が出現 (①-B)。ほーっとし，無意味な動作や動作停止が遷延。看護師が問いかけても返事をしない。約 2 時間でいったん脳波発射が消失し意識が回復するが，すぐにまた意識減損した。その

①本症例の基礎検査所見



A : MRI. 左海馬の回転異常以外に異常所見はない。

B : ビデオ脳波。発作中には左 Fp1，F3 から持続する棘波発射を認めた。

C : 発作時の脳血流 SPECT. 非発作時とのサブトラクション画像として表示したもの。中前頭回に比較的限局した血流増加が認められる。

D : FDG-PET では左側にわずかな糖代謝低下を認める。

まま脳血流 SPECT 検査を行った (①-C)。発作間欠期にも、左 Fp1, F3 から棘徐波を認める。睡眠中には少ないが、覚醒すると頻繁に出現する。蝶形骨電極からは明らかでないかん性発射を認めない。

核医学検査 非発作時の脳血流 (ECD) SPECT, ベンゾジアゼピン受容体 (IMZ) SPECT とも有意の局所変化を認めない。発作時脳血流 SPECT では、中前頭回に比較的限局した血流増加 (①-C)。FDG-PET では前頭葉・側頭葉・頭頂葉外側にわずかに左<右の集積左右差を認める (①-D)。

高次機能検査 [WAIS-R] 言語性 IQ 114, 動作性 IQ 122, 全 IQ 120。[WMS-R] 言語性記憶 94, 視覚性記憶 121, 一般的記憶 102, 注意・集中力 113, 遷延再生 103。

- Q1** 外科治療適応を判断するためにさらに必要な情報は何か？
Q2 非侵襲的に ブローカ野の局在を推定するためには、どのような検査を行うか？
Q3 この症例で言語性優位半球は左側と診断した。外科治療へ進むために必要な次の検査・処置は何か？ また、その具体的方法は？

遷延する意識障害、脳波検査で左 Fp1, F3 から持続するてんかん性発射を認めたことから、診断は左前頭葉てんかんによる複雑部分発作と非痙攣性てんかん重積 (nonconvulsive status epilepticus : NCSE) である。すでに内科系てんかん専門医による薬物治療が行われているが、3年間の治療で発作は消失せず、本人も外科的治療の可能性を求めている。したがって外科治療を「考慮する」基準はすでにクリアしているが、実際に外科治療に進むかどうかは、①予想される術後発作転帰、②手術合併症のリスクを患者ごとに評価したうえで決定する必要がある。

A1 MRI 無病変の前頭葉てんかんにおいて外科治療適応を判断するために必要な情報

1. 言語優位側、2. てんかん焦点の高解像度局在診断

この症例では発作時脳波、発作時 SPECT からてんかん焦点が左前頭葉 (特に外側面) にあることはほぼ間違いないが、切除範囲を特定できるほどてんかん焦点は絞り込めていない。MRI 病変を伴わない新皮質てんかんの手術成績は、限局性病変を伴う場合に比べて大きく劣り、発作消失率は 25~50% である¹²⁾。ただし、

一般的に切除範囲を大きくすれば発作消失の可能性は高く、MRI 無病変の前頭葉てんかんでも、非優位半球であれば、広範囲の前頭葉切除または前頭前野離断で対処できる。しかし、優位半球の場合には、ブローカ野、補足運動野、両者を結ぶ白質線維の障害により術後の言語障害のリスクがあり、定型的な広範囲の前頭葉切除は行えない。

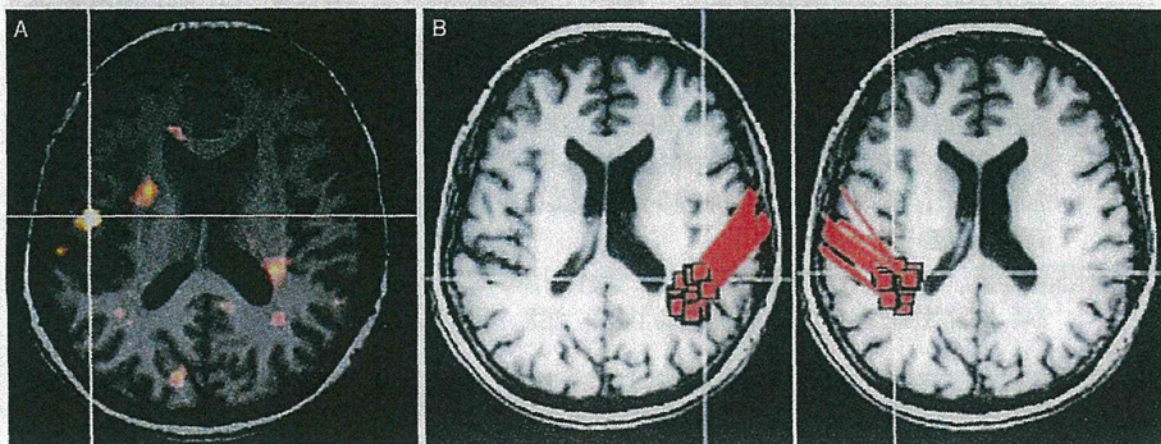
つまり、この症例のような MRI 無病変の前頭葉てんかんでは、外科治療による利得と損失のバランスが、優位半球と非優位半球で大きく異なる。外科医の立場からは、非優位半球側の手術は強く勧められるが、優位側の手術は慎重にならざるをえず、十分な説明と患者の理解が必要である。

なお、前頭葉てんかんでも、焦点が前頭葉先端部、眼窩面皮質、帯状回を含む内側面など辺縁系に限局していることが確認できれば、言語機能の合併症について心配する必要はない。

A2 ブローカ野の非侵襲的局在診断

1. 和田試験、2. 機能的 MRI (fMRI)、脳磁図 (magnetoencephalography : MEG)、3. 光トポグラフィー (多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー : NIRS)、4. 経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation : TMS) など。

②本症例の fMRI と MEG



A: 読語課題による fMRI. 有意の局所的賦活はとらえられなかった。
 B: 読語課題による MEG の双極子. 左優位と診断した. 124 dipoles (左), 79 dipoles (右).

この症例では、発作時脳波所見、発作時 SPECT 所見から左前頭葉焦点と診断された。まずは前頭葉の言語野が、てんかん焦点と同側にあるのか対側にあるのかを、非侵襲的に調べたいところである。

機能局在診断には抑制試験と賦活試験があるが、診断の目的が切除による機能障害の予測評価である以上、抑制試験が理想的なのはいうまでもない。

長らく優位半球側（側方性〈lateralization〉）の判定の gold standard は和田試験とされてきたが、侵襲的であること、使用薬の供給が一時的に停止したこと（日本では発売終了）などから、非侵襲的な代替検査の確立と評価が進められている³⁻⁵⁾。

言語関連領域の局在診断（localization）の gold standard は脳表の電気刺激による機能抑制試験である。上記の非侵襲的検査は側方性の判定には耐えるが、今のところ、電気刺激による localization の判定を代替できるほどの精度には達していない⁶⁾。

和田試験

一侧の総頸動脈または内頸動脈から短時間作用型の静脈性麻酔薬を投与し、一時的な機能抑制を評価する方法⁵⁾。正式には intracarotid amobarbital procedure または Wada test と呼ばれ

る。

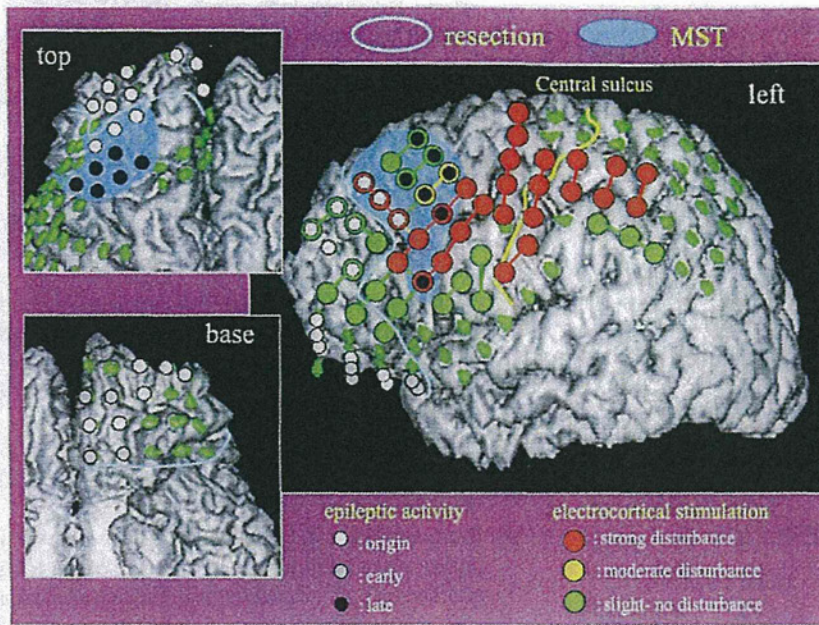
通常は大腿動脈からセルジンガー法で動脈カテーテルを挿入して頸動脈まで進めて投与する。伝統的に用いられてきた sodium amobarbital は製造中止となり、代替薬としてセコバルビタール、プロポフォール、etomidate、methohexital（後者2剤は2012年現在国内未承認）などが用いられる。投与速度と投与量の目安は、数秒で片麻痺が出現するものとし、麻痺の出現直後に投与を終了する。これで約5分間の半球機能停止が得られる。

標準的な和田試験を行う限り、ブローカ野とウェルニッケ野を区別して検査することはできない。また、前大脳動脈の血流パターンによっては、非優位側からの薬剤投与でも両側補足運動野の抑制による発語停止が起こりうることを念頭に置いておく。

fMRI

fMRI では、機能領域を、非侵襲的に比較的高い空間解像度で知ることができる。言語優位側の判定において、機能的 MRI は和田試験には劣るものの多くの報告で高い相関性を示し、側方性の明確な患者では、ほぼ代用可能である⁷⁾。言語関連タスクには物品呼称、読語、動詞想記などがあるが、側方性の判定では動詞想記で確実な結果を得やすい^{8,9)}。また言語関連

③本症例の硬膜下電極によるてんかん焦点局在診断と機能局在診断



前頭葉先端から眼窩面にかけての非機能領域は切除し、発作起始領域と言語関連領域がオーバーラップする中前頭回には軟膜下皮質多切を加えた。

領域のうち、fMRIは前方領域を、MEGは後方領域を賦活化しやすい。筆者らは、この2つの検査を組み合わせることにより、ほぼ和田試験に匹敵する結果が得られると考えている⁸⁾。

一方、localizationを調べる場合には、タスクによって賦活領域がさまざまなパターンを取る。これらのうち、皮質電気刺激と比較的高い相関が確認されたものもあるが、個々の患者で側頭葉切除範囲の決定に使用できるだけの感度と特異度は証明されていない⁹⁾。

MEG

読語、物品呼称、動詞想起などの課題により上側頭回後方に遅い反応が誘発される。この反応を電流双極子としてとらえることにより側方性の判定が可能であり、和田試験との一致率は89~95%である¹⁰⁾。

周波数帯域による課題に応じた振動パワーの変化をみる方法も試みられている¹¹⁾。

NIRS

装置の価格が低く、患者の動作制限が少なく、手軽に検査できる利点がある。いまだ報告の数、被検者の数とも少ないが、和田試験との一致率

は高い^{12,13)}。

TMS

新しい非侵襲的検査の中では唯一、機能抑制的な検査である。TMS反復刺激を前頭側頭部に加えることにより発語停止や言語障害を誘発する³⁾。和田試験と比較すると、前方領域のTMSでは、非優位側を優位側と判定してしまう確率が高い¹⁴⁾。特にてんかん患者で発作誘発のリスクが大きいとの報告はない。

この症例では、和田試験では言語性優位側は左と診断された。fMRIでは動詞想起課題、読語課題とも有意の賦活が得られず(②-A)、MEGでは言語性優位側はやはり左と診断された(②-B)。

A3 ブローカ野の高解像度局在診断について

1. 頭蓋内電極留置、2. 覚醒下手術。

この症例では、てんかん焦点、ブローカ野ともに左側と診断された。発作時SPECTでは、発作時の高灌流領域は前頭葉にあるものの、下前頭回後部は含まれていないように見える。てんかん原性領域と言語機能領域のオーバーラッ