

脳皮質電位による認知機能野の局在解析

鎌田 恭輔、佐藤 正夫

要 旨

異なる視覚刺激により脳表を覆った頭蓋内電極より Electrocorticogram (ECoG) を計測した。ECoGの時間-周波数解析により、側頭葉底部では視覚刺激が単純であるほど後頭極側に γ 帯域成分が集積した。顔刺激では右優位であり、かつ両側側頭葉底部の前外側に γ 帯域成分の増加が広がっていた。物品名称・記憶課題関連ECoGでは記憶課題時に内側側頭葉に刺激提示後500-600msecに80-120Hzの γ 帯域成分が有意に上昇していた。この γ 帯域成分の上昇のある内側側頭葉に手術を行った4例全例で記憶力障害が出現した。記憶課題により誘発された内側側頭葉の γ 帯域成分は記憶機能と密接に関連しているものと考えられた。電極位置の標準化により文字認知では左紡錘状回-海馬傍回に、顔認知では右紡錘状回から下側頭回に γ 帯域成分が出現していた。本研究で示したように誘発ECoG計測を解析することにより、今後てんかん術前評価目的の新たなマッピング法として期待できるものと考えられる。

はじめに

我が国のてんかん患者総数は約100万人と推定され、そのうちの20万人は薬剤抵抗性の難治性てんかんとされている。一般に海馬硬化を主体とする典型的内側側頭葉てんかんに対しては、海馬を含む側頭葉切除術により68%で発作消失、24%が改善と良好な結果が得られている¹。しかし、内側側頭葉てんかん以外の症例には種々の手術法が用いられているが、てんかん焦点の病態の多彩性のため手術効果は様々である^{2,3}。この治療ではてんかん学、神経科学が複雑に絡み合っているため、その病態、ヒト認知機能局在を明らかにすることで、より確実な治療方針の立案が可能となる。また、昨年の東日本大震災では、てんかんは発作を起こさない限り治療優先度が低いとトリアージされるため、災害時にてんかん患者診療が後回しにされることが問題となった。このため常に国際標準、またはそれ以上のてんかんへの積極的な治療を心がけることが極めて重要である。

難治性てんかんでは画像上の異常がない、または両側性てんかん源性を有する患者では、外科治療のために焦点を電気生理学的に捉えるために頭蓋内電極を留置することが多い。通常は

旭川医科大学 脳神経外科学講座 (〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1)

この留置した頭蓋内電極により、てんかん発射源の同定、および脳皮質電気刺激による言語機能マッピングを行っている。

本申請では頭蓋内電極より様々な課題を行うことで、運動、言語関連、記憶関連機能の画像化を試みた。個々の患者において行った課題、提示刺激で誘発された脳皮質電位 (Electrocorticogram: ECoG) の時間・空間的広がりパターン化を行った。特に記憶関連 ECoG の有無と手術による記憶障害出現程度について比較した。さらに複数の自動判別関数を用いて課題別 ECoG 反応の Classification に応用し、より効率的な脳信号の抽出を試みた。また、患者間で留置電極位置にばらつきがあるため、標準脳に ECoG 電極位置座標を変換・重畳した。これにより標準脳上に高解像の ECoG の時間的変化過程を描画した。これらを組み合わせることにより、言語、記憶機能野の同定、および典型的な認知 ECoG 反応ダイナミクスを解析する方法を開発したので報告する。

対象および方法

対象：旭川医科大学病院と関連施設において難治性てんかん外科治療のために頭蓋内電極を留置した20例を対象にした。患者の内訳は、側頭葉てんかん16例、前頭葉てんかん3例、後頭葉てんかん1例であった。患者年齢は 32.4 ± 10.3 歳であり、男女比は9:11であった。全例 Wada test を施行し言語優位半球、記憶優位半球 (言語性、視覚性) を同定した。また術前に WAIS-R、WMS-R を全例に施行し高次機能評価を行った。

頭蓋内電極留置：てんかんの焦点精査目的に

両側側頭葉底面、前頭葉外側面、側頭葉外側面などに硬膜下電極を留置した。側頭葉内側 (釣から海馬傍回にかけて) に留置した8極電極は術中に透視で位置を確認した。

術前 MRI から脳表データを Dr.View (AJS、日本) を用いて抽出した。電極位置が含まれる術後 CT データは Dr.View により術前 MRI 座標に変換してリスライスを行った。座標の一致している術前 MRI と術後 CT を EMSE (Source Signal Imaging、米) 上で脳表と電極位置と融合表示し、電極位置はすべて番号を付して登録した。

頭蓋内電極による誘発 ECoG 計測：ECoG 記録はシールドルーム内で BMSI6000 (Nicolet Biomedica Inc, Wisconsin, 米) 脳波計 (128ch) を用いて行った。サンプリング周波数は 400Hz とした。認知反応課題は①縞模様-アラビア語-単語 (平仮名三文字)-顔の視覚提示、②物品呼称 (絵を見せて名前を想起)、③記憶課題 (あらかじめ検査前に10個の絵を覚え、②の物品呼称で用いたのと同じ絵を含んだ物品群を提示する。②で提示された図と判断した時は、非利き手によりボタンを押しを行う。なお②と③の課題の間は15分以上あけて、その間に①の課題を繰り返した。すべての課題は視覚提示時間500msec、刺激提示間隔を2800-3200msec、平均120回の提示回数とした (図1A)。各刺激別に Transister-Transister-logic 信号を脳波計チャンネルに入力して、刺激タイミングトリガーとした (図1B)。

ECoG 解析：取得 ECoG はテキストファイルに変換後 Matlab2010b+ Simulink

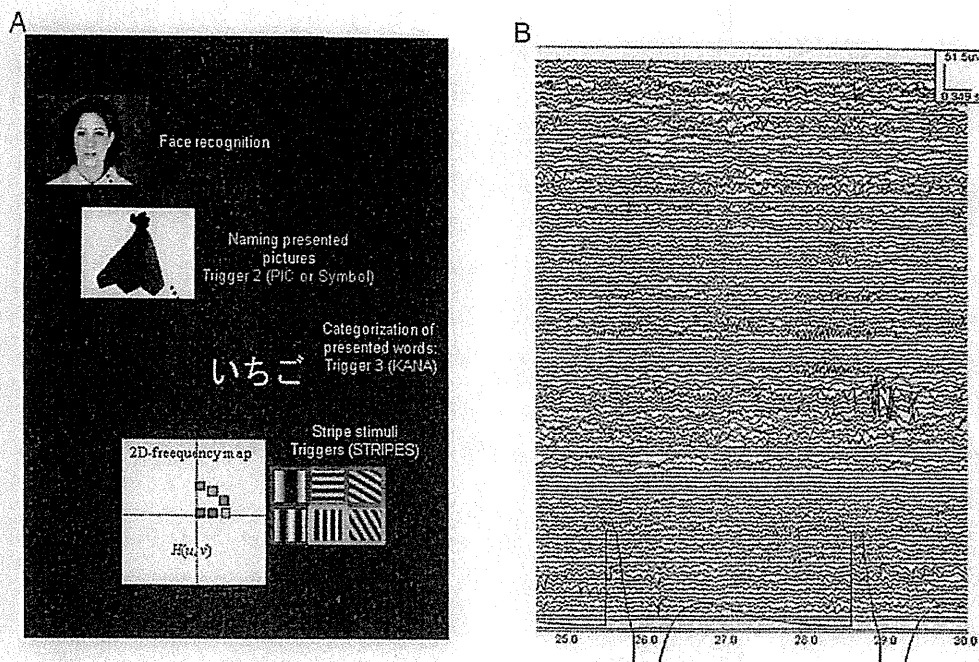


Fig.1 Overview of semantic-ECoG recording. (A) Visual stimuli, (B) Acquired ECoG raw data with TTL signal

(Mathworks, 米) に読み込んだ。Matlab 内のツールを用いて short-time フーリエ変換を行った。刺激提示前 -500msec をベースラインとして、60-120Hz の γ 帯域成分が Permutation テスト上統計的に有意 ($P < 0.05$) に変化している電極を選択した。各電極の周波数成分の時間的変化量を解析した。解析結果は EMSE 上で登録した電極にカラーマップとして表示して、 γ 帯域成分の時間-空間的変化を画像化した。

ECoG 標準化: 電極位置の標準化は SPMB (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, 英) を用いて行った。標準脳 MRI に各患者脳 MRI を非線形座標変換により変形する。この変形パラメータを患者頭部 CT データ変換に用

いることで、標準脳 MRI 上に各患者 ECoG 電極を重ねる。各電極はすべて番号を付して登録し、 γ 帯域成分の時間毎の変化量を表示するようにした。1cm³ 単位空間内に分布する電極数で帯域成分値を除すことにより、電極密度分布による成分の空間的広がりを補正した。

結 果

課題遂行度: 20症例中12症例ですべての課題を適切に行うことができた。その記憶課題における正当率は平均89.4. \pm 7.2%であった。

誘発 ECoG 解析結果:

①課題: 視覚提示刺激に対する60-120Hz の γ 帯域成分の経時的 (150, 175, 300msec)、空間的な広がりを可視化した。典型例を提示す

る。図2は、両側側頭葉底部に電極を留置している症例である。比較的単純な縞模様刺激では150-300msecの間後頭極に活動が局限していた。一方、顔刺激では150msecから両側側頭葉底部均等に活動、300msecになると縞模様刺激に比して右優位、かつ後頭極から前・外側の活動が強くなった。単語読みでは後頭極150msecにやや縞模様刺激より強い γ 帯域成分の上昇を認め、最終的に300secでは優位半球(左)の活動が続いた。意味を有していないアラビア語刺激でははじめは単語刺激と同様の反応を認めたが、両側側頭葉底部の活動が続いた。しかし、その活動範囲は顔認知領域に比して内側・後方であった。別の症例では優位半球

側頭葉底部に通常の電極間距離10mmを5mmとした高密度電極を留置した。同様に縞模様刺激では150-300msecの間後頭極にのみ活動を認めている。顔刺激では300msecほどから側頭葉底面外側に γ 帯域成分が広がるのが特徴的であった。一方、単語読み課題では後頭極から側頭葉内側部に活動を認め、外側に広がる顔認知反応と活動パターンが明らかに異なっていた。アラビア語では図2と同様に顔認知と文字認知パターンが混在し、無意味図形に対して側頭葉底部が活発に活動していることが判明した。これらの反応の傾向は計測可能であった12症例全例で同様の傾向であった。

②物品呼称課題と③記憶課題：左内側側頭葉

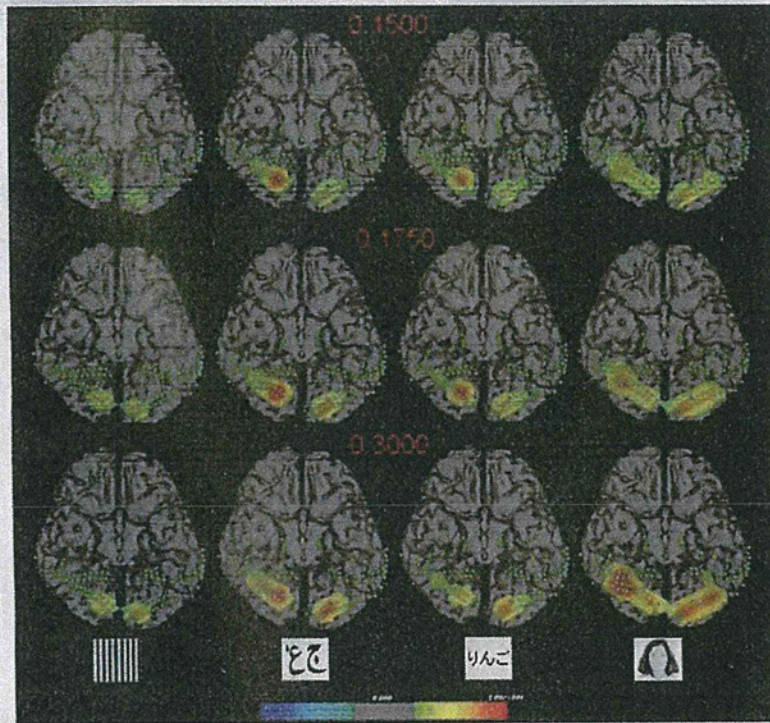


Fig.2 Gamma band map related to different visual stimuli. A patient with ECoG electrode on the bilateral temporal bases. Face stimulation excited antero-lateral temporal bases than other stimuli. There are significant differences among visual stimuli.

に
ne
力
の
め
左
3B
数
ほ
50
域
こ
の
W
 γ
た
域
在
E
例
A

Fig.

にγナイフによる Radiosurgery で Radiation necrosis を生じていたが、WMS-R では記銘力障害は認めていなかった (図 3A)。また、この左側頭葉内側部では電気的活動はほとんど認められなかった。Radiation necrosis のある左側からは電位変化はほとんど無かった。図 3B 左内側側頭葉の 1 チャンネルの時間-周波数解析結果である。物品名称課題により活動はほとんど認めなかった。一方記憶課題では潜時 500msec を中心として 80-120Hz の高周波帯域成分の有意な増加を認めた。

このγ帯域成分が強く現れている側頭葉のてんかん外科手術を行った 4 例では、術後 WMS-R 上有意に記銘力低下を認めた。一方γ帯域成分集積の弱い側に外科手術例を行った 4 例では記憶機能は保たれた。内側側頭葉領域のγ帯域成分の解析は記憶機能の側方性局在を示すものと期待できる。

ECoG 標準化：電極位置の標準化は全 20 症例を用いて行った。標準脳の側頭葉底面、優位

半球外側面を 1323 極の電極で覆うことができた (図 4A)。電極密度は下前頭回、上側頭回近傍に高い傾向があった (図 4B) が、密度補正を行うことで均一な電極分布状態にすることができた (図 4C)。

標準化した結果の視覚刺激別γ帯域成分の分布状態を示す。顔認知 (Face) では両側の紡錘状回の前、外側の強い活動を認めた。特に右側への強い側方性があった。一方、文字読み (Kana) では顔認知に比してやや内側の紡錘状回-海馬傍回後部に活動が限局し、右側にはほとんど活動を認めなかった。アラビア語認知 (Ara) は右側頭葉底部内側、広範に左側頭葉底部の活動を認めたが、明らかに顔認知、または文字読み課題による反応とは異なっていた (図 5)。

考 察

本研究では異なる視覚刺激を提示しながら広範に脳表を覆った頭蓋内電極より ECoG を計

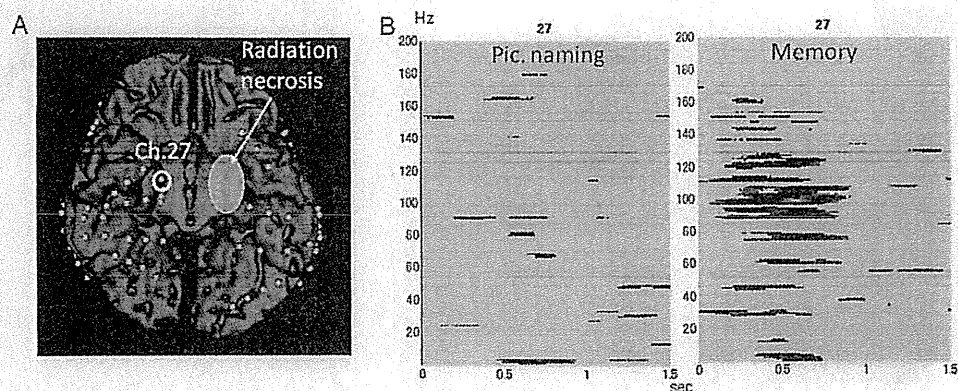


Fig.3 Semantic-ECoG related to memory task. (A) Case 1 with radiation necrosis in the left medial temporal region. (B) Case 2 with left-dominant memory related function. Time-frequency analysis demonstrates significant increase of Gamma-band components around at 500msec after the stimulus onset.

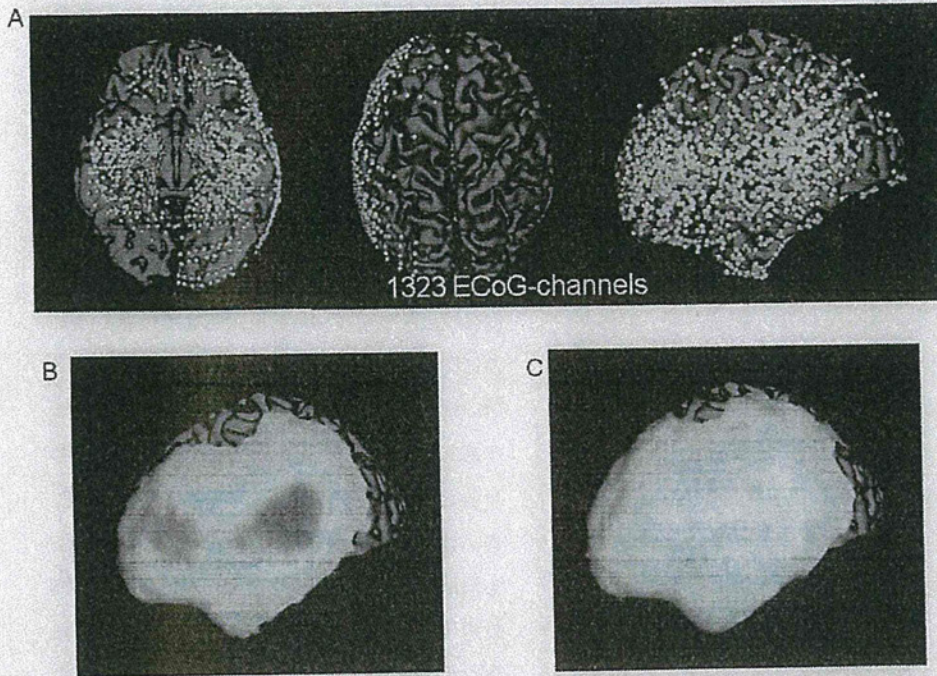


Fig.4 (A) Normalization of 12 brains with 1323 ECoG electrodes. Density correction making gradation of ECoG electrodes (B) uniform (C) .

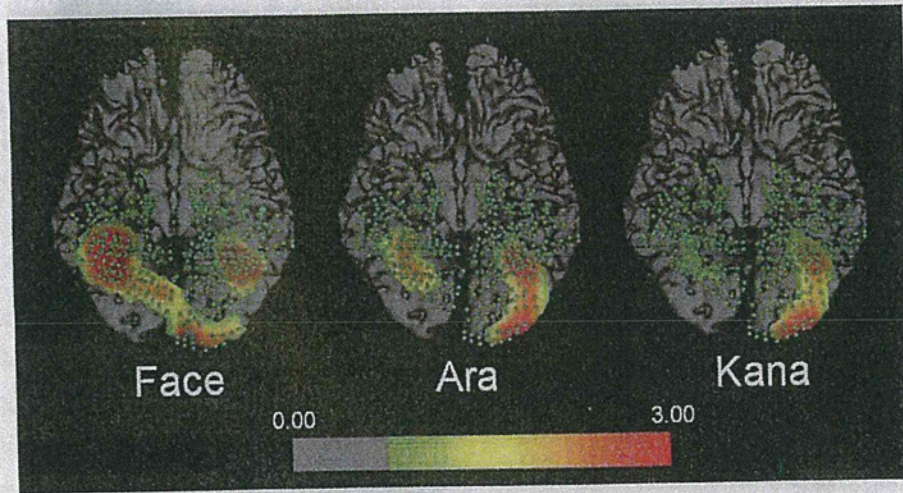


Fig.5 Typical distribution of Gamma band components related to visual stimuli on the standard brain. Face stimuli activated the bilateral temporal base including inferior temporal and fusiform gyri with right hemispheric dominancy. Kana stimuli evoked Gamma band components only in the left fusiform and parahippocampal gyri.

測した
波数解
エアを
純であ
が局在
ると反
右優位
に活重
題関連
に600
た。さ
時にひ
80-11
た。こ
に手術
し、1
を含
課題は
分は語
られた
頭葉に
ことを
海馬を
回に、
近
着目し
は主
成分の
読み語
前頭
める。
マッ
域成

測した。さらに ECoG の加算平均、時間-周波数解析結果を患者毎脳表に投射するソフトウェアを作成した。側頭葉底部では視覚刺激が単純であればあるほど、後頭極側に γ 帯域成分が局在する傾向があった。一方複雑な刺激になると反応する領域が広がっていた。顔刺激では右優位であり、かつ両側側頭葉底部の前外側に活動が強くなっていた。物品名称・記憶課題関連 ECoG の加算平均では、記憶課題時に 600msec ほどの潜時に陽性-陰性波を認めた。さらに時間-周波数解析では、記憶課題時に内側側頭葉に刺激提示後 500-600msec に 80-120Hz の γ 帯域成分が有意に上昇していた。この γ 帯域成分の上昇のある内側側頭葉に手術を行った 4 例全例で記銘力障害が出現し、上昇のない側の手術をした 4 例では記銘力を含む高次脳機能障害の出現はなかった。記憶課題により誘発された内側側頭葉の γ 帯域成分は記憶機能と密接に関連しているものと考えられた。電極位置の標準化は視覚刺激による側頭葉底部の典型的な反応パターンを可視化することを可能とした。文字認知では左紡錘状回-海馬傍回、顔認知では右紡錘状回から下側頭回に γ 帯域成分が出現していた。

近年頭蓋内電極による γ 帯域成分の変化に着目した報告が散見される。これらの検討では主に運動、文字読みなどに関連した γ 帯域成分のダイナミクスに着目している。特に文字読み課題では文字提示後約 500msec 後に左下前頭回、運動野近傍に γ 帯域成分の増加を認めるとされている。Sinai らは脳皮質電気刺激マッピングで抑制される言語関連機能と γ 帯域成分局在を検討し、その局在感度は 84% と

高いことを報告している¹。しかし、側頭葉底面、および内側側頭葉領域の γ 帯域成分ダイナミクスに関する検討は未だ十分に行われていない。

海馬を中心とした内側側頭葉の活動に関しては、Halgren らが P300 由来の電位変化を頭蓋内電極を用いて海馬から検出した⁵。しかし、海馬周辺から得られた電位変化と脳機能との関連に関しては言及していない。その後の誘発電位の研究では内側側頭葉前部での N400、海馬での P600 が認識記憶に関連しているとされているとの報告もある⁶。本検討では記憶課題に伴い誘発された γ 帯域成分の局在と手術による機能変化を比較することで、記憶機能を正確に電位変化として捉えることができた。記憶機能の側方性は極めて重要であるにも関わらず、Wada test による記憶機能検査を参考としているのが現状であった。本検査法、およびその結果は記憶機能の局在、ダイナミクスを解明する上でも極めて重要である。

頭蓋内電極は画像診断、臨床症候に基づいて、その留置位置と範囲が決定される。診断的目的で電極が留置されるために、患者毎にその留置範囲が異なることが脳機能解析面における課題であった。本報告では SPM8 を用いて頭蓋内電極位置を標準脳上に変換することで、高密度の電極分布による解像度の高い ECoG 解析を可能とした。本方法により異なる視覚刺激による側頭葉底面の誘発電位パターンを明らかにすることができた。SPM8 による“標準化”は functional MRI を始め、Diffusion tensor imaging, 脳血流シンチグラムなどに応用され、アルツハイマー病、脳虚血疾患診断

に应用されてきた^{7,8}。しかし、ECoGを標準化し、高い空間解像度、および時間分解能で典型的な電気的活動の表示を可能としたのは本報告がはじめてである。特に顔認知では右側優位、かつ紡錘状回外側、および下側頭回に γ 帯域成分の広がり特徴的であった。側頭葉底部の機能分布に関する検討はfunctional MRIで行われている。Puriらのは側頭葉底部外側は顔認知で強く活動するFusiform Face Area (FFA)、さらに内側部は物品認知などに関連するParahippocampal Place Area (PPA)と分類している⁹。我々の検討ではFFAとPPAの局在を電気生理学的に検証することができた。今後本方法を用いることにより電気的活動の空間的広がりに加え、周波数帯域別の変化およびそれぞれの時間的ダイナミクスをより詳細に解明することができる。頭蓋内電極を用いた脳機能マッピングは現在のところ脳皮質電気刺激法がGold-standardである。しかし、この電気刺激法では刺激強度、時間の制限、けいれん発作誘発のリスクを伴うため、できる限り刺激頻度を減らし、検査時間を短時間にすることが最も患者の負担軽減につながる。本研究で施行した認知課題誘発ECoGの計測、データ処理、画像化は今後脳皮質電気刺激法の代替法となり得る。また、内側側頭葉活動を捉えることで記憶機能の評価に応用できる可能性もある。さらに標準化ECoG法により、ヒト脳機能ダイナミクスを詳細に検討することができ神経科学への貢献も期待できる。

文 献

1. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw

M.A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.*2001 Aug 2;345 (5) :311-8.

2. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type. *Neurosurg Clin N Am.*2011 Oct;22 (4) :443-8, v.

3. Kim DW, Kim HK, Lee SK, Chu K, Chung CK. Extent of neocortical resection and surgical outcome of epilepsy: intracranial EEG analysis. *Epilepsia.*2010 Jun;51 (6) :1010-7.

4. Sinai A, Bowers CW, Crainiceanu CM, Boatman D, Gordon B, Lesser RP, et al. Electrocorticographic high gamma activity versus electrical cortical stimulation mapping of naming. *Brain.*2005 Jul;128 (Pt 7) :1556-70.

5. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science.*1980 Nov 14;210 (4471) :803-5.

6. Klaver P, Fell J, Dietl T, Schur S, Schaller C, Elger CE, et al. Word imageability affects the hippocampus in recognition memory. *Hippocampus.*2005;15 (6) :704-12.

7. Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Mori H, Ohtomo K. Three-dimensional white matter tractography

b;
st
N
8.
K
P
p.
bi

Loc

Kyc

Dep

Kyc
Asa
078

For
(EC
dyn:
elec
and
freq
surf
elec
250
high
than
reac

ial of
psy.N
.1-8.
ruste
lation
lepsy
g Clin

u K,
ection
psy:
2010

eanu
sser
high
tical
2005

CL,
dall
ited
tion
nts.
3-5.
hur
et
the
ry.

Y,
e-
hy

by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology*.2003 Aug;45 (8) :532-5.
8. Schuitemaker A, van Berckel BN, Kropholler MA, Veltman DJ, Scheltens P, Jonker C, et al.SPM analysis of parametric (R) - [11C]PK11195 binding images: plasma input versus

reference tissue parametric methods. *Neuroimage*.2007 May 1;35 (4) :1473-9.
9. Puri AM, Wojciulik E, Ranganath C.Category expectation modulates baseline and stimulus-evoked activity in human inferotemporal cortex.*Brain Res*.2009 Dec 8;1301:89-99.

Abstract

Localization Analysis of Cognitive Functional Regions by Electrocorticogram

Kyousuke Kamada, Masao Sato

Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University

Kyousuke Kamada M.D., Department of Neurosurgery, School of Medicine, Asahikawa Medical University / 2-1, Midorigaoka-Higashi, Asahikawa, Hokkaido, 078-8510, JAPAN

For careful interpretation of spatial and temporal changes of electrocorticogram (ECoG) with semantic tasks, we developed a software to visualize semantic-ECoG dynamics on individual brain. Twenty patients underwent implantation of subdural electrodes for diagnostic purpose. Semantic-ECoG was recorded with word, figure and face recognition and memory tasks. The ECoG raw data was processed by time-frequency analysis and the functional profiles were projected on individual brain surface. Because of variations of electrode locations, we normalized the ECoG electrodes using SPM8. The basal temporal-occipital cortex was activated within 250 msec after visual object presentations. Face stimulation evoked significantly higher ECoG amplitudes than other stimuli. The hippocampus was dominantly activated than other brain areas by the memory task. Prediction rate of ECoG-classification reached 90 % , which was sufficient for clinical use. Semantic-ECoG is a powerful

technique to detect and decode the human brain functions.

Key words: Electrocorticogram, Epilepsy, Language, Memory, Visual stimulation

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？

和田 始¹ 櫻井 寿郎² 上森 元気¹
折本 亮介¹ 広島 覚¹ 三井 宣幸¹
佐藤 正夫¹ 安栄 良悟¹ 鎌田 恭輔¹

Contribution of the Neuro-endovascular Physicians to Improvement in Neurosurgical Operations

Hajime WADA, M.D.,¹ Jyuro SAKURAI, M.D.,² Genki UEMORI, M.D.,¹
Ryousuke ORIMOTO, M.D.,¹ Satoru HIROSHIMA, M.D.,¹ Nobuyuki MITSUI, M.D.,¹
Masao SATOU, M.D.,¹ Ryougo ANNEI, M.D.,¹ and Kyouzuke KAMADA, M.D.¹

¹Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University, and ²Department of Neurosurgery, Moriyama Hospital, Asahikawa, Hokkaido, Japan

Summary: The last 10 years, neuro-endovascular treatment has been widely accepted and is becoming more popular, both because devices have become more developed and because the treatment is supported by evidence.

Our neurosurgical department at Asahikawa Medical University Hospital exists in a city with a population of 360,000. Although the department has had two physicians with Japanese neuro-endovascular board certification for 10 years, both of them were absent for two years (between 2007 and 2009).

We divided a recent 10-year period into two periods: when the endovascular physicians were present and when they were not to investigate clinical activities and practical operations such as the number of treatments, surgical time and number of admissions.

The total number of operations was 1,871. The period when the neuro-endovascular physicians were there (60 months) had 916 cases, and the other periods (78 months) had 955 cases. The number of cases of neuro-endovascular treatment was 145 and 41, respectively. During the period with the physicians, not only the total number of endovascular treatments, but also the average monthly case volume of all neurosurgical operations increased significantly. The surgical time for cerebral aneurysm and cervical carotid stenosis was significantly shorter with endovascular treatment than open surgery.

The existence of neuro-endovascular physicians increases the efficiency of neurosurgical treatment and stimulates department activity.

Key words:

- neuro-endovascular treatment
- neurosurgery
- department management

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 40: 317-321, 2012

¹旭川医科大学 脳神経外科, ²森山病院 脳神経外科(受稿日 2011.12.20)(脱稿日 2012.3.23)(連絡先: 〒078-8510 北海道旭川市緑ヶ丘東2条1丁目1-1 旭川医科大学 脳神経外科 和田 始) [Address correspondence: Hajime WADA, M.D., Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University, 2-1 1-1 Midorigaokahigashi, Asahikawa, Hokkaido 780-8510, Japan]

Table 1 Numbers of cases per month with and without endovascular physician

	Endovascular physician (-)	Endovascular physician (+)	p
Total endovascular treatments	0.52 ± 0.75	2.41 ± 1.54	p<0.0001
Clipping	1.10 ± 0.95	0.95 ± 0.89	p=0.338
Clipping and coil	1.14 ± 0.95	1.98 ± 1.20	p<0.0001
Total neurosurgical operations	12.2 ± 3.9	15.3 ± 3.9	p<0.0001
Total neurosurgical admission patients	784.6 ± 111.9	782.6 ± 141.7	p=0.463

(Numbers of cases/month, Student t)

はじめに

脳血管内治療は、1997年に脳動脈瘤用の Guglielmi detachable coil (GDC)が保険収載となり本格的に日本に導入された。その後徐々に device の進歩、evidence の獲得に伴い、この領域の地位を確立するとともに広く普及した。当施設でも2001年から2名が臨床海外留学。その後日本脳神経血管内治療学会専門医取得プロトコルにのっとり研修、専門医取得を終え脳神経外科診療に血管内治療医が加わった。しかし現在まで、諸般の事情により常勤医としてチーム診療ができなかった時期があった。

そこで、人口36万人の小都市にある大学附属病院の10年間で、血管内治療医がいた時期といなかった時期で、診療科としての activity を比較するため脳血管内治療数、脳神経外科全体の手術件数、入院患者数を検討した。さらに代表的な治療対象である脳動脈瘤の治療数、その内訳を在籍した時期、しない時期4つに分けて検討した。

対 象

対象期間は、2000年1月から2011年6月までの138か月間において血管内治療医在籍時不在籍時で比較した。さらにこの間を当初の不在時期と、当医局員2人がフランスロスタイルド病院脳血管内治療臨床留学から帰国し、1例目の頸部内頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting; 以下CAS)を行った2004年1月～2007年9月を在籍時期とし、その後2名とも退職した期間2007年10月～2010年3月を経て、脳神経血管内治療学会専門医が復職した2010年4月以降の4つの時期に分けて検討した。当施設内に血管内治療医が不在時にも、関連施設の脳血管内専門医を招聘し、脳血管内治療は行われていた。2群間の比較に、Student t検定、多群間の検定にsingle-factor ANOVAによる統計学的解析を行った。

結 果

脳血管内治療医の不在、在籍時の比較

この期間の総手術数は1,871件。脳血管内治療医在籍時916件、不在時955件。脳血管内治療数は血管内治療医在籍時145例、不在時41例であった。脳血管内治療医不在時、在籍時に分け脳血管内治療数、クリッピング数、クリッピングとコイル塞栓術数を合わせた脳動脈瘤治療数、脳神経外科の全手術数、脳神経外科の入院患者数を比較した(Table 1)。脳血管内治療医在籍時に、脳血管内治療数が多かった(血管内専門医不在時期0.52 ± 0.75/月、在籍時期2.41 ± 1.54/月、P<0.0001, Student t検定)。また、この2つの時期でクリッピング術数に有意差は認めなかったが(血管内専門医不在時期1.10 ± 0.95/月、在籍時期0.95 ± 0.89/月、P=0.338, Student t検定)、クリッピングとコイル塞栓術を合わせた脳動脈瘤治療数は脳血管内治療医在籍時に多かった(血管内専門医不在時期1.14 ± 0.95/月、在籍時期1.98 ± 1.20/月、P<0.0001, Student t検定)。同様に脳神経外科の全手術数も両群間に有意差を認めなかったが(血管内専門医不在時期12.2 ± 3.9/月、在籍時期15.3 ± 3.9/月、P<0.0001, Student t検定)、全脳神経外科入院患者数には有意差を認めなかった(血管内専門医不在時期784.6 ± 111.9/月、在籍時期782.6 ± 141.7/月、P=0.463, Student t検定)。

脳血管内治療の内訳

脳血管内治療の種類による内訳はFig. 1。不在時には動脈瘤コイル治療の割合は低いが、thrombolysis、動静脈瘻(arteriovenous fistula; 以下AVF)、腫瘍の塞栓術などopen surgeryで補えない治療分野の割合が大きくなっていった。

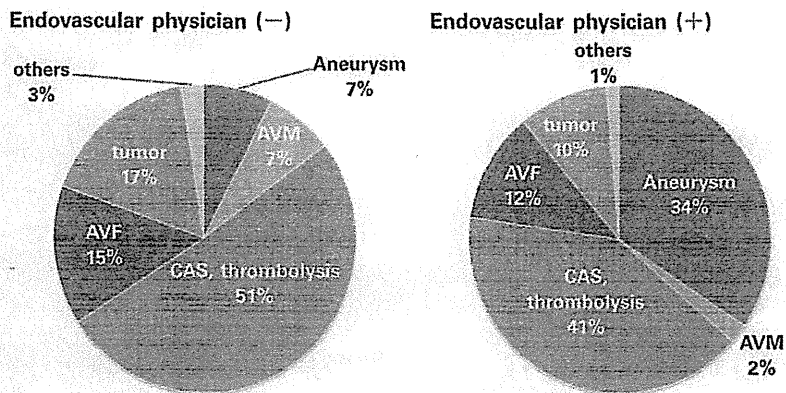


Fig. 1 Types of endovascular treatment with and without endovascular physician.

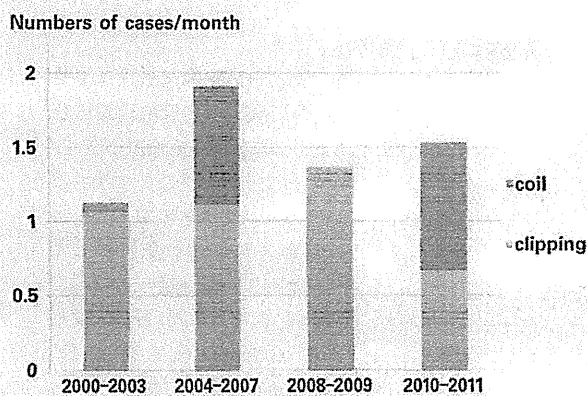


Fig. 2 Number of operations for cerebral aneurysms per month (The period 2004-2007 and 2010-2011 are with endovascular physician).

動脈瘤治療の検討

当科におけるクリッピングコイル両治療法合わせた全動脈瘤治療の推移を血管内治療医の有無により4つの期間に分け検討した(Fig. 2)。期間ごとの症例数に上下の波があった($P=0.0016$, single-factor ANOVA)。2004年から2007年の時期だけ有意に多かった理由は不明だが、全脳動脈瘤治療数はTable 1で示したように血管内治療医が勤務していた時期に多かった。

脳動脈瘤治療を破裂、未破裂動脈瘤で比較すると、血管内治療医の有無にかかわらず、両者の割合に変わりはなかった(Fig. 3)。

動脈瘤の部位の分布については2群間で変わりはなかった。不在時には内頸動脈と、後方循環に限定されて血管内治療が行われていた。しかし、在籍時には前交通動脈瘤などにも脳血管内治療が適応されていた(Fig. 4)。

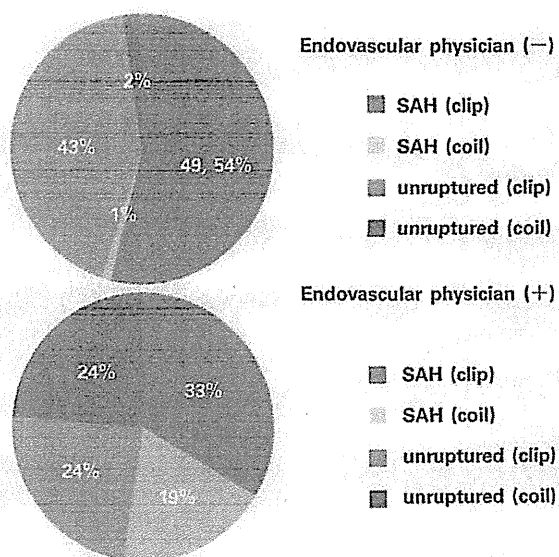


Fig. 3 Number of operation for ruptured and unruptured aneurysms.

治療時間の比較

治療時間の比較。平均治療時間は脳動脈瘤コイル塞栓術で 2.29 ± 0.76 時間、CASで 1.64 ± 0.64 時間、clippingは 7.97 ± 2.39 時間、内頸動脈内膜剝離術(carotid endarterectomy: 以下CEA)では 5.03 ± 1.43 時間であった。頰部内頸動脈狭窄症、脳動脈瘤治療とも脳血管内治療時間の方が短かった(ともに $P<0.0001$, Student t検定)(Table 2)。

考 察

ISAT studyは、破裂動脈瘤治療におけるcoil治療の有用性を証明した⁸⁾。日本でもこれらevidenceを受けて、メディアなどで取り上げられることも追い風となりcoil治療

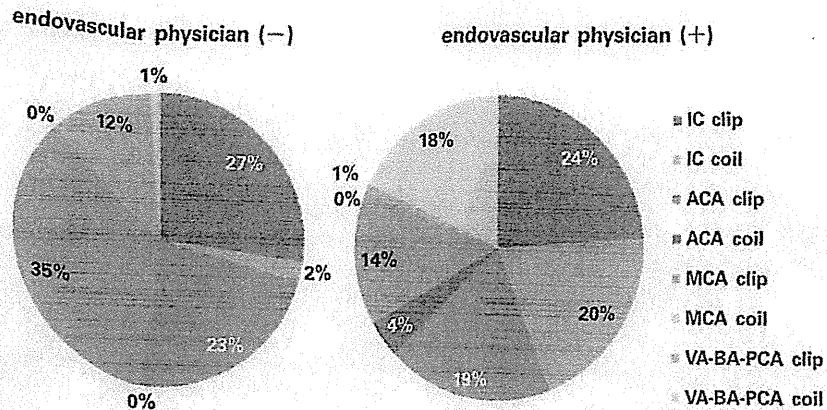


Fig. 4 The percentage of site and treatment of cerebral aneurysm.

Table 2 Treatment procedure times for clipping, coil, CEA and CAS

Treatment	Treatment procedure time (hour)	p
clipping	7.97 ± 2.39	p<0.0001
coil	2.29 ± 0.76	
CEA	5.03 ± 1.43	p<0.0001
CAS	1.64 ± 0.64	

Student t

症例数を増やしてきた。治療法としてエビデンスを得たことで、これまで coil 治療が行われてこなかった地域でも、患者側から希望が増加したと思われる。

今回の対象は 10 年間超の期間を脳神経外科手術数、入院患者数で検討した。全体として、入院患者数、手術数も漸増する傾向にあったが、細かく 4 つに分けた期間の間では全手術数、入院患者数に有意差なく改めて脳血管内治療専門医の在籍時、不在時で 2 つに分けて検討すると脳血管内治療専門医がチームに加わった時期に、open surgery が減少することなく血管内治療数のみならず総手術数も増加していた。この症例数増加には、単純に治療時間が短くて済む物理的理由のほかにも、いくつか要因が考えられる。一般的な高齢化に伴うくも膜下出血数自然増、MRI 普及に伴う未破裂動脈瘤発見数の増加のほかに、血管内治療法が血管障害のみならず脳腫瘍塞栓術などの補助的治療が行えること、脳血管内治療のかかわる分野は、脳動脈瘤、頸部内頸動脈狭窄症のほか、脳動静脈奇形、脊椎を含む硬膜動静脈瘻など多岐にわたること、この地域には他施設に脳血管内治療医がいないことも当施設症例増加の要因の可能性が考えられる。両治療の治療成績も関与すると考えられるが、この期間で大きな合併症もなく、大学病院という性質上入院日数も非常に短いことより今回の検討ではそれ

ぞれの治療成績は検討対象に含めなかった。同期間の入院患者数も検討したが、定期的に病棟編成見直しにより、ベッド数が短期間で調整が繰り返されたためか、一定の傾向は認めなかった。

治療の効率化や経済性を検討した報告として、脳動脈瘤治療の coil 塞栓術は clipping と比較し入院期間が短く、入院費用に関しては低かったと報告されている⁴⁾。今回われわれも手術と入院患者の保険請求額も検討したが、計算根拠となる診療点数がたびたび大幅に改定され、診療科の activity の評価対象とはならないと判断した。

破裂脳動脈瘤に対する脳血管内治療に関しては、再発や再出血の頻度がやや高いことなど⁶⁾⁸⁾まだ改善すべき余地があるが、VRD (vascular reconstruction device)²⁷⁾や FD (flow diverter) などまったく新しい device が次々に考案され、今後もさらなる成績向上が期待できる³⁾。さらに急性期脳梗塞の再灌流治療の際に t-PA (tissue-plasminogen activator) 静注のみでなく、脳血管内治療を用いた MERCI リトリバー (Concentric Medical Inc, Mountain View, California, USA)¹⁰⁾¹¹⁾ や Penumbra System (Penumbra Inc, Alameda, California, USA)¹²⁾ などを用いた局所再開通療法が注目されるなど対象疾患の拡大も期待される。

AHA (American Heart Association) はくも膜下出血の治療に関し、施設として clip と coil 治療の双方の治療可能なチームの必要性を明記した (クラス IIa, Evidence Level B)。術者養成においては、脳血管内治療医を作る厳格かつ支援的プロセスが専門医制度の中に確立されている³⁾。今後も開頭手術、脳血管内治療の両治療法を維持していくことが必要であるが、広義の脳外科医育成の観点から、将来的には単一施設でより多くの症例を持ち、どちらかの治療に偏ることなく両治療医を育成していくことが重要と思われる。

結 語

本研究の結果は、高齢化に伴うくも膜下出血数自然増、MRI普及に伴う未破裂動脈瘤発見数の増加、さらに周辺医療施設の活動状況の変化などに少なからず影響を受けていると思われるが、血管内治療医在籍期間は非在籍期間に比べ総血管障害治療数、総手術数が多かった。脳血管内治療医の存在は治療時間の短縮などの効率化とともに、脳神経外科の治療実績の向上にも寄与する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, *et al*: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 40: 994-1025, 2009
- 2) Bendok BR, Parkinson, RJ, Hage ZA, *et al*: The effect of vascular reconstruction device-assisted coiling on packing density, effective neck coverage, and angiographic outcome: an in vitro study. *Neurosurgery* 61: 835-841, 2007
- 3) Byrne JV, Beltechi R, Yarnold JA, *et al*: Early experience in the treatment of intra-cranial aneurysms by endovascular flow diversion: a multicentre prospective study. *PLoS One* 5(9): e12492, 2010
- 4) Hoh BL, Chi YY, Lawson MF, *et al*: Length of stay and total hospital charges of clipping versus coiling for ruptured and unruptured adult cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database 2002 to 2006. *Stroke* 41(2): 337-342, 2010
- 5) Hyogo T, Taki W, Negoro M, *et al*: Japanese society of neuro-endovascular treatment specialist qualification system. Six years' experience and introduction of an animal model examination. *Interv Neuroradiol* 14(3): 235-240, 2008
- 6) Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, *et al*: Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* 39(1): 120-125, 2008
- 7) Mocco J, Snyder KV, Albuquerque FC, *et al*: Treatment of intracranial aneurysms with the Enterprise stent: a multicenter registry. *J Neurosurg* 110(1): 35-39, 2009
- 8) Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, *et al*: Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 8(5): 427-433, 2009
- 9) Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, *et al*: for the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366: 809-817, 2005
- 10) Smith WS: Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCİ) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol* 27(6): 1177-1182, 2006
- 11) Smith WS, Sung G, Saver J, *et al*: Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCİ trial. *Stroke* 39(4): 1205-1212, 2008
- 12) Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z, *et al*: The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. *J Neurointerv Surg* 2(4): 341-344, 2010

脳皮質電位による言語・記憶機能野の局在解析

Localization Analysis of Language/Memory Functional Regions by Electrocorticogram

鎌田 恭輔¹⁾, 國井 尚人²⁾, 太田 貴裕³⁾, 川合 謙介²⁾, 斉藤 延人²⁾

要旨：異なる視覚刺激を提示しながら広範に脳表を覆った頭蓋内電極より Electrocorticogram (ECoG) を計測した。ECoGの加算平均、時間-周波数解析により、側頭葉底部では視覚刺激が単純であればあるほど後頭極側に γ 帯域成分が集積する傾向があった。顔刺激では右優位であり、かつ両側側頭葉底部の前外側に γ 帯域成分の増加が広がっていた。物品名称・記憶課題関連ECoGの加算平均では、記憶課題の時に600msecほどの潜時に陽性-陰性波を認めた。時間-周波数解析では、記憶課題時に内側側頭葉に刺激提示後500-600msecに80-120Hzの γ 帯域成分が有意に上昇していた。この γ 帯域成分の上昇のある内側側頭葉に手術を行った4例全例で記憶障害が出現した。記憶課題により誘発された内側側頭葉の γ 帯域成分は記憶機能と密接に関連しているものと考えられた。電極位置の標準化により文字認知では左紡錘状回-海馬傍回、顔認知では右紡錘状回から下側頭回に γ 帯域成分が出現していた。本研究で示したように誘発ECoG計測を解析することにより、今後てんかん術前評価目的の新たなマッピング法として期待できるものと考えられる。

てんかん治療研究振興財団研究年報 2012 : 23 : 47-56

Key Words : Electrocorticogram, ECoG, Epilepsy, Language, Memory, Normalization

はじめに

我が国のてんかん患者総数は約100万人と推定され、そのうちの20万人は薬剤抵抗性の難治性てんかんとされている。一般に海馬硬化を主体とする典型的内側側頭葉てんかんに対しては、海馬を含む側頭葉切除術により68%で発作消失、24%が改善と良好な結果が得られている¹⁾。しかし、内側側頭葉てんかん以外の症例には種々の手術法が用いられているが、てんかん焦点の病態の多彩性のため手術効果は様々である^{2, 3)}。この治療ではてんかん学、神経科学が複雑に絡

み合っているため、その病態、ヒト認知機能局在を明らかにすることで、より確実な治療方針の立案が可能となる。また、昨年、東日本大震災では、てんかんは発作を起こさない限り治療優先度が低いとトリージされるため、災害時にてんかん患者診療が後回しにされることが問題となった。このため常に国際標準、またはそれ以上のてんかんへの積極的な治療を心がけることが極めて重要である。

難治性てんかんでは画像上の異常がない、または両側性てんかん源性を有する患者では、外科治療のために焦点を電気生理学的に捉えるた

¹⁾ 旭川医科大学医学部 脳神経外科

[〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1]

²⁾ 東京大学医学部 脳神経外科

³⁾ 東京都立多摩医療センター 脳神経外科

Kyousuke Kamada

¹⁾ Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University

2-1, Midorigaoka-Higashi, Asahikawa, Hokkaido, 078-8510, JAPAN

²⁾ Department of Neurosurgery, The University of Tokyo

³⁾ Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

めに頭蓋内電極を留置することが多い。通常はこの留置した頭蓋内電極により、てんかん発射源の同定、および脳皮質電気刺激による言語機能マッピングを行っている。

本申請では頭蓋内電極より様々な課題を行うことで、運動、言語関連、記憶関連機能の画像化を試みた。個々の患者において行った課題、提示刺激で誘発された脳皮質電位 (Electrocorticogram: ECoG) の時間・空間的広がりのパターン化を行った。特に記憶関連ECoGの左行差と手術による記憶障害出現程度について比較した。さらに複数の自動判別関数を用いて課題別ECoG反応のclassificationに応用し、より効率的な脳信号の抽出を試みた。また、患者間で留置電極位置にばらつきがあるため、標準脳にECoG電極位置座標を変換・重畳した。これにより標準脳

上に高解像のECoGの時間-空間的变化過程を描画した。これらを組み合わせることにより、言語、記憶機能野の同定、および典型的な認知ECoG反応ダイナミクスを解析する方法を開発したので報告する。

対象および方法

対象：旭川医科大学、および東京大学医学部病院において難治性てんかん外科治療のために頭蓋内電極を留置した20例を対象にした。患者の内訳は、側頭葉てんかん16例、前頭葉てんかん3例、後頭葉てんかん1例であった。患者年齢は 32.4 ± 10.3 歳であり、男女比は9:11であった。全例Wada testを施行し言語優位半球、記憶優位半球 (言語性、視覚性) を同定した。また術前にWAIS-R、WMS-Rを全例に施行し高

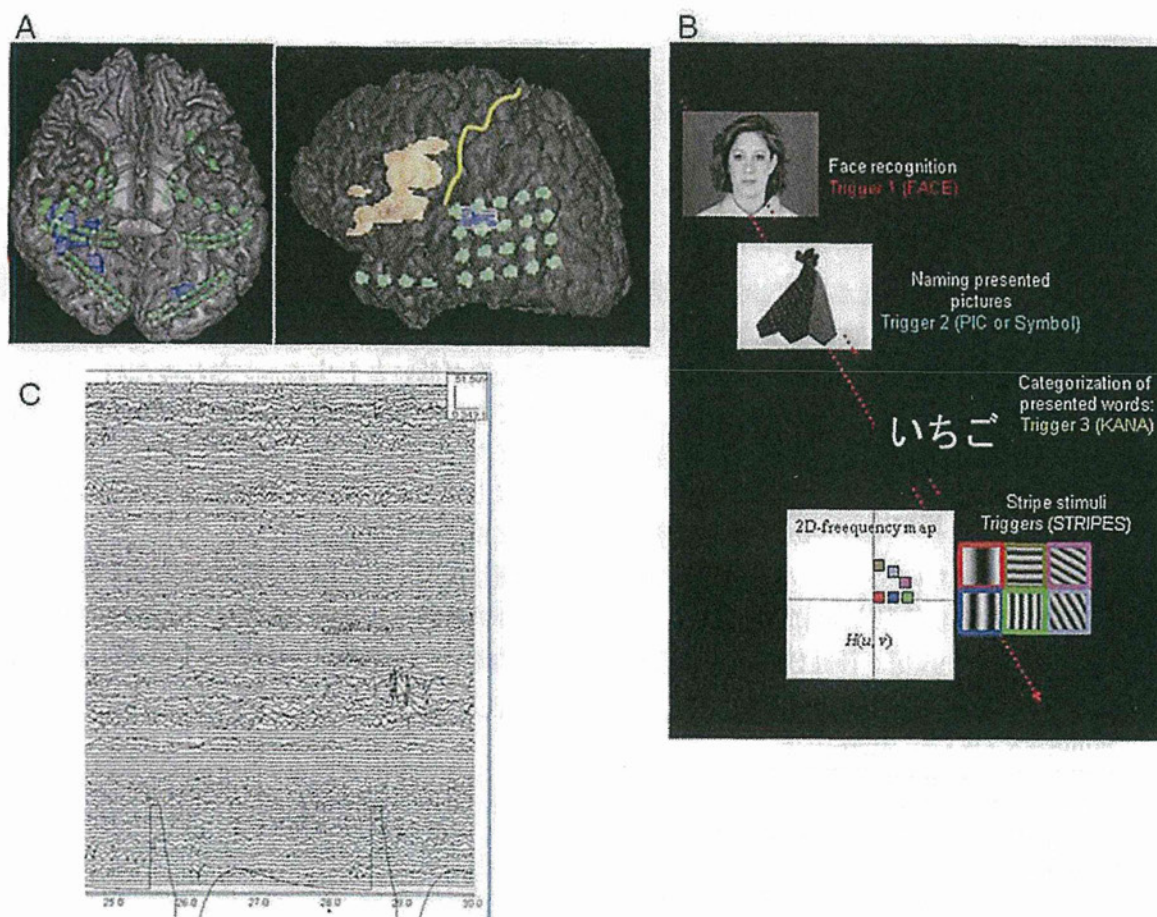


Fig. 1 Overview of semantic-ECoG recording. (A) Fusion images of individual brain (MRI) and ECoG electrodes (CT). (B) Visual stimuli, (C) Acquired ECoG raw data with TTL signal.

次機能評価を行った。

頭蓋内電極留置：てんかんの焦点精査目的に両側側頭葉底面、前頭葉外側面、側頭葉外側面などに硬膜下電極を留置した。側頭葉内側（鈎から海馬傍回にかけて）に留置した8極電極は術中に透視で位置を確認した。

術前MRIから脳表データをDr. View（旭化成、日本）を用いて抽出した。電極位置が含まれる術後CTデータはDr. Viewにより術前MRI座標に変換してリスライスを行った。座標の一致している術前MRIと術後CTをEMSE (Source Signal Imaging, 米) 上で脳表と電極位置と融合表示し、電極位置はすべて番号を付して登録した (Fig. 1A)。

頭蓋内電極による誘発ECoG計測：ECoG記録はシールドルーム内でBMSI6000 (Nicolet-Biomedica Inc, Wisconsin, 米) 脳波計 (I28ch) を用いて行った。サンプリング周波数は400Hzとし、ECoG計測時にはノッチ、またはバンドパスフィルターは使用しなかった。認知反応課題は①縞模様-アラビア語-単語（平仮名三文字）-顔の視覚提示、②物品呼称（絵を見せて名前を想起）、③記憶課題（あらかじめ検査前に10個の絵を覚え、②の物品呼称で用いたのと同じ絵を含んだ物品群を提示する。②で提示された図と判断した時は、非利き手によりボタンを

押しを行う。なお②と③の課題の間は15分以上あけて、その間に①の課題を繰り返した。すべての課題は視覚提示時間500msec、刺激提示間隔を2800-3200msec、平均120回の提示回数とした (Fig. 1B)。各刺激別にTransister-Transister-logic信号を脳波計チャンネルに入力して、刺激タイミングトリガーとした (Fig. 1C)。

ECoG解析：取得ECoGはテキストファイルに変換後Matlab2010b+ Simulink (Mathworks, 米) に読み込んだ。Matlab内のツールを用いてshort-time フーリエ変換を行った。刺激提示前-500msecをベースラインとして、60-120Hzの γ 帯域成分がPermutation テスト上統計的に有意 ($P < 0.05$) に変化している電極を選択した。各電極の周波数成分の時間的変化量を解析した。解析結果はEMSE上で登録した電極にカラーマップとして表示して、 γ 帯域成分の時間-空間的変化を画像化した。

ECoGクラス分け学習：①の課題であるアラビア語-単語（平仮名三文字）-顔の3課題に対する反応 (chance rate: 33.3%) をクラス分け解析に用いた。各15回の学習セッションを登録した後に、MatlabのツールであるSupport Vector Machine (lib-SVM) とSparse Logistic Regression (ATR, 日本) を用いてクラス分けを行った。

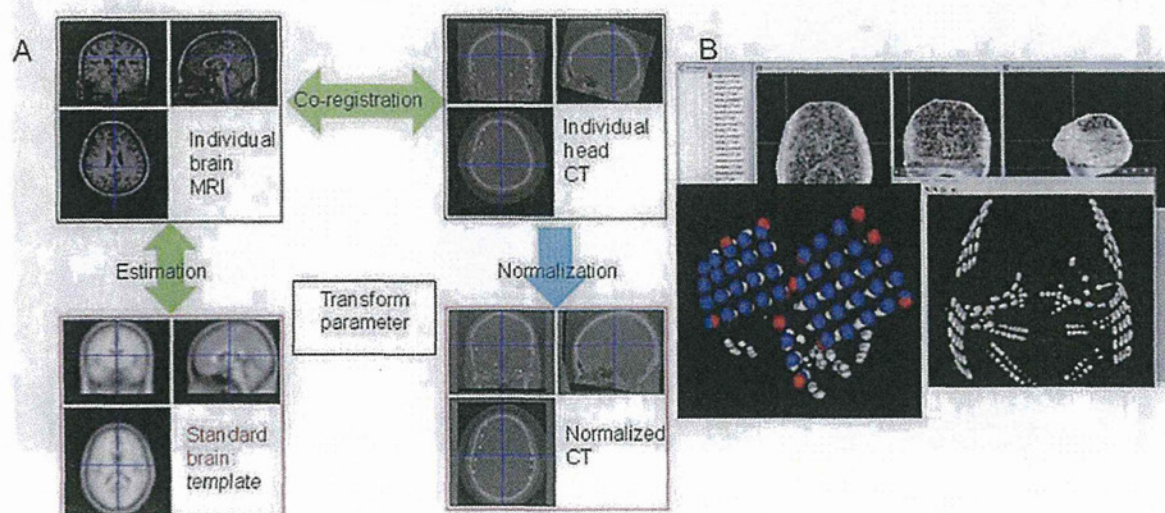


Fig. 2 Overview of normalization of ECoG electrode. (A) Transformation of MRI and CT coordination by SPM8. (B) Registration of transformed ECoG channels.

ECoG標準化：電極位置の標準化はSPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, 英) を用いて行った。標準脳MRIに各患者脳MRIを非線形座標変換により変形する。この変形パラメータを患者頭部CTデータ変換に用いることで、標準脳MRI上に各患者ECoG電極を重畳する (Fig. 2A)。各電極はすべて番号を付して登録し、 γ 帯域成分の時間毎の変化量を表示するようにした (Fig. 2B)。 1cm^3 単位空間内に分布する電極数で帯域成分値を除すことにより、電極密度分布による成分の空間的広がりを補正した。

結果

課題遂行度：20症例中12症例ですべての課題を適切に行うことができた。その記憶課題における正当率は平均 $89.4 \pm 7.2\%$ であった。

誘発ECoG解析結果：

①課題：視覚提示刺激に対する60-120Hzの γ 帯域成分の経時的 (150, 175, 300msec)、空間的な広がりを可視化した。典型例を提示する。Fig. 3Aは、両側側頭葉底部に電極を留置

している症例である。比較的単純な縞模様刺激では150-300msecの間後頭極に活動が限局していた。一方、顔刺激では150msecから両側側頭葉底部均等に活動、300msecになると縞模様刺激に比して右優位、かつ後頭極から前・外側の活動が強くなった。単語読みでは後頭極150msecにやや縞模様刺激より強い γ 帯域成分の上昇を認め、最終的に300secでは優位半球 (左) の活動が続いた。意味を有していないアラビア語刺激でははじめは単語刺激と同様の反応を認めたが、両側側頭葉底部の活動が続いた。しかし、その活動範囲は顔認知領域に比して内側・後方であった。Fig. 3Bは優位半球側頭葉底部に通常の電極間距離10mmを5mmとした高密度電極を留置した例である。縞模様刺激では150-300msecの間後頭極にのみ活動を認めている。顔刺激では300msecほどから側頭葉底面外側に γ 帯域成分が広がるのが特徴的であった。一方、単語読み課題では後頭極から側頭葉内側部に活動を認め、外側に広がる顔認知反応と活動パターンが明らかに異なっていた。アラビア語ではFig. 3Aと同様に顔認知と文字認知

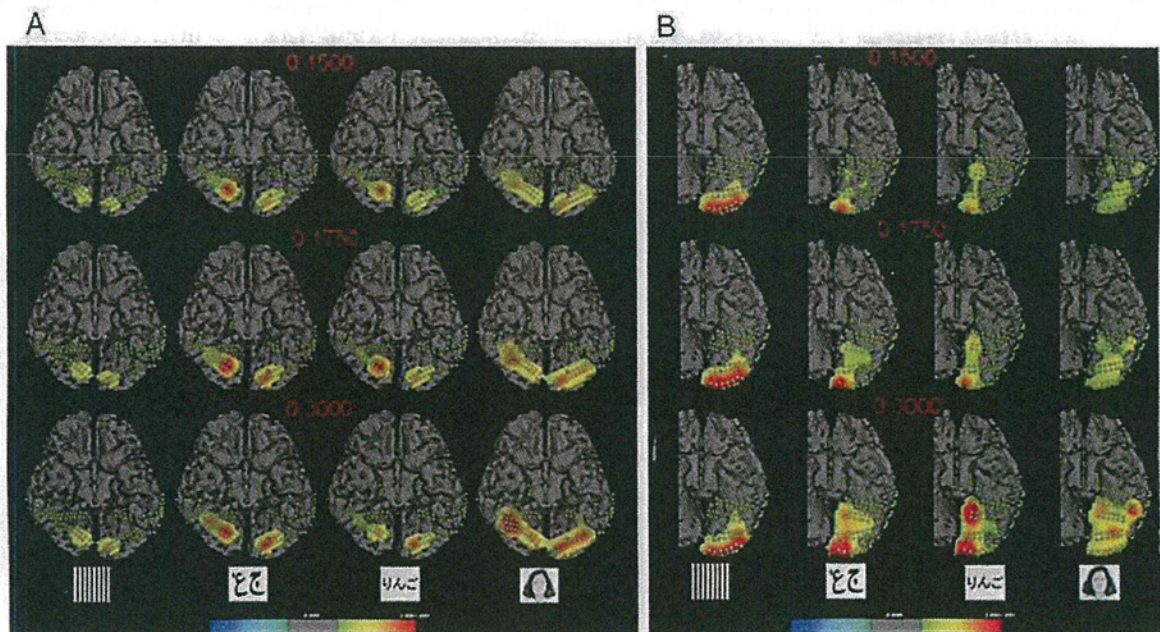


Fig. 3 Gamma band map related to different visual stimuli. (A) A patient with ECoG electrode on the bilateral temporal bases. (B) A patient with a high density ECoG electrode on the left temporal base. Face stimulation excited antero-lateral temporal bases than other stimuli. There are significant differences among visual stimuli.

パターンが混在し、無意味図形に対して側頭葉底部が活発に活動していることが判明した。これらの反応の傾向は計測可能であった12症例全例で同様の傾向であった。

②物品呼称課題と③記憶課題：Fig. 4Aは左内側側頭葉に γ ナイフによるRadiosurgeryでRadiation necrosisを生じていたが、WMS-Rでは記銘力障害は認めていなかった。また、この左側頭葉内側部では電気的活動はほとんど認められなかった。Fig. 4Bの上段2列は左、下段2列は右内側側頭葉に留置した電極から導出された加算波形である。Radiation necrosisのある左側からは電位変化はほとんど無かったが、右内側側頭葉では潜時600msec付近より陰性-陽性波が広範に出現していた。ほぼ類似した視覚刺激にもかかわらず、物品名称課題ではほとんど誘発されないが、記憶課題による明らかに電

位変化が顕在化した。Fig. 4C左内側側頭葉の1チャンネルの時間-周波数解析結果である。物品名称課題により活動はほとんど認めなかった。一方記憶課題では潜時500msecを中心として80-120Hzの高周波帯域成分の有意な増加を認めた。

この γ 帯域成分が強く現れている側頭葉のてんかん外科手術を行った4例では、術後WMS-R上有意に記銘力低下を認めた。一方 γ 帯域成分集積の弱い側に外科手術例を行った4例では記憶機能は保たれた。内側側頭葉領域の γ 帯域成分の解析は記憶機能の側方性局在を示すものと期待できる。

ECoGクラス分け学習：異なる3種類の視覚刺激 (chance rate: 33.3%) のクラス解析を行った。予測正答率はSupport Vector Machineでは91.1-97.7%、Sparse Logistic Regressionは

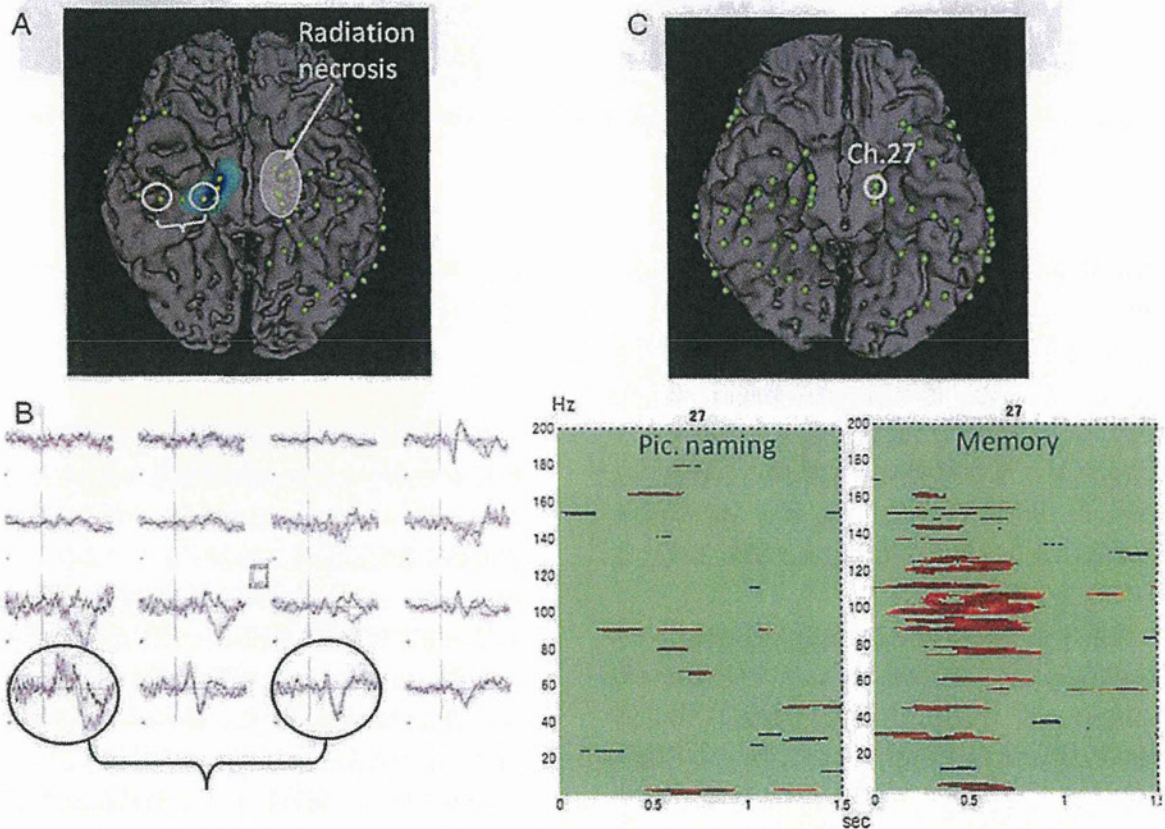


Fig. 4 Semantic-ECoG related to memory task. (A) Case 1 with radiation necrosis in the left medial temporal region. (B) Significant voltage changes at 600msec in averaged ECoG with memory task. (C) Case 2 with left-dominant memory related function. Time-frequency analysis demonstrates significant increase of Gamma-band components around at 500msec after the stimulus onset.