

Delayed complication after GKS for MTLE

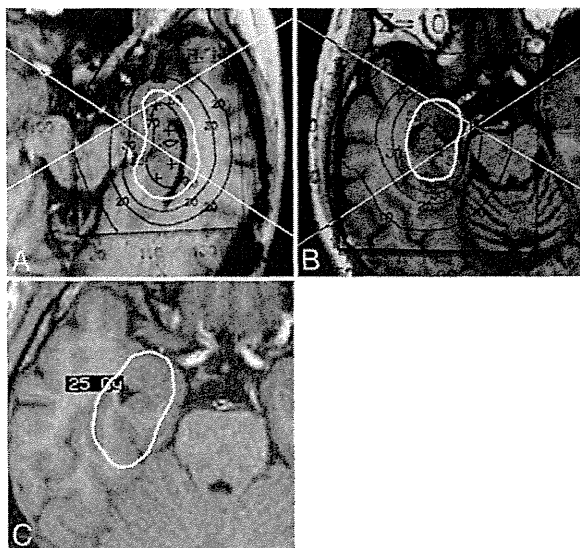


FIG. 1. Dose planning for Cases 3 (A), 4 (B), and 5 (C). The 50% isodose line (white line) covers the amygdala, hippocampal head, body, parahippocampal gyrus, and entorhinal cortex.

Discussion

We observed SRN in 2 of 5 patients who underwent high-dose GKS for MTLE. Although the CPSs in 2 patients with SRN were controlled, the patients required a necrotomy 5 and 10 years after GKS because of SRN. In most cases of GKS for MTLE, a lesion and surrounding edema transiently were reported to appear approximately 1 year after GKS and gradually regressed within a few years.^{3,15} New headaches were noted in 70% of cases, but most of them could be controlled by steroids.¹ Although Barbaro et al.¹ concluded that GKS was a safe alternative to craniotomy in a patient population evaluated over a 3-year follow-up period, 1 patient who received 24 Gy underwent medial temporal lobectomy early after GKS for worsening papillary edema despite steroid administration. Although Bartolomei et al.² reported the longest series of GKS for MTLE, no SRN was noted. While there was a 1-Gy difference between their protocol and ours, we emphasize the importance of long-term follow-up in this treatment, since we experienced delayed SRN presenting more than 5 years after GKS.

Predictive factors for radiation necrosis after GKS have been studied in cases of AVM and tumor.^{7,12} According to Kjellberg et al.¹² and Flickinger et al.,⁷ the predictive factors for radiation necrosis were associated with dose and volume. The 50% isodose volume ranged from 5500 to 9000 mm³ in a previously reported protocol for MTLE,^{1,2,15,17} whereas in our cases, isodose volumes in Cases 3, 4, and 5 were 12,000, 7800, and 8300 mm³, respectively. The target area of previous reports included the anterior part of the medial temporal lobe, whereas in our cases these areas extended posteriorly, which provided such a difference in the target volume. The volume in the patient in Case 3 was much higher than that in previously reported protocols, and even the volumes in the pa-

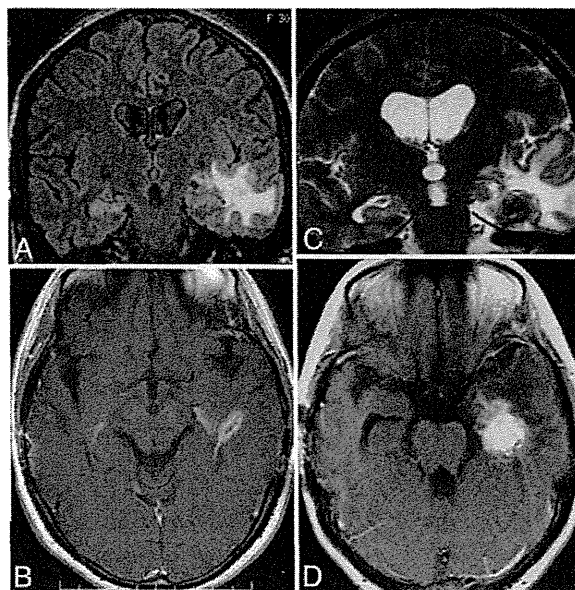


FIG. 2. Case 3. Magnetic resonance images. Coronal FLAIR (A) and axial Gd-enhanced (B) images obtained 10 months after GKS showing small areas of edema in the temporal lobe and a Gd-enhanced lesion in the medial temporal lobe. Coronal T2-weighted (C) and axial Gd-enhanced (D) images obtained 5 years after GKS showing augmentation of necrosis in the medial temporal lobe and diffuse edema around the area of necrosis.

tients in Cases 4 and 5 were slightly higher (Table 2). One possible reason why SRN occurred in a delayed phase might be the increased irradiation volume. Too large a target volume might make the radiation necrosis remain over a long period.

Delayed SRN was observed after GKS for AVM.^{8,14,24} However, predictive factors for the delayed occurrence of radiation necrosis have not been determined. Meanwhile, in thalamotomy, in which the target is the brain parenchyma as in MTLE, the radiation dose is considerably higher, ranging from 100 to 200 Gy, but the irradiated volume is too low to result in SRN.^{9,13}

Whereas craniotomy for MTLE can achieve control of seizures immediately after surgery, there is a delay in antiseizure effects after GKS; in previous studies, an average of 10–12 months was reported to have elapsed until seizure control.^{1,2,15} The patient in Case 7, whose seizures were decreasing, died of drowning 1 year after GKS. Srikijvilakul et al.²¹ reported that 2 of 5 patients died of unexplained causes before seizure control after GKS. The delay of seizure control is a critical drawback of GKS for patients with epilepsy.

We judged that GKS had no curative effect at 30 and 16 months after GKS in the earlier 2 cases in the low-dose protocol, and craniotomy was performed in these patients. In the series of Vojtech et al.,²² 7 of 14 patients underwent medial temporal lobectomy after GKS due to a lack of efficacy. The average waiting period was 63.5 months. The time course for seizure reduction or cessation is another undetermined issue.

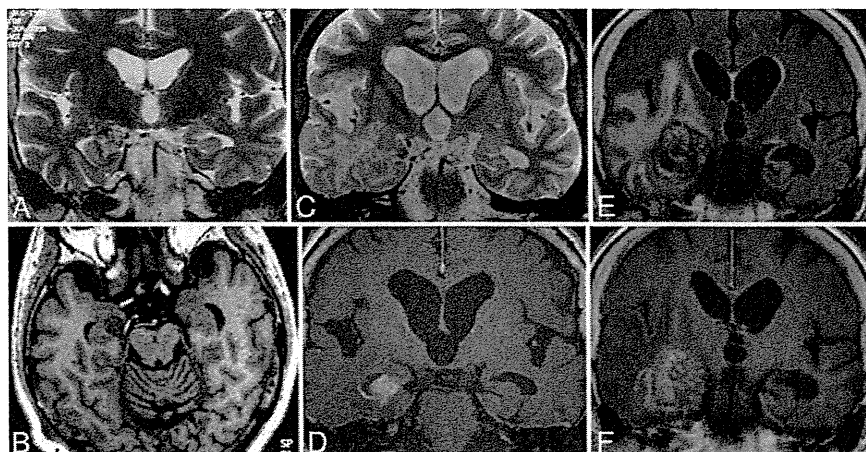


FIG. 3. Case 4. Magnetic resonance images. Coronal T2-weighted (A) and axial T1-weighted (B) images obtained before GKS showing a cavernous malformation in the right mesial temporal lobe. Coronal T2-weighted (C) and Gd-enhanced (D) images obtained 8 years after GKS showing hydrocephalus, a small area of radiation necrosis, and edema in the temporal lobe. Coronal FLAIR (E) and Gd-enhanced (F) images obtained 10 years after GKS showing improvement in hydrocephalus but deterioration of radiation necrosis and edema.

Conclusions

Two of our patients had SRN that required craniotomy more than 5 years after GKS for MTLE. Excessive target volume was presumed as the possible reason of SRN. One patient died suddenly before achieving seizure control. Medial temporal lobectomy results in favorable outcomes for intractable MTLE. Currently, the indications for consideration of GKS as an alternative to sur-

gery are limited to a few cases that may be inoperable. When performing GKS, careful consideration of the proper target area is needed. Delayed SRN and seizure remission should be kept in mind, and it is necessary to continue to monitor patients' progress carefully and for a long time. Further studies with controlled protocols are needed to determine whether GKS should be offered for patients with MTLE.

Disclosure

The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

Author contributions to the study and manuscript preparation include the following. Conception and design: Kawai, Suzuki. Acquisition of data: Usami, Koga, Shin, Kurita, Suzuki, Saito. Analysis and interpretation of data: Usami, Kawai. Drafting the article: Usami. Critically revising the article: all authors. Reviewed submitted version of manuscript: all authors. Approved the final version of

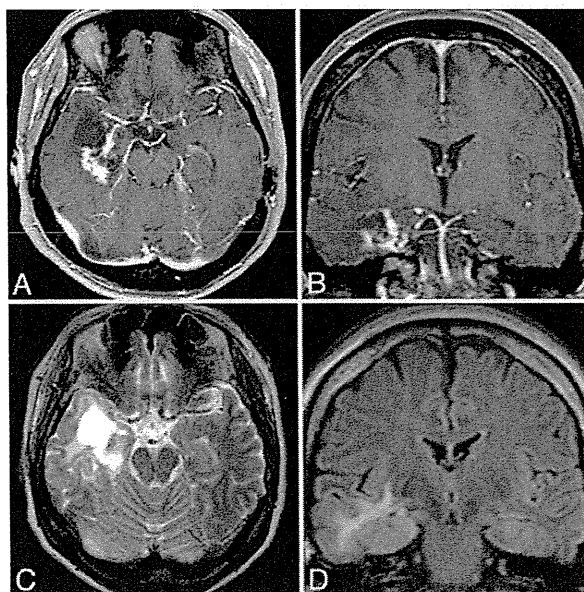


FIG. 4. Case 5. Magnetic resonance images. Gadolinium-enhanced (A and B), T2-weighted (C), and FLAIR (D) images obtained 10 years after GKS show that a Gd-enhanced lesion and surrounding edema in the temporal lobe remain and cyst formation is observed in the temporal lobe.

TABLE 2: Summary of the literature regarding irradiation dose and 50% isodose volume

Authors & Year	No. of Cases	50% Isodose (Gy)	50% Isodose Vol (mm ³)
Régis et al., 1999	7	25	6,250–6,900
Bartolomei et al., 2008	15	24 ± 1	5,500–9,000
Rheims et al., 2008	15	21.1 ± 2.6	6,960 ± 1,250
Barbaro et al., 2009	30	20 or 24	5,500–7,500
present series			
Case 3		25	12,000
Case 4		25	7,800
Case 5		25	8,300
Case 6		25	8,900
Case 7		25	12,300

Delayed complication after GKS for MTL

the manuscript on behalf of all authors: Usami. Study supervision: Kawai, Suzuki, Saito.

References

1. Barbaro NM, Quigg M, Broshek DK, Ward MM, Lamborn KR, Laxer KD, et al: A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory. *Ann Neurol* **65**:167–175, 2009
2. Bartolomei F, Hayashi M, Tamura M, Rey M, Fischer C, Chauvel P, et al: Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* **70**:1658–1663, 2008
3. Chang EF, Quigg M, Oh MC, Dillon WP, Ward MM, Laxer KD, et al: Predictors of efficacy after stereotactic radiosurgery for medial temporal lobe epilepsy. *Neurology* **74**:165–172, 2010
4. Cmelak AJ, Abou-Khalil B, Konrad PE, Duggan D, Maciunas RJ: Low-dose stereotactic radiosurgery is inadequate for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy: a case report. *Seizure* **10**:442–446, 2001
5. De Riu PL, Rocca A: Interstitial irradiation therapy of supratentorial gliomas by stereotaxic technique. Long term results. *Ital J Neurol Sci* **9**:243–248, 1988
6. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al: Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* **60**:538–547, 2003
7. Flickinger JC, Schell MC, Larson DA: Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **19**:143–148, 1990
8. Foroughi M, Kemeny AA, Lehecka M, Wons J, Kajdi L, Hatfield R, et al: Operative intervention for delayed symptomatic radionecrotic masses developing following stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations—case analysis and literature review. *Acta Neurochir (Wien)* **152**:803–815, 2010
9. Friehs GM, Park MC, Goldman MA, Zerris VA, Norén G, Sampath P: Stereotactic radiosurgery for functional disorders. *Neurosurg Focus* **23**(6):E3, 2007
10. Heikkinen ER, Konnov B, Melnikov L, Yalynych N, Zubkov YN, Garmashov YA, et al: Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* **53**:157–166, 1989
11. Kawai K, Suzuki I, Kurita H, Shin M, Arai N, Kirino T: Failure of low-dose radiosurgery to control temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* **95**:883–887, 2001
12. Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD: Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* **309**:269–274, 1983
13. Okun MS, Stover NP, Subramanian T, Gearing M, Wainer BH, Holder CA, et al: Complications of gamma knife surgery for Parkinson disease. *Arch Neurol* **58**:1995–2002, 2001
14. Oyoshi T, Hirahara K, Uetsuhara K, Yatsushiro K, Arita K: Delayed radiation necrosis 7 years after gamma knife surgery for arteriovenous malformation—two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **50**:62–66, 2010
15. Régis J, Bartolomei F, Rey M, Genton P, Dravet C, Semah F, et al: Gamma knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* **40**:1551–1556, 1999
16. Régis J, Peragui JC, Rey M, Samson Y, Levrier O, Porcheron D, et al: First selective amygdalohippocampal radiosurgery for 'mesial temporal lobe epilepsy.' *Stereotact Funct Neurosurg* **64** (Suppl 1):193–201, 1995
17. Rheims S, Fischer C, Ryvlin P, Isnard J, Guenet M, Tamura M, et al: Long-term outcome of gamma-knife surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* **80**:23–29, 2008
18. Rogers LR, Morris HH, Lupica K: Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology* **43**:1599–1601, 1993
19. Rossi GF, Scerrati M, Roselli R: Epileptogenic cerebral low-grade tumors: effect of interstitial stereotactic irradiation on seizures. *Appl Neurophysiol* **48**:127–132, 1985
20. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, et al: Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology* **65**:912–918, 2005
21. Srikijvilaiikul T, Najm I, Foldvary-Schaefer N, Lineweaver T, Suh JH, Bingaman WE: Failure of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: report of five cases. *Neurosurgery* **54**:1395–1404, 2004
22. Vojtech Z, Vladyka V, Kalina M, Nespor E, Seltenreichová K, Semnická J, et al: The use of radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy and long-term results. *Epilepsia* **50**:2061–2071, 2009
23. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* **345**:311–318, 2001
24. Yamamoto M, Hara M, Ide M, Ono Y, Jimbo M, Saito I: Radiation-related adverse effects observed on neuro-imaging several years after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Surg Neurol* **49**:385–398, 1998

Manuscript submitted August 4, 2011.

Accepted February 14, 2012.

Please include this information when citing this paper: published online March 23, 2012; DOI: 10.3171/2012.2.JNS111296.

Address correspondence to: Kenichi Usami, M.D., Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. email: usaken-ky@umin.ac.jp.



特集 ■ 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

Role of Functional Neuroimaging in the Surgical Treatment of Epilepsy

川合謙介*

Kensuke Kawai*

Abstract

Functional neuroimaging is one of the most progressing fields in neuroscience and clinical neurological practice. It has also been contributing to the diagnosis and treatment of epilepsy. Intracranial electroencephalography (iEEG) is the gold standard for the diagnostic localization of the epileptogenic zone in the surgical treatment of epilepsy. Currently, no other modalities, including novel functional neuroimaging modalities, are superior to iEEG in sensitivity and spatial resolution. However, iEEG is an invasive procedure and its clinical usefulness is dependent on appropriate coverage of the epileptogenic zone. In this review article, the author discusses the principles of decision making in surgical indication and procedures by presenting clinical cases and evaluating the significance of functional neuroimaging in these processes; the review focuses on magnetoencephalography, 2-deoxy-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucose positron emission tomography, and single photon emission computed tomography. The characteristics, advantages, and disadvantages of each modality are summarized. In some cases, but not all, functional neuroimaging modalities help avoid invasive iEEG without worsening surgical outcome and aid in determining the coverage area of iEEG, thereby resulting in better outcome and less complication.

Key words : epilepsy surgery, neuroimaging, magnetoencephalography, FDG-PET, SPECT

はじめに

脳科学研究の目的は、ヒトの脳がいかに機能するかを解明し、さらに得られた知見を脳神経疾患の治療に役立てることである。高次脳機能イメージングも、脳科学研究に用いられるのみでなく、神経疾患の臨床においても欠くことのできない存在となっている。

てんかんは、患者の年齢が生下時から高齢までと幅広く、患者数の多い神経疾患である。てんかんの診断治療と脳科学との関わりには長い歴史があるが、最近の高次脳機能イメージングは、てんかんの診断治療の中でも特に外科治療の術前検査における意義が大きい。

本稿では、実際の症例を提示して、てんかん術前検査

における高次脳機能イメージングの意義を検討したうえで、各検査について概説する。

I. てんかん外科術前検査における高次脳機能イメージングの意義

現時点では、てんかん外科治療における焦点局在診断の最終基準は頭蓋内脳波である。てんかん焦点の検出力、焦点局在の空間解像度に関して、頭蓋内脳波記録に勝るものはない。これは術前の機能マッピングにおいても同様である。したがって、新しい高次脳機能イメージングの焦点局在診断における焦点検出力や焦点局在解像度は、通常、頭蓋内脳波と比較して行われる¹⁾。

側頭葉内側の硬化症や腫瘍・形成異常などの限局性病

* 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科 [〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1] Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan



Fig. 1 症例1の術前MRI

変に伴う一側性側頭葉てんかんでは、MRIと脳波による診断で良好な手術成績が得られるが、MRI無病変や両側病変、脳波で両側発作起始が疑われる場合など非典型例では、両側側頭葉の頭蓋内脳波検査が必要である。新皮質てんかんや側頭葉外てんかんでは、切除範囲が広いほど発作転帰が良好であることは経験上明らかと考えられている。そのため、非優位側の前頭葉や側頭葉などでは必ずしも詳細な焦点局在診断を行わずとも広範な定型的切除で対処しうが、機能領域とのオーバーラップが問題となるその他の領域では、頭蓋内脳波による詳細な焦点局在診断と機能局在診断が要求される。

一方、手術による頭蓋内電極の留置は侵襲的であり、合併症や患者・医療者の負担を減ずるためには、省略できる電極留置は省略し、減らせる電極は減らしたい。また、頭蓋内脳波の検出力や有用性は、どこにどれだけの電極を留置するかによって規定されるので、頭蓋内脳波検査を行う場合には、頭蓋内電極の留置範囲を適切に決めることが極めて重要である。

したがって、高次脳機能イメージングの術前検査における意義は、①その検査によって、最終的な手術転帰を変えずに、侵襲的な頭蓋内脳波検査を省略できたか、②その検査によって、頭蓋内電極の留置範囲が変わったか、③頭蓋内電極の留置範囲が変わったことにより、発作や合併症の手術転帰が改善したか、などの観点で評価される^{2,3)}。

以下、症例を提示しながら、てんかん術前検査における手術適応や治療手順決定の考え方を示し、そのプロセスにおける機能イメージングの意義を論ずる。

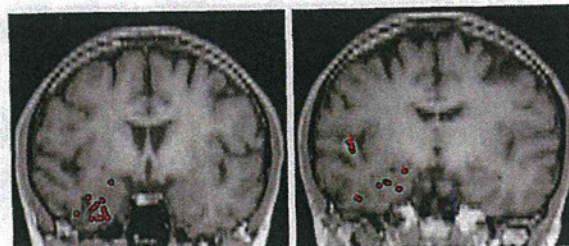


Fig. 2 症例1の術前脳磁図が捉えた電流源

(症例1) MRIで限局性病変を有する側頭葉てんかん

30歳頃に複雑部分発作を発症し、抗てんかん薬多剤治療によっても抑制されないため紹介されてきた36歳女性である。発作起始の自覚はなく、突然の動作停止後、呻き声とともに唾を飲み込み、泣くような表情になる。上肢自動症があるが、側方性は明らかではない。発作は週単位で出現し、個々の発作は2~3分間持続する。頭部MRIでは右側頭葉、下側頭回の先端部に海綿状血管奇形と思われる病変が確認された (Fig. 1の△部)。長時間ビデオ脳波では、右側で蝶形骨電極>前側頭>中側頭の振幅で棘波が頻発するが、左側の蝶形骨電極からも低頻度の棘波が出現していた。捕捉された発作は突然の動作停止とほぼ同時に右蝶形骨電極で最大となる徐波律動を呈していた。

脳波とMRIの所見からは、右側頭葉先端部の病変に伴うてんかん原性が明白であり、右側頭葉の手術の方針でよさそうである。さらに検討すべきポイントは、病変のみの切除でよいのか、周囲脳も切除すべきか、切除するとしたらどこまで切除するか、特に海馬を含めた側頭葉内側部を切除するかどうか、などであり、そのためには、①周囲脳や内側部にどれだけてんかん原性があるか (発作起始があるか、非発作時のてんかん性活動があるか、さらにそれらと術後発作転帰との関係はどうか)、②周囲脳や内側部に生理的機能があるかどうか、切除によって認知機能の低下をきたさないかどうか、を知りたい。これらの情報を得るのに最も確実な方法は頭蓋内電極を用いたてんかん性活動のモニタリングと電気刺激マッピングであるが、これをある程度代用することができないかという観点から術前検査を追加した。

頭皮脳波では、蝶形骨電極を用いても側頭葉底部からのてんかん性発射と海馬からのてんかん性発射を区別することはできない。そこで脳磁図検査を施行してみると、てんかん性棘波の電流源は病変周囲、特に紡錘状回に最も集積していた。ただし、海馬にもかなりの電流源が認められる (Fig. 2)。FDG-PETでは、病変の周囲や

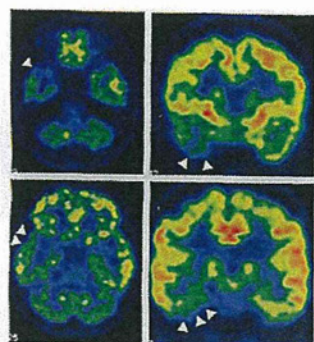


Fig. 3 症例1の術前 FDG-PET

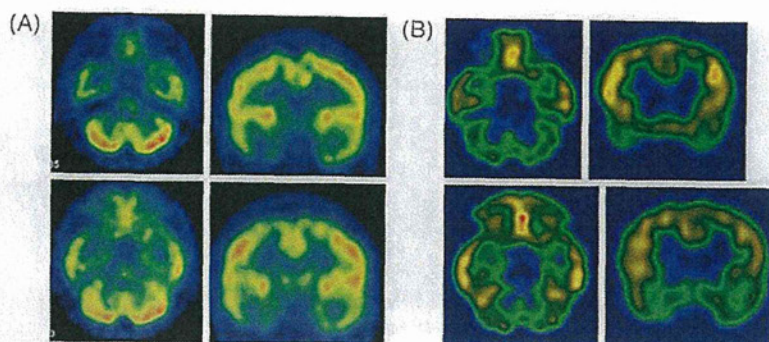


Fig. 4 症例1の術前 SPECT

A: ECD-SPECT による局所脳血流, B: イオマゼニル SPECT による中枢性ベンゾジアゼピン結合の低下領域。

側頭葉内側部でも局所糖代謝の低下が認められた (Fig. 3)。一方, ECD-SPECT による局所脳血流や, イオマゼニル SPECT による中枢性ベンゾジアゼピン結合の低下領域は, 糖代謝低下領域と比較すると, より側頭葉の前底部や内側に限局しているようにみえた (Fig. 4)。なお, 和田試験では言語・記憶とも左側が優位側であり, ウェクスラー記憶評価尺度は, 言語性記憶 67, 視覚性記憶 113, 一般的記憶 77, 注意/集中力 92, 遅延再生 82 であった。

この患者の機能画像所見は, MRI で診断された右側頭葉の病変に伴って, 脳波で診断された右側頭葉のてんかん原性を強く支持するものであり, 補足的に有用である。各々の検査所見が, 頭蓋内電極を省略できる強い根拠となっているわけではないが, 脳波や MRI の所見, およびすべての機能画像の所見が一致しており, 頭蓋内電極検査を省略した。ただし, その判断の背景には, 非優位側であり詳細な言語マッピングが不要であること, 頭蓋内電極で海馬からの発作起始が確認されれば海馬切除の根拠となるが, 海馬からの発作起始が確認されなかった場合は海馬切除の適否の根拠とはならないこと, も存在する。

手術中には, まず, 側頭葉の先端部・底面・外側面からまんべんなく皮質脳波を記録した。側頭葉先端部全体から同期する棘波が比較的頻繁にみられたほか, 先端から約 3 cm の底面から高振幅棘波が極めて頻繁に出現していた。側頭葉先端部を約 3 cm まで血管腫を含めて切除し, 開放された側脳室下角の先端部から海馬脳室面の脳波も記録した。病変や側頭葉先端部の切除後にもかかわらず, 海馬脳室面の外側や海馬傍回から高頻度の棘波発射が認められ, 海馬頭部内側や扁桃核からも比較的頻繁に棘波が出現していた。そこで, 鉤部と海馬前部を追加切除した (Fig. 5)。術直後から発作は消失し, 1 年半

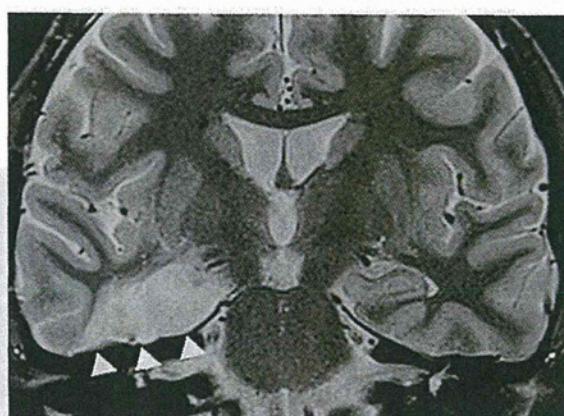


Fig. 5 症例1の手術部位

手術中の皮質脳波記録から鉤部と海馬前部を追加切除した (△部)。

後の最終追跡時点まで無発作で経過している。術後の記憶評価尺度は, 言語性記憶 86, 視覚性記憶 106, 一般的記憶 91, 注意/集中力 107, 遅延再生 90, と視覚性記憶を除く顕著な改善がみられた。視覚性記憶の軽度の低下は右海馬切除に起因すると考えられた。

(症例 2) 両側頭頂後頭葉の多小脳回に伴う症候性局在関連てんかん

9 歳時に意識減損発作で発症し, 多種の抗てんかん薬に抵抗して日単位から週単位の複雑部分発作が続く 14 歳女児である。発作は突然の動作停止, 一点凝視するもので, 右側へ回転しながら右上肢を硬直させる。発作中には口部自動症を呈する。頭部 MRI では両側頭頂葉後頭葉内側に多小脳回を認めたが側頭葉には異常はみられなかった (Fig. 6)。長時間ビデオ脳波では, 非発作時には主に左の前側頭, 中側頭から棘波が出現してお

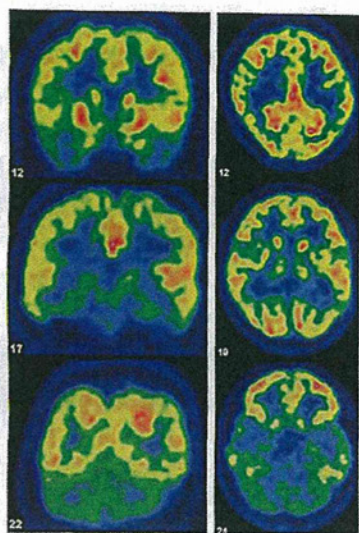


Fig. 9 症例 2 の術前 FDG-PET

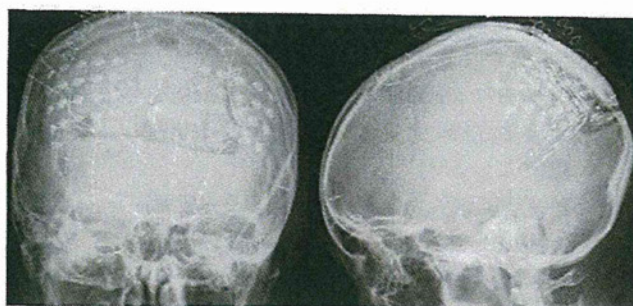


Fig. 10 症例 2 の頭蓋内脳波電極の位置

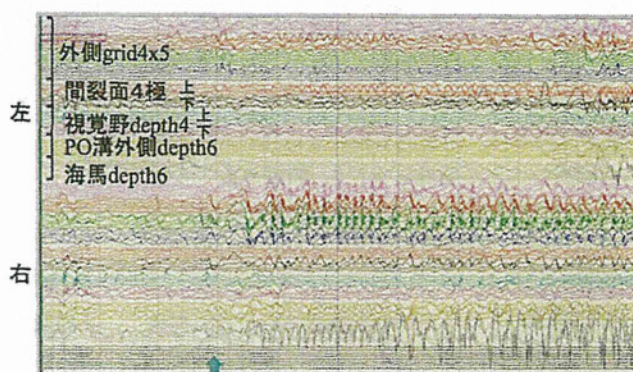


Fig. 11 症例 2 の頭蓋内脳波記録

これらの機能画像の所見は、頭皮脳波とは異なり、両側、広汎なてんかん原性を疑わせるものである。特に脳磁図により、脳波では明確でなかった多小脳回にてんかん原性が明らかとなった。発作時 SPECT は、おそらく核種静脈注射のタイミングの遅れにより発作後半部の血流変化を捉えたものと考えられる。偶然捉えられた発作時の脳磁図の所見は極めて興味深く、両側または左側の多小脳回からの発作起始を強く示唆するものであった。手術適応を判断するにあたり、ほとんどの発作が左多小脳回から起始しているのであれば左楔前部内側の切除で対処できる可能性があるのではないかと、また、多小脳回から発作が起始していても、脳波から示唆されるように常に左側頭葉に伝播してから側頭葉性複雑部分発作を呈するのであれば、左側頭葉の処置により発作を軽減できる可能性があるのではないかと、とも考えられる。これらの可能性を考慮し、本人・家族と相談のうえ、頭蓋内脳波記録を行うこととした。

電極留置範囲の決定判断には、脳磁図の結果が極めて有用であり、頭頂後頭葉の脳表のみならず、両側多小脳回および両側海馬傍回への深部電極も留置した (Fig. 10)。捕捉された 2 回の発作はともに、右側の多小脳回

全体と海馬からほぼ同時に起始していた (Fig. 11)。頭皮脳波での発作、脳磁図での発作と併せて、発作は両側から起始しており、しかも多小脳回と海馬とほぼ同時に極めて広汎な範囲から起始しており、根治的外科治療の適応はないと判断した。電極を抜去し迷走神経刺激療法を行うこととなった。

II. 脳磁図

1. 臨床での現状と特徴

Magnetic source imaging (MSI) との併用により、てんかん放電の電流源の局在が 3 次元的に把握しやすいため、脳磁図はてんかん手術の非侵襲的術前検査として推奨されている⁹⁾。てんかん術前検査としての脳磁図は 2004 年から保険適用となっているが、装置が大規模で高価なため、保有する医療機関は限られている。てんかん外科術前検査に脳磁図をルーチンに施行している医療機関は、脳磁図を保有している大学病院や国立センターなど 10 施設程度であり、その他のてんかん外科施設では、症例を選んで保有施設に脳磁図検査を依頼している。

てんかん外科術前検査における有用性の臨床的エビデンスレベルは現時点では必ずしも十分ではないが^{3,4)}、てんかん術前診断における脳磁図については活発な研究が行われており、多数症例による前向き研究での有用性評価の報告が出始めている^{2,3)}。

脳磁図は、非発作時のてんかん性活動を捉える点で脳波と対比される。脳磁図で捉えられる磁気信号は頭蓋骨による減衰や拡散がなく、空間分解能が高い。一方、磁気信号は距離の2乗に反比例して減衰するので、側頭葉内側など深部の棘波の検出率は劣る。また、脳磁図では脳表に平行な脳回に存在する信号源を検出することはできないが、脳溝内の脳回に発生する脳表と平行な電流の検出度が高い。このような特性からてんかん性異常活動の検出については、側頭葉外焦点や新皮質焦点で精度が高い。精度が高いとは、頭蓋内電極による焦点局在診断との一致率が高いことを意味する⁶⁻⁸⁾。頭蓋骨直下の外側皮質では脳波で検出可能な同期性信号の範囲は10 cm²以上なのに対し、脳磁図では3~4 cm²の同期性活動から検出できる。

内側側頭葉起源のてんかん性異常波については、海馬傍回に置いた硬膜下電極で4 cm²の広がりを持つ棘波は検出できないが、紡錘状回まで8 cm²にわたり広がる棘波は検出できる¹⁰⁾。側頭葉てんかん患者で、脳磁図と脳波を同時記録すると、多くのてんかん棘波は両方で捉えられるが、脳磁図のみで捉えられる棘波は脳波のみで捉えられる棘波よりも多く、検出感度は脳磁図のほうがやや高い¹⁰⁾。

側頭葉てんかんには、海馬硬化症に伴う内側焦点、外側病変に伴う外側焦点、MRI病変を欠き側頭葉内側外側広範な焦点など、さまざまなタイプが存在する。切除や非切除的処置の範囲は焦点の広がりに応じて適切に計画することが術後転帰改善のためには必要と思われるが¹¹⁾、脳磁図でこれらのタイプ分けを行う報告もなされている。垂直方向の前部双極子は限局性の内側焦点の可能性が高く、水平方向の双極子は外側の関与を示唆する。後部の垂直双極子は外側を含めた広範焦点の可能性がある^{1,12,13)}。

2. てんかん外科術前検査における有用性と意義

Knowltonら³⁾の前向き研究では、前述のような観点から、脳磁図のてんかん外科術前検査における有用性を評価している。頭皮脳波とMRIのみでは手術適応や治療範囲を決められず、頭蓋内脳波が必要と考えられるような160例を対象とした。実際に頭蓋内電極を留置した77例のうち23%で、脳磁図の結果から追加の電極が必

要と判断した。そのうち39%で、その追加電極に発作起始部が含まれていた。また、MSIの棘波が限局する場合には、術後の発作転帰が良好であった。同様に、Sutherlandら²⁾の前向き研究でも、頭蓋内電極留置が必要と判断された新皮質てんかん69例において、脳磁図は33%でてんかん焦点局在を明瞭化し、23%で電極留置範囲を変え、9%で外科治療の方針そのものを変えた。外科治療を行った患者の21%で脳磁図は有用であった。

MSI棘波が高密度に集積する症例で術後の発作転帰が良好であること、脳磁図の施行により、頭蓋内電極の適否や範囲決定がより適切に行えることなどは、症例数は少ないが他の施設からも報告されており、ほぼコンセンサスが得られているようである。

III. FDG-PET

1. 臨床での現状と特徴

PETでは、用いるトレーサーによって、局所糖代謝、局所脳血流、ベンゾジアゼピン受容体結合、コリン受容体結合、セロトニン合成などを測定できるが、保険適用となっているのは、2-deoxy-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucose (FDG)を用いた局所糖代謝検査 (FDG-PET)である。局所的な糖代謝低下領域はてんかん原性領域と関連していることが多く、てんかん焦点局在診断において補助的に用いられる。一般にFDG-PETはSPECTと比較して解像力や検出力は高く、MRIが正常なてんかん原性領域の診断にも有用である可能性があり、術前検査に取り入れている施設は多い¹⁴⁾。

FDGは細胞に取り込まれリン酸化されるが、グルコースと異なりクレブス回路には入らず細胞内にとどまり陽電子を放出する。¹⁸Fの半減期は2時間と比較的長く、[¹⁸F] FDGの静脈注射後30~45分に撮像するまでの糖代謝の平均値が画像化される。したがって、この間に発作が生じた場合の解釈には注意が必要で、検査の際には脳波モニタリングが望ましい。静脈注射直後に短時間の複雑部分発作が発生したような場合には、もともと存在するてんかん焦点の低代謝はマスクされてしまう可能性がある。一方で、非痙攣性てんかん重積のように発作が長時間持続する場合には発作時の評価としても有用である。

臨床場面では、得られた画像はまず視覚的に局所的な低下や左右差に注目して評価する。視覚的評価のばらつきを避けるためには、統計的手法による客観的評価が有用である (Fig. 12)。ただし、この場合は、患者の脳形

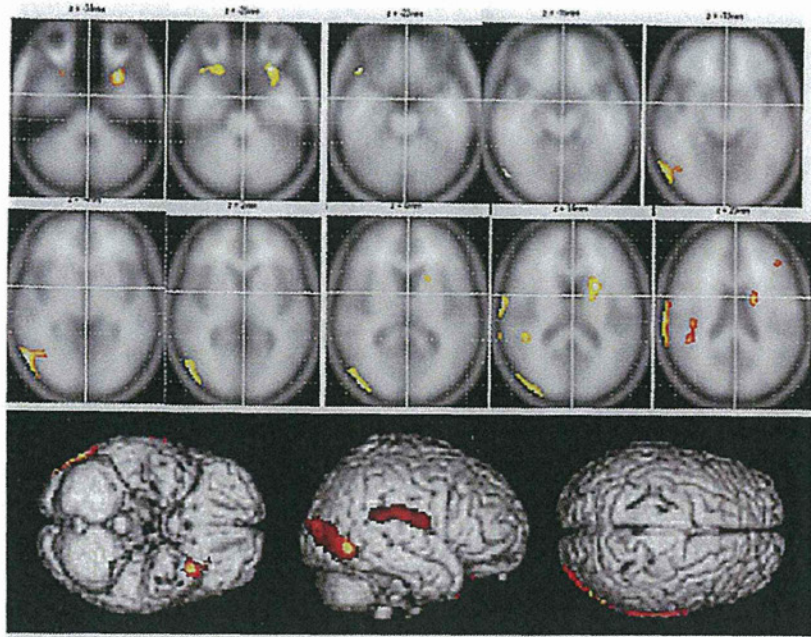


Fig. 12 FDG-PET の SPM (statistic parametric mapping) による統計解析画像の例
MRI 無病変の側頭葉てんかん。頭蓋内脳波により右側頭葉外側後部のてんかん原性が確認された。

態を標準化し、健常者の正常画像データベースと比較するので、個々の患者での評価、特に器質性異常を伴う場合の評価は慎重に行う必要がある¹⁵⁾。最近では、標準脳への形態変換パラメータを逆に用いて統計解析結果を患者脳の MRI 上に表示する手法も開発されている。

てんかん焦点やその周囲における糖代謝低下の機構は不明である。海馬硬化例の内側側頭葉における低下は神経細胞脱落を直接反映している可能性があるが、必ずしも神経細胞密度が低下していなくても、てんかん焦点に関連した糖代謝低下は起こり得る¹⁶⁾。てんかん焦点からの神経線維連絡を介した機能的代謝低下や焦点周囲の電気生理学的な増幅・同調機能による抑制過程、または焦点周囲のシナプス密度の低下などがその機序と考えられている。

2. てんかん外科術前検査における有用性と意義

側頭葉てんかんでは、側頭葉の局所糖代謝の低下は視覚的診断で70%以上、定量で90%以上に検出される¹⁷⁾。糖代謝の低下は、限局性病変でも側頭葉の内外側に広範に分布することが多い (Fig. 3)。同側の基底核や視床、前頭葉・頭頂葉にも低下がしばしば認められる。ジストニア肢位を伴う複雑部分発作では、同側被殻での糖代謝低下が観察される¹⁸⁾。

一側性側頭葉てんかんでは、糖代謝低下の分布が他の検査と矛盾しない場合は他の検査所見と併せて、頭蓋内電極省略の根拠となるとみなされている¹⁷⁾。ただし、糖

代謝低下領域は焦点領域よりも広範囲であり、焦点側の決定はできても、焦点範囲を正確に決定することは実際にはなかなか困難である (Fig. 1~4)。さらに、両側側頭葉てんかんの診断は、頭蓋内脳波なしでは困難なことが多く、両側の発作起始が確認される症例でも糖代謝の低下は一侧にしか認められないことはしばしば経験する¹⁹⁾。

FDG-PET は、側頭葉てんかんの術後転帰予測にも有用である。切除側頭葉の糖代謝低下が強いほど術後転帰がよいことは多くの報告で確認されている¹⁷⁾。一方で、視床や側頭葉外皮質の糖代謝低下は転帰不良因子である²⁰⁾。両側側頭葉に糖代謝低下がみられる場合は、他の検査結果が一側性側頭葉てんかんを示唆していても、転帰不良因子となる²¹⁾。また、海綿状血管奇形に伴うてんかんの場合、血管奇形の周囲に広がる広範な糖代謝低下は転帰不良因子である^{22,23)}。

MRI 有病変の側頭葉てんかんの極めて良好な手術成績が明らかとなり²⁴⁾、最近では MRI 無病変の側頭葉てんかんにおける外科治療成績向上が課題となっている。このような“nonlesional TLE (temporal lobe epilepsy)”には焦点の側方診断と記憶機能温存の両視点からアプローチする必要があるが¹¹⁾、MRI が正常でも一側側頭葉内側に糖代謝低下がみられる“PET-positive, MRI-negative TLE”と呼ばれる患者群では、術後転帰は海馬硬化症例と同等に良好で、さらに頭蓋内脳波を省略しても転帰は悪化しない²⁵⁾。

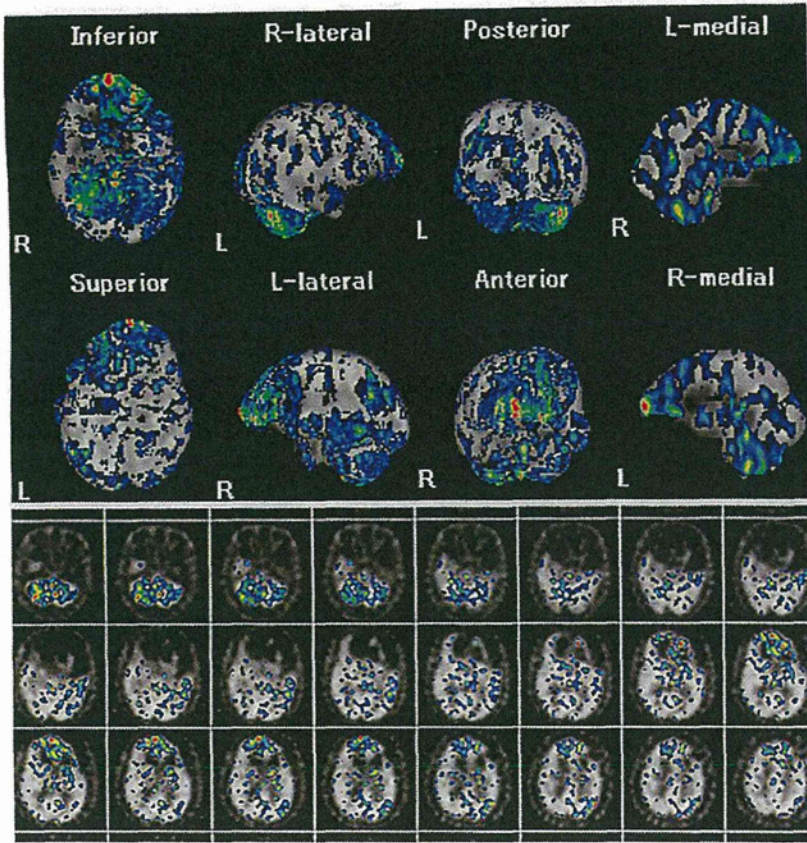


Fig. 13 SISCOM の例
 幼少時に左前頭葉の奇形腫摘出術を受け、右前頭葉眼窩面には大きな嚢胞がある。頭蓋内脳波により発作時 SPECT と同様、左前頭葉先端部からの発作起始を確認できた。
 [略語] SISCOM : subtraction ictal SPECT coregistered to MRI

側頭葉外てんかんや新皮質てんかんでは、てんかん焦点に糖代謝低下が認められても、低下領域の境界は不鮮明なので、FDG-PET の所見から切除の範囲を決めることは困難である。しかし、頭蓋内電極の留置範囲を決めるには有用性が高い¹⁷⁾。

IV. SPECT

1. 臨床での現状と特徴

現在、保険適用となっている脳 SPECT 検査は、脳血流 SPECT と、てんかん外科術前検査としての中枢性ベンゾジアゼピン受容体 SPECT である。非発作時のてんかん焦点局在診断能は必ずしも高いとはいえないが、発作時の高血流域を捉える発作時 SPECT は、適切なデータが得られれば極めて有力なてんかん焦点局在診断法である^{4,26)}。装置や経費が比較的安価であり、脳血管障害の検査にも使用できるため普及率が高く、有用性のエビデンスは必ずしも確立されていないが²¹⁾、てんかん術前検査バッテリーに組み入れている施設は多い。

脳血流 SPECT には、脳内分布が 1~2 分で決定し、

以後長時間保持される HM-PAO (^{99m}Tc-hexamethyl propylene amine oxide) や ECD (^{99m}Tc-ethyl cysteinyl dimer) が用いられる。ただし、HMPAO は標識操作後 30 分以内に投与しなければならないので、発作待ちによる投与タイミングが不確定な発作時血流 SPECT には適さず、標識率が長く維持される ECD が用いられる。

最近では、発作時の SPECT 像から発作間欠期の SPECT を差し引いて血流の上昇域を統計解析し、その画像を MRI に重畳して表示する方法 (subtraction ictal SPECT coregistered to MRI : SISCOM) が多用されるようになった²⁶⁾。SISCOM では、てんかん焦点とその伝播部位の血流変化を鋭敏かつ客観的に捉えられる (Fig. 13)。

2004 年 6 月 18 日から保険適用となった ¹²³I-イオマゼニルを用いたイオマゼニル SPECT は中枢性ベンゾジアゼピン受容体の分布を画像化するものである。てんかん焦点ではイオマゼニルの集積が低下していることが多く、代謝や血流とは異なった原理でてんかん焦点を描出できる可能性がある²⁷⁾。てんかん焦点の検出率は非発作

時の血流 SPECT より高いが, FDG-PET より低い²⁸⁾。イオマゼニル SPECT の集積低下領域は他の検査よりも限局しており, 焦点局在診断に優れている可能性も示唆されたが, 保険適用から 8 年が経過し, てんかん外科術前検査におけるイオマゼニル SPECT の有用性を示すエビデンスは出ておらず, その意義については系統的な再評価を行う段階にきているのではないかと考えられる。

2. てんかん外科術前検査における有用性と意義

1998 年に発表されたメタ解析では, TLE における非発作時脳血流 SPECT の焦点検出感度は 44% と低い。側頭葉外てんかんだとさらに劣る。一方, 側頭葉てんかんにおける発作後の血流低下による感度は 75%, 発作時の血流上昇による感度は 97% である²⁹⁾。発作時血流 SPECT の有用性は, 最近では多施設共同研究や, 多数例のシリーズでも検証されている^{26,30,31)}。特に, MRI 無病変のてんかんや側頭葉外てんかんでは, 電極留置部位や手術部位の決定に有用であり, 手術転帰も改善する可能性が期待できる³¹⁾。

このように発作時 SPECT, 特に SISCOM の術前検査における有用性は極めて大きいのであるが, その実施は必ずしも容易ではない。放射線医薬品の投与は管理区域内で行わねばならず, 発作を待つ部屋とその利用可能時間はかなり限られたものになってしまう。通常の病室で 1 日 24 時間のモニタリングが可能な頭蓋内脳波に比較すると, 発作を捉えられる確率は極めて低い。さらに核種投与のためには発作症候学に精通した医療スタッフが常時患者の傍らに待機しておらねばならず, 投入する医療資源に対する歩留まりが悪い。また, 核種を投与してからおよそ 20 秒以上経過した後の血流分布を反映するので, 持続時間の短い発作や直ちに広範囲に拡延するような発作では, 発作起始を正確に評価することは不可能である。したがって, 現実的には, 発作頻度が大きく, 発作起始が緩徐である患者以外では, 適切な検査結果を得るのは困難なことが多い。

謝辞

本稿の執筆にあたり, 東京大学医学部附属病院検査部 湯本真人先生, 眞崎 桂技師, 同放射線科 百瀬敏光先生, 高橋美和子先生に感謝いたします。

文 献

- Ebersole JS, Stefan H, Baumgartner C: Electroencephalographic and magnetoencephalographic source modeling. In *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, 2nd ed. Engel JJ, Pedley TA (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp895-916
- Sutherling WW, Mamelak AN, Thyerlei D, Maleeva T, Minazad Y, et al: Influence of magnetic source imaging for planning intracranial EEG in epilepsy. *Neurology* 71: 990-996, 2008
- Knowlton RC, Razdan SN, Limdi N, Elgavish RA, Killen J, et al: Effect of epilepsy magnetic source imaging on intracranial electrode placement. *Ann Neurol* 65: 716-723, 2009
- 日本神経学会 (監修), 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会 (編集): てんかん治療ガイドライン 2010. 医学書院, 東京, 2010
- Lau M, Yam D, Burneo JG: A systematic review on MEG and its use in the presurgical evaluation of localization-related epilepsy. *Epilepsy Res* 79: 97-104, 2008
- Otsubo H, Ochi A, Elliott I, Chuang SH, Rutka JT, et al: MEG predicts epileptic zone in lesional extra-hippocampal epilepsy: 12 pediatric surgery cases. *Epilepsia* 42: 1523-1530, 2001
- Schwartz DP, Badier JM, Vignal JP, Toulouse P, Scarabin JM, et al: Non-supervised spatio-temporal analysis of interictal magnetic spikes: comparison with intracerebral recordings. *Clin Neurophysiol* 114: 438-449, 2003
- Stefan H, Hummel C, Scheler G, Genow A, Druschky K, et al: Magnetic brain source imaging of focal epileptic activity: a synopsis of 455 cases. *Brain* 126: 2396-2405, 2003
- Mikuni N, Nagamine T, Ikeda A, Terada K, Taki W, et al: Simultaneous recording of epileptiform discharges by MEG and subdural electrodes in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 5: 298-306, 1997
- Iwasaki M, Pestana E, Burgess RC, Luders HO, Shamoto H, et al: Detection of epileptiform activity by human interpreters: blinded comparison between electroencephalography and magnetoencephalography. *Epilepsia* 46: 59-68, 2005
- Shimizu H, Kawai K, Sunaga S, Sugano H, Yamada T: Hippocampal transection for treatment of left temporal lobe epilepsy with preservation of verbal memory. *J Clin Neurosci* 13: 322-328, 2006
- Baumgartner C, Patarraia E, Lindinger G, Deecke L: Neuromagnetic recordings in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 17: 177-189, 2000
- Patarraia E, Lindinger G, Deecke L, Mayer D, Baumgartner C: Combined MEG/EEG analysis of the interictal spike complex in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 24: 607-614, 2005
- Whiting P, Gupta R, Burch J, Mota RE, Wright K, et

- al: A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. *Health Technol Assess* 10: 1-250, iii-iv, 2006
- 15) Soma T, Momose T, Takahashi M, Koyama K, Kawai 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: 319-326, 2012
 - 16) Henry TR, Babb TL, Engel J Jr, Mazziotta JC, Phelps ME, et al: Hippocampal neuronal loss and regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 36: 925-927, 1994
 - 17) Henry TR, Chugani HT: Positron emission tomography. In *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, 2nd ed. Engel JJ, Pedley TA (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp945-964
 - 18) Rusu V, Chassoux F, Landre E, Bouilleret V, Nataf F, et al: Dystonic posturing in seizures of mesial temporal origin: electroclinical and metabolic patterns. *Neurology* 65: 1612-1619, 2005
 - 19) Henry TR, Ross DA, Schuh LA, Drury I: Indications and outcome of ictal recording with intracerebral and subdural electrodes in refractory complex partial seizures. *J Clin Neurophysiol* 16: 426-438, 1999
 - 20) Newberg AB, Alavi A, Berlin J, Mozley PD, O'Connor M, et al: Ipsilateral and contralateral thalamic hypometabolism as a predictor of outcome after temporal lobectomy for seizures. *J Nucl Med* 41: 1964-1968, 2000
 - 21) Blum DE, Ehsan T, Dungan D, Karis JP, Fisher RS: Bilateral temporal hypometabolism in epilepsy. *Epilepsia* 39: 651-659, 1998
 - 22) Ryvlin P, Manguiere F, Sindou M, Froment JC, Cinotti L: Interictal cerebral metabolism and epilepsy in cavernous angiomas. *Brain* 118(Pt 3): 677-687, 1995
 - 23) Kraemer DL, Griebel ML, Lee N, Friedman AH, Radtke RA: Surgical outcome in patients with epilepsy with occult vascular malformations treated with lesionectomy. *Epilepsia* 39: 600-607, 1998
 - 24) Tellez-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S: Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 89: 310-318, 2010
 - 25) LoPinto-Khoury C, Sperling MR, Skidmore C, Nei M, Evans J, et al: Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 53: 342-348, 2012
 - 26) Matsuda H, Matsuda K, Nakamura F, Kameyama S, Masuda H, et al: Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery: a multicenter study. *Ann Nucl Med* 23: 283-291, 2009
 - 27) Kaneko K, Sasaki M, Morioka T, Koga H, Abe K, et al: Pre-surgical identification of epileptogenic areas in temporal lobe epilepsy by 123I-iomazenil SPECT: a comparison with IMP SPECT and FDG PET. *Nucl Med Commun* 27: 893-899, 2006
 - 28) Lamusuo S, Ruottinen HM, Knuuti J, Harkonen R, Ruotsalainen U, et al: Comparison of [18F] FDG-PET, [99mTc]-HMPAO-SPECT, and [123I]-iomazenil-SPECT in localising the epileptogenic cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 743-748, 1997
 - 29) Devous MD Sr., Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC: SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *J Nucl Med* 39: 285-293, 1998
 - 30) Ahnslide JA, Rosen I, Linden-Mickelsson Tech P, Kallen K: Does SISCOM contribute to favorable seizure outcome after epilepsy surgery? *Epilepsia* 48: 579-588, 2007
 - 31) von Oertzen TJ, Mormann F, Urbach H, Reichmann K, Koenig R, et al: Prospective use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsia* 52: 2239-2248, 2011

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

認知症疾患治療ガイドライン2010 コンパクト版2012

監修 日本神経学会
編集 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会

●A5 頁248 2012年
定価3,570円(本体3,400円+税5%)
[ISBN978-4-260-01337-6]

日本神経学会監修「認知症疾患治療ガイドライン2010」をベースに、臨床で役立つ診療のポイントを簡潔にまとめた1冊。本家のガイドライン同様、認知症の定義や疫学、治療などの総論的な内容から、Alzheimer病やLewy小体型認知症など個別の原因疾患ごとの具体的な特徴や診断基準、薬物療法・非薬物療法といった各論的な内容まで網羅的にカバーし、全編クリニカル・クエスチョン形式で解説する。



特集 ■ 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

Dynamics of the Language/Memory Functional Regions Determining Using ECoG and fMRI

鎌田 恭輔^{1,2)} 國井 尚人³⁾ 広島 寛¹⁾ 太田 貴裕⁴⁾
川合 謙介³⁾ 斉藤 延人³⁾

Kyousuke Kamada^{1,2)}, Naoto Kunii³⁾, Satoru Hiroshima¹⁾, Takahiro Ota⁴⁾
Kensuke Kawai³⁾, Nobuhito Saito³⁾

Abstract

We compared electrocorticography (ECoG) with invasive intracranial noninvasive functional MRI using language-related tasks. Twenty patients underwent bilateral implantation of subdural electrodes (more than 80 channels) for diagnosing intractable epilepsy. Before implantation of the electrodes, language-related fMRI was performed, and the fMR images were superimposed on individual brain images. Brain mapping with electrocortical stimulation was performed on the basis of the fused fMR and brain MR images, and the specificity and sensitivity of language-related fMRI was calculated. For careful interpretation of spatial and temporal ECoG changes with semantic tasks, we developed a software to visualize semantic-ECoG dynamics in the brain. Semantic-ECoG was recorded during word, figure, and face recognition as well as memory tasks. The raw ECoG data were processed by averaging and time-frequency analysis, and the functional profiles were projected onto the individual brain surface. Acquired ECoG was classified using Support Vector Machine and Sparse Logistic Regression to decode brain signals. Because of variations in electrode locations, we normalized the ECoG electrodes by using SPM8. Although fMRI has 90% sensitivity, its specificity is only up to 50%. The basal temporal-occipital cortex was activated within 250 ms after visual object presentation. Compared to other stimuli, face stimulation evoked significantly higher ECoG amplitudes. Among different brain regions, the hippocampus was predominantly activated during the memory task. The prediction rate of ECoG classification was 90%, which was sufficient for clinical use. Semantic-ECoG is a powerful technique to detect and decode human brain functions.

Key words : electrocorticography, fMRI, language, memory, normalization

はじめに

ヒト高次脳機能は、複数の脳領域活動が複雑に連動しているものと考えられている。脳は機能ダイナミクスが

複雑であるため、生物の単一臓器として唯一、“脳-科学 (neuroscience)” という探求すべき科学分野として注目されている。そこには臨床医、基礎医学者、さらに工学系などの異なるバックグラウンドを持つ科学研究者が集い、さまざまな手法を用いて脳機能解析に挑んでいる。

- 1) 旭川医科大学医学部脳神経外科 [〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1] Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University, 2-1 Midorigaoka-higashi, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan
- 2) 科学技術振興機構 “さきがけ” Japan Science and Technology ; PRESTO
- 3) 東京大学医学部脳神経外科 Department of Neurosurgery, The University of Tokyo
- 4) 東京都立多摩医療センター脳神経外科 Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

1881-6096/12/ ¥500/論文/JCOPY

そのアプローチ法は侵襲的手法と非侵襲的手法に分かれるが、特にヒト脳機能局在方法としては、主に患者を対象とするため、臨床的目的で確実なマッピング法である侵襲的手法がゴールドスタンダードとなっている。この侵襲的手法は開頭して直接脳皮質を電気刺激する脳皮質電気刺激法 (electrocortical stimulation: ECS) が代表的である。また、難治性てんかん患者において焦点同定のために硬膜下電極を留置して、異常脳発射源の同定、ECSによる機能マッピングを行う試み、さらに近年ではさまざまな認知課題を行いながら脳皮質電位 (electrocorticography: ECoG) を計測する認知 ECoG 研究が報告されている。ECoG は従来の脳波とは異なり脳深部の電位や 60 Hz 以上の高周波成分の検出も可能になった¹⁻⁴⁾。その一方で、侵襲的手法から非侵襲的手法の代表である機能的 MRI (functional magnetic resonance imaging: fMRI) と ECS との比較検討も散見されるようになりつつあるが^{5,6)}、いまだ十分な結論は得られていない。臨床研究で培われた検証手法を、基礎科学に応用できるようににより侵襲の少ないものにし両者の橋渡しを目指すことは、neuroscience の今後の発展に寄与するものと考えられる。

ECS による脳機能マッピングの代表的な仕事は 1954 年に Penfield と Jasper らにより行われ、一次運動・感覚野における詳細な機能局在は大脳皮質小人間像 (cortical homunculus) として広く知られている⁷⁾。その一方で本手法は開頭術が必要であり、また電気刺激は常に痙攣発作誘発のリスクがあるため、いまだに適応は極めて限られている。また、電気刺激強度、認知課題の選択、検査時間の制限なども本手法をより困難なものにしている。

近年は硬膜下電極より計測した ECoG から、さまざまな脳信号抽出法が試みられている。Crone ら⁸⁾、Towle ら⁹⁾ は 10 例ほどの患者の限定した脳領域において、文字読み課題 ECoG で 80 Hz 程度の高周波成分 (γ 帯域) 変動の報告をした¹⁰⁾。彼らは γ 成分増加領域に ECS を行うことによって発語停止を誘発することで、 γ 帯域の臨床的重要性を示唆した。しかし、いまだに非侵襲的脳機能画像との比較はほとんどなく、ECoG 計測、ECS において、言語、記憶などの複数の高次認知課題は用いていないため高次脳機能ネットワークの解明には言及していない。

臨床用 1.5 T 装置で行うことができる fMRI は、比較的簡便に、かつ高い信号・雑音比を有する信号を得ることができる。これにより単純な運動、視覚などの一次脳機能に加え、言語など高次脳機能の局在研究に応用さ

れるようになった⁹⁾。fMRI は主に脳組織内血流の変化に伴う酸化ヘモグロビン/還元型ヘモグロビン比 (blood oxygenation level dependent: BOLD) を捉えているため、電気的な脳活動を直接反映しているわけではない。PET、NIRS も fMRI とは感度や時間分解能の違いはあるが、原理的には脳血流変化に基づいた信号を捉えている。

本稿では頭蓋内電極留置下の患者にさまざま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例を紹介する。個々の患者において行った課題、提示刺激で誘発された ECoG の時間的・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。また、電極留置前に行った認知関連課題 fMRI と ECS の結果との比較により、その精度、信頼性に関する検討も行った。

さらに複数の自動判別関数を用いて課題別 ECoG 反応のクラス分けに応用し、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度の 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。

I. 対象および方法

1. 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の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。全例に和田試験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。また術前にウェクスラー成人知能・記憶評価尺度改訂版 (WAIS-R, WMS-R) を全例に施行し高次脳機能評価を行った。

2. fMRI

fMRI は 20 秒間の刺激・安静課題中に 4 秒の繰り返し時間でグラディエントエコー・エコーブレンダー法により撮像を行った。マトリックスは $2.32 \times 2.32 \times 5$ mm とした。言語 fMRI は、① 3 文字で構成された単語が抽象/具象語判断 (abstract/concrete: AC)、② 音声に

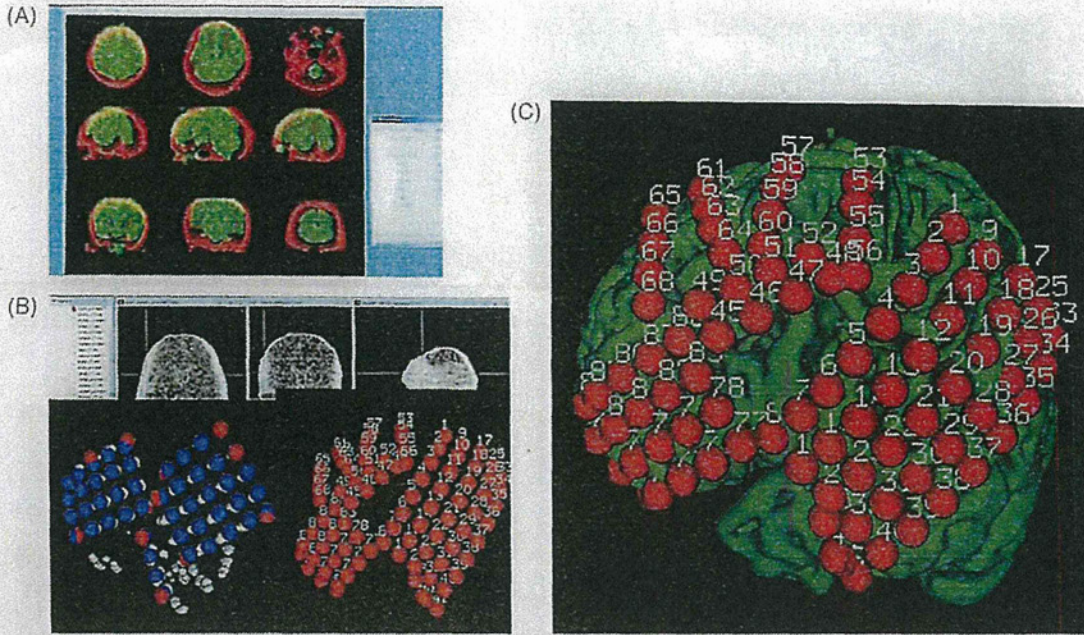


Fig.1 脳皮質電位表示プログラム

A:術前脳MRI (緑)と電極留置後頭部CT (赤)。B:CT上の電極半自動登録。各電極に番号を付す。C:個々の患者脳にマルチチャンネルの頭蓋内電極が番号付で表示される。

より提示された名詞に関連した動詞の想起課題 (verb generation: VG), および③図形名称課題 (picture naming: PN) の3課題を各2回ずつ施行した。課題①と③では課題時視覚刺激と輝度を揃えたランダムドットを提示した。課題②の安静時には逆再生した音声ファイルを提示することで、課題時の一次聴覚野のfMRI反応をキャンセルした。取得データは8mmの空間フィルター処理後にブロックデザインをもとにした統計計算を行い、有意な信号変化 (Z スコア >2.0) を有するピクセルを表示した。本検討では特に前頭葉に局限しているピクセル数、局在位置の比較を行った。

3. 頭蓋内電極留置

てんかんの焦点精査を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 (鉤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から脳表データを画像解析ソフトDr. View® (AJS社, 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社, 米国) 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. 1)。

4. ECS

刺激する1対の硬膜下電極のリードを刺激器に接続し、0.2 msec 幅 50 Hz の電流を3~12 mA のバイポーラ刺激とした。脳機能マッピングは、自発言語、文字読み、物品名称、語理解課題を行いながら、刺激強度は3 mA から開始して1 mA ずつ増強し、12 mA で反応がみられないときには無反応とした。刺激による後発射が出現した場合には刺激を中断し、脳波が正常に戻るのを待って検査を継続した。電極の中心から半径 (r) の円を描き、fMRI活動がこの中に含まれる場合をfMRI陽性電極とした。

刺激を行った各電極について、ECSの陽性、陰性 (Fig. 2 C) およびfMRIの陽性、陰性 (Fig. 2 B) を用いてECSの結果を基準とし、fMRIの感度と特異度を算出した。 $r=1.5$ mm, $r=3$ mm およびfMRIの Z スコアを、VGについては1.65 ($P=0.05$ /one side), 1.96 ($P=0.025$), 2.24 ($P=0.0125$), ACとPNについては1.96 ($P=0.025$), 2.24 ($P=0.0125$), 2.58 ($P=0.005$) に変化させたときの感度と特異度を算出した。

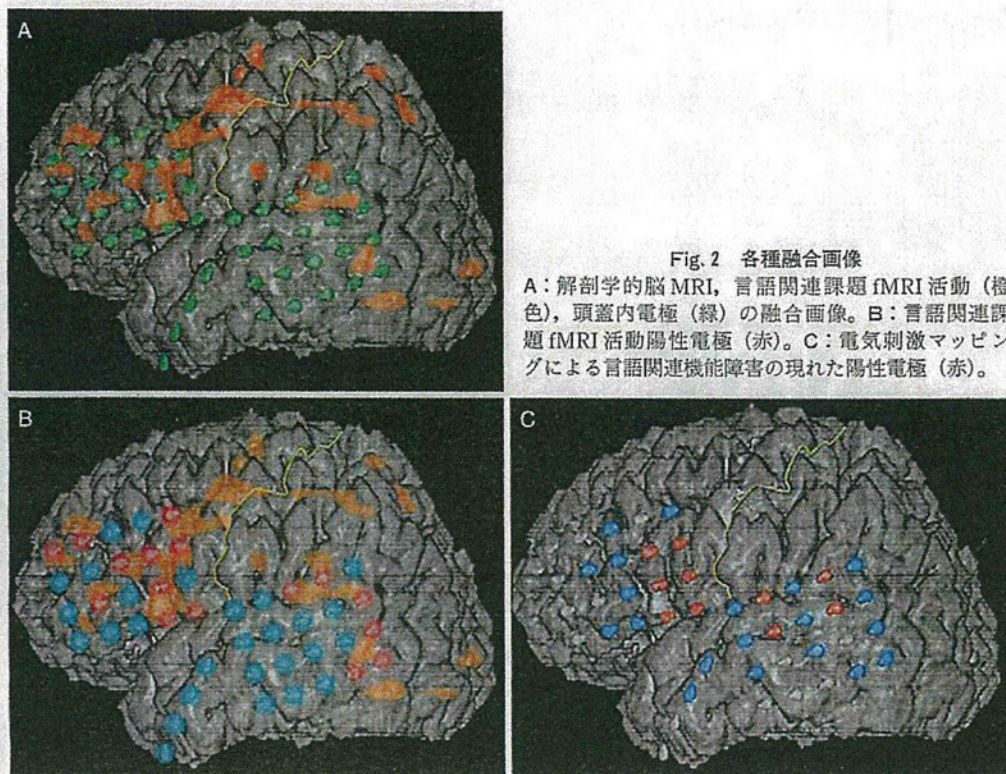


Fig. 2 各種融合画像

A: 解剖学的脳MRI, 言語関連課題fMRI活動(橙色), 頭蓋内電極(緑)の融合画像。B: 言語関連課題fMRI活動陽性電極(赤)。C: 電気刺激マッピングによる言語関連機能障害の現れた陽性電極(赤)。

5. 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BMSI 6000 (NicoletBiomedical社, 米国) 脳波計(128ch)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-単語(平仮名3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ときは, 非利き手によりボタン押しを行う。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2,800~3,200msec, 平均120回の提示回数とした(Fig.3)。各刺激別にTTL(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。

6. ECoG解析

取得ECoGはテキストファイルに変換後MATLAB® 2010b+Simulink® (Mathworks社, 米国)に読み込ん

だ。MATLAB®内のツールを用いて短時間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。

7. 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3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社, 日本)を用いてクラス分けを行った。

8. ECoG標準化

電極位置の標準化はSPM8(Wellcome Trust Centre for Neuroimaging社, 英国)を用いて行った。各患者脳MRIを非線形座標変換により標準脳MRIに変形す

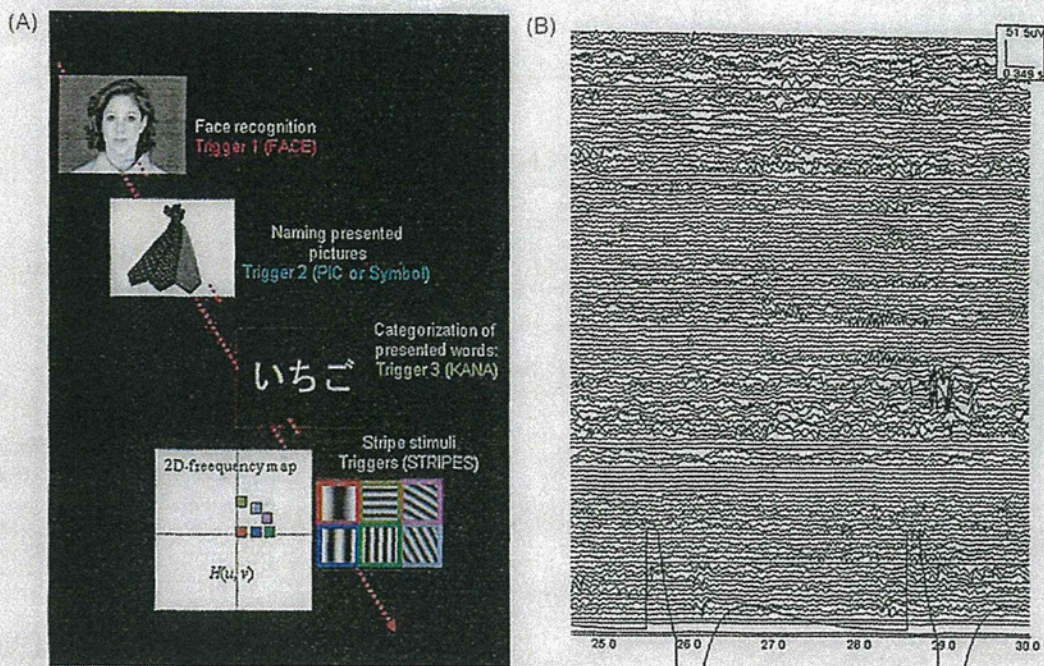


Fig. 3 認知 ECoG

A: ECoG 計測用認知関連課題。異なる視覚課題を輝度を揃えてランダムに提示する。B: 計測された ECoG とトリガー信号。トリガー信号の形をもとにクラス分けを行う。

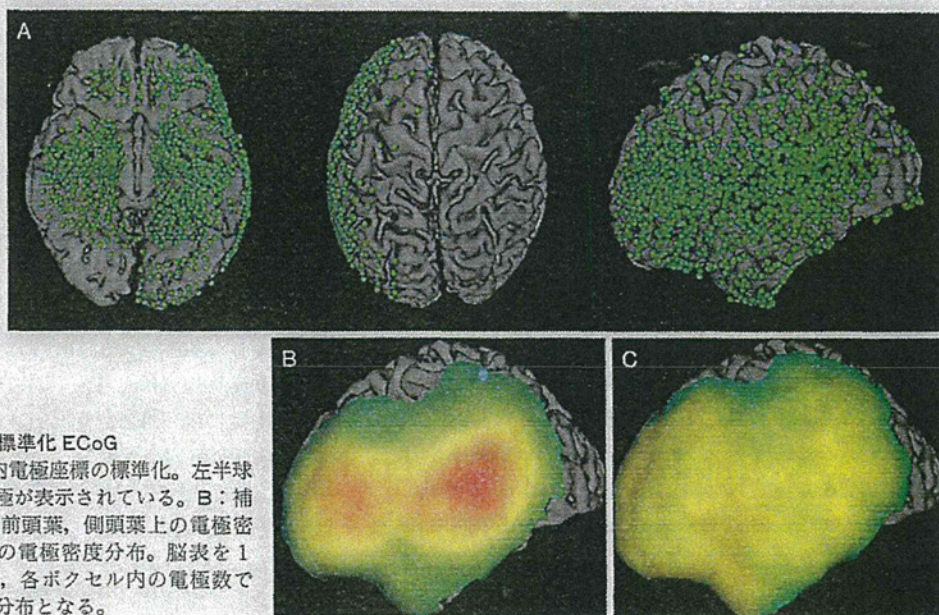


Fig. 4 標準化 ECoG

A: SPM8 による頭蓋内電極座標の標準化。左半球脳表には 1,323 点の電極が表示されている。B: 補正前の電極密度分布。前頭葉、側頭葉上の電極密度が高い。C: 補正後の電極密度分布。脳表を 1 cm^2 のボクセルに分け、各ボクセル内の電極数で除すことで均一な電極分布となる。

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 電極を重量する (Fig. 4)。各電極はすべて番号を付して登録し、 γ 帯域成分の時間ごとの変化量を表示するようにした。1

cm^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も補正した (Fig. 4 B, C)。

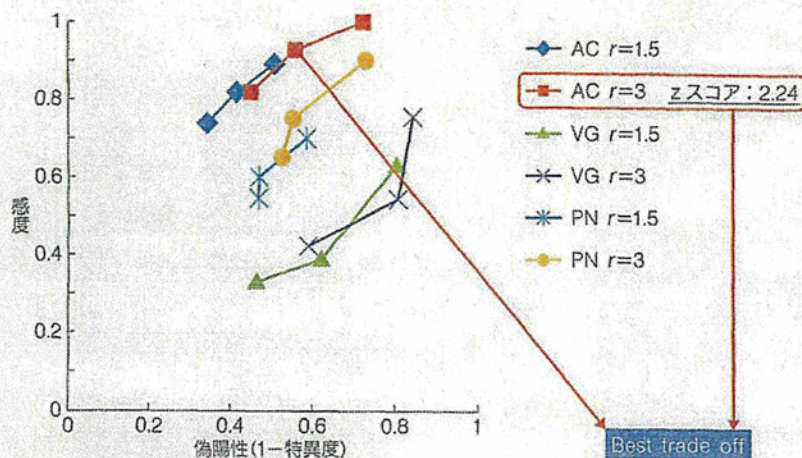


Fig. 5 認知課題別の感度と特異度によるROC曲線

ACは単語読み、VGは語想起、PNは図名称の課題。AC課題でかつ半径3mmのときがbest trade off値となった。感度79.5%、特異度43.9%であった。

II. 結果

1. 課題遂行度

20症例中12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答率は平均 $89.4 \pm 7.2\%$ であった。

2. fMRIとECSマッピングとの比較

本検討は12症例中9例で行った。前頭葉においてECSを行った電極は119個であった。前述した基準で一部の電極を除外した結果、最終的に検討に用いた電極は96個であった。

AC課題においては、下前頭回を中心として前頭葉の広い範囲に有意なfMRI活動がみられた。その他、一部の例で頭頂葉、側頭葉にも活動がみられたが、範囲は角回、上側頭回の一部に限局していた。紡錘状回にも強い活動がみられた。VG課題においては、下前頭回の活動が弱くなり、中前頭回の活動が多くみられた。側頭葉、頭頂葉の活動はACに比べて弱かった。紡錘状回の活動はほとんどみられなかった。ACにおける $r=3$ 、 $z=2.24$ の場合の前頭葉全体におけるfMRIの感度は79.5%、特異度は43.9%であった。

運動機能を除いた純粋な言語関連機能に注目するため、中心前回を除いて検討すると感度は92.6%、特異度は43.6%となった。同領域に限局して課題ごとに r 、 z 値を変化させたときのROC (receiver operating characteristic) 曲線を作成した (Fig. 5)。ACはいずれも感度 $>80\%$ 、特異度 $>40\%$ を達成したが、VGでは、いずれの条件においてもこれを達成せず、AUC

(area under the curve) <0.5 であった。

したがってVGは運動性言語野の局在診断にはACに劣っていることが示唆された。また、本検討の結果、現在臨床で言語課題として頻用されているVG、ACによるfMRIでは感度は90%程度、特異度は50%程度とであった。つまり、fMRIの活動領域にはECSで同定できる言語関連野が高率に含まれる一方、必ずしもfMRI活動領域すべてが言語必須領域ではなかった。このことより、現段階のfMRIは言語機能局在を過大評価している危険性があることを熟知したうえで、臨床応用すべきである。

3. 誘発ECoG

課題① 視覚提示刺激に対する60~120 Hzの γ 帯域成分の経時的 (150, 175, 300 msec)、空間的な広がりを可視化した。典型例を提示する。Fig. 6A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150~300 msecの間、後頭極に活動が限局していた。一方、顔刺激では150 msecから両側側頭葉底部が均等に活動、300 msec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で150 msec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300 msec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. 6Bは優位半球側頭葉底部に通常の電極間距離10 mmを5 mmとした高密度電極を留置した例である。

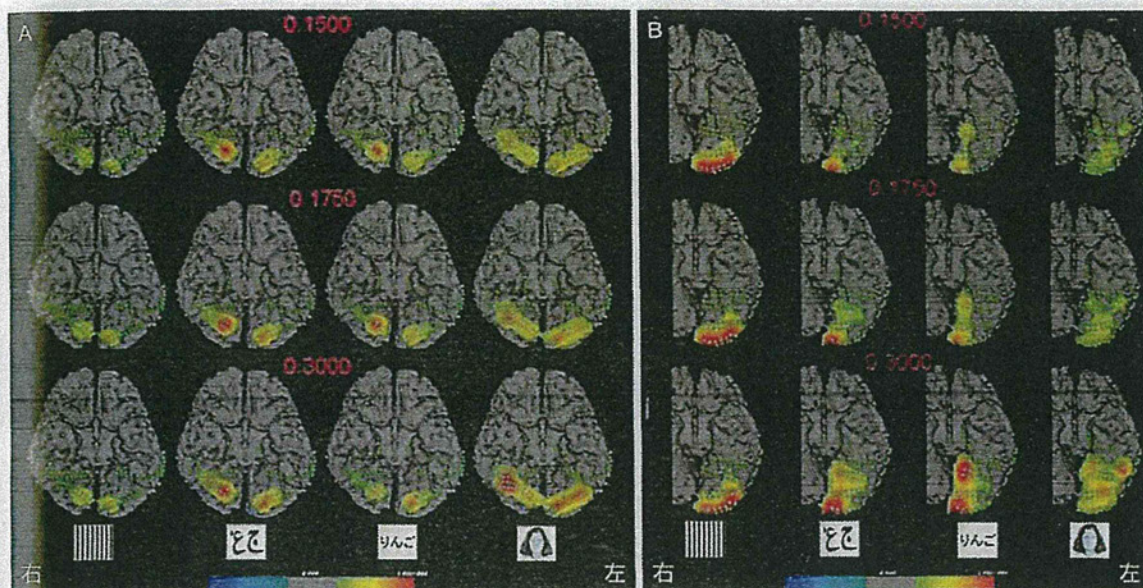


Fig. 6

A: 両側側頭葉底部に電極を留置した症例。比較的単純な縞模様刺激では150~300 msecの間、後頭極に活動が局限していた。顔刺激では150 msecから両側側頭葉底部が均等に活動、300 msec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で150 msec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300 msecでは優位半球(左)の活動が続いた。B: 優位半球側頭葉底部に通常の電極間距離10 mmを5 mmとした高密度電極を留置した例。縞模様刺激では150~300 msecの間、後頭極にのみ活動を認めている。顔刺激では300 msecほどから側頭葉底面外側に γ 帯域成分が広がった。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。

縞模様刺激では150~300 msecの間、後頭極にのみ活動を認めている。顔刺激では300 msec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. 6 A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(縞模様)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症例全例と同様であった。

物品呼称課題②と記憶課題③ 本課題は8症例において行った。Fig. 7 Aは左内側側頭葉にガンマナイフによる手術的照射で放射線壊死を生じている症例である。しかし、本例はWMSでは記憶力障害は認めていなかった。また、この左側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. 7 A右の上段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。放射線壊死のある左側からは電位変化はほとんどなかったが、右内側側頭葉では潜時600 msec付近から陰性-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、記憶課題により明らかに電位変化が顕在化した。Fig. 7 Bは左内側側頭葉の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500 msecを中心として80~120 Hz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の側頭葉のてんかん外科手術を行った4例では、術後WMS-R上有意に記憶力低下を認めた。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。

4. ECoG クラス分け学習

異なる3種類の視覚刺激(chance rate: 33.3%)のクラス分け解析を8例で行った。予測正答率はsupport vector machineでは91.1~97.7%, sparse logistic regressionは80.2~89.3%であった。それぞれの計算時間は約2秒であり、今後の臨床応用への可能性が期待