

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

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

| Treatment procedure time (hour) | p |
|---------------------------------|-------------|
| clipping | 7.97 ± 2.39 |
| coil | 2.29 ± 0.76 |
| CEA | 5.03 ± 1.43 |
| 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、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。同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⁹⁾。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の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 (MERCi) 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 MERCI 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、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: Electroconvulsive therapy, 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
Kyouyusuke 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、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

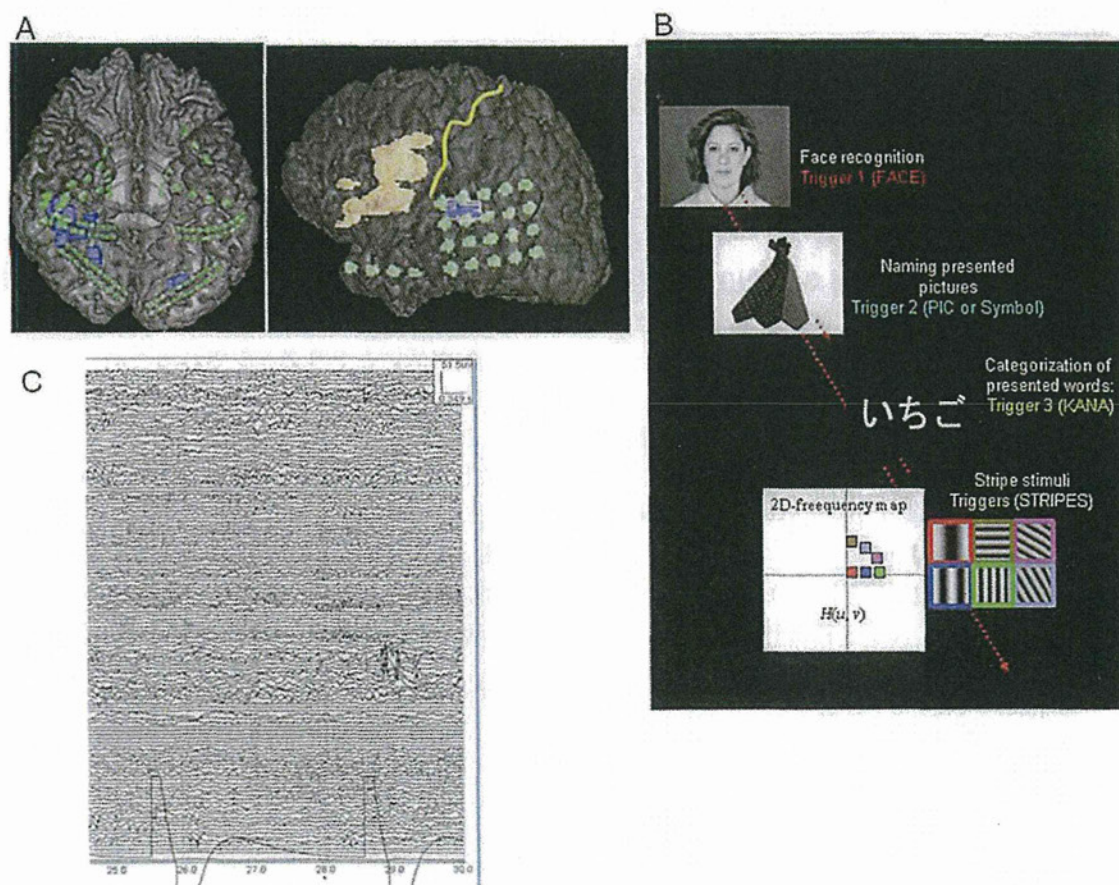


Fig. 1 Overview of semantic-ECoG recording. (A) Fusion images of individual brain (MRI) and ECoG electrodes (CT), (B) Visual stimuli, (C) Acquired ECoG raw data with TTL signal.

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（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（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（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-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。

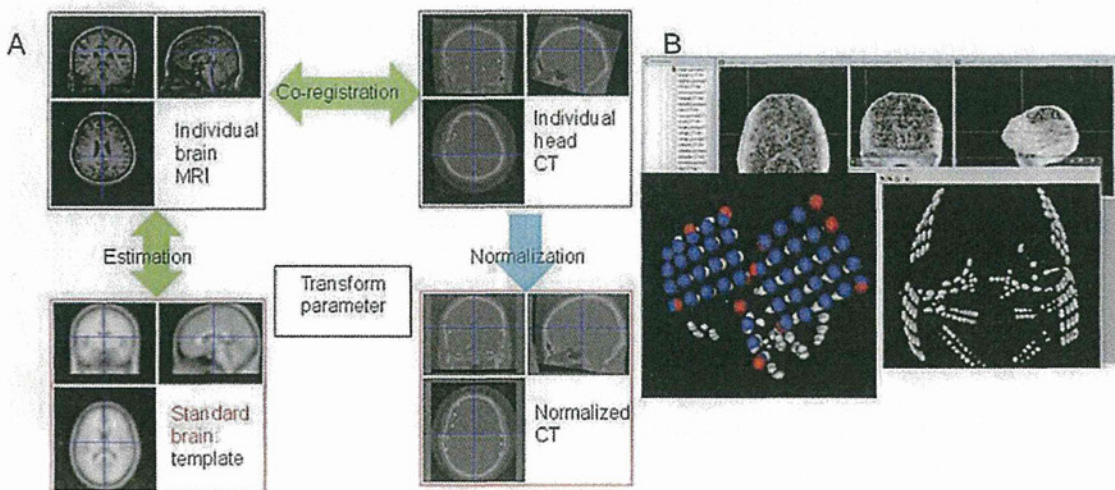


Fig. 2 Overview of normalization of ECoG electrode. (A) Transformation of MRI and CT coordination by SPM8. (B) Registration of transformed ECoG channels.

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

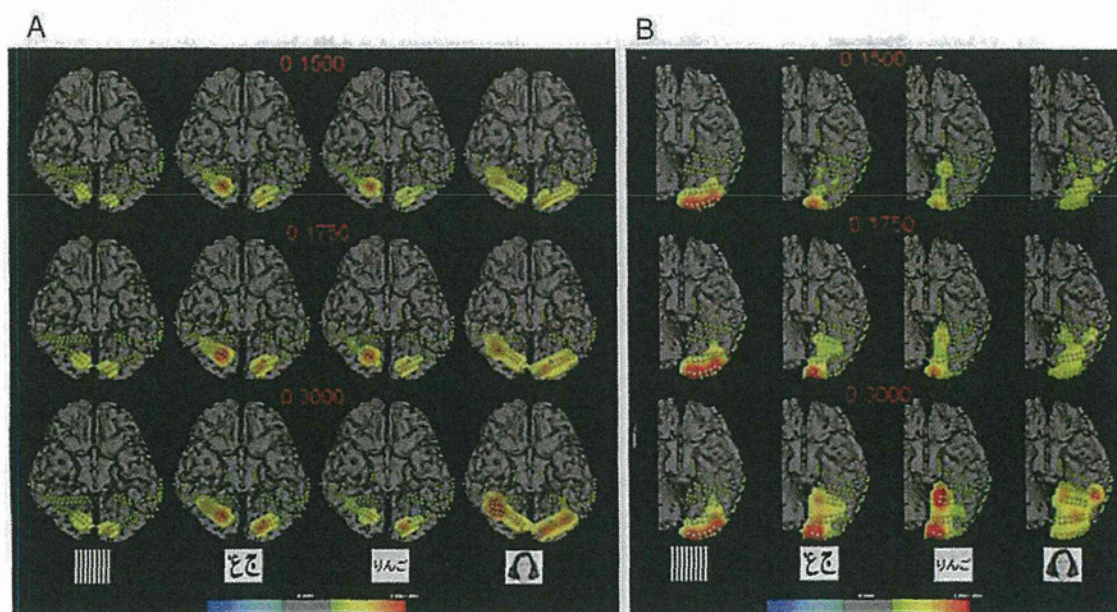


Fig. 3 Gamma band map related to different visual stimuli. (A) A patient with ECoG electrode on the bilateral temporal bases. (B) A patient with a high density ECoG electrode on the left temporal base. Face stimulation excited antero-lateral temporal bases than other stimuli. There are significant differences 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%) のクラス分解解析を行った。予測正答率はSupport Vector Machineでは91.1-97.7%、Sparse Logistic Regressionは

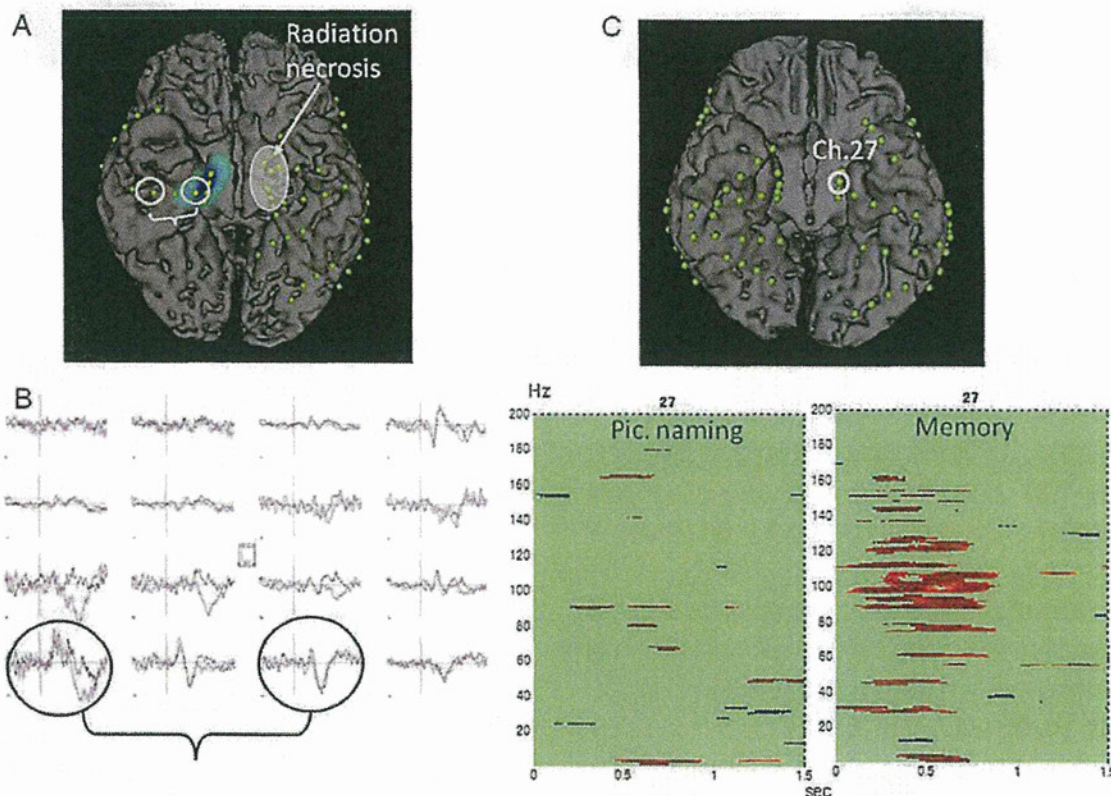


Fig. 4 Semantic-ECoG related to memory task. (A) Case 1 with radiation necrosis in the left medial temporal region. (B) Significant voltage changes at 600msec in averaged ECoG with memory task. (C) Case 2 with left-dominant memory related function. Time-frequency analysis demonstrates significant increase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

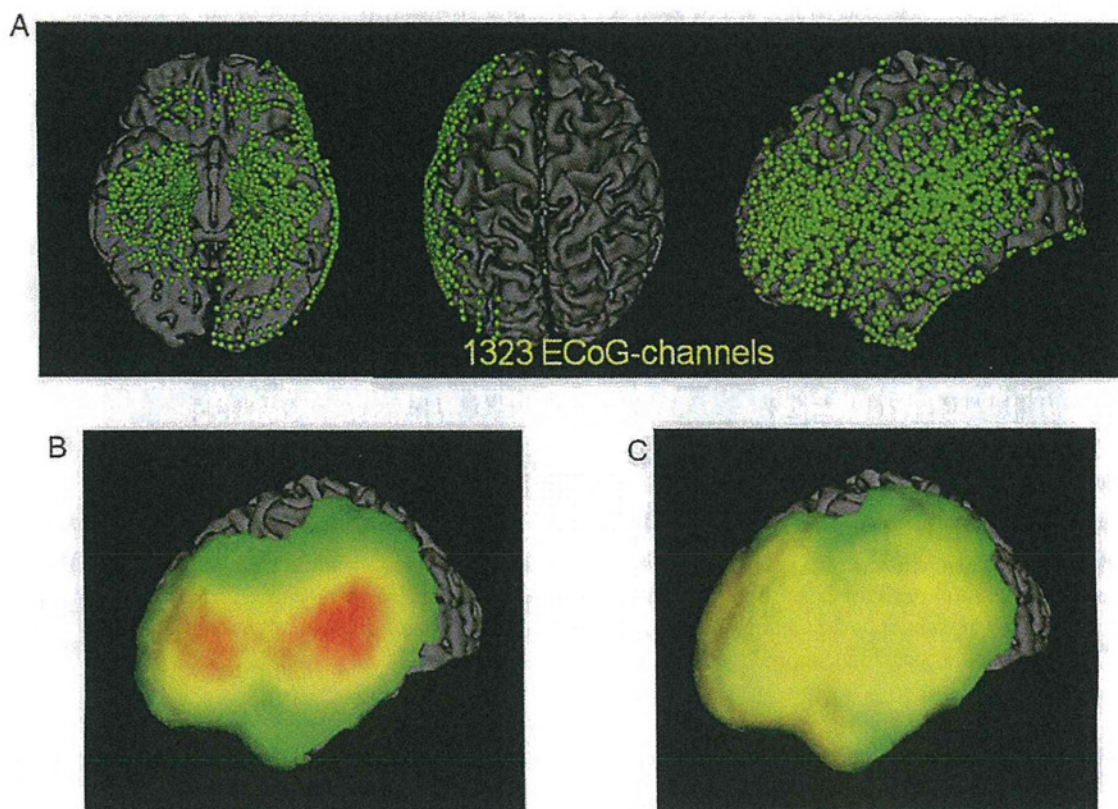


Fig. 5 (A) Normalization of 12 brains with 1323 ECoG electrodes. (B) Density correction making gradation of ECoG electrodes uniform.

80.2-89.3%であった。それぞれの計算時間は約2秒であった。

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 (Fig. 5A)。電極密度は下前頭回、上側頭回近傍に高い傾向があった (Fig. 5B) 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 (Fig. 5C)。

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 (Fig. 6)。

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、記憶課題の時に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

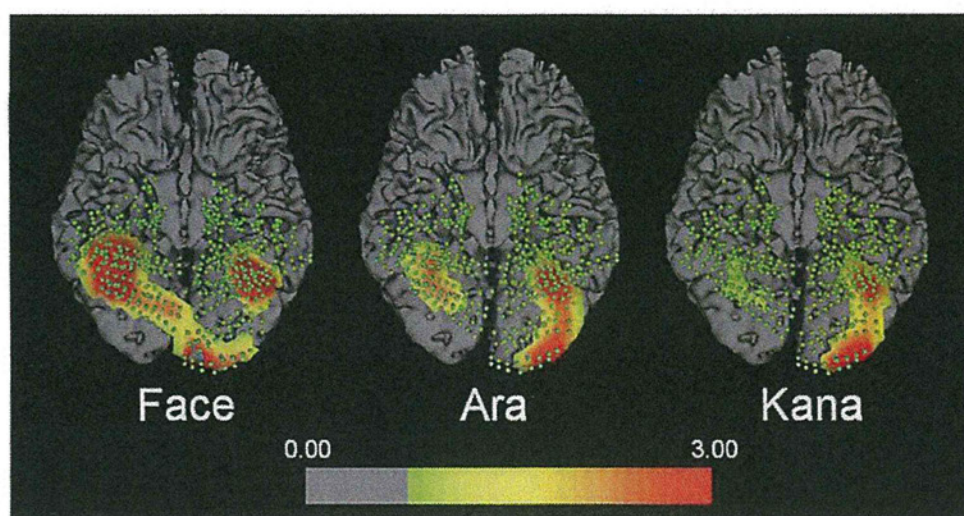


Fig. 6 Typical distribution of Gamma band components related to visual stimuli on the standard brain. Face stimuli activated the bilateral temporal base including inferior temporal and fusiform gyri with right hemispheric dominance. Kana stimuli evoked Gamma band components only in the left fusiform and parahippocampal gyri.

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例全例で記録力障害が出現し、上昇のない側の手術をした4例では記録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⁴⁾。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。また、これらのヒト高次脳機能解析がSupport Vector Machineのようなコンピュータ学習を応用することで、より客観的に行われることも期待できる。

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、脳虚血疾患診断に応用されてきた^{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の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. Electrographic 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 by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology*. 2003 Aug; 45(8) : 532-5.
- 8) Schuitmaker 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.

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

Summary

Localization Analysis of Language/Memory Functional Regions by Electrocorticogram

Kyousuke Kamada

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 (more than 80 channels) bilaterally for diagnostic purpose of intractable epilepsy. Semantic-ECoG was recorded with word, figure and face recognition and memory tasks. The ECoG raw data was processed by averaging and time-frequency analysis and the functional profiles were projected on individual brain surface. Acquired ECoG was classified by Support Vector Machine and Sparse Logistic Regression to decode brain signals. 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.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2012 ; 23 : 47-56

20. 脳機能画像に基づいた脳神経外科手術

安栄 良悟, 広島 覚, 上森 元気, 折本 亮介
三井 宣幸, 佐藤 正夫, 和田 始, 鎌田 恭輔

旭川医科大学 脳神経外科

はじめに

近年の神経画像検査法は、特に診断において著しく進歩しているが、実際の手術においては補助的な役割にとどまることが多い。しかし、ニューロイメージングを「解剖学的イメージング」と「機能的マッピング」の2つに分け、それぞれの意義を明確にして役割を与えることにより、実際の手術への応用はきわめて有用であると考えられる。以下に、それぞれの具体例を示し、その意義と役割について考察する。

解剖学的イメージング

実際の手術において剝離、到達しなければならない陰に隠れた脳神経や脳血管、動脈瘤などの構造物の位置関係をあらかじめ把握することが可能である。

症例 1 Nidus の陰に隠れた feeder (Fig. 1)

18歳女性。出血発症のAVM。搬入時JCS 300、緊急開頭血腫除去施行を行った。後日行った脳血管撮影にて3本のmain feederを有するAVMを認めた。脳血管撮影とMRIとをAVIZOによる3D画像処理にて合成し手術のシミュレーションとした。脳表には2本のmain feederが存在し、nidusの陰に3本目のmain feederが存在していることが予想された。術中所見では予想どおりの脳表の2本のfeederをとらえ、シミュレーション画像を参考に3本目のfeederも容易にとらえることが可能であった。全摘出され軽度の左不全麻痺は残存するも独歩退院となった。

症例 2 前床突起に隠れた破裂動脈瘤 (Fig. 2)

67歳女性。H & K grade 2 SAH。3DCTの血管と骨の情報をAVIZOにて3D画像処理を行った。動脈瘤は前床突起の陰に隠れ、シルビウス裂を剝離しても術野に入らないことが予想された。術中所見では予想どおりシルビウス裂の剝離後も動脈瘤は現れず、動脈瘤が存在すると予想される部分の前床突起を削除することにより全貌を確認、neck clippingを行った。術後経過に問題なく神経脱落症状なく退院となった。

また、目標構造物に到達しても、頸動脈のようにその内腔が問題となるものや、動脈瘤のようにclippingに際し壁の厚さが問題となるものがある。外表だけではなく、前もって内腔や壁の状態を把握しておくことが可能である。

症例 3 CEAにおける狭窄部の確認 (Fig. 3)

術前の脳血管撮影では図のように内頸動脈狭窄を認めている。しかし、脳血管撮影は血管内腔をみているものであり血管そのものが細いわけではない。CEAでは内シャントの安全な挿入や追加延長切開しないようにすることが大切であり、そのためにも血管切開の前に狭窄部分を把握しておくことが有効である。ICGを用いることにより狭窄部と健常部の位置関係を、血管切開前に透視することが可能である。

症例 4 動脈瘤の血管壁の確認 (Fig. 4)

一般的にしばしばみられる中大脳動脈瘤では、その形状ゆえに到達することよりもクリップをかけることが難しくなる。熟練した術者であれば外観から壁の厚さや硬度などを即座に判断すること

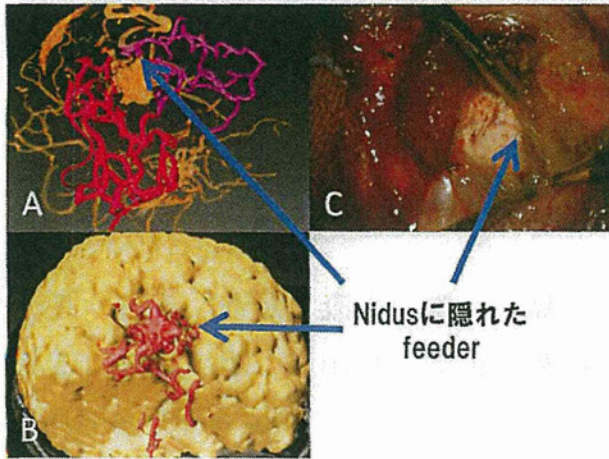


Fig. 1

A) 脳血管撮影では3本の主な流入血管が認められる。B) 3次元画像処理にて脳を合成させると前大脳動脈からの流入血管はnidusの陰に隠れている。C) あらかじめ把握しておくことにより術中効率的にこの流入血管を確保することが可能であった。

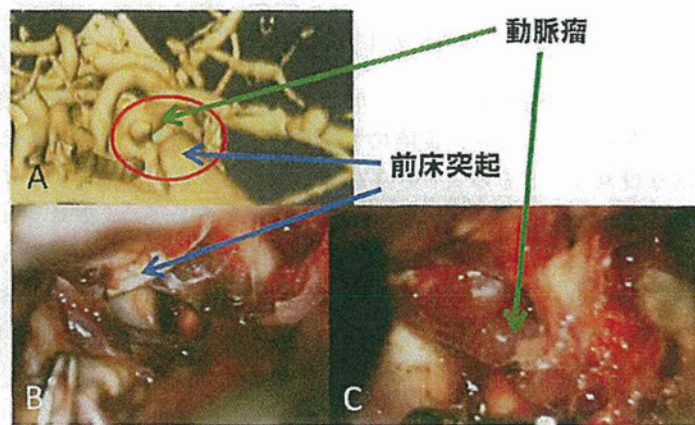


Fig. 2

A) AVIZOによる3D画像処理にて動脈瘤は前床突起の陰に隠れていることが予想された。B) シルビウス裂を解放しただけでは動脈瘤は視野に入らない。C) 予想されたように前床突起を削除するとその直下に動脈瘤は存在した。

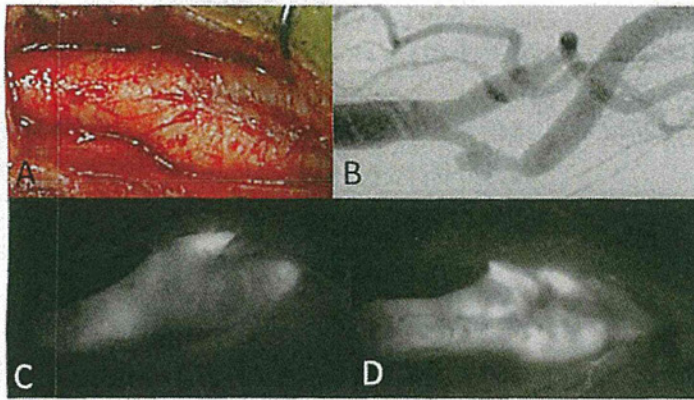


Fig. 3

A, B) 頸動脈を露出させても脳血管撮影で示される狭窄は見ることができない。C) ICGを用いることで狭窄部を可視化することができる。D) 内膜剝離後にICGを用いると狭窄が解除されていることを見ることができる。

も可能であろうが、実際には何度も母血管が狭窄しないようにクリップをかけなおすことが多くなる。そこで、術前より動脈瘤壁の状態を把握しておくことにより、動脈瘤壁に逆らわないスムーズなクリッピングが可能である。TOF-MRIでは脳血管撮影や3DCTと同様に血管内腔を描出してい

ることになるが、Heavy-T2WIでは実質と水のコントラストをより明確にすることにより、脳槽の浮かぶ血管の影、つまり外表を描出することができる。この2つをAVIZOにて合成し3D画像処理を行うことにより動脈瘤壁に逆らわないクリッピングが可能となる。

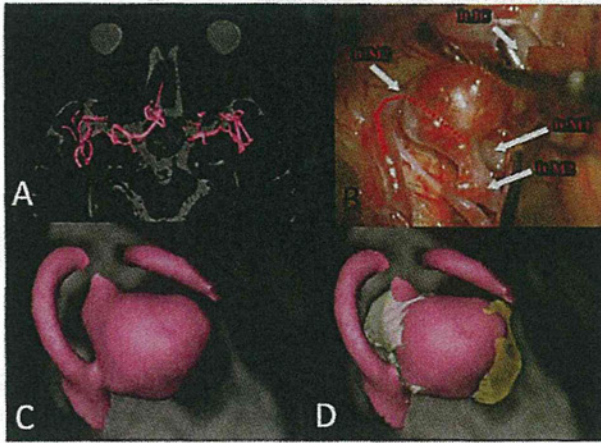


Fig. 4

A) TOF-MRA と Heavy T2WI を 3 次元画像処理。B) 外表からは動脈瘤壁の状態は見る事ができない。C) TOF-MRA は内腔を表しているため Heavy T2WI で示される脳槽には動脈瘤に影が描出される。D) 壁の描出により、壁の厚さに逆らわないようなクリッピングを心がけられる。

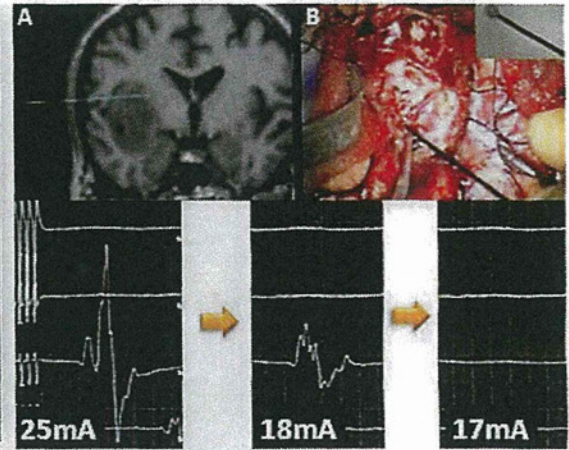


Fig. 5

A) 島回腫瘍に対し切除範囲をナビゲーションで確認。B) 白質刺激での最少閾値を測定することにより皮質脊髄路までの距離を予想する。

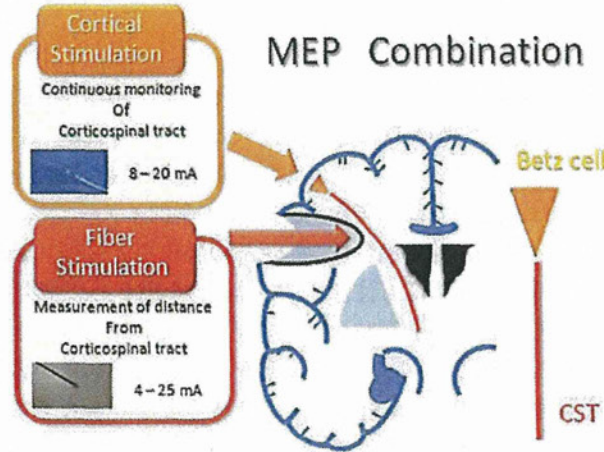


Fig. 6

皮質刺激 MEP により持続的なモニタリングを行いつつ、白質刺激にて皮質脊髄路までの距離を測りながら進んでいく。

機能的モニタリング

アプローチすれば肉眼的、または顕微鏡下に見ることのできる脳血管や脳神経などに対して、皮質脊髄路や言語野などは肉眼的に見ることができない。よってこれらを可視化するためにはニューロイメージングが大きな役割を果たすことになる。

症例 5 島部神経膠腫における皮質脊髄路の温存 (Fig. 5)

皮質脊髄路のモニタリングには皮質刺激 MEP が

有用であるが、これだけでは皮質脊髄路が温存されていることの確認にとどまってしまう。脳実質内腫瘍のように脳そのものに切除を加える場合には、皮質刺激 MEP の消失はすでに皮質脊髄路を損傷してしまったことを示しているため、これを未然に防がなくてはならない。白質刺激 MEP は皮質脊髄路を側面からその線維を刺激し最小閾値を測定することにより、皮質脊髄路までの距離を予測することができる¹⁾ (Fig. 6)。本例では最小閾値が 18 mA であり約 15 mm と十分な距離がある

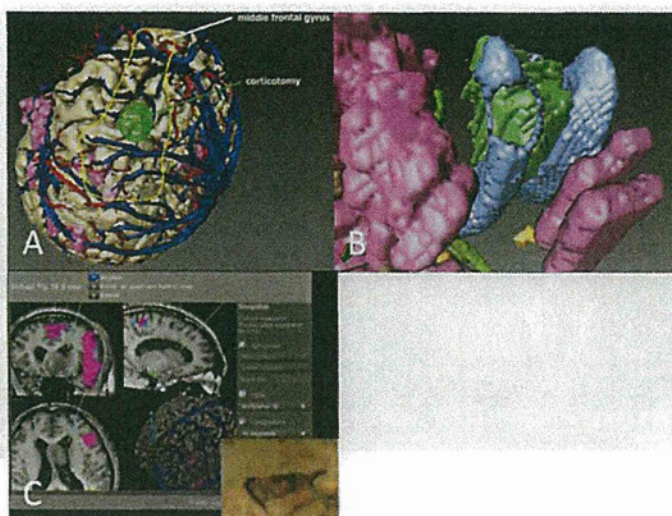


Fig. 7

A) 脳表に血管、言語野を3次元画像処理にて合成し皮質切開部をシミュレーションしている。B) 側脳室、モンロー孔、腫瘍への到達経路をシミュレーションしている。C) ナビゲーションに同期させ術前検討および手術をすすめている。

ことが予想され、術後も麻痺を認めなかった。

症例 6 機能領域、線維を回避した脳深部へのアプローチ (Fig. 7)

脳深部の病変へ到達するには、脳の一部を切除しなくてはならない。とりわけ優位半球の場合は皮質脊髄路だけではなく言語野、弓状束にも注意を払う必要がある。もちろん先人より安全経路は示されているが、術前、術中に把握できれば、より安全に到達および危険を回避しながらの切除が可能となる。本例は第三脳室から左のモンロー孔を経て側脳室に及ぶ神経膠芽腫である。脳表の言語野を避けての皮質切開、脳弓や皮質脊髄路を損傷せずにモンロー孔からどの程度腫瘍を切除できるかを術前術中にシミュレーションが可能であった。結果的に視床下部に付着した皮膜はあえて残したがほぼ全摘出でき、神経脱落症状なく後療法を行っている。

手術支援としてのニューロイメージングの意義

ニューロイメージングの目的とは、ただ単に美しい画像などを作るのではなく、臨床に有意義に応用することである。それゆえ、出来上がった個々のニューロイメージングに対する明確な目的をもったうえで、それを応用することが必要であ

る。そこで「解剖学的イメージング」と「機能的マッピング」に大別し目的を明確にすることにより、より有意義な役割を得るものと考えられる。

「解剖学的イメージング」では、脳血管や脳神経、深部の腫瘍など剝離・到達しなければ確認できない構造物を前もって把握することができる。症例1や症例2のように目標とする動脈瘤や流入血管などを、あらかじめその位置を把握しておくことにより迷うことが少なくなり、より無駄のない効率的なアプローチを行うことが可能となる。また、たとえば壁の厚い動脈瘤や内膜の肥厚した頸動脈などは、目標構造物に到達したとしても、外表が視覚に入るのみである。もちろん熟練した術者であればその場で内部構造の予測をたて処置するに至るところだが、症例3、症例4のように、動脈瘤壁や血管内腔を把握することにより、さらにスムーズかつ安全な処置が可能となる。

手術前、病変処置前に隠れた構造を把握することにより、より効率的な無駄のない手術を行えるところに「解剖学的イメージング」の意義が存在すると考えられる。

「機能的マッピング」は、手術中には顕微鏡を用いても肉眼的に把握できない構造物を、前もって把握することができる。運動機能では皮質脊髄路、

言語機能では Broca 領域, Wernicke 領域そして弓状束などが重要な機能を担っているにもかかわらず, 術中に肉眼的にこれらを確認することはできない。見えていないがゆえに, 神経脱落症状を出さないための「引き際」の判断が難しくなる。症例 5 では, 脳切除面より深部白質刺激(白質 MEP)を行うことにより, 実際には目に見えない皮質脊髄路までの距離を予測することが可能となった。また症例 6 では, 術前に言語野, 弓状束, 皮質脊髄路を 3D 画像処理により合成し, ナビゲーション上に同期させることにより, 実際には目に見えない機能領域, 線維を回避しながら損傷することなく病変部を摘出できている。

手術中には実際には目に見えない機能領域, 線維を把握することにより機能を温存した手術を行えるところに「機能的マッピング」の意義が存在すると考えられる (Fig. 8)。

ま と め

「解剖学的イメージング」と「機能的マッピング」の 2 つの面より, 手術支援としてのニューロイメージングの意義について検討した。

しかし, 手術には想定外のこともありうるため,

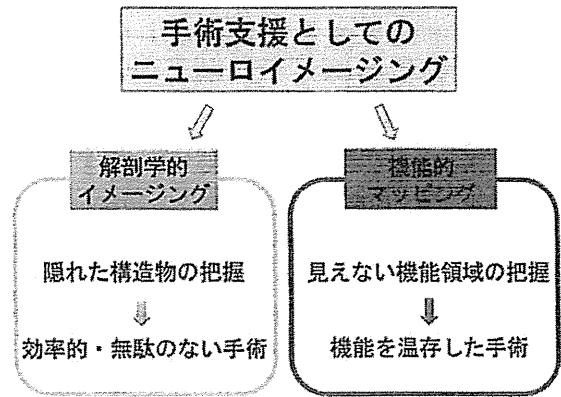


Fig. 8

手術支援としてのニューロイメージングを「解剖学的イメージング」と「機能的マッピング」に大別し目的をより明確にする。

単にニューロイメージングに頼るのではなく, 先人先輩の経験に学ぶ姿勢を継続しなければならぬと考えられる。

文 献

- 1) Kamada K, Todo T, Ota T, et al: The motor-evoked potential threshold evaluated by tractography and electrical stimulation. *J Neurosurg* 111(4): 785-795, 2009

脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第3報):小児疾患

白石秀明¹⁾ 尾崎勇²⁾ 井口義信³⁾ 石井良平⁴⁾
 鎌田恭輔⁵⁾ 亀山茂樹⁶⁾ 露口尚弘⁷⁾ 中里信和⁸⁾
 平田雅之⁹⁾ 渡辺裕貴¹⁰⁾ 橋本 勲¹¹⁾

要旨 脳磁図検査は、てんかん、脳血管障害、認知機能異常などの神経疾患に対して行われて来た。しかし、小児疾患の中で、てんかん以外は科学的根拠が現状において証明されていない。本研究では、文献検索に基づき、小児における神経疾患において、脳磁図検査がどのように行われているのかを調査した。検索は、MEDLINEを用いて、child AND (MEG OR magnetoencephalography)で行った。検索により、2010年6月までで、93論文が検索された。この中で、てんかん、一症例のみの症例報告、総説を除外すると、14論文が見出された。それらの対象疾患は、Dioxin暴露、脳室周囲白質軟化症、多小脳回、白皮症、もやもや病、Angelman症候群、書字障害、注意欠陥多動障害、広汎性発達障害であった。これら研究は全て後ろ向きの対照比較研究で、エビデンスレベルは2aが10論文、2bが4論文で、レベル1はなかった。推奨グレードは全てBであった。脳磁図検査は小児神経疾患研究において、てんかん研究以外では一般的ではないが、非侵襲的検査であり、乳幼児から繰り返し何度も検査を施行できるという利点を持つことから、発達脳における変化を考察する上で、脳磁図検査は有力な検査法となることが期待される。

目的

脳磁図検査は非侵襲的脳機能検査であり、その高い空間分解能や時間分解能を持つ特性から、種々の高次脳機能評価に関する研究が行われて来た。

特に、てんかん診断、ならびにてんかん手術の術前評価に対しては、多くの知見と優位性が見出されている¹⁾。

さらに、各種誘発磁場を用いた、高次脳機能研究においても、多くの知見が報告され、臨床現場に貴重な情報を提供している。

小児科領域における神経疾患の中で、その発症メカニズムや病態脳の機能が不明である疾患は数多く存在する。これらの病態解明のために、脳磁図検査は有用なツールになり得るのではと期待される。

今回我々は、文献検索に基づいて、小児疾患における脳磁図臨床研究のこれまでの動向を調べ、現状における臨床検査としての位置づけを評価した。

方法

文献検索にはPubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)を用いた。キーワード検索条件として、child AND (MEG OR magnetoencephalography)を用いて、1994年3月から2010年6月までの間に発表さ

- 1) 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野
 - 2) 青森県立保健大学健康科学部
 - 3) 東京都医学総合研究所ヒト統合脳機能プロジェクト
 - 4) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学
 - 5) 旭川医科大学脳神経外科
 - 6) 国立病院機構西新潟中央病院
 - 7) 大阪市立大学大学院医学研究科脳神経外科学
 - 8) 東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野
 - 9) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学
 - 10) 国立精神・神経医療研究センター
 - 11) 金沢工業大学
- 受付日: 2012年6月8日
 採択日: 2012年6月9日

れた文献を検索した。

てんかんに関しては、平田らが別に報告するため、検索された文献の中から除外した¹⁾。更に、1例のみの症例報告や総論も除外した。

エビデンスレベル分類には、米国医療政策研究局 AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (現 AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality) のエビデンスレベル分類を改変したものを用いた (表 1)。

さらにエビデンスレベルに臨床的価値も加味して、各文献の推奨グレードを設定した。文献の推奨グレード分類は脳卒中治療ガイドライン (<http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>) に準じた (表 2)。

表 1 エビデンスレベル分類

| | |
|--------|--|
| レベル 1a | ランダム化比較試験のメタアナリシス |
| レベル 1b | 少なくとも一つのランダム化比較試験 |
| レベル 2a | ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究, prospective study, concurrent cohort study など) |
| レベル 2b | ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究 (historical cohort study, retrospective cohort study など) |
| レベル 3 | ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究) |
| レベル 4 | 処置前後の比較などの前後比較, 対照群を伴わない研究 |
| レベル 5 | 症例報告, ケースシリーズ |
| レベル 6 | 専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む) |

結果

検索された 93 論文の中から、てんかん、単一のみの症例報告、および総論などを除外すると検索された論文は 14 論文となった (表 3)。この中で、ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (エビデンスレベル 2a) は 10 論文で、ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究以上の論文 (エビデンスレベル 2b) が 4 論文であり、エビデンスレベル 1b 以上の論文はなかった。また、推奨グレードは全てが B であった。

1. Dioxin 暴露

患児に対して視覚刺激を行い、左右に変動する刺激を用いた視覚刺激では、N2m 反応の潜時が遅延し、odd ball 課題では反応潜時が遅延するとともに振幅が減弱していた²⁾。

2. 脳室周囲白質軟化症

患児に対して、人が動く動画による視覚刺激を行い、周波数解析を行った。その結果、刺激に対する反応が低下し、正常で見られる 170 ms における 26.5 Hz

表 2 推奨グレード分類

| | |
|---------|---------------------------|
| グレード A | 行うよう強く勧められる |
| グレード B | 行うよう勧められる |
| グレード C1 | 行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない |
| グレード C2 | 科学的根拠がないので、勧められない |
| グレード D | 行わないよう勧められる |

表 3 文献の概要

| 対象疾患 | 患者数, 年齢 (平均, 年齢帯) | コントロール数 | システム (MEG 機器) | 誘発/自発 |
|----------------|-------------------|---------|-------------------------------|-------|
| 1 Dioxin 暴露 | 38 (7-12) | 44 | 151 : CTF | 誘発 |
| 2 脳室周囲白質軟化症 | 12 (11-16) | 9 | 151 : CTF | 誘発 |
| | 12 (13-17) | 10 | 151 : CTF | 誘発 |
| 3 多少脳回症 | 5 (5-15) | 0 | 122-204 : Neuromag | 誘発 |
| 4 Albinism | 3 (12-19) | 2 | 160 : Yokogawa | 誘発 |
| 5 もやもや病 | 4 (8-16) | 0 | 204 : Neuromag | 自発 |
| 6 Angelman 症候群 | 13 (5-28) | 17 | 204 : Neuromag | 誘発 |
| 7 Dyslexia | 64 (9) | 22 | 148 : 4D Neuroimaging | 誘発 |
| | 11 (8-13) | 9 | 37 : Biomagnetic Technologies | 誘発 |
| 8 注意欠陥多動性障害 | 17 (8-13) | 6 | 148 : 4D Neuroimaging | 誘発 |
| | 35 (11.7) | 0 | 148 : 4D Neuroimaging | 自発 |
| 9 広汎性発達障害 | 36 (2-16) | 0 | 148 : 4D Neuroimaging | 自発 |
| | 10 (7-17) | 10 | 37 : Biomagnetic Technologies | 誘発 |
| | 6 (8-17) | 6 | 151 : CTF | 誘発 |

Abbreviation: SEF: somatosensory evoked field; VEF: visual evoked field; SDM: single dipole method; ERF: event related magnetic field.

の律動反応が消失し、290 ms に出現していた³⁾。また、同様の刺激を使った視覚刺激実験で位相解析を行い、140-170 ms で右頭頂葉における活動が患児では低下していた⁴⁾。

3. 多小脳回症

患児では、体性感覚誘発磁場における N20m, P38m の振幅が患側で減弱していた。また、等価電流双極子の電流方向は健側と患側で異なっていた⁵⁾。

4. 白皮症

患児では、左右の1眼球に対する全視野刺激で、視覚誘発磁場が、対側半球のみに出現していた。正常対照では、両半球に誘発磁場が生じることから、患児では、非交差性の視覚経路が障害されていることが示唆された⁶⁾。

5. もやもや病

患児では、過呼吸負荷による re-build up の反応が患側半球に認められた。単一双極子法を用いて、この反応の磁場源を検索すると、障害脳の深部皮質に推定された⁷⁾。

6. Angelman 症候群

Angelman 症候群の 15q11-q13 の染色体欠失を認める群では、体性感覚誘発磁場において、N1m の頂点潜時の遅延、P1m の消失を認めた。しかし、原因遺伝子である *UBE3A* 遺伝子の点変異を認める群では、これらの所見は認めず、*UBE3A* 遺伝子に近接する、GABA レセプター関連遺伝子の関与が示唆された⁸⁾。

7. 書字障害

/ba/ の発語音を聞かせる中に、/da/ の音を混合する odd ball 課題を用いた解析で、正常対照では右半球前頭部優位に出現する N260m の反応性が、患児では両半球対称性に出現し、反応の非対称性が減弱していた⁹⁾。

また、Heim らは、同じく /da/ と /ga/ を組み合わせた odd ball 課題を用いた研究を左半球のみに置いた 37 ch センサーで、右利きの患児・対照を用いて、誘発磁場活動を計測した。正常対照では、80 ms における一次反応 (M80) の発現部位が、210 ms における二次反応 (M210) の発現部位より前方に存在していたが、患児では逆に M210 が、M80 より前方に存在していた¹⁰⁾。

8. 注意欠陥多動障害

患児では、Wisconsin card sorting test を施行しながら磁場活動を計測する、事象関連誘発磁場反応において、200-300 ms の内側側頭葉から、400-500 ms の左前頭葉帯状回に至る活動が減弱した¹¹⁾。

また、Wienbruch らは、自発活動の周波数解析において、メチルフェニデートにより、1.5-25 Hz のパワー上昇と左前頭葉で theta 帯域のパワー上昇が認められたと報告している¹²⁾。

9. 広汎性発達障害

脳波異常は認めなかったが、脳磁図ではシルビウス裂周辺に特異的磁場活動を認めた。アスペルガー障害群では右半球に多くの棘波を認めた¹³⁾。また、Wilson

| 課題・計測方法 | 解析方法 | エビダンス レベル | 推奨 グレード | 著者 | 発表年 | 雑誌名 |
|------------------------|-------|--------------|------------|-----------------------|------|-------------------|
| 動画による視覚刺激, odd ball 課題 | 位相解析 | 2a | B | Schclart NA, et al | 2008 | Clin Neurophysiol |
| 動画による視覚刺激 | 周波数解析 | 2a | B | Pavlova M, et al | 2007 | Neuroimage |
| 動画による視覚刺激 | 位相解析 | 2a | B | Pavlova M, et al | 2006 | Ann Neurol |
| SEF | SDM | 2b | B | Ishitobi M, et al | 2005 | Brain Dev |
| VEF | SDM | 2a | B | Ohde H, et al | 2004 | Vision Res |
| 過呼吸負荷 | SDM | 2b | B | Qiao F, et al | 2003 | Childs Nerv Syst |
| SEF | SDM | 2a | B | Egawa K, et al | 2008 | Neuroimage |
| odd ball 課題 | SDM | 2a | B | Paul I, et al | 2006 | Neuropsychologia |
| odd ball 課題 | SDM | 2a | B | Heim S, et al | 2000 | Neuropsychologia |
| ERF | SDM | 2a | B | Mulas F, et al | 2006 | Biol Psychiatry |
| | 周波数解析 | 2b | B | Wienbruch C, et al | 2005 | BMC Psychiatry |
| | SDM | 2b | B | Muñoz-Yunta JA, et al | 2008 | Clin Neurophysiol |
| click 刺激 | 周波数解析 | 2a | B | Wilson TW, et al | 2007 | Biol Psychiatry |
| 音声による母音刺激 | SDM | 2a | B | Flagg EJ, et al | 2005 | Neurosci Lett |

らは、聴覚誘発磁場において周波数解析を用い、患児では左半球の200-500 ms 付近の40 Hzのパワーが減弱していることを示した¹⁴⁾。更に、Flaggらは、母音による音声刺激によって、正常児では刺激に対する反応が両側から左側に収束していくが、患児では右側に収束していることを示した¹⁵⁾。

考案

小児神経疾患に対する脳磁図検査の応用は、てんかんに対する適応が多く認められ、これまでの報告論文も多い¹⁾。特にてんかん手術の術前検査として、脳磁図の持つ非侵襲性は、てんかんの発現部位、すなわちてんかん原性焦点の特定を非侵襲的に行える点で、非常に有用である。

一方、てんかん以外では、本研究で見出された9疾患に対してその有用性が検討されている。てんかん以外の疾患で脳磁図検査を施行する場合は、自発活動の検討や刺激を用いた誘発反応を計測する必要があり、覚醒時に頭部の動きを可能な限り抑制した状態で検査を行う必要がある。小児では、自発活動の計測あるいは体性感覚誘発磁場などの基礎的な誘発反応は、全身麻酔での計測が可能であるが、高次脳機能を計測する誘発刺激試験では、検査中の協力が得られない場合が多く、体動のため誘発反応を加算平均することが出来ないことがある。また、発達遅滞を合併した場合には、特にその傾向が強い。それ故、脳磁図検査が施行できる小児神経疾患症例は限定的とならざるを得ない。

また、全頭型脳磁計はヘルメット型の形状をしており、これらの多くは成人用に作られており、小児が被験者となるとヘルメットと頭部の間に大きな隙間が生じるため、磁場信号を捕捉するのに困難が生じる。

以上の理由により、小児神経疾患に対する脳磁図研究の報告が少ないものと考えられる。近年、小児の頭部形状に合わせた、小児用脳磁計が開発されてきており、乳児期でも計測が可能になり¹⁶⁾、これらを用いて、小児神経疾患の脳磁図研究が更に発展していくことが期待される。

脳磁図は高い空間分解能に加え、時間分解能に優れる利点がある。Functional MRI (fMRI)、あるいはpositron emission CT (PET) による機能画像検査でも、小児神経疾患の考察は可能であるが、経時的な脳機能

変化の評価は出来ず、脳磁図に比し時間分解能に劣る。また、fMRI、PET検査においても、脳磁図検査でも問題になる、検査中の体動に対する対策が必要である。一方、EEGを用いた誘発研究は、体動による影響が脳磁図検査より少なく、小児症例に対する適応は広いと評価される。しかし、小児症例で使用できる電極数は20極程度に限られ、脳磁図より空間分解能に劣るとされている^{17, 18)}。以上の理由から、脳磁図検査は小児神経疾患研究においても有用な検査手法であると考えられた。

結語

脳磁図検査は施行施設に限られ、小児の検査に当たっては鎮静などの処置を要することもあるため、適応も限定的である。しかし、脳磁図検査は非侵襲的検査であるので、繰り返し、何度も検査を施行できるという利点を持つ。

今回の検討では、前方視的な介入研究の報告は見出せなかったが、小児疾患研究、特に発達脳における変化を考察する上で、脳磁図検査は有力な検査法となることが期待され、今後の研究報告が待たれる。

謝辞

本研究は、文部科学省 ほくりく健康創造クラスター広域化プログラム：MEG標準化制定研究プログラムによる補助を受けた。

文献

- 1) 平田雅之, 亀山茂樹, 後藤 哲ら: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第1報): てんかん. 臨床神経生理学 40 (3): 140-146, 2012.
- 2) Schellart NA, Reits D: Influences of perinatal dioxin load to visual motion and oddball stimuli examined with an EEG and MEG analysis. *Clin Neurophysiol* 119(7): 1486-1495, 2008.
- 3) Pavlova M, Lutzenberger W, Sokolov AN, et al: Oscillatory MEG response to human locomotion is modulated by periventricular lesions. *Neuroimage* 35(3): 1256-1263, 2007.
- 4) Pavlova M, Marconato F, Sokolov A, et al: Periventricular leukomalacia specifically affects cortical MEG response to biological motion. *Ann Neurol* 59(2): 415-419, 2006.
- 5) Ishitobi M, Nakasato N, Yoshimoto T, et al: Abnormal primary somatosensory function in unilateral polymicrogyria: an MEG study. *Brain* 128(1): 22-29, 2005.
- 6) Ohde H, Shinoda K, Nishiyama T, et al: New method for detecting misrouted retinofugal fibers in humans with