

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	小川 博司
<p style="text-align: center;">学位論文題目</p> <p style="text-align: center;">Clinical Impact and Implication of Real-Time Oscillation Analysis for Language Mapping</p> <p style="text-align: center;">(高周波律動を用いた言語機能マッピングの臨床応用とその有用性)</p> <p style="text-align: center;">共著者名 鎌田 恭輔</p> <p style="text-align: center;"><i>World Neurosurgery</i>, volume 97C, 2017, Pages 123-131</p>			

研 究 目 的

脳腫瘍が言語機能野に存在している場合、脳機能温存のために詳細な機能マッピングが必要である。脳皮質電気刺激(Electro cortical stimulation: ECS)が脳機能マッピングのゴールドスタンダードであるが、多くの測定時間を要することや電気刺激による痙攣のリスクを伴う侵襲の高い検査である¹。一方で、機能的MRIや機能的PETなどの方法は低侵襲な検査法ではあるが、時間空間分解能が低く神経細胞の活動を調べるにはあまりにも不十分であるとされている²。

こうした中、近年脳皮質電位(Electrocorticogram: ECoG)の高周波成分(60-140Hz)である高周波律動(High Gamma Activity: HGA)が課題に応じた脳機能を反映していると注目されている³。ECoGは自発電位であることから、痙攣のリスクはほとんどない。さらに、時間空間分解能が高く、信号雑音比も高いことから低侵襲かつ精度の高い脳機能マッピング法になり得ると考えられた。

この技術を臨床応用するため、われわれはHGA測定に必要な課題トリガーを脳波計測器に組み込み、測定・解析・結果表示をリアルタイムで行える環境を確立してきた。そして、覚醒下手術の4例についてHGAリアルタイムマッピングを施行し、その有用性を報告した。今回、さらに多数の症例についても同様に有用性が認められるかを検証した。また、慢性硬膜下電極を留置したてんかん症例と覚醒下手術症例とを比較検討することで測定環境に関わらず精度の高いマッピングが行えるかについても検証した。

材 料 ・ 方 法

(対象)

7人の脳腫瘍患者と5人のてんかん患者が本研究に参加した。脳腫瘍症例はいずれも優位半球の言語領域に腫瘍が存在しており、覚醒下手術での言語機能温存が必要とされる症例であった。また、てんかん症例はいずれも難治性てんかんであり、硬膜下電極を留置して詳細な焦点診断と脳機能野の診断が必要とされる症例であった。全ての患者からインフォームド・コンセントを取得し、書面で同意を得た。研究内容についても旭川医科大学倫理委員会の承認を得て施行した。

(硬膜下電極留置)

本研究では、4極電極1枚を基準電極、20極電極2枚(合計40極)を脳機能マッピングに用いた(ユニークメディカル社、日本)。硬膜下電極の直径は3mmでシリコン製のシートに埋め込まれており、電極間は10mmである。手術で開頭後、脳表に硬膜下電極を腫瘍及び近傍に留置し、脳表をデジタルカメラで撮影した。その画像をバックグラウンドに電極位置を照合しながらコンピューター上に電極モニタージュを作成した。

(リアルタイムHGAマッピング)

脳波計測にはg-Hiamp (g.tec社、オーストリア)を用い、硬膜下電極のリード線を付属の電極ボックスを介して接続した。HGAマッピングでは、言語課題(絵の名前を答える課題と文字読み課題)を行った。課題提示は患者前方に設置した外付けのモニターを通して、視覚刺激にて行った。20秒間の非活動時間と20秒間の活動時間を3セット繰り返して行った。すべ

ての課題は提示時間1000msec、提示間隔を1500msec、平均120回の提示回数とした。刺激提示前の500msecをリファレンスとして、HGA(60-170Hz)がt検定で統計的に有意($p < 0.05$)に上昇している電極を検出した。この解析手順は脳波測定と同時に行えるプログラムであり、リアルタイムに解析結果を表示した。この結果は電極上に赤バブル状に表示し、HGAの上昇が非活動時間に対して有意に上昇しているほど大きく、上昇していないほど小さくなるように表示した。

覚醒下手術群では、測定は全て手術室で行い、手術機器が混在するノイズが多い環境での測定だった。一方で、てんかん患者群について、測定は全てシールドルームで行い、極力ノイズが少ない環境で測定を行った。

(ECSマッピング)

電気刺激装置はNeuromaster (日本光電、日本)を用いて、 $500 \mu\text{sec}$ 幅の矩形波で50Hz、4-15mAの適切な刺激電流で硬膜下電極上の2つの電極間をバイポーラー刺激した。電気刺激により発語停止や錯語を認めた時に言語反応ありと判定し、その他15mAでも反応を認めない場合は反応なしと判定した。電気刺激により誘発された症状と電極番号を記録し、最終的に電極配置図上にまとめて表示した。HGAマッピングの結果とECSマッピングの結果とを電極ごとに詳細に比較し、感度および特異度を算出して整合性について検証した。また、HGAマッピングに要した時間とECSマッピングに要した時間を比較検討することで、マッピングの時間短縮に貢献できるかも合わせて検証した。

成 績

すべての覚醒下手術患者は十分に言語課題を遂行することができた。また、すべての症例に対して電気刺激マッピングも施行することができた。その結果、感度が $90.1\% \pm 11.2\%$ 、特異度は $90.0\% \pm 4.2\%$ であった。測定環境が異なるてんかん症例では、言語課題(物品呼称)の感度は $86.0 \pm 19.6\%$ 、特異度は $87.6 \pm 6.7\%$ であった。HGAマッピングは覚醒下手術およびてんかん症例ともに整合性があり、また、両者に統計学的有意差は認めなかった(感度： $p=0.36$ 、特異度： $p=0.25$)。手術中のHGAマッピングとECSマッピングの測定時間を比較検討したところ、HGAは 9.3 ± 2.3 分で、ECSは 26.3 ± 8.0 分であり、統計学的に有意に時間の短縮が得られていた($p=0.046$)。

HGAマッピングはリアルタイムに活動を捉えることができることから、言語課題中の脳表の活動の経時的な変化を捉えられた。特記すべき点として、言語課題遂行の初めは側頭葉の活動が強く、その後側頭葉の活動が減弱し、徐々に前頭葉の活動が上昇するという神経活動の変化を捉えることができたことである。また、側頭葉底部に腫瘍が存在した症例に対して側頭葉底部のマッピングも施行した。その結果、漢字課題で特異的に反応する領域を捉えることができた。漢字認識は側頭葉底部にあることが知られており、HGAマッピングにより漢字認識の機能温存を行うことができた。

考 案

HGAリアルタイムマッピングは短時間で測定環境に依存せずに高精度に言語機能局在を捉えることができた。また、刺激を必要としないため痙攣誘発のリスクが少ないことが利点であった。脳皮質脳波測定では α 波からHGAまで広域の周波数を捉えることができる。これまでの研究では、HGAが最も脳機能局在を捉えていることが認められており、今回のマッピングでもHGAマッピングの有効性を示すことができた³。HGAマッピングの問題点として、マッピングに課題遂行を必要とするため、患者協力がなければ良好な結果を得られない点である。また、脳皮質の神経活動を捉えることができているが、脳深部白質の情報を完全にとらえていないことも課題である。我々は、HGAマッピングがECSマッピングの代替法になり得ると期待しているが、いまだにECSマッピングを省略できない現状ではある。今後は、課題を必要としなくともHGAマッピングを行える手法や、深部白質も捉える手法、また、その他の周波数帯域にも着目したマッピングを行うことで、今後の可能性を広げていきたい。

結 論

HGAマッピングは痙攣のリスクなく短時間で精度の高い言語機能マッピングが可能であった。また、ノイズにも強く十分に覚醒下手術で臨床応用できた。こうしたことから、HGAマッピングはECSマッピングの代替法となる可能性が十分に示された。今回は言語機能のみの検証であったが、今後研究を進めることでその他多くの脳機能マッピングにも応用できる可能性が十分にある。




引 用 文 献

1. Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 1989; 71: 316-326.
2. Giussani C, Roux FE, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C: Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery* 2010; 66: 113-120
3. 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; 128: 1556-1570.

参 考 論 文

1. Hiroshi Ogawa: Rapid and Minimum Invasive Functional Brain Mapping by Realtime Visualization of High Gamma Activity during Awake Craniotomy, *World Neurosurgery*, volume 82, Issue5 (2014), 912e1-e10

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	小川 博司
<p>審査委員長 高草木 薫 </p> <p>審査委員 大田 哲生 </p> <p>審査委員 吉田 成孝 </p>			
<p>学位論文題目</p> <p>Clinical Impact and Implication of Real-Time Oscillation Analysis for Language Mapping (高周波律動を用いた言語機能マッピングの臨床応用とその有用性)</p> <p>World Neurosurgery 掲載 Volume 97C, 2017, pages 123-131</p>			
<p>I. 学位論文の概要</p> <p>腫瘍病変に対する脳神経外科手術では、病変摘出の範囲を決定するために脳機能マッピングを実施する。従来の手法としては皮質電気刺激法が用いられてきたが、これは長い計測時間と痙攣発作のリスクを伴う。一方、脳機能画像検査(f-MRI等)は低侵襲であるものの、時-空間解像度が低いため、マッピングとしての役割を十分に果たせない。こうした中、脳皮質電位の高周波律動(High-Gamma Activity; HGA)成分(60-140Hz)が皮質局所の神経細胞活動を反映すると考えられるようになった。そこで学位申請者らは脳機能マッピングに脳皮質電位解析を導入し、言語領野における腫瘍摘出臨界領域の決定に同手法が有効であるか否かを検討した。</p> <p>研究の対象として言語領野およびその周囲に脳腫瘍を持つ7名と癲癇患者5名(対照群)を選んだ。全ての手術は覚醒下を実施し、脳皮質電位記録用の硬膜下電極を標的領域に装着した。全例において言語課題に伴うリアルタイムの局所HGAが感覚性言語中枢</p>			

領野から導出・記録された。また、電気刺激マッピングとの比較により、脳皮質電位解析法の感度と特異度は90%以上であった。さらに筆者らは、同手法が、① 電気刺激マッピングよりも大幅（約 1/3）に解析時間を短縮できること、② 電気刺激が不可能な脳領域にも適応できること、③ 皮質内の神経回路機能の解析も可能であること、④ 痙攣発作のリスクが極めて少ないこと、⑤ 電磁シールド設備など特別な手術環境を必要としないこと、等を明らかにした。これらの成績は、「脳皮質電位記録を用いた HGA 解析は、覚醒下脳神経外科手術における脳機能の評価に極めて有益性が高い手法である」ことを示している。本論文は、2017年の World Neurosurgery 誌に掲載された。

II. 学位論文に対する審査評価

本研究は、脳皮質電位記録法が現行の皮質刺激法よりも優れた解析・評価手法であることを証明した。従って、本研究の脳神経科学領域に対するインパクトは極めて大きい。

小川氏は、神経生理学、神経解剖学、リハビリテーション医学を専門とする各審査員の査問に際して真摯な態度で臨むと共に、当該学問分野における広くかつ深い知識に基づいて、難解な質問に対して的確な回答で対応した。

これら、本学位論文ならびに論文に対する各審査員の査問成績に基づき、各審査員は、小川博司氏が旭川医科大学の博士（医学）に相応しいと判断する。