

博士論文（要約）

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）

旭川医科大学大学院医学系研究科博士課程医学専攻

小川 博司

（共著者: 鎌田 恭輔）

「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脳機能局在を調べるには不十分である²。

こうした中、脳皮質電位(Electrocorticogram: ECoG)の高周波成分である高周波律動(High Gamma Activity: HGA, 60-140Hz)が課題に応じた脳機能局在を反映していると注目されている³。ECoGは自発脳波であることから、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。

これまで、てんかん症例に対してシールドルームでHGAマッピングを行い、その有用性を確認してきた。今回、この技術をさらに臨床応用するため、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た。そして、覚醒下手術症例に対してHGAリアルタイムマッピングを施行し、その有用性が認められるかを検証した。また、てんかん症例と覚醒下手術症例の測定結果を比較することで、脳疾患および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例の脳腫瘍患者と5例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。1200Hz のサンプリング周波数で測定し、脳波信号はデジタル信号化してコンピューターに取り込んだ。測定に用いる言語課題は「絵の名前を答える課題」と「文字読み課題」を準備し、患者前方に設置したモニターを通して視覚刺激で行った。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。20 秒間の非活動時間と 20 秒間の活動時間を 3 セット繰り返して施行し、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リアルタイムに結果表示した。この結果は電極上に赤バブル状に表示され、また、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 μ 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。患者の前方に同様の絵および文字を提示し、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、電極配置図上にまとめた。HGA マッピングと ECS マッピングの結果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することで、マッピング時間が短縮できたか検証した。

「成績」

すべての覚醒下手術患者は問題なく言語課題を遂行することができた。その結果、ECS マッピングを基準とした HGA マッピングの感度は $90.1\pm 11.2\%$ 、特異度は $90.0\pm 4.2\%$ であった。また、測定環境が異なるてんかん症例では、感度は $86.0\pm 19.6\%$ 、特異度は $87.6\pm 6.7\%$ であった。覚醒下手術およびてんかん症例ともに HGA マッピングは 85%以上の高い精度で、また、両者に有意差は認めなかった (感度: $p=0.36$ 、特異度: $p=0.25$)。そして、覚醒下手術での 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 ($p=0.046$)。

今回の研究での新たな発見として、HGA マッピングではリアルタイムに言語機能活動の経時的な変化を捉えられることが挙げられた。具体的に、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 HGA リアルタイムマッピングを施行し、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ことも新たな試みであった。漢字認識は側頭葉底部にあることが知られていたが、HGA リアルタイムマッピングが行われた報告はこれまでにない。この症例では、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測定環境に依存せず安全かつ短時間で高精度に言語機能局在を捉えることができた。さらに、経時的な変化を捉えることで言語ネットワークも可視化することができた。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が、今回の研究で HGA に注目したマッピング法の有効性を示すことができた³。ただし、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、深部白質マッピングも捉えられる手法、さらに、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. Electrocorticographic 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