

令和元年6月15日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10797

研究課題名(和文) 術中皮質脳波におけるセボフルラン濃度切替・高周波振動はてんかん焦点を推定可能か

研究課題名(英文) Can intraoperative HFO under Sevoflurane anesthesia identify the epileptic focus?

研究代表者

田村 健太郎 (TAMURA, KENTARO)

奈良県立医科大学・医学部・学内講師

研究者番号：00423913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：難治てんかんに対するてんかん焦点切除術において、てんかん焦点を同定するためには、頭蓋内脳波記録が必要なことが多いが、侵襲的であることから施行できないことがある。もし切除術中の脳波で焦点が正確に判断できれば、頭蓋内脳波がスキップできる。頭蓋内脳波記録での高周波振動が、てんかん焦点部位決定に有用である報告が多数あり、本研究では術中の高周波振動を測定し、てんかん性異常波を誘発する吸入麻酔薬セボフルランの影響を調査した。結果、頭蓋内脳波記録で決定されたてんかん焦点部位では、低いセボフルラン濃度で高周波振動の出現頻度が高いことが判明。この知見で、術中脳波によるてんかん焦点同定の可能性が示せたと考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治てんかんに対するてんかん焦点切除術において、てんかん焦点を同定するためには、頭蓋内脳波記録が必要なことが多いが、侵襲的であることから施行できないことがある。もし切除術中の脳波で焦点が正確に判断できれば、頭蓋内脳波がスキップできる。今回の結果から、手術中のセボフルラン麻酔下の高周波振動測定が、慢性頭蓋内脳波記録の代替となり得ることを示せたが、同時に濃度による影響を十分考慮する必要があることも判明した。この結果を発展させることで、頭蓋内脳波をスキップできる可能性があり、侵襲性が低く、より安全にてんかん外科治療を行うために意義のある成果であったと考える。

研究成果の概要(英文)：We identified the epileptic focus by using chronic intracranial electrocorticography (ECoG). Before craniotomy, we recorded intraoperative ECoG under Sevoflurane anesthesia with the same electrodes as the ones for chronic intracranial ECoG. The group in which the hippocampus was included in seizure onset zone, high frequency oscillations are more frequent on the hippocampus under lower concentration of Sevoflurane than the group in which the hippocampus was not included in seizure onset zone. From these findings, we could identify the epileptic focus only with intraoperative ECoG under Sevoflurane anesthesia. But we should consider that the concentration of Sevoflurane could influence the effects of provocation of high frequency oscillations.

研究分野：てんかん外科

キーワード：HFO 術中脳波 セボフルラン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬剤抵抗性難治性てんかんに対するてんかん焦点切除術において、切除範囲の決定には慢性頭蓋内脳波記録による発作起始域の同定は重要な役割を果たし、とくに MRI で異常を認めない症例では、基本的にスキップすることができないと言われるが、行動制限が必要なことや創部、電極リードを触らないなどの患者の検査への理解、協力が欠かせず、小児や知的障害のある患者では安全な施行が困難な場合がある。そのような患者で慢性頭蓋内脳波記録の代替として術中皮質脳波が使用されることがあるが、焦点同定の正確性については議論が多い。とくに本邦でよく使用される吸入麻酔薬であるセボフルランによって、てんかん性異常波が誘発されることはよく知られている事実で、大脳皮質における興奮性および抑制性ニューロンの相互作用に対する影響が推定されているが、その機序は十分解明されていない。また、誘発されたスパイクの出現頻度、分布は個人差が大きく、たとえば同じ側頭葉内側てんかんにおいても、一定の傾向を見いだすことはできないため、一つの濃度で出現するスパイクの頻度、分布によって術中に焦点を同定することは困難であることが多い。そこで当科では、二つの異なるセボフルラン濃度 0.5MAC および 1.5MAC で皮質脳波を測定すると、1.5MAC 下で皮質脳波スパイク数が 0.5MAC 下での測定に比べて増加する現象に着目した。この増加率は、てんかん原性の強さに相関すると考えられ、また患者間での比較が可能となるために、術中皮質脳波で焦点を同定するためのバイオマーカーになり得ると考えている。これまでの当科での検討で、側頭葉てんかんにおいて、海馬切除が必要な症例では海馬でのスパイク増加率が高いことを示唆する結果を得ているが、有意差を得られていない。最近、高周波振動 (high frequency oscillations: HFO) による発作焦点同定の試みが多くなされており、その有用性について多くの研究があるが¹⁾、セボフルラン麻酔下での HFO 測定の報告はまだなく、どのような挙動 (慢性頭蓋内脳波記録中に測定された HFO 出現頻度との相関や、濃度による出現頻度の変化など) を示すかは判明していない。スパイク同様、セボフルラン濃度によって出現頻度が変わるのであれば、スパイクより正確な焦点同定のバイオマーカーになるかもしれない。一例として、MRI 病変のない側頭葉てんかんや、海馬硬化・萎縮がなく外側皮質に病変がある側頭葉てんかんに対するてんかん焦点切除術において、切除すべきてんかん焦点が外側皮質のみであるか、海馬切除を要するか決定するためには慢性頭蓋内脳波記録が必須と考えられるが、何らかの理由 (年齢、知的障害など) で慢性頭蓋内脳波記録が不可能な場合に、セボフルラン濃度変化に伴う HFO 頻度の増加率が海馬切除、非切除の判断の材料になり得る可能性があり、今回の研究ではこの仮説を検証する。

2. 研究の目的

セボフルラン濃度切り替えによる、術中皮質脳波における HFO 出現頻度の変化を観察し、焦点同定が可能かどうか、とくに今回の研究では側頭葉てんかんにおける海馬切除の必要性を評価可能かどうかを確認する。

3. 研究の方法

対象: 2015 年から 2018 年に当科で慢性頭蓋内脳波記録を行い、発作間欠期に海馬傍回からの発作間欠期てんかん性放電を認め、MRI で海馬硬化や萎縮を認めない側頭葉てんかん 9 例 (表 1)。平均年齢 30.7 ± 13.2 歳 (13 - 43 歳)。

脳波測定: 日本光電脳波計 EEG1200 (サンプリング周波数 2,000Hz) を用いて慢性頭蓋内脳波記録 (期間 7 日あるいは 14 日間) および切除手術時の開頭前にセボフルラン濃度 0.5MAC 10 分間、1.5MAC 10 分間測定。開頭前に測定するため記録電極の移動がなく、慢性頭蓋内脳波記録中と術中皮質脳波記録において、正確に同一部位での測定が可能となる。

麻酔条件: 麻酔導入時プロポフォール (2 mg/kg)、フェンタニル (2 μ g/kg)、ロクロニウム、レミフェンタニルを必要量使用する。その後セボフルラン濃度を 0.5MAC とし 10 分間皮質脳波を測定する。測定終了後セボフルラン濃度を上げ 1.5MAC となったことを確認したのちにさらに 10 分間測定する。皮質脳波測定中は normoventilation として、PaCO₂ を 36-42mmHg で維持。フェンタニル (2 μ g/kg/h)、レミフェンタニル (0.05 μ g/kg/min) を投与する。

焦点診断: 海馬切除が必要かどうかの判断は術中皮質脳波記録の結果にかかわらず、慢性頭蓋内脳波記録の結果で決定した。基本的に以下の発作時脳波が得られた場合に海馬切除を選択した。1) 発作時脳波パターンが海馬傍回到留置した電極から起始 (外側皮質起始の発作と、海馬起始の発作が併存する場合も含む) する場合。2) 外側皮質に留置した電極の発作時脳波パターンと同時に海馬傍回から発作時脳波パターンが出現する場合。

HFO の評価: 頭蓋内電極留置術後の頭部 CT, MRI, 単純レントゲンにて海馬傍回到留置された電極を 1 極同定し、切除術当日未明の徐波睡眠期 開頭前 0.5MAC 下 1.5MAC 下で測定された頭蓋内脳波記録を視察し、体動などによるあきらかなアーチファクトがない領域 1 分間を 3 力所抽出した。それぞれの脳波データを EDF フォーマットに変換し、MATLAB® toolbox である RIPPLELAB (<https://github.com/BSP-Uniandes/RIPPLELAB>) を使用して ripple (80-250Hz) および fast ripple (250-500Hz) を自動検出 (MNI (Montreal Neurological Institute) detector を使用) した。検出された ripple, fast ripple をすべて目視し、背景活動と明らかに異なる最低 4 周期分の振動を HFO として定義し、それに当てはまるものを抽出、出現頻度 (counts/min) を計測した。

統計解析：慢性頭蓋内脳波記録において、海馬傍回から発作時脳波パターンが出現した患者群（4例）と、出現しなかった患者群（5例）で1)徐波睡眠期 2)0.5MAC 下 3)1.5MAC 下に測定したそれぞれの3領域の ripple(80-250Hz), fast ripple(250-500Hz)の平均出現頻度(counts/min)を計算。群間で比較するとともに、徐波睡眠期と術中皮質脳波記録中の ripple, fast rippleの出現頻度、それぞれの増加率を比較した。統計解析は SPSS24®を用い、正規分布に従う場合は t-test, 従わない場合は Mann-Whitney U test を用い、徐波睡眠期と術中皮質脳波での比較には paired t-test を用いた。

4. 研究成果

海馬傍回から発作時脳波パターンが出現した患者群において、0.5MAC 下における fast ripple の出現率(counts/min)が、出現しなかった患者群と比較して優位に高かった。Ripple に関しては、いずれの期間の出現率にも発作時脳波パターンの有無で有意差はなかった。また、発作時脳波パターンが出現しなかった患者群において、0.5MAC から 1.5MAC に濃度切り替えした際の fast ripple 増加率が有意に高かった。逆に発作時脳波パターンが出現した患者群では、濃度を上げて fast ripple の出現頻度は増加しなかった。Ripple に関しては、濃度変化による頻度上昇は見られなかった。

慢性頭蓋内脳波記録中の徐波睡眠期における HF0 頻度と、術中皮質脳波中の 0.5MAC, 1.5MAC 麻酔下における HF0 頻度を比較したところ、発作時脳波パターンが出現しなかった患者群において、1.5MAC 麻酔下の fast ripple が、徐波睡眠期の fast ripple と比較して有意に増加していた。

MRI 病変のない側頭葉てんかんや、海馬硬化・萎縮がなく外側皮質に病変がある側頭葉てんかんに対するてんかん焦点切除術において、切除すべきてんかん焦点が外側皮質のみであるか、海馬切除を要するか決定するためには、慢性頭蓋内脳波記憶で海馬からの発作時脳波パターンが出現するかどうかは重要な判断基準である。今回の研究では、セボフルラン麻酔 0.5MAC と 1.5MAC 下で測定した術中皮質脳波で、fast ripple の出現頻度を比較したところ、慢性頭蓋内脳波で発作時脳波パターンが出現し海馬切除が必要であると判断した群において、発作時脳波パターンが出現しなかった群と比較して 0.5MAC 下皮質脳波における fast ripple の出現頻度が有意に高く、1.5MAC 下皮質脳波では有意差がない結果となった。発作時脳波パターンが出現した群では、0.5MAC から 1.5MAC へ変化させた際の fast ripple の増加率が有意に高くなっており、この群では海馬のてんかん原性が高いために、0.5MAC の低濃度セボフルランにおいて fast ripple が高頻度で出現して、すでに増加できる最大頻度に達しているため、高濃度にしてもそれ以上増加しないという説明が可能かもしれない。一方、ripple に関しては発作時脳波パターンが出現する群で頻度が高い傾向はあるが有意差はなかった。慢性頭蓋内脳波記録で ripple ではなく fast ripple が高頻度で出現する領域を切除するほうが発作予後がよい可能性が高く、てんかん原性領域を推定するためには ripple より fast ripple の頻度が重要であるという報告があり²⁾、今回の研究で ripple の頻度が両群で差がなかったことと一致する。海馬硬化症の患者では、慢性頭蓋内脳波記録で海馬の ripple に対する fast ripple の出現率が高いほど海馬細胞脱落が多いという結果が報告されている³⁾。今回の患者はすべて術前の MRI で海馬萎縮および硬化があきらかではない患者であったが、病理学的には細胞脱落などのてんかん原性変化が生じているのかもしれない。術中皮質脳波における HF0 に関する報告は少ないが、最近、術中皮質脳波で切除前に出現する fast ripple が出現した領域の切除割合は発作予後に影響がなく、切除前の fast ripple の出現範囲にかかわらず、切除後 fast ripple が消失していれば発作予後がよいという報告がある⁴⁾。これは fast ripple が出現する領域の切除より、fast ripple を出現させているネットワークを離断することが重要であることを意味する。術中皮質脳波による切除範囲の決定に fast ripple は有用ではない可能性があるが、今回の研究で用いたように、麻酔濃度上昇に伴う fast ripple 頻度の変化率を指標にすることは fast ripple 頻度単独よりも切除範囲決定に有用かもしれない。

今回の研究では、慢性頭蓋内脳波記録中と同じ電極を使用して術中皮質脳波記録中の HF0 を測定した。このことで慢性頭蓋内脳波記録で測定された HF0 頻度が、セボフルラン麻酔でどのように変化するかを正確に評価可能となる。その結果、発作時脳波パターンがなかった患者群で、1.5MAC 下の fast ripple の頻度が徐波睡眠期に比べて有意に増加しており、高濃度セボフルラン麻酔によって、てんかん原性が低いと考えられる領域の fast ripple が増加することが示された。この結果から、高濃度セボフルラン麻酔下での HF0 の解釈は慎重に行う必要があることが示唆された。

引用文献

1) Frauscher, B., Bartolomei, F., Kobayashi, K., Cimbalnik, J., van 't Klooster, M. A., Ramm, S., et al. 2017. High-frequency oscillations: The state of clinical research. *Epilepsia*, 58(8): 1316-1329.

2) Akiyama, T., Chan, D. W., Go, C. Y., Ochi, A., Elliott, I. M., Donner, E. J., et al. 2011. Topographic movie of intracranial ictal high-frequency oscillations with seizure semiology: epileptic network in Jacksonian seizures. *Epilepsia*, 52(1): 75-83.

3) Staba, R. J., Frigghetto, L., Behnke, E. J., Mathern, G. W., Fields, T., Bragin, A.,

et al. 2007. Increased fast ripple to ripple ratios correlate with reduced hippocampal volumes and neuron loss in temporal lobe epilepsy patients. *Epilepsia*, 48(11): 2130-2138.
4) van 't Klooster, M. A., van Klink, N. E. C., Zweiphenning, W., Leijten, F. S. S., Zelman, R., Ferrier, C. H., et al. 2017. Tailoring epilepsy surgery with fast ripples in the intraoperative electrocorticogram. *Ann Neurol*, 81(5): 664-676.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。