

令和元年5月16日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06636

研究課題名(和文)皮質-皮質間誘発電位における刺激位置と誘発反応分布についての定量解析

研究課題名(英文) Quantitative analysis of the relationship between the stimulation position and evoked response in cortical-cortical evoked potential

研究代表者

嶋田 勢二郎 (Shimada, Seijiro)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30803639

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：皮質-皮質間誘発電位(CCEP)のメカニズム解明のため、高密度電極を用いて刺激位置と誘発反応の関係性を定量的に評価することを目的として本研究を実施した。結果として、言語野の同一機能領域内を刺激しているにも関わらず、刺激位置に応じて記録される誘発反応の分布や電位の大きさに違いが認められた。CCEPは機能単位や領域毎ではなく、刺激位置(神経細胞)毎に特定の反応を示すことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CCEPは脳機能ネットワークに依拠した現象であり、検査法として脳機能マッピングに応用する試みが進んでいる。本研究の結果はマッピング法としてCCEPを使用する際に十分な領域として刺激する必要があることを示しており、今後の応用やマッピング法としての標準化に結び付く重要な結果と考えられる。最終的にはCCEPは標準的な脳機能マッピング法として確立し、脳神経外科患者の機能温存に繋がっていくものとする。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate the mechanism of cortico-cortical evoked potential (CCEP), I aimed to evaluate quantitatively the relationship between the stimulation position and evoked response using high-density intracranial electrodes. As a result, each stimulation position had each CCEP distribution, despite the stimulation positions are within the same functional area. It is suggested that the CCEP response is determined per the stimulation position (stimulated neurons), not per the functional area.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：皮質-皮質間誘発電位 脳機能マッピング 皮質脳波 てんかん

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

1. 研究開始当初の背景

脳機能マッピングは、脳神経外科の臨床において非常に重要な技術である。特に言語機能は、その障害が他の高次脳機能障害と比較しても際立った認知障害として表れるために、機能局在を明らかにすることの重要性は極めて高い。脳神経外科手術の際には、局在把握の正確さが病変摘出率及び機能温存率に直結し、人為的に言語機能障害を出現させずに治療効果を高めるためには言語機能の分布を術前に把握することが必須である。

現在、言語機能マッピングの gold standard は皮質電気刺激マッピング(electro-cortical stimulation: ECS)と考えられている(Ojemann et al., J Neurosurg, 1989. Sanai et al., N Engl J Med, 2008)が、この検査にも様々な限界が指摘されている。侵襲性や利便性の問題が主であるが、近年注目される脳機能ネットワークが評価できないことも限界の1つと考えられる。ネットワークを評価する方法として、拡散強調画像(diffusion tensor imaging: DTI)を用いた白質線維の描出や安静時 fMRI によるネットワーク解析などが広く行われるようになってきている。しかし現時点では言語機能との関連が直接的な方法では示されておらず、外科治療で必要とされる精度に到達していない。

皮質-皮質間誘発電位(cortico-cortical evoked potential: CCEP)は2004年に初めて報告された(Matsumoto et al., Brain, 2004)。頭蓋内電極を用いて観察された現象であり、ある皮質に加えられた単発の電気刺激により別の皮質に誘発電位が記録されるというものである。弓状束を介した前方言語野と後方言語野のネットワークを電気生理学的に可視化する方法として注目された。現在までに言語機能のみでなく、様々な機能システムにおいてCCEPが観察・報告されている。臨床的には、ネットワークを利用した新たな言語機能マッピング法としても応用され始めており、また、てんかんの病的ネットワークの描出法としての応用も進みつつある。

実際に我々の施設でも2013年より、焦点診断目的に慢性頭蓋内電極を留置したてんかん患者において、言語システムのCCEP測定を行ってきた。言語機能マッピング法として現時点ではあくまでECSの補助的位置付けであるが、低侵襲であることやECSで検出しづらい後方言語野の検出率が高い点はCCEPの利点と考えられる。今後CCEPの理解が進み精度が高まれば、補助的位置付けからECSの代替としての言語機能マッピング法となることも期待される。

2. 研究の目的

上記のように今後の発展が期待されるCCEPであるが、誘発電位が生じる電気生理学的メカニズムは未だ明らかになっておらず、また、マッピング法としての標準化も不十分である。CCEPのメカニズム解明の一端として、これまで代表研究者は、電気刺激近傍で観察される電位変化の成因として容積伝導電位の影響があることを初めて定量的に示した。これにより、CCEPを言語機能マッピングとして使用する際には刺激近傍の電位変化の解釈に注意が必要であることが示唆された。次の課題として、本研究ではCCEPの刺激位置と誘発反応の空間分布・大きさの関係性の詳細な記述に取り組む。具体的には下記の点について明らかにすることを目的とする。

CCEPは脳神経ネットワークを利用するという性質上、機能が明らかな皮質に刺激を加えて他の皮質反応を見ることが基本である。過去の報告では、ECSで最も強い反応が見られた皮質上の1電極ペアを刺激した際の誘発反応について記述されていることが多い。しかしながら、言語機能はある機能勾配をもって空間的に広がっていると考えられ、その中心を刺激した場合と周辺部を刺激した場合には、誘発反応の様子が異なることが予想される。そこで、本研究では言語野を含むように複数個所の電気刺激を行い、その誘発反応の空間分布・大きさが刺激位置に対応してどのように変化するかを定量的に評価する。言語機能マッピングとしてCCEPを応用するためには最適な刺激位置や刺激法を定める必要があり、刺激と反応の関係性を調べることは重要と考えられる。

3. 研究の方法

<対象>

難治性てんかん患者において、てんかんの焦点診断を目的として前頭葉及び側頭・頭頂葉の外側皮質に頭蓋内電極を留置する患者を対象とする。電極留置範囲は術前の低侵襲検査に基づいて決定する。使用する電極は保険収載されている硬膜下電極を用いるが、本研究では特に極間5mmの高密度電極を使用した症例を解析対象とする。高密度硬膜下電極の使用は当施設の特長であるが、保険収載されているものであり、また当施設での使用経験も十分である。よって、高密度電極使用による被験者の不利益はないものと考えられる。必要な臨床情報を得るために慢性頭蓋内電極の留置期間は2~4週間程度必要であり、この期間内に本研究の計測を行う。目標対象患者数は2年間で5-8名とする。「頭蓋内電極を用いた電気刺激、脳電位記録による機能的神経回路の研究」に関しては東京大学医学系研究科倫理委員会審査で承認を受けている(#1797)。

<方法>

使用電極について：

解析対象とするのは極間5mmの高密度電極を使用した症例である。高密度電極は直径1.5mmの白金電極が極間5mmで整列しており、シリコンシートに埋め込まれている(ユニークメディカル社製)。薬事収載されている硬膜下電極であり安全性に問題はない。

電極留置位置に関して：

電極留置範囲はてんかん焦点診断を目的として術前の低侵襲検査に基づいて決定している。本研究は言語機能ネットワークの解析であるため、前方言語野及び後方言語野をカバーするように言語優半球の前頭葉及び側頭・頭頂様の外側皮質に頭蓋内電極を留置した患者を対象とする。同部位への電極留置は側頭葉外側にもてんかん焦点が疑われる症例では一般的なものであり、当施設での経験も多い。言語野は通常の前頭側頭開頭に一部露出される場合が多く、盲目的な操作となることも少なく、留置の安全性も問題ない。

言語システム CCEP における刺激位置と誘発反応の空間分布・大きさの解析：

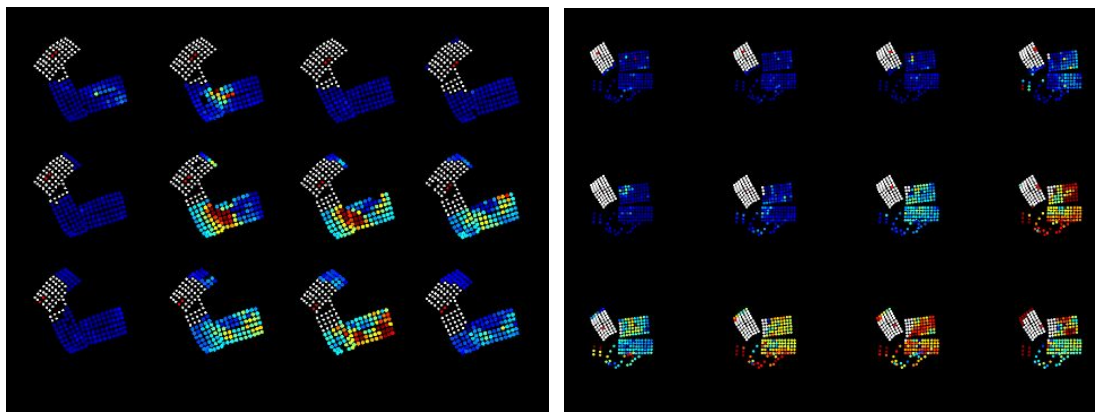
電極留置後に、まずは治療に必要な臨床情報（ビデオ脳波によるてんかん焦点診断及び ECS による言語機能の評価）を得る。ECS の結果（場合により高周波脳律動活動の結果）を参照し、前方・後方それぞれの言語野の範囲を推定する。推定された言語野及びその周囲を囲む範囲を CCEP の刺激範囲とする。刺激範囲において重複がないように刺激電極ペアの組み合わせを作成し、それぞれに対して電気刺激を行う。単発電気刺激として極性の反転する矩形波（150 μ s/phase）を用い、電流値は ECS で用いた電流値を参考にして決定する。単発電気刺激を 1 Hz の周波数で与え、刺激電極ペア以外の電極にて皮質脳波（サンプリング周波数 2000Hz）を記録する。上記の刺激・記録条件は先行文献でも使用される標準的なものであり、これまでの報告及び当施設での使用経験からも安全性に重大な問題は生じていない。それぞれの医療機器については当施設ですでに導入しているものを使用する。電気刺激は NS-101（ユニークメディカル社製）、脳波記録は 256 チャンネルデジタル脳波計（日本光電者製）を使用する。また、刺激位置の切り替えをスムーズにし、被験者の負担を軽減するために、特注の電極接続切替装置（ユニークメディカル社製）を使用する。

具体的な解析法としては、それぞれの刺激に対する誘発反応について、まず実効値（root mean square: RMS）を算出し代表値化する。有意な上昇をする電極の分布を定性的に記述し、かつ反応の最大点や重心点を用いて刺激位置に対する誘発反応位置の変化を定量的に記述する。また、RMS の最大値や平均値を元に、誘発反応の大きさの変化について定量的に記述する。以上をまずは症例毎に行い、最終的に症例間での比較・統合を行う。

4. 研究成果

平成 29 年度には 2-3 例での計測を想定しており、実際に 3 症例の計測を行い得た。平成 30 年度は目標患者数 2-5 例であったが、実際に施行できたのは 1 例のみであった。実臨床に沿った研究であるため、目標患者数には届かなかった。

計測し得たデータをまとめると、いずれの症例でも同一機能野内を刺激しているにも関わらず、その刺激位置に応じて誘発反応の分布や電位の大きさに違いが認められている。さらに推定される機能野少し外れると反応に大きな変化が生じることも確認された。これらの変化の症例間の規則性については完全には見いだせていないが、症例毎の個人差の影響もあると考えている。



（左）図 1：本研究開始前に施行していた preliminary なデータ

（右）図 2：本研究期間の最後に計測した症例でのデータ

予定していた症例数には完全には届かず、データの論文化及び学会発表での成果報告が遅れているが、現在、論文化を具体的に進めている段階であり、平成 31 年度早期に論文として発表できるように計画している。

本研究から、同一機能領域内を刺激しているにも関わらず、刺激位置に応じて記録される誘発反応の分布や電位の大きさに部分的な違いが認められており、CCEP は機能単位や領域毎ではなく、刺激位置（神経細胞）毎に特定の反応を示すことが示唆された。この知見はマッピング法として CCEP を使用する際に十分な領域として刺激する必要があることを示しており、今後の応用やマッピング法としての標準化に結び付く重要な結果と考えられる。本研究をさらに推し進め、CCEP のメカニズム解明とともに今後の幅広い応用やマッピング法としての標準化につなげていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

なし

〔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〕

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：國井 尚人

ローマ字氏名：(KUNII, naoto)

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。