

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861286

研究課題名(和文) 焦点切除術における高周波振動を含むセボフルラン賦活術中皮質脳波の有用性

研究課題名(英文) The Effects of Sevoflurane Anesthesia with Two Concentrations on Electrocorticographic Activity During Temporal Lobe Surgery for Epilepsy

研究代表者

田村 健太郎 (TAMURA, kentaro)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：00423913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：側頭葉てんかんに対して慢性頭蓋内脳波記録により発作焦点を同定，内側あるいは外側側頭葉てんかんと診断．切除術中にセボフルラン濃度を変化させ0.5および1.5MACの術中皮質脳波を記録．0.5, 1.5MACそれぞれの濃度での側頭葉内側と外側のスパイク出現率および，0.5から1.5MACに増加させた際の増加率を測定．0.5から1.5MACに増加させた際の増加率は，内側側頭葉てんかん群で5.22倍となり，外側側頭葉てんかん群に比較して有意に高かった( $P=0.001$ )．セボフルラン濃度上昇によりスパイク出現頻度が上昇するが，その増加率が高い場合，内側側頭葉てんかんである可能性が高いと言える結果であった．

研究成果の概要(英文)：Patients were divided into a mesial TLE group and a lateral TLE group according to the location of the seizure-onset zone. We studied 10-min acute intraoperative electrocorticography (ECoG) recordings during anesthesia with 0.5 and 1.5 minimal alveolar anesthetic concentration (MAC) sevoflurane. Spikes were detected automatically from electrode contacts sampling the mesial or lateral temporal lobes. Intraoperative ECoG showed a significant increase in spike rate in the temporal lobe with an increase in the dose of sevoflurane from 0.5 to 1.5 MAC. The increase in spike rate in the mesial temporal lobe was significantly higher in the mTLE group than in the lTLE group ( $P=0.001$ ). These results indicate that sevoflurane anesthesia can provoke dose-dependent interictal spike activity on intraoperative ECoG. The significant increase in interictal discharges in mesial temporal structures when sevoflurane was increased from 0.5 to 1.5 MAC may be a sign of mesial temporal onset of seizures.

研究分野：てんかん外科

キーワード：術中皮質脳波 セボフルラン 慢性頭蓋内脳波 側頭葉てんかん てんかん外科

### 1. 研究開始当初の背景

薬剤抵抗性の局在関連性てんかんに対するてんかん焦点切除術は、てんかん発作を消失ないし軽減させる有効な治療方法として認知されている。ビデオ脳波同時記録装置、脳MRI、PET、SPECT、MEGなど、脳機能・画像診断機器の進歩により、非侵襲的に発作焦点部位を同定することは、それらが出現する以前に比較して格段に容易になってはいるが、とくに画像上病変があきらかでないnon-lesional caseや、焦点が多発性であることが疑われる症例に対して焦点切除を行う際には、慢性頭蓋内電極留置が依然として最も有用なてんかん焦点診断方法であることは論を待たない。ただし、難治性てんかんの多くの割合をしめる小児例や精神運動発達遅滞を合併する例、激しい自動症を持つ症例などに頭蓋内電極を留置し、覚醒下で脳波記録を行うことは、頭蓋内電極から脳波計に至る導線を欠かすことができない現状では、患者本人による電極抜去に伴う頭蓋内損傷が発生する危険は非常に高く、慢性頭蓋内脳波記録を断念せざるを得ない場合が少なくない。その場合、上述の他の脳機能・画像検査のみで焦点切除術を行うが、術後の発作予後は慢性頭蓋内脳波記録を行った症例に比べて成績が悪い。(亀山茂樹:新皮質てんかんの外科治療.脳神経外科速報 16:14-21,2006)術中皮質脳波は、慢性頭蓋内脳波記録の代替として使用されるが、一般的に慢性頭蓋内脳波記録と比較して、以下のような欠点を持つと認識されている。1)発作間欠期の主に棘波である2)開頭野から記録できる範囲に限られている3)測定時間が短い4)麻酔、薬物の影響を強く受けている。これらの特徴から、術中脳波を焦点切除術に応用することは、慎重な判断を要する。とくに器質病変周辺の焦点切除術に応用されてきたが、術中脳波を行っても行わなくても発作予後に変化がないという意見も強い。

揮発性麻酔薬であるセボフルランは、術中皮質脳波上、てんかん性異常波を賦活させることはよく知られ、施設によっては呼気濃度2.5%(1.5MAC)に保ち、賦活される部位を興奮域として切除するという方法が行われており、われわれもその方針をとっていたが、症例によっては非常に広範囲に賦活されて焦点がはつきりせず、結果、焦点切除術後の発作予後が悪いことは時に経験する。また広範囲に皮質切除を行う傾向となり、皮質切除に伴う合併症(失語症や運動麻痺など)を来たすこともあった。

麻酔科医であるKuritaらとわれわれが共同研究をおこない、慢性頭蓋内記録におけるてんかん性異常脳波と術中脳波(single spike)を比較した結果、側頭葉てんかん(内側、外側を含む)において1.5MACのセボフルランは、発作間欠期異常脳波の出現部位と一致し、0.5MACのセボフルランは発作起始域と一致すると予測されるという結果を得た(Kurita

N,et al.J Neurosurg Anesthesiol. 2005;17(4):199-202, Kurita N,et al., Anesth Analg 2005;101(2):517-523). 焦点切除術の基本は、発作起始域を切除することであるため、この結果から、1.5MACで賦活された領域(つまり発作間欠期異常脳波出現域)は温存して、0.5MACで賦活された領域(発作起始域)を切除することで、機能温存を図りながら発作を抑制できるという仮説を立てることができる。この仮説が正しければ、あるいは別の結果を示すことができれば慢性頭蓋内電極を適用することができない難治性てんかん患者に対する焦点切除術の成績を向上させることができると考えた。

### 2. 研究の目的

てんかん焦点切除術において、脳機能・画像診断の向上にもかかわらず、慢性頭蓋内脳波記録による焦点診断が欠かせない症例も多い。症例により慢性頭蓋内記録が困難な場合があるが、発作予後は慢性頭蓋内脳波記録を行った症例に比して悪いことが報告されている。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が、焦点同定の正確性については議論が多い。今回の研究では、侵襲的な慢性頭蓋内脳波記録を省きかつ発作予後を悪化させないために、セボフルラン賦活術中脳波記録の焦点同定の正確性を検討する。とくにMRI negative TLEや、外側皮質に病変があり海馬萎縮を伴わない症例などの外科治療において、術前の非侵襲的検査のみで切除範囲を決定することは難しく、側頭葉内側だけの切除でよいのか、外側皮質の切除が必要か、あるいは、外側病変および皮質だけの切除でよいのか、内側の追加切除が必要かなどの判断を行うためには、慢性頭蓋内脳波記録が必須である。今回側頭葉てんかん手術において、自動スパイク検出ソフトウェアを用いて計測したセボフルラン賦活術中皮質脳波におけるスパイク検出率が慢性頭蓋内脳波記録の代替として適切かどうかを評価した。具体的には、セボフルラン賦活術中 ECoGによって、内側側頭葉てんかんか、外側側頭葉てんかんか判定可能か評価を行った。

### 3. 研究の方法

2008年7月から2014年3月に当科でてんかん外科治療を受けた89例のうち以下の3条件を満たす16例(海馬硬化症4例、腫瘍3例、海綿状血管腫2例、皮質形成異常7例(うちMRI negative4例))を対象とした。

- 1)内側あるいは外側側頭葉てんかん
- 2)慢性頭蓋内脳波記録を行い発作期起始域を確認
- 3)術中皮質脳波記録で、てんかん性異常波が出現

2-3枚の1×6ストリップ電極を側頭葉長軸に垂直に側頭葉底面に留置。先端が海馬傍回に達していることを術中レントゲン撮影に

て確認．外側皮質には 2×8 シート状電極を側頭葉長軸に平行に 2 枚留置し，術後 MRI, 3DCT にて電極の位置を確認した．

1-2 週間の慢性頭蓋内脳波記録により発作焦点を同定，内側あるいは外側側頭葉てんかんと診断(それぞれ 8 例であった)した．新 d 何基準は以下のとおりにおこなった．

・内側側頭葉てんかん(n=8)

ictal discharge が内側側頭葉に留置した電極のみから出現．

・外側側頭葉てんかん(n=8)

ictal discharge が外側皮質から出現し，1 秒以内に内側側頭葉に拡張する．

Ictal discharge が外側皮質から出現し，内側側頭葉を巻き込まない発作に，独立して内側側頭葉から起始する発作が混在する．

Ictal discharge が外側皮質のみから出現する．

焦点切除範囲を慢性頭蓋内脳波記録で決定し，その切除術の開頭前に全身麻酔下で術中皮質脳波を測定する．慢性頭蓋内脳波記録に使用した同一の頭蓋内電極を用いてセボフルラン賦活下(0.5 及び 1.5MAC)で皮質脳波測定を行った．脳波の測定条件は以下のとおり．

・抗てんかん薬は術当日朝に中止し，前投薬は使用せず．

・デジタル脳波計 (EEG-1100, EEG-1200, EEG-9100; Nihon Kohden, Tokyo, Japan) 使用，サンプリングレート 500Hz

・同一の電極を使用することにより，正確な脳波異常の局在を比較することができる．

麻酔条件は以下のとおり．

・導入時プロポフォル (2 mg/kg), フェンタニル (2 μg/kg), ロクロニウム, レミフェンタニル必要量．

・ ECoG 測定中は Normoventilation として, PaCO<sub>2</sub> を 36-42mmHg で維持．フェンタニル(2 μg/kg/h), レミフェンタニル(0.05 μg/kg/min)投与

セボフルラン 0.5MAC(呼気 0.9%)10 分間, 10 分以上の間隔を置いて 1.5MAC(呼気濃度 2.5%)10 分間測定．

観察者間のバイアスを除くために, Spike 数を自動解析ソフトウェア (Reveal, Persyst Development Corp) で計測．off-line で自動解析を行う．全体の 80% 以上のスパイクが検出される電極をそれぞれの患者で決定 (側頭葉内側最大 2, 外側最大 8 電極), 10 分間あたりのスパイク検出数を電極数で除した数字をスパイク出現率とした．0.5MAC, 1.5MAC それぞれの濃度での側頭葉内側と外側のスパイク出現率 (t-test) および, 0.5MAC から 1.5MAC に増加させた際のスパイク増加率を測定した (paired t-test) ．

#### 4．研究成果

Spike 出現率が最も高い電極が, 内外側どちらに存在し, それが内側あるいは外側側頭葉てんかんと一致するかどうかを判定したが,

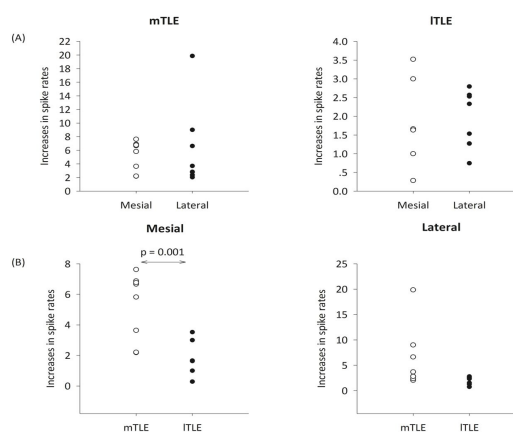
0.5MAC, 1.5MAC とともに, 一致率は低い (約 50%) ．これらの結果からは, 0.5MAC, 1.5MAC とともに, spike 出現数は内側あるいは外側側頭葉てんかんに予測できないことを示す．

内側側頭葉てんかん群と外側側頭葉てんかん群で, 0.5MAC, 1.5MAC の内外側のスパイク出現率に有意差はなかった (図) ．この結果は, 内外側の spike 増加率の差で内側あるいは外側側頭葉てんかんに予測できない．

0.5MAC から 1.5MAC に増加させた際のスパイク増加率は, 内側側頭葉てんかん群で  $5.22 \pm 2.20$  倍となり, 外側側頭葉てんかん群 ( $1.64 \pm 1.10$ ) に比較して有意に高かった (図) (P=0.001) ．この結果は, 側頭葉内側 (海馬) の spike 増加率が高い場合, 内側側頭葉てんかんであることを示唆する．

今回の結果からは, セボフルラン 0.5MAC および 1.5MAC 賦活下術中皮質脳波のみで内側側頭葉てんかんと外側側頭葉てんかんに区別することは困難である．これまで報告されてきたセボフルラン 1.5MAC 下で ECoG では, 術中に切除範囲を決定することはできないという結果であった．

セボフルラン濃度上昇によりスパイク出現頻度が上昇するが, その増加率が高い場合, 内側側頭葉てんかんである可能性が高いと言える結果であった．この結果の解釈として, 側頭葉内側が primary focus である場合, そのてんかん原性が高いためにセボフルランに対する反応性が高くなっている可能性があると考えられる．



#### 5．主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

2014 年日本てんかん学会

2014 年日本脳神経外科学会

2014 年日本臨床神経生理学会

2015 年日本てんかん外科学会

〔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

なし

6．研究組織

(1)研究代表者

田村健太郎（TAMURA, kentaro）

奈良県立医科大学・脳神経外科・助教

研究者番号：00423913