

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861140

研究課題名(和文) 高密度頭蓋内電極による高速・高精度言語機能マッピング法の開発

研究課題名(英文) Development research for high-speed and high-precision language mapping using high-density intracranial electrodes

研究代表者

國井 尚人 (KUNII, NAOTO)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80713940

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：脳外科手術における言語機能マッピング精度を高めるために、標準手技である皮質電気刺激、皮質活動を反映する高周波脳律動活動、皮質間の結合を反映する皮質皮質間誘発電位、言語野をつなぐ白質線維の関係について検討した。その結果、とを組み合わせることで言語中枢を80%以上の陽性適中率で検出できる可能性が示された。一方で、は言語中枢そのものではなく、その周囲に終始する傾向が確認された。

研究成果の概要(英文)：To improve the reliability of language mapping in brain surgery, we investigated high frequency oscillation, corticocortical evoked potential, and tractography of the arcuate fasciculus, which reflect the local cortical activity, connectivity of remote cortices, and white matter connecting language centers, respectively, and compared them with the results of electrocortical stimulation mapping, that is, the gold standard technique. The result showed the possibility that we could achieve the positive predictive value of more than 80% by combining high frequency oscillation and corticocortical evoked potential. On the other hand, the ends of the tractography were shown to be located at the periphery of the language centers.

研究分野：機能脳神経外科

キーワード：言語機能マッピング 皮質脳波 皮質電気刺激マッピング 高周波脳律動活動 皮質皮質間誘発電位  
トラクトグラフィー

## 1. 研究開始当初の背景

現在、皮質電気刺激(ECS: electrocortical stimulation)は脳機能マッピングの gold standard と位置づけられている。しかしながら、検査の侵襲性、検査時間の問題、発作誘発の危険性が指摘されており、より負担の少ない脳機能マッピング法の確立が望まれている。その候補として、高周波脳律動活動(HGA: high gamma activity)、皮質皮質間誘発電位(CCEP: cortico-cortical evoked potential)、拡散強調画像(DTI: diffusion tensor image)などが提案されており、ECSと比較されている。それぞれの検査法による比較研究は進んでおり、一定の成果が報告されてはいるが、現状として単独の検査によるECSの代替は達成できていない。臨床におけるより実用的な手段としての新たなマッピング手法の開発が望まれている。

## 2. 研究の目的

我々は、新たなマッピング方法の開発を目標とし、そのために今回、単独検査ではなく、複数の検査方法を組み合わせる形でのマッピング手法の有用性を検討することを目的とする。同一症例で施行されたECS、HGA、CCEP、DTIの結果を比較し、ECSに替わる新たなマッピング手法の検証を行う。

## 3. 研究の方法

今回は临床上非常に重要と考えられる言語機能においてマッピング手法の検証を行った。

難治性てんかんの焦点診断目的に頭蓋内電極を留置した症例のうち、言語機能におけるECS、HGA、CCEP(前方言語野(ALA: anterior language area)を刺激し、後方言語野(PLA: posterior language area)の記録を行ったもの) DTIの全てを行って得た4症例について解析を行った。頭蓋内電極に関しては、空間分解能を高める目的で高密度電極を使用した。広く普及している電極が極間10mmであるのに対し、我々は極間5mm(4倍の空間分解能)の電極を使用している。は頭蓋内電極を用いた検査であり、はMRIによる検査であるため、を中心にマッピング手法を組み立てることとし、はそれらの補助と位置付けた。

### <研究1: マッピング結果の可視化>

各検査法における反応陽性電極を脳表面上に可視化した。は標準的な電気刺激により言語障害が惹起された電極を陽性とした。については、task開始から50-750msのHGAをtask開始前と比較し、平均して5%以上の有意な上昇を認める電極を陽性とした。については、回帰分析にて電気刺激のartifactを取り除き、外れ値検定にて片側検定有意水準0.05以下となるものを陽性とした。

なお、以降の説明のため、2検査以上で陽性となる電極を『言語関連電極』、全て陽性となる電極を『言語中枢電極』と定義する。

### <研究2: HGA、CCEPの精度の算出>

の検査精度をに対する感度・特異度を計算することで推定した。ALAに関してはのみ、PLAに関してはとをそれぞれ計算した。

### <研究3: 組み合わせの効果の検証>

ECSの代替法を検討するため、検査の組み合わせの効果を検証した。2検査の組み合わせた際(3通り)の陽性電極に対する、言語中枢電極の割合を計算した。

### <研究4: DTIによるマッピング>

頭蓋内電極を用いたマッピングの補助として、によるマッピングについて検討した。3T MRIによりDTIを撮影し、の結果を知らない同一解析者により、弓状束(arcuate fiber)を描出した。解剖学的に弓状束はALA及びPLAを繋ぐ線維と考えられるため、線維の端点と頭蓋内電極の接点を導くことでALA及びPLAのマッピングとした。この結果を研究1の結果と比較した。

## 4. 研究成果

### <結果1: マッピング結果の可視化>

代表例における、の結果を示す。

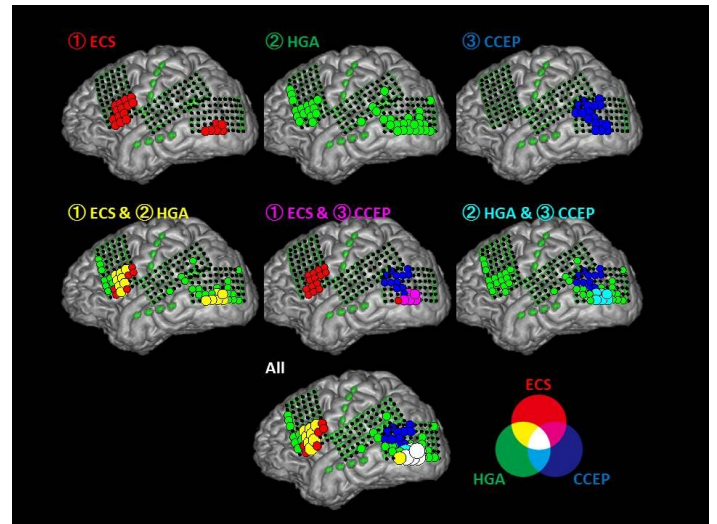


図1: マッピング結果の可視化。上段は単独の検査(左から、ECS、HGA、CCEPの順)、中段は2検査の組み合わせ(左から、ECSとHGA、ECSとCCEP、HGAとCCEPの順)、下段は全検査を合わせたものである。陽性電極にそれぞれ右下に示す配色を施している。

ALAにおいては下前頭回、PLAにおいては上・中側頭回に集中して陽性電極が分布していることが確認された。これらは程度の差はあるが全患者に共通して認められ、過去の文献とも合致すると考えられた。一方で、細かな分布をみると、ALAにおいては、の広がりには概ね一致するが、PLAにおいては一致度が低いことが示唆された(結果2で検討)。PLAにおいては3つの検査が一致するのは

上・中側頭回の後方に極めて限局していた。

<結果2：HGA、CCEPの精度の算出>

ALAにおいて、に対するの感度・特異度を計算した。表1に結果を示す。

表1：ALAにおけるHGAの感度・特異度(%)

	症例1	症例2	症例3	症例4
感度	57.1	25.0	29.2	50.0
特異度	82.6	100	97.2	85.7

感度は25.0-57.1%と低いものの、特異度は全症例において80%以上であった。

続いてPLAにおいてに対する、に対するの感度・特異度を計算した。表2、表3にそれぞれ結果を示す。

表2：PLAにおけるHGAの感度・特異度(%)

	症例1	症例2	症例3	症例4
感度	100	20.0	11.0	35.7
特異度	84.2	84.0	100	69.8

表3：PLAにおけるCCEPの感度・特異度(%)

	症例1	症例2	症例3	症例4
感度	83.3	30.0	0	50.0
特異度	89.5	98.0	95.1	96.2

PLAにおいてもHGAの感度は低く、特異度は比較的高い傾向が得られた。ALAの結果と比べると患者間のばらつきが大きく、全体として精度も劣ることが示唆された。CCEPについては、特異度は89.5-98.0%とよいが、感度についてはHGAと同様に患者間のばらつきが大きく、精度が低いことが示唆された。ただし、症例3については上・中側頭回後方のカバーが不十分である可能性があり、missamplingが精度低下の原因である可能性が考えられた。

全体を通して、過去の文献と比して特異度は同等程度と考えられるものの、感度に関しては低い傾向が認められた。これは、高密度電極の使用で空間分解能が高まり、陽性電極がよりclearに弁別されたことが一因と考えられる。

<結果3：組み合わせの効果の検証>

全検査で陽性となる電極を言語中枢電極と定義し、2つ検査の組み合わせの際(3通り)の陽性電極に対する、言語中枢電極の割合を計算した。表4に結果を示す。

表4：2つの検査の組み合わせ(2検査陽性電極)における、言語中枢電極の割合(%)

	症例1	症例2	症例3	症例4
ECSとHGA	83.3	75.0	-	60.0
ECSとCCEP	100	50.0	-	42.9
HGAとCCEP	83.3	100	-	100

症例3は言語中枢電極数が0であった(結果2と同様にmissamplingのためと考えられる)ので割合は算出していない。

平均してとの組み合わせが最も割合が高い傾向にあった。この結果から、言語マッピングとして特異度を重視した場合、ECSを施行しなくてもHGAとCCEPを組み合わせることで、言語中枢電極を陽性的中率80%以上で検出できる可能性があるということが考察される。すなわち、HGAとCCEPの組み合わせがECSの代替となりうることを示唆するものと考えられる。

もちろん、現在までに解析しえた症例数が4症例であるため、今回の結果が必ずしも有意性を持つとは限らない。今後さらなる症例の蓄積と詳細な解析が必要と考えられる。

<結果4：DTIによるマッピング>

DTIによるマッピング結果を図2に示す。

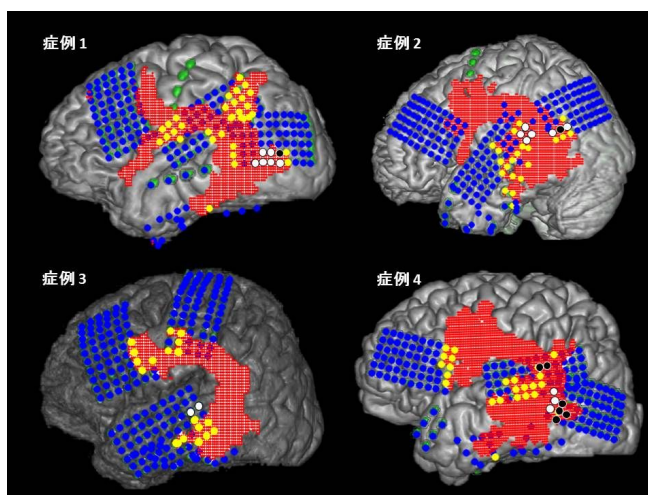


図2：DTIマッピングの可視化。赤点が線維の集合を示し、黄円がDTIの端点と電極の接点を示す。白円及び黒円は言語関連電極であり、特に黒円で示す電極はDTIの端点でもあ

る電極を示している。

DTI マッピングが言語関連電極陽性を示す感度は症例 1:1/7、症例 2:1/7、症例 3:0/2、症例 4:6/9 であり、症例 4 を除けば低い傾向が認められた。しかし、症例 1-3 の分布を見ると、DTI は言語関連電極の周囲に集合する傾向が見られた。頭蓋内電極と MRI という modality の違い、もしくは反映している言語機能（の側面）の違いに起因している可能性が考えられた。

<まとめ>

高密度電極を用いて、言語マッピングの詳細な結果を可視化した。空間分解能が高い影響でそれぞれの検査の感度が低下した可能性が考えられたが、高い特異度による検査が可能であった。ECS に変わる検査の方法として、特異度に注目すれば、HGA と CCEP の組み合わせが ECS を代替しうる可能性が示唆された。今後、さらなる症例の蓄積やより詳細な解析が必要と考えられた。

DTI については言語関連領域に向けて終始する傾向があったが、電極単位での精度は今後さらに検証する必要があると考えられた。

## 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）

〔学会発表〕(計 4 件)

嶋田 勢二郎、國井 尚人、他．慢性頭蓋内電極と覚醒下手術の併用による言語野近傍焦点の根治的切除術．日本脳神経外科学会第 74 回学術総会．2015.10.15 札幌

嶋田 勢二郎、國井 尚人、他．言語野周辺での根治的焦点切除と機能温存 ～慢性頭蓋内電極と覚醒下手術の併用～．第 49 回日本てんかん学会学術集会．2015.10.31 長崎

嶋田 勢二郎、國井 尚人、他．言語野近傍焦点での慢性頭蓋内電極と覚醒下手術の併用 ～根治的焦点切除と機能温存の両立のための大切な 2 つのステップ～．第 39 回日本てんかん外科学会．2016.1.21 仙台

嶋田 勢二郎、國井 尚人、他．回帰分析から導かれる cortico-cortical evoked potential (CCEP) の空間分布．第 18 回日本ヒト脳機能マッピング学会．2016.3.7 京都

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

國井 尚人 (KUNII, Naoto)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80713940

### (2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号：

(3) 連携研究者  
なし ( )

研究者番号：