

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26870024

研究課題名(和文)脳皮質電位(ECoG)を用いたリアルタイムでの脳機能の可視化と臨床応用

研究課題名(英文)Clinical application of real time brain functional mapping by electrocorticography.

研究代表者

小川 博司(OGAWA, Hiroshi)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：60632536

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)：脳皮質電位(ECoG)の高周波成分(HGA: 60-120Hz)が課題に応じた脳機能を反映していると注目されており、実際の臨床症例で有用性を検討した。てんかん手術症例10例と、覚醒下手術症例13例の合計23例を対象とした。それぞれの症例に硬膜下電極を留置して測定を行った。課題は手指運動課題と言語課題とし、有意に課題遂行時のHGAが上昇している電極をリアルタイムに表示した。HGAマッピングと電気刺激マッピングの結果を詳細に比較検討したところ、手指運動、言語課題ともに高い整合性を確認できた。HGAマッピングは低侵襲かつ精度の高いマッピング法として臨床応用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：High gamma activity (HGA) ranging between 60 and 120 Hz on electrocorticogram (ECoG) is assumed to reflect localized cortical processing. In this study, we used real time ECoG mapping for rapid and reliable identification of motor and language functions. Ten with epilepsy and 13 who underwent awake craniotomy participated in this study. We performed ECoG during hand motor and language tasks using subdural grids and obtained HGA (60-170 Hz) maps in real time. The results were compared and calculated to assess the sensitivity and specificity of HGA mapping. The mapping results were highly accurate in both patients with epilepsy and those who underwent awake craniotomy. In addition, there were no statistical differences between the 2 groups. Real-time HGA mapping allowed rapid, accurate and low-invasive detection of motor and language functional areas.

研究分野：医歯薬学 総合領域

キーワード：Electrocorticogram High gamma activity Epilepsy focus

1. 研究開始当初の背景

(1) 「脳の世紀」として脳機能研究は医学・工学を含む多くの分野から注目を集めている。脳機能研究の歴史は浅く、100年前のブロードマンの脳地図から始まり、1952年にペンフィールドによる電気刺激を用いた脳機能局在地図が作られた^①。脳機能画像分野では1990年代に機能MRI (fMRI)の登場により非侵襲的な脳活動計測法として飛躍的に脳科学分野に普及した。しかし、fMRIは脳神経細胞活動を直接捉えているのではなく、間接的な脳血流変化を捉えているため時間・空間分解能が低く、その精度は電気刺激マッピングには及ばなかった^②。われわれ脳神経外科医は、脳表と直接接触し、頭蓋内電極を用いて直接脳皮質脳波 (Electro cortico graphy: ECoG)を測定することができる。ECoGは経頭蓋脳波 (Electro encephalography: EEG)よりも4倍信号強度が強く、60Hz以上の高周波律動 (High gamma activity: HGA)を測定できるのが特徴である。また、自発脳波であるため、外部刺激は必要とせず、電気刺激による痙攣のリスクなどが無い。2000年代に入り、HGA (60-170Hz)が脳機能活動に関連するとして注目されるようになった^③。われわれも、HGAに着目して脳機能マッピングを行い、HGAマッピングが電気刺激マッピングと高い整合性があることを確認してきた^④。ただ、従来のHGAを用いたマッピングは、ECoG測定のためにデータを取り出し、時間周波数解析を行い結果表示するという時間を要するものであった。今回、こうした測定・解析・結果表示を1つのプログラムにまとめ、リアルタイムHGAマッピングの実現と臨床応用を目指した。本手法の確立により、電気刺激を必要としない低侵襲かつ精度の高い新たなマッピング法の歴史が始まると期待できる。

2. 研究の目的

(1) 「HGAリアルタイムマッピングの確立と覚醒下手術への応用。」
 これまでのマッピング法では結果表示までに時間を要していたため、手術中など時間が限られた臨床の現場での応用が難しかった。そこで、リアルタイムに結果を表示できるようにプログラムを構築することで、手術前の検討や手術中の脳機能マッピングと十分臨床応用できる可能性が考えられた。特に、覚醒下手術ではこれまで電気刺激によるマッピングが行われてきた。しかし、電気刺激による痙攣誘発により検査の中断や手術時間の延長などの問題点があった。今回の研究では、HGAリアルタイムマッピングの手法を確立させるとともに、その精度が電気刺激マッピングと比較して十分であることを確認する。そして、整合性が確認できれば、実際に覚醒下手術へ応用し、臨床での有用性を確認する。

(2) 「ECoGを応用した新たなてんかん診断法」

てんかん外科治療において、詳細なてんかん焦点診断のために硬膜下電極留置が行われている。焦点診断には脳波の解読が必要であるが、その解読には経験・熟練を必要とし、万人が容易に行えるものではない。近年、てんかん焦点の新たなバイオマーカーとして高周波律動が注目されている^⑤。60-170Hzは正常脳機能を反映している周波数帯域と考えられているが、200-300Hzのfast rippleと呼ばれる周波数帯域はてんかん活動などの異常脳機能活動を反映していると考えられている。そこで、われわれのHGAリアルタイムマッピングの手法をもう要することで、てんかん発作時の活動やてんかん焦点診断をわかりやすく可視化することを目指す。この手法を確立することで、てんかん診断の向上のみならず、てんかん病態への理解が深まることも期待できる。

3. 研究の方法

(1) 「HGAリアルタイムマッピングの確立と覚醒下手術への応用。」

① 留置硬膜下電極による脳機能局在診断とその整合性の検証。

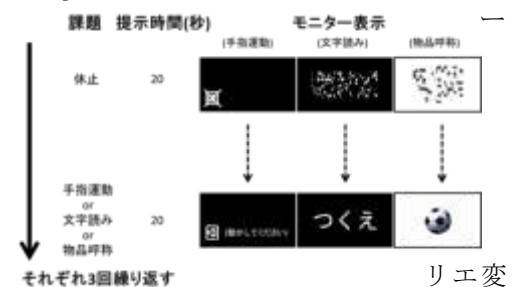
脳外科疾患で硬膜下電極留置が保険適応となっているのは難治性てんかんである。そこで、硬膜下電極留置が必要となる難治性てんかん患者を対象としてリアルタイムマッピング法をまず確立させる。

硬膜下電極はシリコンシートに埋め込まれたプラチナ製の電極で直径が4mm、電極間距離が10mmであり、4極、8極、20極を主に使用する(ユニークメディカル社、日本)。

適切な部位に硬膜下電極を留置したのち、CTデータとMRI脳表データを融合させて、モニターを構成する。

脳波計測にはg-Hiamp (g-tec, オーストリア)を用いる。記録周波数は1200Hzとし、ノッチ、またはバンドパスフィルターは使用しない。手指運動課題(単純な手の開閉動作)と言語課題(文字読み課題)をMATLAB上に作成する。課題提示は患者前方に設置した外付けのモニター(ThinkVision, lenovo)を通して、視覚もしくは音声刺激にて行う。20秒間の非活動時間と20秒間の活動時間を3セット繰り返し行う。すべての課題は提示時間500msec、提示間隔を2800-3200msec、平均120回の提示回数とする。

g-Hiamp内のツールを用いてshort-timeフ



リエ変換を行う。刺激提示前の500msecをリファレンスとして、HGAがt検定で統計的に有意

($p < 0.05$)に上昇している電極を検出する。この解析手順は脳波測定と同時に実行されるプログラムであり、リアルタイムに解析結果を表示できる。この結果は電極上に赤バブル上に表示し、HGA の上昇が非活動時間に対して有意に上昇している (p 値が小さい)ほど大きく、上昇していない (p 値が大きい)ほど小さくなるように表示する。

また、電気刺激マッピングも行い、精度を検証する。電気刺激装置は Neuromaster (日本光電、日本)を用いて、 $200 \mu\text{sec}$ 幅の矩形波で 50Hz 、 $4\text{--}8\text{mA}$ の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する。刺激中に指の動きを認めた時は運動反応あり、もしくは、刺激により発語停止や錯誤を認めた時に言語反応ありと判定し、その他 8mA でも反応を認めない場合は反応なしと判定する。電気刺激により誘発された症状と電極番号を記録し、最終的に電極配置図上に記載する。HGA マッピングの結果と比較・検討し、感度/得意度を算出して整合性を確認する。

② 覚醒下手術への応用

HGA リアルタイムマッピングの整合性を確認した後、覚醒下手術での術中マッピングに応用する。開頭後、20 極の硬膜下電極 2 枚を脳表に留置する。その後、脳表写真をもとにモニタージュを作成する。覚醒後、患者に運動および言語課題を提示して HGA リアルタイムマッピングを行う。また、電気刺激マッピングも行い、HGA リアルタイムマッピングの結果を比較・検討する。てんかん症例では、ベッドサイドでのマッピングであったのに対し、覚醒下手術でのマッピングはノイズの多い手術室での計測である。そのため、てんかん症例での結果と比較することにより、HGA リアルタイムマッピングがノイズ環境においても有用であるかについての検証も行う。

(2) ECoG マッピングを応用したてんかん焦点診断。

上記 HGA リアルタイムマッピングは正常脳機能活動に対してのマッピングである。前述のように、高周波律動はてんかんに代表される異常脳機能活動にも応用できる可能性がある。

対象は硬膜下電極を留置した難治性てんかん患者である。硬膜下電極留置後、専用のモニタリング室で 24 時間終夜脳波測定を行った。脳波計は Neurofax (日本光電、日本)を使用した。記録周波数は 1000Hz とし、ハイカットフィルターは 300Hz 、ローカットフィルターは 0.3Hz 、そして AC フィルターを用いる。この際に、発作時の臨床症状を捉える目的でビデオ撮影も同時に録画する。発作を少なくとも 2 回捉え、てんかん波出現に再現性が有ることを確認する。発作時と前後含めて約 5 分間の ECoG データを ASCII ファイルに変換して取り出し、MATLAB 上に作成した脳波解析プログラムを用いて周波数解析を行

う。解析方法は t 検定を利用して、それぞれのチャンネルで約 2 秒間の非発作時 ECoG データをリファレンスとし、発作時 ECoG の HGA が有意に上昇している電極 ($p < 0.05$)を検出した。解析結果は、発作活動が有意に上昇している (p 値が小さい)ところを赤く、上昇していない (p 値が大きい)ところを青くしてカラー脳波を作成する。さらに、AVIZO (Maxnet, 日本)上で電極付き 3D 脳表画像を作成し、各電極の経時的な活動の変化に応じて有意に上昇している (p 値が小さい)ほどバブルは大きく、上昇していない (p 値が大きい)ほど小さくなるように表示させる。そして、この 3D 脳表画像と患者の様子を撮影したビデオクリップ、および ECoG データを同一時間上に表示し、てんかん発作の時間的空間的広がりを表示させ、視覚的にわかりやすくてんかんを捉える。

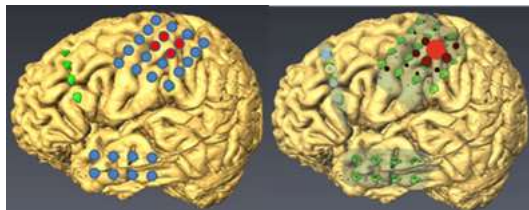
4. 研究成果

(1) 「HGA リアルタイムマッピングの確立と覚醒下手術への応用。」

① 留置硬膜下電極による脳機能局在診断とその整合性の検証。

研究期間内に、合計 10 例の硬膜下電極留置の難治性てんかん患者のマッピングを施行した。年齢は $21\text{--}66$ 歳で、男性 3 人、女性 7 人であった。言語優位半球は左が 9 例で右が 1 例であった。

すべての症例で運動課題に対する HGA マッピングを施行できた。しかし、電気刺激に対する恐怖から電気刺激マッピングを行えなかった症例が 1 例あった。そのため、合計 9 例において電気刺激マッピングに対する HGA マッピングの感度/特異度を計算した。その結果、感度は $88.4\% \pm 11.6\%$ 、特異度は $88.3\% \pm 4.2\%$ であった。言語課題についてもすべての症例で行うことができた。しかし、非言語優位半球のみの留置の症例が 3 例あったため、これらの症例では言語課題による活動は認められなかった。そのため、7 例において電気刺激マッピングに対する HGA マッピングの感度/得意度を計算した。その結果、感度は $86.0\% \pm 21.9\%$ 、特異度は $87.6\% \pm 6.7\%$ であった。また、HGA マッピングでは痙攣誘発はまったく生じなかったのに対し、電気刺激マッピングでは 5 例で電気刺激による痙攣誘発が生じ、鎮静剤投与による処置が必要となった。



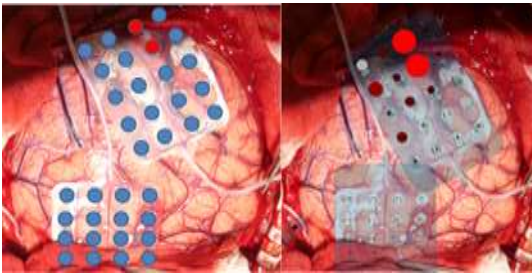
(左: 電気刺激、右: HGA。赤が反応部位)
以上の結果より、HGA マッピング痙攣のリスクなく、電気刺激マッピングと比較しても精度の高いマッピング法であることが確認で

きた。

② 覚醒下手術への応用

覚醒下手術中の脳機能マッピングは時間制約がある。また、「覚醒下」といっても、麻酔からの回復に個人差があることや、もとの脳腫瘍の影響により課題遂行が困難な症例も認めた。こうした背景から、てんかん症例のベッドサイドマッピングとは測定環境が異なっていた。

今回の研究期間内に行った覚醒下手術マッピング症例は合計 13 例であった。年齢は 24-76 歳であり、男性が 9 例、女性が 4 例であった。言語優位半球はすべての症例で左側であり、脳腫瘍および電極留置部位もすべて左側であった。症状は運動麻痺および言語障害であり、これらの脳機能を温存した手術を施行する目的で覚醒下手術を施行した。



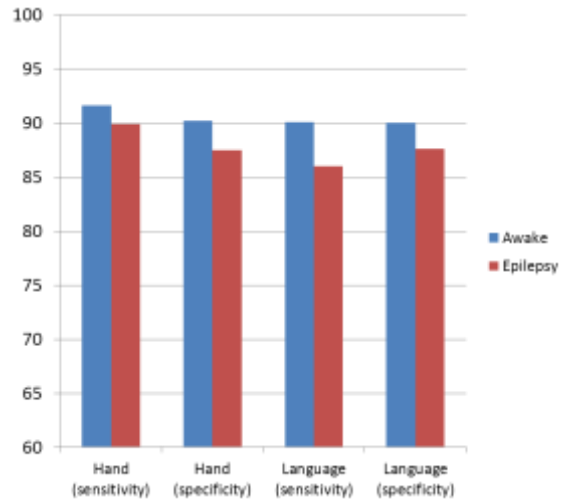
(左: 電気刺激、右: HGA。赤が反応部位)

運動課題については、13 例中 8 例で HGA マッピングを行えた。1 例は覚醒状態が悪く検査が不可能であり、4 例では手術時間の制限により言語課題を優先して運動課題を行わなかった。上記 8 例において電気刺激マッピングを行ったところ、2 例は電気刺激中に痙攣誘発が生じ、回復までに時間を要した。運動課題の感度は $91.6 \pm 12.9\%$ であり、特異度は $90.2 \pm 6.1\%$ であった。言語課題については、13 例中 10 例で HGA マッピングを行えた。2 例は課題遂行が十分に行えず、1 例は脳腫瘍により過剰電気放電により脳波測定でのアーチファクトが多かったために施行できなかった。また、上記 10 例において電気刺激マッピングを施行したところ、4 例で痙攣誘発が生じ、十分なマッピングが施行できなかった。最終的に 6 例について比較・検討したところ、感度は $88.5 \pm 11.3\%$ 、特異度は $89.3 \pm 4.1\%$ であった。

また、手術時間の観点から、HGA マッピングと電気刺激マッピングの計測時間についても比較検討した。その結果、HGA マッピングの計測時間は 9.3 ± 2.3 分であるのに対し、電気刺激マッピングの計測時間は 26.3 ± 8.0 分であり ($P < 0.05$)、有意に計測時間が短縮されていた。

また、てんかん症例での静寂なベッドサイドマッピングと覚醒下手術症例でのノイズの多い手術室マッピングの結果も比較検討した。その結果、運動課題での感度および特異度は p 値がそれぞれ 0.32、0.26 と有意な差ではなく、言語課題についても感度および特異度は p 値がそれぞれ 0.41、0.31 と有意

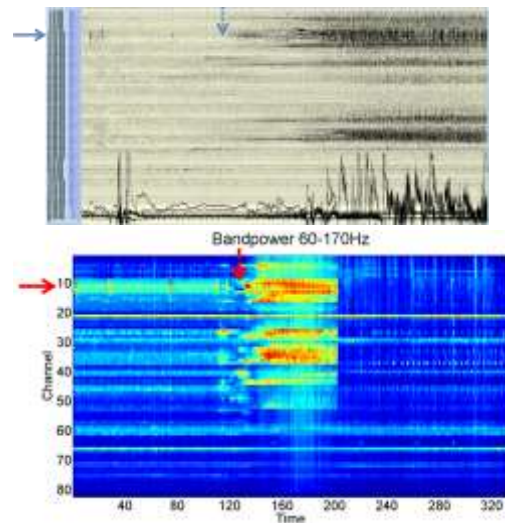
な差は認めていなかった。つまり、HGA リアルタイムマッピングの手法は、測定環境によらず、精度の高い脳機能マッピングが行えることが確認できた。



しかし、覚醒下手術では患者の状態により計測が十分に行えなかった症例が数例存在したのは無視できるものではない。HGA マッピングの欠点として、課題遂行ができなければマッピングが行えないということも認識しなければならない点であった。こうした中、松本らにより皮質皮質誘発電位 (Cortico-cortical evoked potential: CCEP) が脳白質の線維性連絡を捉える手法として有用だと報告された⁶⁾。CCEP の特徴は、課題を必要とせず、痙攣誘発のリスクもない点である。HGA マッピングと CCEP を融合することで、低侵襲かつ課題を必要としないマッピングが行えると考え、今後の課題としている。

(2) ECoG マッピングを応用したてんかん焦点診断。

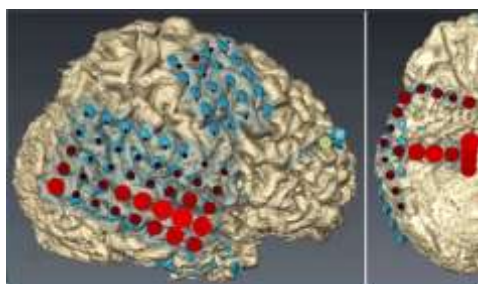
脳波のカラーマッピング化について、従来代表的な ECoG の raw data と解析後のカラー脳波についての結果を示す。



Raw data を解釈すると、電極 11 番 (青矢印) から spike の散発が見られ、その後 11 番から周囲にてんかん波が広がっていることが

読み取れた。一方で、カラー脳波では11番(赤矢印)を中心に赤色の反応が散発し、発作直前には青色の反応を認め、発作時には強く赤色の反応が表示された。つまり、臨床上の発作出現時期は赤く表示されたところからであるが、脳波上の発作開始時期は青く表示されたところからだと判断できる。このように、脳波をカラー化することで、視覚的に容易に焦点を同定できるのみならず、てんかん波の動態までを把握することができた。

また、てんかん発作時の高周波数帯域について解析し、3D脳表の電極上に経時的に赤バブルで表示させた。60-170Hzでは、始めに右内側側頭葉上の電極が反応し、その後右外側側頭葉に波及していた。



発作時の活動電極部位と症状の関連性については、モニタリング中のビデオクリップを同期させると、てんかん波の拡散にしたがって臨床症状が大きく出現している様子を捉えられた。また、200-300Hzでは右内側側頭葉のみに限局した活動が認められた。この活動部位は脳波のraw dataを解読して得られた焦点の部位に一致しており、比較検討した結果、感度は87.5%、特異度は100%であった。

60-170Hzは一般的に正常脳機能活動を反映していると考えられている。今回、てんかん発作時にも60-170Hzの活動が認められ、てんかん焦点から周囲の脳皮質への時間的・空間的広がりが確認できた。また、ビデオクリップと同期させることで、脳皮質の活動部位と臨床症状を照らし合わせることができた(たとえば、発作時の手の動きと運動野の活動が一致していた)。一方で、200-300Hzの高周波数帯域では、てんかん焦点に特異的な活動のみ認められた。こうした結果から、60-170Hzの周波数帯域はてんかん発作と症状の時間的空間的広がりを理解するのに有用であり、200-300Hzの周波数帯域はてんかん焦点の同定に有用であった。

こうした結果から、今後のてんかん診療でECoGの高周波成分を用いた診断法が臨床応用されることが期待できた。

<引用文献>

- ① Penfield W: Epileptic automatism and the centrencephalic integrating system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 30:513-528, 1952
- 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* 66:113-120, 2010

- ③ Crone NE, Sinai A, Korzeniewska A: High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography. *Prog Brain Res* 159:275-295, 2006
- ④ 小川 博司、脳皮質電位/脳皮質電気刺激による機能局在を行った脳腫瘍の1例、脳神経外科ジャーナル、22: 786-790, 2013
- ⑤ Imamura H, Matsumoto R, Inouchi M, Matsushashi M, Mikuni N, Takahashi R, et al. Ictal wideband ECoG: direct comparison between ictal slow shifts and high frequency oscillations. *Clin Neurophysiol* 2011; 122(8): 1500-4.
- ⑥ Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Najm I, Bingaman W, Shibusaki H, et al: Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 127:2316-2330, 2004

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

- ① 小川 博司、広島 覚、竹内 文也、鎌田 恭輔。機能MRIおよび脳皮質電位を用いた低侵襲な脳機能マッピング法。第30回日本生体磁気学会誌 特別号、査読なし Vol.28 No.1 2015。
- ② 小川 博司、広島 覚、竹内 文也、石橋 秀昭、鎌田 恭輔。皮質形成異常を有するてんかん患者に詳細な脳機能マッピングを行った症例。脳神経外科ジャーナル Vol. 24(2015) No. 7 p. 485-488 査読有。
<http://doi.org/10.7887/jcns.24.485>
- ③ 小川博司、白田朱香、中尾由美子、吉澤門土、千葉茂、鎌田恭輔。脳機能マッピングにおける脳皮質電位の有用性。てんかんをめぐって 33:57-64, 2014.
- ④ Ogawa H, Kamada K. The Road to Nonawaking Functional Mapping Combining High Gamma Activity with Corticocortical Evoked Potential. *World Neurosurg.* 2015 Jul;84(1):187-8. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.08.009.
- ⑤ Hiroshi Ogawa, Satoru Hiroshima, Kyousuke Kamada. A Case of Facial Spasm Associated with Ipsilateral Cerebellopontine Angle Arachnoid Cyst. *Surg J*, Vol 1, 2015. DOI: 10.1055/s-0035-1564341
- ⑥ Ogawa H, Kamada K, Kapeller C,

Hiroshima S, Prueckl R, Guger C. Rapid and minimum invasive functional brain mapping by real-time visualization of high gamma activity during awake craniotomy. World Neurosurg. 2014 Nov;82(5):912.e1-10. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.08.009.

(1) 研究代表者
小川 博司 (OGAWA, Hiroshi)
旭川医科大学・医学部・助教
研究者番号：60632536

[学会発表] (計 12 件)

- ① 小川 博司、側頭葉底部に対する術前・術中脳機能マッピングの実践 第 39 回日本脳神経 CI 学会総会 東京、2016 年 1 月 29 日
- ② 小川 博司、Pre-surgical high gamma activity mapping in an epileptic patient with cortical dysplasia (English session), 第 49 回日本てんかん学会学術集会 長崎、2015 年 10 月 30 日
- ③ 小川 博司、高周波律動を用いた脳機能マッピングの臨床応用とその有用性、日本脳神経外科学会第 74 回学術総会、札幌、2015 年 10 月 15 日
- ④ 小川 博司、脳皮質電位を用いた脳機能マッピングの臨床応用とその有用性、日本ヒト脳機能マッピング学会、大阪、2015 年 7 月 3 日
- ⑤ 小川 博司、機能 MRI および脳皮質電位を用いた低侵襲な脳機能マッピング法、日本生体磁気学会、旭川、2015 年 6 月 5 日
- ⑥ 小川 博司、くも膜嚢胞を伴った顔面痙攣の 1 例、脳神経外科学会北海道支部会、札幌、2015 年 4 月 18 日
- ⑦ 小川 博司、てんかん焦点切除とネットワーク離断を融合させた治療法と効果、第 38 回日本脳神経 CI 学会総会、名古屋、2015 年 2 月 14 日
- ⑧ 小川 博司、高周波律動 (HGA) を用いた脳機能マッピング、第 1 回脳神経外科 BMI 懇話会、大阪、2014 年 10 月 18 日
- ⑨ 小川 博司、てんかんと高周波律動、日本脳神経外科学会第 73 回学術総会、2014 年 10 月 10 日
- ⑩ 小川 博司、HGA マッピングの覚醒下手術へ応用、第 12 回日本 Awake surgery 学会、東京、2014 年 9 月 11 日
- ⑪ 小川 博司、言語優位半球が右側に存在し、左海馬を全摘出したてんかん症例、脳神経外科学会北海道支部会、札幌、2014 年 9 月 6 日
- ⑫ Hiroshi Ogawa, Real-time functional brain mapping and epileptic foci diagnosis using electrocorticography, ICME2014, Taiwan, 2014/06/26

6. 研究組織