てんかん外科における侵襲的術前評価

—術中皮質脳波から慢性頭蓋内脳波まで—

馬 場 好 一

Invasive Presurgical Evaluation : From Intraoperative ECoG to Chronic Intracranial EEG

by

Koichi Baba, M.D.

from

Department of Neurosurgery, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

The main goal of the presurgical evaluation is to presume the epileptogenic zone, which is defined as the cortical area capable of generating seizures, and whose removal or disconnection will result in seizure freedom. Intracranial EEG plays an important role in localizing the epileptogenic zone though, it should be integrated with other diagnostic techniques such as semiological analysis, neuroimaging and neuropsychological test to presume the zone as precisely as possible.

Intraoperative electrocorticography (ECoG) can define the location and extent of interictal epileptiform activities. Although this technique can be utilized easily without huge equipment, one should keep in mind that the region displaying the active interictal epileptiform activities is not necessarily coterminous with the epileptogenic zone. Intraoperative ECoG may contribute to epilepsy-oriented lesional surgery.

Chronic intracranial electroencephalography (EEG) serves a specific need only in the context of a specific question. It should not be used in fishing expedition. Such questions as laterality of mesial temporal lobe epilepsy, extent of the epileptogenic zone surrounding the epileptogenic lesion, spatial relationship between the presumed epileptogenic zone and the functionally indispensable area, etc. must be defined before the invasive study is considered. Although chronic invasive monitoring has advantage of being able to analyze patient's habitual seizures, the relative significance of cortical area where the seizures arise must be weighted carefully.

(Received December 22, 2006 ; accepted December 25, 2006)

Key words : epilepsy surgery, epileptogenic zone, presurgical evaluation, intraoperative electrocorticography, chronic intracranial electroencephalography

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 16 : 171-176, 2007

はじめに

てんかん外科の術前評価では, epileptogenic zone, すなわち発作の生成に必要十分でその切除あるいは離断で発作が消失する皮質の領域に, いかに迫るかが論点となる。Epileptogenic zone は, Luders の定義¹⁾に従うと, 切除後発作が消失した場合に, その切除範囲内に存在し

ていたと後視的にしか検証できないものであるが, 頭蓋内脳波は, 術前に epileptogenic zone の局在と拡がりやを想定する有力な手段となりうる。本稿では, 頭蓋内脳波の適応について考慮すべき点を述べ, さらに代表的な検査法である術中皮質脳波記録と慢性頭蓋内脳波記録について, それぞれの適応, 有用性および問題点に言及する。

独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科／〒420-8688 静岡県葵区漆山 886〔連絡先：馬場好一〕
Address reprint requests to : Koichi Baba, M.D., Department of Neurosurgery, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, 886 Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka-shi, Shizuoka 420-8688, Japan

Fig. 1 Case 1, a 10-year-old male with cortical dysplasia in left frontal lobe

A, B : Preoperative MRI (FLAIR) shows discrete lesion (arrows) in the frontal pole as well as thinning inner layer of the frontal bone adjacent to the lesion.

C, D : Prefrontal resection including the lesion was performed as shown in the MRI.

頭蓋内脳波の適応

大脳皮質の脳波活動は、探査電極までの距離の2乗に反比例して減衰する³⁾。また、脳表を覆う髄液、硬膜、頭蓋骨および頭皮がhigh cut filterとして作用するため、頭皮脳波では、高周波成分が選択的に減弱して記録される¹⁰⁾。したがって、頭蓋内脳波には、頭皮脳波と比べ、鋭敏な感度で、広い周波数帯域の脳波活動をとらえられる利点があり、また、体動や電極接触面のインピーダンスの変化によるアーチファクトが少ないため、安定した記録を行うことができる。しかし、実際の記録では、電極直下の強い信号に対応できるようにアンプの増幅率が低く設定されるため、探査電極が電位の発生源よりわずかに離れただけでその信号が感知されないことがある。このため、頭蓋内脳波を用いて epileptogenic zone に迫るには、電極の適切な配置が前提となる。可能な限り広く脳表をカバーするように電極を留置し、epileptogenic zone を探索するような戦略は有効ではない。病因の推定、病歴、発作症状、発作間欠時・発作時頭皮脳波、脳磁図、神経放射線学的検査および神経心理学的検査などの非侵襲的な術前評価を総合して、ある程度 epileptogenic zone の局在を推定できるが、さらに頭蓋内脳波を用いて明らかにすべき問題点、例えば、内側側頭葉てんかんの発作発射起始の側方性、器質病変周辺への epileptogenic zone の拡がり、epileptogenic zone の機能領野への近接などが示された場合に、頭蓋内脳波の適応となる。

術中皮質脳波記録

術中に開頭野から脳波を記録する方法は、記録室などの大がかりな設備を要せず簡便に行えるため、広く普及している。最もよい適応は、MRI や CT で器質病変を認め、その付近に epileptogenic zone を想定できるが、lesionectomy に周辺の皮質切除を追加したほうがよいか検討を要する症例である。脳波検査への協力が難しい小児では特に有用であり、そのような症例を提示する。

【症例 1】

患者：10 歳、男性

家族歴：特記事項なし

臨床経過：7 カ月時に熱性痙攣の既往あり。7 歳時に痙攣発作で発病した。以後、動作が止まり眼球が右上方へ偏移し、頭部も右へ回旋する意識減損発作が週単位に出現し、難治に経過していた。頭皮脳波では、発作間欠時に左前頭部の Fp1 と F3 で振幅最大の棘波がみられたが、発作時には、右前頭部優位ではあるが、発作発射は広汎性に出現した。MRI で左前頭極に限局する病変を認め、epileptogenic lesion と考えた (Fig. 1A, B)。皮質脳波では、MRI 病変の直上と、さらにその外側後方より棘波が記録された (Fig. 2)。病変と術中皮質脳波で棘波を認めた部位を含む prefrontal resection を行い (Fig. 1C, D)、術後 1 カ月以内に術前同様の意識減損発作が 1 回出現したが、その後 9 カ月の経過で発作は認めていない。

Fig. 2 Intraoperative ECoG of case 1

Interictal spikes were localized at the electrodes (white circles) on the lesion (broken line) and the adjacent cortex.

症例 1 では、一過性ではあるが術後に発作が残存しており、「発作の生成に必要十分な」皮質の領域は、術中脳波で想定したよりも広い可能性がある。術中脳波でてんかん原性の拡がりをも的確に把握できない恐れはたびたび指摘されており、問題点を、①記録時間の制限、②麻酔薬や鎮静剤による脳波の修飾、③てんかん原性の指標としての発作間欠時棘波の意義、に集約することができる。

記録時間は、検査の簡便性という術中脳波の利点を考慮すると、観察された脳波所見が、非侵襲的術前評価の段階で想定されたてんかん原性の局在と矛盾しなければ、あえて延長する必要はないと考える。ただし、内側側頭葉てんかんでは、一側に epileptogenic zone が想定される症例でも、発作間欠時の棘波は両側性に出現することが多いので¹¹⁾、そもそも術中のみの脳波所見でてんかん原性の側方性を判定することは困難である。

発作間欠時の棘波は、thiopental sodium, methohexital, etomidate, propofol などの鎮静剤により賦活される。これらの薬剤の影響下では、棘波の頻度が増すとともに、出現部位も拡がる恐れがあるので、epileptogenic zone を実際より広く想定しないよう注意する。Methohexital や吸入麻酔薬である sevoflurane を適量用いることにより、epileptogenic zone を反映する棘波を選別できるという報告もあるが⁷⁾⁹⁾、通常自発的に出現する発作間欠時棘波とてんかん原性との関連すら解明されてい

ない中で、薬物の影響を加味することは、議論をさらに難しくしかねない¹²⁾。

発作の消失を図るために、術中脳波で発作間欠時の棘波が出現した部位を全て切除する必要があるかについて合意は得られていない。Wyllie ら¹³⁾は、慢性頭蓋内脳波の所見に基づき、術後の発作成績と棘波の残存は必ずしも相関しないと報告したが、著者も同様の意見である。ほとんどが発作間欠時の記録である術中皮質脳波が切除範囲の決定に有用であるのは、前述した器質病変の近傍に epileptogenic zone が想定される症例であり、その場合は病変周囲の棘波の拡がり切除範囲の参考となる²⁾。

一方、棘波の出現部位は epileptogenic zone とほぼ一致するという前提に立ち、切除を進めながら棘波の消失を確認することで発作の消失を図ることができるという考え方がある⁸⁾。しかし、切除完了後に認める残存棘波と発作成績は相関しないとする報告が多い⁵⁾。また、切除後に認められる棘波は、残存しているもの以外に、手術侵襲により周辺皮質の興奮閾値が変化し新たに出てきたものである可能性もあり、“spike chasing”を行いむやみに切除範囲を拡大しないほうがよい。切除と並行して所見を確認できる術中脳波の利点は functional mapping に見出すことができ、運動機能にとどまらず、覚醒下麻酔を用いることで、感覚や言語の障害を回避することが可能である。

Fig. 3 Intracranial ictal EEG of case 2

The record of the patient's habitual seizure. Preceding to the behavioral onset (arrow), fast rhythmical activities followed by electro-decremental pattern arose from the electrodes located on both mesial and lateral aspect of right superior frontal gyrus.

慢性頭蓋内脳波記録

てんかん外科の目的は臨床発作を止めることにあるので、術前評価では臨床発作と直結した情報が重視される。ここでは、電極留置術後、ほぼ通常の生活に復した時期に、自発性に起こる発作を観察できる慢性頭蓋内脳波・発作同時記録について述べる。

著者らの施設では、創部の抜糸を待って、留置術後1週目より記録を開始する。患者が記録期間中を通して終日過ごせる専用の観察室を設けており、脳波記録期間中、医師、看護師および検査技師が、発作に即時対応できるように、観察室、ME室、看護ステーションおよび医師記録室を機能単位として集約している。このような運用システムは、intensive epilepsy monitoring unit (EMU) と称されている⁴⁾。減薬を行うこともあるが、自発性に起こる発作を観察し、また、皮質電気刺激や誘発電位による機能マッピングも行うため、記録期間は、経験的に2週間くらいが妥当であると考えている。この間、数%の頻度ではあるが、頭蓋内出血や感染などの合併症に注意する。

捕捉された発作では、脳波とビデオに記録された発作症状を対応させて判読し、発作発射は発作の起始をとらえているのか、発作の拡張をみているのか検討する。発作発射が臨床症状より遅れて出現した場合には、発作起始をとらえていないことになる。頭蓋内脳波では、患者のみが自覚する前兆に対応する発作発射や subclinical

seizure も有用な情報を提供する。発作を詳細に分析するには、複数の発作を必要とする。特に、左右の側頭葉から発作発射が独立して起始する症例では、多数の発作を捕捉して、てんかん原性のより優位な側を決定しなければならない。その目安として著者らの施設では10回以上の複雑部分発作を捕捉することになっている。

内側側頭葉てんかんでは、多くの症例で頭蓋内脳波を省略しうる。頭蓋内脳波を行ったほうがよい症例は、①発作の起始側が明らかでない、②左右から発作発射が独立して起始する、③てんかん原性領域が外側皮質にも及んでいると疑われる、などの場合である。このような問題点に対して、著者らの施設では、深部電極を海馬と扁桃核に留置し、硬膜下電極を側頭葉底部と外側皮質、さらに側頭葉外の脳葉にまたがるように併用留置する方法を、両側性に行っている⁶⁾。

一方、新皮質にてんかん原性が推測される症例では、頭蓋内脳波を基本的には省略できない。その最大の理由は、海馬硬化のような共通した組織学的基盤がないことであり、症例ごとにてんかん原性の局在や拡がりをも特定する必要がある。もう一つの理由は、機能的に重要な領域の存在である。機能の温存を図りつつ症例ごとに異なった裁断的切除を行うためには、機能マッピングを含む頭蓋内脳波が必要となる。MRIで器質病変を認めないが部分てんかんと診断できる症例では、術前評価に慢性頭蓋内脳波は必須であり、このような症例を提示する。

Fig. 4 Summary of intracranial EEG and functional mapping of case 2

Seizure onset zone, irritative zone where the interictal spikes were observed, and functional areas are mapped out on the figure. The resection was designed to achieve significant relief of the seizures without disabling functional deficits.

Fig. 5 Postoperative MRI of case 2

Right superior frontal gyrus including supplementary motor area and adjacent cingulate cortex were partially resected.

【症例 2】

患者：32歳，女性

家族歴・既往歴：特記事項なし

臨床経過：18歳時より，両肩から背中に重くのしかかれるような前兆に続き，頭部が左へ回旋し，体幹も左へ回旋し転倒する発作が日単位に出現し，難治に経過していた．MRI，発作間欠時・発作時 SPECT および発作時頭皮脳波では明らかな所見を認めなかったが，発作症状と発作間欠時脳波および脳磁図所見から，右前頭葉の後部に epileptogenic zone を想定し，慢性頭蓋内脳波を行った（Fig 3）．頭蓋内脳波と皮質刺激による functional mapping の結果（Fig 4）では，発作間欠時棘波と発作発射の起始部位は，一次運動野と一部重複していたが，上前頭回の補足運動野付近にほぼ限局したのでこの部位を

切除した（Fig 5）．病理組織学的検索では，Palmini の grade 2 に相当する focal cortical dysplasia を認めた．神経学的欠落症状なく術後4年経過し，抗てんかん薬の投与も中止しているが，発作はまったくみられていない．

症例2では機能の温存を考慮し，発作間欠時棘波の出現部位のみならず，発作発射起始部位も一部残す手術を行ったが，発作は完全に消失している．このように，慢性頭蓋内脳波による自発発作の検討も，epileptogenic zone の拡がりをも想定するための gold standard とは，必ずしもなりえない．蓄積された経験と照らし合わせ，個々の症例に応じて術前評価で得られた結果を総合し，epileptogenic zone に迫ろうと試みているのが現状である．

おわりに

頭蓋内脳波は、術前に epileptogenic zone の局在と拡がりを想定する有力な手段であるが、侵襲を伴う検査であり、非侵襲的な術前評価を十分に行ったうえで、適応を検討するべきである。その際、頭蓋内脳波を追加することによりどのような問題点を解決したいのかを明らかにし、それに応じて、術中皮質脳波あるいは慢性頭蓋内脳波の選択や、電極の留置方法を決めていく。頭蓋内脳波の所見は、epileptogenic zone を具現化するための gold standard とは必ずしもなりえないが、てんかんの病態にはいまだ不明な点が多く、今後も検査結果を蓄積しながら、その臨床的意義を議論する必要がある。

本論文の要旨は第 26 回日本脳神経外科コンgres 総会（2006 年 5 月 12 日，東京）において発表した。

本論文の研究は厚生労働省・神経疾患研究委託費（16 指 -3）によって行われた。

文 献

- 1) Carreno M, Luders HO : General principles of presurgical evaluation. in Luders HO, Comair YG, (eds) : *Epilepsy Surgery*. Philadelphia, Williams & Wilkins, 2001, pp. 185-199.
- 2) Crandall PH : Cortical resections. in Engel J (ed) : *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York, Raven Press, 1993, pp. 51-62.
- 3) Gloor P : Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography : Applications of volume conductor theory to electroencephalography. *J Clin Neurophysiol* 2 : 327-354, 1985.
- 4) Jacobs EC, Burgess RC : Architectural and system planning. in Luders HO, Comair YG (eds) : *Epilepsy Surgery*. Philadelphia, Williams & Wilkins, 2001, pp. 313-322.
- 5) McBride MC, Binnie CD, Janota I, Polkey CE : Predictive value of intraoperative electrocorticograms in resective epilepsy surgery. *Ann Neurol* 30 : 526-532, 1991.
- 6) Mihara T, Baba K : Combined use of subdural and depth electrodes. in Luders HO, Comair YG (eds) : *Epilepsy Surgery*. Philadelphia, Williams & Wilkins, 2001, pp. 613-621.
- 7) 中山英人, 飛田俊幸, 川井康嗣, 堀浩一郎 : てんかん患者におけるセボフルレン吸入による麻酔導入時の皮質脳波. *J Anesth* 8 (Suppl) : A628, 1994.
- 8) Ojemann GA : Intraoperative tailoring of temporal lobe resections. in Engel J (ed) : *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York, Raven Press, 1992, pp. 481-488.
- 9) Paul R, Harris RA : A comparison of methohexital and thiopentone in electrocorticography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 33 : 100-104, 1970.
- 10) Pfurtscheller G, Cooper R : Frequency dependence of the transmission of the EEG from cortex to scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38 : 93-96, 1975.
- 11) Ross J, Cosgrove GR, Cole AJ : Invasive EEG in Mesial Temporal Epilepsy. in Kotagal P, Luders HO (eds) : *The Epilepsies : Etiologies and Prevention*. San Diego, Academic Press, 1999, pp. 199-213.
- 12) So NK : The clinical neurophysiology of epilepsy surgery. in Hopkins A, Shorvon S, Cascino GD (eds) : *Epilepsy*. Amsterdam, Chapman Hall, 1995, pp. 284-308.
- 13) Wyllie E, Luders HO, Morris HH 3rd, Lesser RP, Dinner DS, Hahn J, Estes ML, Rothner AD, Erenberg G, Cruse R : Clinical outcome after complete or partial cortical resection for intractable epilepsy. *Neurology* 37 : 1634-1641, 1987.

要 旨

てんかん外科における侵襲的術前評価
—術中皮質脳波から慢性頭蓋内脳波まで—

馬場 好一

てんかん外科の術前評価では、epileptogenic zone を想定することが重要であり、頭蓋内脳波はその有力な手段である。術中皮質脳波では、発作間欠時の所見を基にてんかん原性の拡がりを推定することになるが、器質病変近傍のてんかん原性を調べる場合に有用である。慢性頭蓋内脳波では、自発性に起こる発作を観察することにより、臨床発作と直結した情報を得ることができる。しかし、epileptogenic zone を具現化するための gold standard とは必ずしもなりえず、今後も結果を蓄積しながら、その臨床的意義を議論する必要がある。

脳外誌 16 : 171-176, 2007