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

小川 博司¹⁾, 國井 尚人²⁾, 広島 覚¹⁾, 佐藤 正夫¹⁾, 安栄 良悟¹⁾, 鎌田 恭輔¹⁾

1) 旭川医科大学脳神経外科, 2) 東京大学医学部脳神経外科

Combined Functional Mapping using Electrocorticograms and Electrocortical Stimulation for Brain Tumor Resection

Hiroshi Ogawa, M.D.¹⁾, Naoto Kunii, M.D.²⁾, Satoru Hiroshima, M.D.¹⁾, Masao Sato, M.D.¹⁾, Ryogo Anei, Ph.D.¹⁾, and Kyousuke Kamada, Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University, 2) Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

It is practically important to identify and monitor the eloquent brain functions for maximal resection of brain tumors. Although electrocortical stimulation (ECS) with awake craniotomy or implanted subdural electrodes is the gold-standard for brain mapping, it always contains the risks of seizure and pain. Recent studies reported that the electrocorticogram (ECoG) might have great potential to identify language centers by emphasizing high frequency oscillations. We performed detailed functional mapping using ECS and ECoG for a patient with a brain tumor located near the language-related area. We focused on the high frequency components of ECoG between 60 and 120 Hz, the high Gamma activity (HGA) range. HGA induced by a word-reading task appeared around 600 msec after stimulus onset in the posterior language area, which was confirmed by ECS. In addition, HGA clearly delineated functional dynamics related to the reading task from the occipital to the frontal and temporal regions. We believe that ECoG mapping could become an alternative to ECS mapping and awake craniotomy.

(Received January 8, 2013; accepted February 6, 2013)

Key words : brain mapping, electrocorticogram, electrocortical stimulation, gamma band activity

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 22 : 786-790, 2013

はじめに

脳腫瘍をはじめとする頭蓋内疾患の外科的治療に際し、最も効果的な治療は病巣の最大限の切除を可能にすることである³⁾⁶⁾。従来は神経脱落症状の出現を回避するために、先人たちの尽力により培われた微小解剖と脳機能分布地図をもとにして病巣切除を行ってきた。言語関連脳機能は前頭葉と側頭葉皮質に局在し、白質線維（弓状束）がその機能を連絡している。それは運動・視覚・聴覚などの一次機能と異なり、ヒトでは高度、かつ複雑に発達した機能であるため、その機能局在のばらつきは

大きい。このため、機能局在には覚醒下手術、または留置硬膜下電極を用いた脳皮質電気刺激が用いられてきた。しかし、この電気刺激は痙攣発作誘発のリスクを伴うこと、患者とその状態により刺激に対する閾値が異なること、さらに電気刺激マッピングには通常半日～2日程度の検査時間を要することが臨床上の課題であった。

頭蓋内留置電極より検出した脳皮質電位 (electrocorticogram: ECoG) は脳機能情報を読み出す新たな方法である。ECoGは通常の脳波に比して高い信号・雑音比を有しながら β (15～30 Hz), γ (30～40 Hz), および high γ (60～120 Hz) 帯活動域 (HGA) などのさまざまな周

連絡先: 小川博司, 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 旭川医科大学脳神経外科

Address reprint requests to: Hiroshi Ogawa, M.D., Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University, 1-1 Higashi 2-jo 1-chome Midorigaoka, Asahikawa-shi, Hokkaido 078-8510, Japan

波数帯域の成分で構成されている。近年ではこの HGA の時間・空間的なダイナミクスを把握することで高次ヒト脳機能ネットワークを把握できるという報告も散見できるようになった⁵⁾⁷⁾。本報告では軽度の失語を伴っていた脳腫瘍患者を対象として、HGA マップ言語機能ダイナミクスを画像化した。さらに詳細な脳皮質電気刺激による脳機能局在の結果と比較・検討をすることで HGA マップの臨床的有用性について報告する。

症例提示

患者：64 歳，女性。

主訴：発語不良。

既往歴：左肺野 (S1+2) に腫瘍性病変を指摘されていたが，良性病変として経過観察していた。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2009 年 5 月より言葉の出づらさを自覚し始めた。まれに 3～5 分間に持続的に発語ができないような発作もあり，症状は徐々に進行した。2012 年 4 月近医脳 MRI で左脳腫瘍を認めたため当科紹介となった。

入院時現症：意識清明であり，麻痺は認めていなかった。軽度の構語障害，物品名称困難，失書を認めていた。その他の頭頂葉症状である失算，手指失認，左右失認などは認めていなかった。また，高次脳機能検査については，患者の同意を得られなかったため施行できなかった。

血液生化学データ：CEA，AFP，などを含む腫瘍マーカーは陰性であった。

放射線学的所見：頭部単純 CT 上，左縁上回から角回にかけて 40 mm 大のやや高吸収域の病変が存在し，軽度の石灰化があることを示唆していた。T1 および T2 強調像では病変はそれぞれやや低，高信号であった。造影 MRI では単一病変であり，病変部はほぼ均一に造影され，周辺部浮腫および mass effect は認めなかった (Fig. 1)。また，fluoro-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) で脳腫瘍に集積は認めず，一方で左肺 S1+2 領域のわずかな取り込みがあり，腫瘍，または炎症性疾患が疑われた。

入院後経過：画像所見より神経膠腫，転移性脳腫瘍などが考えられた。ただ，腫瘍マーカーが陰性であったことから転移性脳腫瘍を積極的に疑わせる所見が不十分であり，神経膠腫を第一に疑った。腫瘍の発生部位が言語野・手指運動野に近いこと，詳細な脳機能マッピングを行ったうえで摘出術を行う計画とした。しかし，すでに軽度の失語症状が出現していたため覚醒下手術において十分な協力が得られる可能性が低いと予想された。その

Fig. 1 Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) showing a brain tumor located in the left angular supramarginal gyrus

ため，代替法として頭蓋内電極留置でのマッピングを提示した。このマッピングでは腫瘍摘出術に先立ち電極留置術を行うため 2 回の手術が必要となり，侵襲が高い治療法である。しかし，本症例の場合に確実なマッピング法は後者であり，盲目的な生検のリスクも考慮し，患者と相談のうえで術前に硬膜下電極を留置して電気刺激マッピングを行うこととした。

まず，1) 硬膜下電極留置術を施行した。次に，この留置硬膜下電極を用いて，2) 脳皮質電気刺激 (electrocortical stimulation: ECS) による機能マッピングおよび，3) 課題負荷を行いながら脳皮質電位 (electrocorticogram: ECoG) 計測を行った。これらマッピング後に電極を抜去し，マッピングをもとに摘出範囲を決定した。

① 頭蓋内電極留置

脳腫瘍直上，およびその周辺脳皮質の機能局在のために左前頭葉，側頭葉，後頭葉を覆うように 32 チャンネル硬膜下電極 (ADTEC，米国) × 2 枚 (計 64 チャンネル) を留置した (Fig. 2)。電極位置は術中 CT により位置を確認した。術前 MRI から脳表データを Dr. View (AJS，日本) を用いて抽出した。電極位置が含まれる術中 CT データは Dr. View により術前 MRI 座標に変換してリスライスを行った。座標の一致している MRI (脳) と CT (電極) を EMSE (Source Signal Imaging，米国) 上で脳表と電極位置と融合表示し，電極位置はすべて番号を付して登録した。

② 脳皮質電気刺激マッピング

留置硬膜下電極を用いて脳皮質電気刺激を行った。200 μ sec 幅矩形波を 50 Hz の刺激電流を用いて，腫瘍近傍部を 2 mA～15 mA までの刺激強度で刺激した。刺激時の課題は，①自発語，②図形名称課題，③文字読み課

Fig. 2 Mapping results by electrocortical stimulation indicating the hand-motor (dotted arrow) and the language-related speech areas (black arrow)

Colored dots indicate, green: motor hand, red: numbness hand, orange: aphasia, blue: dazzling light, white: no particular symptoms, respectively.

題, ④手指運動を行った。Hand motor area の刺激閾値の強度で電極を用いて左大脳半球を詳細にバイポーラー刺激で検査した。それぞれの電極間刺激で手のスパズムがあった電極の位置を hand area (motor), 手のしびれを認めた部位を hand area (sensory), 発語不良・停止を認めた部位を speech area, その他出現した症状に合わせて機能局在マップを作成した (Fig. 2)。

③ 頭蓋内電極による誘発 ECoG 計測

ECoG 記録はシールドルーム内で 16 チャンネル g-AMP (g-Tech, オーストリア) × 4 チャンネル (計 64 チャンネル) の脳波計測用アンプを用いて行った。ECoG 計測にはサンプリング周波数は 1,200 Hz とし、ノッチ, またはバンドパスフィルターは使用しなかった。認知反応課題は, ①文字読み課題: 提示された単語を具象・抽象語分けクラス分け課題, ②物品名称課題, ③動詞想起課題: 音声提示された単語に関連した動詞を想起課題, ④手指運動課題を行った。すべての課題は提示時間 500 msec, 提示間隔を 2,800~3,200 msec, 平均 120 回の提示回数とした。ECoG は g-AMP を介して Matlab フォーマットでノートパソコンに取り込んだ。Matlab 2011b 内のツールを用いて short-time フーリエ変換を行った。刺激提示前 -500 msec をベースラインとして, 60~120 Hz の γ 帯域成分が permutation テスト上統計的に有意 ($p < 0.05$) に変化している電極を選択した。各電極の周

波数成分の時間的変化量を解析した。解析結果は EMSE 上で登録した電極にカラーマップとして表示して, HGA の時間-空間的变化を画像化した (Fig. 3)。

結果および手術

① 電気刺激マッピング結果

検査中に患者はすべての課題を理解して適切に行うことができた。言語課題では, ①自発語, ②図形名称課題, ③文字読み課題を施行したが, 喚語障害のため課題③では, 評価が困難な電極 (単に喚語ができないだけ) もあり, また誘発症状の再現性も不良であった。一方で, 課題①, ③については文字を読む, および名前を言う (自発語) のような単純な課題であったため, 言語関連機能障害の誘発有無を明確に診断することができた。以上より, 主に①, ③の課題で電気刺激を行った結果, speech area は腫瘍直上には存在せず, 腫瘍の下部に存在していることがわかった (Fig. 2)。手指運動課題時の刺激で右手指にスパズム, または痺れの誘発により hand-motor, -sensory area を同定した。結果は, 腫瘍の前上方にわずかに hand-sensory area を認めていたが腫瘍直上は機能的に silent であった。また, hand-motor area は腫瘍から離れていた (Fig. 2)。

② ECoG 解析結果

視覚刺激に対する 60~120 Hz の HGA の経時的 (200 msec → 600 msec), 空間的な広がりを可視化した。Fig. 3A は手指運動 (手を開く閉じる動作) を行った結果である。手指運動合図である視覚刺激提示後の 200 msec までは後頭極に活動が局限していたが, その後潜時 600 msec を中心として前頭葉一次運動野の hand motor area に HGA が集積していた。一方で Fig. 3B は言語課題 (文字読み課題) ①を行った結果である。②物品名称課題, ③動詞想起課題も行ったが, 喚語障害の影響もあるのか明確な活動所見を得られなかった。課題①では視覚刺激提示後の 200 msec までは後頭極に活動が局限していた。その後, 上側頭回後部・下頭頂葉から前頭葉に活動が広がる様子を認めた。最終的に潜時 600 msec 付近で上側頭回後部に安定した HGA が出現していた (Fig. 3)。

③ 手術, および術後経過

これらの計測結果より, 腫瘍直上, および後上方部皮質は eloquent area である可能性は低いことが予想された。手術は覚醒下で開頭腫瘍摘出術を施行した。弓状束

Fig. 3 HGA maps based on ECoG with hand motor (A) and reading (B) tasks indicating hand-motor and posterior temporal language areas, respectively

Note that 600 msec was the best latency to identify the eloquent epicenters.

を含めた深部構造を温存する目的であったが、失語症状があったため患者の十分な協力を得ることは困難であった。そのため、術前マッピングをもとに安全な腫瘍の後上方から摘出に入った。腫瘍には一部石灰化を認めたが全体としてかなり柔らかく、内部の腫瘍を吸引しながら腫瘍摘出を行った。可及的に腫瘍を摘出して手術を終了した。術後は右手巧緻運動障害や言語障害は認めることなく経過した。

④ 病理所見：Papillary adenocarcinoma

病理診断では腺癌であり、肺原発病変の転移と推察された。そのため、原発巣と転移巣への後療法を開始した。

考 察

脳表電極から導出した ECoG は通常の頭皮脳波 (electroencephalogram: EEG) と比較しておよそ 4 倍信号強度が高く、高周波成分をとらえることができる。近年、この高周波成分の中でも 60~120 Hz の HGA が注目されている。Crone ら⁵⁾の報告によると、ECS により口を動かす領域、言語の領域をマッピングしたところ同部位に 80~100 Hz の HGA が認められていた。また、Tanji ら⁷⁾の報告では、側頭葉底部に硬膜下電極を留置した患者に図形名称、および文字読み課題を施行したところ、特に漢字読み課題において言語優位半球側側頭葉底部が有意な HGA の上昇を認めていた。こうしたことから、HGA

と脳機能局在の強い結びつきが示唆されてきた。

本症例では ECoG 測定/解析での脳機能マッピングが従来の ECS マッピングと比較して整合性があるのかを検討した。その結果、ECoG マッピングが ECS マッピングと十分な整合性があることが確認できた。さらに ECoG マッピングでは課題に対して、経時的、空間的な脳機能変化をとらえることができるということも示された。Papanicolaou ら¹⁴⁾の報告では脳磁図を用いて側頭葉言語野の活動を解析し、聴覚、視覚刺激に関わらず言語課題刺激後 400~600 ms 後に脳機能活動が認められると報告している。ECoG を用いた研究では、鎌田ら²⁾は 20 例のてんかん症例において、検査可能であった患者では単語提示後 500~600 ms に言語関連脳領域に 80~120 Hz の HGA が有意に上昇していたと報告している。本症例においても刺激提示後 600 ms 付近で hand motor area、および posterior temporal language area を HGA の局在から同定することができた (Fig. 3)。

これまでの覚醒下手術や硬膜下電極を用いた ECS では、電気刺激を与えて脳機能局在を行っていた。しかし、この方法では頻回の電気刺激を必要とし、少なくとも数時間の検査時間を要するうえに、常に痙攣発作誘発のリスクを伴っていた。このため患者および検査者の負担は非常に大きかった。われわれはできる限り刺激頻度を減らし、検査時間を短時間にすることが最も患者の負担軽減につながるものと確信して ECoG に着目した。ECoG は自発電位であるため患者の負担はほとんどない。本症

例で施行した認知課題誘発 ECoG の計測, データ処理, 画像化は, 覚醒下手術, ECS といったこれまでの負担の大きい脳機能マッピングの代替法になり得る可能性がある。

また, 一般的に言語機能関連領域近傍部腫瘍に対しては覚醒下手術を考慮するが, 本患者のように失語症状を呈している患者に対しては必ずしも有効でないことが考えられた。実際に本症例で短時間の覚醒下手術を行ったが, 言語課題の遂行は不可能で評価できなかった。こうしたことから, すでに失語症状を呈している症例には, 覚醒下手術で言語課題への良好な協力を得ることが困難であるため, 頭蓋内電極留置により正確な脳機能マッピングが可能となるとも考えられた。

今後は, コンピュータ技術の発達とともに高サンプリングレートの ECoG データをリアルタイムにデータ処理・表示可能にすることを目指していきたい。これが実現できれば, 初回手術で電気刺激を行うことなく脳機能局在を把握することが可能となり, 手術侵襲が減ることが期待できる。併せて今回着目した HGA のみならず, β , α -帯域成分による脳機能マッピングの可能性についても検討していきたい。本研究が進むことで, 臨床の現場のみならず, 基礎神経科学分野におけるヒト脳機能ダイナミクスの解明にも貢献できるものと期待できる。

結 語

脳皮質電位解析で脳機能マッピング (ECoG マッピング) を行い, 既存の ECS マッピングとの結果が一致していた。さらに, ECoG マッピングでは視覚的・空間的・経時的な脳機能ダイナミクスを把握することが可能で

あった。今後, 症例の蓄積と, 本法を術中に応用してリアルタイム ECoG マッピングに応用することで侵襲的な ECS マッピングの代替診断法となり得るものと期待できる。

文 献

- 1) Breier JI, Simos PG, Fletcher JM, Castillo EM, Zhang W, Papanicolaou AC: Abnormal activation of temporoparietal language areas during phonetic analysis in children with dyslexia. *Neuropsychology* 17: 610-621, 2003.
- 2) 鎌田恭輔, 國井尚人, 川合謙介, 齊藤延人: 脳皮質電位による言語・記憶機能野の局在解析. てんかん治療研究振興財団 研究年報 23: 47-56, 2012.
- 3) Lacroix M, Abi-Said D, Fournier DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95: 190-198, 2001.
- 4) Papanicolaou AC, Simos PG, Breier JI, Zouridakis G, Willmore LJ, Wheless JW, Constantinou JE, Maggio WW, Gormley WB: Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. *J Neurosurg* 90: 85-93, 1999.
- 5) Sinai A, Bowers CW, Crainiceanu CM, Boatman D, Gordon B, Lesser RP, Lenz FA, Crone NE: Electroencephalographic high gamma activity versus electrical cortical stimulation mapping of naming. *Brain* 128: 1556-1570, 2005.
- 6) Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS: Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 26: 1338-1345, 2008.
- 7) Tanji K, Suzuki K, Delorme A, Shamoto H, Nakasato N: High-frequency-band activity in the basal temporal cortex during picture-naming and lexical-decision tasks. *J Neurosci* 25: 3287-3293, 2005.

要 旨

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

小川 博司 國井 尚人 広島 寛 佐藤 正夫 安栄 良悟 鎌田 恭輔

脳腫瘍摘出では機能の温存が重要であり, その機能マッピングには覚醒下手術, 頭蓋内電極による脳皮質電気刺激 (ECS) がある。しかし, ECS は痙攣誘発のリスクや痛みなどを伴う。近年は脳皮質電位 (ECoG) による機能マッピングの報告があり, 特に高周波律動に注目が集まっている。今回われわれは, 言語野近傍の脳腫瘍患者において, 頭蓋内電極により ECS マッピングと ECoG 計測を行った。ECoG は 60~120 Hz の高周波律動である high Gamma activity (HGA) に着目した。文字読み課題で約 600 msec 付近に誘発された HGA は ECS マッピングの側頭葉言語野と一致していた。また, HGA は後頭葉から側頭葉-前頭葉言語関連機能ダイナミクスを表していた。本症例で施行した認知課題 ECoG は ECS に代わる脳機能マッピング法となる。

脳外誌 22: 786-790, 2013

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

札幌医科大学脳神経外科 三國信啓

脳電気刺激による脳機能マッピングは、1950 年代に Penfield W と Jasper H によっててんかん外科覚醒下手術中の検査として脳機能局在が詳細に報告され、現在でも最も信頼性の高い方法である。その後、てんかん外科領域では硬膜下電極留置後に病棟で十分な検査時間をとって焦点診断および脳機能診断を行う手法が主流となっていく。一方で、1990 年プロポフォールによる静脈麻酔が可能となり、最近の脳機能イメージングやニューロナビゲーションをはじめとした手術支援器械の進歩も伴い、脳機能局在を提示した MRI 上で術中脳電気刺激部位を確認しながら病変を摘出する覚醒下手術手技の安全性と臨床的有用性がここ数十年の間に確立されつつある。日本では覚醒下手術の安全性とガイドライン確立を目的として、Awake Surgery 研究会が 2003 年に設立された。覚醒下手術は脳神経外科医が単独で行う手術ではなく、麻酔科医、言語・高次脳機能研究者、リハビリ担当者が術前術後にも関わるチーム医療との位置づけで、2012 年に各分野をとりまとめた英文ガイドラインが出版された (Kayama T ; Guidelines committee of the Japan awake surgery conference : The Guidelines for Awake Craniotomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52 : 119-141, 2012)。

本論文は、転移性脳腫瘍の患者の摘出前検査とし

て硬膜下電極留置を行い、脳電気刺激と皮質脳波の検討を行った、最前線の研究内容を紹介する 1 例報告である。2006 年頃より、言語活動に伴う皮質脳波では特に高ガンマ帯域の解析によって、各種課題において多様な活動脳領域を示すことが報告されてきている。電気刺激とは異なり発作誘発の危険性を伴わずに各種行動の随意的遂行に関する皮質をマッピングできる利点がある一方で、反応が不安定かつ神経脱落症状の影響を受けやすい場合があり、脳電気刺激と相補的に用いられる。今後、局在診断だけではなく、ダイナミックなネットワーク診断を可能にする方法として脳電気刺激と皮質脳波周波数分析は脳神経外科領域からのニューロサイエンスに関する報告が期待されている。現行の DTI や機能的 MRI、そして分子イメージングを使用した多次元神経イメージングとの比較検討をすることによって、脳高次機能システム解析が進む中で、脳神経外科の役割は重要である。多くの若手脳神経外科医にこの分野の夢を持ってほしいと願っている。

脳腫瘍、特に転移性脳腫瘍を疑う場合に、2 回の手術を要する硬膜下電極留置を行うかどうかは検討事項である。一方で覚醒下手術中は制約が多く、検査方法と結果による術中方針決定の指針を確立することも重要な課題である。