原 著

Laser doppler 法による難治性外傷性てんかんの 術中てんかん焦点における微小脳血流量の測定

**Intraoperative rCBF in Epileptic Foci of 5 Patients with Medically Refractory
Post-traumatic Epilepsy Using Laser Doppler Blood Perfusion Monitor**

河村 弘庸* 天野 恵市 谷川 達也 川 島 弘子
伊 関 洋 平 孝 臣 岩 田 幸 也 梅 沢 義 裕
清 水 常 正 荒 井 孝 司 清 水 俊 彦 比 嘉 隆

要旨：難治性外傷性てんかん 5 例に対して、焦点切除術を行った。その際、新たに開発した皮質電極により、てんかん源性焦点を同定し、てんかん焦点および周辺脳の微小血流量を Laser doppler による blood perfusion monitor を用いて測定して、皮質電極で記録されたてんかん焦点と微小脳血流量との関連について検討した。今回開発したグリッド電極は 20 個の球状電極を 2 枚のビニール膜の間に挟み固定してあり、この基盤が非常に flexibility に富むため、この電極の固定は電極盤を脳表に置き、生理食塩水をこれに注ぐだけで、しっかりと固定された。また、各電極を国際式 10-20 法の電極配列にしてあるため、電極の確認が容易であった。また今回 Laser doppler による微小脳血流の測定を行った 5 症例の結果をまとめると、spike focus のみられた部位では 40~76 ml/100 ml/min, 平均 52.2 ml と spike discharge のみられなかった gliosis と思われた部位 (平均 38.8 ml) に比べると、13 ml の血流増加がみられた。また、この値は正常脳表の血流量より約 32% 低値を示した。しかし、微小脳血流量の測定の時点で、皮質脳波に捕えられた spike discharge から臨床発作間欠期なのか発作時なのかを決めることが困難なため、今回の測定結果を SPECT, PET などによる、てんかん焦点の局所脳血流量と直ちに比較することはできなかったが、てんかん焦点の微小脳血流の把握が可能となった点で興味深い。

てんかん研究 1992 ; 10 : 54-61

Key Words: post-traumatic epilepsy, laser doppler perfusion monitor, epileptic focus, regional blood flow.

(受付：1991年7月11日，第1回訂正：1991年8月19日，第2回訂正：1991年10月14日，受理：1991年10月30日)

はじめに

近年，positron emission tomography (PET)
や single photon emission computed tomography

(SPECT) によるてんかん焦点のブドウ糖代謝，
局所脳血流量 (rCBF)，脳酸素消費率 (CMRO₂)
などの検索が盛んに行われている。Kuhl ら⁷⁾，
Engel ら¹⁻³⁾ によれば，発作間欠期のてんかん焦

* 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

〒162 東京都新宿区河田町 8-1)

Hirotsune Kawamura, Keiichi Amano, Tatsuya Tanikawa, Hiroko Kawabatake, Hiroshi Iseki, Takaomi Taira, Yukiya Iwata, Yoshihiro Umezawa, Tsunemasa Shimizu, Koji Arai, Toshihiko Shimizu, Takashi Higa

Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College, School of Medicine

Table 1 Clinical summary of 5 patients with medically refractory post-traumatic epilepsy

case No.	name	age sex	seizure type	localization of CT lesions on MRI	scalp EEG	interval to surgery
1	■■■■	28 M	CPS (SGS)	Lt-parieto-occipital	SP in Lt-P-Post T	10 y
2	■■■■	31 M	PS	Rt-frontal	SP, SW in Rt-F	10 y
3	■■■■	47 F	CPS (SGS)	Rt-parietal	SP, SW in Rt-P-Post T	15 y
4	■■■■	15 F	CPS	Lt-parieto-temporal	SP in Lt-F-T	8 y
5	■■■■	43 M	PS (SGS)	Lt-frontal base	SP, SW in Lt-F	3 y

PS: partial seizure, CPS: complex partial seizure, SP: spike, SW: slow wave, Lt: left, Rt: right, F: frontal, P: parietal, T: temporal, Y: year, SGS: secondarily generalized seizure.

点部の脳代謝は hypometabolic zone として捕えられ、一方、臨床発作時には焦点およびその周辺脳組織の脳代謝は亢進し、hypermetabolic zoneとして把握されとしている。また、SPECT によるてんかん発作時および発作間欠期におけるてんかん焦点の rCBF の検討が、Magistretti ら¹⁰⁾、Rowe ら¹¹⁾を中心に精力的に行われているが、発作時では亢進、発作間欠期では低下することが報告されている。しかしながら、脳波上に捕えられるてんかん焦点と rCBF との相関については、報告者により異なるが、その一致率は40~70%であり、一致をみない症例も少なくない^{5,6,14)}。

そこで、著者らは難治性外傷性てんかんの外科治療の際、新たに開発した皮質電極¹³⁾によりてんかん源性焦点を同定し、てんかん焦点および周辺脳の微小血流を Laser doppler による blood perfusion monitor を用いて測定して、皮質電極で記録されたてんかん焦点と微小脳血流量との関連について検討したので報告する。

I. 対象および方法

対象は受傷後3年以上経過し、各種てんかん剤に抗し臨床発作をコントロールできなかった、いわゆる難治性外傷性てんかん5症例で Table 1 に

Fig. 1 Our special multi-channel electrode for cortical recording. Electrodes are arranged in international 10-20 system. The diameter of this electrode is 6 cm and it is placed directly onto the cortex. The electrode can be perfectly fixed to the surface of the brain cortex only by physical saline dripped on the brain cortex

まとめた。

1. 新たに開発した皮質電極

今回開発した皮質電極は直径 6 cm と 4 cm の大きさの異なる 2 種類の円盤状電極で、Fig. 1 に示したものは直径 6 cm のもので、電極を固定する基盤の材料はサージカルドレイプと同じ固さを持つビニール膜で、この 2 枚のビニール膜を重ね合わせて、この間に20個の球状電極を挟み固定してある。電極固定の基盤が非常に flexibility に富んでいるため、この電極の固定には特定の固定装

置は要らず、ただ電極を脳表に置き、生理食塩水をこれに注ぐだけで、その表面張力で電極はしっかりと固定される。また、各電極を国際式 10-20 法に準じた配列にしてあるので、電極の確認が容易である。ただし、電極の配列は正確に 10%, 20% とするのではなく、電極間距離は均等に 10 mm とした。また、球状電極の直径は 0.5 mm で、導出には 0.1 mm のテフロン・コーティングを施した銀線を用い、コネクタに接続できるようになっている。したがって、手術室で術中脳波を記録する場合、電極端子をいちいち electrobox に挿さなくてもよく、14本の電極端子のコネクタを electrobox の端子に接続するだけでよい。

2. 微小脳血流量の測定

微小脳血流量の測定には TSI 社の BPM403 LASERFLO 血流計と P430型のプローブを使用した。この laser doppler blood perfusion monitoring system は脳組織の 1 mm 立方の極めて、小さい局所脳血流を測定することができるのが特徴である。微小脳血流量の測定部位は皮質電極で捕えられたてんかん焦点部位（切除標本の病理学的検索で gliosis を認めた）、てんかん焦点部の周辺で、gyrus の萎縮などがみられた部位（5例中3例はこの部位も切除し、病理検索で gliosis がみられた）、癇痕形成部、正常脳表と思われた部位の4カ所とした。Fig. 2 は P430 probe を脳表に置いて、実際に脳血流量を測定しているところである。sumpling time は5秒で脳表の 1 mm 立方当たりの微小脳血流量を測定し、その平均値を ml/100 ml/min として求めるものである。脳表のプローブの固定の状態により、測定値が微妙に変化するので、同じ部位で同一条件で3回測定しその平均値を求めた。

II. 結 果

まず、症例を提示し、つぎに、5症例の微小脳血流量と皮質脳波についてまとめる。症例1は28歳の男性で、1979年1月12日、交通事故により受傷、当日外傷性脳内血腫に対して、血腫除去が行われ、術後ヒダントイン 200 mg の服用で、てんかん発作は認められなかった。しかし、1984年3月14日、突然全身けいれん発作と発熱に襲われ、

Fig. 2 Actual measurement of the regional blood flow in epileptic focus by using laser dopplar perfusion system with the P430 probe

入院精査となる。CT で前回の脳内血腫部位に一致して、脳膿瘍が認められ、炎症症状の消退を待って、1984年4月13日膿汁吸引および脳膿瘍被膜摘出術を行った。術後バルプロ酸ナトリウム 800 mg, カルマゼピン 600 mg, ヒダントイン 200 mg を服用したが、“物が歪んでみえる”, “視野の一部が欠損する”などの発作が1日に数回、全身けいれんが月に3~4回起こるようになったので、1987年4月6日再度精査入院となる。MRI では T1 強調画像で、irregular な low intensity area が脳内血腫除去部位に一致した左頭頂部にみられた (Fig. 3)。開頭時の脳表はくも膜の癒着、肥厚および脳実質の変性がみられた。

Fig. 4 は今回開発した直径 6 cm の grid 状皮質電極を同部位に装着したところである。生理食塩水を滴下するだけで、食塩水の表面張力で電極は脳表にしっかりと固定され、各電極は脳表から離れず、artifact の少ない皮質脳波が記録された。記録条件は Gain 1/2 (100 μ V/5 mm), high cut 60 Hz, low cut 0.1 Hz。また、麻酔条件は酸素40%, 笑気60%, エトレン0.3%である。国際式10-20法による電極配列の Fp₁, Fp₂, F₈ に連続性の spike discharge が見られた (Fig. 5)。さて、この部位での微小脳血流の測定であるが、Fig. 6 に示したAの部分は spike discharge が最も多く見られ

Fig. 3 The coronal and axial views of the T2-weighted MR image of case 1. The MR images demonstrate irregular low intensity area located in the left parietal region

Fig. 4 After dural opening, our special multi-channel electrode is placed onto the brain cortex

た所で、ここでの脳血流量は52~64 ml (平均 58 ml)/100 ml/min であった。Bは spike が僅かにみられた gliosis と思われた部位 (切除標本による病理検索で gliosis を確認) で、血流量は 25~30 ml (平均 27 ml)/100 ml/min と低下し、さらに、瘢痕形成部では 0.6~7 ml (平均 3.5 ml)/100 ml/min となった。一方、肉眼的に正常脳表と思われた部位では 76~82 ml (平均 80 ml)/100 ml/min であった。

1. 微小脳血流量

今回 Laser doppler による微小脳血流の測定を行った5症例を Table 2 にまとめた。それによると、spike focus のみられた部位では 40~76 ml/100 ml/min とバラツキがみられたが、平均 52.2 ml と spike discharge のみられなかった gliosis (5例中3例は病理組織診断で確認) の部位 (平均 38.8 ml) に比べると、13 ml ほど high flow の傾向がみられた。また、この値は正常脳表の血流量より約32%低値を示した。症例が少ないため、統計学的検討はここでは省略した。

2. てんかん焦点部の微小脳血流量と棘波出現頻度との関係

今回記録した皮質脳波で把握したてんかん焦点の出現範囲は狭く、10~30 mm であった。発作波の出現頻度も30秒間に散発性に3~4個みられるものから、連続性に60~66個出現するものまで一定ではなく、発作波が連続性に出現した症例5における spike focus 部位の微小脳血流量は 45 ml/100 ml/min を示し、一方、散発性発作波出現の症例3でも 76 ml/100 ml/min と逆に高値を示した。したがって、今回の5症例の微小脳血流量の測定ではてんかん焦点部の微小脳血流量と

Fig. 5 The electro-corticogram recorded with the multi-channel electrodes. Spike discharges are noted clearly on Fp₁, Fp₂, F₈ of the electrodes in the same arrangement as the 10-20 scalp montage

- A : clouded-thickened arachnoid with spike focus →52~64
 B : gliotic with small spikes →25~30
 C : scar, necrotic →0.6~7
 D : nearly normal →76~82 (ml/100 ml/min)

Fig. 6 The actual measurement of regional blood flow from different four points (in epileptic focus, in necrotic area, in gliotic area and in normal cortex)

Table 2 Changes in regional blood flow in the brain cortex measured by laser blood perfusion system in 5 patients with medically refractory post-traumatic epilepsy

No.	name	spike focus	necrotic scar	gliosis	nearly normal	S/N (%)
1		58	3.5	27	80	72.5%
2		40	2.8	32	76	52.6%
3		76	16.0	49	86	88.4%
4		42	5.0	36	68	61.8%
5		45	3.2	50	72	62.5%
averaged		52.2	6.1	38.8	76.4	68.3%

S/N: spike focus/normal tissue

棘波出現頻度との相関は明らかでなかった(Table 3)。

III. 考 察

諸家らの報告をみると, SPECT による発作間欠期の局所脳血流量測定における低集積像と脳波

Table 3 Comparison between the change of regional blood flow in epileptic focus and its epileptic activity on electrocorticogram recorded during surgical treatment of 5 patients with intractable post-traumatic epilepsy

No.	name	blood Flow in spike focus (ml/100 ml/min)	ECoG	
			spike area	No. of spikes/30 sec
1	■■■■	58	2×3 cm	15~25
2	■■■■	40	1×2	5~6
3	■■■■	76	1×1	3~4
4	■■■■	42	2×3	20~28
5	■■■■	45	1×1	60×66

ECoG: electro-corticogram

上のでんかん焦点部位との一致率は40~70%である^{5,6,10,11,14)}。CT, MRI 上器質変化のみられる症例では、この部位の梗塞、瘢痕、壊死などによる脳血流低下が反映され、一致率が高くなる。しかし、CT, MRI に異常所見が認められないてんかん症例で SPECT による局所脳血流量の低下がみられることから、一般に、この脳血流の低下は形態学的変化より局所脳代謝の機能的変化を反映するものと考えられている。Konishi ら⁵⁾によれば、器質的変化のみられない部分てんかん患者の IMP-SPECT による局所脳血流測定ではてんかん焦点部の血流低下は8.9~9.7%であると述べている。一方、SPECT による発作時の局所脳血流の測定も行われているが^{8,9,12)}、発作中にいかに速やかにトレーサを注入できるかが大きな問題となっている。しかし、Katz ら⁴⁾は最近極めて興味深い報告をしている。すなわち、脳梗塞後脳波 epileptic discharge が認められないにもかかわらず、epilepsia partialis continua に陥った2症例で脳梗塞部位の脳血流の低下とは別に、発作焦点部の明らかな血流増加をみ、抗てんかん剤の投与により発作が消退すると焦点部の血流増加も消失し、もとの低集積像を呈したと述べている。

今回 laser doppler によるてんかん焦点の微小脳血流量の平均値は 52.2 ml/100 ml/min で、正常脳組織の微小脳血流 (平均 76.4 ml/100 ml/min)

に比べ、32%低下がみられた。IMP-SPECT による測定値より遙かに低値であった。この計測値の違いは、今回測定に使用した laser-doppler blood perfusion monitor system では SPECT による測定範囲と比べものにならない程、限局した微小脳組織の血流量を測定するためと考えられた。ちなみに、IMP-SPECT, PAO-SPECT いずれでも、機種により多少異なるが、高分解能では 6~11 mm, 高感度コリメーターでは 17~35 mm であり¹⁵⁾、その空間解像力に問題があり、脳深部の微小な脳血流量の変化を的確に把握することは困難である。

一方、laser doppler 血流計では単位面積単位時間内に、脳表の 1 mm 立方内に存在する毛細血管内を流れる赤血球の数から微小脳組織血流量を算出するものであるから、SPECT による測定とは本質的に異なるもので、今回の計測結果をそのまま SPECT による結果と比較することはできない。今後の問題点として、今回使用した laser doppler プローブでは gyrus 上にてんかん焦点がある場合は正確に測定可能だが、sulcus 内に焦点がある場合にはプローブをその場に置くことができず、焦点部位の脳血流の測定は困難である。また、側頭葉てんかんの場合、側頭葉内側下面など焦点部位での測定もできないなどが挙げられる。さらに、皮質電極に記録された epileptic discharge が臨床発作を誘発するのに必要な activity のどれほどに当たるのかが、明らかでないため、laser doppler 血流計による測定値を従来の SPECT, PET による発作間欠期あるいは発作時の焦点部位の脳血流量とどのように対比して、検討したらよいかが今後の課題として残る。

文 献

- 1) Engel, J. Jr., Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C. (1982) Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Ann Neurol* **12**, 510-517.
- 2) Engel, J. Jr., Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Crandell, P.H. (1982) Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PET and EEG. *Ann Neurol* **12**, 529-537.
- 3) Engel, J. Jr. (1984) The use of positron emission tomographic scanning in epilepsy. *Ann*

- Neurol **15**, 180-191.
- 4) Katz, A., Bose, A., Lind, S.J., Spencer, S.S. (1990) SPECT in patients with epilepsy continua. *Neurology* **40**, 1848-1850.
  - 5) Konishi, T. (1989) Regional cerebral blood flow in epileptic foci using [I-123] IMP-SPECT. *Jpn J Psychiatry Neurol* **43**, 355-360.
  - 6) Kubota, T., Fujimoto, K., Yamaguti, N., Matsuda, H., Tuiji, S., Hisada, K. (1988) Regional cerebral blood flow in adult partial epilepsy measured by SPECT using 123I-IMP-regional discrepancy between EEG and SPECT findings at interictal stage in temporal lobe epilepsy. *Jpn J Psychiat Neurol* **43**, 613-615.
  - 7) Kuhl, D.E., Engel, J. Jr., Phelps, M.E., Selin, C. (1979) Patterns of local cerebral metabolism and perfusion in partial epilepsy by emission computed tomography of 18-fluorodeoxyglucose and 13N-ammonia. *Acta Neurol Scand* **72**, 538-539.
  - 8) Lee, B.I., Markand, O.N., Wellman, H.N. et al. (1987) HIPDM single photon emission computed tomography brain imaging in partial onset secondarily generalized tonic clonic seizures. *Epilepsia* **28**, 305-311.
  - 9) Lee, B.I., Markand, O.N., Wellman, H.N. et al. (1988) HIPDM-SPECT in patients with medically intractable complex partial seizures: Ictal study. *Arch Neurol* **45**, 397-402.
  - 10) Magistretti, L., Uren, R.F., Parker, J.A., Royal, H.D., Front, D., Kolodny, G.M. (1983) Monitoring of regional cerebral blood flow by single photon emission tomography of 123I-N-isopropyl-iodoamphetamine in epileptics. *Ann Radiol* **26**, 68-71.
  - 11) Rowe, C.C., Berkovic, S.F., Sia, S.T. et al. (1989) Localization of epileptic foci with positron single photon emission computed tomography. *Ann Neurol* **126**, 660-668.
  - 12) Stefan, H., Bauer, J., Feiste, H. et al. (1990) Regional cerebral blood flow during focal seizures of temporal and frontal onset. *Ann Neurol* **127**, 162-166.
  - 13) Taira, T., Amano, K., Kawamura, H. et al. (1988) Experience of biologic brain atlas system. *Proceeding of the 7th Japanese Conference of Topographic Electroencephalography*, 1-5.
  - 14) 地引逸亀, 窪田 孝, 藤元君夫, ら (1988) 成人の部分てんかん患者における 123I-IMP SPECT による局所脳血流測定の有用性について—X線CTの正常例における発作間欠期脳波焦点との部位的相関およびSPECT所見の再現性に関する検討, 厚生省神経疾患研62年度研報, 難治性てんかんの予防と対策に関する研究, 81-87.
  - 15) 曾根憲昭 (1989) Single photon emission computed tomography (SPECT), 原理と臨床, 151-170, 脳の新しい診断・検査法, 現代医療社, 東京.

Summary

Intraoperative rCBF in Epileptic Foci of 5 Patients with Medically Refractory Post-traumatic Epilepsy Using Laser Doppler Blood Perfusion Monitor

Hirotsune Kawamura, Keiichi Amano, Tatsuya Tanikawa, Hiroko Kawabatake, Hiroshi Iseki, Takaomi Taira, Yukiya Iwata, Yoshihiro Umezawa, Tsunemasa Shimizu, Koji Arai, Toshihiko Shimizu, Takashi Higa

Regional blood flow in epileptic focus was measured intraoperatively by laser blood perfusion monitor in 5 patients with medically refractory post-traumatic epilepsy.

In order to determine the precise localization of epileptic foci, electro-corticogram was recorded using a newly devised multi-electrodes which can be easily fixed to surface of the brain cortex only by surface tension of physical saline dripped on the electrodes and the cortical surface.

The regional blood flow in the epileptic focus ranged 40 to 58 ml/100 ml/min, mean value was 52.2 ml/100 ml/min. that decreased up to 30% as compared with the mean

value of 76.4 ml/100 ml/min in the normal brain cortex. These amount of blood flow, however, were not related to the epileptic activities on the electrocorticogram. Whereas, the blood flow showed 38.8 ml/100 ml/min in the gliotic area without any spike activity. These findings could support the fact that interictal measurements by single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with focal epilepsies demonstrated a regional hypoperfusion in 50~75% of patients.

J. Jpn. Epil. Soc. 1992 ; 10 : 54-61

(received: July 11, 1991, 1st revised: August 19, 1991, 2nd revised October 14, 1991, accepted: October 30, 1991)