原 著

アミタールテストによる側頭葉てんかん患者の言語記憶

Verbal Memory Function in Patients with Temporal Lobe Epilepsy
—An Investigation by Intracarotid Amytal Test (Wada)—

渡辺 裕貴* 船越 昭宏 三原 忠紘 井上 有史
山角 公明 川上 香 松田 一己 鳥取 孝安
馬場 好一 八木 和一 清野 昌一

要旨: 右言語優位患者11名を含む側頭葉てんかん患者 (TLE) 77名について、アミタールテストによる言語記憶検査を行った。対象は、左言語優位・左焦点群 (LL 群) 23名、左言語優位・右焦点群 (LR 群) 43名、右言語優位・左焦点群 (RL 群) 5名、右言語優位・右焦点群 (RR 群) 6名であった。アミタール非注入時の記憶率は、全体で83.1% (80.2~93.3%) であった。アミタール注入時の成績は、右側注入時には、右言語優位群 (RR, RL 群) が著明に低下し、焦点側を含めた結果では LR 群のみが良好な成績を示した。左側注入時には、左言語優位群の成績が著明に低下し、焦点側を含めた結果では、RL 群のみが良好な成績を示した。以上の結果から、1) 言語優位側が左右のいずれであっても、言語記憶は言語優位半球に依存していること、2) TLE には焦点側半球に記憶低下につながる潜在的障害が存在すること、3) 海馬を含む記憶系の保持には、言語優位半球と海馬の機能維持がともに必要であることを結論した。

てんかん研究 1992; 10: 295-302

Key Words: temporal lobe epilepsy, amytal test, verbal memory, speech dominant hemisphere, hippocampus.

(受付: 1992年6月8日, 訂正: 1992年7月6日, 受理: 1992年7月6日)

側頭葉てんかん (temporal lobe epilepsy, TLE) は、症候性部分てんかんの中で最も患者数が多く、難治に傾きやすく、かつ臨床的にまとまった症候群をなしている²⁰⁾。近年わが国でも TLE の外科治療が行われるようになり、てんかん原性焦点部位を正確に同定することの重要性が増している¹³⁾。TLE の焦点に依存する半球性の機能の非対称の同定には、知能指数における言語性指数 (VIQ) と動作性指数 (PIQ) の解離^{3, 19)}, dichotic listening test (DLT) 成績の左右差⁹⁾ などが用い

られてきた。これらの検査結果はいずれもてんかん原性焦点に基づく持続性機能障害を反映する。

側頭葉は言語¹⁵⁾ と記憶活動⁸⁾ と深い関連を持つ。これらの機能の非対称性すなわち側方性が焦点側の決定に役立つ可能性が高い。われわれは、TLE の外科的治療の術前評価の一部として、Wada 法によるアミタールテストを行ってきた。これまでに言語優位側が右側にある例数が10例を越え、左側優位半球例と記憶機能に関する比較を行うことが可能となった。言語優位半球ならびに

* 国立療養所静岡東病院 (てんかんセンター)

[〒420 静岡市漆山 886]

Yutaka Watanabe, Akihiro Funakoshi, Tadahiro Mihara, Yuusi Inoue, Koumei Yamakaku, Kaori Kawakami, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Kouichi Baba, Kazuichi Yagi, Masakazu Seino
National Epilepsy Center Shizuoka Higashi Hospital

てんかん原性焦点の側方性とアミタールテスト時の記憶機能の関連を検討したので報告する。

患者と方法

患者は、国立療養所静岡東病院（てんかんセンター）で、薬物治療抵抗性が著しいために外科治療の適応を検討した難治の側頭葉てんかん77症例である。術前評価として、自発する臨床発作の脳波・発作同時記録、発作時および発作間けつ時の頭皮および蝶形骨誘導脳波記録、CT²¹⁾、MRI¹²⁾、SPECT¹¹⁾、断層気脳写（PEG）¹⁰⁾を行い（Step 1）、このうち55症例については長時間頭蓋内脳波検査（Step 2）¹⁴⁾を行った。以上の検査はてんかん原性焦点部の側方性ととともに局在性（focality）を決定するためのものである。

言語優位側は、アミタールテストによって同定した¹⁸⁾。10% amobarbital 水溶液 1 ml を一側内頸動脈に注入し、アミタール効果の判定は注入反対側の上肢の麻痺の出現を基準として開始した。この間脳波を記録し、不顕性発作を含む発作がないことを確認した。最初に右側について日を替えて左側の検査を行い、失語症状の左右差をもって言語優位側を判定した。失語症状が不明確であったり、意識混濁のために判定が困難であった症例には、再検査を行った。

言語記憶の検査は以下の要領によって行った。まず個々の記憶課題を呈示する。その方法は、検者が予め設定した（名詞1語）または（形容詞1語＋名詞1語）を順次読み上げる。この記憶課題は、アミタール注入前に2課題、注入後に3課題与えられた。アミタール注入後に、簡単な指示または質問を与えて、感覚失語がないことを確認した後に課題を呈示した。記憶の再認の検査は次の手順で行った。注入対側上肢の麻痺が完全に回復した後に、呈示課題（5個）と非呈示課題（5個）を順不同に読み上げ、さきに呈示されたか否かを被検者に確認させた。

以上の検査は、アミタール非注入時、右側注入時、左側注入時の順に、それぞれ日を替えて行った。なお、非注入時の検査とは、実際にはアミタール注入は行わないが、全ての検査を注入時と同じ手順で行う検査をさす。

アミタールテストは、外科治療適応決定のための術前評価の一部として行ったものであり、それぞれの検査の目的と意義ならびに手技について主治医が患者に説明し、文書をもって同意を得た後に実施した。

統計学的有意差の検定には、比較する2群のうち少なくとも一方が20例以上である場合はt検定（両側検定）を用いたが、そうでない場合は独立2試料無作為化検定法を用いた。

結果

対象患者の言語優位半球側は左言語優位群（left speech dominance, LD 群）66名、右言語優位群（right speech dominance, RD 群）11名であり、これを焦点側から分けると、左言語優位・左焦点群（LL 群）が23名、左言語優位・右焦点群（LR 群）が43名、右言語優位・左焦点群（RL 群）が5名、右言語優位・右焦点群（RR 群）が6名であった。

アミタール注入前の呈示課題（1回の検査につき2個）の記憶成績は、アミタール注入の有無と注入側に関わらずほぼ同一であったので、非注入時の成績として一括し、アミタール非注入時5個、右側注入前2個、左側注入前2個の計9個での結果をまとめて、成績評価の1単位（非注入時）とした。

全患者の非注入時の言語課題に対する成績の分布を Fig. 1 に示す。記憶個数は8個前後に集中し良好であった。同じく各群の記憶成績の平均値を Table 1 に示す。全体の平均値は7.48個（83.1%）であり、言語優位側別にみると、左優位群（LD 群）7.41個（82.3%）、右優位群（RD 群）7.91個（87.9%）であった。言語優位側と焦点側別にみると、LL 群7.22個（80.2%）、LR 群7.51個（83.4%）、RL 群8.40個（93.3%）、RR 群7.50個（83.3%）であった。RL 群がやや高いが、他の3群は近似した値を示した。

右側注入時の記憶成績の分布を Fig. 2 に示す。LR 群は3個を最頻値とする良好な成績の分布を示すが、他の3群は0または1個を最頻値とする分布を示し、LD 群に比べて不良であった。平均値は、全体では1.70個（56.7%）であった（Table

Fig. 1 Distribution of recognition scores without amygdal injection

Vertical axis represents the number of patients, and horizontal axis for recognition scores.
abbreviations

LL: left dominance and left focus group, LR: left dominance and right focus group

RL: right dominance and left focus group, RR: right dominance and right focus group

Table 1 Scores in verbal recognition test following intracarotid amobarbital test (IAT)

	recognition score (%)		
	no IAT (n = 9)*	IAT to right (n = 3)*	IAT to left (n = 3)*
LD (n = 66)	7.41(82.3)	1.85(61.7)	0.56(18.7)
RD (n = 11)	7.91(87.9)	0.82(27.3)	1.36(45.3)
LL (n = 23)	7.22(80.2)	1.35(45.0)	0.61(20.3)
LR (n = 43)	7.51(83.4)	2.12(70.7)**	0.53(17.7)
RL (n = 5)	8.40(93.3)	0.60(20.0)	2.20(73.3)***
RR (n = 6)	7.50(83.3)	1.00(33.3)	0.67(22.3)
Total(n = 77)	7.48(83.1%)	1.70(56.7%)	0.68(22.7%)

* Number of test items performed

** significant at $p < 0.01$ (LL) or $p < 0.05$ (RL/RR); t-test.

*** significant at $p < 0.01$; t-test(LL/LR) or randomization test(RR).

abbreviations:

LD: left speech dominance

RD: right speech dominance

LL: left dominance and left focus

LR: left dominance and right focus

RL: right dominance and left focus

RR: right dominance and right focus group

1)。言語優位側別にみると、LD 群1.85個 (61.7%)、RD 群0.82個 (27.3%)であり、RD 群の低下が著明であった。

優位側を焦点側別に分けてみると、LL 群1.35個 (45.0%)、LR 群2.12個 (70.7%)、RL 群0.60個 (20.0%)、RR 群1.00個 (33.3%)であった。すなわち、LR 群のみが良好な成績を示し、

他の3群はすべて記憶数からみた成績低下を示した。統計学的にも LR 群は他の3群のいずれに対しても、有意に高い値であった (LR 群と LL 群間では、 $p < 0.01$ 。LR 群と RL 群または RR 群間では $p < 0.05$)。LR 群以外の3群間では統計学的な有意差はなかった。

左側注入時の記憶成績の分布を Fig. 3 に示す。

Fig. 2 Distribution of recognition scores following IAT to the right (See Fig. 1 for legend)

Fig. 3 Distribution of recognition scores following IAT to the left (See Fig. 1 for legend)

RL 群が2または3個の成績で良好な分布を示していたのに対し、他の3群は0個を最頻値とする低成績への分布を示していた。平均値は、全体では0.68個 (22.7%) であった (Table 1)。

言語優位側別にみると、LD 群0.56個(18.7%) RD 群1.36個 (45.3%) であり、LD 群の記憶数の低下が著明であった (Table 1)。優位側を焦点側に分けてみると、LL 群0.61個 (20.3%)、LR

群0.53個(17.7%), RL群2.20個(73.3%), RR群0.67個(22.3%)であった(Table 1)。すなわち, RL群のみが良好な成績であり, 他の3群は, すべて顕著な記憶数の低下を示した。統計学的にもRL群は他の3群のいずれに対しても, 有意に高い値であった(いずれも $p < 0.01$)。RL群以外の3群間には統計学的な有意差はなかった。

焦点側と注入側の関係でみると, 焦点と同側へのアミタール注入時(LL群とRL群の左側注入時およびLR群とRR群の右側注入時)の記憶再認率の群間平均は49.4%, 焦点対側へのアミタール注入時(LL群とRL群の右側注入時およびLR群とRR群の左側注入時)の群間平均は26.0%であった。すなわち, 焦点と同側へのアミタール注入時に比べ, 対側への注入時は記憶数がより低下していた。

考 察

1. 本研究で行った記憶検査について

本研究で行った記憶検査の素材は言語である。記憶刺激は1回のみ呈示であり, 検査時間内での呈示の有無を問うため, 宣言的記憶でありかつ出来事の記憶であるという意味で, エピソード記憶の特徴を備えている。記憶再生までの時間は10分前後であり, 検査方法は再認である。

つまり本研究の結果は1回呈示による言語記憶を再認手続きによって検査し得られたものである。

2. 記憶障害とてんかん原性焦点側

記憶障害に海馬が関与することはよく知られている。海馬の障害に起因する記憶障害は, 両側性の場合により顕著となる^{5,8)}。側頭葉てんかんでは, 焦点側の側頭葉内側構造に, 海馬硬化^{1,2)}や, 海馬近辺のMRI病変(T2延長)¹²⁾などの所見がしばしば認められる。しかし, 臨床的に著しい記憶障害はほとんど認められない。その理由は, 側頭葉てんかんでは多くの場合, 海馬病変が一側優勢であるためと考えられる。

内頸動脈から前脈絡叢動脈の傍海馬枝を経由し海馬に至る栄養動脈がある²²⁾。すなわち, 一側内頸動脈に注入されたアミタールは, 同側海馬の可逆性の機能脱落を生じうる。理論的には, もし患

者の焦点側海馬に病変(lesion)が存在するならば, 対側へのアミタール注入の結果, 両側の海馬の機能脱落を引き起こし, 一過性の健忘が生じる^{6,7)}。これに対し, 対側海馬が健常であれば, 焦点側へのアミタール注入によって健忘が生じることはない。

本研究の結果, 焦点対側へのアミタール注入時の記憶再認率の平均は26.0%であるのに対し, 焦点側へのアミタール注入では49.4%と明らかに良好な成績を示した。つまり, 記憶に関与する機能系は海馬だけではないが, 側頭葉てんかんでもっとも器質性障害が指摘されるのが海馬であることを考えると, アミタールテストでの記憶障害が焦点側の海馬を中心とする領域の損傷に由来すると推測してもよからう。

3. 記憶障害と言語優位側

本検査による言語記憶機能脱落と言語優位側との関係を見ると, 右側注入時にはRD群が, 左側注入時にはLD群が, より著明な言語記憶障害を起こしていた。この事実から, 言語記憶を保持するためには言語優位半球が正常に機能していることが必要であると結論することができる。左側側頭葉の病変は, 言語記憶の障害を引き起こすことから, 言語記憶は言語優位半球に依存するとみなされてきた^{4,15)}。言語優位半球へのアミタール注入により, 本検査成績が著明に低下した事実, この可能性を支持している。これまでの報告は, 左側大脳半球が言語優位側であることを前提にしていたため, この言語優位半球と言語記憶の関係が, 右側言語優位半球の場合でも成り立つか否かは不明であった。本研究の結果から, この関係が右言語優位の場合にも同様に成り立つことが明らかにされた。

言語優位側と焦点側との二重のパラメーターから検査結果をみると, 成績が良かったのは, LR群のアミタール右側注入時(70.7%)と, RL群の左側注入時(73.3%)である。ここで共通している条件は, アミタール注入側が言語非優位側であり, かつ焦点側であったということである。言い換えると, 言語優位側であるかあるいは焦点対側へのアミタール注入によって, 単独で言語記憶障害を起こすものといえる。すなわち記憶が保持

Fig. 4 A hypothesized anatomical substrate for verbal memory function revealed by IAT abbreviations

LD: left speech dominant group, RD: right speech dominant group

LL: left dominance and left focus group, LR: left dominance and right focus group

RL: right dominance and left focus group, RR: right dominance and right focus group

r: IAT to the right, l: IAT to the left

されるには、言語優位側とならんで少なくとも1側の海馬を中心とする記憶系が正常に機能していることが必要であるといえる (Fig. 4)。

4. 術後記憶障害のアミタールテストによる予測について

TLE の側頭葉前部切除術を行う場合、言語優位半球であるか否かで、その切除範囲は異なる。したがって術前評価にアミタールテストを行い、言語優位半球を決定することは必須である。アミタールテストの側頭葉切除術における意義として、以下の点が強調されてきた。アミタールテストは、注入側の前頭葉および側頭葉の一過性機能脱落を起こすので、側頭葉切除術後の状態を模擬的に再現できる。もし焦点対側の機能障害が同時に存在するならば、焦点側へのアミタール注入により両側側頭葉の機能障害が惹起され、強い記憶障害が生じるであろう。すなわち、術後に記憶障害がおこる可能性が高いので焦点側切除の適応は再考さるべきである¹⁷⁾。

われわれは、アミタールテストによる記憶障害は、海馬の機能的非対称性のみならず、アミタール注入側が言語優位半球であるか否かにも影響を受けるという結果を得た。このことは、優位側のアミタールテストで記憶障害が生じた場合、仮に対側海馬の機能が保たれていても、手術対象から

除外される可能性があることを示す。したがって、手術適応を決定する場合の記憶障害の判断は、他の神経心理学的諸検査などを駆使して、総合的に行う必要がある。

文 献

- 1) 秋元波留夫 (1983) てんかん研究から学ぶ—アンモン角硬化の問題をめぐる—。てんかん研究 1, 2-8.
- 2) Babb, T.L., Brown, W.J. (1987) Pathological Findings in Epilepsy. In: Surgical Treatment of the Epilepsies, (Engel, Jr. J. ed), 511-540, Raven Press, New York.
- 3) Balthazar, E.E., Morrison, D.H. (1961) The use of Wechsler Intelligence Scale as diagnostic indicators of predominantly left-right and indeterminate unilateral brain damage. J Clin Psychol 17, 161-165.
- 4) Hermann, B.P., Wyler, A.R., Richey, E.T., Rea, J.M. (1987) Memory Function and Verbal Learning Ability in Patients with Complex Partial Seizures of Temporal Lobe Origin. Epilepsia 28, 547-554.
- 5) Powell, G.E., Polkey, C.E., Canavan, A. G.M. (1987) Lateralisation of memory functions in epileptic patients by use of the sodium amytal (Wada) technique. J Neurol Neurosurg Psychiatr 50, 665-672.

- 6) Rausch, R., Babb, Babb, T.L., Engel, Jr. J., Crandall, P.H. (1989) Memory Following Intracarotid Amobarbital Injection Contralateral to Hippocampal Damage. *Arch Neurol* **46**, 783-788.
- 7) Sass, K.J., Lencz, T., Westerveld, M., et al. (1991) The Neural Substrate of Memory Impairment Demonstrated by the Intracarotid Amobarbital Procedure. *Arch Neurol* **48**, 48-52.
- 8) Scoville, W.B., Milner, B. (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **20**, 11-21.
- 9) 千本木みどり, 船越昭宏, 渡辺裕貴ら (1990) 前側頭葉切除術の前後における Dichotic Listening Test の変化. *脳と神経* **42**, 755-758.
- 10) Tottori, T., Mihara, T., Matsuda, K., et al. (1989) A Correlative Study between Hippocampal Atrophy Quantified by Tomo-Pneumoencephalography and Epileptogenic Focus in Temporal Lobe Epilepsy. *Jpn J Psychiatr Neurol* **43**, 538-541.
- 11) 松田一己, 三原忠紘, 鳥取孝安ら (1990) 手術適応からみた難治側頭葉てんかんの画像診断—特に発作時 SPECT について—. *神経放射線学の進歩3* (吉井信夫編), 19-25, 日本医学館, 東京.
- 12) Matsuda, K., Yagi, K., Mihara, T., et al. (1989) MRI Lesion and Epileptogenic Focus in Temporal Lobe Epilepsy. *Jpn J Psychiatr Neurol* **43**, 393-400.
- 13) Mihara, T., Matsuda, K., Tottori, T., et al. (1990) Surgical Treatment of Epilepsy in the Comprehensive Care Program: Advantages and Considerations. *Jpn J Psychiatr Neurol* **44**, 275-281.
- 14) 三原忠紘, 鳥取孝安, 松田一己ら (1989) 手術適応からみた難治側頭葉てんかんの臨床脳波学的研究—頭蓋外脳波所見と深部脳波所見の対比—. *てんかん治療研究振興財団研究年報* **1**, 105-111.
- 15) Milner, B. (1958) Psychological defects produced by temporal lobe excision. *Res Pub Ass nervment Dis* **36**, 244-257.
- 16) Milner, B. (1978) Clues to the cerebral organization of memory. In: *Cerebral Correlates of Conscious Experiences* (Buser, P.A. and Rougeul Buser. A. eds), 139-153, Elsevier, Amsterdam.
- 17) Milner B., Branch, C., Rasmussen, T. (1962) Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium Amytal. *Trans Am Neurol Assoc* **87**, 224-226.
- 18) Wada, J., Rasmussen, T. (1960) Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. Experimental and clinical observations. *J Neurosurgery* **17**, 266-282.
- 19) Watanabe, Y., Mihara, T., Tottori, T. et al. (1991) Correlation of Subclassification of Temporal Lobe Epilepsies with Performance Rate of WAIS. *Jpn J Psychiatr Neurol* **45**, 362-364.
- 20) 渡辺裕貴, 八木和一 (1990) てんかん臨床における側頭葉てんかんの位置づけ. *Innervision* **5**, 13-17.
- 21) Yagi, K., Mihara, T., Tottori T., et al. (1989) Focal CT Abnormality and Epileptogenic Focus. *Jpn J Psychiatr Neurol* **43**, 373-377.
- 22) Yasargil, M.G., Teddy, P.J., and Roth, P. (1985) Selective Amygdalo-Hippocampectomy. Operative Anatomy and Surgical Technique. In: *Advances and Technical Standards in Neurosurgery* (Symon, L et al eds.), vol 12, 93-123, Springer-Verlag, New York.

Summary

Verbal Memory Function in Patientss with Temporal Lobe Epilepsy —An Investigation by Intracarotid Amytai Test (Wada)—

Yutaka Watanabe, Akihiro Funakoshi, Tadahiro Mihara, Yuusi Inoue,
Koumei Yamakaku, Kaori Kawakami, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori,
Kouichi Baba, Kazuichi Yagi, Masakazu Seino

Seventy-seven patients with intractable temporal lobe seizures were subjected to a series of verbal recognition tests during intracarotid amytal test (IAT) or Wada's Test as a part of presurgical evaluation. They included 11 patients whose speech dominant

hemisphere was found to be lateralized on the right. In view of the side of speech dominance and of epileptogenic focus in temporal lobe, they were divided into the following 4 groups; 23 patients with left speech dominance and left focus (LL), 43 with left dominance and right focus (LR), 5 with right dominance and left focus (RL), and 6 with right dominance right focus (RR).

The Overall recognition rate in the verbal recognition test was 83.1% (80.2—93.3%) when it was performed without amytal injection. As a result of IAT to the right side, the recognition rate decreased markedly in patients with right speech dominance (RR and RL), and was fairly good only in patients with left speech dominance and right focus (LR). Conversely, IAT to the left brought about a marked decrease of the recognition rate in patients with left speech dominance (LL and LR) while maintaining a fairly good rate only in patients with right speech dominance and left focus (RL).

The present data indicate that 1) preservation of verbal memory function depends primarily on the speech dominant hemisphere regardless of whether it was either on the left or right, 2) there exists an underlying dysfunction in the focus side hemisphere in association with verbal memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy, 3) both speech dominant hemisphere and memory circuits including hippocampus are responsible for preservation of verbal memory function.

J. Jpn. Epil. Soc. 1992; 10: 295-302

(received: June 8, 1992, revised: July 6, 1992, accepted: July 6, 1992)

強力な抗幻覚・妄想作用

Golden Gate Bridge (サンフランシスコ・アメリカ)

インプロメンは新しいブチロフェノン系の
抗精神病薬で———

1. 強力な抗幻覚・妄想作用を示す。
2. 鎮静作用は緩和で、過鎮静が少ない。
3. 効果の発現が速い。
4. 作用が持続的で、1日1回投与も可能。
5. 錐体外路系、自律神経系の副作用が比較的軽度。

- 精神分裂病の幻覚、妄想、接触障害などの改善に
- 外来例および寛解維持期にある症例に

精神神経安定剤

製
指
要指

インプロメン®

錠 1mg・3mg・6mg
細粒 (1%)

Impromen® (bromperidol)

- 〈効能・効果〉〈用法・用量〉〈使用上の注意〉等については添付文書をご参照下さい。

〈資料請求先〉

吉富製薬株式会社

〒541 大阪市中央区平野町二丁目6番9号

IP-国(B5・1/2) 1989年2月作成