

—— 研究助成報告 ——

深部電極を用いた皮質皮質間誘発電位による てんかん発作伝播ネットワークの解明

Elucidation of epileptic networks by corticocortical evoked potentials (CCEP) with
stereotactic depth electrodes

久保田 有 一^{1,2)}, 岡 田 芳 和²⁾

要旨：正常皮質皮質間ネットワークの解明において、皮質皮質間誘発電位はその有用性が近年報告されつつある。今回てんかんの発作焦点のために留置された深部電極を用い、そのてんかんの発作ネットワークの解明に皮質皮質間誘発電位がどのように有用かどうか検証することを研究の目的とした。症例は、28歳の右前頭葉てんかんの患者。発作焦点の検索のため、島回、帯状回、および前頭葉眼窩面に深部電極を留置しモニタリングを行った。発作焦点は島回前方に同定された。皮質皮質間誘発電位を行うと、島回と前頭葉眼窩面に双方向性の強い反応がみられた。皮質皮質間誘発電位は、てんかんの発作ネットワークを解明する可能性がある有用な方法であると考えられる。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2015 ; 26 : 121-124

Key Words : epileptic network, CCEP, stereotactic depth electrodes, connectivity, surgery

序論

てんかんの臨床発作の発生メカニズムとして、従来は脳の一部分の単一発作焦点から発作が起こり、次第に時間経過の中でてんかん発作波が周囲に伝播し起こると考えられていたが、近年発作焦点とその関連する皮質領域の間に複雑なネットワークを形成しながら臨床発作を起こす可能性が提唱されている。その複雑なてんかん発作の伝播ネットワークの解明をすることは、術後高い発作消失を目指すために大変重要である。

近年、皮質皮質間誘発電位 (CorticoCortical Evoked Potentials, CCEP) は、皮質皮質間のその結合性を確認する手法として、MatsumotoらによりBroca野およびWernicke野の言語ネットワークで確認された¹⁾以降、運動野および辺縁系においても確認され、結合性を確認する手法として確立されつつある。

今回の目的は、てんかん発作焦点の同定のための評価として留置した定位的深部電極を用い、皮質皮質間誘発電位を測定し、そのてんかん発作伝播ネットワークを解明することである。

¹⁾ 朝霞台中央総合病院 脳卒中・てんかんセンター
〔〒351-8551 埼玉県朝霞市西弁財1-8-10〕

²⁾ 東京女子医科大学 脳神経外科
〔〒162-8666 東京都 新宿区 河田町8-1〕
Yuichi Kubota^{1,2)}, Yoshikazu Okada²⁾

¹⁾ Stroke and Epilepsy Center, Asakadai Central General Hospital
〔1-8-10 Nishibenzai, Asaka city, Saitama, 351-8551, Japan〕

²⁾ Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University
〔8-1 Kawada cho, Shinjuku ward, 162-8666, Japan〕

方法

1) 定位的深部電極の留置の実際

てんかん術前第1相の諸検査（問診，MRI，ビデオ脳波モニタリング検査，PET，症例に応じISPECT，MEG）によりてんかん発作焦点，発作に関与する領域を推定する。発作焦点が深部脳皮質（海馬・扁桃体などの側頭葉内側構造，前頭葉眼窩面，島回，大脳半球間裂面など）に疑われた場合には定位的深部電極の留置を考慮する。それ以外の脳表に発作焦点が疑われる場合，言語野などの皮質マッピングが必要な症例については硬膜下電極留置を行っている。定位的深部電極留置は，エレクトラ社製レクセルフレームを用い，頭部をフレームで固定後，CT（+CE），MRI（Gd）を撮像。その後サージプラン上にて術前検査を確認し留置位置を決定する。その後手術に入室し，全身麻酔を導入する。留置は，術前にプランニングしたX，Y，Z座標を2名の脳神経外科医でダブルチェックをした後，ツイストドリル（ジンマー社製）にて穿頭を行い，その後深部電極を留置する（Fig. 1）。固定はアンカーボルトを用いて固定する。全ての留置が終了した後，麻酔より覚醒させ，術後CT，MRIを撮像し，モニタリングルームへ帰室する。その後ビデオ脳波モニタリングを開始する。

2) CCEPの測定

まずは通常の硬膜下電極留置と同様，抗てんかん薬を減量し発作モニタリングを行う。その後抗てんかん薬を通常量まで戻した後，CCEPを行う。CCEPの刺激条件については，Matsumoto¹⁾により報告されている条件で行う。すなわち，深部電極の隣接する2極間電極を，周波数1Hz，alternative stimulation，stepwiseに電流をあげ60回刺激を行い，脳波と同時に記録を行う。その後，後処理を行い加算をし波形を表示する。通常はおおよそ20msecで見られる早期成分N1成分と，その後おおよそ150msec近辺にみられる緩徐な成分N2成分を確認することができる。刺激は発作焦点の部分に行い，その後発作が伝播する脳皮質の部位にも



Fig. 1 Example of stereotactic depth electrodes placement.

刺激を行い，その結合性の強さを検討する。

本研究に際し，当院倫理委員会の承認（朝霞台中央総合病院2014-01）を受け，患者には書面にて同意を得た。

結果

症例：28歳 右前頭葉てんかん

てんかん初発年齢4歳，17歳時に他院にて脳梁離断および一部右前頭葉切除を施行されているが，術後発作は制御されず発作は日単位にみられ，難治に経過した。ビデオ脳波モニタリングでは，発作型は過運動発作，脳波の所見では右前頭部起始であった。MRIは右前頭葉皮質切除および脳梁離断の後所見を確認することができるが，それ以外にMRI上明らかな病変は認められない。PETでは右前頭葉の低代謝域，発作時SPECTにおいては右島回から前頭葉眼窩面に過灌流領域を認めた。今回は，第1相の検査結果より右島回・帯状回・前頭葉眼窩面といった深部からの発作起始を疑い今回SEEGを留置することになった。まずは発作モニタリングを行った。モニタリングにより発作焦点を島回前方に同定できた。発作波は，島回前方から開始後その後，前頭葉眼窩面に伝播していた。その後薬剤をベースラインまで戻した上CCEPを行った。CCEPは電極を留置した皮質領野（帯状回，前頭葉眼窩面，島回）に留置されている電極で行った。前頭葉眼窩面電極のCCEPでは，島回前方に振幅の高い明瞭なCCEP responseを確認できた。また一方，発作起始である島回前



Fig. 2 CCEP response: When we delivered electrical stimulation at anterior insular, prominent CCEP response was observed at posterior orbitofrontal area and vice versa.

方の刺激をしたところCCEP responseが前頭葉眼窩面に明瞭に観察された (Fig. 2)。

手術では、前頭葉眼窩面および島回前方の皮質切除をおこなった。摘出皮質の病理結果は、皮質形成異常であった (ILAE type Ic)。術後、発作は大幅に消失した。

考察

Matsumotoらは、てんかんの発作焦点を同定するために留置された硬膜下電極を用い、言語のBroca領野とWernicke領野の皮質皮質間の双方向性の結合性についてCCEPを用い証明した¹⁾。またその後Kubotaらは、辺縁系ネットワークの、特に海馬と後部帯状回の関連について、深部電極を用いCCEPを行い強い双方向性の結合性があることを報告した²⁾。その他にも運動領野³⁾、Basal temporal language area⁴⁾と、皮質と皮質間の結合性を神経生理学的に確認する手法としてCCEPの有用性については確立しつつある。CCEPの有用な点として他の誘発電位や、fMRIで行うような特殊なタスク (提示課題) が不要であるということより、特に言語ネットワークや辺縁系ネットワークなど高次脳機能の解明に寄与する点は大きい。

今回、留置した深部電極を用い、てんかん発作伝播ネットワークを解明する試みを行った。てんかん、特に難治性てんかんの場合には、長期にわたりてんかん性放電が起こることにより異常なネットワークが形成されると近年考えられている⁵⁾。実際に、CCEPによりてんかんの

発作ネットワークを解明できるのであろうか？ Iwasakiら⁶⁾は、てんかんの発作起始部位周囲組織のCCEPの反応の強さは、その皮質興奮性が高いことを示唆することを難治性局在関連性てんかんで示している。おそらくCCEPは、正常脳機能の結合性を証明するのと同様、てんかん発作ネットワークについても示す可能性があると思われる。すなわち通常の脳波モニタリングで記録された発作伝播を、CCEPにて予測することも可能、もしくは発作伝播パターンをCCEPで検証することも可能になるかもしれない。本研究においてもモニタリングにて島回前方から後方前頭葉眼窩面に伝播するてんかん性放電を確認できたが、CCEPを行うことにより双方向性の反応を観察することができた。

しかし本手法によるアプローチにおいても限界がある。深部電極は通常の硬膜下電極でカバーできない深部皮質からのてんかん性発射を確認することができるという点、またてんかんの発作ネットワークが疑われる個々の皮質関心領域に任意に留置することによりそれぞれの関連性を観察できるという点で有用であるが、一方で個々の患者のてんかんメカニズムのシナリオが明確でない場合、その検索が不十分に終わってしまう可能性もあるため注意を要する。

結論

SEEGは、硬膜下電極に比べ、深部皮質および従来硬膜下電極でカバーのできない部位への正確な留置を行える点で有用である。また、深

部電極を用いCCEPを行うことにより深部のてんかんネットワークの解明が可能になるものと考えられる。関連しあう部位には振幅の高いCCEPが観察された。

参考文献

- 1) Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Najm I, Bingaman W, Shibasaki H, et al. Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain*. 2004 Oct ; **127** (Pt 10) : 2316-30.
- 2) Kubota Y, Enatsu R, Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Mosher J, Burgess RC, et al. In vivo human hippocampal cingulate connectivity: a corticocortical evoked potentials (CCEPs) study. *Clin Neurophysiol*. 2013 Aug ; **124**(8) : 1547-56. 2013.
- 3) Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Bingaman W, Shibasaki H, Lüders HO. Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain*. 2007 Jan ; **130**(Pt 1) : 181-97.
- 4) Umeoka S, Terada K, Baba K, Usui K, Matsuda K, Tottori T, et al. Neural connection between bilateral basal temporal regions: cortico-cortical evoked potential analysis in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*. 2009 May ; **64**(5) : 847-55.
- 5) Berg AT1, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr ; **51**(4) : 676-85.
- 6) Iwasaki M, Enatsu R, Matsumoto R, Novak E, Thankappen B, Piao Z, et al. Accentuated cortico-cortical evoked potentials in neocortical epilepsy in areas of ictal onset. *Epileptic Disord*. 2010 Dec ; **12**(4) : 292-302.

Summary

Elucidation of epileptic networks by corticocortical evoked potentials (CCEP) with stereotactic depth electrodes

Yuichi Kubota, Yoshikazu Okada

The efficacy of corticocortical evoked potential (CCEPs) has recently reported in especially normal cortico-cortical connectivity such as language or motor network. In this study, we applied CCEP for the patient with intractable epilepsy implanted depth electrodes for the purpose of elucidation of epileptic (abnormal) network. 28 year-old male who diagnosed intractable frontal lobe epilepsy underwent stereotactic depth electrodes implantation for the purpose of identification of epileptic focus. As the result of EEG monitoring, the ictal onset area was identified anterior insular cortex followed by orbitofrontal cortex. Similar to the results of EEG monitoring, prominent CCEP response were observed at orbitofrontal cortex when insular cortex was stimulated and vice versa. CCEP may neurophysiologically show the epileptic connectivity and is regard as complimentary role.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2015 ; 26 : 121-124