

—— 研究助成報告 ——

術中皮質電気刺激下NIRS同時記録による てんかんネットワーク可視化

Intraoperative visualization of epileptic networks: a simultaneous near-infrared spectroscopy study during direct cortical stimulation

佐藤 洋輔, 福多 真史, 佐藤 圭輔, 藤井 幸彦

要旨：てんかん手術においててんかんネットワークを術中に把握する方法は未だ決定的なものがない。我々は脳波記録または皮質電気刺激と近赤外分光法（NIRS）を組み合わせることで、術中てんかんネットワーク可視化に挑んだ。予備的研究として1) NIRS・頭蓋内脳波同時記録による言語機能ネットワーク解析および2) てんかん発作時NIRS・頭蓋内脳波同時記録による発作焦点・伝搬ネットワーク解析を行い、最終段階として3) 術中皮質電気刺激下NIRS同時記録によるてんかんネットワーク解析を施行した。その結果、NIRSの術中使用が可能であるとともに、皮質電気刺激下NIRS同時記録はてんかんネットワークの描出に非常に有効であることが示された。本手法は術中におけるてんかんネットワーク可視化を実現するアプローチとして今後更なる進展が期待される。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2016；27：57-64

Key Words：Epilepsy, Epileptic networks, Cortico-cortical connectivity, Near-infrared spectroscopy, Direct cortical stimulation

序論

てんかん外科の術全評価として近赤外分光法（near-infrared spectroscopy：NIRS）・頭皮脳波同時記録を用いた発作焦点同定法が近年報告されている^{1,2)}。筆者らはこれまでにNIRSによる言語機能ネットワーク解析³⁾やNIRS・頭皮脳波同時記録による運動機能ネットワーク解析⁴⁾を行い、NIRSが脳機能ネットワーク解析に有用であり、さらに脳波を同時計測することで神経—血管カップリングが評価可能であることを示した。これらの成果を踏まえ、NIRSと頭蓋内脳波計による同時記録の術中応用について検討すべく1) NIRS・頭蓋内脳波同時記録による

言語機能ネットワーク解析⁵⁾および2) てんかん発作時NIRS・頭蓋内脳波同時記録による発作焦点・伝搬ネットワーク解析⁶⁾を行った。これらの研究目的はNIRS・頭蓋内脳波同時記録法の評価と神経—血管カップリングを用いたネットワーク解析の検討である。そして最終段階として3) 術中皮質電気刺激下NIRS同時記録によるてんかんネットワーク解析⁷⁾を行い、本手法のてんかん手術における有用性について検討した。

方法

NIRSはETG-7100（日立メディコ）を使用し、oxyhemoglobin（HbO₂）、deoxyhemoglobin

新潟大学脳研究所脳神経外科

〔〒951-8585 新潟県新潟市中央区旭町通1-757〕

Yosuke Sato, Masafumi Fukuda, Keisuke Sato, Yukihiko Fujii

Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

〔1-757, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951-8585, Japan〕

(HbR) およびtotal Hb (HbO₂ + HbR) の血中変化を測定した。サンプリング周波数は10 Hz, 送受光プローブ間距離は経頭蓋NIRS (研究1および2) で3 cm, 術中NIRS (研究3) で1.5 cmとした。なお術中NIRSでは近赤外線光量を1 mW (経頭蓋NIRSの約1/4) とした。脳波計測はEEG-1000 (日本光電) を使用し, サンプリング周波数1 kHzで頭蓋内脳波を記録した。皮質電気刺激および電位記録はニューロパック (日本光電) を用いて行った。データ解析はInsight II (Persyst), EMSE (Source Signal Imaging) およびMATLAB (Mathworks) による自作プログラムを用いて行った。3次元脳画像是ZedView (レキシ) を用いて作成した。これらの手法についての詳細はそれぞれの論文を参照されたい⁵⁻⁷⁾。なお本研究は当院倫理委員会承認を受けており, 患者からはインフォームドコンセントを得た。

研究1) NIRS・頭蓋内脳波同時記録による言語機能ネットワーク解析⁵⁾

左側頭葉てんかんの18歳男性を対象とした。扁桃体海馬摘出術の術全評価のために硬膜下電極を左側頭葉外側面に留置した。NIRSプローブは左前頭側頭領域に合計24チャンネル装着した。脳機能マッピング中にNIRSの同時計測を施行し, 言語野の皮質電気刺激中におけるHbO₂およびHbRの変化について解析を行った。

研究2) 発作時NIRS・頭蓋内脳波同時記録による発作焦点・伝搬ネットワーク解析⁶⁾

右前頭葉内側部に腫瘍性病変 (術後病理診断: Dysembryoplastic neuroepithelial tumor) を有する難治性てんかんの8歳女児を対象とした。発作の初発は7歳時で, 明らかな前兆なく突然始まる左右非対称の強直性姿勢発作であった。発作時間は数秒から20秒程度で頻度は日に3-5回であった。てんかん外科の術全評価のために硬膜下電極を右前頭葉内側面および外側面に留置し, ビデオ脳波モニタリングおよび脳機能マッピングを施行した。NIRSプローブは前頭領域中心に左右対称に合計48チャンネル装着

した。NIRSとビデオ脳波モニタリングの同時計測中に自発性のてんかん発作を認めたため, 脳血流変化 (total Hb)・脳波変化・発作症状を対比させながら発作焦点と発作活動伝搬について解析を行った。

研究3) 術中皮質電気刺激下NIRS同時記録によるてんかんネットワーク解析⁷⁾

右前頭葉内側の補足運動野を含む領域に腫瘍性病変 (術後病理診断: low grade glioma) を有する難治性てんかんの60歳男性を対象とした。頻回の左上肢強直性の補足運動野発作を認めた。硬膜下電極は補足運動野, 一次運動野を含む右前頭葉内側面および外側面に留置した。NIRSプローブは一次運動野に留置されたグリッド電極上に合計4チャンネル配置した。術中において皮質電気刺激 (500 Hz, 5-train) 下にNIRSを記録し, foot motor areaおよびseizure onset zone (SOZ) 刺激中の一次運動野におけるHbO₂およびHbRの変化について解析を行った。

結果

研究1) 脳機能マッピングの結果, 左上側頭回部の1電極が言語野と同定された (Fig. 1A)。2 Hzおよび50 Hzの頻度で皮質電気刺激を言語野を含む左側頭葉外側 (隣接する2電極×6) に対して行い, NIRS同時記録を施行した。2 Hz刺激 (5 mA) では左前頭側頭部のどの領域においても明らかな血流変化は認められなかった。一方, 50 Hz刺激では陽極刺激部において, 刺激直後よりHbO₂およびHbRの上昇を認め, これらは刺激の6-8秒後にピークを迎え, 刺激終了すると速やかにベースラインへ戻った。さらに興味深いことに, 言語野と同定された電極に対する50 Hz刺激時のみ, 左下前頭回においても明らかな血流反応を認めた (Fig. 1B)。刺激部である上側頭回におけるHbO₂の増加量は, 下前頭回と比べて有意に大きかった (上側頭回: 1.628 ± 0.197 l mol/L, 下前頭回: 1.389 ± 0.266 l mol/L, $n = 5$, $P < 0.03$, paired t-test)。HbO₂のピーク (刺激時点からの時間) は下前頭回がわずかに遅れていた (上側頭回: 6.1

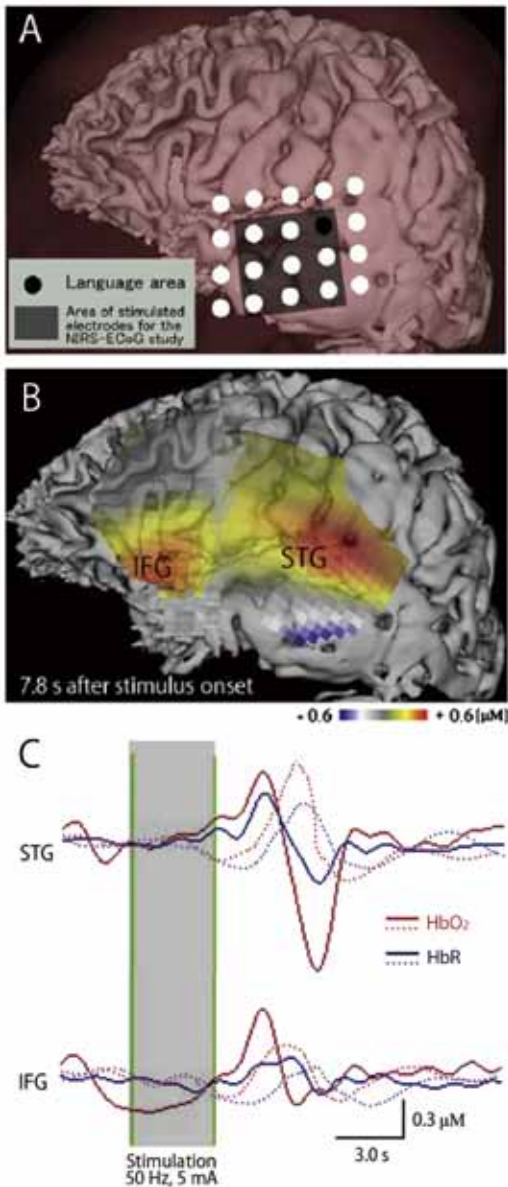


Fig. 1 Language network analysis using simultaneous NIRS and electrocorticography recordings (A) Recording electrodes on 3D brain surface image. Stimulation delivered via a single electrode (shown as a black circle), which was located on the left superior temporal gyrus (STG), elicited speech disturbance. This site was regarded as a language area. Areas of stimulated electrodes for simultaneous NIRS and electrocorticography recordings are shaded. A pair of horizontally neighboring electrodes was applied for stimulation. Consequently, six pairs of electrodes were stimulated in the left lateral temporal surface. (B) The HbO₂ data at 7.8 s after stimulus onset were topographically overlaid on the 3D brain surface image. Note that 50 Hz stimulation of STG elicited activations not only in STG but also in the left inferior frontal gyrus (IFG) concurrently. (C) Time-course changes of HbO₂ and HbR in STG and IFG. Two representative responses are shown (solid and dotted lines). The vertical bar indicates the cortical stimulation interval. At both sites, HbO₂ increased immediately after stimulus onset, peaking approximately 6–8 s after the onset, and HbR showed a moderate concurrent increase. The HbR increase in IFG peaked about 0.5–1 s later than that in STG. Reprinted from Sato Y et al, 2012⁵⁾.

± 2.6 秒, 下前頭回: 6.2 ± 2.6 s, $n = 5$, $P < 0.1$, paired t-test)。また, HbRの増加量も刺激部の方が有意に大きく (上側頭回: 1.059 ± 0.093 $\mu\text{mol/L}$, 下前頭回: 0.641 ± 0.079 $\mu\text{mol/L}$, $n = 5$, $P < 0.003$, paired t-test), そのピークは下前頭回で0.5–1秒程度有意に遅れていた (上側頭回: 6.3 ± 2.8 s, 下前頭回: 7.0 ± 3.2 s, $n = 5$, $P < 0.001$, paired t-test)。刺激は5回以上施行されたが全てにおいて同様の血流反応が観察され, 高い再現性が確認された (Fig. 1C)。

研究2) 発作時NIRS・頭蓋内脳波同時記録の結果をFig. 2にまとめた。脳波上のSOZは, 腫瘍直上の右補足運動野に認められた (Fig. 2a and 2b)。脳波上の発作開始から約2秒遅れてSOZの血流が増加し, 5.6秒後にピークを迎えた。続いて, 6.5秒後に右運動前野, 13.8秒後に右感覚運動野の血流増加を認めた。さらに, 14.6秒後に対側の左運動前野, 18.2秒後に左感覚運動野の血流増加を認めた。これら脳血流増加の伝搬様式は, 脳波上の発作活動の伝搬様式とよく合致していた。さらに, 右側への頭部回旋と左上下肢の強直性けいれんから始まり右上下肢へ拡がるという発作所見ともよく整合していた (Fig. 2c and 2d)。また, 発作開始から3秒間に認められた脳波上の高周波律動 (high-frequency oscillation: HFO) について解析したところ, HFOはSOZから始まり右運動前野, 右感覚運動野に拡がっており, この伝搬様式もNIRSの結果と矛盾しなかった (Fig. 2d and 2e)。手術では, HFOを高頻度に認め, かつ

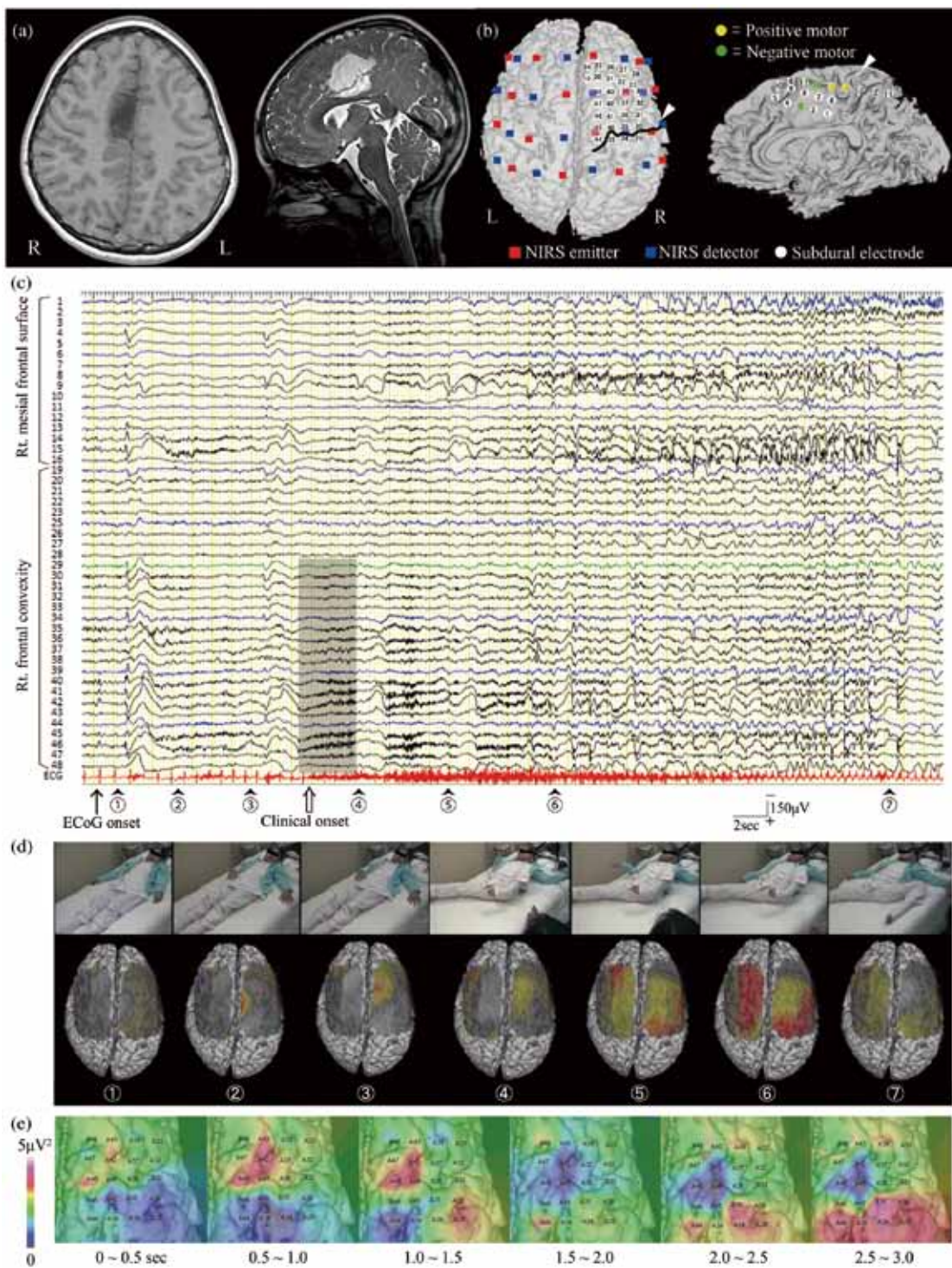


Fig. 2 Ictal NIRS and electrocorticography (ECoG) study. (a) Preoperative magnetic resonance T1-weighted axial and T2-weighted sagittal images, showing a significant lesion extending to the right supplementary motor area. The characteristic appearance of iso T1 and high T2 signal intensity indicates a dysembryoplastic neuroepithelial tumor. (b) Placement of NIRS probes and subdural electrodes, and the results of cortical mapping. The bilateral motor associated frontal surfaces were sufficiently covered by the placed probes. The central sulcus is indicated by the thick black line and white arrowheads. Each electrode number corresponds to those in Fig. 2c and 2e. (c) Ictal ECoG, demonstrated with a reference montage (averaged reference from electrodes #17 and #18). Ictal ECoG onset (black arrow) started with low amplitude fast activity predominantly at #46, which was determined to be a seizure onset zone (SOZ), and followed by sharp-slow complexes in the neighboring premotor cortex (PMC) (#41 - #43, #47 and #48). As the seizure entered the tonic phase, epileptic discharges showed higher amplitude, spread diffusely, and lasted longer (up to 17 s). A 3-sec epoch (shaded in grey) at 20 electrodes (#29 - #48), where the most prominent high-frequency oscillations (HFO) were obtained, was placed for making the topographic images of the averaged powers as shown in Fig. 2e. (d) Consecutive topographic images on ictal NIRS study (lower row) and the corresponding seizure appearance (upper row). Each number (① through ⑦) corresponds to the numbers in Fig. 2c, shown above. (e) Consecutive 3-s topographic images, showing that high-power HFO (80 to 220 Hz) started at SOZ (#46) and PMC (#41 to #43), then shifted to the sensorimotor cortex (SMC) (#29, #30, #34, #35, #39, and #44) 1.5 to 2 s later. This propagation pattern was very similar to that of the right hemisphere in ictal NIRS study, starting at SOZ (②), and the right PMC (③) and then continuing to the right SMC (⑤) as shown in Fig. 2d. Reprinted from Sato Y et al, 2013⁶⁾.

NIRSにおいて発作時に最初に血流増加を認めたSOZを含む右補足運動野と右運動前野を部分切除した。術後発作頻度は月に数回程度に減少した。

研究3) 術前のビデオ脳波モニタリングおよび脳機能マッピングの結果、SOZは右補足運動野に認められた (Fig. 3A)。術中NIRSでは、筆者らが独自に開発したNIRSプローブ設置器を滅菌透明シートに包み、脳べらと接続し、グリッド電極の上から軽く載せて脳表上に配置した (Fig. 3B)。右前頭葉内側のfoot motor area刺激 (20 mA) では、HbO2および HbR の明らかな変化は認められなかった。一方、SOZ刺激 (16 mA) では、hand motor areaにおいてHbO2およびHbRはともに増加し、その周囲である体幹運動野および運動前野においてHbO2が増加し HbRが減少した (Fig. 3C)。これらの結果は患者の発作が左側優位の強直性姿勢発作であることとよく整合しており、補足運動野、運動前野および一次運動野にわたって存在する皮質—皮質間てんかんネットワークを反映したものと考えられた。

考察

以上の結果から、NIRS・頭蓋内脳波の同時記録がてんかん患者において十分実施可能であること、神経—血管カップリングを用いた脳血流学—電気生理学的解析によりてんかんネットワークが整合的に把握できること、皮質電気刺激下NIRS同時記録は術中応用が可能でありてんかんネットワーク解析に有用であることが示された。

グリッド電極は近赤外光の透過性が高い透明なシリコンゴムで構成されている。近赤外光は金属に吸収されることに配慮し、本研究ではNIRSプローブと金属製の電極部ができるだけ接することのないよう設置した。ただNIRSにおける血流変化は“相対的”な評価であり、たとえNIRSプローブと電極がわずかに接触していても結果の解釈に大きな影響を与えないと考えられる。

脳波は鋭敏な時間分解能を有するが、脳波データ内には幾多もの脳機能活動が重畳している。一方、NIRSで観察される脳血流反応はタスクや刺激に対する反応時間は遅いが、反応あたりの振幅は大きく安定しており空間的にも限

局している。脳波計とNIRSの同時併用は得られるデータの質が相互補完的で各々にアーチファクトも生まず、神経-血管カップリングを用いた脳内ネットワーク解析として理想的と思われる。生理的な脳神経活動（手指運動タスク

や言語タスクなど）や皮質電気刺激部の周辺領域における脳血流変化では、HbO₂が増加しHbRが減少する^{3,4)}。なお、てんかん性活動や皮質電気刺激部における脳血流変化では、強い脳神経活動による激しい酸素消費に伴い、毛細血管における動脈血増加と静脈血ドレナージ遅延が生じてHbO₂、HbRがともに増加すると考えられる^{5,6)}。

皮質電気刺激下NIRS同時記録のてんかん術中応用については、狩猟する限り本報告が初めてである⁷⁾。SOZの刺激によりhand motor areaでHbO₂、HbRともに増加したことは、SOZにおける強いてんかん性活動がてんかんネットワークを介してhand motor areaに伝搬したことを示唆する。Hand motor area周辺領域でHbO₂が増加しHbRが減少したことは、伝播したてんかん性活動の余波を反映しているかまたは相対的に弱い脳神経活動が誘発されたと考えられる。

術中皮質電気刺激下NIRS同時記録は、脳波解析結果や発作症状との整合性を検討するのに大変有用であり、てんかんネットワークの術中可視化を可能とする。本研究結果はてんかん外科において、切除範囲のより詳細で適切な決定や脳内ネットワーク解析の更なる発展に貢献するものと考えられる。

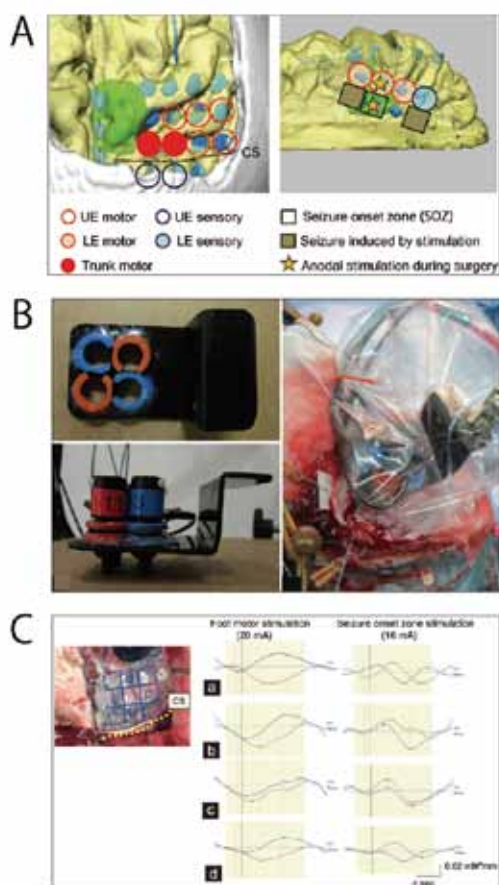


Fig. 3 Intraoperative NIRS study during direct cortical stimulation. (A) Results of video-electrocorticography monitoring and functional cortical mapping. 3D brain surface images show the recording electrodes (pale blue) and brain tumor (green). The seizure onset zone (SOZ) (square) was confirmed to reside in the medial surface. The sites in which stimulation induced habitual seizures (closed square) were noted anterior and posterior to SOZ. Before partial tumor resection, both the foot motor area and SOZ were stimulated for intraoperative NIRS study (stars). UE: Upper extremities, LE: Lower extremities, CS: Central sulcus. (B) Our novel device for the intracranial setting of four NIRS probes. During surgery, this device was wrapped by a sterilized cover, fixed by spatula retractors, and placed on the brain surface. The probes were placed to cover the lateral cortex including the primary motor cortex. (C) Time course changes of HbO₂ and HbR. The left picture shows the relationship between the sites of each of the four probes (circle) and subdural electrodes. Recording sites of NIRS were a, b, c, and d. No hemodynamic changes were noted in any sites when the foot motor area was stimulated at the intensity of 20 mA. Both HbO₂ and HbR increased in the hand motor areas when SOZ was stimulated at an intensity of 16 mA (b and c). In the trunk motor areas (a) and the premotor cortex (d), hemodynamic changes showed a pattern of increased HbO₂ with decreased HbR. Reprinted from Fukuda M et al, 2015⁷⁾.

文献

- 1) Gallagher A, Lassonde M, Bastien D, Vannasing P, Lesage F, Grova C, et al. Non-invasive pre-surgical investigation of a 10 year-old epileptic boy using simultaneous EEG-NIRS. *Seizure* 2008 ; **17** : 576-582.
- 2) Machado A, Lina JM, Tremblay J, Lassonde M, Nguyen DK, Lesage F, et al. Detection of hemodynamic responses to epileptic activity using simultaneous Electro-EncephaloGraphy (EEG)/Near Infra Red Spectroscopy (NIRS) acquisitions. *Neuroimage* 2011 ; **56** : 114-125.
- 3) Sato Y, Uzuka T, Aoki H, Natsumeda M, Oishi M, Fukuda M, et al. Near-infrared spectroscopic study and the Wada test for presurgical evaluation of expressive and receptive language functions in glioma patients: with a case report of dissociated language functions. *Neurosci Lett* 2012 ; **510** : 104-109.
- 4) Sato Y, Fukuda M, Oishi M, Fujii Y. Movement-related cortical activation with voluntary pinch task: simultaneous monitoring of near-infrared spectroscopy signals and movement-related cortical potentials. *J Biomed Opt* 2012 ; **17** : 076011.
- 5) Sato Y, Fukuda M, Oishi M, Fujii Y. Hemodynamic and electrophysiological connectivity in the language system: Simultaneous near-infrared spectroscopy and electrocorticography recordings during cortical stimulation. *Brain Lang* 2012 ; **123** : 64-67.
- 6) Sato Y, Fukuda M, Oishi M, Fujii Y. Ictal near-infrared spectroscopy and electrocorticography study in supplementary motor area seizure. *J Biomed Opt* 2013 ; **18** : 76022.
- 7) Fukuda M, Takao T, Hiraishi T, Aoki H, Ogura R, Sato Y, et al. Cortico-cortical activity between the primary and supplementary motor cortex: An intraoperative near-infrared spectroscopy study. *Surg Neurol Int* 2015 ; **6** : 44.

Summary

Intraoperative visualization of epileptic networks: a simultaneous near-infrared spectroscopy study during direct cortical stimulation

Yosuke Sato, Masafumi Fukuda, Keisuke Sato, Yukihiro Fujii

There has been no definitive method capable of intraoperatively evaluating epileptic networks in epilepsy surgery. We challenged the intraoperative visualization of epileptic networks by using simultaneous near-infrared spectroscopy (NIRS) recording during direct cortical stimulation. We conducted a series of studies consisting of 1) a language network analysis using simultaneous NIRS and electrocorticography (ECoG) recordings, 2) a localization and propagation analysis of ictal activity by simultaneous NIRS and ECoG recordings, and 3) an intraoperative epileptic network analysis using a simultaneous NIRS during direct cortical stimulation. These results suggested the use of intraoperative NIRS is technically feasible during epilepsy surgery, and that a simultaneous NIRS during direct cortical stimulation is very useful to depict epileptic networks. Our study will lead to further development of intraoperative visualization of epileptic networks.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2016 ; 27 : 57-64

