

—— 研究助成報告 ——

術中皮質脳波におけるセボフルラン濃度切替・高周波振動は てんかん焦点を推定可能か

田 村 健太郎

要旨：術中皮質脳波記録で正確な焦点同定が可能となれば、一期的なてんかん焦点切除術が可能となる。本研究ではセボフルラン麻酔下術中皮質脳波における高周波振動が、焦点診断に有用かどうか検討した。対象はMRIで海馬萎縮がない側頭葉てんかん患者9例。慢性頭蓋内脳波記録を行い海馬から発作時脳波パターンが出現した群4例と出現しなかった群5例に分類。慢性頭蓋内脳波中の徐波睡眠期、セボフルラン麻酔0.5MAC下、1.5MAC下のripple, fast rippleの出現頻度を計測。発作時脳波パターンが出現した群で、0.5MAC下のfast ripple出現頻度が有意に高く、0.5MACから1.5MACに変化させた際のfast ripple増加率が、発作時脳波パターンが出現しなかった群で有意に高かった。また、徐波睡眠期と1.5MAC下でのfast rippleの出現頻度が、同群で有意に増加した。てんかん原性が低いと考えられる群で、高濃度セボフルラン麻酔によってfast rippleが増加する結果は、逆説的であるがすでに低濃度セボフルランによってfast rippleが増加していると考えられる。術中皮質脳波中のHFOは、セボフルラン濃度を考慮して慎重にてんかん原性の解釈を行うべきであると言える。

てんかん治療研究振興財団研究年報 2019；30：85-90

はじめに

薬剤抵抗性難治性てんかんに対するてんかん焦点切除術において、切除範囲の決定には慢性頭蓋内脳波記録による発作起始域の同定は重要な役割と果たし、とくにMRIで異常を認めない症例では、基本的にスキップすることができないと言われるが、行動制限が必要なことや創部、電極リードを触らないなどの患者の検査への理解、協力が欠かせず、小児や知的障害のある患者では安全な施行が困難な場合がある。そのような患者で慢性頭蓋内脳波記録の代替として術中皮質脳波が使用されることがあるが、焦点同定の正確性については議論が多い。とくに本邦でよく使用される吸入麻酔薬であるセボフルランによって、てんかん性異常波が誘発されることはよく知られている事実で、大脳皮質における興奮性および抑制性ニューロンの相互作用に対する影響が推定されているが、その機序

は十分解明されていない。また、誘発されたスパイクの出現頻度、分布は個人差が大きく、たとえば同じ側頭葉内側てんかんにおいても、一定の傾向を見いだすことはできないため、一つの濃度で出現するスパイクの頻度、分布によって術中に焦点を同定することは困難であることが多い。そこで当科では、二つの異なるセボフルラン濃度0.5MACおよび1.5MACで皮質脳波を測定すると、1.5MAC下で皮質脳波スパイク数が0.5MAC下での測定に比べて増加する現象に着目した。この増加率は、てんかん原性の強さに相関すると考えられ、また患者間での比較が可能となるために、術中皮質脳波で焦点を同定するためのバイオマーカーになり得ると考えている。これまでの当科での検討で、側頭葉てんかんにおいて、海馬切除が必要な症例では海馬でのスパイク増加率が高いことを示唆する結果を得ているが、有意差を得られていない。最近、高周波振動（high frequency oscillations :

HFO) による発作焦点同定の試みが多くなされており, その有用性について多くの研究があるが¹⁾, セボフルラン麻酔下でのHFO測定の報告はまだなく, どのような挙動(慢性頭蓋内脳波記録中に測定されたHFO出現頻度との相関や, 濃度による出現頻度の変化など)を示すかは判明していない。スパイク同様, セボフルラン濃度によって出現頻度が変わるのであれば, スパイクより正確な焦点同定のバイオマーカーになるかもしれない。一例として, MRI病変のない側頭葉てんかんや, 海馬硬化・萎縮がなく外側皮質に病変がある側頭葉てんかんに対するてんかん焦点切除術において, 切除すべきてんかん焦点が外側皮質のみであるか, 海馬切除を要するか決定するためには慢性頭蓋内脳波記録が必須と考えられるが, 何らかの理由(年齢, 知的障害など)で慢性頭蓋内脳波記録が不可能な場合に, セボフルラン濃度変化に伴うHFO頻度の増加率が海馬切除, 非切除の判断の材料になり得る可能性があり, 今回の研究ではこの仮説を検証する。

目的

セボフルラン濃度切り替えによる, 術中皮質脳波におけるHFO出現頻度の変化を観察し, 焦点同定が可能かどうか, とくに今回の研究では側頭葉てんかんにおける海馬切除の必要性を評価可能かどうかを確認する。

方法

対象

2015年から2018年に当科で慢性頭蓋内脳波記録を行い, 発作間欠期に海馬傍回からの発作間欠期てんかん性放電を認め, MRIで海馬硬化や萎縮を認めない側頭葉てんかん9例 (Tab. 1)。平均年齢 30.7 ± 13.2 歳 (13–43歳)。

脳波測定

日本光電脳波計EEG1200 (サンプリング周波数2,000Hz) を用いて慢性頭蓋内脳波記録 (期間7日あるいは14日間) および切除手術時の開頭前にセボフルラン濃度0.5MAC10分間, 1.5MAC10分間測定。開頭前に測定するため記

録電極の移動がなく, 慢性頭蓋内脳波記録中と術中皮質脳波記録において, 正確に同一部位での測定が可能となる。

麻酔条件

麻酔導入時プロポフォール (2 mg/kg), フェンタニ (2 μ g/kg), ロクロニウム, レミフェンタニルを必要量使用する。その後セボフルラン濃度を0.5MACとし10分間皮質脳波を測定する。測定終了後セボフルラン濃度を上げ1.5MACとなったことを確認したのちにさらに10分間測定する。皮質脳波測定中はnormoventilationとして, PaCO₂を36–42mmHgで維持。フェンタニル (2 μ g/kg/h), レミフェンタニル (0.05 μ g/kg/min) を投与する。

焦点診断

海馬切除が必要かどうかの判断は術中皮質脳波記録の結果にかかわらず, 慢性頭蓋内脳波記録の結果で決定した。基本的に以下の発作時脳波が得られた場合に海馬切除を選択した。1) 発作時脳波パターンが海馬傍回に留置した電極から起始 (外側皮質起始の発作と, 海馬起始の発作が併存する場合も含む) する場合。2) 外側皮質に留置した電極の発作時脳波パターンと同時に海馬傍回から発作時脳波パターンが出現する場合。

HFOの評価

頭蓋内電極留置術後の頭部CT, MRI, 単純レントゲンにて海馬傍回留置された電極を1極同定し, ①切除術当日未明の徐波睡眠期②開頭前0.5MAC下③1.5MAC下で測定された頭蓋内脳波記録を視察し, 体動などによるあきらかなアーチファクトがない領域1分間を3カ所抽出した。それぞれの脳波データをEDFフォーマットに変換し, MATLAB[®] toolboxであるRIPPLELAB (<https://github.com/BSP-Uniandes/RIPPLELAB>) を使用してripple (80–250Hz) および fast ripple (250–500Hz) を自動検出 (MNI (Montreal Neurological Institute) detectorを使用) した。検出されたripple, fast rippleをすべて目視し, 背景活動と明らかに異

Tab. 1 症例一覧

ID	年齢	性別	海馬萎縮	MRI 所見	海馬傍回から ictal discharge	海馬切除
1	21	F	なし	外側皮質腫瘍	あり	した
2	51	M	なし	外側皮質皮質形成異常	なし	しない
3	39	M	なし	外側皮質から後頭葉にかけて 脳挫傷	なし	しない
4	13	F	なし	MRI negative	なし	した
5	19	M	なし	MRI negative	なし	しない
6	45	F	なし	外側皮質/頭頂葉に AVM 摘出痕	あり	した
7	23	F	なし	MRI negative	なし	しない
8	44	M	なし	MRI negative (脳炎後)	あり	した
9	21	F	なし	MRI negative	あり (1 回のみ)	しない

なる最低4周期分の振動をHFOとして定義 (図2) し, それに当てはまるものを抽出, 出現頻度 (counts/min) を計測した。

統計解析

慢性頭蓋内脳波記録において, 海馬傍回から発作時脳波パターンが出現した患者群 (4例) と, 出現しなかった患者群 (5例) で, 1) 徐波睡眠期 2) 0.5MAC下 3) 1.5MAC下に測定したそれぞれの3領域のripple (80-250Hz), fast ripple (250-500Hz) の平均出現頻度 (counts/min) を計算。それぞれの群間で比較するとともに, 徐波睡眠期と術中皮質脳波記録中のripple, fast rippleの出現頻度, それぞれの増加率を比較した。統計解析はSPSS24[®]を用い, 正規分布に従う場合はt-test, 従わない場合はMann-Whitney U testを用い, 徐波睡眠期と術中皮質脳波での比較にはpaired t-testを用いた。

結果

海馬傍回から発作時脳波パターンが出現した患者群において, 0.5MAC下におけるfast rippleの出現率 (counts/min) が, 出現しなかった患者群と比較して優位に高かった。

Rippleに関しては, いずれの期間の出現率にも発作時脳波パターンの有無で有意差はなかった。また, 発作時脳波パターンが出現しなかった患者群において, 0.5MACから1.5MACに濃度切り替えした際のfast ripple増加率が有意に高かった (Fig. 1)。逆に発作時脳波パターンが出現した患者群では, 濃度を上げてfast rippleの出現頻度は増加しなかった。Rippleに関しては, 濃度変化による頻度上昇は見られなかった (Tab. 2)。

慢性頭蓋内脳波記録中の徐波睡眠期におけるHFO頻度と, 術中皮質脳波中の0.5MAC, 1.5MAC麻酔下におけるHFO頻度を比較したところ, 発作時脳波パターンが出現しなかった患者群において, 1.5MAC麻酔下のfast rippleが, 徐波睡眠期のfast rippleと比較して有意に増加していた (Fig. 2)。

考察

MRI病変のない側頭葉てんかんや, 海馬硬化・萎縮がなく外側皮質に病変がある側頭葉てんかんに対するてんかん焦点切除術において, 切除すべきてんかん焦点が外側皮質のみであるか, 海馬切除を要するか決定するためには, 慢

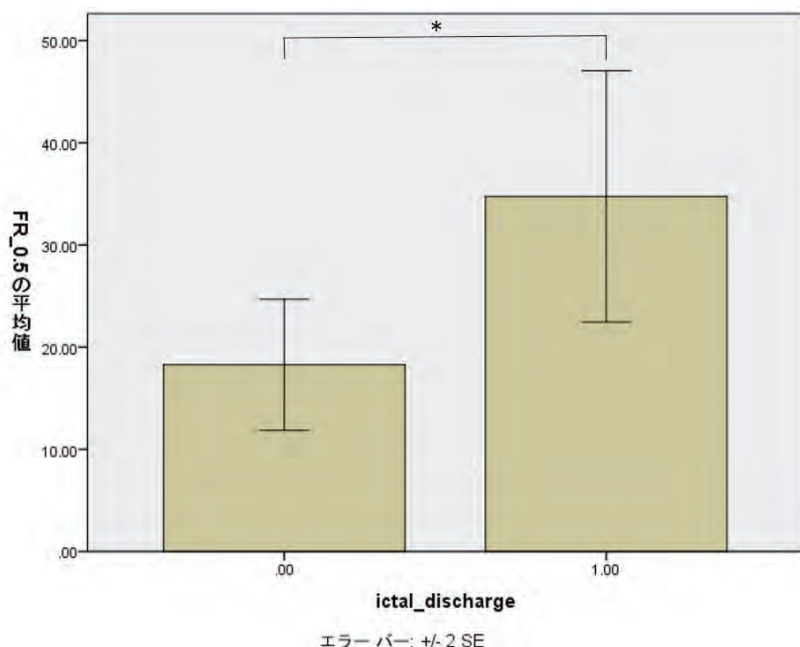


Fig. 1 セボフルラン0.5MAC下のfast rippleの出現頻度 (counts/min)
発作時脳波パターンがなかった群で有意に高い。

Tab. 2 HFO出現頻度 (counts/min)

		R-SWS	R-05	R-15	増加率	FR-SWS	FR-05	FR-15	増加率
ictal discharge	(+)	0.00	0.13 $\pm$ 0.3	0.07 $\pm$ 0.15	0.25 $\pm$ 0.35	20.5 $\pm$ 8.67	34.8 $\pm$ 12.3	34 $\pm$ 13.5	0.97 $\pm$ 0.15
	(-)	0.89 $\pm$ 1.02	3.67 $\pm$ 4.55	8.58 $\pm$ 8.05	14.1 $\pm$ 24.7	31.6 $\pm$ 23.0	18.3$\pm$7.17*	39.8 $\pm$ 16.0	2.76$\pm$7.29*

R:Ripple, FR:Fast Ripple, SWS:Slow Wave Sleep, 05 : Sev0.5MAC, 15:Sev1.5MAC * P<0.05

性頭蓋内脳波記憶で海馬からの発作時脳波パターンが出現するかどうかは重要な判断基準である。今回の研究では、セボフルラン麻酔0.5MACと1.5MAC下で測定した術中皮質脳波で、fast rippleの出現頻度を比較したところ、慢性頭蓋内脳波で発作時脳波パターンが出現し海馬切除が必要であると判断した群において、発作時脳波パターンが出現しなかった群と比較して0.5MAC下皮質脳波におけるfast rippleの出現頻度が有意に高く、1.5MAC下皮質脳波では有意差がない結果となった。発作時脳波パターンが出現した群では、0.5MACから1.5MACへ変化させた際のfast rippleの増加率が有意に高くなっており、この群では海馬のてんかん原

性が高いために、0.5MACの低濃度セボフルランにおいてfast rippleが高頻度で出現して、すでに増加できる最大頻度に達しているため、高濃度にしてもそれ以上増加しないという説明が可能かもしれない。一方、rippleに関しては発作時脳波パターンが出現する群で頻度が高い傾向はあるが有意差はなかった。慢性頭蓋内脳波記録でrippleではなくfast rippleが高頻度で出現する領域を切除するほうが発作予後がよい可能性が高く、てんかん原性領域を推定するためにはrippleよりfast rippleの頻度が重要であるという報告があり²⁾、今回の研究でrippleの頻度が両群で差がなかったことと一致する。海馬硬化症の患者では、慢性頭蓋内脳波記録で海馬

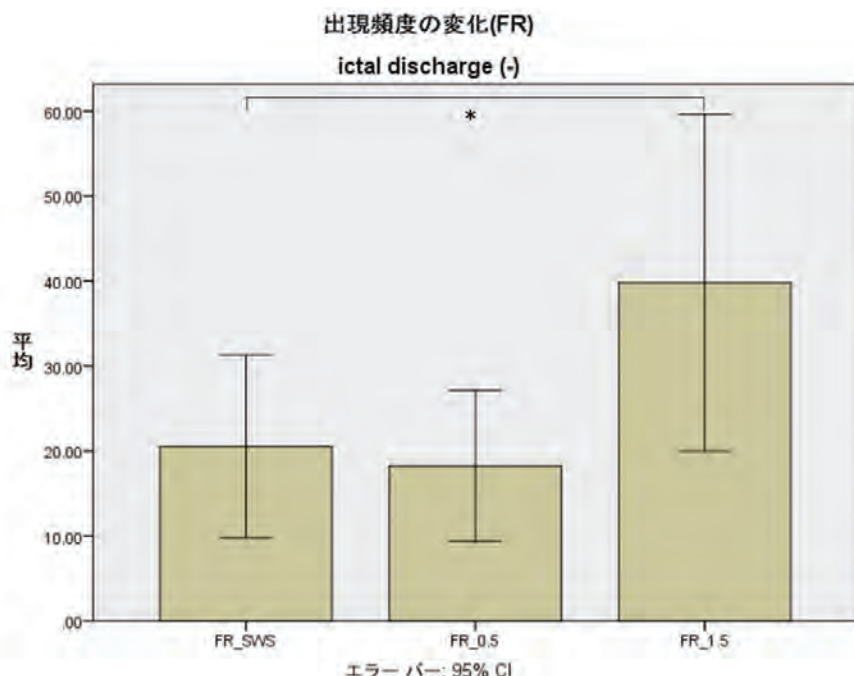


Fig. 2 発作時脳波パターンが出現しなかった群におけるfast ripple出現率の変化
慢性頭蓋内脳波記録における徐波睡眠期と比較してセボフルラン1.5MAC下でのfast ripple出現率が有意に高い。

のrippleに対するfast rippleの出現率が高いほど海馬細胞脱落が多いという結果が報告されている³⁾。今回の患者はすべて術前のMRIで海馬萎縮および硬化があきらかではない患者であったが、病理学的には細胞脱落などのてんかん原性変化が生じているのかもしれない。術中皮質脳波におけるHFOに関する報告は少ないが、最近、術中皮質脳波で切除前に出現するfast rippleが出現した領域の切除割合は発作予後に影響がなく、切除前のfast rippleの出現範囲にかかわらず、切除後fast rippleが消失していれば発作予後がよいという報告がある⁴⁾。これはfast rippleが出現する領域の切除より、fast rippleを出現させているネットワークを離断することが重要であることを意味する。術中皮質脳波による切除範囲の決定にfast rippleは有用ではない可能性があるが、今回の研究で用いたように、麻酔濃度上昇に伴うfast ripple頻度の変化率を指標にすることはfast ripple頻度単独よりも切除範囲決定に有用かもしれない。

今回の研究では、慢性頭蓋内脳波記録中と同じ電極を使用して術中皮質脳波記録中のHFOを測定した。このことで慢性頭蓋内脳波記録で測定されたHFO頻度が、セボフルラン麻酔でどのように変化するかを正確に評価可能となる。その結果、発作時脳波パターンがなかった患者群で、1.5MAC下のfast rippleの頻度が徐波睡眠期に比べて有意に増加しており、高濃度セボフルラン麻酔によって、てんかん原性が低いと考えられる領域のfast rippleが増加することが示された。この結果から、高濃度セボフルラン麻酔下でのHFOの解釈は慎重に行う必要があることが示唆される。

今回の研究では、生理的HFOと病的HFOを区別せず評価をおこなっており、今後はmodulation-indexを用いた解析をすすめる。また今後さらに症例数を増加させ、海馬のみならず皮質焦点の切除範囲決定にもこの手法が有用かどうかの検討を行いたい。

【参考文献】

- 1) Frauscher, B., Bartolomei, F., Kobayashi, K., Cimbalka, J., van't Klooster, M. A., Rampp, S., et al. 2017. High-frequency oscillations: The state of clinical research. **Epilepsia**, **58** (8) : 1316-1329.
- 2) Akiyama, T., Chan, D. W., Go, C. Y., Ochi, A., Elliott, I. M., Donner, E. J., et al. 2011. Topographic movie of intracranial ictal high-frequency oscillations with seizure semiology: epileptic network in Jacksonian seizures. **Epilepsia**, **52** (1) : 75-83.
- 3) Staba, R. J., Frighetto, L., Behnke, E. J., Mathern, G. W., Fields, T., Bragin, A., et al. 2007. Increased fast ripple to ripple ratios correlate with reduced hippocampal volumes and neuron loss in temporal lobe epilepsy patients. **Epilepsia**, **48** (11) : 2130-2138.
- 4) van't Klooster, M. A., van Klink, N. E. C., Zweiphenning, W., Leijten, F. S. S., Zelmann, R., Ferrier, C. H., et al. 2017. Tailoring epilepsy surgery with fast ripples in the intraoperative electrocorticogram. **Ann Neurol**, **81** (5) : 664-676.