

<シンポジウム (2)—4—3>臨床てんかん学の最近の診断と治療の最前線

臨床てんかん学と臨床神経科学の関連

松本 理器¹⁾ 國枝 武治²⁾ 高橋 良輔¹⁾ 池田 昭夫¹⁾

(臨床神経 2012;52:1084-1087)

Key words : てんかん, 臨床システム神経科学, 皮質電気刺激, 皮質皮質間誘発電位, 機能的結合

てんかんの発作症状は, 大脳皮質ニューロンの過剰興奮により, 大脳皮質の陽性(各種感覚・運動野)ないし陰性(連合野)症状が症候として出現する。また, てんかん焦点からの発作発射は脳葉内・間の投射線維を介して伝播する。すなわち, てんかん発作の症候は正常の皮質機能・皮質間ネットワークと表裏一体であり, その観点からは臨床てんかん学の病態の評価・治療は臨床神経科学と密接に関連する。以下のように具体例を概説する。

1) 高次皮質機能マッピング

難治部分てんかんの外科治療には, てんかん焦点の切除と同時に焦点周囲の脳機能の温存が大切であり, 病態による機能可塑性を加味した包括的な脳機能マッピングが必要となる。てんかん焦点が機能野近傍に位置する場合や非侵襲的検査では焦点の同定が難しい場合, 硬膜下電極の慢性留置による侵襲的術前評価を施行する。慢性硬膜下電極をもちいた高頻度皮質電気刺激は脳機能マッピングの中核検査と位置づけられる。通常, 高頻度(50Hz)で皮質を電気刺激し(1~15 mA, 1~5sec), 各種感覚・運動野では陽性症状(筋収縮, しびれ感, 閃光など)の出現で, 一方言語野などの高次機能野(大脳連合野)では, 特定の脳機能の課題(文章音読など)遂行の障害で同定する。

臨床システム神経科学の観点からは, あくまで侵襲的な術前評価にかぎられるが, 高頻度皮質電気刺激の手法は, 非侵襲的な脳機能画像や疾病研究ではえられない知見をもたらす。脳機能画像をもちいた賦活研究では特定の脳機能にかかわる皮質領域が可視化されるが, いわば「十分」条件の検査であり, その領域が特定の脳機能発現に必要なかどうか見極めることはできない。また, 疾病(病巣)研究では, 一般に脳機能可塑性(代償機構)がみられた慢性期での評価となる。一方, 皮質電気刺激の手法では, 刺激による効果は一過性(~5秒)で限局性(1×1~2cm)であり, 刺激による課題障害を評価することで, 特定の高次脳機能の遂行に「必要」な皮質を同定することが可能となる。また, 従来の慢性病変の神経心理学的所見ではえられない時間的にダイナミックな変化と所見をもたらす。

近年, 脳機能イメージングや意味性認知症などの疾病研究

から, 音韻処理を主におこなう背側経路(action-to-articulation mapping)と意味処理を主におこなう腹側経路(action-to-meaning mapping)が提唱されている¹⁾。前者は古典的なシルビウス裂周囲言語領域(ブローカ野, 縁上回, 弓状束, ウェルニッケ野)が関与する。後者は, 神経機能画像による賦活研究から, 音声言語の理解においては, 一次聴覚野から上側頭回前方, そしてブローカ野へいたる経路が提唱されている。実際, 脳血管障害の病変研究からは, 両側(左)上側頭回の障害で純粋語聾(pure word deafness)が報告されている。われわれは, てんかん外科の術前評価目的に硬膜下電極を言語優位側(左半球)の側頭葉外側面に留置した2例において, 前部上側頭回の電気刺激にて, 視覚性言語課題(文章音読, 物品呼称)や環境音・音楽の知覚は障害されず, 音声言語の知覚・理解が選択的に障害されることを報告した²⁾。刺激部位は機能画像をもちいた音声言語知覚・理解課題の賦活領域と合致し, 聴覚性前方腹側経路の存在を支持する知見と考えられる(Fig.1)。

これまで高次機能野は, 刺激による課題遂行の障害を「定性的」に判断して同定してきた。今後の臨床脳機能マッピングの方向性として, 関連の認知機能課題遂行中にタイミングをあわせて刺激を与え, 課題正答率・反応時間を測定する変法が挙げられ, 従来の定性的手法では困難であった高次機能のマッピングが可能となりうる。本学術大会では, 意味処理や反応行動時の葛藤の解消障害(response conflict)に左側頭葉腹側域と前頭内側面がそれぞれの機能遂行に深くかかわることを報告した(下竹ら0(3)—6—2, 宇佐美らP(1)—291)。

2) 正常・てんかん病態下の皮質間ネットワーク

皮質間ネットワークは, てんかん焦点からの発作発射の脳葉内・間の投射の理解に重要であると同時に, システムとしての高次脳機能の発現に深くかかわる。筆者らは, てんかん外科の術前評価のために留置した硬膜下電極からの単発皮質電気刺激をもちいて, cortico-cortical propagationと判断される短潜時の誘発電位(皮質-皮質間誘発電位:cortico-cortical evoked potential(CCEP))を隣接・遠隔皮質から記録することにより, 皮質領域間のネットワークを機能的に*in vivo*でし

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学〔〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54〕

²⁾ 同 脳神経外科

(受付日:2012年5月24日)

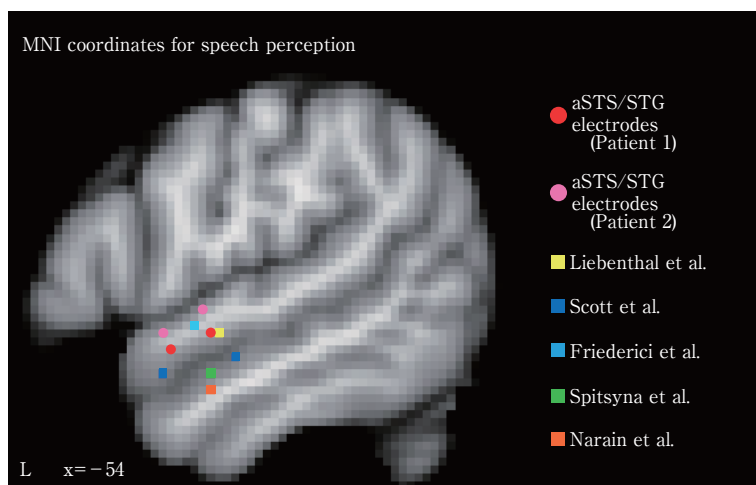


Fig. 1 皮質電気刺激により音声言語の知覚・理解が選択的に障害された部位を標準脳 (MNI standard brain) 上に投影して提示した (赤・ピンクの丸). 刺激部位は機能画像を用いた音声言語知覚・理解課題の賦活領域 (四角で表示) と合致し, 聴覚性前方腹側経路の存在を支持する. 文献2より引用.

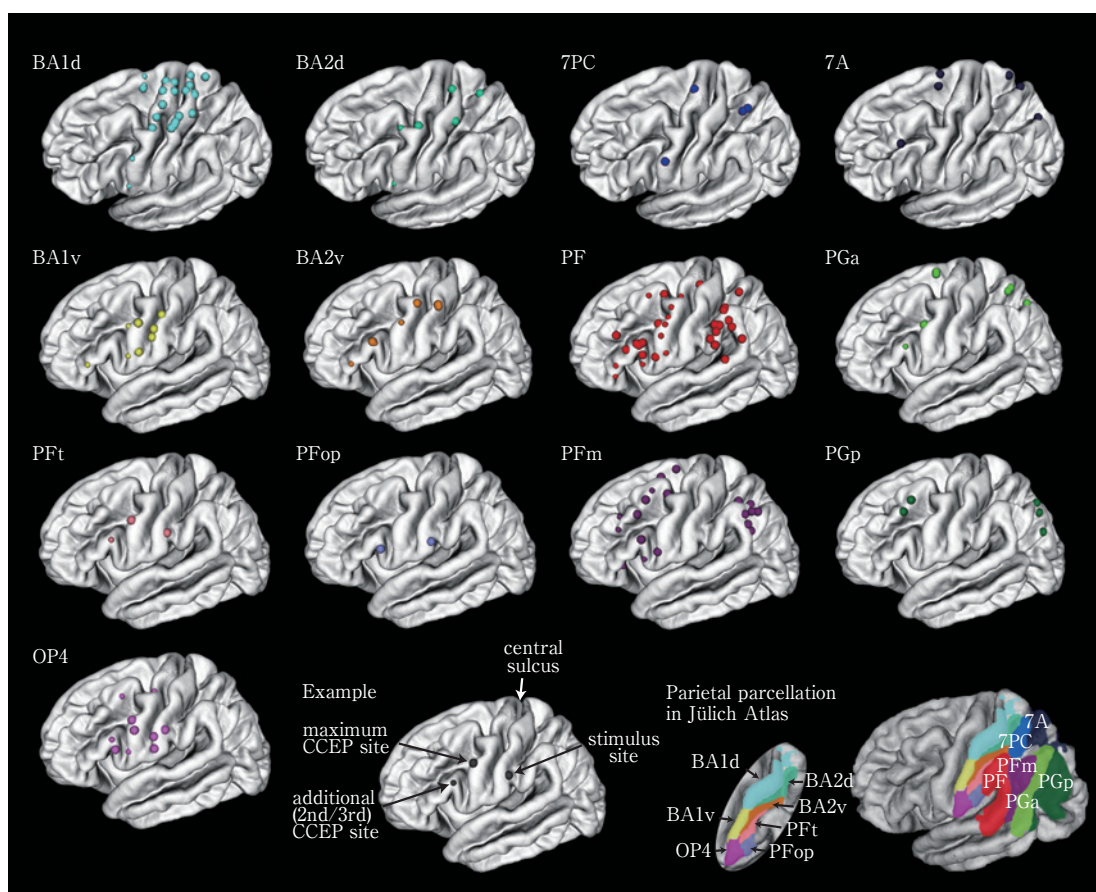


Fig. 2 外側頭頂葉・前頭葉間の皮質間ネットワーク (標準脳上の皮質結合ライブラリ) 全患者7例の頭頂葉の刺激部位 (刺激電極対の中点) および前頭葉の CCEP 反応最大点 (主結合を大きな球体, 副結合を小さな球体として表示) を標準脳上に投影して提示した. 剖検脳の細胞構築に基づいたアトラスの頭頂葉皮質の区域分け (図右下参照) 毎に提示した. 大枠として, 中心溝を挟んで鏡像の結合様式, 背側・腹側の領域同士の結合様式が見られた. 文献3より引用.

らべる手法を報告し、臨床応用してきた。具体的には、1Hzの頻度で単発の電気刺激(パルス幅0.3ms, 極性交互)を皮質(隣接する2電極)に与え、刺激を基準点にCCEPを近接・遠隔の皮質に留置した硬膜下電極より記録する。皮質刺激は硬膜下電極を通じておこなうため、1cmの空間解像度とすぐれた時間分解能(ms)で、皮質間の機能的結合の同定が可能となる。焦点からのてんかん性放電の伝播様式の推定や言語・行為といった高次脳機能にかかわるネットワークの同定が個々の患者で可能となり、てんかん病態による脳機能ネットワークの変容も推定しえる^{3)~6)}。臨床システム神経科学の観点からは、標準脳で知見をデータベース化することにより、生体脳での高次脳機能の礎となるネットワークの解明に貢献しえる。たとえば、外側頭頂・前頭葉ネットワークは、種々の感覚情報の運動出力系への変換や空間性注意に重要で、その障害により種々の失行、注意障害が出現する。CCEP検査を施行した全患者の頭頂葉の刺激部位と前頭葉のCCEP最大反応部位を標準脳上に投影することで、最新の皮質細胞構築アトラス⁷⁾⁸⁾を参照にした頭頂葉・前頭葉間の皮質間結合のライブラリが作成できる³⁾(Fig. 2)。このような標準脳での皮質間結合のライブラリ化から、1)中心溝を挟んで鏡像(近位同士、遠位同士)の結合様式、2)その際に背腹側方向の連続性は維持されること(背側・腹側の領域同士の結合様式)が明らかとなった。これらのライブラリ知見は、白質線維追跡法で描出された上縦束⁹⁾の始点・終点を提供するものであり、ヒト脳での高次脳機能の礎となる頭頂葉・前頭葉ネットワークの解明に貢献しえる。

てんかん外科の術前脳機能マッピングへの臨床応用の観点からは、皮質機能マッピング(機能的MRI・皮質電気刺激)とCCEPを複合的にもちいることで、システム全体としての包括的な脳機能マッピングが個々の患者仕様(テーラーメイド)で可能となる。なかんずく言語・行為などの高次脳機能に関しては、複合的なアプローチをもちいた「システム」としてのマッピングが、皮質形成異常などの病態下の機能変容状態での高次機能の同定および機能温存には有用と考えられ、筆者らの施設では硬膜下電極慢性留置のてんかん患者で「システム」マッピングの臨床普及をすすめている¹⁰⁾。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Ueno T, Saito S, Rogers TT, et al. Lichtheim 2: synthesizing aphasia and the neural basis of language in a neuro-computational model of the dual dorsal-ventral language pathways. *Neuron* 2011;72:385-396.
- 2) Matsumoto R, Imamura H, Inouchi M, et al. Left anterior temporal cortex actively engages in speech perception: A direct cortical stimulation study. *Neuropsychologia* 2011; 49:1350-1354.
- 3) Matsumoto R, Nair DR, Ikeda A, et al. Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. *Hum Brain Mapp* 2011. E-pub. doi: 10.1002/hbm.21407.
- 4) Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, et al. Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 2007;130(Pt 1):181-197.
- 5) Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, et al. Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 2004;127(Pt 10): 2316-2330.
- 6) Enatsu R, Jin K, Elwan S, et al. Correlations between ictal propagation and response to electrical cortical stimulation: A cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy Res* 2012.
- 7) Caspers S, Eickhoff SB, Geyer S, et al. The human inferior parietal lobule in stereotaxic space. *Brain Struct Funct* 2008;212:481-495.
- 8) Scheperjans F, Eickhoff SB, Homke L, et al. Probabilistic maps, morphometry, and variability of cytoarchitectonic areas in the human superior parietal cortex. *Cereb Cortex* 2008;18:2141-2157.
- 9) Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Valabregue R, et al. Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex* 2012;48:82-96.
- 10) Shimotake A, Matsumoto R, Fumuro T, et al. Parieto-frontal network in praxis of human: a combined study of high frequency cortical stimulation and CCEP study. *Clin Neurophysiol* 2010;121 (Suppl 1):198.

Abstract**Clinical epileptology and clinical system neuroscience: two sides of the same coin**Riki Matsumoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Takeharu Kunieda, M.D., Ph.D.²⁾,Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Akio Ikeda, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine²⁾Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine

It is the cortices and the cortico-cortical connections that are involved in manifestation of normal cortical functions as well as production of seizure symptoms. In this sense, presurgical evaluation of patients with intractable partial epilepsy helps us delineate cortical functions and networks at the individual level. In return, the advancement of clinical system neuroscience brought us better understanding and evaluation of clinical epileptology as follows. Electrical cortical stimulation in epilepsy surgery can delineate the cortex responsible for a particular task by making transient focal functional impairment, which is in sharp contrast to chronic stroke lesions that are relatively large and usually associated with cortical plastic compensation. For example, this gold-standard mapping method recently demonstrated the presence of anterior ventral language pathway by revealing active engagement of the anterior part of the superior temporal gyrus in speech perception. Cortico-cortical evoked potential (CCEP) is a new *in vivo* electrical tract tracing method for presurgical evaluation. It promises to refine our understanding of surgical candidacy, first through a more precise and tailored evaluation of the seizure network in each individual patient, and second through greater understanding of the functional systems of the brain involved, such as language, praxis and cognitive motor control.

(Clin Neurol 2012;52:1084-1087)

Key words: epilepsy, clinical system neuroscience, electrical cortical stimulation, cortico-cortical evoked potential, functional connectivity
