

症例報告

急性外傷性脳損傷後に時定数 2 秒の頭皮上脳波で皮質拡散脱分極
(cortical spreading depolarizations; CSD) が記録された 1 例

塚本 剛士¹⁾²⁾ 梶川 駿介¹⁾ 人見 健文³⁾⁴⁾ 舟木 健史⁵⁾
 漆谷 真²⁾ 高橋 良輔¹⁾ 池田 昭夫^{4)*}

要旨：症例は 82 歳女性。頭部外傷後 6 日目に意識障害を発症した。画像上、左側頭後頭部急性硬膜下血腫及び右後頭部皮下血腫を認めた。左血腫除去と減圧術が行われたが、意識障害は増悪した。頭皮上脳波検査（時定数 2 秒）にて、右半球後方に緩徐な巨大陰性電位を認め、皮質拡散脱分極（cortical spreading depolarizations; CSD）波形と判断した。意識障害は手術 1 ヶ月後も遷延した。硬膜下血腫側でなく打撲側に CSD 波形を認め、同部位の外傷性障害と二次的虚血の遷延、それによる意識障害が疑われた。頭皮上脳波での CSD 検出は、急性期画像異常と共に非侵襲的に病態把握と転帰判定を行える可能性を示唆した。

（臨床神経 2020;60:473-478）

Key words：皮質拡散脱分極（cortical spreading depolarizations）、頭皮上脳波、時定数 2 秒、急性頭部外傷

はじめに

皮質拡散脱分極（cortical spreading depolarizations; CSD）は、一般に、直流増幅器の皮質脳波で記録され、背景脳波活動の抑制を伴う Direct Current (DC) 電位としての緩徐な巨大陰性徐波と定義される。病態生理上は、細胞内外の大量のイオンの移動を伴う神経細胞及びグリア細胞の突発的、持続的脱分極と、脱分極の周囲への緩徐な拡散を反映する^{1)~3)}。歴史的には 1944 年 Leao は、ウサギの大脳皮質に電気的、機械的、化学的刺激を与え、局所の脳波の背景活動の減衰とその減衰が約 3 mm/分の緩徐な速さで同心円状に伝播する現象を初めて記録した（CSD）⁴⁾。その後、局所脳波背景活動の減衰には DC 電位である陰性電位活動が伴うことが示され⁵⁾、ヒトでは頭部外傷やくも膜下出血、急性脳梗塞後の CSD の出現と病態との相関、前兆のある片頭痛との関連が報告された¹⁾³⁾⁶⁾。

CSD は皮質脳波のみで報告されてきたが、近年はくも膜下出血や、頭部外傷において頭皮上脳波からの記録も報告され始めた¹⁾⁷⁾。しかし、頭皮上脳波での CSD 波形の報告は稀で、その明確な定義も存在しない。加えて、既報の多くは直流増幅器での記録であった⁸⁾。

今回我々は頭部外傷後の頭皮上脳波において、通常の頭皮上脳波記録で使用される時定数 2 秒の交流増幅器という条件下で、CSD 波形と判断される波形を検出し、それが意識障害の病因及び転帰予測に有用である可能性が示唆されたため報告する。

症 例

患者：82 歳、女性

主訴：頭部外傷後の急性意識障害

既往歴：本態性血小板増多症に対してアスピリン内服加療

*Corresponding author: 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学 [〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54]

¹⁾ 京都大学医学部附属病院脳神経内科

²⁾ 滋賀医科大学医学部附属病院脳神経内科

³⁾ 京都大学医学部附属病院臨床検査科

⁴⁾ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学

⁵⁾ 京都大学医学部附属病院脳神経外科

(Received February 2, 2020; Accepted March 6, 2020; Published online in J-STAGE on June 13, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuro.60.cn-001421

Supplementary data for this article is available in our online journal.
 Official Website <http://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi>
 J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuro>

中であった。

現病歴：2018年1月（第1病日）に転倒し頭部を打撲した。第6病日にJCS3の意識障害が出現し、当院に救急搬送された。

一般身体所見：体温 37.6°C， 血圧 163/77 mmHg， 心拍数 111 bpm， SpO₂ 99%（酸素経鼻 2l）， 右後頭部に皮下血腫を認めた。

神経学的所見：意識はJCS3であった。瞳孔径は両側 2.5 mm， 眼球運動は正常であり， 共同偏視や眼振を認めなかった。また， 意識障害のため詳細な評価は困難であったが， 右上下肢の不全麻痺を認めた。

検査所見：血算・血液生化学では意識障害をきたす異常値は認めなかった。

画像所見：来院時（第6病日）の頭部CT上， 正中偏移を伴う左側頭後頭部の硬膜下血腫を認め， また， 右後頭部に皮下血腫を認めた（Fig. 1）。

臨床経過：第6病日に緊急入院， 同日に左開頭血腫除去術を施行した。しかし， 術後も意識障害は遷延し， その後JCS 100~200まで増悪した。第8病日の脳血流 ^{99m}Tc-ECD single photon emission computed tomography（SPECT）では右頭頂後頭葉の血流低下と左側頭後頭葉の著明な血流上昇を認めた（Fig. 2）。そのため， 臨床的に左側頭後頭葉を焦点とする非けいれん性てんかん重積（nonconvulsive status epilepticus;

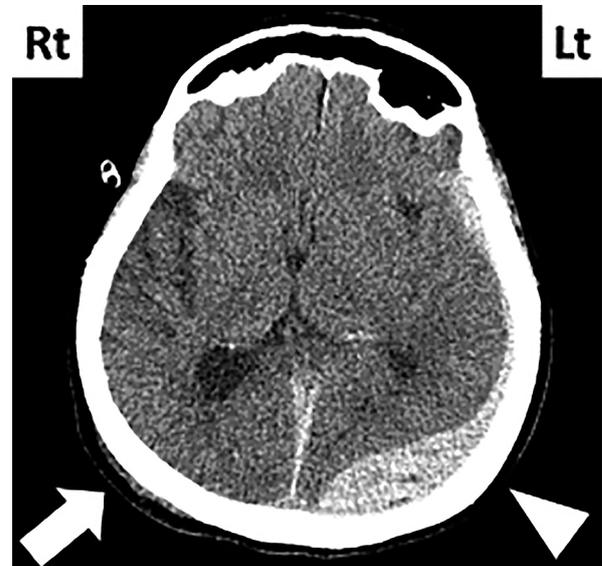


Fig. 1 Head CT axial image at the frontal sinus level on admission (day 6 after the head injury).

The head CT showed a subdural hematoma in the left occipital region (an *arrowhead*) with midline shift and a subcutaneous hematoma on the right occipital region (*arrow*).

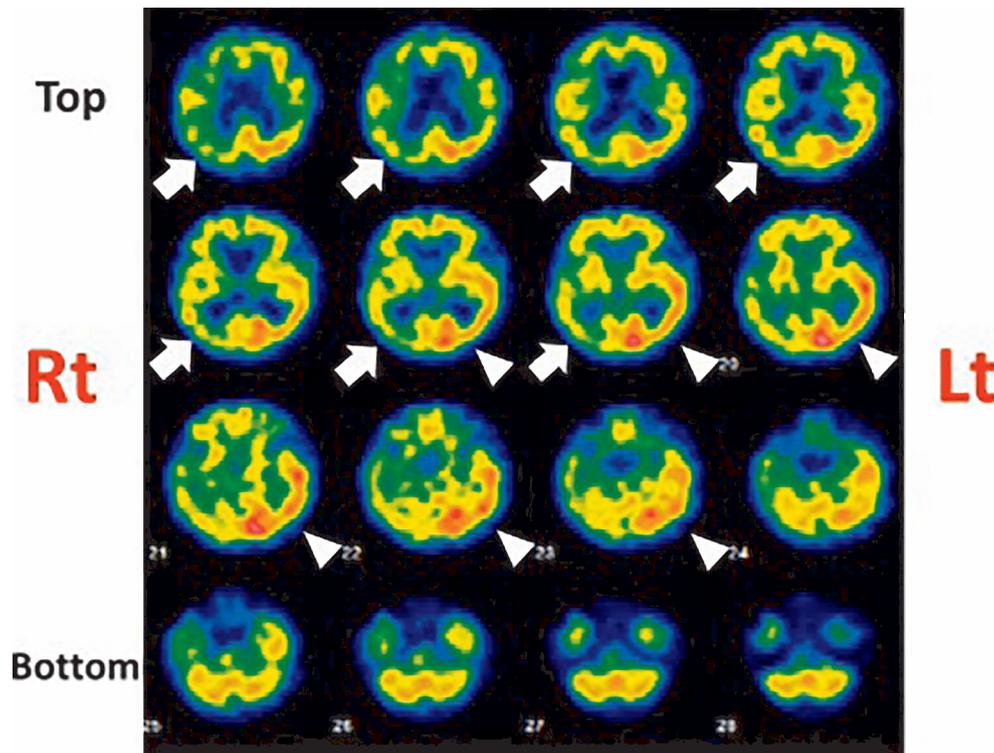


Fig. 2 Axial image of brain ^{99m}Tc-ethyl cysteinyl dimer single photon emission computed tomography images (^{99m}Tc-ECD SPECT) (day 8 after injury).

Hypoperfusion in the right parieto-occipital regions (*arrows*) was detected with hyperperfusion in the left parieto-occipital regions (*arrowheads*).

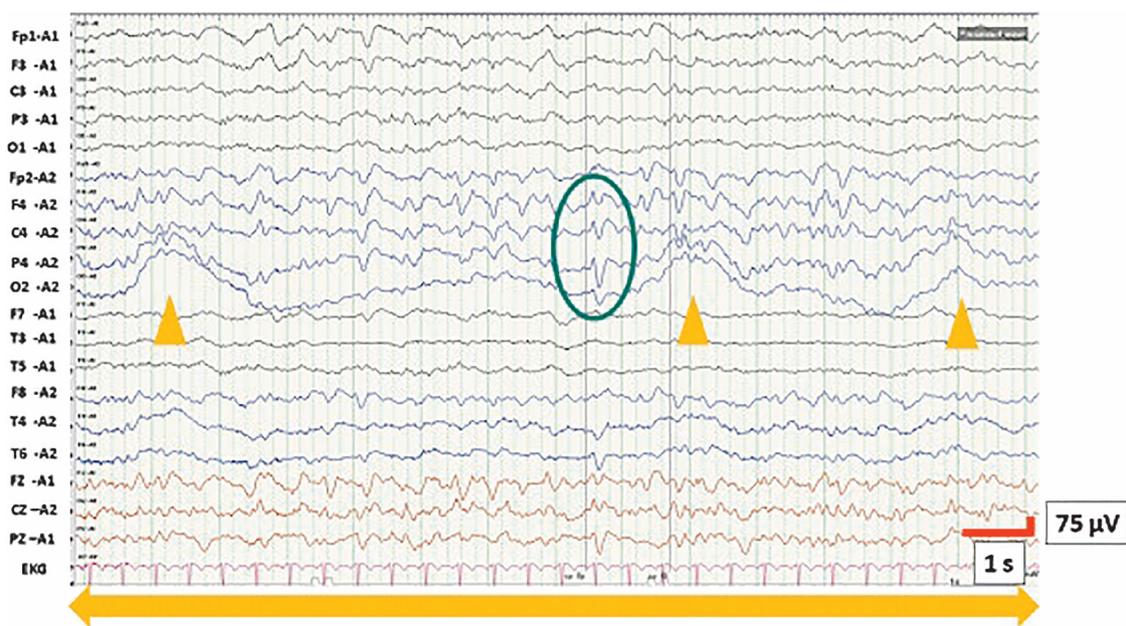


Fig. 3 Scalp EEG displayed with TC of 0.3 seconds and high frequency filter (HFF) of 120 Hz by a referential montage. This epoch consisted of 15 seconds in duration (shown by lower horizontal yellow bar). Sharp waves were detected in the right posterior-quadrant (an ellipse of green) and continuous rhythmic delta waves were observed in the same area (arrowheads).

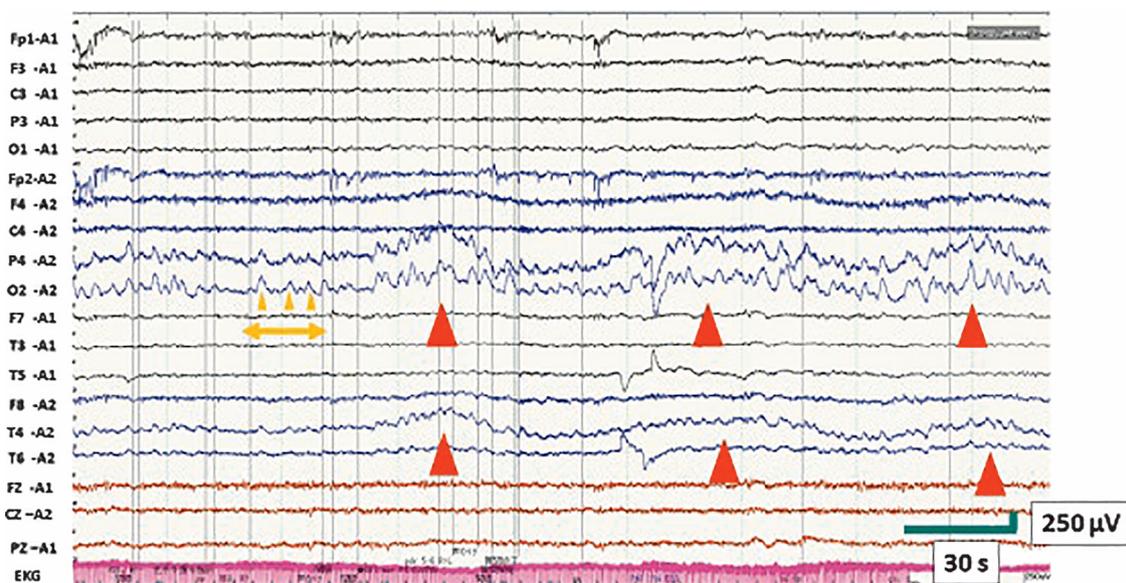


Fig. 4 Scalp EEG displayed with TC 2.0 seconds and HFF 120 Hz by a referential montage. This epoch consisted of 5 minutes in duration. The length of yellow bar (with double arrows) was 15 seconds which corresponded to one epoch in Fig. 3. There were 3 large negative infraslow waves (amplitude: 550–840 μ V, duration: 40–65 seconds) (3 red arrowheads).

NCSE) を疑い、fPHT 750 mg/日及び LEV 1,000 mg/日の点滴を開始したが、意識障害は改善しなかった。

第9病日に頭皮上脳波検査(時定数2秒で記録)を施行した。表示条件として時定数0.3秒の両側耳朶基準単極誘導(Fig. 3)では、後頭部優位律動の連続性等の組織化は不良であり、また、右半球後方4分の1領域に鋭波及び0.5~1 Hz

の連続性律動性デルタ波を認め、同部位由来の焦点発作が疑われたが、NCSEを示唆する脳波上の発作時パターンは認めなかった。同一の誘導で表示条件を時定数2.0秒、一画面5分間に変更すると(Fig. 4)、間欠的に非常に緩徐な巨大陰性電位(持続時間40~65秒、振幅550~840 μ V)を30分間の記録中8回認めた。この緩徐な陰性電位は、著明な低周波数

(<0.05 Hz), 高振幅 (>150 μV) で, 波形が O2 最大で隣接電極 (P4, T6, T4) への波及を認め CSD と判断した*1.

その後, LEV 1,500 mg/日 を継続したが, 意識障害は JCS 10~20 のまま遷延し, 来院時より認めた右上下肢不全麻痺も持続した. 第 19 病日にリハビリ病院へ転院した. 転院後 1 ヶ月を経ても JCS 10 の意識障害及び筋力低下は残存し, 日常生活動作は全介助であった.

考 察

本症例は, おそらく少なくとも右後頭部外傷後に, 左急性硬膜下血腫を生じ, 血腫除去術後も意識障害が遷延した症例である. NCSE を疑い, 頭皮上脳波検査 (時定数 2 秒で記録) を行ったところ, 時定数 2 秒の表示にて左側頭後頭部の硬膜下血腫側ではなく右後頭部打撲側に極めて緩徐な巨大陰性徐波を記録し, CSD 波形と判断した. さらに, 抗てんかん薬投与後も意識障害は遷延し, 機能的転帰は不良であった.

本脳波所見を CSD 波形と判断した根拠, 病的意義及び頭皮上脳波での検出意義について以下に考察する.

CSD の発生機序は, 現在以下のように考えられている. 機械的・化学的・電気的刺激が血液脳関門の破壊を起こし, 細胞外 K^+ 濃度の上昇を生じる, そして最終的に神経細胞やグリア細胞の細胞膜に著明な脱分極を生じ, さらに Na^+ や Ca^{2+} など大量のイオンの細胞内流入が突発的, 持続的に生じる. 特に細胞外 K^+ の濃度上昇は, CSD の主な誘発因子として, また, 隣接する細胞膜の脱分極を次々に引き起こし拡散する要因として重要とみなされている. また, CSD のために生じる神経細胞膜の著明なイオン勾配の補正には大量のエネルギーを要する. CSD と関連する病態として頭部外傷, くも膜下出血, 脳梗塞, 片頭痛などが報告されている¹⁾²⁾⁹⁾ が, 片頭痛などイオン恒常性が維持されていれば一過性の脳血流の過灌流を誘発して必要なエネルギーを補填できる. しかし, 頭部外傷やくも膜下出血, 脳梗塞などで広範かつ高度の急性脳障害が生じると代償機転が破綻して二次的に虚血を誘発し, 不可逆的な神経損傷を生じる可能性が指摘されている^{1)~3)}.

一般に CSD 波形は皮質脳波で, 直流増幅器もしくは 0.01~0.02 Hz を下限周波数とする交流増幅器による測定, 及び計測時間は 8 時間以上が望ましいという条件下で, 以下 a)~c) を満たす波形として定義される. 即ち, a) 低周波域で計測される極めて緩徐な巨大陰性徐波 (周波数<0.05 Hz, 振幅>約 800 μV) で, b) 背景脳波活動 (0.5~45 Hz) が存在する場合その抑制を引き起こし, かつ c) その巨大陰性徐波は脳表の周囲電極へ拡散する¹⁾⁸⁾¹⁰⁾.

しかし, 現在まで頭皮上脳波で CSD 波形を記録した報告は極めて少なく, また, 確立した頭皮上脳波での定義もない⁸⁾. さらに, 限られた少数例の既報では, 頭部外傷後の頭皮上脳波での b) の検出率は皮質脳波の 41% であり, また, c) の検出率はさらに低く, 上記 a)~c) の定義を頭皮上脳波に直接適用することは困難と考えられている⁷⁾⁸⁾.

翻って本症例は, 30 分間という短時間の記録かつ時定数 2

秒の交流増幅器を用いた頭皮上脳波記録であったが, a) はほぼ明瞭に認めた. 一方, 交流増幅器による時定数 2 秒での記録は, 超低周波数帯域を検出可能な直流増幅器あるいは交流増幅器による時定数 10 秒での記録と異なり, 本症例でも b), c) の所見は明らかではなかった.

本症例の極めて緩徐な巨大陰性徐波が CSD 波形である理由を改めて以下に整理した. ①はじめに, 周波数が極めて低周波 (本症例 0.015~0.025 Hz, 既報 0.001~0.019 Hz) かつ振幅が巨大であること (本症例 550~840 μV , 既報 273~950 μV), ②次に, その波形が右頭頂後頭部の隣接 4 電極に記録され空間的広がりを持つことが既報の CSD 波形に類似していた¹⁾⁷⁾¹¹⁾. ③これらは発汗 (周波数 0.25~0.50 Hz)¹²⁾ や呼吸運動¹³⁾ など低周波アーチファクトとは, 特に周波数の点で異なる波形と判断した. ④また極めて緩徐な巨大陰性徐波の重要な鑑別として, おそらく細胞外 K^+ の濃度上昇により引き起こされるグリア細胞の脱分極を発生機序とし, 難治性てんかんの皮質脳波及び一部頭皮上脳波で低周波として観測される発作時 DC シフトがあるが, 以下のように否定された. 発生機構の類似点はあるが本症例の波形の振幅は, DC シフト (30~150 μV) と比較して明らかに大きく, また疫学上頭部外傷 1 週間以内の CSD 波形の出現頻度は発作時 DC シフトよりも 2 倍以上高い^{10)14)~16)}. ⑤さらに, 時定数 2 秒の記録条件下で脳内の発生源の電位が定常状態で一定であれば, 2 秒で元の振幅の 36% に減衰する持続の短い徐波となる. しかし本電位の持続時間が 40~65 秒であることは, 脳内の発生源の電位が強力に漸増していたことを支持し, 時定数 2 秒で記録された CSD 波形として矛盾しないと最終的に判断した.

本症例では, CSD 波形を認めた部位にてんかん性放電及び連続性律動性デルタ波を認めた. 皮質脳波記録では CSD 波形とてんかん性放電の関連が報告され⁹⁾¹⁷⁾, CSD 波形によるてんかん性放電の誘発または頓挫, 逆にてんかん性放電による CSD 波形の誘発が報告されている¹⁷⁾. 前者では CSD 波形が皮質脳波の隣接電極に緩徐に拡大しながらてんかん性放電を誘発しており, 本症例のように空間分解能の劣る頭皮上脳波では CSD 波形とてんかん性放電が重畳して観察された可能性がある. また, 同報告では CSD 波形に関連するてんかん性放電と NCSE との相関についての記載はなく, 一部の症例に PHT が用いられ, てんかん性放電は消失した一方で CSD 波形は残存した. 以上より, てんかん性放電と共起する CSD 波形が存在し, その場合でも CSD はてんかん発作とは異なる病態であることが示唆された.

最後に本症例の意識障害の原因に関して考察する. 当初左側頭後頭葉の血流上昇から同部位の NCSE が疑われたが, 脳波上それに合致する所見は認めず, 血流上昇の原因は血腫除去による反応性の過灌流と考えられた. 一方右側の血流低下を認めた. 開頭血腫除去術後は同側に加え, 半数で対側の血流増加を認めた報告がある¹⁸⁾¹⁹⁾ のに対し, 本症例では対側 (右側) の血流低下を認めた. これは開頭血腫除去術の影響では説明できず, むしろ, 血流低下を誘発しうる右半球の CSD の並存を支持する所見であった.

即ち、本症例は硬膜下血腫側 (左側) ではなく打撲側 (右側) の直接損傷及び同部位での CSD の発生が意識障害の主因と考えられた。このように SPECT による血流変化に加え、頭皮上脳波からの CSD 波形の並存の同定は、たとえ MRI 上の該当部位に異常を認めない場合でも急性の意識障害の原因推定に有用であった。

また、頭部外傷後に CSD 波形が出現した症例の転帰に関しては、開頭術を要する頭部外傷の 56% に CSD 波形を認め、うち 63% が転帰不良の報告がある¹¹⁾。転院 1 ヶ後も JCS 10 の意識障害が遷延し、かつ日常生活動作は全介助である本症例も機能的転帰不良例と考えられた。以上から、急性頭部外傷後の CSD 波形検出が転帰の判定に有用である可能性が示唆された。

既報の CSD 波形は主に直流増幅器で記録されているが、本症例は交流増幅器かつ時定数 2 秒の記録条件下でも CSD 波形が同定可能なことを示唆した。

現在広く用いられている頭皮上脳波の記録条件は、時定数 2 秒あるいはそれ以下の交流増幅器であり、時定数 10 秒だけでなく、感度は落ちるが時定数 2 秒の記録にて CSD 波形を検出し、非侵襲的に頭部外傷患者の意識障害の原因及び機能的転帰の推定に用いることが期待される。

謝辞：本症例の頭皮上脳波データ結果に対する貴重な御意見・御指摘を頂いた京都大学医学部附属病院臨床検査科・同院医学研究科でんかん・運動異常生理学講座 本多正幸先生、同院医学研究科でんかん・運動異常生理学講座 下竹昭寛先生、本症例の詳細なデータを御提供頂いた同院脳神経外科 山尾幸広先生、菊池隆幸先生、吉田和道先生、MRI 画像及び SPECT 画像所見に対する御意見・御指摘を頂いた同院医学研究科人間健康科学系専攻近未来システム・技術創造部門教授澤本伸克先生に対し、深謝致します。

*1 本症例において行った CSD 解析の実際の手順は、Supplementary data, “CSD analysis method in scalp EEG” に掲載している。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織・団体
講演料：エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、第一三共株式会社 (池田昭夫)

企業などが提供する寄附講座：エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、日本光電工業株式会社、ユーシービージャパン株式会社 (産学共同講座 = 2018 年 6 月から、京都大学大学院医学研究科でんかん・運動異常生理学)

文 献

- Drenckhahn C, Winkler MK, Major S, et al. Correlates of spreading depolarization in human scalp electroencephalography. *Brain* 2012;135:853-868.
- 上田守三. Spreading Depression (SD) とは。脳機能の電気生理学的検討。東京：へるす出版；2016. p. 41-57.
- Hofmeijer J, van Kaan CR, van der Werff B, et al. Detecting cortical spreading depolarization with full band scalp electroencephalography: An illusion? *Front Neurol* 2018;9:17.
- Leao APP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-390.
- Leao APP. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1947;10:409-414.
- Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia* 2001;21:757-760.
- Hartings JA, Adam Wilson J, Hinzman JM, et al. Spreading depression in continuous electroencephalography of brain trauma. *Ann Neurol* 2014;76:681-694.
- Hartings JA, Ngwanya LB, Watanabe T, et al. Commentary: detecting cortical spreading depolarization with full band scalp electroencephalography: an illusion? *Front Syst Neurosci* 2018;12:19.
- Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, et al. Interplay between cortical spreading depolarization and seizures. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017;95:1-5.
- Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37:1595-1625.
- Hartings JA, Watanabe T, Ross Bullock M, et al. Spreading depolarizations have prolonged direct current shifts and are associated with poor outcome in brain trauma. *Brain* 2011;134:1529-1540.
- Taum WO, Dworetzky BA, Schomer DL. Artifact and recording concepts in EEG. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:252-263.
- Marianna B, Chiara D, Oriano M, et al. editor. *Clinical Electroencephalography*. Switzerland: Springer; 2019. p. 109-130.
- Kanazawa K, Matsumoto R, Imamura H, et al. Intracranially recorded ictal direct current shifts may precede high frequency oscillations in human epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2015;126:47-59.
- Ikeda A, Terada K, Mikuni N, et al. Subdural recording of ictal DC shifts in neocortical seizures in humans. *Epilepsia* 1996;37:662-674.
- Ikeda A, Taki W, Kunieda T, et al. Focal ictal direct current shifts in human epilepsy as studied by subdural and scalp recording. *Brain* 1999;122:827-838.
- Fabricius M, Fuhr S, Willumsen L, et al. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infract depolarizations in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1973-1984.
- Wen L, Lou HY, Xu J, et al. The impact of cranioplasty on cerebral blood perfusion in patients treated with decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2015;29:1654-1660.
- Halani SH, Chu JK, Malcolm JG, et al. Effects of cranioplasty on cerebral blood flow following decompressive craniectomy: a systematic review of the literature. *Neurosurgery* 2017;81:204-216.

Abstract

Scalp-recorded cortical spreading depolarizations (CSDs) of EEG with time constant of 2 seconds in a patient with acute traumatic brain injury

Takahito Tsukamoto, M.D.¹⁾²⁾, Shunsuke Kajikawa, M.D.¹⁾, Takefumi Hitomi, M.D., Ph.D.³⁾⁴⁾, Takeshi Funaki, M.D., Ph.D.⁵⁾, Makoto Urushitani, M.D., Ph.D.²⁾, Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Akio Ikeda, M.D., Ph.D.⁴⁾

¹⁾ Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

²⁾ Department of Neurology, Shiga University of Medical Science

³⁾ Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁴⁾ Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁵⁾ Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine

An 82-year-old female suffered from head trauma, and developed acute consciousness disturbance 6 days after the event. Head CT showed the acute subdural hematoma in the left temporooccipital area and the patient underwent emergency hematoma evacuation and decompression. However, her consciousness disturbance became worse after surgery. Intermittent large negative infraslow shifts (lasting longer than 40 seconds) were recorded in the right posterior quadrant by scalp EEG with TC of 2 sec, that was defined as cortical spreading depolarizations (CSDs). Clinically consciousness disturbance sustained poor until 1 month after surgery in spite of treatment by anti-epileptic drugs. CSDs were observed on the right side where head injury most likely occurred. It may explain the sustained consciousness disturbance associated with significant prolonged ischemia. Once scalp EEG could record CSDs in this particular patient, the degree and its prognosis of traumatic head injury were estimated.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:473-478)

Key words: cortical spreading depolarizations, electroencephalogram, time constant of 2 sec, acute traumatic brain injury
