

博士論文

論文題目 皮質-皮質間誘発電位における“容積伝導電位”の
影響についての検討

氏名 嶋田 勢二郎

皮質-皮質間誘発電位における
“容積伝導電位”の影響についての検討

脳神経外科学

齊藤 延人

嶋田 勢二郎

目次

	項
目次	i
I. 要旨	4
II. 序文	5
A. 言語機能マッピングの現状.....	5
B. 皮質-皮質間誘発電位 (cortico-cortical evoked potential: CCEP) について.....	7
1. CCEP の概略	7
2. CCEP 計測の実際と想定されるメカニズム.....	9
3. CCEP マッピングの現状と問題点.....	11
C. 容積伝導電位 (volume-conducted potential: VCP) について.....	13
1. VCP の概略.....	13
2. VCP の電磁気学的記述.....	13
3. VCP と脳波の関係.....	16
D. CCEP マッピングにおける VCP の影響について	16
F. 序文のまとめ.....	20
III. 目的	21
A. 本研究の目的.....	21
B. 研究デザイン.....	21

IV. 方法	23
A. 対象	23
B. 解析のために使用した高密度電極の詳細と言語機能マッピング	25
C. CCEP 計測	25
1. 刺激電極の決定	25
2. 刺激条件・環境	26
3. ECoG 記録	27
4. 解析前データ処理	28
D. データ解析の詳細	29
1. 波形データの表示	29
2. 空間的要素についての検討：回帰分析	30
3. 時間的要素についての検討：主成分分析と相関分析	31
4. 時間的要素、空間的要素の同時解析：主成分分析と回帰分析	33
5. 解析に用いたソフトウェア及びプログラムについて	34
V. 結果	35
A. 波形データの表示	35
B. 回帰分析	37
1. モデル式①による回帰分析	37
2. モデル式②による回帰分析	41

C. 主成分分析と相関分析.....	41
D. 特徴的現象について.....	44
1. 解剖学的ギャップに関わらず一様に連続する電位の減衰過程.....	44
2. 位相逆転現象 (phase reversal phenomenon)	47
E. 空間的・時間的要素の同時解析	52
VI. 考察	56
A. 本研究結果のまとめ.....	56
B. 空間的要素、回帰分析に関する考察	57
C. 時間的要素、主成分分析に関する考察	59
D. 特徴的現象について.....	60
1. 解剖学的ギャップに関わらず一様に連続する電位の減衰過程.....	60
2. 位相逆転現象	61
E. 本研究の限界と今後の課題	62
VII. 結論	65
VIII. 謝辞	66
IX. 引用文献	67

I. 要旨

皮質-皮質間誘発電位（cortico-cortical evoked potential: CCEP）は大脳皮質間連絡を評価する手法であるが、CCEPにおける“容積伝導電位（volume-conducted potential: VCP）”の影響はこれまで詳細に記述されていない。そこで今回、記録電位（特に刺激近傍）の時空間的解析を行った。記録電位は刺激中心から空間的に一様に減衰し、刺激近傍の波形は時系列パターンが共通することが判明した。これらは容積伝導電位の性質に合致すると考えられた。今回の知見は、刺激近傍の記録電位の誤解釈に注意を喚起するとともに、CCEPの精度向上に寄与すると考えられた。

II. 序文

A. 言語機能マッピングの現状

脳機能マッピングは、脳神経外科の臨床において非常に重要な技術である。特に言語機能は、その障害が他の高次脳機能障害と比較しても際立った認知障害として表れるために、機能局在を明らかにすることの重要性は極めて高い。脳神経外科手術の際には、局在把握の正確さが腫瘍摘出率及び機能温存率に直結し、治療効果を高めかつ人為的に言語機能障害を出現させないために言語機能の分布を術前に把握することが必須である^{1,2}。また、現在では言語機能障害を直接的に回復させる方法はないが、将来的な機能回復やBMI (brain machine interface) による機能代替を達成する過程において、言語機能マッピングによる局在把握と同部位での生理学的な機能計測が極めて重要な要素になるものと考えられる³。

言語機能マッピングは科学的な重要性も大きい。言語機能はヒト特有に発達した機能であることから、古くから神経科学者の興味を引きつけてきた。Wernicke や Geschwind による損傷脳の研究⁴に始まり、PET (positron emission tomography)^{5,6}、fMRI (functional MRI)⁶⁻⁹、MEG (magnetoencephalography)^{10,11}、NIRS (near-infrared spectroscopy)^{12,13}、TMS (transcranial magnetic stimulation)¹⁴⁻¹⁷等の各種モダリティにより徹底的に機能局在が調べられ、言語に関連した様々な機能と部位の関連が明らかにされてきた。現在ではその知見は一枚の脳地図には描ききれないほど膨大なものとなっている。その中で、近年では脳機能におけるネットワークの重要性が注目され

ている。従来のトラクトグラフィ¹⁸⁻²²に加えて、安静時 fMRI²³⁻²⁵ やグラフ理論^{26, 27} を用いた脳機能ネットワークの解析が導入され始めており、今後の発展が期待されている。

現在、脳神経外科手術における脳機能マッピングの gold standard は皮質電気刺激マッピング (electro-cortical stimulation: ECS) と言われている^{2, 28-32} が、この検査にも様々な限界が指摘されている。1つは侵襲性の問題であり、手術侵襲はもとより、皮質電気刺激による afterdischarge や発作の誘発、電荷の蓄積による脳実質損傷が懸念されている³³⁻³⁵。もう1つは利便性の問題である。ECS は症例・機能に合わせて刺激電流値の調整が必要であり³⁴、また特に言語機能を含む高次脳機能のマッピングでは、複数の課題によって電気刺激による機能障害の出現の有無を繰り返し確認する必要があり、時に検査が長時間となる^{36, 37}。さらに、マッピングの間、被験者は高い集中力を持続する必要があり、すでに言語障害を認める患者や言語性 IQ (intelligence quotient) が低下している患者、小児例では十分に検査が行えない可能性も指摘されている^{38, 39}。加えて、言語機能における皮質間の生理的ネットワークやてんかん患者における異常な神経ネットワークの関与を考慮すると、電気刺激による言語障害が刺激直下の皮質の抑制のみに起因すると結論できない場合がある^{37, 40, 41}。以上の理由から、ECS の方法論的限界が認識されてきている。

ECS の侵襲性の高さ、利便性の悪さを克服する可能性のあるマッピング法として、fMRI⁴² や高周波脳律動活動 (high gamma activity: HGA)⁴³⁻⁴⁶ が近年注目されている。

fMRIは主に脳活動に対する脳組織内血流の変化、すなわち BOLD (blood oxygenation level dependent) 反応を画像化したものである⁴⁷。一方、HGAは局所的神経回路における介在ニューロンの同期したシナプス後電位により生じると考えられており⁴⁸⁻⁵⁰、大脳皮質における局所的な脳機能と強い関連を示す脳活動の指標として、その有用性が様々な脳機能について示されている^{51,52}。

ECS、fMRI、HGAに共通する課題として、ネットワークに関する情報が得られないこと、後方言語野 (= 受容性言語野) においては検出率が低いことが指摘されている^{2,45,53,54}。ネットワークを表現する方法としては、DTI (diffusion tensor imaging) を用いた白質線維の描出や安静時 fMRI によるネットワーク解析などが行われているが、現時点では機能との関連が直接的な方法では示されてはおらず、外科治療で必要とされる精度に到達していない。後方言語野については、いずれの手法でも検出される機能部位はあるが極めて限局している場合が多く、上・中側頭回から角回・縁上回に広がる Wernicke-Geschwind 野を過不足なく検出することはできない。

B. 皮質-皮質間誘発電位 (cortico-cortical evoked potential: CCEP) について

1. CCEP の概略

こういった潮流のなかで、2004年に皮質-皮質間誘発電位 (CCEP) が Matsumoto らによって初めて報告された⁵⁵。これは頭蓋内電極を用いて観察された現象であり、ある皮質に加えられた単発の電気刺激により別の皮質に誘発電位が記録されるとい

うものであった。DTI で示されていたネットワークを電気生理学的に視覚化する方法として注目された⁵⁶。その後、言語機能のみならず、運動・感覚システム、視覚システム、辺縁系など様々な機能システムにおいて CCEP が観察・報告されている。言語機能については弓状束を介した前方言語野・後方言語野のネットワーク⁵⁵⁻⁵⁹が有名であるが、加えて側頭葉底部言語野との連絡^{55,58,60}、運動・感覚システムにおいては運動野の各セクション（一次運動野、運動前野、補足運動野及び陰性運動野など）の連絡⁶¹⁻⁶⁴や前頭葉・頭頂葉のネットワーク^{64,65}、視覚システムにおいては低次・高次視覚野の情報伝搬⁶⁶、辺縁系では Papez の回路、Yakovlev の回路として知られる海馬、扁桃核、帯状回、眼窩前頭皮質の連絡^{67,68}など、その適用範囲は特定のシステムに留まらず、ネットワークを利用した新たな脳機能マッピング法としても応用され始めている。また、生理的ネットワークのみならずてんかんの病的ネットワーク・皮質興奮性の検出・評価法⁶⁹⁻⁷¹としての臨床応用も進みつつあり、さらには、術中モニタリング法⁷²⁻⁷⁴として、手術中に患者を覚醒させずに言語評価を行うことができる画期的な手法としてその有用性が期待されている。

実際に我々の施設でも 2013 年より、焦点診断目的に慢性頭蓋内電極を留置したてんかん患者において、主に言語システムの CCEP 測定を行ってきた。言語機能マッピング法として現時点では ECS や HGA の補助的位置付けであるが、低侵襲であることや後方言語野の検出率が高い点は CCEP の実感される利点である。今後 CCEP の理解が進み精度が高まれば、補助的位置付けから（限定的ではあるかもしれないが）

ECS の代替としての脳機能マッピング法となることも期待される。また、てんかん焦点診断という観点から、CCEP を利用した病的ネットワークの描出にも取り組んでいる。これまではてんかんネットワークについて発作時の律動波や間欠期の突発性異常波の伝播を追うしか有効な手法はなかったが、CCEP によりてんかんの病的ネットワークが可視化されることが期待できる。これによりてんかん手術の摘出もしくは離断範囲の決定に有効な情報が得られる可能性がある。さらには、てんかん患者・脳腫瘍患者の術中頭蓋内電極を用いて言語の術中モニタリング法としても応用を進めているところである。このように CCEP 測定は科学的重要性のみならず、臨床応用への重要度が高い手法と位置付けられる。

2. CCEP 計測の実際と想定されるメカニズム

CCEP 計測においては、皮質での反応を誘発するために、隣接する 2 極の電極への低頻度（通常、1 Hz 未満の周波数）の単発電気刺激を加える。Matsumoto らの原法では極性を交互に反転させた矩形波（alternate polarity, 300 μ s/ phase）を 1 Hz で与えている⁵⁵。この電気刺激を加えた状態での皮質脳波（electrocorticography: ECoG）を刺激電極以外の電極で計測し、バックグラウンドノイズを消去するため電気刺激のタイミングを onset として加算平均を行い、誘発電位を抽出する。ネットワークを利用したマッピング法であるため、刺激電極は通常、それ以前に施行された ECS など特定の機能を持つことが確認された皮質上の電極を選択する。記録側の電極の位置は、

記録の必要性や安全性など諸条件によって規定されるが、電極が配置されていない部分の皮質については情報が得られず、結果には反映されないことに注意が必要となる。

実際に記録される波形（誘発電位の時間経過）は以下のような特徴を持つとされる。電気刺激後の数 ms で刺激の電氣的 artifact が観察され、その後、典型的には陰性波-陽性波-陰性波が観察される⁵⁵（図 1）。最初の陰性波は N1 と呼ばれ、ピーク潜時は 5-50 ms 程度であると言われている。続いたの陰性波は N2 と呼ばれ、ピーク潜時は 100-300 ms 程度と言われている。これらの反応が CCEP の典型的かつ特徴的誘発反応と考えられている。

しかし、CCEP が誘発される電気生理学的メカニズムを明らかにするような信頼性の高い研究結果はいまだ報告されていない。現在、想定されているメカニズムは、以下の通りである^{55,75}。まず電気刺激により刺激部位に生理学的な反応が生じる。これには 3 つの可能性、すなわち、(I)錐体細胞の樹状突起における直接的な脱分極、(II) 介在ニューロンの脱分極、(III)白質線維の脱分極が考えられている。これらの反応の総体は白質線維による皮質-皮質間、皮質-皮質下-皮質間の連絡を介して主に順行性に刺激部位以外の場所に伝搬されると考えられる。実際に記録された波形（前述の特徴的な波形である N1 や N2）はその時間スケールからは、monosynaptic な経路ではなく、oligo-もしくは poly-synaptic な経路により伝わったものである可能性が高い。伝搬先での主役は錐体細胞であり、その局所での興奮・抑制の振動や反復して伝達される電気信号により、短時間の刺激にも関わらず比較的長時間の反応となっているものと考

えられている。

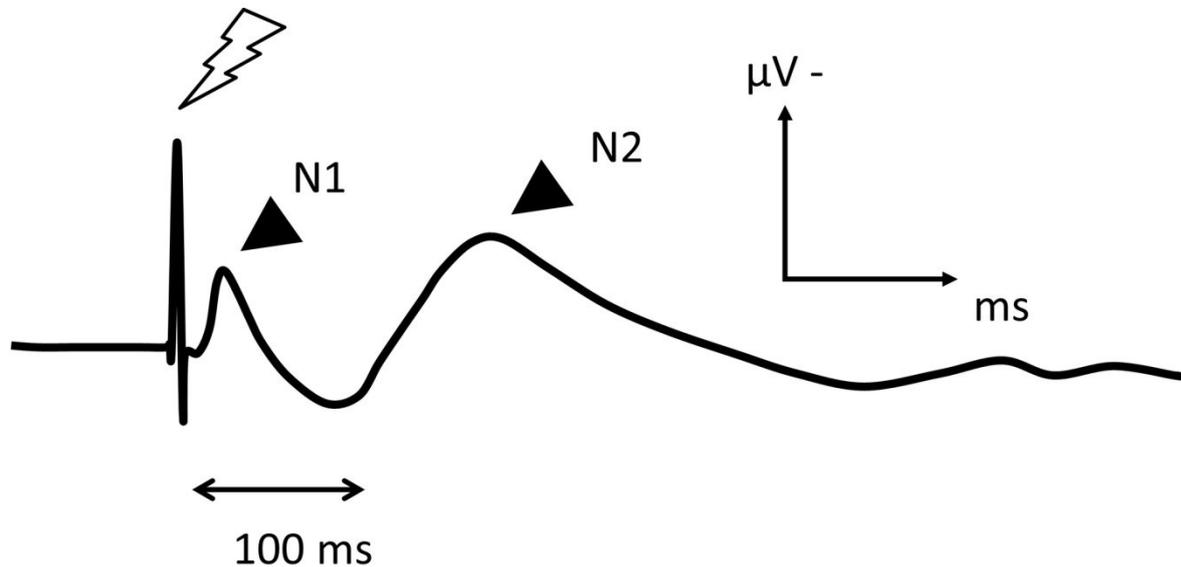


図 1. CCEP (cortico-cortical evoked potential) の典型的な記録波形

CCEP の典型的な記録波形を示す。電気刺激後の数 ms で電気刺激の電氣的 artifact が観察される。その後、明確な電位変化として認められる最初の陰性波は N1 と定義される。ピーク潜時は 5-50 ms 程度と報告されている。陽性波を挟んで続く陰性波は N2 と定義される。ピーク潜時は 100-300 ms 程度と言われている。これらの電位変化を元に CCEP によるマッピングが行われている。これら陰性波が生じる実際のメカニズムについては不明な点も多い。

3. CCEP マッピングの現状と問題点

これまでに報告されている CCEP の主な知見は、言語や運動などの各機能システムにおいて刺激部位と誘発電位の検出部位の関連、誘発電位の定量的比較などに関するものである。機能システム毎の観察結果については情報が蓄積されつつあるが、その一方で、誘発メカニズムや CCEP の一般的理論についてはこれまでほとんど報告されていない。

現状で背景となる機能システムによらず観察されている一般的事象としては、CCEP マッピングにおいて誘発される反応が、『刺激近傍』と『刺激皮質から離れた遠隔皮質』で記録されるということである^{56, 59, 64, 70}。CCEP マッピング自体がネットワークを利用し、またその解明を意図して実施されるという背景から、多くの報告では後者での誘発反応が研究・解析対象となっている。前者での誘発反応は報告されることが少なく、記録されていても詳細に記述されることが少ない。前者における誘発反応に関してこれまでに報告されている事象をまとめると、N1 や N2 などの振幅が非常に大きいことが特徴として挙げられ、報告によっては刺激電極からの最近傍電極で 1000 μV 程度もしくはそれ以上と記録されている^{63, 69, 71}。一部の報告においては、電位が大きすぎる場合に解析から除外しており⁵⁶、また、**electrical artifact** の混入を避けるため刺激から 2 cm 以内の電極を解析対象から除外^{63, 66}、もしくは、容積伝導 (volume conduction) の懸念があるとして刺激から 1.5 cm 以内にある電極での記録を解析対象としていない報告もある⁷⁶。

以上のように、刺激近傍の記録電位については詳細な検討が行われていないため、容積伝導の有無やその影響の大きさは未知である。通常 ECoG の解釈においては、記録電位は電極直下の皮質活動のみを反映するという前提^{51, 77}を元にしており、容積伝導の程度によってはその前提が揺らぎ、CCEP マッピングの結果について誤解釈を引き起こす可能性が考えられる (詳細については後述する)。そのため、この刺激近傍の反応における容積伝導の影響を解析・記述することは、CCEP マッピングを理解

し引き続き広く応用していくための重要な基礎となると考えられる。本研究では、CCEP マッピングにおける特に刺激近傍の記録電位に焦点を当てて解析を行った。

C. 容積伝導電位 (volume-conducted potential: VCP) について

1. VCP の概略

脳実質や髄液などの生体組織は容積導体と考えられ、生体電気現象を引き起こす媒体となっている。容積導体内に信号源となる電流が生じると、周囲に電場を形成し、それにより信号源からの 3 次元的位置に応じて電位が生じる⁷⁸⁻⁸⁰。これが容積伝導電位 (VCP) である。脳実質における生体電気現象の信号源は大脳皮質内の神経細胞、特に樹状突起における電氣的活動 (シナプス後電位) であり、これによって生じた電位を容積導体外の電極で記録したものが脳波と考えられる。頭皮上で記録する場合、頭皮脳波 (electroencephalography: EEG) と呼ばれ、脳表に接地した皮質電極にて記録する場合、皮質脳波 (ECoG) と呼ばれる。ある電極で記録される脳波は、脳全体の各信号源から同部位に生じる VCP の総和と言い換えることができる。

2. VCP の電磁気学的記述

生体における VCP を電磁気学的に記述する際に用いられるのは電流双極子モデルである⁸⁰⁻⁸⁴。信号源である錐体細胞の樹状突起の電氣的活動は、電流の sink と source で表現される^{83, 84} (図 2)。それぞれの電流は保存則により、極性は異なるが大きさ

は同じと考える。

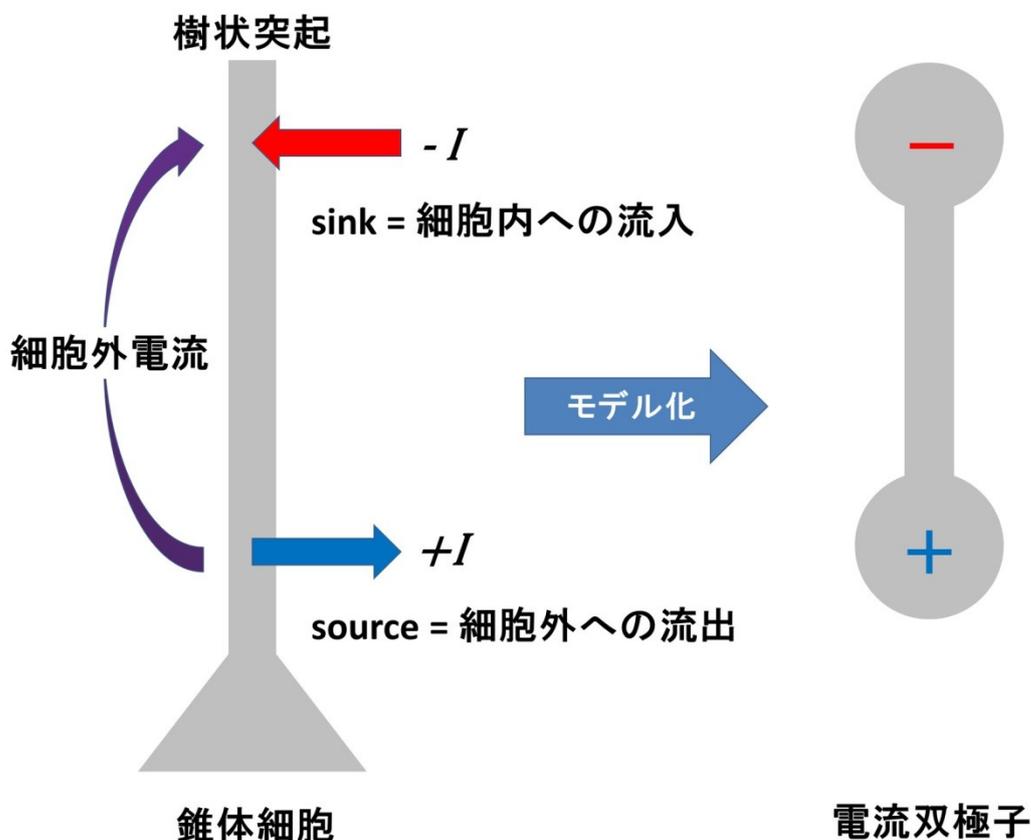


図 2. 電流双極子モデル

錐体細胞の先端樹状突起にシナプス後電位が生じると、細胞外に sink（電流が細胞内に流れ込む）と source（電流が細胞外に放出される）が生じる。これらの電流値は保存則により同じと考える。複数の錐体細胞で生じた同期的活動は 1 つの電流双極子としてモデル化できる。

まず、理想的条件下で均一かつ無限に広がる容積導体内において電流 I により距

離 r の地点に生じる電位 φ は、ポアソンの方程式の基本解より、

$$\varphi = \frac{I}{4\pi\epsilon r} \quad \dots(1)$$

と導かれる^{79,80}。ここで、 ϵ は容積導体の電気伝導率を表す。この式を $+I$ と $-I$ の電

流が距離 d だけ離れた電流双極子モデルに当てはめた場合、電流双極子と双極子の中心から距離 r の地点のなす角度を θ として、

$$\varphi = \frac{I}{4\pi\varepsilon} \left(\frac{1}{\sqrt{r^2 + (\frac{d}{2})^2 - rd \cos \theta}} - \frac{1}{\sqrt{r^2 + (\frac{d}{2})^2 + rd \cos \theta}} \right) \quad \dots(2)$$

となる。一般的に錐体細胞の樹状突起においては $d < 1\text{mm}$ であるため、 $d \ll r$ と仮定して (2) 式をテーラー展開し一次近似することにより、

$$\varphi \cong \frac{Id \cos \theta}{4\pi\varepsilon r^2} \quad \dots(3)$$

と近似される。(3) 式より、ある信号源が距離 r の地点に形成する電位 φ は、電流値 I に比例、電気伝導率 ε に反比例、また距離 r の 2 乗に反比例していると記述することができる。

(3) 式より、電気伝導率 ε 及び $|\cos \theta|$ を一定とする場合、VCP に関して以下のよ
うな電磁気学的特徴が導かれる。1 つめは、ある信号源 (I 及び d が定数) が形成す
る VCP の大きさ $|\varphi|$ は、距離 r にのみ依存し、距離の 2 乗 (r^2) に反比例するという
ことである^{80,85,86}。2 つめは、この (3) 式には時間の変数は含まれず、この電位形成
過程は瞬間的なものであるということ (距離による遅延がない、“zero-time delay” で
あるということ。ただし、今回解析対象とする主な電位変化の周波数帯は、位相変化
を考慮しなくてもよい周波数帯であることを前提とする⁸⁷⁻⁸⁹) である⁷⁸。また、電流
双極子であるため、双極子の対極で同時に観測する ($\cos \theta$ の正負が逆転する) 場合、
それぞれの位置での電位 φ の極性は反転するというのも特徴として挙げられる。本
研究では、これらの電磁気学的特徴に注目して解析を行った。

3. VCP と脳波の関係

前述のように、脳波は脳実質外の一地点で、脳全体の各信号源から同部位に生じる VCP の総和を時系列で記録したものである。EEG の場合、脳実質、髄液、硬膜、骨など複数の異なる容積導体を介するため (ϵ が不定)、記録電位から直接信号源を推定することは困難である^{90,91}。一方で、ECoG の場合、容積導体は基本的には脳実質のみ (ϵ が一定) と仮定できるため、(3) 式より VCP が主に信号源からの距離のみに依存すると考えることができる。加えて、一般的に記録に用いる頭蓋内電極の極間は 10 mm 程度離れているため、ある電極の直下に信号源が形成された場合、(3) 式から隣の電極位置に形成される VCP は十分減衰する (皮質内の信号源から直上の脳表面までの距離を 1 mm として 1/100 以下、2 mm としても 1/25 以下まで減衰する) と考えることができる。従って、通常 ECoG を解釈する場合、記録電位は電極直下の信号源 (皮質活動) を反映するという前提を元に行っていることがほとんどである^{51,77}。

D. CCEP マッピングにおける VCP の影響について

ここで、改めて本研究で明らかにしたいと考える CCEP マッピングにおける VCP の影響について記述する。CCEP マッピングに関する多くの研究では、VCP について言及されることは稀であり、通常の ECoG 記録の場合と同様に、記録された電位は記録電極の直下に信号源があるということを前提としている。『遠隔皮質』で記録される電位についてはこの前提は妥当と考えられるが、『刺激近傍』で記録される電位に

については必ずしもこの前提が成立しない可能性がある。方法論的に直接的な計測は難しいが、過去の別の論文からは刺激電極直下にはより大きな信号源が生じている可能性が否定できず^{92, 93}、『刺激近傍』で記録される電位が“刺激電極直下に生じた信号源の VCP そのものもしくは VCP を含む電位”である可能性が否定できない。この場合、ECoG では記録された電位がその直下の信号源由来であるとみなせるという前提が大きく揺らぐことになる。これは CCEP マッピングの結果を解釈する上で非常に重大な問題と考えられる。

ここで一旦用語の整理を行う。ここまでに脳波の信号源は容積伝導電位 (VCP) であると記載した。一方、本研究の対象としているのは普遍的な意味での容積伝導電位ではなく、『単発電気刺激により刺激直下に生じた信号源から形成される特定の容積伝導電位』である。よって、これ以降で“VCP”と表記する場合はこの『単発電気刺激により刺激直下に生じた信号源から形成される特定の容積伝導電位』を指すものとし、普遍的な意味での容積伝導電位ではないことを明記しておく。また、これに併せて、通常“CCEP”と表記する場合、“電極で記録された電位 (=電極直下の誘発電位)”を示しているが、記録された電位は本来、その直下の誘発電位のみならず、他の部分の皮質活動から広がる容積伝導電位が加わっているため、記録電位と直下の誘発電位は必ずしも同義ではない。よって、これ以降、単に“CCEP”と表記する場合は記録電極直下での固有の誘発電位と再定義し、記録電位とは異なるものと明示する。

解釈上の問題を簡略化し具体的に図示すると、刺激直下の信号源が形成する VCP

の影響がないと想定する場合と影響があると想定する場合で、CCEP マッピングにおける刺激近傍の記録電位について以下の2通りの解釈が考えられることになる(図3)。

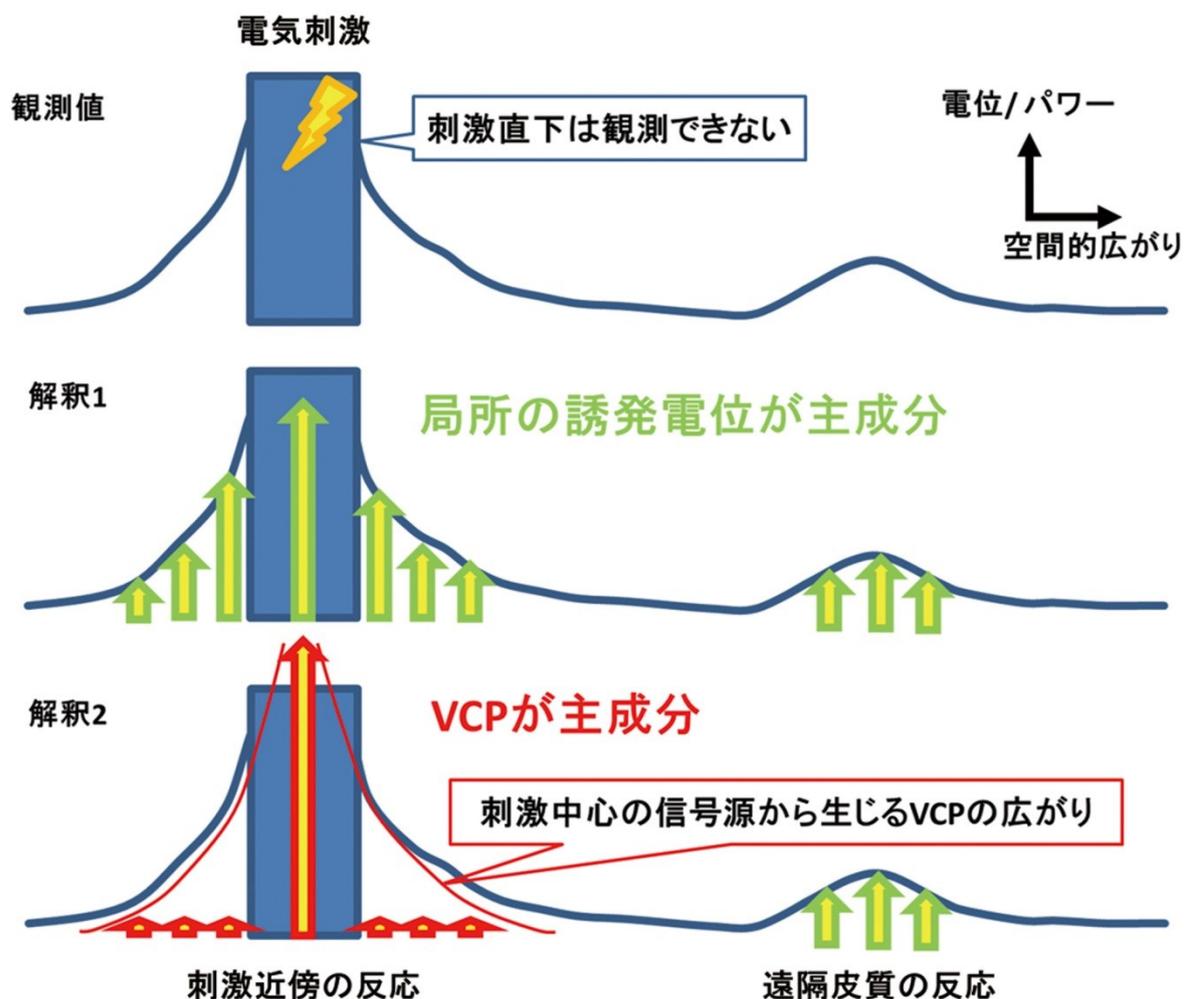


図3. CCEP マッピングの観測値（特に刺激近傍）における2つの解釈について

上段は、CCEP マッピングにおける記録電位の空間的な広がりを模式的に表したものである。2峰性の山はそれぞれ刺激近傍の反応と遠隔皮質での反応を表している。刺激直下の電位については直接観測できない。中段は、一般的な ECoG 解釈と同じ、『記録された電位は記録電極の直下に信号源がある』という前提を元に解釈した場合の模式図である。この場合、それぞれの電極で記録される電位は局所に誘発される電位とほぼ同義と考えられる。下段は、刺激直下（方法論的に直接記録できない部分）に非常に大きな反応があり、その周囲で記録される電位の主成分が VCP であるとする場

合の模式図である。この場合、周囲の記録電極の局所に誘発される電位はわずかであり、記録電位と局所の誘発電位は同義ではないことになる。

VCP の影響がないと想定する場合は、記録電位が全て局所の誘発電位を反映すると解釈することができる。それはすなわち、図 3 の中段に図示するように、それぞれの記録電極が直下に信号源を持ち、他の信号源に影響を受けることがないということである。一方で VCP の影響があるとする場合、刺激直下に生じた非常に大きな信号源により、刺激近傍に VCP がある大きさを持って広がり、周囲の電極で記録される電位は VCP の成分を多く含んでいる(もしくはそのほとんどの成分が VCP である)と想定される。この場合、それぞれの記録電極の直下では誘発電位はわずかであると解釈することになる(図 3 下段)。このように、VCP の影響の有無により、CCEP マッピングにおける特に刺激近傍の電位分布には 2 通りの解釈が可能であり、結果的に目的とする機能結合について異なる帰結が導かれる可能性があるため、CCEP マッピングにおいては重要な分岐点と考えられる。以上から、本研究では、脳波の元としての普遍的な意味での容積伝導電位ではなく、この刺激近傍に広がると考えられる特定の信号源、今回の場合、刺激電極直下に想定される非常に大きな信号源が及ぼす VCP の影響に特に焦点を当て解析を行った。

本研究は CCEP 測定における記録電位、特に刺激周囲の記録電位の成因について示唆を与えるものである。これにより、言語機能マッピング法としては遠隔地のみならず刺激周囲の反応についてもより正確な判読が可能となり、CCEP マッピングの精

度向上が期待される。また、将来的には、他システムやてんかんネットワークへの適用により、生理的・病的ネットワーク及び刺激周囲の皮質興奮性をより正確に把握できる可能性も想定される。その結果として、外科治療という観点からは、高い水準での病変摘出率及び機能温存率の両立に繋がることが期待される。

F. 序文のまとめ

脳機能マッピングにおいて、CCEP マッピングは皮質・皮質間の機能結合を電気生理学的に解析し得る唯一のモダリティであり、言語機能マッピングとして今後ますます発展が期待されるものである。今回我々は CCEP マッピングの結果の解釈に重大な影響を与えうる刺激近傍に形成される VCP について検討を行った。VCP の影響を評価することは、マッピング結果の誤解釈を防ぎ、CCEP マッピングによる脳機能マッピングの精度向上に寄与しうるものと考ええる。

Ⅲ. 目的

A. 本研究の目的

本研究では CCEP マッピングの記録電位、特に刺激近傍の記録電位における VCP の影響について明らかにすることを目的とする。まずは、VCP の評価に先立ち、言語システムにおける CCEP マッピング（前方言語野を刺激した記録及び後方言語野を刺激した記録）の記録電位の空間的分布を明らかにする。これにより、我々の刺激・測定条件においても、過去の論文で報告されるように刺激近傍で大きな電位が記録されるかを確認する。そして、刺激近傍の記録電位が VCP の影響を強く受けているという仮説を検証することを目的とする。

B. 研究デザイン

上記の目的を達成するために、以下の解析を行った。

まずは、前頭・側頭・頭頂葉外側を中心とした言語システムにおける CCEP マッピングを行い、記録電位の空間分布を明らかにする。まず、脳表上に 3 次的に記録電位の大きさを可視化したのち、次いで、数理的解析につなげるため、刺激電極からの距離と記録電位の大きさという観点で 2 次的な可視化を行った。

続いて、刺激近傍の記録電位に関して想定される前述の 2 通りの解釈（図 3）について検討するために、解釈 2 の『刺激近傍の記録電位の主要素が刺激直下に生じる大きな信号源の VCP である』という仮説を検証した。この仮説に基づく場合、容積

伝導電位の電磁気学的性質から刺激近傍で記録される電位について、空間的・時間的に2つの性質が導かれる。空間的には(3)式(ϵ が一定で、観測点の距離 r が十分に大きく $|\cos\theta|$ を一定とみなせる領域であると仮定した場合の理論式)により電位が距離の2乗に反比例するということであり、時間的には“zero-time delay”により、VCPの影響を受ける電極で記録される波形は同じ時間的要素・時系列パターンを持つ(時系列の相関係数が高い)ということである。そこで、空間的解析を距離と記録電位の大きさに関する回帰分析で、時間的解析を波形に対する主成分分析と相関分析で行い、CCEP マッピングにおける記録電位、特に刺激近傍の記録電位が仮説から理論的に導かれるこれらの特徴を有するか検証する。

IV. 方法

A. 対象

当院にて難治性てんかんの焦点診断目的に慢性頭蓋内電極を留置した患者のうち、以下の条件を満たす症例を本研究の対象とした。

- 1) 言語優位半球の外側平面に焦点の可能性があり、同部位に電極を留置
- 2) 電極は極間 5mm の高密度電極を使用
- 3) 言語機能が高密度電極にてカバーされている (ECS や HGA にて確認)
- 4) 言語機能システムにおける CCEP マッピングを施行
- 5) 言語性 IQ (verbal IQ: VIQ) が 60 以上

上記条件を満たす症例は 8 症例 (男性 5 例、女性 3 例、平均年齢 33 歳) であった。患者詳細を表 1 に示す。

表 1. 患者情報の詳細

	年齢、性別	術前 MRI	てんかん焦点	病理診断	言語優位半球	言語性 IQ
症例 1	37 歳 女性	異常なし	両側側頭葉	NA	左	73
症例 2	30 歳 男性	皮質形成異常	左外側側頭葉	皮質形成異常	左	104
症例 3	20 歳 男性	異常なし	左側頭後頭葉	(非特異的所見)	左	66
症例 4	25 歳 男性	異常なし	左内外側側頭葉	(非特異的所見)	左	85
症例 5	43 歳 男性	異常なし	左内外側側頭葉	NA	左	90
症例 6	34 歳 女性	異常なし	右外側側頭葉	皮質形成異常	左	62
症例 7	20 歳 男性	異常なし	両側側頭葉	(非特異的所見)	左	91
症例 8	58 歳 女性	陳旧性梗塞巣	左内外側側頭葉	(非特異的所見)	左	69

IQ = intelligence quotient, NA = not available,

※ 本論文の著者の発表論文「Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y, Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. Clin Neurophysiol (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>)」より Clinical Neurophysiology 誌に使用許可を確認し一部改変して掲載。

術前の MRI にて、症例 2 で左上側頭回に皮質形成異常が、症例 8 で左側頭葉先端部に陳旧性梗塞巣が認められた他は、明らかな画像的異常は認めなかった。また、頭蓋内電極を用いた長時間ビデオ脳波記録にて、5 例（症例 2-5, 8）で左焦点、1 例（症例 6）で右焦点、2 例（症例 1, 7）で両側焦点であると診断した。

本研究を含む、頭蓋内電極を用いた電気刺激、脳電位記録による機能的神経回路の研究に関しては大学医学系研究科倫理委員会審査で承認を受けている (#1797)。また、全ての患者およびその家族に対して書面で同意を得た。

B. 解析のために使用した高密度電極の詳細と言語機能マッピング

高密度電極は直径 1.5 mm の白金電極が極間 5 mm で整列しており、シリコンシートに埋め込まれている（ユニークメディカル、日本）。これらの電極の位置情報は術後 CT 画像から取得し、術前 MRI 画像と位置合わせを行った。

CCEP 計測に先立ち、ECS 及び HGA による言語機能マッピングを行った。ECS については、隣り合う 2 極に極性の反転する 0.2 ms の矩形波からなる 50 Hz の定常電流を 5 秒間与え（KS-101 もしくは NS-101、ユニークメディカル、日本）、経験のある複数の脳外科医によって言語障害を認めると判断した電極のペアを ECS 陽性とした⁴²。HGA については、読字判別課題（ひらがな 3 文字の単語について具象語か抽象語か判断するテスト）を行い^{45, 46}、記録された ECoG に対して high gamma 帯域（80-150 Hz）のバンドパスフィルターをかけ、ヒルベルト変換にてパワーを算出し、有意な上昇を認める電極を HGA 陽性と判定した。

C. CCEP 計測

1. 刺激電極の決定

CCEP 計測における刺激電極は、ECS 陽性の電極のうち、反応がより顕著な電極を選別し決定した。ECS が全て陰性のときは HGA 陽性の電極を用いて刺激を行った。前方言語野の刺激のみを行った症例と、前方言語野・後方言語野の両方を刺激した症例とがあり、また、同じ言語野でも複数箇所刺激を行った症例が存在した（各症例

での刺激の詳細については後述の表 2 を参照)。これ以降、前方言語野のことを ALA (anterior language area)、後方言語野のことを PLA (posterior language area) と表記し、CCEP 計測の各 session については、それぞれの症例における言語野の刺激順に ALA 1、ALA 2、PLA 1 などとを表記することとする。

2. 刺激条件・環境

単発電気刺激として極性の反転する矩形波 ($150 \mu\text{s}/\text{phase}$) を用い、これを 1 Hz の周波数で隣接する 2 つの電極に与えた (図 4)。症例 1 (30 回) を除いて各刺激電極に対して 100 回の刺激を加えた。症例によっては電流値を変えて計測しているものもあるが、今回は 電氣的 artifact を最小限に抑えるため、各症例・刺激条件において最低電流値の session を解析対象としている (電流値については後述の表 2 を参照。なお、刺激電流は症例 3 における 20 mA が最大であった)。検査中、患者にはリクライニングベッド上で開眼・安静位を保つように指示した。治療を目的として服用している抗てんかん薬は普段通りに定時で服用を継続した状態で計測を行った。また、計測前後 2 時間以内に明らかなたんかん発作がないことを確認した。

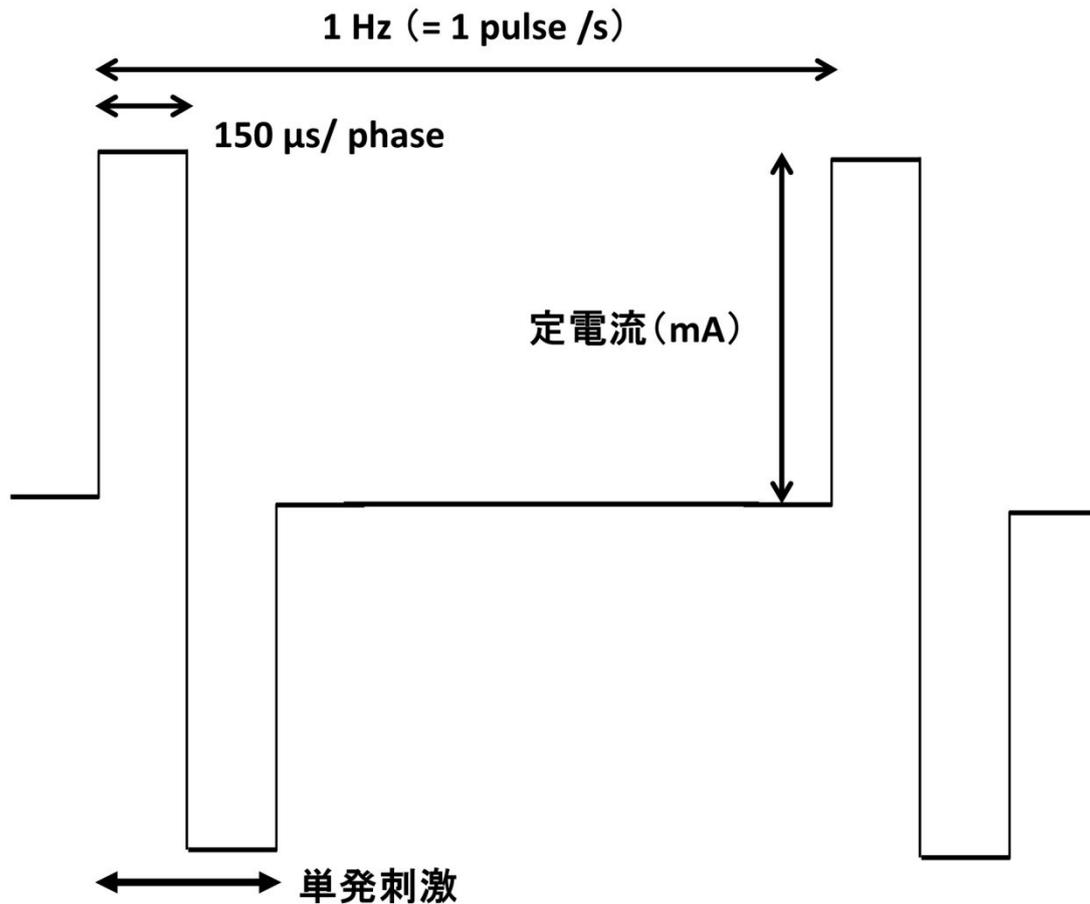


図 4. CCEP マッピングにおける電気刺激の模式図

極性の反転する矩形波 (150 μs/phase) を単発刺激として用いた。これを 1 Hz の周波数で皮質に与えている。

3. ECoG 記録

検査中は 256 Ch デジタル脳波計 (日本光電、日本) を用いて ECoG のモニターと記録を行った。サンプリング周波数は 2000 Hz とし、解析の際には 0.016-600 Hz のバンドパスフィルターをかけたデジタルデータを取り出して使用した。脳波の reference としては、硬膜側に向けて留置された硬膜下電極を用いた。

4. 解析前データ処理

電気刺激のタイミングを onset (0 秒) として刺激毎に前後 1000 ms ずつを 1 つの trial として切り出した。ノイズが混入したもしくは電位が飽和した trial は除外し、また、加算平均することでバックグラウンドノイズを低減させた。解析の対象となる Target period は N1 及び N2 を含むように 5-300 ms (0-5 ms は刺激の電氣的 artifact 混入のため除外) とし、Baseline period は 655-950 ms として基準点の補正をおこなった。通常であれば電気刺激前を baseline とすることが多いが、特に刺激周囲の記録電極において、刺激前後で background potential が変化する様子が観察された (電気刺激による微小電荷の蓄積など影響の可能性を考えている) ため、電気刺激後を baseline とした (図 5)。

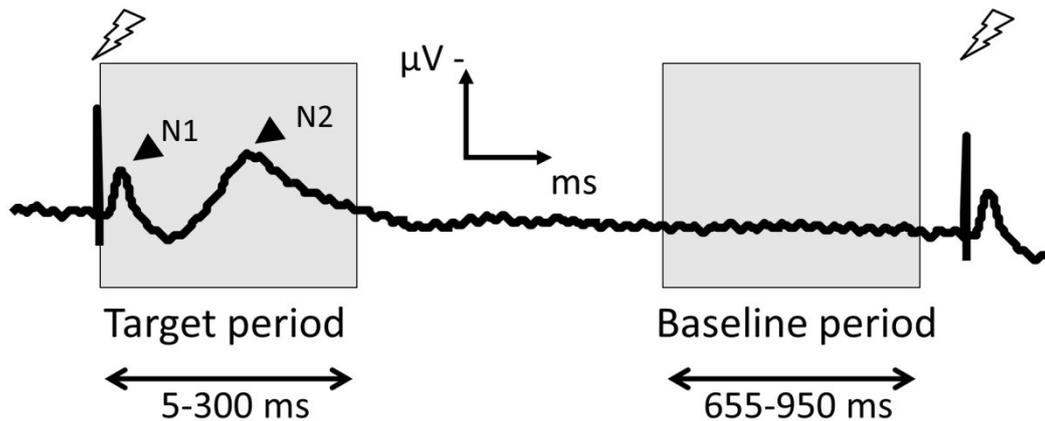


図 5. 解析に使用したデータの詳細

N1 及び N2 が含まれるように 5-300 ms までの区間を解析対象とし、基準点の補正は刺激後の 655-950 ms の区間を元に行った。0-5 ms は刺激の電氣的 artifact が混入するため解析から除外した。

※ 本論文の著者の発表論文「Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y, Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. Clin Neurophysiol (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>)」より Clinical Neurophysiology 誌に使用許可を確認し一部改変して掲載。

D. データ解析の詳細

1. 波形データの表示

記録電位の空間分布を明らかにするために、まずは脳表上に 3 次元的に Target period の加算波形を表示した。続いて記録電位の大きさを視覚的に理解するため、Target period の記録電位の大きさを波形の実効値 (root mean square: RMS) の変化量 (Target period の RMS から Baseline period の RMS を減じたもの) で代表し、脳表上に表示した。なお、RMS については、対象とする波形の時間幅を T 、波形内の時間 t

における電位を P_t として、下記式にて表される。

$$\text{RMS} = \sqrt{\frac{1}{T} \sum_1^T P_t^2} \quad \dots(4)$$

さらに、以降の数理的解析につなげるため、刺激電極からの距離と RMS の変化量を用いて 2 次元的に散布図を作成した。

2. 空間的要素についての検討：回帰分析

刺激電極からの距離と記録電位の大きさとの関係を明らかにするために、回帰分析を行った。刺激電極の中心からそれぞれの記録電極までの直線距離を算出し、これを回帰分析の独立変数とした。まずは空間的特徴にのみ焦点を当てるため、記録電位の大きさについては波形の実効値 (RMS) の変化量で代表し、これを従属変数とした。RMS に変換することで時間成分は平均化され、容積伝導電位の重要な特徴である “zero-time delay” が反映されないことになるが、時間成分や “zero-time delay” については以降の解析で検討することとした。

ここで、回帰分析に必要なモデル関数について記述する。(3) 式より、本研究の仮説下においては刺激直下に生じた大きな信号源は、距離の 2 乗に反比例するように周囲に VCP を形成すると考えられる。よって、まずはモデル式①を、

$$y = a \times x^{-2} \quad \dots\text{①}$$

と定めた。このモデル式をそのまま回帰分析に当てはめた場合、非線形回帰分析が必要となるが、アルゴリズムの煩雑さを避けるために、独立変数を $X = x^{-2}$ と変換することで線形回帰分析 ($y = a \times X$) に帰着させた。線形回帰分析においては最小二

乗法のアルゴリズム（解析ソフト MATLAB 2014a（The Mathworks, Inc.、アメリカ）の組み込み関数“fitlm”）で解を得た。また、遠隔皮質での CCEP 及び刺激近傍での著明な CCEP については、減衰過程とは無関係に電位を持つ可能性が考えられるため、回帰分析においては外れ値となって回帰に悪影響を及ぼす可能性が想定された。よって、外れ値の影響を重みづけにより低減する“bi-square robust regression”を採用した⁹⁴。これにより、現実的に CCEP が含まれたとしても回帰分析への影響を最小限にすることが可能であると考えられた。

引き続き、このモデル式①の検証のため、べき指数部分を変数としたモデル式②として、

$$y = a \times x^{-b} \quad \dots \textcircled{2}$$

を用いて回帰を行った。モデル②に関しては、非線形回帰分析が必要となるが、MATLAB 組み込み関数“fitnlm”にて解を導出した。こちらも外れ値の影響を考慮するため、“bi-square robust regression”を採用した。

3. 時間的要素についての検討：主成分分析と相関分析

波形の時間的要素について検討を行うため、主成分分析と相関分析を行った。今回検証する仮説から、容積伝導電位の“zero-time delay”の性質により、VCP の影響を受ける電極で記録される波形は同じ時間列パターンを有する（時系列の相関係数が高い）という特徴が導かれる。そこで、それぞれの電極の波形を比較するために、ま

ずは指標となる波形を抽出し、それを元にそれぞれの波形を比較するという手法を用いた。

まずは、指標となる波形を導くために、主成分分析を行った。主成分分析は、多変数の量的データに対し、変数間の相関を情報の損失を最小限にしながら排除し、より低次元の互いに無相関な合成変数に変換して分析する方法である⁹⁵⁻¹⁰¹。これにより多次元データの解析が簡易化され、また隠れた要素を抽出できるというメリットがある分析法である。元となる多変量データの行列を M 、より低次元に縮約された合成データを Z （主成分得点と呼ぶ）、 M を Z に変換するための係数を A （主成分係数と呼ぶ）と表記すると、それぞれの関係性は行列の演算を用いて、

$$Z = MA$$

と表される。ここで、分散（全体として保持する情報量）を最大とするように主成分係数及び主成分得点を求める問題が主成分分析であるが、これは多変量行列 M から導かれる分散共分散行列の固有値と固有ベクトルを求める問題に帰着する⁹⁶。その固有ベクトルが主成分係数となる。

今回の問題ではまず、Target period における波形の時系列データを列データ（縦の並び）とし、全ての電極の波形を横方向に並べて多変量行列を形成する。すると、各時間においてそれぞれの電極で記録された電位が行データ（横の並び）として表現されることとなる。この行列データを前述のアルゴリズムを用いて計算することで、新たな情報としての主成分得点が時系列の要素を持つ行列として導出される。実際の

算出には MATLAB 組み込み関数 “pca” を使用して算出した。なお、固有値はそれぞれの主成分得点を含む情報量を表し、情報量の多い主成分得点であるほど、元々の行列データ（波形の集合体）の特徴を多く反映したものと考えられる（一般的に情報量の上位から、第 1 主成分、第 2 主成分と表記する）。

主成分分析によって得られた主成分得点は互いに無相関であるため、これを指標としてそれぞれの波形の時間情報を分析する。その際、上位主成分得点と各電極における波形（時系列データ）のピアソンの相関係数をそれぞれ算出し、各電極の波形がどの指標との関連が深いかを検討することで、どのような時系列情報を保持しているかを明らかにした。また、それぞれの主成分得点に対する相関係数を空間的にとらえるため、シート状に展開した脳表マップにカラー表示した。

4. 時間的要素、空間的要素の同時解析：主成分分析と回帰分析

ここまでの解析にて、CCEP マッピングにおける記録電位、特に刺激近傍での記録される電位の時系列データについて、RMS の変化量が空間的に 2 乗に反比例する性質を有するかどうか、また、時間的には波形が同じ時間的要素・時系列パターンを持つ（時系列の相関係数が高い）かどうかについてそれぞれ検証を行った。しかしながら、算術的時間平均である RMS を用いた回帰分析や、主成分得点に対する波形の相関係数のみでは、時間的性質で最も重要な “zero-time delay” を直接的に示すことができたわけではない。一方で、厳密に “zero-time delay” を示すことは方法論的に

困難であることも事実である (VI. 考察にて後述する)。そこで、厳密性にはやや欠けるもののより詳細に“zero-time delay”の性質を検証するため、次の解析を行った。すなわち、Target period の各 time point で回帰分析を行い、それぞれの瞬間においても電位が空間的に 2 乗に反比例して減衰するモデルに当てはまるかどうかを検証し、かつ、その時に算出される決定係数の時間変動が、主成分分析から導かれた主成分得点とどのような関連にあるのか比較検討を行った。

5. 解析に用いたソフトウェア及びプログラムについて

今回、上記の解析は全て MATLAB 2014a (The Mathworks, Inc., アメリカ) を使用し行った。前述のように回帰分析や主成分分析、相関解析などの専門的な数学的アルゴリズムが必要な部分については、MATLAB 内の組み込み関数を用いた。

V. 結果

A. 波形データの表示

代表例として症例 1 で記録された Target period の波形を脳表図に表示する (図 6A)。前方言語野 (ALA) に対して刺激を加えた場合の記録波形であるが、刺激電極に近い部分では非常に明瞭で大きな電位変化が認められた。この図では全ての波形を同じスケールで表示しているが、遠隔皮質での電位変化と比較すると、刺激近傍での電位変化が非常に大きいものであることがわかる。全例において刺激近傍に最大の電位変化が認められ、刺激中心から離れるに従って減衰し、遠隔皮質において相対的に小さいが再び電位変化が認められるという結果であった。

続いて記録電位の大きさを視覚的に理解するため、Target period の記録電位の大きさを波形の実効値 (RMS) の変化量で代表し、脳表上に表示した (図 6B)。波形のみでは電位変化の定量性が評価しづらかったが、RMS 変化量に代表させることで、より視覚的に刺激近傍及び遠隔皮質の反応の大きさが確認できる。

刺激中心からの距離と電位変化の大きさの関係性を可視化するため、記録電位の大きさを RMS の変化量で代表させ、2 次元上にプロットした散布図を示す (図 6C)。横軸が刺激電極中点からの直線距離、縦軸が RMS の変化量である。全 session において刺激近傍で最大の反応が生じていることが確認された。距離が離れるにつれて RMS の変化量は小さくなり、刺激から十分に離れたところではほとんどが 0 に近づくが、一部相対的に小さい反応が認められるという傾向が認められた。この散布図の

横軸は距離のみの情報であり、刺激中心からの3次元的な方向は全て重ねられて表現されている。にもかかわらず一定の減衰傾向がみられるのは、この空間的減衰が方向に依らず距離のみに依存する性質を有する可能性を示唆しているものと考えられる。

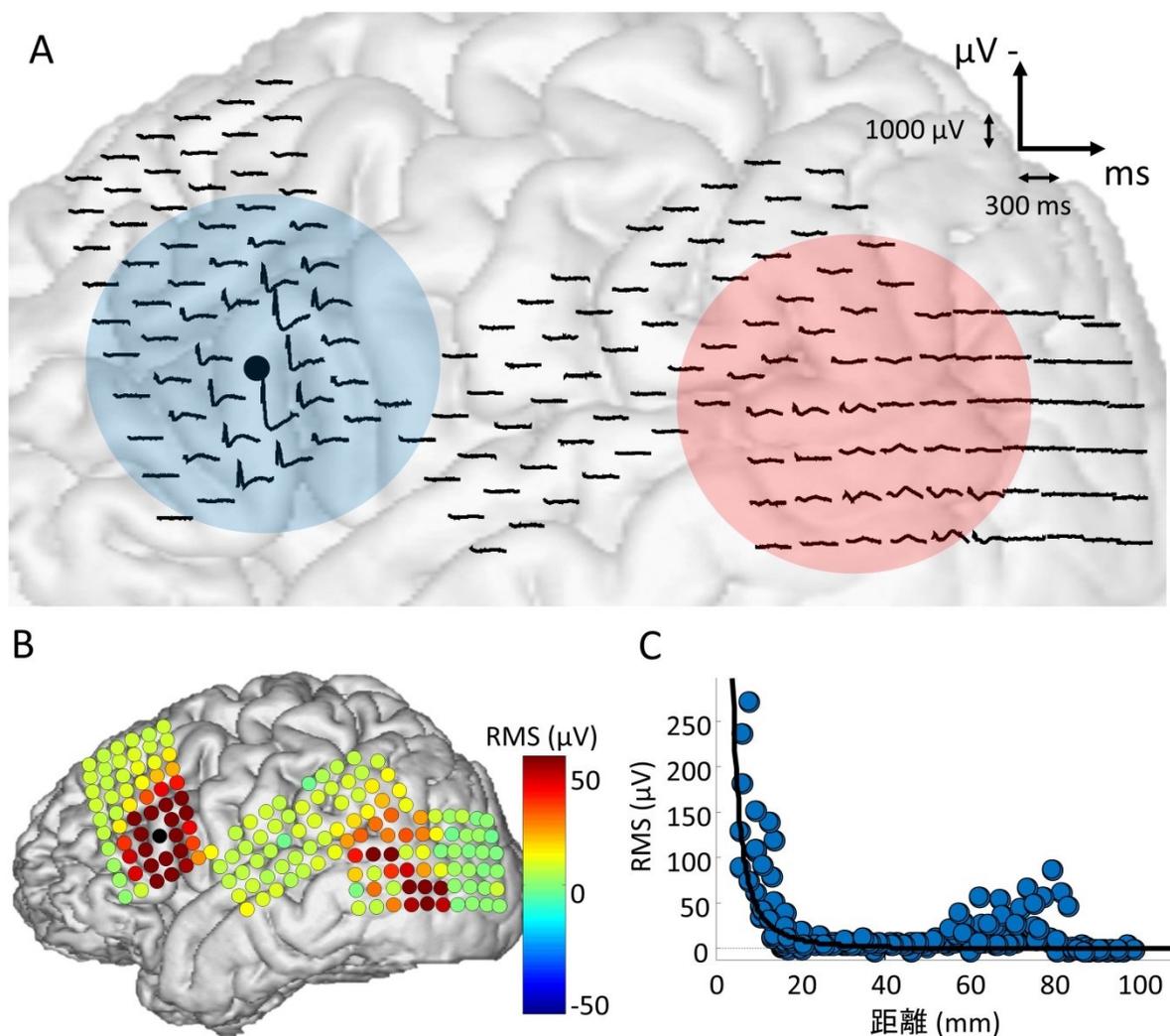


図 6. 記録波形、RMS (root mean square) 変化量の表示 (症例 1)

- A) 代表例として症例 1 における各電極で記録された Target period の生波形を脳表上に表示した。黒丸は刺激電極の中心を表している。刺激近傍 (青の領域) に大きな電位変化が記録されており、離れた皮質 (赤の領域) にも相対的に小さいが、電位変化が記録されている。
- B) A) での波形のパワーを RMS の変化量として代表値化しカラーマップ表示した。

刺激近傍と遠隔皮質での反応の大きさを視覚的に確認することができる。

- C) 刺激中点から各電極までの直線距離を横軸、RMS の変化量を縦軸として散布図を作成した。刺激から離れるに従い、RMS 変化量が減衰し、20-30 mm 程度のところでほぼ 0 まで減衰したのち、60-80 mm 付近で再上昇を認めている。なお、曲線は後述の回帰分析から得られた回帰曲線である。

※ 本論文の著者の発表論文「Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y, Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. Clin Neurophysiol (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>)」より Clinical Neurophysiology 誌に使用許可を確認し一部改変して掲載。

B. 回帰分析

前述の結果により波形データの空間的減衰が示唆されたわけであるが、より客観的かつ数学的に減衰の性質を記述するために、独立変数を刺激中心からの距離、従属変数を RMS の変化量として回帰分析を行った。

1. モデル式①による回帰分析

全ての散布図に対し、モデル式①によって導出された回帰曲線の結果を全例で図示する (図 7)。

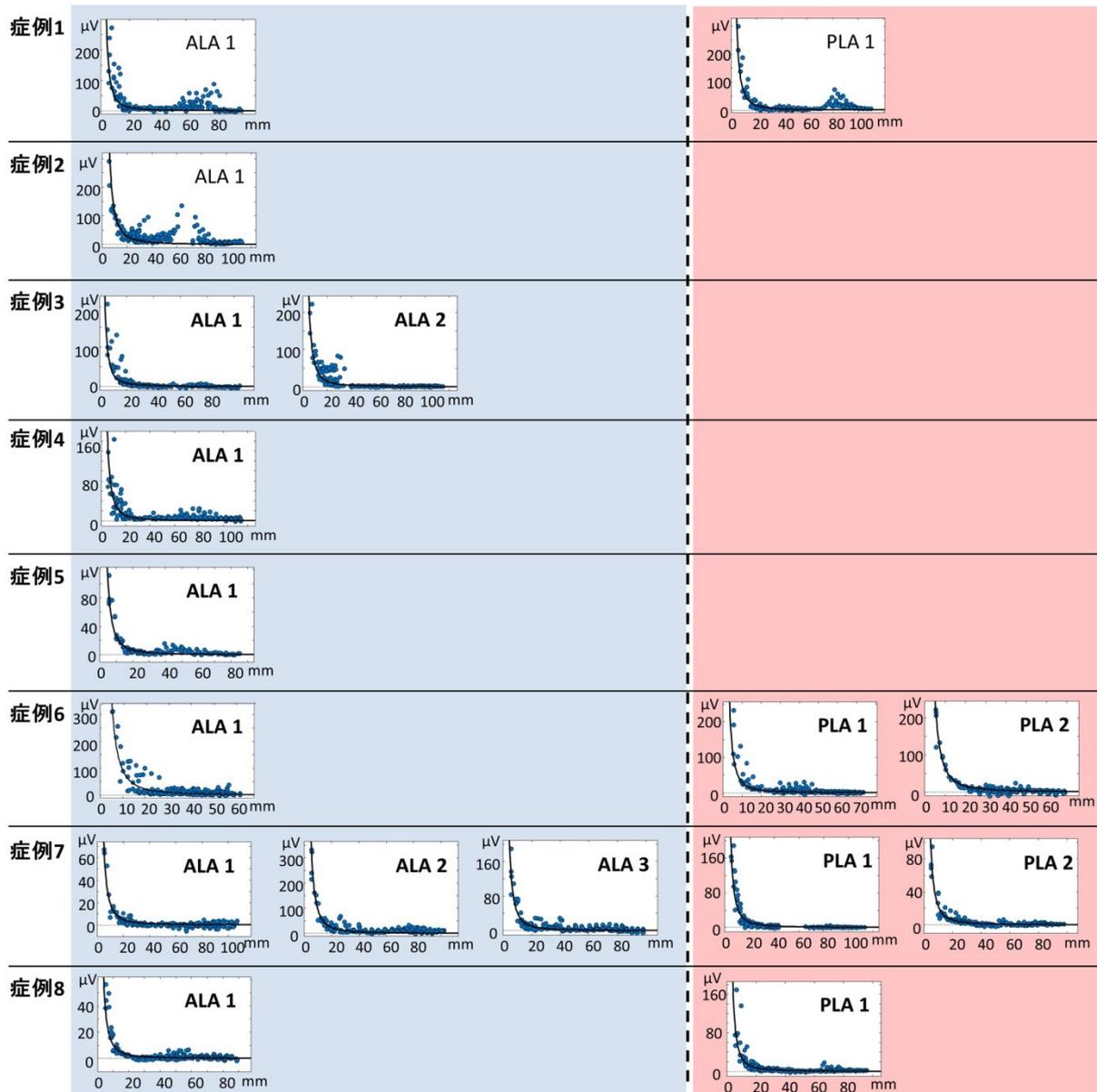


図 7. 全症例及び全 session での散布図と回帰曲線

症例毎に段を分け、前方言語野 (ALA) 刺激の結果を青のエリアに、後方言語野 (PLA) 刺激の結果を赤のエリアに表示した (それぞれの刺激条件などについては、後述の表 2 を参照)。いずれも直線距離を横軸、RMS の変化量を縦軸として散布図及び回帰曲線が表示されている。全ての症例、session において刺激近傍に大きな反応があり、距離が離れるに従い減衰し、一部の session では刺激から離れた場所に反応の再上昇を認めている。減衰過程に対し、回帰曲線が視覚的によく fit していることがわかる。

※ 本論文の著者の発表論文「Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y, Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution

electrocorticography using two mathematical approaches. Clin Neurophysiol (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>)」より Clinical Neurophysiology 誌に使用許可を確認し一部改変して掲載。

前述のように空間的に一様な減衰傾向と見えた散布図に対し、いずれの症例でも回帰曲線（減衰曲線）は視覚的に fit していることが確認された。また、客観的数値としても全 session において、高い決定係数（ R^2 ）を示すことが明らかとなった（表 2）。なお、散布図の一部の値に関しては、回帰曲線の外れ値となっているものがあるが、これに関しては“robust regression”を用いたことによりその影響が考慮されているもの推測された。決定係数は全ての症例、全ての刺激条件、刺激した言語野の区別（ALA もしくは PLA）に関わらず高いものであり、特定の条件により生じたものではないことが示唆される。

表 2. 各症例における刺激部位、刺激条件と回帰分析の結果

	刺激部位、 番号	電流値 (mA)	モデル式①		モデル式②	
			R ²	減衰距離 (mm)	b	R ²
症例 1	ALA 1	10	0.878	22.3	1.63	0.794
	PLA 1	10	0.891	32.2	2.16	0.872
症例 2	ALA 1	10	0.898	57.9	1.20	0.807
症例 3	ALA 1	16	0.970	25.0	2.12	0.945
	ALA 2	16	0.991	41.6	2.25	0.993
症例 4	ALA 1	10	0.901	37.2	1.25	0.835
症例 5	ALA 1	10	0.966	26.0	2.06	0.937
症例 6	ALA 1	2	0.927	41.2	2.12	0.933
	PLA 1	6	0.962	22.3	1.70	0.901
	PLA 2	6	0.977	29.9	2.11	0.981
症例 7	ALA 1	4	0.945	22.4	2.16	0.958
	ALA 2	4	0.948	47.5	1.82	0.922
	ALA 3	4	0.938	30.5	1.92	0.918
	PLA 1	4	0.990	37.8	2.09	0.992
	PLA 2	4	0.987	27.1	2.06	0.864
症例 8	ALA 1	4	0.941	18.5	2.26	0.899
	PLA 1	4	0.966	31.7	2.06	0.906

ALA = anterior language area, PLA = posterior language area, R² = 決定係数

※ 本論文の著者の発表論文「Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y, Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. Clin Neurophysiol (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>)」より Clinical Neurophysiology 誌に使用許可を確認し一部改変して掲載。

散布図がモデル式①でよく回帰されることが明らかとなったために、具体的な指標として、減衰がどの程度の範囲に及ぶかについて追加で検討を行った。減衰の指標として、各 session において Baseline period の RMS の平均値、すなわち、皮質脳波の baseline の RMS 値まで減衰する距離を数学的に算出した (表 2)。結果として多少の

ばらつきは認められるものの、全体を平均すると 30 mm 程度であることが明らかとなった。これにより本研究での条件下においては、刺激中心から 30 mm 以内の電極で記録される波形の RMS の変化量が距離の 2 乗に反比例して減衰している可能性が示唆された。

2. モデル式②による回帰分析

モデル式①は仮説を元にした限定的でやや恣意性を含むモデルであるため、より一般的な減衰を前提としてモデル式②にて回帰分析を行った。導出された分析結果は表 2 に示す通りである。べき指数部分 b はほぼ 2 で回帰されることが明らかとなった（非線形回帰分析であるため参考値となるが、決定係数を表 2 に示す）。刺激した言語野の区別によらず、数値はほぼ 2 を示しており、この結果も特定の条件により生じたものではないことが示唆された。モデル式②による分析結果から、モデル式①の妥当性が示されたと考えられる。

C. 主成分分析と相関分析

全電極による Target period の波形（時系列データ）の行列を用いて主成分分析を行い、時系列データとしての主成分得点を算出した。それぞれの主成分が持つ情報量の割合（寄与率）の上位から第 1 主成分、第 2 主成分とした場合、全例で第 1-3 主成分の累積寄与率が、元となる情報量の 90%以上であることが明らかとなり、およそ第 3 主成分までで記録された全波形データの情報の大半を有していると考えられた

(代表例として図 8A に症例 1 の結果を示す)。よって、続けて第 1-3 主成分得点 (図 8B) とそれぞれの電極における波形データの相関係数を算出した。

それぞれの主成分得点に対する相関係数の大きさとその空間的分布を明示するために、電極位置をシート状に展開し各電極位置に相関係数をあてはめることでカラーマップ表示を行った。代表例として症例 1 の結果を示す(図 8C)。それぞれの session において、第 1 主成分得点と高い相関 (正負は問わない) を示す電極は刺激近傍に広がっていることが明らかとなった。一方で第 2-3 主成分得点と高い相関を示す領域は離れた皮質に見られる傾向が認められた。この結果より、刺激近傍で記録される波形は共通した時系列データを有する可能性が示唆された。これは、それぞれの波形がある単一の信号源の時系列情報を反映したものである可能性を示唆し、VCP を想定した今回の仮説から導かれる時間的性質に矛盾しないものと考えられた。

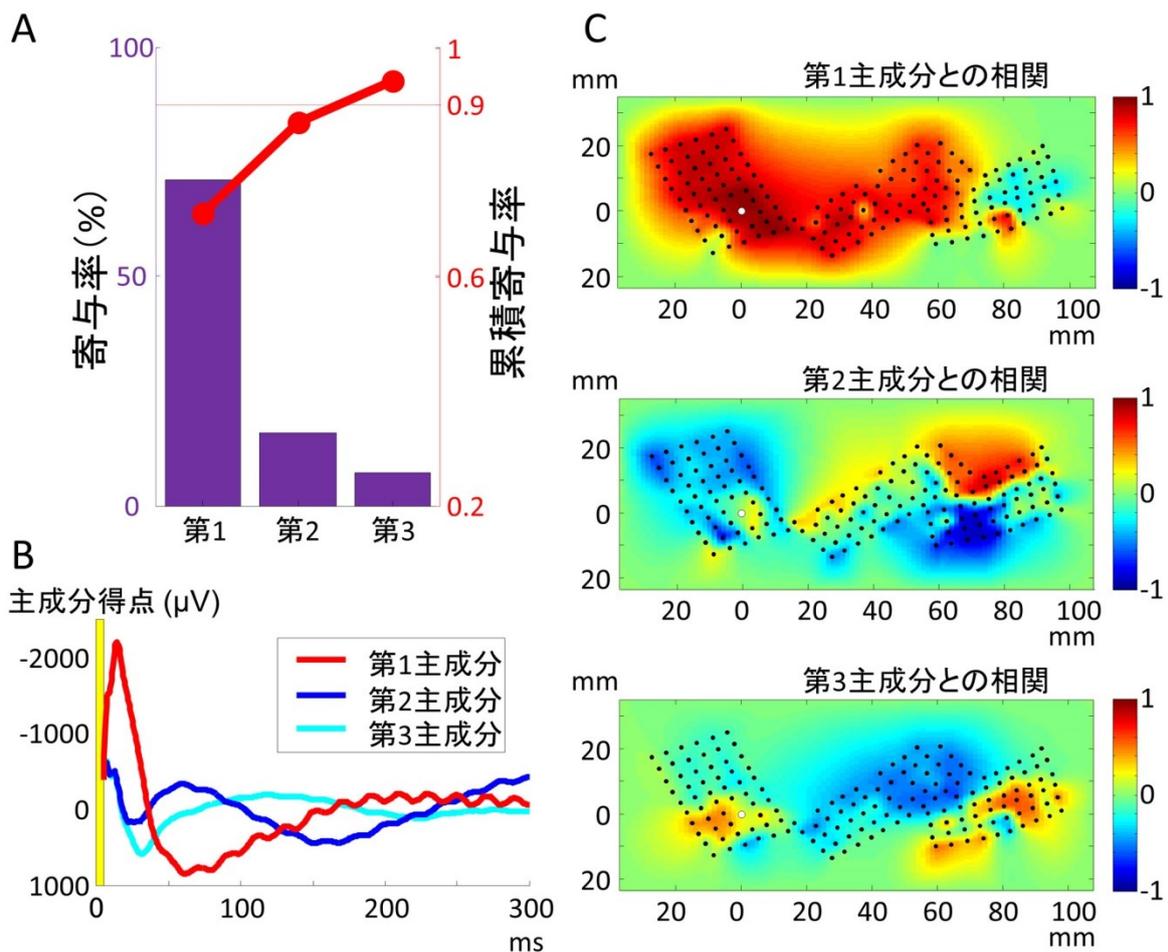


図 8. 症例 1 における主成分分析の結果

- A) 第 1 から第 3 主成分が有する情報量 (分散) の全体に占める割合 (寄与率) を示す。第 1-3 主成分の累積寄与率は全体の 90% を越え、これら 3 つで記録された波形が持つ情報量のほとんどが説明されることが明らかとなった。
- B) 第 1-3 主成分得点の時系列データを示す。それぞれは数学上無相関なデータと考えることができる。
- C) 各主成分得点とそれぞれの電極における波形の相関係数を算出し、カラーマップ表示を行った。上段は第 1 主成分に対する相関係数、中段は第 2 主成分、下段は第 3 主成分に対する相関係数のマップを表している。それぞれのマップにおいて、黒点は記録電極の位置、白点は刺激電極の中心を示している。マップは赤いほど高い正の相関を示しており、緑に近づくほど相関が低くなり、青は負の相関を示している。第 1 主成分得点に対して高い相関係数を示す領域が刺激電極の周囲に広がっていることがわかる。対して、第 2 主成分得点に高い相関を示すのは、遠隔皮質であり、図 6B と比較すると、遠隔地で RMS 変化量が大きかった部分に対応していることがわかる。

※ 本論文の著者の発表論文「Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y,

Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. Clin Neurophysiol (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>)」より Clinical Neurophysiology 誌に使用許可を確認し一部改変して掲載。

D. 特徴的現象について

これまでに、記録電位、特に刺激近傍での記録電位の性質について、空間的及び時間的な側面から解析を行ってきた。前述までの結果は、全ての症例において共通した性質として明らかにしてきたものであるが、回帰分析及び主成分分析を施行する過程において特徴的な現象が個別に観察され、かつ、それらの現象は本研究での仮説を裏付ける重要な所見と考えられたために、セクションを分け一部考察を交えて記述する。

1. 解剖学的ギャップに関わらず一様に連続する電位の減衰過程

この現象は症例 3 で観察された。症例 3 における電極位置を示す (図 9A)。本症例では、前頭葉及び側頭葉にそれぞれ置かれたシート電極の距離が比較的近く、また、ALA の刺激位置がシルビウス裂に近いという特徴があった。本症例においても空間的減衰が回帰分析によって示されたわけであるが、その減衰がシルビウスを越えても一様であることが明らかとなった (図 9B)。また、主成分分析の結果からも、シルビウス裂を跨いで前頭葉の電極及び側頭葉の電極で記録されたものが、どちらも第 1 主成分得点と高い相関を示すことが示唆された (図 9C)。実際に刺激中心から異なる

方向ではあるがほぼ同じ距離にある前頭葉及び側頭葉のそれぞれで記録された波形を並べると、電位の大きさ、ピーク潜時ともに極めて高い一致をみることが示された(図9D)。

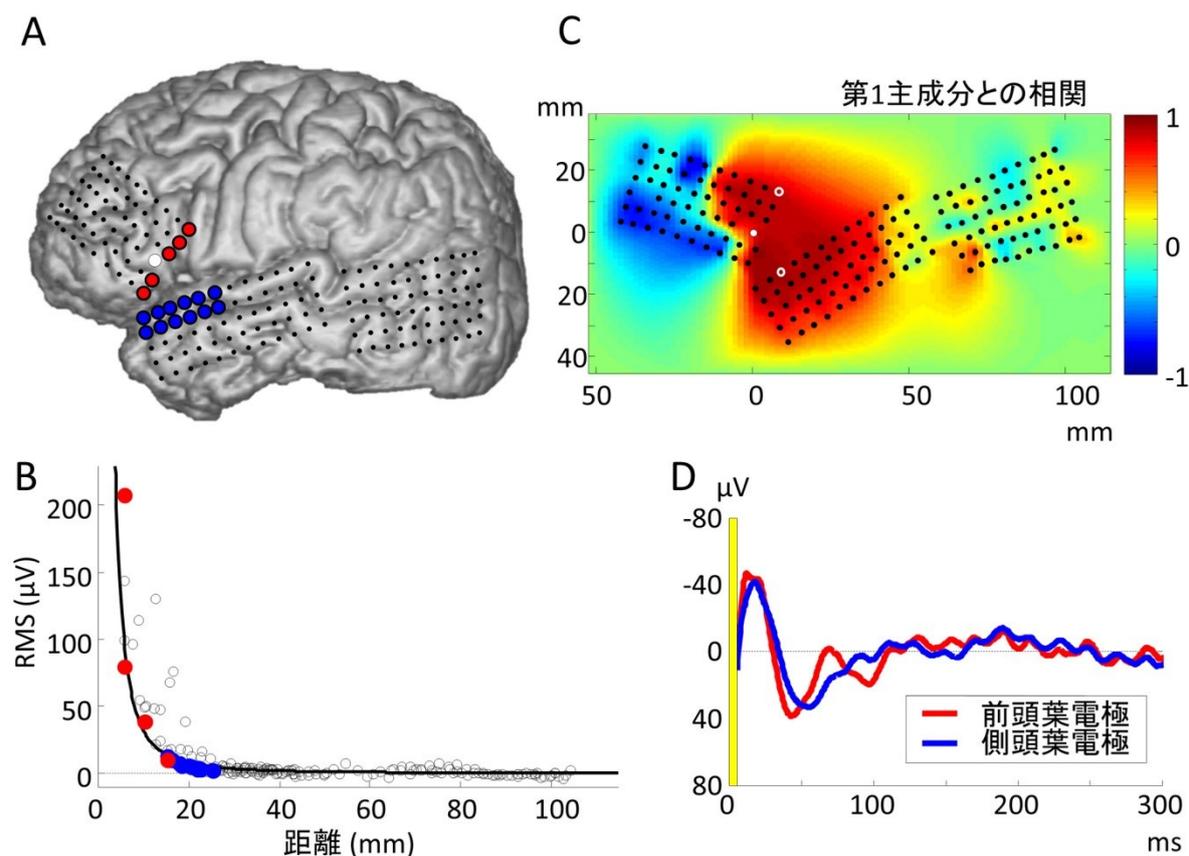


図9. 症例3で観察された、解剖学的ギャップを跨ぐ一様な電位の減衰過程

- A) 症例3における電極位置を示す。白丸は刺激電極の midpoint を示す。シルビウス裂に隣接した電極を刺激している。赤丸、青丸はそれぞれ前頭葉上、側頭葉上の電極を示している。
- B) 症例3における、距離と RMS 変化量の散布図及び回帰曲線を示す。本症例でも距離が離れるに従い減衰する様子が認められる。赤丸、青丸はA)での示した電極に対応しているが、ともに一様に減衰曲線上に存在していることが明らかとなった。
- C) 第1主成分得点に対する相関係数のカラーマップから、側頭葉でも第1主成分得点との高い相関が示唆された。シルビウス裂に相当すると考えられるギャップは確認できない。

D) C)で白のサークルとして示した前頭葉及び側頭葉の電極（互いに刺激電極からのほぼ同距離に存在）における Target period の波形を示す。シルビウス裂という解剖学的ギャップを跨いでいるにも関わらず、波形のピーク電位、ピーク潜時がほぼ一致していることがわかる。

※ 本論文の著者の発表論文「Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y, Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. Clin Neurophysiol (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>)」より Clinical Neurophysiology 誌に使用許可を確認し一部改変して掲載。

通常、シルビウス裂を挟んだ下前頭回と上側頭回は、白質線維を介した比較的長い経路での機能的結合の可能性は否定できないものの、解剖学的にはギャップが存在している。このようなギャップにも関わらず一様な減衰が認められ、かつ、ギャップを挟んで刺激から同距離の波形がほとんど重なるということは、それぞれで記録された電位が単純な電磁気学的な性質にのみ規定されていることを示唆している。なぜなら、解剖学的なギャップを越えて白質線維などで誘発された電位であれば、3次元的には近いとはいえ実際の連絡に要する距離は長いため、これほどの一致は見られない可能性が高いと推察されるからである。事実、主成分分析の結果から、刺激近傍で見られる波形の時系列パターンと、遠隔皮質で記録される波形の時系列パターンは異なることが示唆されている。単純な距離にのみによって電位が規定されるという今回の観測結果は、まさに本研究の仮説を支持する特徴的な現象と考えられる。

2. 位相逆転現象 (phase reversal phenomenon)

主成分分析において、第 1 主成分得点と刺激近傍で記録された波形が高い相関を示すことは前述の通りであるが、加えて、8 例中 5 例で第 1 主成分得点に対する記録波形の相関係数の正負が刺激近傍で逆転する現象が観察された (図 10)。

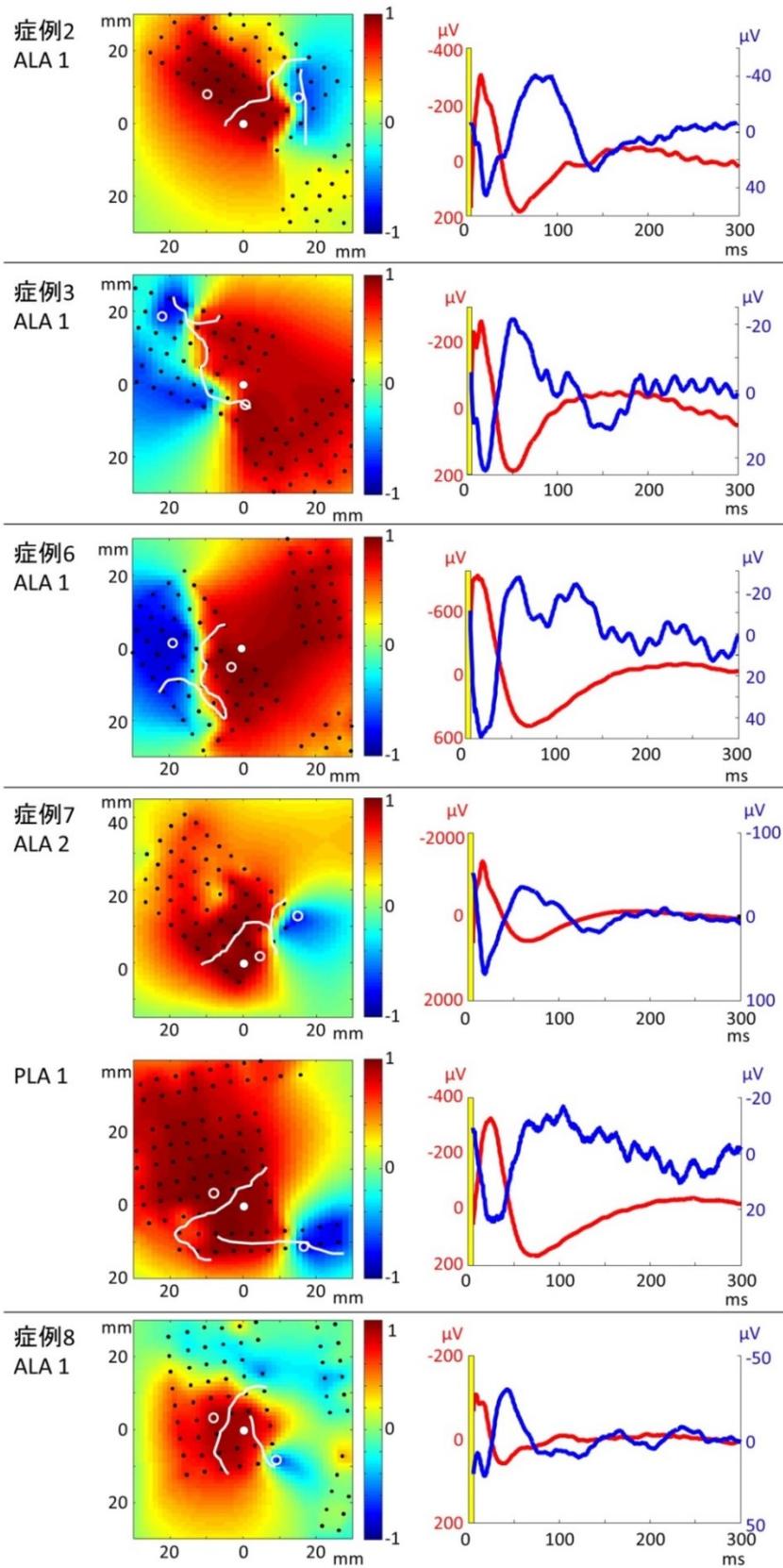


図 10. 位相逆転現象 (Phase reversal phenomenon)

8 症例中 5 症例において第 1 主成分得点との相関係数のマップから、位相逆転現象が

確認された。症例 7 においては ALA、PLA の刺激のそれぞれで観察されている。左列が第 1 主成分得点に対する相関係数のカラーマップである。第 1 主成分に対して正の相関を示す領域（赤）が刺激電極中点（白点）を含む広い領域に広がり、負の相関を示す領域（青）が刺激中点から少し離れた位置に相対的に小さい範囲で存在している。左列のカラーマップにおいて白線で示しているのは、境界線付近に位置する実際の脳溝の走行である。境界線の一部は脳溝に一致しているように見えるが、全症例での脳溝が境界線となっているわけではない。右列に位相逆転の様子を明示的に示すために代表波形を示す。それぞれ左列のマップにおける白丸で表される電極での波形を表している。赤線が正の相関を示す電極の波形（左軸にスケール）、青線が負の相関を示す電極の波形（右軸にスケール）である。刺激電極中点までの距離が異なっているため、波形のスケールは異なる（正の相関を示す電極の方が負の相関を示す電極より刺激電極に近い場合、振幅が大きい）が、極性が逆転している他は、ピーク位置などはほぼ一致している。

※ 本論文の著者の発表論文「Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y, Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. Clin Neurophysiol (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>)」より Clinical Neurophysiology 誌に使用許可を確認し一部改変して掲載。

指標となる主成分得点（時系列データ）に対して相関係数の正負が逆転するということは、すなわち、各時点における電位の極性が反転しているということであり、それぞれの位置にある電極の波形を直接比較すると位相逆転現象（phase reversal phenomenon）として捉え直すことが可能である。

位相逆転現象については、体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential: SEP）における N20 /P20 の位相逆転が最も有名である^{78, 102-105}。位相逆転現象が観察される背景には、大きな信号源の存在とその信号源を観察する場所の関係が重要な要素として存在する⁷⁸。図 11A を用いて SEP における位相逆転について説明を加えると、中

心後回の脳溝部分に発生した信号源が脳表に対して並行であるために、中心後回の脳表部分で観察すると陰性波として、中心前回の脳表部分で観察すると陽性波として記録されるというものである。ここで2つの明確に区別される脳回において極性の異なる電位が記録されるわけであるが、信号源としてはただ1つ、中心後回の脳溝部分に生じたもののみであり、それぞれの脳回に別の信号源が生じているわけではない。すなわち位相逆転現象は、1つの信号源であるにも関わらず、その電流双極子が形成する電位を異なる極性を示す位置から記録したために生じる現象と考えられる。

本研究のケースにおいても、異なる信号源によって生じた電位を記録しているものとは考えにくく、1つの大きな信号源を仮定する方が現象を説明する上で矛盾がないと考えられる。具体的に発生の様子について図 11B を用いて考察を試みる。刺激中心部に大きな信号源が発生していることを前提とし、そこから形成される VCP が広範囲（回帰分析の結果を参照すれば、30 mm 程度の広がりを持っている可能性が示唆される）に及び、電流双極子の 0 電位平面（前述の (3) 式において $\theta = \frac{\pi}{2}$ となる平面）が脳表との交線を生じた場合に、信号に対して極性の異なる位置から観察するという状況が生まれることになる。交線が生じる状況は、信号源の軸と脳表の曲率の幾何学的な関係によって規定され、かつ、位相逆転現象が明瞭に観察されるためには一定以上の大きさの電位が広がっている必要があるために、全症例では観察されなかったものと推測される。しかし、この現象が観察されるということの重要性は、1つの大きな信号源とそれにより生じる VCP の存在を強く示唆するという点であり、こ

これはすなわち本研究で想定している仮説に他ならない。この位相逆転現象もまさに、本研究の仮説を支持する特徴的な現象と考えられる。

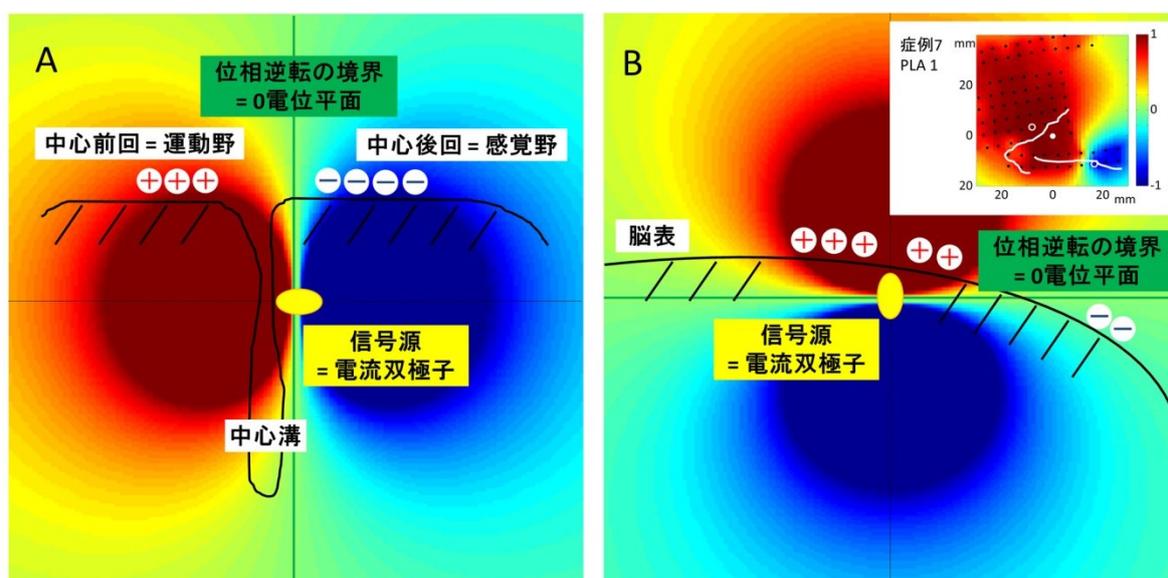


図 11. SEP 及び CCEP マッピングにおける位相逆転現象の模式図

- A) SEP における位相逆転現象で想定されているメカニズムを示す。SEP においては中心後回の脳溝部に脳表に対して並行に信号源が生じることにより、中心前回で陽性波形 (P20) が、中心後回で陰性波形 (N20) が観測されると考えられている。ここで大事になるのが、中心前回で電位変化が観測されているが、これはその直下の皮質での誘発反応ではなく、あくまで中心後回での電位変化 (信号源) によって形成される容積伝導電位の影響を記録しているという点である。この信号源をそれぞれ対極側から観測したときに、位相逆転現象が観察される。
- B) CCEP における位相逆転現象で想定しているメカニズムを示す。CCEP の位相逆転現象については、SEP のように信号が脳表に対して並行になっているということでは必ずしもない。信号源の電位が極めて大きいため VCP の広がる領域が大きいこと、その結果、信号源の軸と脳表の曲率の関係によって、0 電位平面 (電流双極子モデルにおいて sink と source の中間地点 (等距離地点) に形成される平面) と脳表の交線が生じることが主な要因と考えられる。この場合も SEP と同じく、1 つの信号源に対して対極側から観測することが位相逆転現象の要点であり、まさに本研究の仮説を支持する現象と考えることができる。なお、図 10 でも言及したが、症例 7 で見られるように位相逆転の境界線 (0 電位平面と脳表の交線) は

必ずしも脳溝に一致する必要はない。

※ 本論文の著者の発表論文「Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y, Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. Clin Neurophysiol (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>)」より Clinical Neurophysiology 誌に使用許可を確認し一部改変して掲載。

E. 空間的・時間的要素の同時解析

ここまでの数学的解析により、CCEP マッピングで記録される電位、特に刺激近傍の電位について、それぞれ空間的性質、時間的性質が明らかとなった。また、本研究の仮説を支持するような現象も確認された。しかし一方で、記録電位について時間的性質を元に VCP の影響であると断定するためには“zero-time delay”を厳密に示す必要があるが、算術的時間平均である RMS を用いた回帰分析や、主成分得点に対する相関係数のみでは、これを直接的に示すことができたわけではない。厳密に“zero-time delay”を示すことは方法論的に困難であるため、これまでの解析をより時間的要素に焦点をあて、以下のような解析を行った。

まず、これまでの回帰分析では RMS の変化量を代表値として使用していたが、これを Target period の各 time point の電位で回帰することで、瞬間的な電位としても空間的減衰の性質が見られるかを検討した。この際、主成分分析の結果から、電位の大きい刺激近傍においては電位変化が第 1 主成分得点との相関が高いとこと、また、第 1 主成分得点との関係から刺激近傍において波形の位相逆転現象を認めているこ

とを考慮した。具体的には、位相逆転現象を認める電極では記録電位の極性が反転している可能性が示唆されるために、そのままの状態では回帰分析を行うと回帰から大きく外れたものとして表現される可能性が高い。よって、第1主成分得点に対し負の相関を示す電極については、その電位の極性を反転させて回帰を行うこととした（図12）。さらに、回帰分析によって得られた決定係数の時間変化と第1主成分得点の絶対値の時間変化との関係について比較検討を行った。

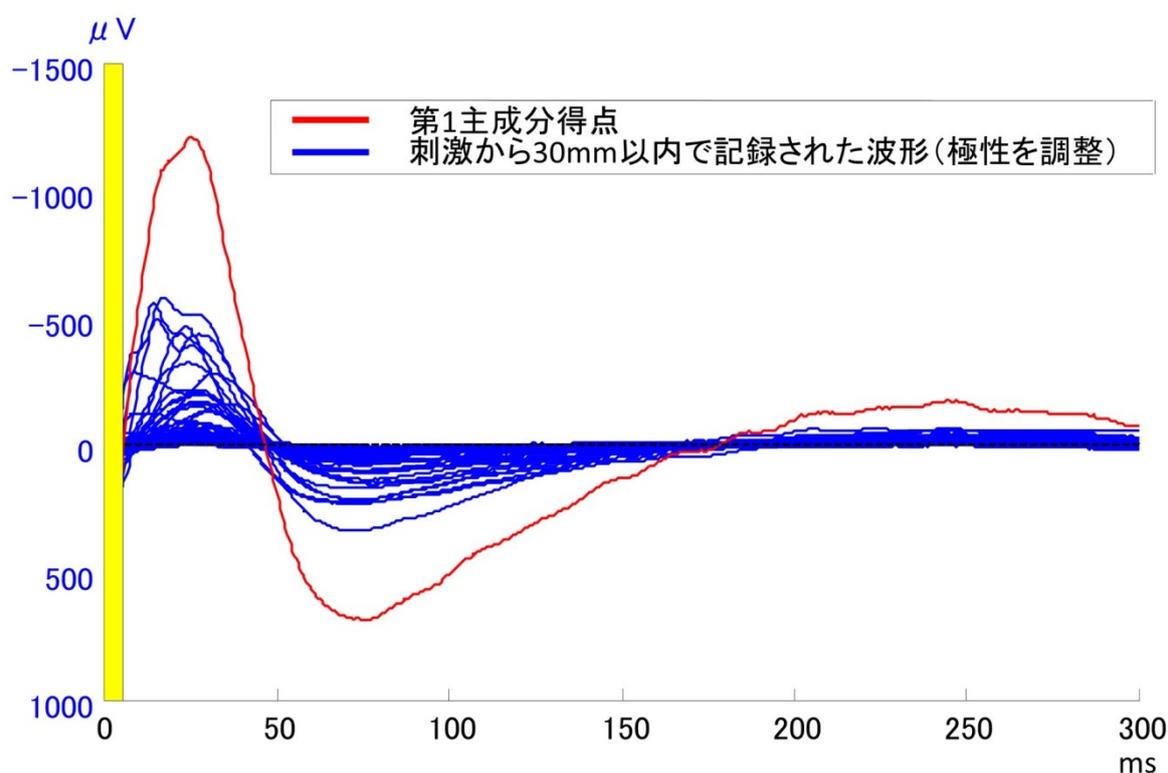


図 12. 症例 7 (PLA 1) における位相逆転を考慮した波形

症例 7 (PLA 1) においては図 10 で示すように位相逆転現象が観察されている。そのため、そのまま各 time point で回帰分析を行った場合、反転した電位の部分は外れ値として回帰を乱してしまう可能性が考えられる。よって負の相関を示す電極の電位については、その極性を反転させることが妥当と考えられた。極性を反転した波形は形態的に非常に似ており、回帰分析により適したものとなっていると考えられる。また、

それに留まらずこの形態学的一致は、“zero-time delay”を間接的に示唆しているとも考えられる。

※ 本論文の著者の発表論文「Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y, Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. Clin Neurophysiol (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>)」より Clinical Neurophysiology 誌に使用許可を確認し一部改変して掲載。

その結果の代表例を図示する (図 13)。

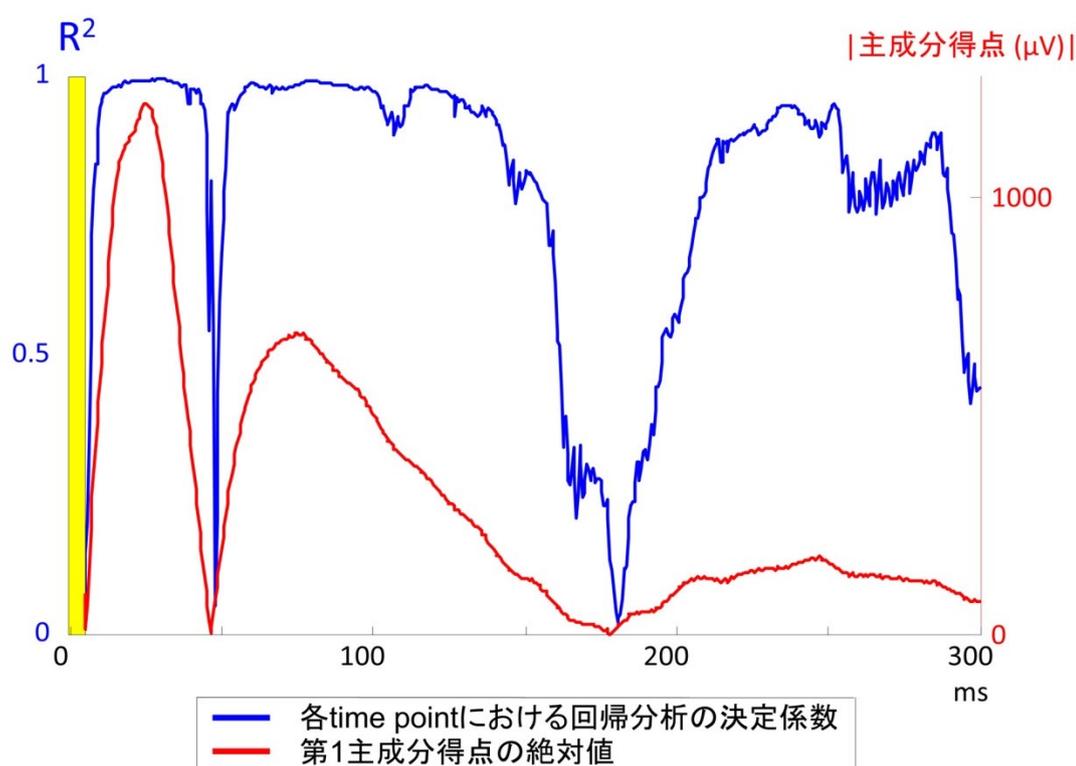


図 13. 各 time point における回帰分析の決定係数 (R^2) の推移

症例 7 (PLA 1) での各 time point における決定係数 (R^2) の時間経過を青線で示す。また、赤線にて第 1 主成分得点の絶対値の時間推移を示す。第 1 主成分得点が刺激近傍で記録される波形との相関が高いことを考えると、刺激近傍での電位が十分に大きければ、回帰分析の決定係数が高いということを示唆している。すなわち、刺激中点

からの空間的減衰過程が、各 time point で見ても距離の 2 乗に反比例するモデルで説明できる可能性が高いと言える。

※ 本論文の著者の発表論文「Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y, Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. Clin Neurophysiol (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>)」より Clinical Neurophysiology 誌に使用許可を確認し一部改変して掲載。

2 本の時系列データの推移から、第 1 主成分得点の絶対値が十分に大きい time point においては決定係数 (R^2) が高いという傾向が示唆された。主成分分析の結果から、第 1 主成分得点はすなわち、刺激近傍の電極で記録される電位変化の主要な要素であると考えられるため、第 1 主成分得点の絶対値が大きい time point においては、刺激近傍の電極で記録される電位の絶対値が全体的に大きいことを意味している。つまりこの結果は、刺激近傍の電位が十分な大きさを持つ瞬間においては、その電位の空間的分布が距離の 2 乗に反比例して広がる性質を持っていることを示唆している。VCP が影響をしている可能性が高い場合、“zero-time delay”により各瞬間において空間的な減衰を表すことが理論的に想定され、その想定に矛盾しない結果と考えられる。なお、第 1 主成分得点の絶対値が小さい瞬間において回帰分析の決定係数が小さいのは、信号源が小さいために VCP として形成される電位が相対的に小さくまた範囲も狭く、背景波や CCEP の影響の方が相対的に大きくなってしまいうからであると考えることができる。

VI. 考察

A. 本研究結果のまとめ

本研究により改めて、CCEP マッピングにおいて刺激近傍には症例、session に関わらず大きな電位変化が生じていることが示された。そして、空間的解析により、計測される電位は刺激部位からの距離の 2 乗で減衰すること、時間的解析により、計測される電位の時間変化のパターンが均一であることが示された。それらは、『刺激近傍の記録電位の主要素が刺激直下に生じる大きな信号源の VCP である』という本研究の仮説から導かれる VCP が持つ性質に極めてよく合致した。これらの性質に加え、解析過程において特徴的な 2 つの現象も観察され、本研究の仮説の妥当性を支持するものと考えられた。

本研究の結果から、CCEP マッピングにおいて、特に刺激近傍の記録電位について解釈を与える場合は、記録電位が必ずしも直下の誘発反応を示すわけではなく、刺激直下の信号源による VCP が大きく影響している可能性を念頭に置く必要があることが示唆された。また、実用的な面では回帰分析により VCP の影響が及ぶ範囲を推定し、将来性の面では回帰分析や主成分分析の結果から逆に VCP の影響を評価し算術的に低減する方法論も提案できると考えられた。主成分分析の時系列データは誘発反応のメカニズムにも示唆を与えるものと考えられた。さらに副次的な意義として、これまでの報告では刺激局所の皮質興奮性やてんかん原性を評価する際に刺激電極周囲の振幅を評価していたが^{69,71}、直接的に計測できない刺激直下の信号源の大きさ

を VCP の振幅 (今回の回帰分析でモデル式の “ a ” にあたる部分) で評価することで、より信頼性の高い推定が可能となるものと考えられた。

B. 空間的要素、回帰分析に関する考察

空間的要素に焦点を当てて施行した回帰分析においては、記録電位の全体、特に刺激近傍の電位変化に関して、高い決定係数を持ってモデル式①が fit することが示された。また、モデル式①についてはモデル式②の結果からその妥当性が示された。この結果は、刺激近傍からの電位の空間的広がりが距離の 2 乗に反比例して減衰するという性質を持つことを示唆している。RMS の変化量での回帰分析だけではなく、各瞬間における電位についても同様の性質があることが示されたため、本研究の仮説から導かれる VCP の空間的性質に一致した結果と考えられる。

回帰分析の結果からはもう 1 つ、今回の我々の条件下ではあるが、減衰の様子が刺激中心から 30 mm 程度まで観察されるという所見が得られた。過去の文献では、VCP を考慮した報告でも 15 mm の範囲内を除外したとしか記載されておらず⁷⁶、今回詳細に検討することで実際にはそのおよそ 2 倍の距離にまで影響が及んでいる可能性が示唆された。仮説の検討自体が、CCEP マッピングの解釈を左右するものであるが、この 30mm は現実的で実用的な示唆を我々に与えてくれるものと考えられる。すなわち、本研究のような解析を行わなくとも、刺激中心から 30 mm 程度の範囲内においては CCEP の結果の解釈に慎重になるべきであるという示唆である。もちろん、

刺激条件が異なればこの範囲は変動する可能性も考えられるため、今後さらに刺激条件に応じた減衰範囲の検討が必要と考えられる。

なお、遠隔皮質における反応については、“robust regression”を用いることにより、回帰分析の外れ値として回帰曲線上の電位変化と区別することが可能であると考えられた。今回一部の session では遠隔皮質の反応は明瞭ではなかったが、今回解析対象としたデータが最低電流値の刺激を用いたものであり、遠隔皮質に十分な電位が誘発されなかった可能性や、記録範囲が不十分で記録範囲外に誘発反応があった可能性などが考えられる。この外れ値については、VCP が持つ性質とは異なる性質を持つ反応と考えられ、これはいわゆる記録電極の直下に信号源を持つ CCEP であることが示唆される。今回の回帰分析という手法により、遠隔皮質の CCEP については回帰分析の外れ値として明瞭な区別ができる可能性が示された。また、必ずしも遠隔皮質でない部分においても、回帰分析から著しく外れたものに関しては、その電極の直下に明瞭な CCEP が生じている可能性があり、回帰分析を用いることにより、見かけ上隠れたそれらの誘発反応についても抽出できる可能性があるのではないかと考えている。

さらに前述のように、回帰分析は刺激局所の皮質興奮性やてんかん原性について示唆を与えるものと考えられた。今回の回帰分析でモデル式の“ a ”は直接的に計測できない刺激直下の信号源の大きさを反映しているものと考えられる。これまでの報告では刺激局所の皮質興奮性やてんかん原性について、刺激電極周囲の振幅を用いて

評価していた^{69,71}。今回の結果を参照すれば、回帰分析により直接的に計測できない刺激直下の信号源の大きさを推定することでより高い信頼性が得られるのではないかと考えている。

C. 時間的要素、主成分分析に関する考察

CCEP マッピングにおいて記録される電位の時間的側面について、主成分分析により指標となる主要素を抽出することで、いくつかの性質が明らかとなった。1つは、刺激近傍の電極で記録される波形が、第1主成分得点に高い相関を示すという点である。繰り返すようであるが、容積伝導電位は“zero-time delay”で形成されるため、VCP の元となる信号源の時系列情報が、その影響が及ぶ範囲において共有されることが予想される。第1主成分得点の時間変化が想定される信号源の時系列情報を反映したものすれば、この結果は本研究の仮説から導かれる VCP の時間的性質に合致した結果と考えられた。もう1つは位相逆転現象であるが、これは別項にて後述する。

刺激周囲の波形の性質について検証する意味の他に、主成分分析の結果から以下の2点も示唆された。1つは、刺激周囲と遠隔地での波形は異なる時系列データを持つことを応用し VCP の影響を分離できる可能性が提案された点である。もう1つは、主成分得点の時系列情報から各所の誘発反応のメカニズムについて示唆が得られる可能性がある点である。これらに関しては今後、他のマッピング法との比較や基礎実験との整合性の評価を行っていく必要があると考えられる。

時間的性質に関して本来は“zero-time delay”を厳密に証明することが仮説の検証のためにはふさわしいと考えられるが、現実的には下記のような方法論的境界のため証明できていない。例えば、刺激近傍において全ての電極でピーク潜時が完全に一致するかを分析しても実際にはそういった結果は得られていない。方法論的境界の1つめは、CCEPと背景活動の存在である⁸⁶。実際の記録電位にはVCPの成分だけではなく、CCEPと背景活動も含まれていると考えられる。これらも時間変動しており、その影響によりピーク潜時に多少のばらつきを生じている可能性が考えられる。2つめは電極間の加算回数が異なるという点である。CCEPマッピングにおいては背景活動の影響を低減するために、加算平均法が必要とされる。しかしながら、各電極でノイズの混入や脳波の飽和状態が異なるため、それらを取り除くと加算回数が電極間で異なってしまう。これにより、各電極で得られる加算波形は全く同じ時間の情報を有しているわけではなく、この点が加算波形のピーク潜時のばらつきに寄与している可能性が考えられる。本研究ではこれらの方法論的制約から厳密には“zero-time delay”を証明できていないわけではないが、主成分分析の結果及び各time pointでの回帰分析の結果は、“zero-time delay”の存在を強く示唆するものと考えられる。

D. 特徴的現象について

1. 解剖学的ギャップに関わらず一様に連続する電位の減衰過程

1 症例ではあるものの観察されたこの現象は、電位の減衰が刺激中心からの直線

距離にのみによって規定されるという性質を示唆し、本研究の仮説を強く支持する特徴的な現象と考えられる。我々が前提とした仮説に対立して、側頭葉で記録された電位がシルビウス裂を迂回して走行する白質を介して電極直下に電気生理学的に誘発された電位であるとは考えにくい。もちろん、機能的に密接に連結しているために一見同じように見えるという可能性や、偶発的に連続している可能性は否定できないものの、他の所見と合わせることで VCP の影響が反映されていることを示唆する現象と考えられる。脳溝を挟んで密に接している場所を均一な容積導体とみなせば、容積伝導にて形成された電位がシルビウス裂を跨いて連続的に減衰していくことは矛盾なく受け入れることが可能と考える。

2. 位相逆転現象

特徴的な現象の 2 つめとして、複数の症例で位相逆転現象が観察された。繰り返しになるが、前述の図 11 で示すように、位相逆転現象は刺激中心部に大きな信号源が発生していることを前提としている。それにより形成される電位、すなわち VCP が広範囲（回帰分析の結果を参照すれば、30 mm 程度の広がりを持っている可能性が示唆される）に及び、かつ、電流双極子の 0 電位平面が脳表との交線を生じ、信号に対して極性の異なる位置から観察するという状況が生まれたために観測された結果と考えられる。SEP における位相逆転の状況とは少し異なるが、信号源の傾きと脳表の曲率、及び VCP が及ぶ距離との関係性によって出現する現象と考えられる。位相

逆転現象が認められなかった症例については、位相逆転を示す交線が生じていない、または、交線が刺激中心から離れたところに生じていたために明瞭な位相逆転現象として観察されなかった、と想定することで説明可能と考えられる。

この位相逆転現象の重要性は、ある1つの大きな信号源を前提としている点であり、これはすなわち本研究で前提とした仮説の根幹に他ならない。本研究の仮説に対立して、それぞれが電極直下に白質を介して電気生理学的に誘発された電位であると考え、ある場所を境に極性が反転することの説明ができない。実際の位相逆転の境界線は、一部は脳溝に一致しているように見え、その意味では何らかの機能的・生理学的な関与により極性が反転したと説明ができないわけではない。しかしながら、脳溝が全症例での境界線となっているわけではないこと、また一部の境界線が脳溝に一致しているのは脳溝の部分で脳表の曲率に変化しているためであると説明できることから、この位相逆転現象は本研究の仮説と矛盾せず、むしろ仮説を支持する現象と考えられる。

E. 本研究の限界と今後の課題

本研究にはいくつかの限界が存在する。

1つめは、これまでも繰り返し言及している、“zero-time delay”の証明である。

これに関する方法論的限界については前述の通りである。CCEPに関しての初期の報告では、N1 や N2 といったピーク潜時を指標とする解析が広く行われていたが、近

年では RMS を用いて解析した報告が増えている^{59, 67, 68}。また、本研究で位相逆転現象が観察されたことを考慮すると、そもそも古典的な N1 や N2 での比較では、正確な時間・定量解析は困難であると考えられる。また、実際に各 time point での回帰分析のみならず、RMS の変化量を用いた回帰分析でも空間的減衰という特徴を示すことができている。今後、本研究での結果を臨床応用につなげるためには、厳密な“zero-time delay”へ言及するというよりは、厳密性には欠けるものの簡便で全体像を捉えた RMS を使用していくことは非常に有用であると考えられた。

2 つめは、VCP の信号源についての説明である。本来であれば信号源を観測し、演繹的に周囲に予想される電位を計算し実測値との比較を行うのが、最も直接的に VCP を示す方法であると考えられる。しかしながら、方法論的に信号源を直接観察することは困難であり、どうしても間接的かつ帰納的に推定する他ない。信号源の実態としては、過去の文献から DCR (direct cortical response) などであることが推測される^{92, 93}。しかし、実際にはまだ明らかにされていない問題であり、今後さらに具体的な事例について情報を集める必要がある。本研究の解析を進めて、回帰分析により信号源の大きさを推測する、主成分分析により得られる時系列データから信号源発生のメカニズムについて検討するなど、分析を続けていく必要があると考えられる。本研究では VCP の性質として理想的・理論的条件としていくつかの前提を元にしていて、実際の測定は理想的条件下ではなく、誤差や理論式・近似式からのずれも生じているはずである。今後、実際の信号源及び VCP の推定には、これらの誤差やずれ

の部分についても考慮し詳細に分析していく必要があると考えられる。

最後に、本研究で行った解析は電磁気学的、数理的な理論に基づくものであり、実際の皮質機能及びネットワークとの関連について具体的には言及していない。VCPの存在を仮定し、その影響を数理的に除したと考える結果を用いて、解剖学的もしくは機能的な結果、すなわち、他のマッピング法との比較を行い、本研究の仮説の妥当性についてさらに進んだ形で検証する必要があると考える。

VII. 結論

我々は、CCEP マッピングにおける記録電位の空間的分布を明らかにするとともに、特に刺激近傍で記録される電位の空間的性質及び時間的性質について解析を行い、『刺激近傍の記録電位の主要素が刺激直下に生じる大きな信号源の VCP である』という仮説を検証した。本研究により、記録電位、特に刺激近傍の記録電位は刺激中心から空間的に一様に、距離の 2 乗に反比例して減衰する性質を持ち、また、刺激近傍の波形は共通する時系列パターンを有することが明らかとなった。これらは容積伝導電位の特徴と合致すると考えられた。加えて、解剖学的ギャップを超えても電位の減衰が一様であったことや、刺激近傍における波形の位相逆転現象が観察されたことは、仮説を支持する特徴的な現象と考えられた。これにより、刺激近傍の記録電位には VCP が大きく影響している可能性が示唆された。今回得られた知見は、CCEP マッピングにおいて、特に刺激近傍の電位について解釈を与える場合や反応全体として評価を行う場合に有用であり、今後の CCEP マッピングの精度向上・発展に大きく寄与するものと考えられた。

VIII. 謝辞

本研究の機会を与えて下さり、ご指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学教授・齊藤延人先生に深く感謝いたします。本研究の遂行にあたり臨床・研究両面でご指導・ご助言を賜りました東京大学医学部脳神経外科助教・國井尚人先生に深謝いたします。また、研究についての具体的なご助言を賜りました自治医科大学脳神経外科教授・川合謙介先生、NTT 東日本関東病院脳神経外科・松尾健先生に心より感謝いたします。

IX. 引用文献

1. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 4:476-486, 2005.
2. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 358:18-27, 2008.
3. Martin S, Millan JD, Knight RT, Pasley BN. The use of intracranial recordings to decode human language: Challenges and opportunities. *Brain Lang* 2016 (article in press).
4. Geschwind N. The organization of language and the brain. *Science* 170:940-944, 1970.
5. Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 331:585-589, 1988.
6. Price CJ. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage* 62:816-847, 2012.
7. McCarthy G, Blamire AM, Rothman DL, Gruetter R, Shulman RG. Echo-planar magnetic resonance imaging studies of frontal cortex activation during word generation in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:4952-4956, 1993.

8. Hinke RM, Hu X, Stillman AE, et al. Functional magnetic resonance imaging of Broca's area during internal speech. *Neuroreport* 4:675-678, 1993.
9. Giussani C, Roux FE, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery* 66:113-120, 2010.
10. Salmelin R, Hari R, Lounasmaa OV, Sams M. Dynamics of brain activation during picture naming. *Nature* 368:463-465, 1994.
11. Hari R, Salmelin R. Magnetoencephalography: From SQUIDS to neuroscience. *Neuroimage 20th anniversary special edition. NeuroImage* 61:386-396, 2012.
12. Rossi S, Telkemeyer S, Wartenburger I, Obrig H. Shedding light on words and sentences: near-infrared spectroscopy in language research. *Brain Lang* 121:152-163, 2012.
13. Quaresima V, Bisconti S, Ferrari M. A brief review on the use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for language imaging studies in human newborns and adults. *Brain Lang* 121:79-89, 2012.
14. Flitman SS, Grafman J, Wassermann EM, et al. Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 50:175-181, 1998.

15. Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 1:73-79, 2000.
16. Picht T, Krieg SM, Sollmann N, et al. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery* 72:808-819, 2013.
17. Hartwigsen G. The neurophysiology of language: Insights from non-invasive brain stimulation in the healthy human brain. *Brain Lang* 148:81-94, 2015.
18. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *NeuroImage* 17:77-94, 2002.
19. Catani M, Jones DK, ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 57:8-16, 2005.
20. Catani M, Dell'acqua F, Bizzi A, et al. Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation. *Cortex* 48:1262-1287, 2012.
21. Gierhan SM. Connections for auditory language in the human brain. *Brain Lang* 127:205-221, 2013.
22. Muthusami P, James J, Thomas B, Kapilamoorthy TR, Kesavadas C. Diffusion tensor imaging and tractography of the human language pathways: moving into the clinical realm. *J Magn Reson Imaging* 40:1041-1053, 2014.
23. Mitchell TJ, Hacker CD, Breshears JD, et al. A novel data-driven approach to

- preoperative mapping of functional cortex using resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 73:969-982; discussion 982-963, 2013.
24. Tie Y, Rigolo L, Norton IH, et al. Defining language networks from resting-state fMRI for surgical planning--a feasibility study. *Hum Brain Mapp* 35:1018-1030, 2014.
 25. DeSalvo MN, Tanaka N, Douw L, et al. Resting-State Functional MR Imaging for Determining Language Laterality in Intractable Epilepsy. *Radiology* 281:264-269, 2016.
 26. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 10:186-198, 2009.
 27. Balter S, Lin G, Leyden KM, Paul BM, McDonald CR. Neuroimaging correlates of language network impairment and reorganization in temporal lobe epilepsy. *Brain Lang* 2016 (article in press).
 28. Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 71:316-326, 1989.
 29. Lesser R, Gordon B, Uematsu S. Electrical stimulation and language. *J Clin Neurophysiol* 11:191-204, 1994.
 30. Mandonnet E, Winkler PA, Duffau H. Direct electrical stimulation as an input gate

- into brain functional networks: principles, advantages and limitations. *Acta Neurochir (Wien)* 152:185-193, 2010.
31. Duffau H. The challenge to remove diffuse low-grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir (Wien)* 154:569-574, 2012.
 32. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 30:2559-2565, 2012.
 33. Lesser RP, Luders H, Klem G, Dinner DS, Morris HH, Hahn J. Cortical afterdischarge and functional response thresholds: results of extraoperative testing. *Epilepsia* 25:615-621, 1984.
 34. Pouratian N, Cannestra AF, Bookheimer SY, Martin NA, Toga AW. Variability of intraoperative electrocortical stimulation mapping parameters across and within individuals. *J Neurosurg* 101:458-466, 2004.
 35. Blume WT, Jones DC, Pathak P. Properties of after-discharges from cortical electrical stimulation in focal epilepsies. *Clin Neurophysiol* 115:982-989, 2004.
 36. Babajani-Feremi A, Narayana S, Rezaie R, et al. Language mapping using high gamma electrocorticography, fMRI, and TMS versus electrocortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 127:1822-1836, 2016.
 37. Wang Y, Fifer MS, Flinker A, et al. Spatial-temporal functional mapping of language

- at the bedside with electrocorticography. *Neurology* 86:1181-1189, 2016.
38. Schevon CA, Carlson C, Zaroff CM, et al. Pediatric language mapping: sensitivity of neurostimulation and Wada testing in epilepsy surgery. *Epilepsia* 48:539-545, 2007.
 39. Kojima K, Brown EC, Rothermel R, et al. Multimodality language mapping in patients with left-hemispheric language dominance on Wada test. *Clin Neurophysiol* 123:1917-1924, 2012.
 40. Borchers S, Himmelbach M, Logothetis N, Karnath HO. Direct electrical stimulation of human cortex - the gold standard for mapping brain functions? *Nat Rev Neurosci* 13:63-70, 2012.
 41. Karakis I, Leeman-Markowski BA, Leveroni CL, et al. Intra-stimulation discharges: an overlooked cortical electrographic entity triggered by direct electrical stimulation. *Clin Neurophysiol* 126:882-888, 2015.
 42. Kunii N, Kamada K, Ota T, Kawai K, Saito N. A detailed analysis of functional magnetic resonance imaging in the frontal language area: a comparative study with extraoperative electrocortical stimulation. *Neurosurgery* 69:590-596; discussion 596-597, 2011.
 43. Crone NE, Hao L, Hart J, Jr., et al. Electrocorticographic gamma activity during word production in spoken and sign language. *Neurology* 57:2045-2053, 2001.
 44. Sinai A, Bowers CW, Crainiceanu CM, et al. Electrocorticographic high gamma

- activity versus electrical cortical stimulation mapping of naming. *Brain* 128:1556-1570, 2005.
45. Kunii N, Kamada K, Ota T, Kawai K, Saito N. Characteristic profiles of high gamma activity and blood oxygenation level-dependent responses in various language areas. *NeuroImage* 65:242-249, 2013.
 46. Kunii N, Kamada K, Ota T, Greenblatt RE, Kawai K, Saito N. The dynamics of language-related high-gamma activity assessed on a spatially-normalized brain. *Clin Neurophysiol* 124:91-100, 2013.
 47. Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:5951-5955, 1992.
 48. Hasenstaub A, Shu Y, Haider B, Kraushaar U, Duque A, McCormick DA. Inhibitory postsynaptic potentials carry synchronized frequency information in active cortical networks. *Neuron* 47:423-435, 2005.
 49. Cardin JA, Carlen M, Meletis K, et al. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 459:663-667, 2009.
 50. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 11:100-113, 2010.
 51. Crone NE, Sinai A, Korzeniewska A. High-frequency gamma oscillations and

- human brain mapping with electrocorticography. *Prog Brain Res* 159:275-295, 2006.
52. Lachaux JP, Axmacher N, Mormann F, Halgren E, Crone NE. High-frequency neural activity and human cognition: past, present and possible future of intracranial EEG research. *Prog Neurobiol* 98:279-301, 2012.
53. Kamada K, Sawamura Y, Takeuchi F, et al. Expressive and receptive language areas determined by a non-invasive reliable method using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Neurosurgery* 60:296-305; discussion 305-296, 2007.
54. Zaca D, Nickerson JP, Deib G, Pillai JJ. Effectiveness of four different clinical fMRI paradigms for preoperative regional determination of language lateralization in patients with brain tumors. *Neuroradiology* 54:1015-1025, 2012.
55. Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, et al. Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 127:2316-2330, 2004.
56. Conner CR, Ellmore TM, DiSano MA, Pieters TA, Potter AW, Tandon N. Anatomic and electro-physiologic connectivity of the language system: a combined DTI-CCEP study. *Comput Biol Med* 41:1100-1109, 2011.
57. Keller CJ, Bickel S, Entz L, et al. Intrinsic functional architecture predicts electrically evoked responses in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*

- 108:10308-10313, 2011.
58. Koubeissi MZ, Lesser RP, Sinai A, Gaillard WD, Franaszczuk PJ, Crone NE. Connectivity between perisylvian and bilateral basal temporal cortices. *Cerebral Cortex* 22:918-925, 2012.
59. Enatsu R, Kubota Y, Kakisaka Y, et al. Reorganization of posterior language area in temporal lobe epilepsy: a cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy Res* 103:73-82, 2013.
60. Araki K, Terada K, Usui K, et al. Bidirectional neural connectivity between basal temporal and posterior language areas in humans. *Clin Neurophysiol* 126:682-688, 2015.
61. Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Bingaman W, Shibasaki H, Luders HO. Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 130:181-197, 2007.
62. Kikuchi T, Matsumoto R, Mikuni N, et al. Asymmetric bilateral effect of the supplementary motor area proper in the human motor system. *Clin Neurophysiol* 123:324-334, 2012.
63. Swann NC, Cai W, Conner CR, et al. Roles for the pre-supplementary motor area and the right inferior frontal gyrus in stopping action: electrophysiological responses and functional and structural connectivity. *NeuroImage* 59:2860-2870, 2012.

64. Enatsu R, Matsumoto R, Piao Z, et al. Cortical negative motor network in comparison with sensorimotor network: a cortico-cortical evoked potential study. *Cortex* 49:2080-2096, 2013.
65. Matsumoto R, Nair DR, Ikeda A, et al. Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. *Hum Brain Mapp* 33:2856-2872, 2012.
66. Matsuzaki N, Juhasz C, Asano E. Cortico-cortical evoked potentials and stimulation-elicited gamma activity preferentially propagate from lower- to higher-order visual areas. *Clin Neurophysiol* 124:1290-1296, 2013.
67. Kubota Y, Enatsu R, Gonzalez-Martinez J, et al. In vivo human hippocampal cingulate connectivity: a corticocortical evoked potentials (CCEPs) study. *Clin Neurophysiol* 124:1547-1556, 2013.
68. Enatsu R, Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, et al. Connections of the limbic network: a corticocortical evoked potentials study. *Cortex* 62:20-33, 2015.
69. Iwasaki M, Enatsu R, Matsumoto R, et al. Accentuated cortico-cortical evoked potentials in neocortical epilepsy in areas of ictal onset. *Epileptic Disord* 12:292-302, 2010.
70. 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* 101:76-87, 2012.

71. Enatsu R, Piao Z, O'Connor T, et al. Cortical excitability varies upon ictal onset patterns in neocortical epilepsy: a cortico-cortical evoked potential study. *Clin Neurophysiol* 123:252-260, 2012.
72. Saito T, Tamura M, Muragaki Y, et al. Intraoperative cortico-cortical evoked potentials for the evaluation of language function during brain tumor resection: initial experience with 13 cases. *J Neurosurg* 121:827-838, 2014.
73. Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, et al. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp* 35:4345-4361, 2014.
74. Tamura Y, Ogawa H, Kapeller C, et al. Passive language mapping combining real-time oscillation analysis with cortico-cortical evoked potentials for awake craniotomy. *J Neurosurg* 125:1580-1588, 2016.
75. Keller CJ, Honey CJ, Megevand P, Entz L, Ulbert I, Mehta AD. Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369, 2014.
76. Keller CJ, Honey CJ, Entz L, et al. Corticocortical evoked potentials reveal projectors and integrators in human brain networks. *J Neurosci* 34:9152-9163, 2014.
77. Kajikawa Y, Schroeder CE. How local is the local field potential? *Neuron* 72:847-858, 2011.

78. Wyllie E. The Treatment of epilepsy : principles and practice: Lea & Febiger, 1993.
79. Tenke CE, Kayser J. Generator localization by current source density (CSD): implications of volume conduction and field closure at intracranial and scalp resolutions. Clin Neurophysiol 123:2328-2345, 2012.
80. Buzsaki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes. Nat Rev Neurosci 13:407-420, 2012.
81. 加藤 元. 脳波律動の発現機構(I). 臨床脳波 40:399-405, 1998.
82. de Munck JC, van Dijk BW, Spekreijse H. Mathematical dipoles are adequate to describe realistic generators of human brain activity. IEEE Trans Biomed Eng 35:960-966, 1988.
83. Homma S, Nakajima Y, Musha T, Okamoto Y, He B. Dipole-tracing method applied to human brain potentials. J Neurosci Methods 21:195-200, 1987.
84. 中島 祥. 脳電位の双極子追跡とその臨床応用. 千葉医学雑誌 66:89-93, 1990.
85. Zaveri HP, Duckrow RB, Spencer SS. Concerning the observation of an electrical potential at a distance from an intracranial electrode contact. Clin Neurophysiol 120:1873-1875, 2009.
86. Schevon CA, Goodman RR, McKhann G, Jr., Emerson RG. Propagation of epileptiform activity on a submillimeter scale. J Clin Neurophysiol 27:406-411, 2010.

87. Seoane F, Lindecrantz K, Olsson T, Kjellmer I, Flisberg A, Bagenholm R. Brain electrical impedance at various frequencies: the effect of hypoxia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 3:2322-2325, 2004.
88. Logothetis NK, Kayser C, Oeltermann A. In vivo measurement of cortical impedance spectrum in monkeys: implications for signal propagation. *Neuron* 55:809-823, 2007.
89. Yang L, Zhang G, Song J, et al. Ex-Vivo Characterization of Bioimpedance Spectroscopy of Normal, Ischemic and Hemorrhagic Rabbit Brain Tissue at Frequencies from 10 Hz to 1 MHz. *Sensors (Basel)* 16, 2016.
90. Srinivasan R, Winter WR, Nunez PL. Source analysis of EEG oscillations using high-resolution EEG and MEG. *Prog Brain Res* 159:29-42, 2006.
91. Winter WR, Nunez PL, Ding J, Srinivasan R. Comparison of the effect of volume conduction on EEG coherence with the effect of field spread on MEG coherence. *Stat Med* 26:3946-3957, 2007.
92. Harding GW. The currents that flow in the somatosensory cortex during the direct cortical response. *Exp Brain Res* 90:29-39, 1992.
93. Goldring S, Harding GW, Gregorie EM. Distinctive electrophysiological characteristics of functionally discrete brain areas: a tenable approach to functional localization. *J Neurosurg* 80:701-709, 1994.

94. Wager TD, Keller MC, Lacey SC, Jonides J. Increased sensitivity in neuroimaging analyses using robust regression. *NeuroImage* 26:99-113, 2005.
95. Toma K, Matsuoka T, Immisch I, et al. Generators of movement-related cortical potentials: fMRI-constrained EEG dipole source analysis. *NeuroImage* 17:161-173, 2002.
96. Daffertshofer A, Lamoth CJ, Meijer OG, Beek PJ. PCA in studying coordination and variability: a tutorial. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 19:415-428, 2004.
97. Briggman KL, Abarbanel HD, Kristan WB, Jr. Optical imaging of neuronal populations during decision-making. *Science* 307:896-901, 2005.
98. Miller KJ, Hebb AO, Ojemann JG, Rao RP, Dennijs M. Task-related principal component analysis: formalism and illustration. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007:5469-5472, 2007.
99. Fukushima M, Saunders RC, Leopold DA, Mishkin M, Averbeck BB. Spontaneous high-gamma band activity reflects functional organization of auditory cortex in the awake macaque. *Neuron* 74:899-910, 2012.
100. He BJ, Zempel JM. Average is optimal: an inverted-U relationship between trial-to-trial brain activity and behavioral performance. *PLoS Comput Biol* 9:e1003348, 2013.
101. de Cheveigne A, Parra LC. Joint decorrelation, a versatile tool for multichannel data

- analysis. *NeuroImage* 98:487-505, 2014.
102. Lueders H, Lesser RP, Hahn J, Dinner DS, Klem G. Cortical somatosensory evoked potentials in response to hand stimulation. *J Neurosurg* 58:885-894, 1983.
103. Wood CC, Spencer DD, Allison T, McCarthy G, Williamson PD, Goff WR. Localization of human sensorimotor cortex during surgery by cortical surface recording of somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg* 68:99-111, 1988.
104. Gregorie EM, Goldring S. Localization of function in the excision of lesions from the sensorimotor region. *J Neurosurg* 61:1047-1054, 1984.
105. Dinner DS, Luders H, Lesser RP, Morris HH. Cortical generators of somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation. *Neurology* 37:1141-1145, 1987.

※ 本論文中的内容の一部については、著者の発表論文「Shimada S, Kunii N, Kawai K, Matsuo T, Ishishita Y, Ibayashi K, Saito N. Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. *Clin Neurophysiol* (本論文提出時、in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>)」より *Clinical Neurophysiology* 誌に使用許可を確認し一部改変して掲載しています。