

## 論文の内容の要旨

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

### 【序文】

現在、脳神経外科手術における言語機能マッピングの gold standard は頭蓋内電極を用いた皮質電気刺激マッピングと言われているが、この検査にも様々な限界が指摘されている。最大の問題は侵襲性であり、検査が長時間におよび、痙攣誘発のリスクを伴う。これらを克服する可能性のあるより低侵襲なマッピング法として、機能的 MRI や高周波脳律動活動が近年注目されている。しかしながら、これらに共通する課題として、皮質間の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。

2004年に初めて報告された皮質-皮質間誘発電位(cortico-cortical evoked potential: CCEP)は、ある皮質に加えられた単発の電気刺激により別の皮質で記録される誘発電位である。皮質間の機能結合を反映し、後方言語野の検出も可能であり、新たな言語機能マッピング法として応用され始めている。加えて、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の検出・評価法として、また、術中モニタリング法としての臨床応用が期待されている。

しかし、現在までに CCEP が誘発される電気生理学的メカニズムは明らかになってはいない。電気刺激が直下の錐体細胞の活動電位を引き起こし、その興奮が白質線維を介して別の皮質に伝播し電位を誘発すると想定されているが、これを直接的に示す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。

CCEP マッピングにおいて現状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。そして、刺激近傍で記録される電位については、振幅が非常に大きいため容積伝導電位の影響を否定しえないという問題があり、この点についてはこれまで詳細に言及されたものはない。そこで本研究では、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、CCEP マッピングの精度向上が期待され、また、生理的・病的ネットワークや刺激局所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。外科治療という観点からは、病変摘出率及び機能温存率の向上に繋がっていくことが期待される。

## 【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“容積伝導電位”の影響を明らかにすることを目的とした。本研究の対象は『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 VCP (volume-conducted potential) と表記し、普遍的な意味での容積伝導電位とは区別する。

まずは、VCP の評価に先立ち、言語システムにおける CCEP マッピングの記録電位の空間的分布を図示し、我々の刺激・測定条件においても、刺激近傍で大きな電位が記録されることを確認した。

続いて、刺激近傍の記録電位及びその分布が、『刺激近傍の記録電位の主要素は刺激直下に生じる大きな信号源の VCP である』との仮説から導かれる性質を有するかを検討した。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、空間的・時間的に2つの性質が導かれる。空間的には電位が距離の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。

## 【方法】

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において、言語機能システムにおける CCEP マッピングを施行した。そのうち、8症例について解析を行った。

まずは、記録電位の空間分布を明らかにするために、脳表上に電気刺激後 5-300 ms の加算波形及び実効値 (root mean square: RMS) の変化量を図示した。

続いて、以下の3つの数理的解析を行った。

最初に、空間的要素についての検討するため、刺激電極からの距離を独立変数、RMS 変化量を従属変数として回帰分析を行った。記録電位が距離の2乗に反比例して減衰することを検証するため、2つのモデル式を設定し評価した。

次に、記録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。主成分分析で得られた主成分得点を指標に各波形との相関係数を求めることで、刺激近傍の波形が共通した時系列パターンを有するかについて検討した。

最後に、電気刺激後 5-300 ms の各時刻の電位を用いて回帰分析を行い、それぞれの瞬間の電位も空間的に2乗に反比例して減衰するモデルに当てはまるか検証した。

## 【結果】

加算波形及び RMS 変化量の表示により、視覚的に刺激近傍及び遠隔皮質の反応が確認された。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。

刺激電極からの距離と RMS 変化量についての回帰分析により、RMS 変化量は距離の 2 乗に反比例して減衰する性質を有することが、視覚的かつ数学的（決定係数  $R^2$  の平均は 0.946）に確認された。また、減衰が及ぶ範囲は約 30 mm 程度であることが示唆された。

時間的要素に焦点をあてた主成分分析からは、刺激近傍で記録される波形が同一主成分と高い相関を示すことが明らかとなった。これにより、刺激近傍の波形は共通した時系列パターンを有する可能性が示唆された。

上記 2 つの解析により、仮説を支持するような特徴的な現象も確認された。1 つめは、解剖学的ギャップ（シルビウス裂）を跨いで一様に連続する電位の減衰過程であり、単純な距離のみにより電位が規定されるというこの現象は、本研究の仮説を支持するものと考えられた。2 つめは位相逆転現象である。位相逆転現象は、大きな信号源の存在とそれを観察する位置の関係によって生じることから、本研究の仮説を支持する特徴的な現象と考えられた。

最後に、各時刻の電位でも回帰分析を行った。主成分分析で確認された位相逆転現象の影響を反映させた。これにより、電位の算術的時間平均である RMS 変化量のみならず、各時刻においても高い決定係数を持って電位が距離の 2 乗に反比例して減衰することが示された。VCP の影響が大きい場合、刺激周囲の電位は“zero-time delay”により各瞬間において空間的に減衰するという理論と矛盾しない結果と考えられた。

### 【考察】

本研究により改めて、CCEP 測定において、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、時間的要素に焦点をあてたそれぞれの解析から、特に刺激近傍の記録電位が持つ空間的・時間的性質が示され、それらは、本研究の『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』とする仮説から導かれる性質に合致することが明らかとなった。これらの性質に加え、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の解釈する際、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、本研究からは新たな知見も得られた。1 つは、刺激中心から 30 mm 程度まで VCP が影響している可能性があるということである。この値は今後の CCEP マッピングにおいて、実用的な指標になると考えられた。もう 1 つは、数理的に VCP の影響と CCEP を分離できる可能性である。この方法論については今後検証が必要と考えられる。さらに副次的な点として、刺激局所の皮質興奮性やてんかん原性の推定に回帰分析から得られる係数を用いることで、より高い信頼性が得られる可能性が示唆された。

本研究では、“zero-time delay” が直接的に証明できておらず、また VCP の信号源について

明示的に言及できていないという限界がある。この点については今後さらに具体的な事例について情報を集め、解析を行う必要があると考えられる。また、臨床応用という観点からは、今回の結果を、機能的・解剖学的な結果、すなわち、他のマッピング法との比較を行う必要があると考えている。

### 【結論】

今回我々は、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性質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、本研究の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。今回の知見は、CCEP マッピングの結果を解釈する場合に重要な情報であり、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。