

# 博士學位論文

脳梁離断術に伴うてんかん発作頻度，頭皮脳波，  
安静時機能的 MRI の変化に関する検討

近畿大学大学院  
医学研究科医学系専攻  
宮内正晴





# 博士學位論文

脳梁離断術に伴うてんかん発作頻度，頭皮脳波，  
安静時機能的 MRI の変化に関する検討

平成 28 年 11 月

近畿大学大学院医学研究科  
医学系専攻(指導:加藤天美 教授)

宮 内 正 晴



# 脳梁離断術に伴うてんかん発作頻度，頭皮脳波， 安静時機能的 MRI の変化に関する検討

近畿大学医学部 脳神経外科学教室

宮内 正晴

(指導：加藤 天美 教授)

Association of callosotomy with the changes in seizure frequency, electroencephalogram,  
and resting-state functional magnetic resonance imaging.

Masaharu Miyauchi, M.D.

Department of Neurosurgery at Kindai University Faculty of Medicine

(Director : Prof. Amami Kato)

## 要 約

一部の難治性てんかん症例に対して脳梁離断術が行われる。本手術により脳梁を介した左右大脳へのてんかん波の波及は抑制され，失立発作や全般発作の頻度は軽減しうる。その一方，本手術後の合併症として脳梁離断症状が出現しうるが，脳梁離断症状の明らかな発生機序あるいは長期予後との関連については明らかではない。近年，magnetic resonance imaging (MRI) 撮像法の進歩により，課題条件下での神経活動に伴う脳局所血流量変化を解剖学的に示すことが可能となった。さらに，安静時に賦活状態となる領域を示す resting-state functional MRI (rs-fMRI) という撮像法も開発された。本研究では rs-fMRI を用い，意識に関連する視床および default mode network (DMN) での機能的結合変化を脳梁離断術前後で評価し，てんかん発作に関連する臨床的特徴および術後に生じる無動無言症状の発生機序の同定を試みた。その結果，脳梁離断術により左右大脳同期性スパイク波の量的頻度的減少がみられ，あわせて左右視床間，右下頭頂小葉 - 後帯状皮質，左右下頭頂小葉間に機能的結合低下が生じ，これらの結合低下がてんかん発作制御に関わることが示唆された。また rs-fMRI 撮像例では，術後早期より体動が著しく減少していた。一方，術式選択や脳梁離断症状の有無はてんかん発作再発までの期間と相関しなかった。以上の結果より，脳梁離断術により生じる視床および DMN の機能的結合低下が，本手術によるてんかん発作制御機構であると同時に無動無言症状の発生機序のひとつであると考えられた。

Key words : 脳梁離断術，難治性てんかん，安静時機能的 MRI，脳梁離断症状，機能的結合

## 緒 言

てんかんは、神経細胞および神経ネットワークの異常活動により、反復性のけいれん発作を来す神経疾患である。てんかん焦点形成には様々な原因があるが、てんかん発作そのものには各種抗てんかん薬が著効することが多い。しかし薬物療法のみではコントロール困難な難治例が少なからず存在し、この場合に手術療法が考慮される。

てんかんに対する手術は大きく二分され、てんかん焦点そのものを摘出する方法と、神経ネットワークを切断する方法とがある<sup>1</sup>。前者は術前検査よりてんかん焦点が明らかであり、かつ該当部位切除により脳機能障害を来し得ない症例に適応される<sup>2</sup>。この場合、術後てんかん発作抑制効果は極めて高い。一方、てんかん焦点が同定し難い場合、神経ネットワークを切断する術式が選択され、その代表例が脳梁離断術である<sup>3</sup>。脳梁には交連線維があり、これらを介して左右大脳が結合している。一部のてんかん発作では、一側大脳から発生した発作波がこの脳梁を介して対側大脳に波及し、左右同期性スパイク波を示す全般性発作を来す。このような症例に対して脳梁離断術は著効するとされる<sup>4</sup>。しかしながら本術式の合併症として脳梁離断症状が出現しうる<sup>5,6</sup>。これは半球間の線維連絡が解剖学的に断たれることで左右大脳間の情報伝達ができないために生じるとされる。脳梁離断症状は大きく急性期症状と慢性期症状に分類される。急性期症状としては、非優位側下肢麻痺・失禁・一過性言語機能低下を来す supplementary motor area (SMA) 症候群が知られる<sup>7</sup>。その他、非優位側上肢の筋緊張低下や協調運動障害も出現しうる。急性期症状のうち最重症の表現型は、患者は覚醒しているにもかかわらず周囲環境に対して反応しえない、いわゆる無動無言症状である。この症状は数日から数ヶ月継続することがある<sup>8,9</sup>。意識は覚醒度 (wakefulness) とアウェアネス (awareness) の2要素で構成され<sup>10</sup>、覚醒度には上行性脳幹網様体賦活系が、アウェアネスには皮質視床路・皮質皮質路が関与しているとされる。前述の無動無言症状はアウェアネスの障害であると示唆されているものの<sup>10</sup>、本症状の解剖学的・生理学的発生機序に関しては明らかではない。

てんかんの病状および治療効果の評価には、脳神経活動の検査が必要である。頭皮脳波は最も一般的に使用される手法であり、てんかん発作波のスクリーニングや簡便な脳活動の計測に有用である<sup>11</sup>。しかし頭皮上に留置された皿電極から脳波を検出するため、皮膚・硬膜・髄液といった構造物により電位は減弱し、脳活動およびスパイク波の局在同定は不正確にならざるを得ない<sup>12</sup>。この欠点を補う方法として、開頭術により脳皮質に電極留置する皮質脳波なる方法が開発された<sup>13</sup>。本手法では頭皮脳波のような電位減衰はなく局在診断に有用であるが、一方で留置そのものが侵襲的であり、かつ脳全体への皮質電極留置は不可能である。そのため留置部位が限定され、一部の脳活動およびスパイク波しか観察できない。他の手法としては、神経活動による電位変化から生じる磁場変化を測定する脳磁図がある<sup>14</sup>。脳磁図の利点は、透磁率が脳から皮膚にいたる構造物の影響を受けず一定であるゆえに脳波信号減衰がないことであるが、信号源の推測方法は確定してない。また測定には磁気遮蔽設備が必要であり、かつ極めて高価であるため一般的には導入困難である。

近年の magnetic resonance imaging (MRI) 撮像方法の進歩により、課題条件下と対照条件下での神経活動に伴う脳局所血流量変化を解剖学的に示すことが可能となった。これは機能的 MRI (functional MRI / fMRI) と呼ばれ、様々な刺激により活性化する脳活動を評価でき、脳内の神経結合や組織的活動の同定に有用である。また近年では、対照条件時よりも課題条件時に脳活動が低下し、むしろ安静時 (resting state) に賦活状態

となる領域の存在が明らかとなった<sup>15</sup>。これらは脳の基底状態を反映する領域として Default Mode Network (DMN) と命名され<sup>16,17</sup>、現在は安静時に自発的に同期して活動する大規模な機能的ネットワークとして認識されている<sup>18</sup>。DMN は内側前頭前野、後帯状回皮質、左右下頭頂小葉で構成され、内省状態や意識の制御に関連すると考えられている<sup>19-21</sup>。安静時 fMRI (resting-state functional MRI / rs-fMRI) はこの DMN の評価に有用である。さらにてんかん症例のネットワーク異常の評価にも応用しうる。てんかんと rs-fMRI に関する先行研究では本手法を用いて成人の強直間代発作や側頭葉内側てんかんの症例における様々な安静時ネットワークの関連が評価され、その結果てんかん症例の脳内では巨視的かつ特徴的な異常ネットワークが観察されている<sup>22-24</sup>。また小児難治てんかん例においても安静時ネットワーク、特に DMN の結合低下が示されている<sup>25</sup>。てんかんにおける棘徐波と DMN の不活化との相関も示されており、DMN の活動低下がてんかん患者の認知力低下に関与している可能性が示唆されている<sup>25,26</sup>。このようにてんかんに関する rs-fMRI の報告は数多くあるが、脳梁離断術と rs-fMRI についての報告は症例報告がなされているだけであり<sup>27</sup>、離断術早期に見られる無動無言症状に関して詳細に検討した報告はない。上記知見に基づき、今回我々は脳梁離断術を行った症例に対して rs-fMRI を撮像し、視床と DMN に着目し脳梁離断術前後における巨視的安静時ネットワークの変化および無動無言症状との関連について検討した。

## 方 法

### 対象症例

本研究では、平成 20 年 4 月から平成 28 年 6 月までに近畿大学医学部附属病院にて脳梁離断術を施行された難治性てんかん症例 29 例を対象とした (表 1)。内訳は男性 21 例、女性 8 例であった。またてんかん初発月齢は平均 54.5 ヶ月 (0.1-180 ヶ月) であり、手術施行時の年齢は平均 16.4 歳 (6-38 歳) であった。本研究は近畿大学医学部倫理委員会における倫理規定に沿って計画・実行され、あらかじめ被験者ないしは保護者から書面による承諾を得た。

表 1：症例要約

評価項目		値
症例数		29
性別	男性	21 (72.4%)
	女性	8 (27.6%)
てんかん発作発症時期 (月齢)		54.5 (0.1–180)
手術時期 (年齢)		16.4 (6–38)
術式	全脳梁離断術	10 (34.5%)
	部分的脳梁離断術	19 (65.5%)
機能的 MRI 施行数		5 (17.2%)
術後入院期間 (日)		18.24 (9–45)
術後観察期間 (月)		33.14 (3–79)
脳梁離断症状発症数		18 (62%)
部分発作頻度 (回/日)	術前	12.8 (0.3–40)
	術後	3.37 (0.07–33)
全般発作頻度 (回/日)	術前	5.18 (0.03–30)
	術後	1.03 (0–10)
失立発作頻度 (回/日)	術前	2.5 (0.2–20)
	術後	0.0013 (0–0.01)

## 脳梁離断術

脳梁離断術は全て本手術に習熟した 1 人の術者が行い、確立された手法に準じて行われた<sup>28</sup>。麻酔薬は全症例で塩酸レミフェンタニルおよびセボフルレンを使用し、呼気終末セボフルレン濃度は 1.3–2.5% に維持した。手術は右もしくは左の傍正中前頭開頭による大脳半球間アプローチにて行った (図 1A)。脳梁露出後、左右半球前頭葉内側面ならびに開頭側前頭葉外側面に硬膜下電極を留置し、スパイク波をモニタリングしながら脳梁離断を施行した (図 1B および図 1E)。脳梁離断は脳梁体部から鈍的に開始し、前方へ向けて膝部・吻部を離断、終板を確認して前方離断を終了した (図 1C)。次に後方へ向けて峡部・膨大部を離断し、脳表電極モニタリングで左右同期性が消失したことを確認し、脳梁離断術終了とした (図 1D および図 1F)。

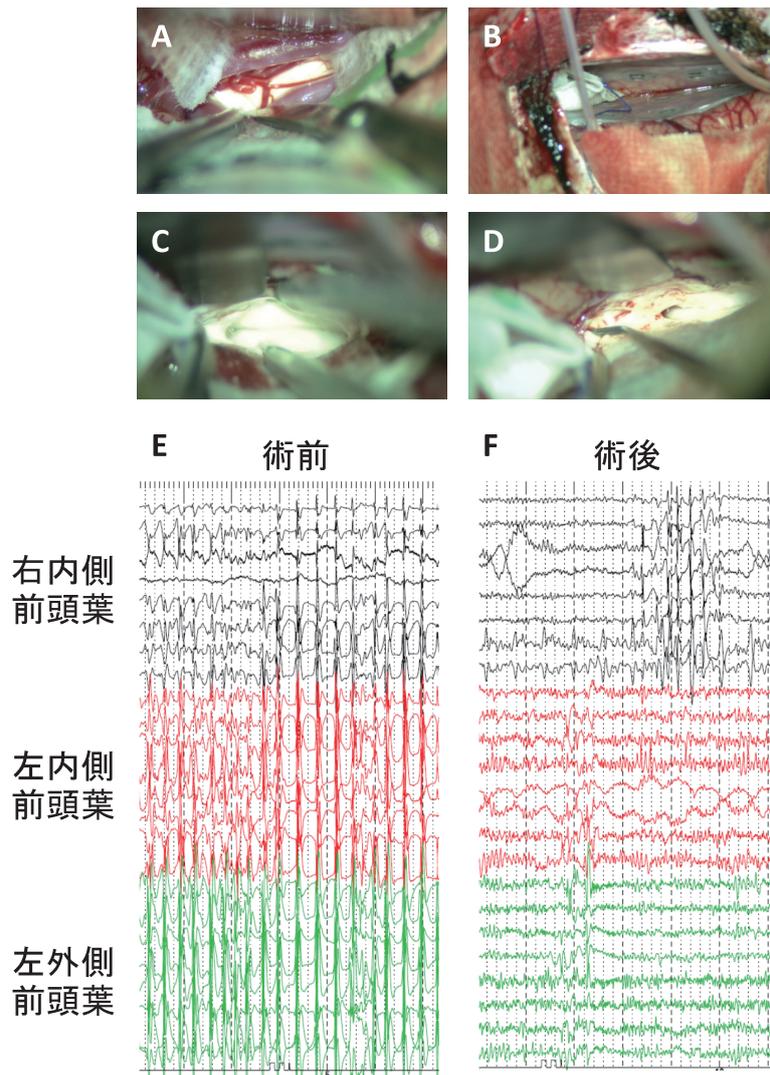


図1：術中所見

A) 大脳半球間アプローチによる脳梁の露出. B) 硬膜下電極留置. C) 脳梁離断開始時.  
D) 脳梁離断術完了時. E) 代表的な脳梁離断術前の皮質脳波. F) 代表的な脳梁離断術後の皮質脳波.

### 頭皮脳波

頭皮脳波は脳梁離断術前および術後平均 10.5 日目 (3-38 日) に測定した. 脳波計 EEG-1100 Neurofax (日本光電) を用い, 国際的 10-20 法に準じて皿電極を頭皮に留置した<sup>11, 12</sup>. 不関電極は両耳朶に留置し, サンプリングレート 500 Hz, 記録速度 30 mm/秒, 記録感度は  $50 \mu\text{V}/5 \text{mm}$  で測定した. 脳波は上から左内側, 右内側, 左外側, 右外側の順に記録・表記した. 左半球は青波形, 右半球は赤波形とした. 安静保持が困難な症例では抱水クロラール 30-50 mg/kg を投与し, 脳波上に体動によるアーチファクトが生じない程度にまで鎮静した. 次に全症例を対象に, 手術前後における 1 分間あたりの同期性スパイク波の変化を比較検証した. スパイク波観察はデジタル脳波計を使用し, 目視にて安静時背景脳波上の 1 分あたりのスパイク波を測定した. さらに脳波再生ソフトウェア Neuroworkbench (日本光電) を用いて全誘導同時に生じるスパイク波を同期性スパイク波と診断し, 上記と同様に測定した.

### rs-fMRI データ取得

MRI 撮像には 32 チャンネルヘッドコイル搭載 Achieva 3.0T MR スキャナー (Phillips, Netherlands) を用い、術前 rs-fMRI は脳梁離断術前 1 週間以内に撮影した。頭部 CT 検査や採血で術後明らかな合併症がないことを確認し、脳梁離断術後 3 日以内に術後 rs-fMRI を撮像した。撮像条件は gradient echo planar 法、パルス反復時間 2,000 ミリ秒、パルス検出時間 35 ミリ秒、フリップ角 82°, 撮像範囲 192 mm, スライス厚 4 mm, 画素数 64 x 64 マトリックス, ボクセルサイズ 2.75 x 2.75 mm, 全撮像時間 308 秒とした。解剖画像は magnetization prepared rapid gradient echo 画像および T1 強調 3D 画像を用いた。被験者は全例精神発達遅滞を有し、術前には安静臥床不可能であったため、術前 rs-fMRI 撮影に際しては通常の rs-fMRI 撮像時に行う閉眼指示は与えず、鎮静薬 (抱水クロラル 30–50 mg/kg およびミダゾラム 0.08–0.15 mg/kg) を用いて鎮静下に撮像した。一方、脳梁離断術後 rs-fMRI 撮像時には鎮静薬は使用しなかった。

### rs-fMRI データ前処理

画像データ前処理には SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) を用い、撮像時の頭部の動きによる画像の位置ずれやスライス間の撮像タイミングのずれを補正し、Montreal Neurological Institute (MNI) 座標系への標準化を行った。次に半値全幅 8 mm の Gaussian Kernel を用いて空間平滑化を行った。

### rs-fMRI 起点相関解析

Conn toolbox (<http://www.alfnie.com/>) を用いて重回帰分析による体動等の影響や fMRI 信号中の非神経活動由来成分の除去を行い、通過帯域 0.008–0.09 Hz の時間帯域通過フィルターを用いて fMRI 信号の低周波成分を抽出した。次に起点に含まれる各ボクセルの平均 fMRI 信号時系列と全脳各ボクセル間のピアソン積率相関係数を求めた。起点相関解析 (seed-based correlation analysis) における起点となる関心領域は、conn toolbox に用意されている Brodmann's area に基づいた関心領域を使用した。本研究では、意識に関連する皮質視床路 (視床)<sup>29</sup> および DMN を構成する内側前頭前野・左右下頭頂小葉・後帯状皮質の 5 領域に関心領域を設定した<sup>23</sup>。rs-fMRI を撮像した全症例 (n=5) より各部位間の相関係数を求めた。相関図示は MRICron (<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/>) を用い、得られた起点と各ボクセルとの相関係数を T1 強調画像上に重畳した。

### rs-fMRI 中の体動量評価

一般に rs-fMRI 測定時、画像補正用パラメーターとして 3 次元方向の体動量を測定する<sup>30,31</sup>。本研究では、最初に撮像されたスキャン画像を基準として各スキャン画像の 3 次元方向への移動量をそれぞれ x, y, z とし、 $\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$  を各スキャン画像の体動量として算出した。

## 統計学的解析

脳梁離断術前後の同期性スパイク波数, 同期スパイク波頻度, 関心領域間の相関係数変化および fMRI 撮像時の体動の比較については Student の t 検定を行い, 時間解析には Log-rank 検定を行った. また多変量解析にはコックス比例ハザード回帰分析を行った. これらのデータ解析処理には R Environment (R Project) および EZR プラグインを用い<sup>32,33</sup>,  $P<0.05$  で有意差ありと判定した.

## 結 果

### 脳梁離断術を施行された難治性てんかん患者の特徴

対照症例 29 例のうち, 全脳梁離断術は 10 例, 部分的離断術は 19 例に施行した. 脳梁離断術前後で rs-fMRI 撮像は 5 例に行った. 術後平均入院日数は 18.24 日 (9–45 日) であり, 退院後の病状観察期間の平均は 33.1 ヶ月 (3–79 ヶ月) であった. 手術後に急性期脳梁離断症状を来した症例は 18 例であった. 経過中, 部分発作あるいは全般発作は全 29 例にみられ, 失立・転倒発作再発は 4 例に見られた. 多変量解析では, 術前罹病期間および手術時年齢と, 失立発作・部分発作頻度に明らかな相関は見られなかった.

### 手術前後での同期性スパイク波の変化

手術前後の発作間欠期頭皮脳波の代表症例を示す (図 2). 症例は 9 歳 女性, Lennox-Gastaut syndrome による難治性てんかんに対して全脳梁離断術を施行した. 本症例では rs-fMRI は行わなかった. 術後より失立発作は消失し, 無動無言症状は見られなかった. 術前脳波ではスパイク波 (図 2A 赤矢印) が全誘導で認められ, 大半のスパイク波が左右同期していた (青矢印). 術後は左半球のスパイク波は残存し (図 2B 赤矢印), 左半球でみられるスパイク波の大半は右半球へと伝わらなかった. しかし一部のスパイク波は右下頭頂小葉へ波及していた (青矢印). 全症例を対象にこれらの変化を統計学的に評価したところ, 手術前と比較し手術後には同期性スパイク波発生数の著明な減少がみられた ( $P<0.0001$ ; 図 2C). 同様に, 全スパイク波中の同期性スパイク波発生頻度も手術後には著明な減少をみた ( $P=0.00535$ ; 図 2D).

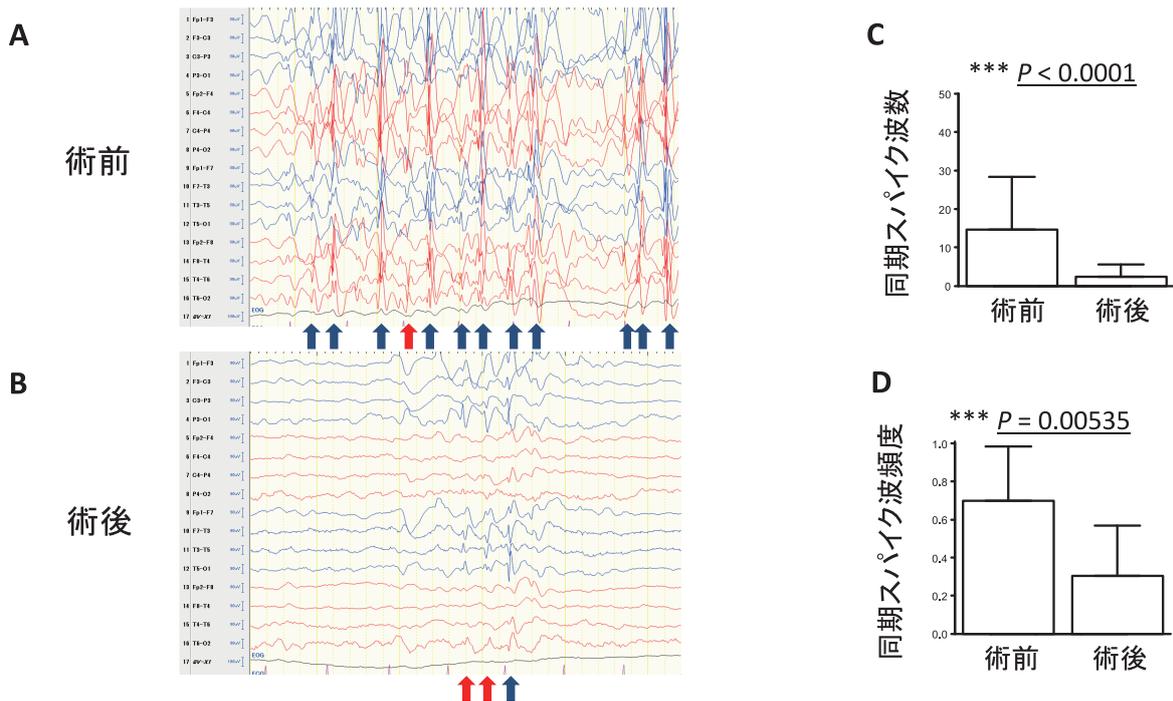


図 2：手術前後での同期性発作波の変化

A) 代表的な脳梁離断術前の頭皮脳波. B) 代表的な脳梁離断術後の頭皮脳波. 赤矢印: スpike波, 青矢印: 同期性 spike 波. C) 脳梁離断術を施行した全症例 (n=29) を対象とし, 脳梁離断術前後の頭皮脳波検査における 1 分間当たりの同期性 spike 波の数を比較した. D) 前述同期性 spike 波の頻度の比較.  $P$  値は Student の  $t$  検定にて算出し,  $P < 0.05$  を有意差有りとした.

### 手術前後での rs-fMRI の変化

全症例中 5 例に対し, 手術前後で rs-fMRI を施行し, 視床ならびに DMN に着目し評価した (表 2 および 図 3). 全脳梁離断術は 2 例に対して施行され, 3 例に対して部分離断術が施行された. 以下に代表例を提示する (表 2 症例 3). 症例は 13 歳 女性, 徐波睡眠時てんかん放電重積症候群による難治性てんかんに対して 4/5 離断術を施行した. 術後 2 日間無動無言症状がみられた. 本症例の rs-fMRI 上で左視床に関心領域を設定すると, 術前には左右視床間に正の相関がみられたが, 術後には対側視床への相関は消失した (図 3A). 右視床に関心領域を設定すると, 術前には左右視床への正の相関がみられた. また術後には対側視床への相関は消失した (図 3B). 内側前頭前野に関心領域を設定すると, 術前には内側前頭前野に正の相関がみられたが, 術後は内側前頭前野への相関は減少した (図 3C). 後帯状皮質に関心領域を設定すると, 術前には左右下頭頂小葉に対して正の相関がみられ, かつ左視床に負の相関がみられた. 一方術後には後帯状回皮質への正の相関範囲は減少し, 左右下頭頂小葉への相関は消失した (図 3D). 左下頭頂小葉に関心領域を設定すると, 術前には左右下頭頂小葉, 内側前頭前野, 後帯状皮質との正の相関がみられた. 術後は左下頭頂小葉との正の相関は保たれていたが, その他の領域との相関は消失した (図 3E). 右下頭頂小葉に関心領域を設定すると, 術前は左右下頭頂小葉ならびに後帯状回皮質に正の相関がみられた. 術後は右下頭頂小葉および後帯状回皮質との正の相関は保たれていたが, 対側頭頂皮質との相関は消失した (図 3F). 以上の結果より, 症例 3 では脳梁離断術によって左右視床間の結合が消失した. また DMN においては左右頭頂小葉間の結合消失がみられた. さらに後帯状皮質や内側前頭前野では術後それぞれの同一領域に対する結合が減弱していた. ほかの DMN

においても術前に見られた結合が減弱もしくは消失していた。

次に視床と DMN 以外の領域について評価した。左視床に関心領域を設定すると、術前には左側頭葉弁蓋部と正の相関がみられ、術後は左側頭葉弁蓋部の正の相関は保たれていた (図 3A)。右視床に関心領域を設定すると、術後、右側頭葉弁蓋部、左前頭葉弁蓋部、後帯状回皮質に正の相関が出現した (図 3B)。内側前頭前野に関心領域を設定すると、術前には左右前頭葉弁蓋部に正の相関がみられた。術後は左右前頭葉弁蓋部に対する正の相関は消失していた (図 3C)。後帯状皮質に関心領域を設定すると、術前に左側頭葉弁蓋部に負の相関がみられたが術後は消失していた (図 3D)。左下頭頂小葉に関心領域を設定すると、術前には左右前頭葉弁蓋部と正の相関がみられ、かつ左側頭葉弁蓋部と負の相関がみられた。術後は左右前頭葉弁蓋部ならびに左側頭葉弁蓋部との相関は消失した (図 3E)。以上の結果から、術前は特に前頭葉ならびに側頭葉弁蓋部と視床、DMN 間に機能的結合がみられたが、術後は左視床と左側頭葉弁蓋部以外の機能的結合が消失していた。

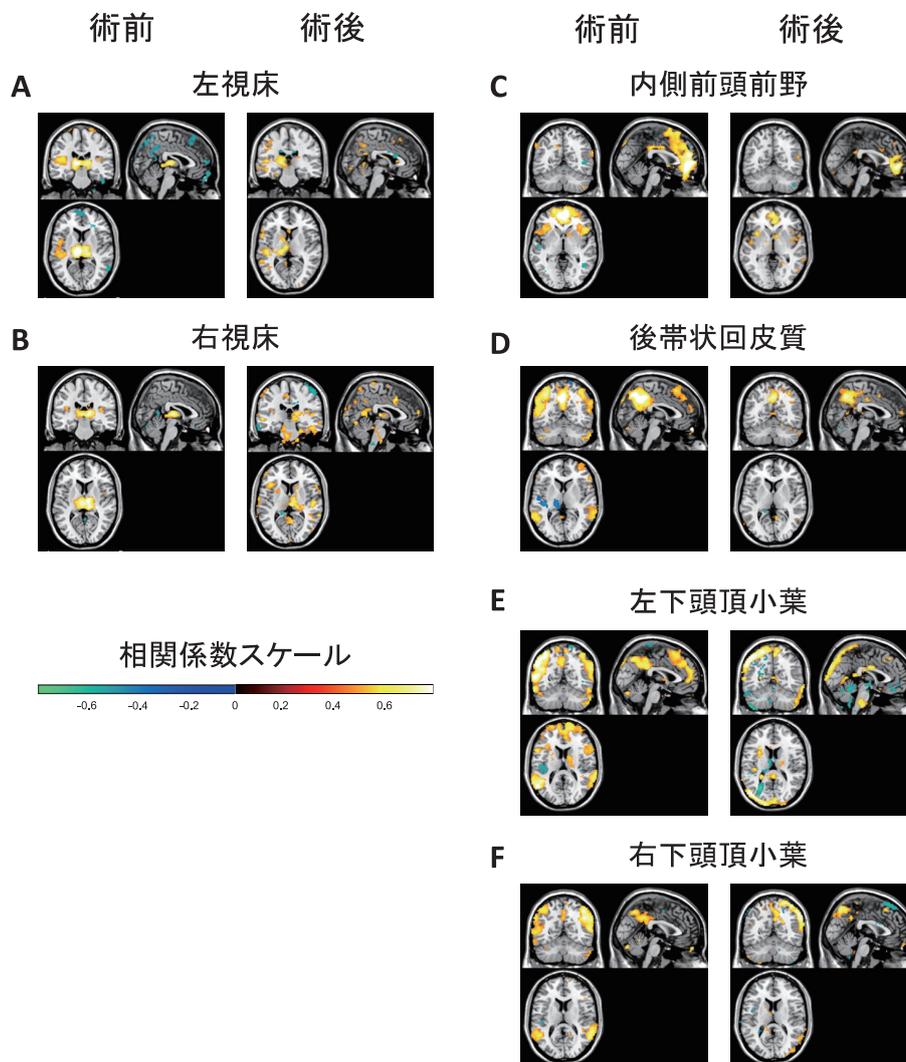


図 3：手術前後での安静時機能的 MRI (rs-fMRI) の変化

代表的な rs-fMRI. 脳梁離断術前後における各部位間の結合変化を起点相関解析にて比較検討した。A) 左視床。B) 右視床。C) 内側前頭前野。D) 後帯状回皮質。E) 左下頭頂小葉。F) 右下頭頂小葉。冠状断は後方より、水平断は頭側より観察し、画像左側が左半球、右側が右半球を示している。また正相関はスケールバー上右側のホットシグナルで、負相関は左側のコールドスケールで示した。

表 2：安静時 fMRI 症例要約

No.	年齢	性別	診断病名	発症年齢 (年)	術式	無動無言症状回復までの期間 (日)	経過観察期間 (月)	発作頻度の手術前後の変化 (回/日)					
								失立発作		全般発作		部分発作	
								前	後	前	後	前	後
1	9	F	脳炎後てんかん	4	全離断	1	25	0.2	0.01	20	10	6	5
2	11	M	Lennox-Gastaut synd	1	全離断	16	25	7	0	1.5	0	10	0
3	13	F	徐波睡眠時てんかん放電重積症候群	10	4/5 離断	2	20	0.1	0	0.1	0	4	5
4	33	M	精神発達遅滞に伴うてんかん	10	2/3 離断	22	16	0.2	0.01	2.5	5	10	10
5	16	M	脳炎後てんかん	1.5	2/3 離断	6	18	0.03	0	0.03	0.0075	0.1	0.14

手術前後での rs-fMRI における相関係数の変化

次に rs-fMRI データを元に 5 例について起点相関解析を行い (図 4A および図 4B), 各部位間の相関係数を定量的に比較した. その結果, 術前に比して術後では左右視床間の相関係数が著明に低下していた ( $P=0.0092$ ; 図 4C). また左下頭頂小葉と右下頭頂小葉間の相関係数にも著明な低下がみられた ( $P=0.04723$ ; 図 4D). さらに後帯状皮質と右下頭頂小葉間における相関係数も低下していた ( $P=0.04845$ ; 図 4E). 一方それ以外の領域間の結合には明らかな変化は見られなかった (図 4F-図 4I). 以上の結果より, 脳梁離断術によって左右大脳の結合は視床間および DMN の一部の領域で低下することが示された. さらに前述の SMA 症候群に関して検討するため, 手術前後での左右補足運動野における相関係数変化を評価したが, これらには有意差は見られなかった ( $P=0.9157$ ; グラフ提示なし).

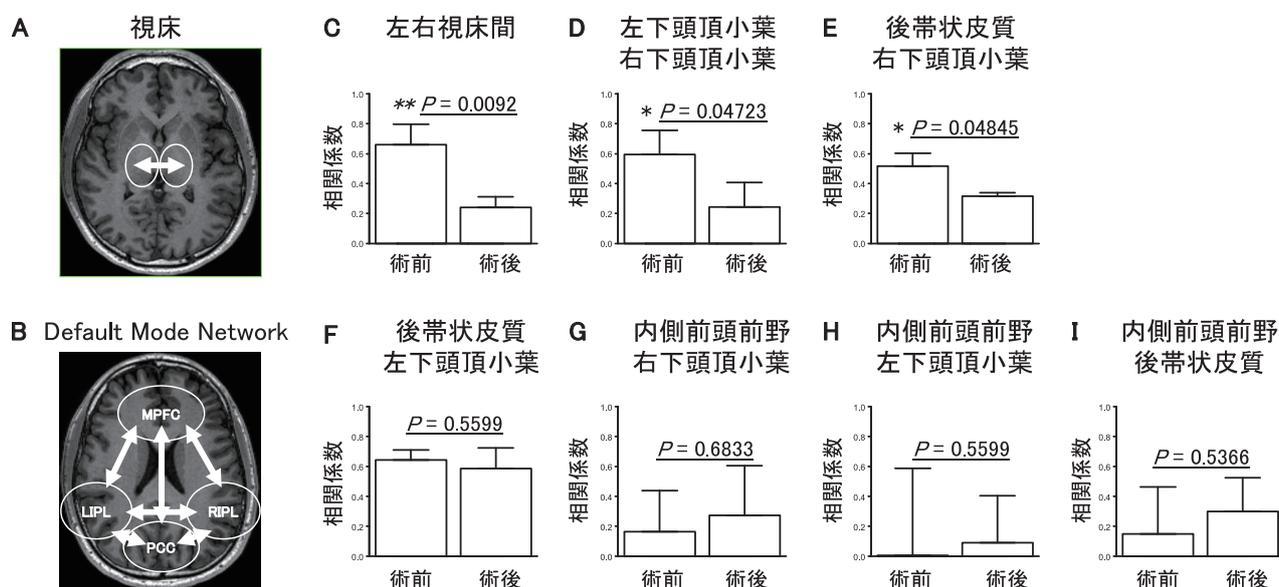


図 4：手術前後での rs-fMRI における相関係数の変化

rs-fMRI 施行例 ( $n=5$ ) を対象とし, 矢印で示す領域間の相関係数を評価した. A) 左右視床. B) Default mode network. MPFC: 内側前頭前野; PCC: 後帯状回皮質; LIPL: 左下頭頂小葉; RIPL: 右下頭頂小葉. C) 左右視床間. D) 左右下頭頂小葉間. E) 後帯状皮質-右下頭頂小葉間. F) 後帯状皮質-左下頭頂小葉間. G) 内側前頭前野-右下頭頂小葉間. H) 内側前頭前野-左下頭頂小葉間. I) 内側前頭前野-後帯状皮質間.  $P$  値は Student の  $t$  検定にて算出し,  $P<0.05$  を有意差有りとした.

## 手術前後における fMRI 撮像時の体動変化

次に我々は脳梁離断術前後の rs-fMRI 測定時体動量を比較し、本手術法の新規評価項目としての可能性を検討した。術前は全例とも安静保持困難であり、rs-fMRI 撮像には鎮静薬を要した (図 5A)。一方、脳梁離断術後は全例とも鎮静薬を要せずに安静保持が可能であった (図 5B)。そこで rs-fMRI 施行した全例の体動量変化を統計学的に評価したところ、術後体動量は著明に減少していた ( $P < 0.0001$ ; 図 5C)。以上の結果より、難治性てんかん症例に対する脳梁離断術により安静保持がもたらされることが示された。

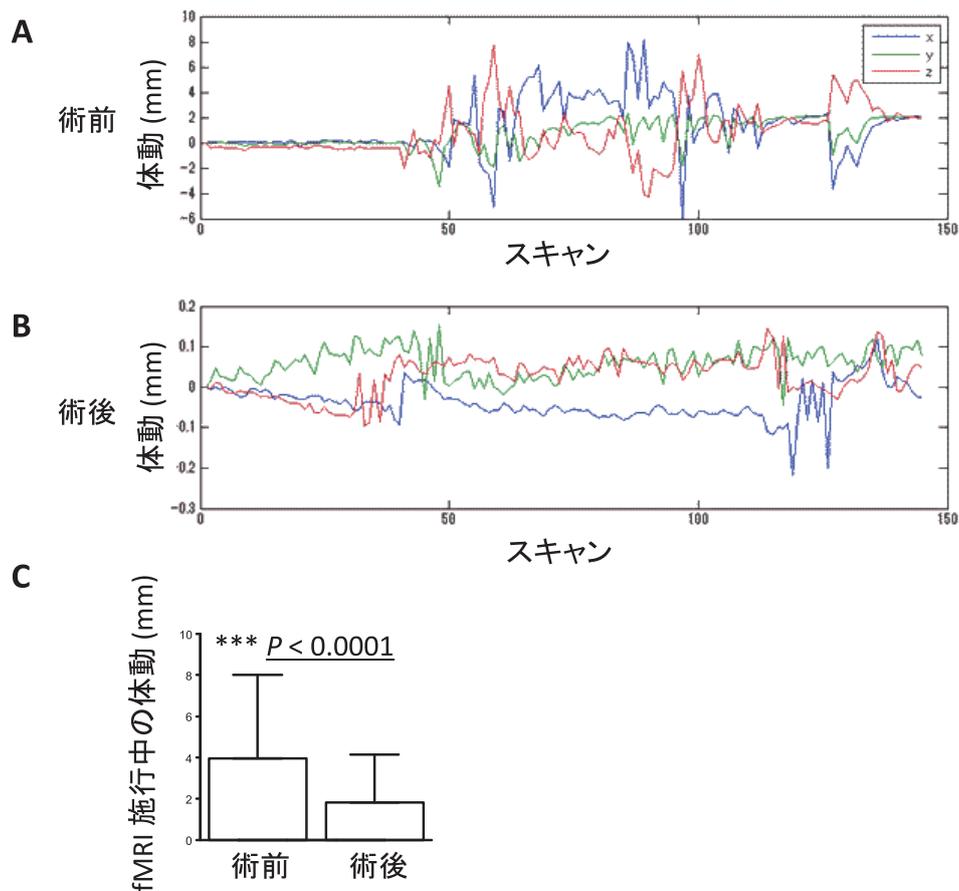


図 5：手術前後における rs-fMRI 撮像時の体動量変化

代表的な体動量データ。A) 脳梁離断術前 rs-fMRI の体動量。最初のスキャンを基準とした各方向の体動量を示す。x 軸：左右方向，y 軸：前後方向，z 軸：体軸方向。B) 脳梁離断術後 rs-fMRI の体動量。C) rs-fMRI を撮像した全症例 (n=5) を対象とし、手術前後での体動量を比較した。P 値は Student の t 検定にて算出し、 $P < 0.05$  を有意差有りとした。

## 脳梁離断術後のてんかん発作無再発期間の評価

最後に全 29 例を対象とし、脳梁離断術後てんかん発作（部分発作・全般発作・転倒発作・脱力発作）の無再発期間を検討した（図 6）。まず全脳梁離断術施行群と部分的離断術施行群の 2 群に分け、予後を評価した（図 6A）。その結果、全脳梁離断術施行群では部分的離断術施行群に比し、統計学的には有意でなかったものの、てんかん発作再発までの期間延長の傾向がみられた( $P=0.195$ )。次に脳梁離断症状を呈した群と呈さなかった群の 2 群に分け、予後を評価した（図 6B）。その結果、脳梁離断症状の有無はてんかん発作再発までの期間とは相関しないことが示された ( $P=0.235$ )。以上の結果より、軽微な発作を含めた場合、術式および手術直後の脳梁離断症状の有無は、てんかん発作無再発期間とは相関しないことが明らかとなった。

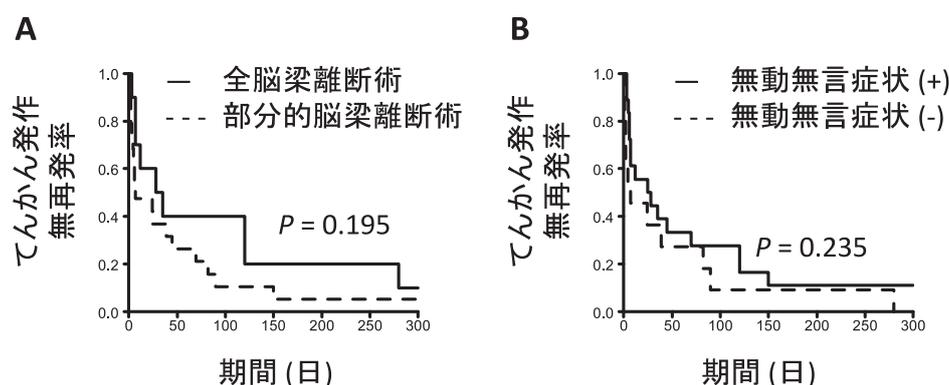


図 6：脳梁離断術後のけいれん発作無再発期間の評価

脳梁離断術後、部分発作・全般発作・失立発作・転倒発作が再発するまでの期間を検討した。A) 全脳梁離断術施行群（実線； $n=10$ ）と部分的離断術施行群（破線； $n=19$ ）との比較。B) 脳梁離断症状発生群（実線； $n=18$ ）と非発生群（破線； $n=11$ ）との比較。P 値は Log-rank 検定にて算出し、 $P<0.05$  を有意差有りとした。

## 考 察

本研究により、脳梁離断術を行うことで左右視床間、後帯状皮質－右下頭頂小葉間、左右下頭頂小葉の機能的結合低下が生じ、これがてんかん発作制御に関わることが示唆された。まず脳梁離断術前後では、発作頻度は部分発作・全般発作・失立発作すべての発作頻度が減少した（表 1）。左右大脳半球の頭皮脳波の解析では、1 分当たりのスパイク波は 21.5 回（0–59 回）から 9.4 回（0–37 回）へと減少し、同期スパイク波数および同期スパイク波頻度も有意に減少した（図 2）。以上から、脳波上のスパイク波減少および同期スパイク波数減少がてんかん発作頻度減少に関連することが示唆された。次に rs-fMRI 施行例でてんかん発作頻度と脳梁離断術後早期に出現する脳梁離断症状、特に無動無言症状の背景因子について検討した（表 2）。手術前後の rs-fMRI データの解析により、左右視床間、左右下頭頂小葉間において有意な相関係数変化を認めた（図 3–図 4）。特に視床間での相関係数変化は顕著であった。また、本報告では内側前頭前野と後帯状回皮質に関して左右をまとめて解析しているが、症例によっては術後それぞれの同一領域に対する機能的結合低下が示された。後帯状皮質や内側前頭前野に見られたそれぞれの同一領域に対する機能的結合低下は、脳梁離断術により両領域内の左右結合が消失したため生じた可能性が考えられた。これは rs-fMRI を用いて、脳梁離断術によ

る左右半球間結合低下を示しえた最初の報告である。また、後帯状皮質-右下頭頂小葉間においても有意な相関係数変化がみられ、これは右半球内における DMN 内の結合変化を示唆すると考えられた。また上記以外の領域間には明らかな相関係数の有意差は見られなかった。本研究において rs-fMRI を撮像した 5 症例のうち 4 例で 2 日以上は無動無言症状がみられていることを考慮すると、無動無言症状と左右視床間、左右 DMN および DMN 内の機能的結合変化に何らかの関係がある可能性が示唆された。また脳梁離断術を施行され、かつ rs-fMRI の解析を行った症例では、術後早期より体動減少が示された (図 5)。一方、術式選択や無動無言症状の有無はてんかん発作再発までの期間とは関連しなかった (図 6)。

視床ならびに DMN を構成する内側前頭前野、後帯状皮質、左右下頭頂小葉は、アウェアネスに関連する視床皮質経路と皮質皮質経路を形成している。本研究で示された rs-fMRI 上の変化 (図 5A-図 5C) は、視床皮質経路ならびに皮質皮質経路の結合低下を示していると考えられた。これはアウェアネスの低下により脳梁離断術後に無動無言症状が出現している可能性を示唆する結果でもある。また左右視床間の結合低下 (図 4C) は、直接的には左右大脳の結合低下を示唆するが、これまでのところ脳梁離断症状との関連について言及する報告はない。今後の研究課題としては、まず脳梁離断症状が改善したのちにこれらの領域間結合の低下が消失することを示し、これらの領域間の結合低下が脳梁離断症状の主因であることを示していくことが必要である。また我々は rs-fMRI 撮像中の体動量に着目し、これが脳梁離断術の臨床評価指標となりえるかを検証した (図 5)。これまでの報告より、脳梁離断症状のうち無動無言症状は特に脳梁後半部に関連することが示唆されている<sup>34-36</sup>。しかし無動無言症状の評価は臨床的に医療者の主観的判断により診断されているのが現状であり、特に治療効果と関連づけた定量的評価は困難であった。本研究では、解析を行った症例において術後早期の体動は著しく減少することを定量的に示しえた (図 5C)。この結果は脳梁離断術早期に出現する無動無言症状に関して MRI 撮像時における体動の定量化が客観的指標として利用可能であることを示唆している。今後症例を集積し、本指標の臨床的意義を確立していく必要がある。今回、rs-fMRI において脳梁離断術により左右視床間、後帯状皮質-右下頭頂小葉間、左右下頭頂小葉間に機能的結合低下が示され、体動量による無動無言症状の評価においても明らかな変化が示されていることから、左右視床間、後帯状皮質-右下頭頂小葉間、左右下頭頂小葉間における機能的結合変化と無動無言症状には関連があると考えられた。

さらに本研究では、術式選択や脳梁離断症状の有無が長期治療効果の指標となりうるかを検証した (図 6)。全発作型で手術前と比較しててんかん発作頻度は減少したが、本研究において、術式選択はてんかん発作無再発期間とは関連しなかった (図 6A)。この結果は、全脳梁離断術は部分的離断術よりも長期予後に優れるという従来の報告と異なるものである<sup>37</sup>。脳梁離断術は失立発作・転倒発作の治療目的で行われることが多く、部分発作消失に至る症例はまれと考えられている。脳梁を介したてんかん発作である全般発作・失立発作・転倒発作は脳梁が関連しているため、脳梁離断症状出現とは関連すると考えられる。部分発作は神経細胞および神経ネットワークの局所的な異常活動により生じるため、部分発作発症に脳梁結合は関連しない。しかし実際には脳梁離断術に伴い部分発作消失に至る症例もあるため、本研究では予後評価の指標として経過中に見られたすべてのけいれん発作を発作再発として計測した。このことが従来報告と異なる結果がえられた理由と考えられた。さらに無動無言症状の有無もてんかん発作無再発期間とは関連しなかった (図 6B)。したがって本研究で用いたてんかん発作再発の評価指標は、脳梁離断術および脳梁離断症状との関連を評価するには不適切で

あったと考えられた。

安静時および鎮静時には rs-fMRI による機能的結合が変化することが知られている<sup>38</sup>。したがって今回 rs-fMRI 撮像例では鎮静薬使用により、安静時脳機能画像と異なるデータが得られた可能性がある。本研究では、関心領域解析は conn toolbox にあらかじめ用意された Brodmann's area に基づいて施行した。Conn toolbox では内側前頭前野、後帯状回皮質は左右に別々に解析できないため、本研究の内側前頭前野ならびに後帯状皮質では左右それぞれの機能的結合の変化を分析できていないと考えられた。また本研究では発作頻度の低下と無動無言症状、無動無言症状の回復過程における機能的結合変化に関しては検討していない。今後症例を蓄積し、症状消失時 rs-fMRI データの再検討が必要と考えられた。

本研究結果より、脳梁離断術は rs-fMRI で示される左右視床間、後帯状皮質 - 右下頭頂小葉間、左右下頭頂小葉間の相関係数低下が生じ、さらに左右内側前頭前野、左右後帯状回皮質の機能的結合変化も示唆された。これがてんかん発作制御に寄与する一方で脳梁離断術に伴う無動無言症状と関連がある可能性が示唆された。さらに rs-fMRI 撮像時の体動の定量化が急性期脳梁離断症状の指標として応用できる可能性も示唆された。脳梁離断術による左右視床間、左右 DMN および DMN 内の結合変化と無動無言症状との関連が示唆されたが、症例数不足により詳細な統計学的検討はしえなかった。よって後続研究では症例数を増やし、相関関係を明らかにしていく。また本研究では術式選択や脳梁離断症状の有無とてんかん発作無再発期間との相関は見られなかったが、発作頻度は減少していた。今後は各症例を長期経過観察しつつ、脳内各領域の結合とてんかん発作抑制のネットワーク解析をより詳細に進めていく。

## 謝 辞

本研究は、筆者が近畿大学院医学系研究科医科学専攻神経機能制御学医科学分野博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものである。同分野教授加藤天美先生より本研究実施の機会を頂いたことに深謝の意を表します。また本稿完成にあたり直接の御指導頂きました近畿大学医学部微生物学講座准教授・藤田貢先生、脳神経外科学講座講師・中野直樹先生、同講座講師・奥田武司先生、また rs-fMRI 画像解析にご協力頂いた大阪大学大学院医学系研究科・寒重之先生、国立研究開発法人情報通信研究機構未来 ICT 研究所・宮内哲先生に心より深謝申し上げます。著者に開示すべき利益相反はありません。

## 文 献

1. Douglass LM, Salpekar J (2014) Surgical options for patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 55 Suppl 4:21-28
2. Noachtar S, Borggraefe I (2009) Epilepsy surgery:a critical review. *Epilepsy Behav* 15:66-72
3. Sass KJ, et al. (1988) Corpus callosotomy for epilepsy. II. Neurologic and neuropsychological outcome. *Neurology* 38:24-28
4. Kawai K, Shimizu H, Yagishita A, Maehara T, Tamagawa K (2004) Clinical outcomes after corpus callosotomy in patients with bihemispheric malformations of cortical development. *J Neurosurg* 101:7-15
5. Seymour SE, Reuter-Lorenz PA, Gazzaniga MS (1994) The disconnection syndrome. Basic findings reaffirmed. *Brain* 117:105-115
6. Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW (1962) Some functional effects of sectioning the cerebral commissures in man. *Proc Natl Acad Sci U S A* 48:1765-1769
7. Fontaine D, Capelle L, Duffau H (2002) Somatotopy of the supplementary motor area:evidence from correlation of the extent of surgical resection with the clinical patterns of deficit. *Neurosurgery* 50:297-303; discussion 303-5
8. Bannur U, Rajshekhar V (2000) Post operative supplementary motor area syndrome:clinical features and outcome. *Br J Neurosurg* 14:204-210
9. Kasasbeh AS, et al. (2012) Characterization of the supplementary motor area syndrome and seizure outcome after medial frontal lobe resections in pediatric epilepsy surgery. *Neurosurgery* 70:1152-1168; discussion 1168
10. Di Perri C, Stender J, Laureys S, Gosseries O (2014) Functional neuroanatomy of disorders of consciousness. *Epilepsy Behav* 30:28-32
11. Centeno M, et al. (2016) Optimising EEG-fMRI for Localisation of Focal Epilepsy in Children. *PLoS One* 11:e0149048
12. Hashiguchi K, et al. (2007) Correlation between scalp-recorded electroencephalographic and electrocorticographic activities during ictal period. *Seizure* 16:238-247
13. Burkholder DB, et al. (2014) Interictal scalp electroencephalography and intraoperative electrocorticography in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy surgery. *JAMA Neurol* 71:702-709
14. Nakasato N, et al. (1996) Functional brain mapping using an MRI-linked whole head magnetoencephalography (MEG) system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 46:119-126
15. Binder JR, et al. (1999) Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *J Cogn Neurosci* 11:80-95

16. Raichle ME, Snyder AZ (2007) A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37:1083-1090; discussion 1097
17. Buckner RL (2012) The serendipitous discovery of the brain's default network. *Neuroimage* 62:1137-1145
18. Buckner RL, Krienen FM, Yeo BT (2013) Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nat Neurosci* 16:832-837
19. Mason MF, et al. (2007) Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 315:393-395
20. Andrews-Hanna JR, et al. (2007) Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 56:924-935
21. Guldenmund P, Vanhaudenhuyse A, Boly M, Laureys S, Soddu A (2012) A default mode of brain function in altered states of consciousness. *Arch Ital Biol* 150:107-121
22. Bettus G, et al. (2009) Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. *Hum Brain Mapp* 30:1580-1591
23. Snyder AZ, Raichle ME (2012) A brief history of the resting state: the Washington University perspective. *Neuroimage* 62:902-910
24. Centeno M, Carmichael DW (2014) Network Connectivity in Epilepsy: Resting State fMRI and EEG-fMRI Contributions. *Front Neurol* 5:93
25. Widjaja E, Zamyadi M, Raybaud C, Snead OC, Smith ML (2013) Impaired default mode network on resting-state FMRI in children with medically refractory epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:552-557
26. Gotman J, et al. (2005) Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:15236-15240
27. Ridley B, et al. (2016) Alien Hand, Restless Brain: Salience Network and Interhemispheric Connectivity Disruption Parallel Emergence and Extinction of Diagnostic Dyspraxia. *Front Hum Neurosci* 10:
28. Marino R Jr, Radvany J, Huck FR, De Camargo CH, Gronich G (1990) Selective electroencephalograph-guided microsurgical callosotomy for refractory generalized epilepsy. *Surg Neurol* 34:219-228
29. Blumenfeld H (2012) Impaired consciousness in epilepsy. *Lancet Neurol* 11:814-826
30. Logothetis NK (2008) What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453:869-878
31. Uehara T, et al. (2014) Efficiency of a "small-world" brain network depends on consciousness level: a resting-state FMRI study. *Cereb Cortex* 24:1529-1539
32. Tasaki T, et al. (2016) MET Expressed in Glioma Stem Cells Is a Potent Therapeutic Target for Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Res* 36:3571-3577

33. Matsuo K, et al. (2016) Efficient Use of a Crude Drug/Herb Library Reveals Ephedra Herb As a Specific Antagonist for TH2-Specific Chemokine Receptors CCR3, CCR4, and CCR8. *Front Cell Dev Biol* 4:54
34. Wilson DH, Reeves A, Gazzaniga M (1978) Division of the corpus callosum for uncontrollable epilepsy. *Neurology* 28:649-653
35. Wilson DH, Reeves A, Gazzaniga M, Culver C (1977) Cerebral commissurotomy for control of intractable seizures. *Neurology* 27:708-715
36. Quattrini A, et al. (1997) Mutism in 36 patients who underwent callosotomy for drug-resistant epilepsy. *J Neurosurg Sci* 41:93-96
37. Graham D, Tisdall MM, Gill D (2016) Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients:A systematic review. *Epilepsia* 57:1053-1068
38. Guldenmund P, et al. (2016) Propofol-Induced Frontal Cortex Disconnection:A Study of Resting-State Networks, Total Brain Connectivity, and Mean BOLD Signal Oscillation Frequencies. *Brain Connect* 6:225-237

