

博士論文

脳梁離断術中の頭皮脳波における半球間機能的結合の変化に関する研究

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

機能医科学講座 てんかん学分野

奥村 栄一

目次

[1] 要約	3
[2] 研究背景	6
[3] 研究目的	7
[4] 研究方法	7
[5] 研究結果	16
[6] 考察	20
[7] 結論	26
[8] 文献	27
[9] 図	33
[10] 表	44
[11] 謝辞	46

[1] 要約

【背景と目的】脳梁離断術は転倒発作を主とする難治性てんかん患者への緩和的外科治療として実施されている。脳梁離断術における未解明な点として、1) 脳梁離断術により両側同期が完全に抑制されたかの客観的指標がない点、2) 両側同期にはたす脳梁の役割について詳しく分かっていない点、3) 発作予後の術前予測が実現していない点の3点が挙げられる。1点目の脳梁離断術により両側同期が完全に抑制されたかの客観的指標がない点に着目し、両側同期メカニズムの解明や、予後予測への応用のための基礎的知見を得るために、本研究では、脳梁離断のどのステージで半球間の接続性が変化するかを調査することにした。

【方法】転倒発作を呈する6例の難治性てんかん患者(2~31歳, 男4例)に対し、脳梁全離断術中の頭皮脳波を手術ビデオと同時に測定した。離断は2つのステップに分けた:1) 脳梁の膝部より2cm後ろから離断を開始し膝部と吻部を離断する(前半部離断)。2) 峽部と膨大部を離断する(後半部離断)。術中ビデオを元に手術ステップと脳波を対応付け、半球間機能的結合の経時変化を wavelet transform coherence (WTC)により定量化し、トレンド解析により、統計的有意な変化を検出した。

【結果】離断前後の WTC の比較では、離断後 4-13Hz の半球間結合が 5 例で減少した。トレンド解析では、3 例で後半部離断時に著明な半球間結合の減少が見られ、2 例で離断全体に渡って減少が見られた。

【考察】両側同期の抑制は必ずしも脳梁離断のステージに線形に相関するわけではなく、後半部離断を完了することで半球間結合の抑制が顕著になることが、3 例で観測された。この結果は、全離断の方が部分離断よりも転倒発作の抑制に有効であるという過去の報告を支

持する。半球間結合の抑制の特徴は両側同期のメカニズムにおける脳梁の関与に起因する可能性がある。脳梁を介して対側半球に向かう線維は原則として解剖学的に相同する部位に投射するが、その投射は放射状であり、一点から一点ではなく、一点から広い範囲に投射する。また、脳梁には半球間の異なる部位を接続する線維も存在すると報告されている。本研究で離断の最終段階で半球間結合が急激に低下した理由、および、必ずしも前方の電極の組合せの半球間結合から順に減少しなかった点の理由として、このような脳梁線維束の放射状の投射および非対称な投射が関係していると考えられた。

本研究で採用した解析手法には2つの利点がある。1) ウェーブレット変換を利用したコーレンスをを用いることで、半球間の非定常的な変化を検出できる。2) 脳波の目視では判読困難な短/長時間の半球間結合の経時変化を客観的に検出することが可能である。

本研究での制約として、次の5つが挙げられる。1) 4-13 Hzの周波数帯域に着目しているために、棘波の高い周波数成分の接続性は含まれていない可能性があり、徐波成分の接続性も反映している可能性がある点である。高い周波数の接続性を評価するには、別途、頭蓋内電極による検討が必要と考えられる。2) 棘波に絞り込んだ解析ではなく、脳波の連続データをそのまま解析しているために、てんかん活動だけでなく、背景律動の接続性が含まれる点である。3) 必ず脳梁の前半部から後半部に掛けて離断を行っているので、脳梁の後半部が特別な役割を果たしている、もしくは、脳梁の全離断が脳波の脱同期性に参与しているか、ということをは明らかにすることは難しい。4) 術中および術直後の脳波は、麻酔による脳波への影響、手術手技によるアーチファクトによる影響、術中急性期の一時的な脳波変化の可能性のある点である。5) 症例の基礎疾患として、左右大脳半球に非対称な器質的病変を有する症例が多く含まれており、このような解剖的左右差が背景律動を含めた脳波の左右差を生み出している可能性がある点である。

半球間結合の減少と予後との関係は明確ではない。今後、予後の術前予測を実現するために、脳波の経時的な変化を解析していくことが必要と思われる。また、脳梁を介さない皮質下での接続による全般性てんかんの生成メカニズムを示唆する文献もあり、皮質下も含めた脳のシステムを解析するアプローチも予後の予測には必要になると考えられる。

【結論】本研究では、半球間のコヒーレンスの減少が、必ずしも脳梁離断のステージに線形に相関するわけではないことを示した。半球間コヒーレンスの減少は、脳梁離断の最終段階で起きることがあり、つまり、全離断で脳梁離断の効果は最大化されると考えられる。本研究の半球間結合の時間変化を定量化する解析手法は、脳梁離断の電気生理学的完全性をモニタリングするのに有効だと思われる。

[2] 研究背景

脳梁離断は、局所的切除術の対象とならない難治性てんかんへの緩和的手術外科治療である¹⁾。脳梁はてんかん性の活動が半球間で同期するための最も重要な解剖学的経路である^{2,3)}。脳梁の接続は皮質のおよそ70-80%に広く分布し⁴⁾、そのほとんどは反対半球の対称な部位同士を接続している⁵⁾。皮質は抑制性・興奮性の活動を引き起こすが、これらは脳梁により平衡を保っている⁶⁾。

脳梁離断術における未解明な点として、次の3点が挙げられる。

1点目として、脳梁離断術により両側同期が完全に抑制されたかの客観的指標がない点である。様々な研究で、てんかん性放電、つまり、発作間歇期棘波や鋭波が、脳梁離断の前後で比較されてきた⁷⁻¹²⁾。半球間結合の研究は特に重要であり、脳梁の接続はヒトの非侵襲的な脳波で評価可能である¹³⁻¹⁶⁾。しかし、これまでに、脳梁離断中の脳波において、半球間の結合の定量的な計測はなされてこなかった。さらに、脳梁離断の術中において、その手術ステップに対応づけた、頭皮脳波の時間的な変動については、ほとんど報告されていない。

2点目として、両側同期にはたす脳梁の役割には、不明な点が多い。脳梁離断の生理学的な目的は、両側同期を抑制することである。これまで、脳梁離断の後にてんかん性放電の減少や側性化が観測されている¹⁷⁻¹⁹⁾。脳梁を介した半球間の経路が、てんかん性放電を促進・維持する役割を担っており、離断によりそれが分離されるためであると考えられている¹⁸⁾が、脳梁離断がてんかん発作に与える影響を予測するためにも、両側同期のメカニズムに関するさらなる研究が必要である。

3点目として、発作予後の術前予測である。これまで、目視による脳波変化の解析が試みられてきた^{19,20)}が、発作予後の明確な予測因子は見つかっていない。

このような背景のなか、1点目の脳梁離断術により両側同期が完全に抑制されたかの客観的指標がない点に着目し、2点目の両側同期メカニズムの解明や、3点目の予後予測への応用のための基礎的知見を得るために、本研究では、脳梁離断のどのステージで半球間の接続性が変化するかを調査することにした。

術中の刻々と変化する接続性を評価するために、瞬時の結合を定量化できる手法が必要になる。本研究では、接続性の定量化手法として、**wavelet transform coherence (WTC)**を採用した。WTCは、時間周波数領域において、2つの信号の瞬時コヒーレンス、位相差を解析する方法であり²¹⁾、術中脳波のような非定常的な結合の変化を調べるのに向いている指標である²²⁾。WTCは最近多くの分野で利用されており、例えば、自閉症スペクトラムの脳波における視覚知覚/分類の課題での接続性をWTCで評価した所、半球間結合に健常者との差異がみられたという報告がある²³⁾。このように、WTCを用いることで、脳梁離断術中の半球間結合を客観的に定量化できると考えた。

[3] 研究目的

てんかん性放電の両側同期性が手術後に低下することは知られていたが、離断の途中の経時的変化の詳細は不明であった。本研究では、脳梁離断術施行中の脳波の両側同期性を解析し、脳梁離断のどのステージで、半球間の接続性が変化するかを検討することで、本術式の生理学的な効果を明らかにすることを目的とした。

[4] 研究方法

本研究は東北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、予め保

護者から書面による承諾を得た。

4.1 対象

本研究での対象は、転倒発作緩和を目的とした脳梁全離断の適用となった、薬剤抵抗性症候性全般てんかん患者 6 例である(2~31 歳, 男 4 例)。臨床所見を表 1 に示す。病因は、5 例は症候性で、1 例は不明である。症例 6 を除いて、患者はてんかん発症時にウエスト症候群と診断された。突然の強直および脱力による転倒発作が主な発作の 1 つである。術後のフォローアップの中央値は 6 ヶ月であった(最小 1 ヶ月, 最大 12 ヶ月)。

4.2 脳梁離断中の脳波の記録

脳梁離断術中の頭皮脳波は、国際 10-20 法のうち、術野を妨げない 14 カ所の電極(F7/8, T3/4, C3/4, P3/4, T5/6, O1/2, A1/2, 図 1 に示す)で収録した。脳波計は日本光電工業社製 EEG-2100 を用い、脳波データは 0.08~300 Hz の帯域通過フィルタ後に、1,000 Hz でサンプリングした。手術用マイクロスコープからのビデオを同時に収録し、脳波と手術ステップのタイミングの対応付けを行った。

4.3 脳梁離断と頭皮脳波モニタリングのステージ

脳梁全離断は、右もしくは左の傍正中前頭開頭により行われた。脳梁離断は次の 2 つのステップに分けられる(図 2)。脳梁の膝部より 2cm 後ろから、離断を開始し、前方に向けて膝部と吻部を離断する。これが Step1 の前半部の離断である。次に、Step2 として、後方に向けて峽部と膨大部を離断する、これが後半部の離断となる。これらの術式の詳細は、Iwasaki et al. 2012 にある¹⁷⁾。全ての手術は同じ術者により行われた。全ての患者で Remifentanyl と併用して Sevoflurane が麻酔薬として使用された。呼気終末の Sevoflurane

濃度は、1.3～2.5%の一定値に維持された。

脳外科医が、同時記録した術中のビデオをもとに、後方視的に頭皮脳波を次の5つのステージに分類した。

Stage1: 前半部離断前

Stage2: 前半部離断中

Stage3: 後半部離断前

Stage4: 後半部離断中

Stage5: 後半部離断完了後

4.4 データ解析

4.4.1 てんかん棘波のマーキング

てんかん棘波の頻度と両側同期の関係性について評価するために、二人の脳波技師が縦割りの双極導出にて脳波を判読し、全てのてんかん棘波のピークを手動にてマーキングした。マーキングされたピークは日本臨床神経生理学会認定医により精査された。てんかん棘波の頻度を脳波ステージごとに計算し、1分あたりの棘波頻度を、Stage 1(離断前)とStage 5(離断後)で Paired *t*-test により検定を行った。

4.4.2 前処理

脳波データは、まず、帯域遮断フィルタにより、交流ノイズ(50 Hz)を除去した。術中の電気メスによる高周波アーチファクトを含む時刻は、閾値(50 Hz 以上の振幅が $\pm 50 \mu V$ を越える)をもとに、その後の機能的結合の解析から除外した。次に、脳波データを1.0～100 Hzの帯域通過フィルタを適用後、200 Hzにダウンサンプルし、脳梁離断開始から10分間前から、離断完了後10分後までの時間を切り出した。

4.4.3 機能的結合の解析: *wavelet transform coherence*

2つの脳波波形間の機能的結合を評価するために, *wavelet transform coherence* (WTC)を用いた. WTCは, 連続ウェーブレット変換に基づいており, これは, スケーリングされたウェーブレット基底 ψ_0 の畳み込みにより, 信号を時間周波数空間に分解するというものである²⁴⁾. N サンプルの信号 x_n の連続ウェーブレット変換は, 連続波形を等間隔の時間ステップ Δt でサンプリングすることで, 以下のように定義される:

$$W^X(n,s) = \sqrt{\frac{\Delta t}{s}} \sum_{n'=1}^N x_{n'} \psi_0 \left[(n'-n) \left(\frac{\Delta t}{s} \right) \right] \quad (1)$$

ここで, n は時間のインデックス, s はウェーブレットのスケールである. 基底は次の複素 Morlet ウェーブレットとした:

$$\psi_0(\eta) = \pi^{-1/4} e^{i\omega_0 \eta} e^{-\eta^2/2}$$

ここで, ω_0 は相対的な時間・周波数の分解能を決めるパラメータで, このパラメータは一般に時間分解能を良くしようとすると, 周波数分解能が悪くなるというトレードオフとなる(不確定性原理). そこで, ここでは, 比較的良好な時間周波数分解能のパフォーマンスを示す $\omega_0 = 6$ を用いることにした^{25, 26)}.

$\omega_0 = 6$ の Morlet ウェーブレットでは, フーリエ変換の周期(T)はスケール s とおよそ $T = 1.03s$ の関係にある. ψ_0 は式 (1)の各スケールにおける単位エネルギーにて正規化されており, そのため各スケールにおけるウェーブレット変換は直接比較可能である.

ウェーブレット変換 $W^X(n,s)$ は複素数の値であり, その絶対値は, ウェーブレットパワー $|W^X(n,s)|$, つまり, 信号の x の時間周波数の瞬時パワーを示し, 角度は信号自身の位相を示す. 同様に, 2つの信号のクロスウェーブレット変換は次のように定義できる:

$$W^{XY}(n, s) = W^X(n, s)W^{Y*}(n, s) \quad (2)$$

ここで、*は複素共役を示す。式(2)の絶対値 $|W^{XY}(n, s)|$ は、クロスウェーブレットパワーと呼ばれ、2つの信号 x と y の時間周波数領域におけるパワー連動の値を示し、角度は相対的位相差を示す。

ウェーブレット変換コヒーレンス(WTC)は、次のようになる²⁷⁾：

$$R^2(n, s) = \frac{\left| \langle s^{-1}W^{XY}(n, s) \rangle \right|^2}{\left| \langle s^{-1}W^X(n, s) \rangle \right|^2 \left| \langle s^{-1}W^Y(n, s) \rangle \right|^2}$$

これは2信号の位相が同期しているかを示す指標である。 R^2 は0から1の値を取り、時間周波数領域において、2信号の相関係数を概念化したものになる²⁵⁾。 $\langle \rangle$ は時間周波数両方におけるスムージングを示し、Gaussian関数がMorletウェーブレットに良く合うので、ウェーブレットのスムージングに用いられる。

WTCの統計的有意性は、モンテカルロ手法により推定することができる²⁴⁾。自己回帰過程を各入力ペアにフィットさせ、ブートストラップ法により、ランダムな自己回帰係数とモデル次元のパターン(ここでは1,000個)を生成する。各ブートストラップパターンに対して、WTCが計算でき、これにより、各時間周波数におけるノイズの確率分布が推定できる。この確率分布と実際に観測されたWTCを比較することで、統計的有意性が計算できる。

半球間の結合性を評価するために、左右の対応する導出において、以下の5つの組合せを解析の対象とした：

F7 – T3 and F8 – T4 (FT),

T3 – T5 and T4 – T6 (T),

T5 – O1 and T6 – O2 (TO),

C3 – P3 and C4 – P4 (CP),

P3 – O1 and P4 – O2 (PO)

4.4.4 脳梁離断前後のコヒーレンスの比較

術前後で半球間のコヒーレンスが変化するかどうかを明らかにするために、ステージで平均化した WTC の平均値を、Stage 1 (離断前) と Stage 5 (離断後) とで Paired t -test を用いて比較した。最初に、WTC スペクトルを Fisher's Z-transform し²⁸⁾、指定した周波数帯域で周波数方向に平均化した。次に、帯域平均された WTC を、1 分ごとのセグメントで平均化した。最後に、Stage 1 の WTC と Stage 5 の WTC を Paired t -test により、ステージ間の平均値を比較した。

4.4.5 トレンド解析

離断途中のステージで時間変化する半球間コヒーレンスを評価するために、統計的有意な時間変化を検出することが必要である。そこで、ノンパラメトリックなトレンド解析 (Mann-Kendall test と Sen's slope estimator) およびの Spearman の相関係数により、その評価を行った。

Mann-Kendall test は、符号順位検定の1つで、時系列データの有意なトレンドを検出可能である²⁹⁾。本検定第一の利点は、時系列データに対し、特定の確率分布を要求しない点である。第二の利点は、不均質な時系列データによる影響が少ないことである³⁰⁾。

Mann-Kendall test は次のような統計値 S を考えることで定式化される:

$$S = \sum_{k=1}^{n-1} \sum_{j=k+1}^n \text{sgn}(x_j - x_k)$$
$$\text{sgn}(x_j - x_k) = \begin{cases} +1 & \text{if } (x_j - x_k) > 0 \\ 0 & \text{if } (x_j - x_k) = 0 \\ -1 & \text{if } (x_j - x_k) < 0 \end{cases}$$

ここで、 x_j は時系列データ、 n は時系列データの長さである。 S の平均は $E[S] = 0$ となり、分

散 $Var[S]$ は以下のようになる.

$$Var[S] = \frac{n(n-1)(2n+5) - \sum_t t(t-1)(2t+5)}{18}$$

t は順位で, \sum_t は順位間の和を示す. t がサンプルサイズ $n > 10$ を満たす時, 標準正規統計値 Z_{MK} が以下のように計算できる:

$$Z_{MK} = \begin{cases} \frac{S-1}{\sqrt{Var[S]}} & \text{if } S > 0 \\ 0 & S = 0 \\ \frac{S+1}{\sqrt{Var[S]}} & \text{if } S < 0 \end{cases}$$

Z_{MK} が正であれば, 増加するトレンドを, 負であれば減少するトレンドであることを示す. なお, p 値は標準正規分布から計算できる.

さらに, 線形のトレンドが時系列データに存在する場合, その傾き(単位時間あたりの変化)を, ノンパラメトリックな方法で推定することができる³¹⁾. N サンプルの時系列データの傾きは, まず以下のように計算でき,

$$Q_i = \frac{x_j - x_k}{j - k} \quad \text{for } i = 1, \dots, N, j > k$$

ここで, x_j と x_k は時刻 j と k におけるデータであり, $N = n(n-1)/2$ 個の傾きが推定できる.

Sen's estimator は, Q_i の中央値を推定値とする. つまり,

$$Q = \begin{cases} Q_{\frac{N+1}{2}} & \text{if } N \text{ is odd} \\ \frac{1}{2} \left(Q_{\frac{N}{2}} + Q_{\frac{N+1}{2}} \right) & \text{if } N \text{ is even} \end{cases}$$

となり, p 値は標準正規分布より得られる.

短時間と長時間のトレンドを評価するため, これらの統計検定は, 次のようなアルゴリズムで適用した. まず, 全 WTC データを1つのセグメントとして長時間トレンドを検出する

検定を行った。WTC は 16 個のサブセグメントになるように平均化したものを用いた。このときの平均化には、Fisher's Z-transform 済みの WTC を用いた。次に、先のセグメント幅を先の半分とし、75%オーバーラップして、新しいセグメントを生成し、それぞれのセグメントに対し、先と同様にトレンド解析を行った。このアルゴリズムを、セグメント長が 5 分より小さくなるまで行った。以上により、長時間および短時間のトレンド変化を検出できる。

4.4.6 統計的解析

4.4.3 の WTC スペクトルでは統計的有意な半球間結合を求めるためにブートストラップ法を用い、有意確率は $p < 0.05$ とした。4.4.4 の術前後の WTC 値の比較では、 $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ の三段階の有意確率で Paired t -test を行った。4.4.5 のトレンド解析では統計的有意な変化を検出するために、Mann-Kendall test と Spearman の相関係数を用い、有意確率は $p < 0.05$ とした。離断前と離断後の棘波頻度の比較のため、Paired t -test を用い、 $p < 0.05$ の有意確率を用いた。コヒーレンスの組合せに対する多重比較補正を行うため、false discovery rate (FDR)を適用した³²⁾。

4.5 実装

全てのデータ解析は、MATLAB® 7.14 (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) 上で動くカスタムスクリプトで行った。周波数デジタルフィルタリングには、Signal Processing Toolbox™ 6.17 (MathWorks, Inc.) の FIR1 関数を用いた。

WTC には、Wavelet transform coherence toolbox (Revision 16, February 6, 2008, <http://www.pol.ac.uk/home/research/waveletcoherence/>)を用いた²⁵⁾。Spearman's rank correlation coefficient と Paired t -test には、Statistics Toolbox™ 8.0 (MathWorks, Inc.)を用いた。Mann-Kendall test と Sen's slope estimator は、Jeff Burkey が MATLAB Central file

exchange (<http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/11190>, accessed August 2012)で配布している“Mann-Kendall Tau-b with Sen’s Method (enhanced)”を用いた.

[5] 研究結果

5.1 WTC

各症例の WTC スペクトルを図 3(a)~(f)に示した. 症例 1 では全チャンネルの組合せにて, 後半部の離断(Stage 4)の最後の段階で, 急激に半球間の結合が低下した. 図 3a 右に示した各ステージにおける平均 WTC によると, 4-13 Hz のコヒーレンスが症例 1 では支配的であった. 症例 2, 3(図 3(b,c))も同様に, 後半部の離断(Stage 4)中に WTC の変化がみられ, 症例 2 では CP および PO, 症例 3 では T のチャンネルの組合せで著明な変化が観測された. 一方, 症例 4, 5(図 3(d,e))では, 離断全体に渡って WTC の変化が観測され, CP および PO に変化が現れやすいという傾向があった. 症例 6(図 3(f))は, WTC の明瞭な変化は観測されなかった.

5.2 脳梁離断前後のコヒーレンスの比較

脳梁離断前後における WTC 値は総じて 0.8 から 0.9 の間を変動した. 6 例中 5 例でチャンネルペアの一部で, 4-13 Hz の WTC が脳梁離断後に有意に減少した(図 4). 症例 1 と 2 では, 全チャンネルペアにて WTC が有意に減少した. 症例 4 と 5 では, 側頭-後頭のチャンネルペアを除いて全チャンネルペアで減少した. 症例 3 では, 側頭のチャンネルペアが比較的低い有意性で減少した. 症例 6 では有意な変化はみられなかった.

5.3 トレンド解析

図 5 に, 全患者の 4-13 Hz での WTC のトレンド解析結果を示した. 5 例(症例 1-5)で後半部離断中(Stage 4)にて有意な WTC の減少がみられた(Mann-Kendall test with

FDR corrected $p < 0.05$ および Spearman's rank correlation coefficient $\rho > 0.5, p < 0.05$). 3 例(症例 1-3)では, 脳梁後半部の離断中(Stage 4)でのみ減少をみとめ, 2 例(症例 4 と 5)では前半部の離断時(Stage 2)から減少をみとめた. 症例 6 では有意なトレンドはみられなかった.

離断が進むにつれて, 対応した脳領域の同期性が抑制されるために, トレンドの変化を起こすチャンネルペアの順序に関係性があると予想されたが, そのようなチャンネル順の変化は観測されなかった. 症例 1 では, FT, T, CP, PO のコヒーレンスが Stage 4 において同時に減少した. 症例 2 も同様であった. 一方で, 症例 4 では, CP と PO が, T よりも早い時刻で減少した.

表 3 に全患者のトレンド解析結果の詳細を示した. 症例 1 の Sen's slope は急峻であり, 結合の急激な減少を示している. 一方で, 症例 4 は緩やかな傾きの値を示し, 半球間結合が脳梁離断のステージ全体に渡って緩やかに減少したことを示している.

さらに, 周波数帯域に依存したトレンド変化がないか確認するために, delta (1-4Hz), theta (4-8Hz), alpha (8-13Hz), および beta (13-30Hz)帯域に対して, 同様のトレンド解析を行った. その結果を図 6 に示した. beta 帯域は他の帯域に比べ有意な変化がみられることは少なかった. delta 帯域は 4 例で theta および alpha 帯域と同じトレンドを示した. このため, 本研究では 4-13 Hz の帯域で各被験者の代表となるトレンドとし, 分析を進めることにした.

5.4 術前後の脳波所見・臨床所見

症例 1: 結節性硬化症で, 両側に皮質結節が多発している. 術前の脳波は頻回にみられる全般性の棘徐波複合で, てんかん活動の局在は明らかではない. 脱力発作および強直発作は 10 回前後/日で, 発作症状の左右差はない. 術後の脳波は, 両側同期が抑制され, 左もしくは右の棘波となった. 術後, 発作の改善はみられなかった.

症例 2: ダウン症候群 (21 番染色体異常) で、広汎な大脳皮質のびまん性萎縮がみられる。術前の脳波では、発作間歇時は全般性の多焦点性棘波がみられ、発作時は公汎な多棘徐波が出現するが再現性のある発作焦点を認めない。MRI では明らかな器質的病変を認めない。術後の脳波は、全般性棘波と、左および右の独立した棘波を認めるようになった。術後、転倒発作は 90% の減少、他の発作は 50% 以上の減少を認めた。

症例 3: 病因はウイルス性脳炎で、広汎な大脳皮質のびまん性萎縮がみられる。転倒発作の頻度は 5~6 回/日。術前の脳波は、発作間歇時は全般性棘波、左および右に独立した棘波を認め、発作時は全般性高振幅徐波の後、全般性の速波が持続する。術後は、右半球の棘波、および全般性棘波を認めるようになった。術後、転倒発作は消失、その他発作も 75% 以上の減少を認めた。

症例 4: 結節性硬化症で、左前頭部に石灰化を伴う 10mm 大の結節、その他右後頭や、両側側脳室体部に沿って結節影あり。術前の脳波は、発作間歇時では多焦点性の棘波で F8, T5 および O1 に棘波が散見された。四肢強直発作では F8, F4 に速波が出現し、全般化した。術後の脳波では、左側頭後頭の棘波が認められるようになった。術後、転倒発作は消失、その他発作も 75% 以上の減少を認めた。

症例 5: 病因は不明。術前の脳波は全般性多焦点性棘波で、術後の脳波は施行されていない。術後、転倒発作は消失、その他発作も 90% 以上の減少を認めた。

症例 6: 9 ヶ月時の外傷により、左硬膜外血腫と左半球の虚血性傷害を認め、左半球全体に萎縮を認める。右半球には異常所見は認めない。術前の発作間歇時脳波は両側同期する場合や、左および右半球の棘波を独立に認める場合もある。発作時は、公汎な高振幅徐波を認め、その後全般性に抑制される。発作が大きいと右中心、前頭の棘徐波が続き、その間は意識減損している。術後、転倒発作は消失、その他発作も 90% 以上の減少を

認めた.

5.5 手術所見

手術所見について表 2 に示す. 脳梁の全離断は, 全ての患者で合併症なく完了した. 手術時間, 麻酔時間, 離断までの時間, 離断に要した時間と, 半球間結合の変化に明確な関係性はみられなかった.

前半部離断と後半部離断に要した時間と, それぞれのステージにおける棘波の頻度を表 2 に示した. 棘波の頻度は, Stage 1 (離断前) と Stage 5 (離断後) に有意差はみられなかった.

[6] 考察

本研究では、頭皮脳波を WTC とトレンド解析によりモニタリングすることで、脳梁離断中の経時変化する半球間結合を定量化できることを示した。両側同期の抑制は必ずしも脳梁離断のステージに線形に相関するわけではなく、前半部の離断(Stage 2)では半球間結合が減少しにくく、後半部の離断を完了することで、半球間結合の抑制が顕著になることが、3例で観測された。この観測結果は、全離断の方が部分離断よりも Drop attacks の阻止に有効である³³⁾という過去の報告を支持する結果である。半球間コヒーレンスの抑制の特徴は両側同期のメカニズムにおける脳梁の関与に起因する可能性がある。本発見より、術中の脳波コヒーレンスモニタリングは脳梁離断の生理学的な完全性を推定するのに有効であると思われた。

6.1 半球間結合の定量化のためのコヒーレンス解析

本研究の解析手法には2つの利点がある。1点目は、半球間の非定常的な変化を検出できることである。周波数領域での周期性を扱うほとんどの既存の数学的方法(例えば、フーリエ解析)は、データが定常であることを仮定している。しかし、実際の電気生理学的な計測の場合、非定常であり、少なくとも、ごく短い時間区間で、およそ定常として近似できる程度である。ウェーブレット変換は、瞬時の周期性を評価できる方法であり²⁵⁾、WTC は時間変化するコヒーレンスを定量化するのに特に有効であり³⁴⁾、オンライン(リアルタイム)での瞬時コヒーレンスの定量化にも応用が可能である³⁵⁾。

2点目は、てんかん性放電と背景活動を含んだ客観的な定量化である点である。一般に、脳波の生波形を視覚的に判読することで、両側同期の変化を同定するのは、両側の

てんかん性放電が明瞭に区別できる点を除いて、容易くない。一方で、本手法(WTC とトレンド解析)を用いることで、短時間と長時間の半球間の結合の経時変化を客観的に検出することが可能である。

6.2 周波数と半球間結合

本研究は、4-13 Hz の周波数帯域に絞って解析をしており、このことが接続性の評価に影響している可能性がある。また、棘波に絞り込んだ解析ではなく、脳波の連続データをそのまま解析している。このため、脳波の背景律動の半球間結合も含まれる。これら 2 つの観点から、本研究の結果の特徴と制約について次のように考察した。

一般にてんかん性放電は1~70 Hz の周波数を有するとされるが²⁾、本研究の解析では、4-13 Hz に着目しているため、棘波の高い周波数成分の接続性は含まれていない可能性があり、徐波成分の接続性も反映している可能性が高い。棘波の高周波数成分や、てんかん性の高周波律動については、Timofeev らの報告があり³⁶⁾、これらの成分の接続性を評価するには、別途、頭蓋内電極による検討が必要と考えられる。

先行研究では、脳波の背景律動の半球間結合において、脳梁の重要性が指摘されている。Fractional anisotropy で測定した後半部の脳梁の線維密度と、後頭の背景 alpha 活動のピーク周波数とが強く相関するという報告がある³⁷⁾。Diffusion tensor imaging にて、側頭-頭頂の alpha(8-12 Hz)の脳波が、脳梁後半部を含む後方部の白質の統合性に有意に相関しているという報告もある³⁸⁾。アルツハイマー病の患者にて、後方の半球間脳波コヒーレンス(alpha と beta 帯域)が脳梁後半部の大きさに相関しており、前方の半球間コヒーレンス(delta, theta と alpha 帯域)が脳梁前半部の大きさに相関していたという報告もある³⁹⁾。本研究では、4-13 Hz(theta と alpha)の半球間コヒーレンスが脳梁離断後に特に側頭-頭頂、中心-頭頂領域で低下するという結果が得られた。この半球間コヒーレンスの減少は、脳梁

の後半部で頻繁に起きた。この結果は、背景活動の半球間コヒーレンスが脳梁の後半部の重要性に關与するという上記の先行研究に關係する可能性があるが、本研究では必ず脳梁の前半部から後半部に掛けて離断を行っているので、脳梁の後半部が特別な役割を果たしている、もしくは、脳梁の全離断が脳波の脱同期性に關与しているか、ということをはっきりさせることは難しい。

6.3 症例の基礎疾患と半球間結合の変化

本研究では、症例の基礎疾患として、左右大脳半球に非対称な器質的病変を有する症例が3例含まれている(症例1,4,6)。症例1および4は結節性硬化症により、両側大脳半球に多発する皮質結節を認め、症例6は外傷後の虚血性傷害から左半球の萎縮が認められた。これらの解剖的左右差によって、基礎波を含めた脳波も左右差がある可能性がある。既に在る病変により、元来術前の半球間結合が小さく、脳梁離断による半球間結合の抑制効果が相対的に小さかったと考えられる。

また、本研究では解析した時間区間に含まれるてんかん性活動の量は棘波の頻度に依存しており、てんかん性活動が半球間結合に与える影響は症例ごとに大きく異なっている可能性がある。棘波にターゲットを絞った解析も可能だが、棘波頻度の少ない例(症例2, 4, 5: 表2)では困難が予想される。それゆえ、本研究では棘波とコヒーレンスのトレンドに明確な相関はみられなかった。

6.4 てんかん性放電の両側同期生成における脳梁および皮質下の関与

両側同期の生成には、脳梁を介した直接の接続(皮質-皮質ネットワーク)と、皮質下を介した間接の接続(皮質-視床ネットワーク)の両方が關与していると考えられている(中心脳仮説⁴⁰⁻⁴¹)。また、睡眠とてんかん性両側同期において、全般性の脳波パターンの発

生に視床-皮質システムが重要な役割を果たしているという生理学的な研究が報告されている⁴²⁾。視床-皮質ネットワークは全般性の棘波の発生の鍵ではあるが、皮質の神経細胞が全般性棘波の実質的な発生源もしくは“トリガー”としての役割を果たしていると最近では考えられている³⁶⁾。ネコの全般性の発作のモデルで、2-3 Hz の棘波が、ある皮質の部位から別の皮質の部位に、視床に到達する前に広がるが、一方で、皮質-皮質の接続を切断した後でも、皮質の全般性発作を起こしている間に視床-皮質ニューロンの一部がスパイクバーストを発生し、離れた2カ所の皮質領域での同期性が部分的に回復すると報告している⁴³⁾。Palmらは、電気ショック療法(electroconvulsive therapy)中の脳波により、脳梁の欠損がある患者でも半球間の同期性を示したと報告している。これは、皮質同士をつなぐ主要な交連線維がなくとも、半球間は同期しうるとことを示しており、皮質下でのネットワークを示唆するものである⁴⁴⁾。

本研究では、3つの異なるタイプの半球間コヒーレンスがみられた。“最後に急激に減少するタイプ”では、両側同期が脳梁離断の最後のステージで減少する(症例 1-3)。“徐々に減少するタイプ”では、脳梁離断の全てのステージで徐々に両側のコヒーレンスが落ちる(症例 4と5)。“安定タイプ”では、有意な変化を示さない(症例 6)。先に述べた2つのネットワークという視点で考えると、“最後に急激に減少するタイプ”は、皮質-皮質ネットワークが比較的支配的で、電気生理学的な半球間の結合性が脳梁全体で均一ではなく、脳梁後半部で最大化していると考えられる。“徐々に減少するタイプ”では、皮質-皮質ネットワークが比較的支配的であるが、電気生理学的な結合性は脳梁全体を通して平均的に分布していると解釈できる。“安定タイプ”では、視床-皮質ネットワークが支配的か、もともと脳梁離断前に電気生理学的活動が側性化してしまっている場合と考えられる。症例 6 については解剖学的な左右差が在るために、脳波が既に側性化していた可能性が考えられる。

このように、本解析手法は、皮質-皮質ネットワークと視床-皮質ネットワークが両方存在する状態から、視床-皮質ネットワークが支配的になる状態への遷移を解析することができると考えられる。

6.5 脳梁の線維束の投射と半球間結合の変化

Musiek の文献⁶⁾によると、脳梁の線維は基本的には左右半球の対称な部位を接続するが、一方で、半球間の異なる部位を接続する線維も存在すると報告されている。また、脳梁を介して対側半球に向かう線維は原則として解剖学的に相同する部位に投射するが、その投射は放射状であり、一点から一点ではなく、一点から広い範囲に投射すると報告されている⁵²⁻⁵⁴⁾。本研究で離断の最終段階で半球間結合が急激に低下した理由、および、必ずしも前方の電極の組合せの半球間結合から順に減少しなかった点の理由として、このような脳梁線維束の非対称性や放射状の投射が関係していると考えられた。

6.6 脳梁離断術における完全性と術式

全離断が部分離断よりもてんかん発作抑制効果が高いことは良く知られている。脳梁離断後に完全に発作消失となる患者は少ないが(0~10%)、いくつかの発作型、特に強直脱力発作では完全に消失する⁴⁵⁻⁴⁸⁾。全離断後の転倒発作の完全消失は小児の患者の91%で観測されたが、部分離断では67%であったという報告もある³³⁾。さらに、West syndrome や Lennox-Gastaut syndrome の難治性てんかん患者にて、比較的高い率で、全離断後に発作の軽減がみられたという報告もある¹⁷⁾。一方、脳梁膨大部を残した前半部の部分離断では、知覚情報の半球間の伝達をするための十分な線維を保持することができ、術後の離断症状の合併症を減らすことができると報告されている^{47, 49-51)}。

本研究の“最後に急激に減少するタイプ”(症例 1-3)では、脳梁離断は全離断をし

ない場合、両側同期の抑制の効果は不十分であるということを示唆している。つまり、脳梁離断術の電気生理学的目的である半球間の接続の分離は、全離断を行うことで最大化されることが示唆された。本研究の手法を利用することで、このような効果を客観的にモニタリングすることが可能である。

6.7 術中脳波における制約

術中および術直後の脳波は、麻酔による脳波への影響、手術手技によるアーチファクトによる影響、術中急性期の一時的な脳波変化の可能性が否定できない。このため、今後、術前後のルーチン脳波の解析も行い、比較検討する必要がある。

6.8 発作予後の術前予測

本研究では、半球間結合の減少と予後との関係は明確ではなかった。今後、予後の術前予測を実現するために、脳波の経時的な変化を解析していくことが必要と思われる。長期的な予後が臨床的には重要であるという観点から、表 2 にフォローアップ期間を示した。脳波のフォローアップが必要である理由の 1 点目は、脳梁の直接の接続を離断した場合でも、皮質下の接続が生成される可能性がある点である。脳梁は全般性てんかん性放電の生成に寄与するが、原因そのものではない可能性もあり、視床や脳幹などの皮質下の寄与も合わせて調査して行く必要がある。2 点目の理由として、術直後の脳波は先に述べた制約があることから、術後十分な時間を空けて計測した脳波の解析が必要となることが挙げられる。また、患者の基礎疾患を含めた、臨床的特徴との比較も必要になり、そのためには対象患者数を増やして検討する必要がある。

[7] 結論

本研究では、半球間のコヒーレンスの減少が、必ずしも脳梁離断のステージに線形に相関するわけではないことを示した。半球間コヒーレンスの減少は、脳梁離断の最終段階で起きることがあり、つまり、全離断で脳梁離断の効果は最大化されると考えられる。本研究の半球間結合の時間変化を定量化する解析手法は、脳梁離断の電気生理学的完全性をモニタリングするのに有効だと思われる。

[8] 文献

- 1) Asadi-Pooya AA, Sharan A, Nei M, Sperling MR. Corpus callosotomy. *Epilepsy Behav* 2008;13:271-278.
- 2) Lemieux JF, Blume WT. Topographical evolution of spike-wave complexes. *Brain Res* 1986;373:275-287.
- 3) Wada JA. Midline subcortical structures for transhemispheric ictal and interictal transmission. In: Reeves AG, Roberts DW, editors. *Epilepsy and the corpus callosum 2. Advances in behavioral biology*, vol. 45. New York: Plenum; 1995. p. 61–78.
- 4) Kaas JH. The organization of callosal connections in primates. In: Reeves AG, Roberts DW, editors. *Epilepsy and the corpus callosum 2. Advances in behavioral biology*, vol. 45. New York: Plenum Press, 1995:15–27.
- 5) Waxman SG. *Lange clinical neuroanatomy*, 25th ed. New York: McGraw-Hill, 2003.
- 6) Musiek FE. Neuroanatomy, neurophysiology, and central auditory assessment: Part III. Corpus callosum and efferent pathways. *Ear Hear* 1986;7:349–358.
- 7) Spencer SS, Katz A, Ebersole J, Novotny E, Mattson R. Ictal EEG changes with corpus callosum section. *Epilepsia* 1993;34:568-573.
- 8) Oguni H, Andermann F, Gotman J, Olivier A. Effect of anterior callosotomy on bilaterally synchronous spike and wave and other EEG discharges. *Epilepsia* 1994;35:505-513.
- 9) Quattrini A, Papo I, Cesarano R, Fioravanti P, Paggi A, Ortenzi A, Foschi N, Rychlicki F, Del Pesce M, Pistoli E, Marinelli M. EEG patterns after callosotomy. *J Neurosurg Sci* 1997;41:85-92.
- 10) Matsuzaka T, Ono K, Baba H, Matsuo M, Tanaka S, Kamimura N, Tsuji Y. Quantitative EEG analyses and surgical outcome after corpus callosotomy. *Epilepsia*

1999;40:1269-1278.

- 11) Clarke DF, Wheless JW, Chacon MM, Breier J, Koenig MK, McManis M, Castillo E, Baumgartner JE. Corpus callosotomy: a palliative therapeutic technique may help identify resectable epileptogenic foci. *Seizure* 2007;16:545-553.
- 12) Iwasaki M, Nakasato N, Kakisaka Y, Kanno A, Uematsu M, Haginoya K, Tominaga T. Lateralization of interictal spikes after corpus callosotomy. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2121-2127.
- 13) Thatcher RW, Krause PJ, Hrybyk M. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986;64(2):123-43.
- 14) Montplaisir J, Nielsen T, Côté J, Boivin D, Rouleau I, Lapierre G. Interhemispheric EEG coherence before and after partial callosotomy. *Clin Electroencephalogr*. 1990;21(1):42-47.
- 15) Pinkofsky HB, Struve FA, Meyer MA, Patrick G, Reeves RR. Decreased multi-band posterior interhemispheric coherence with a lipoma on the corpus callosum: a case report of a possible association. *Clin Electroencephalogr*. 1997;28(3):155-159.
- 16) Knyazeva MG, Innocenti GM. EEG coherence studies in the normal brain and after early-onset cortical pathologies. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001;36(2-3):119-28.
- 17) Iwasaki M, Uematsu M, Sato Y, Nakayama T, Haginoya K, Osawa S, Itabashi H, Jin K, Nakasato N, Tominaga T. Complete remission of seizures after corpus callosotomy. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10:7-13.
- 18) Matsuo A, Ono T, Baba H, Ono K. Callosal role in generation of epileptiform discharges: quantitative analysis of EEGs recorded in patients undergoing corpus callosotomy. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2165-2171.
- 19) Fiol ME, Gates JR, Mireles R, Maxwell RE, Erickson DM. Value of intraoperative EEG changes during corpus callosotomy in predicting surgical results. *Epilepsia*

- 1993;34:74-78.
- 20) Lin JH, Kwan SY. Post-section recruitment of epileptiform discharges in electrocorticography during callosotomy in 48 patients with Lennox-Gastaut syndrome. *J Clin Neurosci* 2012;19:388-393.
 - 21) Torrence C, Compo G. A practical guide to wavelet analysis. *Bull Am Meteorol Soc* 1998;79:61–78.
 - 22) Chang C, Glover G. Time frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *Neuroimage* 2010;50:81–98.
 - 23) Catarino A, Andrade A, Churches O, Wagner AP, Baron-Cohen S, Ring H. Task-related functional connectivity in autism spectrum conditions: an EEG study using wavelet transform coherence. *Mol Autism*. 2013;4(1):1.
 - 24) Mallat S. A wavelet tour of signal processing. London, UK: Academic Press, 1999:79–88.
 - 25) Grinsted A, Moore JC, Jevrejeva S. Application of the cross wavelet transform and wavelet coherence to geophysical time series. *Nonlinear Process Geophys* 2004;11:561–566.
 - 26) Muller K, Lohmann G, Neumann J, Grigutsch M, Mildner T, von Cramon DY. Investigating the wavelet coherence phase of the BOLD signal. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:145–152.
 - 27) Torrence C, Webster P. Interdecadal changes in the ENSO-Monsoon system. *J Clim* 1999;12:2679–2690.
 - 28) Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2292-2307.
 - 29) Kendall MG. A new measure of rank correlation. *Biometrika* 1938;30:81-93.

- 30) Jaagus J. Climatic changes in Estonia during the second half of the 20th century in relationship with changes in large-scale atmospheric circulation. *Theor Appl Climatol* 2006;83:77–88.
- 31) Sen PK. Estimates of the regression coefficient based on Kendall's tau. *J Am Stat Assoc* 1968;63:1379–1389.
- 32) Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002;15:870-878.
- 33) Shimizu H. Our experience with pediatric epilepsy surgery focusing on corpus callosotomy and hemispherectomy. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 1:30–31.
- 34) Sakkalis V. Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. *Comput Biol Med* 2011;41:1110-1117.
- 35) Lachaux JP, Lutz A, Rudrauf D, Cosmelli D, Le Van Quyen M, Martinerie J, Varela F. Estimating the time-course of coherence between single-trial brain signals: an introduction to wavelet coherence. *Neurophysiol Clin* 2002;32:157-174.
- 36) Timofeev I, Steriade M. Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience* 2004;123:299-336.
- 37) Valdés-Hernández PA, Ojeda-González A, Martínez-Montes E, Lage-Castellanos A, Virués-Alba T, Valdés-Urrutia L, Valdes-Sosa PA. White matter architecture rather than cortical surface area correlates with the EEG alpha rhythm. *Neuroimage* 2010;49:2328-2339.
- 38) Teipel SJ, Pogarell O, Meindl T, Dietrich O, Sydykova D, Hunklinger U, Georgii B, Mulert C, Reiser MF, Möller HJ, Hampel H. Regional networks underlying interhemispheric connectivity: an EEG and DTI study in healthy ageing and amnesic mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2098-2119.
- 39) Pogarell O, Teipel SJ, Juckel G, Gootjes L, Möller T, Bürger K, Leinsinger G, Möller HJ,

- Hegerl U, Hampel H. EEG coherence reflects regional corpus callosum area in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:109-111.
- 40) Jasper HH, Kershman J. Electroencephalographic classification of the epilepsies. *Arch Neurol Psychiatry* 1941;45:903–943.
- 41) Penfield W, Erickson TC. *Epilepsy and cerebral localization*. Springfield, IL: Charles Thomas, 1941.
- 42) Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993;262:679-685.
- 43) Neckelmann D, Amzica F, Steriade M. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. III. Synchronizing mechanisms. *J Neurophysiol* 1998;80:1480-1494.
- 44) Palm U, Forsthoff A, de la Fontaine L, Rupprecht T, Karch S, Meisenzahl EM, Pogarell O. Electroconvulsive therapy and corpus callosum aplasia: a case report. *J ECT*. 2011;27(1):e17-20.
- 45) Maehara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia* 2001;42:67–71.
- 46) Hanson RR, Risinger M, Maxwell R. The ictal EEG as a predictive factor for outcome following corpus callosum section in adults. *Epilepsy Res* 2002;49:89–97.
- 47) Wong TT, Kwan SY, Chang KP, Hsiu-Mei W, Yang TF, Chen YS, Yi-Yen L. Corpus callosotomy in children. *Childs Nerv Syst* 2006;22:999–1011.
- 48) Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, Câmara RB, Seda L, Baldauf CM, Argentoni M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA. Extended, one-stage callosal section for treatment of refractory secondarily generalized epilepsy in patients with Lennox-Gastaut and Lennox-like syndromes. *Epilepsia* 2006;47:371–374.
- 49) Funnell MG, Corballis PM, Gazzaniga MS. Cortical and subcortical interhemispheric

- interactions following partial and complete callosotomy. *Arch Neurol* 2000;57:185–189.
- 50) Jenssen S, Sperling MR, Tracy JI, Nei M, Joyce L, David G, O'Connor M. Corpus callosotomy in refractory idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 2006;15:621–629.
- 51) Turanli G, Yalnizoglu D, Genc-Acikgoz D, Akalan N, Topcu M. Outcome and long term follow-up after corpus callosotomy in childhood onset intractable epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1322–1327.
- 52) Matsunami K, Kawashima T, Ueki S, Fujita M, Konishi T. Topography of commissural fibers in the corpus callosum of the cat: a study using WGA-HRP method. *Neurosci Res.* 1994;20(2):137-48.
- 53) Clascá F, Llamas A, Reinoso-Suárez F. Cortical connections of the insular and adjacent parieto-temporal fields in the cat. *Cereb Cortex.* 2000;10(4):371-99.
- 54) Rojas-Ramos OA, Ondarza R, Ramos-Loyo J, Trejo-Martínez D, Del Río-Portilla Y, Guevara MA, Corsi-Cabrera M. Acute effect of callosotomy on cortical temporal coupling in humans: intraoperative electrocorticographic recording. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(10):1959-69.

[9] 図

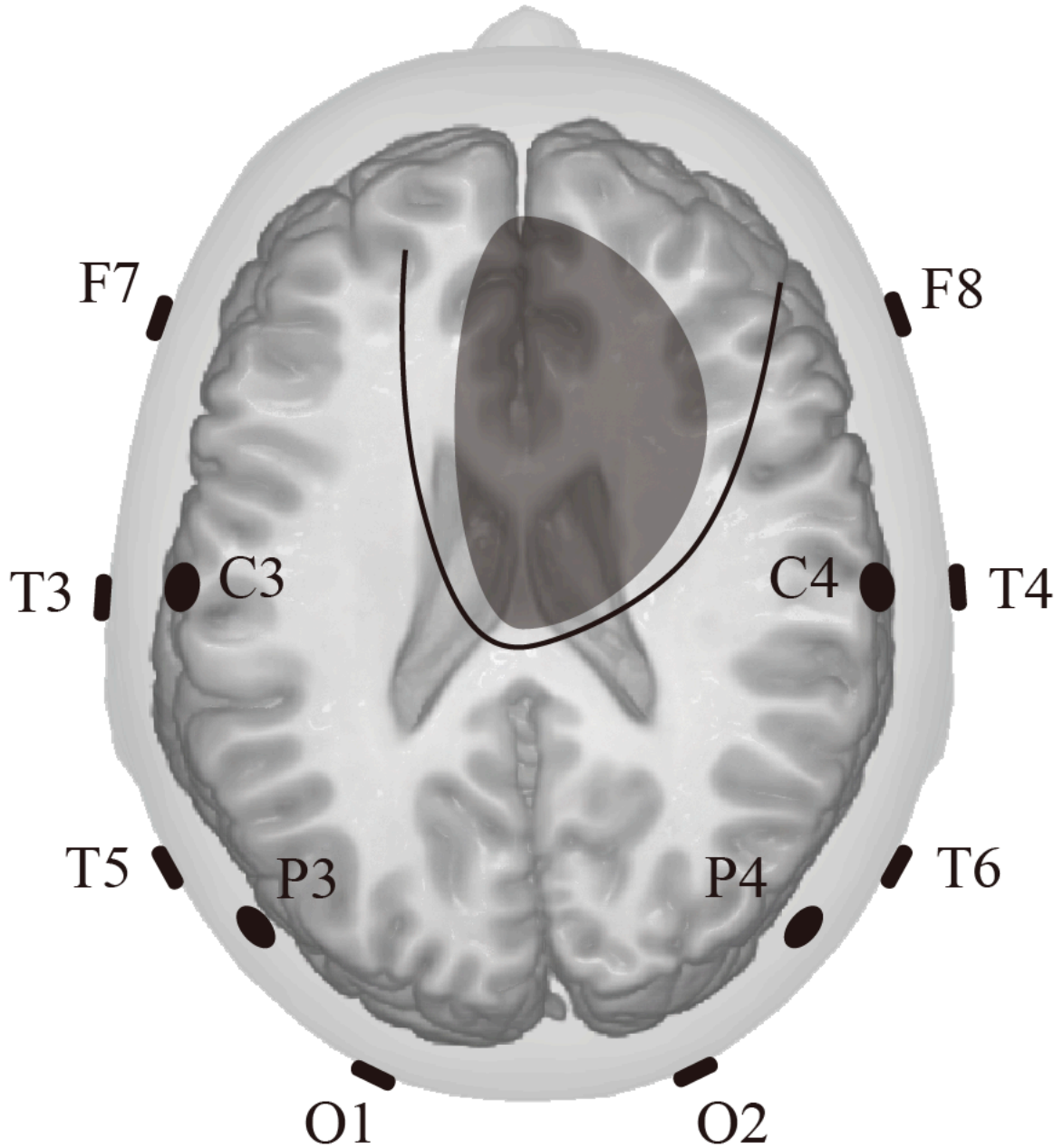


図 1: 頭皮脳波の電極位置と術野.

皮膚切開(黒線)と開頭領域(灰色)は右側アプローチを例として表示してある. 電極配置は国際 10-20 法に基づいている.

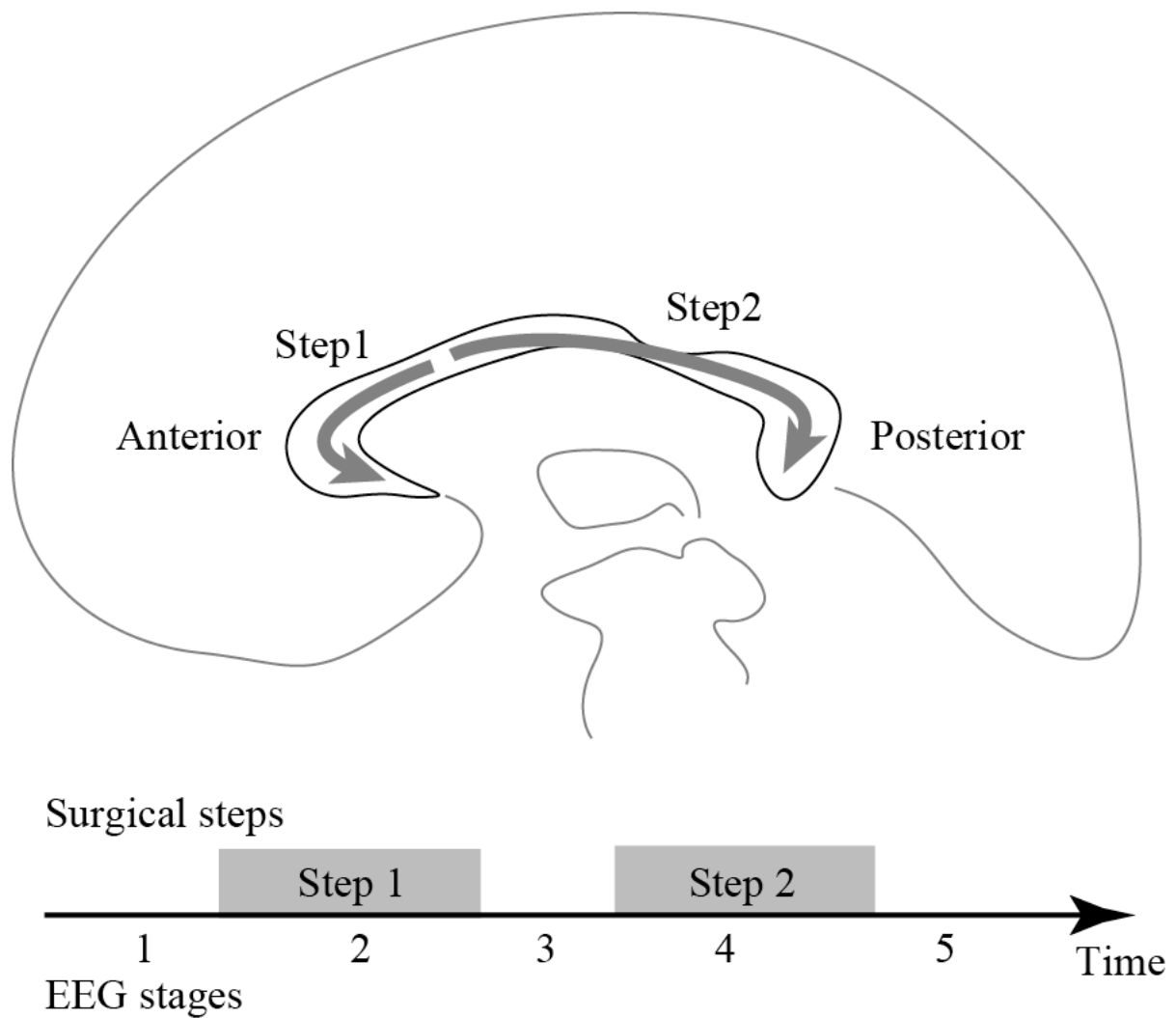


図 2: 脳梁離断のステップと脳波のステージング.

脳梁の膝部より 2cm 後ろから、離断を開始し、膝部と吻部を離断する。これが Step1 の前半部の離断である。次に、Step2 として、峽部と膨大部を離断する、これが後半部の離断となる。Stage 2 は脳梁前半部の離断開始から終了まで、Stage 4 は脳梁後半部の離断開始から終了までである。

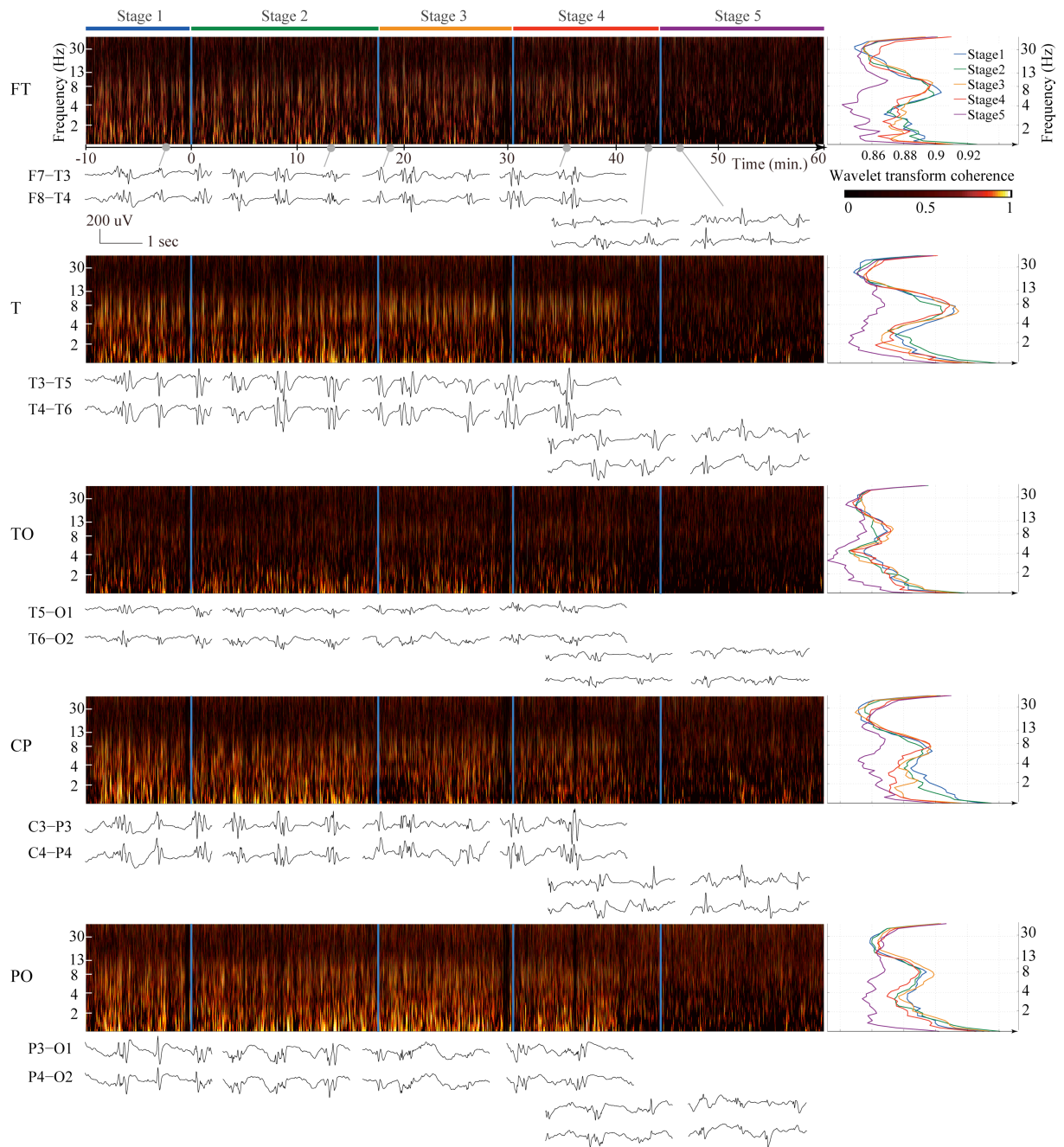


図 3 (a): 症例 1 の機能的結合の結果.

(左) Wavelet transform coherence (WTC)のスペクトルと代表的な脳波波形. 色がついた領域は統計的有意な WTC を示す. 横軸は前半部離断開始からの相対時間であり, 縦軸は周波数である. 青線は脳梁離断のステージの境目である. タイムライン上に灰色の丸でマークした時刻の典型的な脳波波形も併記している. 全てのチャンネルペアで, 後半部の離断中 (Stage 4) で WTC が急激に減少している. (右)各ステージで平均化した WTC. 支配的な周

波数は 4-13 Hz である. FT: F7 – T3 and F8 – T4, T: T3 – T5 and T4 – T6, TO: T5 – O1 and T6 – O2, CP: C3 – P3 and C4 – P4, PO: P3 – O1 and P4 – O2.

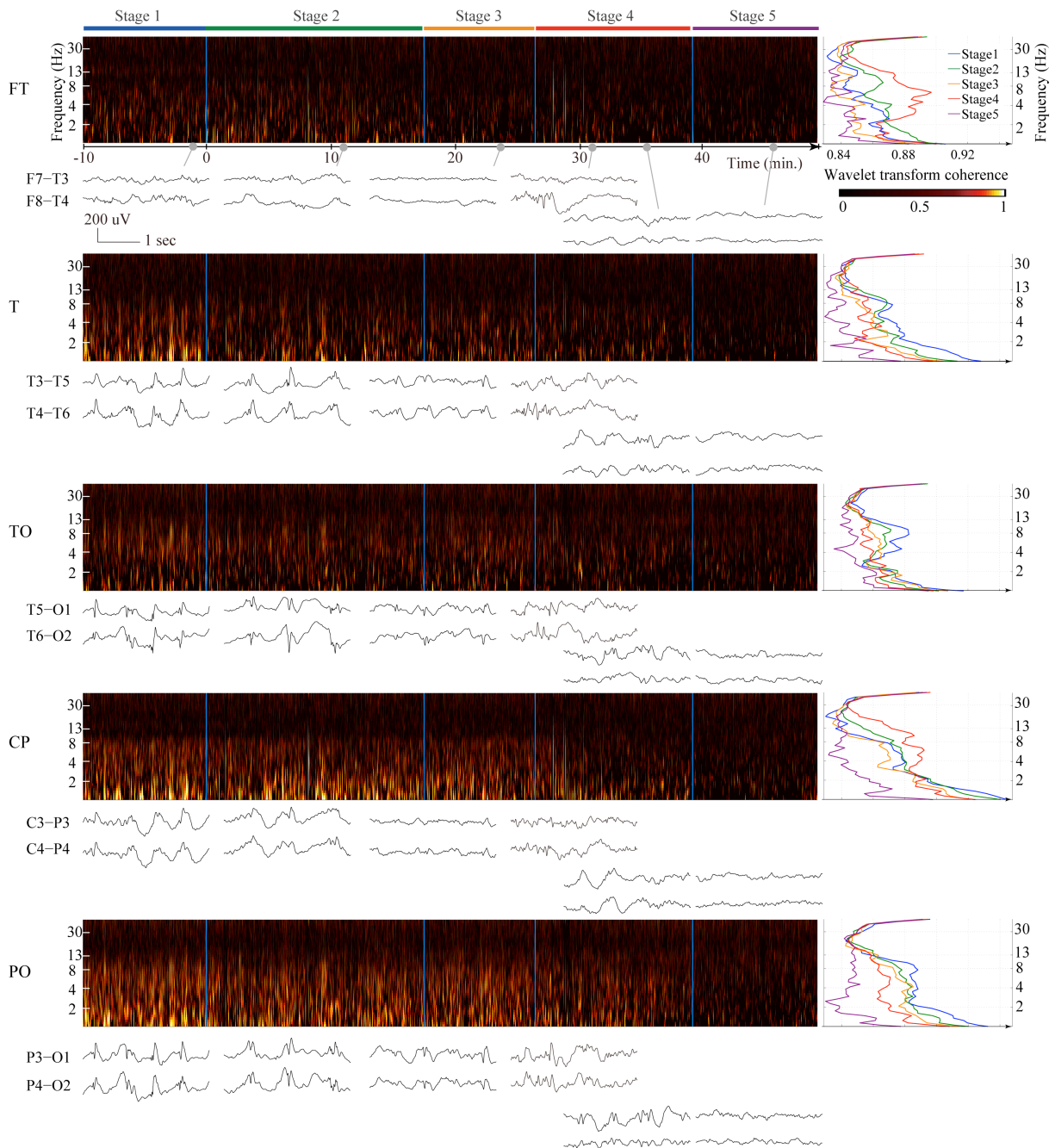


図 3 (b): 症例 2 の機能的結合の結果.

(左) WTC スペクトルと代表的な脳波波形. (右)各ステージで平均化した WTC.

CP と PO で, 後半部の離断中 (Stage 4) で WTC が急激に減少している.

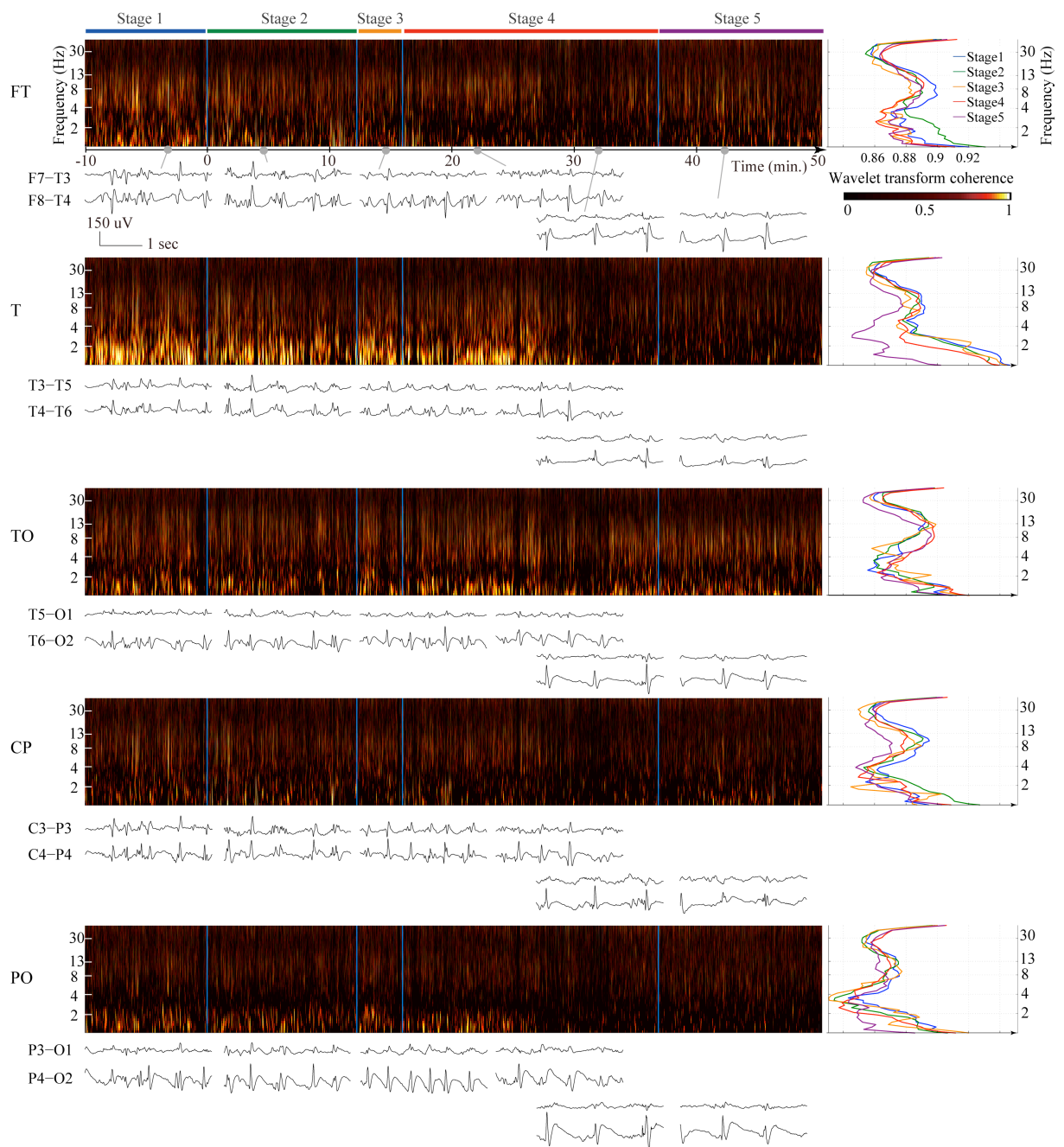


図 3 (c): 症例 3 の機能的結合の結果.

(左) WTC スペクトルと代表的な脳波波形. (右)各ステージで平均化した WTC.

T の低い周波数で, 後半部の離断中 (Stage 4) で WTC が急激に減少している.

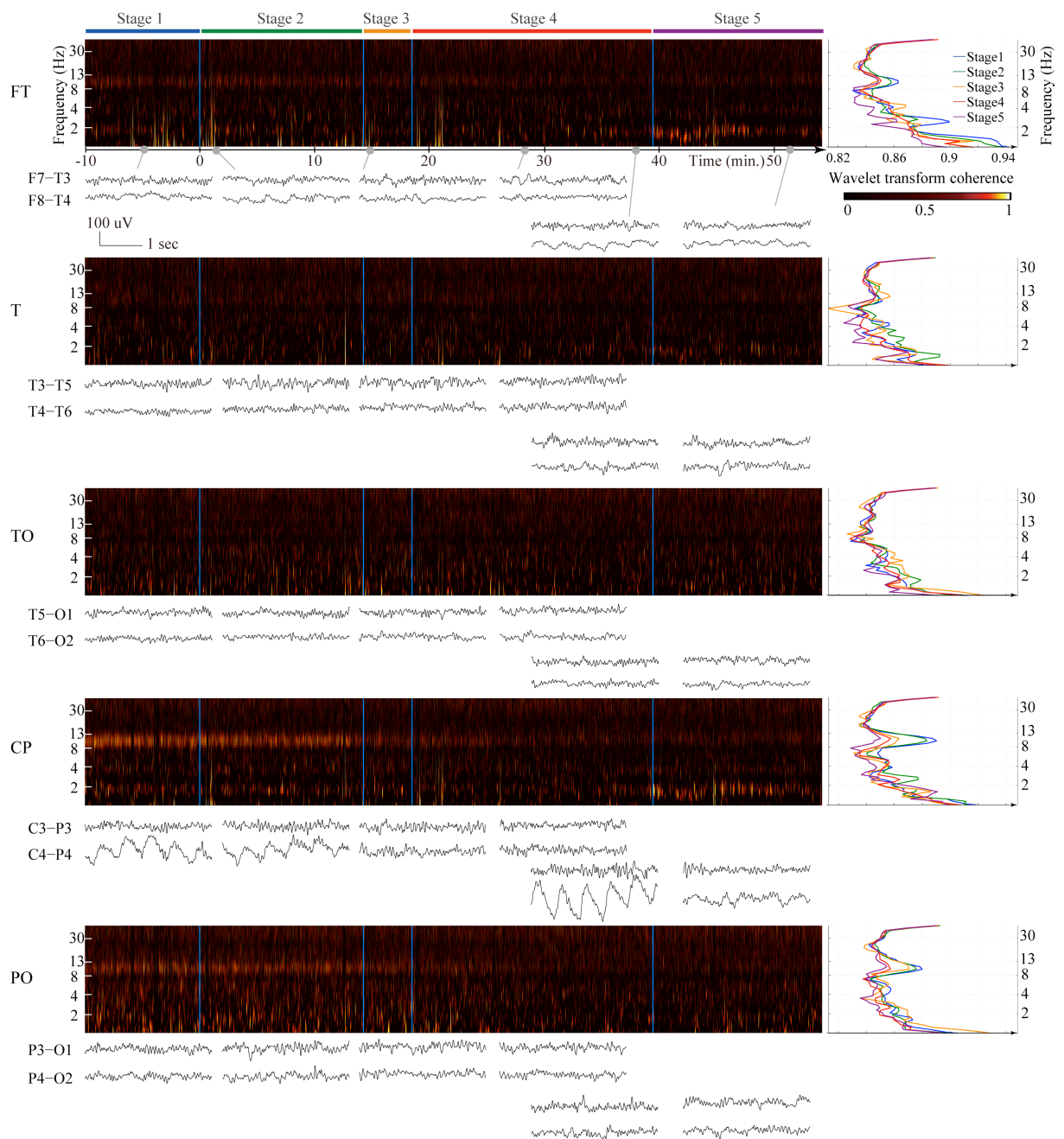


図 3 (d): 症例 4 の機能的結合の結果.

(左) WTC スペクトルと代表的な脳波波形. (右)各ステージで平均化した WTC.

CP, PO の 8~13 Hz で, 離断全体に渡って WTC が減少している.

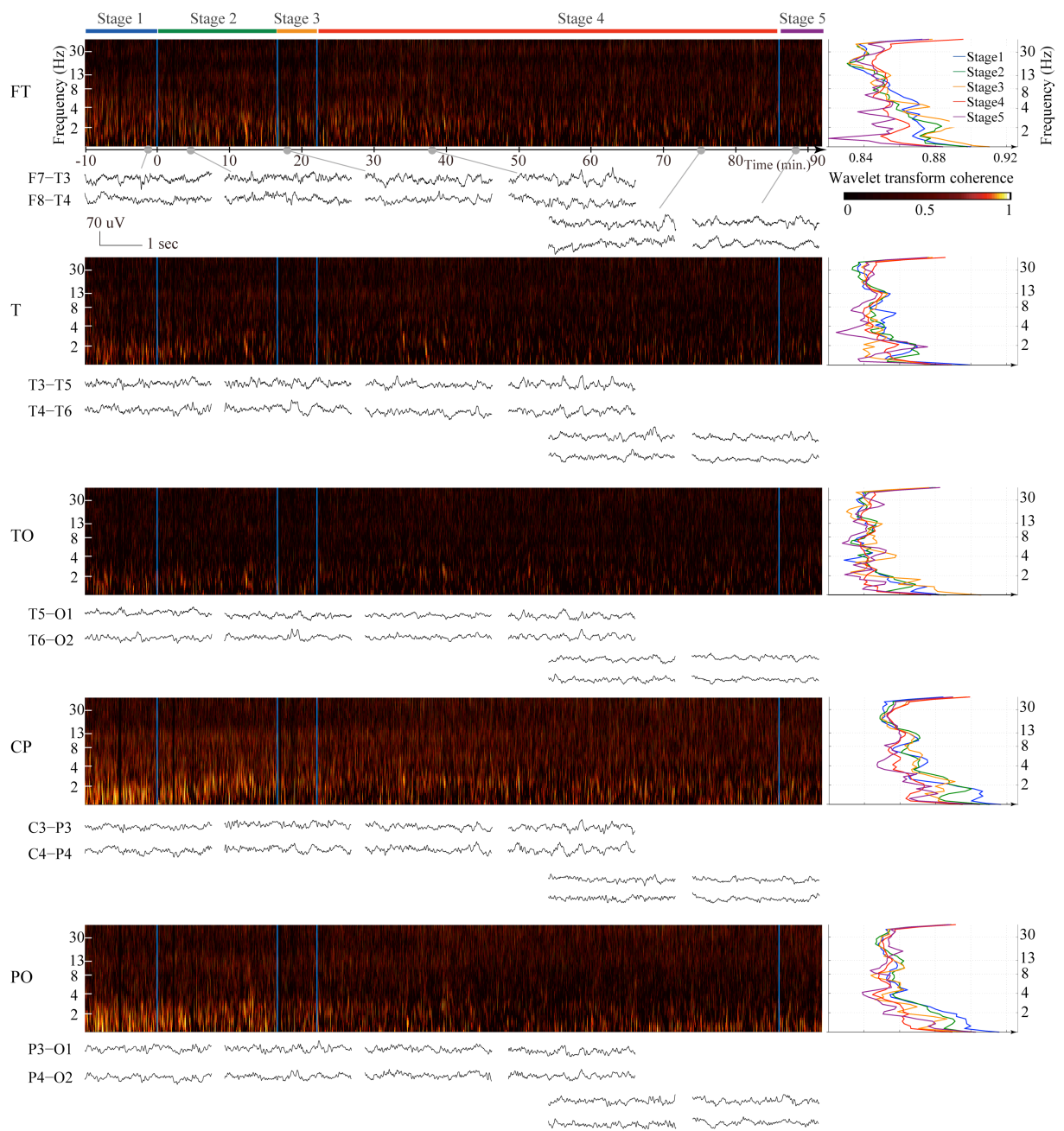


図 3 (e): 症例 5 の機能的結合の結果.

(左) WTC スペクトルと代表的な脳波波形. (右)各ステージで平均化した WTC.

CP, PO の低い周波数で, 離断全体に渡って WTC が減少している.

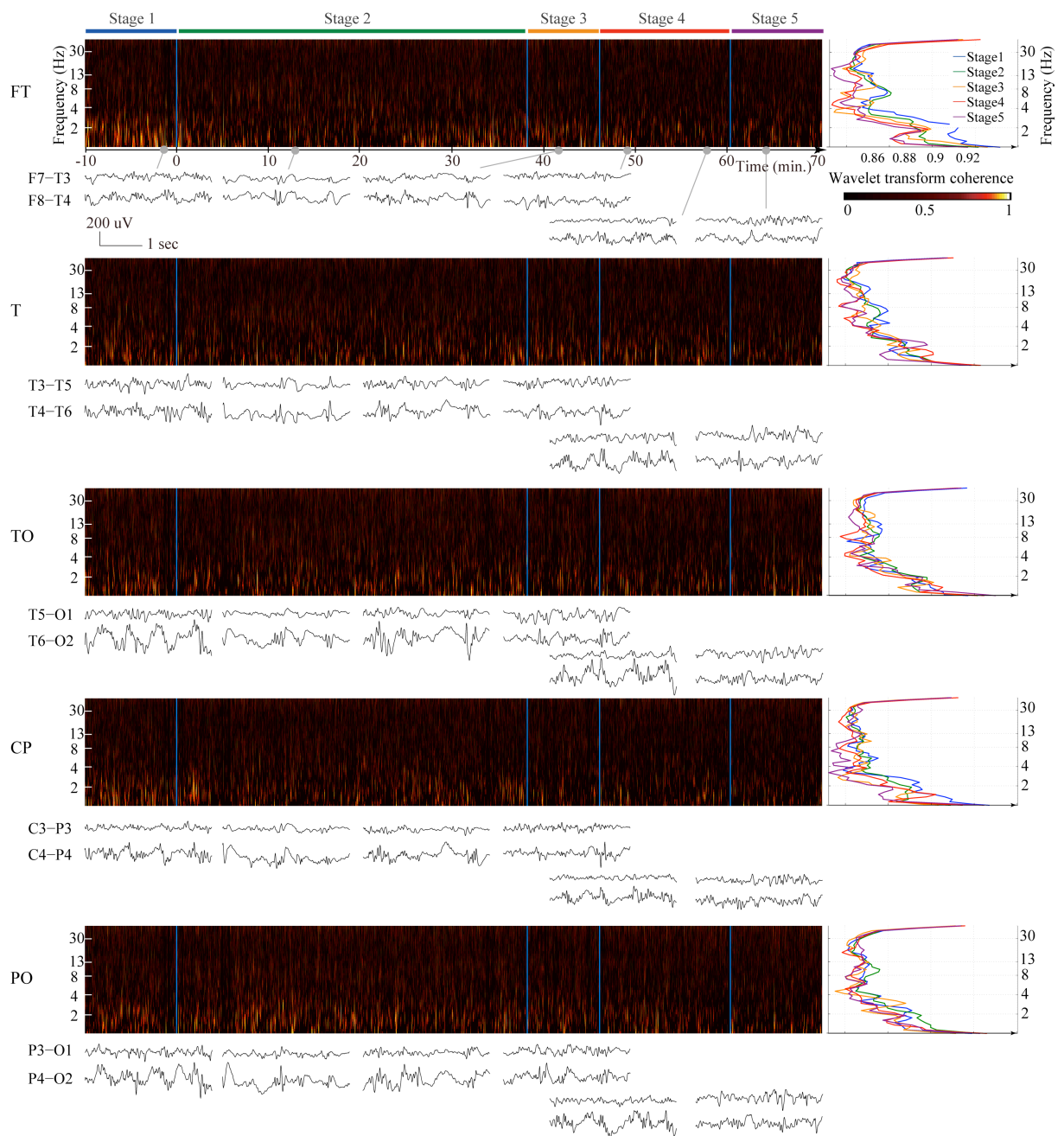


図 3 (f): 症例 6 の機能的結合の結果.

(左) WTC スペクトルと代表的な脳波波形. (右)各ステージで平均化した WTC.

明瞭な WTC の経時変化はみられない.

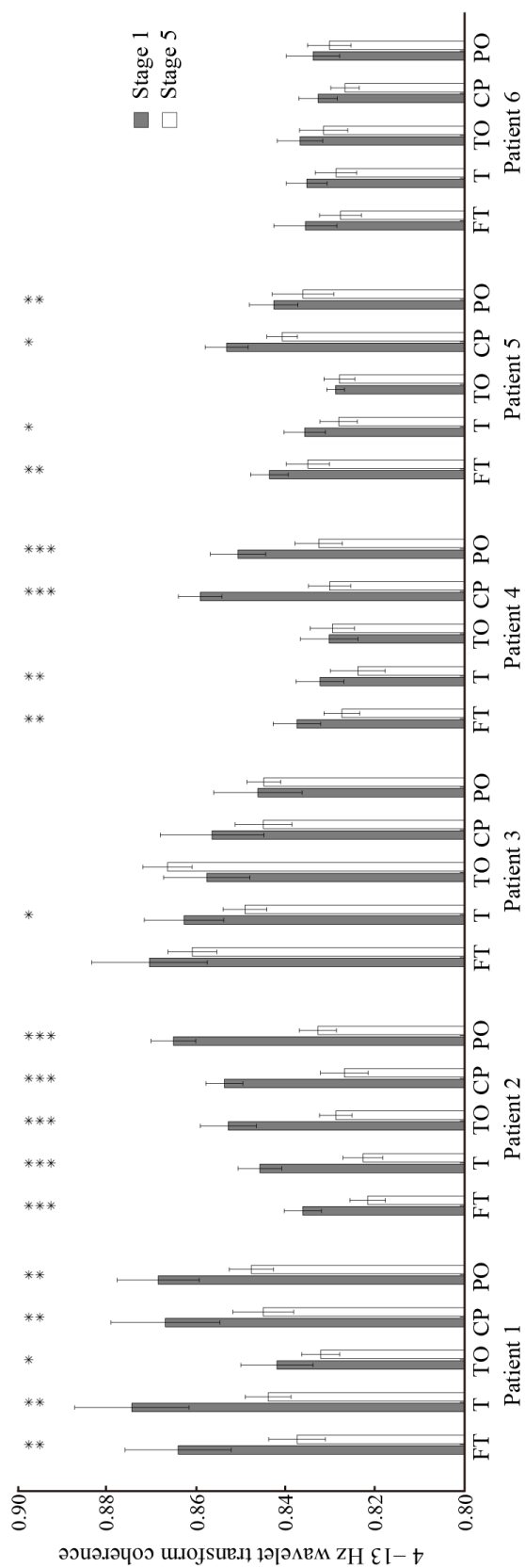


図 4: 離断前 (Stage 1) と離断後 (Stage 5) における 4-13Hz の WTC の平均と標準偏差の比較 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, FDR corrected, paired t -test).

< 0.001, FDR corrected, paired t -test).

症例 1 と症例 2 は、全てのチャンネルペアで離断後に WTC が有意に減少している。他の患者では、いくつかのチャンネルペア、特に側頭や頭頂のペアで WTC が有意に減少している。

FT: F7 – T3 and F8 – T4, T: T3 – T5 and T4 – T6, TO: T5 – O1 and T6 – O2, CP: C3 – P3 and C4 – P4, PO: P3 – O1 and

P4 – O2.

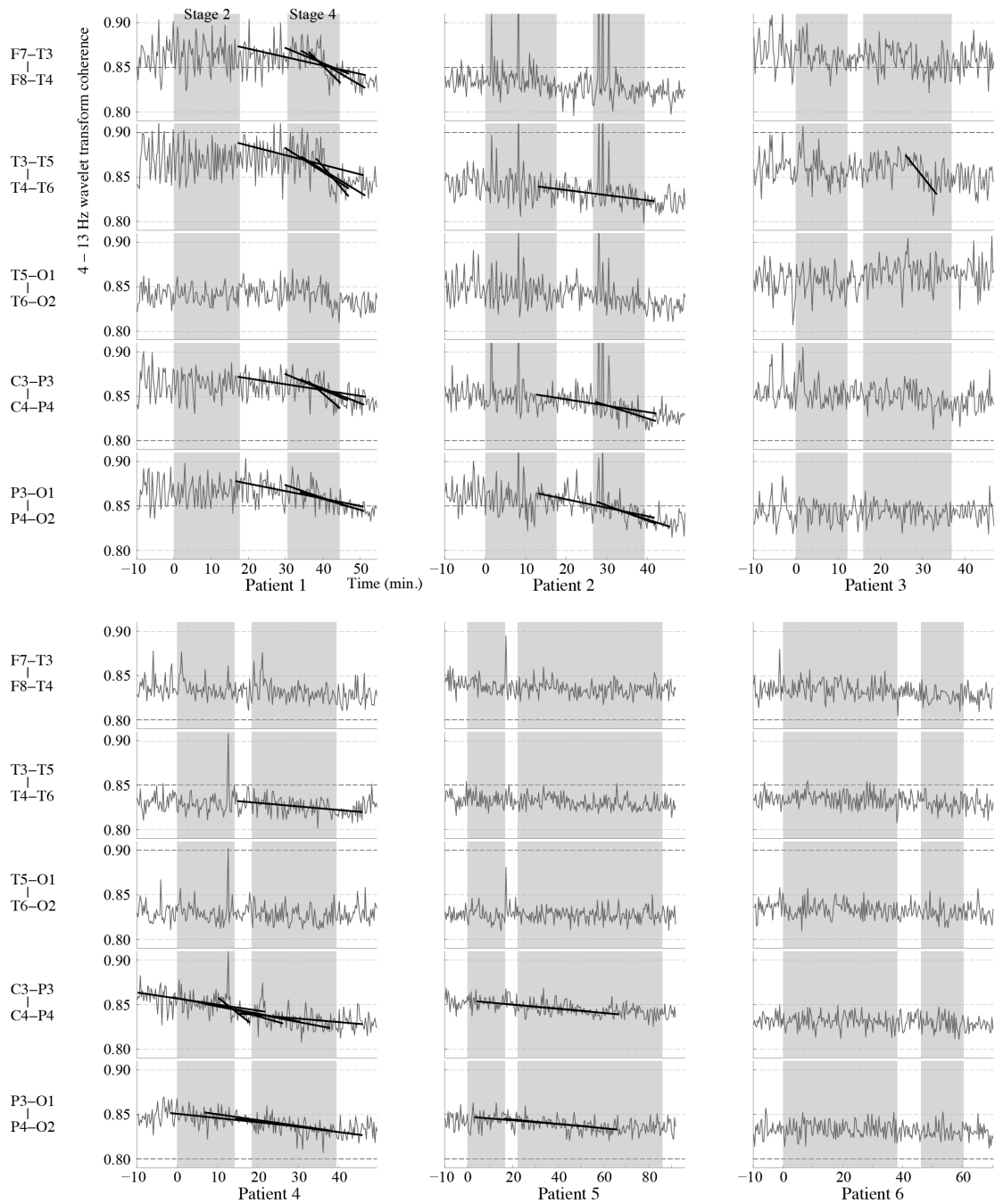


図 5:トレンド解析の結果(4-13 Hz).

灰色の実線は WTC のトレンドを示す. 黒の実線は有意な Sen's slope を示し, 複数の slope は短期/長期のトレンドが推定されたことを示す (Mann-Kendall test with FDR corrected $p < 0.05$ および Spearman's rank correlation coefficient $\rho > 0.5, p < 0.05$). 症例 1-3 では, 後半部の離断時のみに有意なトレンドの減少がみられた. 症例 4 と 5 は, 前半部離断から後半部離断にかけて徐々に減少している.

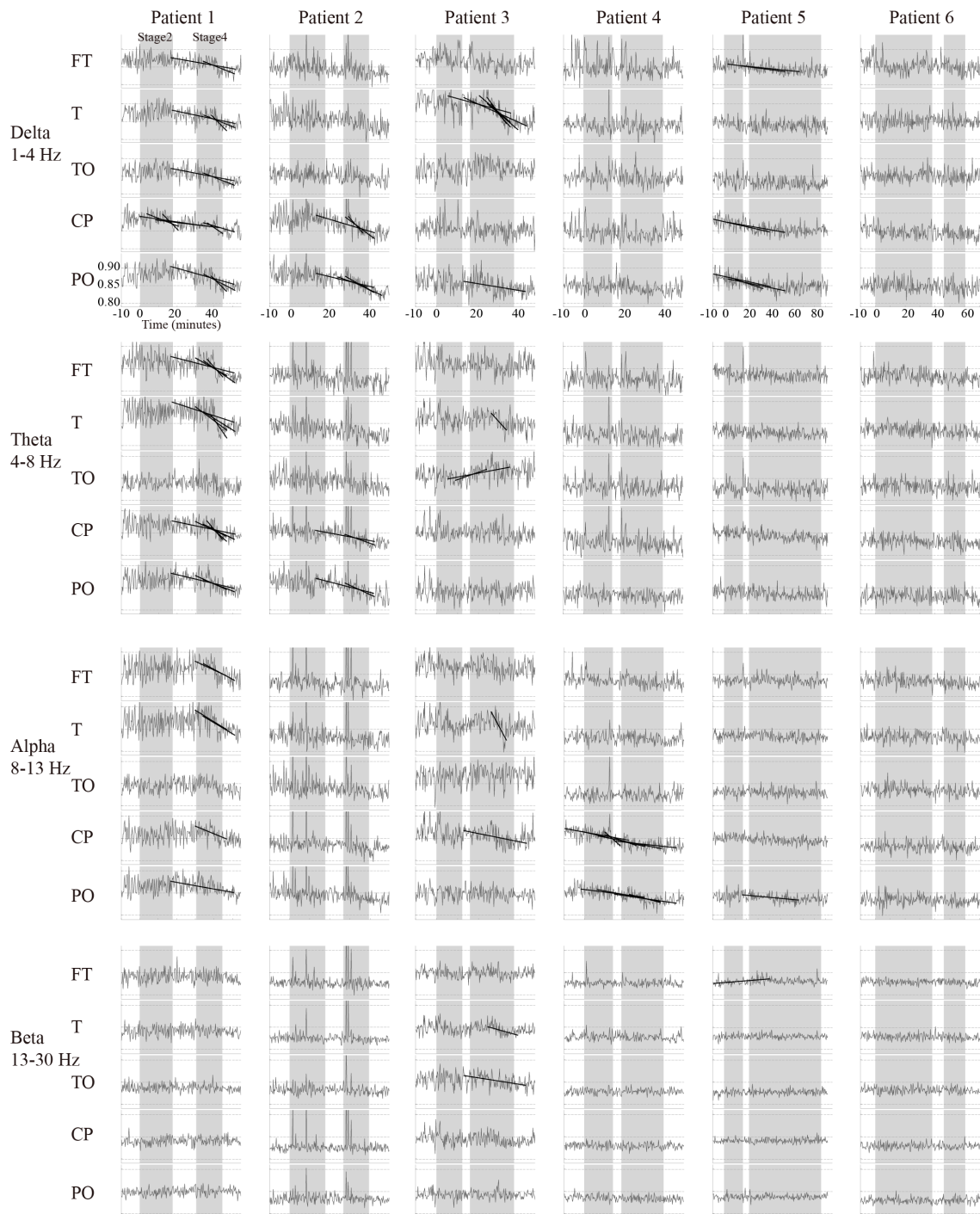


図 6: delta (1-4Hz), theta (4-8Hz), alpha (8-13Hz), beta (13-30Hz)のトレンド解析結果.

灰色の実線はWTCのトレンドを示す. 黒の実線は有意なSen's slopeを示す(Mann-Kendall test with FDR corrected $p < 0.05$ および Spearman's rank correlation coefficient $\rho > 0.5, p < 0.05$). delta 帯域は4例で theta/alpha 帯域と似たトレンドを示し, beta 帯域は有意な変化を示すことが少なかった.

[10] 表

表 1: 患者の臨床所見.

症例 No.	年齢-月 /性別	てんかんの病因	臨床症候	脳波所見	
				術前	術後
1	7/男	結節性硬化症	体軸強直発作	全般性棘徐波複合	左および右半球の棘波
2	2-4/男	ダウン症候群(21番染色体異常)	スパズム	全般性多焦点性棘波	全般性棘波, 右および左半球の棘波
3	9/女	ウイルス性脳炎	体軸強直発作	全般性棘波, 右および左半球の棘波	全般性棘波, 右半球の棘波
4	3-8/男	結節性硬化症	体軸強直発作	多焦点性棘波	左側頭後頭棘波
5	31/女	不明	体軸強直発作	全般性多焦点性棘波	施行なし
6	5/男	左半球の虚血性傷害	体軸強直発作	左および右半球の棘波	右半球および左後頭棘波

表 2: 脳梁離断の手術所見

症例	手術時間(分)	麻酔時間(分)	離断までの時間(分)	離断に要した時間(分)		棘波数(個)		棘波の頻度(個/分)		発作予後	フォローアップ期間(月)	合併症
				前半部離断	後半部離断	前半部離断	後半部離断	前半部離断	後半部離断			
1	186	305	165	17.7	14.0	526	500	29.7	35.6	不変	9	無
2	178	326	161	17.6	12.8	158	76	9.0	6.0	転倒発作90%以下 発作頻度50%以下	12	無
3	193	316	172	12.2	20.9	293	607	24.0	29.0	転倒発作消失 発作頻度75%以下	6	無
4	210	263	142	14.3	21.0	24	75	1.7	3.6	転倒発作消失 発作頻度75%以下	6	無
5	305	436	245	16.6	63.9	25	52	1.5	0.8	転倒発作消失 発作頻度90%以下	3	無
6	233	349	124	38.2	14.3	1932	594	50.6	41.7	転倒発作消失 発作頻度90%以下	1	無
中央値	202	321	163	17.1	17.6	226	288	16.5	17.5		6	

表 3: トレンド解析の詳細.

症例	チャンネルの組合せ	トレンドの統計		相関係数	トレンドの 長さ(分)	ステージ					
		Z _{MK}	Sen's slope			1	2	3	4	5	
1	F7 – T3 : F8 – T4	-5.874**	-0.0024	-0.744	17.2			+	+		
		-4.407**	-0.0009	-0.576	34.3	+	+	+	+		
		-4.394**	-0.0017	-0.615	17.2			+	+	+	
		-3.989**	-0.0041	-0.555	8.6				+	+	
	T3 – T5 : T4 – T6	-4.764**	-0.0025	-0.616	17.2				+	+	
		-4.630**	-0.0011	-0.614	33.8	+	+	+	+		
		-4.509**	-0.0027	-0.594	17.2			+	+	+	
		-4.151**	-0.0049	-0.525	8.7				+	+	
	T4 – O1 : T6 – O2	n/s									
	C3 – P3 : C4 – P4	-4.190**	-0.0017	-0.568	17.2				+	+	
		-4.133**	-0.0018	-0.556	16.9			+	+	+	
		-4.075**	-0.0007	-0.554	34.4	+	+	+	+		
		-3.850*	-0.0036	-0.515	8.4				+	+	
	P3 – O1 : P4 – O2	-6.104**	-0.0008	-0.737	34.4	+	+	+	+		
-4.509**		-0.0012	-0.575	17.2				+	+		
-4.028**		-0.0014	-0.504	16.9			+	+	+		
2	F7 – T3 : F8 – T4	n/s									
	T3 – T5 : T4 – T6	-4.303**	-0.0006	-0.570	28.7	+	+	+	+		
	T4 – O1 : T6 – O2	n/s									
	C3 – P3 : C4 – P4	-4.698**	-0.0007	-0.619	29.7	+	+	+	+		
		-4.076*	-0.0015	-0.508	14.9				+	+	
	P3 – O1 : P4 – O2	-5.742**	-0.0009	-0.703	28.7	+	+	+	+		
		-4.956**	-0.0017	-0.621	14.6				+	+	
-4.905**		-0.0015	-0.612	14.6				+	+		
3	F7 – T3 : F8 – T4	n/s									
	T3 – T5 : T4 – T6	-4.509**	-0.0060	-0.563	7.4				+		
	T4 – O1 : T6 – O2	n/s									
	C3 – P3 : C4 – P4	n/s									
	P3 – O1 : P4 – O2	n/s									
4	F7 – T3 : F8 – T4	n/s									
	T3 – T5 : T4 – T6	-4.303**	-0.0004	-0.540	31.0			+	+	+	
	T4 – O1 : T6 – O2	n/s									
	C3 – P3 : C4 – P4	-5.833**	-0.0009	-0.719	31.1			+	+	+	
		-5.466**	-0.0009	-0.687	31.6	+	+	+	+		
		-4.560**	-0.0007	-0.586	31.5	+	+	+	+		
		-4.447**	-0.0036	-0.582	7.7				+	+	
	P3 – O1 : P4 – O2	-3.939*	-0.0013	-0.504	16.0			+	+	+	
		-3.924*	-0.0004	-0.507	31.0				+	+	+
		-6.317**	-0.0007	-0.755	31.1	+	+	+			
		-5.491**	-0.0006	-0.658	31.6			+	+	+	
-4.943**		-0.0005	-0.605	31.6	+	+	+	+			
5	F7 – T3 : F8 – T4	n/s									
	T3 – T5 : T4 – T6	n/s									
	T4 – O1 : T6 – O2	n/s									
	C3 – P3 : C4 – P4	-4.407*	-0.0002	-0.569	50.1	+	+	+			
		-4.369*	-0.0002	-0.529	50.3				+	+	
	P3 – O1 : P4 – O2	-4.382*	-0.0002	-0.555	50.1	+	+	+			
		-4.088*	-0.0002	-0.511	50.9	+	+	+			
	6	F7 – T3 : F8 – T4	n/s								
T3 – T5 : T4 – T6		n/s									
T4 – O1 : T6 – O2		n/s									
C3 – P3 : C4 – P4		n/s									
P3 – O1 : P4 – O2		n/s									

*p < 0.05, **p < 0.01 (FDR corrected, Mann-Kendall Z-score)

n/s: no significance, +: stages overlapping significant trend

[11] 謝辞

本研究は、筆者が東北大学大学院医学系研究科医科学専攻機能医科学講座てんかん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 中里 信和 先生には本研究の実施の機会を与えて戴き、御指導を戴きました。ここに深謝の意を表します。本論文を完成するにあたり、研究の全ての経緯において直接の御指導を頂いた東北大学大学院神経外科学分野助教 岩崎 真樹 先生に心より深謝申し上げます。

共同研究者である、東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野講師 神 一敬 先生、同分野 助教 柿坂 庸介 先生、同分野 板橋 尚 先生、加藤 量広 先生、東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野教授 富永 悌二 先生、同分野 大沢 伸一郎 先生、東北大学加齢医学研究所 脳機能開発研究分野助教 菅野 彰剛 先生に、心より御礼申し上げます。

データ解析におきましてご助言頂きました、山形大学大学院医学系研究科生命環境医科学専攻高次脳機能障害学准教授 丹治 和世 先生、東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻高次機能障害学講師 西尾 慶之 先生、東北大学大学院医学系研究科医科学専攻生体システム生理学 川口 典彦 先生に、心より御礼申し上げます。

脳波の棘波の解析にご協力頂いた東北大学医学部附属病院 てんかん科 櫻庭 理絵 氏、板橋 泉 氏に心より御礼申し上げます。

てんかん科 café に集まる皆様のおかげで、研究生活を大変有意義に送らせて頂くことができました、心より御礼申し上げます。

社会人大学院生として学ぶことに対してご理解頂いた勤務先の方々、支えてくれた家族に心より感謝致します。