

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2016.3) 16:57-67.

平成26年度「独創性のある生命科学研究」プロジェクト型研究課題 脳信号解読による運動・言語機能検出/刺激による脳疾患治療/代替法の開発

鎌田 恭輔

依頼稿 (報告)

平成 26 年度「独創性のある生命科学研究」プロジェクト型研究課題 脳信号解読による運動・言語機能検出/ 刺激による脳疾患治療/代替法の開発

鎌 田 恭 輔*

【要 旨】

ALS 患者の終末期には意識が清明にもかかわらずコミュニケーションができなくなる。意志を伝える方法は、文字盤などの簡易的用具から、パソコンによる人工音声による手法がある。しかし症状が進行した患者に残された手段は、脳信号を解読する工学技術が唯一となる。しかし、いくつもある脳機能計測方法の信頼性、確実性は未だ確立していない。脳神経外科における脳機能マッピング法は病変を取り除く手術手技と並んで治療を根本で支える重要な技術である。高次脳機能である言語機能はその解剖学的基盤が不明確であり、個人差も大きい。言語野の同定には皮質電気刺激マッピングが必要であるが、検査自体の侵襲性が高いことが問題であり、より低侵襲な言語機能マッピング法が求められてきた。その一つに functional magnetic resonance imaging (fMRI) があるが、以下のような点で課題が残されている。① fMRI の信頼度の検証が不十分である、②背景にある神経活動との関連が未解明である。この点について以下の項目を検討した。皮質電気刺激マッピングと比較して fMRI の感度・特異度を算出した。また、BOLD 反応の背景神経活動として注目される高周波脳律動活動 (high gamma activity : HGA) との関係を調べた。更に、HGA の時空間動態を明らかにし fMRI による言語モデルとの整合性を検証した。方法) 難治性てんかんの治療を目的として硬膜下電極を留置した患者を対象とした。fMRI の賦活お

よび HGA を検出するための言語課題は読字判別課題、物品呼称課題、動詞想起課題を用いた。電気刺激マッピングでは、自発語、物品呼称、読字、図形理解の 4 種類の言語課題を使用した。計測された皮質脳波に対してフーリエ変換を行い、HGA の定量化を行った。また、HGA の時空間動態を明らかにするために、時間周波数解析で得た HGA パターンを標準脳に投影した。結果と考察) fMRI は読字判別課題で最も信頼度が高く、感度は 83%、特異度は 61% であった。脳回毎にみると、後部下前頭回で最も信頼度が高く (感度 91%、特異度 59%)、前部中前頭回は低い信頼度を示した (感度 80%、特異度 46%)。高感度、低特異度である fMRI は皮質電気刺激マッピングの代替とはなり得ないが、電気刺激マッピングの効率化に寄与すると考える。複数の言語関連領域で BOLD と HGA は有意な正の相関を示した ($R = 0.57$)。BOLD と HGA は、側頭葉において空間的な解離を示した。側頭葉の HGA は早期に減衰した一方で、前頭葉の HGA は、遷延した活動を示した。HGA の減衰が早いために、側頭葉の活動が BOLD に反映されない可能性を示した。結論) fMRI は現状では独立した言語機能マッピング法として成立しえないが、皮質局所の神経活動を反映する HGA は BOLD とよく相関し、fMRI の背後にある神経活動の時空間動態を明らかにした。fMRI の時間分解能の改善によりマッピング精度の改善が得られる可能性がある。また HGA 自体による機能テンプレート作成、コミュニケーションデバイス開発に応用の可能性

*旭川医科大学 脳神経外科学講座

を示した。

【はじめに】

脳外科手術において言語機能障害の出現を過度に恐れれば病巣の摘出は不十分となるが、摘出を重視すると言語機能障害が出現する確率が高くなる。したがって言語機能温存のための適切な手術方針を決定するためには脳における言語機能の分布を正しく見極めることが必要である。また、仮に言語機能障害を避けることができない場合にも、それを術前に予測し十分な説明しておくことは、その後の治療を協力的に進める上で非常に重要である。このため言語機能マッピング法は病変を取り除く外科的手技と並んで脳神経外科手術を根本で支える重要な技術である。このような言語機能マッピングの目的は側性化と局在に大別される。

現状では、真の言語機能局在には切除の影響を疑似的に再現する侵襲的検査が必須である。侵襲的検査を加えることにより最終的に当該部位に対する手術操作の可否が決定される。非侵襲的検査による言語機能の局在は未だ十分な信頼度に到達しているとは言えず単独で手術、コミュニケーションデバイスへの応用精度向上も大きな課題となっている。本研究では、言語機能局在・ダイナミクスに焦点を当てて、functional MRI (fMRI) の信頼度の検証と脳皮質の電気生理学的実体とされる高周波脳律動活動の詳細な検討を行った。

【本研究の目的 1】

コミュニケーションの基本となる言語機能の画像化とその信頼性の検証を行う。

この目的を達成するために、下記の3つの研究を行った。

研究① fMRI の信頼度を検証するために、皮質電気刺激マッピングと比較することにより、言語課題による fMRI の感度・特異度を算出した^{1,2,3)}。

研究② 連合野における HGA-BOLD coupling を検証するために、言語課題による BOLD 反応とその背景脳活動とされる HGA の相関を調べた⁴⁾。

【方 法】

本研究は、上述した3つの研究で構成した。対象はすべて、申請者の施設で難治性てんかんの治療を目的として頭蓋内電極を留置した患者とした。頭蓋内電極

留置は、MRI 上器質的病変が明らかでない例の他、術前の非～低侵襲的検査ではてんかん焦点の同定に至らなかった例で、てんかん焦点の同定を行う目的で行った。脳・脊髄・末梢神経疾患の臨床研究については当院倫理委員会審査で承認を受けている。頭蓋内電極留置後から焦点切除術を行うまでの2～3週間の間に、てんかん発作を補足するための長時間皮質脳波計測を行った。更に、焦点切除術を安全に行うための言語機能局在を目的として頭蓋内電極を使用した電気刺激マッピングを行った。さらに、本研究を目的とした言語課題による皮質電位計測を行った。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当院倫理委員会審査で承認を受けている(#178)。言語課題下の皮質電位計測は、最後にてんかん発作が起こってから24時間以上経過した後に行った。

【研究①の方法：fMRI の信頼度の検証】

対象 2007年4月(申請者の前任地)から2015年9月に難治性てんかんの治療を目的として頭蓋内電極を留置した15名の患者を対象とした。WAIS-Rによる言語性知能指数が70未満であった1名、電気刺激マッピングを施行しなかった4例、言語優位半球の中・下前頭回に頭蓋内電極が留置されなかった2例を除外し、結果として8例(男性3名、女性5名)について解析を行った。表1に検討した患者の詳細を示した。

全例でてんかん焦点の切除術に先立って和田テストを行い、言語優位半球の同定を行った。7例で左言語優位を示す結果が得られたが、1例では両側性の言語機能分布が示されたため、両側を言語優位半球として扱った。本研究では、単語レベルでの言語課題を使用したため、fMRI 賦活部位は前頭葉を中心に分布することが予想された。最終的に9大脳半球前頭葉に関して言語fMRIと皮質電気刺激マッピングの比較を行った。

【言語 fMRI】

3テスラ頭部専用MRI装置(GE Healthcare, USA)およびphased-arrayコイルを用いた。fMRIの検査パラダイムはbox-car designを用いた。各fMRIセッションは、賦活ブロック3回と対照ブロック4回からなり、20秒間の各ブロックで5イメージボリュームを取得した。撮像開始時の信号を安定化させるため最初の3スキャンは破棄した。したがって1回のセッションは

表 1 患者情報の詳細

| Patient | Age, y/Sex | Diagnosis | Language dominance | VIQ Score | Electrodes, n |
|---------|------------|-----------------------------------|--------------------|-----------|-------------------|
| 1 | 50/F | Right TLE, cavernous malformation | Left | 91 | 30 |
| 2 | 40/M | Left TLE | Left | 85 | 24 |
| 3 | 33/F | Left FLE, left TLE | Left | 94 | 32 |
| 4 | 40/M | Right TLE | Left | 93 | 21 |
| 5 | 35/F | Left TLE | Left | 107 | 20 |
| 6 | 21/M | Left TLE | Left | 79 | 20 |
| 7 | 36/F | Left TLE | Left | 72 | 29 |
| 8 | 31/F | Right TLE | Bilateral | 86 | Left 25, Right 21 |

FLE, frontal lobe epilepsy; TLE, temporal lobe epilepsy; VIQ, Verbal Intelligence Quotient in the Wechsler Adult Intelligence Scale, revised;

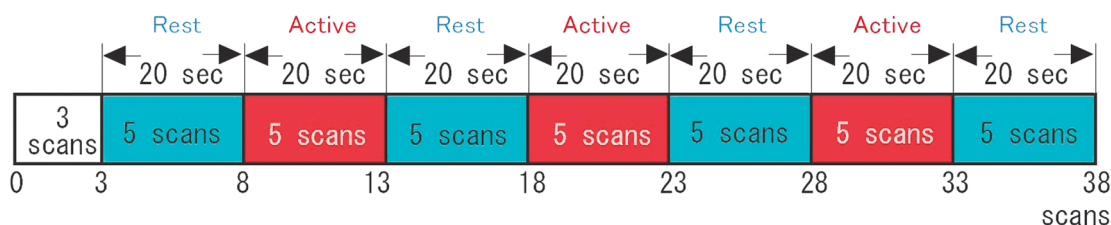


図 1 fMRI のタスクデザイン (box-car design)

5 スキャン、20 秒ごとに安静と課題を繰り返し行い、課題は 3 回繰り返し 1 回あたり 2 分 32 秒の検査時間とした。

2分32秒で終了し、38ボリュームが取得された(図 1)。

動詞想起課題：ヘッドフォンを使用して聴覚刺激を行った。賦活ブロックでは、簡単な具象名詞を提示した。患者は提示された単語と関連する動詞を想起することとした。対照ブロックでは、逆再生した単語を提示し、一次聴覚野の応答を相殺した。音声の提示は 500 ミリ秒以内とし、刺激間隔は 1600 ~ 2400 ミリ秒とした。

読字判別課題：ヘッドコイルに装着した鏡を通して患者の足元にある液晶モニターによる視覚提示を行った。賦活ブロックでは、3 文字の平仮名からなる単語を提示し、その単語が具象語か抽象語かを判断するように指示した。対照ブロックでは、一次視覚応答を相殺すべく、全体の輝度を賦活ブロックの単語と合わせたランダムドットを提示した。刺激提示時間、刺激間隔はそれぞれ 500 ミリ秒、2000 ミリ秒とした。

物品呼称課題：文字読み課題と同じセットアップで視覚提示を行った。賦活ブロックでは、ありふれた物品のカラーイラストを提示し、物品の名称を想起するよ

う指示した。対象ブロックでは、全体の輝度を賦活ブロックのイラストと合わせた無意味な画像を提示した。刺激提示時間、刺激間隔はそれぞれ 500 ミリ秒、2000 ミリ秒とした。

得られた機能画像は、Dr View (AJS、日本) で解析を行った。賦活ブロックと対照ブロックのすべての画像からボクセル毎に Z 値を算出した。Z 値のカットオフ値を 1.65、1.96、2.24、2.58 (両側検定でそれぞれ 0.1、0.05、0.025、0.01 の P 値に対応する) に設定し、それぞれに対応する機能画像を作成した。

[皮質電気刺激マッピング]

使用した硬膜下電極は電極径 3mm、電極間距離 10mm のものを使用した(ユニークメディカル、日本)。電気刺激は、極性の反転する 0.2 ミリ秒の矩形波からなる 50Hz の定常電流を用いて 2 つの電極間で行った。言語課題を開始して数秒の時点で電気刺激を開始し、言語機能の変化を観察した。刺激後に出現した発語停止、発語遅延、意味性錯語、保続、理解困難を刺激に

よる言語機能障害と定義した。

[fMRI と電気刺激マッピングの比較]

fMRI の賦活部位と電気刺激マッピングの結果を比較するために、電極留置後の 3D-CT、電極留置前の 3D-MRI、fMRI 機能画像を融合して、検討した半球側面の 3 次元脳表画像を作成した (図 2 A)。

同一患者のすべての MRI 画像は、xy 座標上の中心が揃えてあるため、fMRI 機能画像と 3D-MRI 解剖画像は z 軸上の座標を合わせることで画像の位置合わせを行った。また、3D-CT と 3D-MRI のボリュームデータの相互情報量を最大化することにより、両画像の位置合わせを行った。このようにして位置合わせを行った機能画像と 3D-CT を 3D-MRI のボリュームデータに合わせてリスライスした。Dr View により 3D-MRI から半自動的抽出された脳表のボリュームデータと位置合わせを行った 3D-CT、fMRI 機能画像は digital imaging and communications in medicine (DICOM) 形式で RealIntage (KGT、日本) に取り込み、3D 融合画像を作成した。我々は、仮想的な電極の直径 (matching criteria) を 3mm、6mm として fMRI 賦活部位との一致の有無を評価した。仮想電極内に賦活部位が存在すれば、その電極は fMRI (+) とした。仮想電極内に賦活部位がなければその電極は fMRI (-) とした。全患者の電極を、fMRI 賦活の有無 (fMRI (+) か fMRI (-)) (図 2 B)、電気刺激による言語障害の有無 (ECS (+) か ECS (-)) (図 2 C) によって 4 群に分類し、各群の電極数により感度、特異度を算出した。

各 Z 値に対して感度、特異度を算出することにより receiver-operating characteristics (ROC) 曲線を得た。3 種類の言語課題、2 つの matching criteria の組み合わせにより 6 個の ROC 曲線を求め、感度・特異度の best tradeoff を与える条件を調べた。感度・特異度の合計から 1 を減じた値 (Youden Index) が最大になる ROC 曲

| | ECS (+) | ECS (-) |
|----------|---------|---------|
| fMRI (+) | A | B |
| fMRI (-) | C | D |

感 度 = $A / (A + C) \times 100 (\%)$
 特 異 度 = $D / (B + D) \times 100 (\%)$

線上の点を best tradeoff とした。これは、図の対角線 (感度と特異度の和が 1 になる直線) と ROC 曲線上の点の最大距離に相当する。

[研究②の方法：HGA-BOLD coupling]

1. 対象

2006 年 12 月～2015 年 9 月に難治性てんかんの治療を目的として頭蓋内電極を留置した 23 名の患者を対象とした。13 例 (男性 5 例、女性 8 例) の検討を行った。表に検討した患者の詳細を示した。fMRI の susceptibility artifact の強い脳の底面は検討から除外し、言語優位側である左半球外側面のみを検討の対象とした。

2. 言語 fMRI

研究①で記載した撮像条件、パラダイムを用いて fMRI を行った。最も多くの賦活が得られた読字判別課題のみを解析の対象とした。

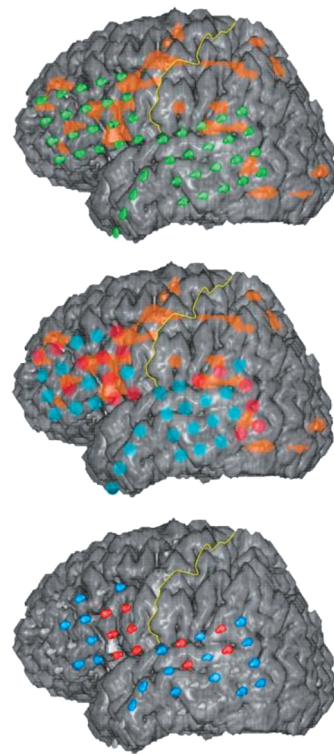


図 2 3 次元 MRI、fMRI および硬膜下電極の融合画像
 A. 読字判別課題による fMRI 賦活領域 (Z > 2.24、橙色) と硬膜下電極 (緑) の融合画像。側頭葉と比較して前頭葉により広範な賦活領域が観察された。
 B. 6mm の matching criteria を用いて電極ごとに fMRI 賦活の陽性 (赤)、陰性 (青) を判定した。
 C. 電極ごとに皮質電気刺激に対する応答 (陽性: 赤、陰性: 青) を示した。

得られた機能画像の解析は数値解析ソフトウェアである MATLAB (The Mathworks, Inc.、アメリカ) 上で動作する SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, イギリス) にて行った。れた画像パラメータから集団レベルでの統計画像を作成することが可能である。SPM8 を用いて機能画像の位置補正を行い、標準脳に合わせて座標変換を行った。更に半値幅 8mm のガウシアンフィルタにより平滑化処理を行った。3D 標準脳表面画像の元となるボリュームデータは、fMRI 機能画像と合わせて撮像した 3D-MRI ボリュームデータを SPM8 により標準化して作成した。本研究では、電極と同じ位置に半径 10mm の ROI を設定した。ROI 解析は Mars-Bar region of interest toolbox にて行った (図 3)。

3. ECoG 記録

ベッド上に座った患者の 100cm 前方にモニターを設置した。視覚刺激は、ノート PC 型刺激装置 (Stimuli Output Sequencer, NoruPro Light Systems Inc.、日本) によってモニター上に提示された。ECoG は、128 チャンネルの脳波計 (BMSI 6000, Nicolet Biomedical Inc.、アメリカ) を使用してサンプリング周波数 400Hz、アナログフィルター 0.55 ~ 150Hz で記録した。課題のトリガーとして刺激開始と同時に刺激装置から矩形波が出力され、脳波計の空きチャンネルに記録されるようにした。基準電極は頭皮上 Cz (国際 10-

20 システム) の位置に刺入した針電極とした。

4. ECoG 解析

ECoG データの解析は、Matlab 上で作成したプログラムを用いて行った。刺激開始をゼロとして、背景脳活動を示す baseline を -600 ~ -100 ミリ秒、課題中の脳活動を示す task period を 0 ~ 750 ミリ秒と定義した。ウィンドウ毎の PSD を平均し、データエポック全体の PSD を得た (図 4 A)。本研究では、刺激開始前後 750 ミリ秒からなる 1500 ミリ秒のデータエポックから算出した PSD を用いて、baseline および task period の PSD の正規化を行った (図 4 B)。この方法により、スペクトルの形状が平坦化し、正規化されたパワーの周波数帯域内の平均値をとることができた。Baseline と task period の high gamma 帯域 (60 ~ 120Hz) における正規化されたパワーの平均値を算出し、両者の差分を High gamma 帯域のパワー変化 (high gamma power change ; HGPC) と定義した (図 4 C)。

5. 統計解析

BOLD と HGA の相関について検証した。すべての HGA (+) の電極について BOLD-SC と HGPC を算出した。線形回帰モデル ($Y = XB + U$) を適用し、F-test で検定を行った ($P < 0.05$)。ここで、Y : BOLD-SC、X : HGPC、B : 回帰係数、U : 残差とした。

6. 電極の標準脳への表示

標準化電極をモデル脳の表面に表示するために、モ

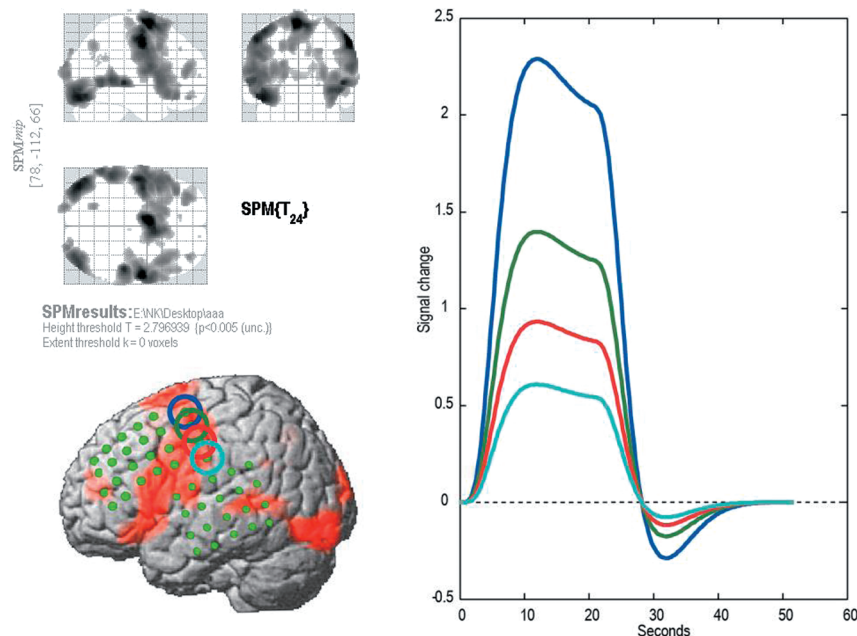


図 3 Mars-Bar による ROI 解析

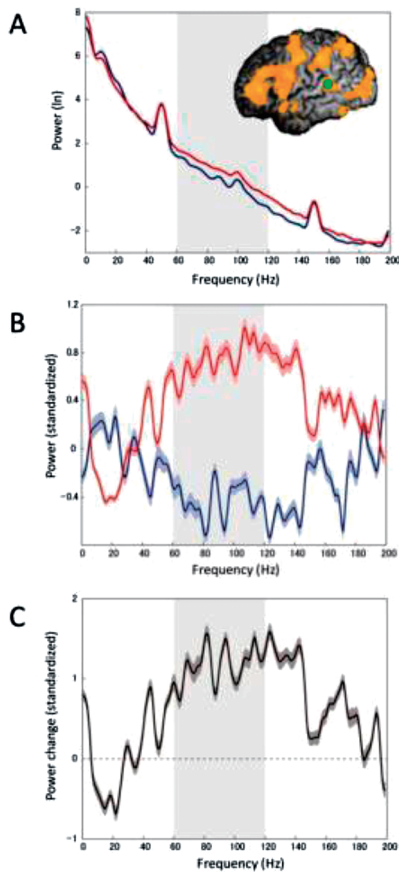


図4 スペクトル密度解析の例

左上側頭回の1電極について周波数解析を行った。淡灰色の領域は60-120Hzのhigh gamma帯域を示す。

- A. task period (赤) と baseline (青) のスペクトル密度関数。task period のスペクトル密度は high gamma 帯域において上昇を示した。
- B. 正規化したスペクトル密度関数 (task period : 赤、baseline:青)。色つき部分は平均の標準誤差を示す。
- C. task period と baseline の正規化スペクトル密度の差。色つき部分は平均の標準誤差を示す。

デル脳と標準化された電極のボリュームデータをEMSE (Source Signal Imaging, San Diego, CA、アメリカ)に取り込んだ。EMSEは脳波・MEGデータの解析コンポーネントと脳画像処理コンポーネントからなる汎用性の高い脳機能画像解析ソフトウェアで、解析結果を脳表に投影し時空間的脳機能動態を動画として表示することも可能である。頭蓋内電極をデジタル化し、対応する ECoG データを脳表に投影する機能を搭載している。各シート状電極は、数個の電極位置を指定するだけで、予め定義された電極の template に合わせてデジタル化される (図5)。

7. 時間周波数解析

HGAの時空間的動態を前頭葉と側頭葉で比較するために、時間周波数解析を行った9-10。刺激開始を0として、-500ミリ秒から1500ミリ秒を解析対象とした。HGAの時間変化を定量化するために、60~120Hzにおける有意な周波数成分の割合を時間成分毎にカウントし、high gamma broadband index (HGBI) と定義した。HGBIをプロットすることにより、その電極におけるHGAの時間変化を知ることができる。

【結果】

研究①の結果：fMRIの信頼度

1. fMRIの結果

動詞想起課題と物品呼称課題は3例において優位側言語半球において優位な賦活を示さなかった。一方で、読字判別課題は全例において優位側言語半球でより広い賦活部位が観察され、その傾向は特に前頭葉で顕著であった。和田テストで両側性の言語機能が見られた1例においては、読字判別課題で両側前頭葉が側

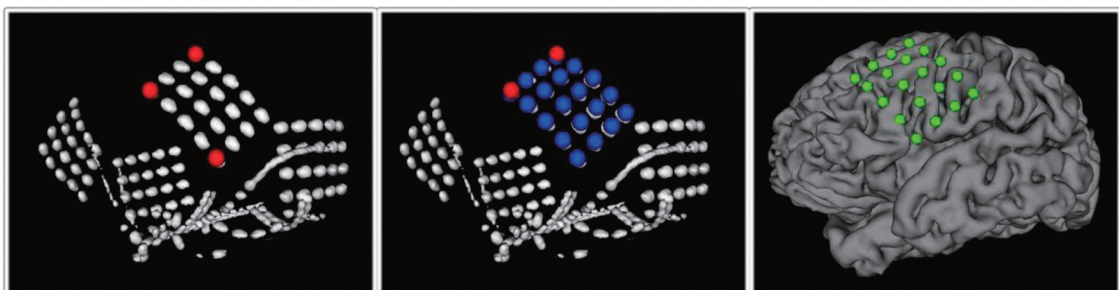


図5 電極のデジタル化

シート上に配列された電極のうち3点を選択することにより脳の曲率に合わせて変形した template が適用される。

頭葉より広く賦活された。側頭葉、頭頂葉は、どの言語課題によっても前頭葉より賦活される部位が少ない傾向が見られた。読字判別課題と比較して動詞想起課題と物品呼称課題は賦活部位が少ない傾向が見られたため、検討に使用したZ値は、読字判別課題では1.96、2.24、2.58、動詞想起課題、物品呼称課題では1.65、1.96、2.24とした。

2. ECSの結果

9個の脳半球に留置された107個の電極について解析した。半球あたりの電極数は12±3.3(平均±標準偏差)であった。ECS(+)の電極は44個(41%)あり、そのうち、物品呼称と自発語で陽性であったものは、それぞれ40個(91%)と30個(68%)であった。これらの課題は、読字および図形理解と比較して言語関連部位の検出率が高かった。時間的制約により、部位によっては読字および図形理解を省略した。読字および図形理解が特異的に障害される部位は認めなかった。

3. fMRIとECSの比較

異なるZ値で、言語課題およびmatching criteria毎の感度、特異度を算出した(表2)。

横軸を偽陽性率(1-特異度)、縦軸を感度として、すべての結果をプロットし、各条件に対応する6個のROC曲線を得た(図6)。

読字判別課題は他の2つの課題と比較して一貫して感度、特異度が高く、ECS(+)を最も効率よく検出した。一方で、いずれの課題においても2つの

matching criteriaに対応するROC曲線は、ほぼ同一の曲線上に位置しており、この範囲でmatching criteriaを変えることは、fMRIの信頼度に大きく寄与しなかった。Youden Indexの最大値0.44は、読字判別課題において、Z値を2.24、matching criteriaを3mmとしたときに得られ、このときの感度は83%、特異度は61%であった。

研究②の結果：HGA-BOLD coupling

1. HGAとBOLD反応の分布の概略

合計478個の電極について解析を行った。図7Aにモデル脳の左半球外側面上に配置した電極を示した。その内39個がHGA(+)であった(図11B)。

BOLD-SCはHGA(+)では0.39、HGA(-)では0.21で、両者に有意差は認めなかった。

2. HGAとBOLDの相関

BOLD-SCとHGPCの回帰分析の結果、両者の間には有意な相関を認め(P=0.0002)、相関係数は0.57であった(図8)。

3. 前頭葉と側頭葉におけるHGAとBOLDの関係

HGA(+)の電極は、下前頭回、上・中側頭回、中心前回(運動前野と顔運動野)等に群を成して分布した(図7B)。各部位には、複数の患者に由来する電極が含まれていた。fMRIの集団レベル解析の結果を図7Cに示した。図7Bにおいて群を成した電極および図7Cを重ね合わせたものが図9である。

表2 患者情報の詳細

| | Matching criterion = 3mm | | | | Matching criterion = 6mm | | | |
|-----------------|--------------------------|------|------|------|--------------------------|------|------|------|
| | Z score | | | | Z score | | | |
| | 1.65 | 1.96 | 2.24 | 2.58 | 1.65 | 1.96 | 2.24 | 2.58 |
| 読字判別課題 | | | | | | | | |
| Sensitivity (%) | | 90 | 83 | 76 | | 100 | 93 | 86 |
| Specificity (%) | | 52 | 61 | 68 | | 31 | 47 | 56 |
| 動詞想起課題 | | | | | | | | |
| Sensitivity (%) | 64 | 39 | 33 | | 76 | 55 | 42 | |
| Specificity (%) | 19 | 38 | 53 | | 16 | 19 | 41 | |
| 物品呼称課題 | | | | | | | | |
| Sensitivity (%) | 70 | 60 | 55 | | 90 | 75 | 65 | |
| Specificity (%) | 41 | 53 | 53 | | 26 | 44 | 47 | |

4. 前頭葉と側頭葉における HGA の動態解析

時間周波数解析を用いて前頭葉と側頭葉における HGA の時間変化を調べた。HGA (+) の電極が複数集まって群を形成している部位に注目した。下前頭回、中心前回 (運動前野と顔運動野)、中・後部上側頭回、後部中側頭回の 6 部位を選択し、それぞれに含

まれる電極の HGBI の平均をプロットした。各部位は、特徴的な HGA の時間変化を示した (図 9)。側頭葉の 3 部位では、HGBI は短い潜時で立ち上がり、持続時間が短く 500 ミリ秒以降急速な減弱を示した。一方、前頭葉の 3 部位では HGBI は立ち上がりやや遅れるものの、500 ミリ秒以降も活動が遷延する傾向を

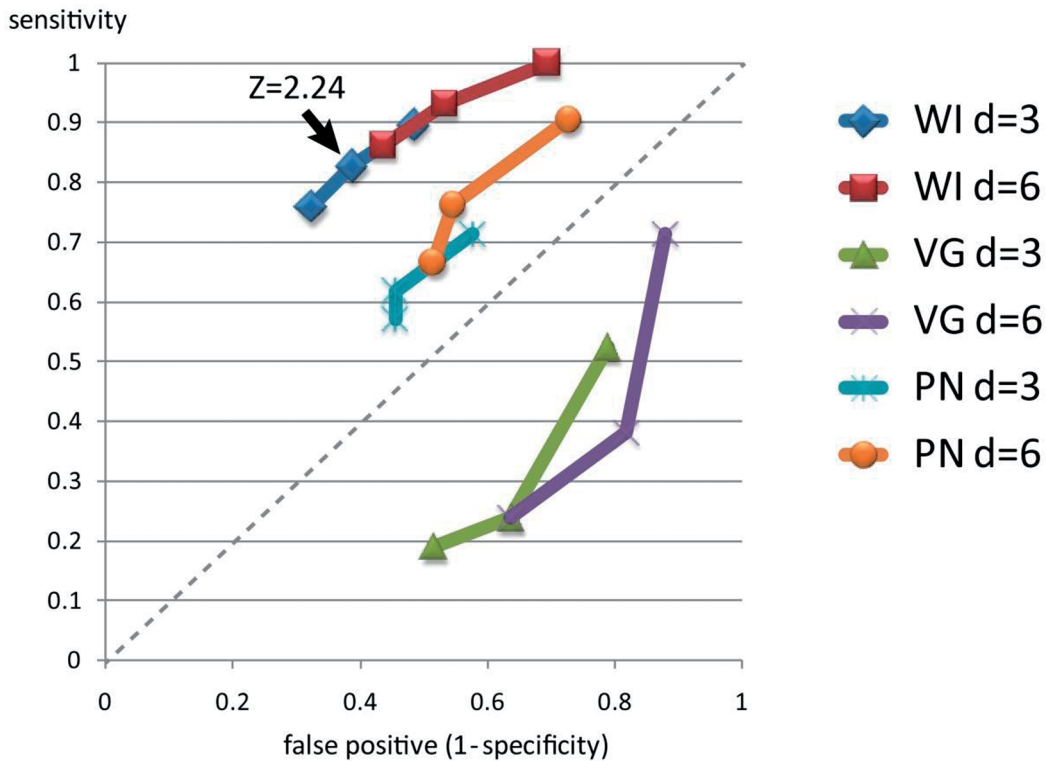


図 6 Receiver-operating characteristic (ROC) 曲線

3つの言語課題 (WI: 読字判別課題、VG: 動詞想起課題、PN: 物品呼称課題) と 2つの matching criteria (d = 3mm, 6mm) の組み合わせからなる 6つの ROC 曲線を示した。ROC 曲線は縦軸に感度を、横軸に偽陽性率 (1 - 特異度) をプロットすることにより得られる。読字判別課題を用いて、matching criteria 3mm、Z 値 2.24 としたとき感度と特異度の best tradeoff が成立した (矢印)。尚、ここで感度、特異度を少数で表示した。

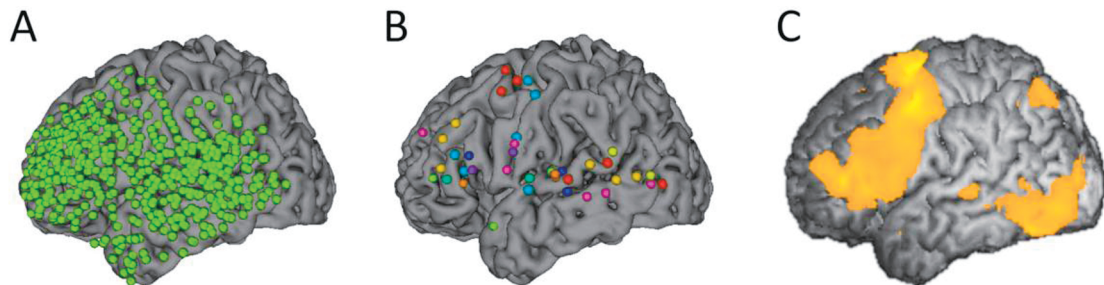


図 7 high gamma activity (HGA) と BOLD 反応のモデル脳における比較

- A. 検討したすべての電極 (緑) をモデル脳上に表示した。電極は左前頭葉と側頭葉の外側面に広く分布した。
- B. 有意な HGA をモデル脳上に表示した。同じ電極の色は同一患者由来の電極であることを示す。HGA は下前頭回、上・中側頭回、中心前回 (運動前野、顔運動野) に群を成して分布した。
- C. fMRI の集団レベル解析による T 統計画像をモデル脳上に表示した。BOLD 反応は下前頭回や中心前回を中心とした前頭葉で広く観察された。電極が留置されなかった下側頭回後方でも BOLD 反応が見られた。

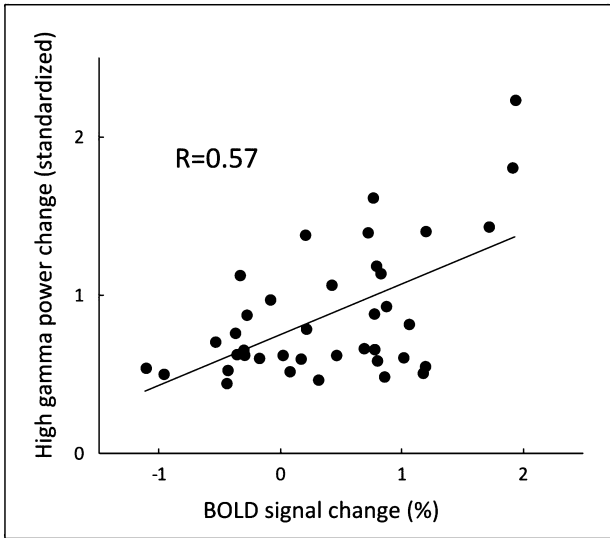


図8 BOLD信号変化に対するhigh gamma power changeの散布図
 回帰分析により正の相関が得られた ($R = 0.57$, $P = 0.0002$)。

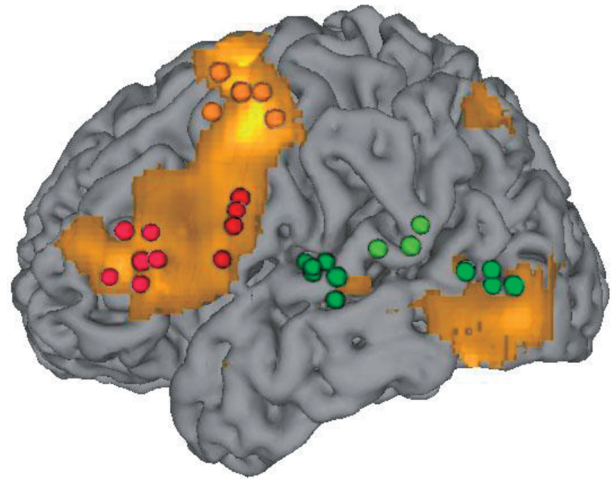


図9 high gamma activity (HGA) と BOLD 反応のモデル脳における重畳表示

図7Bにおいて群を形成した電極とfMRI集団レベル解析のT統計画像をモデル脳上に表示した。前頭葉ではHGAとBOLD反応の分布は概ね一致した。しかし側頭葉では両者の分布は異なっていた。

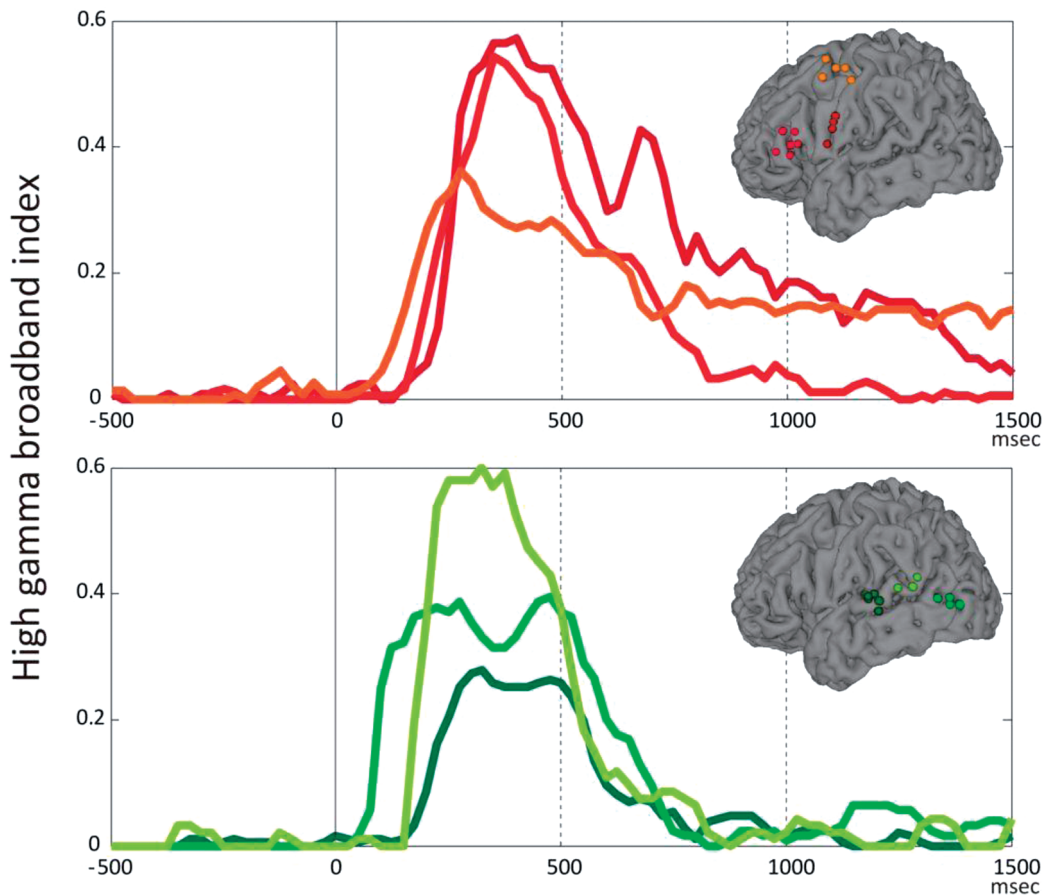


図9 前頭葉および側頭葉における high gamma activity (HGA) の時間変化
 有意な HGA を示した電極が、下前頭回、中心前回 (運動前野、顔運動野)、上側頭回中部・後部、中側頭回後部で形成した群ごとに high gamma broadband index (HGBI) の平均値を時間に対してプロットした。前頭葉の各群における HGBI は 500 ~ 1000 ミリ秒以降も遷延した活動を示したが、側頭葉の各群における HGBI は 500 ミリ秒以降急速な下降を示した。電極の色と HGBI のプロットの色を対応させて示した。

示した。

【考 察】

本研究では、硬膜下電極を用いた電気刺激マッピングを基準として使用した。これにより、患者はより生理的な言語応答が可能な条件下で、複数の言語課題によるマッピングを行うことが可能となった。更に、3T MRI 装置は 1.5T 装置と比べて BOLD 反応の信号雑音比が高いとされる^{11,12)}。そのため、より多くの言語関連部位を検出できるが、不適切なカットオフ値を設定することにより特異度を損なう恐れがある。我々は、ROC 曲線から適切なカットオフ値を求め、特異度を大きく損なうことなく、高い感度を得た。fMRI は、機能部位の賦活法という性質上、少なくとも単純化された言語課題を遂行する上では必ずしも必要でない部位も検出される。本研究における一貫した高い感度は、このような理論的考察ともよく一致している。したがって、fMRI で賦活されなかった部位は、皮質電気刺激を行っても言語障害が出現しない可能性が高く、刺激を行う優先順位を下げることを有力な根拠となる。皮質電気刺激の回数を減らすことは患者の検査における負担を減らし、より重要な機能部位を詳細に調べることを可能とする。その意味で、最も重要な言語中枢である後部下前頭回において、感度 91%、特異度 59% という良好な信頼度が得られた意義は大きい。しかし一方で、fMRI の特異度は、最も高い脳回でも 70% に留まった。脳回毎に検討したとしても、皮質電気刺激マッピングを省略し、fMRI の結果のみに依存した手術を行うことは許容されない。

脳における語彙の認知を示す電気生理学的応答は、刺激が提示されてから 400-600 ミリ秒をピークとして観察される^{13)~16)}。したがって、単語レベルの言語処理は概ね 1 秒以内に完結すると考えられる。この間に生じる、脳内に広く分布する言語関連領域のダイナミックな電氣的活動を、時間分解能が 20 秒程度である box-car design の fMRI で分別することは難しいと考えられる。fMRI は脳活動の複雑な時空間的パターンを時間的に圧縮した静止画像として提供する。したがって fMRI の時間分解能を高めることができれば、刻々と変化する空間的特異性の高い脳機能部位を画像化し得る。Event-related design を用いることにより時間分解能は 3 ~ 4 秒まで改善することが可能である。

【結 論】

本研究は、電気生理学的手法を用いて fMRI の信頼度の検証と背景神経活動の詳細な検討を行った。

皮質電気刺激マッピングと比較することにより、読字判別課題を用いた fMRI の信頼度が最も高く、感度 83%、特異度 61%であることを示した。更に後部下前頭回で感度 91%、特異度 59%と最も高い信頼度が得られることを示した。fMRI は現状では皮質電気刺激マッピングの代替とはなり得ないが、電気刺激の効率化に寄与すると考えられる。

HGA と BOLD は有意な正の相関を示す一方で、側頭葉における空間的解離が見られた。側頭葉の HGA が前頭葉と比べ早く減衰することが空間的解離に寄与している可能性が示された。HGA と fMRI の関係が広い言語関連領域で明らかにされ、言語課題を用いた fMRI により側頭葉が賦活されにくい理由にもひとつの可能性が示された。

広範囲に留置された過去最大級の数の電極を空間的に標準化し、言語課題による HGA の時空間動態を明らかにした。fMRI の背景となる脳活動の時間的変化は課題により特異的なパターンを示した。fMRI の背景脳活動の時空間動態を明らかにするとともに、機能情報をテンプレート化、脳領域別の電気生理学的なダイナミクスの違いを明らかにすることができた。機能テンプレートを用いた効率的な脳機能読み取り技術は今後コミュニケーションデバイスの発展に寄与するものと期待できる。

【引用文献】

- 1) Kamada K, Todo T, Masutani Y, et al. Combined use of tractography-integrated functional neuronavigation and direct fiber stimulation. *J Neurosurg.* Apr 2005 ; 102 (4) : 664-672.
- 2) 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.* Feb 2007 ; 60 (2) : 296-305 ; discussion 305-296.
- 3) 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*. Sep 2011;69 (3):590-596; discussion 596-597.
- 4) 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*. Jan 2013;124 (1):91-100.
 - 5) Kamada K, Ogawa H, Saito M, et al. Novel techniques of real-time blood flow and functional mapping: technical note. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014 ; 54 (10) : 775-785.
 - 6) 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*. Jan 15 2013 ; 65 : 242-249.
 - 7) 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*. Sep 1989 ; 71 (3) : 316-326.
 - 8) Ossadtchi A, Greenblatt RE, Towle VL, Kohrman MH, Kamada K. Inferring spatiotemporal network patterns from intracranial EEG data. *Clin Neurophysiol*. Jun 2010 ; 121 (6) : 823-835.
 - 9) Zygierevicz J, Durka PJ, Klekowicz H, Franaszczuk PJ, Crone NE. Computationally efficient approaches to calculating significant ERD/ERS changes in the time-frequency plane. *J Neurosci Methods*. Jun 30 2005 ; 145 (1-2) : 267-276.
 - 10) Makeig S. Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Apr 1993 ; 86 (4) : 283-293.
 - 11) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 1990 ; 87 (24) : 9868-9872.
 - 12) Scarabino T, Giannatempo GM, Popolizio T, et al. 3.0-T functional brain imaging: a 5-year experience. *Radiol Med*. Feb 2007 ; 112 (1) : 97-112.
 - 13) Vartiainen J, Parviainen T, Salmelin R. Spatiotemporal convergence of semantic processing in reading and speech perception. *J Neurosci*. Jul 22 2009;29(29) : 9271-9280.
 - 14) Halgren E, Dhond RP, Christensen N, et al. N400-like magnetoencephalography responses modulated by semantic context, word frequency, and lexical class in sentences. *Neuroimage*. Nov 2002 ; 17 (3) : 1101-1116.
 - 15) Salmelin R, Hari R, Lounasmaa OV, Sams M. Dynamics of brain activation during picture naming. *Nature*. Mar 31 1994 ; 368 (6470) : 463-465.
 - 16) Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*. Jan 11 1980 ; 207 (4427) : 203-205.
 - 17) Ogawa H, Kamada K, Kapeller C, Hiroshima S, Prueckl R, Guger C. Rapid and minimum invasive functional brain mapping by real-time visualization of high gamma activity during awake craniotomy. *World Neurosurg*. Nov 2014 ; 82 (5) : 912 e911-910.
 - 18) Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ, Liu TT. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*. 2004 ; 23 Suppl 1 : S220-233.