

【別紙 1】

論文内容の要旨

論文題目 非侵襲的脳機能画像を用いた言語および計算機能の側性化に関する研究

氏名 太田 貴裕

序文

脳神経外科医にとって温存すべき脳機能の局在を個々の症例で検討し、機能温存を目指して最大限の病変摘出を行うことが臨床的に最重要課題となっている。

最も重要なのは言語優位半球の同定である。言語優位半球に関しては右利き健常人の場合言語優位半球は 93%以上が左であることが示されている。脳腫瘍やてんかんの患者では必ずしも典型的な半球優位性を示すとは限らない。

一方、計算能力も日常生活において重要で基本的な能力の一つである。これまで計算能力には頭頂間溝(IPS)と下頭頂葉(IPL)が強く関連していると考えられてきた。病変の存在する症例報告と覚醒下手術における計算機能マッピングについての報告はあるが、脳疾患を有する患者における非侵襲的な計算機能マッピングについての報告はほとんど行われていない。

現在行われている脳機能マッピングとしては Wada test や皮質電気刺激などの侵襲的検査が一般的であるが、検査による危険性、時間的制約などの問題が残されている。

本研究では高次脳機能の中で前頭側頭葉に局在する言語機能、頭頂葉に局在する計算機能に着目し、3 テスラ機能 MRI (fMRI)、脳磁図(MEG)、近赤外線光トポグラフィー(NIRS)を用いて各機能の側性化の検出についての有用性について検証した。言語機能に関しては① Wada test で優位半球を決定、②上記 3つのモダリティによる優位半球の検出結果を Wada test と比較、③各モダリティ単独また組み合わせによる Wada test に対する妥当性の検討を行った。計算機能に関しては①足し算課題 fMRI の確立、②頭頂葉病変を有する症例において術前後で fMRI と計算機能を経時的に評価する病巣研究を行

った.

方法

言語機能側性化の検討に関してはコントロール群として正常成人 19 名に fMRI, MEG, NIRS を行った. 疾患群として 2007 年 1 月から 2009 年 3 月までに東京大学医学部附属病院で脳神経外科術前に Wada test を行った 28 名を対象とした. 疾患は脳腫瘍 13 例, てんかん 13 例, 脳動静脈奇形 2 例であった. fMRI, MEG ではひらがな 3 文字を黙読させる文字読み課題を行い, NIRS では単語想起課題を行った. 文字読み課題 fMRI, 単語想起課題 NIRS では前頭葉に, 文字読み課題 MEG は側頭葉に関心領域を設定し, 有意な活動の側性化指数を計算して優位半球を決定した.

計算機能側性化の検討に関してはコントロール群として正常成人 9 名, 疾患群として 2007 年 1 月から 2008 年 6 月までに頭頂葉病変を有する 3 例を含む脳神経外科疾患患者 11 名で足し算課題による fMRI を施行した. 関心領域として上頭頂小葉, IPL, IPS を設定し, 有意ピクセル数の左右比(L/R ratio) を求め 2 群間での比較を行った. 頭頂葉病変を有する 3 例においては手術前後で fMRI と計算機能の評価を行った.

結果

言語機能側性化については疾患群全 28 例では Wada test による言語優位半球は左, 右, 両側がそれぞれ 20, 3, 5 人であった. 文字読み課題 fMRI については両群とも全例課題を遂行でき, 有意な活動を示したピクセル(active pixel)は主として両側前頭葉(特に下前頭回, 中前頭回)に側性をもって認められた. 文字読み課題 fMRI による優位半球は左, 右, 両側がそれぞれ 22, 2, 4 例であった. 特に Wada test で左優位半球を示した症例に限ると, 文字読み課題 fMRI の感度は 95.0%, 特異度は 62.5% という結果であった.

文字読み課題 MEG については両群で全員が課題を遂行できた. 感覚性言語機能について左優位を示したものが 18 人(94.7%)であり, 1 名のみ両側性となった. 疾患群では言語優位半球は左 21 例, 右 3 例, 両側 4 例であった. 特に Wada test で左優位半球を示した 20 例では, 文字読み課題 MEG で感度 100%, 特異度は 87.5% と良好な結果を得られた. しかし非左優位である場合 Wada test との一致率は文字読み課題 fMRI, 文字読み課題 MEG 共に 60% に低下した.

単語想起課題 NIRS については, 疾患群で 2 例において課題期間内で酸化ヘモグロビンの有意変化が認められず以降の解析から除外したため 26 名で解析を行った. NIRS による優位半球は左 16 例, 右 4 例, 両側 6 例であった. 左優位半球の症例を解析すると Wada test とは 75% の一致率であった. 感度 75.0% となり fMRI, MEG と比較して低い値を示したが, 特異度は 87.5% であり MEG と同じ結果であった. 単語想起課題 NIRS の結果が Wada test と一致した群(Group I) と一致しなかった群(Group II)間での測定条件の違いをさらに解析した. NIRS が成功するかどうかに関しては課題の影響が大きいと考えられた.

fMRI, MEG, NIRS は単独での Wada test との一致率がそれぞれ 85.7%, 89.3%, 71.4% であり fMRI, MEG は信頼性が高く術前評価として有用と考えられた. 右優位半球の 3 例では全例 NIRS と Wada test の結果が一致していた. 2 つ以上のモダリティで優位半球が一致した症例では全例 Wada test と側性化の結

果が一致しており、感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値すべて 100%と信頼度が高いことが示された。

足し算課題 fMRI の結果では、コントロール群で active pixel は両側 IPS に 5 例、両側 IPS と左 IPL に 4 例認められた。IPS における L/R ratio (IPS-L/R ratio) を計算すると、コントロール群では 1.63 ± 0.57 であった。両側性の活動が認められたが文字読み課題 fMRI で言語優位を示した左側においてより強い活動が見られた。脳疾患を有する患者においても両側 IPS で足し算課題 fMRI の活動がはっきり認められ、IPS-L/R ratio は 1.60 ± 0.72 であった。コントロール群と疾患群の間で IPS-L/R ratio に有意差を認めなかった ($p = 0.49$)。また術前後で足し算課題 fMRI を行った 3 例において術後の計算機能の低下あるいは増加と fMRI の活動変化の程度に関連が認められた。

考察

言語機能に関しては fMRI, MEG, NIRS のうち、2 つ以上のモダリティで言語優位半球が一致すれば Wada test の結果と同じであり、Wada test を省略することが可能になると考えられた。しかし NIRS は fMRI と MEG に対して補完的役割を果たすものでありそれ単独で Wada test に替わるモダリティとなることは難しいと考えられた。足し算課題 fMRI は簡単なタスクであり脳疾患を有する患者にも施行できた。術前後で経時的に変化を追った症例では術後の計算機能と fMRI の所見との間に関連がみられた。

fMRI は汎用性が高く Wada test と比較して 85.7%の一致率で言語優位半球を同定できるため最も信頼性の高い検査方法として期待される。

MEG は病的脳における神経活動を直接捉えることができる唯一の機能画像検査法である。MEG を言語優位半球同定に用いている報告は少ない。今回の文字読み課題 MEG の結果も言語優位半球同定において信頼度が高く有用であると考えられ今後の応用が期待できる。

NIRS は非侵襲的に血中の酸化ヘモグロビン、脱酸化ヘモグロビンを別々に計測することができ、その計測は簡便であり検査時の被検者の拘束性も低いのが利点である。言語優位半球同定法としての NIRS に関する報告は MEG 同様少ないが、fMRI や MEG を行うことが難しい症例においては NIRS と組み合わせることで非侵襲的に言語優位半球を同定できると考えられる。今後は各モダリティに関して、検査方法・データ解析の標準化を行うことが重要である。それにより今後言語機能局在の画像化へのさらなる応用が期待できると考えられる。

足し算課題 fMRI の結果から優位側の左 IPS が計算には最も重要であり、術前に解剖学的な IPS の同定に応用することもできると考えられた。特に頭頂葉病変を有する脳神経外科患者で計算機能の局在を本法により画像化していくことが腫瘍摘出方法、摘出範囲など術前戦略を立てる上で非常に重要である。

今後はさらに術後の計算機能と fMRI の結果を詳細に検討し、病巣研究である頭頂葉病変を有する多数の患者で検討する必要がある。また課題も足し算だけではなく、四則演算課題を用いた fMRI を研究することが重要と考える。さらに覚醒下手術における皮質電気刺激の結果と比較検討することで計算機能ネットワーク全体の画像化が可能になる。

結論

言語と計算という 2 つの高次機能に関して非侵襲的脳機能画像を用いた機能側性化の画像化に関す

る検討を行った。言語優位半球同定に関しては fMRI, MEG, NIRS という機序の異なる 3 つのモダリティを使用することで、侵襲的検査である Wada test を省略できる可能性について示すことができた。さらに計算課題に関しては足し算課題を用いた fMRI を行い、足し算課題遂行には両側 IPS が重要であることを示し、経時的変化を追った症例からは足し算課題 fMRI の活動の程度と計算機能の関連性を認めた。

今後の課題としては、データ解析方法の標準化に向けた検討の必要性と本研究で示した高次脳機能の側性化の検証方法をもとにした機能ネットワークに関する画像化手法の開発の必要性である。これにより脳機能画像は手術戦略・治療方針において今まで得ることが困難であった症例ごとの高次脳機能の脳局在部位を正確に把握する上での有用な情報を提供する可能性が期待できる。