

てんかん性興奮・抑制に伴う運動異常症の発現機序
および随意運動の中樞制御機構の解明

(課題番号 13670640)

平成13～14年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)(2))
研究成果報告書



平成15年3月

研究代表者 池田昭夫

(京都大学医学研究科 講師)

科研

2002

349

はしがき

当代表研究者は、平成4年度科学研究費奨励研究A（知覚と随意運動の統合機構としての随伴陰性変動の発生機序の解明）、平成5年度奨励研究A（随伴陰性変動を用いた感覚運動連関の解明）、平成6年度奨励研究A（ヒトの歩行運動の中枢制御機序とその病態生理の解明）、平成7年度奨励研究A（ヒトの随意運動における皮質下構造の関与：脳電位による研究）によって、一貫してヒトの緩電位変化に注目して、大脳皮質における随意運動の準備機構、感覚運動連関に伴う電位変化、さらに小脳・基底核の関与について、臨床電気生理学的立場から明らかにしてきた。

さらに平成8～9年度基盤研究C2（ヒトの随意運動における大脳辺縁系の関与：側頭葉てんかん手術例での多面的検討）、平成10～11年度基盤研究C2（脳磁場計測とDC電位の解析によるヒトのてんかん焦点での興奮および抑制過程の研究）では、ではヒトのてんかん焦点での興奮および抑制過程と緩電位変化（発作時DC電位）の関係を明らかにしてきた。今回はさらに今までの研究を進めて、てんかん性活動は抑制性活動と興奮性活動からなりたつことに立脚して、両者の病態を電気刺激、磁気刺激、脳波活動、脳代謝の立場から検討して、てんかん病態を明らかにするとともに、それにより正常の大脳皮質の抑制興奮機構も検討できた。以上、当初の計画した研究を遂行して、さらにその関連領域も含めて、以下のような成果をあげた。

研究組織

研究代表者： 池田昭夫（京都大学医学研究科・講師）
研究分担者： 長峯 隆（京都大学医学研究科・助教授）
研究分担者： 宮本 享（京都大学医学研究科・助教授）

研究経費

平成13年度	1、600千円
平成14年度	600千円
計	2、200千円

研究発表

(1) 学会誌等 (*印の別刷は本報告書に掲載)

1) 原著

1. *Hanakawa T, Ikeda A, Fukuyama H, Sadato N, Okada T, Nagamine T, Toma K, Honda M, Sawamoto N, Yazawa S, Kunieda T, Ohara S, Taki W, Hashimoto N, Konishi J, Shibasaki H: Functional mapping of human medial frontal motor areas: a combined use of functional MRI and cortical stimulation. *Exp Brain Res* 138: 403-409, 2001
2. *Ikeda A, Matsumoto R, Ohara S, Kunieda T, Shirakashi Y, Kaji R, Fukuyama H, Shibasaki H: Asymmetric tonic seizures with bilateral parietal lesions resembling frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 3: 17-21 2001
3. Ikeda A, Matsuoka K, Nakaya Y, Shibasaki H: Hiccups start, seizures cease. *Ann Neurol* 50: 128-129, 2001
4. Bai O, Nakamura M, Nishida S, Ikeda A, Shibasaki H: Markov process EEG model for spontaneous background activity. *J Clin Neurophysiol* 18: 283-290, 2001
5. Bai O, Nakamura M, Nagamine T, Ikeda A, Shibasaki H: Blink artifact elimination in electroencephalographic records based on discrete cosine transform domain modeling. *Frontiers Med Biol Engng* 11: 191-206, 2001
6. *Ohara S, Mima T, Baba K, Ikeda A, Kunieda T, Matsumoto R, Yamamoto J, Matsushashi M, Nagamine T, Hirasawa K, Hori T, Mihara T, Hashimoto N, Salenius S, Shibasaki H: Increased synchronization of cortical oscillatory activities between human supplementary motor and primary sensorimotor area during voluntary movements. *J Neurosci* 21: 9377-9386, 2001
7. Nakamura M, Sugi T, Ikeda A, Shibasaki H: Automatic EEG interpretation adaptable to individual electroencephalographer using artificial neural network. *Int J Aapt Control Signal Process* 16: 25-37, 2002.
8. *Yamamoto J, Ikeda A, Satow T, Takeshita K, Takayama M, Matsushashi M, Matsumoto R, Ohara S, Mukuni N, Takahashi JB, Miyamoto S, Taki W, Hashimoto N, Rothwell JC, Shibasaki H: Low frequency electric cortical stimulation has an inhibitory effect on epileptic focus in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 43: 491-495, 2002
9. *Satow T, Ikeda A, Yamamoto J, Takayama M, Matsushashi M, Ohara S, Matsumoto R, Begum T, Fukuyama H, Hashimoto N, Shibasaki H: Partial epilepsy manifesting atonic seizure: report of two case. *Epilepsia* 43: 1425-1431, 2002.
10. *Ikeda A, Satow T, Ohara S, Matsushashi M, Yamamoto J, Takayama M, Matsumoto R, Mikuni N, Takahashi JB, Miyamoto S, Taki W, Hashimoto N, Shibasaki H:

“Supplementary motor area (SMA) seizure” rather than “SMA epilepsy” in optimal surgical candidates: a document of subdural recording. *J Neurol Sci* 202: 43-52, 2002.

11. Ihara M, Kohara N, Urano F, Ichinose H, Takao S, Nishida T, Saiki H, Kawamoto Y, Ikeda A, Takagi S, Shibasaki H: Neuroleptic malignant syndrome with prolonged catatonia in a dopa-responsive dystonia patient. *Neurology* 59: 1102-1104, 2002.
12. Satow T, Mima T, Hara H, Oga T, Ikeda A, Hashimoto N, Shibasaki H: Nausea as a complication of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior fossa. *Clin Neurophysiol* 113: 1441-1443, 2002.
13. Sugi T, Nakamura M, Ikeda A, Shibasaki H: Adaptive EEG spike detection: determination of threshold based on conditional probability. *Frontiers Med Biol Engng* 11: 261-277, 2002.
14. *Usui K, Ikeda A, Takayama M, Matsushashi M, Yamamoto J-I, Satoh T, Begum T, Kinoshita M, Takahashi JB, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H: Conversion of semantic information into phonological representation: a function in left posterior temporal area. *Brain* 126: 632-641, 2003.
15. Yoshida K, Kaji R, Kohara N, Murase N, Ikeda A, Shibasaki H, Iizuka T. Movement-related cortical potentials before jaw excursions in oromandibular dystonia. *Mov Disord* 18: 94-100, 2003.
16. Hitomi T, Mezaki T, Tsujii T, Kinoshita M, Tomimoto H, Ikeda A, Shimohama S, Okazaki T, Uchiyama T, Shibasaki H: Improvement of central motor conduction after bone marrow transplantation in adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psych* 74: 373-375, 2003
17. *Yamamoto J, Ikeda A, Matsushashi M, Satow T, Takayama M, Ohara S, Matsumoto R, Mikuni M, Takahashi JB, Miyamoto S, Taki W, Hashimoto N, Shibasaki H: Seizures arising from the inferior parietal lobule can show ictal semiology of the second sensory seizures (SII seizure). *J Neurol Neurosurg Psych* 74: 367-369, 2003.
18. Satow T, Ikeda A, Usui K, Matsushashi M, Yamamoto J, Begum T, Mikuni M, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H: Mirth and laughter arising from human temporal cortex. *J Neurol Neurosurg Psych* (in press), 2003.
19. Ikeda A, Miyamoto S, Yamamoto J, Satoh T, Takayama M, Matsushashi M, Mikuni N, Takahashi JB, Rothwel JC, Hashimoto N, Shibasaki H: Motor inhibition by human supplementary motor area proper. *Clin Neurophysiol* (in press), 2003
20. Ikeda A, Terada K, Yazawa S, Kunieda T, Nagamine T, Kaji R, Taki W, Kimura J, Shibasaki H: Role of mesial temporal lobe in voluntary movements: Bereitschaftspotential study in epileptic patients after left antero-mesial temporal resection. *Clin Neurophysiol* (in press), 2003

21. Satow T, Matsushashi M, Ikeda A, Yamamoto J, Takayama M, Begum T, Mima T, Nagamine T, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H: Distinct cortical area for motor preparation and execution in human identified by Bereitschaftspotential recording and ECoG-EMG coherence. *Clin Neurophysiol* (in press), 2003
22. Matsumoto R, Ikeda A, Ohara S, Matsushashi M, Baba K, Yamane F, Hori T, Mihara T, Nagamine T, Shibasaki H: Functional subdivisions of human premotor cortex: epicortical recording in visiomotor task. *Clin Neurophysiol* (in press), 2003
23. 杉剛直、中村政俊、池田昭夫、柴崎浩：安静閉眼脳波のスパイク情報を取り込んだ判読報告書の自動作成. *医用電子と生体工学* 39:125-134, 2001
24. 西田茂人、中村政俊、池田昭夫、柴崎浩：安静閉眼覚醒時背景脳波の判読所見を反映した脳波モデル時系列の構成. *医用電子と生体工学* 39:225-233, 2001
25. 山本順一、松島聡、池田昭夫、星野有、石田藤麿、清水重利、滝和郎：内側側頭葉星状細胞腫に伴った難治性複雑部分発作の1小児例. *脳と神経* 53: 1063-1067, 2001
26. 杉剛直、中村政俊、池田昭夫、柴崎浩：長時間記録データからの背景脳波判読適性区間の自動選択法. *生体工学* 40: 178-184, 2002
27. 杉剛直、中村政俊、池田昭夫、柴崎浩：スパイク検出項目を取り込んだ安静閉眼脳波の総合自動判読システム. *電気学会論文誌 C* 122: 1573-1580, 2002

以下に、本研究課題と関連する 2000 年の原著リストを掲載する。

Ikeda A, Ohara S, Matsumoto R, Kunieda T, Nagamine T, Miyamoto S, Kohara N, Taki W, Hashimoto N, Shibasaki H: Role of primary sensorimotor cortices in generating inhibitory motor response in humans. *Brain* 123: 1710-1721, 2000

Ikeda A, Kunieda T, Miyamoto S, Shibasaki H: Autosomal dominant temporal lobe epilepsy in a Japanese family. *J Neurol Sci* 176: 162-165, 2000

Ohara S, Ikeda A, Kunieda T, Yazawa S, Baba K, Nagamine T, Taki W, Hashimoto N, Mihara T, Shibasaki H: Movement-related change of electrocorticographic activity in human SMA proper. *Brain* 123: 1203-1215, 2000

Matsumoto R, Ikeda A, Ohara S, Kunieda T, Kimura K, Takahashi JB, Taki W, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H: Non-convulsive focal inhibitory seizures: subdural recording from motor cortex. *Neurology* 55: 429-431, 2000

Yazawa S, Ikeda A, Kunieda T, Ohara S, Mima T, nagamine T, Taki W, Hori T, Shibasaki H: Human pre-

supplementary motor area is active before voluntary movement: subdural recording of Bereitschaftspotentials from mesial frontal cortex. *Exp Brain Res* 131: 165-177, 2000

Kunieda T, Ikeda A, Mikuni N, Ohara S, Sadato A, Taki W, Hahimoto N, Shibasaki H: Use of cavernous sinus EEG in the detection of seizure onset and spread in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 41: 1411-1419, 2000

Kunieda T, Ikeda A, Ohara S, Yazawa S, Nagamine T, Taki W, Hashimoto N, Shibasaki H: Different activation of pre-supplementary motor area (pre-SMA), SMA-proper and primary sensorimotor area depending on the movement repetition rate in humans. *Exp Brain Res* 135: 163-172, 2000

Oga T, Ikeda A, Nagamine T, Sumi E, Matsumoto R, Akiguchi I, Kimura J, Shibasaki H: Implication of sensorimotor integration in the generation of periodic dystonic myoclonus in subacute sclerosing panencephalitis. *Mov Disord* 15: 1173-1183, 2000

Ohara S, Nagamine T, Ikeda A, Kunieda T, Matsumoto R, Taki W, Hashimoto N, Baba K, Mihara T, Salenius S, Shibasaki H: Electrocorticogram (ECoG) - electromyogram (EMG) coherence during isometric contraction of hand muscle in human. *Clin Neurophysiol* 111: 2014-2024, 2000

Kubota Y, Sato W, Murai T, Ikeda A, Sengoku A: Emotional cognition without awareness after unilateral temporal lobectomy in humans. *J Neurosci* 20: RC97, 2000. (internet publication as a rapid communication)

Kanda M, Nagamine T, Ikeda A, Ohara S, Kunieda T, Fujiwara N, Yazawa S, Sawamoto N, Matsumoto R, Taki W, Shibasaki H: Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human: a magnetoencephalographic study combined with subdural recording. *Brain Res* 853: 282-289, 2000

Murase N, Kaji R, Shimazu H, Katayama-Hirota M, Ikeda A, Kohara N, Kimura J, Shibasaki H, Rothwell JC: Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain* 123: 1813-1829, 2000

Bai O, Nakamura M, Ikeda A, Shibasaki H: Automatic detection of open and closed eye states in the EEG record for background EEG interpretation by the trigger method. *Frontiers Med Biol Engng* 10: 1-15, 2000

Shimazu H, Tsujimoto T, Kohara N, Ikeda A, Kimura J, Shibasaki H: High-frequency SEP components generated in the somatosensory cortex of three monkeys. *NeuroReport* 11: 2821-2826, 2000

Bai O, Nakamura M, Ikeda A, Shibasaki H: Nonlinear Markov process amplitude EEG model for nonlinear coupling interaction of spontaneous EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* 47: 1141-1146, 2000

Toma K, Nagamine T, Yazawa S, Terada K, Ikeda A, Honda M, Oga T, Shibasaki H: Desynchronization and synchronization of central 20-hz rhythms associated with voluntary muscle relaxation: a magnetoencephalographic study. *Exp Brain Res* 134: 417-425, 2000

2) 総説

1. Matsumoto R, Ikeda A, Ohara S, Kunieda T, Kimura K, Takahashi JB, et al:
Nonconvulsive focal inhibitory seizure: subdural recording from motor cortex.
Search on Epilepsy 8 (4): 17-20, 2001
2. *Ikeda A, Miyamoto S, Shibasaki H: Cortical motor mapping in epilepsy patients:
information from subdural electrodes in presurgical evaluation. Epilepsia 43 (Suppl. 9)
56-60, 2002
3. 大原信司、池田昭夫：硬膜下電極による機能マッピング. 脳神経外科速報 11 (2) :
89-94、2001
4. 松橋眞生、池田昭夫、柴崎浩：てんかん EBM に基づく臨床データブック. 臨床医 27
(増刊号) : 674-677、2001
5. 池田昭夫、福山秀直、柴崎浩：核医学検査をどのように使うか. てんかん “電気生
理学的（深部電極等）観点から”. Brain function imaging conference 記録集、2001（講
演会プロシーディング）
6. 村瀬永子、梶龍兒、池田昭夫、柴崎浩：ジストニーとミオクローヌスの発生機序（1）
ジストニー. 臨床脳波 43(11) : 735-743、2001
7. 村瀬永子、美馬達哉、池田昭夫、柴崎浩：ジストニーとミオクローヌスの発生機序
（2）ミオクローヌス. 臨床脳波 44(1) : 43-51、2002
8. 池田昭夫、長峯隆：直流電位（緩電位）変化によるてんかん焦点および運動野機能
局在の評価：てんかん治療における応用 てんかん治療研究振興財団研究年報 14 :
21-18、2002
9. 池田昭夫、柴崎浩：運動準備電位による脳機能 臨床神経生理学 14(3) : 21-18、2002
10. 池田昭夫：医療相談室. 読売新聞 2002年8月5日 (14).
11. 岡靖哲、池田昭夫：REM 睡眠行動障害の発症様式と睡眠ポリグラフ所見. 臨床脳波
44(12) : 779-783、2002
12. 臼井桂子、池田昭夫、柴崎浩：てんかん発作と神経内科的疾患. 精神科治療学 18 (1) :
35-40、2003
13. 松本理器、池田昭夫、柴崎浩：前頭葉てんかん、神経内科 58(2): 178-184、2003

(2) 口頭発表

1. Ikeda A, Shibasaki H: Cortical stimulation for primary and non-primary motor area mapping. Symposium 9: Cortical and deep brain stimulation, The 12th World Congress of International Brain Electromagnetic Topography, March 8-10, 2001, Utsunomiya, Japan (Symposium).
2. Ikeda A, Nagamine T, Fukuyama H, Shibasaki H: Multi-disciplinary non-invasive approaches to higher cortical functions in relation to neurophysiological studies with subdural electrodes. Joint symposium "Neuroimaging as a tool to understand brain function", The 24th International Epilepsy Congress, May 13-18, 2001, Buenos Aires, Argentina (Symposium).
3. Ikeda A: Recent advances in epilepsy from the view point of clinical neurophysiology. Symposium on epilepsy and neuroscience, The 3rd International symposium on 'The study of brain function', May 9-10, 2002, Fukuoka, Japan (Symposium).
4. 池田昭夫、柴崎浩：運動準備電位による脳機能局在。パネルディスカッション3：てんかんの臨床と神経生理学。第31回日本臨床神経生理学会（旧脳波・筋電図学会）学術大会、2001年11月9日、東京（シンポジウム）
5. 池田昭夫、長峯隆：てんかん原性焦点検索における臨床神経生理学のアプローチ、シンポジウム7：てんかん焦点の同定と脳波。第32回日本臨床神経生理学会（旧脳波・筋電図学会）学術大会、2002年11月14日、福島（シンポジウム）
6. 池田昭夫、佐藤岳史、山本順一、松橋眞生、高山柄哲、Tahamina Begum、三国信啓、高橋淳 B、John C Rothwell、宮本享、橋本信夫、柴崎浩：ヒトの固有補足運動野による運動抑制現象の発現の検討。第31回日本臨床神経生理学会（旧脳波・筋電図学会）学術大会、2001年11月9日、東京（一般演題）
7. 池田昭夫、松橋眞生、Tahamina Begum、佐藤岳史、山本順一、臼井桂子、高山柄哲、寺田清人、三国信啓、高橋淳 B、長峯隆、宮本享、橋本信夫、柴崎浩：ヒトの外側運動皮質における運動準備電位と運動誘発電位の発生源の対応。第32回日本臨床神経生理学会（旧脳波・筋電図学会）学術大会、2002年11月14日、福島（一般演題）
8. 池田昭夫、松橋眞生、Tahamina Begum、佐藤岳史、山本順一、臼井桂子、木下真佐子、松本理器、寺田清人、宮本享、柴崎浩：難治てんかんの硬膜下電極から記録される発作時緩電位変化の臨床的意義、第44回日本神経学会総会、2003年5月18日東京（一般演題）

(3) 出版物 (*印の別刷は本報告書に掲載)

1. *Ikeda A, Nagamine T, Kunieda T, Ohara S, Shibasaki H: Magnetoencephalography (MEG): its clinical usefulness in epilepsy surgery. In: Lüders HO (ed): Epilepsy Surgery, 2nd edition. pp. 441-450, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001 (分担執筆)
2. Ikeda A, Klem GH, Lüders HO: Diffuse encephalopathies. In: Ebersole JS and Pedley TA (eds): Current practice of clinical electroencephalography, 3rd edition. pp. 348-377, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003 (分担執筆)
3. *Ikeda A, Shibasaki H: Intracranial recording of Bereitschaftspotentials in patients with epilepsy. In: Jahanshahi and Mallett M (eds): The Bereitschaftspotentials: movement-related cortical potentials, pp.45-59, Kluwer Academic/Plenum, 2003 (分担執筆)
4. Ikeda A: Electrocorticography in motor control and movement disorders. In: Hallett M (ed), Handbook of Clinical Neurophysiology: Movement Disorders, Elsevier, Amsterdam, (in press), 2003 (分担執筆)
5. Ikeda A, Shibasaki H: Special EEG recording with ictal pattern. In: Rosenow F, Lüders HO (eds), Handbook of Clinical Neurophysiology: Epilepsy, Elsevier, Amsterdam, (in press), 2003 (分担執筆)
6. Ikeda A, Shibasaki H: Event-related evoked potentials to delineate eloquent cortex. In: Rosenow F, Lüders HO (eds), Handbook of Clinical Neurophysiology: Epilepsy, Elsevier, Amsterdam, (in press), 2003 (分担執筆)
7. 池田昭夫、柴崎浩：けいれん・てんかん発作、ダイナミック神経診断学（柴崎浩、田川皓一、湯浅龍彦編）. pp.362-372、西村書店、新潟、2001（分担執筆）
8. 佐藤岳史、池田昭夫、柴崎浩：症候と治療、てんかん。脳神経外科診療指針（橋本信夫編）. pp.20-33、中外医学社、東京、2002（分担執筆）
9. 池田昭夫：機能性疾患、神経・運動器疾患、わかりやすい内科学（井村裕夫編）第2版. pp.633-642、文光堂、東京、2002（分担執筆）
10. 池田昭夫：けいれん・不随意運動、症候・検査編、わかりやすい内科学（井村裕夫編）第2版. pp.1024-1029、文光堂、東京、2002（分担執筆）
11. 池田昭夫：てんかんと臨床神経生理、脳機能の解明、生命科学の主潮流（赤池紀扶、東英穂、阿部康二、久保千春編）. pp.313-320、ガイア出版会、福岡、2002（分担執筆）
12. 池田昭夫：脳波、AI事典、第2版（土屋俊他編） pp.318-319、共立出版、2003（分担執筆）

13. 池田昭夫、柴崎浩：臨床脳波、脳神経科学（伊藤正男監）pp.390-398、美輪書店、東京、2003（分担執筆）
14. 池田昭夫、柴崎浩：けいれん、内科鑑別診断学 第2版（杉本恒明、小俣政男総編集）（印刷中）、朝倉書店、東京、2003（分担執筆）
15. 池田昭夫、柴崎浩：神経内科を学ぶ人のために、発作性異常（柳澤信夫、金澤一郎編）（印刷中）、中外医学社、東京、2003（分担執筆）
16. 山本順一、池田昭夫、柴崎浩：検査の目的と読み方、生理検査—脳波の意味は、看護のための最新医学講座、第16巻精神疾患（加藤進昌編）（印刷中）、中山書店、東京、2003（分担執筆）
17. 寺田清人、池田昭夫：ミオクローヌスの診断と治療、不随意運動の診断と治療（梶龍兒編）（印刷中）、東京、2003（分担執筆）

研究成果

本研究補助金が授与された2年間に、(1)ヒトのてんかん性抑制機構の生理学的検討、(2)てんかん治療に関連するヒトの脳皮質機能・随意運動機構の評価、および(3)臨床てんかん学における病態研究を行い、次のような成果が得られた。

(1) ヒトのてんかん性抑制機構の生理学的検討

1) 脱力発作の発現機序

脱力発作はてんかん性抑制活動を専ら反映する難治な病態であり、発現機序は十分に解明されていない。難治の全身の脱力発作をきたす症例において、長時間ビデオ脳波モニタリング、フルオロデオキシブドウ糖 (FDG) によるポジトロン断層撮影法 (PET)、MRI 等を施行し病態を検討した。その結果、前頭葉あるいは頭頂葉由来の発作時脳波変化に伴い、全身性の脱力発作をきたすことが示された。特に前頭葉については FDG-PET の糖代謝低下領域の所見を考慮すると、前補足運動野がてんかん焦点であることが示され、突発的運動抑制機序に同領域が強く関与することが示唆された (原著9)。これらの部分てんかんにおける脱力発作は、全般てんかんにおける脱力発作でみられるような突然の脱力出現による激しい転倒と異なり、共通して比較的ゆっくりとした脱力による転倒を示している、後者の場合とは発現機序の相違を示唆した。

2) 皮質刺激によるてんかん焦点の抑制機構

脳皮質には内因性の興奮機構と抑制機構が存在し、上記のように抑制機構がむしろてんかん病態に関与すると考えられる一方、てんかん焦点の興奮性を抑制するために電気生理学的手法を駆使することが近年注目されている。そこでヒトのてんかん焦点に対する皮質電気刺激と低頻度磁気刺激の効果について検討した。

低頻度皮質電気刺激 (原著8) : てんかん焦点切除術の術前評価として硬膜下電極を留置した5人の難治性てんかん患者において、直接てんかん焦点を隣接2電極間において0.9Hzの頻度で5分間の電気刺激を断続的に行い、刺激前後の発作間欠期でのてんかん放電の頻度を比較した。刺激終了後少なくとも刺激開始から15分間はてんかん性放電の抑制を認めた。1名では数分毎に頻発する EEG seizure pattern が抑制された。1人の患者で、2.0mAの強度で発作前兆が刺激により誘発されたが、0.5mAの強度に下げることによって逆に抑制効果が認められた。他の4人の患者では、最大0.5mA(2人)、15mA(2人)の刺激強度を用い、同様の抑制効果が得られた。以上より、脳皮質の電気刺激はてんかん焦点皮質において、抑制系の活動の活性化をもたらすことが示唆された。高頻度皮質刺激に関しても現在検討中である。

低頻度反復磁気刺激 : 抗てんかん薬を多種、極量用いても週2回以上の発作を有し、

長時間脳波・ビデオ同時記録にて予め発作型・原因疾患・発作焦点が判明している難治側頭葉外てんかん患者6名を対象とした。円形コイルを使用して、てんかん焦点に対して安静時あるいは随意収縮時の上肢筋の刺激運動閾値の90%の強度において、0.9Hzの刺激頻度で10分間の刺激を1週間に5回以内で行った。刺激の前後で頭皮上脳波を記録し、てんかん性放電の頻度の比較、毎日の発作回数の変化を検討した。また刺激の前後における上肢筋の刺激運動閾値を比較して、低頻度磁気刺激による運動閾値に変化がないかを検討した。各刺激前後の脳波では、てんかん性放電の頻度は変化しなかった。一方てんかん発作の頻度は施行後2週間は平均44%に減少した。しかし夜間にのみ発作をきたす前頭葉てんかん患者では発作の減少は認めなかった。またTMSにより明らかに誘発されたてんかん発作は認められなかった。

今回皮質電気刺激は隣接する硬膜下電極間で行い、隣接2電極直下の脳内電流方向が水平方向となり、rTMSによって誘発される脳内電流と極めて類似した状況であると考えられる。今回の結果は、低頻度電気・磁気刺激によるてんかん焦点の抑制効果が同様に示され、今後の治療への応用を期待させると考えられた。

(2) てんかん治療に関連したヒトの脳皮質機能・随意運動機構の評価

難治の部分てんかん患者に対するてんかん手術においては、てんかん焦点の検索と、焦点およびその近傍の脳機能局在の正確な評価が不可欠である。後者の目的のために慢性留置の硬膜下電極を用いての高次脳機能の検索を同時に研究してきた。臨床的有用性においては、鋭敏でかつ特異的な検索方法であることが最大の課題であるという認識に基づいて研究を行い、以下の成果をあげた。尚成果の一部は、国立療養所静岡神経医療センターおよび東京女子医大脳外科との共同研究を通じて得られた(原著6、22)。

1) 補足野運動野と一次運動野の皮質間連関および脊髄投射系

補足野運動野と一次運動野の皮質間連関を随意運動中の硬膜下電極記録の背景脳波活動の coherence 解析にて明らかにできた(原著1、6)。脳腫瘍あるいはてんかん手術のために補足運動野を切除し、術後一過性に補足運動野症候群をきたした症例において経頭蓋的磁気刺激を施行した。その結果、単発刺激による激閾値の上昇と同時に、2連発刺激の刺激間間隔が5ミリ秒以下で正常者で見られる intracortical inhibition が消失していたが、後者は補足運動野症候群の症状の改善に伴い正常化した。以上より、補足運動野の障害により、一次運動野の興奮性の低下と脱抑制が生じたことが示唆された。またてんかん手術の目的で脳表面に留置した電極から補足運動野を電気刺激して、運動誘発電位を上肢近位筋から記録検討した結果、一次運動野の刺激と異なり、誘発閾値が高く、ISIが20ミリ秒からなる2連発刺激により初めて、18ミリ秒および40ミリ秒と2峰性の反応として出現した。これは補足運動野から下位運動ニューロンにいたる複数の経路

応として出現した。これは補足運動野から下位運動ニューロンにいたる複数の経路を反映していると考えられる（原著19）。

2) 側頭葉底部言語野の機能解析

優位半球における側頭葉底部言語野の機能を皮質電気刺激にて検討した結果、漢字とかな文字の認知は側頭葉底部でも異なる電極において処理され、漢字の認知処理過程は図形・絵の意味認知に共通する要素があることを、皮質電気刺激の結果から明らかにできた（原著14）。

3) 運動遂行のための視覚刺激選択認知における外側運動前野の機能分化

難治てんかん患者の術前検索の一環として、視覚対刺激に対して反応させる課題を用いて、ヒトの運動前野を中心に刺激に伴う運動関連脳電位および誘発電位記録を硬膜下電極によって記録した。第1刺激後、経時的に視覚刺激の知覚、運動選択のための視覚刺激の識別、運動の準備、運動の遂行に関連する神経活動が、外側運動前野内で吻側から尾側へ向かって経時的に記録された。これは通常の高頻度皮質電気刺激による mapping では把握できない、外側運動前野内で経時的に吻側から尾側へと認知から運動関連機能への機能分化の構築が示唆された（原著22）。

4) 運動準備における外側非一次運動野の機能

運動の準備中および運動遂行中の脳波活動を、それぞれ運動準備電位および脳波筋放電 coherence 解析にて検討した結果、外側非一次運動野（特に area 44）は主に陽性の極性の運動準備電位を発生するが運動遂行中には筋放電との coherence を示さないことがわかり、運動準備電位を発生する一次運動野との機能的相違をより明らかにできた（原著21）。

(3) 臨床てんかん学における病態研究

補足運動野発作の病態研究：臨床的に補足運動野発作を呈する症例には明らかに頭頂後頭葉病変を伴う場合があり、発作時脳血流 SPECT 検査により頭頂後頭葉病変から前頭葉へのてんかん性活動の進展によることを明らかにした（原著2）。さらに、難治の補足運動野発作に対して硬膜下電極を留置しててんかん焦点を同定して焦点切除術を施行した症例においても、てんかん原性焦点は補足運動野そのものよりもむしろその近傍の病変等から進展してくることが多いことを明らかにした（原著10）。

下頭頂後頭葉由来のてんかん発作の臨床特徴：二次体性感覚野より2cm後方の下頭頂後頭葉由来のてんかん発作は二次体性感覚野由来のてんかん発作と臨床症状からは区別できなかったが、体性感覚野誘発電位あるいは解剖学的点より両者が異なることが示された（原著17）。

(4) 今後の展望

個々の課題の今後の展望は研究成果の各項目の最後に記した。てんかん発作の症状は焦点が存在する皮質機能を反映してはいるものの、てんかん性活動の興奮あるいは抑制の程度により変容して症状として出現してくる。同様の機能変容は非てんかん性運動異常症においても考えられる。また発作症状は大脳皮質間の進展のみでなく皮質下構造（例えば基底核や脳幹）への進展により多重的な症状発現を示し、これも非てんかん性運動異常症と類似する。今後ではてんかん焦点の病態の研究のみでなく、皮質間ネットワークの関与について検討することにより、てんかん発作のみでなく非てんかん性運動異常症（突発性運動異常症）の症状発現機構を明らかにできることと期待する。また今後も同様にてんかん焦点による大脳皮質局在機能の可塑性の検討をはじめ、てんかん病態の研究と正常の高次大脳機能の臨床研究は、治療上も益々てんかん外科をはじめとして大きな貢献をもたらすものと期待される。