

近赤外線モニターによる側頭葉てんかんの局在性脳内酸素変動

小 穴 康 功¹⁾ 王 傳 育²⁾ 星 加 明 徳²⁾
武 井 章 人²⁾ 近 藤 雅 則¹⁾ 坂 上 紀 幸³⁾
平 林 直 次³⁾ 綿 引 秀 夫¹⁾ 金 子 雅 彦¹⁾

東京医科大学霞ヶ浦病院 精神神経科¹⁾
東京医科大学病院 小児科²⁾, 精神神経科³⁾

【要旨】 最近、近赤外線の生体透過性の良好な性質を利用して、脳血流および組織内の酸素状態が脳波検査室においても無侵襲かつ簡単に検査可能となった。近赤外線モニターは ICU や手術中の患者、モヤモヤ病等脳全体の酸素変動に使用されてきたが、脳の局在性の酸素変動に関する臨床研究は十分行われていない。そこで、脳波による異常波、MRI による片側海馬あるいは側頭葉の萎縮の形態的異常と SPECT による脳血流量の低下の3所見が一致した側頭葉てんかん6症例（男性2，女性4，平均30.8歳）について萎縮側の脳機能の左右差について患者・家族の同意を得て検査を実施した。6例とも複雑部分発作あるいは2次性強直・間代発作を示した難治症例である。6症例に過呼吸負荷時の近赤外線モニターを実施した結果、全例の萎縮側で負荷により酸化型ヘモグロビンは著しく減少し、還元型ヘモグロビンは増加した。非萎縮側は酸化型ヘモグロビン、還元型ヘモグロビンの変動は小さかった。したがって、海馬を含む側頭葉の萎縮側は過呼吸負荷により低酸素状態へ移行する傾向が推定され、脳波、MRI、SPECT と共に側頭葉てんかんの補助診断の一つとして有効であると考えられた。

はじめに

近年、近赤外線の生体透過性の良好な性質を利用して、脳組織内の酸素状態と血流動態が無侵襲且つ簡単に検査可能となった。近赤外線モニターは、成人 ICU の患者¹⁶⁾、ICU の小児症例¹¹⁾ や強い意識障害の重症患者⁷⁾、麻酔中の患者¹⁰⁾、手術中の患者¹⁵⁾、モヤモヤ病等¹³⁾ の脳酸素モニターとして有用であると報告されている。この近赤外線モニターは1977年に Jöbsis⁶⁾ が報告して以来、脳組織全体の総合的な酸素状態と血流の変動に関連した臨床研究に使用されてきたので、現在のところ脳の局在性のこれらの変動については重要ではあるが十分実施されていない。したがって、部分てんかんの脳局在性の酸素変動と血流動態をモニターした臨床研究は基礎

データを積み重ねる段階にあると思われる。

そこで、今回は MRI によって辺縁系を含む側頭葉萎縮の明らかな症例のみを選択して側頭葉組織内の酸素消費の変動を検索し、局在性の脳機能の左右差を比較することを研究目的とした。

方法と症例

生体における主な光吸収物質である水とヘモグロビンは、近赤外線領域で小さい吸収値を示すため、他の光と比較して生体をよく透過する。この性質を利用して、脳深部組織内酸素量変化を非侵襲的に連続モニターできるようになった。酸素量による光学特性が変化する成分はヘモグロビンと酸化酵素チトクローム aa₃ で、酸素との結合の有無により吸収スペクトルが変化する。そこで、組織を通った前後の

1997年9月10日受付，1998年2月16日受理

キーワード：近赤外線モニター，側頭葉てんかん，酸素変動，MRI，てんかん焦点

（別刷請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学精神医学教室 小穴康功）

光をモニターし、その吸収変化を測定することにより、酸化ヘモグロビン (HbO₂)、還元型ヘモグロビン (Hb)、総ヘモグロビン (tHb)、酸化型チトクロームと還元型チトクロームの差 (CytO_x) を4つのレーザーダイオードで計算できる。

測定できるものは濃度の絶対値でなく、その変化である。このため、脳内酸素代謝に影響を及ぼす負荷が必要となるわけであるが、過呼吸賦活刺激を与えることによって健常者あるいは健常側の変動を検討しておけば、病側の異常な変動は容易に明かとなる筈である。

対象の症例は、臨床経過、脳波、MRI、SPECTで明確な片側海馬あるいは側頭葉の萎縮を示した症候性側頭葉てんかん6例(男性2例、女性4例)である。これらのでんかん焦点部位の組織内酸素変動と血流動態をモニターするために浜松ホトニクス社メディカルグループのNIRS(ニロスコープ)を使用した。光源である4つのレーザーダイオード(LD₁~LD₄)を1本にした入力光オプトードを介して患者の側頭部に照射し、頭部を通った出力光オプトードは光電子増倍管(PMT)でコンピュータ処理され、この入出力電流量が測定される(図1)。この

近赤外線モニターは側頭葉てんかんの側頭中部と前部において萎縮側と非萎縮側を双方別々に測定し比較することによって、てんかん焦点側のHbO₂、Hb、tHb、CyO_xの変動を検査した。本検査に際し、患者および家族に安全性と診断治療の将来的な必要性を説明し、同意を得てから実施した。

結 果

6症例の性別、年齢、初発年齢、MRI、SPECT、脳波所見を表1に、HbO₂、Hbの過呼吸賦活前後の変化を表2、3にまとめ、代表例のMRI、SPECT、脳波所見を図2、3、4に示した。図2のMRI冠状断では左側の側頭葉および海馬(矢印で示されている)の萎縮が明らかである。図3ではSPECTによる左側側頭葉内側部の血流低下像が示されている。図4では左側側頭葉の棘波が多発している。6例とも萎縮側の側頭部において、過呼吸負荷により酸化型ヘモグロビンは著しく減少し、還元型ヘモグロビンは増加した(図5)。しかし、非萎縮側では酸化型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンの変動は小さかった(図6)。したがって、異常側と健常側で相違が認められた。

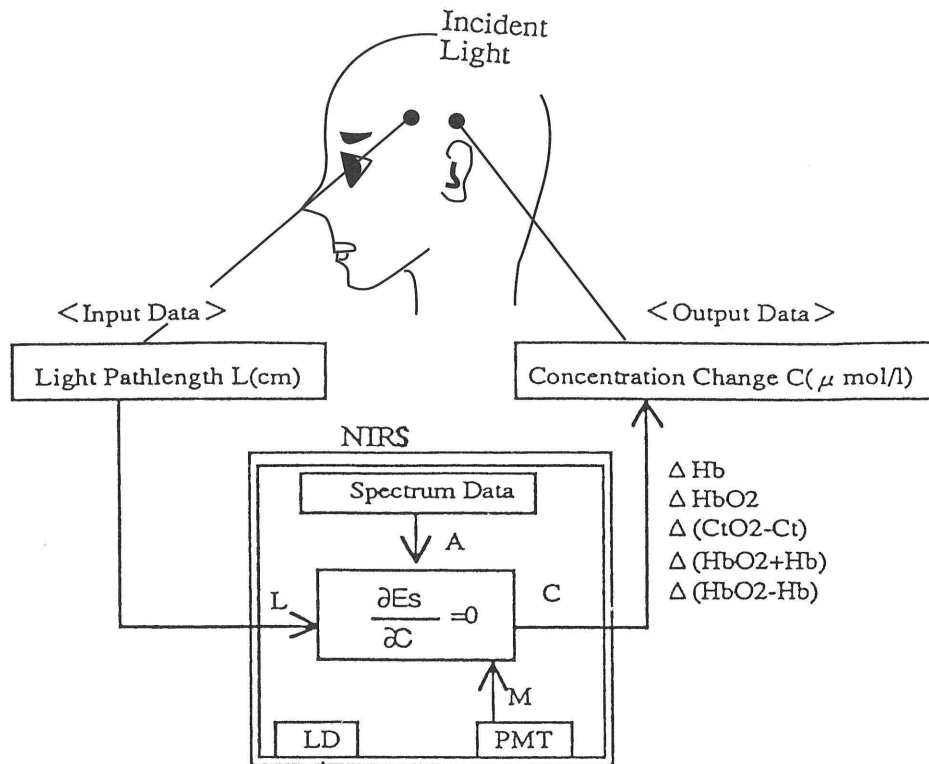


Fig. 1 Method of NIRS monitoring.

Table 1 Neuroimaging and EEG in 6 cases

Case	Age	Sex	Onset Age	Abnormal MRI	SPECT	Abnormal EEG
1	26	male	12	L	L	R
2	48	female	28	L	L	L > R
3	38	male	27	L	L	L
4	16	female	1	R	R	R
5	25	female	10	R	R	R
6	32	female	1	L	L	L

Case 2, 5 : NIRS after surgical treatment

Table 2 The changes of oxygenated haemoglobin (HbO₂) after hyperventilation

Case	With temporal atrophy				Without temporal atrophy			
		Baseline	After HV 3 min	3 min after HV		Baseline	After HV 3 min	3 min after HV
1	L	+1.0	-3.0	-7.0	R	+5.0	+1.5	+5.0
2	L	+0.9	-2.3	-5.0	R	+2.6	-0.8	-2.3
3	L	-2.3	-3.9	-4.7	R	-1.8	-3.9	-4.3
4	R	-6.0	-12.5	-17.0	L	+1.0	-1.0	-2.5
5	R	+10.0	+6.9	+3.2	L	-0.8	+1.3	-2.6
6	L	0	-3.0	-4.5	R	0	0	-1.0
Ave.		+0.60	-2.97	-5.83		+1.00	-0.48	-1.28

The unit of changes shows $\mu\text{mol/ml}$.

Table 3 The changes of deoxygenated haemoglobin (Hb) after hyperventilation

Case	With temporal atrophy				Without temporal atrophy			
		Baseline	After HV 3 min	3 min after HV		Baseline	After HV 3 min	3 min after HV
1	L	+1.0	-3.0	+7.5	R	+1.1	-3.3	+3.3
2	L	+1.3	+0.1	+1.9	R	-0.8	-2.9	+0.7
3	L	0	-1.2	+2.8	R	-1.2	-1.1	-1.1
4	R	-3.0	-5.5	+2.2	L	0	-1.2	+2.7
5	R	+0.5	+2.9	+0.1	L	+0.4	-1.5	+0.3
6	L	-2.8	-4.1	-1.9	R	0	-3.0	0
Ave.		+0.83	-2.77	+2.10		-0.45	-2.17	+0.98

The unit of changes shows $\mu\text{mol/ml}$.

また、萎縮側の側頭部の総ヘモグロビンの過呼吸負荷による変動は過呼吸負荷3分で減少し、その後3分で増加するもの（減少-増加型）3例、負荷3分で減少し、そのまま減少した状態を示すもの（減少-維持型）2例、負荷3分で増加し、そのままの

状態を続けるもの（増加-維持型）1例であった。

さらに、萎縮側の酸化型チトクロームと還元型チトクロームの差は減少-減少型1例、不変-不変型2例、不変-減少型1例、不変-増加型1例、増加-減少型1例であり、非萎縮側では減少-増加型2例、

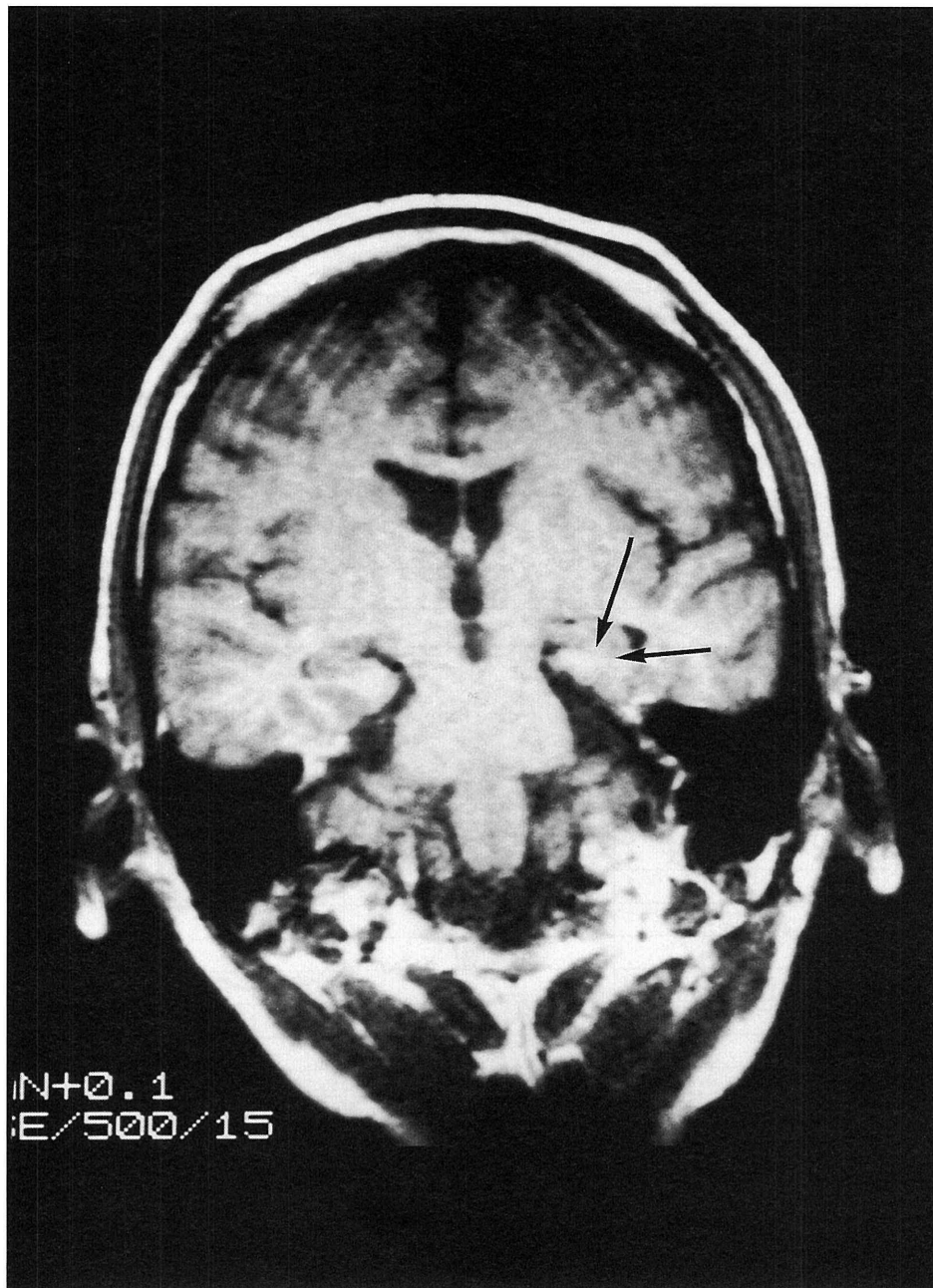


Fig. 2 MRI shows left temporal atrophy in case 1.



Fig. 3 SPECT findings in case 1 exhibits decrease of the blood flow in the left temporal lobe.

不変-減少型1例, 増加-増加型1例, 増加-減少型1例, 不変-不変型1例と一定の傾向を示さなかった.

総合すると異常側では健常側とは相違を示し, 酸化型ヘモグロビン, 総ヘモグロビンは減少し, 還元型ヘモグロビンは増加した.

考 察

脳の機能検査として脳波や SPECT, PET などが

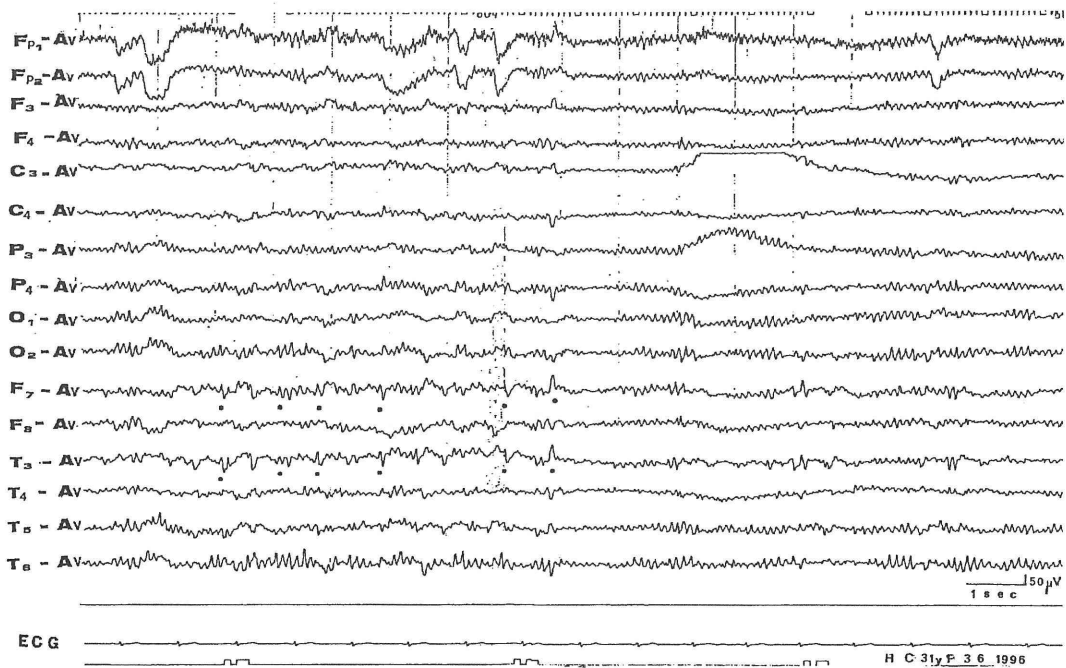


Fig. 4 EEG findings in case 6 shows left temporal spikes.

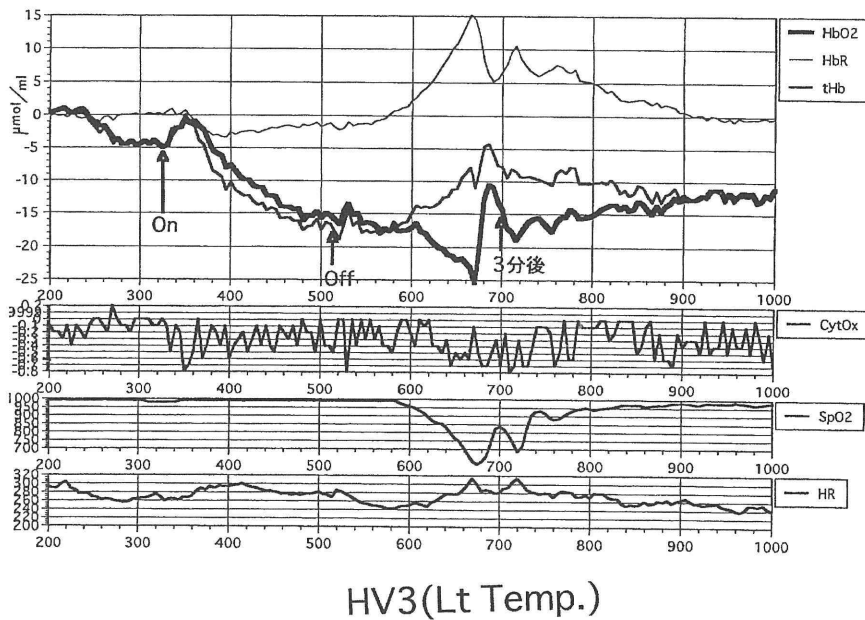


Fig. 5 The changes of NIRS in the temporal region with atrophy in case 1: HbO₂ decreased after hyperventilation, Hb increased after decrease by hyperventilation.

あるが、最近では近赤外線の生体透過性を利用して脳組織内酸素変動と血流動態を検査することが可能となり、臨床的応用が進んできている。

Jöbsis⁶⁾ は1977年に高感度の光電子増倍管を用いて脳内酸素変化と血流動態を非侵襲的にモニターできる装置を発表したが、それ以来、光を利用した脳

機能に関する臨床研究が進められてきた。1986年にWyatt¹⁷⁾らは近赤外線を利用して新生児疾患の全体の脳内酸素動態と血流変化について報告し、Copeら(1988)²⁾も同様な臨床研究を行っている。

本邦では落合が1991年に麻酔中の症例に近赤外線モニターを実施し、低酸素負荷により、脳内全体

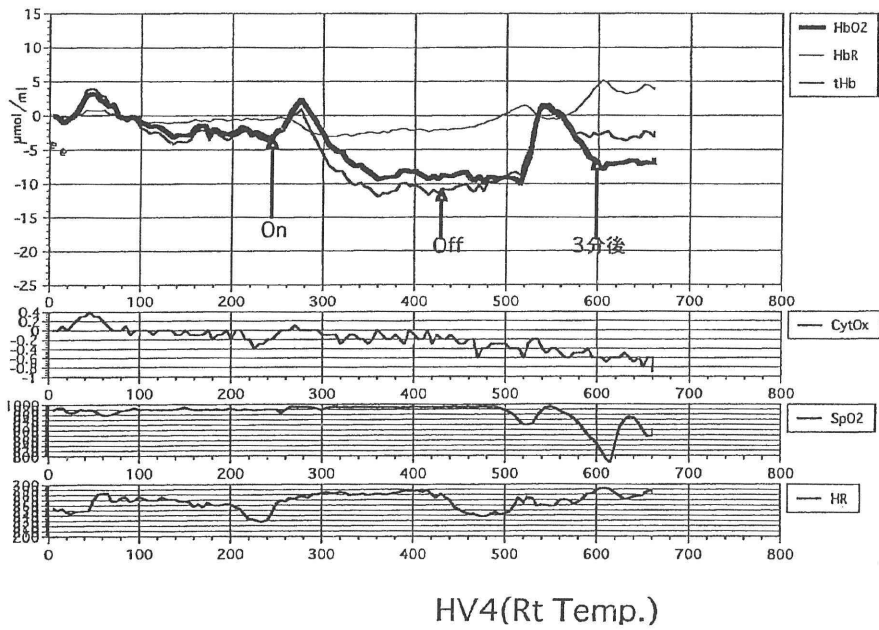


Fig. 6 The changes of NIRS in the temporal region without atrophy in case 1: the changes of HbO₂ and Hb by hyperventilation was different from the changes of NIRS in the contralateral temporal region.

の酸化ヘモグロビンが減少し、還元ヘモグロビンが増加することを認めている。

また、Bucher (1992)¹⁾は酸化チトクロームの変動をみることにより、新生児の脳内低酸素状態を発見することが可能であると報告した。さらに、未熟児⁴⁾、強い意識障害の患者、モヤモヤ病でも近赤外光分析が実施され、新生児から成人まで臨床研究の幅が拡大されてきている。しかし、光を利用した局在性の脳内酸素変動をみるための症候性部分てんかんへの応用は現在のところ十分に行われていない。

また、上述した研究報告は、いずれも脳全体あるいは左右の前頭部に各々1個のオプトード（光ファイバー）を装着し、脳を1つの機能体として検討しており、左右の大脳半球の機能あるいは脳の局在性機能を近赤外線モニターを使用して研究するまでには至っていない。

筆者らの研究方法では、4本のダイオードを1本にした光ファイバーのオプトードを最初左側の側頭中部におき、他のオプトードを左側の側頭前部に装着し、それぞれを出入力光として脳波を記録する際に、過呼吸負荷を実施しつつヘモグロビンおよびチトクローム aa₃の変動を検査した。左側側頭葉の検査終了後に右側側頭葉の検査を同じ手順で実施した。

自験例の症候性部分てんかんはMRI、SPECT、

EEGでその形態および機能に関しては明らかになっているので、自験成績の局在性の酸素変動の左右差は側頭葉機能の左右差を反映していると考えることが可能である。

すなわち、側頭葉の酸素変動は側頭葉の酸素消費を示すので、局在性脳組織内酸素変動と局在性脳血流量の変化に影響されると思われ、現在報告されている部分てんかんの局在性の脳血流量の変動について考察を進めてみたい。すなわち、光を利用した局在性の酸素変動に関する文献は見当たらないので、局在性脳血流について考察することにした。

部分てんかんの脳局所血流量のSPECTによる研究では発作間欠期に減少 (Sanabria, 1983)¹⁴⁾しており、発作時には増加像を示す (Lee, 1987)⁹⁾といわれている。また、発作直後のSPECTによる局所的脳血流量増加像はてんかん焦点と一致しており (Rowe, 1989)¹²⁾、発作後1週間は増加像を示し、4~6週後に低下する (Lang, 1988)⁸⁾と報告されている。また、過呼吸刺激賦活では脳血流量は減少すると報告されている (Jibiki, 1992)⁵⁾ので、症候性部分てんかんに過呼吸負荷を与えれば、自験例のように萎縮側と非萎縮側で酸化型ヘモグロビンの減少と還元型ヘモグロビンの増加で左右差が出現すると思われる。また、長谷川ら (1991)³⁾はニロスコープによる測定で、脳内総ヘモグロビンより酸化および

還元ヘモグロビンの方が低酸素状態の早期の把握には鋭敏であると考察している。

したがって、近赤外線モニターはてんかん焦点の特徴を発作間欠期の負荷による低酸素状態への移行という形で示しており、脳波と同様に側頭葉てんかんの有効な補助診断法の1つとなりうると思われる。しかし、同時に左右を計測できないこと、酸素消費の絶対値ではなく変動を表わしていること、2回目の計測時に0 μ mol/mlを0点へ補正するのに時間がかかり、臨床場面での時間的制約からいって問題という欠点もあるが、非侵襲的に容易に検査できること、SPECT, MRIより安価でプライマリケアでも利用でき、脳波計と同様に一般的に普及する可能性があるという利点もあり、今後の臨床研究データの蓄積が望まれる。

結 論

1. 辺縁系を含む片側側頭葉の萎縮を示した6症例の症候性部分てんかんで、最初左の側頭部において近赤外線モニターを実施し、次いで右の側頭部を検査した。検査は脳波を記録しつつ過呼吸賦活刺激による側頭葉内酸素量の変動を左右比較検討した。

2. 6症例の酸化型ヘモグロビンは低下し、還元型ヘモグロビンは増加した。

3. したがって、過呼吸負荷により側頭葉萎縮側が反対側より低酸素状態へ移行する傾向が強いと思われた。

本研究の一部は財団法人てんかん治療研究振興財団の研究助成の援助を受けている。

文 献

- 1) Bucher, H.U. : Detection of cellular hypoxia by monitoring cytochrome oxidase with near infrared spectrophotometry; Ehrly, A.M., Fleckenstein, W., Landgraf, M. (eds.) : Clinical Oxygen Pressure Measurement III, Blackwell Wissenschaft, Berlin, 15~24, 1992
- 2) Cope, M., Delpy, D.T. : System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near-infrared transillumination. *Med Biol Eng Comput* **26** : 289~294, 1988
- 3) 長谷川元宏, 宝道定孝, 水戸 敬, 高嶋幸男, 田角勝, 奥山和男, 尾崎健夫 : Partial asphyxia 時の脳組織 pH, 脳血流量, 酸素化および血液量の経時的な変動, 日本新生児学会誌, **28**(1) : 126~131, 1991
- 4) 平野 悟, 常石秀市, Siebenthal, K.V., Casaer, P., 高嶋幸男 : 比較的全身状態の安定した未熟児における NIRS の応用. 第3回 NIRO ワークショップ講演集 : 30~34, 1992
- 5) Jibiki, I., Kurokawa, K., Matsuda, H., Fukushima, T., Yamaguchi, N., Hisada, N. : Widespread reduction of regional cerebral blood flow during hyper-ventilation-induced EEG slowing ("build-up"). Observation from subtraction of brain imaging with single photon emission computed tomography using technetium-99 m hexamethyl-propyleneamine oxime. *Neuropsychobiology*, **26** : 120~124, 1992
- 6) Jöbssis, F.F. : Non-invasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* **198** : 1264~1267, 1977
- 7) 近藤陽一, 宮坂勝之 : 近赤外光分析による脳血管の炭酸ガス反応性の評価. 第3回 NIRO ワークショップ講演集 : 1~5, 1992
- 8) Lang, W., Podreka, I., Suess, E., Muller, C., Zeithofer, J., Deecke, L. : Single photon emission computed tomography during and between seizures. *J. Neurol.*, **235** : 277~284, 1988
- 9) Lee, B.I., Markand, O.N., Wellman, H.N., Siddiqui, A.R., Mock, B., Kepshaw, J., Kung, H. : HIPDM single photon emission computed tomography brain imaging in partial onset secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*, **28** : 305~311, 1987
- 10) 落合亮一, 関口弘昌 : 近赤外線酸素モニター装置 (NIR 1000) の臨床的有用性と低血圧麻酔中の酸素動態の検討. 第3回 NIRO ワークショップ講演集 : 6~14, 1992
- 11) 大西佳彦, 田半政和 : 小児心臓開心術中の NIRO の臨床応用. 第3回 NIRO ワークショップ講演集 : 21~29, 1992
- 12) Rowe, C.C., Berkovic, S.F., Sia, S.T.B., Austin, M., McKay, W.J., Kalnins, R.M., Bladin, P.F. : Localization of epileptic foci with postictal single photon emission computed tomography. *Ann. Neurol.*, **26** : 660~668, 1989
- 13) 酒谷 薫, 大滝雅文, 端 和夫 : 無侵襲脳酸素代謝モニターの臨床応用. *新医療* : 141~143, 1993
- 14) Sanabria, E., Chauvel, P., Askienazy, S., Vignal, J.P., Trottier, S., Chodkiewicz, J.P., Bancaud, J. : Single photon emission computed tomography (SPECT) using ¹²³I-isopropyl-iodo-amphetamine (IAMP) in partial epilepsy. In Current problems in epilepsy 1, (eds.) Baldy-Moulinier, M., Ingvar, D.H., Meldrum, B.S., London, Paris, John Libbey

- Eurotext, 82~87, 1983
- 15) 高本真一：近赤外線による脳内酸素モニター. 新医療：138~140, 1993
- 16) 立石影男, 前川剛志, 定光大海, 黒田泰宏, 福島由行：成人ICU症例における脳血流量測定. 第3回 NIRO ワークショップ講演集：15~20, 1992
- 17) Wyatt, J.S., Cope, M., Delpy, D.T., Wray, S., Reynolds, E.O. : Quantitation of cerebral oxygenation and hemodynamics in sick newborn infants by near-infrared spectrometry. *Lancet*. II : 1063~1066, 1986

Change of Local Cerebral Oxygenation in Temporal Lobe Epilepsies Shown by Near Infrared Spectroscopy (NIRS)

Yasunori OANA¹⁾, Chuanyu WANG²⁾, Akinori HOSHIKA²⁾, Yukito TAKEI²⁾, Masanori KONDO¹⁾, Noriyuki SAKAUE³⁾, Naotsugu HIRABAYASHI³⁾, Hideo WATAHIKI¹⁾ and Masahiko KANEKO¹⁾.

Department of Neuropsychiatry¹⁾, Tokyo Medical University, Kasumigaura Hospital
Department of Pediatrics²⁾, Neuropsychiatry³⁾, Tokyo Medical University

Near infrared spectroscopy (NIRS) appears to be a safe, noninvasive technique useful in the EEG laboratory. NIRS has been used for continuous monitoring of changes in blood and tissue oxygenation of the whole brain. We report our observations of changes in local cerebral oxygenation in temporal lobe epilepsy.

Using NIRS (Hamamatsu Photonics Co., Hamamatsu, Shizuoka, Japan), EEG, MRI and SPECT, we investigated the changes produced by hyperventilation in cerebral blood and tissue oxygenation of temporal focus. Spectral NIRS measured changes of oxygenated hemoglobin (HbO₂), deoxygenated hemoglobin (Hb) and the difference between oxygenated and deoxygenated cytochrome (CytOx). Six patients (two men, four women; average age 30.8 years) with intractable temporal lobe seizures were selected. Tissue changes were investigated in the temporal focus and the contralateral temporal region.

Following hyperventilation (HV) HbO₂ decreased, and Hb increased in six patients, compared with the contralateral temporal lobe. Changes in cerebral blood and tissue oxygenation by NIRS were related to the findings of MRI, SPECT and EEG. Our results suggested that NIRS is useful as a supplementary diagnostic method for temporal lobe epilepsy.

〈Key words〉 Near infrared spectroscopy (NIRS), Temporal lobe epilepsy, Changes in cerebral oxygenation, MRI, Epileptogenic focus.
