

Propofolを用いたWada testの利点と問題点

¹知禿史郎、¹鷲見佳泰、²溝渕雅広、¹福岡誠二、¹高梨正美、¹北條敦史、¹中村博彦
中村記念病院 ¹脳神経外科、²神経内科、^{1,2}財団法人北海道脳神経疾患研究所

Usefulness and Problems of Arterial Propofol Injection for the Wada test

¹Shiro CHITOKU, M.D., ¹Yoshihiro SUMI, M.D., ²Masahiro MIZOBUCHI, M.D., ¹Tamio ITO, M.D., and ¹Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of ¹Neurosurgery, ²Neurology, Nakamura Memorial Hospital and ^{1,2}Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo

Abstract

Objective: Wada test using Propofol is getting popular in Japan. We compared speech dominance detected by Propofol Wada test and speech task fMRI.

Materials and Methods: Total 7 patients; three refractory epilepsy cases, three glioma cases, and one cavernous angioma, were included in this study. Wada test was performed after the conventional cerebral angiography by Seldinger method. Sufficient Propofol was administered to induce the contralateral side paresis recognized by arm Barre's test. To evaluate the speech ability, picture naming, reading tasks were tested, followed by memory test after recovering patient's paresis and consciousness. Total six cases performed the speech task functional MRI test successfully, while one unable to perform the speech task.

Results: All patients were determined their speech dominance on their left side in Propofol Wada test. Five patients showed concordant speech dominance between Propofol Wada test and fMRI. While one showed bilateral speech ability with right side dominance, who presented the bilateral speech ability with left side dominance at Wada test. Two patients revealed transient side effects of laughing and dystonic posture of contralateral side after injection of Propofol.

Conclusion: Propofol Wada test is useful for determining speech dominance, even with the cognitive disturbed patients. This method is relatively safe with transient minor side effect.

Key word: Wada test, Propofol, language dominance

はじめに

Wada testは言語・記憶の優位性を決定する上で最も信頼されている検査法である^{4,7,12,21}。

アモバルビタールの製造中止に伴い、それに代わる薬剤として、PentobarbitalやPropofolなどが使用されるようになった^{2,9,22,23}。日本ではてんかん患者に対してPropofolによるWada testが普及しつつある。当院でも倫理委員会の審議を経て2004年9月より臨床研究として検査を行っている。本研究では、当院でのPropofolを用いたWada testの方法を紹介し、本法の利点と問題点について検討した。

対 象

対象は優位側半球の病変が疑われ手術計画上言語・記憶機能評価を必要とした7症例である (Table 1)。

Summary of 7 cases

Case	Age/ Sex	Pathology	Handedness	Propofol dose		Language dominancy	fMRI language
				R	L		
1	55/F	Astrocytoma Gr3	R	7	7	L	L
2	36/M	L-MTS	R	8	9	L	L
3	23/M	L-MTS	R	7	8	L	-
4	34/M	cavernoma	L	8	8	L	L
5	65/M	oligoastro	R	9	8	L	L
6	24/F	Malignant glioma	R	5	5	L	L
7	28/M	L-MTS	R	8	8	L	L

F: female, M: male, R: right, L: left, MTS: mesial temporal sclerosis

Table 1 Summary of 7 cases

年齢は23-65歳であり、平均40歳であった。

性別は男性5例、女性2例であった。原疾患は海馬硬化症による難治性てんかん3例、グリオーマ3例、海綿状血管腫1例であった。全例左側に病変を持ち言語・記憶などの高次脳機能障害を認めた。尚、検査前に、患者様とご家族にWada testの必要性と有用性および検査で使用するPropofolの薬物動態と動脈注射の副作用について説明し、全例同意を得た。

方 法

全例セルジンガー法による脳血管撮影（両側頸動脈、片側または両側の椎骨動脈）を行い、異常血管の有無や動脈の還流を確認した。その後、内頸動脈の狭窄のな

いことを確認して、選択的に内頸動脈にカテーテルを留置した。

Propofolは、10mgを生理食塩水で希釈したものを使用し1mg/mlに調整した。

Wada testの手順 (Fig. 1)

当院のWada testの方法

プロポフォール注入前の記憶:	
1.	絵 1枚、短文 1
2.	言語タスク
3.	失見当識のチェック
4.	名前・年齢・日付・場所
5.	物品呼称
6.	音読
7.	漢字単語・平仮名単語・計算
8.	左右失認
	失語のないことを確認し記憶検査を開始
9.	3-7桁の数字順唱、3-6桁の数字逆唱
10.	言語タスクについての記憶をチェックし評価
	失語症状のある側より検査を行う。
	一側終了後、30分間経過を見て問題なければ反対側の検査を行う。

Fig. 1 Procedures of Wada test at Nakamura Memorial Hospital

注入前に記憶タスク用に絵と短文を覚えていただく。その後、数を数えていく途中から、Propofolを10-20秒かけてゆっくりと注入を行い、注入側と反対の患者上肢の麻痺が十分に確認された時点で注入を止めた。名前・年齢などの確認の後、ピクチャーネーミング (5タスク)、漢字名詞・ひらがな名詞・短文の音読などのタスクを行った。タスク終了後、完全に麻痺が回復し、言語障害・意識障害がないことを確認しタスクの記憶について確認を行った。言語優位性は左右どちらがより正確にタスクをできたかで判定して、記憶は左右のタスクの再生率で判定した。症例はできる限りビデオ録画を行い、後ほど確認作業を行い麻痺の回復・失語症状の回復までの時間が明確なものについてPropofolと従来までのアモバルビタールでの比較を行った。ビデオ再生で確認を行いPropofol投与後の運動機能回復時間が明確であったのは7例中3例3例であり、言語機能の回復については7例中5例で確認可能であった。アモバルビタールについては、無作為に6症例を抽出して、運動機能は6症例6例、言語機能は優位側6症例全例で機能回復までの時間が確認でき比較を行った。

言語課題を用いたfMRI

MRIは、Siemens社製、MAGNETOM Symphonyで静磁場強度1.5テスラを使用した。

1回のタスクはまず、健側で20秒安静にして、その後語想起・しりとりなどのタスクを20秒行うことを1セットとして、連続3セットを行った。安静時とタスク時の脳賦活に伴う脳血流変化をblood oxygen level dependent (BOLD) 効果によりとらえ、MRI上に描出した。同じタスクで2回目のfMRI検査を行い結果が一致するか確認した。タスクにより活性化された言語野をMRI画像上に示し、左右を比較し言語野の優位性を判定した。言語課題を用いたfMRIについては、前回の報告に詳細しており、その有用性を確認している⁵⁾。

全例にfMRIによる言語優位半球の判定も行い、Wada testとの結果を比較した。

結 果

プロポフォールの投与量は、左側5-9mg (平均7.5mg)、右側 (平均7.3mg) であり差はなかった。個々の症例でも4例で同量、3例で1mgの差があった (Table 1)。

全例で左側にプロポフォールを注入後、明らかな失語症状を呈した。右側への注入により言語障害をきたした症例はなく、全例言語優位半球は左側と判定できた。6例でfMRIによる言語優位性の評価を行った。1例は、精神発達遅延があり、fMRIでの精査ができなかったが、左内頸動脈へのPropofolの注入により明らかな失語症状を確認できた。表2に示すようにPropofol注入から言語機能回復までの時間は、137-290 mean: 230、アモバルビタール170-340 mean: 234と比較して有意差はないが、個々の症例で回復までの時間に差が見られ、運動機能・言語機能の回復が早い症例がみられた (Table 2)。

Recovering Time Difference between Propofol & Amobarbital

	Recovering Time of Motor (sec)	Recovering Time of Language (sec)	Dominant Side Detection
Propofol	230	276	5/5
Amobarbital	231	282	5/5

No significant statistical difference

Table 2 Recovering Time Difference between Propofol and Amobarbital

副作用については2例で観察された。Mikuni等の報告に従い副作用について分類をすると、Grade 1 (症例) は笑い続けるという副作用がみられた。Grade 3も1例みられ (症例2) 注入の対側の筋緊張が増強するような症状が観察された。いずれも一過性の症状で検査終了時には回復した。

考 察

近年NIRS・MEG・PET・SPECT・fMRIなど非侵襲的に脳機能を測定する技術が進み言語機能の優位半球だけでなく、言語野の同定に関する報告も多く見られるようになった^{1,3,5,6,8,11,17,18,23,26)}。

Wada testは、古くから言語機能の優位性と記憶に関する優位性を同定する最も信頼ある方法として世界中で行われ、その有用性は多くの論文で証明されている^{4,7,12,23)}。

Wada testの利点として、内頸動脈への薬剤注入により半側の脳を機能不全状態にして言語機能・感覚機能・記憶など多くの機能の優位性を容易に確認できることが挙げられる。特に記憶に関する優位性を評価する方法はWada test以外では、信頼度の高い検査法はまだなく海馬領域の病変など記憶に関する評価には欠かせない重要な検査である^{4,7,21)}。

また、血管内手術の進歩に従い選択的血管造影も可能となり、さらに詳しい血管領域における言語機能や記憶に関する評価も可能となっている^{10,20,27)}。この技術により、血管のVariationによる内頸動脈からの薬剤注入により対側まで薬剤が注入しないかという問題も解決されると考えられる。Wada testを行う対象として、言語機能・記憶などの高次脳機能障害を伴う患者が多く、体動やfMRI・MEGなどのタスクを遂行できないことなどが大きな問題となっているが、Wada testではこれらの患者についても判定が可能である⁵⁾。

今回用いたPropofolであるが、現在は静脈麻酔の主流薬として全世界の多くの手術場で使用されている。作用時間が短く副作用も少ないことから多くの施設で用いられているが、今回の研究のような動脈投与は認められていない。本研究も他の病院と同様に倫理委員会の承認を得て臨床試験として実施された。従来副作用として血管痛やけいれんなどが挙げられたが、血管痛に関しては現在、不純物を含まないPropofolが製造されているため問題ないものとする。けいれんの副作用についても、

容量や投与方法によってはけいれん波を誘発することが報告されている。吸入麻酔薬のセボフレンと静脈麻酔で Propofol を投与した患者における皮質脳波上の棘波の出現を比較した臨床試験ではセボフレンの方が多くの棘波がみられている。また、現在 Propofol は、てんかん重積状態の治療としても欧米のガイドラインで取り上げられるようになり、多量の持続投与では抗てんかん薬として高い効果があることが証明された^{13,16)}。静脈麻酔での投与と異なり今回のような少量の Propofol 使用量では問題ないと考える。

Mikuniらは Propofol Wada testでは、33%に副作用がみられたことを報告しているが、われわれと同様に、症状は一過性であった¹⁵⁾。彼らの報告によると副作用発現の危険因子として20mg以上の注入、55歳以上の年齢、AVMのように多量の Propofol を注入する必要がある症例を挙げている。幸いわれわれの症例では危険因子を持つ症例は高齢の1例のみであったが特に問題はなかった。上肢を屈曲し硬直した症状を示した症例は海馬硬化症による難治性てんかんの症例であり、Propofolの注入により脳を刺激し症状が出現した可能性はあるが数分で速やかな改善が得られた。アモバルビタールと Propofol の作用時間の比較は症例数が少ないが、両者で運動機能・言語機能の回復時間に明らかな差はなかった。1例で137秒という短い時間で失語の回復が見られた症例があり、言語タスクを迅速に行う必要があることが判明した。

小児に対する安全性が確認されていないことも臨床の現場では問題となっているが、現在では小児麻酔や小児てんかんでも Propofol の使用が行われており¹⁴⁾、その中には小児てんかん重積状態の治療の報告もある^{19,25)}。現在少数であるが小児てんかんの検査としてプロポフォール使用の臨床治験の報告が行われている²⁴⁾。

プロポフォール Wada test は、現在日本のてんかん治療の現場で多く使用されており、使用量も少ないことから、現時点では重篤な副作用の報告もない。患者の検査の説明と同意を頂く必要はあるが、Propofol を用いた Wada test は言語・記憶に関する最も信頼の置ける方法であり徐々に普及してゆくことが予想される。

今後、多くの使用経験を重ねて副作用については十分に注意を行い更に安全な使用方法を確立することが望まれる。

結 論

Propofol を用いた Wada test は、fMRI の結果とも一致し言語優位半球の判定に有用であった。

Propofol は精神遅滞の患者についても評価が可能であり、fMRI よりも有用であった。

アモバルビタールと比較し回復までの時間が早い症例があるので迅速に言語タスクを完了する必要がある。

謝 辞

当臨床研究にご助言・ご指導いただきました京都大学脳神経外科 三國信啓先生、静岡神経医療センター 三原忠紘先生、松田一己先生、西新瀨中欧病院脳神経外科 亀山茂樹副院長、静岡県立総合病院脳神経外科 高山柄哲先生、神戸市立中央病院脳神経外科 国枝武治先生に感謝の意を表します。

References

- 1) Abou-Khalil B: An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the Wada test and newer noninvasive alternatives. *Epilepsia*, 2007; 48: 442-455.
- 2) Bazin JE, Picard P, Gabrillargues J, et al: Propofol administered via the carotid artery to achieve a Wada test. *Can J Anaesth*, 1998; 45: 707-708.
- 3) Benke T, Koylu B, Visani P, et al: Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada Test. *Epilepsia*, 2006; 47: 1308-1319.
- 4) Blume WT, Grabow JD, Darley FL, et al: Intracarotid amobarbital test of language and memory before temporal lobectomy for seizure control. *Neurology*, 1973; 23: 812-819.
- 5) 知禿史郎, 溝瀨雅広, 伊東民雄, ほか: Functional MRI による言語優位側の推定. Wada テストとの比較. *北海道脳神経疾患研究所医誌*, 2006; 17: 45-49.
- 6) Deblaere K, Boon PA, Vandemaele P, et al: MRI language dominance assessment in epilepsy patients at 1.0 T: region of interest analysis and comparison with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology*, 2004;

- 46: 413-420.
- 7) Gloor P, Rasmussen T, Altuzarra A, et al: Role of the intracarotid amobarbital-pentylene-tetrazol EEG test in the diagnosis and surgical treatment of patients with complex seizure problems. *Epilepsia*, 1976; 17: 15-31.
 - 8) Grote CL, Meador K: Has amobarbital expired? Considering the future of the Wada. *Neurology*, 2005; 65: 1692-1693.
 - 9) Kim JH, Joo EY, Han SJ, Cho JW, Lee JH, Seo DW, Hong SB: Can pentobarbital replace amobarbital in the Wada test? *Epilepsy Behav*, 2007; 11: 378-383.
 - 10) 木下泰伸, 前島伸一郎, 寺田友昭ほか: Super selective amytal testの試み. less invasive な診断を目指して. *脳と神経*, 1996; 48: 1121-1125.
 - 11) Kloppel S, Buchel C: Alternatives to the Wada test: a critical view of functional magnetic resonance imaging in preoperative use. *Curr Opin Neurol*, 2005; 18: 418-423.
 - 12) Mader MJ, Romano BW, De Paola L, et al: The Wada Test: contributions to standardization of the stimulus for language and memory assessment. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004; 62: 582-587.
 - 13) Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al: EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*, 2006; 13: 445-50.
 - 14) Meyer S, Shamdeen MG, Kegel B, et al: Effect of propofol on seizure-like phenomena and electroencephalographic activity in children with epilepsy vs children with learning difficulties. *Anaesthesia*, 2006; 61: 1040-1047.
 - 15) Mikuni N, Takayama M, Satow T, et al: Evaluation of adverse effects in intracarotid propofol injection for Wada test. *Neurology*, 2005; 13: 1813-1816.
 - 16) Minicucci F, Muscas G, Perucca E, et al: Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*, 2006; 47, Suppl 5: 9-15.
 - 17) Papanicolaou AC, Simos PG, Castillo EM, et al: Magnetocephalography: a noninvasive alternative to the Wada procedure. *J Neurosurg*, 2004; 100: 867-876.
 - 18) Pelletier I, Sauerwein HC, Lepore F, Saint-Amour D, Lassonde M: Non-invasive alternatives to the Wada test in the presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. *Epileptic Disord*. 2007; 9: 111-126.
 - 19) Saricaoglu F, Celebi N, Celik M, et al: The evaluation of propofol dosage for anesthesia induction in children with cerebral palsy with bispectral index (BIS) monitoring. *Paediatr Anaesth*, 2005; 15: 1048-1052.
 - 20) Schulze-Bonhage A: Selective middle cerebral artery Wada tests for evaluation of motor representation. *Epilepsia*, 2003; 44: 624.
 - 21) Serafetinides EA, Hoare RD, Driver MV: A Modification of the intracarotid Amylobarbitone test. Findings about speech and consciousness. *Lancet*, 1964; 1: 249-250.
 - 22) Silva TM, Hernandez-Fustes OJ, Bueno ML, et al: The Wada test with propofol in a patient with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2000; 58: 348-350.
 - 23) Takayama M, Miyamoto S, Ikeda A, et al: Intracarotid propofol test for speech and memory dominance in man. *Neurology*, 2004; 10: 510-515.
 - 24) 戸田啓介, 小野智憲, 馬場史郎ほか: 小児難治性てんかんに対する切除手術の問題点. 第30回日本てんかん外科学会抄録集, 2007: 89.
 - 25) van Gestel JP, Blusse van Oud-Alblas HJ, Malingre M, et al: Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology*, 2005; 23: 591-592.
 - 26) 渡辺英寿: 光トポグラフィによる脳機能の計測. *BRAIN and NERVE*, 2007; 59: 459-466.
 - 27) Yen DJ, Lirng JF, Shih YH, Shan IK, Su TP, Chen C, Yu HY, Yiu CH: Selective posterior cerebral artery amobarbital test in patients with temporal lobe epilepsy for surgical treatment. *Seizure*, 2006; 15: 117-124.