

海馬硬化を伴う側頭葉てんかん患者における 局所脳血流低下の検討

— ^{123}I -IMP SPECT 所見の SPM 解析 —

学位論文内容の要旨

近年、てんかんの診断には頭皮上脳波記録などの電気生理学的診断、MRI などの形態学的診断、Single-photon emission computed tomography (SPECT) や Positron emission tomography (PET) などの機能的診断が用いられている。また、Statistical parametric mapping (SPM) は Friston K によって PET あるいは SPECT から得られるさまざまな活動中の脳血流のデータを統計的に意義のある部位としてみるために考案されたものである。最近この方法はさまざまな疾患に対し、臨床的に脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) の変化を調べるために適用されており、客観的診断ができるようになった。

従来、てんかんの発作間欠期 iodo- ^{123}I -isopropyl-p-iodamphetamine (^{123}I -IMP) SPECT 研究においては、いずれも rCBF 低下の評価が視覚的あるいは関心領域の設定などの主観的方法であるため客観性に欠け、また側方性について言及できても局在性について詳細なことは明らかにしていない。

本研究では、海馬硬化を伴う側頭葉てんかん (Temporal lobe epilepsy: TLE) 患者の SPECT 画像の SPM 解析において、側頭葉外側の rCBF が低下したものと側頭葉内側の rCBF が低下したものについて、その臨床的パラメータの相違について比較検討を行った。

[対象および方法]

北海道大学病院精神科神経科に外来通院中および入院中の TLE と診断されている 106 例のうち、MRI 上、腫瘍などの占拠性病変、血管性病変、外傷、奇形のある者を除外し、発作間欠期に ^{123}I -IMP SPECT 検査を受けた 57 例であった。そのうち海馬硬化所見と頭皮脳波上の突発性異常波の出現の側方性が一致した 25 例に対して SPM 解析を行い、その結果、側頭葉に rCBF 低下所見が認められた 19 例を対象とした。その内訳は男性 8 名、女性 11 名、平均年齢 39.9 歳、年齢幅は 13 歳～60 歳であった。

SPECT 撮像時の患者の年齢、発作開始の年齢、発作開始からの罹患年数、熱性けいれんの有無、SPECT 撮像から前 1 年間の発作頻度などの臨床データは患者の診療録と患者へのインタビューから得た。健常群としては神経学的、精神医学的疾患のない健常ボランティア全員にインフォームド・コンセントを行い、MRI、 ^{123}I -IMP SPECT 検査を行った。核医学放射線科医の診断により両所見に異常が認められなかった男性 9 名、女性 9 名、平均年齢 30.1 歳、年齢幅は 23 歳～40 歳であった。

SPECT 装置は 3 検出器回転型ガンマカメラ, GCA9300/DI(東芝メディカル社製)を用い, 安静, 仰臥位, 閉眼状態で 167MBq の ^{123}I -IMP を静注 20 分後より 20 分間撮像した。脳波は国際 10-20 法に基づき単極導出による頭皮脳波記録を行った。側頭葉領域に突発性異常波が出現するものを所見とした。片側のみに突発性異常波が出現するものを片側性, 同期の有無にかかわらず左右両側に突発性異常波が出現するものを両側性とした。MRI 装置は 1.5 Tesla の Siemens 社製 Magnetome Vision で, 視察で海馬の萎縮と T2 強調画像あるいは fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像の高信号域の両方を満たすものを海馬硬化と判断した。

対象となった患者に対し, 発作間欠期 SPECT 所見について SPM96 for Windows を用いて解析を行った。SPM による側頭葉の rCBF 低下領域の判定は, 標準脳図座標上の X 座標の絶対値が 15~55mm を内側, 55~70mm を外側とした。以上より側頭葉内側から底部のみに rCBF 低下が認められるものを内側型, 側頭葉のそれ以外に rCBF 低下が及ぶものを全て外側型とした。統計学的検定には SPECT 撮像時の患者の年齢, 発作開始の年齢, 発作開始からの罹患年数には t 検定, 性差, 熱性けいれんの有無にはカイ 2 乗検定, 発作頻度には Mann-Whitney 検定を用い, $p < 0.05$ を有意とし, 内側型と外側型とを比較検討した。

[結果および考察]

SPM 解析による ^{123}I -IMP SPECT の結果では健常群と比較して有意に rCBF の低下が認められ, 8 例は側頭葉内側に, 6 例は側頭葉外側に, 残りの 5 例は内側と外側の両方に rCBF 低下が認められた。側頭葉内側のみに rCBF 低下を認めた 8 例を内側型, 側頭葉外側のみに rCBF 低下を認めた 6 例および内側を含む外側に rCBF 低下を認めた 5 例の計 11 例を外側型とし, それぞれ臨床パラメータを比較検討したところ, 外側型と内側型とでは性差や熱性けいれんの有無や発作頻度に有意差は認められないが, 発作の発症年齢は外側型では 12.5 ± 7.0 歳であり, 内側型の 3.9 ± 5.4 歳に比べて有意に高年齢であった ($p = 0.0098$, t-test)。また, 発作頻度については単純・複雑部分発作, 全身けいれん発作ともに内側型に比べて外側型に多い傾向にあった。

今回の対象では手術症例は少なく全例において病理学的に証明されたわけではないが, MRI 上, FLAIR 画像にて海馬の萎縮と高信号域が認められたことと臨床発作症状から全例内側側頭葉てんかん (Medial Temporal Lobe Epilepsy: MTLE) であると診断した。また, 深部電極による発作発射の部位を確認していないが, 外側型が側頭葉外側に発作焦点を有していた場合, 外側からの発作発射が各神経線維を経由し, 連続して伝播した結果, 時間を経て海馬硬化が形成されたということも考えられる。これらについては今後さらなる検討を要するが, 病因的あるいは病理学的に異なるタイプの TLE であるかもしれないと考えられた。このようなデータを蓄積することで, 今後 MTLE をサブタイプに分類できる可能性があるということが示唆された。

以上のようにこれまで TLE について発作間欠期 SPECT の rCBF の側方性についての報告は多いが側頭葉の rCBF 低下の局在性についての報告は少ない。その理由として, 従来の SPECT 定性画像は視覚的方法や関心領域の設定などの主観的な方法でしか rCBF 低下の部位や分布異常の程度が評価し得なかったからと考えられる。しかし今回, 側頭葉の脳血流低下の局在について SPM という客観的方法を用いて統計学的に評価することが可能となった。

以上より MRI による海馬硬化所見と脳波上の突発性異常波の側方性が一致した症例において TLE の発作間欠期脳血流 SPECT の SPM 解析は, 統計学的に側頭葉の脳血流低下の局在を明らかにし, 臨床的特徴との相関性を見出し, てんかんの病態がより詳細に示唆されたという点で重要である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 山 司

副 査 教 授 玉 木 長 良

副 査 教 授 佐々木 秀 直

学 位 論 文 題 名

海馬硬化を伴う側頭葉てんかん患者における

局所脳血流低下の検討

— ^{123}I -IMP SPECT 所見の SPM 解析 —

従来のてんかんの発作間欠期 ^{123}I -IMP SPECT 研究においては、いずれも局所脳血流量 (regional cerebral blood flow: rCBF) 低下の評価が視覚的あるいは関心領域の設定などの主観的方法であるため客観性に欠け、また側方性について言及できても局在性について詳細なことは明らかにされていない。本研究では、内側側頭葉てんかん (Medial temporal lobe epilepsy: MTLE) 患者の SPECT 画像の Statistical parametric mapping (SPM) 解析において、側頭葉外側の rCBF が低下したものと側頭葉内側の rCBF が低下したものについて、その臨床的パラメータの相違について比較検討を行った。MRI 上、腫瘍などの占拠性病変、血管性病変、外傷、奇形のある者を除外し、海馬硬化所見と頭皮脳波上の突発性異常波の出現の側方性が一致した 25 例に対して SPM 解析を行い、その結果、側頭葉に rCBF 低下所見が認められた 19 例を対象とした。臨床パラメータは SPECT 撮像時の患者の年齢、発作開始の年齢、発作開始からの罹患年数、熱性けいれんの有無、SPECT 撮像から前 1 年間の発作頻度とした。SPM による側頭葉の rCBF 低下領域の判定は、標準脳図譜座標上の X 座標の絶対値が 15~55mm を内側、55~70mm を外側とした。統計学的検定には SPECT 撮像時の患者の年齢、発作開始の年齢、発作開始からの罹患年数には t 検定、性差、熱性けいれんの有無にはカイ 2 乗検定、発作頻度には Mann-Whitney 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。その結果、8 例は側頭葉内側に、6 例は側頭葉外側に、残りの 5 例は内側と外側の両方に rCBF 低下が認められた。側頭葉内側のみに rCBF 低下が認められるものを内側型、側頭葉外側および内側に rCBF 低下が認められるものを外側型とした。発作の発症年齢は外側型では 12.5 ± 7.0 歳であり、内側型の 3.9 ± 5.4 歳に比べて有意に高年齢であった ($p = 0.0098$, t-test)。性差や熱性けいれんの有無や発作頻度に有意差は認められないが、発作頻度については単純・複雑部分発作、全身けいれん発作ともに内側型に比べて外側型に多い傾向にあった。このことから MTLE で高年齢にてんかん発作を発症するものは、より重症化しやすく、内側からの発作発射が外側に拡がりやすいメカニズムを有しているのではないかと考えられた。また、内側から外側への発作

発射を繰り返すことで外側の二次性焦点を形成する可能性もあり、より難治化し発作頻度が多くなることも考えられた。以上より MRI による海馬硬化所見と脳波上の突発性異常波の側方性が一致した症例において TLE の発作間欠期 SPECT の SPM 解析は、統計学的に側頭葉の rCBF 低下の局在を明らかにし、臨床的特徴との相関性を見出し、てんかんの病態がより詳細に示唆された。

質疑応答では、玉木教授から海馬硬化病変以外の構造異常による rCBF 低下の有無について、rCBF 低下所見が発作焦点になり得るかについて、Normal control における age matching の問題について、発作間欠期 SPECT を選んだ理由について質問があった。これに対して申請者は、海馬硬化病変以外の構造異常でも rCBF 低下が起こり得ること、rCBF 低下所見が必ずしも発作焦点にはならないこと、Normal control と対象例で age matching は行われていないが平均年齢に有意差はなく、側頭葉には加齢の影響は及びにくいこと、発作間欠期 SPECT は非侵襲的で比較的容易に検査が行えるため汎用性があることを回答した。次いで佐々木秀直教授から、rCBF 低下が複数みられる理由について、内側型と外側型との background の相違について、側頭葉以外にどの部位に rCBF 低下が認められるかについて質問があった。これに対し申請者は内側からの発作発射が外側に拡がるため両側に rCBF が低下する可能性があること、内側型と外側型とで明らかな background の相違はないこと、側頭葉以外に帯状回、前頭葉、後頭葉、被殻、視床などに rCBF 低下が認められることを回答した。

この論文は側頭葉てんかんの発作間欠期 SPECT において統計学的に側頭葉の脳血流低下の局在を明らかにし、臨床的特徴との相関性を見出したという点で高く評価され、今後、側頭葉てんかんの病態がより詳細に示唆されることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。