

新皮質てんかん症例の発作時磁場解析における 周波数解析法の有用性

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

症候性局在関連てんかん (symptomatic localization-related epilepsy: SLRE) 患者の中で、てんかん外科治療の対象となる患者においては、発作起始部位の正確な局在と拡張を知ることが特に重要である。脳磁図検査 (magnetoencephalography: MEG) は、てんかん性異常活動を磁場に変換し評価する検査法であり、これまでの脳波検査(EEG)に比べより高い空間および時間分解能をもつ。発作間欠時における MEG のてんかん性活動の解析においては単一双極子法 (single dipole method: SDM) を用い、等価電流双極子 (equivalent current dipole: ECD) として電流源を特定することが為されてきた。しかし発作時における MEG の解析方法は未だ確立されていない。

その理由として発作時脳波活動は広がりをもつ律動性活動として出現することが多いことが挙げられる。近年 Sueda らによって MEG 上の発作間欠期の律動性活動に対して周波数解析法を用いることでその出現部位を評価する方法が確立されてきた。

本研究では新皮質てんかん患者の発作時 MEG で補足された律動性活動に対して、短時間フーリエ変換(short time Fourier transform: STFT)を用いてその活動の起始部位と拡張を解析した。その結果を発作間欠時活動の ECD およびてんかん外科治療の予後との相関を検討し、MEG を用いた発作時周波数解析の意義と有用性について検討した。

【対象と方法】

本研究は、3例の SLRE 患者を対象とした。症例 1 は新生児期の中大脳動脈梗塞の既往をもつ前頭葉てんかん、症例 2、3 は頭頂葉てんかんであった。症例 1 は脳 MRI 上、右前頭部の孔脳症を認めた。症例 2 では [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)にて左中心後回の糖代謝低下を示した。

使用した MEG は 204 チャンネル、ヘルメット型グラディオメーター(Vectorview system, Elekta-Neuromag Co. Ltd., Stockholm, Sweden)。磁気シールドルーム内において各患者は臥位で約 40 分程度の検査を行った。サンプリング周波数は 600Hz、MEG 検査と同時に国際 10-20 法に従い頭皮上脳波を同時記録した。

MEG にて捕らえられた発作時律動波に対して STFT を用いた。発作時律動波は発作時の体動によるアーチファクト直前までの 10 秒間に対して行い、同一の周波数帯域の活動が連続的に出現する区間を解析対象とした。MEG データの STFT 解析は MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA)を用いた。各 MEG シグナルを連続するフレームに分け、それぞれのフレームに高速フーリエ変換を行った。特定周波数帯域を発作時磁場活動から目視で選択し、それらを各個人の 3D-MRI に投影した。また発作間欠時棘波に対して、単一双極子法(SDM)を xfit (Neuromag Co. Ltd., Helsinki, Finland)を用いて検討した。

【結果】

症例 1：発作時 EEG では左前頭部優位の多棘波に引き続き同部位に徐波を認めた。発作時 MEG では左前頭部優位の 7-12Hz の律動性磁場活動が認められた。これらの活動の高出力部分は 3D-MRI 上では左上前頭回部分に投影された。この部位は発作間欠時 SDM による信号源推定部位と一致した。発作時律動性活動で高出力を示した部位を含め前頭葉除去術がおこなわれ、術後発作が消失した。症例 2：発作時 EEG は両側に 10Hz の多棘波を認めた。発作時 MEG では 10-15Hz の律動性磁場活動を認めた。この発作活動は左頭頂部・側頭部に起始し両側の頭頂・側頭部に拡張した。起始部位は発作間欠時記録の SDM による信号源推定の近傍に位置し、[18F]-FDG-PET における糖低代謝部位とも一致した。頭蓋内脳波検査(EECoG)で一次運動野のてんかん原性が疑われ、一次運動野左眼瞼支配領域の一部を部分切除し、術後約 1 年で日単位であった発作が消失した。症例 3：二度の発作が補足され、1 回目の発作時 MEG では両側前頭部・中心部優位に 12~15Hz の多棘波、2 回目の発作では右前頭部・側頭部優位に 15Hz の多棘波を認めた。1 回目の律動性活動は右頭頂部・側頭部に起始し、速やかに両側の頭頂部・側頭部に拡張した。2 回目の発作では同様に右頭頂部・側頭部に起始したが拡張は同側のみに限局した。

【考察】

本研究では発作時磁場活動に対して STFT による周波数解析を行うことで、てんかん原性を示す起始部位を推定できること(症例 1、症例 2)、また発作時磁場活動の広がりを経験的に表現しうることを示された(症例 2、症例 3)。すなわち症例 1 の STFT による結果は発作間欠時棘波の ECD および ECoG による発作起始部位と一致し、同部位を含んだ切除術にて発作が消失した。症例 2 でも同様に発作間欠時の ECD、ECoG による発作起始部位、[18F]-FDG-PET の糖代謝低下部位と一致し、推定された部位の一部切除を行うことで発作が消失した。症例 3 では外科的治療は行っていないが、2 回の発作時とも特定周波数活動の起始部位は発作間欠時の ECD の近傍に位置した。また症例 2 および症例 3 の 1 回目の発作では周期性活動が片側半球から両半球に拡張する様子が観察的に表現された。本研究での結果によって、これまで確立された解析方法がなかった発作時 MEG を有効に活用する可能性が開かれたと考える。

従来のでんかん症例に対する MEG 研究においては、SDM を用いた ECD 解析が多く為されてきた。しかし広すぎる範囲で皮質細胞群が興奮された場合は ECD による信号源推定は誤りをもたらす。SLRE 患者においては一過性の棘波では発作に至らず、拡張を経て複雑部分発作や二次性全般化発作を生じる。SDM は限局された部位から一方向へ電流が生じるという仮定の上で逆問題を解いている。それゆえに時間的・空間的に広がりをもつ律動性活動には適応できない。他方、時間周波数解析は逆問題を解いておらず、何ら仮定を必要とせずに律動性活動を解析し評価することができる利点がある。

現在てんかん性活動の最も信頼される評価方法は ECoG であるが、頭蓋内電極留置には開頭手術による侵襲的操作が必要で、しかも開頭手術の範囲は限られるため大脳皮質に広く拡張する活動に対する評価には限界がある。MEG による解析は全脳のでんかん性活動を非侵襲的に繰り返し評価できる点で ECoG 記録に比し有利である。この点についても本研究は MEG の応用性を広げたといえる。

【結論】

本研究の結果から、発作時 MEG の解析法として STFT は全脳にわたり発作起始部位および拡張を知りうる新たな手法と結論づけられた。STFT は発作時 MEG の有用な解析法であり、MEG の臨床的価値を高める可能性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 有 賀 正
副 査 教 授 小 山 司
副 査 教 授 生 駒 一 憲

学 位 論 文 題 名

新皮質てんかん症例の発作時磁場解析における 周波数解析法の有用性

症候性局在関連てんかん (symptomatic localization-related epilepsy: SLRE) 患者の中で、てんかん外科治療の対象となる患者においては、発作起始部位の正確な局在と拡延を知ることが重要である。脳磁図検査 (magnetoencephalography: MEG) は、てんかん性異常活動を磁場に変換し評価する検査法であり、脳波検査 (EEG) に比べより高い空間時間分解能をもつ。発作間欠時の棘波においては単一双極子法 (single dipole method: SDM) による解析が確立され、てんかん診療に寄与してきた。しかし発作時における MEG の解析方法は確立されていない。

発作時磁場活動は広がりをもつ律動性活動として出現することが多い。本研究では新皮質てんかん患者の発作時 MEG における律動性活動に対して、短時間フーリエ変換 (short time Fourier transform: STFT) を用いて活動の起始部位と拡延を表現し、その結果を発作間欠時活動の SDM 解析所見およびてんかん外科治療の予後との相関を解析した。

本研究は、3 例の SLRE 患者を対象とした。症例 1 は新生児期の中大脳動脈梗塞の既往をもつ前頭葉てんかん、症例 2、3 は頭頂葉てんかんであった。症例 1 は脳 MRI 上、脳軟化症を認めた。症例 2 では [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) にて左中心後回の糖代謝低下を示した。

MEG は 204 チャンネル、ヘルメット型グラディオメーターを用い、シールドルーム内において各患者は臥位で約 40 分の検査を行った。サンプリング周波数は 600Hz、国際 10-20 法に従い頭皮上脳波を同時記録した。発作時の体動によるアーチファクト直前まで特定周波数帯域活動が連続的に出現する区間を解析対象とした。各 MEG シグナルを連続するフレームに分け STFT を行い、特定周波数帯域を各個人の 3D-MRI に投影した。

結果として症例 1 では発作時 MEG で左前頭部優位の 7-12Hz の律動性磁場活動が認められ、3D-MRI 上では左上前頭回部分に投影され SDM による信号源と一致した。同部位を含め前頭葉除去術がおこなわれ、術後発作が消失した。症例 2 では発作時 MEG で 10-15Hz の律動性活動が左頭頂部・側頭部に起始し両側に拡延した。起始部位は SDM による信号源

の近傍に位置し、[18F]-FDG-PETにおける糖低代謝部位とも一致した。同部位を含めた部分除去術にて発作が消失した。症例3では二度の発作時MEGが捕捉され、1回目は両側前頭・中心部に12~15Hzの多棘波、2回目は右前頭部・側頭部優位に15Hzの多棘波を認めた。1回目の律動性活動は右頭頂・側頭部に起始し、速やかに両側の頭頂・側頭部に拡延した。2回目の発作では同様に右頭頂・側頭部に起始し同側に限局した。いずれの起始部位もSDMによる信号源の近傍に位置した。

本研究では発作時磁場活動に対してSTFTによる周波数解析を行うことで、てんかん原性を示す起始部位を推定できること(症例1、2)、また発作時磁場活動として周期性律動が片側半球から両半球に拡延する様子を視察的に表現しうることが示された(症例2、3)。現在てんかん性活動の最も信頼される評価方法は頭蓋内脳波による記録であるが、頭蓋内電極留置には開頭手術による侵襲的操作が必要で、開頭手術の範囲は限られる。MEGによる解析は全脳のでんかん性活動を非侵襲的に繰り返し評価できる点で頭蓋内脳波記録に比し優位性を示した。

公開発表に際し、副査の生駒一憲教授から除去部位と律動性活動の原因部位との関係、非発作時の律動性磁場活動、症候性局在関連てんかん以外への活用の可能性についての質問があった。次いで小山司教授から長時間頭蓋内脳波をスキップする可能性、伝播様式と発作形態との関係、全般性てんかんへの応用、術後の抗てんかん薬の有無、症例3が外科治療を受けていない理由について質問があった。最後に主査の有賀正教授から病理所見、梗塞巣周囲のてんかん原性、拡延情報の活用法について質問があった。いずれの質問に対しても申請者は妥当な回答を行った。

本論文は、発作時MEGの解析法としてSTFTは全脳にわたり発作起始部位および拡延を知りうる新たな手法であることを明らかにした。STFTは発作時MEGの有用な解析法であり、今後MEGの臨床的価値を高め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、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(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。