

学位論文題名

Generalized spike-wave discharges involve a default mode network in patients with juvenile absence epilepsy:
A MEG study

(若年欠伸てんかん患者の全般性棘徐波複合は
デフォルトモードネットワークに影響を与える)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

欠伸てんかんは定型欠伸発作と脳波上 3Hz 全般性棘徐波複合 (GSWs) を認めるてんかんで、てんかんの国際分類では特発性全般てんかんに分類される。しかし、近年の研究では、GSWs 出現時に大脳皮質全体が均一に活動しているのではなく、むしろ特定の皮質領域が優位に活動している事が示されている。以前から GSWs は脳波上、前頭部優位に出現する事が知られていたが、多チャンネル脳波を用いた研究で前頭葉内側部に強いてんかん活動を認める事が報告された。一方、functional MRI (fMRI)を用いた研究では GSWs 出現時に視床の BOLD 反応増加と、前頭葉内側、後部帯状回および頭頂葉皮質の BOLD 反応低下を認める事が明らかとなった。この部位が、安静覚醒時に活動し、意識の保持に関与すると仮定されている default mode network (DMN)の構成部位(前頭葉内側、後部帯状回、前楔部)と重なることから、欠伸発作の病態は、てんかん活動による DMN の障害に起因するのではないかと推測する報告が出現した。しかし、脳波研究では後部大脳皮質の関与は報告されておらず、また、fMRI は神経活動による間接的な変化(酸素消費量)を検出するもので、時間分解能も低い。そこで我々は、脳波より大脳皮質の神経活動の検出力が優れ、また fMRI より優れた時間分解能を持つ脳磁図を用いて、若年欠伸てんかん (JAE) 患者の脳磁図測定を行い、GSWs が本当に DMN に影響を与えているかどうか検討した。

【対象と方法】2001 年から 2006 年の間、北海道大学病院精神科神経科で加療されていた 5 名の JAE 患者に対して、エレクトラニューロマグ社製の 204 チャンネル全頭型脳磁計(グラジオメーター)を用いて脳磁図を測定した。視察で 1.5 秒以上持続した GSWs を抽出し、起始領域、および繰り返す GSW に対して電流源推定を行った。電流源推定には dSPM 法を用いた。dSPM は空間フィルター法を用いた脳磁場解析方法であり、あらかじめ両半球脳表に約 2500 個の磁場源を準備し、基礎波活動から統計学的に有意なてんかん性の磁場活動を 1.7ms ごとに表現し、各症例の MRI 上に投影するものである。

【結果】

5 名の患者から計 11 個の GSWs が得られた。起始領域においては、種々の大脳皮質部位(前頭葉、頭頂葉、側頭葉、島皮質など)に有意なてんかん活動を認めた。これは患者毎、もしくは同一患者においても GSWs 毎に活性化部位が異なる事があった。その後、初めの GSW サイクルの途中で内側前頭部と前部帯状回の活性化を認めた。徐波成分の後半(次の棘波成分のピークから 20-30ms 前)において、内側前頭部と前部帯状回に強い活性化を認め、5 名中 3 名においては、後部帯状回と前楔部の活性化も同時に認めた。棘

波成分のピークでは、広汎な皮質の活動がみられた。その後、リズム的な GSWs のサイクルが開始すると、定型的な活動パターンを繰り返し認めた。棘波成分のピークを過ぎると、広汎なてんかん活動は徐々に弱まる。徐波成分の前半では目立ったてんかん活動はみられないが、中間部分より弱い広汎な皮質の活動がみられるようになる。その後、徐波成分の後半から棘波成分の前半にかけて、内側前頭部と前部帯状回の強い活性化が出現する。5名中3名においては、この活動に引き続いて後部帯状回と楔前部の活性を認めた。

【考察】

我々は dSPM を用いた脳磁図解析によって、JAE 患者の一部で、GSWs 出現時に DMN を構成する皮質部位が強く活動している事を示した。また、GSWs の起始部では、種々な皮質部位にてんかん活動がみられる事を示した。従来の EEG の研究では、前頭葉内側部以外の DMN 構成部位の関与は報告されていなかった。MEG を用いた研究では、後部皮質に電流源が得られた報告もあるが、DMN について言及された報告はなかった。今回の MEG 研究は、GSWs が DMN に影響を与える事を明確に示した。

我々は 5 名中 3 名において DMN 構成部位の活性化をみとめたが、残りの 2 名は内側前頭葉以外に DMN 構成部位の活性化を認めなかった。これには二つの要因が考えられる。第一に脳磁図測定時の患者の覚醒状態が GSWs の波形に影響を与えた可能性がある。DMN 構成部位の活動を認めなかった 2 名の GSWs はいずれも覚醒時に記録された物であった。一方、DMN 構成部位の活性化を認めた 3 名の GSWs は、過呼吸賦活によって誘発された 1 名を除外すると、うとうと状態で記録されたものである。GSWs は睡眠時に波形が不規則となることが知られている。また、dSPM は基礎波活動と統計学的に有意な差があるものをてんかん活動として表現するため、基礎波の状態が dSPM の結果に影響を与えた可能性がある。二つ目の要因として、抗てんかん薬の影響が考えられる。前頭葉内側以外に DMN 構成部位の活性化を認めなかった 2 名は、いずれも適切な薬物治療によって、临床上発作が抑制されており、得られた GSWs の持続時間も短かった。一方で DMN 構成部位の活性化がみられた 3 名は、欠神発作が持続しており、GSWs の持続時間も他の 2 名と比較して長かった。このことから、バルプロ酸などの適切な薬物治療は、JAE において大脳皮質後部の異常活動を抑制する可能性がある。

本研究で我々は、DMN 部位に電流源が推定された事から、DMN 構成部位が強く活性化していると表現したが、fMRI 研究では、DMN 構成部位の BOLD 反応低下が報告されている。てんかん活動が生じると、興奮性でも抑制性でも神経活動の亢進が生じるため、その結果、BOLD 反応は亢進する事が予想される。しかし、実際には GSWs 出現時には、皮質レベルで BOLD 反応は低下する。この原因は不明であるが、dSPM と fMRI において同じ部位が GSWs 出現時に関与している事から、DMN 構成部位が GSWs のプロセスにおいて重要な役割を持っていることは確実と思われる。fMRI 研究では前頭部皮質の異常活動の結果、後部皮質にも影響がでると推測しているが、本研究は後頭部皮質が直接 GSWs に関係している事を示した。

GSWs の起始部分においてみられた局在性の皮質の活性化は、従来の EEG 報告と一致している。近年の動物研究では、皮質活動が GSWs 発生のトリガーとなり、その後、皮質と視床の相互作用によって異常な電気信号が増幅し、繰り返す GSWs を形成する事が報告されている。今回の結果では、特定の皮質部位が活性化するのではなく、様々な皮質部位の活性化を認めた。人間の JAE 患者においては、GSWs は特定の皮質部分ではなく、どこの皮質からでも起動する可能性がある。

本研究の対象は少人数であるが、若年ミオクロニーてんかんや覚醒時大発作てんかんなど、他の特発性全般てんかんは除外しており、診断に関しては均一な集団である。特発性全般てんかんにおいて、ミオクロニーと欠神発作の占める割合によって、活動する皮質部位が異なるという報告があるが、今回の症例にミオクロニーを示すものは一人もいなかった。

【結論】

我々はJAE患者の一部において、GSWsのプロセスがDMNに強い影響を与える事を示した。また、GSWsの起始において、局所の皮質部位活性化をみとめた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 有 賀 正
副 査 教 授 佐々木 秀 直
副 査 教 授 小 山 司

学 位 論 文 題 名

Generalized spike-wave discharges involve a default mode network in patients with juvenile absence epilepsy: A MEG study

(若年欠伸てんかん患者の全般性棘徐波複合は
デフォルトモードネットワークに影響を与える)

5名の若年欠伸てんかん患者において、全般性棘徐波複合(GSWs)が、安静時の意識を保つのに重要な神経回路と想定されている default mode network (DMN) に影響を与えているのかどうか、脳磁図を用いて検討した研究である。てんかん電流が局所ではなく、広汎に分布していると予想されるため、電流源推定は従来のシングルダイポール法でなく、空間フィルター法のひとつである dSPM 法を用いて行われた。結果としては、GSWs のプロセスで5名中3名において、DMN 構成部位(前頭葉内側、後部帯状回、前楔部)に電流源がみとめられた。このため GSWs が DMN の機能に影響を与え、それが欠伸てんかんにおける意識消失に関与する可能性が示された。また dSPM の解析結果から、GSWs の起始部において、局所の大脳皮質が活動する事が示された。

副査の佐々木教授は、発作中に DMN 構成部位が活性化している状態は、DMN が機能不全に陥っていると考えて良いかと質問され、機能不全を呈していると判断していると返答があった。また、臨床的にどの時点で DMN の機能不全が発生するのかと質問された。これは、GSWs が出現した時点との返答があった。また、発作の際の大脳皮質の活性化は左右対称なのかと質問され、これは左右対称であるとの返答であった。治療経過によって DMN の関与に変化は生じるのかという質問には、現時点ではまだ未検討のため、今後の課題との返答であった。神経内科的に、前大脳動脈閉塞でみられる独特な mutism が DMN の障害で説明がつけられるのかかもしれないと感想を述べられた。

続いて主査の有賀教授が、この研究は若年欠伸てんかんの意識障害の発生メカニズムを明らかにしたかったのかと質問があり、そうですとの返答であった。また、他のタイプのてんかんでも同様に DMN が関与するのかと質問された。これに関しては、側頭葉てんかんの複雑部分発作では DMN でなく、辺縁系の関与が強く疑われ、文献的にはてんかん波が中脳など脳幹部に波及する事で意識障害が生じるとされているとの返答であった。続いて、脳波で視察的に検討した場合、今回みとめたような DMN 関与の有無が確認可能かどうかと質問されたが、これはおそらく困難との返答であった。最後に今回の研究が臨床的にどのような意義があるのかと質問された。これには欠伸発作のメカニズムを通して、人間の意識解明に近づけるのではないかと、また、臨床的には治療効果の判定に役立つ可能性があるとの返答であった。

副査の小山教授は、解析した GSWs は発作時か非発作時かと質問された。これに対しては、そもそも持続の短い欠神発作は発作の判定が困難であり、かつ今回の研究では脳磁計の中にいるので判断不可能との返答であった。次に欠神てんかん患者は発作間欠期にも DMN が障害されているのかと質問された。これは GSWs 出現時のみの障害であり、普段は正常な DMN の機能が保たれていると考えられる。しかし、逆にいえば、明らかな発作でなくとも GSWs が頻発している状況では認知機能の障害が存在する可能性があるとの返答であった。これを受け、欠神発作患者に認知機能の問題や社会適応に問題があるのかどうかと質問された。これに対しては、欠神発作をもつ患者群に対する認知機能についてはあまり検討されていないとの返答であった。Papez の回路と DMN との関係について質問されたが、これに対しては、アルツハイマー型認知症などにおいても DMN の障害が報告されているので、関係があるかもしれないとの返答であった。

最後に小児科白石医師より、症候性全般てんかんの GSWs ではどのような所見が得られるのかと質問があった。これに対しては症候性全般てんかんについては検討していないが、非定型欠伸てんかんであれば、DMN が障害されている可能性があるとの返答された。しかし、ミオクロニーが主体のものは、関与しないのではないかと返答であった。

この論文は、欠神てんかんにおける意識消失を DMN の障害という視点から追求し、それを dSPM 法による脳磁図解析で明確にした事で高く評価される。今後、他のてんかん発作に応用し、てんかんにおける意識障害のメカニズムを解明する事が期待される。

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。