

てんかん症例における診断及び治療決定に対する

脳磁図検査の有用性

学位論文内容の要旨

【背景と目的】: てんかんは、てんかん発作を繰り返し起こす大脳の疾患である。てんかん発作は、大脳の働きがいろいろな組み合わせで表れ、一定した形の発作が繰り返して起きることがてんかんの特徴である。これらの症候を電気生理学的対応で記載し、てんかん症候群として診断している。今日の神経画像検査の発達において、てんかん原性焦点を積極的に形成する大脳皮質形成異常などが的確に診断できるようになり、これらの病変を診断し手術により病変を切除することで、てんかん発作を消失させることが可能になってきた。脳磁図は超伝導電流干渉素子を用いた、生体情報検出装置で、脳表より出現する微小な電流変化を磁場に変換して検出する装置である。1968年にCohenにより大脳の磁場活動の観察に成功してから、検査機器の発展などに伴い、より詳細に脳磁場活動を捉えられ、同時にてんかん疾患などに対する臨床的な利用が可能になった。今日までてんかん外科の適応になりうる症例での術前検査として脳磁図は有用とされ活用されてきたが、その他の面でも脳磁図より得られる情報は存在する。今回、我々は手術治療を考慮される症例のみならず、難治な経過を辿るてんかん症例に対しても脳磁図検査を実施し、脳磁図が診断や治療にどのような変化を与えたかを評価してみた。

【対象と方法】: 対象患者は北海道大学病院にて2003年7月～2008年12月の間に、てんかん症候群診断目的に脳磁図を施行した、100症例に対して検討を行った。年齢は1-33歳であり平均年齢は11.1歳であった。男女比は男:女=51:49であった。

てんかん分類については診療録及び検査結果を参考にまとめた。内訳は64例が新皮質てんかん、23例が内側型側頭葉てんかん、9例が特発性局在関連てんかん、4例が症候全般てんかんであった。脳磁図計測は204chヘルメット型脳磁計(VectorView System, Elekta Co. Ltd. Stockholm, Sweden)を用い、サンプル周波数600Hzにて計測を行った。てんかんの焦点と考えられる異常磁場活動を検索し、その発生源を等価電流双極子として求めた。等価電流双極子の局在は患者の3D-MRIへ投影し表示した。解析ソフトはxfit (Neuromag Oy, Helsinki, Finland)を用い、脳磁図計測と同時に国際10-20法にて脳波記録を行った。同時に脳磁図検査と他の画像検査(MRI, ^{99m}Tc-ECD-SPECT, ¹¹C-FMZ-PET)との整合性を評価した。

脳磁図での陽性所見は等価電流双極子の集合であり、今回の研究ではBrodmann野分類で隣り合わせる2つのBrodmann野において等価電流双極子の総数のうちの70%以上の集合を認めるものを「集積性あり」と定義した。Brodmann野分類は神経解剖学で図示されているものを参考に、患者のMRI(軸状断像、冠状断像、矢状断像)と照らし合わせ等価電流双極子の集合部位を分類した。

患者予後の評価として、特に手術患者に関しては、Engel分類を用いて4段階(class I: 消失、class II: 稀発、class III: 改善、class IV: 不変)に分類し、術後の評価を行った。

【結果】: 脳磁図検査により診断が変更した人数は、64人の新皮質てんかん患者のうち

16人(25%)に、また内側型側頭葉てんかんに関しては3人(13%)に、特発性局在関連てんかんでは8人(88.8%)にみられ、症候性全般てんかんでは変更者は存在しなかった。

新皮質てんかん患者群では、脳磁図検査により2人がてんかん原性焦点の局在診断の変更がなされ、また14人においててんかん原性焦点の局在が明確にされた。

治療に関しては、5人の患者で内服薬の変更を、また7人の患者で外科的治療を施行された。

他の画像検査との整合性については、新皮質てんかんについては、MRIにて異常所見を持つ34例の中で、10例(29.4%)がMRIと脳磁図所見が一致し、その中で5例が手術適応となった。^{99m}Tc-ECD-SPECTでは33例で異常所見を認め、うち7例(21.2%)で脳磁図との所見が一致し、うち4例で手術施行された。¹¹C-FMZ-PETでは11例で異常所見を持ち、うち4例で脳磁図所見が一致し、全例で手術施行された。内側型側頭葉てんかんについては、MRI異常所見を持つ20例の中で脳磁図所見と一致したものは認めなかった。

^{99m}Tc-ECD-SPECTでは16例で異常所見を持ち、うち2例(12.5%)で脳磁図との所見が一致し、手術施行された。¹¹C-FMZ-PETでは12例で異常所見を認め、2例で脳磁図との所見が一致し、手術された。

【考察】: 我々の研究では脳磁図により難治性てんかん患者に対する、診断及び治療への示唆を与える情報を得ることができた。

特にこれは新皮質てんかん患者群において、外科的治療が適応に成り得る症例について言えることがわかった。これまでの先行研究では、脳磁図の利用は外科的治療を考慮される疾患に対して行われているが、本研究においては、それ以外の特発性局在関連てんかんや症候性全般てんかんの患者群も対象として脳磁図による検討を行った。特に、シルビウス裂周辺にてんかん原性焦点をもつ、特発性局在関連てんかんにおいては、脳磁図検査により、特徴ある磁場源様式が確認され、この所見に従い、抗てんかん薬治療の変更が行われた症例が多くあった。症候性全般てんかん症例においては、等価電流双極子の局在所見は得られなかった。全般てんかん症例の持つ、両側広汎性発射に対して、本研究で用いた、単一双極子法を適応することは出来ない。これは、単一双極子法は、磁場源が1つであることを仮定した上で逆問題を解く計算方法であるため、上記のような広汎性発射に対しては、数学的に矛盾がある為である。これらの広汎性発射に関しては、空間フィルター法などの多双極子を前提とする解析方法を用いる必要がある。これらの検討は、今後の研究の進歩を待ちたい。

脳磁図と他の画像検査との整合性では、新皮質てんかん群においては約30%の患者がMRIとの異常所見と合致し、それに加え、脳磁図所見と他の神経画像との一致が手術適応に対して有益な情報を与えていた。一方で内側型側頭葉てんかんに関しては脳磁図の所見とMRIとの異常の一致は認めず、他の神経画像との整合性も低かった。これは、脳磁図の捉えた磁場信号は、深部より拡張して生じるものであり、これを単一双極子法で計算することは先に述べたように、矛盾が生じるからである。内側型側頭葉てんかんで、単一双極子法で局在を得た1症例は、強いてんかん原性焦点がその部分に生じていることが予想され、本研究による集積性の陽性所見をもつ内側型側頭葉てんかんは、より正確な診断に迫ることが予想された。事実、この1症例は病変切除が行われ、その発作予後はEngel class Iであった。故に、内側型側頭葉てんかん症例で脳磁図所見が得られる感度は低いものの、その特異性は高いことが示された。

【結論】: 脳磁図の結果により、てんかん診療方針が変更され、治療変更、手術治療により、発作が改善された症例がみられた。特に新皮質てんかんでは他画像検査との整合性が高く、外科的治療により発作の改善がみられた。

今後、多施設にて同様の調査を行うことで、てんかん診断及び治療における脳磁図検査の有用性がより明確になることが予想された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 生 駒 一 憲
副 査 教 授 佐々木 秀 直
副 査 教 授 寶 金 清 博
副 査 教 授 有 賀 正
副 査 教 授 吉 岡 充 弘

学 位 論 文 題 名

てんかん症例における診断及び治療決定に対する 脳磁図検査の有用性

てんかんはてんかん発作を繰り返し起こす大脳の疾患である。今日の神経画像検査の発達において、てんかん原性焦点を積極的に形成する大脳皮質形成異常などが的確に診断できるようになり、これらの病変を切除することでてんかん発作を消失させることが可能になってきた。脳磁図は超伝導電流干渉素子を用いた生体情報検出装置であり、今日まで脳磁図はてんかん外科の適応となる患者の術前検査として有用とされ活用されてきた。今回、申請者は外科症例のみならず、難治な経過を辿るてんかん症例に対しても脳磁図検査を実施し、脳磁図が診断や治療にどのような変化を与えたかを評価した。

北海道大学病院で2003年7月～2008年12月の間に、てんかん症候群診断目的に脳磁図を施行した100症例(年齢:1-33歳、平均年齢:11.1歳。男:女=51:49)を対象とした。

てんかん分類の内訳は64例が新皮質てんかん、23例が内側型側頭葉てんかん、9例が特発性局在関連てんかん、4例が症候性全般てんかんであった。脳磁図計測は204chヘルメット型脳磁計を用い、異常磁場活動を検索し、その発生源を等価電流双極子として求め3D-MRIへ投影し表示した。同時に脳磁図検査と他の画像検査(MRI, ^{99m}Tc -ECD-SPECT, ^{11}C -FMZ-PET)との整合性を評価した。

脳磁図検査により診断が変更した人数は64人の新皮質てんかん患者のうち16人(25%)に、また内側型側頭葉てんかんに関しては3人(13%)に、特発性局在関連てんかんでは8人(88.8%)にみられ、症候性全般てんかんでは変更者は存在しなかった。

新皮質てんかん患者群では、脳磁図検査により2人がてんかん原性焦点の局在診断の変更がなされ、また14人においててんかん原性焦点の局在が明確にされた。

治療に関しては5人の患者で内服薬の変更を、また7人の患者で外科的治療を施行された。

他の画像検査との整合性については、新皮質てんかんについてはMRIにて異常所見を持つ34例の中で10例(29.4%)がMRIと脳磁図所見が一致し、その中で5例が手術適応となった。 ^{99m}Tc -ECD-SPECTでは33例で異常所見を認め、うち7例(21.2%)で脳磁図との所見が一致し、うち4例で手術施行された。 ^{11}C -FMZ-PETでは11例で異常所見を持ち、うち4例で脳磁図所見が一致し、全例で手術施行された。内側型側頭葉てんかんについては、MRI

異常所見を持つ 20 例の中で脳磁図所見と一致したものは認めなかった。^{99m}Tc-ECD-SPECT では 16 例で異常所見を持ち、うち 2 例(12.5%)で脳磁図との所見が一致し、手術施行された。¹¹C-FMZ-PET では 12 例で異常所見を認め、2 例で脳磁図との所見が一致し、手術された。

脳磁図の結果によりてんかん診療方針が変更され、治療変更、手術治療により、発作が改善された症例がみられた。特に新皮質てんかんでは他画像検査との整合性が高く、外科的治療により発作の改善がみられた。

学位審査に際し、副査：佐々木秀直教授より脳磁図検査にててんかんの病型が変更した例に対し、どのような状況から（または根拠から）病型が変化したのかとの質問があり、申請者は具体例を挙げて説明した。副査：寶金清博教授より脳磁図のてんかん焦点をみつける検査機器として感度・特異度について質問があり、申請者は新皮質てんかん群についての説明を追加し回答した。脳磁図所見の MRI 画像への投影法についての質問もあり、妥当な回答をした。副査：吉岡充弘教授より本研究を行うにあたっての脳磁図の陽性所見の定義をどのように定めたか、また内服している抗てんかん薬自身により脳磁図検査へ影響は見られなかったかとの質問があり、申請者は前者に対し診療録等を総合的に参考にして独自に決定したこと、後者に対しては具体例を挙げ説明した。主査：生駒一憲教授より一般的にてんかんの診断がどのように決定するのか、また脳磁図検査の結果を参考に薬剤を調整した例について質問があり、前者に対しては臨床症状及び諸検査を総合的に解釈して診断を決定すること、後者に対しては先行研究の例を挙げ追加説明した。副査：有賀正教授よりこれまでの脳磁図の先行研究と比較して本研究での陽性所見出現率が低い、その理由をどう考えるか、また今後の脳磁図の展開について質問があった。前者に対しては研究対象群の違いによることを説明し、後者に対しては、本研究のように特発性局在関連てんかんへの利用や、空間フィルター法などの脳磁図の解析法の利用により全般てんかんへの有益性が評価される可能性があることを説明した。

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。