

## 学位論文題名

てんかんの原因となる限局性皮質形成異常の同定を  
目的とした脳磁図の波形形態解析

## 学位論文内容の要旨

## 【背景と目的】

限局性皮質形成異常 (focal cortical dysplasia: FCD) は難治性の症候性局在関連てんかんの主たる病因の一つである。FCD は胎生期の神経細胞の分化・移動の障害により生じ、皮質の層構造に異常を来している。Palmini らにより、異型細胞を伴わない群を type I、異型細胞を伴う群を type IIA、Balloon cell と呼ばれる異型性の強い細胞を伴う群を type IIB と病型分類がなされている。FCD を伴うてんかんは、薬物治療に対して抵抗性で難治になるが、一方、てんかん外科による病変切除により良好な発作予後が得られている。不鮮明な皮髄境界、皮質の肥厚、皮質下白質の信号異常などが FCD に特徴的な MRI 所見であるが、異型性の強くない type I や type IIA では特に、MRI で FCD が見いだせないことがある。脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) は、超伝導電流干渉素子を用いた生体信号検出装置で、1968 年に Cohen が初めてヒトの大脳皮質からの電気活動を捉えることに成功した。大脳皮質より異常電気活動が生じることが原因となるてんかんにおいては、等価電流双極子 (equivalent current dipole: ECD) を用いた電流源推定により、数々の知見が得られてきた。MEG は優れた時間・空間分解能を持つのみならず非侵襲性であることから、成長発達により所見が変化する小児てんかん症例の精査においては、同じ症例に対して繰り返し検査を行える利点を持つ。

FCD はその病変自体がてんかん原性を有していることから、ECD によって示された電流源の局在が FCD 病変の存在と強く相関する。我々は、FCD を持つてんかん症例において MEG 棘波の発現形態に着目した。FCD の存在を、波形の形態解析から診断できる可能性を検討するために、本研究を計画した。

## 【対象と方法】

MEG は 204 channel 平面型脳磁計 (Vector View System, Elekta Co. Ltd., Stockholm, Sweden) で計測した。サンプリング周波数は 600Hz とし、band-pass filter を用いて 1-30Hz 帯域の信号を記録した。ECD を解析ソフトウェア (xfit, Neuromag Oy, Helsinki, Finland) で求め、対象症例の 3D-MRI に投影して電流源推定した。

対象は当院で MEG を測定した症候性局在関連てんかん症例の中で、均一な棘波形態を持ち、有意な ECD が一つの脳回に 80%以上集積する 16 症例とした。有意な ECD の条件は、推定電流源の確からしさを反映する goodness of fit (GOF) が 75%以上、電流モーメント(Q) が  $100 < Q < 700$  nAm であるものとした。16 症例を MRI 所見と病理診断から、FCD 群 (5 例)、non-FCD 群 (5 例)、non-lesion 群 (6 例) の 3 群に分けた。FCD 群のうち 1 例は FCD type IIA と病理診断された。non-FCD 群の 1 例は海綿状血管腫を伴い、他の 4 例は海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんであった。

同一部位に集積した代表的な棘波を選び形態解析した。形態解析のパラメーターを棘波の持続時間 (duration) と傾き (tilt) とした。持続時間は棘波の立ち上がりからピークを経て下がりきるまでの時間と定義し、傾きは棘波の振幅を立ち上がりからピークまでの時間で除した値と定義した。各症例につき 25 個以上の棘波の持続時間と傾きを測定した。3 群間で各パラメーターの平均を Tukey & Kramer の Honestly Significant Difference (HSD) test を用いて統計学的に比較した。

## 【結果】

FCD 群の持続時間の平均は  $65.9 \pm 5.2$  msec、non-FCD 群は  $97.6 \pm 5.2$  msec、non-lesion 群は  $74.9 \pm 4.8$  msec だった。FCD 群と non-lesion 群の持続時間は non-FCD 群よりも有意に短かった ( $P < 0.001$ )。FCD 群と non-lesion 群の間では持続時間に有意差がなかった。FCD 群の傾きの平均は  $28.5 \pm 11.8$  fT/cm/msec、non-FCD 群は  $14.6 \pm 2.7$  fT/cm/msec、non-lesion 群は  $22.1 \pm 13.0$  fT/cm/msec であった。脳表近くの新皮質に局在する FCD は急峻な棘波を示す傾向にあったが、傾きの平均は 3 群間で統計学的な有意差がなかった。

## 【考察】

過去の MEG を用いたてんかん研究において、電流源の局在や方向については、外科手術の結果や、頭蓋内皮質脳波所見との比較によって実証されてきた。本研究では、てんかん性棘波の出現部位だけでなく、棘波の形態に焦点を当てて解析した。磁場は距離の影響を受け、離れると持続時間が長く傾きが鈍化しやすい。MEG 棘波が短く、急峻であるということは、脳表の限られた部位から棘波が出ていることを意味すると考えられる。FCD 群における棘波の持続時間は、non-FCD 群における棘波に比べ有意に短かった。FCD はそれ自体が強いてんかん原性を持つことから、てんかん性棘波が病変内から出現する。故に、FCD 群では、極めて限られた大脳皮質の領域が均一なてんかん性活動を発現し、その磁場層流が同期した結果、持続時間が短い急峻な MEG 棘波が得られたのではないかと考えた。

傾きに関しては 3 群で有意差が得られなかった。この結果は検討疾患群における症例数が少なかった事が理由と考えられるが、一方、FCD 群には比較的深い部位に病変を持つ症例が含まれ、このような症例では傾きが小さい傾向があった。傾きの急峻な波形は、脳表に近い磁場源を持つ症例の特徴であることが示唆された。

また、FCD 群と non-lesion 群で棘波形態の明らかな差異は得られず、non-lesion 群にも FCD 群と同様に、急峻な棘波を認めた。non-lesion 群は、MRI 診断で病変が判明していない症例群と定義した訳であるが、本研究は、MEG における信んかん号源が集積した症例を対象にしており、MRI で可視化できない強いてんかん原性焦点を持つ症例が混在していることが予想された。FCD type I や IIA が想定される。これらの病変に対しても、外科的治療は発作抑制を充分期待できるものであり、MEG による検討はその端緒となり得る。我々の臨床的目標はてんかん外科適応症例の存在を非侵襲的に評価し、MRI 病変が不明瞭であっても、てんかん原性のある皮質構造を明らかにすることである。MEG 解析において、棘波形態に注意を向けることは、FCD のような真のてんかん焦点部位をより明確に同定する手法として、有効であることが期待されると結論された。

## 【結論】

FCD から出現する MEG 棘波は、特に脳表近くに存在する場合、持続時間が短く急峻な形態を示した。MEG 棘波の波形形態解析は、強力かつ限られた部位から出現するてんかん原性焦点である、FCD 病変を同定することに役立つことが、示唆された。

# 学位論文審査の要旨

主査	教授	寶金清博
副査	教授	佐々木秀直
副査	教授	生駒一憲
副査	教授	有賀正

## 学位論文題名

### てんかんの原因となる限局性皮質形成異常の同定を 目的とした脳磁図の波形形態解析

限局性皮質形成異常 (focal cortical dysplasia: FCD) は症候性局在関連てんかんの主たる病因である。FCD を伴うてんかんは薬物治療に抵抗性になりやすいが、てんかん外科による病変切除により劇的に改善しうる。診断に MRI が有用だが MRI で見いだせない場合もある。脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) の等価電流双極子 (equivalent current dipole: ECD) を用いた電流源推定はてんかん外科の術前評価に用いられる。本研究は FCD を持つてんかん症例が急峻で持続時間が短い特徴的な MEG 棘波を発現することに着目し、FCD を波形の形態解析から診断できるかどうかを検討した。対象は当院で MEG を測定した症候性局在関連てんかん症例の中で、均一な棘波形態を持ち、ECD が局所に集積する 16 症例とした。MRI 所見と病理診断から FCD 群 (5 例)、non-FCD 群 (5 例)、non-lesion 群 (6 例) の 3 群に分けた。形態解析のパラメーターとして棘波の持続時間と傾きを定義し、各症例の代表棘波を解析して統計学的に比較した。FCD 群の持続時間の平均は non-FCD 群よりも有意に短かった。FCD 群と non-lesion 群の間では持続時間に有意差がなかった。脳表近くの新皮質に局在する FCD は急峻な棘波を示す傾向にあったが、傾きの平均は 3 群間で統計学的な有意差がなかった。FCD の病変自体が強力なてんかん原性を持つ特徴を波形形態が現していることが示唆された。

この研究結果に関して、佐々木教授より、MEG 棘波の陰性棘波、陽性棘波の意義について質問があった。電流源の方向によっていずれの棘波も得られうると回答した。FCD の MRI 所見について質問があった。FCD の異常信号はグリオーシスの程度が影響すると考えられると回答した。外科手術における皮質電位測定について質問があった。機能局在部位が近傍に有る場合は慢性硬膜下電極留置による機能マッピングができること、術中の皮質電位測定は切除範囲を決定する上で有用であることを説明した。

生駒教授より、棘波以外に捉えられる所見について質問があり、律動性棘波も測定できる旨を説明した。律動波は単一双極子モデル解析ではなく、オシレーション解析等の手法を用いると説明した。MEG における棘波の定義について質問があったが、学会で未だ定められていないため、脳波の指標を代用していると説明した。FCD を伴う症例の頻度について質問があった。小児期のてんかんの有病率から類推すると 1000 人あたり 1 人程度と予想すると回答した。測定時の薬剤について質問があった。体動のノイズが入ると測定できないため、協力が難しい小児例は静脈麻酔薬を使用していると説明した。抗てんかん薬の影響も起こりうると説明した。

有賀教授から波形のベクトルについて質問があった。電流源解析をする際に皮質の解剖学的位置とベクトルの妥当性を検討することは重要であると説明した。FCDの波形の特徴は脳表にあることと病理的特徴とどちらに由来するのかと質問があった。脳深部にあるFCDにおいては広い範囲に同期した電流源しか測定できないので、波形が鈍化しやすいと考えていること、またFCD以外のてんかん原性病変は病変周囲の皮質がてんかん原になることが多く、均一な棘波が得られにくいと説明した。non-lesion群の外科切除病変について質問があった。文献的には異型性の強くない形成異常の報告が多いと説明した。画像機器の進歩、シークエンスの工夫によって今後診断可能となりうると説明した。

實金教授からトラクトグラフィー、functional-MRIを用いた研究について質問があり、FCDの診断にそれらを用いた研究報告はあると回答した。MEGの感度について質問があった。てんかん原性部位にもよるが、脳波よりもMEGは検出感度が良いという報告はあると説明した。MRIでnon-lesionのてんかん外科治療について質問があった。ガイドライン上最も推奨される適応ではなく、challengingな治療であると説明した。頭蓋内脳波を組み合わせた手術が必須であるし、他の診断材料が一致することも求められると説明した。薬剤に反応性を示す症例のMEG棘波の変化について質問があった。棘波の出現頻度は病勢を示しうること、また外科治療前後においても病勢を把握する上で有用であることを説明した。

この論文はMEGの波形形態解析がFCDのようなてんかん原性部位の同定に役立つことを示した点で高く評価され、今後の臨床応用が期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過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。