

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 植 田 佑 樹

### 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

#### 【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 が初めてヒトの脳皮質からの電気活動を捉えることに成功した。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 に投影して電流源を推定した。

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。