

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 中 島 翠

学位論文題名

Functional analysis of epileptic spikes at focal cortical dysplasia with spatial filtering analysis
(空間フィルター法を用いた皮質形成異常におけるてんかん性棘波の機能解析)

【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、強いてんかん原生を持つ。Palmini らにより、dysmorphic cell を伴わない群を type I、dysmorphic cell を伴う群を type IIA、さらに 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た。FCD を伴うてんかんは、薬物治療に対して抵抗性で難治に経過し精神運動発達に重大な影響を与えるが、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。MRI の進歩により皮髄境界の不鮮明、皮質の肥厚、皮質下白質の信号異常などから FCD に特徴的な MRI 所見が見出されることが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。また手術により発作消失へと確実につなげるためには、FCD 病変が持つ病変特異的な神経ネットワークの完全な切除が必要である。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 により、始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。従来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てんかん原生焦点の診断が行われてきた。しかしながら、この方法ではその解析法の仮定からてんかん性放電の実際の脳内での広がりそのものを示すことはできずネットワークを描出することができない。これに対して 2000 年に Dale らが発表した空間フィルター法により脳内の異常な電気放電を空間的・時間的に表現することが可能となった。我々はこの解析法の一つである Dynamic statistical parametric mapping (dSPM) を用いて、ECD の集積を認めた FCD 症例より出現するてんかん性突発波に対して解析を行い (1) FCD における突発波とそれ以外の病変において dSPM 解析における電流伝搬形態の差があるのか (2) これらの伝搬形態の差によって FCD 診断が可能となるのか (3) 特に FCD におけるてんかん性突発波において病変特異的な皮質ネットワーク構造を基盤とするてんかん活動の拡張状態を持っているのかどうか実証を行った。

【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 10 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。dSPM では各症例ともに代表的な突発波 8 個を選びその前後の 1 秒間にける波形解析を行った。また得られた結果は症例は、患者間の脳形態による相違の影響を受けないように標準脳に投影した。脳表に設けられた関心領域 (vertex) に出現する背景磁場からの統計学的有意差を示す Z score を MNE に付属の amp ファイルに落とし数値として表した。波形の形態を数値化して評価するために以下のパラメーターを使用した。Z score: 脳磁棘の背景波からの統計学的有意差、Zmax: 各症例における各波形において、てんかん焦点から出現する脳磁棘が 1 秒間の中で示す Z score の最大値、

3/4Zv : Zmax の 3/4 の大きさ以上の Z score を持つ脳磁棘を持つ vertex の総和、**1/2Zv** : Zmax の 1/2 の大きさ以上の Z score を持つ脳磁棘を持つ vertex の総和、**3/4Zv**:Zmax の 3/4 の大きさ以上の Z score を持つ脳磁棘を持つ vertex の総和、**3/4Zv/1/2Zv** : 各波形における 3/4Zv と 1/2Zv の比、**3/4Zv/1/4Zv** : 各波形における 3/4Zv と 1/4Zv の比、**3/4Zt/1/4Zt** : 各波形における 1/2Zv と 1/4Zv の比、**3/4Zt** : てんかん性棘波が 3/4Zmax 以上の Zscore を保持する時間、**1/2Zt** : てんかん性棘波が 1/2Zmax 以上の Zscore を保持する時間、**1/4Zt** : てんかん性棘波が 1/4Zmax 以上の Zscore を保持する時間、**3/4Zt/1/2Zt**:各波形における 3/4Zt と 1/2Zt の比、**3/4Zt/1/4Zt** : 各波形における 3/4Zt と 1/4Zt の比、**3/4Zt/1/4Zt** : 各波形における 1/2Zt と 1/4Zt の比、**傾き** : Zmax と 1/2Zt の比 を用いた。各症例につき、2 群間で各パラメーターを、ウェルチの t 検定を用いて、統計学的に比較した。

また MRI 所見と病理診断から、FCD 群 (5 例)、non-FCD 群 (5 例)の 2 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 3 例は海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんであった。

【結果】

FCD 群では脳磁棘は限局した狭い範囲から出現し、周囲へ広がりを見せずに同一部位へ収束した。また 1 秒間の中で突発波は急峻で一峰性の波形形態を示した。これに対して、non-FCD 群では脳磁棘は広く周囲へ拡張し異なる脳葉へと収束した。また 1 秒間の中で波形は緩やかな多峰性の波形を示した。

各パラメーターにおいて、FCD 群と non-FCD 群で有意な差が認められたのは FCD 群 vs non-FCD 群でそれぞれ Zmax : 7.53 v s 5.7 (p<0.01)、1/2Zt msec:140.6 msec vs 472msec (p<0.01)、傾き:0.15 vs 0.057 (p<0.01)であった。その他の 8 個のパラメーターに関しては有意な差は認めなかった。

【考察】

FCD 群では非常に限られた部位からある時刻に急激に出現し速やかに消失しており、このことは FCD が内在性にてんかん原生を持ち、結果、非常に均一な電氣的放電が起こり、かつ、各脳磁棘が互いに強く同期しながらほぼ同時刻に最大値を示しているためと考えられた。また FCD 群は non-FCD 群に比べて周囲の拡張が少なくてんかん性ネットワークが狭いため各波形間のばらつきがなかったことにも起因していると考えられた。

これに対して、non-FCD 群では脳磁棘は周囲へ様々な脳葉を巻き込んで広く拡張する様子が描出され、突発波は複数の峰と裾野を持つ巨大な波形として認められた。各脳磁棘が拡張する仮定で干渉され不均一な形態となって脳表へ到達したためと考えられた。また海馬硬化を基盤として脳表から深い部位より緩やかに拡張するために傾きの小さななだらかな波形となったものと考えられた。他の 8 つのパラメータにおいて有意な差がでなかった理由として考えられるのは、症例数の不足の他に、特に non-FCD 群において病変の脳内の位置の相違により拡張機構が異なることが予想され、これらの均一性を保つ必要があると考えた。今後病変の存在する深さ、脳葉などのパラメータを両群ともにそろえることが必要と考えられた。FCD はその多様な病理像から MRI で見出すことが困難な症例が多数存在する。さらに、MRI で描出される病変のみの切除を行った場合には発作消失は 49%に過ぎないという報告もある。これは MRI で可視化できる病変の周囲にも dysmorphic tissue が存在していることを示している。それ故、FCD 病変への適切な手術戦略を考える上でも、病変を確実に特定し、病変が持つ異常な神経ネットワークを術前に把握することが必須である。

我々は本研究において、dSPM においてその波形形態から FCD の存在を疑いえること、さらには異常な神経ネットワークの描出が可能であることを示すことができた。これは術前診断の精度の向上させ、さらには外科的切除の対象とならないとされていた症例に対しても異常な電氣的活動の起点を描出することが可能となりより適切にてんかん症候群診断を行うことを可能とする。本研究の結果はてんかん症例へのより適切な治療戦略を立てる重要な一助となると考える。

【結論】

FCD 病変から出現する脳磁棘は大きく、限局した部位から一峰性に出現し急峻で速やかに消失する。