

【27】

氏 名	いた ばし ひさし 板 橋 尚
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第736号
学位授与の日付	平成26年10月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Electro- and magneto-encephalographic spike source localization of small focal cortical dysplasia in the dorsal perirolandic region （傍ローランド領域背側部の小さな皮質形成異常に対する脳波・脳磁図を用いた棘波信号源推定）
論文審査委員	（主査）教授 有 阪 治 （副査）教授 宮 本 智 之 教授 井 原 裕

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

限局性皮質形成異常（focal cortical dysplasia：FCD）は、薬剤抵抗性てんかんの原因の一つとして重要である。MRI上FCD病変が同定できれば、外科的切除術による高い発作消失率が期待できるが、小さなFCD病変はMRIで見逃される可能性がある。一方、脳波・脳磁図は広がりのある病変や多発性病変によるてんかん原性領域の推定には不向きだが、小さな単一病変に起因する場合は適している。

【目 的】

本研究では、脳波・脳磁図を用いたてんかん棘波の信号源推定の結果が、過去のMRIでは見逃されていた単一の小さなFCD病変の存在に気付く契機となり得るか否かを検討した。

【対象と方法】

東北大学病院てんかんモニタリングユニットにおいて27か月間に入院精査を行った181例のうち、MRI上、1脳回以内の小さな単一のFCDを疑わせる病変を認めた6例（男2例、女4例；15-41歳）を対象とした。各患者からはインフォームドコンセントを取得した。全例でMRIとFDG-PETに加え、42チャンネルの高密度電極を用いた脳波と160ないし200チャンネルのヘルメット型脳磁図の同時記録を行った。典型的な発作間欠時棘波をテンプレートに棘波を抽出し、加算平均した波形の頂点時刻において信号源を推定した。解析にはBESA Research 5.3を用いた。脳波・脳磁図それぞれを用いた棘

波の信号源推定を独立して行い、脳波・脳磁図により推定された信号源とMRI病変中心との距離、および脳波と脳磁図により推定された信号源間の距離を調べた。

【結 果】

全例に以下の共通点がみられた。①発作症状：感覚運動発作に始まっており、5例が下肢の感覚運動発作、1人が眼球の運動発作（偏視）であった。②発作間欠時脳波：頭蓋頂部に棘波・鋭波を認めた。③MRI：当施設での精査で傍ローランド領域背側部の小さな単一病変が明らかになるまで、他施設のMRIでは異常を指摘されていなかった。④小さな単一病変の大きさは20mm以下だった。⑤FDG-PETでは局所性の糖代謝低下を認めなかった。

脳波・脳磁図による発作間欠時棘波の信号源推定は、棘波が捉えられなかった1例を除いた5例に対し行った。脳波・脳磁図による信号源は、5例ともMRI病変中心部との距離が20mm以下の、病変に隣接した部位に推定され、発作症候とも合致していた。また、脳波と脳磁図による信号源間の距離も30mm以下であった。

【考 察】

本研究の対象である6例はいずれも感覚運動発作に始まる発作を呈していた。また全例ともMRIで傍ローランド領域背側部に小さな皮質形成異常を認め、発作症候と合致した所見であった。この領域から起こる発作活動は容易に感覚運動野に伝播する可能性があり、特に6例中5例において下肢の感覚運動野近傍に小さなFCDが見つかった点は興味深い。

MRIやFDG-PETでFCD病変を同定することができれば、外科的切除術により発作消失に至る可能性が高まることが知られている。しかし、小さなFCDは、MRIやFCD-PETで同定できなかつたり、見逃されたりする危険性がある。FCDは小さければ小さいほど脳の深部に位置することが知られており、通常MRIでは81%が見逃されていたと報告されている。本研究では、脳波・脳磁図で記録中に棘波を捉えられなかった1例を除いた5例でこうした「見逃されていた」MRI病変を明らかにできた。

本研究により、脳波・脳磁図による棘波信号源推定が傍ローランド領域背側部の単一の小さな皮質形成異常のような微妙なMRI異常を確かめるのに有用であることが明らかになった。感覚運動発作を伴う患者がMRI上、異常なしと判断されている場合には、発作症候に基づきMRIを再度見直すと共に、脳波・脳磁図を用いた棘波信号源推定の結果も踏まえた再評価を検討すべきである。

脳波・脳磁図による棘波信号源推定を行った5例全例で、病変中心部との距離は20mm以下であった。信号源推定は、非侵襲的に発作焦点となり得る病変の位置情報を得るための有用な評価手段であることが示唆された。一方、脳波・脳磁図により推定された信号源間の距離も全例で30mm以下であった。理論的には、脳磁図が接線方向成分のみをとらえる一方で、脳波は比較的動径方向成分に感受性が高いため、同一発生源からの等価電流双極子であっても、両者にずれが生じる可能性がある。しかし、本研究で対象とした傍ローランド領域背側部の単一の限局したてんかん原性領域からの棘波を加算平均した波形を評価することにおいては、脳波・脳磁図とも同等に有用であることが明らかとなった。

【結 論】

脳波・脳磁図によるてんかん棘波の信号源推定の結果が、過去のMRIでは見逃されていた単一の小さなFCD病変の存在に気付く契機となり得る。微妙なMRI異常を見逃すことなく同定するためには、発作症候に加え、棘波信号源推定の結果も考慮して、注意深く読影する必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

難治性てんかんの原因の一つである限局性皮質形成異常（focal cortical dysplasia：FCD）は病変が小さい場合に核磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging：MRI）で見逃される可能性が高い。申請論文では、脳波（electroencephalogram：EEG）と脳磁図（magnetoencephalogram：MEG）データから発作焦点を診断（信号源推定）するソフトウェアを用いて、MRIで描出される小さな単一FCDの同定が可能かを明らかにする目的で、過去のMRIで見逃されていた小さな単一のFCDがある難治性てんかん患者6例について臨床症状、MRI、FDG-PETおよび信号源推定を検討している。結果、1）全例で感覚運動発作を呈し、5例が下肢の感覚運動発作であり、発作症状はMRIのFCD病変と一致していたこと、2）FDG-PETは全例で糖代謝低下を認めなかったこと、3）信号源推定はMRI病変中心部との距離が20mm以下の、病変に隣接した部位に推定されたことを明らかにしている。これらの結果から、EEG・MEGによるてんかん棘波の信号源推定が、過去のMRIでは見逃されていた単一の小さなFCD病変の存在に気付く契機となり得ると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、多くのてんかん症例を診療している東北大学医学部附属病院てんかん科での検討であり、小児期から発症の罹病期間が長く多剤の抗てんかん薬内服でも発作が連日出現している難治性てんかん症例を研究対象としている。臨床データもそろっており、本研究方法は妥当なものである。本研究は東北大学倫理委員会の承認を得ている。非侵襲的検査であり、患者の同意を文書で得て適切に施行され倫理的に問題ない。

【研究結果の新奇性・独創性】

難治性てんかん患者のFCDの検出にはMRIとFDG-PETなどが従来使用されるが、小さい病変は検出できない、または見逃される可能性が高い。申請論文では、EEG・MEGによるてんかん棘波の信号源を推定できる新しい方法を用いて小さなFCDが同定できることを初めて明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、確立された新しい方法でEEG・MEGによるてんかん棘波の信号源推定を用いて、MRI上の病変との関連を数値化して評価している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、難治性てんかん患者のMRI上の小さなFCD病変とEEG・MEGによるてんかん棘波

の信号源推定が一致するかを試み、その結果、この信号源推定はMRIで見逃されやすい小さなFCDの同定が可能であることを明らかにしている。EEG・MEGによるてんかん棘波の信号源推定は、MRIの読影と異なり客観的にできるために、小さなFCDの同定が容易となる。小さなFCDが同定できれば、外科的治療をする場合に大いに役立つために臨床的に大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は臨床神経学の理論を学び、小児神経学の臨床にも秀でており、診療に役立つ研究を立案した後に、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Clinical Neurophysiology

125 : 2358-2363, 2014