

学 位 論 文 題 名

Thalamic asymmetry on interictal SPECT in patients
with frontal lobe epilepsy

(前頭葉てんかんにおける非発作時 SPECT での視床血流に関する研究)

学位論文内容の要旨

てんかんの発作焦点を検索する上で Positron emission tomography (PET) や Single photon emission computed tomography (SPECT) などの機能検査は比較的侵襲の少ない、臨床的に有用な検査である。 ^{18}F -FDG を用いた PET による非発作時検査では側頭葉てんかん患者の 60-90% において焦点での低糖代謝が報告されている。しかし、 ^{18}F -FDG を用いた PET 検査での焦点検出力はてんかんにより異なり、側頭葉てんかんに比べ、側頭葉外てんかんは劣っている。SPECT 検査ではてんかん焦点は非発作時検査で低血流部位として認められる。側頭葉てんかんでは側頭葉での血流低下が認められるとともに、低下側と同側の視床の血流低下も報告されている。SPECT 検査でも FDG を用いた PET 検査同様、側頭葉外てんかんでの焦点検索は容易でなく、検出力は側頭葉てんかんと比較すると劣っている。また側頭葉てんかんで報告されるような視床などの焦点外の血流低下に関する検討は側頭葉外てんかんでは十分になされていない。今回我々は側頭葉外てんかんのうち前頭葉てんかん患者における視床血流の変化がてんかん焦点検索に有用であるかを検討した。

対象は前頭葉てんかん患者 51 名とした。診断は臨床症状および脳波所見に基づいててんかんの専門医によってなされた。前頭葉てんかんは前頭葉内にてんかん原性域をもつてんかんの総称であるが、我々はその中で偏側性の運動性発作 (四肢の非対称な強直運動や頭部や眼球の偏位など) を呈し、MRI での特異所見を認めない患者について今回検討を行うこととした。そのような患者は 11 名 (男性 7 名、女性 4 名、16 歳~48 歳) であった。SPECT 検査は非発作時に 111MBq の ^{123}I -IMP を静注後 20 分間、3 検出器型 SPECT 装置 (GCA-9300) を用いて施行した。画像の再構成には Butterworth フィルターを用いた filtered back projection 法を用いた。前頭葉および視床の血流を検討するため、脳アトラスと個々人の MRI 画像を参照し、視床を含む連続する 2 スライスに前頭葉および視床に半自動的に関心領域を設定した。各領域で以下のように percent asymmetry index (%AI) を算出した。 $\%AI = 200 \times (R-L)/(R+L)$ 、R は各関心領域の右側の放射能カウント、L は各関心領域の左側の放射能カウントとした。前頭葉に関しては下部前頭葉、下部前頭側頭葉、上部前頭葉、上部前頭側頭葉の 4 つに分け、視床は 2 スライスを合わせて 1 領域とした。 $\%AI$ が 5% 以上のときを有意な左右差とした。SPECT 検査による左右差を臨床症状による焦点側と比較検討した。

視床の左右差は 11 名中 7 名に認められ、前頭葉の左右差は 6 名に認められた。3 名では視床、前頭葉ともに低下していたが、視床、前頭葉ともに同側の低下は 1 名のみであった。前頭葉のみ左右差を認めた症例は 3 例であり、そのうち 2 名は臨床症状による焦点側と一致していた。視床のみ左右差を認めた症例は 4 例あり、その全例が臨床症状による焦点側と一致していた。左右差自体は視床で 11 名中 7 名なのに比し、前頭葉領域では 2~3 名と少ないが統計的に有意な差はなかった。また視床では左右差のあった 7 名のうち 6 名で臨床症状による焦点側と一致していた。

今回の結果は前頭葉てんかんでの発作焦点検索に前頭葉自体に加え視床の血流を検討することの重要性を示している。今回の視床血流の検出には再構成後の FWHM が 10mm 以下の高い空間分解能を持つ 3 検出器型 SPECT に拠るところが大きいと思われる。これまでも非発作時 SPECT にて同側の視床血流の低下が側頭葉てんかんにおいて報告されており、側頭葉てんかんにおいて皮質下領域と臨床症状との関係についてこれまでにいくつか報告されている。Kotagal らは発作時ジストニアを呈する症例でのジストニアの偏位側による焦点側検索が可能であると報告し、Newton らは一側性のジストニアが反対側の基底核の血流上昇と関係があることを示した。これらの報告は皮質のみならず皮質下の左右差も臨床的有用性があることを示している。視床血流の左右差の機序は明らかではないが、視床皮質神経路のみならず視床自体の機能低下も重要な要因と思われる。視床が一部のてんかんにおいて発作の開始、伝播などに重要な役割を果たしているかもしれないとの報告がある。Mori らはてんかん重積発作により死亡した患者の神経病理学的研究を行い、皮質の傷害は少なく、視床は皮質からの 2 次的な要因でなく発作自体によって傷害を受けたのではないかと報告している。また Ko らは迷走神経刺激により対側の視床の血流上昇を報告している。側頭葉てんかんでは SPECT 検査を非発作時のみならず、発作時にも施行することにより発作焦点の検索に役立っている。発作時において側頭葉での血流変化に加え、側頭葉外の領域で焦点と同側の基底核での血流上昇、反対側の小脳血流上昇が報告されている。このような所見は側頭葉での所見が明らかでないときにも有用であると考えられている。発作時 SPECT は前頭葉てんかんなどの側頭葉外てんかんでも応用可能であるが、前頭葉てんかんは側頭葉てんかんに比し、発作時間が短く、発作伝播も早いため、側頭葉てんかんほど発作時 SPECT の実用性が高くなく、非発作時 SPECT 検査の重要性が相対的に高く、今回の研究のような前頭葉以外での所見は臨床的な有用性があると考えられる。今回の研究では視床血流の左右差を検討したがそのみでは焦点側の同定は可能であるが焦点そのものの同定ができない欠点がある。しかし焦点側の検索のみでも臨床的な有用性はあると思われる。また前頭葉てんかん症例のうち MRI 異常所見のない症例のみとし、脳波でなく臨床症状を焦点同定の基準とし、偏側性のある運動性発作を呈する症例としたために、最終的に対象となった症例数が少なくなった。これは MRI で異常所見があると視床血流に影響を与えると考えられることや、脳波検査では前頭葉の大きさや形状のために十分に発作焦点を検索できないことが多いが、臨床症状の偏側性は焦点側を示唆するとの報告があることを考慮したためであるが、今後さらなる大規模の検討が必要であると思われる。

今回の結果から前頭葉てんかんにおける非発作時 SPECT 検査での視床血流の左右差が焦

点検索において前頭葉自体の検討に追補的な役割を果たすと考えられる。また、今回の研究により前頭葉てんかんのより詳細な診断に役立ち、さらなる病態解明に寄与し、治療法の確立の一助となると期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男
副 査 教 授 田 代 邦 雄
副 査 教 授 小 山 司
副 査 教 授 玉 木 長 良

学位論文題名

Thalamic asymmetry on interictal SPECT in patients with frontal lobe epilepsy

(前頭葉てんかんにおける非発作時 SPECT での視床血流に関する研究)

本研究の目的は前頭葉てんかん患者における視床血流の変化がてんかん焦点検索に有用であるかを評価することである。

臨床症状および脳波所見に基づきてんかんの専門医によって前頭葉てんかんと診断された患者 51 名のうち、片側性の運動発作（四肢の非対称な強直運動や頭部や眼球の偏位など）を呈し、かつ MRI で異常所見のない症例 11 例（男性 7 名、女性 4 名、16 歳～48 歳）のみを対象として検討された。SPECT 検査は非発作時に 111MBq の ^{123}I -IMP を静注後 20 分間、3 検出器型 SPECT 装置 (GCA-9300) を用いて施行された。画像の再構成には Butterworth フィルターを用いた filtered back projection 法が用いられた。前頭葉および視床の血流を検討するため、脳アトラスと個々人の MRI 画像を参照し、視床を含む連続する 2 スライスに前頭葉および視床に半自動的に関心領域を設定された。各領域で以下のように percent asymmetry index (%AI) を算出した。 $\%AI = 200 \times (R-L)/(R+L)$ 、R は各関心領域の右側の放射能カウント、L は各関心領域の左側の放射能カウントとした。前頭葉に関しては下部前頭葉、下部前頭側頭葉、上部前頭葉、上部前頭側頭葉の 4 つに分け、視床は 2 スライスを合わせて 1 領域とした。%AI が 5% 以上のときを有意な左右差とされた。SPECT 検査による左右差を臨床症状による焦点側と比較検討された。

視床の左右差は 11 名中 7 名に認められ、前頭葉の左右差は 6 名に認められた。3 名では視床、前頭葉ともに低下していたが、視床、前頭葉ともに同側の低下は 1 名のみであった。前頭葉のみ左右差を認めた症例は 3 例であり、そのうち 2 名は臨床症状による焦点側と一致していた。視床のみ左右差を認めた症例は 4 例

あり、その全例が臨床症状による焦点側と一致していた。左右差自体は視床で11名中7名なのに比し、前頭葉領域では3名と少ないが統計的に有意な差はなかった。また視床では左右差のあった7名のうち6名で臨床症状による焦点側と一致していた。今回の結果は前頭葉てんかんでの発作焦点検索に前頭葉自体に加え視床の血流を検討することの重要性が示唆された。

口頭発表に際し田代教授から脳波所見と SPECT 所見の一致率、視床血流低下の意味付け、服用薬剤の影響について、玉木教授から FDG-PET と非発作時 SPECT の焦点検出力の違い、視床血流左右差の正常範囲の程度、前頭葉てんかんの発作時 SPECT の有用性について、小山教授から除外された MRI 異常所見を認めた症例での視床血流左右差の有無、てんかん症候学と視床所見の関わり、てんかん外科治療における視床低血流の意義について、宮坂教授から SPECT 空間分解能、視床の核で分割した関心領域設定の可能性、基底核の血流左右差の有無についての質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は自験例や文献を引用し、概ね妥当な回答を行なった。

これまで側頭葉てんかんにおいて視床血流の左右差が焦点検索に有用であることを報告した研究はあるが、前頭葉てんかんにおいて視床血流の左右差の有用性についてはじめて明らかにした点で本研究は評価され、学位論文に値するものと判断した。

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。