

学位論文題名

全頭型脳磁計を用いた特発性全般てんかんの脳磁図解析

—側頭葉てんかんととの比較検討—

学位論文内容の要旨

てんかんは脳内の過剰な電気活動によって生じる発作を主徴とする疾患である。特発性全般てんかん(idiopathic generalized epilepsy:IGE)は、若年者に発症し、多くは成人期までに発作が消失するという年齢依存性の経過をとる。てんかんに特徴的な脳内の過剰かつ突発性の電気活動はてんかん発射と呼ばれ、近年、脳磁図(magnetoencephalography:MEG)を用いたてんかん発射の検出、記録が行われるようになってきている。脳磁図は、1.多チャンネルの脳磁計を使用することにより高い空間解像度が得られる、2.脳磁場は発生した場所からの距離にのみ依存して減衰し、途中の組織の種類によって影響を受けないといった利点を有するため、脳磁図を用いることによりてんかん発射に関して詳細な情報を得ることができる。また、記録された脳磁場から等価電流双極子(equivalent current dipole:ECD)を計算することにより、脳内電気活動の電流源を推定することが可能である。従来、症候性局在関連てんかん患者に関する脳磁図研究が多く行われており、脳磁場から計算した ECD の位置は、頭蓋内脳波によって決定されたてんかん原性領域とよく一致することが報告されている。しかしながら、IGE に関しては脳磁図所見の検討はほとんど行われていない。本研究では、IGE 症例において全頭型脳磁計を用いて脳磁図計測を施行し、症候性局在関連てんかんである側頭葉てんかん(temporal lobe epilepsy:TLE)症例の脳磁図所見との比較検討を行った。

対象は、北海道大学医学部附属病院で脳磁図検査を受けたてんかん患者 150 例である。この中で脳磁図によっててんかん発射を検出・記録することのできた IGE 患者は 14 例(男性 5 例、女性 9 例)、TLE 患者は 10 例(男性 5 例、女性 5 例)であり、本研究ではこれらの症例に関して検討を行った。脳磁図計測は 4D-Neuroimage 社製 204 チャンネルの全頭型脳磁計を用いた。この脳磁計では計測の感度を高めるために 2 個のチャンネルを組み合わせることにより 1 箇所計測地点におけるセンサーが構成されている。計測はシールドルーム内にて行い、サンプリング周波数は 600Hz、高周波フィルターは 200Hz、低周波フィルターは 0.1Hz とした。同時に国際基準である 10-20 法に従って脳波記録を行った。

IGE、TLE の各症例において計測された脳磁図波形の視察を行い、同時に記録された脳波所見と比較しながら、てんかん性の突発波(棘波)を同定した。脳磁図上の棘波の出現部位および局在を検討するために、各センサーにおいて棘波の出現する頻度を各症例に関して求めた。この際、各症例につき 10 個の棘波、ただし計測された棘波が 10 個未満の場合にはすべての棘波を検討の対象とした。各棘波に関して、所見の認められたセンサー数を求め、それぞれの症例毎に棘波の出現するセンサー数の平均値を計算した。

電流源解析に関しては、IGE、TLE の各症例において計測された脳磁図上のそれぞれの棘波に関して、single dipole model に基づくアルゴリズムを用いて ECD 推定を行った。この計算により、ECD 座標および ECD の妥当性をあらわす評価関数である goodness of fit(以下 GOF)が算出される。今回の検討では、棘波の起始部からピークにかけて 1.7ms 間隔で ECD

推定を行い、各棘波において GOF が最大値をとる ECD を求めた。各症例において GOF の最大値の平均値を計算した。この際、各症例につき 10 個の棘波、ただし計測された棘波が 10 個未満の場合にはすべての棘波を検討の対象とした。GOF が 90%以上の値をとる ECD に関しては、患者の MRI 上に重ねあわせて、位置の検討も行った。

脳磁図波形の視察では、IGE および TLE の全例においてすべての脳波上のてんかん性の棘波または棘徐波複合に対応して、脳磁図上に棘波を認めた。IGE 症例では、棘波は左右両側性に多数のセンサーにおいて認められ、棘波の出現頻度が 50%より大であるセンサーは左右両側性に分布していた。TLE 症例では、棘波は脳波上の棘波と同側のセンサーにおいてのみ認められ、棘波の出現頻度が 50%より大であるセンサーは、片側の側頭領域の限局した領域にのみ分布していた。各症例毎の棘波が認められるセンサー数は、IGE 症例で 99 から 102(平均 101)、TLE 症例では 40 から 51(平均 44)であった。

電流源解析では、IGE 症例の各棘波において計算した ECD の GOF の最大値はすべて 90(%)未満であった。各症例毎の GOF の最大値の平均値は 51.0 から 70.0(平均 60.0)であった。TLE 症例では 4 例において GOF が 90%以上の ECD を持つ棘波が認められ、これらの ECD を患者の MRI に重ねあわせると、ECD は棘波の出現している側と同じ側の側頭葉内に集積していた。各症例毎の GOF の最大値の平均値は 72.4 から 88.3(平均 81.7)であった。

本研究の結果からは、IGE、TLE の双方において、てんかん発射を反映した所見である脳波上の棘波を脳磁図上で棘波として高頻度に検出できることが示された。棘波の出現頻度の高いセンサーは、TLE 症例では片側の側頭領域に限局して認められたのに対して、IGE 症例では左右両側性に広範囲に分布していた。棘波の出現しているセンサー数に関しては、IGE 症例は TLE 症例よりも多数である傾向が認められた。以上の結果から、TLE と比較して IGE の脳磁図所見は広範性、両側性であることが特徴であり、棘波の出現部位および範囲によって両者を鑑別することが可能であると考えられた。

TLE 症例の電流源解析において、GOF が 90%以上の値をとる ECD が得られ、これらが棘波の出現する側の側頭葉に集積していたことから、TLE に関しては ECD 推定を行うことにより、てんかん発射の生起する領域を明らかにできる可能性が示唆された。てんかん発射の発生源の位置は、てんかん原性領域を決定する上で有用な情報であり、臨床発作症状と脳磁図の ECD の位置をあわせて検討することにより、精度の高い TLE の診断を行うことができると考えられる。これに対して IGE 症例の ECD の GOF は TLE 症例と比較して明らかに低値である傾向が認められ、IGE では妥当性の高い電流源推定が不可能であるということが示唆された。このことは single dipole model による ECD 推定という電流源推定のモデルが、IGE のてんかん発射の電流源解析には適合しない可能性があることを示している。したがって今回の結果からは、IGE のてんかん発射が脳皮質の一部の発火とそれに引き続く皮質内伝播という、症候性局在関連てんかんと同様のモデルでは説明できないことが示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 山 司

副 査 教 授 福 島 菊 郎

副 査 教 授 真 野 行 生

学 位 論 文 題 名

全頭型脳磁計を用いた特発性全般てんかんの脳磁図解析

－側頭葉てんかんと比較検討－

てんかんは脳内の過剰な電気活動によって生じる発作を主徴とする疾患である。特発性全般てんかん(idiopathic generalized epilepsy:IGE)は、若年者に発症し、多くは成人期までに発作が消失するという年齢依存性の経過をとる。てんかんに特徴的な脳内の過剰かつ突発性の電気活動はてんかん発射と呼ばれ、近年、脳磁図を用いたてんかん発射の検出、記録が行われるようになってきている。本研究では、IGE 症例において全頭型脳磁計を用いて脳磁図計測を施行し、症候性局在関連てんかんである側頭葉てんかん(temporal lobe epilepsy:TLE)症例の脳磁図所見との比較検討を行った。

北海道大学医学部附属病院で脳磁図検査を受けたてんかん患者 150 例のうち、脳磁図によっててんかん発射を検出・記録することのできた IGE 患者 14 例、TLE 患者 10 例を検討の対象とした。計測はシールドルーム内にて行い、同時に国際基準である 10-20 法に従って脳波記録を行った。脳磁図波形の視察では、IGE および TLE の全例においてすべての脳波上のてんかん性の棘波に対応して脳磁図上に棘波を認めた。棘波は IGE 症例では左右両側性に広範囲に認められたのに対して、TLE 症例では脳波上の棘波と同側の側頭領域に高頻度に出現していた。各症例毎の棘波が認められるセンサー数は、IGE 症例は TLE 症例よりも多数である傾向が認められた。電流源解析では、IGE 症例の各棘波において single dipole model により計算した equivalent current dipole (ECD) の goodness of fit (GOF) は、TLE 症例よりも低値をとる傾向が認められた。TLE 症例では 4 例において GOF が 90%以上の ECD を持つ棘波が認められ、これらの ECD を患者の MRI に重ねあわせると、ECD は棘波の出現している側と同じ側の側頭葉内に集積していた。これらの結果からは、IGE、TLE の双方において、てんかん発射を反映した所見である脳波上の棘波を脳磁図上で棘波として高頻度に検出できること、および TLE と比較して IGE の脳磁図所見は広範性、両側性であることが特徴であり、棘波の出現部位および範囲によって両者を鑑別できることが示唆された。電流源解析の結果からは、IGE

では妥当性の高い電流源推定は不可能であり、single dipole model は IGE のてんかん発射の電流源解析には適合しないと考えられた。すなわち IGE のてんかん発射が脳皮質の一部の発火とそれに引き続く脳内伝播という、症候性局在関連てんかんと同様のモデルでは説明できないことが示唆された。

質疑応答では、真野教授から、加齢および抗てんかん薬投与が脳磁図所見におよぼす影響、IGE 症例の棘波における部位による位相差の有無について質問があった。これに対して申請者は、加齢および抗てんかん薬投与の影響は脳磁図の背景活動に対するものが主であり、てんかん性棘波に及ぼす影響は小さいと考えられること、および一定の傾向を持った位相差は認められなかったことを回答した。次いで福島教授から、脳波のチャンネル数を増やした上で脳波と脳磁図のてんかん性棘波に対する感度を比較する必要性、IGE 症例の脳磁図にみられた全般性棘波に対して single dipole model を適用することの妥当性、脳磁図にのみ所見のみられる棘波の出現した症例数、脳磁図上の棘波の判定基準に関して質問があった。これに対して申請者は、脳波と脳磁図の感度を厳密に検討するには頭蓋内脳波との比較が必要であるが、本研究の結果からは脳磁図が脳波よりも鋭敏に棘波を検出できる可能性があること、視察で広範囲に棘波を認める場合でも single dipole model が妥当である場合があること、およそ半数以上の症例において脳磁図上にのみ出現する棘波が認められたこと、脳磁図上のてんかん性棘波の判定基準にはいまだ厳密なものはないことを回答した。

この論文は、脳磁図により IGE と TLE を明確に区別できること、および IGE の脳磁図上の棘波が脳皮質の一部分に起源を持つ可能性は低いことをはじめ示したという点で高く評価される。今後、種々のてんかん症候群に対して脳磁図の応用をすすめていくことにより、てんかんの病態の解明がさらに進展することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院研究科における研鑽と併せ、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。