

表 題 片側扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん：MRIによる形態学的解析と臨床および病理学的所見に関する研究

論文の区分 論文博士

著 者 名 木村 有喜男

所 属 自治医科大学附属病院 放射線科

2014年 10月 15日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 放射線診断学
職名・氏名 教授 杉本英治

目次

片側扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん： MRI による形態学的解析と臨床および
病理学的所見に関する研究

はじめに	2
目的	2
方法	3
結果	12
考察	22
結論	26
参考文献	26

1. はじめに

外科的治療の対象となるてんかんの原因として海馬硬化症は最も多い疾患の1つである[1]。同じく大脳辺縁系的一部分である扁桃体もてんかんの原因として重要であるが、海馬に比べあまりよく知られていない。側頭葉てんかん患者の頭蓋内脳波での焦点診断にて、5～10%に扁桃体に焦点が疑われたとの報告がある[2,3]。てんかんの原因となった扁桃体の異常としては、神経節膠腫、星状細胞腫などの腫瘍性病変、血管奇形や血管腫などの血管病変、その他、扁桃体硬化症、限局性皮質異形成などが知られている[4]。

近年、側頭葉てんかんの原因として、海馬に異常がなく、非腫瘍性と考えられる、片側扁桃体腫大例の報告が増えている[1,2,5,6]。この病態は薬剤治療のみでコントロール可能で、外科的治療を必要としない例が大部分を占めるため、扁桃体腫大の特徴についてはあまり知られていない。

2. 目的

このような背景から、側頭葉てんかんを伴う扁桃体腫大患者の放射線学、病理学的な検討が必要であると考えた。MRIにて扁桃体腫大を有する側頭葉てんかん患者に外科的切除がなされ、病理像にて扁桃体のみならず同側の側頭葉前部にも限局性皮質異形成が存在する症例を2例経験した。そこで、後方視的に扁

扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者を検索し、MRI 画像と臨床所見、切除例ではその病理像を検証することを目的とした。

3. 方法

3.1 対象

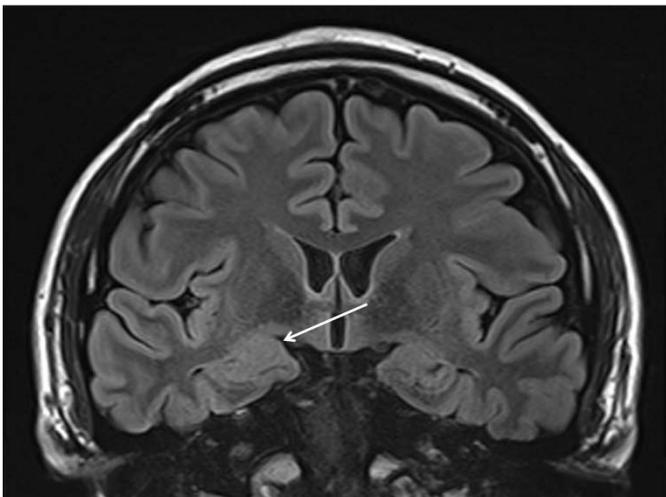
国立精神・神経医療研究センター病院において、2003年3月から2012年8月に頭部MRIを撮影した16,951例のうち、後方視的に放射線科読影レポートの電子データを検索し、側頭葉てんかんの精査のために撮影された732例を対象とした。MRI画像での片側扁桃腫大は視覚的に評価した(図3.1)。各患者カルテを参照し、片側扁桃の腫大があり、かつ腫大扁桃と同側の側頭葉領域にてんかん焦点が疑われる患者を選択した。側頭葉てんかんの診断は複雑部分発作の存在に基づいて診断した[7]。6人の患者(No.1, 5, 6, 10および13)は全身性强直間代発作を生じているが、脳波所見にて扁桃腫大側と一致する側頭葉に焦点が存在していた。

MRIの評価として、以下の4つを除外項目とした。

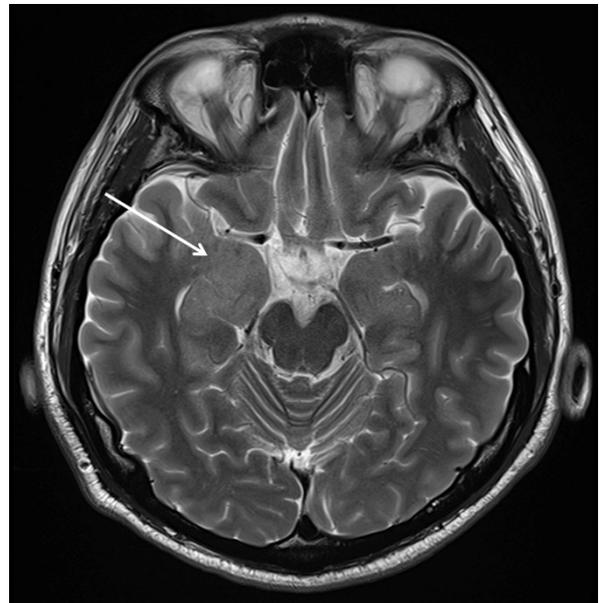
- (1) 石灰化、嚢胞変化、造影増強効果を示す、など腫瘍を疑う所見
- (2) 海馬の萎縮や異常高信号など海馬硬化症を疑う所見
- (3) 脳炎、髄膜炎、頭部外傷、脳梗塞、脳出血、頭部手術歴がある

(4) 海綿状血管腫、脳動静脈奇形などの血管系の異常がある

結果として23例の側頭葉てんかんの焦点側と同側の片側扁桃腫大例が得られた(表1,2)。9人が男性、14人が女性であった。平均年齢は36.8歳(標準偏差19.5, 範囲12~77)で、てんかん発症時の平均年齢は29.8歳(標準偏差22.4)であった。発症からの年数、薬物治療への反応、発作間欠期の脳波などの臨床所見も検索した。20人(女性12人、男性8人)の正常ボランティアをコントロール群とした。平均年齢は42.7歳(標準偏差15.5, 範囲22~65)。この研究は施設内治験審査委員会に許可を得て施行した。



FLAIR 冠状断像



T2 強調横断像

図3.1：右扁桃体腫大症例(患者No.12)37歳男性、3年前発症の右側頭葉てんかん。右扁桃体が腫大している(矢印)。

表 1 : 1.5 テスラ MRI で撮影した 9 例の臨床情報

患者 No.	年齢/性別 (歳)	臨床所見				現在の状態	
		発症年齢 (歳)	けいれんの型	脳波の異常側	扁桃体腫 大側**	治療後の発作 頻度	現在の処方
1*	23/女	3	GTC	左	左	なし	なし (焦点切除後)
2*	25/女	20	CPS	右	右	なし	なし (焦点切除後)
3	40/女	4	CPS	右	右	なし	CBZ
4	47/男	47	CPS	左	左	1-2 回/月	CBZ
5	23/女	17	GTC	左	左	なし	CBZ
6	30/女	24	GTC	左	左	なし	CBZ, ZNS
7	19/女	19	CPS	左	左	なし	PB
8	15/女	5	CPS	左	左	1 回/年	CBZ, CZP
9	77/男	75	GTC	右	右	なし	CBZ

CPS, complex partial seizure (複雑部分発作) ; GTC, generalized tonic-clonic seizure (全身性強直間代発作) ; CZP, clonazepam (クロナゼナム) ; CBZ, carbamazepine (カルマバゼピン) ; PB, phenobarbital (フェノバルビタール) ; ZNS, zonisamide (ゾニサミド)

*病理所見あり. **MRI での視覚評価.

表 2：3 テスラ MRI で撮影した 14 例の臨床情報および MRI 解析結果

患者 No.	年齢/性 別 (歳)	臨床所見			MRI 解析						現在の状態	
		発症年齢 (歳)	けいれ んの型	脳波の 異常側	扁桃体 腫大側 *	扁桃体容積 (mm ³)		海馬容積 (mm ³)		側頭葉前部 の灰白質容 量の増加**	治療後の 発作頻度	現在の処方
						右	左	右	左			
10	38/男	18	GTC	右	右	2349	1926	6194	5154	—	1 回/月	CBZ
11	55/男	40	CPS	右	右	1874	1550	4901	4453	+	なし	ZNS
12	37/男	34	CPS	両	右	2918	2035	5663	4709	+	1 回/3 か月	CBZ
13	19/女	9	GTC	右	右	2315	2140	4949	3990	—	なし	CZP
14	54/男	52	CPS	右	右	2027	1908	5288	5560	—	1 回/月	CBZ
15	66/女	66	CPS	左	左	1639	2491	4380	4903	+	なし	CBZ
16	65/男	62	CPS	左	左	1439	1917	3716	3280	+	なし	CBZ
17	51/女	49	CPS	右	右	2165	1546	5040	4640	+	なし	CBZ
18	34/女	34	CPS	右	右	2681	2168	4633	4260	—	なし	CBZ
19	18/女	15	CPS	左	左	2117	2470	5535	5450	+	なし	CBZ, CZP
20	12/男	11	CPS	右	右	2116	1756	5058	4409	—	1 回/月	CBZ
21	22/女	8	CPS	左	左	1458	1570	4011	4308	—	なし	LEV
22	13/男	12	CPS	左	左	2121	2336	4864	4938	—	なし	LEV
23	63/女	61	CPS	右	右	2192	1628	4475	3898	+	なし	CBZ

CPS, complex partial seizure (複雑部分発作) ; GTC, generalized tonic-clonic seizure (全身性強直間代発作) ; CZP, clonazepam (クロナゼナム) ; CBZ, carbamazepine (カルマバゼピン) ; PB, phenobarbital (フェノバルビタール) ; ZNS, zonisamide (ゾニサミド) ; LEV, levetiracetam (レベセラセタム) . * MRI での視覚評価. ** z 値 > 2 を有意とした. + : 有意差あり、— : 有意差なし.

3.2 MRI 撮影

脳 MRI は全て発作間欠期に撮影した。9 人（表 1、患者 No.1~9）は 1.5 テスラ MRI（Magnetom Symphony、Siemens 社製）で、14 人（表 2、患者 No.10~23）は 3 テスラ MRI（Achieva、Philips 社製）で撮影された。撮影プロトコールは以下の通りである。(a)3D-T1 強調矢状断像（magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo sequence ; MPRAGE 法）、(b)T2 強調横断像（高速スピネコー法）、(c)FLAIR(fluid-attenuated inversion recovery) 冠状断像、(d)STIR(turbo short-tau inversion recovery) 冠状断像、さらにガドリニウム造影の依頼があった症例では造影剤投与後に再度(a)の撮影を加えた（投与量：0.1mmol/kg 体重）。撮影パラメータは以下の通りである。(a) repetition time (TR)/echo time (TE)/flip angle (FA)/ number of excitations (NEX) of 1600 ms/2.64 ms/15°/1 or 7.12 ms/3.4 ms/10°/1, 1.2-mm or 0.60-mm thickness with no gap, 144 or 300 slices, 256 × 256 or 260 × 320 matrix, 26 cm field of view (FOV); (b) TR/TE/FA/NEX; 3,800 ms/95 ms/150°/1 or 4,507 ms/80 ms/90°/2, 5.0 mm or 3.0mm thickness with 1.8mm or 1.5mm gap, 20 slices or 34 slices, matrix; 291 × 512 or 365 × 368, 25 cm FOV; (c) TR/TE/FA/NEX; 9,000 ms/101 ms/170°/1 or 10,000 ms/120 ms/90°/2, 5.0 mm or 3.0 mm thickness with 1.8 mm or 1.5 mm gap, 20 slices or 35-42 slices, matrix; 179 × 256 or 202 × 320, 25 cm FOV; (d) TR/TE/inversion time (TI)/FA/NEX of 4,200 ms/81

ms/180 ms/180°/1 or 4724 ms/80 ms/220 ms/90°/2, 5.0 mm thickness with 1.0 mm gap or 3.0 mm thickness with 1.5 mm gap, 20 or 34 slices, 224 × 512 or 204 × 312 matrix, 25 cm FOV. 全てのコントロール群は 3 テスラ MRI にて同様のプロトコールにて撮影している。

3.3 MRI 解析

3 テスラ MRI で撮影された 14 人の患者群（表 2、患者 No.10~23）と 20 人のコントロール群の 3D-T1 強調像（MPRAGE 法）を用い解析した。患者群は男性 7 人、女性 7 人、平均年齢は 39.1 歳（標準偏差 19.9, 範囲 12~66）である。

脳画像解析法として以下の FreeSurfer および Voxel-based morphometry (VBM) を使用した。FreeSurfer は脳の各構造の容積の算出が可能で、コントロール群との容積比較が可能となる。しかし、内蔵されている特定部位のみの解析に限られる。一方、VBM は容積の算出は不可能だが、灰白質容量での比較により Z 値マップを作成することで、有意差のある任意の領域を容易に確認することができる。それぞれ長所短所があるため、双方を用いて解析を行うこととした。

3.3.1 FreeSurfer での扁桃体と海馬の容積および側頭極の皮質厚の算出

脳画像解析ソフトである FreeSurfer (version 5.1,

<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)を用い、14 人の患者群と 20 人のコントロール群の扁桃体と海馬の容積および側頭葉極 (temporal pole) の皮質厚をそれぞれ算出した。いずれの領域の関心領域は内蔵設定されており、自動的に算出される。FreeSurfer では側頭葉前部 (anterior temporal lobe) が定義されていないため、限局した範囲である側頭葉極を用いた。扁桃体の関心領域の一例を図 3.2 に示す。以下の統計解析には分散分析を用いた。扁桃体については、グループ (患者群、コントロール群) を被験者間要因とし、扁桃体容積 (腫大、非腫大) を被験者内要因とする 2×2 の分散分析を用いた。通常、扁桃体の容積は非対称であるため、すべての被験者において、腫大側と非腫大側を一義的に定義することが可能である。ただし、腫大・非腫大は患者群においてのみ定義される用語であるが、今回はコントロール群においても扁桃体容積の大きな側を腫大とし、小さな側を非腫大と定義する。海馬についても扁桃体と同様に、グループ (患者群、コントロール群) を被験者間要因とし、海馬容積 (扁桃体の腫大側、扁桃体の非腫大側) を被験者内要因とする 2×2 の分散分析を用いた。海馬も扁桃体同様に容積は非対称性を有するため、全ての被験者において、一義的に定義することが可能である。側頭極の皮質厚についても海馬と同様に、グループ (患者群、コントロール群) を被験者間要因とし、側頭極の皮質厚 (扁桃体の腫大側、扁桃体の非腫大側) を被験者内要因とする 2×2 の分散分析を用いた。側頭極も海

馬、扁桃体同様に容積は非対称性を有するため、全ての被験者において、一義的に定義することが可能である。有意水準は5%未満とした。

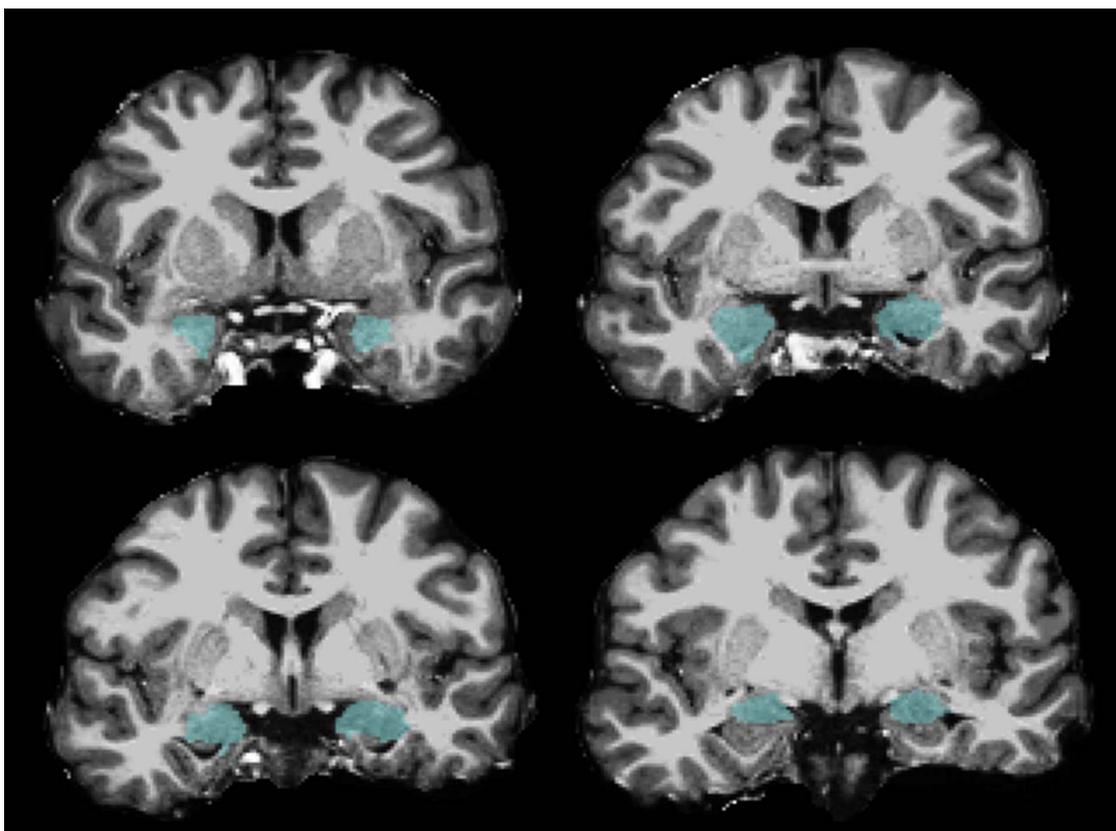


図 3.2 : FreeSurfer の自動選択による両側扁桃体の関心領域設定 (扁桃体を青色表示、コントロール群の一例)

3.3.2 側頭葉前部の VBM

側頭葉前部の灰白質容量を評価には、Statistical parametric mapping version 8 (SPM8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, ロンドン、イギリス) に、Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL)

アルゴリズムを付加して使用した[8]。統計解析は 20 例のコントロール群の画像データより標準脳（全脳）を作成し、各患者の画像を標準脳とそれぞれ比較解析し、Z 値 $【z\text{-score} = ([\text{control mean}] - [\text{individual value}]) / (\text{control SD})】$ を算出した[9]。Z 値 2 以上を有意とした。

3.4 病理学的検索

2 症例（患者 No.1,2）が外科的切除術を受けた。いずれの患者からも 4%パラホルムアルデヒドにて固定したパラフィン包埋された扁桃体、海馬、側頭葉の標本を作成した。扁桃体の標本は評価可能な断片に、側頭葉の標本は皮質に垂直な断面に切除した。海馬は長軸に垂直な断面に切除した。6 μ m 厚に切除した連続切片を HE (hematoxylin and eosin)染色および KB (Klüver-Barrera)染色にて評価した。免疫染色は Ventana Discovery 自動染色装置（Ventana, Tucson, AZ）にて行った。染色の種類は、SMI31（抗ニューロフィラメント抗体）、抗 GFAP 抗体、抗ビメンチン抗体、抗 NeuN 抗体を使用し、光学顕微鏡にて評価した。評価は一人の神経病理医が診断した。限局性皮質異形成の評価については国際抗てんかん連盟（International League Against Epilepsy: ILAE）の分類に従った[10]。

4. 結果

4.1 臨床所見

1.5 テスラ MRI で撮影された 9 人の患者群は表 1 に、3 テスラ MRI で撮影された 14 人の患者群は表 2 に示した。23 人のうち 17 人は複雑部分発作を、6 人は全般性強直間代発作を認めた。全般性強直間代発作を認めた 6 人はすべて片側の側頭葉に発作焦点が疑われたため、側頭葉てんかんに含めた。脳波検査での焦点診断では、11 人は左側頭葉に、11 人は右側頭葉に、1 人は両側側頭葉であった。22 人は腫大扁桃体と同側の側頭葉に焦点が、1 人のみは両側性が疑われた。21 人は薬剤治療により発作のコントロールが可能であったが、残り 2 人（患者 No.1,2）は難治性であったため、選択的海馬扁桃体切除および側頭葉部分切除術が施行された。それぞれ術後 10 年と 8 年が経過しており、いずれも無投薬にて発作の再発は認めていない。

4.2 MRI 解析

4.2.1 扁桃体と海馬の容積および側頭極の皮質厚（FreeSurfer 解析結果）

患者群の腫大側の扁桃体容積は、平均値 2244.4 mm³（標準偏差 345.6, 範囲 1570~2918）で、非腫大側の扁桃体容積は、平均値 1816.5 mm³（標準偏差 272.5, 範囲 1439~2168）であった。患者群の腫大扁桃体と同側の海馬容積は平均値

4934.3 mm³ (標準偏差 677.6, 範囲 3280~6194) で、非腫大扁桃側側の海馬容積は平均値 4541.5 mm³ (標準偏差 578.7, 範囲 3898~5560) であった。患者群の腫大扁桃側と同側の側頭極の皮質厚は平均値 4.06 mm (標準偏差 0.22, 範囲 4.41~3.67) で、非腫大扁桃側側の側頭極の皮質厚は平均値 3.87 mm (標準偏差 0.29, 範囲 4.20~3.10) であった。一方、コントロール群では、腫大扁桃側容積は平均値 1768.4 mm³ (標準偏差 226.1, 範囲 1313~2214) で、非腫大扁桃側容積は平均値 1683.5 mm³ (標準偏差 229.5, 範囲 1225~2140) であった。コントロール群の腫大扁桃側と同側の海馬容積は平均値 4246.6mm³ (標準偏差 450.5, 範囲 4907~3338) で、非腫大扁桃側と同側の海馬容積は平均値 4192.8 mm³ (標準偏差 443.6, 範囲 4704~3263) であった。コントロール群の腫大扁桃側と同側の側頭極の皮質厚は平均値 3.84 mm (標準偏差 0.24, 範囲 4.25~3.42) で、非扁桃側と同側の側頭極の皮質厚は平均値 3.89 mm (標準偏差 0.31, 範囲 4.55~3.47) であった。

統計解析結果を以下に示す。扁桃側容積において、いずれの主効果 [グループ: $F(1, 32) = 12.0, p < 0.01$, 扁桃側容積: $F(1, 32) = 83.8, p < 0.01$] およびそれらの交互作用 [$F(1, 32) = 37.5, p < 0.01$] に有意差を認めた。次に、単純主効果の検定の結果 (図 4.1)、患者群、コントロール群ともに扁桃側容積の有意差を認めた [患者群: $F(1, 32) = 116.8, p < 0.01$ 、コントロール群: $F(1, 32) = 4.59,$

$p < 0.05$]. つまり、両群とも腫大側の扁桃体容積が非腫大側に比べて有意に増大していた。一方、群間差については、扁桃体腫大側のみ群間差が有意であり、 $[F(1, 64) = 26.6, p < 0.01]$ 、非腫大側では有意差が認められなかった $[F(1, 64) = 2.1, p = 0.15]$ 。つまり、腫大側でのみ患者群における扁桃体容積がコントロール群より有意に増大していた。

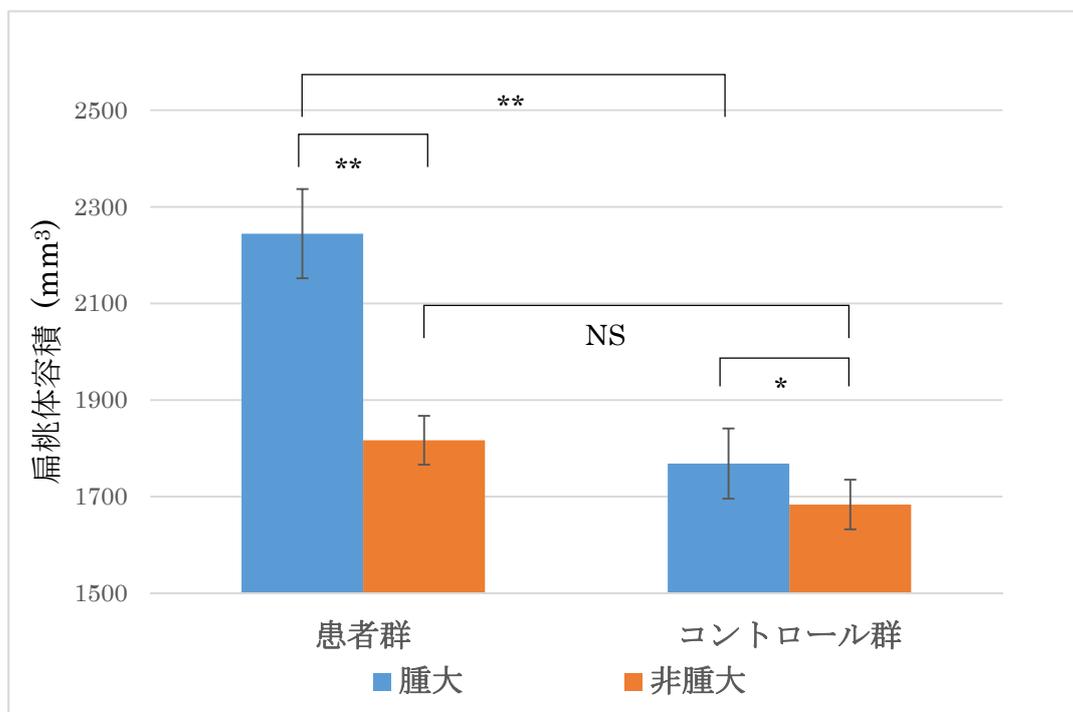


図 4.1 患者群とコントロール群における扁桃体容積の比較

患者群の腫大と非腫大扁桃体、コントロール群の腫大と非腫大扁桃体、患者群の腫大扁桃体とコントロール群の腫大扁桃体において有意差を認めた。患者群の非腫大扁桃体とコントロール群の非腫大扁桃体では有意差は認められなかった。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, NS: not significant, error bar: standard error (SE)

海馬容積において、いずれの主効果 [グループ: $F(1, 32) = 10.0, p < 0.01$, 海

馬容積： $F(1, 32) = 12.0, p < 0.01$] およびそれらの交互作用 [$F(1, 32) = 6.6, p < 0.05$] に有意差を認めた。次に、単純主効果の検定の結果（図 4.2）、患者群の海馬容積に有意差が認められたが、コントロール群には認められなかった [患者群： $F(1, 32) = 18.2, p < 0.01$ 、コントロール群： $F(1, 32) = 0.4, p = 0.54$]。つまり、患者群でのみ扁桃体腫大側の海馬が非腫大側の海馬よりも増大しており、コントロール群では有意な増大は認められなかった。一方、群間差については、扁桃体腫大側の海馬および扁桃体非腫大側の海馬ともに群間で有意差が認められた [$F(1, 64) = 15.1, p < 0.01, F(1, 64) = 4.3, p < 0.05$]。扁桃体腫大側の海馬および扁桃体非腫大側の海馬のいずれも、患者群における海馬容積がコントロール群より有意な増大を認めた。

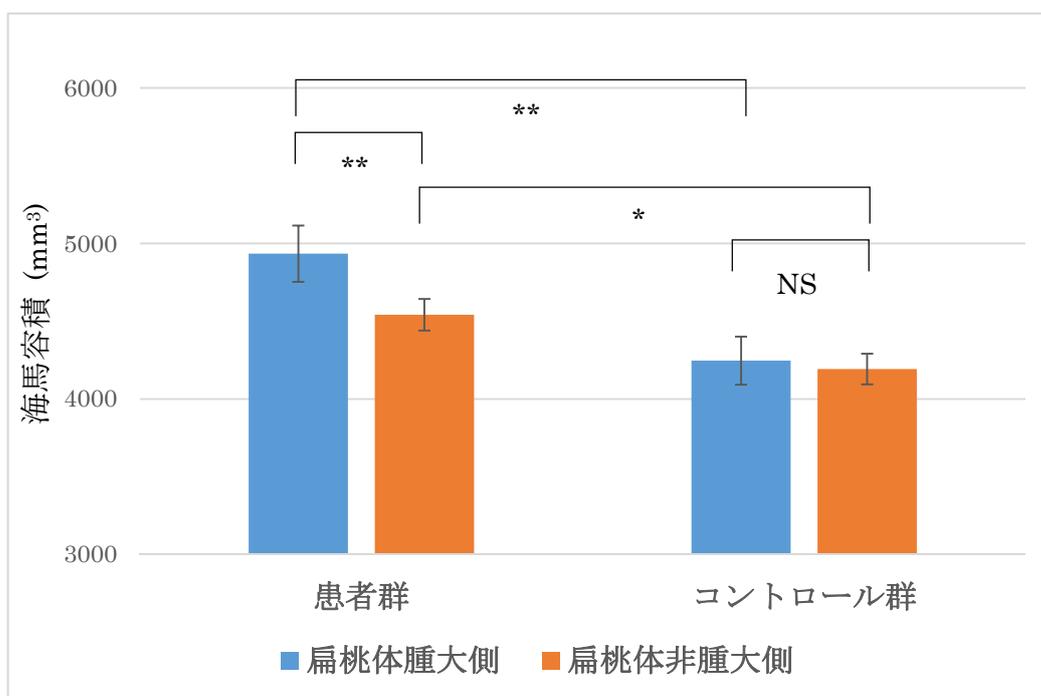


図 4.2 患者群とコントロール群における海馬容積の比較

患者群の扁桃体腫大側と非腫大側の海馬容積に有意差を認めたが、コントロール群では有意差は認められなかった。患者群の扁桃体腫大側の海馬とコントロール群の扁桃体腫大側の海馬、患者群の扁桃体非腫大側の海馬とコントロール群の扁桃体非腫大側の海馬でいずれも有意差が認められた。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, NS: not significant, error bar: standard error (SE)

側頭極の皮質厚において、いずれの主効果 [グループ: $F(1, 32) = 1.43, p = 0.24$, 皮質厚: $F(1, 32) = 1.07, p = 0.31$] に有意差は認めず、それらの交互作用 [$F(1, 32) = 4.44, p < 0.05$] にのみ有意差を認めた。次に、単純主効果の検定の結果 (図 4.3)、患者群のみに扁桃体腫大側の側頭極の皮質厚に有意差を認め、コントロール群に有意差を認められなかった [患者群: $F(1, 32) = 4.93, p < 0.05$ 、コントロール群: $F(1, 32) = 0.58, p = 0.45$]。つまり、患者群でのみ扁桃体腫大側の側頭極の皮質厚が有意に増加していた。一方、群間差については、扁桃体腫大側の側頭極の皮質厚のみ群間差が有意であり、 [$F(1, 64) = 5.17, p < 0.05$]、扁桃体非腫大側の側頭極の皮質厚では有意差が認められなかった [$F(1, 64) = 0.2, p = 0.6$]。つまり、患者群の扁桃体腫大側の皮質厚はコントロール群より有意な肥厚を認めたが、扁桃体非腫大側では群間の差が認められなかった。

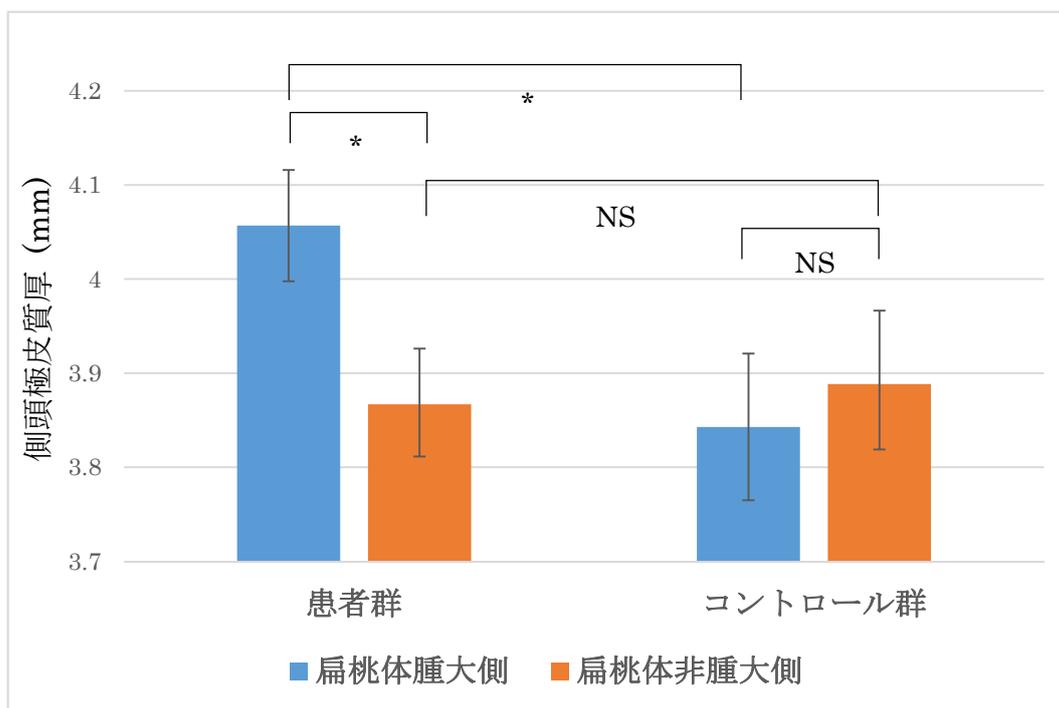


図 4.3 患者群とコントロール群における側頭極の皮質厚の比較

患者群の扁桃体腫大側と非腫大の側頭極の皮質厚に有意差を認めたが、コントロール群では有意ではなかった。扁桃体腫大側における側頭極の皮質厚の患者群とコントロール群との比較では有意差が認められ、扁桃体非腫大側における側頭極の皮質厚では有意差は認められなかった。*P<0.05, NS: not significant, error bar: standard error (SE)

4.2.2 側頭葉前部の VBM 解析結果

14 例中 7 例 (50.0%) に腫大側扁桃体から側頭葉前部にかけて灰白質容量の Z 値 2 以上の有意な増加を認めた (図 4.4、表 2)。腫大扁桃体と同側の側頭葉の灰白質容量が有意に低下していた症例は一例も認められなかった。

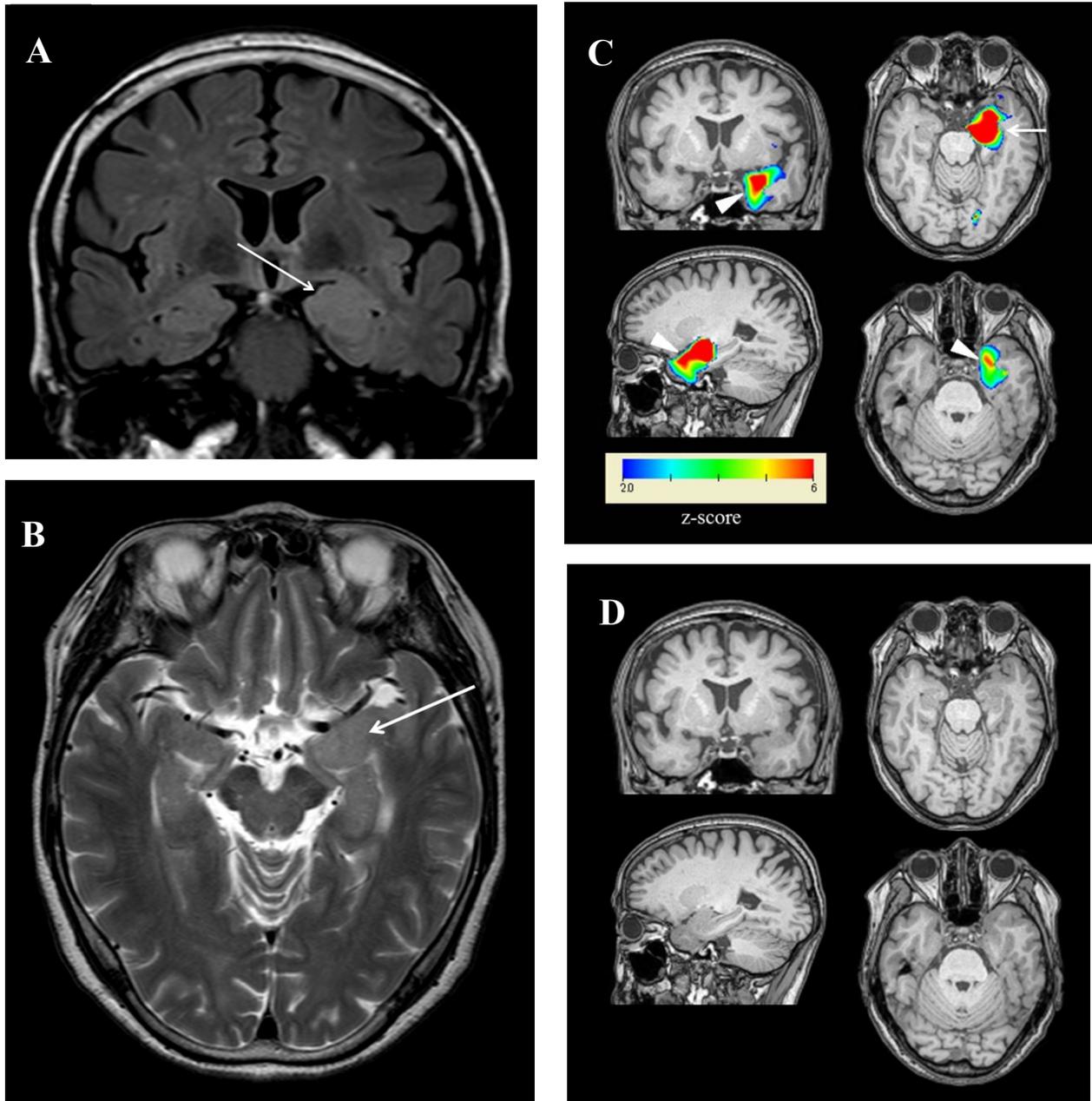


図 4.4 : 66 男性、6 年前発症の左側頭葉てんかん (患者 No.15)

A (FLAIR 冠状断像)、B (T2 強調横断像) : 左側の扁桃体腫大を認める (矢印)、
 C : VBM 解析では左側扁桃体 (矢頭) から同側の側頭葉前部 (矢印) にかけて灰
 白質容量の有意な増加域が認められる。Z 値 2 以上の領域がカラーで表示されて
 いる。D : C のカラー表示を除いた T1 強調像である

4.3 神経病理学的所見

患者 No.1 (図 4.5) : 側頭葉には豊富な柱状配列を伴う皮質の層の乱れ、および少量の異形大型細胞 (dysmorphic neuron) が認められた。扁桃体には大型神経細胞の集簇が目立つ密度の増加部位が散見された。腫瘍を疑う所見は認められなかった。海馬には異常は指摘できなかった。

患者 No.2 (図 4.6) : 側頭葉には No.1 に比べ程度は弱いながらも異常な髄鞘化や皮質内の大型神経細胞 (hypertrophic neuron) の集簇が認められた。扁桃体にも大型神経細胞の集簇がみられたが、腫瘍を疑う所見は認められなかった。海馬には異常は指摘できなかった。

いずれの症例にも扁桃体に限局性皮質異形成の所見が認められた。さらに ILAE の分類に当てはめると側頭葉にもそれぞれ type II a、type I c の所見が得られた。腫瘍や海馬硬化を疑う所見は認められなかった。患者 No.1 は No.2 に比べ、異形成の程度はより強かったが、MRI 所見では明らかな違いは認められなかった。

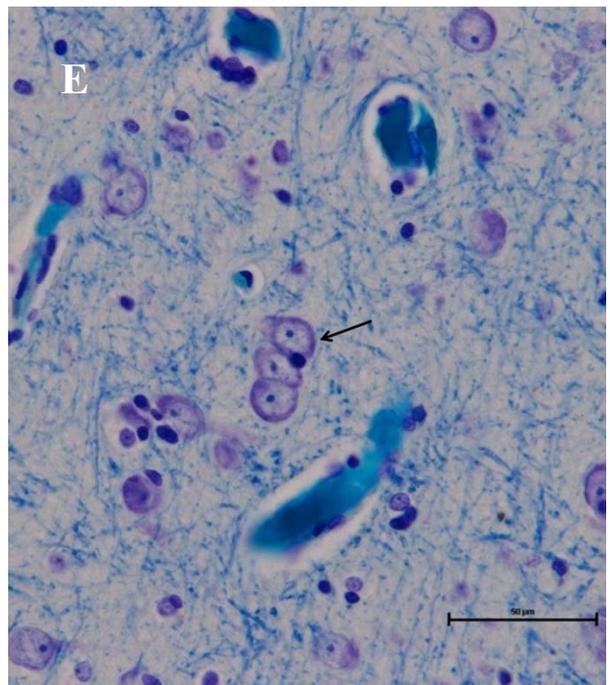
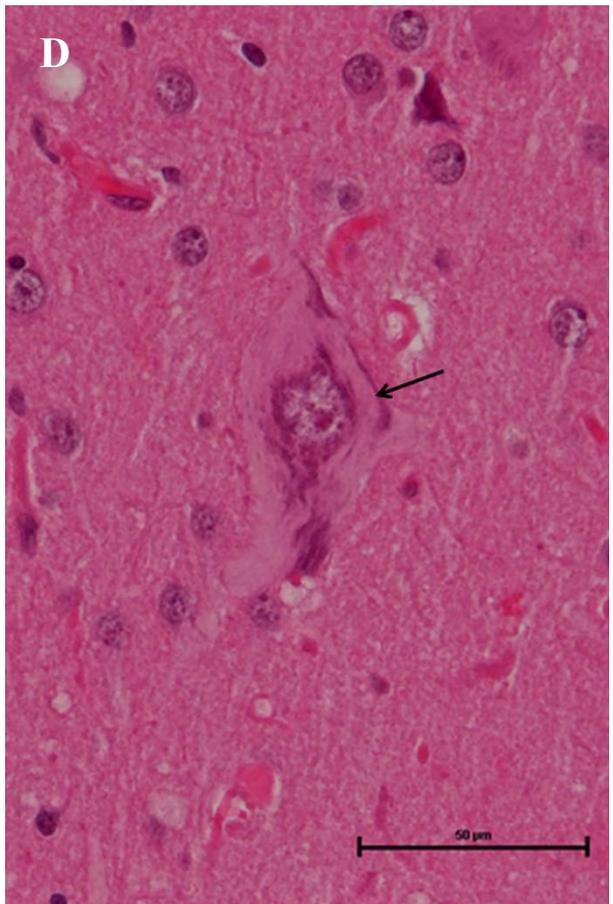
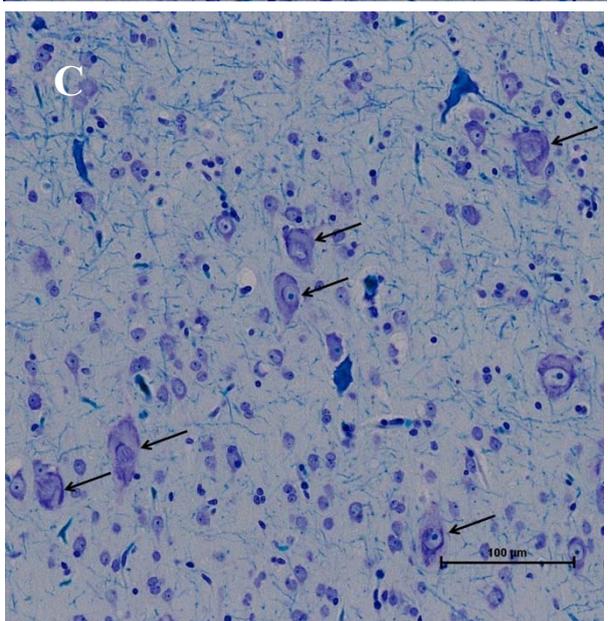
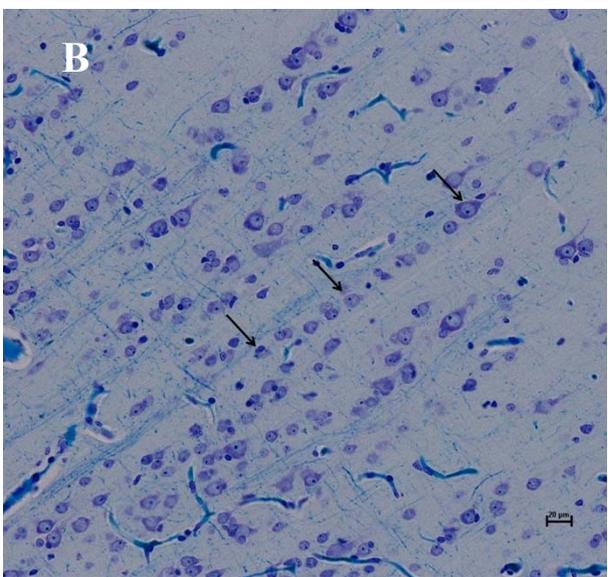
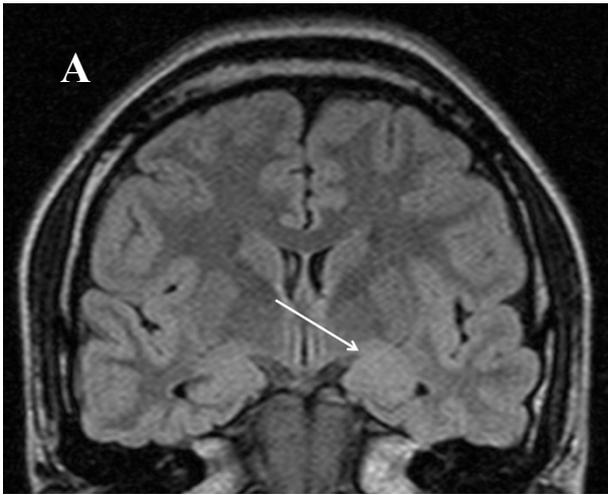


図 4.5 : 23 歳女性、20 年前発症の左側頭葉てんかん (患者 No.1) A (FLAIR 冠状断像) : 左側の扁桃体腫大を認める (白矢印)、B (側頭葉) : 豊富な柱状配列を伴う皮質の層の乱れを認める (黒矢印) (KB 染色、縮尺 20 μm)、C (側頭葉) : 皮質内に少量の異形大型細胞 (dysmorphic neuron) を認める (黒矢印) (KB 染色、縮尺 100 μm)、D (側頭葉) : C の異形大型細胞 (dysmorphic neuron) の拡大像 (黒矢印) (HE 染色、縮尺 50 μm)、E (扁桃体) : 大型神経細胞の集簇部位が散見される (黒矢印) (KB 染色、縮尺 50 μm)

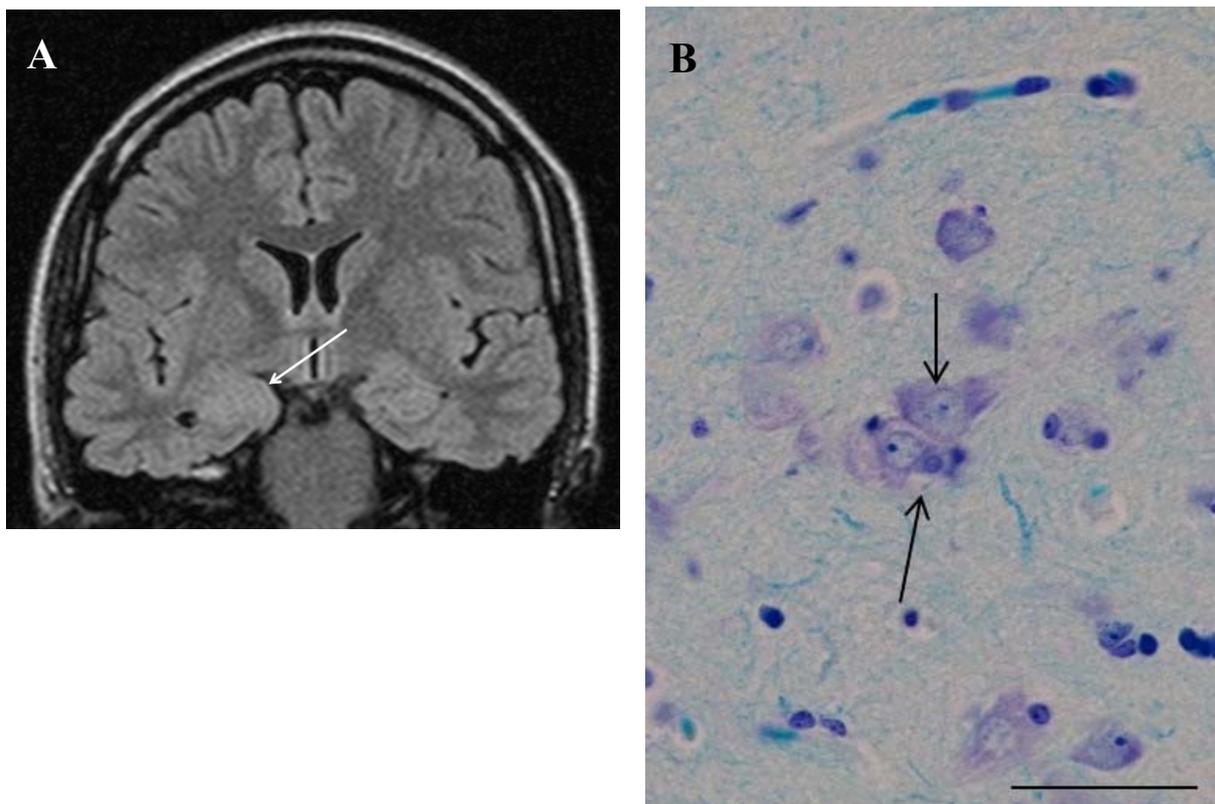


図 4.6 : 25 歳女性、5 年前発症の右側頭葉てんかん (患者 No.2) A (FLAIR 冠状断像) : 右側の扁桃体腫大を認める (白矢印)、B (扁桃体) : 大型神経細胞の集簇を認める (黒矢印) (KB 染色、縮尺 : 50 μm)

5. 考察

今回の検討では 23 例の側頭葉てんかんを伴う片側扁桃体腫大症例を評価した。VBM 解析では 50%に扁桃体腫大と同側の側頭葉前部の灰白質容量の有意な増加が認められ、FreeSurfer 解析では腫大扁桃体と同側の側頭極の皮質厚が有意に厚いという結果が得られた。外科的切除術を受けた 2 症例の病理像では、扁桃体のみならず側頭葉前部にかけて限局性皮質異形成が認められた。著者が知る限りでは、扁桃体腫大の他に、側頭葉前部にも限局性皮質異形成が広がっていることを述べた報告はない。

Bower らの報告では、MRI にて海馬硬化や腫瘍などの異常を指摘できない側頭葉てんかん 174 例中 11 例に片側扁桃体腫大例があり、側頭葉てんかんの一型であると報告している[1]。海馬硬化症患者に比べ、発症年齢が高いとも述べている。著者の知る限り、その他に 3 つの側頭葉てんかんを伴う扁桃体腫大に関する報告があるが、いずれも海馬硬化症に比べ発症年齢が高く、投薬にてコントロールが良好な例が多いと述べている[2,5,6]。Kim らは扁桃体腫大症患者の外科的切除例を報告し、12 例中 8 例が限局性皮質異形成であったと述べている[6]。残りは神経節膠腫や星状細胞腫などの腫瘍であった。限局性皮質異形成は扁桃体腫大の病理像として多いものと考えられる。

限局性皮質異形成は限局性的大脑皮質の異常でてんかんの原因となりうる。

2011年のILAEの病理診断の新分類では3つの型に分け、type Iでは皮質に対して垂直方向の異常がI a、接線方向の異常がI b、両方の混在がI cとされ、type IIでは大型異形神経細胞（dysmorphic neuron）があればII a、さらに風船様細胞（balloon cell）があればII bとなる[10]。Type IIIについては、他の病変との合併例で、海馬硬化症との合併はIII a、腫瘍がIII b、血管系の異常がIII c、後天性の異常（例：外傷、虚血、脳炎など）がIII dであるが、その病理像はtype Iと同様である。

本研究では2人の患者に対し、外科的切除がなされ、腫大扁桃体と同側の側頭葉前部にかけて限局性皮質異形成の所見がみられた。VBM解析にて14例中7例（50%）に側頭葉前部にかけての灰白質容量増加が認められ、FreeSurfer解析でも腫大扁桃体と同側の側頭極の皮質厚が有意に厚いという結果が得られた。これらは扁桃体から側頭葉前部にかけて限局性皮質異形成の分布を示唆していると考えた。一般的に限局性皮質異形成が存在する領域ではVBM解析にて灰白質容量上昇が認められる[11,12]。また、筆者の知る限りではFreeSurfer解析にて側頭極の限局性皮質異形成の評価した報告はないが、限局性皮質異形成が存在する皮質は存在しない皮質より有意に厚いことが知られている[13,14]。

本研究では、扁桃体腫大患者の大部分が投薬にて症状の良好なコントロールを得ている。難治性であった2人の患者（No.1,2）にのみ外科的切除が施行さ

れ、患者 No.1 は 23 歳女性で 20 年のてんかん歴が、No.2 は 25 歳女性で 5 年のてんかん歴がある。病理学的診断では、いずれも扁桃体から側頭葉前部にかけて限局性皮質異形成がみられたが、No.1 症例の方が異形成の程度は強かった。以上から、異形性の程度により発症年齢の違いが生じている可能性があると考えた。一般的に限局性皮質異形成 type II は病理的に異形度の弱い type I に比べ、発症年齢が低いことが知られている[15]。Tassi らの病理学的に診断された 215 例の限局性皮質異形成 type I を評価した報告では、病変が側頭葉に限局しているものが 133 例 (62%) と最も多かった[16]。また、Type II に比べ、MRI にて検出が難しいことが多いとされている[17]。側頭葉前部の限局性皮質異形成の病変検出には視覚評価より VBM 解析の方が優れているとの報告がある[11]。

側頭葉前部にも限局性皮質異形成が広がっている症例が存在する可能性を示すことができた。海馬硬化症を合併した側頭葉前部の限局性皮質異形成の症例ではあるがてんかん術後の発作再発を評価した報告があり、海馬の他に側頭葉前部の限局性皮質異形成も併せて切除すると予後が良いと述べている[18, 19]。したがって、扁桃体腫大症例においても、側頭葉前部に限局性皮質異形成の存在が疑われる症例では、側頭葉も切除すると予後が向上する可能性がある。視覚評価が困難な症例も含め、側頭葉前部の限局性皮質異形成の存在の検出に対し、MRI データを使用した FreeSurfer や VBM の画像解析手法が有用であり、この

情報は外科的切除範囲の決定に有用であると考えられる。

著者の知る限り、MRIにて扁桃体腫大患者の扁桃体容積を評価した報告が3つあり、2つは手書きによる関心領域設定法を用い[1,2]、残り1つはVBM解析を用いている[5]。本研究では海馬と扁桃体の容積をFreeSurferにて測定したが、過去の報告にて海馬と扁桃体の容積は手書き関心領域設定法と比較し良好な一致率が得られたと報告している[20]。

海馬の容積が患者群の海馬容積が、非腫大扁桃体の側およびコントロール群扁桃体の大きな方の海馬と比べて有意に大きかった。視覚評価では海馬の大きさに異常を捉えることができなかった。海馬硬化症の典型的な画像診断所見は海馬の萎縮であり[21]、海馬硬化症が存在していた可能性は低い。発作間欠期のMRI撮影であるが、発作後変化としての腫大が残存していた可能性を除外するのは困難である。また、筆者の知る限り、海馬に限局性皮質異形成が認められたとする報告はなく、扁桃体とは別の要因で腫大している可能性があるが、現時点で原因は明らかではなく、今度の研究課題としたい。

本研究にはいくつかの制限事項がある。一つは後方視的研究であり、すべての症例を3テスラMRIで撮影できていない。てんかん患者の脳MRIでの評価では、高分解能である3テスラMRIの方が1.5テスラMRIより検出能が高いことが知られている[22]。二つ目は、実際に解析を行った3テスラMRIで撮影を

行った14例には外科的切除例がおらず、病理診断が得られなかったことである。また、病理診断が得られた症例は2例のみと限られている。今後3テスラMRIで撮影された例を用いてのさらなる放射線学的・病理学的相関の検討が必要であると考える。

6. 結論

本研究では側頭葉てんかんを伴う片側扁桃腫大例の後方視的検討を行った。扁桃腫大は側頭葉てんかんの一型である。さらにその一部では限局性皮質異形成が側頭葉前部に広がっている症例が存在する。片側扁桃腫大の客観的な証明、病変の広がりを見同定することに、MRIデータを使用したFreeSurferやVBMの画像解析手法が有用である。この情報は外科的切除範囲の決定に有用であると考えられた。

7. 参考文献

1. Bower SPC, Vogrin SJ, Morris K, Cox I, Murphy M, Kilpatrick CJ, Cook MJ. Amygdala volumetry in “imaging-negative” temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1245-1249, 2003.
2. Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Inouchi M, Takaya S, Matsumoto R, Hanakawa T,

- Sawamoto N, Mikuni N, Fukuyama H, Takahashi R.. Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 652-657, 2011.
3. Van Paesschen W, Connelly A, Johnson CL, Duncan JS. The amygdala and intractable temporal lobe epilepsy: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Neurology* 47: 1021-1031, 1996.
 4. Gyimesi C, Pannek H, Woermann FG, Elsharkawy AE, Tomka-Hoffmeister M, Hortsmann S, Aengenendt J, Horvath RA, Schulz R, Hoppe M, Janszky J, Ebner A. Absolute spike frequency and etiology predict the surgical outcome in epilepsy due to amygdale lesions. *Epilepsy Research* 92: 177-1782, 2010.
 5. Takaya S, Ikeda A, Mitsueda-Ono T, Matsumoto R, Inouchi M, Namiki C, Oishi N, Mikuni N, Ishizu K, Takahashi R, Fukuyama H. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a morphologic and functional study. *J Neuroimaging* 24:54-62, 2014.
 6. Kim DW, Lee SK, Chung CK, Koh YC, Choe G, Lim SD. Clinical features and pathological characteristics of amygdala enlargement in mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci* 19: 509-512, 2012.
 7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against

Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndrome.

Epilepsia 30: 389-399, 1989.

8. Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T.

Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus

diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the

diagnosis of probable Alzheimer disease. *Am J Neuroradiology* 33: 1109-1114, 2012

9. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, Jacques

TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, Becker A, Cepeda C, Cendes F,

Colombo N, Crino P, Cross JH, Delalande O, Dubeau F, Duncan J, Guerrini R,

Kahane P, Mathern G, Najm I, Ozkara C, Raybaud C, Represa A, Roper SN,

Salamon N, Schulze-Bonhage A, Tassi L, Vezzani A, Spreafico R. The

clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification

proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission.

Epilepsia 52: 158–174, 2011.

10. Coras R, de Boer OJ, Armstrong D, Becker A, Jacques TS, Miyata H, Thom M,

Vinters HV, Spreafico R, Oz B, Marucci G, Pimentel J, Mühlebner A, Zamecnik J,

Buccoliero AM, Rogerio F, Streichenberger N, Arai N, Bugiani M, Vogelgesang S,

Macaulay R, Salon C, Hans V, Polivka M, Giangaspero F, Fauziah D, Kim JH, Liu

- L, Dandan W, Gao J, Lindeboom B, Blümcke I, Aronica E. Good interobserver and intraobserver agreement in the evaluation of the new ILAE classification of focal cortical dysplasias. *Epilepsia* 53: 1341–1348, 2012.
11. Pail M, Mareček R, Hermanová M, Slaná B, Tyrlíková I, Kuba R, Brázdil M. The role of voxel-based morphometry in the detection of cortical dysplasia within the temporal pole in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 54: 1004-1012, 2012.
12. Bonilha L, Montenegro MA, Rorden C, Castellano G, Guerreiro MM, Cendes F, Li LM. Voxel-based morphometry reveals excess gray matter concentration in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 47: 908–915, 2006.
13. Cardinale F, Chinnici G, Bramerio M, Mai R, Sartori I, Cossu M, Lo Russo G, Castana L, Colombo N, Caborni C, De Momi E, Ferrigno G. Validation of FreeSurfer-estimated brain cortical thickness: comparison with histologic measurements. *Neuroinform* 12:535-542, 2014.
14. Colliot OI, Antel SB, Naessens VB, Bernasconi N, Bernasconi A. In vivo profiling of focal cortical dysplasia on high-resolution MRI with computational models. *Epilepsia* 47:134-142, 2006.
15. Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, Hildebrandt M, Kolodziejczyk D, Winkler P, Pauli

- E, Blümcke I, Holthausen H. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* 50: 125–137, 2009.
16. Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramerio M, Lo Russo G, Deleo F, Milesi G, Spreafico R. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord* 12: 181-191, 2010.
17. Colombo N, Salamon N, Raybaud C, Ozkara C, Barkovich AJ. Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord* 11: 194-205, 2009.
18. Srikiyvilaiikul T, Najm IM, Hovinga CA, Prayson RA, Gonzalez-Martinez J, Bingaman WE. Seizure outcome after temporal lobectomy in temporal lobe cortical dysplasia. *Epilepsia* 44:1420-1424, 2003.
19. Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, Carmona H, Huppertz HJ, Pantazis G, Rona S, Bast T, Strobl K, Steinhoff BJ, Korinthenberg R, Rating D, Volk B, Zentner J. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* 127:2406-2418, 2004.
20. Morey RA, Petty CM, Xu Y, Hayes JP, Wagner HR 2nd, Lewis DV, LaBar KS, Styner M, McCarthy G. A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdale volumes. *Neuroimage* 45: 855-

866, 2009.

21. Bronen RA¹, Cheung G, Charles JT, Kim JH, Spencer DD, Spencer SS, Sze G, McCarthy G, Imaging findings in hippocampal sclerosis: correlation with pathology. *Am J Neuroradiol* 12:933-940, 1991.
22. Phal PM, Usmanov A, Nesbit GM, Anderson JC, Spencer D, Wang P, Helwig JA, Roberts C, Hamilton BE. Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy. *Am J Roentgenol* 191: 890–895, 2008.