

氏名	木村 有喜男
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 694 号
学位授与年月日	平成 27 年 2 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 田中 裕一 (委員) 准教授 平井 真洋 講師 嶋崎 晴雄

論文内容の要旨

1 研究目的

近年、側頭葉てんかんの原因として、非腫瘍性の片側扁桃体腫大例の報告が増えている。しかし、薬剤治療のみでコントロール可能となり、外科的治療を必要としない例が大部分であるため、扁桃体腫大の特徴についてはあまり知られていない。後方視的に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。

2 研究方法

国立精神・神経医療研究センター病院にて、2003 年 3 月から 2012 年 8 月に側頭葉てんかんの精査のために頭部 MRI を施行された 732 例を対象とし、結果として 23 人の焦点側と同側の片側扁桃体腫大例が得られた。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を検索した。23 人中、3 テスラ MRI で撮影された 14 人の患者群と 20 人のコントロール群の MRI を解析した。

扁桃体と海馬の容積の算出は脳画像解析ソフトである FreeSurfer を用い、14 人の患者群と 20 人のコントロール群の扁桃体、海馬の容積および側頭極の皮質厚を算出した。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。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用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。側頭極の皮質厚については海馬容積と同様の解析を行った。すべての統計解析は SPSS (IBM) を用い、有意水準は 5%未満とした。

側頭葉前部の灰白質容量の評価には、SPM8 plus DARTEL を使用した VBM を用いた。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を作成し、標準脳と各患者群の画像をそれぞれ解析し、Z 値 $【z\text{-score} = ([\text{control mean}] - [\text{individual value}]) / (\text{control SD})】$ を算出した。Z 値 2 以上を有意とした。

難治性であった 2 症例が外科的切除術を受けた。評価は 1 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。

3 研究成果

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ない。

FreeSurfer解析における統計解析結果は、扁桃体容積において、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、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。海馬容積では、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。側頭極の皮質厚では、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、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に厚かったが、扁桃体非腫大側では群間の差が認められなかった。

VBMの解析結果では、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積の有意な増加を認めた。

病理学的検索では、患者No.1では、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なかった。海馬には異常は認めなかった。患者No.2では、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、腫瘍を疑う所見はなかった。海馬には異常は認めなかった。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。さらに側頭葉にもそれぞれFCD type II a, type I cの所見が得られた。腫瘍や海馬硬化症を疑う所見はなかった。患者No.1はNo.2に比べ、異形成の程度が強かったが、MRI所見では明らかな違いは認められなかった。

4 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例を評価した。これまでの報告と同様に、投薬にてコントロールが良好な例が多かった。難治性であった2症例は外科的切除術を受け、病理像として限局性皮質異形成が得られ、過去の報告と矛盾しない結果であった。本研究ではさらに、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が、MRIのデータを使用した画像解析ソフトが、片側扁桃体腫大の客観的な証明、病変の広がりをもとに有用であった。著者が知る限りでは、扁桃体腫大から連続して側頭葉前部に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。

本研究は後方視的研究であること、すべての症例を3テスラMRIで撮影できていないこと、病理診断が得られた症例は2例のみであること、画像解析を行った14例には外科的切除例がおらず病理診断が得られていないこと、が問題点として残る。

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た。

5 結論

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。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。

審査の結果の要旨

木村氏は、「片側扁桃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」というテーマで研究を行った。

国立精神・神経医療研究センター病院にて、2003年3月から2012年8月に側頭葉てんかんの精査のために頭部MRIを施行された732例を対象とし、結果として23人の焦点側と同側の片側扁桃腫大例について、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を検索した。23人中、3テスラMRIで撮影された14人の患者群と20人のコントロール群のMRIを解析した。

扁桃と海馬の容積の算出は脳画像解析ソフトであるFreeSurferを用い、14人の患者群と20人のコントロール群の扁桃、海馬の容積および側頭極の皮質厚を算出した。

側頭葉前部の灰白質容量の評価には、SPM8 plus DARTELを使用したVBMを用いた。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を作成し、標準脳と各患者群の画像をそれぞれ解析しZ値を算出した。

結果としてFreeSurfer解析における統計解析結果は、扁桃容積において、両群とも腫大側の扁桃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、腫大側でのみ患者群における扁桃容積がコントロール群より有意に増大していた。海馬容積では、患者群でのみ扁桃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、扁桃腫大側の海馬および扁桃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。側頭極の皮質厚では、患者群でのみ扁桃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、患者群の扁桃腫大側の皮質厚はコントロール群より有意に厚かったが、扁桃非腫大側では群間の差が認められなかった。VBMの解析結果では、14例中7例(50.0%)に腫大側扁桃から側頭葉前部にかけて灰白質容積の有意な増加を認めた。

難治性であった2症例は外科的切除術を受け、病理像として限局性皮質異形成が得られ、過去の報告と矛盾しない結果であった。本研究ではさらに、扁桃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が、MRIのデータを使用した画像解析ソフトが、片側扁桃腫大の客観的な証明、病変の広がりや同定するのに有用であった。著者が知る限りでは、扁桃腫大から連続して側頭葉前部に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く、新しい知見

であると考えられる。統計処理については、審査委員の指導で統計解析を全てやり直して結果について修正した論文を提出したが、統計解析の方法、結果、それに基づく考察は十分なものとなっている。また、今回の研究手法である統計解析による扁桃体、海馬、側頭葉前部への病変の広がり診断は、従来の視覚に基づく診断より正確に病変の広がりを診断することができ、外科的切除範囲の決定に有用である。このことは、これまでに報告されていない新しい知見である。

木村氏は統計手法を用いた画像解析で扁桃体、海馬、側頭葉前部への病変の広がりの診断を行い、外科切除範囲の決定にも有用な新しい手法を見出した。以上の点をもって、木村氏は医学博士の学位を与えることに十分な能力を有していると判断し合格と判定する。

試問の結果の要旨

木村氏は、「片側扁桃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」というテーマで研究を行い、その結果をスライドで説明した。

国立精神・神経医療研究センター病院にて、2003年3月から2012年8月に側頭葉てんかんの精査のために頭部MRIを施行された732例を対象とし、結果として23人の焦点側と同側の片側扁桃腫大例について、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を検索した。23人中、3テスラMRIで撮影された14人の患者群と20人のコントロール群のMRIを解析した。

扁桃体と海馬の容積の算出は脳画像解析ソフトであるFreeSurferを用い、14人の患者群と20人のコントロール群の扁桃体、海馬の容積および側頭極の皮質厚を算出した。

側頭葉前部の灰白質容量の評価には、SPM8 plus DARTELを使用したVBMを用いた。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を作成し、標準脳と各患者群の画像をそれぞれ解析し、Z値【 $z\text{-score} = ([\text{control mean}] - [\text{individual value}]) / (\text{control SD})$ 】を算出した。

木村氏は、研究の目的、方法、結果、考察を正確に理解しやすく説明した。また、審査委員からの質問にも正確にわかりやすく真摯な態度で答えていた。統計解析について問題点を審査委員から指摘され、審査会で委員と一緒に考え、審査委員の指導で統計処理をやり直しており、最終原稿でも統計処理の部分はわかりやすく正確に改善されていた。

以上の点をもって、木村氏は医学博士の学位を与えることに十分と判断し合格と判定する。