

(書式12)

氏名	ざとう しほ 佐藤 志帆
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	T2 relaxometry による海馬てんかん原性病変の検出
論文審査委員	主査 教授 高瀬 圭 教授 中野 信和 教授 齋藤 春夫 教授 富田 博秋

論文内容要旨

【目的】てんかんの約 20~25%が薬物治療では発作を抑制できない難治てんかんであり、その中の約 25~50%に外科的治療の適応があると言われている。中でも、側頭葉てんかんは手術例の約 70%で発作の消失を認め、発作予後も良好との報告があり、良い手術適応と考えられている。側頭葉てんかんの原因の多くが海馬硬化症であり、病理学的には海馬の神経細胞脱落とグリオーシスとして認められる。MRI では、神経細胞の脱落を反映した海馬の萎縮と、グリオーシスを反映した T2 強調像、FLAIR 像での信号上昇が認められる。しかし、側頭葉てんかんの術前診断はしばしば困難である。その原因として、まず、萎縮や信号異常が軽度な海馬硬化症は、MRI の視覚的評価のみでは検出が困難である。次に、てんかん原性を有する海馬は必ずしも海馬硬化症に限られず、画像上も病理学上も非特異的な変化しか認めない場合がある。さらに、元々正常であると思われた海馬が、海馬外のてんかん原性病変に伴って二次的にてんかん原性を獲得することも挙げられる。T2 relaxometry とは、T2 緩和時間を定量的に測定する手法である。T2 緩和時間の延長は、病理学的にはグリオーシスと相関するとの報告があり、MRI の視覚的評価や海馬の体積測定と比較して海馬硬化症の検出率が高いとの報告がある。しかし、病理学的に海馬硬化症以外のてんかん原性の検出についての有用性は未だ不明確である。

本研究の目的は、海馬硬化症以外の海馬てんかん原性病変の検出における T2 relaxometry の有用性を明らかにすることである。

【対象と方法】2012 年以降に東北大学病院で難治側頭葉てんかんに対し海馬切除を行った連続 23 例 (男性 8 名、女性 15 名、平均年齢 32 歳) と健常者 30 例を対象とした。患者 11 例で頭蓋内脳波を施行した。術前に 3T-MRI で海馬軸に平行な MPRAGE (Magnetization prepared rapid gradient echo) と海馬軸に垂直な T2 map 像 (T2 緩和時間測定画像)、STIR 像、FLAIR 像を撮像した。海馬の体積測定は、MPRAGE の冠状断上で海馬を手動でセグメンテーションし、頭蓋内容積で標準化した。T2 Relaxometry は、T2map 像と位置合わせをした STIR 像上で海馬頭部前部、頭部後部、体部の 3 箇所 ROI (region of interest) を設け、各 ROI の T2 緩和時間の平均値を算出した。各部位における z スコアが最も高値の部位の T2 緩和時間で評価した。体積測定、T2 Relaxometry とともに健常者の平均値 $\pm 2SD$ を基準範囲とした。視覚的評価、体積測定と T2 Relaxometry での診断を頭蓋内脳波所見、病理診断と比較検討した。

【結果】視覚的評価、体積測定、T2 relaxometry による海馬の異常の検出率はそれぞれ、52% (12/23)、57% (13/23)、83% (19/23) だった。T2 relaxometry のみで異常を検出した例は 23 例中 6 例あり、その海馬の病理は海馬硬化症が 1 例、微小形成不全が 1 例、グリオーシスのみが 2 例、Granule cell pathology が 2 例だった。それら 6 例中 4 例は、限局性皮質異形成や海綿状

(書式12)

血管腫、神経節膠腫、大脳皮質形成障害などの海馬外のでんかん原性病変を伴っていた。いずれの方法でも海馬の異常を検出し得なかった4例は、病理学的には海馬硬化症やGranule cell pathologyは認めず、軽度のグリオシスのみを認め、海馬外にてんかん原性病変を認めた。頭蓋内脳波所見ではT2緩和時間の延長は内側側頭葉起始と有意に関連していた($p=0.02$)。

【結論】T2 Relaxometryにより、海馬硬化症以外のでんかん原性病変の検出力が向上すると考えられた。海馬硬化症以外のでんかん原性病変には、非特異的な変化のみの病変や海馬外のでんかん原性病変に伴う病変が含まれていることが確認された。T2緩和時間の延長は頭蓋内脳波での内側側頭葉起始と有意な関連を認め、てんかん原の存在を支持している。T2緩和時間が正常だった例では頭蓋内脳波で内側側頭葉外の起始を認めることや、海馬外にてんかん原性病変が存在しており、海馬の発作への寄与は少なかったと考えられる。海馬のT2緩和時間の測定により、延長している例ではよりてんかん原性が高く、正常例では低いと考えられ、今後の海馬切除の適否を決定する際の一助になることが期待される。

審査結果の要旨

博士論文題目 T2 relaxometry による海馬てんかん原性病変の検出.....

所属専攻・分野名 医科学専攻・内科病態学講座放射線診断学分野.....

学籍番号 B1MD5062 氏名 佐藤 志帆.....

側頭葉てんかんの原因の多くが海馬硬化症であり、病理学的には海馬の神経細胞脱落とグリオシスを特徴とする。MRI では、神経細胞脱落を反映した海馬萎縮と、グリオシスを反映した T2 強調像、FLAIR 像での信号上昇が見られる。しかし、側頭葉てんかんの術前診断はしばしば困難である。まず、萎縮や信号異常が軽度な海馬硬化症は、MRI の視覚的評価のみでは検出が困難である。次に、てんかん原性を持つ海馬は海馬硬化症に限らず、画像上も病理学上も非特異的な変化のみの場合がある。更に、元々正常と思われた海馬が海馬外のとんかん原性病変により二次的にてんかん原性を獲得する場合もある。T2 relaxometry は、T2 緩和時間の定量的測定法である。T2 緩和時間の延長は、病理学的にグリオシスと相関関係があり、MRI の視覚的評価や海馬の体積測定より海馬硬化症の検出率が高いとされる。だが、病理学的に海馬硬化症以外のてんかん原性の検出における有用性は不明確である。

本研究では、海馬硬化症以外の海馬てんかん原性病変の検出における T2 relaxometry の有用性を明らかにすることを目的とした。

2012 年 10 月から 2015 年 4 月の間に東北大学病院で難治側頭葉てんかんに対し海馬切除を行った全 23 例（男性 8 名、女性 15 名、平均年齢 32 歳）と健常者 30 例を対象とした。患者 11 例で頭蓋内脳波を施行した。術前に 3 テスラ MRI で MPRAGE (magnetization prepared rapid gradient echo) と T2 map 像 (T2 緩和時間測定画像)、STIR 像、FLAIR 像を撮像した。MPRAGE 上で海馬の体積測定を行い、頭蓋内容積で標準化した。T2 relaxometry は、T2 map 像と位置を合わせた STIR 像上で海馬頭部前部、頭部後部、体部の 3 箇所に ROI (region of interest) を設け、各 ROI の T2 緩和時間の平均値を算出した。各部位の z スコアが最も高値の部位の T2 緩和時間で評価した。体積測定、T2 relaxometry は健常者の平均値 $\pm 2SD$ を基準範囲とした。視覚的評価、体積測定、T2 relaxometry の診断を頭蓋内脳波所見、病理診断と比較検討した。

視覚的評価、体積測定、T2 relaxometry の海馬の異常の検出率は各々 52% (12/23)、57% (13/23)、83% (19/23)

だった。T2 relaxometry のみで異常を検出した例は 23 例中 6 例で、海馬の病理は海馬硬化症が 1 例、微小形成不全が 1 例、グリオーシスのみが 2 例、granule cell pathology が 2 例だった。それら 6 例中 4 例は、限局性皮質異形成や海綿状血管腫、神経節膠腫、大脳皮質形成障害などのほ海馬外のでんかん原性病変を伴っていた。いずれの方法でも正常だった 4 例は、病理学的に海馬硬化症や granule cell pathology は認めず、軽度のグリオーシスのみで、海馬外にはてんかん原性病変を認めた。頭蓋内脳波所見では T2 緩和時間の延長は同側内側側頭葉の発作起始と有意に関連していた ($p=0.02$)。

T2 relaxometry により、海馬硬化症以外のでんかん原性病変の検出力が向上すると考えられた。海馬硬化症以外のでんかん原性病変には、非特異的な変化や海馬外のでんかん原性病変に伴う病変が含まれていた。T2 緩和時間と頭蓋内脳波所見の関連は、てんかん原の存在を支持している。T2 緩和時間の正常例では、海馬の発作への寄与は少なかったと思われる。T2 緩和時間の延長例では海馬のでんかん原性が高く、正常例では低いと考えられ、今後海馬切除の適否を決定する一助になることが期待される。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。