

論文の内容の要旨

論文題目 側頭葉内側の発作間欠期てんかん性放電が記憶力に及ぼす影響に関する研究

氏名 矢内 啓

【序文】

てんかん患者にとって発作の有無は生活の質（quality of life: QOL）を低下させる最大の要因であるが、認知機能低下も QOL を大きく損なう要因である。側頭葉てんかんの患者は、海馬機能が障害される可能性が高いため、記憶力低下によって社会生活上の制限が大きい。これまで頭皮脳波を用いた研究で、発作間欠期てんかん性放電（interictal epileptiform discharge: IED）とてんかん患者における認知機能低下の関連を報告したものは複数存在する。しかし、ほとんどが頭皮脳波による研究であり、IED の局在が不明確であるため、脳機能との関連性が明らかでなく、IED を治療対象にすべきとする根拠となり得ない。その中で、側頭葉内側は脳機能局在が明確な脳領域の一つであり、側頭葉てんかんにおけるてんかん原性領域として臨床的意義が大きい領域である。側頭葉内側に生じる IED と脳機能、特に記憶力の関係を調べることで、IED が及ぼす影響を解明できると考える。ただ、側頭葉内側は体表から深部に位置するため、詳細な解析を行うには頭蓋内脳波が必要である。本研究では、治療目的で両側側頭葉内側に頭蓋内電極を留置した難治性側頭葉てんかんの患者を対象として、側頭葉内側における IED と記憶力低下の関係を明らかにすることを主目的とした。頭蓋内脳波は、信号雑音比と空間分解能が頭皮脳波に比して非常に高いという利点がある。そこで主目的に加えて、IED が脳機能に影響する機序について、脳同期性に着目して検討を行うこととした。側頭葉内側のさまざまな機能活動に関連して θ 帯域の信号強度の上昇および同期性の発現が報告されている。その一方で、IED が脳波同期性を変化させ、記憶力低下に影響することも報告されている。IED と側頭葉内側の θ 帯域の同期性の関係に着目し、IED による記憶力低下の機序について調べることを本研究の副次目的とした。

【目的】

側頭葉内側の頭蓋内脳波を用いて言語優位半球における側頭葉内側の IED を検出し、記憶力低下の関係を明らかにする。さらに、IED の頻度が記憶力低下を引き起こす機序について脳波の同期性の観点で検討する。具体的には以下の 2 つの仮説について検討した。

仮説①「言語優位半球の側頭葉内側における IED 頻度は記憶力低下の独立した増悪因子である」。

仮説②「IED の頻度が θ 帯域の位相同期を低下させ、その結果記憶力を低下させる」。

仮説①を検証するために、横断研究を行った。主要説明変数とする言語優位半球の側頭葉内側における IED 頻度と、その他の記憶力と関連しうるいくつかの説明変数をそれぞれ単変量解析で解析し、関連性が高い変数について多変量解析（線形重回帰分析）を行った。記憶力の指標として遅延再生（日本版ウェクスラー式記憶検査のスコア）を主要評価

項目に用いた。仮説②の可能性を示すために、IED 頻度と θ 帯域の位相同期の相関、さらに位相同期と遅延再生の相関を調べた。3 変量間の相関を示すという間接的なデザインであるため、仮説の検証ではなく、仮説構築を目的とした。

【方法】

当院で焦点診断目的に両側側頭葉に頭蓋内電極を留置した 18 症例を対象とした。電極の位置を患者間で合わせるため、術中透視を用いて頭蓋骨との位置関係を確認し、さらに術後の 3 次元融合画像でずれのないことを確認した。発作を複数回捕捉するよう 2-5 日連続で長時間ビデオ脳波同時記録を行った。

IED の抽出はてんかん専門医 2 名の目視で判定した。覚醒時、睡眠時ともに 30 分間×3 回分でカウントし平均値を算出した。また、IED 頻度の左右の優位性についても確認を行った。

記銘力の評価方法として海馬の機能を反映するとされと言われる遅延再生を使用した。

記銘力低下の要因に関する検証を行うため、単変量解析後に多変量解析を行った。まず、遅延再生を目的変数とし、覚醒時と睡眠時のそれぞれの IED 頻度、てんかん発作重症度、てんかん焦点と言語優位側の一致、IED 頻度の優位側と言語優位半球の一致、発症年齢、罹病期間、の 7 項目を説明変数として単変量解析を行った。対象となる症例数が少ないため説明変数の数は 2 つまでとし、多変量解析の方法は線形重回帰分析とした。多変量解析に用いる説明変数は、単変量解析における統計学的有意差に臨床的重要性を加味して決定した。

続いて、睡眠時の位相同期の定量化を行った。頭蓋内脳波のような近距離の位相同期を算出するには、容積伝導やノイズの混入が問題となるため、これらの除去に優れた算出方法とされる **weighted Phase Lag Index (wPLI)** という手法を用いた。3 秒間の脳波データを各症例で 100 個以上収集し、海馬にあたる 2 電極ペアの 3 秒間の脳波から睡眠時の wPLI を算出し、各症例の平均値を算出した。睡眠時の IED 頻度と睡眠時の wPLI の関係を明らかにするために、相関係数を算出した。さらに、IED 前後における wPLI の変化を検証するため、IED 前後の wPLI と、IED から 3.5 秒以上離れた時間帯の wPLI と比較した。最後に、睡眠時の wPLI と遅延再生の相関係数を算出し、仮説②の可能性について検討した。

【結果】

単変量解析では、睡眠時の IED 頻度と遅延再生の相関性において Spearman 順位相関係数を算出すると統計学的に有意な結果が得られた。さらに、単変量解析における統計学的有意差と臨床的重要性を加味して選択した発作重症度と、遅延再生と有意な関連を示した睡眠時の IED 頻度、これら 2 つの説明変数を用いて、線形重回帰分析を行った。この結果からも睡眠時の IED 頻度が有意な因子として抽出された。以上より、側頭葉内側に焦点をもつ難治性てんかんの銘力低下の独立した増悪因子として言語優位半球側の側頭葉内側

における睡眠時の IED の頻度が抽出された。

続いて、睡眠時の IED の頻度と wPLI の間には、優位側・非優位側ともに負の相関が示された。また、IED 前後の wPLI と、背景活動の wPLI を比較した結果から、各 IED 後に位相同期が低下することが示された。これらは、各 IED により側頭葉内側の位相同期が低下し、IED 頻度が高いほど位相同期低下の程度が強いことを意味し、IED による位相同期低下が遅延再生を引き起こすという仮説②を支持した。さらに、有意ではないものの、位相同期と遅延再生の正の相関がみられた。

【考察】

本研究により、難治性内側側頭葉てんかんの言語性優位側で生じる睡眠時の IED 頻度によって記銘力を低下させる有意な要因であることが示された。IED と認知機能低下の関連を示す報告はあるが、ほとんどが頭皮脳波を用いた研究のため、IED の発生部位が不明確であり、IED の局在と脳機能との関連が明らかではなく、科学的根拠として不充分であった。本研究では、術中透視を使用して電極留置を行うことで、頭蓋内脳波の個人間比較が可能であった。これにより、側頭葉内側の局在と機能の対応関係が担保されたデータが収集された。この点が本研究の最大の強みと言える。

今回、IED 頻度が記銘力の独立した増悪因子であることが示されたが、これにより、IED が記銘力低下を引き起こす、という因果関係が示されたとは言い切れない。因果関係を示すためには、側頭葉内側の IED を減らすことにより記銘力が改善することを示さなければならない。しかし、その結果を得るには、長期間の介入研究が必要となり現実的には実現困難と思われる。したがって、IED を治療することの妥当性を示すため、IED により機能低下が生じるメカニズムを明らかにしていくことも重要と考え、本研究の副次目的とし、検討を行った。

IED 頻度と睡眠時の θ 帯域の海馬の wPLI の散布図と相関係数を算出した結果から、両者の間には負の相関を認め、また反比例の関係も示唆された。さらに、IED 前後と平時の wPLI を比較した結果では、IED 後の wPLI の低下が確認された。上記の 2 つの結果をあわせて考えると、IED によって位相同期が低下し、その後の回復過程でさらに IED が出現すると位相同期が低い状態を維持されることが推察される。一方で、睡眠時の wPLI と記銘力との関係についても相関係数を算出したところ、正の相関を認めたが統計学的に有意な相関ではなかった。この理由として統計学的パワーが足りなかった可能性と、そもそも相関がない可能性があると考えられる。前者については、解析が IED 頻度と睡眠時の位相同期の分析と異なり、側頭葉内側の機能を考慮すると記銘力の結果では言語優位半球のデータに限られてしまうため、対象の数が少なかったことが考えられる。後者については、記銘力が直接関連するのは、海馬内の位相同期ではない可能性が考えられる。海馬は記憶統合のハブのような役割を果たしているため他領域との同期性がより重要であるかもしれない。実際、遅延再生に関する報告では、海馬だけでなく多領域との同期性が関連するという報告も複数ある。しかし、広範囲間の同期性や記銘力の関係性を示すには頭蓋内

脳波単独の研究では患者間での比較を行えるほどのデータを集めることは困難と考えられる。脳磁図や fMRI も加えてのさらなる検討が必要と思われる。

【結論】

難治性てんかん患者の両側側頭葉内側から頭蓋内脳波を計測し、側頭葉内側の IED と記銘力低下の関連を調べた。言語優位半球における睡眠時の IED 頻度は記銘力（遅延再生）の独立した増悪因子であることが示された。さらに IED と位相同期の関連を調べた結果、IED の頻度は側頭葉内側の θ 帯域の位相同期と負の相関を示すだけでなく、IED 後に位相同期が低下することも示された。IED は位相同期の低下を介して記銘力低下に寄与している可能性がある。ただし、位相同期と記銘力低下は有意な相関を示さなかったことから、IED による記銘力低下の機序の全体像については更なる検討が必要である。