論文の内容の要旨

論文題目　扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの臨床像、神経画像、および病理学的所見に関する研究

氏名　　曽根大地

[背景]

側頭葉てんかんは成人では最も頻度の高い種類のてんかんであり、その原因としては海馬硬化や血管奇形など様々なものが知られている。さらに近年では、側頭葉てんかんと焦点側の扁桃体腫大との関連を示す報告が増加してきている。扁桃体は前頭前野とのつながりが強く、扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんについても特徴的な神経回路異常が示唆されている。一方これらのてんかんは比較的薬物療法への反応が良く、しばしば発作コントロールのための外科手術が必要ないため、扁桃体腫大の病理組織や病態生理はあまり明らかになっていない。扁桃体腫大の外科手術症例の病理組織学的研究では、限局性皮質異形成や低悪性度神経膠腫の存在が報告されている。低悪性度神経膠腫を含め、脳腫瘍によるてんかんに対しては、手術を行う最適な時期は未だ議論の余地があるされ、経過観察的な管理に否定的なエビデンスも増えてきている。これらの知見から、扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者は、各々の病理組織に応じて、異なった治療的アプローチを必要とすることも示唆される

^{11}C-メチオニン PET は、アミノ酸トレーサーを用いた核医学画像であり、多くの報告で、脳腫瘍における術前診断、治療効果判定、経過観察への有用性が確認されている。更に、胚芽異形成性神経上皮腫瘍や神経膠腫など、てんかんに関連した脳腫瘍の診断／評価における有用性も示されている。そして低悪性度腫瘍と限局性皮質異形成の鑑別に、^{18}F-FDG-PET よりも ^{11}C-メチオニン PET の方が優れていたとの報告もある。

本研究では、^{11}C-メチオニン PET を用いた側頭葉てんかん患者の扁桃体腫大の病理評価の有用性を検討すると共に、その臨床像や神経画像的特徴についても評価・検討を加えた。

[方法]

2010 年 10 月から 2012 年 12 月の間に国立精神・神経医療研究センター病院で側頭葉てんかんと診断された患者を対象とした。側頭葉てんかんの診断は、側頭葉起源に合致する部分発作の存在と、頭皮上脳波検査での側頭部領域での局在性てんかん波の存在に基づいて行われた。全ての患者は扁桃体腫大の評価のため頭部 MRI 検査を施行され、神経放射線専門医 2 名が、高解像度三次元 T1 強調 magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo sequence (MPRAGE)画像矢状断から構成された水平断および冠状断画像を評価し、健側に対しての患側扁桃体を視覚的に確認することで、扁桃体腫大を診断した。

更に FreeSurfer ソフトウェアを用いて自動容量測定も補助的に行われた。脳波異常と同側の扁桃体腫大のある患者群は扁桃体腫大群（AE 群）に、扁桃体腫大のない側頭葉てんかん患者群は対照群に割り当てられた。26 名の扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者(Amygdala Enlargement; AE 群)と、18 名の扁桃体腫大を伴わない側頭葉てんかん患者(対照群)が組み入れられた。AE 群では、MRI において扁桃体腫大以外には明らかな構造的異常はみられず、対照群では、MRI で 5 名に海馬硬化、1 名に海綿状血管腫がみられ、残りの 12 名には明らかな異常を認めなかった。計 44 名の患者が腫瘍病変の同定のための ^{11}C-メチオニン PET 検査を受けた。

^{11}C-メチオニン PET 検査では得られた PET/CT 画像から、1 名の核医学専門医が腫大した扁桃体の ^{11}C-メチオニン集積を視覚的に評価し、腫大した扁桃体への ^{11}C-メチオニン集積の異常上昇がある群（Met (+)AE 群）と、無い群（Met (-)AE 群）に判別した。さらに半定量的解析も行われ、扁桃体病変部に対応する球状の Volume of Interest (VOI)が用手的に設定され、Standardized Uptake Value (SUV)が得られた。病変部への集積は、病変部の平均 SUV を反対側対応部位（健側扁桃体）の平均 SUV 値で除することで得られる、L/C 比（Lesion-to-Contralateral Ratio）を用いて評価された。

さらに腫瘍性病変の鑑別能力について比較するため、過去の ^{18}F-FDG-PET 検査画像を後方視的に探索し、44 名中 41 名の発作間欠期 ^{18}F-FDG-PET 画像を statistical parametric mapping 8 ソフトウェア(SPM8)を用いて標準化し、PMOD ソフトウェアと解剖学的自動ラベリング（AAL）テンプレートを用いて定量解析し、L/C 比を得た。

また、扁桃体腫大の視覚的評価について再現性を検証するため、同一の 44 名の画像に対して、2016 年 8 月に再評価を行った。3 名の神経放射線医がそれぞれ独立し、側方性の情報と共にランダムに表示した各画像を視覚的に評価し、AE 群と対照群に分類した。当初の分類との一致度および各評価者間での一致度が測定された。

[結果]

臨床情報として AE 群では、平均発症年齢が対照群に比して有意に高く（$p<0.01$, 二標本 t 検定）、26 名中 11 名が 60 歳以上の発症であった。平均（±SD）罹病期間は 9.3±11.6 年で、その範囲は 0 年から 51 年とばらつきが大きかった。熱性けいれんの既往を持っていたのは 2 名であった。26 名中 14 名には前兆がみられず、5 名に二次性全般化発作を認めた。11 名は抗てんかん薬治療で発作が抑制されなかった。

一方、扁桃体腫大を持たない側頭葉てんかんである対照群では、より若い発症年齢や、発作頻度が AE 群に比べて少ないことなどがみられた。18 名中 14 名が薬剤抵抗性であった。

MRI 定量解析の結果からは、AE 群の焦点側の腫大した扁桃体容積は、平均（±SD）で 1900.9±380.4mm^3 で、1261.5mm^3 から 3085.4mm^3 の範囲であった。反対側の扁桃体容積は平均（±SD）1545.3±304.5mm^3、範囲が 889.0mm^3 から 2289.1mm^3 で、有意に小さかった（$p<0.01$, 対応のある t 検定）。対照群との比較でも、AE 群の扁桃体腫大が有意である

ことが示された。

^{11}C-メチオニン PET 画像の視覚的評価では、腫大した扁桃体への集積増加は 26 名の AE 群のうち 7 名にみられた。対照群では扁桃体を含めて脳への ^{11}C-メチオニンの集積増加部位はみられなかった。半定量的測定では、Met (+)AE 群、Met (-)AE 群、対照群の 3 群の L/C 比の平均（±SD）値はそれぞれ 1.39±0.22、1.04±0.07、1.00±0.06 で、統計学的解析により Met (+)AE 群の値が他の 2 群より有意に高いことが示された（$p<0.01$, one-way ANOVA と post-hoc Tukey 検定）。Met (+)AE 群と Met (-)AE 群の腫大側の扁桃体容積の平均（±SD）値はそれぞれ 2051.3±525.7mm^3、1845.5±311.2mm^3 で、2 群間で有意差は見られなかった。

Met (+)AE 群と Met (-)AE 群の各 3 名ずつの患者が発作コントロール不良のため手術を受け、Met (+)AE 群では、3 名中 2 名に腫瘍性病変（低悪性度星状細胞腫、神経節細胞腫）がみられ、残り 1 名は限局性皮質異形成であった。Met (-)AE 群では 3 名全員において、病理は非腫瘍性病変を示した（限局性皮質異形成、空胞変性、過誤腫）。対照群では、6 名が外科治療を受け、病理組織学的には 5 名に海馬硬化、1 名に海綿状血管腫がみられた。いずれも非腫瘍性病変であり、これらの患者には扁桃体や海馬への ^{11}C-メチオニン集積増加は見られなかった。他の患者では手術が行われず、神経病理学的所見は得られなかった。

^{18}F-FDG-PET の定量的測定では、Met (+)AE 群、Met (-)AE 群、対照群の 3 群の L/C 比の平均（±SD）値はそれぞれ 0.94±0.11、0.97±0.10、0.98±0.07 で、有意差はみられず（$p=0.60$）、病理組織学的所見のある例に関しても一定の傾向は見られなかった。

扁桃体腫大検出における視覚的評価の再現性検証では、3 名の評価者の当初の分類時の結果との一致度は、カッパ係数でいずれも概ね 0.5 前後と中等度の一致であった。再現性検証時の評価者間での一致度はややばらつきがあり、中等度～良好な一致であった。

[考察]

今回の研究では、MRI で区別が難しい腫大扁桃体の腫瘍性病変と非腫瘍性病変を区別する目的で ^{11}C-メチオニン集積の評価を行い、更に臨床的・形態画像的な検討も加えた。予備的ながら、少数例で ^{11}C-メチオニン集積と扁桃体の病理に関連が示唆された。対照群でも手術を受けた 6 名全てが非腫瘍性病変を有し、^{11}C-メチオニン PET での集積を認めない点と矛盾しなかった。最終的に集積を認めなかった手術例 9 例は全例非腫瘍性の病理結果であり、^{11}C-メチオニン PET は腫瘍性病変の除外に有用な可能性がある。過去の研究では、^{11}C-メチオニンの集積と腫瘍性病変との関連性が強く示唆されているが、今回の研究は、側頭葉てんかんにおける扁桃体腫大においても、^{11}C-メチオニン集積増加が腫瘍性病変を示唆する可能性を示した。また、臨床的には既報に準じた中高年発症や良好な薬剤反応性などが確認された。これらの知見が今後のこの分野のより良い理解や臨床の発展に寄与しうると考えられる。