

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	岡村 朗健
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1、2 項該当		
論文題目 Secondary epileptogenesis on gradient magnetic-field topography correlates with seizure outcomes after vagus nerve stimulation (傾斜磁場トポグラフィーでの二次性てんかん原性は迷走神経刺激装置植込術後の発作転帰と関連する)			
論文審査担当者			
主査	教授	杉山 一彦	印
審査委員	教授	岡本 泰昌	
審査委員	講師	田中 茂	
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>迷走神経刺激術 (vagus nerve stimulation: VNS)は、てんかん焦点切除術の対象とならない難治性てんかんに対する緩和的外科治療であり、視床、辺縁系、大脳モノアミン系伝導路などが作用部位として提唱されている。一方、術後発作転帰について様々な因子が報告されているが、全般性てんかんが良好とするものや逆に焦点性とするものなど意見が一致していない。</p> <p>てんかん活動の解析方法のうち、脳波と比較して脳磁図はより優れた空間分解能を有する。著者らはてんかん活動の広がり表現しうる脳磁図の新たな解析法として、傾斜磁場トポグラフィー(gradient magnetic-field topography: GMFT)を独自に開発し臨床応用してきた。今回 GMFT を用いててんかん活動領域を評価することで VNS の発作転帰を予測するという仮説のもと、VNS 術後の発作転帰良好因子を検討した。</p> <p>2011 年 3 月から 2016 年 1 月までに、難治性てんかんに対して VNS を施行した 15 人において、術前後に脳磁図を施行し、GMFT 所見と術後発作転帰を後方視的に検討した。総合的な術前評価により全例、皮質焦点切除術の適応外と診断され、5 例では、脳梁離断(corpus callosotomy: CC)が先行されていた。VNS 術後の最終観察時の発作転帰を、McHugh 分類を用いて 5 段階で評価し、さらに転帰良好群を A 群 (McHugh 分類 Class I,II : 9 例)、不良群を B 群(Class III,IV, V : 6 例)に分類した。</p> <p>脳磁図は各セッションで 30 分間、発作間欠期の状態を記録し、視認によって棘波の選択を行い、棘波数を計測した。各棘波における GMFT 作成は、Band-pass filter 14-50Hz の下に行い、300 fT/cm 以上の傾斜磁場を認める部位をてんかん活動領域と定義した。得られた棘波は、GMFT 所見に基づき、両側半球に活動領域が広がっていた bilaterally-spreading spike (BSS) と一側半球にとどまっていた unilaterally-spreading spike (USS) に分類した。さらに、棘波総数に対する BSS の比率を Proportion of BSS (PBS)として算出した。BSS については、半球間での活動領域出現の時間差を interhemispheric time difference (ITD) として計測した。以上から、1) VNS 術前の棘波数と PBS を A 群 B 群間で比較し、2)各群における棘波数の術後変化を検討した。3)VNS 術前後の ITD を、全症例、A 群、B 群において、先行した CC の有無 (±)で比較した。</p> <p>患者プロフィール (性別、年齢、脳梁離断の先行の有無、発作型、VNS 前のビデオ脳波発作時および発作間欠期所見、VNS 後の脳波所見、VNS 前後での抗てんかん薬数、観察期間)において、両群間で有意差は認めなかった。</p> <p>結果は以下のとおりまとめられる。1)術前 BSS 数は、A 群の方が B 群よりも有意に多く ($p=0.037$)、PBS についても A 群の方が有意に高かった ($p=0.013$)。術前 PBS については、全症例を対象に McHugh 分類との相関を検討したところ、線形単回帰分析において、有意な相関が認められ ($McHugh=3.35-2.83*PBS, p=0.0005$)、術前に高い PBS であればより良好な発作転帰となることが認められた。同時に行った ROC 曲線解析では、カットオフ値は 0.50、感度 0.78、特異度 1.0、AUC 0.898 であった。2) 術前後の棘波数の比較では、A 群において、棘波総数および BSS 数が術後に有意に減少していた ($p=0.023$ および $p=0.03$)。3)CC の有無と ITD を比較した結果では、VNS 術後の全症例を対象とした場合にのみ、CC (+)が、CC (-)と比較して、ITD が有意に短い結果であった(中央値 15ms vs</p>			

22ms, $p < 0.01$).

今回の検討から、GMFT で認められる BSS は二次性てんかん原性を示していると考えられた。過去の海馬キンドリングを用いた基礎実験から、一側のてんかん焦点はネットワークを通じて対側半球にてんかん焦点を形成（二次性てんかん原性）することが報告されている。また、その二次性焦点は時間経過とともに進展し、早期では元のてんかん焦点に依存（同期）しているが、晩期では独立した活動を示すようになる。すなわち、本研究における BSS は早期の二次性てんかん原性を示しており、一側半球にとどまる USS は、すでに独立してしまった晩期の二次性てんかん原性を示すと考えられた。また、転帰良好群で術前の高い PBS と術後の BSS 減少が有意であったことから、VNS は早期の二次性てんかん原性に有効であり、術前の高い PBS が転帰良好因子と考えられた。一方、術後の ITD に関しては、BSS の発生源に由来することが推察された。一般的に BSS には脳幹由来と皮質由来のものが提唱されており、皮質由来のものは視床の関与があると言われている。これまでの脳波を用いた検討では、脳幹由来の BSS の方が皮質由来に比べて ITD が短いとされている。本研究における CC 先行例では、脳梁離断術が有効である皮質由来の BSS がすでに減少しており、VNS 後には、VNS が効果を示す皮質由来の BSS がさらに減少したことにより、ITD が短い脳幹由来の BSS の比率が、CC 非先行例と比べて高くなったと推察された。

以上の結果から、本論文は GMFT を用いて VNS 前後の脳磁図てんかん棘波の活動変化を明らかにし、VNS 術前の高い PBS が発作転帰良好因子であり、VNS が二次性てんかん原性に効果があることを見出した。これらは VNS の適応評価を行う上で有用な知見であり、よって審査委員会委員全員は、本論文が岡村朗健氏に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。