

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	石橋 はるか
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Redefined giant somatosensory evoked potentials: Evoked epileptic complexes of excitatory and inhibitory components (巨大体性感覚誘発電位の再定義:興奮成分と抑制成分からなる、誘発されたてんかん性放電である)			
論文審査担当者			
主 査	教授 飯田 幸治	印	
審査委員	教授 橋本 浩一		
審査委員	准教授 久米 広大		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>進行性ミオクローヌスてんかん患者で観察される皮質性ミオクローヌスは、大脳皮質の過興奮によって生じる突発的な不随意運動である。その電気生理学的な特徴として、巨大体性感覚誘発電位（Giant somatosensory evoked potential; SEP）、皮質反射、および Jerk locked back averaging 法での自発的なミオクローヌスに先行するてんかん性放電があげられ、大脳皮質の過興奮性もしくはてんかん性活動を反映していると考えられている。特に巨大 SEP の短潜時成分（P25）は皮質興奮性を反映した成分であることが電気生理学的に示されてきたが、それに引き続く中潜時成分（P50）の意義については不明だった。一方で皮質性ミオクローヌスのある患者で選択的 AMPA 受容体阻害薬であるペランパネル（PER）の投与により、巨大 SEP の短潜時成分に時間的分散が引き起こされ、巨大 SEP の短潜時成分が突発性脱分極電位（Paroxysmal depolarization shifts: PDS）に類似した活動である可能性が示された。PDS として脳波で観察されるてんかん性放電には前半部分のスパイク成分とそれに続く後半部分での脱分極を反映した後続徐波があることを鑑みると、巨大 SEP の中潜時以降の成分を検証する意義は高い。そこで本研究は巨大 SEP の中潜時成分の電気生理学的特徴を PER への反応性ならびに時間周波数解析を用いて明らかにすることを目的とした。</p> <p>2012 年から 2020 年に京都大学医学部附属部病院を受診し、巨大 SEP を認めた皮質性ミオクローヌス患者 21 名を対象とした。年齢をマッチさせた健常ボランティア 15 名を健常対象群とした。1) SEP の各成分の振幅と潜時を患者群と対照群で比較した。2) PER 投与歴のある患者群（n=9）で、投与前後の巨大 SEP の振幅と潜時の変化量を評価し、PER の血中濃度と SEP の振幅、潜時の相関を評価した。3) SEP の単一刺激施行波形が記録されている患者群（n=11）を対象とし、巨大 SEP の時間周波数解析を行い、短時間フーリエ変換にて得られたパワースペクトラムを加算した。各データを加算平均し常用対数で表した。SEP 波形における N20、P25、N35、P50 の潜時を測定し、各潜時に対応するパワーの増減を求め、視覚的に評価した。パワーの増減が顕著であった特定の周波数帯域（156Hz、624Hz）について、患者群と健常対照群でパワー変化を比較した。</p> <p>結果は以下の通りである。患者群の巨大 SEP は健常対照群と比較し有意に振幅が高かった（P25、N35、P50 ; $p<0.001$）。巨大 SEP 成分の振幅は PER 投与後に減少し、PER 血中濃度と各成分の潜時の相関では P25 潜時（$R=0.7$、$p=0.004$）、N35 潜時（$R=0.676$、$p=0.006$）、P25-N35 頂点間潜時（$R=0.555$、$p=0.032$）で正の相関を認め、temporal dispersion が示唆された。一方で P50（$R=0.613$、$p=0.059$）および N35-P50 頂点間潜時（$R=0.097$、$p=0.789$）に相関性はなかった。いずれの成分でも振幅の減衰率と PER 血中濃度の相関は有意ではなかった。時間周波数解析によるパワーの比較では、患者群 11 名と正常対照群 15 名を比較し、患者群では P25 と N35 のピークで、156 Hz を中心とした帯域</p>			

での有意なパワー増加が観察された (P25 ; $p < 0.001$ 、N35 ; $p = 0.0003$)。N35-P50 頂点間では、広周波数帯域で有意なパワー減衰が観察された ($p < 0.0001$)。まとめると、巨大 SEP の短潜時成分は PER により時間的分散が観察され高周波帯域のパワー減衰を認めたが、中潜時成分は PER 投与での有意な成分変化は認めないものの同帯域でのパワーの減衰のみみられた。

以上の結果から、巨大 SEP の短潜時成分と中潜時成分が異なる電気生理学的変化を示し、本研究結果から、巨大 SEP は PDS とそれに引き続く脱分極であることが示され、すなわち巨大 SEP がてんかん性放電と同等であることが示唆された。本論文は、Giant SEP の短潜時成分・中潜時成分の特徴を明らかにし、皮質ミオクロームスの病態の理解につながる臨床的意義の高い論文である。以上より、審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。