

氏名	さいとう なか 齋藤 なか
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第255号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Brain Maturation-Related Spike Localization in Panayiotopoulos Syndrome:Magnetoencephalographic Study (Panayiotopoulos 症候群における脳成熟に関連した棘波の局在:脳磁図による研究)
論文審査委員	主査 教授 澁木 克 栄 副査 教授 内 山 聖 副査 教授 西 澤 正 豊

#### 博士論文の要旨

**緒言:** Panayiotopoulos 症候群(PS)は嘔吐などの自律神経発作を特徴とする予後良好な年齢依存性特発性小児てんかんの一型である。かつては小児良性後頭葉てんかんの早期発症型と位置づけられてきたが、後頭部焦点を示さない症例も多く、比較的均一で特異な臨床的特徴を示すことから、近年では独立した疾患概念として扱われるようになった。また、PS は成熟過程の脳における広範な皮質過敏性に由来するとの考えから、脳成熟関連性小児良性発作感受性症候群という新しい概念が提唱されている。

**目的:** PS の脳波異常は後頭部優位であることが多いが、多焦点性や移動性の異常も多く、脳内のすべての領域に脳波異常を認め得る。我々は過去に 13 例の PS 症例に対し脳磁図による焦点解析を行い、発作間歇期における棘波の当価電流双極子 (equivalent current dipole; ECD) は頭頂後頭溝 (parieto-occipital sulcus; POS), 鳥距溝 (calcarine sulcus; CS), 中心溝 (rolandic sulcus; RS) などの脳溝に沿って集積することが多いこと、またその後比較的年長例の PS3例でみられた前頭葉への集積例を報告した。今回の研究においては脳磁図でみられるこれら焦点部位の年齢依存性を明らかにする事を目的とし、25 例の PS 例の検査時年齢と ECD の集積部位との関連性を検討した。また、PS における焦点の移動を視覚的に示した報告はないため、複数回の脳磁図検査を試行した 3 例について ECD の局在を示した MRI 画像を経時的に提示した。

**対象と方法:** 対象は 2001 年から 2007 年に当院で脳磁図検査を施行した PS の 25 例、男児 11 例、女児 14 例、発症年齢は平均 5 才 3 か月、検査時年齢は平均 8 才 2 か月、発症から検査までの期間は平均 3 年。全頭型脳磁計を用いて発作間歇期の脳磁界を計測し、棘波の頂点潜時における電流源を単一双極子法で求め、解として得た ECD を各症例の頭部 MRI 画像に投影してその局在と検査時の年齢および発症から検査までの期間との関連性について検討した。

**結果:** 単一の ECD 集積を呈したものは 16 例、複数部位に集積した例は 7 例、集積なし 2 例で、単一集積例における脳内局在は、鳥距溝 (CS) 周囲が 4 例、頭頂後頭溝 (POS) 周囲が 7 例、ローランド溝 (RS) 周囲が 2 例、前頭葉内 (FL) が 3 例であった。複数集積例は後頭葉 (POS, CS のいずれかまたは両者) と他の脳葉の組み合わせであった。集積部位別では、CS7例、POS12例、RS5例、FL5例で、1例は頭頂葉内に ECD が散在性に認められた。代表的な集積部位 4 群 (CS, POS, RS, FL) ごとに検査時年齢を比較すると、FL 群では他の群に対し有意に高かった ( $P=0.022$ )。検査時年齢を低年齢層 (75 か月未満)、中年齢層 (75-101 か月)、高年齢層 (101 か月以上) に分類して、各年齢層における集積部位の違いを比較しても、高年齢層においては他の年齢層に比して FL に集積を認める群が有意に高率であった。発症から検査時までの期間の長短によって集積部位に差があるかについても同様に検討したが、有意の差を認めなかった ( $P=0.323$ )。経時的に脳磁図を施行した 3 例のうち 1 例では初回検査時には POS 周囲に単一

の ECD 集積を認めたとが 36 か月後には両側 RS と左 FL に多焦点性の集積となり、1 例は一侧の CS と両側 RS の集積であったが、15 か月後には両側 CS と RS の集積となった。もう 1 例では POS の集積が 13 か月後には集積を認めなくなった。

考案：てんかん焦点の移動は小児てんかんに特有の所見とされ、古くから年齢とともに後頭部から前頭部への焦点移動が想定されてきた。PS においても後頭部に出現した機能的棘波がしばしば前頭部に向かって移動し、脳の成熟に伴って青年期に異常が消失するとの仮説がある。今回の検討では年齢の高い PS 例の ECD は前頭葉に集積する傾向があることが示唆され、経時的検査では後頭葉焦点が RS と FL に移動した例、後頭葉焦点が両側化した例、異常が消失した例を提示した。これらは脳磁図を用いて PS の焦点の移動を捕らえた初めての報告であり、前述の仮説を支持する結果であると思われる。PS の臨床症状は発作性嘔吐に代表される自律神経発作、眼球偏倚などで、とりわけ発作初期の症状は似ていることが多いにも関わらずてんかん性異常波の局在は多彩である。今回の検討でも各症例の症状に差はなく、我々が脳磁図で得た焦点性異常は発作徴候に直結するものではなく、脳成熟に関連した皮質の過敏性を反映しているものと思われる。脳磁図の利点の1つは優れた空間分解能であり、電流源の位置推定に際しても正確性が高い。今回の研究では脳波上みられた後頭葉棘波の由来を CS と POS の 2 パターンに分離することが可能であった。今後より多くの症例を経時的に解析してゆくことにより、てんかん性異常が移動または消失する時期やパターンを正確に証明することが可能と思われる。

#### (論文審査の要旨)

Panayitopoulos 症候群は嘔吐など自律神経発作を特徴とする予後良好な小児てんかんである。この症候群の脳波異常は後頭部優位であることが多いが、多焦点性や移動性の異常も多い。本論文では 25 例の被験者について発作間歇期棘波の解析を脳磁図によって行い、等価電流双極子の位置を解析した。その結果、単一部位に双極子が集積した 16 例（鳥距溝周囲：4 例、頭頂後頭溝周囲：7 例、ローランド溝周囲：2 例、前頭葉：3 例）、複数部位に集積した 7 例、集積が無かった 2 例を観察した。複数部位に集積した場合は後頭葉と他の脳葉の組み合わせであった。前頭葉群は他の群に対し、優位に検査時年齢が高かった。経時的に脳磁図を解析した 3 例では、双極子部位が頭頂後頭溝周囲からローランド溝周囲や前頭葉へと移動した例、一侧の集積部位が、両側へと拡がった例、集積部位が無くなった例を認めた。てんかん焦点の移動は小児てんかんに特有の所見とされ、年齢と共に後頭葉から前頭葉への焦点移動が想定されてきたが、Panayitopoulos 症候群においてこの可能性が実証された。

本論文は Panayitopoulos 症候群において年齢と共に双極子集積部位が移動することを脳磁図を用いて初めて証明したものであり、この点に学位論文としての価値を認める。