

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 中山 遥子
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第766号
学位授与の日付 平成29年9月20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 Features of amygdala in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: an MRI volumetric and histopathological study.
(内側側頭葉てんかんおよび海馬硬化症における扁桃体の体積定量および病理組織学的研究)

論文審査委員 主査 教授 五十嵐 博中
副査 教授 柿田 明美
副査 教授 藤井 幸彦

博士論文の要旨

【目的】内側側頭葉てんかんにおける海馬硬化は、病理学的には海馬のステレオタイプなパターンを示す神経細胞脱落と構造学的には海馬の萎縮を特徴としており、海馬硬化の進行度分類と MRI での海馬の萎縮の程度は相関することが知られている。一方で海馬に隣接し、海馬と同じ側頭葉内側構造である扁桃体については、前側頭葉切除・海馬扁桃体切除術において海馬とともに切除されるにも関わらず、その細胞脱落と萎縮についてはコンセンサスが得られておらず、てんかん原性における扁桃体の役割についても不明な点が多い。申請者らは、海馬硬化所見と扁桃体での神経細胞脱落との関係について検討した。

【対象と方法】対象は前側頭葉切除・海馬扁桃体切除術を行った内側側頭葉てんかんの患者で病理組織学的に海馬硬化が確認された19例 (A群) と腫瘍性病変あるいは側頭葉てんかんの術前診断で海馬扁桃体切除を行い、海馬硬化が確認されなかった7例 (B群) である。A群の発作罹患期間は 12.6 ± 8.1 年で、B群の 6.6 ± 3.8 年よりも、有意に長かった。その他の両群の臨床的特徴については、手術時年齢、性別、術前の二次性全般化発作を伴う症例数、手術側、術前内服していた抗てんかん薬の数、術後の発作消失症例数においていずれも両群の有意差はなかった。両群の術前 MRI で扁桃体容積を FreeSurfer software (自動的に脳領域の区分を行い、それぞれの領域の灰白質体積および皮質の厚さを計測する解析ソフトウェア) を用いて定量した。また、手術標本における扁桃体の神経細胞を K. B. 染色標本でカウントし神経細胞密度を両群で比較検討した。さらに海馬硬化の有無と扁桃体の質的な変化を検討するために、てんかん発作の急性ストレスを反映するとされる HSP70 と神経細胞死に関連する Bcl-2 の2種類の stress marker の免疫染色を行い、-:absent/almost absent, 1+:partially, 2+:mostly の3段階の半定量で評価した。

【結果】両群の術前 MRI での扁桃体容積について有意差はなかった (A群の平均 1.41 ± 0.24 ; B群の平均 1.41 ± 0.29 cm^3 , $p=0.99$)。手術標本における扁桃体の神経細胞密度についても有意差はなかった (A群の平均 3.98 ± 0.97 ; B群の平均 3.67 ± 0.69 10×10^4 number of neurons/ μm^2 , $p=0.41$)。また、A群の HSP70 陽性神経細胞の割合は、-:0例, 1+:11例, 2+:8例で、B群よりも有意に高かった ($p < 0.05$) が、神経細胞死に直

結するとされる Bcl-2 については両群で差がなかった ($p=0.80$).

【考察と結論】申請者らは、側頭葉てんかん患者において海馬硬化症を伴う群と伴わない群の扁桃体について比較し、海馬での神経細胞脱落は近接する扁桃体の細胞脱落を必ずしも伴わないことが示唆された。stress marker の分析からは、扁桃体も海馬同様にてんかん発作に対するストレス反応がみられるにもかかわらず、神経細胞死に至っていない可能性が示唆された。海馬硬化症において海馬に対する知見に比して、扁桃体における変化については限られた情報しかない。この理由としては第一に、扁桃体の複雑な核構造にあるといえる。また、第二に扁桃体の主な部位は前側頭葉切除・海馬扁桃体切除術において、術中しばしば小片となって吸引されるため、病理学的解析に適していない。申請者らも可能な限り一塊の組織として扁桃体切除を心がけたが、扁桃体の全領域を切除し評価できているわけではない。また、海馬硬化なし群の疾患背景が均一でない点も本報告の弱点と言える。しかしそれでもなお、これまで同じ側頭葉内側構造として海馬と同様の変化をするであろうと考えられてきた扁桃体での変化が、海馬の変化と parallel ではない可能性があるということは大変重要な点である。近年、側頭葉てんかん患者の中に扁桃体腫大を示す症例の報告があり、扁桃体の病理学的変化や臨床症状との関連について注目が集まっている。扁桃体と海馬硬化との関係がはっきりとされれば、内側側頭葉てんかんにおけるてんかん原性の解明に大いに貢献するものと思われ、さらなる症例の蓄積が望まれる。

審査結果の要旨

著者らは、内側側頭葉てんかんの手術療法において同時に切除される隣接領域である扁桃体の体積を術前 MRI にて測定し、さらに摘出組織標本において、神経密度・神経ストレスマーカーの指標である HSP70 陽性神経細胞数・神経細胞死特にアポトーシスの指標である BCL-2 陽性神経細胞数を海馬硬化のある例および海馬硬化の認められなかった例にて比較した。

その結果、群の術前 MRI での扁桃体容積について有意差はなかった (A 群の平均 1.41 ± 0.24 ; B 群の平均 1.41 ± 0.29 cm³, $p=0.99$)。手術標本における扁桃体の神経細胞密度についても有意差はなかった (A 群の平均 3.98 ± 0.97 ; B 群の平均 3.67 ± 0.69 10×4 number of neurons/ μ m², $p=0.41$)。また、A 群の HSP70 陽性神経細胞の割合は、-:0 例, 1+:11 例, 2+:8 例で、B 群よりも有意に高かった ($p<0.05$) が、神経細胞死に直結するとされる Bcl-2 については両群で差がなかった ($p=0.80$)。

これらの結果より、海馬での神経細胞脱落は近接する扁桃体の細胞脱落を必ずしも伴わないことが示唆された。また、stress marker の分析からは、扁桃体も海馬同様にてんかん発作に対するストレス反応がみられるにもかかわらず、神経細胞死に至っていない可能性が示唆された。この結果はこれまで同じ側頭葉内側構造として海馬と同様の変化をするであろうと考えられてきた扁桃体での変化が、海馬の変化と parallel ではない可能性があることを指摘したものであり、今後の治療戦略に大きな貢献をもたらすものと考えられる。このことにより、博士課程論文として妥当であると判断した。