



Mesial temporal lobe epilepsy with amygdalar hamartoma-like lesion: Is it a distinct syndrome?

岡山, 公宣

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8762号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100489987>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Mesial temporal lobe epilepsy with amygdalar hamartoma-like lesion: Is it a distinct syndrome?

扁桃体過誤腫様病変を伴う内側側頭葉てんかんは独自の症候群として
位置付けることができるか?

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
脳神経内科学
(指導教員：松本 理器 教授)

岡山 公宣

<序論>

扁桃体腫大 (AE) は内側側頭葉てんかん (MTLE) の患者においてみられることがある。AE の原因は様々であり、既報告の手術例より、腫瘍や過誤腫、限局性皮質形成異常など様々な病理から構成されることが知られている。また AE を伴う MTLE (MTLE-AE) の患者の中には、扁桃体の病変のみならず海馬硬化 (HS) が併存している例があることも知られている。しかし AE を有する患者のうち、扁桃体の病理が特定され、さらに HS の併存が確実に除外された、いわば“純粋な” AE (“pure” AE) の患者のみを対象として検討された報告はほとんどない。そのため単一の病因による AE を有する患者の臨床的、脳波学的、症候学的特徴についてはまだ十分に分かっていない。過誤腫は、細胞の過剰発育による局所的な奇形であり、典型的には良性で、成長が遅いか自己終息的な性質をもつが、てんかん発作の原因となることがある。先行研究によって扁桃体にも過誤腫様病変 (AHL) が見られ得ることが病理学的に確認されている。今回我々は AHL を伴う MTLE (MTLE-AHL) の患者の臨床的、症候学的、脳波学的、神経心理学的特徴について調査した。これらの特徴の解明は、てんかん手術の術前評価に役立つ可能性がある。

<方法>

2001 年 6 月から 2015 年 12 月までに、静岡てんかん・神経医療センターにおいて、術前の MRI で扁桃体に異常が確認された 51 名の薬剤抵抗性てんかんの患者に対して手術加療が行われた。そのうち 22 名の患者が術後の病理学的評価で扁桃体腫瘍と診断され、残りの 29 名が扁桃体過誤腫様病変 (AHL) と診断された。29 名のうち 12 名には HS も併存していた。HS の併存が無いことが確認された残りの 17 名のうち、術後少なくとも 2 年以上追跡されており、術後の発作転帰が良好 (Engel Class I) であった患者 9 名を対象として、発症年齢、罹病期間、既往歴、てんかんと熱性痙攣の家族歴、手術時年齢、MRI 所見、病理学的所見、神経心理学的所見、術後の発作転帰、術後追跡期間についてデータを収集した。9 名のうち 5 名が女性、4 名が男性だった。手術時の年齢は平均 36.6 歳で、発作の平均発症年齢は 23.4 歳、てんかんの罹病期間は平均 13.1 年だった。右側の病変が 5 名、左側の病変が 4 名だった。7 名の患者が選択的扁桃体海馬切除術 (AHE) を受け、1 名が側頭葉前部切除術 (ATL) を受け、1 名が扁桃体切除術を受けた。術後の発作転帰は 9 名全例で Engel Class Ia だった。術前の非侵襲的評価の結果が MTLE の診断に矛盾しなかったため、侵襲的頭蓋内脳波検査を経た症例は無かった。

対照群として、当センターで手術を受けて術後の発作転帰が Engel Class I であった HS を伴う MTLE (MTLE-HS) の 20 名の患者を選択した。両群ともに術前に長時間ビデオ脳波検査を受け、各患者で少なくとも 1 回以上の発作が捕捉された。

AHL を有する 9 名の患者では全例で術前の MRI にて片側の扁桃体に FLAIR 画像で高信号を認めた。

病理組織学的評価では、AHL を有する 9 例全例で扁桃体の神経細胞に顕著な多形性

(polymorphism) の傾向を認めた。しかし限局性皮質異形成 II 型で見られるような典型的な異型神経細胞 (dysmorphic neuron) は観察されなかった。また「背中合わせのニューロン (neurons situated in a back-to-back position)」と表現されるような神経細胞同士の接着が顕著であった。グリアの増殖は比較的軽度だった。いずれの症例も海馬の CA1 または CA4 領域に典型的な神経細胞の脱落を認めなかった。このような扁桃体の病理所見は、正常組織から皮質異形成や神経節膠腫等の良性脳腫瘍までのスペクトラムの中間に位置付けられるものと考えられた。したがって、我々はこのような病理学的所見を有する病変を「扁桃体過誤腫様病変」(amygdalar hamartoma-like lesion (AHL)) という用語で呼称することにした。

一方、20 名の対照患者は全例で病理学的に HS が確認された。

AHL 群と HS 群において、demographic data、発作症候、脳波所見、術前の神経心理学所見について比較検討した。統計解析には t 検定および Fisher の正確確率検定を用いた。p<0.05 は統計的に有意とみなした。

<結果>

発作の発症年齢は、AHL 群で 23.4 ± 15.5 歳、HS 群で 10.9 ± 11.1 歳であり、AHL 群で有意に高かった。(p=0.018)

発作症候については、AHL 群の 7 名 (78%) と HS 群の 17 名 (85%) で何らかの前兆を認めていた。特筆すべきは、恐怖心の前兆の頻度が AHL 群で 44% だったのに対して HS 群では 5% であり、有意に AHL 群が多かった (p=0.022)。他の前兆については、両群間で有意な相違を示さなかった。長時間ビデオ脳波検査では AHL 群で 37 回の発作 (患者あたり平均 4.1 回) が、HS 群では 120 回 (患者あたり平均 6 回) の発作が記録された。最も高頻度に観察された発作症候は口部自動症であり、9 名の AHL 患者全例で観察された。客観的な発作症候の頻度については 2 群間で有意な違いは認めなかった。

脳波所見については、間欠期てんかん性放電の分布について両群間で有意な違いは観察されなかった。発作中の一側側頭部の律動性シータ活動は、9 名の AHL 患者と、15 名の HS 患者にみられたが、両群間で有意な違いはなく、対側への伝播の頻度についても両群間で有意な相違は認めなかった。

9 名の AHL 群患者の術前の Full-Scale Intelligence Quotient (FSIQ) スコアは平均 92.9 ± 13.1 であったのに対し、17 名の成人 HS 群患者の FSIQ スコアは平均 74.8 ± 12.9 で、AHL 群で有意に高かった (p=0.004)。さらに、AHL 群の Memory Quotient (MQ) は平均 100.7 ± 11.7 であったのに対し、17 名の成人 HS 患者の MQ スコアは 85.1 ± 17.1 であり、MQ スコアについても AHL 群で有意に高かった (p=0.028)。

<考察>

本研究の強みは、AHL の病理が確認された患者のみを対象とし、さらに病理学的検査によって HS の併存が除外されていることである。このため、より均一な病理学的特徴を共有す

る患者集団を対象とすることが可能となっている。術前の MRI で海馬に明らかな異常を認めない症例の中にも術後の病理学的検査で HS が確認される症例があったが、今回の研究から除外されていることは特筆すべき点である。我々の知る限り、AHL 病理をもち、かつ病理学的に HS の併存が除外された患者のみを対象とした先行研究はない。本研究のもう 1 つの強みは、術後に発作が消失した患者のみを含めたことである。これにより側頭葉内側にてんかん原性が存在していたことが担保されている。

我々の研究では AHL 群の患者は、発症時の年齢が HS 群の患者よりも有意に高齢であった。これは先行研究と同様の結果であるが、この違いは MTLE-AHS と MTLE-HS におけるてんかん原性の獲得過程の違いを反映している可能性がある。

また AHL 群の患者は、HS 群の患者よりも恐怖心の前兆の頻度が有意に多かった。扁桃体は恐怖の体験・表出において中心的な役割を果たしていることが知られているが、本研究の結果から、AHL 群ではてんかん発作の早期に扁桃体が関与している可能性が示唆される。MTLE-AE に関する先行報告では、恐怖心の前兆の頻度が有意に高いということは示されていなかった。これは、先行報告の AE の中には様々な病理が混在しており、腫瘍などの場合には正常な扁桃体機能が障害されているが、AHL ではそうではないということを示唆している可能性がある。一方で、他覚的な発作症候および発作時の脳波所見については両群間で有意な違いがみられなかった。ここからは MTLE-AHL と MTLE-HS のいずれにおいても発作時には共通のネットワークが関与していることが示唆される。

AHL 群の術前 IQ および MQ スコアは、いずれも有意に HS 群より高かった。HS 群における低い IQ は、海馬だけにとどまらない広範なてんかん性ネットワークの異常が原因となっている可能性がある。

扁桃体自体にてんかん原性があるかどうかについては長きにわたり議論されてきた。この点に関しては現在も明らかになってはいないが、我々の対象患者の中には扁桃体切除のみで海馬は温存したものの、術後に発作消失を得ている例が 1 例あった。扁桃体自体にてんかん原性が存在することを示唆する例とも考えられるが、今後さらなる研究が必要である。

最後に、この研究の主な制約は症例数が少ないことであったが、一方で比較的均一な AHL 病理を共有する患者のみを対象としているという強みがあった。

< 結語 >

本研究によって MTLE-AHL を有する患者の臨床的、症候学的、神経心理学的特徴を明らかにした。これらの特徴はてんかん外科の術前評価に有用であり、特に MTLE が疑われるものの MRI で明らかな HS が指摘できない症例において有用と考えられる。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3333 号	氏 名	岡山 公宣
論 文 題 目 Title of Dissertation	Mesial temporal lobe epilepsy with amygdalar hamartoma-like lesion: Is it a distinct syndrome? 扁桃体過誤腫様病変を伴う内側側頭葉てんかんは独自の症候群として位置付けることができるか?		
審 査 委 員 Examiner	主 査 篠山 隆司 Chief Examiner 副 査 菱 本 明 豊 Vice-examiner 副 査 永瀬 裕 朗 Vice-examiner		

神戸大学大学院医学(系)研究科(博士課程)

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【序論】

扁桃体腫大(AE)は内側側頭葉てんかん(MTLE)の患者においてみられることがある。AE の原因は様々であり、既報告より、腫瘍や過誤腫、限局性皮質形成異常など様々な病理が知られている。また AE を伴う MTLE (MTLE-AE)の患者の中には、扁桃体の病変のみならず海馬硬化(HS)が併存している例があることも知られている。しかし AE を有する患者のうち、扁桃体の病理が特定され、さらに HS の併存が確実に除外された、いわば“純粋な”AE (“pure” AE)の患者のみを対象として検討された報告はほとんどない。そのため単一の病因による AE を有するてんかんの特徴についてはまだ十分に分かっていない。本研究では過誤腫様病変(AHL)を伴う MTLE (MTLE-AHL)の患者の臨床的、症候学的、脳波学的、神経心理学的特徴について調査した。これらの特徴の解明は、てんかん手術の術前評価に役立つ可能性がある。

【方法】

2001 年から 2015 年までに、静岡てんかん・神経医療センターにおいて、術前の MRI で扁桃体に異常が確認された 51 名の薬剤抵抗性てんかん患者に対して手術が行われた。そのうち 22 名が術後に扁桃体腫瘍と診断され、残りの 29 名が扁桃体過誤腫様病変(AHL)と診断された。29 名のうち 12 名には HS も併存していた。HS の併存が無い残りの 17 名のうち、術後発作転帰良好であった患者 9 名を対象とし、発症年齢、罹病期間、既往歴、てんかんと熱性けいれんの家族歴、手術時年齢、MRI 所見、病理学的所見、神経心理学的所見、術後の発作転帰、術後追跡期間についてデータを収集した。対照群として、同センターで手術を受け術後発作転帰が良好だった HS を伴う MTLE (MTLE-HS)の患者 20 名を選択した。両群ともに術前に長時間ビデオ脳波検査を受け、各患者で少なくとも 1 回以上の発作が捕捉された。

病理学的評価では、AHL を有する 9 例全例で扁桃体の神経細胞に顕著な多形性(polymorphism)の傾向を認めた。しかし限局性皮質異形成 II 型で見られるような典型的な異型神経細胞(dysmorphic neuron)は観察されなかった。また神経細胞同士の接着が顕著であった。このような扁桃体の病理所見は、正常組織から皮質異形成や神経節膠腫等の良性脳腫瘍までのスペクトラムの中間に位置付けられるものと考えられ、「扁桃体過誤腫様病変」(amygdalar hamartoma-like lesion (AHL))と呼称することにした。またいずれの症例も海馬に典型的な神経細胞の脱落を認めなかった。

AHL 群と HS 群において、demographic data、発作症候、脳波所見、術前の神経心理学所見について比較検討した。統計解析には t 検定および Fisher の正確確率検定を用いた。p< 0.05 は統計的に有意とみなした。

【結果】

発作の発症年齢は、AHL 群で 23.4 ± 15.5 歳、HS 群で 10.9 ± 11.1 歳であり、AHL 群で有意に高かった。(p=0.018)

発作症候については、恐怖心の前兆の頻度が AHL 群で 44%だったのに対して HS 群では 5%であ

り、AHL 群で有意に多かった($p=0.022$)。他の前兆や客観的な発作症候の頻度について有意な違いは認めなかった。

脳波所見については、間欠期てんかん性放電の分布と発作時脳波所見のいずれも両群間で有意な相違は認めなかった。

術前の Full-Scale Intelligence Quotient (FSIQ) スコアは AHL 群で平均 92.9 ± 13.1 、HS 群で平均 74.8 ± 12.9 と、AHL 群で有意に高かった($p=0.004$)。MQ スコアについても AHL 群が有意に高かった($p=0.028$)。

【考察】

本研究の強みは、病理学的に AHL があり HS の併存が無い患者のみを対象としていることである。本研究のもう 1 つの強みは、術後に発作が消失した患者のみを含めたことである。これにより側頭葉内側にてんかん原性が存在していたことが担保されている。

本研究では発症時の年齢が AHL 群で HS 群よりも有意に高齢であった。この違いは両群におけるてんかん原性の獲得過程の違いを反映している可能性がある。

また AHL 群では、HS 群よりも恐怖心の前兆の頻度が有意に多かった。扁桃体は恐怖の体験・表出において中心的な役割を果たしていることが知られているが、本研究の結果から、AHL 群ではてんかん発作の早期に扁桃体が関与している可能性が示唆される。これは MTLE-AE に関する先行報告では示されていなかった結果であるが、先行報告の AE の中には様々な病理が混在しており、腫瘍などの場合には正常な扁桃体機能が障害されているが、AHL では正常機能が保たれているという違いを示唆している可能性がある。一方で他覚的な発作症候および発作時の脳波所見については両群間で有意な違いがみられなかった。ここからは両群ともに発作時に共通のネットワークが関与していることが示唆される。

AHL 群の術前 IQ および MQ スコアは、いずれも有意に HS 群より高かった。HS 群における低い IQ は、海馬だけにとどまらない広範なてんかん性ネットワークの異常が原因となっている可能性がある。

【結語】

本研究によって MTLE-AHL を有する患者の臨床的、症候学的、神経心理学的特徴を明らかにした。これらの特徴はてんかん外科の術前評価に有用であり、特に MTLE が疑われるものの MRI で明らかな HS が指摘できない症例において有用と考えられる。

よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。