

京都大学	博士 (医学)	氏名	芝田 純也
論文題目	Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity (Temporal spread imaging 法を用いた脳磁図解析による、てんかん性活動伝播の描出)		
(論文内容の要旨)			
<p>目的：近年、機能・構造上のつながりをもつ広範囲・複数の脳領域がてんかん病態に関与していることが指摘され、てんかんを脳局所の異常ではなく脳神経ネットワークの疾患としてとらえる概念（てんかんネットワーク）が提案されている。局在関連性てんかんである側頭葉てんかんにおいて、脳機能障害を示唆する糖代謝低下領域をてんかん焦点である側頭葉以外に認める、FDG-PETの先行研究は、この概念を支持する。</p> <p>脳神経活動により生じる微弱な磁場を、頭蓋外より非侵襲的に測定できる脳磁図は、脳全体の神経活動を頭蓋骨の影響なく空間的・時間的に高精度に把握でき、てんかん性活動伝播を探索することに適している。本研究では、信号源として単一双極子を仮定しない空間フィルター法を用いた temporal spread imaging (TSI) 法を開発して、内側側頭葉てんかん患者に応用し、てんかん性活動伝播を解析した。</p> <p>方法：患者脳全域を含む領域を1辺5mmの賽の目状の領域(ボクセル)に分割し、空間フィルター法を用いて、発作間欠期棘波の各ボクセルにおける信号強度を推定した。さらに、信号強度が事前に設定した閾値(A)を初めて上回る時刻と棘波の頂点時刻との差(Ta)ももとめた。この計算を、同定した複数の棘波それぞれにおいて行い、各ボクセルに、閾値を上回るほどの大きな信号強度を示した棘波の数(Nsp)と、Taの平均値をわりふった。Nspはそのボクセルにおけるてんかん性活動の再現性を示す値であり、統計学的に有意な再現性を示すNspの閾値(N)をもとめるため、以下の計算を行った。上記の計算を行った棘波と同数の時刻を無作為に選択し、各々の時刻における脳神経活動の、各ボクセルにおける信号強度を同様に推定した。次いで、その信号強度がAを上回った活動数(Nsp')をもとめた。この試行を200回繰り返し、200個のNsp'の95パーセンタイル値をNとした。最後に、NspがNをこえるボクセルを、患者脳のMRIにおいて、Taの平均値を示すカラースケールで描出した。</p> <p>上記TSI法を内側側頭葉てんかん患者4名のMEG検査解析に応用した。2004年から2010年の間に当院にてMEG検査をうけ、その検査にて、焦点側の側頭葉に由来する、前後1.5秒間に他の棘波を伴わない独立した発作間欠期棘波が10個より多く観察された患者で、かつ、当院でFDG-PET検査もうけた患者を選択した。また、TSI法の臨床的有効性を検討するため、TSI法で示されたてんかん性活動伝播を、FDG-PETにおける糖代謝低下領域と比較した。</p>			

<p>結果：TSI法により、統計学的に有意な再現性をもって、てんかん性活動を示した領域が、その活動が生じた時間を示すカラースケールで、MRI上に示された。臨床応用された4名の患者全てで、てんかん性活動が焦点側の側頭葉をこえて伝播しており、そのうちの3名では、同側の前頭葉腹外側部に伝播していることが確認された。その3名のFDG-PETでは、同側の前頭葉腹外側部に糖代謝低下領域がみとめられ、TSI法で示された伝播領域と部分的に一致することが示された。</p> <p>結論：TSI法は、てんかん性活動の空間的・時間的広がりを描出し、活動の再現性を統計学的に評価することを可能にする。本手法で示された電気生理学的なてんかん性活動の伝播領域が、FDG-PETで示された脳代謝異常領域と一致したことは、TSI法がてんかんネットワークの臨床的な解明に有効であることを示唆する。TSI法を用いた脳磁図解析は、非侵襲的にてんかんネットワークを可視化できると期待される。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>てんかんを脳神経ネットワークの疾患としてとらえる概念（てんかんネットワーク）が提案されている。先行研究で、糖代謝低下領域がてんかん焦点周囲以外に示された結果は、この概念を支持する。本論文の目的は、脳磁図を用いて短時間のてんかん性活動伝播の解析手法を確立することである。</p> <p>脳磁図は、脳神経活動による磁場を頭蓋外より測定し、脳全体の神経活動を空間的・時間的に高解像度に把握できる。Temporal spread imaging (TSI)法は、てんかんの信号源を脳磁図で同定するために近年開発された解析法で、信号源として単一双極子を仮定しない空間フィルター法を用いている。本論文は、TSI法を発展させ、統計学的に有意な再現性をもっててんかん性活動を示した領域を、その活動が生じた時間を示すカラースケールで、患者個人のMRI上に示すことができるようにした。この新しいTSI法を内側側頭葉てんかん患者4名に応用し、全ての患者で、てんかん性活動が焦点側の側頭葉をこえて伝播し、そのうちの3名では、同側の前頭葉腹外側部に伝播していることを確認した。また、その3名で、同側の前頭葉腹外側部に糖代謝低下領域を認め、TSI法で示された伝播領域と部分的に一致することを示した。</p> <p>以上の研究は、てんかんネットワークの解析手法の開発に貢献し、てんかん病態の解明に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成29年4月17日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
--

要旨公開可能日： 年 月 日以降