

京都大学	博士（医学）	氏 名	三 枝 隆 博
論文題目	Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy （側頭葉てんかん患者における扁桃体腫大）		
（論文内容の要旨）			
背景：			
辺縁系の一部である扁桃体は、内側側頭葉てんかん（mTLE）のてんかん原性に重要な役割を担いうとされ、頭蓋内電極を用いた報告では、mTLE 症例 の 5%で扁桃体からの発作起始が記録されているが、海馬に比較してその詳細は不明である。			
目的：			
本研究は、側頭葉てんかん患者で、MRI 上扁桃体の腫大を認める患者群の臨床的特徴を検討し、臨床的一群としての意義を明らかにすることを目的とした。			
対象：2003 年から 2007 年までの間に京都大学医学部附属病院で診断された約 400 名のてんかん患者のうち、男性 8 名、女性 3 名、計 11 名の扁桃体腫大を認める側頭葉てんかん患者（平均年齢 45.3 歳、SD 18.2）を対象とした。			
方法：病歴・発作型・脳波・ポジトロン断層撮影（Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography：FDG-PET）・発作間欠期 SPECT・MRI についてそれぞれ検討した。また扁桃体の体積は 3 テスラ MRI 撮影画像をもとに 11 名中 8 名で計測した。さらに比較対象に、健常者 14 名・非側頭葉てんかんの部分てんかん患者 17 名・海馬硬化を伴う側頭葉てんかん患者 15 名の 3 群を用い、扁桃体の体積と両側の大小差を示す側化指数について比較した。			
結果：			
1）臨床的特徴			
11 名の発症年齢の平均は 39.8 歳（SD 19.5）であった。8 名は複雑部分発作、3 名は全般発作を呈した。脳波上、てんかん性放電は扁桃体腫大と同側の側頭部から認めた。腫大した扁桃体は、MRI 上 FLAIR 法で等信号から軽度の高信号域として認めたが、腫大部位にはガドリニウム造影効果はなかった。発作間欠期の FDG-PET と SPECT では、扁桃体腫大側で局所性の代謝・血流の低下を認めた。扁桃体腫大は 5 名で右、5 名で左、1 名では両側に認め、いずれも明瞭な海馬硬化は伴わなかった。これらの神経生理学的・神経放射線学的所見から、11 名中 10 名で扁桃体腫大側に焦点を持つ側頭葉てんかんと診断した。			
2）定量評価			
3 テスラ MRI を施行した 11 名中 8 名の検討では、扁桃体の体積は焦点側で有意に腫大を認めた。側頭葉てんかん以外の部分てんかん症例（17 名）では焦点側で萎縮を認めた。海馬硬化を伴う側頭葉てんかん症例（15 名）でも、焦点側で萎縮を認めた。また、健常者（14 名）では、有意な左右差は認めなかった。扁桃体腫大群における焦点側の扁桃体体積は、他の部分てんかん 2 群の焦点側や健常者の扁桃体体積と比較して、有意に増大していた。側化指数の比較では、扁桃体腫大群は、他の 3 群と比較して有意な増大を認め、また後者 3 群では一側性の扁桃体腫大は認めなかった。			
2-5 年後の MRI 再検では、再検された 5 名中 2 名は不変で 3 名は腫大改善を認め、扁桃体腫大の増悪は認めなかった。			

3）治療効果 内科的治療ではバルプロ酸が 5 名で投与され、うち 4 名がカルバマゼピンの追加投与により発作は著明に改善した。カルバマゼピンは経過中全例で投与されたが、うち 8 名では一日量 400mg 以下と比較的低用量の投与で、発作の著明な減少あるいは消失と良好に発作がコントロールされた。 薬剤難治例を含む 2 名で外科的治療を行い、術後発作頻度は著明に減少あるいは消失した。 4）病理所見 手術例の組織学的検討では、扁桃体は非特異的なグリオーシスや軽度の異形成を認めた。
考察とまとめ 以上の結果より、扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者は、側頭葉てんかん患者の中で臨床的に独立した一群を占めていることが示唆され、今後臨床的に新たな一群が確立される上で有用な知見と考えた。同時に側頭葉てんかんで海馬硬化を伴わない症例の場合、扁桃体腫大が存在する可能性を考慮する必要性を明示した。 今後は更なる症例の蓄積と、病因に関する検討が必要である。
（論文審査の結果の要旨） 扁桃体は内側側頭葉てんかん（MTLE）の焦点として稀でありその意義は未だ不明である。今回、側頭葉てんかん(TLE)のうち、MRI 上で稀に認める扁桃体腫大を示す患者の臨床的一群を明らかにした。 対象は、2003-7 年の間に京大病院で診断した 400 名超のてんかん患者から抽出した扁桃体腫大を持つ TLE 患者(AE 群)11 名を解析した。方法として、病歴・脳波・MRI・FDG-PET・SPECT を検討し、8 名で扁桃体体積を 3 テスラ MRI 画像から計測した。さらに TLE 以外の部分てんかん患者 (non-TLE)17 名・海馬硬化を伴う MTLE 患者 (MTLE+HS)15 名、健常者 14 名で、扁桃体体積を比較検討した。 その結果、臨床的特徴として、発症年齢はMTLE より高い傾向を示し、てんかん性放電と糖代謝・血流低下は扁桃体腫大を示す側の側頭葉に認めた。MRI の FLAIR 法で扁桃体腫大は等信号から軽度高信号を示し造影されず、明瞭な海馬硬化はなかった。扁桃体体積は、AE 群の焦点側で他群より増大し、一方 non-TLE 群と MTLE+HS 群は焦点側で縮小していた。扁桃体腫大は 2-5 年後に 3 テスラ MRI を再検できた 5 名のうち 3 名で改善し、2 名で不変であった。発作は 8 名では少量の抗てんかん薬で良好に抑制された。2 名で手術が行われ、術後発作頻度は著減し、組織は非特異的なグリオーシスや軽度の異形成を認めた。 以上の研究は、扁桃体腫大を伴う TLE 患者の臨床病態の解明に貢献し、部分てんかんの病態理解と治療に寄与するところが多い。 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。 なお、本学位授与申請者は、平成 2 3 年 3 月 1 4 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。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降