

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591865

研究課題名（和文） MRI陰性PET陽性海馬を有する側頭葉てんかんの疾患概念確立と治療の研究

研究課題名（英文） Establishment of clinical entity about temporal lobe epilepsy with MRI-negative and PET-positive hippocampus

研究代表者

前原 健寿（MAEHARA TAKETOSHI）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40211560

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、MRI陰性FDG-PET陽性海馬を有する難治性側頭葉てんかん患者の病態を解析し、発作抑制効果および記憶力障害の面から最適の外科治療法を考案することである。今回の研究では脳腫瘍や海綿状血管腫患者に伴う症例に対して病巣切除と海馬多切術を行い、全例で発作は消失し、記憶力障害も2年目までには回復することを確認し、この術式が有効な治療法であることを証明した。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to analyze characteristics of patients with intractable temporal lobe epilepsy (TLE) who have MRI-negative and PET-positive hippocampus and then to establish optimal surgical treatment in seizure outcome and memory preservation. We performed lesionectomy and hippocampal transection for TLE patients with benign brain tumors and cavernous angiomas who have MRI-negative and PET-positive hippocampus. All patients obtained seizure-free outcome and preservation of memory function at 2years after surgery.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費    | 間接経費    | 合計      |
|--------|---------|---------|---------|
| 2009年度 | 1800000 | 540000  | 2340000 |
| 2010年度 | 900000  | 270000  | 1170000 |
| 2011年度 | 900000  | 270000  | 1170000 |
| 年度     |         |         |         |
| 年度     |         |         |         |
| 総計     | 3600000 | 1080000 | 4680000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：(1) 側頭葉てんかん (2) MRI (3) FDG-PET (4) 海馬多切術 (5) 海馬

1. 研究開始当初の背景  
側頭葉てんかんの多くは海馬に発作焦点を

有し、海馬切除が発作のコントロールに有効である。MRIの登場により海馬硬化が容易に

診断されるようになったことで、難治例に対する外科治療は有効な治療法として広く行われるようになってきている。しかし最近、FDG-PETや脳波所見で一側の側頭葉てんかんと診断されたもののMRIでは海馬硬化を有しない症例では、海馬切除による手術成績が芳しくない症例が多いことが認識され注目を集めている。このような病態に対してMRI陰性PET陽性海馬を有する側頭葉てんかんという疾患概念が提唱されている(Carne RP et al. *Brain*. 2004;127:2276-85). また海馬硬化を有する症例と海馬正常例には明瞭な手術成績の違いがあり、発作を起こすネットワークの解明が治療に必要であることが示唆されている(Cohen-Gadol AA et al. *J Neurosurg* 2005 102:902-9.). しかしMRI陰性PET陽性海馬を疾患概念として確立し、病態に応じた治療戦略を構築するためにはまだまだ多くの問題が残っている。本研究により疾患概念の確立と治療法の構築を行おうと考えたのである。

## 2. 研究の目的

本研究の目的はMRIで海馬硬化を認めず、FDG-PETで海馬の代謝低下を認める側頭葉てんかんの病態を神経画像検査、電気生理学的検査、病理検査を用いて解明し疾患としての概念を確立し、そのうえで病態にあった最適な治療法を構築することにある。

①画像検査では、従来の1.5teslaのMRIに加え3teslaのMRIを用いて検査を行う。さらにまたFDG—PETに加え中枢性ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬のflumazenil (FMZ)-PETとneuromodulatorのアデノシンを用いたPETを行い、海馬のみならず側頭葉、前頭葉、基底核に渡るてんかんのネットワークを解明する。  
②海馬に加えた手術操作を温存、切除（あるいは海馬MST(Shimizu H. et al. *J Clin Neurosci* 2006, 13:322-328)に分けて治療成績を検討し最適な治療法を検証する。

## 3. 研究の方法

対象は外科治療を受けた難治性側頭葉てんかん患者でMRI陰性FDG-PET陽性海馬を有する患者である。海馬、海馬傍回以外に脳腫瘍や血管性病変を有する症例と、器質性病変を有しない患者両者を対象とする。すでに治療を受けた患者の検討を行い、治療成績を検討した上で、今後治療を受ける患者の研究を行う。

①術前に施行したFDG-PET, FMZ-PETの結果を視覚的あるいは正常被験者と比較した統計学的解析(SPM解析)を用いて検討し、海馬のみならず側頭葉、前頭葉、基底核に渡るてんかんのネットワークを解明する。

②海馬切除例、温存例毎の手術成績および記銘力障害を経時的に観察する。

## 4. 研究成果

①海馬でスパイクを認めず海馬を温存した6例は全例Engel Class Iと良好な成績で、3例で抗てんかん薬を中止できた。2

②海馬でスパイクを認めた7例中1例で海馬切除しEngel Class Iと良好な成績であった。高齢なため海馬を温存した2例は1例が多剤併用でEngel Class Iで1例はEngel Class IIIであった。

③海馬を温存した8例は術後の記銘力低下を認めなかった。

④海馬多切術は、海綿状血管腫4例と良性脳腫瘍1例の計5例に施行し、全例Engel Class Iと良好な成績で、3例で抗てんかん薬を中止した。海馬多切術を施行した5例では術2週間目に遅延再生の低下を認めたが、半年、1年後には回復し、2年目には記銘力障害は認めなかった。

本研究では日本で開発された海馬多切術という新たな術式を用いて治療が行われていて世界に先駆けた成果をえることができた。本研究により海馬多切術によるてんかん治療は、少なくとも脳腫瘍や海綿状血管腫患者に伴う側頭葉てんかんでMRI陰性FDG-PET陽性海馬を有する患者の重要な治療法であると考えられた

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1)Hara, K. Ohta, K. Miyajima, M. Hara, M. Iino,

H. Matsuda, A. Watanabe, S. Matsushima, E. Maehara, T. Matsuura, M. Mismatch negativity for speech sounds in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* (査読有り) 23:335-341, 2012

2) Miyajima M, Ohta K, Hara K, Iino H, Maehara T, Hara M, Matsuura M, Matsushima E. Abnormal mismatch negativity for pure-tone sounds in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* (査読有り) 2011 94:149-157

3) Maehara T, Ohno K. Preoperative factors associated with antiepileptic drug withdrawal following surgery for intractable temporal lobe epilepsy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (査読あり) 2011;51:344-8.

4) Maehara T. Intraoperative Monitoring of epileptic foci: usefulness of multimodality image-guided epilepsy surgery performed in combination with electrocorticography. *Brain Nerve* (査読無し) 2011 ;63(4) :321-9.

5) 前原健寿、成相直、田中洋次、大野喜久郎。てんかん原生領域への脳機能画像を用いたアプローチ 臨床脳波 (査読無し) 52:628-635, 2010

6) Hayashi M, Hachiya Y, Arai N. An autopsy case presenting repetitive hypoglycemia and unique cortical dysplasia. *Brain Dev* (査読有り) 32:289-92., 2010

[学会発表] (計 16 件)

1) 前原健寿、稲次基希、田中洋次、大野喜久郎。MRI 病変を有しない側頭葉外てんかんの焦点診断と長期手術成績 第 35 回日本てんかん外科学会 シンポジウム 2012 年 1 月 20 日 東京

2) 前原健寿、稲次基希、菅原祐之、原恵子、松浦雅人、大野喜久郎 てんかん外科手術

検討例の発作時ビデオ脳波モニタリング  
第 41 回日本臨床神経生理学会 ワーク  
ショップ 2011 年 11 月 11 日 静岡

3) 前原健寿、成相直、田中洋次、稲次基希、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎 てんかん焦点検査の低侵襲診断手術および手術成績に対する有用性の検証 特別シンポジウム 第 70 回日本脳神経外科学会総会 2011 年 10 月 13 日 横浜

4) 前原健寿、成相直、田中洋次、稲次基希、石井賢二、石渡喜一、日浦幹夫、大野喜久郎。側頭葉切除患者における FDG-PET、flumazenil-PET 統計学的解析 第 45 回日本てんかん学会 2011 年 10 月 7 日 新潟

5) 前原健寿、成相直、田中洋次、稲次基希、石井賢二、石渡喜一、日浦幹夫、松浦雅人、大野喜久郎。側頭葉切除患者における中枢性ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬 flumazenil-PET 統計学的解析 第 5 回日本てんかん学会 関東甲信越地方会 2010 年 6 月 18 日 東京

6) 前原健寿 最新の神経画像検査を用いた側頭葉疾患の多機能画像診断 第 31 回日本脳神経外科コンgres総会 2011 年 5 月 7 日 横浜

7) 前原健寿、成相直、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎 慢性頭蓋内脳波記録と PET 統計学的解析を用いた側頭葉てんかん術後発作残存の検討 第 34 回日本てんかん外科学会 シンポジウム 2011 年 1 月 20 日 広島

8) Taketoshi Maehara, Tadashi Nariai, Yoji Tanakai, Keiko Hara, Miho Miyajima, Satsuki Watanabe, Masato Matsuura, Kikuo Ohno Hippocampal transection for temporal lobe epilepsy patients with organic lesions and MRI-normal hippocampus 64th annual meeting of the American Epilepsy Society 12-5-2010 San Antonio, USA

9) 前原健寿、成相直、田中洋次、石井賢二、

石渡喜一、大野喜久郎 Neuroimaging による  
大脳皮質形成障害のてんかん病態解析 第 40  
回日本臨床神経生理学学会 シンポジウム 2010  
年 11 月 2 日 神戸

10) Taketoshi Maehara, Motoki Inaji,  
Tadashi Nariai, Katsushige Sato, Kikuo  
Ohno. Functional distribution of the palm  
sensory area using intraoperative  
intrinsic optical imaging 29<sup>th</sup>  
international congress of clinical  
neurophysiology 10-30-2010 Kobe

11) 前原健寿、田中洋次、大野喜久郎 側頭  
葉てんかん術後抗てんかん薬中止と発作残存  
に着目した長期手術成績 第 69 回日本脳神経  
外科学会総会 2010 年 10 月 28 日 福岡

12) 前原健寿、成相直、田中洋次、石井賢二、  
石渡喜一、大野喜久郎 側頭葉てんかん患者に  
おける FDG-PET 統計学的解析を用いた局所脳  
機能異常ネットワーク解析 第 44 回日本てん  
かん学会 2010 年 10 月 14 日 岡山

13) 前原健寿、成相直、田中洋次、石井賢二、  
石渡喜一、大野喜久郎 側頭葉てんかん患者に  
おける FDG-PET 統計学的解析を用いた側頭葉  
低代謝域の検討 第 4 回日本てんかん学会関  
東甲信越地方会 2010 年 6 月 12 日 東京

14) 前原健寿 病巣切除と海馬到達のための  
側頭葉先端病変への種々の approach  
第 6 回 neurosurgical video conference 2010  
年 2 月 12 日 東京

15) 前原健寿、成相直、田中洋次、長崎弘和、  
石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎 器質性病変  
と MRI 陰性 PET 陽性海馬を有する側頭葉てん  
かんに対する海馬多切術の検討 第 33 回日本  
てんかん外科学会 2010 年 1 月 21 日 大阪

16) Taketoshi Maehara, Tadashi Nariai,  
Motoki Inaji, Yoji Tanaka, Hirokazu  
Nagasaki, Kenji Ishii, Kiich Ishiwata,  
Kikuo Ohno C11-flumazenil and

F18-fluorodeoxyglucose PET  
co-registration for image-guided  
surgery in patients with lesional  
epilepsy AESC 2009 6-19-2009 Osaka

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

前原 健寿 ( 東京医科歯科大学・医学部附属病院・  
講師 ) 研究者番号 : 40211560

### (2) 研究分担者

成相 直 ( 東京医科歯科大学・医学部附属病院・  
講師 ) 研究者番号 : 00228090

新井 信隆 ( 剤) 東京都医学研究機構・医学(系)  
研究科(研究員)・参事研究員 ) 研究者番号  
10167984

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :