原 著

側頭葉てんかんのプロトン磁気共鳴 スペクトロスコピーによる研究

Study of Temporal Lobe Epilepsy Using ^1H Magnetic Resonance Spectroscopy

藤 元 登四郎* 中 村 克 巳** 高 野 哲 也*
竹 内 康 三* 朝 倉 哲 彦** 秋 元 波留夫*

要旨: 長期にわたって通院加療中で、脳波上側頭部に焦点性の一側性放電を示す側頭葉てんかん患者 10 名の発作間欠期の ^1H 磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) 検査を行った。ニューロンの器質的及び機能損傷を反映する NAA (*N*-acetylaspartate)/Cr (creatine と phosphocreatine) 比は、全員脳波上のてんかん焦点と同側の側頭葉内側部で低下した。焦点側のみならず反対側の側頭葉内側部でも、NAA/Cr 比の低下、または低下傾向が 10 名中 6 名に認められた。NAA レベルの低下が左側のてんかん焦点および反対側側頭葉内側部の両側にある群は、その他の群に比べて発作の形態が複雑であり、抗てんかん薬でのコントロールが困難な傾向があり、種々の心理的障害のため社会的適応が困難で、予後が不良であった。NAA レベルの両側性の低下は側頭葉てんかんの臨床症状、経過、予後と関係がある。 てんかん研究 1997; 15: 178-188

Key Words: temporal lobe epilepsy, magnetic resonance spectroscopy,

N-acetylaspartate, epileptogenic focus, neuron

(受付: 1996 年 12 月 18 日、第 1 回訂正: 1997 年 2 月 18 日、第 2 回訂正:

1997 年 4 月 14 日、第 3 回訂正: 1997 年 6 月 2 日、受理: 1997 年 6 月 9 日)

はじめに

近年、てんかんの機能的脳画像研究に磁気共鳴スペクトロスコピーMagnetic Resonance Spectroscopy (MRS) が用いられるようになり、多くの新知見がえられている^{1,2)}。特にプロトン(^1H) MRSの所見では*N*-acetylaspartate(NAA) レベルがてんかん原焦点を含む領域で選択的に低下することが知られている^{3~6)}。現在のところ、 ^1H

MRS では NAA, creatine と phosphocreatine (Cr) および choline を含む代謝物 (Cho) の三つの共鳴が高い信頼性で得られるので、検討の対象となっている。NAA は主としてニューロンに存在し^{7,8)}、ミトコンドリア内で産生され⁹⁾、ミトコンドリア膜を通して細胞質へ輸送される¹⁰⁾。Cho 共鳴は、長いエコータイムを使用した場合、イヌの脳では主として glycerophosphocholine (GPC) と phosphocholine (PC) 由来のもので¹¹⁾、GPC は膜

* 南日本健康科学センター、藤元病院精神科

〔〒 885 宮崎県都城市早鈴町 17-4〕

Toshiro Fujimoto, Tetsuya Takano, Kozo Takeuchi, Haruo Akimoto

South Japan Health Science Centre, Fujimoto Hospital

** 鹿児島大学医学部脳神経外科

Katsumi Nakamura, Tetsuhiko Asakura

Kagoshima University

リン脂質代謝の異化過程に認められる代謝物であり、一方 PC は同化過程に認められる代謝物である¹²⁾。Cr 共鳴は creatine と phosphocreatine に由来し、通常は NAA や Cho ピークに比べると比較的安定しておりコントロールとして利用されている¹³⁾。

私たちは側頭葉てんかん患者における、発作間欠期の¹H MRS とリン-31 (³¹P) MRS 検査を行いその結果を比較したが、¹H MRS では NAA/Cr 比や NAA/Cho 比が脳波上の焦点と同側で低下しており、¹H MRS は側頭葉てんかんの焦点の側方性の決定に有効であることを報告した¹⁴⁾。そこではまた脳波上のてんかん焦点は一側性であっても、¹H MRS 所見上の NAA/Cr 比の低下は両側性である場合がまれでないことを見出した。側頭葉てんかんのこのような NAA レベルの低下は、発作症状および発作間欠期の精神症状といかなる関連を有しているかはまだ知られていない。そこで今回は、¹H MRS により発作間欠期の側頭葉てんかん患者の左右の側頭葉内側部の NAA/Cr 比を測定し、てんかん焦点と同側の NAA レベルとその反対側の NAA レベルを比較し、それらの変化と個々の患者の症状との対応を調べた。本研究の目的は、側頭葉てんかんにおける NAA レベルの側方性あるいは両側性の低下と、発作症状および発作間欠期の精神症状との関連について、検討を加えることである。

対象および方法

対象者はてんかん発作国際分類試案 (1981) による複雑部分発作を有し、発作間欠期に脳波上側頭部に焦点性の一側性放電を示す側頭葉てんかんの患者 10 名である。男性 4 名、女性 6 名、平均年齢 49 ± 9 歳、初発年齢 20 ± 12 歳、発症以来の平均年数 29 ± 9 年、当院への通院年数 16 ± 8 年で、全員右利きである。全員現在通院中で抗てんかん薬を服用しているが、本疾患が関連する原因による精神科への入院歴はない。また全員側頭葉てんかんの原因は不明である。インフォームドコンセントの後、発作間欠期に¹H MRS 検査を施行した。また MRI 検査およびシングルフォトンエミッション CT (SPECT) 検査を行って、てんかん焦

Fig. 1 Coronal magnetic resonance image of case 3 showing the position of the $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ cm}^3$

点を決定した。11 名の健常対照者 (平均年齢 42 ± 8 歳) にも¹H MRS 検査を行った。¹H MRS は静磁場強度 2 テスラ (シーメンス旭メディテック製) である。¹H スペクトルはシングル・ボクセル法の STEAM (stimulated echo acquisition mode) 法¹⁵⁾ を使用し、繰り返し時間 2,000 ms、エコー・タイム 60 ms、および積算回数 400 を使用した。¹H スペクトルは左右両側頭葉内側部の $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ cm}^3$ のボクセルより得た (Fig.1)。スペクトルの評価は NAA (2.0 ppm)、Cr (3.0 ppm) および Cho (3.2 ppm) の三本のピークについて、目視により対象者と健常者とを比較することにより行った。さらにそれぞれの三本ピーク面積を得て、NAA/Cr, NAA/Cho, NAA/(Cr+Cho) および Cho/Cr 比を計算した。これらの比について、側頭葉内側部のてんかん原焦点を含むボクセルとその反対側のボクセルとを比較し、また健常者のものとの比較を行った。MRI 検査では、冠状断面の T2 強調像の high intensity, T1 および T2 強調像の海馬萎縮、海馬内側構造の消失について検討した。海馬の硬化の程度は目視により、硬化なし (-)、中

Table 1 Focus of scalp EEG, and results of ^1H MRS, single photon emission CT (SPECT) and MRI studies

patients	EEG focus	¹ H spectra								SPECT (Reduction of rCBF)	Hippocampal sclerosis due to MRI	
		NAA/Cho		NAA/Cr		NAA/(Cho+Cr)		Cho/Cr			LT	RT
		LT	RT	LT	RT	LT	RT	LT	RT			
Case 1	RT	2.05	1.07	1.60	1.00	0.89	0.52	0.78	0.94	RT (a)	+	++
Case 2	RT	1.16	1.34	1.33	1.25	0.62	0.65	1.15	0.93	Bilateral (a)	+	++
Case 3	RT	1.89	1.15	1.52	1.13	0.84	0.57	0.81	0.99	Bilateral (a)	++	++
Case 4	RT	1.64	1.76	1.46	1.33	0.77	0.76	0.89	0.76	Bilateral (a)	++	++
Case 5	RT	2.46	2.02	1.27	1.07	0.84	0.70	0.52	0.53	RT (a)	—	+
Case 6	RT	1.23	1.37	1.25	1.20	0.62	0.64	1.02	0.87	RT (a)	++	++
Case 7	LT	1.64	1.75	1.17	1.25	0.68	0.73	0.72	0.71	LT (a)	+	+
Case 8	LT	1.28	1.67	0.92	1.27	0.54	0.72	0.72	0.76	LT (b)	++	++
Case 9	LT	1.09	1.63	1.07	1.45	0.54	0.77	0.98	0.89	Bilateral (a)	+	+
Case 10	LT	1.15	1.33	1.07	1.22	0.55	0.64	0.93	0.92	Bilateral (a)	++	++

(a) : ^{123}I MP (N-isopropyl-(I-123) iodoamphetamine, (b) : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethyl-propyleneamine oxime), - : no sclerosis, + : mild sclerosis, ++ : severe sclerosis

等度の硬化 (+)、高度の硬化 (++) の三段階で評価した。また、SPECT 検査では N-isopropyl-p-(I-123) iodoamphetamine (^{123}I -IMP)、および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethyl-propyleneamine oxime ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO) を使用し、目視により、小脳を基準として左右の側頭葉内側部を比較して、局所脳血流の低下の有無を判定した。

結 果

得られた結果を表示すると Table 1 の通りである。Fig.2 は発作間欠期の脳波上の焦点が一側性 (右) であり、NAA レベルの低下が右側のみに認められた 1 例 (症例 3) である。Fig.3 は脳波上の焦点が一側性 (左側) であり、NAA レベルの低下が両側性に認められた 1 例 (症例 10) である。Fig. 2、3 に示されるように、目視によれば、NAA ピークの相対的大きさは、他のピークを基準として比較すると判定が可能である。そこで、目視に基づいた NAA ピークの相対的減少および、脳波上の焦点を基準として対象者を次の 3 群に分類した。

A 群：脳波上の焦点と NAA ピークの相対的減少がともに右側に限局するもの (症例 1、2、3、4)。

B 群：脳波上の焦点が右側にあり、NAA ピークの相対的減少が両側性 (右側が左側よりも低下) にあるもの (症例 5、6)。

C 群：脳波上の焦点が左側にあり、NAA ピー

クの相対的減少が両側性 (左側が右側よりも低下) にあるもの (症例 7、8、9、10)。

目視による NAA ピークの評価の結果と NAA/Cr 比はほぼ相関するので、通常、それぞれのピークの比をとって検討がなされている。そこで、これらの 3 群と健常対照者のスペクトルのピークの相対比について、それぞれ Kruskal-Wallis 検定および Mann-Whitney 検定を行った (Table 2)。Kruskal-Wallis 検定では、左側および右側の NAA/Cr 比は A、B、C 群および対照群の中に、少なくとも一つ平均値が他の群と異なる群が存在することが $P < 0.03$ で示された。Mann-Whitney 検定では、てんかん焦点側の側頭葉内側部のボクセルでは、NAA/Cr 比は対照群と比較して、A 群 ($P < 0.02$)、B 群 ($P < 0.05$)、C 群 ($P < 0.03$) とともに有意に低下した。てんかん焦点と反対側では、B および C 群では対照群と比較して低下傾向を示したが、有意差はなかった。NAA/Cr 比の左右差は対照群では認めなかった。しかし患者群において、てんかん焦点側と非焦点側の NAA/Cr 比を比較すると、A 群 ($P < 0.03$) と C 群 ($P < 0.02$) において焦点側が非焦点側よりも有意に低下したが、B 群では有意差はなかった。

これらの 3 群の症例の臨床症状、経過、治療効果は次のようである。

A : Right mesial temporal lobe ipsilateral to the EEG focus. NAA level is relatively decreased.

B : Left mesial temporal lobe. NAA level is in normal range.

Fig. 2 ¹H MR spectra of right and left mesial temporal lobes in a patient with temporal lobe epilepsy (Case 3).

A : Right mesial temporal lobe. NAA levels are relatively decreased not only in the left mesial temporal lobe ipsilateral to the EEG focus but also in the contralateral right mesial temporal lobe.

B : Left mesial temporal lobe ipsilateral to the EEG focus. NAA level is relatively decreased.

Fig. 3 ¹H MR spectra of right and left mesial temporal lobes in a patient with temporal lobe epilepsy (Case 10).

1. A群

症例1：女性、40歳

15歳頃より複雑部分発作が始まり、時に二次的全般発作に進展した。自動症は夜間寝ているときによく起こり、いきなり飛び起きて家の中を動きまわり、また同じところに戻っていることが多かった。発作は月に2~3回あったが、この3年間は抑制されている。15年程紡績工場に勤務していたが、最近は農業に従事している。性格はおとなしく、無口で真面目であり、独身で両親と一緒に

暮らしている。遠くの土地に引っ越しても汽車で3時間以上もかけて通院するような律義な面がある。当施設へは18年通院しており、検査時にはバルプロ酸 (VPA) 1,200 mg を服薬していた。

症例2：女性、46歳

12歳の時に複雑部分発作が始まったが、時には二次的全般発作があった。発作の際自分の死んだ顔が見えてくるという恐怖感を伴う幻視があった。この3年間はこのような精神知覚発作はない。真面目で温和であるが、多弁で話がまわりくどい

Table 2 Comparison of mean ratios of NAA/Cho, NAA/Cr, NAA/(Cho+Cr) and Cho/Cr in A, B and C groups with those of control group

group	NAA/Cho		NAA/Cr		NAA/(Cho+Cr)		Cho/Cr	
	LT	RT	LT†	RT†	LT	RT	LT	RT
A	1.69(0.39)	1.33(0.31)*	1.48(0.11)	1.18(0.14)***	0.91(0.17)	0.91(0.10)*	0.78(0.12)**	0.63(0.10)
B	1.85(0.87)	1.70(0.46)	1.26(0.01)	1.14(0.09)*	0.77(0.35)	0.70(0.24)	0.73(0.16)	0.67(0.04)
C	1.29(0.25)**	1.60(0.18)	1.06(0.10)**	1.30(0.10)	0.84(0.14)***	0.82(0.10)	0.58(0.07)	0.72(0.05)
control	1.78(0.29)	1.90(0.52)	1.30(0.16)	1.49(0.22)	0.74(0.08)	0.82(0.15)	0.75(0.10)	0.83(0.16)

( ): SD, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.03$, ***: $p < 0.02$ (Mann-Whitney test), †: $p < 0.03$ (Kruskal-Wallis test)

A group (patients with right temporal epileptic focus on scalp EEG and decreased NAA/Cr ratio in the right mesial temporal region.)

B group (patients with right temporal epileptic focus on scalp EEG and decreased NAA/Cr ratios in bilateral mesial temporal regions.)

C group (patients with left temporal epileptic focus on scalp EEG and decreased NAA/Cr ratios in bilateral mesial temporal regions.)

面がある。独身で近所の工場で働いているが、病身の父をよく介護している。当施設へは34年通院しており、検査時にはVPA 800 mgを服薬していた。

症例3：女性、56歳 (Fig.1, Fig.2)

7歳の頃より複雑部分発作が始まり、時には二次的全般発作もあった。発作では口をモグモグしたり、舌打ちをする食自動症、両手を差し出す身振り自動症が目立っていた。また自転車に乗っていて塀にぶつかってはと気がつくようなこともあった。この3年間はこのような短時間の精神運動発作が年に1~2回あり、1回だけ二次的全般発作があった。温和で真面目で義理堅いが、話しはまわりくどく、同じことのくり返しが多い。農業のかたわら主婦として役割を果たしている。当施設へは26年通院しており、検査時にはカルバマゼピン (CBZ) 200 mg、フェニトイン (PHT) 250 mgを服薬していた。

症例4：女性、66歳

40歳の時に複雑部分発作が始まり、時には二次的全般発作があった。意識減損発作が起こると動作が中断し、呼びかけても返事をせず、体を支えて移動させようとすれば反抗する。ものをかき集めるような奇妙な動作の自動症がある。この1年間に精神運動発作が1回あり全般化した。多弁で、不機嫌なときは早口に人の悪口を言うが、上機嫌なときは非常にいいねいで話がまわりくどい。家

庭は円満で、主婦として社会的にも積極的な役割を果たしている。当施設へは19年通院しており、検査時にはPHT 150 mg、フェノバルビタール (PB) 48 mgを服薬していた。

以上4名のA群に属する患者に共通する所見は、(1)発作が主として精神運動発作および自動症で、比較的単純な複雑部分発作であること、(2)長期の経過にもかかわらず、人格変化が軽く、生活能力、社会的適応性に著しい障害がないこと、(3)抗てんかん薬の効果が良好であること、である。

2. B群

症例5：男性、41歳

15歳の時に複雑部分発作が始まった。口をもぐもぐする食自動症、および歩行自動症があり、時には二次的全般発作に進展することもあった。また上腹部の不快感をおぼえる自律神経発作もある。意識減損発作は年に2~3回程度であり、心配ごとがあると発作が起きやすい。4年前に妻が急死したが、その翌日、突然意識減損発作があり、横になったまま反応のない状態が4時間程続いた。10年間定期的にきちんと通院しており、無口でおとなしく仕事に真面目に通っているが、人前で妻を抱擁するような直情径行といった面もあった。当施設へは10年通院しており、検査時にはVPA 600 mg、PHT 51 mg、PB 24 mgを服薬していた。

症例 6：女性、55 歳

37 歳の出産時に出血多量のために 12 日間意識不明となったことがある。41 歳頃から複雑部分発作が始まり、二次的全般発作もあった。おかしくもないのに笑ったり、首を振ったり、奇声を発したり、口唇の不随意運動のような自動症がある。また仕事をしていて自分のしていた仕事をまったく覚えていないというように、部分的に記憶が欠落していることがある。このような発作は考え事があったりすると起きやすい。発作の回数は年に 2~3 回である。物静かで、温和であり、夫の蘭の栽培を手伝っている。夫には従順で口答え一つしたことはないという。当施設へは 13 年通院しており、検査時には CBZ 200 mg、VPA 1,000 mg を服薬していた。

以上 2 名の B 群に属する患者に見られた共通の特徴は (1) 発作症状、発作間欠期の所見はほぼ A 群と同様である、(2) A 群に比べて、抗てんかん薬の内服の量は多い傾向がある、(3) 発作の回数が年に 2~3 回と多く心理的負荷により発作が誘発され易い傾向があること、である。

3. C 群**症例 7：女性、39 歳**

最初の複雑部分発作は 17 歳の時で、叔母に叱られる声が聞こえてきた。二次的全般発作があった。ピーンと弦をはじくような音が聞こえる知覚発作、思ったことが言葉にならず話せないという失語発作もあった。発作はほとんど常に叔母に叱られる声に始まり、時には全般発作に至る。嫌なことがあると、幻聴発作が引き起こされることがある。ここ 3 年間、幻聴発作は 2~3 カ月に 1 回ぐらい、二次的全般発作は年に 1 回程度である。物忘れが次第に進行し、37 歳頃より耐えられない程寂しくなる感情発作が月に 2~3 回あると訴える。人柄は温和、無口で物静かである。スーパーマーケットのパート店員として働きながら主婦としての役目も一応果たしていたが、最近抑うつ症状が強くなり仕事は辞めてしまった。この患者で注目されるのは、発作症状が 22 年の経過で変化していることで、発病初期には失語発作と幻聴のみであったが、これらに加えて発病後 20 年頃からたまらなく寂しいという感情発作が出現したことである。当

施設へは 18 年通院しており、検査時には VPA 1,200 mg、PHT 225 mg、PB 72 mg、 γ -amino- β -hydroxybutyric acid 750 mg を服薬していた。

症例 8：男性、40 歳

発作は 14 歳の頃から意識減損発作が起こるようになった。その後しばらく他の病院に通院したが、発作がないので通院をやめてしまった。20 年程発作はなかったが、平成 4 年 (37 歳)、自動車運転中に欠神発作があり来院、以来複雑部分発作があり通院治療を続けている。現在製材の仕事をやっているが、やり慣れたことが始めてのようになり思われたり、以前に会ったことのある人の顔が想い出せないといった未視 jamais-vu や言葉がすぐ出てこない失語発作も認められる。何か失敗したり、いやなことがあると、子供の頃教師に叱られた時のことがその場にいるようにありありと眼に浮かんでくる。追想幻覚は幼少の頃に体験した不愉快な出来事に限られ、想起を途中でやめると気分が悪くなるという。週に 2~3 回、不快な気分が襲われ、憂うつになり、くよくよ考え込んでしまう感情発作がある。人柄はおとなしく、真面目、無口なほうで、夫婦仲はよいが、嫁姑の間がうまくいかないのが悩みの種である。最近万事に自信がなく、孤独を好むようになったが仕事は単純作業をなんとか続けている。当施設へは 3 年通院しており、検査時には CBZ 400 mg を服薬していた (CBZ の量は少ないが、増量しても週に 2~3 回の感情発作には変化が認められない)。

症例 9：男性、50 歳

16 歳頃から夜間に限って複雑部分発作と二次的全般発作が起こるようになった。発作は家がグルグル回るような感じで始まることが多い。20 歳頃から昼間でも発作が起きようになり、症状も身体を動かす歩行自動症や、気がついたら寢床から離れたところに寝ていたり、やるつもりもないのに座敷の障子はずしていたなどの夢様状態を呈するように変わってきた。最近 3 年間、発作は毎日数回、不快な出来事で誘発され易い。二次的全般発作は年に数回程度である。通院治療を続けているが抗てんかん薬が効きにくい。心氣的で風邪、下痢、頭痛などの訴えが絶えない。未婚、単身で暮らしている。働く意欲に欠け、職業につい

ていない。当施設へは31年通院しており、検査時にはPHT 300 mg、PB 96 mg、VPA 1,200 mg、CBZ 400 mgなどを服薬していた。

症例10：男性、53歳 (Fig.3)

20歳の頃から複雑部分発作が始まり現在に至っている。発作は訳の分からないことを言ったり口をモグモグする自動症、もしくは自宅から病院に行く途中訳が分からなくなり、気がつくと自宅の前に立っていたというような夢様状態のほか、上腹部の不快感のような自律神経発作である。抗てんかん薬の服用を続けているが、発作の抑制は困難で、発作は月に1~2回起きている。気分にはむらがあり、短気で、怒りっぽく、病院でちょっと待たされると憤慨し、看護婦の説得に耳をかさず帰ってしまう。対人関係がうまくいかず、29歳で結婚したが、45歳の時離婚、今は母親と二人暮らしである。大工として働いていたが、発作が起るようになってから単純な仕事をしていたが、8年前から無職である。当施設へは17年通院しており、検査時にはCBZ 400 mg、VPA 400 mg、PHT 51 mg、PB 24 mgを服薬していた。

C群に属する4名の患者に共通する所見は(1)発作症状が、さまざまな形の自動症、夢様状態、知覚発作、追想幻覚発作など側頭葉性複雑部分発作の典型像であること、(2)発作間欠期の持続症状として気分の不安定、心気症、抑うつ、対人関係の障害など、情動の障害があり、社会適応や就業が困難であること、および、(3)抗てんかん薬による発作の抑制が困難なこと、である。

考 察

脳波上の焦点が一側に限局する側頭葉てんかん10例について¹H MRSを施行してみると、ニューロンの機能的、もしくは器質的損傷の指標とされるNAA/Cr比は、全員てんかん焦点側で有意に低下した。さらに、10例中4例(脳波上の焦点が左にあるC群)に両側性の有意なNAA/Cr比の低下があり、2例(脳波上の焦点が右にあるB群)でも右側のNAA/Cr比は有意に低下し、左側にも低下傾向が見出された。脳波上の焦点が一側性で、NAAレベルの低下が両側性であるものの割合はCrossら¹⁰⁾によると、小児では45%、Connel-

lyら¹⁷⁾によると成人で40%、Ngら¹⁸⁾によると成人で42%、Endeら¹⁹⁾によると59%であるから、側頭葉てんかんではNAAの両側性の異常が発病早期から存在し、かつかなり多くの症例に出現するものと思われる。

側頭葉てんかんで脳波上の焦点が一側性であって、両側性の変化を示すのはNAAレベルだけではない。私たちの検索では、SPECTでrCBFの低下が両側性に認められたのは10例中5例、50%であり、MRIで海馬硬化が両側に認められたのは10例中9例、90%である。両側性変化を示すものの割合が違うことからわかるように、NAAレベルの低下、rCBFの低下、海馬硬化の間には相関性が認められない。海馬硬化が存在してもNAAレベルの低下が認められない例(症例1, 2, 3, 4)がある。これは¹H MRSで探索されるボクセルの範囲が海馬を包含する側頭葉内側部全般であり、海馬に限局されない当然の結果である。NAAレベルの低下とrCBFの低下の不一致も同様に、¹H MRSとSPECTの探索の範囲が異なるためである。したがってこれらの不一致はNAAレベルの側頭葉内側部におけるニューロンの機能的および器質的損傷の指標としての評価を低下することにはならない^{20,21)}。

側頭葉てんかんにおいて、脳波上のてんかん焦点だけではなく、反対側側頭葉内側部でもNAAレベルの低下などの機能的ないし器質的变化が生ずる機構については十分明らかにされていないが、示唆となる若干の報告がある。Vermathenら²²⁾は、側頭葉てんかんのてんかん原焦点の切除後の¹H MRS検査で、反対側の側頭葉内側部のNAA、Cr、Choの絶対濃度が切除前に比べて増加することを見だし、焦点切除が反対側海馬の代謝亢進を惹起すると考えた。Tokumitsuら²³⁾は、カイニン酸注射による側頭葉てんかんラットの¹H MRS検査で、注射側と反対側の海馬でChoの相対比が上昇することを認め、これを反対側歯状回の苔状線維のsproutingと関連する軸索の再生によるものと見なした。Kollerら⁷⁾は一側の海馬にカイニン酸を注射したラットの脳のhigh performance liquid chromatography (HPLC)による研究で、注射側の海馬のみならず反対側の

海馬で NAA 濃度が低下し、また、中隔でも NAA 濃度の低下が起こること、ラットの前頭、頭頂および後頭葉皮質の大部分を切除することによって両側線条体の NAA 濃度が低下することを見いだし、関連する神経経路の損傷によるものとした。Rango ら²⁴⁾の急性軸索損傷の¹H MRS による研究では、その投射領域には病理学的変化は認められないが、NAA レベルに一過性の低下が起こることが知られた。この投射領域の NAA レベルの一過性低下はニューロン活動の停止による経シナプス性の影響によるものと考えられた。

私たちのこれまでの MRS によるてんかんの研究²⁵⁻²⁷⁾でも、てんかん原焦点以外の同側、あるいは反対側の特定領域に高エネルギーリン酸代謝、膜リン脂質、あるいは NAA の異常が認められることが確認されている。本論文で報告する側頭葉てんかんにおける、¹H MRS で検出される非焦点側の NAA レベルの低下などの物質代謝障害は、てんかん原焦点ニューロンの代謝障害の経シナプス性の影響によるものと推測されるが、その確定は今後の研究にまたなければならない。

私たちは今回の側頭葉てんかんの研究で、NAA レベルの低下が脳波のてんかん焦点と同側の側頭葉内側部では全症例に認められるのに対して、NAA レベルの低下および低下傾向は反対側の対称部位では 10 例中 6 例、60%に認められること、そして、焦点が左側にあるものの方が右側にあるものよりも反対側に NAA レベル低下を示すものの割合が大きいという所見を得た。

NAA レベルの低下が右のてんかん焦点側に限局するもの (A 群、4 例)、NAA レベルの低下が右のてんかん焦点側にあり、かつ NAA レベルの低下傾向がその反対側にあるもの (B 群、2 例)、および NAA レベルの低下が左のてんかん焦点側と反対側の両側にあるもの (C 群、4 例) の三群を比べると、発作および発作間欠期の臨床所見を異にし、A 群および B 群のようにてんかん焦点が右側にあるものよりも、C 群のようにてんかん焦点が左側にあり、NAA レベルの低下が反対側にも認められるものの方が、発作症状が複雑であり、発作間欠期に気分の不安定、心気症、抑うつ、対人関係の障害などの、情動の障害が顕著であり、

抗てんかん薬でのコントロールが困難な傾向があり、社会適応、就労が一層困難であった。また、B 群のように、てんかん焦点が右側にあり、NAA レベルの低下傾向が反対側にも認められるものの方が、A 群のように NAA レベルの低下がてんかん焦点に限局するものより、発作誘発に対する心理的関与が顕著であるとの所見が得られた。

てんかんの過程と心理的あるいは人格障害の関係は複雑であり、疾患の期間、発作の回数や程度、発症年齢、脳の損傷の存在、抗てんかん薬の問題など多くの変数が関与しているが、てんかん原焦点の側方性もその大きな変数の一つである²⁸⁾。脳波による側頭葉てんかんのてんかん原焦点と臨床症状との関連について、Brown²⁹⁾は右利きの場合左の側頭葉の焦点の患者では言語関連記憶の障害があり、右の焦点の患者では非言語関連の障害がある可能性を指摘した。Flor-Henry³⁰⁾は、無作為に抽出された側頭葉てんかんの二組のグループ、精神病のエピソードのあるものと精神病的障害のないものを比較し、優位半球の側頭葉てんかんは分裂病的症状と関係があり、右の側頭葉てんかんは躁うつ病の症状と関係があり、分裂感情病の焦点の側方性は中間的である傾向を認めた。Flor-Henry の研究は側頭葉てんかんにおいて、基底にある異常なニューロンの活動性のパターンの側方性と臨床症状との関係に注目したものである。¹H MRS はニューロンの消失、あるいは機能障害についての情報を与えるという点で、側頭葉の機能的、あるいは器質的障害と臨床症状との関係を新しい角度から検討できる。しかし、特異的な側頭葉の病理と臨床症状の関係、あるいはてんかんと人格変化や精神疾患などとの相互関係についてはまだ研究が乏しいところから³¹⁾、NAA レベルの低下の側方性と臨床症状の因果関係は今後の検討が必要である。

私たちの研究は¹H MRS を用いて、脳波上のてんかん焦点のみならず、それと関連する NAA レベル低下部位と臨床症状との関連を追求した最初の試みである。まだ検索の対象とした症例も少なく、認知機能の変化の神経心理学的検討も行っていないし、得られた知見の確認にはこれからの追試を必要とするが、¹H MRS がてんかん原焦点と

臨床症状の関係をはじめ未解決の課題を多く残している側頭葉てんかんの研究、さらには診断、予後の判定に有用な手段であることは間違いない。

結 論

長期にわたって通院加療中で、脳波上のでんかん焦点が一侧の側頭葉内側部に限局する側頭葉てんかん患者 10 名について、発作間欠期の¹H MRS 検査を行い次の結果を得た。

1) 焦点側の側頭葉内側部では、対照群に比べて、ニューロンの器質的、ないし機能的損傷の反映である NAA/Cr 比は全症例で低下し、てんかん焦点の側方性の診断に高い信頼性を示した。

2) NAA レベルの低下は焦点側のみならず反対側の側頭葉内側部にも起こり得る (NAA/Cr 比の有意な低下 4 名、NAA/Cr 比の低下傾向 2 名)。

3) NAA レベルの低下とてんかん焦点側との関連から、側頭葉てんかんは (1) NAA/Cr 比が右側のでんかん焦点に限局するもの (A 群)、(2) NAA/Cr 比の低下が右側のでんかん焦点側にあり、NAA/Cr 比の低下傾向が反対側の側頭葉内側部にも認められるもの (B 群)、および (3) NAA/Cr 比の低下が左側のでんかん焦点と反対側側頭葉内側部の両側に認められるもの (C 群) の 3 群に分けられた。

4) てんかん焦点と NAA レベルの低下の側方性は側頭葉てんかんの臨床症状、経過、予後と関係がある。NAA レベルの低下が両側性に低下がある群、特に、C 群は発作の形態が複雑であり、抗てんかん薬によるコントロールが困難な傾向があり、種々の心理的障害のため社会的適応が困難で、予後が不良である。

5) ¹H MRS はてんかん原焦点と臨床症状の関係をはじめ未解決の課題を多く残している側頭葉てんかんの研究、さらには診断、予後の判定に有用な方法である。

文 献

- 藤元登四郎, 朝倉哲彦, 中村克巳. てんかんと MRS. 秋元波留夫, 山内俊雄編. てんかん学の進歩. No.3. 東京: 岩崎学術出版社, 1996: 327-366.
- Aicardi J. Magnetic resonance spectroscopy in epilepsy. In: Kuzniecky RI, Jackson GD, eds. Magnetic Resonance in Epilepsy. New York: Raven Press, 1995: 289-314.
- Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, Maudsley AA, Weiner MW. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. Ann Neurol 1993; 34: 788-794.
- Cendes F, Andermann F, Preul MC, Arnold DL. Laterization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. Ann Neurol 1994; 35: 211-216.
- Ebisu T, Rooney WD, Graham SH, Weiner MW, Maudsley AA. N-acetylaspartate as an in vivo marker of neuronal viability in kainate-induced status epilepticus: ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging. J Cereb Blood Flow Metab 1994; 14: 373-382.
- Sutherland GR, Peeling J. ¹H magnetic resonance spectroscopy of extracts of epileptic neocortex and hippocampus. In: Book of abstracts: Eleventh Annual Scientific Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 1. Berlin, Germany: SMRM; 1992: 1914.
- Koller KJ, Zaczek R, Coyle JT. N-acetyl-aspartyl-glutamate: regional levels in rat brain and the effects of brain lesions as determined by a new HPLC method. J Neurochem 1984; 43: 1136-1142.
- Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. J Neurosci 1993; 13: 981-989.
- Patel TB, Clark JB. Synthesis of N-acetyl-L-aspartate by rat brain mitochondria and its involvement in mitochondrial/cytosolic carbon transport. Biochem J 1979; 184: 539-546.
- Burri R, Steffen C, Herschkowitz N. N-acetyl-L-aspartate is a major source of acetyl groups for lipid synthesis during rat brain development. Dev Neurosci 1991; 13: 403-411.
- Barker PB, Breiter SN, Soher BJ, Chatham JC, Forder JR, Samphilipo MA, et al. Quantitative proton spectroscopy of canine brain: in vivo and in vitro correlations. Magn Reson Med 1994; 32: 157-163.
- Pettegrew JW, Minshew NJ. 分裂病の分子的展望. 秋元波留夫監訳. 分裂病の最新研究—精神から分子レベルまで—. 東京: 創造出版, 1996: 223-244.

- 13) Miller BL. A review of chemical issues in ^1H NMR spectroscopy : *N*-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed* 1991 ; 4 : 47-52.
- 14) Fujimoto T, Matsumoto T, Haruzono A, Nakamura K, Asakura T, Tsuji T, et al. Study of temporal lobe epilepsy using ^1H and ^{31}P MRS. In : *Proceedings : Fourth Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 2. New York, USA : ISMRM ; 1996 : 959.
- 15) Sauter R, Schneider M, Wicklow K, Kolem H. Current status of clinically relevant techniques in magnetic resonance spectroscopy. *Electromedica* 1992 ; 60 : 32-54.
- 16) Cross JH, Connelly A, Jackson GD, Johnson CL, Neville BGR, Gadian DG. Proton magnetic resonance spectroscopy in children with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1996 ; 39 : 107-113.
- 17) Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, King MD, Gadian DG. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994 ; 44 : 1411-1417.
- 18) Ng TC, Comair YG, Xue M, So N, Majors A, Kolem H, et al. Temporal lobe epilepsy : presurgical localization with proton chemical shift imaging. *Radiology* 1994 ; 193 : 465-472.
- 19) Ende G, Laxer KD, Knowlton R, Matson GB, Weiner MW. Quantitative ^1H SI shows bilateral metabolite changes in unilateral TLE patients with and without hippocampal atrophy. In : *Proceedings : Third Scientific Meeting and Exhibition of the Society of Magnetic Resonance*, Vol. 1. Nice, France : SMR ; 1995 : 144.
- 20) Ende G, Knowlton R, Laxer KD, Matson G, Weiner MW. NAA is a more sensitive marker of hippocampal disease than atrophy : evidence that NAA is a Neuronal Marker. In : *Proceedings : Fourth Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 1. New York, USA : ISMRM ; 1996 : 137.
- 21) Van Paesschen W, Connelly A, Duncan JS, Johnson CL, Porter DA, Gadian DG. Single voxel ^1H magnetic resonance spectroscopy in patients with MRI-negative intractable temporal lobe epilepsy. In : *Proceedings : Fourth Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 1. New York, USA : ISMRM ; 1996 : 139.
- 22) Vermathen P, Ende G, Laxer KD, Knowlton R, Din ME, Matson GB, et al. ^1H -MRSI follow-up studies on epilepsy show strongly altered metabolite concentrations after surgery. In : *Proceedings : Fourth Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 2. New York, USA : ISMRM ; 1996 : 957.
- 23) Tokumitsu T, Mancuso A, Weinstein PR, Weiner MW, Maudsley AA. Time course study of temporal lobe epilepsy in the rat by diffusion-weighted MRI and ^1H spectroscopic imaging. In : *Proceedings : Fourth Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 2. New York, USA : ISMRM ; 1996 : 922.
- 24) Rango M, Spagnoli D, Tomei G, Bamonti F, Scarlato G, Zetta L. Central nervous system trans-synaptic effects of acute axonal injury : a ^1H magnetic resonance spectroscopy study. *Magn Reson Med* 1995 ; 33 : 595-600.
- 25) Fujimoto T, Nakamura K, Haruzono A, Asakura T, Akimoto H. Changes in ^{31}P Phosphorus metabolism in localization-related epilepsies. *Epilepsia* 1995 ; 36(Suppl. 3) : S146.
- 26) Nakamura K, Asakura T, Niino M, Hirakawa W, Haruzono A, Mamitsuka K, et al. [^{31}P] MRS/chemical shift imaging study as presurgical evaluation of partial epilepsy. *Epilepsia* 1995 ; 36(Suppl. 3) : S146.
- 27) 藤元登四郎, 竹内康三, 高野哲也, 中村克巳, 朝倉哲彦, 秋元波留夫. 側頭葉てんかんの MRS. *てんかん研究* 1996 ; 14 : 52-53.
- 28) Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH, Novelly RA. Memory function in focal epilepsy : A comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 1980 ; 16 : 103-117.
- 29) Brown SW, Reynolds EH. Cognitive impairment in epileptic patients. In : Reynolds EH, Trimble MR, eds. *Epilepsy and Psychiatry*. Churchill Livingstone, 1981 : 147-164.
- 30) Flor-Henry P, Koles ZJ. EEG studies in depression, mania and normals : Evidence for partial shifts of laterality in the affective psychoses. *Adv. Biol. Psychiat.* 1980 ; 4 : 21-43.
- 31) Bruton CJ. The neuropathology of temporal lobe epilepsy. New York : Oxford University Press, 1988 : 46-52.

Summary

Study of Temporal Lobe Epilepsy Using ^1H Magnetic Resonance Spectroscopy

Toshiro Fujimoto, Katsumi Nakamura, Tetsuya Takano,
Kozo Takeuchi, Tetsuhiko Asakura, Haruo Akimoto

Ten long-term outpatients having temporal lobe epilepsy and unilateral epileptic focus in scalp EEG were studied in interictal periods using ^1H magnetic resonance spectroscopy (MRS). The *N*-acetylaspartate (NAA)/creatine plus phosphocreatine (Cr) ratio in the mesial temporal region ipsilateral to the epileptic focus was significantly decreased in patients, compared to that of control subjects, which reflected neuronal loss or neuronal dysfunction. NAA/Cr ratios were also decreased in the temporal region contralateral to the epileptic focus in 6 out of 10 patients, although less than those in the ipsilateral region. The group with decreased levels of NAA in only the right epileptic focus showed less severity of symptoms related with temporal lobe epilepsy, such as complicated seizure pattern, efficacy of antiepileptic drugs, psychological disturbances, social adaptation and prognosis, than groups with a bilateral decreases in NAA levels. These symptoms were particularly worse in the group with left EEG focus and NAA levels that were decreased not only in the left mesial temporal region ipsilateral to the epileptic focus but also in the contralateral temporal region. ^1H MRS study demonstrated that laterality and bilateral decrease in NAA/Cr ratios have a close relation with clinical symptoms, course and prognosis in temporal lobe epilepsy.

J. Jpn. Epil. Soc. 1997 ; 15 : 178-188

(received : December 18, 1996, 1 st revised : February 18, 1997, 2 nd revised : April 14, 1997, 3 rd revised : June 2, 1997, accepted : June 9, 1997)