原 著

焦点性てんかんの CT 所見と病理学的所見の対比研究

Computerized Tomographic and Histological Findings of Focal Epilepsy

榊 寿右* 角 田 茂 田 中 祥 弘 桐 野 義 則
宮 本 誠 司 京 井 喜 久 男 内 海 庄 三 郎
竹 村 潔** 森 本 哲 也 堀 浩

要旨: Focal epilepsy (外傷性 4 例, 海綿状血管腫 7 例) に対し, EEG および開頭時の corticography から, てんかん発作の focus を同定し, この部分の CT 所見と外科的に切除された組織の病理学的所見について検討した。CT 所見としては, low density と relative low density からなる, 辺縁が不規則な heterogeneous low density が特徴的で, 特に発作頻度の高かった海綿状血管腫の例では, relative low density の部分が造影剤の注入により, isodensity へと増強される。

病理学的所見としては, 神経細胞の萎縮や gliosis など従来より報告されている所見に加えて, 毛細血管の増殖や macrophage の浸潤が認められた。

てんかん研究 1987 ; 5 : 92-99

Key Words: Epilepsy, Head injury, Cavernous angioma, Epileptogenic focus, Computerized tomography, Histology

はじめに

てんかん発作は, 大脳灰白質における神経細胞の “occasional, sudden, excessive, rapid and local discharge” と, Jackson¹⁾ により指摘され, その研究に電気生理学的手法が Adrian and Morruzi¹⁾ により, 初めて導入された。以来, 多くの研究者によりてんかんの成因に関する電気生理学的研究が, 臨床的あるいは実験的になされてきた。また, spike focus に関する組織学的研究も多数みられ, 神経細胞の萎縮, gliosis, hemosiderin scar,

大脳皮質層状構造の乱れなど, 種々の所見が報告されている^{6,7,8)}。

このような背景下に頭部 X 線 CT (以下 CT と略す) が導入され, てんかんの病態解明に大きな期待が持たれた。現在, CT 検査は脳波検査と同様, てんかん患者にとって不可欠の補助診断法となった。1976 年, Gastaut⁴⁾ は, 345 例のてんかん患者を対象として, CT 所見の分析を行っている。その結果をみると, 二次性全汎てんかん患者における異常所見の発生率は 61%, 原発性全汎てんかん患者では 11%, 部分てんかん患者では 49%

* 奈良県立医科大学脳神経外科
〒634 橿原市四條町 840

** 国立奈良病院脳神経外科

Toshisuke Sakaki, Shigeru Tsunoda, Yoshihiro Tanaka, Yoshinori Kirino, Seiji Miyamoto, Kikuo Kyoi, Shozaburo Utsumi, Kiyoshi Takemura*, Tetsuya Morimoto*, Yutaka Hori*
Department of Neurosurgery, Nara Medical University

* Department of Neurosurgery, Nara Natinal Hospital
1987 年 7 月 15 日受理

Table 1 Clinical summary of 11 patients with focal epilepsy

Traumatic Epilepsy						
No.	Case	Sex Age	Location	Type of Attack	CT (cortex)	EEG (Spike)
1	■	22 ♂	R-Temporal	Temporal fit, Jacksonian	Relative Low, Iso.(CE)	Focal→Generalized
2	■	37 ♂	L-Temporal	Temporal fit	Relative Low	Focal
3	■	24 ♀	R-Frontal	Jacksonian	Relative Low, Iso.(CE)	Focal
4	■	19 ♂	L-Temporal	Temporal fit	Relative Low, Iso.(CE)	Focal
Epilepsy due to Cavernous Angioma						
No.	Case	Sex Age	Location	Type of Attack	CT (cortex)	EEG (Spike)
5	■	46 ♂	R-Frontal	Jacksonian	Relative Low, Iso.(CE)	Focal→Generalized
6	■	38 ♀	R-Temporal	Jacksonian	Relative Low	Focal
7	■	51 ♂	L-Temporal	Temporal fit, Jacksonian	Relative Low	Focal
8	■	57 ♀	R-Temporal	Jacksonian	Relative Low, Iso.(CE)	Focal
9	■	56 ♂	R-Temporal	Temporal fit, Jacksonian	Relative Low, Iso.(CE)	Focal
10	■	41 ♀	L-Temporal	Temporal fit, Jacksonian	Relative Low	Focal
11	■	39 ♀	R-Temporal	Temporal fit, Jacksonian	Relative Low	Focal

と報告している。

脳神経外科的な立場からみると、

①臨床的に部分てんかんを有すること

②脳波上、臨床的発作に対応する spike focus を認めること

③さらにその spike focus に対応する異常所見が CT 上認められること

④開頭時、corticography にて spike focus の同定が可能であること

以上4つの条件が満たされたとき、その spike focus の外科的切除は、てんかん発作の治癒につながる可能性がある。今回、上記4条件をすべて満足する11症例に対し、spike focus の外科的切除を行い、この部分のCT所見と病理組織学的所見について検討したので報告する。

I. 対 象

対象は、臨床的に部分てんかんを有し、脳波上 spike focus が確認され、CT 上それに対応する限局性異常所見が認められ、かつ開頭時 corticography にて spike focus を同定しえた、外傷性てんかん4例、海綿状血管腫7例である (Table 1)。

外傷性てんかんの4例は、19歳から37歳までの男3例、女1例である。脳挫傷の部位は、左側頭

部2例、右側頭部1例、右前頭部1例であり、受傷から手術までの期間は3～15年である。発作型は、前頭部のものでは Jacksonian seizure を呈し、側頭部のものでは幻聴、幻視、自動症など temporal lobe seizure を呈する傾向があった。いずれの症例も、抗てんかん薬により、発作のコントロールが困難なものばかりである。

海綿状血管腫7例は、38歳から57歳までの男3例、女4例であり、外傷性てんかんに比し年齢が高齢化している。病変の部位は、右側頭部4例、左側頭部2例、右前頭部1例である。これらの症例も、前頭部のものでは Jacksonian seizure を呈し、側頭部のものでは temporal lobe seizure を呈する傾向があるが、6例中2例は、側頭部にありながら、Jacksonian seizure のみを、単独で有していたことが特徴的である。

対象となった11例の脳波では、いずれも病変の部位に一致して、spike の存在が認められている。

II. CT 所見

CT 所見についてみると、外傷性てんかんの4例では、脳波上の spike focus に対応し、脳挫傷が認められ、明らかな low density を示す部位と relative low density を示す部位が混在していた。

Fig. 1 CT scan of 22 year-old man (case 1) with temporal fit which was caused by head injury on his childhood, showing a heterogenous low density area of the right temporal region (left). This area was enhanced partially (arrow) after intravenous administration of contrast medium (right).

Fig. 2 CT scan of 46 year-old man (case 5) with Jacksonian seizure demonstrating a localized subcortical mass lesion with perifocal edema in the right frontal lobe (left). After intravenous administration of contrast medium (right), not only mass lesion but also some parts of cortex (arrow) were enhanced.

これら4例は、いずれも外傷後3年以上経過したものであるが、同様に3年以上経過していながら、てんかん発作のみられない症例と、CT所見を比較すると対照的であった。すなわち、発作のみられなかった症例では、relative low densityの領域が非常に少なく、low densityと正常部との境

界が明瞭であり、脳挫傷部はhomogenous clear low densityとなっていた。それに対し、発作の頻発したこれら4例では、明らかなlow densityを示す部位とrelative low densityを示す部位が混在しており、われわれは、heterogenous low densityと呼んでいる。なお、これら症例に造影

剤による増強を行くと、4例中3例において、relative low density の部分が isodensity へと増強された (Fig. 1)。

一方、海綿状血管腫7例でも、脳波上の spike focus に対応し、CT 上異常所見が認められた。この異常所見は、海綿状血管腫そのものによる所見と、その周辺部における heterogenous low density の所見とから成り立っていた。造影剤による増強を行くと、7例中3例において、relative low density の部分が isodensity へと増強された (Fig. 2)。

III. 手術所見

手術は、全身麻酔下（主として NLA 麻酔）にて行い、全症例において corticography を行っている (Fig. 3)。開頭は、CT で異常と認められた部位を中心に、その周辺部の脳実質も十分に調べられるよう、大きめに行っている。硬膜を切開したところで、皮質脳波用電極を、通常、4～8ヶ所設置し、corticography を行っている。

外傷性てんかんでは、全症例において、大きさの大小はあるものの、脳実質内に cyst formation

Fig. 3 Intraoperative corticography of Case 8 with cavernous angioma.

が認められた。cyst 内容液は、症例3を除き、すべて xanthochromic であり、蛋白濃度も 80～160 mg/dl と、脳脊髄液よりも高濃度であった。症例3の cyst 内容液は、性状において脳脊髄液と同じであった。またこれらの cyst は、4例ともクモ膜下腔や脳室との交通はなく、閉鎖腔の状況で

Fig. 4 Corticogram of Case 8 demonstrated focal spikes on the rostral cortex of angioma preoperatively. But this spike discharge disappeared after resection of the angioma and the abnormal cortex.

Fig. 5 Operative findings of Case 8 with cavernous angioma. The cortex around the lesion showed pigmentation by depositin of hemosiderin.

あった。cyst の周辺には、gliosis が認められ、corticography にて spike の認められた部位としては、この gliosis に接する 大脳皮質が最も多かった。しかし、spike は全く離れた部位に認められることも、硬膜と脳実質との癒着部位に認められることもあった。手術による切除部位は、肥厚したクモ膜、cyst 周辺部の gliosis さらに corticography により spike focus の認められた大脳皮質であり、後遺症が残らないよう十分注意をはらって切除範囲を決定している。spike focus の認められた大脳皮質は、ヘモジデリンの沈着により黄色に変化し、正常の部位にくらべ、固くて出血しやすいのが特徴的である。切除後は、cyst 部あるいは切除部とクモ膜下腔との交通が十分あるようにし、再度 corticography を行って、spike の出現のないことを確認している (Fig. 4)。

海綿状血管腫では、7 例中 4 例が脳表に顔を出し、3 例 (症例 6, 7, 10) が皮質下に存在していた。いずれも、その脳表は、ヘモジデリンの沈着により黄色に変化していた (Fig. 5)。主病変の切除前に、corticography を施行し、spike focus を同定した。7 例中 5 例において、spike は、ヘモジデリンの沈着した周辺部に認められ、2 例 (症例 6, 9) では正常の脳表をしている遠位部でも認められた。切除部位は、海綿状血管腫それ自身と、spike focus の認められた大脳皮質である。こ

の部分の皮質は、外傷性てんかんの場合と同様、正常部にくらべ、明らかに固く、出血しやすかった。

IV. 病理組織学的所見

切除された spike focus を認める大脳皮質を、病理組織学的に検索すると、その所見は次の点に要約することができる。

①神経細胞は必ず存在するが、その数は正常の大脳皮質にくらべ少ない。またその形態も、萎縮傾向であり、中には核に pyknotic change を起こしているものも存在する。

②神経細胞をとりまく glia は、gliosis を起こしている。通常、大脳

皮質に存在する astrocyte は protoplasmic type が主であるが、spike focus を認める大脳皮質では、fibrillary type が圧倒的に多く、gliosis に関与していると思われる。gliosis の程度は、てんかん発作のみられない脳損傷における gliosis より、軽度であると思われる。

③大脳皮質における血管成分の増加、特に毛細血管の増殖も特徴的である。時には、大小不同の細小動脈の増加も加わり、telangiectasis を思わせる所見を呈することもまれではない。特に、cavernous angioma の場合、この主病変とは関係のない場所で、このような病理組織学的所見を示し、かつ spike focus となっていることは、注目すべき点である。

④増殖した毛細血管の周辺に、ヘモジデリンを貪食している macrophage が多数出現することも特徴的である。特に、外傷性てんかんの症例では、受傷後20年を経ているにもかかわらず、このような macrophage が存在していた (Fig. 6)。

V. 手術後の経過

手術を受けた患者の術後経過は、すべて良好であった。外傷性てんかんの 4 例では、術前抗てんかん薬の多剤併用にもかかわらず、発作はコントロールされず、抗てんかん薬の多量の服薬により、ねむけとふらつきで仕事に従事することがで

Fig. 6 Histological findings of the patient with frequent epileptic attacks (case 2) show proliferation of capillaries and infiltration of macrophages besides atrophic ganglion cells and gliosis. (H & E, $\times 100$)

Fig. 7 Preoperative and postoperative electroencephalographical findings of a case with the right frontal angioma (case 1). Preoperative EEG showed spikes on the right frontocentral region. Postoperative EEG showed no spike discharge.

きない状態であった。しかし、術後は4例すべてバルプロ酸単剤で、発作をコントロールすることができ、3例は就労可能となった。1例は、術前より知能低下、半身不全麻痺が存在しており、発作はコントロールされたが、就労に至っていない。

また海綿状血管腫7例では、術後フェノバルビタール単剤で発作はコントロールされ、脳波上も spike は全く消失し、全員社会復帰している(Fig.

7)。

VI. 考 察

てんかんは、病名ではなく病態である。Jackson¹¹⁾が述べた、大脳皮質における神経細胞の過剰興奮という点に関し、約100年を経た現在でも、これに対し、異論をとえぬものはいない。てんかんは、神経細胞群の、同期した過剰放電が繰り返される病態といえる。神経細胞群の疾患という

点から、てんかんの病態を考えるならば、脳波上の spike focus はまさにその部分を示しているといえる。もしこの部分の同定が容易に行うことができれば、てんかんの治療は、本質に迫ることができるであろう。

頭蓋内病変の補助診断として、CT が導入されて以来、病変を直接眼で確認することができるようになった。もしてんかんという病態において、spike focus となる神経細胞群が、CT 上画像として描出されれば、その病態の解明と治療の確立に、大きな進歩をもたらすことになる。Gastaut ら⁴⁾は CT の出現により、てんかんの診断が、electroclinical から anatomicoelectroclinical になったと述べている。てんかん患者における CT 所見の異常発現率は、報告者により、かなりの差異はあるが、30～50% と思われる^{3,4,5,9,10,12,13)}。発作型よりみると、部分てんかんでは、54～63%と高い値を示すのに対し、原発性全汎てんかんでは、4～10%と非常に低い値を示している。脳神経外科領域からは、栗ら²⁾の報告があり、てんかん患者641例のうち、部分てんかんは347例、全汎てんかんは294例であり、前者の49%、後者の22%に、CT 上の異常所見が認められたと報告している。

てんかん患者にみられる CT 上の異常所見としては、脳萎縮が最も多い。脳萎縮以外の所見としては、low density area の存在や石灰化像などの報告がある^{9,10)}。限局性異常所見として最も多いのが、low density area の存在であるが、その性状に関する詳細な報告は、現在のところないと思われる。一方、CT 上 low density area が存在するにもかかわらず、てんかん発作のない患者を多くみうける。そこで著者らは、外傷性てんかん患者と海綿状血管腫によるてんかん患者において、脳波および corticography により確認した spike focus の部位を、retrospective に CT 所見と対比させ検討した。すると、spike focus を示す部位は、homogenous low density ではなく、relative low density を混在する heterogenous low density を示していることが判明した。特にこの relative low density の部位は、造影剤による増強により、isodensity へと増強される傾向がある。この CT

所見は、この部位の脳実質が、gliosis や浮腫を起こしているのではなく、正常組織がさまざまな形で残され、血液脳関門の障害や毛細血管の増殖などにより、造影剤の増強効果を受けていると思われる¹⁴⁾。

次に、切除された spike focus となっていた大脳皮質を、病理組織学的に検討した。堀ら^{7,8)}は、外傷性てんかんの spike focus で、glia 細胞、特に astrocyte の萎縮性変化が強いと報告している。浜田ら⁶⁾は、側頭葉てんかん 23 例に対し、spike focus を切除し、病理組織学的検討を行い、神経細胞の萎縮や大脳皮質構造の乱れのほかに、細小動脈や毛細血管の異常増殖による telangiectasis 様変化が71%に認められたと報告している。今回の著者らの検討でも、毛細血管の増殖およびその周辺におけるヘモジデリンを貪食している macrophage の出現は、外傷性てんかんと海綿状血管腫によるてんかん、ともに共通していえる spike focus の所見である。このような病理組織学的所見からてんかんの発生機序を推測すると、血液脳関門の存在しない幼若な毛細血管から、血中のけいれん誘発物質が脳実質へ流入したり、macrophage より産生される種々の生物学的活性物質 (IL-1, PGs など) により、残存神経細胞の過剰興奮が起こるのではないかと考えている。

文 献

- 1) Adrian ED, Morruzi G. Impulses in the pyramidal tract. *J Physiol* **1939**; 97: 153-199.
- 2) 栗 博志, 三原忠紘, 朝倉哲彦. CT で検出され、外科的に治療されるてんかん原性病変. 臨床外科 year book, 東京, メジカルビュー, **1981**; 73-80.
- 3) Backman DS, Hodges III FJ, Freeman JM. Computed axial tomography in chronic seizure disorders of childhood. *Pediatrics* **1976**; 58: 828-832.
- 4) Gastaut H, Gastaut JL. Computerized transverse axial tomography in epilepsy. *Epilepsia* **1976**; 17: 325-333.
- 5) Glötzner FL, Countandin M, Ratzka M. Cranial computerized tomography in patients with epilepsy. 13th Congress of ILAE, Amsterdam, **1977**.
- 6) 浜田博文, 小林栄喜, 三原忠紘, 朝倉哲彦, 喜多

- 村孝一. 側頭葉てんかんの外科的切除標本における血管の態様. てんかん研究の進歩, 第一集, 東京, 東京医学社, 1977; 312-327.
- 7) 堀 浩. 小児頭部外傷後の痙攣発作. 診断と治療. 災害医学 1971; 14: 449-457.
- 8) 堀 浩, 内海庄三郎, 金沢敬之介, 青山信房, 谷掛龍夫, 長尾文一郎, 安田義弘. 外傷性てんかんの診断と治療. 第6回脳神経外科特別問題懇話会講演録, 1973; 135-147.
- 9) 石田孜郎: てんかんと CT. 臨床精神医学 1980; 9: 797-812.
- 10) 石田孜郎, 八木和一, 藤原建樹, 東 卓司, 森山茂, 和田豊治. てんかんの CT スキャン所見—とくに続発性てんかんを中心として—. 精神神経誌 1980; 82: 145-146.
- 11) Jackson JH. A contribution to the comparative study of convulsions. Brain 1886; 9: 1-23.
- 12) Masuhr FK, Glumme TH, Janz D. Computerized tomography in the differential diagnosis of late onset epilepsy. In Cranial Computed Tomography. Berlin. Springer-Verlag, 1976.
- 13) 森 克己, 大高 忠, 宮坂松衛. てんかん患者における脳波所見と CT 所見の関連性. 臨床精神医学 1982; 11: 818-846.
- 14) 森本哲也, 竹村 潔, 柳 寿右, 堀 浩, 内海庄三郎, 京井喜久男. 脳梗塞 contrast enhancement 陽性領域における組織変化と微小循環—実験的研究—. CT 研究 1983; 5: 435-446.

Summary

Computerized Tomographic and Histological Findings of Focal Epilepsy

Toshisuke Sakaki, Shigeru Tsunoda, Yoshihiro Tanaka, Yoshinori Kirino
Seiji Miyamoto, Kikuo Kyoj, Shozaburo Utsumi, Kiyoshi Takemura
Tetsuya Morimoto, Yutaka Hori

Eleven cases with focal epilepsy were treated surgically. All cases had epileptogenic foci. In four cases, focal epilepsy was caused by head injury and in seven cases, by cavernous angioma. These epileptogenic foci were recognized by conventional electroencephalography and confirmed by intraoperative corticography. In four cases with traumatic contusion which was epileptogenic, computerized tomography showed abnormal heterogenous (mixed by clear low and relative low) low density areas. Relative low density areas of them were almost the same portion as the areas of epileptogenic foci which were identified corticographically. In seven cases with cavernous angioma, computerized tomography demonstrated not only the lesion but the abnormal heterogenous low density areas in the cortex around the lesion.

On the operation, the epileptogenic foci were confirmed by corticography and resected. Histologically the cortex of the focus was consisted of the atrophic ganglion cells, gliosis, infiltration of macrophages and proliferation of the capillaries.

J. Jpn. Epil. Soc. 1987 ; 5 : 92-99