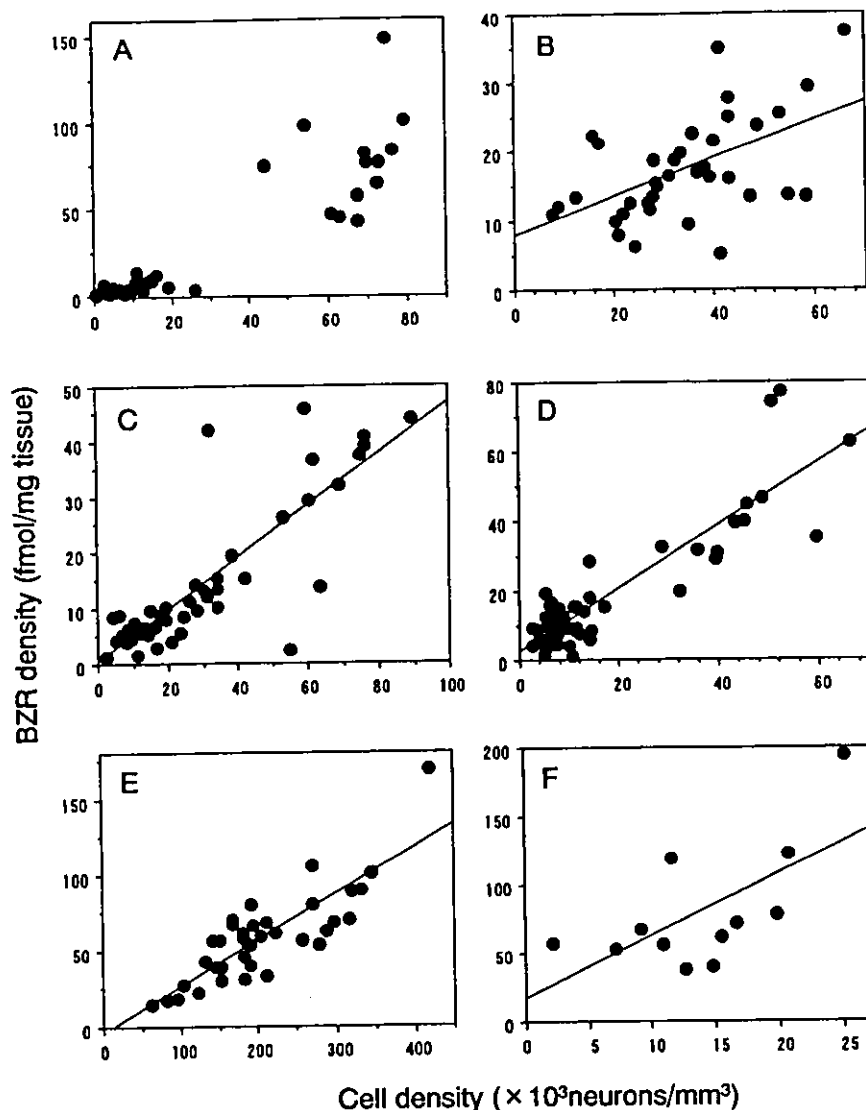


FIG. 4. Correlation between benzodiazepine (BZD) receptor (BZDR) density and cell density in cases receiving no BZDs. BZDR density correlates with cell density in cornu ammonis (CA)1 (A), CA2 (B), CA3 (C), CA4 (D), molecular and granule cell layers of the dentate gyrus (mDG) (E) and parahippocampal gyrus (F). The correlations are significant in CA3, CA4, mDG ( $p < 0.0001$ ), CA2 ( $p < 0.001$ ), and parahippocampal gyrus ( $p < 0.05$ ) by Pearson's correlation coefficient; and in CA1 ( $p < 0.0001$ ) by Spearman's correlation coefficient by rank.



hippocampal specimens of nonepileptic autopsy cases and non-MTLE cases, and found that the staining pattern for GABA<sub>A</sub>-receptor subunits was similar in the two groups. The studies of both Zezula and Loup suggest that BZDR distribution of hippocampus in non-MTLE cases parallels that of normal control. Conversely, some previous studies reported mild neuronal loss in the hippocampus in non-MTLE cases (28,29). Therefore we cautiously compared BZDR density in hippocampal specimens between non-MTLE and MTLE cases and compared the BZDR-density/neuron-density ratios between the two groups.

In the present study, we evaluated BZDR in surgical specimens of 73 patients with TLE. In non-MTLE specimens, BZDR distribution in hippocampus resembled the reported pattern in normal autopsy controls, as described earlier. In contrast, in the MTLE specimens showing hippocampal sclerosis, remarkable reduction in BZDR density was observed in the pyramidal cell layer;

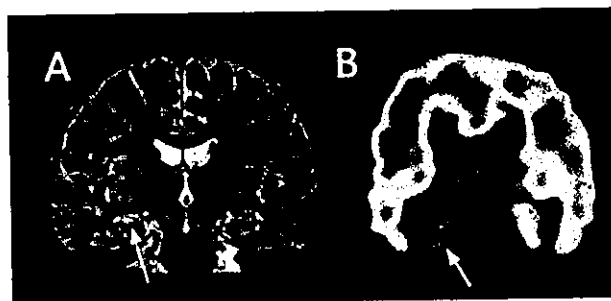


FIG. 5. Magnetic resonance imaging (MRI) and late image of [<sup>125</sup>I]iomazenil single-photon emission computed tomography (SPECT) in a case of mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). The patient underwent standard right anterior temporal lobectomy at age 25 years and has been completely seizure free for 7 years. Mesial temporal sclerosis was observed pathologically in the right hippocampus. A: MRI before operation showed right hippocampal atrophy and high T<sub>2</sub> signal (yellow arrow). B: Late images of [<sup>125</sup>I]iomazenil SPECT reveal a region of remarkably low accumulation, indicating decreased benzodiazepine receptor (BZDR) density in the right mesial and basal temporal lobe of the epileptogenic focus (white arrow).

most markedly in CA1, followed by CA3, CA4, and CA2. In patients with epilepsy, many researchers have reported reduced BZDR density in epileptogenic foci and related regions (3–6), supporting an earlier report by Ribak et al. (2).

With regard to changes of BZDR in the mDG, several conflicting findings have been reported. Some authors found no obvious differences between MTLE and non-MTLE cases (4,6), whereas other researchers reported reduced BZDR densities in TLE (5). In our study, the BZDR density in the mDG was clearly reduced in the MTLE group, although the extent of reduction was less than that in the pyramidal cell layer. These results might reflect the fact that the mDG received a number of synapses from the pyramidal cells in CA3 and CA4 where neuron loss was great. The controversial data about BZDR in the mDG in previous reports might be explained by the involvement of various degrees of complex synaptic reorganization including budding of mossy fibers (30), as well as small sample sizes and variation in methods.

To elucidate the pathophysiology of TLE, clarification of the relation between hippocampus and cortex is important. We examined the correlation of BZDR density between the hippocampus and cortex in TLE. In our MTLE cases, significant correlation in BZDR density was observed between CA1 and CA3, and between mDG and subiculum, parahippocampal gyrus, or fusiform gyrus. In particular, a significant positive correlation was found between the mDG and the lateral cortex. In non-MTLE cases, no significant correlation was found between all the regions. Recently, cortical abnormalities in MTLE have been demonstrated by using flumazenil PET or pathological study (31,32). Scharfman (33) reported that the parahippocampal region might also play an important role in humans with intractable TLE, and that cell loss in layer III of the entorhinal cortex was similar to that in the hilus of the dentate gyrus. However, there are no reports confirming a direct association between mDG and lateral cortex. Our results might suggest some kind of association between the mDG and lateral cortex in MTLE, which might be related to a direct and/or indirect neuronal network connecting the two areas. To clarify the relation between mDG and lateral cortex, further studies using histopathology, electrophysiology, and other techniques are required in the future.

We evaluated neuron loss to clarify whether it contributes to decreased BZDR density. Our results of hippocampal cell densities in MTLE were similar to previous reports (28,34–36). A significant positive correlation between BZDR density and cell density was seen in all hippocampal regions. The pattern of decreased BZDR densities paralleled neuron loss. Johnson et al. (5) studied hippocampal specimens from 14 TLE patients and found a correlation between decrease in BZDR and

reduction in cell density. Conversely, in vivo studies using SPECT or PET (18,37) showed that decreased BZDR densities did not always reflect neuron loss. Hand et al. (38) studied hippocampal specimens from eight TLE patients and nonepileptic autopsy controls, and found that BZDR decrease was in excess of cell-density reduction in CA1 in MTLE cases. Although we were not able to compare MTLE findings with normal controls, our comparison of BZDR/cell-density ratios between MTLE and non-MTLE cases suggested that in MTLE, BZDR binding in CA1 was decreased more than neuron loss, supporting the findings of Hand et al. (38). These results show that the results obtained from [<sup>125</sup>I]iomazenil autoradiography reflect changes in BZDR and not only neuronal loss, and suggest that iomazenil SPECT may be useful to identify epileptogenic focus, particularly in cases with no neuronal loss or in which MRI is not useful for diagnosis because of hippocampal sclerosis (39).

We performed [<sup>123</sup>I]iomazenil SPECT on 10 patients with TLE. Visual analysis detected BZDR binding in the mesial temporal lobe in all seven MTLE cases. These results were consistent with the BZDR data with in vitro [<sup>125</sup>I]iomazenil autoradiography, and similar to previous reports (4,5,22). However, BZDR densities were not always decreased at the epileptic focus in other in vivo studies with SPECT or PET (37). This discordance may result from subtle in vivo changes including downregulation and/or upregulation of receptors, and different conditions of in vivo and in vitro studies. These differences and the underlying mechanisms will be more clearly elucidated with the availability of reliable quantitative analysis with functional imaging coupled with pathological studies with immunostaining and electron microscope as well as electrophysiologic evaluations.

An in vitro study showed that BZDs caused slight changes in distribution of BZDRs (40). Conversely, an iomazenil SPECT study indicated no significant differences in BZDR between a CLB-treated group and a non-treated group (41). In our study, the differences in BZDR density between BZD-treated and non-BZD-treated patients did not reach statistical significance, although the measured BZDR binding tended to be lower in patients receiving BZDs. We consider two possible reasons for the lack of statistical significance. First, this may be due to a small sample of BZD-treated patients. Second, the affinity of BZDR for iomazenil is higher than that for flumazenil and flunitrazepam (9); therefore the BZDR binding measured by our method may be higher in BZD-treated cases.

Some studies reported that prolonged BZD administration caused changes in BZDR (42,43). Fujita et al. (43) examined the long-term effect of alprazolam on BZDR binding by using [<sup>123</sup>I]iomazenil SPECT. They showed that unoccupied receptor levels decreased from day 3 to day 10 but normalized to baseline by day 17, and

that decreased BZDR may be one of the major mechanisms for the development of tolerance. Our subjects had received long-term BZD treatment, and they might have developed tolerance together with a tendency toward decreased BZDR binding. If BZDR binding is decreased by BZDs, BZDR density measurement would be useful to monitor therapy with BZDs. However, the effects of BZD treatment on measured BZDR density may differ depending on treatment duration, the drug used, and method of measurement. Because most of the previous studies were in vivo studies with few subjects (43,44) or in vitro animal studies (42), this aspect requires further studies in the future.

With a large series of TLE cases, the present study illustrated detailed regional alterations of the inhibitory neurotransmitter receptors in epileptic brains. These data not only are useful for the understanding of epileptogenesis, but also are important for the development of sensitive and reliable methods of quantitative functional imaging to follow the in vivo events in patients. Because both excitatory and inhibitory neurotransmitter receptors may be altered in the brain of patients with epilepsy (6), further studies of both receptor systems are needed to provide insights into epileptogenesis and events leading to the development of an intractable state.

**Acknowledgment:** We express our gratitude to Professor Shinpei Nakazawa, Department of Pediatrics, Yamanashi Medical University, for advice in preparing this manuscript. We thank Michiyo Kageyama and Seiko Nishimura at National Epilepsy Center, Shizuoka Medical Institute of Neurological Disorders, for assistance in autoradiographic analysis, and Toshihiro Horiguchi at National Center of Neurology and Psychiatry for support in statistical analysis. This research was supported in part by a grant-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan and the Japan Epilepsy Research Foundation.

## REFERENCES

1. During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet* 1993; 341:1607-10.
2. Ribak CE, Harris AB, Vaughn JE, et al. Inhibitory, GABA-ergic nerve terminals decrease at sites of focal epilepsy. *Science* 1979; 205:211-4.
3. Doi T, Matsuda K, Otubo T, et al. Utility of  $^{123}\text{I}$ -iomazenil SPECT for intractable epilepsy. *Neuroradiology* 1995;37:593-4.
4. Burdette DE, Sakurai SY, Henry TR, et al. Temporal lobe central benzodiazepine binding in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1995;45:934-41.
5. Johnson EW, de Lanerolle NC, Kim JH, et al. "Central" and "peripheral" benzodiazepine receptors: opposite changes in human epileptogenic tissue. *Neurology* 1992;42:811-5.
6. McDonald JW, Garofalo EA, Hood T, et al. Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1991;29:529-41.
7. Mihara T, Baba K. Combined use of subdural and depth electrodes. In: Luders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:613-21.
8. Hosoi R, Kobayashi K, Watanabe Y, et al. Discrepancy of benzodiazepine receptor occupancy between  $^3\text{H}$ -flumazenil and  $^{125}\text{I}$ -iomazenil in intact mouse brain. *J Neural Transm* 1999;106: 243-56.
9. Johnson EW, Woods SW, Zoghbi S, et al. Receptor binding characterization of the benzodiazepine radioligand  $^{123}\text{I}$ -Ro16-0154: potential probe for SPECT brain imaging. *Life Sci* 1990;47:1535-46.
10. Lorente de N6, R. Studies on the structure of the cerebral cortex. II: continuation of the study of the ammonic system. *J Psychol Neurol* 1934;46:113-77.
11. Dam AM. Epilepsy and neuron loss in the hippocampus. *Epilepsia* 1980;21:617-29.
12. Abecrombie M. Estimation of nuclear population from microtome sections. *Anat Rec* 1946;94:239-47.
13. Onishi Y, Yonekura Y, Tanaka F, et al. Delayed image of iodine- $^{123}\text{I}$ -iomazenil as a relative map of benzodiazepine receptor binding: the optimal scan time. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1491-7.
14. Matsuda K, Yonezawa A, Doi T, et al. Autoradiographic and single-proton emission-computed tomography findings for central-type benzodiazepine receptors in focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 1996;37(suppl 3):107.
15. Kubota Y, Matsuda K, Mihara T, et al. A histochemical study on surgically resected hippocampal tissue of patients with temporal lobe epilepsy. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993;47:398-400.
16. Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, et al. Clinical utility of flumazenil-PET versus [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy: a prospective study in 100 patients. *Brain* 1998;121:2067-81.
17. Richardson MP, Koeppe MJ, Brooks DJ, et al.  $^{11}\text{C}$ -flumazenil PET in neocortical epilepsy. *Neurology* 1998;51:485-92.
18. Koeppe MJ, Labbe C, Richardson MP, et al. Regional hippocampal [ $^{11}\text{C}$ ]flumazenil PET in temporal lobe epilepsy with unilateral and bilateral hippocampal sclerosis. *Brain* 1997;120:1865-76.
19. Debets RM, Sadzot B, van Isselt JW, et al. Is  $^{11}\text{C}$ -flumazenil PET superior to  $^{18}\text{F}$ FDG PET and  $^{123}\text{I}$ -iomazenil SPECT in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:141-50.
20. Matheja P, Ludemann P, Kuwert T, et al. Disturbed benzodiazepine receptor function at the onset of temporal lobe epilepsy: iomazenil-binding in de-novo TLE. *J Neurol* 2001;248:585-91.
21. Kuji I, Sumiya H, Tsuji S, et al. Asymmetries of benzodiazepine receptor binding potential in the inferior medial temporal lobe and cerebellum detected with  $^{123}\text{I}$ -iomazenil SPECT in comparison with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT in patients with partial epilepsy. *Ann Nucl Med* 1998;12:185-90.
22. Koeppe MJ, Hand KS, Labbe C, et al. In vivo [ $^{11}\text{C}$ ]flumazenil-PET correlates with ex vivo [ $^3\text{H}$ ]flumazenil autoradiography in hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:618-26.
23. Beer HF, Blauenstein PA, Hasler PH, et al. In vitro and in vivo evaluation of iodine- $^{123}\text{I}$ -Ro16-0154: a new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med* 1990;31:1007-14.
24. Millet P, Graf C, Buck A, et al. Similarity and robustness of PET and SPECT binding parameters for benzodiazepine receptors. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1587-603.
25. Sybirskia E, al-Tikriti M, Zoghbi SS, et al. SPECT imaging of the benzodiazepine receptor: autoradiographic comparison of receptor density and radioligand distribution. *Synapse* 1992;12:119-28.
26. Zezula J, Cortes R, Probst A, et al. Benzodiazepine receptor sites in the human brain: autoradiographic mapping. *Neuroscience* 1988;25:771-95.
27. Loup F, Wieser HG, Yonekawa Y, et al. Selective alterations in GABA<sub>A</sub> receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2000;20:5401-19.
28. Babb TL, Lieb JP, Brown WJ, et al. Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in the epileptic human hippocampal formation. *Epilepsia* 1984;25:721-8.
29. Kim JH, Guimaraes PO, Shen MY, et al. Hippocampal neuronal density in temporal lobe epilepsy with and without gliomas. *Acta Neuropathol* 1990;80:41-5.
30. Sloviter RS. Possible functional consequences of synaptic reorganization in the dentate gyrus of kainate-treated rats. *Neurosci Lett* 1992;137:91-6.

31. Hammers A, Koepp MJ, Labbe C, et al. Neocortical abnormalities of [<sup>11</sup>C]-flumazenil PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;56:897-906.
32. Bothwell S, Meredith GE, Phillips J, et al. Neuronal hypertrophy in the neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2001;21:4789-800.
33. Scharfman HE. Epileptogenesis in the parahippocampal region: parallels with the dentate gyrus. *Ann N Y Acad Sci* 2000;911:305-27.
34. Foldvary N, Lee N, Hanson MW, et al. Correlation of hippocampal neuronal density and FDG-PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:26-9.
35. Van Paesschen W, Revesz T, Duncan JS, et al. Quantitative neuropathology and quantitative magnetic resonance imaging of the hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997;42:756-66.
36. Matsuda K, Mihara T, Tottori T, et al. Neuropathology of hippocampus of intractable temporal lobe epilepsy. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988;42:648-50.
37. Richardson MP, Koepp MJ, Brooks DJ, et al. Benzodiazepine receptors in focal epilepsy with cortical dysgenesis: an [<sup>11</sup>C]-flumazenil PET study. *Ann Neurol* 1996;40:188-98.
38. Hand KS, Baird VH, Van Paesschen W, et al. Central benzodiazepine receptor autoradiography in hippocampal sclerosis. *Br J Pharmacol* 1997;122:358-64.
39. Koepp MJ, Richardson MP, Labbe C, et al. [<sup>11</sup>C]-flumazenil PET, volumetric MRI, and quantitative pathology in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1997;49:764-73.
40. Mohler T, Okada T. Biochemical identification of the site of action of benzodiazepines in human brain by <sup>3</sup>H-diazepam binding. *Life Sci* 1978;22:985-96.
41. Duncan S, Gillen GJ, Brodie MJ. Lack of effect of concomitant clobazam on interictal [<sup>123</sup>I]-iomazenil SPECT. *Epilepsy Res* 1993;15:61-6.
42. Fahey JM, Pritchard GA, Grassi JM, et al. Pharmacodynamic and receptor binding changes during chronic lorazepam administration. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;69:1-8.
43. Fujita M, Woods SW, Verhoeff NP, et al. Changes of benzodiazepine receptors during chronic benzodiazepine administration in humans. *Eur J Pharmacol* 1999;368:161-72.
44. Prevett MC, Lammertsma AA, Brooks DJ, et al. Benzodiazepine-GABA<sub>A</sub> receptors in idiopathic generalized epilepsy measured with [<sup>11</sup>C]-flumazenil and positron emission tomography. *Epilepsia* 1995;36:113-21.

## 前頭葉てんかん

相原正男\*

Masao Aihara

### はじめに

前頭葉てんかんは、前頭葉にてんかん原性域をもつ症候性・潜因性局在関連性てんかんである。てんかん発作型は、単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作あるいはこれらの組み合わせを示す。

前頭葉は、後方は中心溝、側方はシルヴィウス溝によって境され、大脳皮質外套の約1/3を占める。さらに、前頭葉は広範な脳領域と多くの線維連絡を相互的 (reciprocal) に行って、運動機能とその制御、知能 (知性)、情動、言語などの高次脳機能に関与している。このことが、前頭葉てんかんの発作症状の多様性を生み、発作起始同定と診断を困難にしている。

前頭葉てんかんは、部分てんかんの中で側頭葉てんかんに次いで多いとされ、難治部分てんかんの大きな位置を占めている。それは、前頭葉てんかんの成因として、大脳皮質形成異常、脳炎後遺症、周産期障害、脳腫瘍、頭部外傷が多いためと考えられる。

### 1. 臨床症状

前頭葉てんかんに認められる発作は、国際分類、Williamson らによると以下の一般的特徴を有している<sup>1,2)</sup>。

- 1) 発作の持続時間は短く、多くは1分以内で、群発する傾向にある。
- 2) 発作の起始と停止は突然で、発作直後の意

識障害はないか、あってもごく軽度である。

- 3) 発作開始から四肢、体幹の強直、姿勢発作、多様で複雑な身振り自動症などを呈することが多い。
- 4) 急速な二次性全般化発作に進展しやすいこと。
- 5) てんかん重積になりやすいこと。
- 6) 発作が両側性の場合には転倒することがある。

このような多様で複雑な前頭葉てんかんをいくつかの発作型に細分類する試みが、ビデオモニタリングと深部脳波同時記録の進歩により報告されてきた。国際分類では発作が起始する部位により次の8型に細分類しているが、発作が前頭葉の各領域あるいは側頭葉まで速やかに巻き込むために、必ずしも発作型が特定されるとは限らない。

#### 1) 補足運動野発作 (supplementary motor seizures)

姿勢性 (postural)、焦点強直性 (focal tonic) 発作で、発声 (vocalization)、言語停止 (speech arrest)、フェンシング姿勢を呈する。

#### 2) 帯状回発作 (cingulate seizures)

両上下肢、体幹を巻き込む複雑で激しい身振り自動症を示す複雑部分発作で始まる。自律神経症状、感情の変化も認められる。

#### 3) 前頭極発作 (anterior frontopolar region seizures)

頭部と眼球の一方への向反発作 (adversive seizures)、体軸性間代性れん縮 (axial clonic jerks)、強制思考 (forced thinking)、外界との接触途絶を伴う。

#### 4) 眼窩前頭発作 (orbitofrontal seizures)

前頭葉眼窩面の発作放電では無症状で、他の領

\* 山梨医科大学小児科  
(〒409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110)  
TEL 055-273-9606 FAX 055-273-6745  
E-mail: maihara@res.yamanashi-med.ac.jp

域に伝播して初めて症状が発現する。自律神経徴候が出現する報告もある。

#### 5) 背外側発作 (dorsolateral seizures)

眼球や頭部の強直まれには間代性の回転運動 (versive movements) で、言語停止を伴う。

#### 6) 弁蓋発作 (opercular seizures)

咀嚼、嚥下、喉頭部の症状、言語停止、上腹部症状、恐怖、顔面の間代けいれんを示す。手のしびれ感も認められる。

#### 7) 運動皮質発作 (motor cortex seizures)

四肢ないし体幹の一部に限局して出現する主に単純部分発作を認める。対側上肢でジャクソン発作を認めることがある。

#### 8) コジェウニコウ症候群 (Kojewnikow's syndrome)

これには2型あり、Rasmussen 症候群とよばれる発作と、さまざまな病因による運動発作がある。

一方、Mihara らは、前頭葉てんかんの外科治療例から、補足運動野発作群、焦点性運動発作群、精神運動発作群と、より簡潔に3型に分類している<sup>3)</sup>。

## II. 検査所見

### 1. 脳波

発作間欠期の脳波異常には、背景活動の非対称性 (焦点性徐波など) と突発波としての焦点性棘波、棘・徐波複合が前頭部、多くの場合は側頭・中心部に及び、二次性同期化して広汎性棘・徐波複合を呈することが多い。前頭葉内側面 (補足運動野、帯状回)、底面 (眼窩面) などにてんかん原性焦点が位置している場合は、頭皮上脳波では検出困難な場合が多い。

発作時脳波において、発作の起始部を同定することは、筋電図の混入などで一般的に頭皮上脳波では困難である。発作時の突発波は、前頭部の低振幅速波、律動性棘 (徐) 波、律動性徐波群発、抑制波 (脱同期) を示すことが多い。焦点部位が前頭部の内側にあると、頭皮上脳波では発作時でも突発波を認めないこともあるので注意が必要である。

### 2. 脳磁図 (magnetoencephalography : MEG)

脳波が細胞外電位の変化を測定するのに比し、MEG は細胞内電流の向きに垂直な成分からなる磁場変化を高い空間・時間分解能で検出できる。したがって、脳波は脳表に対して法線方向の、MEG は水平方向の成分が強い活動原の推定に有用である。このため、脳波で捉えられない前頭葉内側・底面にてんかん性異常神経活動が MEG では補足できる。最近では、頭蓋内電極配置計画を立てるための非侵襲的の第1相検査として定着してきた。

### 3. 神経画像

前頭葉てんかんの CT ならびに MRI による異常所見は、それぞれ 27%、47% であり<sup>4)</sup>、MRI で脳組織のグリオーシスや皮質形成異常を示唆する異常信号域のみみられることがある。SPECT では、発作間欠期に焦点部位の局所脳血流低下を認め、発作時に高血流部位に反転した場合は、診断的価値がある<sup>5)</sup>。最近、前頭葉てんかん児を対象とした高分解能 PET で、前頭葉の局所部位に低グルコース代謝所見を感度良く描出できた報告がなされている<sup>6)</sup>。

これらの画像所見と、てんかん原性焦点が必ずしも一致するとは限らず、あくまで臨床的判断が重要である。

## III. 診断のポイントと鑑別診断

前頭葉の線維連絡は、脳梁、上縦束、鉤状束、視床などを介して、各皮質・皮質下と多くは相互的に広範囲に及んでおり、そのため発作放電が前頭葉の他の部位に波及して症状が出る場合や、逆に他の部位からの発作放電が前頭部に伝播して症状が出ることもあり、診断を困難にしている。しかし、前頭葉てんかんは発作頻度が高く、しばしば群発するので、発作時のビデオ記録・脳波・SPECT を測定することが可能で、発作の特徴、焦点部位の予想ができることが少なからず経験される。

鑑別すべき発作症状として、複雑で激しい身振り自動症は、ヒステリーや夜驚などの非てんかん

性異常行動と間違えられやすい。しかし、前頭葉てんかんでは常に一定（ステレオタイプ）の発作症状を呈することが多い。側頭葉起原による複雑部分発作との鑑別は、発作持続期間、発作後の意識障害の程度、随伴する自動症、運動症状によって鑑別できる。欠神発作時の脳波で3 Hzの棘・徐波複合を認め、難治な治療経過をとる前頭葉内側面起始の前頭葉欠神（frontal absence）も存在する<sup>7)</sup>。非けいれん性てんかん重積状態は、全般てんかんの欠神発作重積、側頭葉起原の複雑部分発作に加え、前頭葉起原の複雑部分発作重積も報告されている<sup>8)</sup>。

#### IV. 治療と予後

前頭葉てんかんの部分発作には、カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミドが第1選択薬であり、単独療法が無効であれば、2剤以上を組み合わせるか、第1選択薬にフェノバルビタール、プリミドン、バルプロ酸、ベンゾジアゼピン系薬剤を追加する。前頭葉てんかんは、発作が数か月消失しても、再び群発することもあるので、多剤併用や過量投与に陥る危険性があるので注意しなければ

ならない。前頭葉起始の二次性両側同期を認める前頭葉欠神や前頭部から先行する広汎性棘・徐波複合を伴った昏迷状態を合併する場合にバルプロ酸は有効とされている。

一般に、部分発作全体の薬物治療の成績は、単剤で60%が抑制され、2~3種類の多剤で治療すると最終的に70~80%が抑制されると考えられている。しかし、前頭葉てんかん児では35%の抑制効果しか認められない報告もあり<sup>9)</sup>、診断の再確認と薬剤治療の再評価を行うが、それでも抑制されない場合は、外科治療の適応を考慮する。てんかん焦点部位により、皮質焦点切除術、軟膜下皮質多切術（multiple subpial transection : MST）、脳梁切断術などが、裁断的手術（tailoring operation）として施行されて、手術成績の向上が報告されてきている。

一方、前頭葉てんかん児は、発作間欠期に不注意、衝動性、感情不安さらに社会的判断の未熟性を思春期前後で臨床上経験されることが少なくない。てんかんにおける認知障害は、てんかんの背景にある基礎疾患、抗てんかん薬、社会的な要因などのstaticな影響のほかに、てんかん発作や最近注目されている発作放電によるdynamicな影響

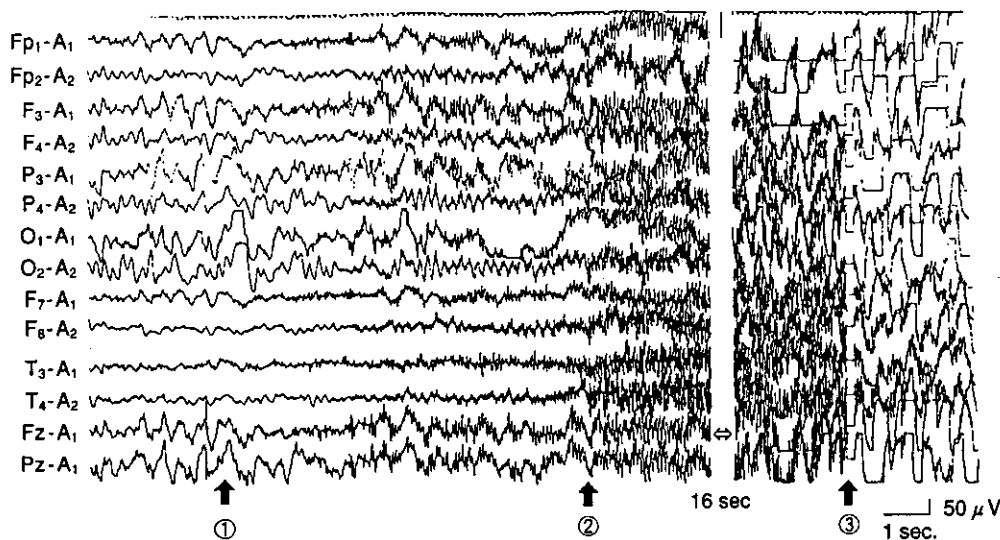


図1 発作時脳波

4歳女児。左前頭、前側頭部に徐波が出現した直後(①)、一点凝視の状態となり、同部位に低振幅速波が出現するが、姿勢発作出現により筋電図の混入を認める(②)。約30秒で発作は終了する(③)。

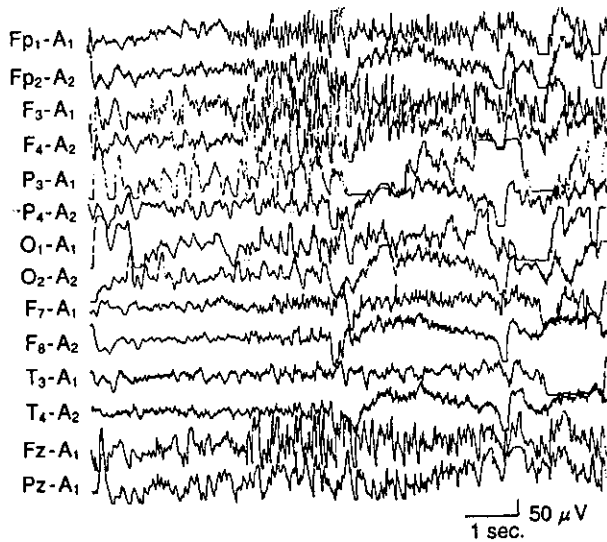


図2 フェニトイン静注後の脳波  
フェニトイン静注後、姿勢発作が消失した。  
SPECT (図3-b) と同時記録した脳波は、左前頭、前側頭部に律動性棘波を認める。

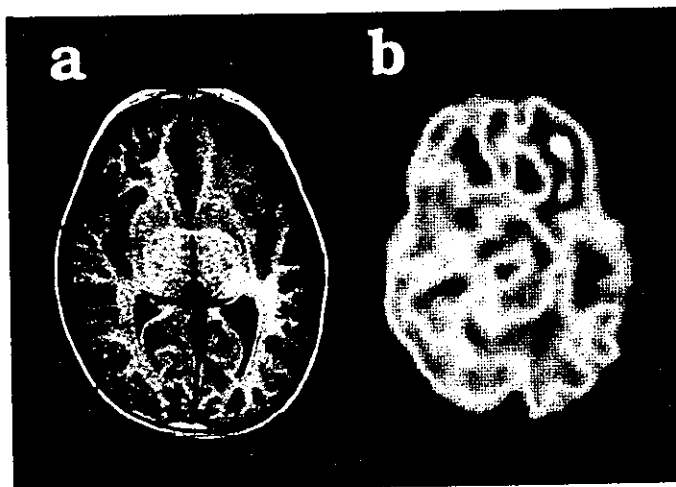


図3 MRI, SPECT

左眼窩面で局所脳血流の増加を認めたことより (b)、図2の脳波は明らかな臨床発作を伴わないが発作時脳波と考えられる。てんかんの成因は、MRIの所見より皮質形成異常が疑われる (a)。

も存在する<sup>10)</sup>。前頭葉は系統・個体発生的に最も遅く成長・成熟・発達する新皮質であるため、さまざまな障害 (insult) に対して、脆弱性 (vulnerability) が高いことが想定される。このような背景のために、行動の時系列化に必須の能動的注意、短期記憶、プランニングといった前頭葉の機能障害が、思春期前後で顕在化してくるものと考えられる。したがって、学校や家庭での生活状況の確認、必要であれば知能検査 (学習障害の有無)、ウィス

コンシン式カード分類テストなどの神経心理学的検査の施行を行い、療育の方針を立てることが望まれる<sup>11)</sup>。

## V. 症例呈示

4歳女児。主訴はけいれん群発。妊娠・分娩・発達歴に異常はない。生後11か月の時に強直間代けいれんが出現。発作間欠期脳波で左前頭部に棘



波を認め、カルバマゼピンで3年間発作は消失していた。流行性耳下腺炎罹患後、右上肢を伸展、左上肢を屈曲させる姿勢発作が群発するようになった。発作持続時間は30秒以下で、発作直後には意識減損を認めなかった。発作時脳波を図1に示す。左前頭、前側頭部に徐波を認めた直後、一点を凝視(staring)する状態のとき、低振幅速波を認めた。姿勢発作出現時は筋電図の混入のため脳波は判読できない。フェニトイン静注により姿勢発作が認められなくなったときの脳波は、左前頭、前側頭部に律動性速波を認め(図2)、同時に記録したSPECTでは、左眼窩面で局所脳血流の著明な増加が認められたことより(図3-b)、明らかな臨床発作を伴わない発作時脳波と考えられた。同部位のMRIでは、脳溝と白質が不鮮明であることから(図3-a)、左前頭葉眼窩面の皮質形成異常による前頭葉てんかんと診断した。

#### おわりに

小児期の前頭葉てんかんについて概説した。前頭葉てんかんと前頭葉機能に関しては、成書を参照されたい<sup>12,13)</sup>。

#### 文献

- 1) Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30 : 389-399, 1989
- 2) Williamson PD : Frontal lobe epilepsy. Some clinical characteristics. In Jasper HH, et al (eds) : *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe*. Advances in Neurology, vol 66, Raven Press, New York, pp 127-152, 1995
- 3) Mihara T, Tottori T, Matsuda K, et al : Analysis of seizure manifestations of "pure" frontal lobe origin. *Epilepsia* 38 (Suppl 6) : 42-47, 1997
- 4) Shigematsu H, Nakamura H, Yagi K, et al : Neuroimaging study of frontal lobe epilepsies. *Jpn J Psychiatr Neurol* 46 : 462-466, 1992
- 5) Aihara M, Hatakeyama K, Koizumi K, et al : Ictal EEG and SPECT in a patient with cortical dysplasia presenting with atonic seizures. *Epilepsia* 38 : 723-727, 1997
- 6) da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, et al : Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia* 38 : 1198-1208, 1997
- 7) Chauvel P, Kliemann F, Vignal JP, et al : The clinical signs and symptoms of frontal lobe seizures. Phenomenology and classification. In Jasper HH, et al (eds) : *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe*. Advances in Neurology, vol 66, Raven Press, New York, pp 115-126, 1995
- 8) Thomas P, Zifkin B, Migneco O, et al : Nonconvulsive status epilepticus of frontal origin. *Neurology* 52 : 1174-1183, 1999
- 9) Aso K, Watanabe K, Negoro T, et al : Frontal lobe epilepsy of childhood onset. *Epilepsia* 38 (Suppl 6) : 40-41, 1997
- 10) 相原正男, 青柳閣郎, 芹澤みゆき : 焦点性発作波がてんかん児の認知機能に及ぼす影響. *臨床神経生理学* 29 : 276-284, 2001
- 11) 相原正男, 金村英秋, 青柳閣郎, 他 : 前頭葉てんかん児の突発波が認知機能に及ぼす影響. *臨床脳波* 43 : 701-705, 2001
- 12) Jasper HH, et al (eds) : *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe*. Advances in Neurology, vol 66, Raven Press, New York, 1995
- 13) Fuster JM (ed) : *The Prefrontal Cortex. Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe*. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1997

\* \* \*

## = 症例報告 =

## Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis 児に おける発作時 SPECT, 二重刺激 SEP 回復曲線 に関する検討

山城 大 相原 正男 小野智佳子 金村 英秋  
島山 和男 下山 仁 中澤 眞平

**要旨** Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC) の 14 歳女児に対し, 非発作時および発作時 single photon emission computed tomography (SPECT) を比較検討した。左上下肢に不随意運動発作が出現した際, 右基底核線条体部, 特に尾状核で, 非発作時に比し有意に血流の低下を認めた。また, 二重刺激 somatosensory evoked potential (SEP) を行ったところ, 不応期 (刺激間隔: < 100 msec) における hyperexcitability を認めず, 本児の大脳皮質の過興奮は確認されなかった。

PKC の病態生理として, 線条体間接路の機能低下あるいは成熟遅延が想定され, その出力系は下行路が関与している可能性が考えられる。

**見出し語** paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC), ictal SPECT, 二重刺激 somatosensory evoked potential (SEP), 不随意運動, 尾状核

### はじめに

Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (発作性運動誘発性舞踏様アテトーゼ, 以下 PKC) は, 急激な運動開始によって誘発される舞踏様, アテトーゼ様の不随意運動を特徴とする稀な疾患である<sup>1)</sup>。最近 linkage analysis により PKC locus が 16p11.2-q12.1 に同定されている<sup>2)</sup>。臨床的には, carbamazepine (CBZ) などの抗てんかん薬の投与により容易にコントロールされ, また年齢依存性に症状の消失を認める。しかし, その病態生理については, 運動により誘発される反射性てんかんとする説<sup>3,4)</sup>と大脳基底核の機能異常とする説<sup>5,6)</sup>があり, 見解の一致をみ

ていない。今回我々は, PKC 児において発作時と非発作時 single photon emission computed tomography (以下 SPECT) を比較し, さらに二重刺激 somatosensory evoked potential (以下 SEP) を用いて大脳皮質の過興奮性を評価して, PKC の病態生理について検討したので報告する。

### I 症例

**症例** 14 歳, 女児。

**主訴** 運動開始時の四肢の異常運動。

**家族歴** 父親, 父方祖父を含め父方親族計 4 名に同様の症状を認めていた (図 1)。乳児期にけいれんの既往を認める者はいない。

**妊娠分娩歴** 在胎 36 週, 早期胎盤剝離のため帝王切開で出生した。出生体重 2,685 g, 身長 48 cm で仮死はなかった。

**既往歴** 特記すべきことなし。

**発達歴** 成長, 発達ともに正常。

**現病歴** 平成 6 年 (8 歳頃) より運動開始時に四

第 43 回日本小児神経学会総会推薦論文

山梨医科大学小児科

連絡先 〒409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110

山梨医科大学小児科 (山城 大)

(受付日: 2001. 12. 25, 受理日: 2002. 4. 11)

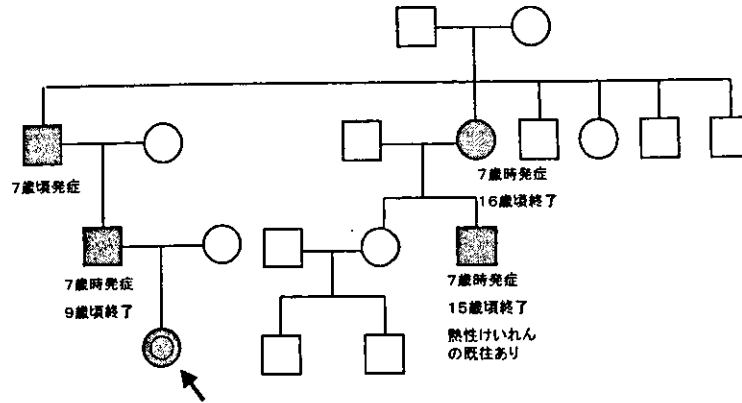


図1 家系図

■● Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC)

肢をくねらせるような粗大な舞踏様不随意運動を認めた。不随意運動は、特に精神的に緊張するような場面で顕著に出現した。発作部位は主に片側の下肢や上肢で、時に両側同時であった。持続時間は数秒から数十秒程度で、「ピキッと来るような」と表現される前兆を伴い、頻度は1日に5～10回程度であった。改善傾向がないため、平成12年11月に当科を受診した。

**初診時現症** 一般身体所見に特に異常なく、精神運動発達も正常。深部反射正常で病的反射は認めなかった。筋力および筋緊張は正常。指鼻試験正常で失調性歩行は認めなかった。

**検査所見** 一般血液検査、尿検査は正常。頭部MRI所見で占拠性病変や異常血管、基底核部の異常信号は認めなかった。脳波所見は発作時、非発作時ともに正常であった。

**臨床経過** 平成13年1月10日よりCBZ 100 mg/day、同2月21日より200 mg/dayを投与した。その後、軽度の前兆は残るものの不随意運動は消失した。しかし、1回でも怠業すれば症状が出現する状態が続いている。本人および両親の承諾を得て、CBZ非服用時のSPECT、二重刺激SEPを測定した。

## II 方法

**SPECT**：安静臥位とし、数秒間隔で随意的に右母趾の背屈運動を反復させることにより、不随意運動を誘発した。3検出器型ガンマカメラ（GCA-9300A、東芝製）を用い、1ステップ4°の連続集積法により撮影した。患児の前兆の自覚時に<sup>99m</sup>Tc-hexamethyl

propylene amine oxime（以下<sup>99m</sup>Tc-HMPAO）を右肘静脈に静注し、その約30秒後に左下肢の舞踏様不随意運動を約10秒間、視覚的および皮膚表面筋電図上で確認した。これを発作時として定量的SPECT撮像を行い、後日撮影した非発作時SPECT像、さらに当院の同年齢正常児SPECT像と比較した。

**二重刺激SEP**：誘発電位検査装置（Neuropack 2208、日本光電社製）を用い、感覚閾値の約3倍の刺激強度で0.2 msecの矩形波電気刺激を右手関節部の正中神経に与えた。記録電極は銀塩化銀皿電極を用い、電極間抵抗を5kΩ以下とした。記録部位はC3'（国際10-20法のC3より2 cm後方）とし、基準電極は連結両耳朵とした。単刺激、および刺激間隔をそれぞれ20、40、60、100、200、300 msに設定した二重の電気刺激を与えた。刺激頻度は0.8 Hzで加算回数は500回とした。二重刺激波形から単刺激波形を減算した第2の刺激によるSEP波形（subtraction SEP; sub SEP）を作成し、単刺激でのP25およびN33振幅を100%として、sub SEPと比較した（図2）。P25およびN33の振幅測定は、それぞれN20-P25間、P25-N33間のpeak to peakとした。

## III 結果

**SPECT**:CBZ内服開始前のSPECTでは、基底核線条体部尾状核の脳血流は非発作時に右98 ml/100 g/min、左91 ml/100 g/min、発作時に右76 ml/100 g/min、左93 ml/100 g/minであった。左右血流比（右/左）は非発作時1.07、発作時0.81で、左下肢不随意運動出現時に右線条体部尾状核に有意な血流低

下を認めた（当院における同年齢の尾状核血流量の正常値；右  $94 \pm 2$  ml/100 g/min, 左  $92 \pm 5$  ml/100

g/min, 左右尾状核血流比； $1.02 \pm 0.04$ ）。他の部位では非発作時と発作時，および左右血流比において有意差は認められなかった（図3）。

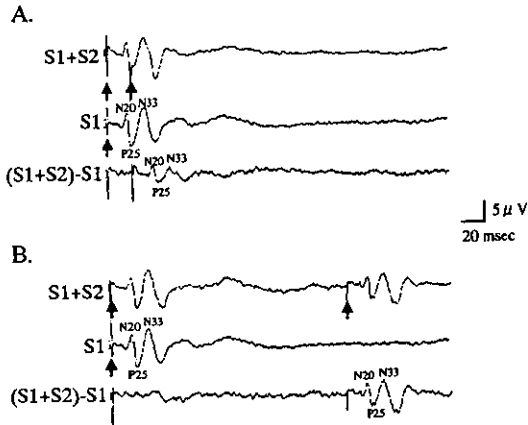


図2 単刺激，二重刺激により出現するSEP

A. 刺激間隔 20 msec

B. 刺激間隔 200 msec

S1 + S2：二重刺激によるSEP波形

S1：単一刺激によるSEP波形

(S1 + S2) - S1：第2の刺激によるSEP波形

↑：刺激

二重刺激波形から単刺激波形を減算し，第2の刺激によるSEP波形（sub SEP）を作成する。Sub SEPにおける各成分の振幅は刺激間隔が20 msecの時に減衰し，200 msecの時に回復する。

二重刺激SEP：単刺激でのP25およびN33の振幅を100%とした時の，各刺激間隔における第2の刺激による両振幅の回復曲線を示す（図4）。健常成人では刺激間隔が20, 40, 60 msecで両振幅が減衰し，100 msec以後次第に単刺激時の振幅に回復した。本症例においても，CBZの内服中断3日後に検査を行い，健常成人と同様に20, 40 msecで両振幅が有意に減衰し，60 msec以降各成分の振幅が増大した。

#### IV 考 察

PKCは小児期に発症し，急激な運動開始時に四肢の舞踏様アトーゼ様不随意運動を呈する疾患であり，意識消失は伴わない。発作は目上の人から急に名前を呼ばれたり，運動会で自分の順番を待つときなど，緊張時に出現しやすく，持続時間は数秒間から数分以内で，前兆としてしばしば知覚性の感覚異常を伴う。CBZなどの抗てんかん薬で容易に症状出現を抑制でき，また年齢依存性に症状の消失を認める予後良好な疾患である。

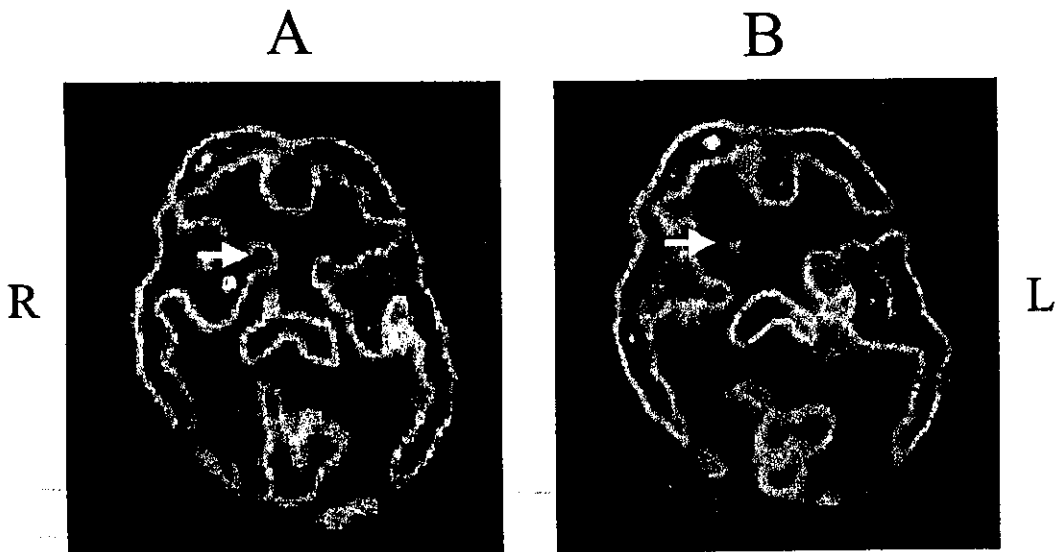


図3  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAOを用いたSPECT

A: PKC非発作時, B: PKC発作時

右基底核線条体尾状核（矢印）における血流量は非発作時98 ml/100 g/min, 発作時76 ml/100 g/minと，発作時に有意な低下を認める。

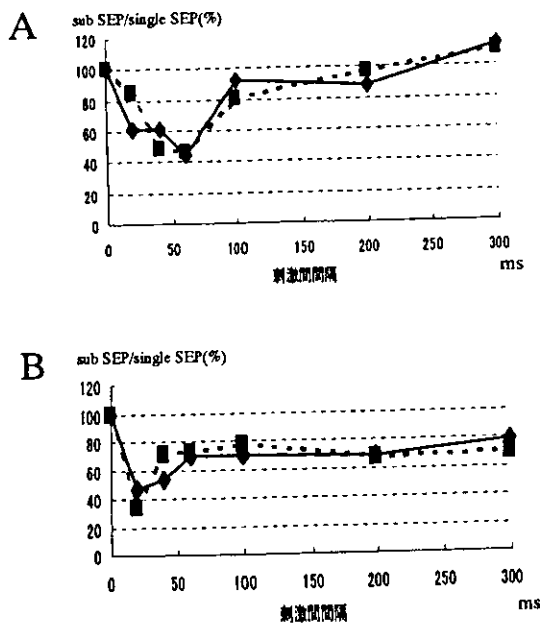


図4 二重刺激 SEP

A : 健康成人 5 名の P25、N33 振幅の平均値

B : 本症例の P25、N33 振幅

—●— : P25    - -■- - : N33

単刺激での P25 および N33 振幅を 100%とした時の、二重刺激における第 2 の刺激による P25 および N33 振幅の回復曲線を表す。健康成人では短い刺激間隔で SEP 振幅の減衰を認めた後、単刺激時の振幅に回復する。本症例でも同様の傾向を認める。

PKCの原因に関しては、症状が発作性に出現し抗てんかん薬が有効であること、てんかんを合併した症例を認めることから反射性てんかんとする説<sup>11)</sup>と、不随意運動発作出現時に脳波異常が証明されておらず、L-dopa またはドーパミン拮抗剤が有効であったことから錐体外路障害とする説<sup>12)</sup>があり、見解の一致を見ていない。

運動発現には、皮質脊髓路や皮質延髄路といった投射路とともに大脳基底核と小脳が重要な役割を担っている。大脳基底核は大脳皮質とサーキットをつくり、複雑な運動の計画、運動のコントロールに関与している。大脳皮質から基底核への入力は線条体に投射され、基底核の直接路と間接路を介して出力系へ結合する。直接路は皮質からの直接的な入力実行系として運動に関与しており、間接路は周辺抑制系として運動の精度を上げることに関与している。また、基底核の出力系である淡蒼球内節、黒質網様部に対して直接路は抑制性に、間接路は興奮性に作

用する。さらに淡蒼球内節、黒質網様部からの出力は、視床を經由して大脳皮質に至る上行路と、脚橋核、脳幹網様体を經由して脊髄に至る下行路に分かれる(図5-A)。

本症例では、左下肢不随意運動出現時の SPECT で、非発作時に比し右基底核線条体部、特に尾状核の血流低下を認めた。さらに、本症例における非発作時の尾状核の血流量が同年齢健常児と有意差を認めなかったことより、不随意運動出現時における基底核線条体尾状核の機能低下が示唆され、大脳基底核の間接路と直接路の均衡が乱れた可能性が考えられる。一方、直接路に比し、間接路は遅れて成熟することが知られている<sup>13)</sup>。間接路の障害あるいは成熟遅延では淡蒼球内節への興奮性出力が抑制される結果、視床および脚橋核に対する抑制性出力が抑制すなわち脱抑制されることが想定される。従って chorea を主体とした本症例の不随意運動出現に間接路が関与しており、間接路の成熟に伴い年齢依存性に症状が軽快していくものと思われる(図5-B)。本症例では検査時 14 歳であったが、一度の息薬でも不随意運動の出現を認めたことから、間接路の機能的成熟は十分でないと考えられる。また、基底核部の障害により PKC の症状を認めたものとして、基底核部の石灰化を伴う副甲状腺機能低下症の報告も存在する<sup>14)</sup>。

次に、我々は本疾患において、淡蒼球内節、黒質網様部からの出力系上行路の、不随意運動出現に対する関与を検討するため、二重刺激 SEP により皮質の興奮性を評価した。正常では 100 msec 以下の短い刺激間隔において、初回の刺激の影響で、第 2 の刺激の SEP 振幅は減衰するが、皮質の過興奮を認める場合は逆に増大する。刺激間隔が長くなるにしたがい、SEP 振幅は単刺激時の振幅に回復する。Mochizuki ら<sup>15)</sup>は、筋緊張性ジストロフィー、ミオクローニーてんかんや Alzheimer 病を対象に、二重刺激 SEP 振幅の回復機能を検討した。これらの疾患では、100 msec 以下の絶対不応期においても SEP 振幅の hyperexcitability を認めたことより、皮質の過興奮の存在を電気生理学的に証明した。しかし、本症例の回復曲線では、健康成人と同様に刺激間隔 20 ~ 60 ms で減衰しており、皮質の過興奮は認められないことが電気生理学的に確認された。この結果から、本症例における症状発現には、視床を經由して皮質

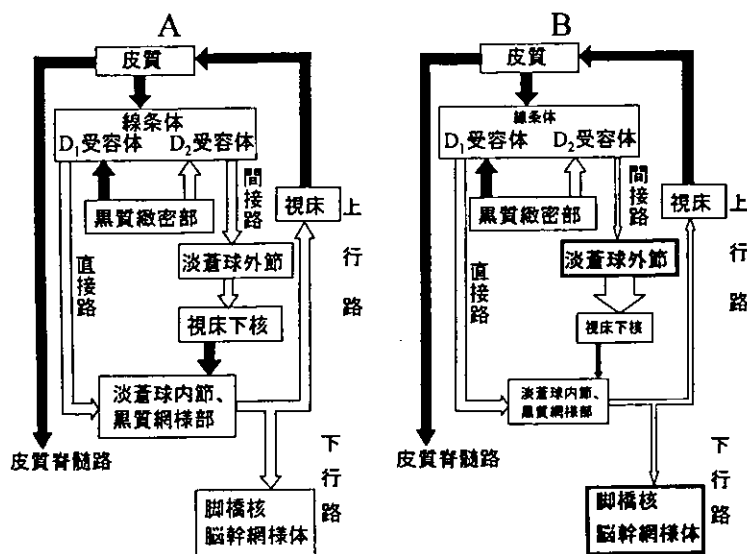


図5 基底核回路

A : 正常, B : PKC

黒矢印: 興奮性入力, 白矢印: 抑制性入力

活動性の程度を矢印の太さで表す。部位の活動性の充進, 低下を文字の大きさ, 枠の太さで示す。

PKCでは基底核間接路の機能低下により淡蒼球内節, 黒質網様体への興奮性入力抑制される結果, 視床あるいは脚橋核, 脳幹網様体への抑制性出力が抑制(脱抑制)されることが想定される。二重刺激SEPにより皮質の過剰興奮が認められなかったことから, 本疾患の不随意運動出現経路は, 視床を経由して皮質へ至る上行路ではなく, 脚橋核, 脳幹網様体を經由する下行路が関与していると考えられる。

へ投射する上行路ではなく, 脚橋核, 脳幹網様体以降の下行路の過興奮性が関与していることが推察される。

本症例における不随意運動出現時のSPECT所見と二重刺激SEPによる回復曲線より, PKCの病態生理として基底核間接路の機能障害あるいは成熟遅延が示唆され, 脚橋核と脳幹網様体を經由する基底核出力系下行路の関与が想定される。

## 文 献

- 1) Nagamitsu S, Matsuishi T, Hashimoto K, et al. Multicenter study of paroxysmal dyskinesias in Japan: clinical and pedigree analysis. *Mov Disord* 1999; **14**: 658-63.
- 2) Tomita H, Nagamitsu S, Wakui K, et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus map to chromosome 16p11.2-q12.1. *Am J Hum Genet* 1999; **65**: 1688-96.
- 3) Fukuyama Y, Okada R. Hereditary kinaesthetic reflex epilepsy: report of five pedigrees with seizures induced by movement and review of literature. *Proc Aust Assoc Neurol* 1968; **5**: 583-7.
- 4) Lishman WA, Symonds CP, Whitty CWM, et al. Seizures induced by movement. *Brain* 1962; **85**: 93-108.
- 5) Stevens H. Paroxysmal choreoathetosis: a form of reflex epilepsy. *Arch Neurol* 1966; **14**: 415-20.
- 6) Hishikawa Y, Furuya E, Yamamoto J, Nanno H. Dystonic seizures induced by movement. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1973; **217**: 113-38.
- 7) Kertesz A. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: an entity within the paroxysmal choreoathetosis syndrome: description of 10 cases, including 1 autopsied. *Neurology* 1967; **17**: 680-90.
- 8) Loong SC, Ong YY. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: report of a case relieved by L-dopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; **36**: 921-4.
- 9) 野村芳子. 不随意運動の臨床—小児例—. *脳と発達* 1997; **29**: 199-205.
- 10) Barabas G, Tucker S. Idiopathic hypoparathyroidism and paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Ann Neurol* 1988; **24**: 585.
- 11) Tabaee-Zadeh M, Frame B, Kappahn K. Kinesigenic choreoathetosis and idiopathic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 1972; **286**: 762-3.
- 12) Mochizuki H, Hanajima R, Kowa H, et al. Somatosensory evoked potential recovery in myotonic dystrophy. *Clin Neurophysiol* 2001; **112**: 793-9.

## = 原著論文 =

## 前頭葉と前頭前野の成長に関する研究

## - II. 3-D MRIによる栄養因子の影響に関する検討 -

金村 英秋 相原 正男 中澤 眞平

**要旨** 生後早期の低栄養状態が前頭葉、前頭前野の成長に及ぼす影響について、三次元 MRI 画像を用いて定量的に脳体積測定を行った。低栄養児群では同年齢の健常児群に比し、前頭葉、とくに前頭前野の体積が相対的に小さい傾向を認めた。生後早期の低栄養状態はその後の高次脳機能に影響を及ぼすことが示唆されており、今回の検討はこの点を解剖学的に裏づける結果であった。今後、神経心理学的検査とあわせて三次元 MRI を用いた体積測定を行うことは、栄養状態が脳の成長、成熟、発達過程に及ぼす影響に関して、客観的な評価を可能にするものと考えられる。

**見出し語** 脳体積、前頭葉、前頭前野、低栄養、三次元 MRI

## はじめに

小児に対する栄養は成人の栄養とは異なり、生体を維持するだけでなく、成長、発育を促すことが特徴である。とくに脳は、その成長および機能発達が乳児期に急速に進行することより、乳児期における栄養状態が脳の成長、成熟、発達に多大な影響を及ぼすことが考えられる。すでに、Dobbing は栄養をはじめとする成長因子欠乏などの障害 (insult) に対して、急速に成長、成熟している脳組織は非常に脆弱性 (vulnerability) が高いことを動物実験で証明している<sup>1)</sup>。

ヒトの前頭葉や前頭前野の成長は解剖学的視点からは従来検討されていなかったが、我々は 3-D MRI (three-dimensional magnetic resonance imaging) 画像を用いて体積測定を行い、その成長過程について一定の知見が得られている。すなわち、前頭葉、前頭前野の体積は月齢が進むごとに増大し、とくに前頭

前野の体積は 8 ~ 15 歳で急速に増大することを報告した<sup>2)</sup>。これらの事実より、ヒトの前頭葉、前頭前野は、長期間にわたりさまざまな障害に対して脆弱性が高いことが予想される。そこで、3-D MRI 画像による同手法を用いて、生後早期の栄養不良状態が前頭葉、前頭前野の成長に及ぼす影響について検討したので報告する。

## I 対 象

**症例 1** 1 歳 2 カ月、男児。

妊娠、分娩に異常なく、在胎 39 週 2 日、体重 3,232 g、身長 51 cm、頭囲 35 cm で出生した。出生直後から多呼吸が認められ、また哺乳不足も認められた。血液ガス分析で著明な代謝性アシドーシス (pH 6.987, base excess - 10.0 mmol/l)、および高アンモニア血症 (240  $\mu$ g/dl) を認めた。尿中有機酸分析よりメチルマロン酸血症と診断した。その後、食事療法として蛋白制限食を摂取しており、摂取蛋白量は、0.8 ~ 1.0 g/kg/day であった。なお、MRI 撮像時の頭囲は 45.8 cm (-1.2SD) であった。

**症例 2** 1 歳 5 カ月、男児。

妊娠、分娩に異常なく、在胎 42 週 1 日、体重 2,904 g、身長 50 cm、頭囲 31.5 cm で出生した。母乳不足が指摘されていたが、母乳でのみ栄養されていたため、4 カ月健診時に体重 4,654 g (-3.1SD)、身長 58.7 cm (-2.6SD)、9 カ月時の体重は 4,910 g (-4.4SD)、身長

第 43 回日本小児神経学会総会推薦論文

山梨医科大学小児科

連絡先 〒409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110  
山梨医科大学小児科 (金村英秋)

(受付日: 2001. 12. 20, 受理日: 2002. 4. 1)

63 cm (-3.7SD)であり, protein-energy malnutritionを呈していた。この間に, 重篤な全身感染症などの既往は認めていない。9カ月時に当科受診後, 適切な食事指導で, 体重の catch up を認めており, 1歳11カ月時現在の体重は9,500 g (-1.7SD)である。

症例3 2歳5カ月, 女児。

妊娠中に異常を認めなかったが, 分娩遅延のため, 在胎38週4日に帝王切開で出生した。出生時体重2,685 g, 身長45 cm, 頭囲32 cmであった。皮膚所見として, 毛細血管拡張を伴う線状の皮膚萎縮を認め, focal dermal hypoplasia (Goltz症候群)と診断した。経口摂取が困難であったため, 乳児期より体重増加不良を認めていた。3歳時現在, 体重は8 kg (-3.8SD)であった。

正常対象者 以前報告した健常児・者を正常対象者とした。すなわち, 神経学的に正常で, 頭部MRI上前頭部に明らかな異常を認めない生後5カ月から13歳の小児13名と健康成人3名(27~39歳)である。通常のMRIを撮像した後, 3-D MRIを作成した。なお, 撮像にあたっては, 成人においては本人の, 小児においては両親の同意を得た上で行った。

## II 方法

### 1. 撮像方法

MRI装置はSigna Advantage (GE社製, 1.5 Tesla)を使用した。三次元データを得るにあたり, 以下の撮像方法を用いた。すなわち, 三次元フーリエ変換を用いた三次元 fast SPGR (spoiled gradient recalled echo in steady state, GRASS)法<sup>3)</sup>で, 撮像条件は繰り返し時間14.5 ms, エコー時間4.5 ms, 撮像視野18×18~22×22 cm, スライス厚1.1~1.2 mm, フリップ角30度, マトリックス256×256で, 124枚のT<sub>2</sub>強調画像を得た。

### 2. 三次元脳表面画像作成法

得られた124枚のデータを転送後, Advantage Windows RP 3D解析パッケージ画像処理ソフト (GE 横河 Medical System 社製, 日本)を用いて, 脳表面の3-D画像を作成した。

### 3. 部位同定

作成した3-D MRIとDamasio & Damasioのアトラスを用いて<sup>4)</sup>, 脳部位の正確な同定を行った。同定手順は以前報告したものと同一手法で行った<sup>2)</sup>。すなわち, 3-D MRIで中心溝と思われる脳溝を選択し, それを水平断, 冠状断像でも比較検討し, それが中心溝であることを確認した。確認方法は同様に大極らの方法を用いて行った<sup>5)</sup>。まず太い溝に平行して前後に太い溝があること, 次に大脳縦裂近くで前頭極と後頭極を結ぶ大脳

周長上で前頭極からの距離が約55%の位置にある溝であること(ただし, 年齢により前頭極からの距離は異なる), さらに明瞭に描写されている溝であること, そして大脳縦裂側に面した中心溝は以上の条件を満たし, 大脳表面で確認した中心溝に最も近く大きい溝とした。以上の手法で中心溝を同定し, その上で中心溝より前方を前頭葉と規定した。さらに, 同手法を用いて上, 中前頭溝を同定することで, 上, 中, 下前頭回を同定した。そして上前頭回および中, 下前頭回の中で, Damasio & Damasioのアトラスと比較し, Brodmann 8, 9, 10, 11, 12, 32, 44, 45, 46野に相当する領域を前頭前野と規定した。以上の方法で得られた前頭葉, 前頭前野の3-D MRI画像から, 前述の画像解析処理ソフトを用いて各体積を算出し, その結果を正常対象者と比較検討した。なお, 各体積の計測にあたっては, 各 voxelの体積および数より算出した。

### 4. 脳体積測定の再現性, 信頼性

体積測定の再現性については, 以前報告したように, 全対象者の3-D MRI画像について, 1週間以上の間隔をあけて2回測定し, 比較検討した。また, 画像解析処理ソフトの信頼性については以前報告したように, 標本脳を用いた検討を行い, すでに確認済みである<sup>2)</sup>。

なお, 統計学的検討としては, paired t検定を行った。

## III 結果

各症例および全健常対象者において, 3-D MRI脳表面図を作成し, 解剖学的同定を行った。

次に, 脳体積測定の再現性については, 健常対象者について1週間以上の間隔をおいて2回測定し, 各測定値に有意差を認めなかった。同様に, 各症例においても1週間以上の間隔をおいて2回測定した(表1)。測定誤差は前頭葉, 前頭前野でそれぞれ0.3~2.1%, 0.2~1.8%であり, 各測定値に有意差を認めなかった。そこで, 健常対象者と同様に, 各体積およびその比に関しては, 2回の計測値の平均値を用いた。

各症例における前頭葉, 前頭前野の体積は, 症例1(1歳2カ月時)で195 cm<sup>3</sup>, 45 cm<sup>3</sup>, 症例2(1歳5カ月時)で211 cm<sup>3</sup>, 50 cm<sup>3</sup>, 症例3(2歳5カ月時)で139 cm<sup>3</sup>, 34 cm<sup>3</sup>であり, 全症例ともに同年齢の健常対象者群と比較して, 成長不全を認めた(図1, 2)。

さらに, 前頭葉に占める前頭前野の割合(前頭前野/前頭葉)も, 症例1, 2で0.23, 症例3で0.24であり, 同年齢の健常対象者群(0.27~0.28)と比較



表1 前頭葉, 前頭前野の3-D MRI 体積計測値  
および前頭前野/前頭葉

症例	年齢	前頭葉 (cm <sup>3</sup> )		前頭前野 (cm <sup>3</sup> )		前頭前野/ 前頭葉
1	1y 2 m	196.8	193.2	45.9	44.3	0.231
2	1y 5 m	209.4	213.3	48.9	51.2	0.236
3	2y 5 m	140.1	138.2	34.7	33.2	0.244

低栄養群3名における2回の測定において, 前頭葉, 前頭前野ともに有意差を認めず, 計測の再現性が確認された。

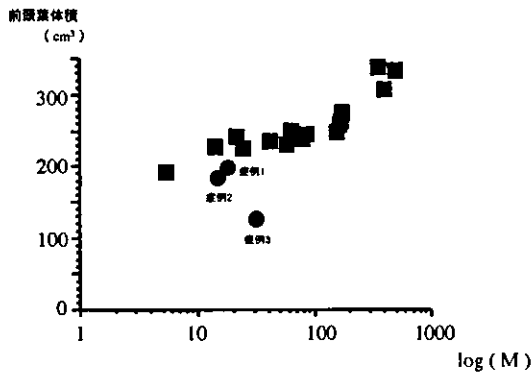


図1 前頭葉体積の加齢的推移

●: 低栄養群, ■: 正常対照群, M: month  
各症例ともに同年齢の正常対照群に比し, 前頭葉体積は小さい傾向を認めた。なお, 脳体積の成長パターンから月齢を対数表示する方が, その変化を詳細に検討できるので, 図のX軸を対数表示した。

して, 全症例ともに相対的に小さい傾向を認めた(図3)。

#### IV 考 察

栄養因子が脳に及ぼす影響については, 機能的側面および成長を含めた解剖学的側面の両方で検討されてきている。機能的側面としては, アセチルコリンやセロトニン, カテコラミンなどといった神経伝達物質との関連で検討が進んでいる。解剖学的側面としては, 低栄養に陥る際に蛋白質のみならず糖質, 脂質なども不足している場合が多いが, これら三大栄養素を比較した場合に, 蛋白質の不足がその成長に最も多大な影響を及ぼすと考えられる<sup>9)</sup>。そのため, 蛋白質の過不足に対して, 細胞構築に及ぼす影響について検討されてきている。ヒトでは出生後から6歳までの間に蛋白質欠乏を起こすと, 小脳のミクログリアの発達が阻害されると同時に, そのグリア細胞群の増殖も阻害され, 知能に重大な影響

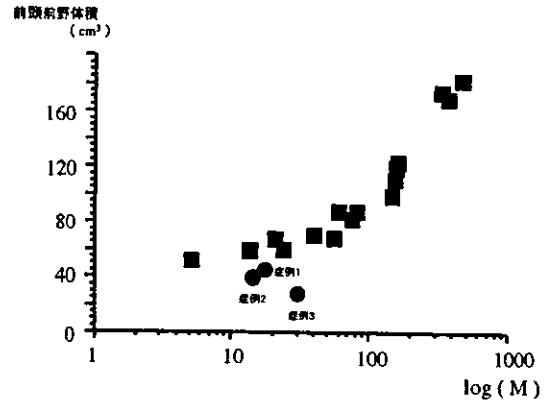


図2 前頭前野体積の加齢的推移

●: 低栄養群, ■: 正常対照群, M: month  
各症例ともに, 同年齢の正常対照群に比し, 前頭前野体積は小さい傾向を認めた。

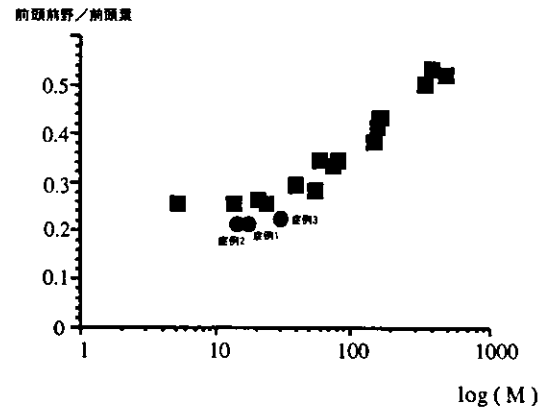


図3 前頭前野/前頭葉の加齢的推移

●: 低栄養群, ■: 正常対照群, M: month  
前頭前野の前頭葉に占める割合は, 各症例ともに同年齢の正常対照群に比し小さい傾向を認めた。

を与えることが知られている。また, いったん発育増殖が阻害されると, その後栄養を改善した場合にも, 発育や知能が回復しないと報告されている<sup>10)</sup>。成長期に蛋白質が欠乏した食事の摂取により罹患する kwashiorkor や marasmus などの患児は, 健常児群と比較して IQ が明らかに低いと報告されている<sup>11)</sup>。

生後の栄養障害が及ぼす解剖学的な影響として, 樹状突起あるいは髄鞘発達の遅れによる脳重量の減少が考えられている<sup>12)</sup>。また, 低栄養は軸索の髄鞘化の遅延あるいは障害を引き起こすことが確認され

ている。低栄養で育ったネズミでは髄鞘の構成要素である磷脂質の脳発達に伴う増加が正常群に比べて少ないと報告されている<sup>13)</sup>。また、軸索周囲のオリゴデンドログリアの細胞膜が、低栄養の場合には少なく薄いことも確認されている<sup>13)</sup>。

低栄養が前頭部の成長に及ぼす影響についての検討には、Cragg および Bedi らの研究がある。Cragg は低栄養群のラット神経細胞1個あたりのシナプスは前頭部皮質で平均41%減少すると報告した<sup>14)</sup>。さらに Bedi らの追試確認では、37%の減少率であった<sup>15)</sup>。以上のように、ラットなどを対象とした低栄養状態が前頭葉に及ぼす影響について検討されているが、ヒトの場合には解剖学的側面から検討をした研究はない。

一方、各脳部位の表面積や体積の計測は、X線CTやMRIの出現により、さまざまな方法で検討されてきている。近年、高速グラジエントエコー法の開発により、MRIによる三次元データを短時間で採取、処理することが可能となった。三次元画像の特色として、S/N比(signal to noise ratio)を落とすことなく薄いスライス幅で空間的に連続した画像である点があげられ、二次元データと比較してより正確な体積測定値になると考えられる。すでに、我々は三次元画像を用いて前頭葉、前頭前野の体積を計測し、それらの成長速度を報告した<sup>3)</sup>。

今回の検討にあたり、画像処理ソフトの精度および体積測定再現性のについても以前と同様に留意し、検討した。まず、画像処理ソフトの精度については、以前報告したように標本脳を用い、再現性についても、同一被験者について1週間以上の間隔において2回体積を計測し、2回の計測値を比較検討することで、本研究の妥当性を確認した。今回の検討で、生後早期に低栄養状態を呈した場合に、前頭葉、前頭前野の体積が健常児・者と比較して相対的に小さい傾向を示すことが判明した。さらに、前頭葉に占める前頭前野の割合もまた健常児・者に比し小さかったことにより、栄養状態はとくに前頭前野の成長により大きな影響を及ぼす可能性が示唆される。しかし、剖検脳による検討では、脳体積は頭囲や身長に比例することや、脳重量は体積と比例することが報告されている。したがって、それらの点に留意して検討を進めていかなければならないと考えられるが、今回の検討では前頭葉に占める前頭前野の割

合について検討しており、この結果から前頭葉のうち、とくに前頭前野の成長障害に関して評価ができたものと考えられる。

小児における前頭葉損傷後の発達過程では、前頭葉てんかん<sup>16)</sup>や学習障害、社会的判断の欠如、犯罪的行動などの問題が生じることが知られており<sup>16)</sup>、さらに生後早期の栄養状態が知的能力などに与える影響なども考え合わせると、栄養状態が前頭葉の成長、発達に多大な影響を及ぼす可能性が想定される。

前頭前野の機能は、サッケード課題を用いた電気生理学的研究<sup>17)</sup>、Piagetらに代表される心理学的研究<sup>18)</sup>や神経心理学的検討から、構え、短期記憶、リセットといった行動の時系列化に必要な要素で構成される作業記憶という概念で説明されている<sup>18)</sup>。その機能的発達は他の脳機能と比較しても遅い。Piagetは前頭前野の認知機能に基づく論理的思考は12歳までは十分に発達しないと報告しており<sup>18)</sup>、その後の研究でも、注意の選択性とその排除(干渉の抑制)は6~9歳頃に最も発達し、おおよそ12歳で成熟すると想定されている。さらに、体性感覚誘発電位による検討から、注意の持続に関わる機能的成熟が思春期前後に成人に達することが示され<sup>19)</sup>、これらの知見から、現在前頭前野における行動の時系列化という機能は5~10歳で急速に発達し、12歳以降で完成されると思われる。したがって、前頭葉機能の脆弱性も思春期前後まで長い期間続くことが考えられる。

機能とその構造は密接な関係があることが示唆されている<sup>20)21)</sup>。これらの点をふまえて、われわれは3-D MRIを用いた前頭前野の体積測定に関する検討を行い、前頭前野の成長も脳の他の部位と比較して遅く、機能的成熟時期と一致していることを確認した<sup>3)</sup>。しかし、その成長を保障する臨界期や、またその成長障害の要因については十分検討されていない。今回の検討で、生後早期に低栄養状態を呈した場合に、前頭葉、とりわけ前頭前野の成長障害を惹起する可能性が示唆される。乳児期の蛋白質欠乏などの低栄養状態による、知的活動を含めた機能障害の発症を、今回の検討は解剖学的側面より裏づけるものである。

今回の検討対象であった症例は、症例2以外は基礎疾患を有しており、栄養状態だけが前頭葉の成長障害の要因とは断定できない。しかし、症例1,3は

ともに生後早期から低栄養状態を呈していたこと、さらに基礎疾患を有さない症例2においても同様の傾向を認めたことより、栄養状態が前頭葉、前頭前野の成長に及ぼす影響は十分推察され得るものである。今後、長期的な経過観察を継続していくことが重要であると思われる。

三次元MRI撮像にあたりご指導いただきました山梨医科大学放射線科荒木力教授、青木茂樹助教授（現東京大学医学部放射線科）および脳標本を提供して下さいました山梨医科大学解剖学第2教室熱海佐保子教授、川手豊子助手に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第43回日本小児神経学会総会（2001年、岡山）において発表した。

#### 文 献

- 1) Dobbing J, Sands J. Vulnerability of developing brain. IX: the effect of nutritional growth retardation on the timing of brain growth sprout. *Biol Neonate* 1971;19:363-78.
- 2) 金村英秋, 相原正男, 青木茂樹, ら. 三次元MRIによる前頭前野の定量的体積測定に関する検討. *脳と発達* 1999;31:519-24.
- 3) Foo TKF, Bernstein MA, Holsinger AE, et al. Ultrafast spoiled gradient recalled (SPGR) image acquisition. *Proceedings of the Ninth Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*. New York: The Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1990: 1308.
- 4) Damasio H, Damasio AR, eds. *Lesion analysis in neuropsychology*. New York: Oxford University Press, 1989:183-222.
- 5) 大板進, 段俊恵, 鈴木一正. 加齢に伴う終脳外套の体積の変化—前頭葉比率—. *昭和医学会誌* 1997;57:125-31.
- 6) Rajalakshim R, Pillai KR, Ramakrishnan CV. Effects of different supplements to low protein and poor quality protein diets on performance and brain enzymes in the albino rat. *J Neurochem* 1969;16:599-606.
- 7) 中川八郎. 脳の栄養—脳の活性化法を探る. 東京: 共立出版, 1988.
- 8) Chase HP. The effects of intrauterine and postnatal undernutrition on normal brain development. *Ann NY Acad Sci* 1973;205:231-44.
- 9) De Guglielmone AER, Soto AM, Duvilanski BH. Neonatal undernutrition and RNA synthesis in developing rat brain. *J Neurochem* 1974;22:529-33.
- 10) 森川佑二. 乳仔期の低栄養が脳組織発達に及ぼす影響. 第2編. 乳仔期の低栄養が神経細胞突起の分岐・進展に及ぼす影響. *脳と発達* 1978;10:218-24.
- 11) Chase HP, Dorsey J, McKhann GM. The effect of malnutrition on the synthesis of a myelin lipid. *Pediatrics* 1967;40:551-9.
- 12) Krigman MR, Hogan EL. Undernutrition in the developing rat: effect upon myelination. *Brain Res* 1976;107:239-55.
- 13) Cragg BG. The development of cortical synapses during starvation in the rat. *Brain* 1972;95:143-50.
- 14) Bedi KS, Thomas YM, Davies CA, Dobbing J. Synapse-to-neuron ratios of the frontal and cerebellar cortex of 30-day-old and adult rats undernourished during early postnatal life. *J Comp Neurol* 1980;193:49-56.
- 15) 相原正男. 前頭葉てんかん児と認知障害. *認知神経科学* 2000;2:130-3.
- 16) Anderson SW, Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 1999;2:1032-7.
- 17) 福田秀樹. 発達と加齢におけるサッケードの変化. *神経進歩* 1996;40:462-70.
- 18) Piaget J, ed. *The origins of intelligence in children*. New York: International Universities Press, 1952.
- 19) Goldman-Rakic PS. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: Plum F, ed. *Handbook of physiology, the nervous system*. Vol. V. Bethesda: American Physiological Society, 1987:373-414.
- 20) 畠山和男, 相原正男, 神谷裕子, ら. 受動的および能動的注意機能に関する研究—II. 異なる注意機能における体性感覚事象関連電位の発達的变化に関する検討—. *脳と発達* 1998;30:38-45.
- 21) 永久保昇治, 福田正人, 畑哲信, ら. 側頭葉てんかん患者の精神機能の障害と海馬の関連. てんかん治療研究振興財団研究年報 1996;8:118-24.
- 22) 杉山憲嗣, 横山徹夫, 今村陽子, 龍浩志, 植村研一. Posteroventral pallidotomyの凝固巣形成部位と術後高次脳機能. *機能的脳神経外科* 1997;36:43-8.

= 原著論文 =

## 前頭葉および前頭前野の成長に関する研究

## —Ⅲ. 3-D MRIによる性差に関する検討—

金村 英秋 相原 正男 中澤 眞平

**要旨** 前頭葉, 前頭前野の性差による解剖学的左右非対称性について, 三次元 MRI 画像を用いて定量的に体積測定を行った. 前頭葉, 前頭前野ともに男性では左側が大きく, また加齢とともにその非対称性が大きくなるが, 女性では左右非対称性は明らかでなく, 年齢による影響を受けないことを確認した. 男性では女性と比較して前頭葉の機能の側性化 (lateralization) が強いことが神経心理学的研究で示唆されているが, 今回の検討はこれら機能的側性化を解剖学的に裏付ける結果であった. 今後, 神経心理学的検討と合わせて三次元 MRI を用いた体積測定を行うことは, 性差における前頭葉, 前頭前野の機能的な相違に客観的知見を与えるものと考えられる.

見出し語 脳体積, 前頭前野, 性差, 非対称性, 三次元 MRI

## はじめに

ヒトは性的二型 (dimorphism) であるため, 脳も性的二型となり, その構造と機能には性差が存在するものと考えられている. 脳の解剖学的非対称性および性差に関する検討はラットなどでは行われてきているが<sup>1)</sup>, ヒトについては十分検討されているとはいえない.

一方, 前頭前野の機能の性差に関しては, 神経心理学的検討より, 前頭葉, 前頭前野においては性差による機能的な左右差が存在することが明らかとなってきた<sup>2)</sup>. しかし, 前頭葉, 前頭前野の解剖学的非対称性に関する検討はなされていない.

すでに我々は, ヒトの前頭葉, 前頭前野の成長に関して, 3-D MRI (three-dimensional magnetic resonance imaging) 画像を用いて体積測定を行い, 一定の知見を得ている<sup>3)</sup>. そこで, 3-D MRI 画像による同手法を用いて, 前頭葉, 前頭前野の性差に関連した

解剖学的非対称性について, その成長過程も合わせて検討したので報告する.

## I 対象

対象は生後5カ月より39歳までの男性12人, および生後1歳11カ月より27歳までの女性6人である. MRIの適応は, けいれん性疾患, 言語発達遅滞, 脳腫瘍の疑いのある症例で頭部MRIを施行し, 明らかな異常を認めない症例を対象とした. 通常のMRIを撮像した後, 3-D MRIを作成した. なお, 利き手が決定している場合は全て右利きを対象とした. 撮像にあたっては, 成人においては本人の, 小児においては両親の同意を得た上で行った.

## II 方法

## 1. 撮像方法

MRI装置はSigna Advantage (GE社製, 1.5テスラ)を使用した. 三次元データは, 三次元フーリエ変換を用いた三次元 fast SPGR (spoiled gradient recalled echo in steady state, GRASS) 法<sup>4)</sup>を用いることにより得た. 撮像条件は繰り返し時間 14.5 ms, エコー時間 4.5 ms, 撮像視野 18 × 18 ~ 22 × 22 cm, スライス厚 1.1 ~ 1.2 mm, フリップ角 30 度, マトリックス 256 × 256 で, 124 枚の T<sub>1</sub> 強調画像を得た.

山梨医科大学小児科

連絡先 〒409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110  
山梨医科大学小児科 (金村英秋)

(受付日: 2001. 12. 20, 受理日: 2002. 4. 1)