

論文審査の結果の要旨

申請者名 濱 本 裕 仁

てんかんは、人医療および獣医療において最も一般的な脳疾患の1つである。現在、てんかんの治療は抗てんかん薬（AED）による内科的治療が一般的であるが、適切な抗てんかん薬に反応しないものは難治性てんかん（あるいは薬剤抵抗性てんかん）と呼ばれ、人医療ではてんかん外科適用の基準となる。てんかん外科を行う上で最も重要な点は、てんかん原性領域（EZ）を検出することである。すなわち、EZはてんかん外科において最も重要な概念であり、「てんかん発作がはじまる必要十分な領域で、切除（あるいは完全遮断）によりてんかん発作の消失をもたらす最小の皮質部位」と定義される。EZは5つの皮質異常域を術前に評価することにより推測でき、切除領域の決定に用いられている。これらの皮質異常域は、発作症候学により検出される症状発現域、発作間欠期のビデオ脳波、脳磁図により検出される発作間欠期興奮域、発作時のビデオ頭蓋内脳波や単一光子放射断層撮影（SPECT）により検出される発作起始域、磁気共鳴画像法（MRI）により検出される構造異常域、発作間欠期の単一光子放射断層撮影、陽電子放射断層撮影、functional MRIにより検出される機能欠落域に分けられる。

しかしながら、獣医療において難治性てんかんに対する外科的治療は行われておらず、加えてその適応基準、手術部位となるてんかん原性領域（EZ）の検出法、およびてんかん外科の術式および合併症はほとんど検討されていない。

2009年に発見された家族性自然発症性てんかん猫（FSEC）は、世界で唯一の遺伝的背景をもつ自然発症のてんかん猫家系であり、海馬および扁桃体をEZとする内側側頭葉てんかん（MTLE）のモデル動物として考えられている。ヒトMTLEは最も一般的にてんかん外科が行われる難治性てんかんの1つであり、そのモデル動物であるFSECは獣医療におけるEZの評価に最も適していると考えられる。

そこで、申請者は、獣医療における難治性てんかんの新たな治療法として、て

んかん外科の臨床導入を目的とし、第 2 章では外科適応基準の検討を行い、続く第 3 章から第 5 章にかけては FSEC を用いた EZ 推定における検査法の評価を行った。そして第 6 章ではヒト MTLE に対して行われる前側頭葉切除術の術式および合併症の検討を行った。

1. 本邦における犬猫のてんかんの回顧的疫学研究 (第 2 章)

日本獣医生命科学大学附属動物医療センターに来院したてんかんの犬猫を対象に回顧的疫学調査を行い、犬猫のてんかん外科適応基準を考察したところ、特発性てんかんの犬において、服用する AED 数に関わらず ≥ 0.3 回/月の発作頻度および焦点性てんかん発作が生存予後に対するリスクファクターとして示された。これらの結果から、 ≥ 0.3 回/月のてんかん発作頻度は犬の難治性てんかんの基準の 1 つとして考えることができると判断した。また、焦点性てんかん発作は脳の限局的な興奮により引き起こされるため焦点性の EZ が疑われ、それゆえに、焦点性てんかん発作を持つ犬において EZ が術前に検出可能な場合は、てんかん外科が推奨される 1 つの要因となる可能性がある。したがって、犬におけるてんかん外科適応基準として、「2-3 剤以上の適切な抗てんかん薬に抵抗する場合 (≥ 0.3 回/月のてんかん発作頻度)、および/または各種検査において焦点性のてんかん原性領域と疑われる領域が検出できる場合」と結論づけた。

2. Voxel-Based Morphometry を用いた家族性自然発症性てんかん猫における Structural Abnormal Zone の検索 (第 3 章)

Voxel-Based Morphometry (VBM) は、微小な脳の局所構造異常を検出するために人医療で開発された統計学的画像解析法である。Standard VBM 解析は、標準脳に対して対象画像を標準化することで同一空間における異常領域の評価が可能となる。第 3 章では、健常猫 38 頭から猫の標準脳および組織確立マップを作成し、これらのテンプレート画像を用いて 25 頭の FSECs と 12 頭の健常猫の standard VBM 解析を行った。その結果、人医療で開発されたツールを用いて猫の標準脳および組織確立マップを作成することは可能であることが示されたが、組織確立マップにおいて灰白質である嗅球領域が脳脊髄液に分割さ

れるエラーが認められ、画像解像度の改善が必要であると考えられた。また、FSEC 群と健常猫群の 2 群間における standard VBM 解析の比較では全ての領域に有意差は認められなかったが、FSEC 個体と健常猫群の解析において 5 頭の FSECs で EZ と推測される海馬および/または扁桃体の減少が認められた。以上から Standard VBM 解析は、FSEC の構造異常域の検出が可能であり、獣医療においても再現性の高い非侵襲的検出法として有用であると考えられた。

3. 家族性自然発症性てんかん猫を用いた発作直後の Diffusion および Perfusion MR パラメーターの変化 (第 4 章)

第 4 章では獣医療で一般的に用いられる MRI を用いて Diffusion および Perfusion MRI 検査を実施し、FSEC における発作間欠期および発作直後の拡散および灌流の変化を評価し、機能欠落域および拡大した発作起始域の検出を評価した。発作間欠期における FSEC と健常猫の比較において、FSEC の海馬における灌流の低下が認められた。さらに、FSEC における発作間欠期と発作直後の比較において発作直後の FSEC の海馬における低拡散および高灌流、扁桃核における高灌流が認められた。これらの結果は Diffusion および Perfusion MRI が FSEC の EZ を推測できることを示し、特に結果のオーバーラップが少ない Perfusion MRI はてんかん発作および拡大した発作起始域の検出力が高いことが示された。

4. 家族性自然発症性てんかん猫を用いた Magnetic Resonance Spectroscopy によるてんかん原性領域の側方性検出およびゾニサミドによる代謝変化の評価 (第 5 章)

第 5 章では、脳内の代謝産物の非侵襲的測定が可能な測定法であるプロトン磁気共鳴スペクトロスコピー (1H-MRS) を用いて FSEC の左側および右側視床を対象に健常猫との比較を行った。さらに、てんかんの猫に対する AED としてエビデンスに乏しいゾニサミド (ZNS) の影響を検討するため、FSEC における ZNS による脳代謝産物の変化を調査した。その結果、FSEC の左右視床の比較において総 N-アセチルアスパラギン酸 (tNAA) 比に有意な左右差が認め

られ、さらに FSEC の右側視床は健常猫との比較において有意な低下が認められた。tNAA 比の低下は神経細胞障害を示すため、てんかんに起因するものと考えられた。それゆえに、1H-MRS は EZ の側方性検出に有用である可能性が示唆された。また、ZNS 投与下の FSEC においてグルタミンおよびグルタミン酸複合体比の低下が認められた。これは、ZNS の作用機序の 1 つであるグルタミン酸放出の抑制によるものと考えられることから ZNS はてんかんの猫の AED として有用である可能性が示唆された。

5. 健常犬を用いた前側頭葉切除術の術式および術後合併症の検討（第 6 章）
第 6 章では、ヒトにおいて最も一般的な難治性てんかんである MTLE に用いられる術式の前側頭葉切除術を健常犬に対して実施し、その術式および合併症を評価した。その結果、7 頭中 5 頭で前側頭葉領域の切除に成功したが（71%）、5 頭中の 1 頭は皮膚縫合終了時に原因不明の心停止のため安楽死が行われた。また、成功しなかった残りの 2 頭は中大脳動脈起始部からの制御不能な動脈性出血により切除中の安楽死を行った。術後生存した 4 頭のうち、最も多く認められた合併症は手術侵襲による同側側頭筋の萎縮と対側威嚇瞬き反応の消失あるいは低下であったが、切除領域以外の損傷を認めない 1 頭において、てんかん発作を含む手術侵襲による永続的な合併症は認められなかった。更なる手術手技や脳外科に特化した手術機器の導入により、手術成功率の改善が期待できると考えられ、将来的に前側頭葉切除術は犬におけるてんかん外科手技として確立できると考えられた。

以上のように、本論文は獣医療にてんかん外科を導入するためには重要な外科適応基準を定め、またてんかん原性領域探索を多方面から検討し、そして手術方法についての基礎的検討も行えるところまで到達し、学術上、応用上貢献するところが少なくない。

よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。

最終試験の結果の要旨

申請者氏名 濱 本 裕 仁

成 績 : 合 格

審査委員一同は、平成 30年 1月 19日、学位論文審査申請者に対し、論文の内容ならびに関連事項について試験を行った結果、本申請者が博士（獣医学）の学位を受けるに必要な学識を有するものと認め、合格と判定した。