

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	広島 覚
学位論文題目 Functional Localization of the Supplementary Motor Area (補足運動野における機能局在)			
共著者名 安栄良悟、村上 昇、鎌田恭輔			
未公表			
研究目的			
<p>補足運動野(supplementary motor area: SMA)は前頭葉内側に位置しており、発話や運動の計画や実行に関与していることが知られている。SMAの障害によって一過性の発話の消失や運動麻痺が出現し、その一過性の症状はSMA症候群と呼ばれている。SMAは解剖学的にpre-SMAとSMA properに分けられ、pre-SMAは前端は脳梁膝部から後端は前交連まで、SMA properは前端が前交連で後端が一次運動野前方まで、それぞれ前頭葉内側部で帯状回より上部と定義されている。機能的にも異なる役割があり、pre-SMAは言語活動、SMA properは運動の出力に深く関与しているといわれている。広義なSMAには言語活動や顔手足の運動機能局在分布が報告されているが、その見解は未だ一致していない。本研究では言語と運動課題における機能MRI(fMRI)を用いて、32名の健常ボランティアと25名の患者に施行してSMA内の機能局在を明らかにした。さらに、覚醒下手術、手術中の電気生理学的モニタリング、術後神経症状の比較検討することで、SMAのfMRI活動について検証を行った。</p>			
対象・方法			
<p>対象は健常ボランティア32名と前頭葉または頭頂葉に病変のある25名の患者である。全例に複数の運動・言語課題fMRIを行い、特にSMAの活動について検討を行った。3種類の言語課題を施行した。1, 被検者にひらがな3文字を読んでもらうreading task(RT)、2, ひらがな3文字で構成された単語が具象語/抽象語かの判断するlexical decision task(LDT)、3, 聴覚提示した単語に関連した動詞を想起するverb generation task(VGT)を行った。運動課題も下記の3課題で、第1指と第2から5指までランダムに拇指対立する運動(finger tapping task: FT)を行う右手(FT, rt.)と左手(FT, lt.)の2課題、右足先を上下に動かすtoe movement task (TMT, rt.)の1課題を行った。健常ボランティアの解析はSPM8を用いて個人解析と集</p>			

団解析を行った。個人脳はMNI(Montreal Neurological Institute) 標準脳座標に変換して、その活動領域、解剖情報を標準化した。個人解析では賦活されたピクセルの数と、SMAを左右のpre-SMAとSMA properを解剖学的に4つに分けその前後左右の偏りについてMann-Whitney U-testによる群間比較を行った。左右の偏り(left-right index:LRI)と前後の偏り (anterior-posterior index: API)は-1から1の値で算出した。このLRIは-1に近いほど左側へ、またAPIでは-1に近いほどSMA properの賦活が大きいことを示す。集団解析ではピクセル数ではなく、活動領域の体積や分布状態をMRICronを用いて表示・検討した。

得られた結果の検証として、fMRIを施行した脳腫瘍患者に対して覚醒下手術で運動機能モニター、脳皮質電気刺激を行い、一次運動野や言語野さらにSMAの機能マッピングを行った。

結 果

健常ボランティアでは、80%以上の症例でSMA活動を認めていたが、TMT, rt. では70%以下で活動賦活は低かった。さらに、TMT, rt.を行った症例数が他の課題より少ないため、個人解析による2群間比較は行わなかった。

1. 個人解析では3言語課題は、常にLRIが負の値を示しSMAの賦活領域は左半球優位であることが明らかになった。

2. 個人・集団解析共に、LDTでは他の課題に比してSMA活動領域が大きい。

3. 個人解析のAPIにより、3言語課題はFT, rt.よりSMAの活動領域が統計学的に前方に位置していることが示された(RT: $P = 0.0007$, LDT: $P = 0.0022$, VGT: $P = 0.0069$, Mann-Whitney U test)。

4. 集団解析ではFT, rt.と3言語課題間でSMA properにそれぞれの活動が重なっている領域を認めた。同部位はMNI 座標にて $X = -8$, $Y = -10$ (X はゼロが正中で負であれば左半球、 Y は前交連をゼロとして負は後方にあることを意味する)であり、その体積は 0.33cm^3 であった。すなわち、この交わる領域は左SMA properの一部に存在することを示している。覚醒下手術を行った6名のうち、fMRI上のSMA活動部位を刺激、または切除したのは4名であった。その内訳は右SMAが1名で、左SMAは3名である。残りの2名はSMAと病変が 1cm 以上離れているためSMAへの電気刺激による反応が誘発されなかった。左SMAの前方を刺激すると、すぐに発話の消失が認められたが、右上下肢の麻痺は認められなかった。左SMAの後方を刺激すると、発話の消失と右上下肢の弛緩性麻痺が認められた。刺激終了後それらの症状は速やかに回復した。また、SMA前方を切除した患者では麻痺を伴わない一過性の失語を呈した。

考 察

課題の違いにより脳負荷が大きいとSMAの活動が大きくなるという報告がある。本研究では、特にLDTでSMAの活動範囲が大きいため、LDTは他課題に比して課題負荷が大きいものと推測される。本課題によるSMA活動の誘発が最も効率的であると考ええる。

また3言語課題は、FT, rt. よりSMA活動がすべて前方にみられた。FontaineらとChungらは言語課題fMRIで検討した結果、pre-SMAの役割が大きい事を報告している。しかし、SMA properの重要性には言及するには至っていない。本研究ではpre-SMAとSMA properともに活動を認め、2つの領域が言語活動には重要であり、その機能分布を検証した。

集団解析ではFT, rt. と3言語課題の賦活がすべて重なる領域がSMA properに存在した。我々はこの重なるSMA活動部位を”SMA core”と名付けた。このSMA coreを中心とすると、言語課題では前方、FT, rt. では後外側、TMT, rt. では後方へ活動が広がっていた。言語関連活動はSMA coreより前方にpre-SMAやBroca 領域が存在し、またFT, rt. はSMA coreの後外側部に上肢の一次運動野、TMT, rt. はSMA coreの後上方部に下肢の一次運動野が含まれるためと考えられる。FontaineらはSMAの機能局在は層構造をなしていると報告している。本研究では特にSMA coreという中心的役割を担う領域があり、そこから各機能に応じてSMA関連領域へ活動が広がると考えられた。覚醒下手術ではSMAの後方部の脳皮質刺激により単麻痺ではなく上下肢の弛緩性片麻痺が出現し、さらに術後のSMA syndromeを呈した症例がこのSMA coreの存在を裏付けるものと考えられる。




結 論

本研究によりSMAの機能局在について、運動課題と言語課題により活動するSMAに中心となるSMA coreの存在が示唆された。

引 用 文 献

1. Fontaine, D., Capelle, L., and Duffau, H. (2002) Somatotopy of the supplementary motor area: evidence from correlation of the extent of surgical resection with the clinical patterns of deficit. *Neurosurgery* 50, 297-303; discussion 303-295.
2. Chung, G. H., Han, Y. M., Jeong, S. H., and Jack, C. R., Jr. (2005) Functional heterogeneity of the supplementary motor area. *AJNR* 26, 1819-1823.
3. Tanji, J. (1996) New concepts of the supplementary motor area. *Current opinion in neurobiology* 6, 782-787

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	広島 覚
審査委員長 <u>高 草 木 薫</u>  審査委員 <u>由 野 民 雄</u>  審査委員 <u>鎌 田 赤 輔</u> 			
学 位 論 文 題 目 Functional Localization of the Supplementary Motor Area (補足運動野における機能局在)			
<p>前頭葉内側部の補足運動野 (Supplementary motor area; SMA) は、複雑な運動機能の制御に関与する。さらに、優位半球においては言語機能も司る。この領域の障害 (SMA 症候群) は、対側の運動麻痺や無動症を誘発し、病変が優位半球に存在する場合には、発話停止や無言症を合併する。従って、悪性病変が本領域に存在する場合、「病変除去に際しての皮質切除限界を決定すること」は、脳神経外科においては極めて重要な課題である。</p> <p>本学位論文は、この課題に正面から取り組んだ挑戦的研究の成果をまとめたものである。具体的には、脳神経外科学講座が最も得意とする脳機能イメージングを用いて、健常人、および、前頭葉病変患者群における補足運動野・優位半球の機能局在を推定した。次いで、前頭葉病変を持つ患者の開頭術中に補足運動野へ機能的電気刺激法を加え、上下肢の運動機能と言語機能の局在領域を検証 (証明) した。</p> <p>本論文における最大の学術的功績は、補足運動野に運動機能と言語機能の双方を司る中核領域が存在することを証明したことである。筆者ら</p>			

は、この領域を、SMA-coreと命名した。これまで、優位半球のSMA properは運動を、pre-SMAは言語を調節すると考えられてきた。しかし、本研究によって、“SMA-coreが双方の機能を持ち、この領域の前方には言語領域が、そして、後方には運動領域が拡がる”ことが解明された。即ち、補足運動野の切除に際して、中核領域を温存することが、運動機能と言語機能を損なわずに脳外科治療が可能になる“皮質切除限界の指針”を与えた点において、本論文は、極めて重要な臨床的価値を持つ。

学位論文提出者は、本論文に記載されている全ての研究成績を的確に説明し、審査員の質問にも豊富、かつ、適切な背景知識を駆使して、真摯に対応した。

これらの審査成績に基づき、審査員一同は、本論文が本学の学位論文として十分な水準を確保しており、広島覚氏が本学の医学博士を授与されるに十分相応しい人材であると判断した。