

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	眞柄 慎一
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 856 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	The association of epileptic focus estimated by magnetoencephalography with cognitive function in non-lesional epilepsy with continuous spikes and waves during slow wave sleep (ECSWS) children (画像上明らかな脳病変を有さない徐波睡眠時に持続性棘波を伴うてんかん性脳症の小児例における、脳磁図で推定されたてんかん焦点と認知機能の関連について。)
論文審査委員	主査 教授 藤井 幸彦 副査 准教授 山田 謙一 副査 教授 齋藤 昭彦

博士論文の要旨

【はじめに】

徐波睡眠時に持続性棘徐波を伴うてんかん性脳症 (ECSWS) は、睡眠時脳波で spike-wave index が 85%以上を示すことが特徴のてんかん症候群であり、てんかん発作の他、認知機能低下を伴うことが問題となる。ECSWS における認知機能低下の機序として、睡眠時の持続的な棘波活動により、てんかん焦点での正常な皮質活動が障害されることが考えられている。しかし、ECSWS の亜型の一つであるランドークレフナー症候群 (LKS) を除いては、ECSWS てんかん焦点と認知機能の関連ははっきりしない。申請者らは、MRI で明らかな病変の無い ECSWS 例について脳磁図によって推定されたてんかん焦点と認知機能の関連について検討を行った。

【対象】

1999 年 8 月から 2015 年 9 月までに西新潟中央病院小児科で終夜脳波を行った症例のうち、□入眠後最初のノンレム睡眠 1 サイクルで spike-wave index が 85%以上を示して ECSWS と診断され、□乳幼児期発達に大きな問題が無く (18 か月までに独歩と数語の発語あり)、□頭部 MRI が正常、を満たすものを対象とした。聴覚認知障害や失語症を示し、LKS と診断された例は除いた。ECSWS 診断後、すみやかに WISC-III と脳磁図記録を実施した。脳磁図は Elekta 社の全頭型脳磁計 (Neuromag) を用い、必要に応じ入眠剤を使用し、睡眠時測定を行った。視覚的に決定した脳磁図上のてんかん性棘波の最初のピークに対して、単一当価電流双極子 (ECD) 解析を行い、電流双極子モーメント 500nAm 以下かつ goodness-of-fit70%以上を満たすダイポールを頭部 MRI 上に重畳させてクラスターを形成した場合、てんかん焦点と判断した。過去の報告で ECSWS の知的予後と関連するとされた因子に加えて、脳磁図によって推定されたてんかん焦点の側方性と半球内における解剖学的位置を説明変数の候補として、WISC-III スコアを従属変数とする線形回帰分析を実施し、全ての説明変数の p-値<0.05、調整  $r^2$ >0.50、分散拡大係数<10 を満たすものを有意なモデルとした。また、当院で発作消失・脳波正常化までフォローされた 15 歳以上の症例については知的予後に影響を与える因子についても検討した (Man-Whitney U test、P<0.017 が有意)。

## 【結果】

16例(男10、女6、全例右利き)が対象となった。てんかん発症(初回の非誘発性発作)は平均68.5か月(31-110)、ECSWS診断は平均108.9か月(72-156)だった。脳磁図によるてんかん焦点は、右ローランド領域(RA)4例(25%)、右縁上回(SMG)3例(19%)、左RA2例(13%)、左SMG2例(13%)、両側RA3例(19%)、多焦点性2例(13%) (1例は左下前頭回と右上後頭回、1例は左上頭頂小葉と右SMGに加えダイポールが散在性に分布)に推定された。ECSWS診断時に脳磁図と同時に実施したWISC-IIIスコアは平均FIQ77.9(44-111)、VIQ88.4(55-116)、PIQ71.0(43-107)であり、12例(75%)でVIQがPIQを13ポイント以上上回っていた。群指数はVC90.3(58-118)、PO75.8(49-107)、FD83.2(50-109)、PS70.0(50-108)であり、POとPSが特に低値を示す傾向があった。FIQと群指数を従属変数とする回帰分析で、FIQとVCとPOで有意な結果が得られ、いずれも「てんかん発症年齢」がもっとも影響の強い因子であったが、てんかん焦点がSMGにある群でFIQの低下が相対的に小さい(偏回帰係数 $[\beta]=14.72$ 、標準化回帰係数 $[\beta^*]=0.33$ 、 $p=0.031$ )、てんかん焦点が右のみの群でPOの低下が相対的に小さい( $\beta=17.48$ 、 $\beta^*=0.465$ 、 $p=0.02$ )、抗てんかん薬の数が多いとVCの低下が相対的に大きい( $\beta=-9.23$ 、 $\beta^*=-0.43$ 、 $p=0.01$ )という結果が得られた。15歳以降も申請者らの施設でフォローアップを受けている12例は全例発作が無く、脳波異常も消失し、8例は普通高校に通い、4例は特別支援高校に進学した。両者でECSWS診断時のFIQに有意差を認めたが、発作消失までと脳波異常の持続期間には有意差がなかった。

## 【考察】

対象は全例右利きであり、一般的に左側が優位半球と考えられるが、申請者らの検討では、MRI上病変の無いECSWS例では左側にてんかん焦点があると非言語性機能低下が大きくなるという結果だった。小児期早期の左半球障害で非言語性機能がより障害を受けやすいとの報告が、脳性まひ例などの検討からなされており、その機序として、発達途上脳の障害では言語機能をより優先して維持しようとする効果が働く、とする説があり、ECSWSでも同じような機序が働く可能性があるが、本検討内での証明は難しい。また、SMG焦点群ではFIQ低下が比較的小さいという結果だったが、成人SMG障害でみられるような特徴的影響は無かった。本検討により、小児ECSWSにおける皮質機能障害は、認知機能に対して、成人での皮質障害とは異なる影響を与える可能性が示唆された。

### 審査結果の要旨

徐波睡眠時に持続性棘徐波を伴うてんかん性脳症(ECSWS)のてんかん焦点と認知機能の関連は不明確である。申請者らは病変の無いECSWSの焦点を脳磁図で推定し認知機能との関連を検討した。

対象は、①終夜脳波でECSWSと診断、②乳児期発達正常、③MRI正常を満たす例とした。方法は、診断後早期に脳磁図を記録し、等価電流双極子解析で焦点を推定し、既知のECSWS知的予後因子と、焦点の側方性と解剖学的位置を説明変数候補とし、診断時WISC-IIIのFIQ(Full IQ)と群指数を従属変数とする回帰分析を実施した。

16例(男10、女6、全例右利き)が対象、てんかん発症は平均68.5か月、ECSWSの診断は平均108.9か月であった。焦点は右ローランド領域(RA)25%、左RA13%、両側RA19%、右縁上回(SMG)19%、左SMG13%、多領域13%に推定された。回帰分析でFIQとVC(Verbal Comprehension)

と PO (Perceptual Organization) で有意結果が得られ、てんかん発症年齢の影響が強かったが、SMG 焦点群で FIQ 低下が小さく (偏回帰係数  $\beta=14.7$ ,  $p=0.03$ )、右焦点のみ群で PO 低下が小さかった ( $\beta=17.5$ ,  $p=0.02$ )。

本研究では、左焦点が非言語性機能により影響を及ぼすという結果で、脳性まひ例で報告された、発達段階脳の障害で言語機能優先に維持する効果が ECSWS で働く可能性を示唆した。

以上より、本論文は ECSWS 焦点と認知機能の関連を明らかにし、また、てんかん活動の発達段階脳への影響を考える点で興味深く、博士 (医学) の学位論文として価値のあるものと認めた。