HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	海馬硬化を伴う側頭葉てんかんにおける非手術症例の長期予後についての研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	栗田, 紹子
Description	配架番号：1691
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7010号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65953
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tsugiko_Kurita_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　栗田　紹子

学 位 論 文 題 名

海馬硬化を伴う側頭葉てんかんにおける非手術症例の長期予後についての研究
（Studies on long-term Outcome of non-surgically treated patients with temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis）

【背景と目的】　海馬硬化を伴う側頭葉てんかん（TLE-HS）は抗てんかん薬治療に反応しにくい難治なてんかん症候群である。一方で、前部側頭葉切除などの外科治療によりおよそ 80%の症例で発作が抑制されることが知られている。しかしながら、両側性の海馬硬化などの医学的な理由や、精神症状の合併、あるいは患者自身の希望により外科手術を行われない症例も多い。外科手術を受けなかった症例についての長期的な経過についての報告は少ない。我々はてんかん外科手術を受けなかった TLE-HS の症例の長期間にわたる予後について調査した。

【対象と方法】北海道大学病院精神科神経科てんかん外来において、a)10 年以上診療継続されており、b)病歴およびてんかん発作の臨床症候が側頭葉てんかん（TLE）として矛盾せず、c)海馬硬化（HS）が MRI 画像で明らかであり、d)過去にてんかん外科切除術を受けていない症例を抽出した。カルテや画像所見を後方視的に調査し、直近 2 年間の発作頻度により、意識減損する発作（CPS）が抑制されている群（グループ 1）と CPS が残存している群（グループ 2）に分類した。また診療継続期間中の発作の経年変化について、外科手術を施行されなかった理由も調べた。性別、調査時年齢、発症時年齢、てんかん罹病期間、MRI 画像での HS の側方性、熱性けいれんの有無、二次性全般化発作（sGTC）の有無、調査時点までの服用歴のある抗てんかん薬数、てんかん精神病の有無、治療前発作頻度について調べ、2 群間で比較した。また、学歴、雇用状況、公的扶助の活用、結婚・出産などの社会生活状況を調べた。

【結果】　41 名が上述の選択基準に合致し、男性 13 例（32%）、女性 28 例(68%)と女性症例が多く含まれた。平均発症時年齢は 12.2±11.0 歳であり TLE-HS の好発年齢と一致した。調査時点での平均罹病期間は 40.4±12.3 年、当科てんかん外来における平均診療継続期間は 27.3±13.0 年とかなり長期にわたって治療継続している症例が対象となった。17 例（41%）の患者は左 HS、22 例（54%）は右 HS を認め、残りの 2 例は両側性の HS が確認された。21 人（51%）の患者は熱性けいれんの既往があった。30 人（73%）の患者は sGTC を 1 回以上経験していた。

CPS 抑制が得られた群であるグループ 1 には 12 例（29%）の患者が含まれた。CPS が抑制されていない群であるグループ 2 には 29 例（71%）の患者が含まれた。グループ 2 の 29 例のうち 12 例ではてんかん発作は月に 1 度未満であり、のこりの 17 例では月に 1 回以上のてんかん発作がのこっていた。

グループ 1 の平均調査時年齢はグループ 2 と比較すると有意に高かった（p=0.0468）。性別、罹病期間、発症時年齢、HS の側方性、熱性けいれんの既往、sGTC の有無に関し

て統計学的有意差はなかった。グループ２の患者の方が発症時に週１回以上のてんかん発作が認められた症例が多く含まれ、治療開始前発作頻度が有意に多かった（p=0.0328）。グループ２の患者の方がてんかん精神病を呈したものは多く含まれていたが、統計学的な有意差は得られなかった。過去に服用した抗てんかん薬と調査時点で服用していた抗てんかん薬の総計は、グループ２の症例は5.5±1.9剤、グループ１では3.5±1.6剤であった（p=0.0024）。調査時点の服用抗てんかん薬数は、グループ１では1.3±0.9剤、グループ２では2.1±0.8剤 であった（p=0.0083）。

てんかん外科治療を選択しなかった理由のうちのもっとも多いものは手術の拒否の 24 例であり、6 例が経済的な負担、6 例はてんかん発作が重篤ではないこと、1 例は両側の HS、残りの 4 例は心理社会的な要因であった。

グループ１における最終発作から調査時点までの平均経過年数は 14.29 ±10.30 年であり、10 年以上の発作抑制が得られていたのは 8 例であった。グループ２の発作の経年変化としては、12 例（41%）では薬物療法を継続していても発作頻度はほぼ不変、8 例（28%）では一定の発作抑制された期間ののちに再燃、7 例（24%）では徐々に発作が減少、2 例（7%）は次第に発作頻度が増悪していた。

社会適応に関しては、グループ１では半数以上（58.3%）が就労していたにもかかわらず、グループ２では20.7%の症例しか就労していなかった（p=0.0288）。非就労者のうち、グループ２の 6 例は公的扶助を利用して生活を営んでいたが、グループ１では公的扶助利用者はいなかった。教育歴、結婚歴、出産経験女性の数は両群で差は認められなかった。

【考察】　てんかん外科手術では発作抑制が 60~80%、抗てんかん薬による薬物治療では10~20%と、先行研究ではすでに明確に外科手術の優位性が示されている。そのため、2-3剤の抗てんかん薬で治療効果が得られない場合は、選択的扁桃体海馬切除術などの外科治療を勧めるのが一般的である。しかしながら、様々な理由で外科切除を受けない TLE-HS 患者は多く存在する。

今回我々の症例では平均罹病期間 40.5 年、平均 follow-up 期間 27.3 年とかなり長期にわたる観察結果が得られた。その結果、発作が抑制されていた症例は 29%であり、先行研究よりもやや成績は良かった。その理由としては、二つの要因が想定される。一つは加齢の影響である。発作が抑制されている群の方が年齢は高く、また発作が抑制されていない群においても 24%の患者で徐々に発作頻度が減少しており、てんかん発作活動が加齢により自然に減弱する可能性がある。もう一つの要因としては、先行研究は外科手術の適応患者を対象としているため、難治の患者が含まれやすい傾向があった。我々の調査では、MRI で HS が確認される症例をすべて含めており、より非手術群の自然経過に近いてんかん発作抑制率が得られたと思われる。

今回の長期予後に関連していた因子としては、治療前の発作頻度があげられ、発症時のてんかん発作活動が多い方がその後の発作コントロールを困難にするという過去の研究と一致する。

2 群間の就労状況の差については、発作頻度が影響を与えている考えられた。てんかんは一般人口と比較すると、理解力、コーピング・スキル、自己肯定感などに影響することが知られており、心理社会面においてネガティヴな影響を受けやすく、また突然意識を失うという発作が社会生活に与える影響は大きいため、早期に適切な治療を提示する必要がある。

【結論】　TLE-HS の非手術群においては長期的にはおよそ 3 割の症例で発作が消失していた。治療開始前の発作頻度が少ない方が長期的にも発作が抑制されやすいことが示された。