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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　栗田　紹子

主査　教授　久住　一郎
審査担当者　副査　教授　寶金　清博
副査　教授　佐々木　秀直

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）

難治てんかんの一つである海馬硬化を伴う側頭葉てんかんの非手術症例について、平均 follow-up 期間 27.3 年にわたる長期予後について調査した。その結果、発作が抑制されている患者は全体の 29%であり、治療前の発作頻度が少ない方が予後は良好であった。発作が抑制された群には高齢者が多く、加齢の影響が示唆された。発作が抑制されていない群では就労できている症例は 2 割にとどまり、発作が抑制されている群と比べると有意に少なかった。先行研究と比較すると長期にわたる予後調査となっており、実臨床で患者の治療選択の一助となると考えられる。

審査にあたり，まず副査の佐々木秀直教授から、難治症例と非難治症例では発症年齢に差があるのかと質問があり、申請者は早い発症年齢がリスクファクターになるという報告もあるが今回の調査では両群に差はなかったと回答した。また、今回の調査結果を踏まえてどういった症例に手術を勧めるかと質問があり、発作が残存している症例では外科手術は必ず検討すべきであるが、特に発作が抑制されない群で就労率が低いことを考えると若年症例や就労を希望している症例ではより積極的に手術を考慮すべきであると回答した。次に副査の寶金清博教授から、MRI 画像上での海馬硬化の病変に差はあったのか、その重篤度が難治化の要因としてかかわっているのではないかと質問があり、申請者は今回の調査は長期 follow-up のため MRI 撮像時期や機器が一定ではなく、統計学的な形態計測はできていないが、海馬萎縮の強さと発作頻度が相関するという報告も存在すると回答した。また今回は直近 2 年間の発作の有無で群間比較しているが 2 年とした根拠について質問があり、先行研究を参考にしたことと、外科手術後の予後調査でも 2 年の期間で術後成績をみる Engel の class 分類をしているものが多いためそれにならったと返答した。また、今回の結果を踏まえて 2 年たって発作が抑制されていない症例には改めて外科手術を勧めるべきではないかという意見があり、申請者も賛同した。さらに、就労率の差に関しては発作頻度のみならず、発作が抑制されていない群では認知機能の低下があるのではないかという質問があり、今回の調査は後方視的研究であり、認知機能評価や知能検査は全例に施行しておらず検討できなかったが、海馬硬化を伴う側頭葉てんかんでは記銘力低下を含む認知機能低下が知られており、また発作を繰り返すことで認知機能低下するという報告も

あり、就労等の社会適応に影響している可能性は高いと回答した。最後に主査の久住一郎教授から 10 年以上てんかん専門外来で follow-up した症例を対象としているが、10 年に満たずに脱落した症例はどのような症例でどの程度いるのか質問があり、申請者は調査時点で受診継続していた症例を対象としたため follow-up 期間が 10 年に満たなかった症例は数例いたが、脱落した症例については調査対象にしておらず全例把握していないこと、把握している限りでは転居等による通院先変更、外科手術を受けるために転院した症例があることを回答した。また、治療前の発作頻度が予後と関連するという結果からは早期の治療介入が必要として外科手術を早めに検討した方が良い症例があるのかという質問があり、今回は先行研究より長期の調査でやや治療成績が良かったとはいえ、薬物療法を継続しても結局発作抑制が 3 割にとどまると考えると外科手術は早期に一度検討すべき選択肢であること、その際に今回の結果が有益な情報になるのではないかと回答した。

この論文は海馬硬化を伴う側頭葉てんかんという難治てんかんの一群を対象とし、外科手術を選択しなかった場合の経過について、従来の報告と比較すると極めて長期の予後について調査した論文として高く評価される。通常外科手術が第一選択であるが、実際には手術に至らない症例も少なからず存在しており、これらの症例についての報告は少ない。今後はこれらの患者に自記式評価尺度による QOL 評価や認知機能評価を用いて発作抑制や社会適応との関連について調査する展開や、加齢による変化が発作にどう影響をあたえていくのかをさらに長期的な観察を重ねることで、患者の治療選択の際の有益な情報となることが期待される。

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。