HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	睡眠時脳波で棘徐波複合を呈する発達性脳症/てんかん性脳症症例の臨床所見・脳磁図所見の変化
Author(s)	鳴神, 雅史
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16695号
Issue Date	2025-12-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16695
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98669
Type	doctoral thesis
File Information	NARUGAMI_Masashi_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

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　鳴神　雅史

学 位 論 文 題 名

睡眠時脳波で棘徐波複合を呈する発達性脳症/てんかん性脳症症例の臨床所見・脳磁図所見の変化
(The clinical course and Magnetoencephalographic findings about patients of epilepsy with developmental and/or epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep electroencephalography)

背景と目的

本研究では、徐波睡眠時に連続する棘徐波複合を認めるてんかんにおいて、その発症メカニズムと病因、予後について脳磁図を用いて検討した。

徐波睡眠時に連続する棘徐波複合（Continuous Spikes and Waves During Slow-Wave during Sleep : CSWS）を示すてんかん症候群は、2022 年版国際抗てんかん連盟のてんかん症候群分類で、発達性および/またはてんかん性脳症(Developmental and epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep: DEE-SWAS および epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep: EE-SWAS)と分類区分が変更された。DEE-SWAS 群は発症前から病勢期の発達の遅れを特徴とするが、EE-SWAS 群は発症前や病勢期でも発達の遅れがない特徴がある。一方、小児期に高率に出現する中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん（Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: SeLECTs）の中で病期の中で当初は片側性の脳波異常を示していた症例が、ある時期に両側性の脳波異常を持つようになり、SeLECTs の時期には睡眠関連性の発作だけだったものが覚醒時の意識消失発作、脱力転倒発作を来すようになる病態、いわゆる atypical evolution を来す事が知られている。この病態をかつて非定型良性部分てんかん(Atypical benign partial epilepsy in childhood: ABPE)、ILAE の 2017 分類では「非定型中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん(Atypical Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: ASeLECTs)」との分類を用いたが、2022 年診断基準には atypical benign focal (partial) epilepsy of childhood (ABF(P)E)として元の診断病名に戻った。ABF(P)E では、中心および側頭部の棘波、REM 睡眠期を除く全睡眠時の 85%以上で連続性の棘徐波複合(CSWS)を持ち、発作症状として覚醒時の陰性ミオクローヌス、焦点運動発作、非定型欠神発作、および二次性全般化発作を持つ。ABF(P)E では知的な遅れはないか、あっても軽度とされる。これらの多くは年齢依存性に発作や脳波が改善する一方で、発作が多い時期に神経心理学的発達に阻害を来す。また抗てんかん発作薬での治療では一般的に焦点性てんかんに対して有効とされる carbamazepine(CBZ)などの Na チャネル阻害剤により症状の増悪がみられる一方で、主に欠神てんかんに使う ethosuximide(ESM)が著効するため、正確な診断が適切な治療に必要となる。

精神発達遅延を根拠とする DEE-SWAS と EE-SWAS の分類を用いると ABF(P)E は時に軽度の発達遅滞を合併する為に分類区分は成り立たないが、てんかん発作の予後の点からは年齢依存性に発作が消失する「自然終息性」を持つことから、臨床において診断が有用である。先行研究では脳波所見上 DEE/EE-SWAS に分類される ABF(P)E 症例において、 脳磁図を行うと ABF(P)E 症例ではてんかん波形の磁場発生源は傍シルビウス裂、ローランド溝に焦点を認める（Shiraishi et al, 2014）。先に示したように、ABF(P)E において抗てんかん発作薬の選択において通常焦点てんかん、特に、小児期に好発する自然終息性てんかんに使用される Na チャネル阻害剤が病期のある時期から発作を誘発し、ESM 等に変更しなくてはならないという治療の特殊性がある。故に早期に ABF(P)E の診断が可能であれば患者さんの治療選択に有意義で、また QOL を上げることができる。

本研究では、脳波診断で D/EE-SWAS に分類された症例の予後と脳磁図所見の変化を追跡し、D/EE-SWAS 症例の疾患経過、長期予後を検討した。

方法

北海道大学病院小児科神経外来を 2003 年から 2013 年の間に初診した 1547 名の新規症例を母集団とした。この中で、痙攣などの発作症状が存在し、てんかん発作が疑われる初診症例において全例に脳波を施行した。この中で、脳波上 CSWS を呈した症例に全例脳磁図・脳波同時記録検査を施行し、その発作歴、治療歴、脳磁図所見の変化を追跡した。また本研究は北海道大学病院自主臨床研究監理委員会の研究許可を元に行った。

結果

経過中 CSWS を示した症例は 14 名（男 7 名　女 7 名）だった。脳磁図における等価電流双極子は両側ローランド野、傍シルビウス裂に集積したのが 12 例、片側優位のローランド野、傍シルビウス裂に集積したのが 1 例､縁上回に集積したのが 1 例であった｡このうち 1 名は後天性感覚性失語を認め Landau－Kleffner 症候群（LKS）と診断された。LKS 以外の 13 例の中で 12 例の経過を 1 年から 24 年にわたり追跡した（平均 10.5 年)。1 例に関しては 1 回の脳磁図計測を行った後、経過観察が出来なかった。経過観察できた 12 例では、治療経過で必ず ESM で治療を受け、また終了時の投薬が ESM だった。病前・病勢期に知能障害を来した症例が 6 例､注意欠陥多動性障害を示したが知的障害がなかった症例が 1 例、知能障害を示さなかった例が 6 例であった。故に DEE-SWAS が 6 例、EE-SWAS が 7 例であった。経過観察中 11 例の症例で抗てんかん発作薬を終了でき、自然終息性を確認し ABF(P)E と診断した。1 例は脳波所見では CSWS が消失したが、23 歳時点で抗てんかん発作薬の中止が出来ていない。

考察

国際抗てんかん連盟による 2022 年の DEE-SWAS と EE-SWAS の分類に関しては明確にはなされておらず、脳波診断に加え、病前・病勢期の認知機能遅延の存在に基づく。一方 ABF(P)E と D/EE-SWAS は並列的に記載されるが、これらスペクトラムがどの様に分布しているのか、お互いを包含しているのか不明瞭である。本研究では同数の DEE-SWAS、EE-SWAS の経過観察で脳磁図所見に大きな差はなく、脳磁図所見の変化も同様であった｡最終的に自然終息性の経過を持ち ABF(P)E としての所見を満たした。また DEE-SWAS、あるいは ABF(P)E の診断は、発作予後、脳波所見の改善の有無等によって最終的に判断されるが、病初期においては明瞭に区別し難い。本研究の成果は、D/EE-SWAS 症例に脳磁図検査を行うことで自然終息性を持つ ABF(P)E を早期に診断でき、その治療選択に示唆を与える事が出来た。また脳磁図所見の改善が発作症状の改善と同期しており､病勢を客観的に表現出来た｡また､D/EE-SWAS 症例の大部分が ABF(P)E に含まれる可能性が示唆された。

ABF(P)E においては、病初期には通常の自然終息性てんかんである、SeLECTs や自律神経症状を主徴とする自然終息性てんかん（Self-limited epilepsy with autonomic seizures: SeLEAS）と同様の発作症状を示し、この時期には概ね睡眠関連性発作であったものが、ある時期を境に脳波の左右両半球同期性が増し、発作症状も覚醒時の意識減損発作、陰性ミオクローヌスに伴う脱力発作を来すようになる。この発作に対する抗てんかん発作薬も焦点性発作に対する治療から全般発作に対する治療へと大きく変える必要があり、その判断に遅れが生じてはならない。焦点性発作に対する代表的な抗てんかん発作薬である Na チャネル阻害剤は欠神発作を始めとする全般発作に対して視床での Ca チャンネルを介した同期性を増すとされ､全般発作を悪化させるため ABF(P)E では陰性ミオクローヌスを背景とする脱力発作が増加し転倒発作が生じる。故に、薬剤変更のタイミングを逸すると患者さんの QOL に著しい不利益を与えることになる。この様な治療変更のタイミング、また、この様な病態の存在を前もって予見しておくことは本疾患に対する治療方針の中では非常に重要である。D/EE-SWAS 症例の中で ABF(P)E を早期に抽出するにあたり脳磁図の有用性を示す事が出来た。

結論

・DEE-SWAS、EE-SWAS の脳磁図所見とその経過に差はなかった。
・D/EE-SWAS の症例の大部分における脳磁図検査では病初期から ABF(P)E としての所見を示し、最終的に消失した。
・早期に ABF(P)E の存在を予見することで、抗てんかん発作薬選択において示唆を与え症例の QOL 向上に寄与することが出来た。