



# 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 <a href="https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/">https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/</a> 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                 | <a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k16695">https://doi.org/10.14943/doctoral.k16695</a>                                                                                  |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/98669">https://hdl.handle.net/2115/98669</a>                                                                                                |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                                                                  |
| File Information    | NARUGAMI_Masashi_review.pdf, 審査の要旨 <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>                                       |



## 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   鳴神 雅史

主査 教授 矢部 一郎  
審査担当者 副査 教授 向野 雅彦  
副査 教授 田中 真樹

### 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)

申請者は、「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」と分類される小児期発症のてんかん患者の臨床所見と脳磁図所見の長期経過観察の経過を検討した。上記のてんかんは2つの下位分類があり、発達遅滞を認める「睡眠時脳波で棘徐波複合を呈する発達性脳症」と、発達遅滞を認めない「睡眠時脳波で棘徐波複合を呈するてんかん性脳症」に分類される。こうした睡眠時脳波で棘徐波複合を認めた症例を病初期に脳磁図を用いて診断し、適切な治療計画を構築し複数年観察し臨床所見と脳磁図所見を検討した結果、大多数が自然終息性てんかんである「中心側頭部の棘波を伴う非定型自然終息性てんかん」であることを示し、また病初期の治療計画に於いて脳磁図検査の有用性を明らかにした。

審査にあたりまず副査の向野雅彦教授から、睡眠時脳波で棘徐波複合を呈する患者群に脳磁図検査と長期観察を行った結果を述べているが、この研究で示したい仮説や疑問はどのように述べられるでしょうか、との質問があり、またその点を明確に記載したほうが良いとご指摘があった。申請者は「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」の大多数が「非定型中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん」であるという点が仮説である点と、その仮説が長期観察により証明できたこと、また疑問点は「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」が発達遅滞の有無により2つの下位分類に分けられているが今回ほぼ同数を経過観察したところ下位分類に関わらず自然終息性の経過や脳磁図所見が改善していく経過が同様であり、下位分類で分ける必要性について考察した点であると回答した。また次いで、睡眠時脳波で棘徐波複合を呈する患者群の経過をみるうえで脳磁図検査は必須だったかと質問があった。申請者は、これらの患者群のなかで病初期には小児の自然終息性てんかんで最多である「中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん」との鑑別が難しいケースが多く、脳波や発作症状と併せて脳磁図検査により傍シルビウス裂やローランド領域に焦点が推定できると「非定型中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん」と診断の確度が高まるため早期に著効する Ethosuximide で治療可能であることから、この点で脳磁図検査が診断の一助になるため結果として有用であったと考えると回答した。

引き続き副査の田中真樹教授から、Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) について言及していない理由について質問があった。申請者は、対象期間中に北大小児科神経グループを初診した患者のなかで、睡眠時脳波で棘徐波複合を認める LGS 患者が 0 名だった、という結果があるため、「睡眠時脳波で棘徐波複合を認めた患者から LGS を除外して前向きコホートを行った」という枠組みにすると恣意的に除外し脳磁図診断の有用性を述べたと捉えられかねない結果になってしまう点から「睡眠時脳波で棘徐波複合を呈する発達性脳症・てんかん性脳症の長期観察結果」という構成に変更したと回答した。続いて、LGS 患者で実際に棘徐波複合を呈するかについて質問があった。申請者は LGS の所見の特徴として棘徐波複合を呈すると古典的には教科書的な記載があるものの紙出力の脳波計に替わりデジタル脳波計の時代では波形の誘導や振幅を調整して観察すると必ずしも連続する棘徐波複合に見られない例もある点が今回の対象期間で LGS が含まれなかった一因と考察すると回答した。次いで、脳磁図は臨床で用いるには一般的ではない検査手法で、対象患者において脳波のトポグラフィーを調べるという手法の検討はなかったかの質問があった。申請者は今回の対象患者では脳磁図所見に着目していなかったと回答した。

最後に、主査の矢部一郎教授から、対象患者のフローチャートで初診患者 1,547 名から棘徐波複合を示して脳磁図検査の対象患者が 14 名と書かれているが、1,547 名の疾患内訳を提示すると理解しやすいとの指摘があった。これに対する申請者は、検査台帳を参照し適切に対応する旨の回答があった。また対象患者で Landau-Kleffner 症候群 (LKS) と診断された 1 名での特徴的な脳磁図所見について質問があった。申請者は、LKS の磁場源が一次時聴覚野である左半球の上側頭回に特異的に推定されている点、そして他の患者では磁場源が両側性であるがこれらと異なり LKS では片側性であった点が特徴的であったと回答した。次いで、睡眠時脳波で棘徐波複合を呈する「発達性脳症」と「てんかん性脳症」と分類されているが今後は病名が変更されていく可能性について質問があった。申請者は今回の結果から 2 つの下位分類のどちらの群においても発達遅滞の有無に関わらず大多数の診断名が「非定型中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん」で同一である点からも、定期的に改訂される診断カテゴリー見直しの一助になる可能性があるかと回答した。

この論文は、長期間に渡る経過観察により臨床所見の改善と並行して脳磁図所見の改善を追跡し「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」の大多数が自然終息性てんかんである経過を明らかにできた点、およびそれにより早期に適切な治療介入が可能になる点が評価される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。