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_summary.pdf, 全文の要約

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文（要約）

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)

2025年12月

北海道大学

鳴神　雅史

【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(International League against Epilepsy: ILAE）てんかん症候群分類では、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一方で、EE-SWAS群は発症前から病勢期でも発達の遅れがないことを特徴としている。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）の症例の中で当初は片側半球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。この病態をかつては非定型良性部分てんかん(Atypical benign partial epilepsy in childhood: ABPE)、ILAEの2017年の分類では「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)」との分類を用いていたが、2022年診断基準においてはatypical benign focal (partial) epilepsy of childhood (ABF(P)E)として元の診断病名記載が戻った。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とされている。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、発作が多い時期には神経心理学的発達に阻害を来すとされる。また抗てんかん発作薬での治療を行うものの、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チャネル阻害剤ではでは症状の増悪がみられる。一方で主に欠神てんかんにおいて使用される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を考えたときに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、臨床の場面においてはその診断は有用である。我々の先行研究において、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ことを示した（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おいて使用される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おいて有意義であり、患者さんのQOLを上げることが可能である。

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、長期的に予後を検討した。

【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。初診段階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症例534名の全例に対して脳波を施行した。これらの症例の内訳は、てんかんが499名、てんかん疑いが35名だった。このうちCSWSがみられた症例に対して全例脳磁図・脳波同時記録検査を施行した。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われた。

【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のローランド野、傍シルビウス裂に集積した者が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者が1例、縁上回に集積した者が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 による治療を受け、また治療終了時の投薬が ESM であった。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。経過観察中に 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ため診断は保留されている。

【考察】

国際抗てんかん連盟による 2022 年分類における 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、これらの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 D/EE-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 症例において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の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 チャネル阻害剤は視床における Ca チャンネルを介した同期性を増すとされ、欠神発作を始めとする全般発作を悪化させることが知られている。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ことは患者さんの QOL に対して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、治療開始時点でこのよう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を計画するために非常に重要である。D/EE-SWAS 症例の中で ABF(P)E を早期に抽出することは重要であり、またこれらの症例の病初期での診断ならびに治療経過の判定において脳磁図が非常に有用だった。

【結論】

・D/EE-SWAS の二つの下位分類は発達の遅れの有無で DEE-SWAS と EE-SWAS に分けられるが、両者の脳磁図所見とその自然終息性てんかんとしての経過に差はなかった。

・脳磁図検査では病初期から D/EE-SWAS の症例の大部分において ABF(P)E としての所見を示し、最終的に消失した。これらの経過から D/EE-SWAS とされるてんかんの大部分は ABF(P)E であることが示唆された。

・早期に ABF(P)E の存在を予見することで、抗てんかん発作薬の選択において示唆を与え患者さんの QOL 向上に寄与することが出来た。