

博士の学位論文審査結果の要旨

限局性皮質異形成を病因とする島回てんかん
に対する外科手術後の認知機能と発達

申請者氏名 池谷 直樹
横浜市立大学 大学院医学研究科 脳神経外科学
(指導教員：山本 哲哉 教授)

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 小児科学 教授 伊藤 秀一
副査 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学 教授 田中 章景
副査 横浜市立大学大学院医学研究科 生理学 准教授 宮崎 智之

博士の学位論文審査結果の要旨

Cognitive and developmental outcomes after pediatric insular epilepsy surgery for focal cortical dysplasia

(限局性皮質異形成を病因とする小児島回てんかんに対する 外科手術後の認知機能と発達)

学位論文の審査にあたり、審査冒頭で以下のように学位研究の要旨が説明され、申請者は上記表題について発表を行った。

島回てんかんの診断精度の向上とともに、島回が外科治療の対象となる機会が増えてきている。しかしながら、島回切除による認知機能や発達に対する影響、術後神経脱落症状のリスク、対処法については依然として情報が不足している。申請者は自検例の先行研究において術後運動麻痺の病態を推定し、そのような合併症を回避するための手法を考案し、その効果を示した。一方で、島回切除による認知機能・発達への影響はその時点でほとんど検討されていなかった。

本研究は、限局性皮質異形成を病因とする難治てんかんの外科手術例において、島回を含む領域を切除したものを対象として、術前後で認知機能、発達評価の比較を行い、島回切除の影響と、影響を与える因子を明らかにすることを目的として行われた。

術前後の神経心理（知能指数、発達指数）を総合的評価項目とし、下位項目における言語機能を抽出した言語性指標も用いて評価した。術前、術後早期、術後最終の知能指数、発達指数および言語性指標を反復測定が多変量分散分析により統計学的に検討し、島回切除の影響を評価した。さらに手術側、前部島回切除、術後の抗てんかん薬の減薬、発作転帰がその経過に影響を与えるかを検討した。また、術後運動麻痺を生じた症例の特徴を抽出した。

知能指数、発達指数は島回の切除により影響を受けず、手術側、前部島回切除、術後の抗てんかん薬の減薬、発作転帰のいずれも指数の経過に有意な影響を与えなかった。言語性指標に限ってもその結果は同様であった。一方で個別の症例においては、術前から発達の停滞・退行があった4例において、発作転帰良好な1例で停滞・退行が改善に転じたのに対して、発作転帰不良の3例中2例で発達スコアの悪化が持続した。後部島回に切除が及

んだ9例のうち8例で運動合併症を認めた。

以上の結果から小児難治てんかん患者における島回を含む切除手術は、術前後の認知機能・発達評価に有意な影響を与えずに施行可能であると考えられた。一方で、評価方法等の制限から先行研究で指摘されていた明瞭な発音の障害については評価できなかった。また詳細に考察すると、不十分な減薬では認知機能・発達の改善効果は得られない、切除手術による認知機能・発達の悪化の予防効果の可能性が見出されるなどの結果の解釈が可能であった。それらを統合し、最後に切除によるリスクの分布と、術後の経過追跡における定期的な神経心理検査、適切なタイミングでの再介入に関しての治療フローチャートが提示された。

論文要旨の説明に続き、以下のような論評・質疑応答がなされた。

田中副査の論評・質問の概要

- 1) 島回てんかんの切除が（認知機能・発達の点で）比較的安全に行えそうだということを示した点で重要な論文だといえる。
- 2) 島回てんかんの臨床像をもう少し詳しく知りたい。臨床像だけで診断は可能なのか。頻度はどれくらいなのか。手術症例は既報告でどれくらいあるのか。
- 3) 診断が難しいなかで、どういったモダリティーが有用と考えているか。
- 4) 情動に関わる部分なので、特に小児ということもあり、展望でも述べていたが、今後長期的な視点ももって調べてほしい。
- 5) 島回は味覚の中枢と言われているが、どうであったか。
- 6) 観察期間は評価をするのに妥当か。
- 7) 発作転帰が不良でも切除により発達の改善が得られることがあるのはなぜか。メカニズムは。
- 8) 本人の貢献度はどうか。

これらの論評・質問に対して、以下の回答がなされた。

- 2) 他の部位のてんかん発作と類似した様々な症状を呈するという特徴がある。その中で比較的特異的なのは咽頭のつかえ感と非常に複雑な運動症状を呈する発作だと言われている。そのため、後の二つの症状が生じた場合には疑う契機があるが、それ以外の場合には臨床像だけで診断するのは難しいところもある。そのように診断が難しいという特徴から、実際にどれくらいの頻度であるかというのは十分にわかっていない。手術例に限

ると 100 例台の報告がある程度. 最も報告の多い施設で 30 例程度のケースシリーズで、日本では今回の論文で報告したものが最大の症例数.

- 3) 脳磁図と SISCOM が島回てんかんという点では特に有用なのではないかと考えている.
- 5) 味覚の障害を訴えた対象はいなかった. 味覚は両側支配なのかと考えている.
- 6) 神経脱落症状については良いが、社会的な帰結なども含めたより長期的な観察が必要と思う.
- 7) 発作そのものと発作間欠時のてんかん性活動が関与する因子と考えられるが、それらの程度の問題と捉えている. 正確なメカニズムは分かっていない.
- 8) 症例担当を後半 1/3 で、後方視的なデータ収集と解析はすべて本人が行なった.

宮崎副査の論評・質問の概要

- 1) 今回減薬の効果が明確にならなかったが、かなりゆっくり減薬していく例もあると思うので、より長期に観察して効果をみていく必要があるかと思う.
- 2) 限られた症例ではあるが貴重なデータなので、この結果をどのように活かしていくつもりか. 今後必要だと思うもの、ここからのプランはどうか.
- 3) 国際レジストリーを推進するにあたって、日本としてイニシアチブを取っていけるとよい. 例えば諸外国に比べると比較的検査をしっかりと、回数も含めてできるというのも強みになるのでは.
- 4) 国内でもレジストリーを是非進めていってほしい.

これらの論評・質問に対して、以下の回答がなされた.

- 2) 今回の検討で神経心理バッテリーの選択が非常に重要だと再認識した. 様々なところに対応できるように評価していくことも必要かと考えている. また数が限られる中で、国際を含む多施設レジストリーも必要かと考えている.
- 3) 日本の特徴的なところを強みにしていけるとよいと考えている. 術後の認知機能の追跡を長期に行うという点もその一つになるかもしれない.

伊藤主査の論評・質問の概要

- 1) 背景が多彩でもともと発達にも影響があるものもあり、2 群を設定して解析するのは困難であったと思う. 背景はどうだったのか. ADL, 運動機能などは.

- 2) 脳波の所見が多彩だが、島回がてんかん外科の対象だと判断した根拠は、他の部位にも焦点があるのではないか。
- 3) 背景や発達からすると、各種モダリティーで捉えきれない異常が広範囲に広がっている可能性を想定するが、術後の脳波などはどうなのか。
- 4) うまくいった症例、いかなかった症例の術後の脳波や術後の画像データから再評価をする必要はあると思う。
- 5) 発達を評価する上では1～数年という観察期間は、できるようになる個人差も考えると短い。今後レジストリーを考えるのであれば長期に追跡することが必要だろう。
- 6) 外科手術の宿命ではあるが、永続的な運動麻痺が生じたときにどれくらいADLに影響したのか。
- 7) 難治で、親御さんはなんとかという思いで外科治療に望んでいると思うが、手術により親御さんの満足度はどうだったか。ナラティブでもよいので聞いているか。
- 8) 運動機能などと違い、言語を含む発達については本当に介入が良かったのかどうかと判断するのは長期の時間を要する、またもう少し数も必要だろう。わかっていること、わかっていないことをクリアにしてこれから何をみていくべきかを決めて、小児科医と一緒にチームを作り、長期に観察していく必要があるだろう。

これらの論評・質問に対して、以下の回答がなされた。

- 1) かなり多彩でヘテロな患者群であった。軽い介助を要する対象も含まれていた。
- 2) 各種検査の重ね合わせにより島回の関与が確からしいと判断した。脳波で焦点を判断するのは困難かと考えた。
- 3) 術後の脳波について今回は十分に検討していないが、発作が残存した症例では脳波異常は確かにあったかと思う。
- 6) 永続的な運動麻痺が生じた場合も、小児の代償機能等もあり、独歩獲得までいけることが多かった。
- 7) 手術に到達するまでにかなり長く治療を頑張ってきている方が多いので、手術ができたということにまず少し満足感を感じてもらえることが多かった。また発作がなくならず少し減ったという点だけでもやってよかったと感じてもらえることが多かったように思う。

申請された学位論文は、当該専門領域の学術誌 Journal of Neurosurgery. Pediatrics VOL. 26, Page. 543-551, 2020 (IF 2.117)に peer review を経て掲載されており、研究内容報告および質疑により申請者は本学位論文の研究に対する貢献を十分に行っていると確認できた。申請者は学位論文に必要な形式への理解、本論文に関連した研究領域全般への俯瞰的な知見を有することからも、研究は博士（医学）の学位に値するものと判定された。