

学位論文の要旨

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)

April, 2021
(2021年4月)

Ikegaya Naoki

池谷 直樹

Neurosurgery
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学大学院 医学研究科 脳神経外科学

(Doctoral Supervisor: Tetsuya Yamamoto, Professor)

(指導教員：山本 哲哉 教授)

学位論文の要旨

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)

<https://doi.org/10.3171/2020.5.PEDS2058>

【背景・目的】

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 (Jobst et al. 2019). てんかん外科において、てんかん発作の抑制率の向上と、認知機能や発達、術後神経脱落症状の出現リスク軽減の両立は重要な課題である。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 (Boucher et al. 2015). そこで本研究では、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、島回切除の影響を明らかにすることを目的とした。また、術後運動麻痺の出現と術後画像の特徴から、同領域の切除後に生じる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、その効果を評価した。

【方法】

2006年10月から2016年2月までに限局性皮質異形成を病因とする薬剤抵抗性てんかんに対しててんかん外科手術（焦点切除術）を施行した症例のうち、切除が島回に及んだものを対象とした。術後観察期間が12ヶ月未満のもの、広範囲多葉切除／半球離断術を施行したものは除外した。対象の臨床像、脳波所見、術前後の画像所見、術前後の神経心理検査（ウェクスラー児童用知能検査、田中ビネー知能検査、KIDS乳幼児発達スケール）、術後転帰を後方視的にレビューした。神経心理検査の知能指数、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の評価項目のみを抽出した数値を言語性指標とし評価した。術前、術後早期（4ヶ月以内）、術後最終（12ヶ月以降）の知能指数、発達指数および言語性指標を反復測定の変量分散分析（repeated measures, multivariate ANOVA）により統計学的に検討した。術前後の知能／発達指数、言語性指標の時間的変化に影響を与え得る因子として、手術側（左／右）、前部島回切除（有／無）、術後の抗てんかん薬の減薬（有

／無），発作転帰（良好：ILAE class1-3, 不良：ILAE class 4-6）を設定し，その影響を評価した(Kurth et al. 2010). さらに，術後に運動麻痺を生じた症例の MRI から合併症出現の機序を推定して，そこから運動合併症を回避するための手術手法を考案し，適応した 3 症例の転帰を観察するとともにその有用性を評価した.

【結果】

切除が島回に及んだ症例は 15 例で，手術時年齢（中央値）は 5 歳 7 ヶ月（0 歳 4 ヶ月～13 歳 7 ヶ月）と全例 15 歳以下の小児例であった．また，11 例はてんかん発症年齢が 1 歳以下であった．様々な症状のてんかん発作が観察されたが，全例で 1 日 1 回以上の発作が観察された．島回に限局した切除を行なった症例はなく，全例で島回を超えた隣接脳葉の切除を加えていた．術前の脳波異常は切除範囲を超えて広範であった．左側手術および前部島回に切除が及んだのは 9 例で，術後の抗てんかん薬の減薬は 8 例でなされていた．良好な発作転帰は 8 例(53%)で得られた．知能指数，発達指数は島回の切除により影響を受けず ($p=0.13$)，手術側($p=0.43$)，前部島回切除($p=0.68$)，術後の抗てんかん薬の減薬($p=0.83$)，発作転帰($p=0.18$)のいずれも指数の変化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．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（一過性: 2, 永続性: 6），そのうち予期せぬ運動麻痺の症例は 2 例であった．この 2 例の術後 MRI で見られた島回上縁から放線冠に至る虚血性変化を回避するために，後上部島皮質の部分温存の手法を 3 症例に適応し，全例で運動合併症を生じずに意義ある発作改善効果が得られた．

【考察】

小児難治てんかん患者における島回を含む切除手術は，島回以外に切除が及んでいるにも関わらず，術前後の認知機能・発達評価の変化に有意な影響を与えずに施行可能であった．一方で，広範な脳波異常，頻回のてんかん発作など，旺盛なてんかん性活動を伴う症例を多く含んでいたにも関わらず，経時的な悪化をみとめなかったという結果は，切除手術による認知機能・発達の悪化の予防効果を反映している可能性があった(Nicolai et al. 2012; Korman et al. 2013). 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手術が，認知機能・発達の維持，改善につながる可能性が示唆された．また，後部島回の切除は術後運動麻痺のリスク要因であり，後上部島皮質を温存する手法は，簡便で有用な予期せぬ合併症を回避する手法であった(Ture et al. 2001; Delion et al. 2014).

【参考文献】

BOUCHER, O., ROULEAU, I., ESCUDIER, F., MALENFANT, A., DENAULT, C., CHARBONNEAU, S., FINET, P., LASSONDE, M., LEPORE, F., BOUTHILLIER, A. & NGUYEN, D. K. 2015. Neuropsychological performance before and after partial or complete insulectomy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 43, 53-60.

DELION, M. & MERCIER, P. 2014. Microanatomical study of the insular perforating arteries. *Acta Neurochir (Wien)*, 156, 1991-7; discussion 1997-8.

JOBST, B. C., GONZALEZ-MARTINEZ, J., ISNARD, J., KAHANE, P., LACUEY, N., LAHTOO, S. D., NGUYEN, D. K., WU, C. & LADO, F. 2019. The Insula and Its Epilepsies. *Epilepsy Currents*, 19, 11-21.

KORMAN, B., KRSEK, P., DUCHOWNY, M., MATON, B., PACHECO-JACOME, E. & REY, G. 2013. Early seizure onset and dysplastic lesion extent independently disrupt cognitive networks. *Neurology*, 81, 745-51.

KURTH, F., ZILLES, K., FOX, P. T., LAIRD, A. R. & EICKHOFF, S. B. 2010. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct*, 214, 519-34.

NICOLAI, J., EBUS, S., BIEMANS, D. P., ARENDS, J., HENDRIKSEN, J., VLES, J. S. & ALDENKAMP, A. P. 2012. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia*, 53, 1051-9.

TURE, U., YASARGIL, M. G., AL-MEFTY, O. & YASARGIL, D. C. 2000. Arteries of the insula. *J Neurosurg*, 92, 676-87.

論文目録

I 主論文

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

IKEGAYA, N., IWASAKI, M., KANEKO, Y., KAIDO, T., KIMURA, Y., YAMAMOTO, T., SUMITOMO, N., SAITO, T., NAKAGAWA, E., SUGAI, K., SASAKI, M., TAKAHASHI, A. & OTSUKI, T.

Journal of Neurosurgery. Pediatrics VOL. 26, Page. 543-551, 2020

II 副論文

Surgical strategy to avoid ischemic complications of the pyramidal tract in resective epilepsy surgery of the insula: technical case report

IKEGAYA, N., TAKAHASHI, A., KAIDO, T., KANEKO, Y., IWASAKI, M., KAWAHARA, N. & OTSUKI, T.

Journal of Neurosurgery VOL. 128, Issue. 4, Page. 1173-1177, 2018

III 参考論文

Spatiotemporal dynamics of auditory and picture naming-related high-gamma modulations: A study of Japanese-speaking patients

IKEGAYA, N., MOTOI, H., IJIMA, K., TAKAYAMA, Y., KAMBARA, T., SUGIURA, A., SILVERSTEIN, B. H., IWASAKI, M. & ASANO, E.

Clinical neurophysiology VOL. 130, Issue. 8, Page. 1446-1454, 2019

Withdrawal of deep brain stimulation in patients with gilles de la tourette

syndrome

KIMURA, Y., IKEGAYA, N., IIJIMA, K., TAKAYAMA, Y., KANEKO, Y.,
OMORI, M., KAIDO, T., KANO, Y. & IWASAKI, M.

Movement disorders VOL. 34, Issue. 12, Page. 1925-1926, 2019

Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission
tomography

MIYAZAKI, T., NAKAJIMA, W., HATANO, M., SHIBATA, Y., KUROKI,
Y., ARISAWA, T., SERIZAWA, A., SANO, A., KOGAMI, S., YAMANOUE,
T., KIMURA, K., HIRATA, Y., TAKADA, Y., ISHIWATA, Y., SONODA,
M., TOKUNAGA, M., SEKI, C., NAGAI, Y., MINAMIMOTO, T.,
KAWAMURA, K., ZHANG, M. R., IKEGAYA, N., IWASAKI, M., KUNII,
N., KIMURA, Y., YAMASHITA, F., TAGURI, M., TANI, H., NAGAI, N.,
KOIZUMI, T., NAKAJIMA, S., MIMURA, M., YUZAKI, M., KATO, H.,
HIGUCHI, M., UCHIDA, H. & TAKAHASHI, T.

Nature medicine VOL. 26, Page. 281-288, 2020

Noninvasive detection of focal brain hyperthermia related to continuous
epileptic activities using proton MR spectroscopy

SONE, D., IKEGAYA, N., TAKAHASHI, A., SUMIDA, K., OTA, M.,
SAITO, T., KIMURA, Y., MATSUDA, H. & SATO, N.

Epilepsy research, VOL. 138, Page. 1-4, 2017

BRAF V600E mutation mediates FDG-methionine uptake mismatch in
polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young

TATEISHI, K., IKEGAYA, N., UDAKA, N., SASAME, J., HAYASHI, T.,
MIYAKE, Y., OKABE, T., MINAMIMOTO, R., MURATA, H.,
UTSUNOMIYA, D., YAMANAKA, S. & YAMAMOTO, T.

Acta neuropathologica communications, VOL. 8, Issue. 1, Article number 139,
2020