

金井創太郎 学位論文審査要旨

主 査 花 島 律 子
副主査 森 徹 自
同 前 垣 義 弘

主論文

Quantitative pretreatment EEG predicts efficacy of ACTH therapy in infantile epileptic spasms syndrome

(乳児てんかん性スパズム症候群の治療前脳波に対する定量解析によるACTH療法の予後予測)

(著者：金井創太郎、大栗聖由、岡西徹、宮本洋輔、前田真範、矢崎耕太郎、松浦隆樹、戸澤雄紀、佐久間悟、千代延友裕、浜野晋一郎、前垣義弘)

令和4年 Clinical Neurophysiology 144巻 83頁～90頁

参考論文

1. Symmetry of ictal slow waves may predict the outcomes of corpus callosotomy for epileptic spasms

(てんかん性スパズムの発作時徐波解析による脳梁離断術の予後予測)

(著者：金井創太郎、大栗聖由、岡西徹、板村真司、馬場信平、西村光代、本間陽一郎、前垣義弘、榎日出夫、藤本礼尚)

令和元年 SCIENTIFIC REPORTS 9巻 19733

2. Insufficient efficacy of corpus callosotomy for epileptic spasms with biphasic muscular contractions

(二相性筋収縮を伴うてんかん性スパズムは脳梁離断術の予後不良因子である)

(著者：金井創太郎、岡西徹、西村光代、大栗聖由、榎日出夫、前垣義弘、藤本礼尚)

令和2年 Frontiers in Neurology 11巻 232

3. Phase lag analyses on ictal scalp electroencephalography may predict outcomes of corpus callosotomy for epileptic spasms

(てんかん性スパズムの発作時脳波に対する位相差解析による脳梁離断術の予後予測)

(著者：大栗聖由、岡西徹、金井創太郎、馬場信平、西村光代、小河佳織、樋本尚志、
岡成和夫、前垣義弘、榎日出夫、藤本礼尚)

令和2年 Frontiers in Neurology 11巻 576087

学 位 論 文 要 旨

Quantitative pretreatment EEG predicts efficacy of ACTH therapy in infantile epileptic spasms syndrome

(乳児てんかん性スパズム症候群の治療前脳波に対する定量解析によるACTH療法の予後予測)

Infantile epileptic spasms syndrome (IESS) は乳児期の代表的なてんかん症候群であり、治療による発作頻度や脳波所見の改善が発達予後の改善に直結する。ACTH療法はIESSに対する第一選択薬のひとつであるが、60～70%の症例で効果不良、もしくは治療終了後の発作再発がみられる。ACTHの作用機序については不明な点が多いが、脳幹等の深部構造に作用し、そこから大脳広範囲への異常な投射を抑制することにより発作や脳波異常が改善すると考えられている。そこで本研究では、発症時の脳深部構造の異常が強いほど、ACTH療法の効果が乏しいという仮説を立てた。

IESSの予後不良因子として、magnetic resonance imaging (MRI) で脳構造に異常を認めることが挙げられるが、構造異常を認めない症例に利用できる客観的な予後予測因子は乏しい。本研究では、脳MRI異常を認めないIESSにおいて、治療前の脳波に対してコンピューターを用いた定量解析を行い、ACTH療法の効果との関連を検討した。

方 法

鳥取大学医学部附属病院、大阪公立大学医学部附属病院、京都府立医科大学附属病院、和歌山県立医科大学附属病院、埼玉県立小児医療センターから、脳MRI異常のないIESS患者28名の臨床情報や治療前の脳波データを後方視的に収集した。ACTH療法後の発作再発の有無により、発作消失群 (21名)、再発群 (7名) に分類した。定量解析として、relative power spectrum (rPS)、weighted phase lag index (wPLI)、clustering coefficient (C)、betweenness centrality (BC) を使い、それぞれ周波数帯域毎のパワーの強さ、電極間の機能的結合度、局所的ネットワーク分離性、ネットワーク統合度の指標となる。各々の解析に対して周波数帯域毎の数値とACTH療法後の予後とを統計学的に検討した。群間比較には二元配置分散分析を用い、多重検定に対してはfalse discovery rateで補正を行った。

結 果

発症月齢、脳波時月齢、ACTH投与量、フォローアップ期間などの臨床データには予後群間で有意差を認めなかった。rPSは再発群においてデルタ帯域で有意に高く ($P<0.001$)、シータ、アルファ、ベータ、ガンマ帯域で有意に低かった ($P<0.001$ 、 $=0.015$ 、 <0.001 、 <0.001)。wPLIは再発群においてデルタ、シータ、アルファ帯域で有意に高かった ($P=0.007$ 、 <0.001 、 <0.001)。Cは再発群において、デルタ帯域で有意に低かった ($P<0.001$)。BCはいずれの周波数帯域においても、予後群間で有意差を認めなかった。

考 察

ACTH療法後の予後群間で、治療前脳波のパワー、機能的結合度、ネットワーク分離性に有意差を認めた。先行研究の多くは速波帯域に焦点を当てており、速波のパワーや結合度が高いほど予後不良とするものが多いが、いずれも多様な背景疾患や年齢帯の患者を含んでいる。本研究では乳児期発症、脳MRI異常なし、ACTH療法施行といった非常に均一な患者群に対する解析を行っている点が特徴的である。

正常乳児ではデルタ帯域のパワーは成長に伴って減少していくとされていることから、再発群においてデルタ帯域のパワーが有意に高かったことは、神経発達の未熟性を示唆する。IESSの脳波異常は、脳幹等の脳深部構造からの異常な活動が広範囲の大脳皮質に投射されることにより生じるとされており、それにより大脳の広範囲で徐波帯域の異常な機能的結合が発生すると考えられている。IESSの発症時には脳深部において細胞障害性浮腫が生じている可能性が報告されており、その程度が強いほど重度の機能的障害をきたすと考えられる。本研究の再発群において徐波帯域のパワーや機能的結合性が高かったことは、より重度な脳深部構造の機能的障害を反映していると思われる。

結 論

本研究では脳構造異常のないIESS患者に対する、電気生理学的なACTH療法の予後予測因子を世界で初めて報告した。標準的な方法で記録された脳波検査を対象とした上に、目視での脳波判読よりも客観性の高いコンピューター解析を用いたことで、幅広い施設で臨床応用され得る方法である。ACTH療法はIESSに対する最も効果の高い薬物療法であるが、時に重篤な副作用を生じることもある。本研究により、治療開始に先立って予後を予測し、時にはACTH療法を避け、患者毎の適切な治療戦略を早期に提案することができる可能性がある。