

令和元年 9月

# 坪内祥子 学位論文審査要旨

主査 吉岡伸一  
副主査 花島律子  
同 前垣義弘

## 主論文

Long-term prognosis of epilepsy in patients with cerebral palsy

(脳性麻痺患者におけるてんかんの長期予後)

(著者：坪内祥子、田邊文子、斎藤義朗、野間久史、前垣義弘)

令和元年 Developmental Medicine & Child Neurology 掲載予定

## 参考論文

1. Use of high  $b$  value diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute encephalopathy/encephalitis during childhood

(小児期の急性脳症/脳炎における高 $b$ 値拡散強調磁気共鳴画像法の利用)

(著者：坪内祥子、板村真司、斎藤義朗、山下栄二郎、篠原祐樹、岡崎哲也、大野光洋、西村洋子、大栗聖由、前垣義弘)

平成30年 Brain & Development 40巻 116頁～125頁

2. 医療的ケアを要する障害児（者）の在宅医療調査

(著者：坪内祥子、玉崎章子、板倉文子、前垣義弘)

平成29年 日本小児科学会雑誌 121巻 1819頁～1826頁

# 学位論文要旨

## Long-term prognosis of epilepsy in patients with cerebral palsy

(脳性麻痺患者におけるてんかんの長期予後)

てんかんの有病率は0.3~0.8%だが、脳性麻痺においては10~60%と高率である。一般に発作は抗てんかん薬により70%で抑制されるが、脳性麻痺患者においては5.2~75.3%と報告により差がある。これは病因の違い、経過観察期間の違い、発作抑制の定義の違いが原因と考えられる。本研究は、過去の研究より長期間経過観察した脳性麻痺のてんかん患者の予後調査、周産期脳障害による脳性麻痺患者に絞ってのデータ解析、発作抑制に影響する因子の解析を行うことを目的とした。

## 方法

1980年から2015年に鳥取大学医学部附属病院または鳥取県立総合療育センターを受診した脳性麻痺でてんかんを合併する患者を対象とし、患者の診療録、頭部画像所見、脳波所見を後方視的に検討した。てんかん発作の抑制は2年以上発作がない状態と定義した。

## 結果

対象は72人で、男性36人、女性36人だった。最終受診年齢は中央値17歳0ヶ月、てんかん発症からの経過観察期間は中央値11年0ヶ月だった。脳性麻痺の原因は、出生前要因が16人、周産期脳障害が53人、出生後要因が3人だった。てんかん発症年齢の中央値は2歳0ヶ月で、72人中34人(47%)で発作が抑制され、抑制年齢は中央値11歳0ヶ月だった。72人中、53人が10歳以降も経過観察されており、発作抑制率は64%(34/53人)で、周産期脳障害71%(29/41人)、出生前要因44%(4/9人)、出生後要因33%(1/3人)の順だった。発作抑制率は、脳性麻痺の型においては、アテトーゼ型(3/3人)、混合型(15/18人)、痙性両麻痺(8/10人)で高く、痙性片麻痺(2/10人)、痙性四肢麻痺(5/28人)で低かった( $p < 0.001$ )。運動障害においては、座位不能移動可能(8/10人)、寝たきり頸定あり(6/8人)、座位可能移動可能(8/15人)、独歩可能(10/21人)で高く、寝たきり頸定なし(2/18人)で低かった( $p = 0.002$ )。知的障害では、中等度知的障害(9/11人)、軽度知的障害(6/9人)で高く、最重度知的障害(13/33人)、重度知的障害(4/11人)、正常(2/8人)で低かった( $p = 0.05$ )。頭部画像所見では、正常は全員発作が抑制されており(5/5人)、広範囲/

多発性の異常、局所の異常、脳奇形ではそれぞれ21/41人、5/18人、0/5人の順だった ( $p=0.001$ )。 Kaplan-Meier 曲線による解析では、てんかんが持続する患者の割合は、痙性片麻痺、痙性四肢麻痺 ( $p<0.001$ )、知的障害なし、最重度知的障害 ( $p=0.016$ )、脳奇形/形成異常、局所の画像異常 ( $p=0.012$ ) で有意に高かった。 コックス回帰分析では、痙性四肢麻痺が発作抑制に関する予後不良因子だった (ハザード比0.162、95%信頼区間0.052~0.508、 $p=0.002$ )。 発作が抑制された34人中、10人で断薬に成功していた。断薬した年齢の中央値は16歳6ヶ月、発症から断薬までの期間の中央値は11年6ヶ月だった。全員が周産期脳障害で、断薬までの間にてんかん性脳波異常が正常化ないし減少していた。周産期脳障害の患者53人のうち29人は発作が抑制され、抑制年齢は中央値11歳0ヶ月、発症から抑制までの期間は中央値8年0ヶ月だった。

## 考 察

脳性麻痺におけるてんかんの発作抑制率は年齢とともに徐々に上昇し、年齢は発作抑制に関わる因子の一つである。一方で、発作が抑制される年齢は、脳性麻痺の原因、脳性麻痺の型、運動障害や知的障害の程度とは関連がなく、このことは脳性麻痺の原因は多岐にわたるが発作の抑制には共通のメカニズムがあることを示唆し、脳性麻痺のてんかんでも一般小児と同様に、加齢に伴い興奮性のグルタミン酸受容体が減少し抑制性のGABA受容体が増加することが発作の抑制に関与していると推察される。断薬に成功した患者に共通するのは、10歳以上、周産期脳障害、てんかん性脳波異常の消失ないし改善だった。小児特発性良性てんかんでは、2~3年の間発作が抑制されてんかん性異常波が減少ないし消失した後断薬できるのが一般的である。損傷を受けた脳では脳波の改善により時間がかかるものの、脳波を長期にフォローし改善を確認することで安全な断薬が可能となり、不要な薬を長期に内服することを避けることにも役立つと言える。また、脳性麻痺の中でも周産期脳障害では発作抑制率が高く、10歳以上の患者ではさらに高いことがわかった。

## 結 論

脳性麻痺のてんかんにおいては、約半数で抗てんかん薬により発作が抑制される。発作抑制には発症から10年以上が必要で、損傷を受けた脳では抑制機構の成熟に時間がかかると考えられる。小児特発性てんかんと比較して長期に定期的に脳波検査することが望ましく、脳波の正常化ないし改善は抗てんかん薬の終了の指標となる。