




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 論	第317号	氏 名	清水 未希
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	藤 木 稔 
		副査氏名	橋 井 功 
		副査氏名	熊 本 俊 秀 
論文題目： The differences in epileptic characteristics in patients with porencephaly and schizencephaly 論文掲載誌名： Brain and development (in press)			
<p>論文要旨</p> <p>孔脳症と裂脳症は発生機転を異にする大脳欠損疾患で、ともに難治性てんかんを発症する。両疾患のてんかん特性、抗てんかん薬反応性を検討した。</p> <p>【対象と方法】対象は 1984-2011 年までに大分大学医学部附属病院小児科にて、頭部 MRI にて診断・経過観察された孔脳症 11 例と裂脳症 8 例 (Brain Dev 2009; 31:694-701 と同一症例から経過 6 ヶ月未満の症例を除外)。それぞれを片側性/両側性の広範囲および限局性孔脳症と open-lip および closed-lip 裂脳症とに分類し、てんかん発作開始時および最終診察時の発作型、脳波所見、抗てんかん薬などの視点から検討した。</p> <p>【結果】広範囲孔脳症 6 例中 5 例には West 症候群を含むさまざまな型のてんかんを発症した。Open-lip 裂脳症 5 例は全例てんかんを発症し、加齢と共に症候性局在性てんかんなどに移行した。広範囲孔脳症は単剤ないし 2 剤への変更で発作が著減した一方、open-lip 裂脳症には変更後難治性てんかんの継続する症例があった。</p> <p>【考察】裂脳症は妊娠 15-18 週に発症する大脳皮質形成異常を伴うもので、正常発達した皮質の破壊性病変である孔脳症とは本質的に異なる。従って当然てんかんの予後は両者で異なる。てんかん治療における単剤ないし 2 剤療法の有効性は既に報告されており、本報告の孔脳症においてはその限りであった。裂脳症には単剤ないし 2 剤療法でもコントロール困難な症例が存在した。裂脳症におけるてんかんが難治である事実には大脳皮質が広範囲に障害されている以外の病因を考慮すべきである。</p> <p>本研究は、孔脳症および裂脳症における難治性てんかんの特性、抗てんかん薬反応性を明らかにした点において意義のある研究であり、審査員の合議により学位論文に値するものと判断した。</p>			

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 清水 未希

## 論 文 題 目

The differences in epileptic characteristics in patients with porencephaly  
and schizencephaly

(孔脳症と裂脳症患者におけるてんかん特性とその差異)

## 要 旨

## 【背景】

孔脳症と裂脳症は、ともに大脳の欠損性疾患である。孔脳症は神経遊走後に発症する脳内の空洞性破壊性病変で、裂脳症は神経遊走前に発症する先天性疾患である。広範囲孔脳症は脳室からクモ膜下腔に連続し、形態学的に open-lip 裂脳症と類似した所見を呈する。これら2つの疾患は、難治性てんかんを発症する。孔脳症および裂脳症患者において、そのてんかん特性や経過、治療の反応性における差異を検討した報告は今までにない。われわれは形態学的に類似した広範囲孔脳症と open-lip 裂脳症において、そのてんかん特性と抗てんかん薬の反応をそれぞれ評価、検討した。

## 【方法】

1984年から2011年までの27年間において、11例の孔脳症患者と8例の裂脳症患者をそれぞれ後方視的に評価した。両疾患ともにMRIで確定診断した。裂脳症は open-lip と closed-lip に分類し、孔脳症も広範囲孔脳症と限局性孔脳症に分類した。広範囲孔脳症は open-lip 裂脳症と形態学的に類似し、破壊性空洞病変がクモ膜下腔や脳室と連続し髄液と等信号であるものと定義した。限局性孔脳症は空洞病変がクモ膜下腔もしくは脳室と連続しているものと定義した。両疾患とも、更に、片側性と両側性に分類した。両疾患のてんかんの臨床経過をまとめ、発作開始時や最終診察時の発作型や脳波

所見を検討した。抗てんかん薬は、最低6か月以上経過観察および治療した症例を評価しその反応性を考察した。

### 【結果】

広範囲孔脳症は6例で、うち5例にさまざまな型のでんかんを発症した。5例中3例は生後9か月以前の早期に発作が発症し、うち2例にWest症候群を認めた。Open-lip裂脳症は5例で、5例全例でさまざまな型のでんかんを発症し、また9か月以前の早期に発作が発症した。両疾患とも、発症時は全般てんかんもしくは半側優位の全般てんかんを呈したが、加齢とともに症候性局在関連てんかんもしくは半身けいれんへ移行した。両疾患とも、脳波では、てんかん波は多焦点性に独立して存在し、必ずしも欠損部位に限局していなかった。広範囲孔脳症では、5例中4例で多剤療法が行われていたが、バルプロ酸を含む論理的単剤療法や2剤療法へ変更することで発作は著明に改善した。Open-lip裂脳症も5例全例で多剤療法が行われていたが、うち3例は論理的な単剤療法や2剤療法へ変更しても難治性てんかんが継続した。

### 【考察】

孔脳症は大脳皮質が正常に発達した後に発症する破壊性病変で、病変周囲の神経ネットワークは相対的に無傷である。反対に裂脳症は神経遊走前の妊娠15-18週に発症し、大脳皮質異形成をもたらす。大脳皮質異形成は広範囲に広がり、神経ネットワークが異常に構築される。これらの大脳皮質の特性がてんかん予後と関連し、裂脳症が難治性てんかんをきたす病因と考えられる。

慢性の難治性てんかん治療においては、多剤併用療法自体がしばしば発作を増悪しうる。現在のてんかん治療においては、論理的単剤療法や2剤併用療法がてんかんの予後を改善するという報告が多く、われわれの研究でも孔脳症における単剤および2剤併用療法は極めて効果的であった。広範囲に障害されたopen-lip裂脳症では単剤および2剤併用療法でも発作コントロールは容易ではないが、大脳皮質が広範囲に障害された病因が大きく関与していると考えられる。

### 【結論】

裂脳症は発症時期や大脳皮質異形成により、孔脳症よりも難治なてんかん特性を示す。難治性てんかんの治療では、抗けいれん薬の単剤療法や2剤併用療法が、多剤併用療法より有効である。