

氏名	深尾 俊宣
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	医工農博4甲 第80号
学位授与年月日	令和5年9月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
専攻名	医学専攻
学位論文題名	Factors associated with the development of epilepsy in very low birth weight infants (極低出生体重児におけるてんかん発症関連因子の検討)
論文審査委員	委員長 教授 上野 祐司 委員 講師 荻原 雅和 委員 講師 平田 卓志

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

極低出生体重（very low birth weight; VLBW、出生体重1,500g未満）児は、全出生数の約1～1.5%を占めている。近年、周産期医療の進歩によりVLBW児の生命予後は著しく向上しつつある。しかし、長期的な神経学的予後については不明な点が多く、特に本邦においては関連する報告がなされていないのが現状である。そこで今回、VLBW児の神経学的後遺症の一つとして重要なてんかんについて、発症率および発症関連因子、発症時期を明らかにすることを目的に本研究を遂行した。

### 【方法】

2012年から2017年の間に、山梨県立中央病院および長野県立こども病院の新生児集中治療室に入院したVLBW児を対象とした。追跡期間が1年未満の児は除外した。在胎週数、出生体重、母体年齢、母体合併症などの周産期因子と、てんかん発症の関連を後方視的に検討した。

てんかんの診断は、2014年の国際抗てんかん連盟（International League Against Epilepsy; ILAE）の診断基準を用いて行った。てんかんおよび発作の種類は2017年のILAE分類に基づき決定した。

てんかん発症との関連が事前に知られている構造的・素因的異常として、染色体異常、脳形成異常、重症脳室内出血（intraventricular hemorrhage; IVH）、嚢胞性脳室周囲白質軟化症（cystic periventricular leukomalacia; cPVL）、低酸素性虚血性脳症（hypoxic ischemic encephalopathy; HIE）をてんかん病因と定義した。

なお、本研究は山梨大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号2384）。

### 【結果】

594人のVLBW児が本研究に登録された。死亡または追跡調査不能などの理由で追跡期間が1年未満の68人を除外し、最終的に526人のVLBW児が対象となった。

追跡期間中（平均5.3年）に21人（4.0%）がてんかんを発症した。染色体異常、脳形成異常、重症IVH、cPVL、HIE、新生児発作、高い母体年齢、母体糖尿病、出生前コルチコステロイドの未投与、Apgar score低値（1分値および5分値）が、てんかん発症と関連していた（ $p < 0.05$ ）。ロジスティック回帰分析による多変量解析では、母体糖尿病、Apgar score低値（5分値）、染色体異常、cPVLが、独立しててんかん発症に関連していた。

てんかん病因を有していたのは40人（7.6%）で、そのうち15人（37.5%）がてんかんを発症した。てんかん病因を有さない486人（92.4%）のうち6人（1.2%）がてんかんを発症した。てんかん病因のいずれかを有する患者では、有さない患者と比較して有意に高い割合でてんかんを発症した（ $p < 0.001$ ）。

てんかん発症までの期間の中央値は8か月（0～59か月）であり、そのうち12/21人（57.1%）が1年以内に、15/21人（71.4%）が2年以内に、18/21人（85.7%）が4年以内にてんかんを発症した。てんかん病因を有する群では、13/15人（86.7%）が2年以内に、15人（100%）が4年以内にてんかんを発症した。てんかん病因を有さない群では、2/6人（33.3%）が2年以内に、3/6人（50%）が4年以内に、6/6人（100%）が5年以内にてんかんを発症した。てんかん病因を有する患者では、有さない患者と比較して有意に早期にてんかんを発症した（ $p < 0.001$ ）。

#### 【考察】

本研究でのVLBW児のてんかん発症率は、一般集団で報告されているてんかん発症率（0.3～0.8%）よりも高かった。先行研究においてもVLBW児または超低出生体重児のてんかんの発症率は高い傾向にある（1.7～8.6%）と報告されており、同様の結果であった。

本研究から、染色体異常、脳形成異常、重症IVH、cPVL、HIE、新生児発作、高い母体年齢、母体糖尿病、出生前コルチコステロイドの未投与、Apgar score低値が、VLBW児のてんかん発症関連因子として同定された。多変量解析の結果から、染色体異常、cPVL、母体糖尿病、Apgar score低値（5分値）は、VLBW児のてんかん発症に独立して関与している可能性が示唆された。

これまで、VLBW児のてんかん発症時期に関する報告はなされていない。本研究では、てんかん患者の71.4%が生後2年以内に診断され、特に、てんかん病因を有する児は、てんかん病因を有さない児と比較して有意に早期にてんかんを発症していた。今回の結果から、てんかん病因を有するVLBW児は生後2年以内を特に重点的に経過観察する必要があること、てんかん病因を有さない児は生後5年程度の経過観察をする必要があることが示唆された。

#### 【結論】

VLBW児における、てんかん発症関連因子および発症時期に関するこれらの知見は、てんかん発症を予測し経過観察方針を決定する上で有用である可能性がある。

## 論文審査結果の要旨

### 1. 学位論文研究テーマの学術的意義。

近年の周産期医療の進歩により極低出生体重（以下、VLBW）児の生命予後は著しく改善した一方、神経障害を含む後遺症に関する検討は十分になされていない。本論文は NRNJ データベースをもとに、著者らが国内2施設において VLBW 児におけるてんかん発症の危険因子や発症時期について検討した本邦で初めての研究である。著者らは VLBW 児におけるてんかん発症の 11 の危険因子を同定し、更にロジスティック回帰分析にて母体糖尿病、Apgar score 低値（5分値）、染色体異常、嚢胞性能室周囲白質軟化症が独立した危険因子であることを示した。本研究の知見から VLBW 児におけるてんかん発症の臨床的特徴が明らかにされた点において学術的意義が非常に高いと考える。また、神経領域の新生児医療の進歩に大きく資することが期待され、医学的にも価値のある研究であると言える。

### 2. 学位論文及び研究の争点、問題点、疑問点、新しい視点等。

症例数、研究デザイン：症例数については十分であるとは言えないが、より症例数を蓄積するために参加施設を増やした場合は、本研究のように細部に至るまでの検討が難しいという研究の制限がある。

VLBW の原因：1. で述べたように胎児の染色体異常や母体糖尿病等、VLBW がてんかんを発症する明確な危険因子が示されている点が新しい視点と考える。一方、個々の VLBW 児において何故 VLBW として出生したかについての全貌が明らかにされていない点も否定できない。

脳疾患に関する考察：多彩な脳疾患を網羅し、評価している点は素晴らしいと考えるが、生後の全身状態の影響で進展する脳室内出血や嚢胞性能室周囲白質軟化症は、全前脳胞症等の脳奇形とは病態が異なる可能性が推察される。症例数も充分ではなく更なる解析は難しいが、てんかんの発症メカニズムに対して、脳疾患の観点からより詳細な考察があるとより興味深く読める。

### 3. 実験及びデータの信頼性。

てんかんを発症した患者が 21 例と少なく、またてんかんの評価等が後方視的解析である点から、本研究結論の generalizability という点では少し難しい印象も受ける。統計方法やデータの解釈については、問題は無いと考える。

### 4. 学位論文の改善点, 等々。

独自の焦点、十分な統計解析、結果に対する適切に考察がなされている。特に更なる改善点は無いと考える。