

主論文の要旨

**Serum neurofilament light chain in patients with
epilepsy and cognitive impairment**

〔てんかんにおける高次脳機能障害と血清ニューロフィラメント
L鎖の関連性の解明〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野
(指導：勝野 雅央 教授)
上田 雅道

【緒言】

てんかんは大脳神経細胞の過剰興奮によってけいれん発作や意識障害を繰り返し引き起こす慢性疾患であり、高次脳機能障害を合併しやすい。高次脳機能障害はてんかんの主要な合併症であり、てんかん発作が神経障害を引き起こし、高次脳機能を低下させると考えられている。しかしてんかん患者が抗てんかん薬を内服していると薬物の高次脳機能への影響もあり、てんかん患者の高次脳機能の評価方法についてはいまだ確立しておらず、てんかん患者の高次脳機能の評価する有用なバイオマーカーの確立が期待されている。神経細胞に特異的に分布する中間径フィラメントであるニューロフィラメント L 鎖は様々な神経疾患で神経変性を反映して血液中で上昇することが知られており、近年神経疾患のバイオマーカーとして注目されている。血清ニューロフィラメント L 鎖のてんかんにおける報告は少なく、我々は成人てんかん患者における血清ニューロフィラメント L 鎖の変化および高次脳機能障害との関連を研究した。

【方法】

2020年2月から2021年7月までに当院に通院中の20歳から80歳までのてんかん患者38名(男性20名、女性18名、 47.4 ± 16.6 歳)とコントロール24名(男性11名、女性13名、 51.5 ± 16.6 歳)を登録した。てんかん患者は国際抗てんかん連盟のガイドラインに沿って診断されており、コントロールはてんかんや他の神経疾患がない者とした。除外基準は認知症(MMSE 22点以下)、精神疾患、神経変性疾患、脳血管障害、アルコール性障害、頭部外傷の既往の他、悪性腫瘍や心疾患、肝疾患など重大な全身性疾患とした。てんかん群、コントロール群ともに血清ニューロフィラメント L 鎖を測定し、高次脳機能を横断的に評価した。血清ニューロフィラメント L 鎖は超高感度オート ELISA Simoa™ HD-1 システムで測定し、高次脳機能の評価には the Mini-Mental State Examination (MMSE)、the Japanese version of Montreal Cognitive assessment (MoCA-J)、the Frontal Assessment Battery (FAB)、the Trail-Making test、the Stroop Color-Word test を用いた。解析には SPSS™ version 28 を使用した。両群の血清ニューロフィラメント L 鎖、高次脳機能検査のスコアの比較には Student の t 検定を行い、血清ニューロフィラメント L 鎖と高次脳機能検査のスコアの関連の検定には Spearman の順位相関係数を用いた。また高次脳機能検査の年齢による影響を排除するため偏相関分析を行い、検定の多重性を回避するため Bonferroni 補正を行った。

【結果】

てんかん群とコントロール群において年齢、性別、教育年数に有意差はなかった(教育年数： 14.8 ± 2.1 vs 15.4 ± 1.4 、 $p = 0.19$)。てんかん群の発作型は全般てんかんが6名、焦点てんかんが32名、罹病期間は 19.2 ± 16.4 年、発作頻度は年0-1回が31名、2-10回が2名、11回以上が5名だった。抗てんかん薬の内服数は1剤が24名、2剤が10名、3剤が4名だった。血清ニューロフィラメント L 鎖はてんかん群とコントロール群で有意差はなかった(17.3 ± 13.9 pg/mL vs 17.7 ± 11.5 pg/mL、 $p = 0.92$)。高次脳機

能はMoCA-Jがてんかん群においてコントロール群に比して有意に低下していた (26.6 ± 3.1 vs 28.1 ± 1.6 , $p = 0.03$)。てんかん群において、血清ニューロフィラメント L 鎖と MMSE、MoCA-J、FAB はそれぞれ Spearman の順位相関係数および年齢を制御因子とした偏相関分析で有意な相関を認めた(偏相関分析 ; MMSE: $r_s = -0.63$, $p < 0.001$ 、MoCA-J: $r_s = -0.54$, $p < 0.001$ 、FAB: $r_s = -0.68$, $p < 0.001$)。コントロール群においては Bonferroni 補正後の Spearman の順位相関係数および年齢を制御因子とした偏相関分析で有意な相関を認めなかった(偏相関分析 ; MMSE: $r_s = -0.44$, $p = 0.32$ 、MoCA-J: $r_s = -0.36$, $p = 0.10$ 、FAB: $r_s = -0.39$, $p = 0.07$)。

【考察】

てんかん患者はコントロールと比較して血清ニューロフィラメント L 鎖の有意な上昇を認めなかった。既報告ではてんかん重積状態に血清ニューロフィラメント L 鎖は上昇していたが、発作間欠期には血清ニューロフィラメント L 鎖は上昇していなかった。これは重篤なてんかん発作によって神経障害が起こると血清ニューロフィラメント L 鎖が上昇するが、てんかん発作が薬物治療により抑制されていると血清ニューロフィラメント L 鎖の上昇につながるような神経障害はほとんど起こらないことを示唆している。また、てんかん患者はコントロールに比して高次脳機能は低下しており、評価スケールは MoCA-J が有用であった一方で、MMSE ではてんかん患者の軽微な高次脳機能の障害を検出できない可能性が示唆された。血清ニューロフィラメント L 鎖はてんかん患者において MoCA-J を含む複数の高次脳機能検査と相関を認め、高次脳機能が低下するほど血清ニューロフィラメント L 鎖は上昇する傾向にあった。本研究は発作頻度の少ないてんかん患者の割合が多く、このことがてんかん群の血清ニューロフィラメント L 鎖が高くなかったことに影響した可能性がある。さらに、てんかん患者全員が抗てんかん薬を内服していたことで、薬剤の高次脳機能への影響を排除できないことなども本研究の限界と考えられた。

【結論】

MoCA-J はてんかん患者の高次脳機能障害を鋭敏に反映していると考えられ、てんかん診療における認知機能バッテリーとして重要と考えられる。また、血清ニューロフィラメント L 鎖の測定はてんかん患者の高次脳機能の指標となりうるため、高次脳機能障害を早期に発見することに有用である可能性が示唆された。