

稀少難治てんかん症候群（視床下部過誤腫） の疾患概念の確立と新しい外科治療

亀山茂樹[†] 増田 浩 白水洋史 伊藤陽祐 園田真樹

IRYO Vol. 69 No. 2 (57-61) 2015

要旨

難治てんかん症候群である視床下部過誤腫は、有病率が20万人に1人の稀少疾患で、最近その疾患概念と外科治療法が確立され注目されている。当西新潟中央病院では1997年から過誤腫に対する外科治療を開始し、2008年5月に国内唯一の視床下部過誤腫センターを設立した。国内外から125症例以上を集積して疾患概念を確立するとともに、MRIガイド定位温熱凝固術という新しい外科治療法を完成させたので紹介する。薬物治療が無効な笑い発作を主症状とし、知的退行や行動異常などのてんかん性脳症を高率に合併するこの特異な疾患は外科治療に頼らざるを得ず、新しい外科治療法は、その安全性ならびに発作消失率や機能的改善などの有効性が他の術式よりも優れており、手術適応外がない術式として期待されている。

キーワード 視床下部過誤腫, 定位温熱凝固術, 笑い発作, 思春期早発症, 行動異常

はじめに

薬物治療困難な笑い発作を主症状とする視床下部過誤腫（hypothalamic hamartoma, 以下過誤腫とする）（図1）は、最近その疾患概念が確立され¹⁾、外科治療可能なてんかん症候群という認識が形成された。西新潟中央病院では、過誤腫に対するMRIガイド定位温熱凝固術という新しい外科治療法（以下、本術式）を開発し²⁾⁻⁷⁾、2009年に外科系学会社会保険委員会連合（外保連）から、欧米に比較して優れた16の高度技術の1つと認定された⁵⁾。最近、本術式が優れた外科治療法であるとの認識で国内外か

ら手術の依頼が増加している（図1）。これまでは、すべての過誤腫に適応できる単一の術式は存在しないとされ⁸⁾、同一施設でも多種類の術式で治療され、複数の術式が複数回で組み合わせられることが推奨されてきたため、単一の術式による多数例の手術成績の報告は皆無であった。当院では、2008年5月に国内唯一の視床下部過誤腫センターを開設して、125例を超える患者に対して、大きさや形状が多様な過誤腫に本術式のみで治療を行い良好な成績を得ている。本稿では、視床下部過誤腫の疾患概念と新しい外科治療法について100例に対する単一の術式による手術成績を踏まえて紹介する。

国立病院機構西新潟中央病院 視床下部過誤腫センター [†]医師
別刷請求先：亀山茂樹 国立病院機構西新潟中央病院 視床下部過誤腫センター 〒950-2085 新潟市西区真砂1-14-1
e-mail: kameyama@masa.go.jp

（平成26年7月23日受付，平成26年11月21日受理）

Novel Surgical Treatment for Patients with Hypothalamic Hamartoma Syndrome

Shigeki Kameyama, Hiroshi Masuda, Hiroshi Shirozu, Yosuke Ito and Masaki Sonoda, Hypothalamic Hamartoma Center, Nishi-Niigata Chuo National Hospital

（Received, Jul. 23, 2014, Accepted Nov. 21, 2014）

Key Words: hypothalamic hamartoma, stereotactic radiofrequency thermocoagulation, gelastic seizure, precocious puberty, behavioral disorder

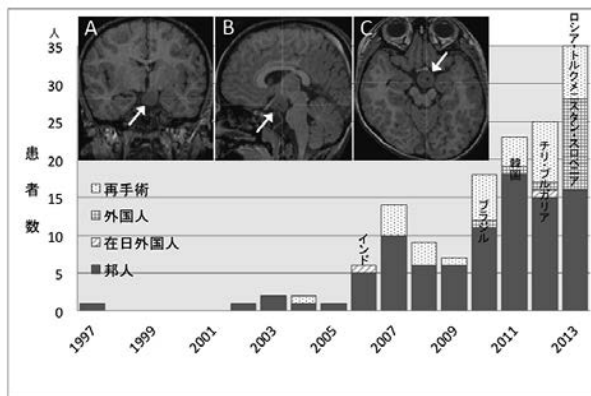


図1 視床下部過誤腫（矢印）の代表的MRI所見（T1強調画像）

A：冠状断，B：矢状断，C：軸位断。下のグラフは，西新潟中央病院での視床下部過誤腫手術患者数の年次推移（1997年-2013年）

視床下部過誤腫について

笑い発作を発症する過誤腫は有病率が20万人に1人というまれな先天性の脳奇形であり⁹⁾，妊娠35-40日の異常により生じる異所性形成異常¹⁰⁾が，視床下部，灰白隆起や乳頭体に接合する。脳腫瘍ではないために成長過程で大きさや性状の変化はおこらないがまれに嚢胞形成がみられる。手術例はすべて無柄の過誤腫である。有柄（リンゴのように柄で垂れ下がる過誤腫）はさらにまれで，思春期早発症のみを発症し，てんかんを発症しないために手術対象にはならない。孤発例が多く家族例の経験はないが，Pallister-Hall 症候群という遺伝子異常が少数例含まれ，過誤腫と多指症を合併する常染色体優性遺伝をする。過誤腫の生検材料を用いた遺伝子変異研究が現在進行中であり，Pallister-Hall 症候群と同じGLI3 遺伝子変異や他の責任遺伝子の検索が進められている¹¹⁾。

過誤腫自身が内因性のでんかん原性を有し，難治な笑い発作の原因として注目されたのは1995年である¹³⁾。当院でも，過誤腫からてんかん発作が起始する所見を深部電極により記録した¹³⁾¹⁴⁾。笑い発作の患者の診療には，過誤腫の診断が不可欠であるといわれるほど，笑い発作と過誤腫は特異な関係にあり，診断にはMRI 冠状断が有用である。

サブタイプ	Intrahypothalamic type	Mixed hypothalamic type	Parahypothalamic type
T1-強調MRI 冠状断画像			
サブタイプのシエーマ			
接合	片側	両側	片側
症例数	25	36	33
最大径 (mm) Mean ± SD: 18.1 ± 11.5	9.2 ± 1.8	60.3 ± 13.5	16.4 ± 7.1

図2 自験100例のサブタイプ分類。

過誤腫は最大径5-80mm（平均，18mm）であり，定位脳手術を考慮するために，冠状断MRI 所見から4つのサブタイプに分類することは有用である。intrahypothalamic type は，視床下部から第3脳室内のみに突出しているタイプ，parahypothalamic type は，第3脳室には出ないで視床下部から下方のみに突出するタイプ，mixed hypothalamic type は，前2者の要素を併せ持つタイプで，このタイプは両側あるいは片側に接合するタイプに分けられる。Intrahypothalamic のタイプは他のタイプに比べて有意に小型である（ $p < 0.05$ ）。

診 断

1. 臨床的特徴

男女比は2：1であるが，巨大過誤腫は女性に多い。2歳までに笑い発作を発症するが，約40%は新生児期から1歳未満で笑い発作に気づかれる。笑い発作の発症から平均約4年の経過で90%が笑い発作以外のでんかん発作を合併する¹⁵⁾。発作時に意識が保たれる患者は，笑いを自制できず楽しさを感じないのがこの発作の特徴である。約50%に精神発達遅滞や易興奮性あるいは注意欠陥・多動症に近い行動異常（てんかん性脳症）を合併するのも特徴である¹⁵⁾。また，30%以上で思春期早発症を合併するが，術後にこれを発症する例が10%ほどある。合併症のある患者では，全般性の脳波異常が高度である場合が多い（図4-B）。過誤腫の大きさがてんかん発症年齢，てんかん性脳症や思春期早発症の合併と有意に関連し，大きい過誤腫ほど機能的合併症頻度が高く，臨床的重症度が高い。巨大過誤腫は90%が小児例である。

2. MRI 分類

過誤腫の最大径は5-80mm（平均18mm）で，その15%は直径が3cm以上の巨大過誤腫である。冠状断MRI画像からサブタイプ分類²⁾を行うと，25%が intrahypothalamic type，6%が parahypothalamic

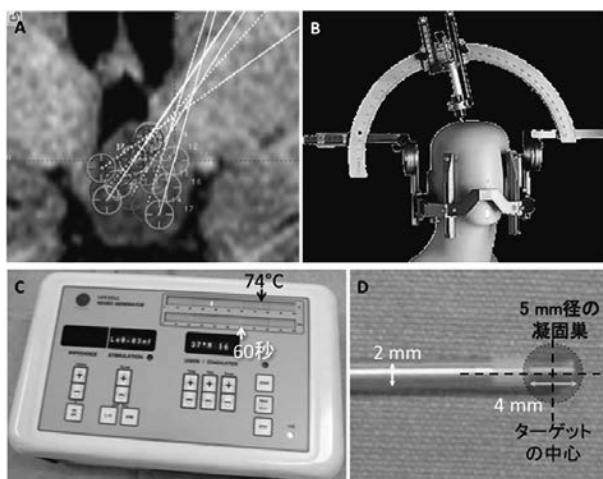


図3 MRIガイド定位温熱凝固術

A：サージプラン®のターゲットの座標（十字の黒い波線）と刺入経路（トラック、白い斜め波線）のプランをガイドとして、B：レクセルG フレームを用いた定位脳手術によりターゲットに2mm 径の温熱凝固用プローブを挿入する。C：温熱凝固用制御装置（ニューロ・ジェネレーター）で加温温度と加温時間を制御する。D 凝固プローブの先端部分の拡大図。2mm×4mm のラジオ波加温電極部（熱電対型温度計を内蔵）の中心がターゲットの中心で、74°Cで60秒間の加温により直径5mm の球体の凝固巣ができる。サージプランの予定ターゲットを一つ一つ凝固することでぶどうの房状に凝固が完成する。

type, 36%が両側視床下部に接合する mixed hypothalamic type, 33%が片側のみに接合する mixed type である (図2)。両側に接合する mixed type は大型で、約60%の例で精神発達遅滞、行動異常、思春期早発症を合併する。

治 療

1. 過誤腫に対する外科治療

薬物治療によるてんかん発作は無効なため、過誤腫のてんかん原性が証明されて以来、種々の外科治療が試みられた。最近の系統的レビュー¹⁶⁾によれば、発作消失率は、開頭術による直達手術が15%、経脳室的神経内視鏡手術が約50%、ガンマナイフ治療が約40%と報告されている。本術式の初期の25例での発作消失率は76%であった²⁾。

2. MRIガイド定位温熱凝固術

定位脳手術は1950年代に考案され、パーキンソン病や不随意運動症の外科治療法であったが、当院で過誤腫に対する新しい外科治療法として、MRI ガ

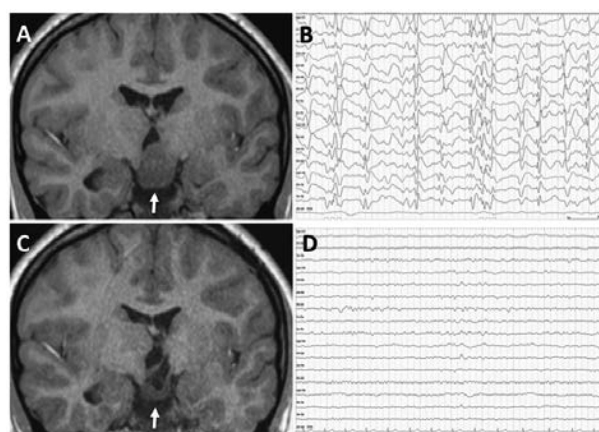


図4 術前術後の検査所見

A：術前の冠状断 MRI 画像，両側に接合する mixed hypothalamic type の過誤腫（矢印），B：術前の脳波。左右同期した棘徐波が連続している。C：術後2年目の冠状断 MRI 画像。過誤腫の視床下部との接合部が完全に凝固離断され、全体に萎縮しているが、凝固しなかった過誤腫底部は残存している。D：術後脳波。発作消失を反映して、てんかん性異常波が消失している。

イド定位温熱凝固術を考案し確立した²⁾⁻⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾。さらに発作時 SPECT (single-photon emission computed tomography) の統計解析により、てんかん発作が過誤腫内の視床下部との境界に近いところ（接合部）で起始して視床下部に直接伝播し、視床背内側核、橋被蓋と小脳に伝播することにより笑いの症候発現がおきることを証明した²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。これを理論的根拠として、本術式では真のターゲットを過誤腫全体ではなく視床下部との境界部に設定することにより、高い治療効果が得られる。

具体的な手術法を図3で示すが、3段階の方法で行われる。まず第1段階で、3次元-MRI をサージプラン® (エレクトラ社) という画像解析ワークステーションにより画像再構成を行い、T1強調MRI 画像あるいはFLAIR 画像の6次元的断面像を同時に用いて過誤腫内に直径5mm の球状ターゲットの中心座標を決定し、そこに至る経路（トラック）のプランニングを行う (図3-A)。第2段階で定位脳手術を行い、温熱凝固用電極を挿入する (図3-B)。予定の凝固数とトラック数が多い場合や重要な脳組織を避けてトラックの方向を変える場合にバーホール（前頭部頭蓋骨に開ける1.5cm の孔）を2-3カ所に増やす。電極先端の位置確認は頭蓋単純撮影（2方向）で行い、画像プランとの誤差は1mm 未満である。電極位置が定まったところで、第3段階の温熱凝固を実施する。凝固温度と時間はニュー

ロ・ジェネレーター® (エレクトラ社, 図3-C) によって自動制御され, 74°Cで60秒間の加温を行い, 直径5mmの球形凝固巣 (図3-D) をプランどおりに1トラックあたり1-6個作成して (串団子のようなイメージ), 過誤腫と視床下部の接合部を重点的に温熱凝固する. 1個の凝固巣の正確な大きさは, 術前の電極の消毒前に卵白を用いて必ず確認する. 凝固巣の数は過誤腫の大きさや接合部の広さによって異なる. 凝固巣の数が多いとちょうど「ぶどうの房」のイメージで立体的に凝固が完成する. 凝固部分は術後MRIで空洞様にみえるが, 凝固されていない過誤腫の底部や周辺部はそのまま残存する (図4-C).

本術式は, 上方から直接アプローチして過誤腫の中のみで手術を遂行でき, 過誤腫周囲の神経や血管を温存できることが最大の利点であり, 手術合併症の予防に優れている. 離断という概念はてんかん外科特有の考え方であり, 視床下部との接合部が凝固によって離断されれば, 過誤腫本体が残ったとしても視床下部に直接伝播する発作波が遮断されるために発作は消失する. 他の術式では大型の過誤腫や第3脳室外の過誤腫を適応外とするため, 大きさや形状に関係なくすべての過誤腫に対して手術可能なのは本術式のみである.

2. 安全性と効果

手術合併症は一過性の視床下部症状である高熱, 過食, 低ナトリウム血症, ホルネル症候群, 短期記憶障害とほかに無症候性頭蓋内血腫が認められる. 他の報告での永久的合併症率は直達手術が30%, 経脳室的切除・神経内視鏡手術が約15%と報告され, ほとんどが手術に関連した脳血管障害に起因している¹⁶⁾. ガンマナイフ治療では約10%に体温調節障害がおこる¹⁶⁾. 本術式では重篤な永久的合併症は認めないが, 術後3カ月以上経過してから思春期早発症, 体重増加, 下垂体機能不全などの遅発性内分泌障害例が少数認められる. 本術式は過誤腫本体を残すため, 手術の直接的影響か残存過誤腫による追加症状かどうかはわからない.

術後1年以上の経過観察 (追跡期間中央値3年) を行った100例に対する本術式の手術成績を検討すると, 笑い発作の消失率は86%, 笑い発作のみの10例を除いた笑い発作以外の発作消失率は79%, 全発作の消失率は71%である. 笑い発作の残存例に複数回の手術を行うと, 笑い発作の消失率は高まるが,

合併症の増加はない. しかし, 成人例では笑い以外の強直発作や複雑部分発作のみが残存し, 複数回手術でも効果がない例が認められる. これは長い罹病期間により形成された過誤腫以外の二次性てんかん原が原因であり, 小児期の早い時期での外科治療が推奨される理由である. 術前に重度の精神発達障害がある患者以外では, この手術により発作が消失すると脳波も正常化する例があり (図4-D), 小児では精神発達の改善や行動異常の消失と薬物治療中止による完全治癒が期待できる. 今後長期の追跡調査で機能的改善効果を明らかにする.

おわりに

稀少難治てんかん症候群の一つである視床下部過誤腫の疾患概念を明らかにし, 当院で開発したMRIガイド定位温熱凝固術を用いた外科治療法について概説した. これまでの手術法と比較して安全性と有効性が高く, 笑い発作を有するすべての過誤腫に適応可能な唯一の術式で, 残存笑い発作に対しては複数回の治療が可能である. 国内やアジアでもこの術式を採用するところが出てきており, 標準的な術式となりつつある.

著者の利益相反: 本論文発表内容に関連して申告なし.

[文献]

- 1) 亀山茂樹. 疾患の特徴と診断のポイント21. 視床下部過誤腫. In: 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量ほか編. 稀少難治てんかん診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2013: p68-9.
- 2) Kameyama S, Murakami H, Masuda H et al. Minimally invasive magnetic resonance imaging-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for epileptogenic hypothalamic hamartomas. Neurosurgery 2009; 65: 438-49.
- 3) 亀山茂樹. 視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術. Epilepsy 2009; 3: 45-9.
- 4) 亀山茂樹. 視床下部過誤腫による笑い発作に対する定位温熱凝固術. 医のあゆみ 2010; 232: 991-7.
- 5) 亀山茂樹. 視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術/日本てんかん学会. In: 日本の医療技術は優れている?!. 東京: 外科系学会社会保健委員会連

- 合：2011：p30-1.
- 6) 亀山茂樹. 視床下部過誤腫. In：富永悌二編. ビジュアル脳神経外科4, 脳室・松果体. 東京：メジカルビュー社：2011：p60-71.
- 7) 亀山茂樹. 視床下部過誤腫に対する治療法を選択. In：斎藤延人編. ビジュアル脳神経外科6 間脳・下垂体・傍鞍部. 東京：メジカルビュー社：2013：p208-21.
- 8) Mittal S, Mittal M, Montes JL et al. Hypothalamic hamartomas. Part 2. Surgical considerations and outcome. *Neurosurg Focus*. 2013 ; 34 : E 7.
- 9) Brandberg G, Raininko R, Eeg-Olofsson O. Hypothalamic hamartoma with gelastic seizures in Swedish children and adolescents. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004 ; 8 : 35-44.
- 10) Nurbhai MA, Tomlinson BE, Lorigan-Forsythe B. Infantile hypothalamic hamartoma with multiple congenital abnormalities. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1985 ; 11 : 61-70.
- 11) 亀山茂樹. 視床下部過誤腫. 1) 3. In：鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫ほか編. *Annual Review 2014 神経. III 各種疾患, 脳腫瘍*. 東京：中外医学社：2014：p167-72.
- 12) Munari C, Kahane P, Francione S et al. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits(a video-stereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995 ; 95 : 154-60.
- 13) Fukuda M, Kameyama S, Wachi M et al. Stereotaxy for hypothalamic hamartoma with intractable gelastic seizures: technical case report. *Neurosurgery* 1999 ; 44 : 1347-50.
- 14) Homma J, Kameyama S, Masuda H et al. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation for hypothalamic hamartoma with intractable gelastic seizures. *Epilepsy Res* 2007 ; 76 : 15-21.
- 15) Kerrigan JF, Ng YT, Chung S et al. The hypothalamic hamartoma: a model of subcortical epileptogenesis and encephalopathy. *Semin Pediatr Neurol* 2005 ; 12 : 119-31.
- 16) Pati S, Sollman M, Fife TD et al. Diagnosis and management of epilepsy associated with hypothalamic hamartoma: an evidence-based systematic review. *J Child Neurol* 2013 ; 28 : 909-16.
- 17) Kameyama S, Masuda H, Murakami H. Ictogenesis and symptomatogenesis of gelastic seizures in hypothalamic hamartomas: an ictal SPECT study. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 2270-9.
- 18) 亀山茂樹. 笑い発作. *てんかん研究* 2013 ; 31 : 66-73.