

てんかん外科治療の現状

福多真史[†]

IRYO Vol. 72 No. 12 (491-498) 2018

要旨

てんかん外科は薬物治療抵抗性の患者に対して、1回の手術で発作を消失させ、患者のQOLを著しく改善することが可能な治療方法である。てんかん外科の術前検査は、MRIやCTなどの画像検査、頭皮脳波検査が外来で行われるが、それに加えて1-2週間の入院期間に、長時間ビデオ脳波同時記録、脳磁図、脳血流やベンゾジアゼピン受容体の分布を調べるSPECT検査、あるいは高密度脳波計によっててんかん焦点がどこに存在するかを推定する。これらの検査によっててんかん焦点の場所や広がりやを推定することができない症例では、硬膜下電極や深部電極を用いた頭蓋内電極留置術を施行して、発作起始部の同定や脳機能マッピングによる正常脳機能との境界を確認する。

内側側頭葉てんかんでは、外科治療の方が薬物治療と比較して予後が良好なので、薬物抵抗性てんかんの患者では積極的に手術が勧められる。両側に硬膜下電極を留置した側頭葉てんかん症例では、MRIで海馬硬化所見などてんかんの原因病変が認められる症例の方が認められない症例に比較して予後が良好であり、また脳波上の発作起始部が一侧内側の症例の方が、外側あるいは多数部位の症例に比較して発作再燃日が高い。

MRI上病変が認められていても、発作症状と乖離がある場合には頭蓋内電極留置が必要であり、病変あるいは周囲の大脳皮質の発作起始部とてんかん性活動波の伝播様式の確認が必要である。頭蓋内電極による脳機能マッピングで、てんかん焦点が運動野や言語野などの重要な機能部位に存在する場合には、軟膜下皮質多切が有効な場合があり、また発作焦点が広く存在する場合には前方・後方離断術が行われる。

迷走神経刺激療法 (Vagus nerve stimulation: VNS) は、発作焦点が多数部位の症例や全般性てんかんなどの難治性てんかんに対して、開頭手術を行わない治療として広く普及している。国立病院機構西新潟中央病院 (当院) の検討でも VNS 後1年の経過で発作頻度が半分になる症例は50%であったが、その他、発作の程度や発作後のもうろう状態が軽減した症例も含めると9割以上の症例で何らかの軽減が得られていた。

てんかん外科治療は、個々の症例によって根治的治療である焦点切除術、側頭葉切除術、離断手術など、また緩和的治療である迷走神経刺激療法などが選択される。より多くの薬物抵抗性てんかん患者がてんかん外科の恩恵を受けられるように、一般市民あるいは医療関係者への啓発活動が重要である。

キーワード てんかん外科, 難治性てんかん, 焦点切除術, 離断術, 迷走神経刺激療法

国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科 †医師
著者連絡先: 福多真史 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科 〒950-2085 新潟県新潟市西区真砂1-14-1
e-mail: mfuku529@bri.niigata-u.ac.jp

(平成30年1月30日受付, 平成30年7月13日受理)

Current Status of Epilepsy Surgery
Masafumi Fukuda, NHO Nishi-Niigata Chuo Hospital

(Received Jan. 30, 2018, Accepted Jul. 13, 2018)

Key Words: epilepsy surgery, intractable epilepsy, focus resection, disconnection, vagus nerve stimulation

はじめに

適切な抗てんかん薬の投与により、てんかん発作は約7割の患者でコントロール可能といわれている。また最近新しい抗てんかん薬がいくつか販売され、既存の薬物で発作コントロールが不良だった患者が発作抑制あるいは発作軽減の恩恵を受ける機会が増えた。しかし、1剤目の内服で47%、2剤目の変更でさらに13%は発作消失に至るが、3剤目または多剤併用では4%しか発作消失例が増えないという報告があり¹⁾、残りの約3割の患者は多剤併用の薬物治療を行っても発作が残存してしまうということになる。国際抗てんかん連盟では、このような薬剤抵抗性てんかんの定義として、そのてんかんに対して適切とされる抗てんかん薬を単剤あるいは多剤併用で副作用がない範囲の十分な血中濃度で2剤試みても一定期間、1年以上もしくは治療前の最長発作間隔の3倍以上の長い方の期間、発作を抑制できないてんかんと定義している²⁾。てんかん外科は主にこれらの薬物抵抗性てんかんの患者に対して施行されるものであり、1回の手術によって発作を消失させ、患者のQOLを著しく改善させる可能性のある治療方法である。現在行われているてんかん外科について、国立病院機構西新潟中央病院（当院）でのてんかん外科治療の実際を呈示しながらその現状について述べる。

てんかん外科の適応（図1）

成人でのてんかん外科治療の適応については、主に上記に定義された薬物抵抗性てんかんの患者を対象に行われる。またMRIでてんかん病変が認められるかどうか、てんかん焦点が疑われる部位の切除によって後遺症が出現するかどうかにより、焦点切除を含めた根治的なてんかん外科を行うか、緩和的なてんかん外科にとどめるか、薬物治療を継続するかの適応が決まる。小児の場合には、てんかん外科の予後が成人に比較して良好であり、とくにMRIで病変が存在する場合には良好である³⁾。小児ではコントロール不良のてんかん発作は認知的および行動的発達に悪影響を及ぼす可能性があるため早期の手術が望まれる⁴⁾。てんかん外科の適応を決める上で、てんかん発作による発達遅延があるかどうか、また将来的に発達遅延をおこす可能性があるかどうかも重要な因子となる。

てんかん外科の概念

てんかん外科においては、てんかん発作をおこしている領域であるてんかん原性領域（epileptogenic zone：EZ）と呼ばれる部分を切除する必要がある。しかし、EZの定義としてこの領域の切除によって発作消失が得られることとされているために、真のEZを術前に正確にとらえることは不可能である。たとえば術後に発作が残れば、EZが切除しきれていないというのは容易に理解できるが、術後に発作が消失しても切除範囲にEZが含まれていたというだけで、EZ以外の部分も余計に切除した可能性もあるということになる。現在の焦点切除術は少なくともEZを含んだ領域の切除によって術後発作消失を目指すという考え方から、術前検査はこの曖昧な領域を確実に含むような切除範囲を決定するのが目的となる。EZの参考になる領域として、頭皮脳波検査や頭蓋内脳波検査で発作間欠時にてんかん性異常波が認められる範囲である irritative zone、脳波上での発作起始部領域である ictal onset zone、発作時の症状を呈する symptomatogenic zone の各領域があり、これらの領域をさまざまなモダリティを用いて同定し、最終的にEZと思われる領域を推定して切除範囲が決定される。

てんかん外科の術前検査

まず画像検査であるMRIやCT検査により、てんかん発作の原因となる病変があるかどうかを確認し、頭皮脳波検査で病変に一致した発作間欠時のてんかん性異常波が認められるかどうかを判断する。さらに1-2週間の入院検査では、長時間ビデオ脳波同時記録、SPECT検査、脳磁図検査などが行われる。長時間ビデオ脳波同時記録は最も重要な検査で、発作症状を確認するとともに脳波上の発作起始部を同定できれば、EZを推定する上で有用な情報が得られる。SPECT検査は発作間欠時に脳血流あるいはベンゾジアゼピン受容体の集積部位を調べることが可能で、てんかん焦点では脳血流低下、ベンゾジアゼピン受容体の集積低下があり、また発作時には脳血流が増加するといわれている。その他、256チャンネルの高密度脳波計は顔面まで電極を覆うことが可能で、側頭葉てんかんやその他の局在関連性てんかんにおけるてんかん性異常波の双極子（dipole）を推定できる有用な検査法である。

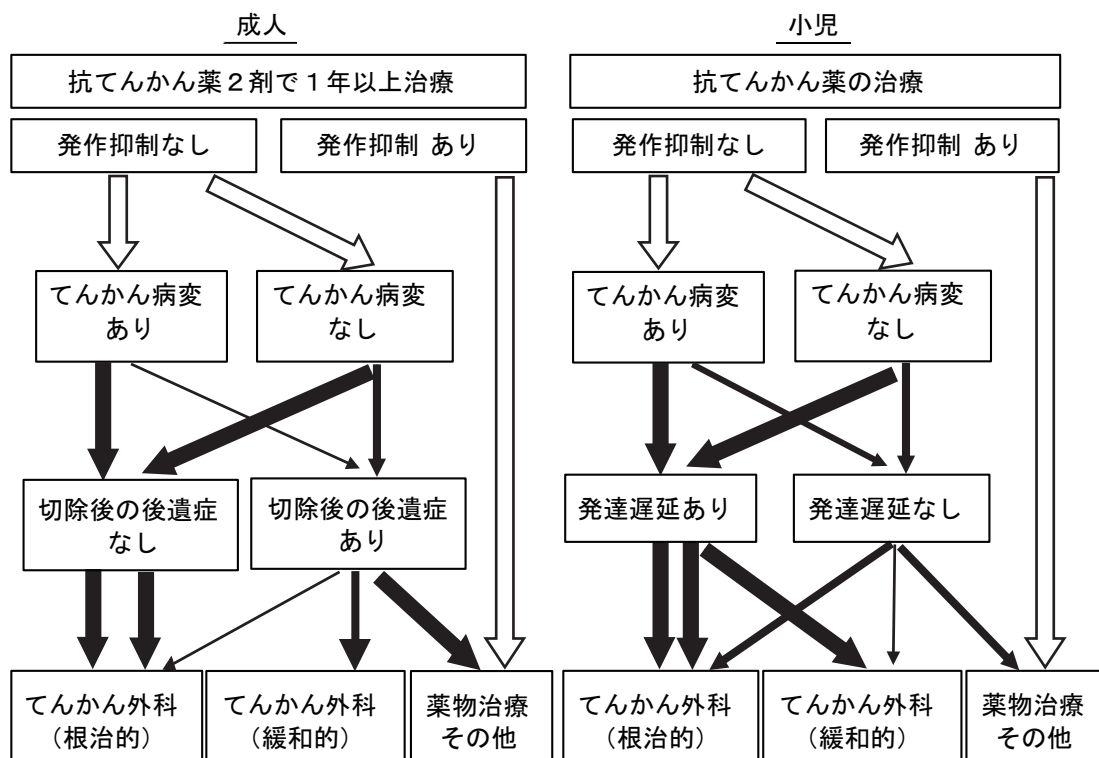


図1 てんかん外科適応のアルゴリズム (左:成人;右:小児)

矢印が太いほどより推奨されることを意味する。成人では薬物抵抗性てんかんが主な適応になり、MRI上てんかん病変があるかどうか、てんかん焦点の切除によって後遺症の可能性があるかどうか適応を決める上で重要な因子となる。小児ではてんかん病変の有無と発達遅延の有無が重要な因子であり、成人よりも予後が良好であるため早期のてんかん外科治療が勧められる。

非侵襲的な術前検査でてんかん原性領域が絞れない場合には、次のステップとして頭蓋内電極による脳波記録が必要になる。基本的に硬膜下電極を用いるが、深部の大脳皮質にてんかん原性が予測される場合には深部電極を併用することもある(図2)。頭蓋内電極を留置した症例では、切除前に脳機能マッピングを施行する。これは留置した電極毎に電気刺激をして直下の脳に機能があるかどうかを確認する検査で、これによって機能が存在している領域、いわゆる functional zone を同定して、切除によって術後に機能脱落をきたさないようにする。

てんかん外科の種類と実際 (表1)

局在関連性てんかんに対しては基本的に根治的治療を目指し、てんかん焦点が多数部位であったり、同定ができなかったり、あるいは機能部位に焦点がある場合には緩和的治療が考慮される。全般てんかんに対しては緩和的治療が主体となる。代表的な治療方法について次に述べる。

1. 前側頭葉・海馬扁桃体切除術

内側側頭葉てんかんに対して行われる標準的な手術方法である。内側側頭葉てんかんはこみ上げるような気持ちが悪い感じ、昔みた懐かしい風景がみえる(デジャブ)などの前兆のあとに意識消失し、手足をもぞもぞさせる自動症、あるいは口をぺちゃぺちゃさせる口部自動症が特徴的な発作症状である。MRIの fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) 画像で海馬が高信号、萎縮所見を示す症例では海馬硬化が疑われ、海馬扁桃体切除術によって発作消失が得られる可能性が高くなる。内側側頭葉てんかんに対する薬物治療と外科治療の予後を比較した研究では、1年後の発作消失率が薬物治療群では8%であったのに対して外科治療群は58%と有意に高かったと報告されている⁵⁾。また、てんかん診療ガイドライン2018においても、薬剤抵抗性側頭葉てんかんに対しての側頭葉切除術はエビデンスの確実性が低く弱い推奨ではあるが、薬物療法に加えて行うことが提案されている⁶⁾。

しかし、側頭葉てんかんにおいても側方性(左右)がわからない場合には両側に頭蓋内電極を留置

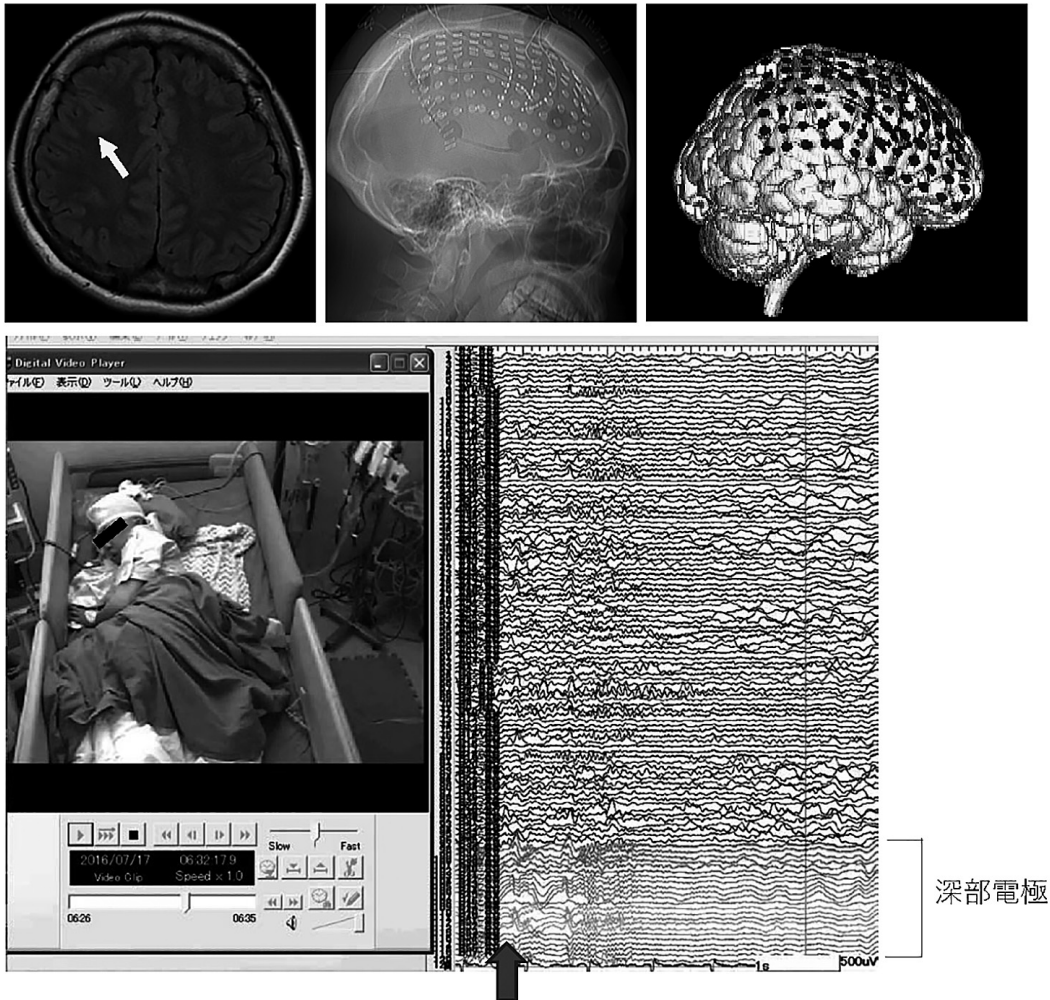


図2 MRIでは右前頭葉に限局性皮質形成異常が疑われ（上段左の矢印）、右前頭葉に広範囲に硬膜下電極を留置し、皮質異常が疑われる大脳皮質の深部に深部電極を4本留置した（上段中央と右）。発作時には深部電極からてんかん性異常波の起始が確認された（下段）。

表1 てんかん外科治療

	根治的手術	緩和的手術
局在関連性てんかん	前側頭葉切除術 海馬扁桃体切除術 焦点切除術 軟膜下皮質多切 大脳半球離断術 前方・後方離断術	迷走神経刺激療法 (脳梁離断術)
全般てんかん		迷走神経刺激療法 脳梁離断術

する場合があります。当院でも側頭葉てんかんに対して手術を施行した239例中38例（16%）に両側に硬膜下電極留置術を施行した。術後2年以上の経過観察が可能であった36例で術後の発作予後を検討した結果、発作消失群はMRI上で海馬硬化やその他てん

かん発作の原因となる病変認められた症例で有意に高く、また頭蓋内電極の発作起始部が一侧の内側起始の方が、一側外側起始あるいは多数部位の症例と比較して術後から発作再燃日までの期間が有意に長かった⁷⁾。文献的にも頭蓋内電極留置術が必要な側頭葉てんかんにおいては、海馬硬化などの病変を認める症例、あるいは側頭葉内側に脳波上の発作起始部を有する症例において予後が良好という報告が多く⁸⁾⁹⁾、我々の成績を支持するものと思われる。

2. 焦点切除術

焦点切除術についてもMRI上病変が認められる症例と認められない症例では手術戦略が異なる。後者においては術前検査である程度てんかん焦点を絞り込めたとしても、切除範囲の同定、あるいは感覚運動機能や言語機能が近くにあれば脳機能マッピン

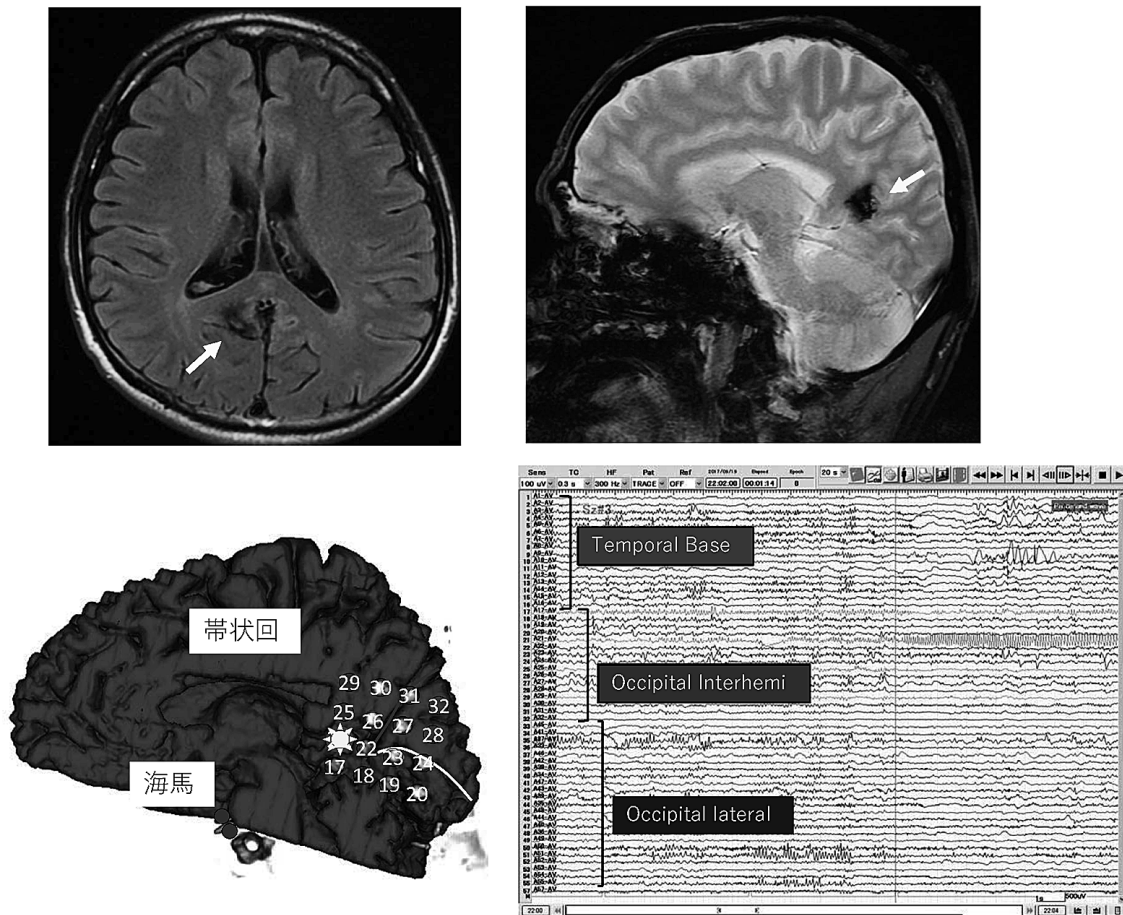


図3 MRI（上段左：FLAIR axial 画像；上段右：T2 * sagittal 画像）では，右頭頂葉内側部に海綿状血管腫と思われる病変が認められた（上段の矢印）．頭蓋内電極による慢性記録では発作起始部は海綿状血管腫の直上の大脳皮質（下段左の星印）で，すぐにその上方の帯状回に発作波が広がり，側頭葉内側の先端部である海馬に伝播した（下段右）．

グの必要性も出てくるために，頭蓋内電極を留置することが多い．前者の場合には頭蓋内電極をスキップして直接病変およびてんかん焦点の切除術を施行することもあるが，画像上の病変とてんかん発作症状が一致していない場合には慎重にすべきである．たとえば，MRIで右頭頂葉内側に海綿状血管腫が認められたが，発作症状は急に動作が停止して口部自動症を呈する内側側頭葉てんかんの発作症状を呈した症例では，血管腫がてんかん原性病変であることを確認するために頭蓋内電極留置を行った．この症例では，頭蓋内脳波記録によって発作起始部は海綿状血管腫直上に確認され，その後側頭葉内側の先端部に伝播する様子が認められた（図3）．

3. 軟膜下皮質多切（Multiple subpial transection : MST）

1987年に Morell ら¹⁰⁾は，機能が存在する部位に

てんかん焦点が認められる症例で，機能を温存しつつ発作を抑制するという方法を提唱した．原理は機能を伝播する方向は垂直方向でてんかん性異常波の伝播する方向は水平方向という仮定のもと，4 mm 間隔で皮質に切れ目を入れるとてんかん性異常波の伝播を遮断し，かつ機能を温存できるということになる．頭蓋内電極による慢性脳波記録によって，発作起始部を左上側頭回に確認し，脳機能マッピングにて同部位で言語機能を認めた症例で，焦点切除術とMSTを施行した（図4）．術後ごく軽度の言語障害が出現したが，3カ月ほどでほぼ消失し，発作も術後5カ月だが消失している．最近のMSTのメタアナリシスの報告¹¹⁾によると，34の研究での212症例の解析結果で，MSTと焦点切除術を施行した症例では術後の発作消失率が55.2%であったのに対してMSTのみでは23.9%と低かった．また機能に関しては，四肢の運動麻痺は直後に19.8%に出現し

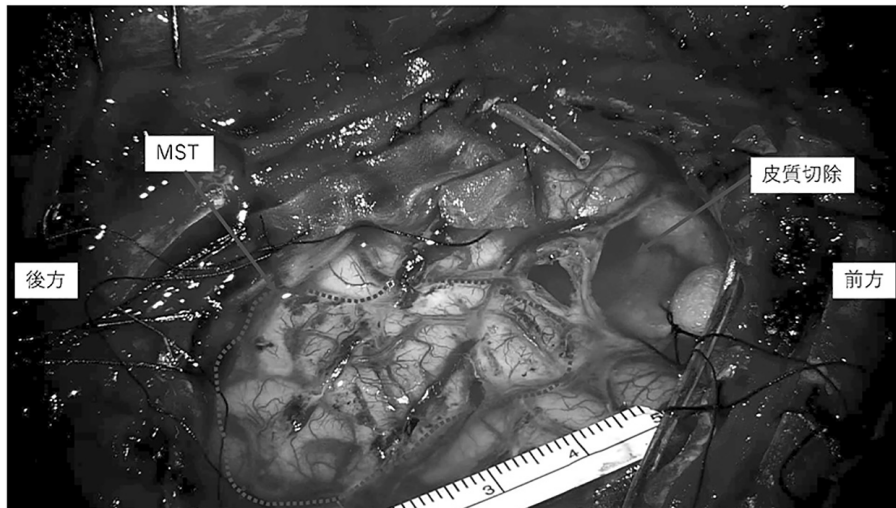


図4 左側頭葉の multiple subpial transection (MST) 後の術中写真
 上側頭回の前方部は皮質切除術が施行され、その後方の言語野についてはMSTが施行されている。

たが、永久的に残存したのは6.6%，言語障害は直後に12.3%，永久残存は1.9%に出現したという結果であった。重要な脳機能部位にてんかん焦点が存在する症例において発作抑制の可能性のある一つの手術手技であるといえる。

4. 前方・後方離断術

2007年にDanielら¹²⁾が後方離断術を報告し、広範囲なてんかん焦点を側頭葉、頭頂葉、後頭葉にもつ症例に対しての有効性について述べている。頭頂葉の一次感覚野の後方の皮質から離断線を大脳鎌まで加えて、脳梁膨大部を離断、側頭葉内側、前方も周囲から離断して、てんかん焦点からの発作活動の伝播を前頭葉まで広げないようにする方法である。生後4カ月からシリーズを形成するスパズムが出現し、発達遅延も認められていた症例で、MRI、発作時SPECT、高密度脳波計検査によって右側頭葉、頭頂葉、後頭葉に広範囲なてんかん原性が疑われ、右側の後方離断術を施行した(図5)。術後に発作は完全に消失し、発達遅延も少しずつ改善している。

5. 迷走神経刺激療法

迷走神経刺激療法 (Vagus nerve stimulation: VNS) は、開頭術によるてんかん外科を施行できない難治性てんかんの症例に対する緩和的治療として、欧米では1990年代から、日本では2010年から保険適用を受け、広く行われるようになった。報告によりてんかんの原因疾患などでのばらつきが大きい

が、メタアナリシスの結果ではおおむね発作頻度が半分以下になる症例が全体の半分程度というのが一般的にいられている治療効果である¹³⁾。てんかん診療ガイドライン2018でも、薬物抵抗性てんかんにおいてVNSを薬物療法に加えて行うことが提案されている⁶⁾。当院でも32例に対してVNSを施行し、刺激後1年以上経過した30例で術後発作頻度が50%以下に減少した症例は15例(50.0%)であった。発作頻度が変わらなかった10例は発作の程度や発作後もうろう状態が軽くなった。発作頻度が50から100%に減少した3例も含めると、2例を除いてVNSによっててんかん発作症状は何らかの改善が認められたことになる。VNSの効果は刺激後2年ぐらいまでは増大するといわれているため、今後も経過観察していく予定である。

終わりに

てんかん外科の現状について当院での手術の実際を呈示しながら記載した。当院は新潟県内、および隣県より難治性てんかんの患者が集まるてんかん拠点病院の一つであるが、まだてんかん外科の恩恵を受けていない難治性てんかんの患者が埋もれている可能性がある。てんかんという病気そのもの、薬物治療、外科治療などについて、精神科、小児科、神経内科、脳神経外科などの神経専門医あるいは一般内科などの非専門医の先生、また一般市民に啓発活動を行い、一人でも多くのでんかん患者に発作のな

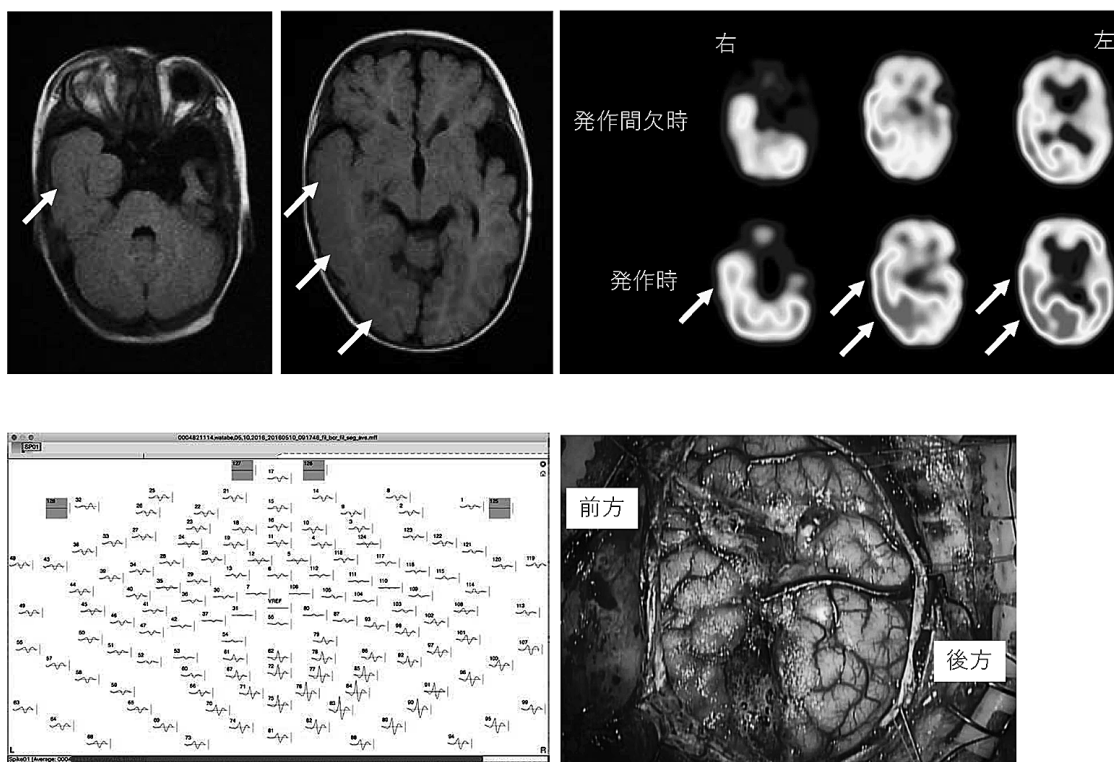


図5 MRIでは右側頭葉、後頭葉に広範囲に皮質形成異常が認められる(上段左の矢印)。発作間欠時、発作時の99mTc-ECD SPECT 所見(上段右)では、発作時に右側頭葉から後頭葉にかけて高灌流が認められた(上段右の矢印)。128チャンネルの高密度脳波計による各電極の原波形により右後頭葉にdipoleが推定された(下段左)。術中の後方離断後の写真では、頭頂葉、後頭葉、側頭葉に離断線が入っている(下段右)。

い生活を送れるようにするのが当院のてんかんセンターとしての使命であり、今後も努力していく所存である。

謝辞：患者の紹介，データの提供および解析におきまして，国立病院機構西新潟中央病院てんかんセンター，新潟大学脳研究所脳神経外科学教室およびその関連病院，新潟大学脳研究所病理学教室，新潟大学脳研究所統合脳機能センターの先生方にご協力いただきましたことに深謝申し上げます。

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) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 314-9 .
- 2) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy : Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 1069-

77.

- 3) Telles-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moein-Afshari F et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010 ; 89 : 310-8 .
- 4) Ryvlin P, Cross JH, Rheims. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol* 2014 ; 13 : 1114-26.
- 5) Wiebe S, Blume WT, Gilvin JP et al. A randomized controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 311-8 .
- 6) 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会. てんかん治療ガイドライン2018. 東京：医学書院；2018.
- 7) 福多真史, 増田浩, 白水洋史ほか. 両側頭蓋内電極留置術を施行した側頭葉てんかんの術後長期予後. *てんかん研究* ; 35 : 383 (抄録).
- 8) Massot-Tarrus A, Steven D, McLachlan RS et al. Outcome of temporal lobe epilepsy surgery evaluated with bitemporal intracranial electrode record-

- ings. *Epilepsy Res* 2016 ; 127 : 324-30.
- 9) Lee RW, Hoogs M, Burkholder DB et al. Outcome of intracranial electroencephalography monitoring and surgery in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2014 ; 108 : 937-44.
- 10) Morrell F Whisler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection : a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg* 1989 ; 70 : 231-9.
- 11) Rolston JD, Deng H, Wang DD et al. Multiple subpial transections for medically refractory epilepsy : a disaggregated review of patient-level data. *Neurosurgery* 2018 ; 82 : 613-20.
- 12) Daniel RT, Meagher-Villemure K Famer JP et al. Posterior quadrant epilepsy surgery : technical variants, surgical anatomy, and case series. *Epilepsia* 2007 ; 48 : 1429-37.
- 13) Englot DJ, Chang EF, Auguste KL. Vagus nerve stimulation for epilepsy : a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011 ; 115 : 1248-55.