

## てんかん外科の適応に関する指針（案）

三原忠紘※

日本てんかん学会ガイドライン作成委員会

委員長 藤原建樹、委員 池田昭夫、井上有史、亀山茂樹、須貝研司

※国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

はじめに

近年、CTに次いで登場したMRIは海馬硬化や皮質形成異常の検出を可能にした。脳波も多チャンネルのデジタル化が進み、頭蓋内から発作時の脳波を記録することが容易になった。SPECT、PET、MEGもてんかん原性に迫る有力な情報を提供する。てんかんの外科治療は、1950年代よりすでに行われていたが、主にこのような診断技術の進歩によって極めて優れた成績が得られるようになり、今日ではてんかん医療の一翼を担う必須のものであることが広く認識されてきた。

てんかん外科の世界の動向を調べたLydersの報告によると<sup>1)</sup>、1996年は1990年に比べて施設数が2倍以上に増加し、これに伴って手術件数も約3倍に増加しているという。てんかん外科施設の急増傾向は本邦でも同じことであり、2004年には43の施設で合計436例の手術が行われた。しかし、年間の手術件数が20例以上は5施設にすぎず、10例に満たない施設が多い。国際抗てんかん連盟ILAEの外科委員会はてんかん外科施設を二段階に分け、一次施設(basic epilepsy surgery center)の望ましい手術件数を年間20～30例としている<sup>2)</sup>。

本邦の外科治療の歴史が浅く、未熟な段階にあることは否めないため、治療水準の向上と倫理性の確立をはかるためにも、学会としての適応指針を定める必要がある。しかし、この適応指針は現時点のてんかん医療の状況下で外科治療をどのように位置づけるかの考え方を示したものにすぎない。外科治療は他の治療手段と相対的な関係にあるので、特効薬の出現や遺伝子治療の実現、てんかん原性領域そのものが描出される診断機器の登場、あるいは手術についても画期的な方法が開発されれば、当然のことながら、異なったものになるだろう。なお、1997年に朝倉らの共同研究グループによって「てんかん外科治療の基本指針」が出版されている<sup>3)</sup>。

### 1. 外科治療が可能なたんかん

---

1. 手術が可能なたんかんは5つのグループに分けることができる。

内側側頭葉てんかん

b. 器質病変が検出された部分てんかん

- c. 器質病変を認めない部分てんかん
  - d. 一側半球の広範な病変による部分てんかん
  - e. 失立発作をもつ難治てんかん
2. すべてが症候性で、しかも局在関連性（焦点性）がほとんどである。
  3. 手術を考慮する際には、てんかん診断が正しいことが前提である。
- 

## 解説

手術対象は、今日、手術が可能なたんかん（surgically remediable epilepsies）と呼ばれ、5つのグループに分けることができる<sup>4,5)</sup>。すべてが症候性で、しかも局在関連性（焦点性）がほとんどである。なお、手術を考慮するからには、病因、発作症状、脳波所見などから、てんかん診断（ここで言うてんかん診断とは、てんかん類型診断・てんかん症候群診断・てんかん発作型診断のすべてを含む）が正しいことが前提である。例えば、前頭葉てんかんの補足運動発作といった診断が正しくなされている。

### 1) 内側側頭葉てんかん

内側側頭葉てんかんとは、発作発射が側頭葉の内側構造（海馬、海馬傍回、扁桃体など）から起始する症例であり、その病理学的基盤としては、限局性の良性腫瘍や皮質形成異常、また明らかな病因を認めないこともあるが、海馬硬化が最も多い。この海馬硬化を伴う症例は、臨床経過、発作症状、画像所見、予後などがほぼ共通していることから、一つの症候群とみなされるようになった<sup>6)</sup>。10歳前後に発症し難治に経過する成人の部分てんかんの最たるものであり、外科治療の成績も優れていることから、てんかん外科全体の60～70%を占める。手術は、側頭葉前部切除術が行われていたが、内側構造を選択的に切除する扁桃体海馬切除術が理に適っており、最近はこの方法が普及しつつある。

Wiebe Sらは、手術適応があると判断された80例を無作為に外科治療群（40例）と薬物治療群（40例）に二分し、治験開始後、いずれの場合も1年間の経過を観察した<sup>7)</sup>。外科治療群は、術前検査を行った後、最終的に36例が手術を受けた。40例中の58%（手術例の64%）に発作が消失した。薬物治療群では、再度、治療が試みられ、3例（8%）に発作が消失した。外科治療群は、QOLについても有意な改善がみられ、手術による合併症を考慮しても、薬物治療群より優れていた。この研究はアメリカ神経学会によるエビデンス分類のClass-Iに該当する。神経学会やてんかん学会などによる合同委員会は、外科治療の文献を検索し、24の施設で行われた手術成績を集計した<sup>8)</sup>。これらの報告はいずれもエビデンス分類のClass-IVに該当するが、1952例中の67%は発作が消失していた。この成績はWiebe Sらの結果と同様であることから、内側側頭葉てんかんの外科治療は、発作に対してだけでなくQOL

や社会心理学的観点からも、薬物治療より明らかに優れていると結論づけた。

## 2) 器質病変が検出された部分てんかん

ここでいう器質病変とは、限局性の良性腫瘍、血管腫、皮質形成異常、外傷や血管障害による脳軟化巣などのことであり、今日では、高分解能MRIの出現によって、そのほとんどが検出されるようになった。最も多いのは皮質形成異常である。ほとんどは新皮質、すなわち、側頭葉の外側皮質、前頭葉、頭頂葉、および後頭葉に認められる。外科治療では、このような領域から発作が起始するてんかんを新皮質てんかんと呼び、内側側頭葉てんかんと区別して扱うことが多い。新皮質てんかんの外科治療については、すでに本学会のガイドラインが作成されているので詳細は割愛する<sup>9)</sup>。

## 3) 器質病変を認めない部分てんかん

発作症状や脳波所見から部分てんかんであることは明らかであるが、MRIで器質病変が検出されない症例をいう。多くは新皮質てんかんであり、この領域の外科治療の10～15%を占める<sup>8)</sup>。外科戦略としては、発作症状の詳細な分析と発作時SPECTやMEG所見なども参考にして、硬膜下電極を慢性留置して頭蓋内脳波記録を行う<sup>9)</sup>。その所見に基づいて発作が起始するてんかん原性領域を切除することになるが、切除範囲は概して広くならざるを得ない。現状では発作が消失する可能性は手術した症例の50%に達しない<sup>10,11)</sup>。

## 4) 一側半球の広範な病変による部分てんかん

乳児片麻痺、半側巨脳症、広範な皮質形成異常、Sturge-Weber症候群、Rasmussen症候群といった一側半球の広範な病変によって発作が起こる症例であり、手術は複数の脳葉切除、または半球切除術が行われる。半球切除術では、片麻痺や半盲、優位側では言語障害が起こるので、このような機能障害がすでに存在する症例が手術の対象となる。しかし、6～10歳以下の小児では、脳の可塑性により健側半球が代償して働き、言語機能についてもかなりの回復が期待できる。手術成績はよく、70%以上の症例で発作が消失する<sup>12,13)</sup>。なお、Rasmussen症候群では運動麻痺と脳萎縮が進行性に増悪するので、片麻痺が完成しなくても手術は早めに行った方がよい。

## 5) 失立発作をもつ難治てんかん

Engelらは1986～1990年の5年間に世界の主な施設で行われた約6000例の手術を集計しているが、その内の9.4%が脳梁離断術である<sup>14)</sup>。脳梁を離断すると発作の両側同期化が抑制されることから、その当時は半球切除術の適応となる症例や前頭葉てんかんに対しても期待されていたようである。今日、脳梁離断術の適応は急激に転倒し外傷が絶えない発作(失立発作)を持つ症例(Lennox-Gastaut症候群などに代表される)に限られる。これらの発作頻度が約60%の症例で術前の50%以下に減少する<sup>15,16,17)</sup>。小児では、成人に比べ、離断症候群がでにくく、全離断の方が部分離断より効果が大きい<sup>16,18)</sup>。しかし、1～2年後に再発

しやすいという報告もある<sup>19)</sup>。なお、欧米では、脳梁離断が適応となる症例は迷走神経刺激が一次選択とされる傾向にある<sup>20,21)</sup>。

## 2. 薬剤抵抗性の見極めと手術時期

---

1. 手術対象は薬物抵抗性の症例に限られる。
  2. 2ないし3種類の抗てんかん薬による単剤療法または併用療法がなされている。
  3. 発作の抑制されていない状態が2年以上持続している。しかし、小児では2年を待たず、より積極的に外科治療を考慮した方がよい。
- 

### 解説

手術で発作が根治し、機能障害も全く起こらないならば、薬物治療を引き合いに出す必要はない。しかし、術前の検索からは発作が確実に消失すると思われた症例でも、再発することがあるので、発作が治ることを術前に確約することはどんな場合でもできないだろう。しかも、機能障害は全く起こらなかったとしても、手術は脳の一部の切除、あるいは神経連絡の遮断であり、脳になんらかの非可逆的な侵襲が及ぶことに変わりはない。予期せぬ合併症も稀には起こり得るので、手術侵襲や合併症の可能性を考えると、外科治療の対象は、薬物治療で発作を抑制できない症例であり、規則的な服薬で発作が止まっている症例や前兆のみの症例に対しては、外科治療は推奨できない。薬物治療の原則については、「成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン」に詳述されている<sup>22)</sup>、2種類の抗てんかん薬の単剤あるいは併用療法の後に、さらなる薬物治療で発作が抑制される可能性は乏しい<sup>22,23)</sup>。従って、難治性を見極めは、2種類もしくは3種類の適剤の単剤療法、または併用療法で効果がなければ十分と考えられる。

薬剤抵抗性の判定には、ある程度の観察期間が必要であるが、2年以上を推奨と規定しているガイドラインや意見が多い<sup>2, 24, 25)</sup>。しかし、早期発症で難治に経過し発達の停止や退行が危惧される破滅型てんかん(catastrophic epilepsies)や、発作頻発による全身状態の悪化により生命が危ぶまれる症例では、2年も待つことはできない。ILAEの外科委員会は、小児については罹病2年以内での手術を勧めている<sup>2)</sup>。

## 3. 手術適応と手術成績の関係

---

1. 手術適応は手術成績と表裏一体の関係にある。
2. 内側側頭葉てんかんと限局した器質病変による症例、あるいは一側半球の広範な病変による症例では、手術成績が優れているので、早期から外科治

療を視野に入れて診療し、手術のタイミングを逃さないこと。

3. 機能障害が起こる可能性が高い症例や MRI 所見を認めない症例、また脳梁離断術の適応となる症例では、より慎重な対応が求められる。

---

## 解説

薬物治療の側から難治性を規定すると、2 剤の投与と 2 年の治療期間が必要であり、その後に発作が消失する確率は 10%以下にすぎなかった。そこで、発作による QOL の影響を重視すると、手術の成功率が高く、機能障害も軽くて受容できるならば、2 剤・2 年後の発作消失率に賭けるよりは、外科治療に期待した方がよいという考え方が成り立つ。好例は内側側頭葉てんかんであるが、MRI で限局した器質病変が検出された症例も、病変の部位と広がりによるが、内側側頭葉てんかんに準じた成績が得られる。一側半球の病変による症例も、対側半球の機能が健全であることが前提になるが、優れた成績が得られるので、このグループに含まれる。これらの症例では発症早期から外科治療を視野に入れて診療し、手術のタイミングを逃さないことである<sup>26)</sup>。海馬硬化や皮質形成異常などの検出には MRI の FLAIR 画像が適している。

一方、手術してもよくなる可能性が低い、あるいは重篤な機能障害が確実に起こる場合は、長期の多剤併用にならざるを得ない。その後に行われる外科治療は今日でもやむを得ない手段 (last resort) であり、運動麻痺や記憶障害、失語症などを覚悟しなければならない症例、MRI で限局性病変を認めない部分てんかん、あるいは脳梁離断術の適応となる症例がこのグループにはいる。

## 4. てんかん外科が目指すもの：QOL の改善

- 
1. 外科治療は、発作を止めることだけでなく、QOL の改善を目指している。
  2. 発作による QOL の障害を様々な視点から評価すべきである。
  3. 患者・家族も手術の意義をよく理解していることが重要である。
- 

## 解説

反復する臨床発作は、転倒、受傷、火傷、熱傷などの発作自身に起因する事故に加え、患者や家族に対して何時、起こるかもしれない大きな不安をもたらす。就学、就労、家庭・社会生活などに様々な支障をきたし、車の運転はできず、心理的葛藤は計り知れない。このような社会心理学的影響とは別に、生物学的機序として、発育段階にある小児では、発作の頻発で発達停止や退行が起こり得る。小児に限らないが、発作のある状態が長く続くと、てん

かん病態も進行し難治化が助長される。長期の薬物治療による副作用も無視できない。いずれも QOL の障害に繋がることである。手術すべきか否かの手術適応の問題は、個々の症例については、単純ではない。外科治療の目的は発作を止めることだけでなく、最終的には発作の消失に伴った QOL の改善という主観的、個別的な事柄を対象にしている。従って、発作の内容や頻度にある一定の基準を設けて手術適応を画一的に規定するようなことはできない。ことに発作消失の可能性が低い、あるいは機能障害の可能性が高い症例では、患者の全体像（生活状況、心理状態、知的レベル、合併疾患など）を把握した上で、よい結果が得られなかった場合も想定して判断しなければならない。このような評価あるいは判断は、てんかん原性の同定と切除という外科的な領分とは次元を異にしているので、外科医単独の視点ではなく、てんかん臨床に精通した医師、ソーシャルワーカー、臨床心理士、作業・理学療法士、看護師などからなる「てんかん外科医療チーム」として行われることが望ましい。

手術の意義は、手術で得られるもの（発作の消失に伴った QOL の改善）と失うもの（機能障害や合併症）とのバランスの上に成り立っている。患者・家族もこの得失をよく理解し、治療者と共に目標に立ち向かう主体的な姿勢が望まれる。なお、手術が終われば、すべてが解決するものでもない。自立した生活に復帰するための支援（カウンセリングや就労訓練）を必要とする患者も多いので、手術は、てんかんの包括医療の体制が整った、しかも多くの経験を積んだ施設で行われることが望ましい。

## 引用文献

- 1) Lüders HO. Protocols and outcome statistics from epilepsy surgery centers. In: Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy Surgery*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 973-977.
- 2) Binnie CD, Polkey CE. Commission on neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41:1346-1349.
- 3) 「難治てんかんに対する外科治療：その運用と倫理性の確立」共同研究グループ. てんかん外科治療の基本指針 (1997). 朝倉哲彦, 編, pp1-37, 渡邊一功, 発行. 名古屋大学医学部小児科, 1997.
- 4) Duchowny MS, Harvey S, Sperling MR, Williamson PD. Indications and criteria for surgical intervention. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Lippincott Raven, 1998: 1677-1685.

- 5) Engel J Jr, Cascino GD, Shield WD. Surgically remediable syndromes. *ibid.*1998: 1687-1696.
- 6) Wieser H. ILAE Commission Report: mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45:695-714.
- 7) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New Eng J Med* 2001;345:311-318.
- 8) Engel J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Neurol* 2003;60:538-547.
- 9) 亀山茂樹、日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告. 新皮質てんかんの外科治療ガイドライン. *てんかん研究* 2005;23 : 167-170.
- 10) Spencer SS, Lee A. Nonlesional neocortical epilepsy: Invasive evaluation. In: Luders HO, Comair YG eds. *Epilepsy Surgery*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1026-1033.
- 11) Blume: Indices of resective surgery effectiveness for intractable nonlesional focal epilepsy. *Epilepsia* 2003;45: 46-53.
- 12) Tuite GF, Polkey CE, Harkness W. Hemispherectomy. In: Oxbury J, Polkey C, Duchowny M, eds. *Intractable Focal Epilepsy*. London, W.B. Saunders, 2000: 715-733.
- 13) Holthausen H, May TW, Adams CTB, Andermann F, Comair Y, Dalalande O, et al. Seizure post hemispherectomy. In: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H, eds. *Paediatric Epilepsy syndromes and Their Surgical Treatment*. London, John Libbey & Company Ltd, 1997: 749-773.
- 14) Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York,

Raven Press, 1993: 609-621.

15) Blume WT. Corpus callosotomy: A critical review. In: Tuxhorn I, Hithausen H, Boenigk H, eds. Pediatric Epilepsy Syndromes and Their Surgical Treatment. London, John Libbey & Company Ltd, 1997: 815-829.

16) Spencer SS, Spencer DD. Seizure types: Results of partial and complete callosotomy in adults. In: Reeves AG, Poberts DW, eds. Epilepsy and the Corpus Callosum 2nd ed. New York, Plenum Press, 1995:145-152.

17) Polkey C. Functional surgery for epilepsy. In: Oxbury J, Polkey C, Duchowny M, eds. Intractable Focal Epilepsy. London, W.B. Saunders, 2000: 735-750.

18) Maehara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia* 2001; 42:67-71.

19) Pressler RM, Binnie CD, Elwes RDC, Polkey CE. Return of generalized seizures and discharges after callosotomy. *Adv Neurol* 1999; 81:171-182.

20) Gates JR, DePaola L. Corpus callosum section for epilepsy. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, eds. The Treatment of Epilepsy, 2nd ed. Malden, Blackwell Science Ltd, 2004: 798-811.

21) Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2006;47:115-122.

22) 井上有史、日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. *てんかん研究* 2005;23 : 249-253.

23) Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *New Eng J Med* 2000;342:314-319.

24) Bourgeois BFD. General concepts of medical intractability. In: Lüders HO, Comair YG, eds. Epilepsy Surgery, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:63-68.



25) Sakamoto AC, Benbadis SR, Godoy J, Ikeda A, Lee B, Lim S, et al.. Essentials for establishment of an epilepsy surgery program. *ibid.* 2001:979-986.

26) Mihara T, Inoue Y, Matsuda K, Tottori T, Otsubo T, Watanabe Y, et al. Recommendation of early surgery from the view of daily quality of life. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 3): 33-36.