

## 総説 てんかんの外科治療

金谷康平<sup>1)2)\*</sup> 堀内哲吉<sup>1)</sup>

- 1) 信州大学医学部脳神経外科学教室  
2) 信州大学医学部附属病院てんかん診療部門

### Epilepsy Surgery

Kohei KANAYA<sup>1)2)</sup> and Tetsuyoshi HORIUCHI<sup>1)</sup>

- 1) *Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine*  
2) *Division of Epilepsy, Shinshu University Hospital*

**Key words:** epilepsy, epilepsy surgery, drug-resistant epilepsy, comprehensive epilepsy treatment  
てんかん, てんかん外科, 薬剤抵抗性てんかん, 包括的てんかん診療

#### I はじめに

「てんかん」とは脳の神経細胞の異常な電気活動により、一過性の「てんかん発作」が繰り返し生じる疾患である。てんかんは乳幼児から成人・老年に至る全年齢層に及ぶ神経疾患であり、有病率は約1%, 日本での患者数は約100万人と推定される common disease と呼べる神経疾患である。てんかんの一般的な治療は抗てんかん薬による薬剤治療が中心であるが、1/3の患者は抗てんかん薬で十分な発作コントロールができない薬剤抵抗性てんかん（難治てんかん）患者である。薬剤抵抗性てんかんに対しては外科治療を検討する必要があるが、本総説ではてんかんの外科治療について概説する。

#### II てんかん外科の歴史

てんかん外科手術の歴史は、脳波が Hans Berger により初めて発見された1929年<sup>1)</sup>よりも古く1886年にイギリス人の Victor Horsley に始まり<sup>2)</sup>、1世紀以上の歴史がある分野である。脳機能局在を解明した Wilder Penfield の功績<sup>3)</sup>に代表されるように、てんかん外科の歴史は、脳機能解明や脳神経外科の発展に大きく寄与してきた。

日本のてんかん外科は、スイスの外科医である Emil Theodor Kocher のところで学んだ伊藤隼三<sup>4)</sup>により

開始され発展してきた。しかし、てんかん外科は1960年代後半以降の学園紛争もあいまってロボットミーク手術に代表される精神外科の一つとみなされ、一時期不毛な時代があった<sup>5)</sup>。その後は現在までてんかん外科研究や手術手技は継承発展し、本邦では現在年間約1200件のてんかん手術が施行されている<sup>6)</sup>。

#### III てんかん外科の必要性

一般的にてんかん治療は抗てんかん薬による薬剤治療が中心である。抗てんかん薬の効果は、1剤目での発作抑制率が47%, 2剤目で13%, 3剤目以上では4%である<sup>7)</sup>。つまり、36%の患者が薬剤コントロールが不良な、薬剤抵抗性てんかん（難治てんかん）患者である。本邦では2006年以降に、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミドといった新規抗てんかん薬が使用できるようになったが、薬剤による発作抑制率は以前と変わらず、薬剤抵抗性てんかんの割合は減少していない<sup>8)</sup>。てんかん発作のコントロールが不良であると quality of life (QOL) が著しく下がることに加えて、怪我、溺水、突然死 (sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP)) などの危険性が高くなる<sup>9)</sup>。そのような薬剤抵抗性てんかん患者に対して、てんかん外科治療を検討する必要がある。ガイドラインでは「適切に選択された2種類以上の抗てんかん薬で単独あるいは併用療法が行われても、発作が継続した一定期間（1年以上、もしくは治療前の最長発作間隔の3倍以上の期間）抑制されていないてんかんを薬剤抵抗

\* Corresponding author: 金谷康平 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部脳神経外科学教室  
E-mail: kanaya@shinshu-u.ac.jp

性てんかんと分類し、外科治療適応を検討する」と謳われている。さらに小児では機能的にも生命的にも早期の手術が望まれることが言われており、これはコントロール不良なてんかん発作などにより、正常な脳の発達が阻害される可能性があるからである<sup>10)</sup>。

このような薬剤抵抗性てんかんは繰り返す発作によるリスクや、日常では自動車運転や就労の制限など患者のQOLを大きく損なってしまう<sup>11)</sup>。またてんかに要する直接および間接コストの80%が薬剤抵抗性てんかんによるとされ<sup>12)</sup>、医療従事者の労力や医療費から見ても大きな問題である。適切な外科治療は患者の発作をコントロールし、ときにはてんかんを治癒することも可能である。よって外科治療は、患者の人生を変えうる手段 (life-changing procedure) となるが<sup>13)</sup>、実際には薬剤抵抗性てんかん患者の多くは適切なタイミングで外科治療を受けていないことが世界的にも問題になっている<sup>14)</sup>。

てんかん手術が有効な患者は国内で年間約3,000例 (長野県の人口では年間約50人) いると推測されているが<sup>15)</sup>、本邦でのてんかん外科施行施設は2022年3月時点で48施設 (26都道府県) のみ<sup>16)</sup>であり、地域による治療格差が大きいことが問題である。専門的なてんかん診療を行う医師が限られていることや、外科治療を受けることができる施設が限られていることなどから、我が国では多くの患者が外科治療も含めた適切なてんかん診療を享受していない可能性がある<sup>2)</sup>。

#### Ⅳ てんかん外科の実際

てんかん外科を考える際には、てんかんを惹起する電気生理的な原因部位 (てんかん焦点) がどこにあるのかを特定することが重要である<sup>17)</sup>。例えばMRIで検出できる海馬硬化症や限局性皮質異形成、また胚芽異形成性神経上皮腫瘍や神経節膠腫などの脳腫瘍はてんかん焦点となりやすく、発作時ビデオ脳波や発作間欠期脳波、Positron Emission Tomography (PET)、Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) などの検査結果もその病変と合致するのであれば、その病変を切除することでてんかんは治癒する可能性がある。このようにてんかん焦点が診断可能であり、かつその領域を切除しても後遺症がないか、あるいは受容可能な範囲の後遺症が考えられる場合は、外科的切除の対象となる。外科治療可能なてんかん (surgically remediable syndromes) として①内側側頭葉てんかん、②器質病変が検出された焦点てんかん、

③器質病変を認めない焦点てんかん、④片側半球の広範な病変による焦点てんかん、⑤脱力発作をもつ難治てんかんの5つのてんかん症候群がある<sup>13)</sup>。この中で①～③はてんかん焦点を切除する手術 (焦点切除術、海馬扁桃体摘出術など) であり、④は発作伝播を遮断する手術 (半球離断術) である。焦点切除術に先立ち、詳細な焦点評価のために頭蓋内脳波測定を行うこともある。これらの手術ではてんかんの根治が見込める手術であるが、⑤は発作伝播を抑える手術 (脳梁離断術など) であり、緩和的な治療である。てんかん外科の中でも薬剤抵抗性側頭葉てんかんに対する手術治療成績は、薬剤治療に対しての優位性が無作為化比較試験で示されており<sup>18)</sup>、その中でも海馬硬化症に伴う内側側頭葉てんかんに対しての手術の有効性は80%と非常に高く、外科治療の有効性が最も高いてんかんの一つである<sup>19)</sup>。このような開頭手術以外にも迷走神経刺激療法という植込み型の電気刺激装置により頸部の迷走神経を刺激し、てんかん発作を緩和させる治療法もある<sup>20)</sup>。

さらに海外では脳深部に電極を留置し電気刺激を行う脳深部刺激療法<sup>21)</sup>や、発作に合わせて電気刺激を行う responsive neurostimulation (RNS)<sup>22)</sup>などの新たな治療法が出てきており、その有効性が示されてきている。これはいずれも本邦ではまだ使用できないが、特にてんかん焦点が切除できない場所にある場合に期待ができる新たな治療法である。てんかんにおける検査や治療は今後も進歩していく分野であると考えられる。

図1にてんかん外科の治療アルゴリズムを示す。この中で手術に先立ち焦点診断のために頭蓋内脳波を施行することがあるが、それには硬膜下電極を用いた頭蓋内脳波 (intracranial electroencephalography with subdural grid electrodes : SDG) と脳深部電極を用いた頭蓋内脳波 (Stereotactic electroencephalography : SEEG) がある。SEEGは従来のSDGでは評価することが困難であった脳深部 (島回、帯状回、海馬など) からの脳波測定が可能となり、より正確な診断・治療に寄与することが期待されており<sup>23)</sup>、欧米ではすでにSEEGがSDGを上回ってきている<sup>24)</sup>。SEEG増加の要因は、開頭を要するSDGよりも開頭を要しないSEEGの侵襲の低さに加え、元来SEEGの電極留置術は定位脳手術装置が用いられてきたが、昨今ではより短時間かつ正確に実施可能となる能動的定位装置 (ロボットガイド) が開発され普及してきていること

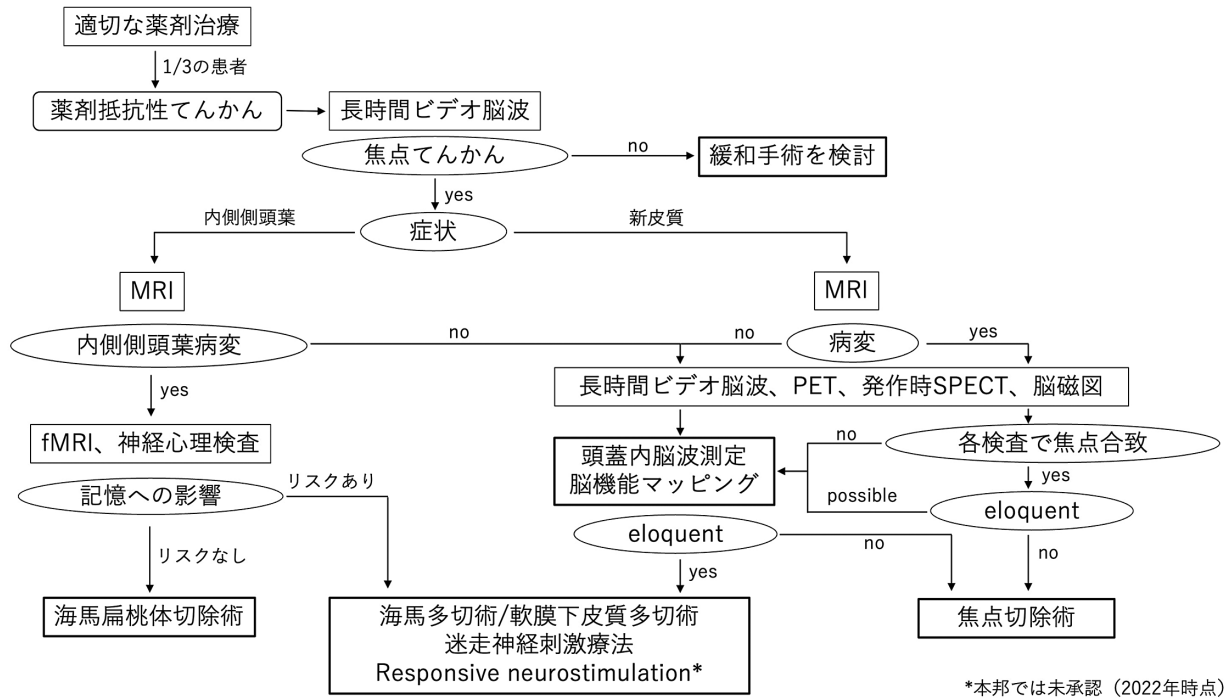


図1 てんかん外科治療アルゴリズム (文献25より引用・改変)

が大きく影響している。本邦の SEEG の歴史は欧米と比べて浅く、まだ十分な普及はしていないが、2020年度診療報酬改定にて能動的定位装置を用いた頭蓋内電極植込術が保険収載（7本以上の電極による場合、96,850点）されたことから、本邦でも SEEG は薬剤抵抗性てんかんに対する重要な治療戦略の一つとして、今後の普及と発展が期待される。

## V おわりに

てんかん患者の約3割は薬剤治療が奏功しない薬剤抵抗性てんかんである。薬剤抵抗性てんかんに対しては、さらなる検査やてんかん外科を検討する必要があるため、手術適応を判断することのできる専門医や専門施設との連携が必要となる。適切なてんかん外科治療はてんかん発作を改善させ QOL の向上に寄与したり、てんかんの根治も期待できる可能性のある重要な治療である。

## 文 献

- 1) 山口成良：Hans Berger のヒトの脳波の発見とその後の脳波学の発展 Hans Berger の年代記も含めて。精神神経誌 110：134-143, 2008
- 2) Meador KJ, Loring DW, Flanigin HF：History of epilepsy surgery. J Epilepsy 2：21-25, 1989
- 3) Penfield W, Boldrey E：Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain 60：389-443, 1937
- 4) Ito H：Experimentelle Beiträge zur Ätiologie und Therapie der Epilepsie. Dtsch Z Chir 52：225-292, 1899
- 5) 馬場啓司：てんかん外科40年の歩み。Neurol Surg 44：813-814, 2016
- 6) Mikuni N, Usui N, Otsubo H, et al：Current Status and Future Objectives of Surgical Therapies for Epilepsy in Japan. Neurol Med Chir (Tokyo) 61：619-628, 2021
- 7) Kwan P, Brodie MJ：Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 342：314-319, 2000
- 8) Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P：Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs：A 30-Year Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol 75：279-286, 2018

- 9) Sperling MR : Sudden Unexplained Death in Epilepsy. *Epilepsy Curr* 1 : 21-23, 2001
- 10) てんかん診療ガイドライン2018, 日本神経学会 (監) pp 91-99, 医学書院, 東京, 2018
- 11) Hamiwka L, Macrodimitris S, Tellez-Zenteno JF, et al : Social outcomes after temporal or extratemporal epilepsy surgery : a systematic review. *Epilepsia* 52 : 870-879, 2011
- 12) Begley CE, Famulari M, Annegers JF, et al : The cost of epilepsy in the United States : an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia* 41 : 342-351, 2000
- 13) 岩崎真樹, 飯島圭哉, 高山裕太郎, 木村唯子, 金子 裕 : てんかん外科の課題とみらい. *Jpn J Neurosurg* 28 : 326-333, 2019
- 14) Baca CB, Pieters HC, Iwaki TJ, Mathern GW, Vickrey BG : "A journey around the world" : Parent narratives of the journey to pediatric resective epilepsy surgery and beyond. *Epilepsia* 56 : 822-832, 2015
- 15) 日本てんかん外科学会ホームページ <https://plaza.umin.ac.jp/~jess/index.html>
- 16) 日本てんかん学会ホームページ <https://square.umin.ac.jp/jes/>
- 17) Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W : The epileptogenic zone : general principles. *Epileptic Disord* 8 : S1-S9, 2006
- 18) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M : Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345 : 311-318, 2001
- 19) Clusmann H, Schramm J, Kral T, et al : Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 97 : 1131-1141, 2002
- 20) Binnie CD : Vagus nerve stimulation for epilepsy : a review. *Seizure* 9 : 161-169, 2000
- 21) Salanova V : Deep brain stimulation for epilepsy. *Epilepsy Behav* 88S : 21-24, 2018
- 22) Skarpaas TL, Jarosiewicz B, Morrell MJ : Brain-responsive neurostimulation for epilepsy (RNS<sup>®</sup> System). *Epilepsy Res* 153 : 68-70, 2019
- 23) Iida K, Otsubo H : Stereoelectroencephalography : Indication and Efficacy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 57 : 375-385, 2017
- 24) Abou-Al-Shaar H, Brock AA, Kundu B, Englot DJ, Rolston JD : Increased nation-wide use of stereoencephalography for intracranial epilepsy electroencephalography recordings. *J Clin Neurosci* 53 : 132-134, 2018
- 25) Jobst BC : Treatment algorithms in refractory partial epilepsy. *Epilepsia Suppl* 8 : 51-56, 2009

( R 4. 6. 24 受稿 ; R 4. 7. 12 受理 )