



# てんかん外科の基礎と新しい外科治療

国立精神・神経医療研究センター 脳神経外科 てんかん診療部  
飯島圭哉

# アウトライン

## てんかん外科とは

- 薬剤抵抗性てんかんとてんかん外科の適応
- 術前精査から適応決定
- てんかん外科の種類

## 根治的てんかん外科

- 海馬硬化症に対する側頭葉手術
- 大脳半球離断術

## 緩和的なてんかん外科

- 脳梁離断術
- 迷走神経刺激療法

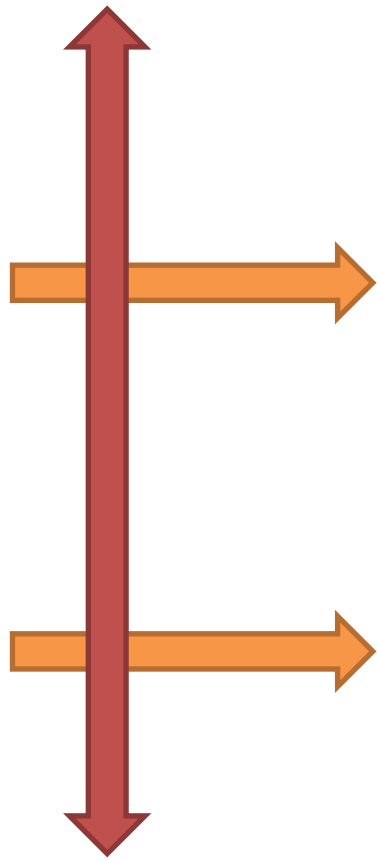
# 薬剤抵抗性とてんかん外科

# 抗てんかん薬による治療と外科治療

次の薬剤で発作消失に至る見込み		
1剤目	45.7%	820 / 1795
2剤目	28.0%	208 / 742
3剤目	23.6%	78 / 330
4剤目	15.0%	21 / 140
5剤目	14.1%	10 / 71
6剤目	14.0%	6 / 43
7剤目	6.67%	1 / 15
8剤目	0%	0 / 9
9剤目	0%	0 / 5
10剤目	0%	0 / 2
11剤目	0%	0 / 1

十分な薬物治療

30%は薬剤抵抗性てんかん



**外科治療①** (外科治療に相応しいてんかん)

- 内側側頭葉てんかん (海馬硬化症)
- 腫瘍関連てんかん
- 画像的に明らかな局所の限局性皮質異形成
- 海綿状血管腫 など

**外科治療②**  
 難しいてんかんに対する外科治療  
 緩和的外科治療  
 脳梁離断術  
 迷走神経刺激療法 (VNS)

そもそも外科治療が困難(多い)

# 薬剤抵抗性てんかんの判定と外科治療（ガイドライン）

## CQ 9-4

外科治療検討のタイミングはどのように決めるか

- 適切に選択された**2種類以上の抗てんかん薬**を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抑制されない**てんかんを薬剤抵抗性てんかんと分類し、外科治療適応を検討する。継続した一定期間とは、1年以上（もしくは治療前の発作間隔の3倍以上の期間）とされている。小児ではさらに早期の手術が考慮されるべきである。

## CQ 9-5

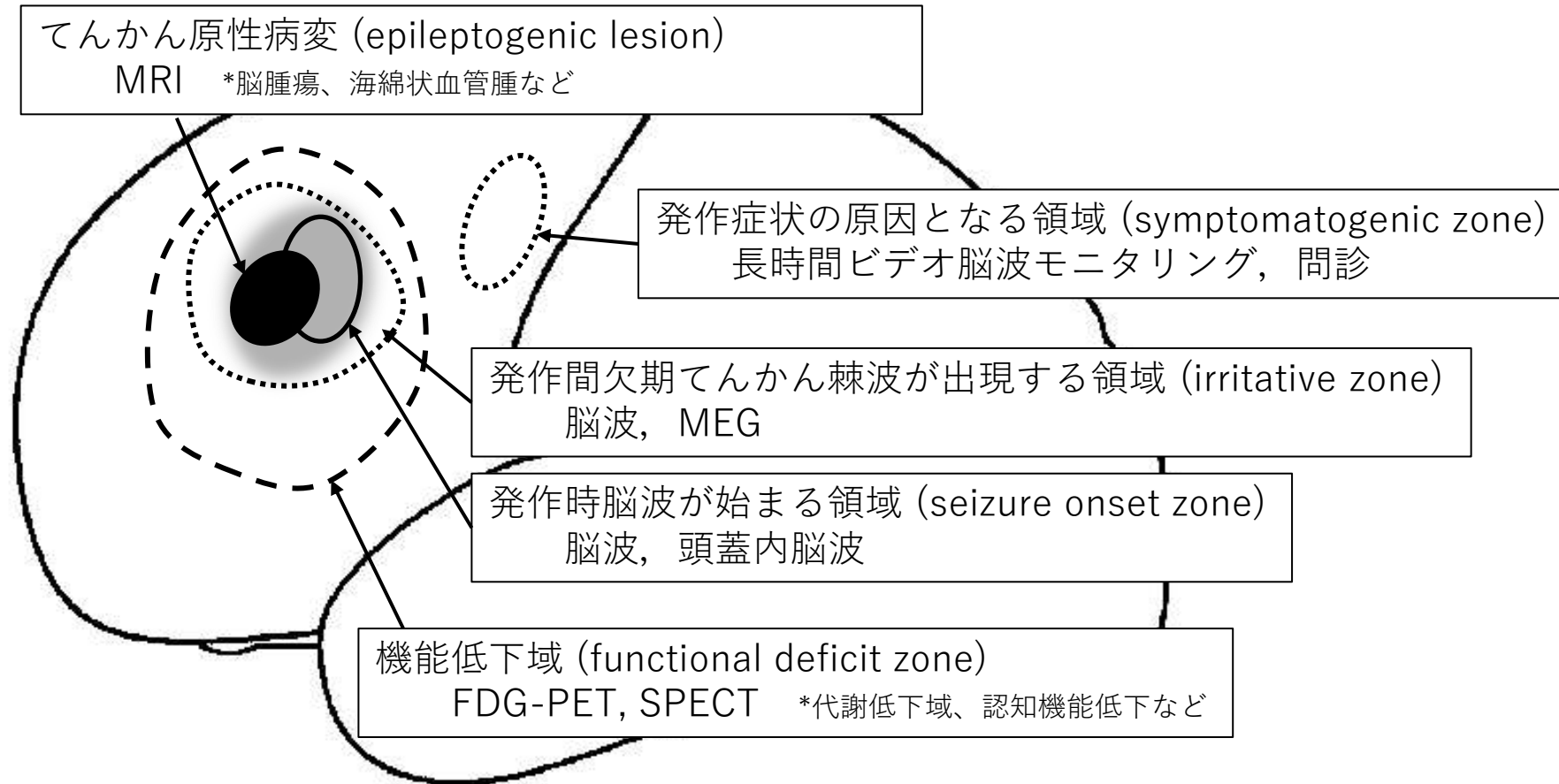
小児の薬剤抵抗性てんかんにおいても外科治療は有効か

- 小児の薬剤抵抗性てんかんに対する外科治療の有効性を支持するハイグレードエビデンスは存在しないが、広く行われており、国際的に専門家によって推奨されている。小児のてんかん症候群は多様であり、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おそれがあるので、専門施設において適切なタイミングで術前評価を行う。

# 薬剤抵抗性以外に考慮すべき要素

- てんかん性脳症  
早期の発作抑制が望ましい
- 発達への影響・可塑性  
術後の機能回復  
3歳がおおよその目安
- 発作コントロールに関する長期的な見通し  
薬物治療における一時的な発作抑制  
難治てんかんの原因となる病因があるか否か

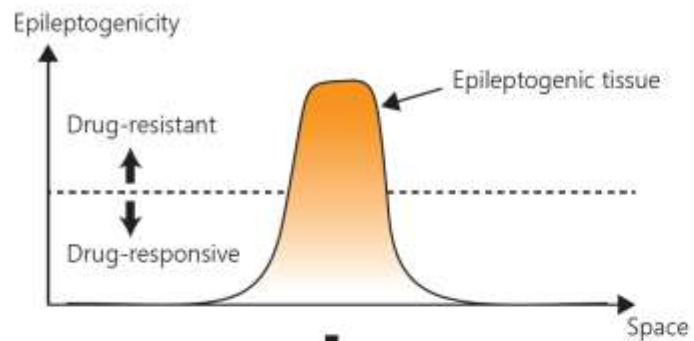
# てんかん原性領域 Epileptogenic zone



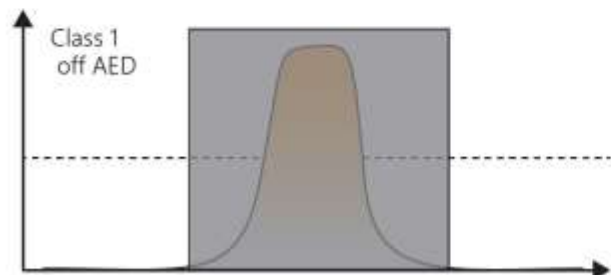
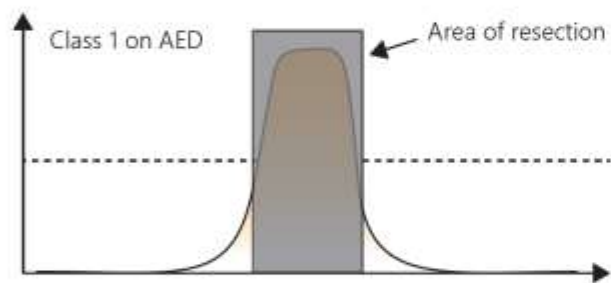
複数の検査所見を総合して推定する

# てんかん原性と切除範囲、治療効果の関係

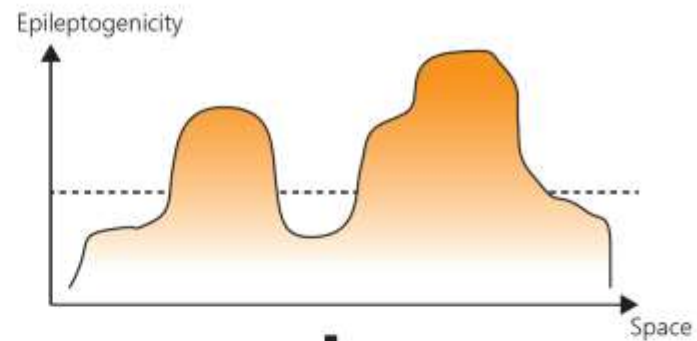
## てんかん原性領域が局所



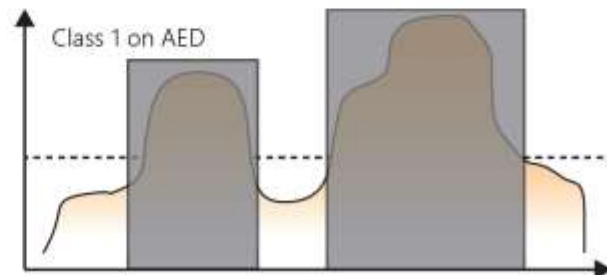
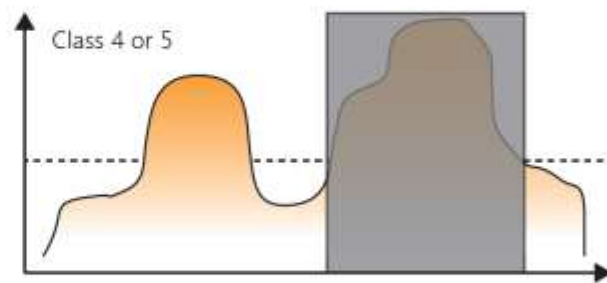
↓ Surgery



## “多焦点てんかん”など



↓ Surgery



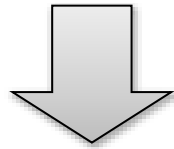


## てんかん外科の予後分類（国際抗てんかん連盟2001）

Class 1	発作の完全消失
.....	
Class 1a	手術を受けてから一度も発作がない
Class 2	前兆のみ（その他の発作はない）
Class 3	発作がある日が1年に1～3回
Class 4	発作がある日が1年に4回以上、もしくは術前の50%以下に発作が減少
Class 5	発作の数が術前の50%以下になっていない
Class 6	術前よりも発作が倍以上に増えてしまった

# 外科治療の効果

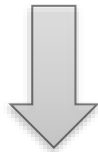
薬剤抵抗性てんかん



50 - 80%

- 内側側頭葉てんかん\*
- 画像検査で病変が明らかでないてんかん

発作消失



25%

てんかんの治癒（薬物不要）

発作以外の効果

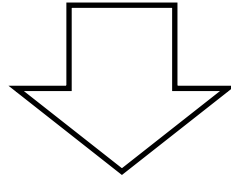
- 死亡率の減少（薬剤抵抗性てんかんの死亡率は健常人の約5倍）
- 認知機能の改善
- 社会的転機（social transition）の改善
- 精神的合併症の改善
- 経済的効果

\*エビデンスあり（The Cochrane Database of Systematic Reviews, (7), CD010541.）

# 外科治療の術前検査

# 外科適応は必ずカンファランスで決定する

術前検査



てんかん手術症例カンファランス

NCNPでは毎週木曜日17:30@医局会議室

小児神経科医

神経内科医

脳神経外科医

放射線科医

検査技師

精神科医

ほか



治療方針を検討

- 外科治療の適応か
- 試みていない（試みるべき）薬物治療はないか
- 外科治療を行う上で、追加すべき精査はないか

# てんかんの術前検査

- 長時間ビデオ脳波モニタリング (VEEG)
- 頭部MRI (てんかんプロトコール)
- **FDG-PET**
- 神経心理・発達検査
- 脳磁図 (MEG)
- 発作時SPECT
- ワダテスト
  
- 頭蓋内電極留置による精査



必須

非侵襲的精査



侵襲的精査

30~40%が適応

Kovac et al. Seizure 44:125-136, 2017

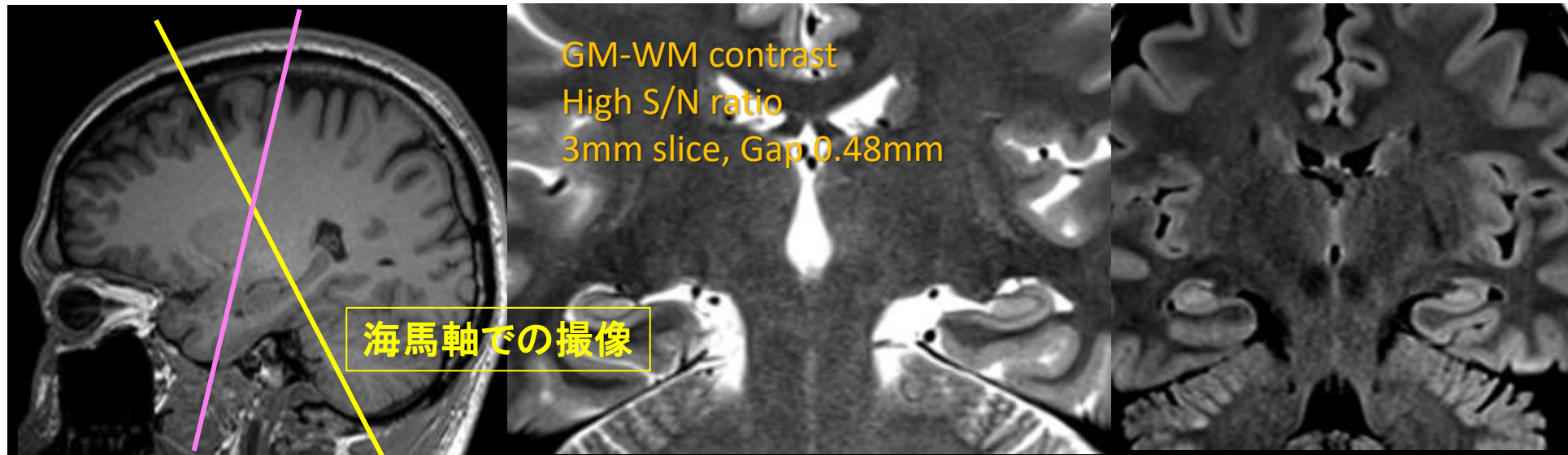
# “てんかんプロトコル”MRI

Epilepsia 54:1977-1987, 2013

(例)

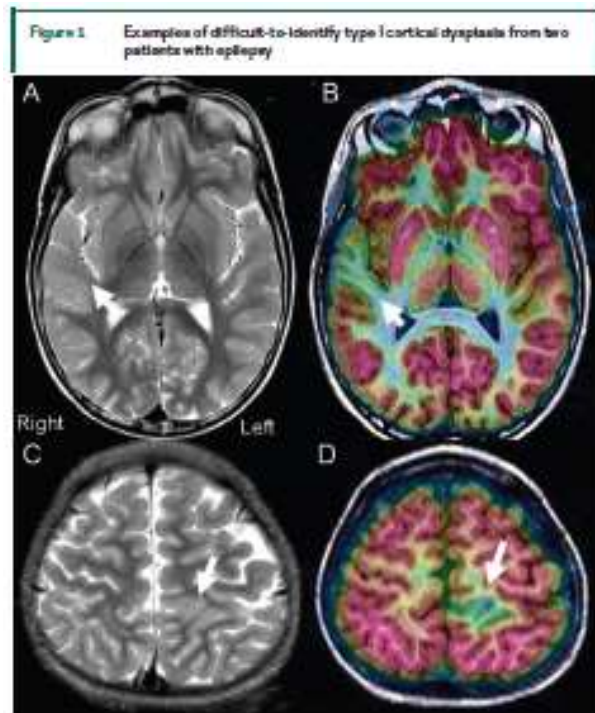
- 3D-T1WI
- T2WI                    Axial, Coronal
- FLAIR                   Axial, Coronal
- Double-inversion recovery (DIR)
- DWI / Diffusion-tensor imaging (DTI)  
(Susceptibility-weighted imaging (SWI))

三次元画像

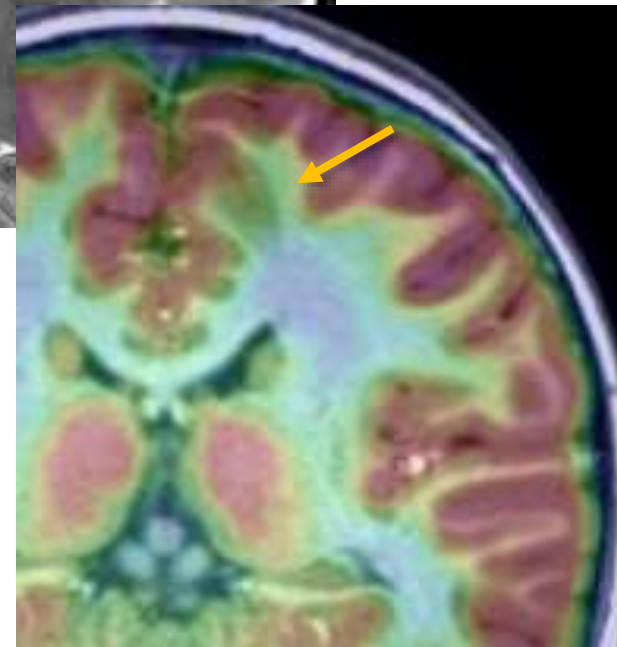
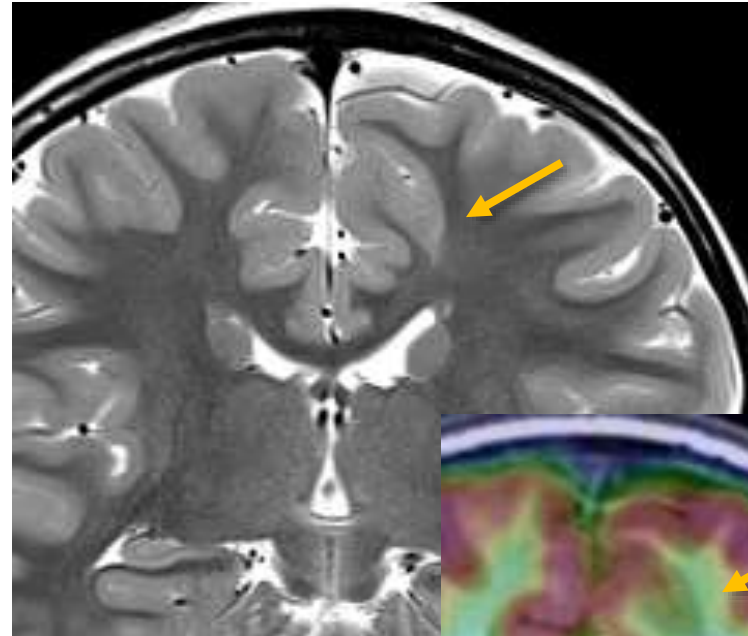


# FDG-PET

MRIとの重ねあわせ画像を作成することで皮質形成異常の検出力が上がる

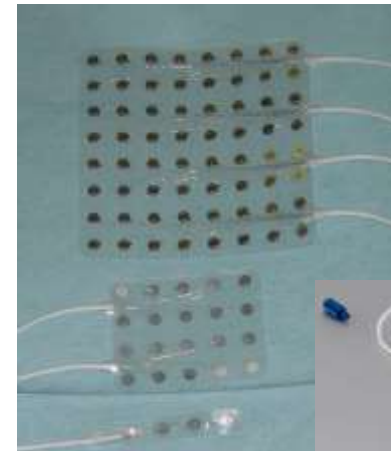


Salaman et al. *Neurology* 2008;71:1594-1601



# 頭蓋内電極留置の適応

- 非侵襲的検査のみでは切除範囲が決定できない
  - 画像病変がはっきりしない
  - 脳波や発作症候が一致しない
  - 画像病変よりも広い異常が疑われる
  - 深部のでんかん焦点が疑われる
    - 海馬・扁桃体・帯状回・島回・眼窩前頭部
    - 脳溝の底部
- てんかん焦点が機能野に近い
  - 言語野
  - 運動野・体性感覚野
  - 視覚野



硬膜下電極  
径3mm  
5~10mm間隔



深部電極  
径1.5mm  
5~10mm間隔





# Stereo-electroencephalography (SEEG)

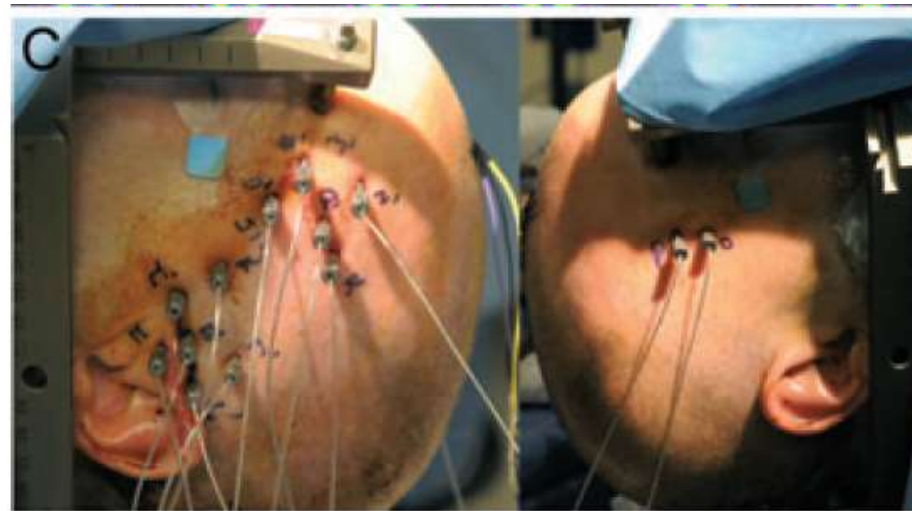
「定位的頭蓋内脳波」

- 脳内に留置した多数の深部電極（平均10～12本）から脳波を記録
- 1950年代から、フランスを中心にてんかんの術前検査として実施
- 電極留置を誘導する**定位手術ロボットの導入により、国際的に普及が進んでいる。**



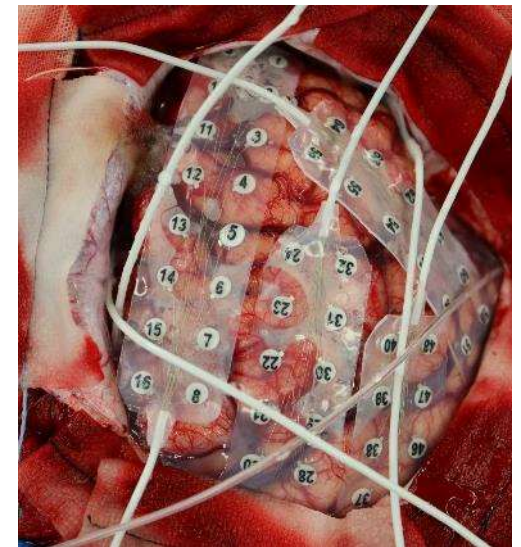
ZimmerBiomet

定位手術ロボット



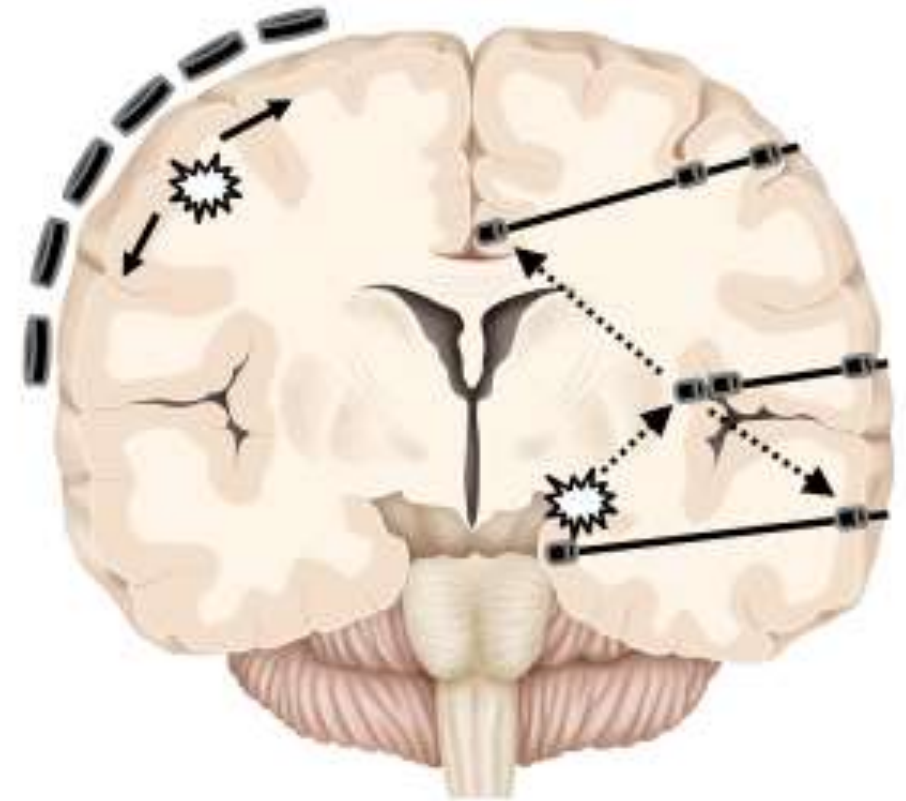
Epilepsia 54 (2): 323-330, 2013

従来の開頭による硬膜下電極留置



# SEEGの利点

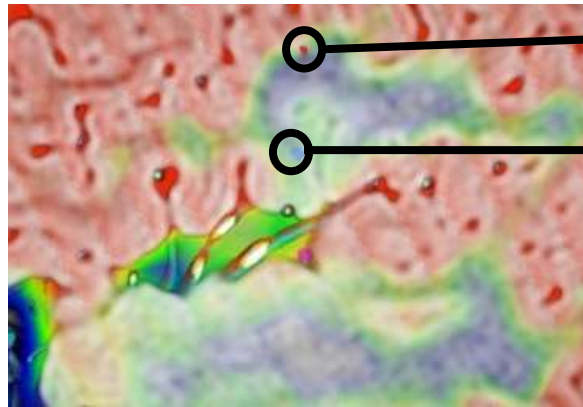
- 深部皮質からの記録
  - 海馬
  - 扁桃体
  - 側頭葉内側
  - 前頭葉底部（眼窩前頭皮質）
  - 島回
  - 帯状回
- 開頭が不要
  - 患者負担が軽い
  - 再手術例など硬膜下電極留置が難しい例にも対応可能
- 広範囲の領域、両側半球からの記録が容易



硬膜下電極

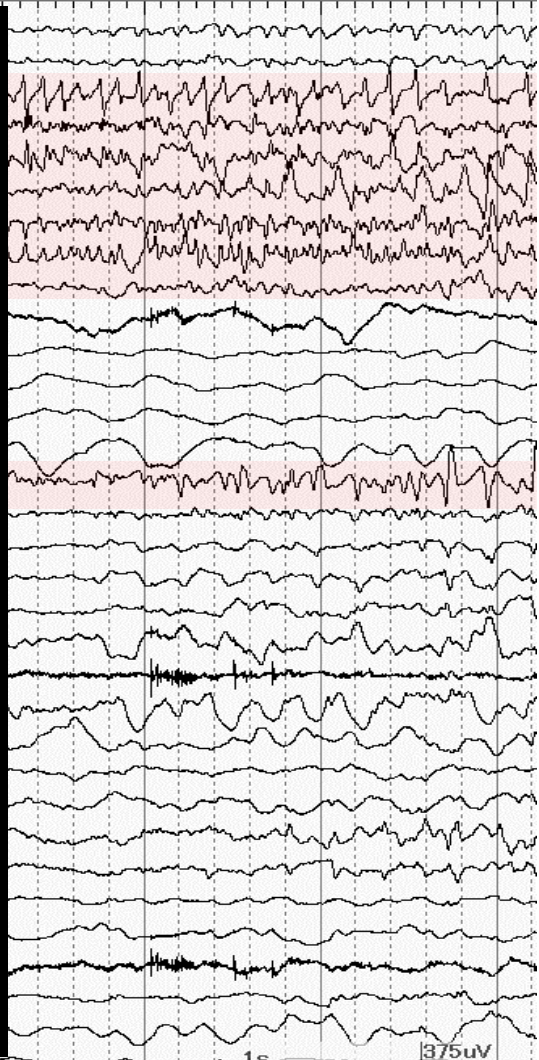
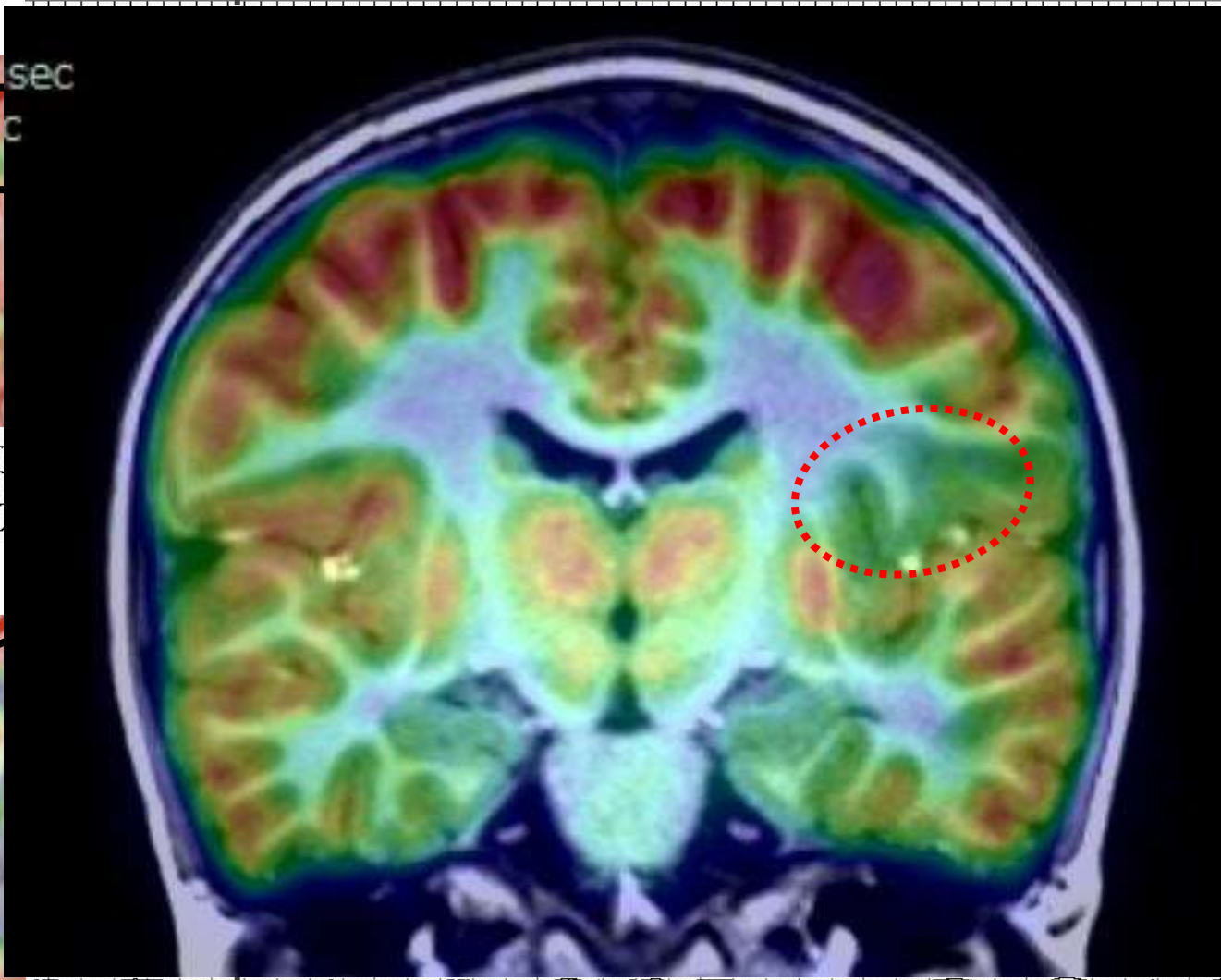
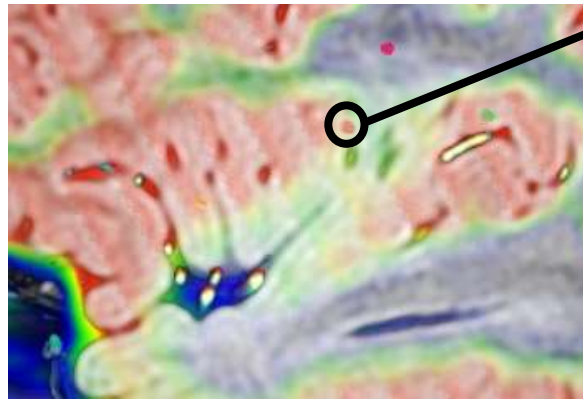
深部電極

異常な脳溝に面した皮質  
(左前頭弁蓋部)



SEC  
C

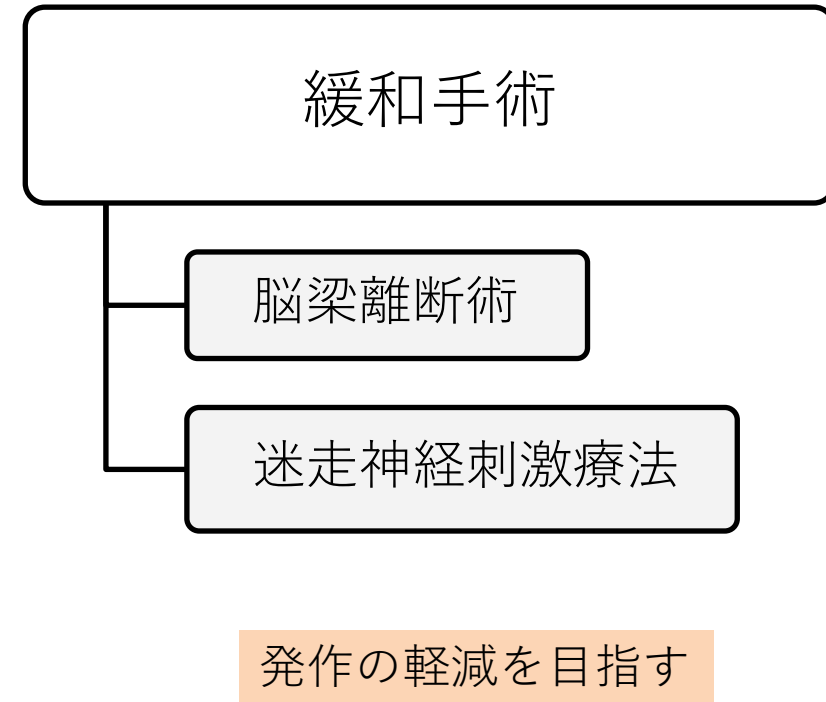
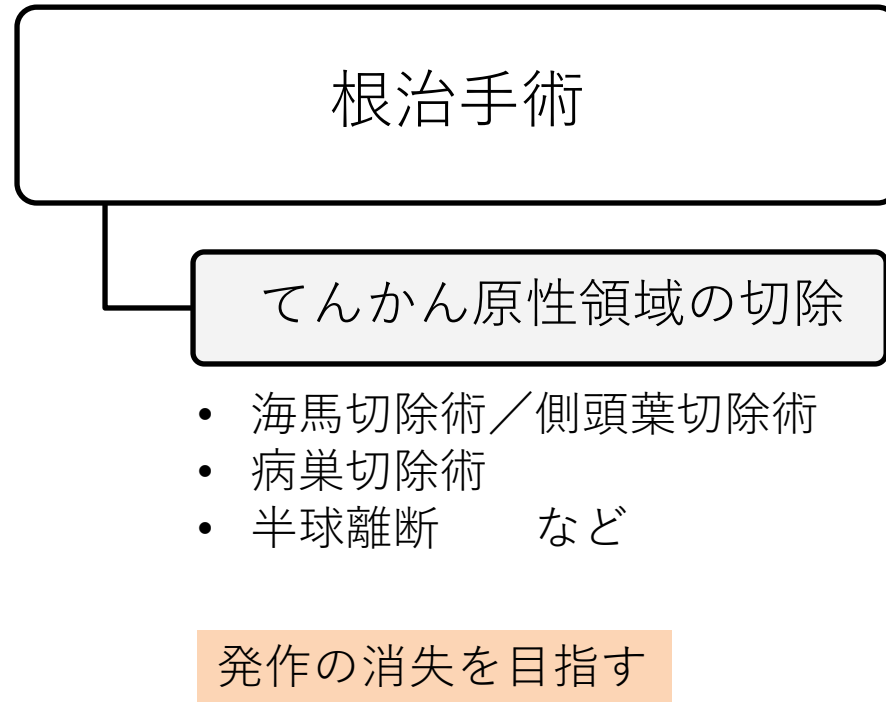
島回



6歳女兒 左前頭弁蓋部～島回の限局性皮質異形成(FCD)による難治てんかん

てんかん外科の実際

# てんかんの外科治療の目的と種類

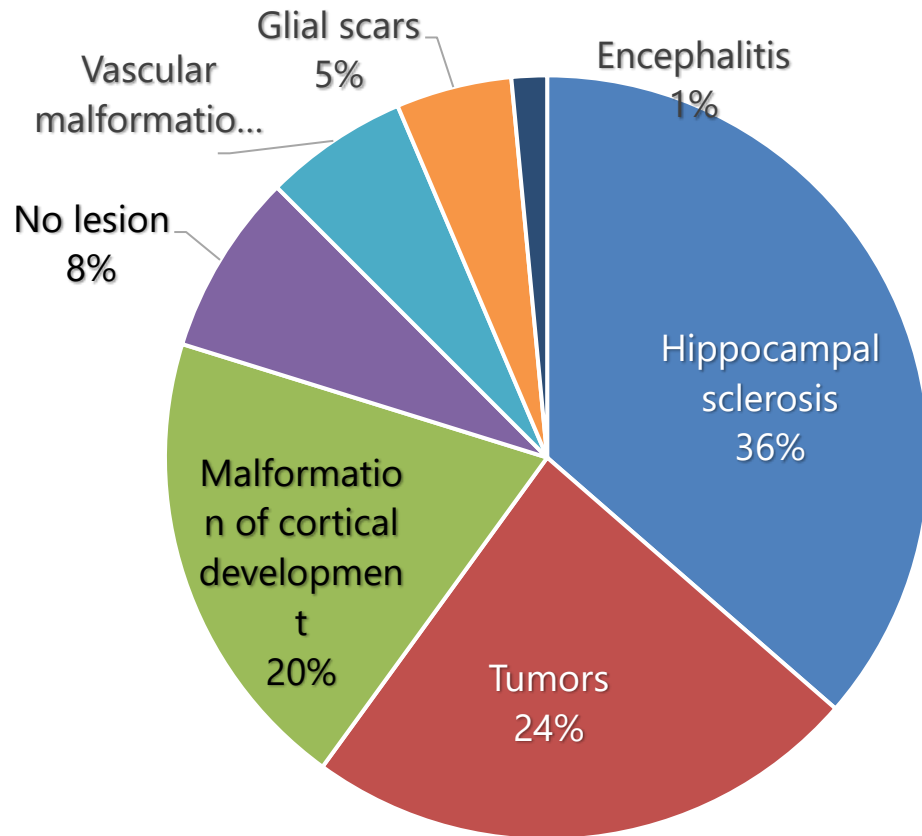


切除手術ができない患者が対象

- てんかん原性領域が不明
- てんかん原性領域・病変が大きくて切除不能
- “全般てんかん”

# てんかんの根治手術の対象となる原因

(全年齢層)



1. 海馬硬化症
2. 腫瘍
3. 皮質形成障害

てんかん外科の病理学的所見  
(n = 9523, European Epilepsy Brain Bankより)

Blumcke I, et al: N Engl J Med 377:1648-1656, 2017

病因	平均手術時年齢	術後2年目の発作消失率
海馬硬化症	35	71.5%
てんかん原性腫瘍 (LEAT)	21	77.5%
FCD type II	14	64.9%
血管奇形	33	74%
FCD type I Mild MCD	16	50%
瘢痕	18	59.4%
脳炎	13	59.7%

Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, et al.  
*The Lancet Neurology* 2020;19:748-757.

海馬硬化症に伴う内側側頭葉てんかん

# 海馬硬化に伴う側頭葉てんかん

熱性けいれん

発症年齢（4～16歳）

発作症状（上腹部不快感→反応低下・自動症）

海馬萎縮

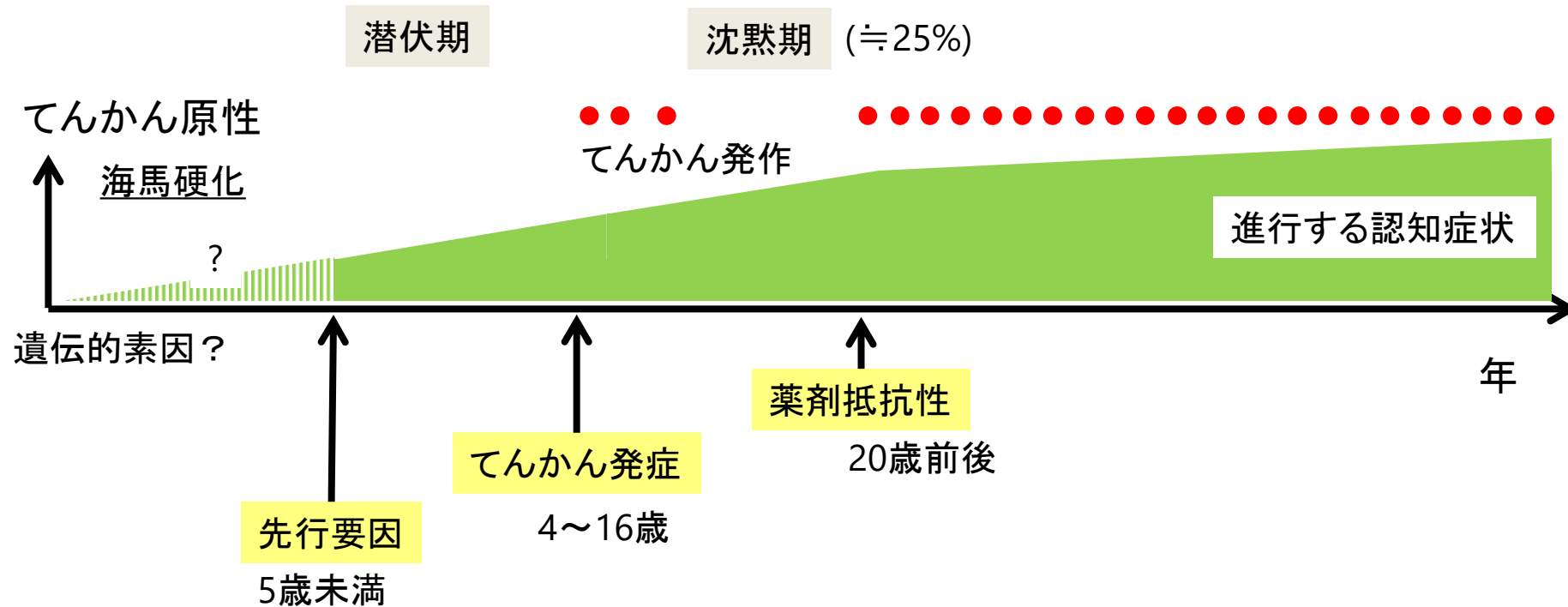
前側頭部のてんかん棘波

薬剤抵抗性

外科治療の効果が高い（発作消失率70%以上）



# 内側側頭葉てんかんの自然歴



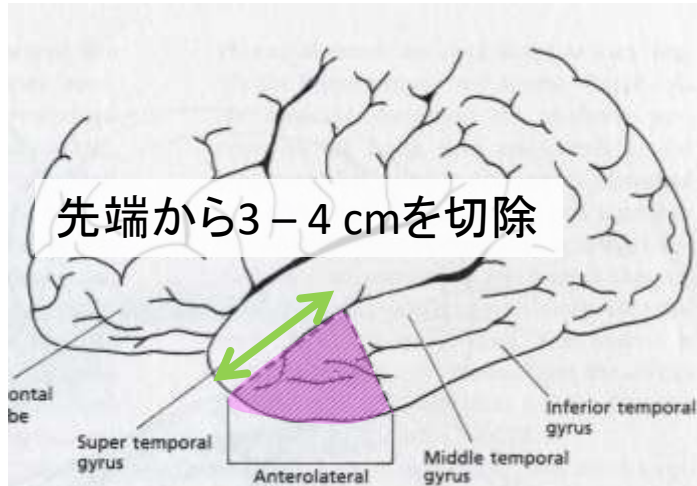
熱性けいれん  
外傷  
感染など  
必ずあるとは限らない

"What is called mTLE in a surgical setting may represent the final common pathway of many different processes."

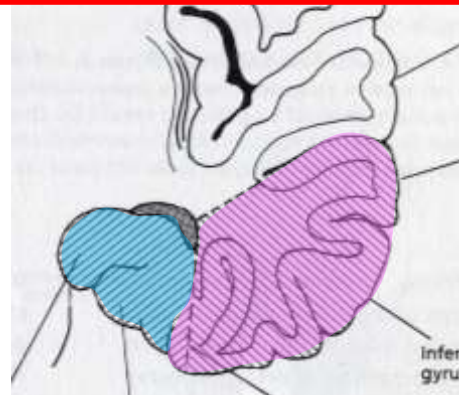
(Berg AT. Curr Opin Neurol 21:173-8, 2008.)

# 内側側頭葉てんかんの手術

前側頭葉切除  
Anterior temporal lobectomy (ATL)

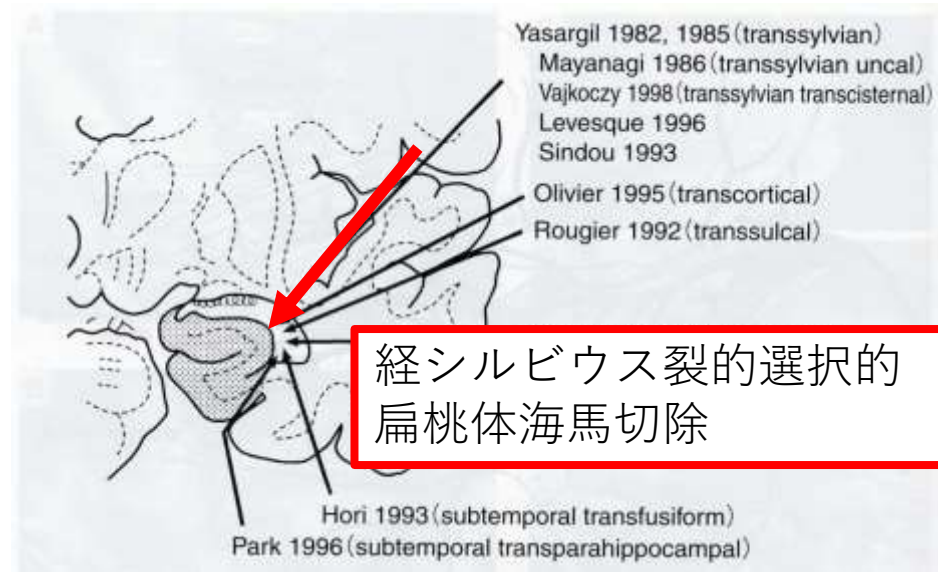


言語優位半球 3.0 ~ 3.5cm  
非優位半球 4.0 ~ 4.5cm

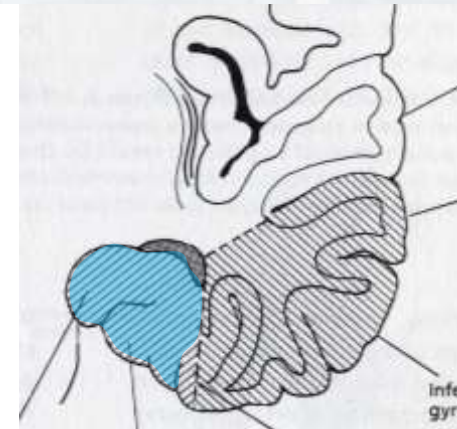


(Spencer, 1991)

選択的扁桃体海馬切除  
Selective amygdalohippocampectomy (SAH)



経シルビウス裂的選択的  
扁桃体海馬切除



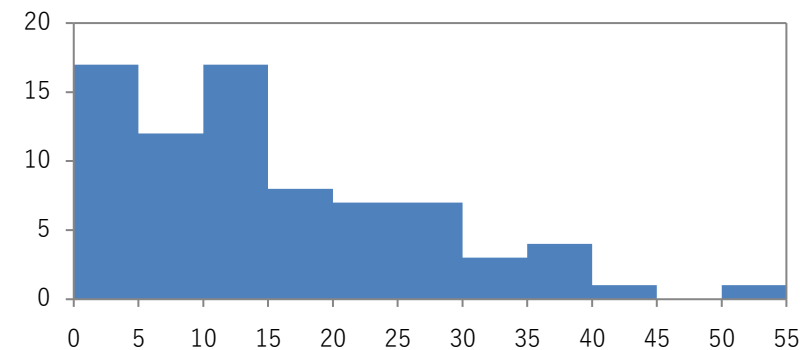
# 脳腫瘍に伴うてんかん

- ①てんかん発作で発症
  - ②切除術後 6 ヶ月以上の経過観察
  - ③Grade 2以下のastrocytic tumorもしくははglio-neuronal tumors
- 計77例 (1999~2018年)

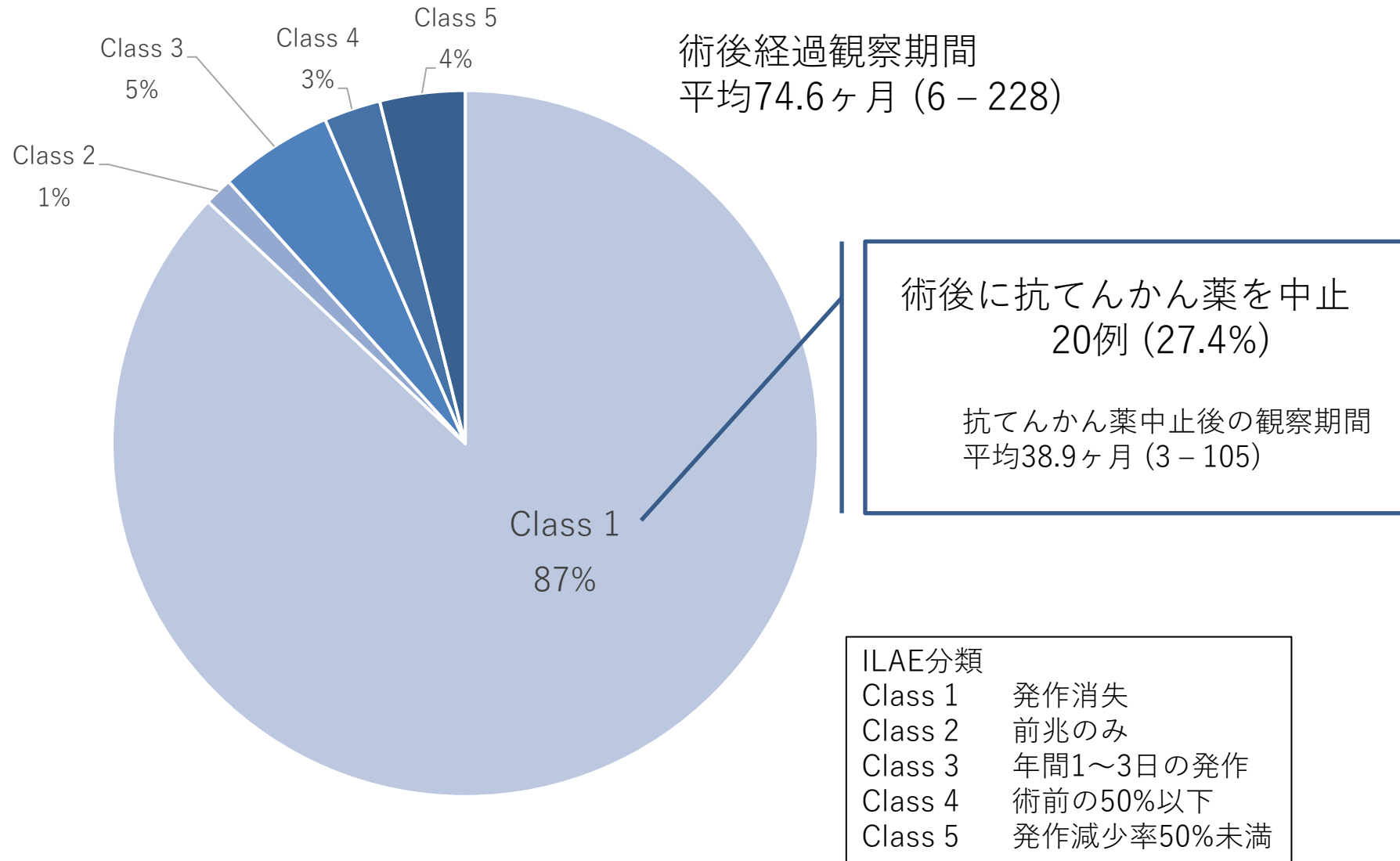
手術時年齢 (年)	14.8	(0 - 50)
発症年齢 (年)	8.05	(0 - 33)
罹病期間 (年)	6.59	(0 - 34)
男性 : 女性	48 : 29	
左側手術 : 右側手術	47 : 30	

複雑部分発作(CPS)	87.3% (62/71)
抗てんかん薬を 2 剤以上併用	73.0% (46/63)
罹病期間 2 年以上	76.5% (59/77)

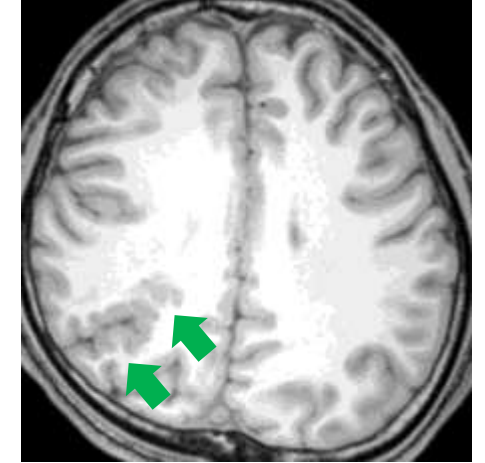
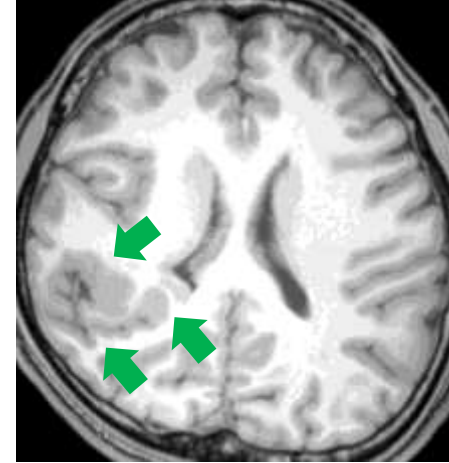
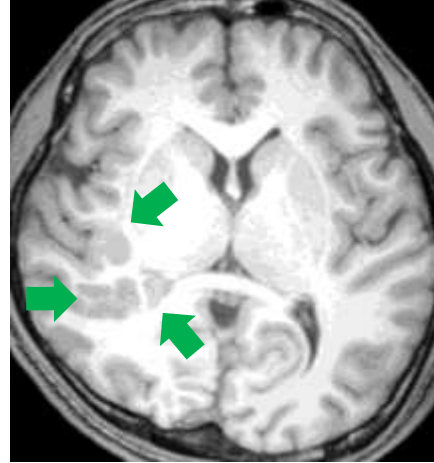
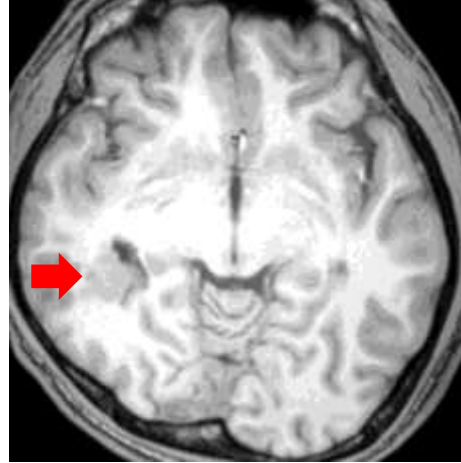
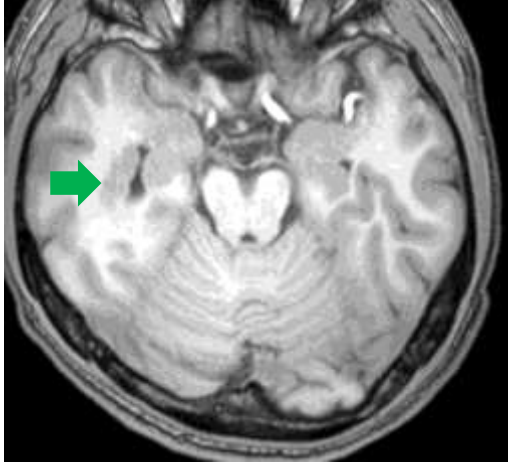
手術時年齢の度数分布



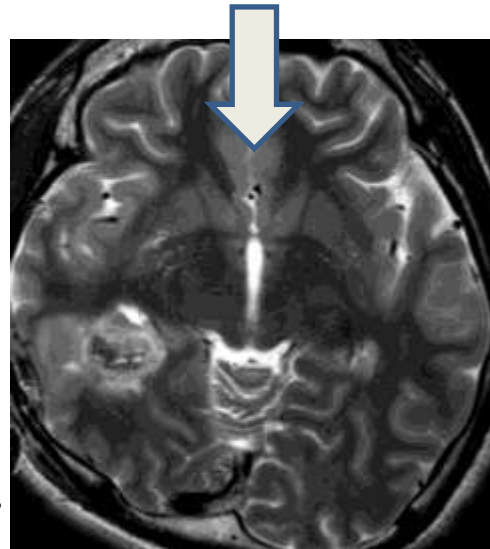
# 外科治療後の発作転帰は極めて良好



# 新しい治療： 定位的電極留置 → 定位的焦点凝固



真の発作起始病変



- 形成異常が広範囲に存在し、全て切除すると脳機能低下
- 定位的頭蓋内電極留置にて、真の発作起始病変を特定
- 真の発作起始病変のみを温熱凝固処置

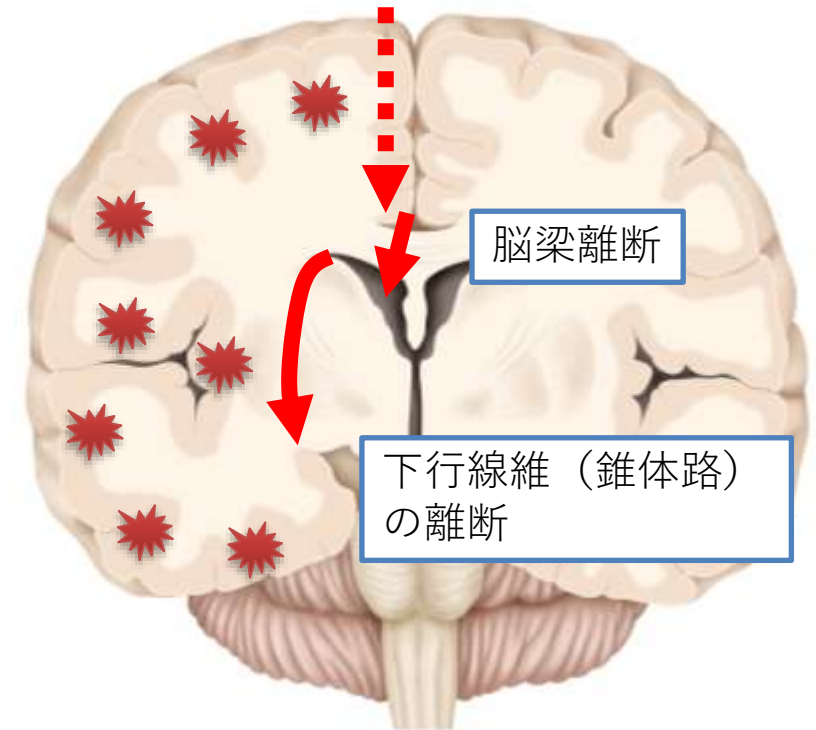
定位的ラジオ波温熱凝固術

# 片側巨脳症に対する大脳半球離断術

# 大脳半球離断術

## 適応

- 一側大脳半球のてんかん原性病変
  - 片側巨脳症 皮質形成異常
  - 周産期・新生児期の虚血性瘢痕
  - Sturge-Weber症候群
  - Rasmussen脳症
  - 重症頭部外傷後の瘢痕など
- 対象となる大脳半球の機能低下が既にある，あるいは将来的に予想される
  - 片麻痺
  - 半盲
  - 失語（言語優位半球の場合）

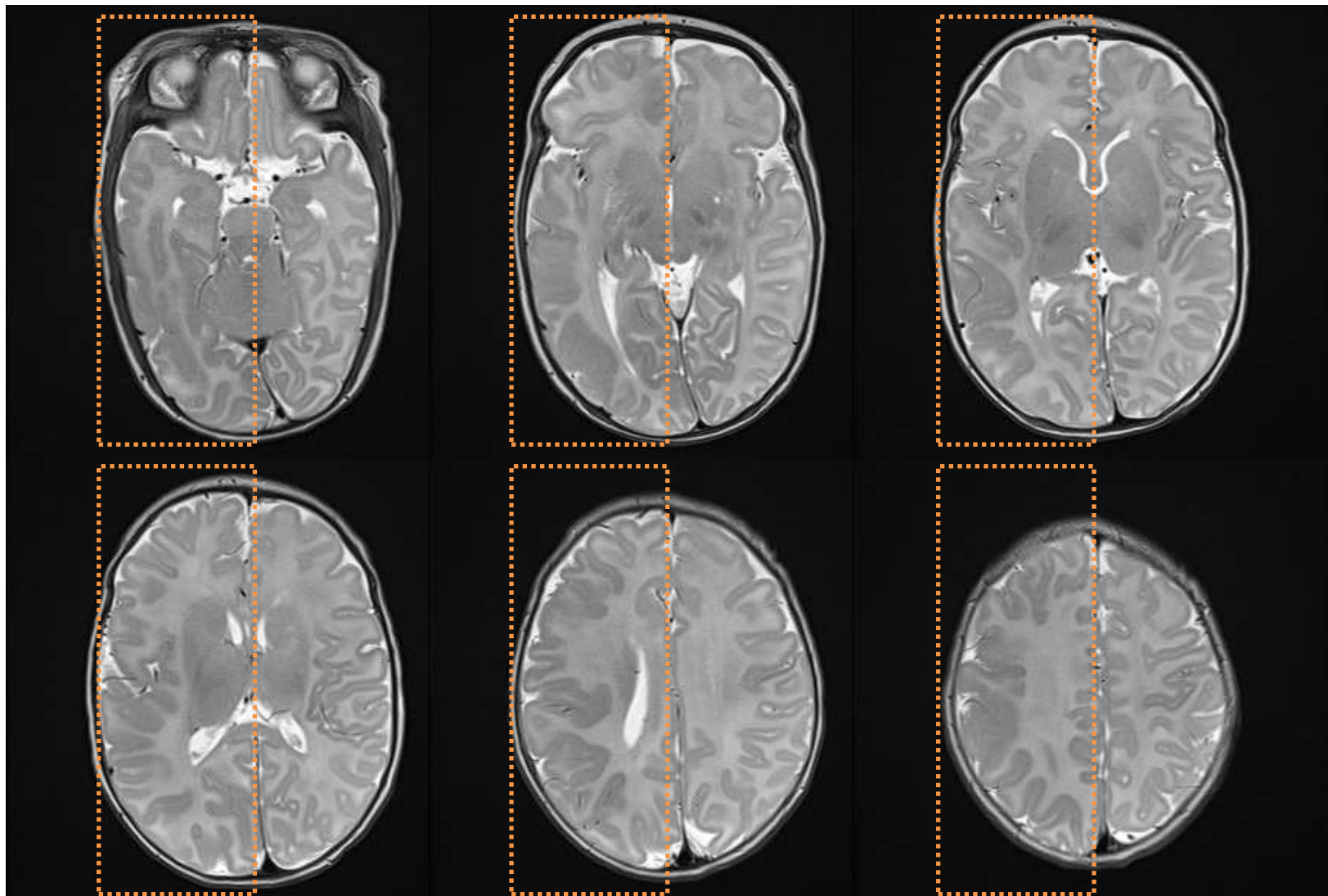


# 症例 生後3ヶ月 女児

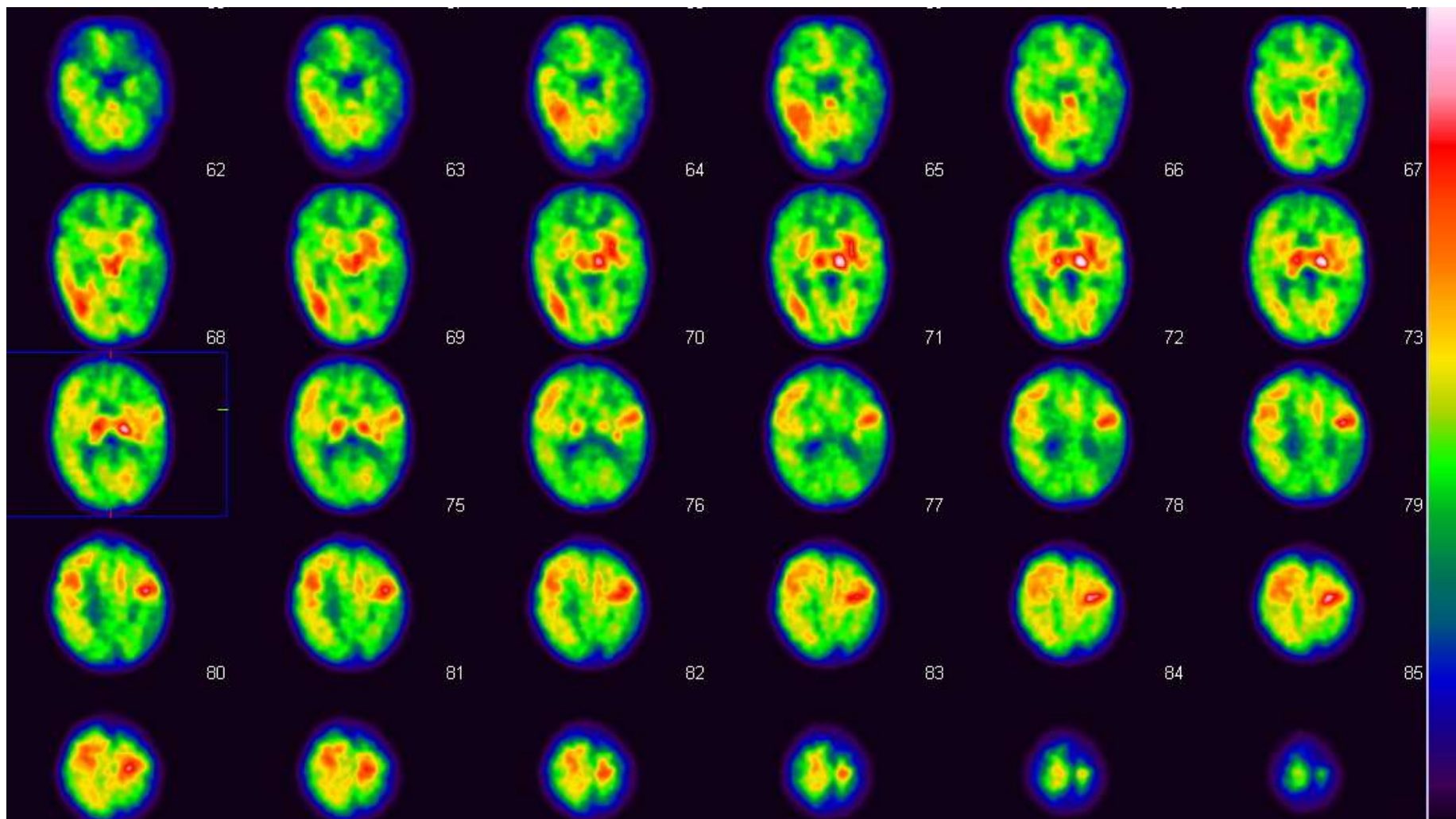
- 満期産
- 日齢10 左眼瞼、左口角のぴく付き、左上肢の間代けいれんで発症
- フェノバルにて治療開始 → 30mg/kg/day
- 1日に8回程度のスパズム（點頭発作）
- 体重5.26kg
  
- 発作間欠期脳波： 右前頭部優位の全般性棘波
- 発作時脳波： 全般性



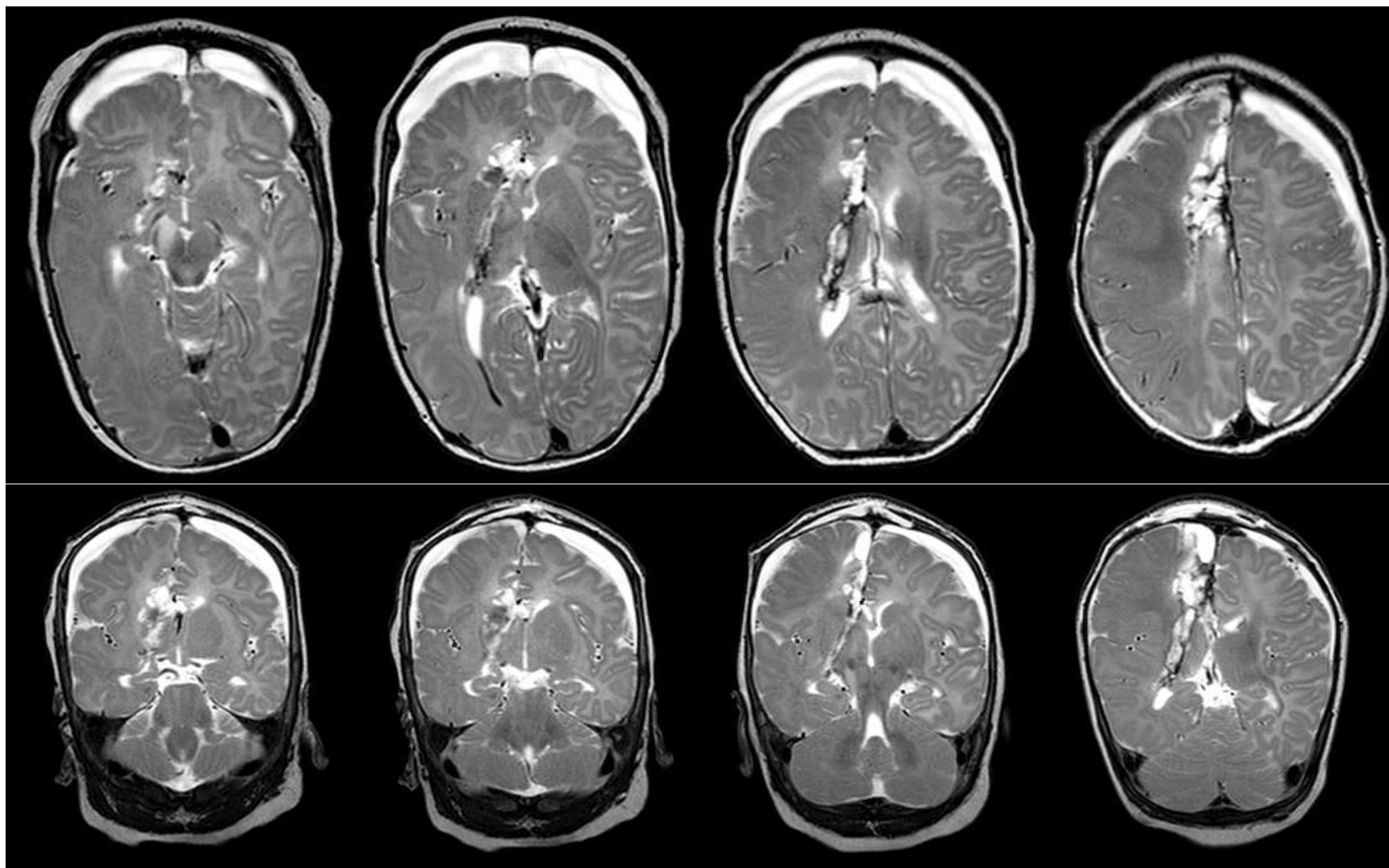
# 右片側巨腦症



# FDG-PET： 患側の代謝亢進

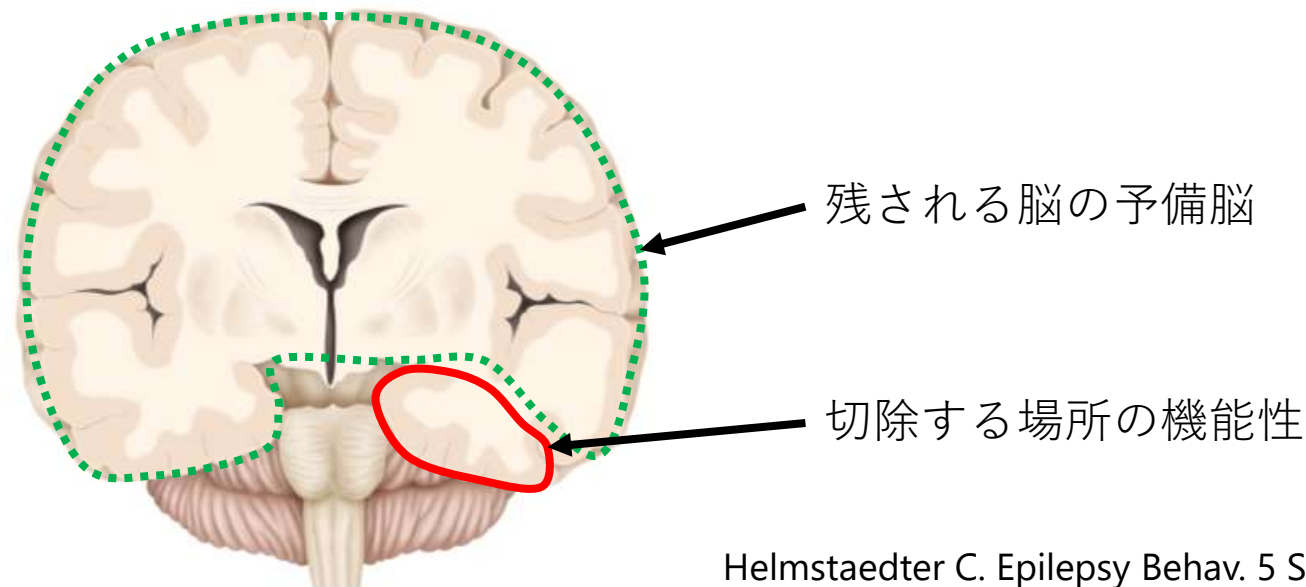


# 術後MRI



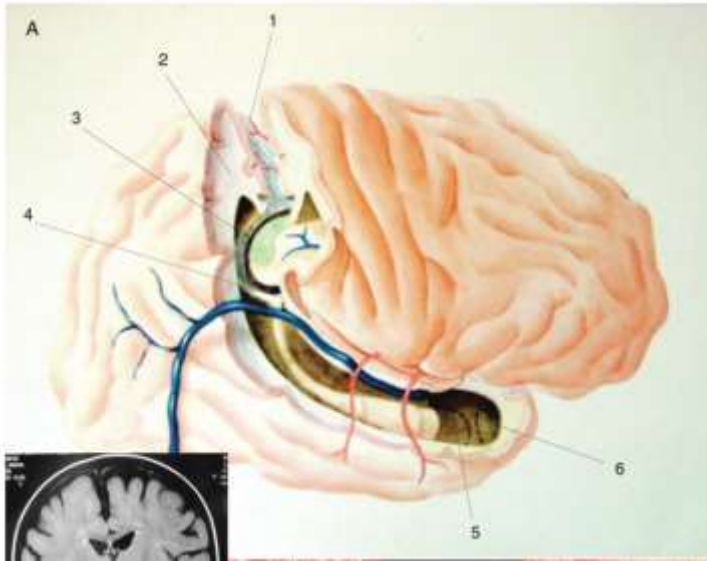
# 大脳皮質の切除後に予想される機能低下

- “Functional adequacy of the tissues to be resected”
  - 切除される脳領域の機能が高ければ、失うものも大きい
  - 機能的に低い領域（病理学的変化の強い部分）は、取っても失うものが少ない
- “Reserve capacity”
  - 残存脳が、喪失した機能をどれだけカバーできるか
  - 残された脳の機能性が高いほど、reserve capacityは大きい



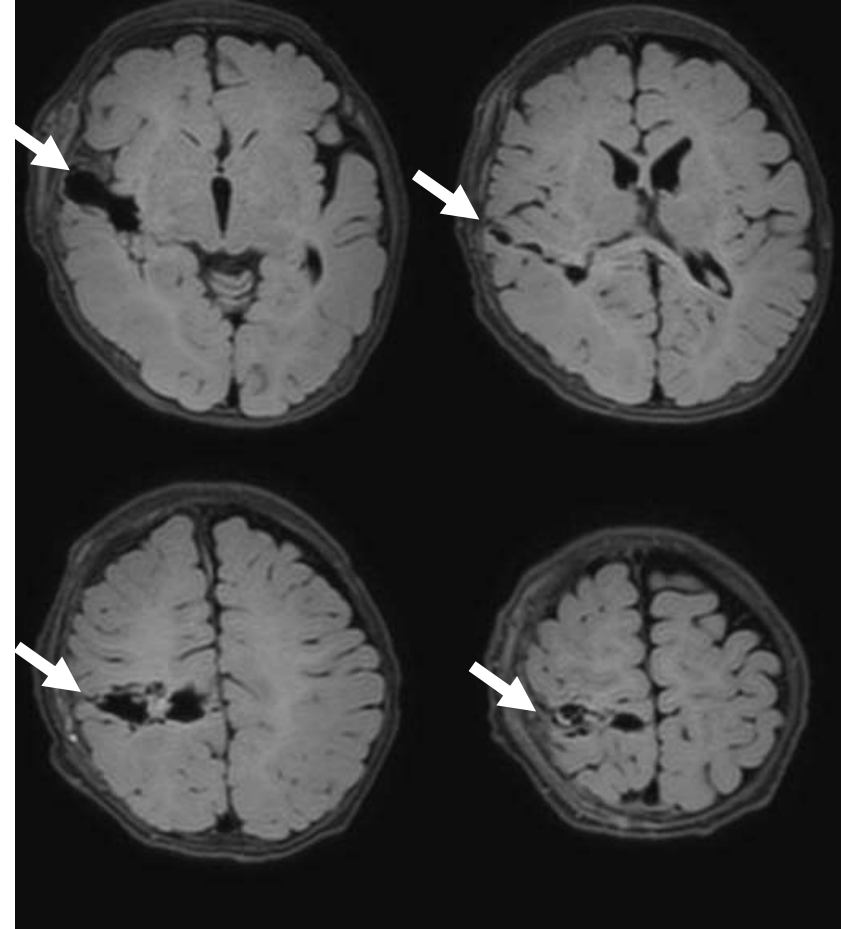
# 大脳半球後半部離断術

“Posterior quadrantectomy”



前頭葉（運動機能）と中心後回を残して機能的に切断

側頭・後頭・頭頂葉の大きくなてんかん原性病変が適応



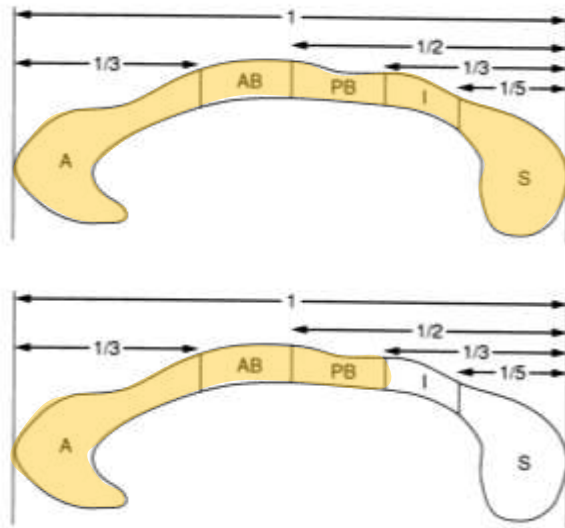
Daniel RT, et al. Posterior quadrant epilepsy surgery: technical variants, surgical anatomy, and case series. *Epilepsia*. 48(8):1429-37, 2007.

# 切除術が行えない難治てんかんに対する 外科治療

脳梁離断術  
迷走神経刺激療法 (VNS)

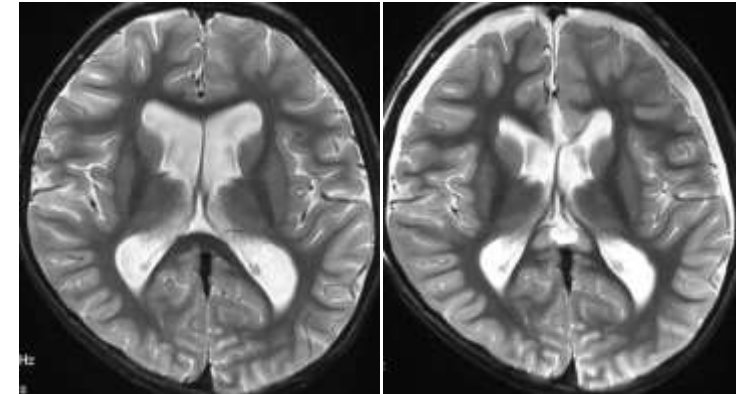
# 脳梁離断術

- 発作の軽減によるQOL向上・発達改善を目指す
- 脳梁を介したてんかん発作の伝播を遮断することで発作の改善を期待する
- “発作症状”に対する手術
  - 転倒発作(Drop attacks)
  - 強直発作, 脱力発作
- 発達障害を伴う小児の“全般”てんかん



術前

術後

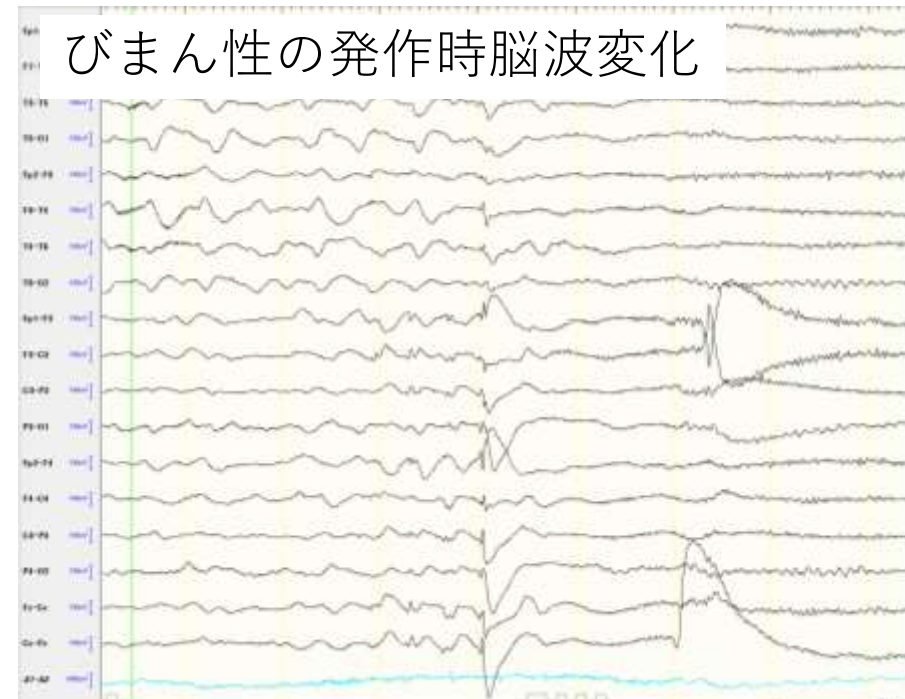
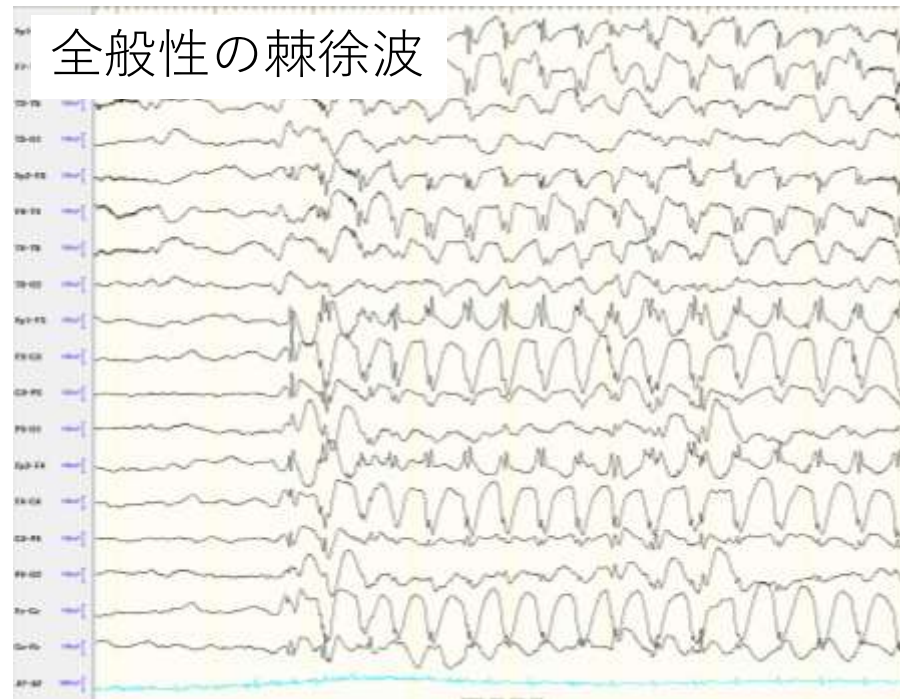


	有意な発作減少を得る患者	一過性の離断症状
全離断	88.2%	12.5%
部分離断	58.6%	0%

Graham D, et al. Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: A systematic review. *Epilepsia*. 57(7):1053-68, 2016.

# 脳梁離断術の対象となる患者

- 脱力発作, スパズム, 強直発作 → 転倒発作
- **West**症候群後の難治てんかん, レノックス・ガストー症候群など
- てんかんの原因となる画像病変がない、あるいはびまん性
- 全般性の脳波異常





# MRI病変のないウェスト症候群に対する脳梁離断術

Baba H, Toda K, Ono T, et al. *Epilepsia* 2018;59:2231-2239.

- 56例
- 手術時年齢： 平均22.6ヶ月
- 発作消失率： 32.1% （平均3年の経過観察）
- 50%以上の発作減少： 76.8%
- 離断症候群は問題にならない
- 予後不良因子： てんかん発症前からの発達遅延
- 強直発作よりも、スパズムの方が効果が高い

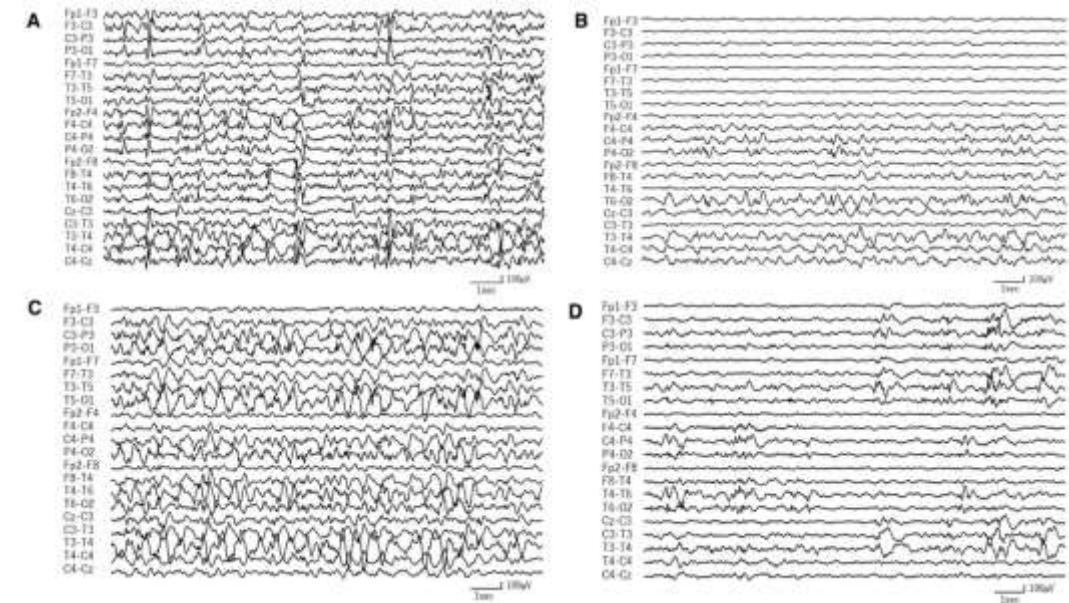


TABLE 1 Seizure outcomes after corpus callosotomy

	Total (n = 56)	ES (n = 56)	TS (n = 9)
Seizure-free (F)	18 (32.1%)	24 (42.9%)	0
Excellent (E)	15 (26.8%)	13 (23.2%)	2 (22.2%)
Good (G)	10 (17.9%)	7 (12.5%)	3 (33.3%)
Poor (P)	13 (23.2%)	12 (21.4%)	4 (44.5%)
Worse (W)	0	0	0

# 迷走神経刺激療法 (Vagus nerve stimulation, VNS)

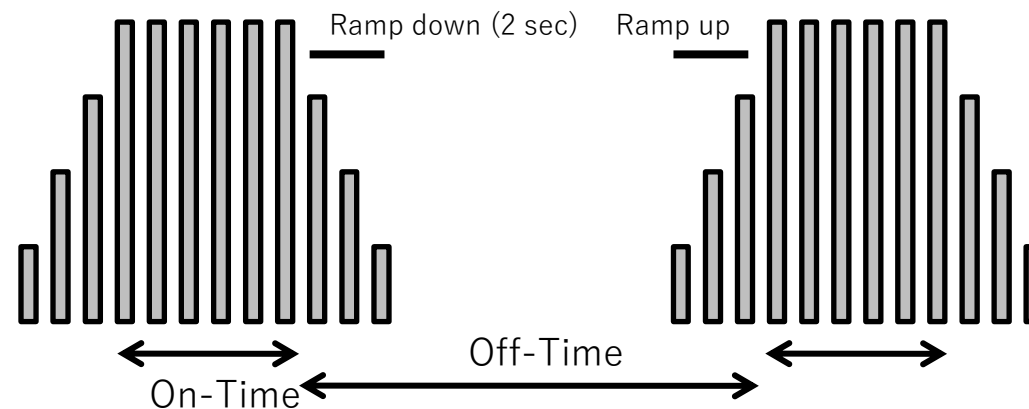
- 左頸部の迷走神経に対して留置
- 対象： 開頭手術の適応にならない薬剤抵抗性てんかん
- 効果：
  - 経年的に効果が増す傾向
  - 2年後までに発作が平均50-60%減少
  - 治療開始5年で約60%の患者で発作が半分以下に
  - 無効例が約20%
- 副作用： 刺激中の嘔声や咳、感染など
- 外来で刺激パラメータを調整



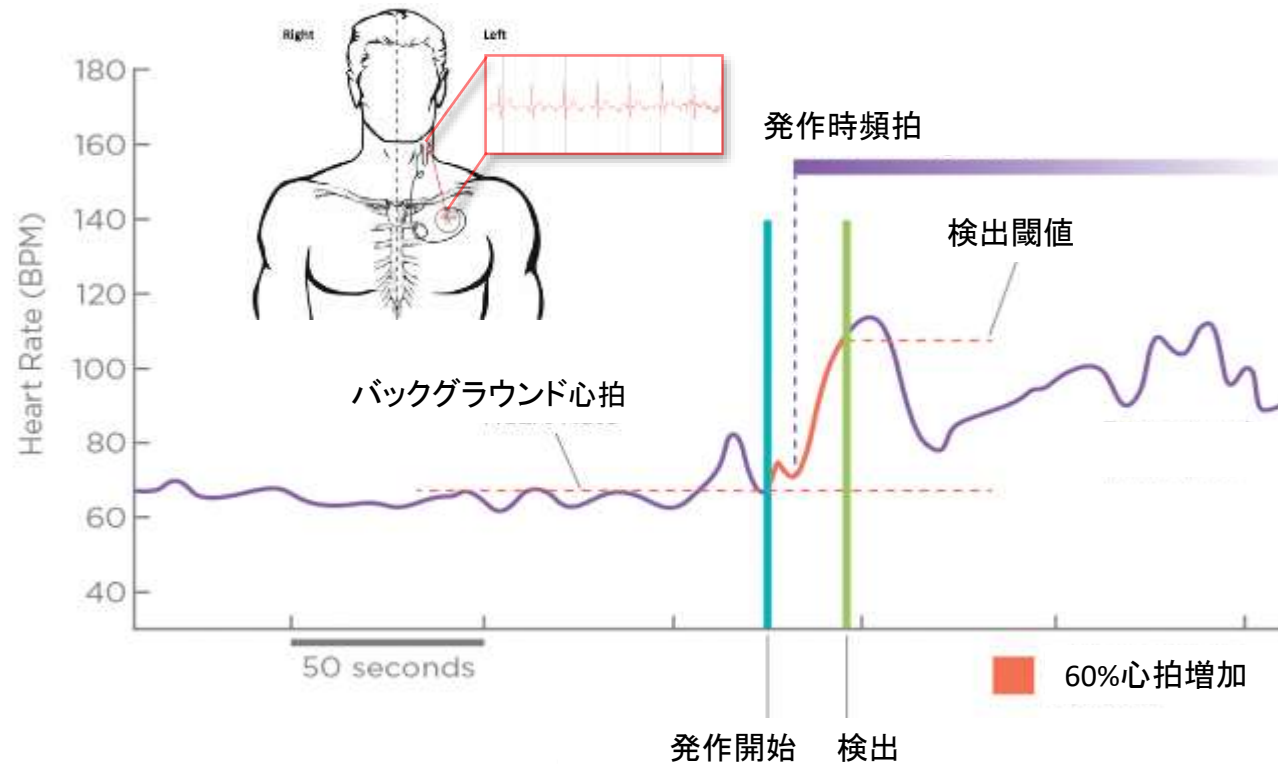
例)

出力電流 1.5 mA  
周波数 30 Hz  
パルス幅 500 usec  
On-Time 30 sec  
Off-Time 5 min.

Duty cycle: 10 – 50%  
(これを超えると神経損傷の可能性)

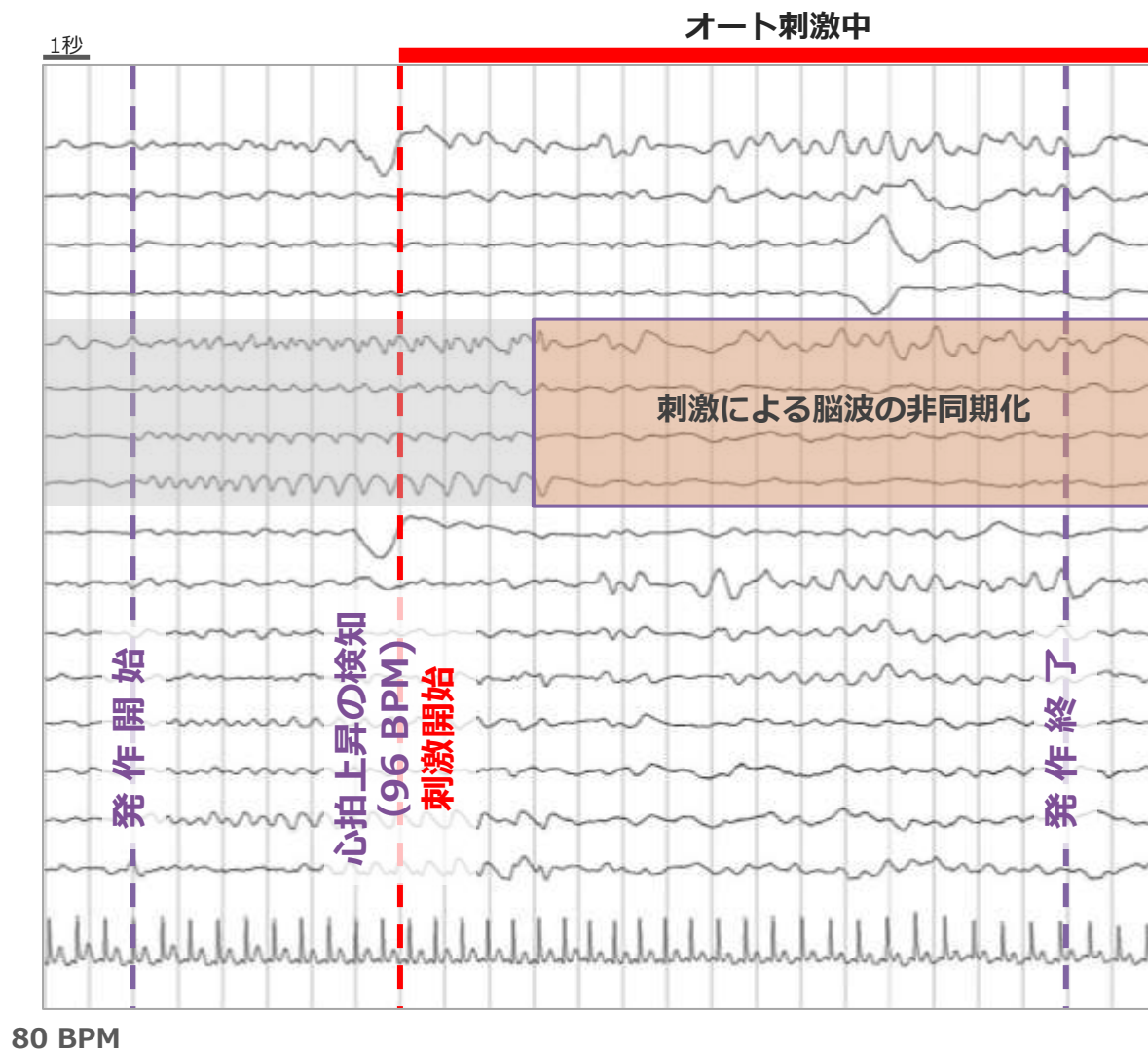


# 心拍応答型刺激モードを備えたデバイス



- 発作による急激な心拍上昇を検出し、自動的に刺激を与える。
- 患者の状態に合わせてパラメータを設定。

# 自動刺激による発作停止の例



刺激された発作の60%(28/46回(14人))  
でオート刺激中に発作終了 : E-36/E-  
37プール解析結果より

頻拍を検知し、刺激開始後  
3秒後に脳波の非同期化が起こり  
15秒後には発作停止

オート刺激閾値 : 20%  
刺激電流 : 0.75mA

# 脳梁離断と迷走神経刺激療法

	脳梁離断	迷走神経刺激
侵襲性	開頭術	<b>低い</b> * 5～6年に1回の電池交換
副作用・合併症	離断症状 * 発達遅滞例ではあまり問題にならない	ほとんどなし
適応	<b>転倒</b> を伴う強直・脱力発作 二次性全般化発作 その他	切除術が適応できない難治てんかん
MRI		<b>条件下で可能</b>
管理		VNS資格認定を受けた医師
効果の発現	手術直後から	刺激開始・漸増後1～2年で最大に
発作抑制効果	<b>小児の転倒発作や全般発作に対しては、相対的に優れる印象</b>	予測は困難

# てんかん外科の術後管理

- 原則として標準量の抗てんかん薬は継続する。
- 薬物治療の漸減中止： 発作再発のリスクを確認した上で
- 治療転帰（発作予後）の評価

---

## Engel分類 (1993)

Class I: Free of disabling seizures  
(exclude early post-operative seizures  
in first few weeks)

Class II: Rare disabling seizures  
("almost seizure free")

Class III: Worthwhile improvement

Class IV: No worthwhile improvement

---

---

## 国際抗てんかん連盟による発作予後分類案 (2001)

Class 1: Completely seizure free; no auras

Class 1a: Completely seizure free since surgery; no auras

Class 2: Only auras; no other seizures

Class 3: One to three seizure days per year; +/- auras

Class 4: Four seizure days per year to 50% reduction of  
baseline seizure days; +/- auras

Class 5: Less than 50% reduction to 100% increase of  
baseline seizure days; +/- auras

Class 6: More than 100% increase of baseline seizure  
days: +/- auras

---