

内側側頭葉てんかんの診断と手術適応に関するガイドライン

渡辺英寿

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

自治医科大学 脳神経外科

1. はじめに

近年てんかん外科は、その成績が向上し、社会から認知され始めた[1]。この要因は治療技術の進歩のほかに、焦点診断が的確になった点が挙げられよう。特に近年急速に実用化されつつある様々な脳機能マッピングの手法の進歩が大きく関与していると考えられる。

てんかん国際分類によると側頭葉てんかんは側頭葉外側の新皮質から起始する外側型と側頭葉の内側辺縁系である扁桃体海馬から起始する内側型とに二分される。前者は他の頭葉の新皮質に焦点を持つ新皮質てんかんに属し、むしろ側頭葉外てんかん (extra-temporal lobe epilepsy) の性質を強く持つ。後者の内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy: 以下 MTLE) は辺縁系を主座として起始するてんかんで、発作型に関しても、その治療成績に関しても、独立したてんかん症候群と考えられている。この型のてんかんは Penfield[17]や、佐野らによって提唱された発作型で、海馬硬化症を原因とする一群の疾患群を中心とするものである。これらは海馬・扁桃核切除を行うことによって高率に軽快する点で他の部位に焦点を持つてんかんとは一線を画している。焦点切除外科の一形ではあるが、その頻度が多いこと、比較的定型的切徐術が功を奏する点で特殊な存在である。歴史的にも、てんかん外科のなかで最も早く治療法が確立し、また最も多く行われてきたのが MTLE に対する手術である。

その手術成績としては、Wiebe らの無作為化比較試験の結果[24]が明快である。海馬硬化を原因とする側頭葉てんかんのうち、薬物治療を行った 40 例の 8% が発作消失したが、外科治療を行った 40 例では 1 年後に 58% が発作消失し、有意差を持って外科治療が有効であった。Salanova[18]らは術後の経年的な発作頻度を報告している。これによると、まったく発作の見られなくなった class I は術後 1 年で 66%、5 年で 60% で、わずかながらも術後遅発性に再発を起こすものが認められている。しかし、術後 2 年までに発作をおこさなかった症例の 92% はその後も発作をみていないことから、術後早期の発作頻度が長期的な予後を決定するものと考えられる。近年、小児および高齢者の外科治療成績に関する報告も散見されるが、成人例とほぼ同様の良好な成績である[2,5]

本邦での調査では Class I, II 合計で 90% と好成績である[23]。これは Engel ら[5]、Wiebe ら[24]の報告とほぼ同様である。

2. MTLE の概念と診断基準

内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy, 以下 MTLE) の中でも海馬硬化 (hippocampal sclerosis, 以下 HS) を伴う MTLE-HS の診断が重要であるのは, 診断が確定すれば外科治療によって 60-80% の発作抑制が得られ, 術後に社会参画の機会を与えられる大きな可能性が明らかになったことである. 無作為化比較試験により外科治療が薬物治療よりも有効であることが明らかになった(24). MTLE-HS は比較的画一的な臨床的特徴を有し, 病理学的に海馬硬化を有する症候群として捉えられている(7,9,25,26). HS は神経細胞の脱落とグリオシスによる海馬の萎縮を特徴としているが, 海馬のみならず嗅内皮質や海馬傍回, 扁桃体にも硬化所見が認められることから内側側頭葉硬化 (mesial temporal sclerosis, 以下 MTS) とも呼ばれる. HS と MTS はほぼ同義として用いられている. MTLE-HS の診断基準として以下に述べる臨床特徴を挙げることができる.

MTLE-HS の臨床的特徴

MTLE は側頭葉内側構造, 主として海馬に発作起始を有し, いわゆる辺縁系発作という特徴的な発作症候を示すことが知られている. MTLE は, 臨床発作症候を詳細に聴取すれば診断が比較的容易である.

症候群

- 1) てんかんの家族歴が多い.
- 2) 熱性けいれんの既往が多い.
- 3) 10 歳までに初発することが多い
- 4) 一時的寛解がある,
- 5) 難治性になりやすい,
- 6) てんかん性精神病を伴いやすい.
- 7) 週あるいは月単位の発作頻度で特徴的な臨床発作を示す.
- 8) 頭皮脳波で F7 あるいは F8 (国際 10-20 法) に高い棘波頻度.
- 9) MRI で脳波と一致する側の HS の存在

発作症候

- 1) 信号症状 (単純部分発作) が多くの症例で認められる (上腹部不快感, 恐怖感, 既視感 *deja vu*, 異臭, 離人感など), これのみで MTLE-HS とはいえない.
- 2) 複雑部分発作 (運動停止・凝視, 瞳孔散大, 複雑な運動自動症, 口部自動症, 焦点と反対側上肢のジストニー肢位 (15-70%) が中核症状.
- 3) 二次性全般化発作に移行することがある.

- 4) 比較的長い発作後もうろう状態。
- 5) 見当識障害や記憶障害がしばしば認めらる。

MRI 所見

MRI での HS の診断に FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) やプロトン密度画像を用いた海馬の高信号化, T2 強調画像での萎縮や高信号化, 側脳室下角の拡大の所見が有用である。

3. 外科治療適応患者の選択指針

MTLE に特殊な選択基準はなく、患者の選択はてんかん外科の治療適応ガイドライン[14]に準ずるものとする。

4. 術前評価

- 1) 頭皮脳波 (神経症候とビデオ同時記録、側頭葉てんかんでは蝶形骨誘導を含む)
- 2) 頭蓋内脳波 (ビデオ同時記録)
- 3) MRI (特に FLAIR)
- 4) 脳磁図 (MEG)
- 5) 発作時 SPECT
- 6) 発作間欠期 SPECT, PET
- 7) 神経心理学 (特に記憶テスト)
- 8) 和田テスト

備考：術後の視野欠損の確認のために術前に眼科的検査をしておくことが望ましい。

解説

術前の焦点診断が手術成績に最も影響をもつ。術前評価には発作時脳波と MRI が必須である[4]。その他にも多数の検査法が開発され、これらを必要に応じて組み合わせて確定診断を行う[3,8,16,29]。なお、参考としてわが国での実態を調査した結果[23]を掲げる。

発作時脳波

頭皮上あるいは頭蓋内の電極を用いた脳波とビデオを同時記録して発作開始時に棘波の起始する部位を観察する方法は焦点診断の重要な手法として確立されている[1,5]。しかし、長期間にわたって患者を拘束して自然発作を待つ必要があるため、困難を伴う。わが国での MTLE における実施率は 80% 以上であり、診断における重要性を示している[23]。また、頭蓋内脳波記録は高い空間分解能と時間分解能を持っており、発作開始時の発作波の先行起始部位が焦点として確度の高い焦点診断法である[10]。反面、侵襲的であるため回避する努力が続けられてもいる。

発作間欠期の PET あるいは SPECT

これらは焦点の部位が低代謝、低灌流を示すことが診断に利用されているが[6,16,22]わが国でも MTLE のほぼ全例に行なわれている[23]。これらの検査機器が広く普及し検査も侵襲が無く手軽に行なえる事を反映しているためと思われる。さらにベンゾジアゼピン受容体を可視化した iomazenil SPECT も実用化され、有用性が報告されている[12]。

発作時 SPECT

HMPAO,ECD にアイソトープを標識して発作に同期して静注すると、発作焦点が発作起始時に高灌流になる事を観察できる[6,19,22]。わが国では内側側頭葉てんかんの 10%程度に行なわれている[23]。発作時 SPECT は発作開始直後に静注を行なわなければならないため、難度の高い検査法であるので、診断の困難な症例に限定して施行されているが、診断率は高い[13,28]。

MEG

MEG による間欠時の等価電流双極子の三次元的な位置解析が焦点診断に有用であることが報告されている[2,7,11,15]。わが国での M T L E における実施率は約 5 0 % である[23]。MEG は機器の普及実態に比しても多く実施されており、他施設への依頼事例も多いと考えられる。

5 . 頭蓋内脳波記録の適応基準

下記の項目に合致しない場合には頭蓋内記録を考慮する。

- 1) 発作時脳波で片側性の発作波起始 (sphenoid lead や T1/T2 を推奨する)
- 2) 発作時の SPECT で片側側頭葉の高灌流[6]
- 3) MRI で片側性に海馬の萎縮、FLAIR での高信号を認める[4]。
- 4) 間欠時 MEG で棘波双極子が片側側頭葉に集中している[15]。
- 5) 間欠時 SPECT,PET で海馬の片側性の低代謝[13]。

解説

頭蓋内電極による脳波記録は、確定診断には大変重要と考えられているが、侵襲性が高いため、非侵襲的な検査で、診断が可能は場合は極力行わないような努力が必要である。その基準として決定的なエビデンスはないが、上記の項目が複数個合致し、たがいに相反するものがない場合には頭蓋内記録を省くことが可能である。

6 . 手術法の選択

選択的扁桃体海馬切除術が基本的な方法と考えられる。

解説

M T L E に対する手術法としては前部側頭葉切除術が行われるが、これはさらに下記の 3 種類に分類できる。標準的側頭葉切除術、選択的扁桃体海馬切除術、前内側側頭葉切除術である。なかでも選択的扁桃体海馬切除術を基本的な方法と考えられ、標準的切除術は行われなくなりつつある。

標準的な側頭葉切除術：

中側頭回と下側頭回の外側皮質を側頭極から後方へ優位半球側では 45mm、劣位半球側では 60mm、Labbe 静脈の前方で切除し、内側構造にいたり、扁桃体と海馬および海馬傍回の前部 30mm を摘除するものである。

選択的扁桃体海馬切除術：

Yasargil[27]により開発された。顕微鏡手術の手技を駆使して、シルビウス裂を開き、島源を切開して側脳室下角に入ってこの部分から扁桃体と海馬・海馬傍回の前部 30mm を摘除する方法である。外側皮質をまったく損傷しないのが特徴であるが、手技の習得がやや困難であるのが欠点である。

前内側側頭葉切除術：

上記二つの中間的な手法であり、比較的オリエンテーションがつきやすく実戦的である。Spencer[21]によって開発された。側頭極を約 20mm 切除して、側脳室下角に入り、海馬を長軸方向に観察しながら顕微鏡下に扁桃体と海馬・海馬傍回の前部を摘出する。操作空間が比較的広く確保できるため手技的に容易であり、外側皮質の損傷も極力少なくできる。

文献

1. 朝倉哲彦,「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.
2. Baumgartner C and Tatarai. Revisiting the role of magnetoencephalography in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 19: 181-186, 2006.
3. Benifla MB, Otsubo H, Ochi A, Weiss SK, Donner EJ, Shroff M, et al. Temporal lobe surgery for intractable epilepsy in children: An analysis of outcomes in 126 children. *Neurosurg* 2006; 59: 1203-1214
4. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, Sperling MR, Walczak TS, Shinnar S, et al. The

- multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 2003; 44:1425-1433.
5. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 741-751,
 6. Engel J Jr, Brown WJ, Kuhl DE, Phelps ME, Mazziotta JC, Crandall PH. Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. *Ann Neurol* 1982; 12: 518-528
 7. Engel J Jr, Williamson PD, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. In Engel J Jr, Pedley TA. (eds.) *Epilepsy. A comprehensive textbook*, 2nd. Ed. pp2479-2486, WoltersKluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008
 8. Fisher MJ, Scheler G, Stefan H. Utilization of magnetoencephalography results to obtain favourable outcomes in epilepsy surgery. *Brain* 128: 153-157, 2005.
 9. French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 34:774-780, 1993
 10. Hamer HM, Morris HH III. Indications for invasive video-electroencephalographic monitoring. In: Luders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*, 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2001: 559-566.
 11. Iwasaki M, Pestana E, Burgess RC, Luders HO, Shamoto H, Nakasato N. Detection of epileptiform activity by human interpreters: blind comparison between electroencephalography and magnetoencephalography. *Epilepsia* 46: 49-68, 2005.
 12. Kaneko K, Sasaki M, Morioka T, Koga H, Abe K, Sawamoto H, Ohya N, Yoshiura T, Mihara F, Honda H. Presurgical identification of epileptogenic areas in temporal lobe epilepsy by 123I-iomazenil SPECT: a comparison with IMP SPECT and FDG PET. *Nucl Med Commun* 27: 893-899, 2006.
 13. McNally KA, Paige AL, Varghese G, Zhang H, Novotny EJ, Spencer SS, Zubal IG, Blumenfeld H. Localizing value of ictal-interictal SPECT analyzed by SPM (ISAS). *Epilepsia* 46: 1450-1464, 2005.
 14. 三原忠紘。日本てんかん学会ガイドライン作成委員会。てんかん外科の適応に関するガイドライン。てんかん研究 2008;26:114-118.
 15. 中里信和：てんかん焦点の検査法: EEG, MEG . 脳神経外科学大系10 定位・機能的脳神経外科. pp 331-339, 2005
 16. Otsuki T. Neuroimaging and presurgical evaluation of symptomatic epilepsies. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004; 58: S13-15.
 17. Penfield W, Temporal lobe epilepsy. *Br.J. Surg.* 41:337-343,1954.

18. Salanova V, Markand O, Worth R, Longitudinal follow-up in 145 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy treated surgically between 1984 and 1995. *Epilepsia* 40: 1417-1423, 1999.
19. Schwartz TH. Neurovascular coupling and epilepsy: hemodynamic markers for localizing and predicting seizure onset. *Epilepsy curr* 7: 91-94, 2007.
20. Sindou M, Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguiere F. Temporomesial epilepsy surgery: outcome and complications in 100 consecutive adult patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 39-45
21. Spencer DD, Anteromedial temporal lobectomy: directing the surgical approach to the surgical approach to the pathologic substrate. In: *Surgery for epilepsy* (Spencer SS, Spencer DD ed.) Blackwell Scientific Publications, Boston, 1991, pp 129-148.
22. Watanabe E, Mayanagi Y. Ictal SPECT in temporal and extratemporal epilepsy. *epilepsia*, 1997; 38 : 48-53.
23. 渡辺英寿,わが国におけるてんかん外科の現状,脳神経外科速報 17(1) :74-81,2007.
24. Wiebe S, Blume WT, Gilvin JP, Eliasziw M, A randomized controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N.Engl J Med.* 345-311-318, 2001.
25. Wieser HG: ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 45: 695-714, 2004
26. Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 34:781-787, 1993
27. Yasargil M, Teddy P, Roth P. Selective amygdalohippocampectomy: operative anatomy and surgical technique. *Adv Tech Standard Neurosurg* 1985: 12: 93-123.
28. Zaknun JJ, Bal C, Maes A, Tepmongkol S, Vazquez S, Dupont P, Dondi M. Comparative analysis of MR imaging, ictal SPECT and EEG in temporal lobe epilepsy: a prospective IAEA multi-center study. *Eur J Nucl Med Imaging* 35: 107-115, 2008.
29. Zhang W, Simos PG, Ishibashi H, Wheless JW, Castillo EM, Kim HL, et al. Multimodality neuroimaging evaluation improves the detection of subtle cortical dysplasia in seizure patients. *Neurol Res* 2003; 25: 53-57.