

特集

てんかん外科の現状と展望

前澤 聡* 石崎友崇* 齋藤竜太*

要旨

日本でのてんかん手術症例数はこの10年間で増加しているが、欧米に比べると少ない現状である。手術種別では迷走神経刺激術が増加しており、側頭葉切除はやや減少している。将来展望として、定位的頭蓋内脳波(SEEG)は安全性、有効性で硬膜下電極を凌駕しており、このパラダイムシフトは更に拡がると推測される。また定位的熱凝固術や発作感応型脳刺激術、深部脳刺激術は、欧米では既に治療アルゴリズムに組み入れられており、今後も更に発展するであろう。日本ではSEEGに関してロボットアームや専用電極の導入の遅れがあり、また発作感応型脳刺激装置(responsive neuro-stimulation; RNS)や脳深部電気刺激治療(deep brain stimulation; DBS)等の新規治療が未導入である。欧米に後れをとっている現状で、早急な改善が望まれる。

はじめに

名古屋大学医学部附属病院が愛知県のとんかん拠点施設に指定されてから、およそ4年が経過した。更に近々、日本てんかん学会の定める包括的てんかん専門医療施設に認定される見込みである。この様な評価においては、てんかん外科治

療が大きなウエイトを占めている。しかし、日本では欧米に比べて、てんかん外科はやや遅れをとっている現状がある。今回は、この現状を海外と比較しながら報告し、今後の展望を議論したい。

I. 日本でのんかん外科の現状

てんかん外科の標準的な術式としては、側頭葉切除術(選択的海馬扁桃体切除術)、焦点切除術、侵襲的脳波ビデオ記録のための頭蓋内電極留置術、迷走神経刺激術(vagus nerve stimulation; VNS)、定位的凝固術、脳梁離断術等が挙げられる(図1)。日本におけるてんかん外科の年間実施数は、2011年の600例から倍増し、2019年には1,200例/年となった¹⁾。そのうち400例はVNSであり、2010年に日本に導入されて以来、手術症例増加の大きな要因となっている。一方で、その他の手術も約200例/年の増加があり、VNSの普及に伴った、薬剤抵抗性てんかん治療に対する意識の向上による波及効果と考えられる。

しかし、この数は決して多いとは言えない。米国の最新論文にあるLevel 3/4のとんかんナショナルセンターの統計では、2019年で8,978例/年、頭蓋内脳波記録を省くと6,669例/年である²⁾。てんかん患者は1,000人あたり4~8人いると考えられ、そのうちの約3割が薬剤抵抗性てんかんで、外科治療を考慮する。これを踏まえKaiboriboonらの式³⁾を使って算出すると、米国では、薬剤抵抗性てんかんの1.18%が外科治療を受けている。同様に計算すると日本では、0.56%が手術しており、米国の約半数である。この様に欧米では薬剤抵抗性てんかんの約1~2%がてん

—Key words—

Epilepsy surgery, stereotactic electroencephalography, responsive neuro-stimulation, deep brain stimulation, laser interstitial thermal therapy

* Satoshi Maesawa, Tomotaka Ishizaki, Ryuta Saito :
名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学

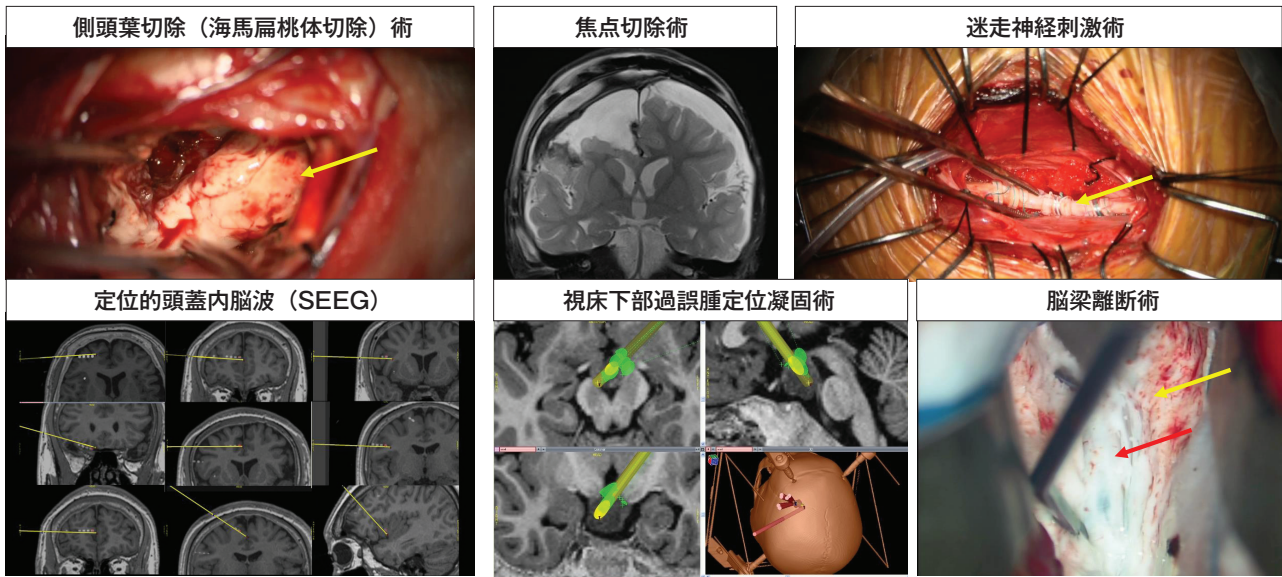


図1 代表的なてんかん外科手術

左上：左上側頭回からのアプローチで海馬を露出させている(黄色矢印)。中央上：右前頭葉の焦点切除後。右上：左迷走神経(黄色矢印)にコイル型電極が巻き付いている。左下：定位的頭蓋内脳波電極留置の様子。中央下：視床下部過誤腫の付着部が焼灼されるように立案した治療計画。右下：脳梁(黄色矢印)が離断されて透明中隔(赤矢印)が見えている。

かん外科手術を行っており、これも決して十分な数ではないのだが、日本では更にその半数程度にとどまっている現状がある。理由として、適切な診断を経て、外科治療の可能な第三次てんかん診療センターへ紹介される診療体制が、不十分である事が考えられる。また、そもそもの理由として、てんかんという疾患に対する偏見の問題に起因する社会的認知度の低さが根底にある。

また日本では、内側側頭葉てんかんの手術(側頭葉切除術、海馬扁桃体切除術)が、減っている事も言及されている¹⁾。海外でも同様の報告があり⁴⁾、新規抗てんかん薬などの登場により薬物治療が改善したことも要因として考えられる。しかし、先の米国のナショナルセンターの統計ではほぼ横ばい²⁾であり、日本における減少もそれほど劇的ではない。この側頭葉切除術に対しては、2000年の有名なランダム化試験⁵⁾を経た後、日本では「てんかん診療ガイドライン」でも推奨されており⁶⁾、この治療が術前検査のモダリティの進歩に大きな影響を受けず、一定の患者が診断されて、

一定の患者が外科治療に進んでいる安定した現状を反映している可能性がある。

II. 今後の展望

我々の施設におけるてんかん外科治療戦略のアルゴリズムを示す(図2)。他の日本の施設の治療方針と大差なく、標準的なアルゴリズムと思われる。括弧内(赤字)は米国の治療アルゴリズムから抜粋したものである⁷⁾が、日本では導入が遅れている新規技術が、既に米国の治療アルゴリズムには組み込まれていることが分かる。今後の展望としては、これらの有用性は更に検証され、てんかん外科の進歩に欠かせない技術になっていくと思われ、日本においても早急に導入を進める必要がある。

1. 定位的頭蓋内脳波(SEEG)

てんかん外科にて焦点診断のために行う侵襲的検査の一つの方法であり、定位外科手術の技術を応用して、経皮的に頭蓋に設けた小孔より複数の電極を頭蓋内に留置し、発作間欠期や発作時の脳波を記録する。フランスの Talairach と Bancaud

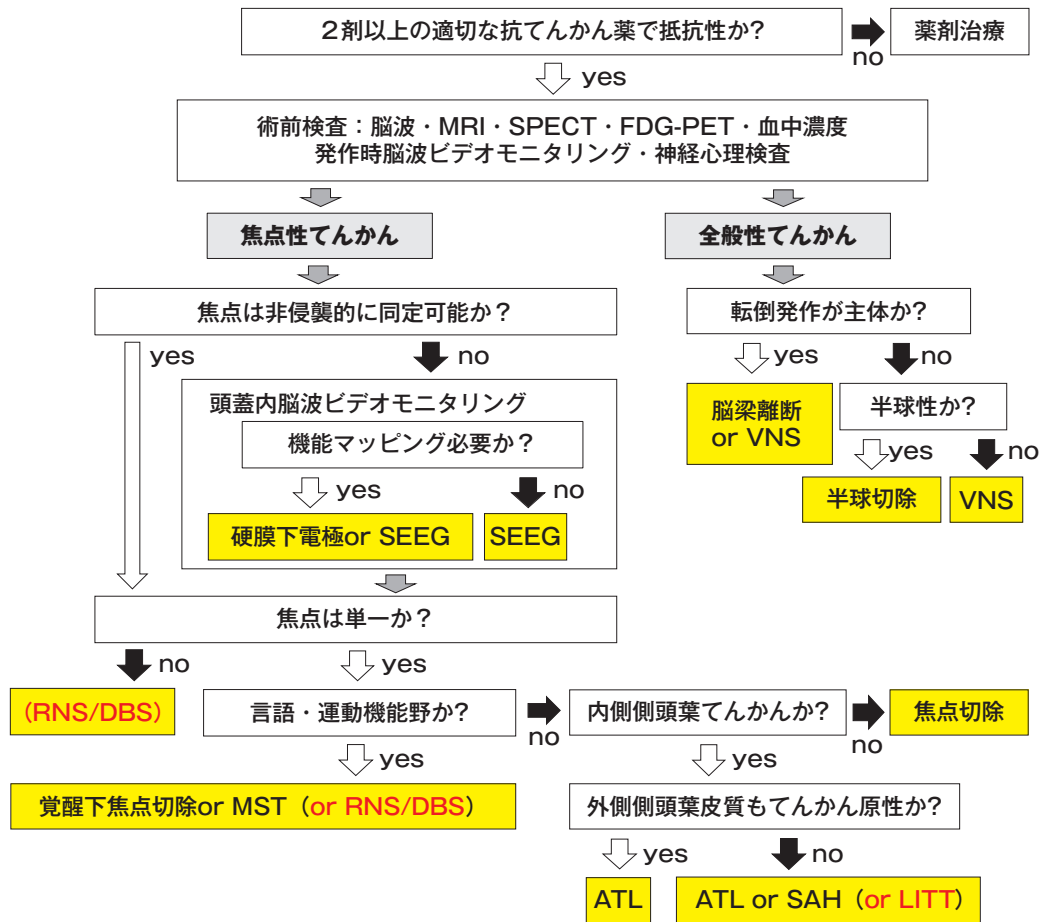


図2 名古屋大学病院でのてんかん外科治療戦略

カッコ内赤字は欧米での治療法

SEEG ; stereotactic electroencephalography, RNS ; responsive neuro-stimulation, DBS ; deep brain stimulation, ATL ; anterior temporal lobectomy, SAH ; selective amygdalo-hippocampectomy, MST ; multiple subpial transection, LITT ; laser interstitial thermal therapy

らが1950年代から開始し、欧州諸国では以前から行われていた技術であるが、その有用性と安全性を理由に、北米でも注目されるようになった。また定位手術に特化したロボットアームの出現も相伴って、2000年以降では全世界で使用が増加した。

SEEGの大きな利点は、脳内深部構造と表面の皮質構造と両方の情報を得る点である。これにより解剖学、電気生理学、症候学的所見の相互関係を三次元的に理解できる。近年では、SEEGで同定した後の焦点切除術は、発作抑制および合併症を減ずるとする両面で、硬膜下電極の場合と比べて予後が良いとする報告が散見される^{8,9)}。日本ではロボットアームの普及の遅れ、専用細径電極

や電極固定の為のアンカーボルトが未承認等の理由から、臨床的な運用に遅れが生じている。最近、日本てんかん学会からSEEGの実施の関する指針が制定され、幾つかの定位手術ロボット機器が導入される等の進歩が見られる。今後、更なる本格的な発展が望まれる。

2. 定位的凝固術

定位的凝固術は、機能外科領域では本態性振戦やパーキンソン病などの治療として以前から実施されてきたが、この技術をてんかん外科に応用する動きが見られる。視床下部過誤腫による難治てんかんに対しては既に確立された治療であるが、最近では島回など脳深部の限局性皮質異形成や異所

性灰白質などに応用されている。米国では、レーザーによるMRIガイド下の定位的凝固術(laser interstitial thermal therapy, LITT)が薬事承認を受けている。MRIでリアルタイムに温度をモニターする事で正確で安全な凝固を実現し、内側側頭葉てんかんに対して50~70%の発作消失や記憶の温存が報告されている¹⁰⁾。

3. DBS/RNS

脳深部電気刺激治療(deep brain stimulation ; DBS)はパーキンソン病など不随意運動では確立された手技であるが、視床前核、小脳、視床下核、海馬などを標的部位として、薬剤抵抗性てんかんへの応用が期待されている。視床前核では、ランダム化試験による有効性が示され、その後の調査でも有意な発作抑制が報告されている¹¹⁾。

発作感応型脳刺激装置(responsive neurostimulation ; RNS)は、脳内に留置した電極で脳波変化をセンシングして発作を検出し、電気刺激を行い、発作抑制を試みる治療である。米国では2013年に既に薬事承認されており、比較的良好な成績が報告されている。特に、焦点が言語野や運動野といった機能野に近い場合に適応となる¹²⁾。センシング電極や刺激電極を留置する至適部位には疑問が残り、ネットワーク的解釈が必要と思われ、今後の更なる研究が望まれる¹³⁾。このRNSに関して、先の米国のナショナルセンターからの報告²⁾では2016年から2019年の間で手術件数が2倍以上に増加しており、日本においても早急に導入すべき技術である。

おわりに

日本でのてんかん外科実施数はVNSの相乗効果もあり増加しているが、欧米に比べ、薬剤抵抗性てんかん患者に対する実施割合は半数程度である。欧米で既に実績を挙げているSEEG, LITT, RNS, DBSなどの治療モダリティについて、日本では導入が遅れている。これらの改善には、新規モダリティも含めたてんかん外科治療の重要性

を、医療界のみでなく行政、経済界も含む社会全体に理解を求める必要がある。このための啓発活動、国を挙げたてんかん治療の整備事業や包括的センターを中心としたインフラの充実が望まれる。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Mikuni N, et al : Current status and future objectives of surgical therapies for epilepsy in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2021 ; 61 : 619-628.
- 2) Ostendorf AP, et al : United States epilepsy center characteristics : A data analysis from the National Association of Epilepsy Centers. *Neurology* 2022 ; 98 : e449-e458.
- 3) Kaiboriboon K, et al : Epilepsy surgery in the United States : Analysis of data from the National Association of Epilepsy Centers. *Epilepsy Res* 2015 ; 116 : 105-109.
- 4) Spencer D : Inspecting resecting : Examining 20-year trends in epilepsy surgery. *Epilepsy Curr* 2016 ; 16 : 21-23.
- 5) Wiebe S, et al : A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *NEJM* 2001 ; 345 : 311-318.
- 6) 日本神経学会監修：てんかん診療ガイドライン2018. 医学書院, 2018 ; 91 -96.
- 7) Englot DJ : A Modern epilepsy surgery treatment algorithm : Incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy Behav* 2018 ; 80 : 68-74.
- 8) Bulacio JC, et al : Determinants of seizure outcome after resective surgery following stereoelectroencephalography. *J Neurosurg* 2021 ; 22 : 1-9.
- 9) Jehi L, et al : Comparative effectiveness of stereotactic electroencephalography versus subdural grids in epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2021 ; 90 : 927-939.
- 10) Donos C, et al : Laser ablation for mesial temporal lobe epilepsy : Surgical and cognitive outcomes with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2018 ; 59 : 1421-1432.
- 11) Salanova V, et al : Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015 ; 84 : 1017-1025.
- 12) Jobst BC, et al : Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia* 2017 ; 58 : 1005-1014.
- 13) Maesawa S, et al : Multitier network analysis using resting-state functional MRI for epilepsy surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2022 ; 62 : 45-55.