

1998; Paolicchi et al., 2000; Alarcon et al., 2006; Kim et al., 2008; Zupanc et al., 2010).

Although all 4 patients who underwent subsequent HMDS had favorable outcomes, only 46.7% of patients who received subsequent RSF achieved favorable outcomes in this series. In the previous surgical series of frontal lobe epilepsy, seizure-free and favorable outcomes have been reported in 30–70% and 50–80% of patients (Cascino et al., 1992; Swartz et al., 1998; Ferrier et al., 1999; Jobst et al., 2000; Mosewich et al., 2000; Siegel et al., 2001; Zupanc et al., 2010). Some prognostic factors for unfavorable postoperative outcome were also documented including no focal lesion on MRI (Cascino et al., 1992; Ferrier et al., 1999; Mosewich et al., 2000), histologically proven malformation of cortical development (Jeha et al., 2007), generalized or non-focal ictal onset pattern on preoperative EEG (Jeha et al., 2007), and incomplete resection due to extended electrographic abnormality proximity to the functional cortex (Paolicchi et al., 2000). A majority of patients in the present series who underwent RSF possessed these "unfavorable" findings indicating more extended epileptogenicity (e.g., non-focal ictal onset pattern in all at initial presurgical evaluation; extended IOZ in 8 of 11 patients with IEEG study). However, normal MRI, which was also found in 11 of 15 patients, was not a statistically significant factor for unfavorable outcome in this study.

Ictal symptoms after callosotomy

Some ictal symptoms after callosotomy may have had an influence on final seizure outcome in patients who underwent RSF.

In frontal lobe epilepsy, there have been reports of successful resective surgery for unilateral tonic posturing seizures and asymmetric epileptic spasms (Janszky et al., 2001; Ramachandranair et al., 2008). Similarly, two patients with epileptic spasms involving the contralateral upper limb (patients 6 and 8) and one patient with contralateral tonic posturing following CPS (patient 3) achieved favorable outcome after the subsequent resection. However, most patients who had ictal involvement of the contralateral limb (such as asymmetric epileptic spasms and tonic posturing) had residual seizures after the RSF. Together with IEEG, an extended IOZ might contribute to the ictal symptoms and result in incomplete resection in those patients. Therefore, ictal involvement of the contralateral limb after callosotomy may be a negative predictor for favorable outcomes.

In contrast, all 4 patients without ictal involvement of the contralateral limb achieved favorable outcomes. One had CPS (patient 16), two had asymmetric head drops (patients 9 and 14), and one had only subclinical seizures (patient 7) after callosotomy. CPS in frontal lobe epilepsy usually originates from the medial frontal, orbito-frontal or fronto-polar cortex (Jobst et al., 2000), and is usually resectable.

Asymmetric head drops were characterized by atonic head falling deviating ipsilaterally. The responsible IOZ for this type of seizure is uncertain. Atonic seizures are produced by a sudden reduction of axial muscle tone, and results in head drops and body fall. Generalized atonic seizures are most probably the result of activation of the inhibitory centers in the brain stem mediated by cortical

epileptic discharges and the cortico-reticulo-spinal systems (Noachtar and Peters, 2009). When bilateral epileptogenic hemispheres are synchronously activated (Spencer et al., 1993; Ono et al., 2002), this hypothesis can account for generalized atonic drop attacks before callosotomy. It has also been suggested that drop attacks in partial seizures may be close in mechanism to those seen in generalized seizures (So, 1995). If the connection between the lateralized epileptogenic hemisphere and brain stem persists after callosotomy, unilateral alteration of axial muscular tone and asymmetric head drops may occur. Unfortunately, in patients in the present report, the responsible IOZ for asymmetric head drops could not be clearly revealed by intracranial EEGs. However, it might be possible that unilateral epileptogenic activity in the frontal lobe evoked asymmetric head drops.

Stepwise procedure for patients with unilateral/bilateral lesions

The present series consisted of three patients with unilateral atrophic lesions who were etiologically suspected to have partial epilepsy. Pre-callosotomy EEGs revealed predominant epileptiform discharges in the non-affected hemisphere, and those in the atrophic hemisphere might have been masked. However, in the case of generalized seizures such as epileptic spasms or tonic seizures, it is difficult to confirm that the atrophic hemisphere is exclusively responsible for the seizures (Andermann et al., 1993).

Wyllie et al. (2007) summarized their large surgical series of pediatric patients with unilateral lesions on MRI and generalized abnormalities on preoperative EEG. Most patients had a congenital or early-acquired lesion. They concluded that hemispherectomy and lobar/multi-lobar resective surgery for the affected hemisphere might be successful for selected patients despite abundant generalized or bilateral epileptiform discharges on EEG. However, residual seizures and generalized or contralateral epileptiform discharges on EEG persisted after surgery in some patients (Wyllie et al., 2007). Hallbook et al. (2010) reported that a majority of their patients with congenital or acquired lesions, who underwent hemispherectomy, had contralateral MRI abnormalities. They also mentioned that seizure-free outcome was less frequent in children with generalized or contralateral epileptiform discharges on postoperative EEG (Hallbook et al., 2010). Thus, it should be considered that those patients had more or less bilateral epileptogenic processes, despite the unilateral nature of the lesions. In the present series, three patients had mild or moderate contralateral hemiparesis, but no focal motor seizures attributable to the affected hemisphere were present. Two patients had tonic seizures frequently causing drop attacks and physical injuries (patients 11 and 13), and the other patient experienced CPS and SG without lateralizing ictal features (patient 16). For such patients, callosotomy could be an initial surgical option, and subsequent surgery may be possible depending on their post-callosotomy seizures. This stepwise procedure can be accurate and safe for these patients.

Callosotomy has been occasionally performed on patients with bilateral lesions (Kawai et al., 2004; Silverberg et al., 2010). Kawai et al. (2004) stated that total callosotomy

is a viable option for the treatment of drop attacks and other seizures in patients with bihemispheric malformation of cortical development. In the present series, 4 patients had bilateral lesions (tuberous sclerosis and cortical dysplasia) and generalized seizures such as epileptic spasms and tonic seizures at initial presurgical evaluation (patients 2, 3, 5 and 17). Their seizures transformed into asymmetric seizures after callosotomy. Favorable outcomes were achieved after the subsequent surgery in one patient. Callosotomy can therefore be considered as a palliative and diagnostic therapy for patients with bilateral lesions and generalized seizures.

Repetitive surgeries: complications and surgical interval

In this series, two patients had postoperative hydrocephalus after RSF or HMDS, and one had epidural infection after implantation of subdural electrodes and RSF. Although additional surgical treatment was required for these patients, permanent deficits did not persist. These complications are possible after conventional resective surgery and hemispherotomy (Behrens et al., 1997; Limbrick et al., 2009) and not particular to the stepwise procedure described herein.

Although it ranged widely in the present series, a sufficient interval between callosotomy and subsequent surgery should be required for individual patients. A recent paper documented that callosotomy followed by immediate IEEG study and resective surgery did not achieve favorable outcomes, and suggested delayed IEEG (Silverberg et al., 2010). It is important to confirm that the seizures and EEG findings are stereotypical and reproducible after callosotomy. Patients with suspected partial onset seizures after callosotomy should be repeatedly examined with video-EEG.

Callosotomy for patients excluded from conventional resective surgery

It is important to note that all patients in this series were excluded from conventional resective surgery mainly due to normal MRI and bilateral EEG findings at initial presurgical evaluation. Most reported outcomes after epilepsy surgery have been conducted with treated patients. However, there should be a considerable number of excluded patients. For instance, Wetjen et al. (2009) reported that 50% of MRI-negative extratemporal resections resulted in a favorable postoperative outcome if the patients had focal ictal EEG onset by invasive monitoring. However, that rate dropped to 27.5% if all implanted patients (including patients that were implanted but ultimately had no resection) were considered (Roper, 2009). Although the precise number is not known, some significant number of patients should be excluded from conventional resective surgery in general. Callosotomy is not only a palliative therapy, but also a diagnostic for "buried" patients. Hopefully, callosotomy will result in improved outcomes through subsequent resective surgeries.

Conflicts of interest

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

Acknowledgements

This study was supported by Health Labor Sciences Research Grant, the Ministry of Health Labor and Welfare of Japan.

References

- Alarcon, G., Valentin, A., Watt, C., Selway, R.P., Lacruz, M.E., Elwes, R.D., Jarosz, J.M., Honavar, M., Brunhuber, F., Mullatti, N., Bodi, I., Salinas, M., Binnie, C.D., Polkey, C.E., 2006. Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 474–480.
- Andermann, F., Freeman, J.M., Vigeveno, F., Hwang, P.A., 1993. Surgically remediable diffuse hemispheric syndromes. In: Engel Jr., J. (Ed.), *Surgical Treatment of Epilepsies*, second ed. Raven Press, New York, pp. 87–101.
- Asadi-Pooya, A.A., Sharan, A., Nei, M., Sperling, M.R., 2008. Corpus callosotomy. *Epilepsy Behav.* 13, 271–278.
- Baba, H., Ono, K., Matsuzaka, T., Yonekura, M., Teramoto, S., 1996. Surgical results of anterior callosotomy on medically intractable epilepsy. In: Abe, O., Inokuchi, K., Takasaki, K. (Eds.), *XXX World Congress of the International College of Surgeons*. Monduzzi Editore, Bologna, pp. 1131–1135.
- Behrens, E., Schramm, J., Zentner, J., Konig, R., 1997. Surgical and neurological complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures. *Neurosurgery* 41, 1–9 (discussion 9–10).
- Cascino, G.D., Jack Jr., C.R., Parisi, J.E., Marsh, W.R., Kelly, P.J., Sharbrough, F.W., Hirschorn, K.A., Trenerry, M.R., 1992. MRI in the presurgical evaluation of patients with frontal lobe epilepsy and children with temporal lobe epilepsy: pathologic correlation and prognostic importance. *Epilepsy Res.* 11, 51–59.
- Clarke, D.F., Wheless, J.W., Chacon, M.M., Breier, J., Koenig, M.K., McManis, M., Castillo, E., Baumgartner, J.E., 2007. Corpus callosotomy: a palliative therapeutic technique may help identify resectable epileptogenic foci. *Seizure* 16, 545–553.
- Cross, J.H., Jayakar, P., Nordli, D., Delalande, O., Duchowny, M., Wieser, H.G., Guerrini, R., Mathern, G.W., 2006. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 47, 952–959.
- Cukiert, A., Burattini, J.A., Mariani, P.P., Camara, R.B., Seda, L., Baldauf, C.M., Argentoni, M., Baise-Zung, C., Forster, C.R., Mello, V.A., 2006. Extended, one-stage callosal section for treatment of refractory secondarily generalized epilepsy in patients with Lennox–Gastaut and Lennox-like syndromes. *Epilepsia* 47, 371–374.
- Cukiert, A., Burattini, J.A., Mariani, P.P., Cukiert, C.M., Argentoni-Baldochi, M., Baise-Zung, C., Forster, C.R., Mello, V.A., 2009. Outcome after extended callosal section in patients with primary idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 50, 1377–1380.
- Daniel, R.T., Meagher-Villemure, K., Farmer, J.P., Andermann, F., Villemure, J.G., 2007. Posterior quadrantic epilepsy surgery: technical variants, surgical anatomy, and case series. *Epilepsia* 48, 1429–1437.
- Engel Jr., J., Van Ness, P.C., Rasmussen, T.B., Ojemann, L.M., 1993. Outcome with respect to epileptic seizure. In: *Surgical Treatment of the Epilepsies*, second ed. Raven Press, New York, pp. 609–621.
- Ferrier, C.H., Engelsman, J., Alarcon, G., Binnie, C.D., Polkey, C.E., 1999. Prognostic factors in presurgical assessment of frontal lobe epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 66, 350–356.
- Gates, J.R., Rosenfeld, W.E., Maxwell, R.E., Lyons, R.E., 1987. Response of multiple seizure types to corpus callosum section. *Epilepsia* 28, 28–34.
- Hallbook, T., Ruggieri, P., Adina, C., Lachhwani, D.K., Gupta, A., Kotagal, P., Bingaman, W.E., Wyllie, E., 2010. Contralateral MRI

- abnormalities in candidates for hemispherectomy for refractory epilepsy. *Epilepsia* 51, 556–563.
- Hanson, R.R., Risinger, M., Maxwell, R., 2002. The ictal EEG as a predictive factor for outcome following corpus callosum section in adults. *Epilepsy Res.* 49, 89–97.
- Janszky, J., Fogarasi, A., Jokeit, H., Ebner, A., 2001. Lateralizing value of unilateral motor and somatosensory manifestations in frontal lobe seizures. *Epilepsy Res.* 43, 125–133.
- Jeha, L.E., Najm, I., Bingaman, W., Dinner, D., Widdess-Walsh, P., Luders, H., 2007. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain* 130, 574–584.
- Jenssen, S., Sperling, M.R., Tracy, J.I., Nei, M., Joyce, L., David, G., O'Connor, M., 2006. Corpus callosotomy in refractory idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 15, 621–629.
- Jobst, B.C., Siegel, A.M., Thadani, V.M., Roberts, D.W., Rhodes, H.C., Williamson, P.D., 2000. Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs, and results of surgery. *Epilepsia* 41, 1139–1152.
- Kawai, K., Shimizu, H., Yagishita, A., Maehara, T., Tamagawa, K., 2004. Clinical outcomes after corpus callosotomy in patients with bihemispheric malformations of cortical development. *J. Neurosurg.* 101, 7–15.
- Kim, S.K., Wang, K.C., Hwang, Y.S., Kim, K.J., Chae, J.H., Kim, I.O., Cho, B.K., 2008. Epilepsy surgery in children: outcomes and complications. *J. Neurosurg. Pediatr.* 1, 277–283.
- Limbrick, D.D., Narayan, P., Powers, A.K., Ojemann, J.G., Park, T.S., Bertrand, M., Smyth, M.D., 2009. Hemispherotomy: efficacy and analysis of seizure recurrence. *J. Neurosurg. Pediatr.* 4, 323–332.
- Maehara, T., Shimizu, H., 2001. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia* 42, 67–71.
- Matsuo, A., Ono, T., Baba, H., Ono, K., 2003. Callosal role in generation of epileptiform discharges: quantitative analysis of EEGs recorded in patients undergoing corpus callosotomy. *Clin. Neurophysiol.* 114, 2165–2171.
- Matsuzaka, T., Ono, K., Baba, H., Matsuo, M., Tanaka, S., Kamimura, N., Tsuji, Y., 1999. Quantitative EEG analyses and surgical outcome after corpus callosotomy. *Epilepsia* 40, 1269–1278.
- Mosewich, R.K., So, E.L., O'Brien, T.J., Cascino, G.D., Shambrough, F.W., Marsh, W.R., Meyer, F.B., Jack, C.R., O'Brien, P.C., 2000. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 41, 843–849.
- Nakayama, T., Otsuki, T., Kaneko, Y., Nakama, H., Kaido, T., Otsubo, H., Nakagawa, E., Sasaki, M., Sugai, K., 2009. Repeat magnetoencephalography and surgeries to eliminate atonic seizures of non-lesional frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 84, 263–267.
- Noachtar, S., Peters, A.S., 2009. Semiology of epileptic seizures: a critical review. *Epilepsy Behav.* 15, 2–9.
- Oguni, H., Andermann, F., Gotman, J., Olivier, A., 1994. Effect of anterior callosotomy on bilaterally synchronous spike and wave and other EEG discharges. *Epilepsia* 35, 505–513.
- Ono, T., Baba, H., Toda, K., Ono, K., 2009. Hemispheric asymmetry of callosal neuronal participation in bilaterally synchronous epileptiform discharges. *Seizure* 18, 7–13.
- Ono, T., Matsuo, A., Baba, H., Ono, K., 2002. Is a cortical spike discharge “transferred” to the contralateral cortex via the corpus callosum?: an intraoperative observation of electrocorticogram and callosal compound action potentials. *Epilepsia* 43, 1536–1542.
- Paolicchi, J.M., Jayakar, P., Dean, P., Yaylali, I., Morrison, G., Prats, A., Resnik, T., Alvarez, L., Duchowny, M., 2000. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology* 54, 642–647.
- Pinard, J.M., Delalande, O., Chiron, C., Soufflet, C., Plouin, P., Kim, Y., Dulac, O., 1999. Callosotomy for epilepsy after West syndrome. *Epilepsia* 40, 1727–1734.
- Ramachandranair, R., Ochi, A., Imai, K., Benifla, M., Akiyama, T., Holowka, S., Rutka, J.T., Snead 3rd, O.C., Otsubo, H., 2008. Epileptic spasms in older pediatric patients: MEG and ictal high-frequency oscillations suggest focal-onset seizures in a subset of epileptic spasms. *Epilepsy Res.* 78, 216–224.
- Roper, S.N., 2009. Surgical treatment of the extratemporal epilepsies. *Epilepsia* 50 (Suppl. 8), 69–74.
- Sauerwein, H.C., Lassonde, M., 1997. Neuropsychological alterations after split-brain surgery. *J. Neurosurg. Sci.* 41, 59–66.
- Siegel, A.M., Jobst, B.C., Thadani, V.M., Rhodes, C.H., Lewis, P.J., Roberts, D.W., Williamson, P.D., 2001. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia* 42, 883–888.
- Silverberg, A., Parker-Menzer, K., Devinsky, O., Doyle, W., Carlson, C., 2010. Bilateral intracranial electroencephalographic monitoring immediately following corpus callosotomy. *Epilepsia* 51, 2203–2206.
- So, N.K., 1995. Atonic phenomena and partial seizures. A reappraisal. *Adv. Neurol.* 67, 29–39.
- Spencer, S.S., Elguera, E.D., Williamson, P.D., Spencer, D.D., Mattson, R.H., 1991. Evolution of seizure characteristics after callosotomy. *J. Epilepsy* 4, 149–156.
- Spencer, S.S., Spencer, D.D., Glaser, G.H., Williamson, P.D., Mattson, R.H., 1984. More intense focal seizure types after callosal section: the role of inhibition. *Ann. Neurol.* 16, 686–693.
- Spencer, S.S., Spencer, D.D., Sass, K., Westerveld, M., Katz, A., Mattson, R., 1993. Anterior, total, and two-stage corpus callosum section: differential and incremental seizure responses. *Epilepsia* 34, 561–567.
- Sunaga, S., Shimizu, H., Sugano, H., 2009. Long-term follow-up of seizure outcomes after corpus callosotomy. *Seizure* 18, 124–128.
- Swartz, B.E., Delgado-Escueta, A.V., Walsh, G.O., Rich, J.R., Dwan, P.S., DeSalles, A.A., Kaufman, M.H., 1998. Surgical outcomes in pure frontal lobe epilepsy and foci that mimic them. *Epilepsy Res.* 29, 97–108.
- Tanaka, T., Hashizume, K., Sawamura, A., Yoshida, K., Tsuda, H., Hodozuka, A., Nakai, H., 2001. Basic science and epilepsy: experimental epilepsy surgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 77, 239–244.
- Wada, J.A., Komai, S., 1985. Effect of anterior two-thirds callosal bisection upon bisymmetrical and bisynchronous generalized convulsions kindled from amygdala in epileptic baboon, *Papio papio*. In: Reeves, A.G. (Ed.), *Epilepsy and the Corpus Callosum*. Raven Press, New York, pp. 243–257.
- Wetjen, N.M., Marsh, W.R., Meyer, F.B., Cascino, G.D., So, E., Britton, J.W., Stead, S.M., Worrell, G.A., 2009. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy. *J. Neurosurg.* 110, 1147–1152.
- Wyllie, E., Comair, Y.G., Kotagal, P., Bulacio, J., Bingaman, W., Ruggieri, P., 1998. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann. Neurol.* 44, 740–748.
- Wyllie, E., Lachhwani, D.K., Gupta, A., Chirila, A., Cosmo, G., Worley, S., Kotagal, P., Ruggieri, P., Bingaman, W.E., 2007. Successful surgery for epilepsy due to early brain lesions despite generalized EEG findings. *Neurology* 69, 389–397.
- Zupanc, M.L., Rubio, E.J., Werner, R.R., Schwabe, M.J., Mueller, W.M., Lew, S.M., Marcuccilli, C.J., O'Connor, S.E., Chico, M.S., Eggen, K.A., Hecox, K.E., 2010. Epilepsy surgery outcomes: quality of life and seizure control. *Pediatr. Neurol.* 42, 12–20.

小児てんかんの外科手術

—外科治療に関する最近の動向

Epilepsy surgery for young children



戸田啓介(写真) 馬場啓至

Keisuke TODA and Hiroshi BABA

国立病院機構長崎医療センター脳神経外科

◎小児難治てんかんに対する外科治療の目的は発作頻度の減少・消失や症状の軽減化のみならず、発達遅滞を食い止める生活年齢に応じた発達の catch up をはかることである。手術に際してはまず、切除可能な焦点が明らかなものとそうでない症例とを判別する。てんかん術前検査において、前者では MRI に加えて脳血流 SPECT や PET などの脳機能画像が有用であることはいうまでもない。焦点が広範囲であっても、最近では機能温存を目的とした半球離断や多脳葉離断などが実施される。一方、後者では全般てんかんの症例が多いが、著者らの施設では脳梁離断術を積極的に行っており、症状の緩和が得られるとともに発達の改善が見込まれる。小児であれば全離断を実施しても永続的な離断症候群は出現しない。術後の残存発作を詳細に検討していくと、焦点切除が可能になる症例が含まれており、二期的に切除手術を実施することによって手術成績が飛躍的に向上する。

Key word : 難治てんかん, 乳幼児, 焦点切除, 離断手術, 発達

小児の難治てんかんは発作頻度が多く、発作抑制が困難であると運動発達遅滞を容易に生じやすい。このため発作抑制のみならず、発達の維持あるいは改善をめざすために、外科治療は今日において重要な治療選択肢として認識されつつある。

本稿では、現在のわが国における小児てんかんに対する外科治療の適応と術式について解説する。

小児難治てんかんの特徴と問題点

小児難治てんかんの特徴は、脳神経画像においてたとえ局所性病変が認められても、発作症状および脳波所見が全般性の異常を示すことが比較的多い。これはとくに脳発達が未熟な乳幼児で顕著である。また、乳児早期の発症例では MRI 画像で明らかな病変を示すことが多いが、髄鞘化に伴い病変の描出が曖昧になることがある³⁾。とくに限局性皮質形成不全(focal cortical dysplasia : FCD)は、撮影時期によっては病変があたかも消失したよう

サイド
メモ

脳梁神経系とてんかん

大脳皮質の交連線維は、脳梁、前交連、海馬交連である。このうち脳梁が最大で、側頭葉の一部を除き、大脳皮質には脳梁線維が存在する。大脳皮質のニューロンは約 140 億であり、その約 2%が脳梁投射ニューロンである。脳梁は約 2 億の脳梁ニューロンの軸索で形成されており、膝部では 15%程度、それ以外の部位では 5%以下が無髄神経と推定されている¹⁾。皮質を電気刺激すると反対側同部位において陽性-陰性波よりなる二相性の経脳梁誘発反応が記録される。これは monosynaptic な反応であるため、神経作動性薬物の脳内での反応を評価するために用いられてきたが、てんかんモデルにおいても大脳皮質内でのシナプス性変化をみるよい指標となっている²⁾。その潜時はヒト成人では約 20 msec であり、これは両側皮質間の伝導時間を示しており、両側同期性発作波の機序を検討するうえで有用なてがかりとなる。

にみえることがあり、そのため早期外科治療のタイミングを逸することがある。一方、成人の焦点切除例においては、神経組織学的に FCD が証明されたにもかかわらず 25% で MRI 所見が正常であったとする報告もある⁴⁾。このため難治てんかんの小児では、髄鞘化が完成する時期までは MRI 検査を反復して実施すべきである。

手術適応となる疾患

焦点切除手術の適応となる疾患として FCD、胚芽異形成神経上皮腫瘍(DNT)などの腫瘍性病変、血管奇形、頭蓋内出血や髄膜炎・脳炎などの感染症による瘢痕など、MRI にて限局性病変を示す例が中心となる。MRI で病変を認めなくとも、PET や SPECT などの機能的脳画像により焦点の局在が明らかな場合は切除手術を考慮できる。小児難治例では発作頻度が多いため、発作時 SPECT が有用な検査手段となりうる。小児切除手術例において発作・発作間欠時の所見の比較により焦点の局在が明らかとなり、手術予後が良好であったとの報告がある⁵⁾。

硬膜下電極留置は、画像所見や発作症状および脳波所見に整合性がみられない場合や、発作焦点が運動野・言語野など eloquent area 近傍にあり、機能的マッピングを必要とする例に行われる。侵襲的な検査であるが、必要であれば小児であっても留置を躊躇すべきではないと考えている。小児では発作が比較的頻回に生じることが多く、モニタリング期間が短期間ですむことも多い。機能的マッピングの注意点として、生後 36 カ月未満の乳幼児では成人の刺激条件に比べて閾値が高いため、刺激強度や刺激時間の設定に工夫が必要である。ただし年齢や発達遅滞による言語機能の未熟さより、言語・記憶機能について正確に行うことは困難である。

一方、切除手術の適応とならない難治例では脳梁離断術の可能性について検討してみる必要がある。脳梁離断術は大脳皮質の半球間連絡を離断することにより両側同期性全般性発作を抑制し、発作症状の消失・緩和を期待する術式である。発作が完全に消失する率は切除外科に比べて少ないが、発作頻度の減少、症状の軽減、重積発作の消

失が得られることが多く、ADL の改善につながることを銘記すべきである。手術適応は発作型で決定すべきであるとする提言が、国際抗てんかん連盟(International League Against Epilepsy : ILAE) よりなされた⁶⁾。多くの発作型のうち、脳梁離断術が脱力発作や強直発作による転倒に対してもっとも効果があるという点では意見の一致が得られている。このほか全般性強直間代発作、欠神発作、ミオクローヌス発作に対しても効果があったとの報告がある⁷⁾。

大脳半球離断術の適応はてんかん原性領域が広く一側半球に及ぶ難治性てんかんで、病変に起因する片麻痺や半盲などの神経症状がすでに明らかであるか、または進行性の増悪が不可避と予想される場合である。対象となりうる疾患は、片側巨脳症、一側性に広範な皮質形成異常や瘢痕脳回、Rasmussen 脳炎、Sturge-Weber 症候群などである⁸⁾。脳梁全離断に加え、半球内の皮質下神経連絡も解剖学的に離断することにより一側半球を機能的に遊離させ、同部位の広範囲切除術と同じ効果を期待する手術である。従来は大脳半球切除術が実施されていたが、本術式への改良により手術時間の短縮、出血量の軽減のほか水頭症や遅発性頭蓋内出血などの術後合併症の低下がもたらされた⁹⁾。この大脳半球離断術を応用し、特定の脳葉のみを離断することも手技的には可能であり(多脳葉離断術)、広範囲切除術の代替手術となりうる¹⁰⁾。

その他の手術として、軟膜下多切術は運動・言語関連領域など切除が困難なてんかん焦点に対して実施される¹¹⁾。脳回表面を約 5 mm 間隔で切開し、皮質内水平線維の連絡を断ち、焦点の神経細胞群の同期発火を抑制することで同部のてんかん発射を予防する。脳機能に重要な神経線維の縦のつながりが温存されるため、麻痺や言語障害が回避できる。本術式が単独で施行されることは少なく、皮質切除の補助的意味合いが強い。最近、側頭葉てんかんの記憶力障害の防止目的に海馬多切術も考案されている¹²⁾。

このほか迷走神経刺激や脳深部刺激という新しい治療法がある¹³⁾。とくに前者はアメリカにおいて広く普及した治療法である。適応は部分発作に対する効果をもっとも期待でき、50%以上の発作

表 1 15歳以下の小児例における術式別成績(発作頻度の術後変化)

	皮質切除・ 脳葉切除 (新皮質てんかん) n=15	側頭葉・海馬・ 扁桃体切除 (側頭葉てんかん) n=17	大脳半球切除・ 離断 n=9	脳梁離断 n=81
発作消失	6(40%)	11(64.8%)	6(66.7%)	13(16.1%)
著明な発作減少	3(20%)	2(11.8%)	1(11.1%)	28(34.6%)
有意な改善	6(40%)	2(11.8%)	2(22.2%)	18(22.2%)
ほぼ不変	0	2(11.8%)	0	22(27.2%)
評価方法	A	A	A	B

本表での評価方法は Engel の分類(A;1993), または Wilson の分類(B;1982)を一部改変して用い, それぞれ以下のとおりに相当する.

A: Engel の分類, 発作消失: class I, 著明な減少: class II, 有意な改善: class III, ほぼ不変: class IV.

B: Wilson の分類, 発作消失: free, 著明な減少: excellent(80%以上の発作減少), 有意な改善: good(50~80%の発作減少), ほぼ不変: poor(50%以下の発作減少).

減少が約 20~50%の症例で見られる。わが国でも近々保険診療として認可される見込みであり, 今後の動向が注目される。

術式よりみた小児てんかん

ILAE が発表した小児てんかん外科の報告によれば¹⁴⁾, 18歳以下の小児てんかん患者に対して実施した手術手技は焦点切除(大脳半球切除・離断, 多脳葉切除・離断を含む)が80%, 緩和手術(脳梁離断, 迷走神経刺激など)が20%の割合であった。しかし, これは北アメリカ, ヨーロッパ, オーストラリアの20ものてんかんセンターのデータであり, アジア・南アメリカなどの症例は含まれていない。

15歳以下を対象とした小児てんかんの外科手術自験例(1987~2006年)について解説する(表1)。

1. 切除手術

① 新皮質てんかんに対する皮質切除・脳葉切除……15例の手術時年齢は3カ月~15歳(平均7.9歳)であり, 頭蓋内電極は13例(86.6%)に留置した。MRIで病変が明らかな10例中8例(80%)で発作消失, 80%以上の発作減少に至った。術後の病理診断は, 皮質形成異常が6例, 良性腫瘍5例(うち神経節腫3例), 結節性硬化症2例, 非特異的グリオーシス2例であった。自験例の手術合併症は神経学的後遺症を生じた症例はなく, 硬膜下電極を留置した1例において創部感染をきたした。

② 側頭葉てんかんに対する側頭葉・海馬・扁桃体切除術……17例のうち, MRI上病変が明らかなものが13例(75.6%)で, 限局性・腫瘍性病変が8例(47.1%), 一側海馬萎縮が12例(70.6%), 両者の並存が5例(29.4%)であった。手術時年齢は6カ月~15歳(平均9.1歳)であった。6例(35.3%)に頭蓋内電極留置を必要とした。手術は前内側側頭葉切除および海馬・扁桃体切除術を行った。術後の発作頻度は1例を除いて減少が得られ, 11例(64.7%)で完全に消失した。術後の病理組織診断は, 海馬硬化症が5例, 神経節腫3例, 皮質形成異常4例, 胚芽異形性神経上皮腫瘍1例, 髄膜血管腫1例, 非特異的グリオーシス3例であった。成人と異なり, 海馬硬化症の所見の明らかであった症例は少なかった。小児の側頭葉切除実施例の病因もやはり皮質形成異常, 脳腫瘍が多く, 海馬硬化症は成人例ほど多くはない^{14,15)}。

2. 離断手術

① 広範囲てんかん原性領域に対する機能的な大脳半球切除術・大脳半球離断術……全9例でMRI上の病変を認め, 広範囲皮質形成異常3例, 片側巨脳症2例, 癩痕脳2例, Sturge-Weber症候群1例, 結節性硬化症1例であった。手術時年齢は2カ月~11歳(平均4.6歳)で, すでに運動麻痺を有した症例が6例, そのほか3例はすべて乳児期に手術を行った。術後発作の完全消失が6例(66.7%)で得られた。術後合併症は, 歩行可能な

年長児2例において術直後に運動障害が悪化したが、いずれも速やかに回復した。乳児期に手術を行った症例では術直後の運動麻痺は明らかではないが、発達が進むにつれて手指の巧緻運動障害がめだつようになった。また、3例において術後水頭症のためにシャント手術を必要とした。

② 全般性発作に対する脳梁離断術……81例と自験例の大多数を占める。これは乳幼児手術が可能という施設特異性もあるが、一般に小児難治てんかんにおいては、発作症状や脳波所見が全般性を示す症候性全般てんかんの多いことが主因である。術前診断は、症候性あるいは潜隐性全般てんかん61例、前頭葉てんかん16例、その他4例で、手術時年齢は6カ月～15歳(平均6.4歳)であった。実施した術式は、脳梁前半部離断が38例、全離断が43例に行われた。術後は、完全消失13例(16.1%)を含む80%以上の発作減少が41例(50.6%)で得られた。本術式をILAEレポート¹⁴⁾どおりに緩和手術としてとらえるならば、この治療成績は十分に有効性を示したものといえる。発作型としては、転倒をきたす脱力発作、スパズム、非定型欠伸発作に有効であった。手術による永続的な神経学的後遺症は認めていない。半数以上で一期的に脳梁全離断を実施したが、成人例で見られる離断症候群は小児においては不顕化するか、発達に伴い代償されると考えられる¹⁶⁾。

● 特定のてんかん、またはてんかん症候群に対する手術

1. West症候群に対する外科治療

West症候群は発作症状・発達ともに予後不良の症候群である。発症早期のACTH療法が効果を示すが、症候性の場合にはかならずしも良好とはいえない。難治性の症例で明らかに限局性皮質性病変を有する場合には切除手術を検討すべきで、治療により約2/3の症例で発作消失が得られる¹⁷⁾。一方、MRIにて病変が明らかでない症例や、両側に病変を有する症例では脳梁離断術の適応について考慮する。West症候群に対する本術式の治療結果¹⁸⁾をもとに、著者らは近年、切除手術の対象とならない難治性West症候群に脳梁離断術を実施している。2005年までの20例では9例(45%)

で80%以上の発作減少が得られた。West症候群に対する脳梁離断術後の脳波ではヒプスアリスミアが片側化し、スパズムの症状も非対称になる症例が含まれていることが報告されている¹⁹⁾。このことはヒプスアリスミアの発生に脳梁を介した皮質-皮質間連絡が関与している可能性を示唆するものであり、興味深い。

2. 側方性の不明な前頭葉てんかんに対する外科治療

前頭葉てんかんは脳波上の急速な発作波の全般化のため、その焦点の側方性の診断にしばしば苦慮することがある。切除外科を実施するには頭蓋内電極による精査が必要となるが、乳幼児に両側広範囲に頭蓋内電極を留置することは手術侵襲の点より躊躇されることがある。そのような場合には比較的低侵襲である脳梁離断術をまず実施し、発作症状や脳波所見の一側化・限局化を期待することも可能である。また、みかけ上全般てんかんの診断でも脳梁離断術後に前頭葉てんかんの焦点が明らかとなる症例も多い。これらには二期的に切除外科を計画することも可能である。自験例7例に対して同様の治療を行い、良好な結果が得られた。最近では前頭葉てんかんに限らず、全般てんかんに対して脳梁離断を実施し、二期的にてんかん焦点切除を実施した報告もみられるようになった²⁰⁾。

● てんかん外科治療で得られるもの ——児の発達と成長

てんかん治療は発作が消失するかどうか議論が向けられがちであるが、難治症例においては成長・発達・日常生活の質などの改善にも注目すべきである。一般的に乳幼児早期の手術例は術後に発達の改善も得られる²¹⁾。

自験例では難治てんかんの小児は生活年齢とともに発達は徐々に退行し、とくに発作頻発時期にその進行は加速される²²⁾。退行がはじまり6カ月以内がひとつの臨界期であり、それ以前の外科手術が望ましい。また、てんかん発症前に発達が得られていることも術後に発達の回復が期待できる指標である。このため、小児難治てんかん例では発作頻度の観察に加え、定期的な発達評価が必要

と思われる。

脳梁離断術のような緩和手術であっても、術後に発作頻度の減少や症状の改善が得られると発達や生活機能の改善、両親の満足などを得られることも多い。たとえその後発作が再発したとしても、脳可塑性の高い乳幼児期にたとえ短期間であってもてんかんより解放されることは患児の成長にとって有意義なことと思われる。手術適応を考慮する場合には患児の年齢や発達状況も念頭におく必要があり、あらゆる内科的治療をじっくり時間をかけて行うことはかえって適正な外科治療の“time window”を逃してしまう危険性がある。よって、とくに乳幼児においては投薬治療を行うかたわら、外科治療導入の時期をも見極めることが重要である。

文献

- 1) Aboitiz, F. et al. : *Brain Res.*, **598** : 143-153, 1992.
- 2) Baba, H. et al. : *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **67** : 564-569, 1987.
- 3) Eltze, C. M. et al. : *Epilepsia*, **46** : 1988-1992, 2005.
- 4) Widdess-Walsh, P. et al. : *J. Neuroimaging*, **16** : 185-196, 2006.
- 5) Hartley, L. M. et al. : *Dev. Med. Child Neurol.*, **44** : 676-680, 2002.
- 6) Cross, J. H. et al. : *Epilepsia*, **47** : 952-959, 2006.
- 7) Jenssen, S. et al. : *Seizure*, **15** : 621-629, 2006.
- 8) 清水弘之 : *脳神経外科*, **37** : 7-14, 2009.
- 9) Binder, D. K. et al. : *Childs Nerv. Syst.*, **22** : 960-966, 2006.
- 10) Daniel, R. T. et al. : *Epilepsia*, **48** : 1429-1437, 2007.
- 11) Morrell, F. et al. : *J. Neurosurg.*, **70** : 231-239, 1989.
- 12) Shimizu, H. : *Textbook of Epilepsy Surgery* (ed. by Luders, H.). Informa Healthcare, London, 2008, pp.1149-1154.
- 13) Ben-Menachem, E. : *Lancet Neurol.*, **1** : 477-482, 2002.
- 14) Harvey, A. S. et al. : *Epilepsia*, **49** : 146-155, 2008.
- 15) Maton, B. et al. : *Epilepsia*, **49** : 80-87, 2008.
- 16) Jea, A. et al. : *Childs Nerv. Syst.*, **24** : 685-692, 2008.
- 17) Wheless, J. W. : *Epilepsia*, **45**(Suppl. 5) : 17-22, 2004.
- 18) 馬場啓至・他 : *脳神経外科ジャーナル*, **16** : 177-183, 2007.
- 19) Pinard, J. M. et al. : *Epilepsia*, **34** : 780-787, 1993.
- 20) Clarke, D. F. et al. : *Seizure*, **16** : 545-553, 2007.
- 21) Loddenkemper, T. et al. : *Pediatrics*, **119** : 930-935, 2007.
- 22) Matsuzaka, T. et al. : *Epilepsia*, **42**(Suppl. 6) : 9-12, 2001.

* * *

