

201027105A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

側頭葉てんかん外科手術後の記憶障害機構の
解明に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 臼井桂子

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 側頭葉てんかん外科手術後の記憶障害機構の解明に関する研究 ----- 1
臼井 桂子

II. 分担研究報告

1. 術後記憶障害の現状に関する研究 ----- 23
臼井 桂子
2. 頭蓋内脳波における発作時高周波成分の臨床的意義に関する研究 ----- 29
馬場 好一
3. 頭蓋内脳波の超低周波成分(very low frequency oscillation; VLFO)の研究 - 41
寺田 清人
4. てんかん外科手術症例の雇用状況に関する研究 ----- 47
井上 有史

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 53

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 57

I 総括研究報告

側頭葉てんかん外科手術後の記憶障害機構の解明に関する研究

研究代表者 白井桂子
独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター
臨床研究部 神経内科医師

研究要旨

わが国におけるてんかん患者の総数はおよそ 100 万人であり、いかなる治療においても効果がほとんど、あるいは全く期待できない所謂難治症例は約 20 万人と見られる。この統計的事実は、裏を返せば他のおよそ 80% の症例では何らかの治療効果が期待できることを意味している。現実には欧米諸国においては、特に外科治療が可能な症例に関しては、手術による完治あるいは著しい改善効果が実証されているものも多く報告されている。一方、わが国においては外科治療の症例数は限られており、例えば 2004 年時点で全国 43 施設で計 436 例が実施されているに過ぎず、しかも、年間 20 例以上の手術を行ったのはわずか 5 施設であった（大概、2007）。2004 年以降てんかん外科治療に取り組む施設は徐々に増加しているが、それぞれの施設での症例数は未だに限られているのが実情である。

てんかんは大脳神経細胞群の過剰な発射に由来する反復性発作を主徴とし、臨床発作起始部位の解剖学的局在は様々であるが、外科治療が可能な症例においては実にその 70% 以上を占めるのが側頭葉てんかんである。この側頭葉てんかんの中でも特に内側側頭葉てんかんは、外科治療により約 90% の症例で治癒または改善が得られる（Mayo Foundation, 2006）。しかしながら、側頭葉内側部は記憶機能に重要な役割を担うため、両側を切除すると重篤な全健忘が生じる。現在は一側切除が原則となっているが（三原、松田、2008）、一側切除であるにもかかわらず、全健忘が生じる例（Walker, 1957）、素材特異的な記憶低下（例：言語優位側切除後の言語記憶低下）（Chelune, 1991）などの報告例も存在する。このために症例によっては術後に記憶障害を生じ、日常生活や社会復帰に大きな影響を受ける可能性が否定できないことから、残念ながら発作抑制の治療効果が期待できるにもかかわらず手術を回避する症例も見られる。

日本においては欧米諸国と比較して、てんかんの外科治療症例が少ないという全体的状況の原因であると同時に結果であるとも言えるのは、術後経過についての知見が必ずしも十分ではないという点であろう。もちろん、術後の記憶障害という問題に対する取り組みがなされてこなかったわけではなく、術前検査および手術の方法に関しても有効と考えられる複数の異なる手法が存在するが、それぞれに課題が内在していることは否めない。たとえば、従来の神経心理学検査では、障害の詳細とその発生の機構解明、術後患者の日常生活上の問題点について具体的な評価に限界がある。また、術後記憶障害の術前予測に関しては、WADA テスト（経内頸動脈アミタール注入検査）が使用されてきたが、技術面、検査者間の判定基準の相違等、妥当性への疑問もある (Dinner, 2008)。頭蓋内電極電気刺激による記憶検査は脳内における機能局在を特定しうる有力な検査手法であることから、これを実施する施設もあるが、電気刺激による痛み、悪心、発作誘発などのデメリットが伴う (高城ら、2001)。

てんかん外科治療は、発作の完全抑制という医療技術的観点からは薬物療法より良好な結果をもたらすが、術後の社会復帰に関しては、発作抑制のみで解決しない問題も存在する。わが国においては、てんかん外科手術そのものへの取り組みもようやく増加してきてはいるものの、術後症例の社会復帰状況に関しての検証は決して十分とはいえないであろう。

本研究は、外科治療症例中の 70%以上を占める側頭葉てんかんに注目し、外科治療に当たったの最も大きな障害の一つとなっている術後記憶障害に取り組むものである。本研究者が所属する国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターでは、1983 年から積極的にてんかん外科治療に取り組み、現在まで 1100 症例を越える外科治療を行ってきた。さらに、術後においても医学的観点からの脳機能確認のみならず、社会的状況に関しても可能な限り調査を継続してきている。この間に蓄積した多様な知見、技術に基づき、これまでにわが国においては必ずしも十分な検証、対策を講じるに至っていなかった術後の記憶機能障害に対して (1) その実態を明らかにし、発生機構の解明をはかり、(2) 今後の手術において障害の予測およびその回避を可能にする臨床検査手法を確立すること、ならびに (3) 術後の患者の社会復帰、社会適応においての障害となる問題点を明らかにすることを目指している。

静岡てんかん・神経医療センターにおいては神経内科、精神神経科、ならびに脳神経外科の専門医から構成される、いわば複合研究・技術領域を包含しうる専門家

集団を形成できることから、類例のない境界領域・先端的な研究手法、すなわち、(a) 脳解剖学的画像と神経心理学的手法を用いた巨視的かつ非侵襲研究と、(b) 外科治療の術前評価として頭蓋内電極を留置された症例に対する電気生理学的評価法を用いた微視的かつ直接的研究の2つのアプローチを有機的に組み合わせて活用することが可能となっている。

本研究により、術後記憶障害の予想に寄与する低侵襲かつ確度の高い検査法の開発、術後の障害回避あるいは最小限にとどめる手術法の選択、記憶障害に対しての効率的な機能訓練、障害の正しい理解と社会参加の効果的な促進のための政策の立案と適切な支援の実施提示などに資することにより、術後患者の効果的な社会復帰、社会適応を可能にし、医療資源の有効活用に貢献するものである。

分担研究者：

寺田 清人、国立病院機構静岡てんかん・
神経医療センター、臨床研究部、神経
内科医長

馬場 好一、国立病院機構静岡てんかん・
神経医療センター、臨床研究部、脳神
経外科部長

井上 有史、国立病院機構静岡てんかん・
神経医療センター、院長

かにすることを目指している。以下に、多面的、複合的な検討の目的を項目ごとに列記する。

(a) 手術側・手術手技と記憶障害との関係の把握 (分担：白井)

分担研究「術後記憶障害の現状に関する研究」は、術後の記憶障害を回避し、かつ、外科治療を実施するための判断に要する次の知見の蓄積に資することを目的としている。1983年から2010年までに、当医療センターにおいて外科治療がなされた症例のうち、側頭葉てんかんの症例に焦点を絞って発作転帰を評価し、術前と術後2年目の神経心理検査が実施された症例では、手術側(左あるいは右)と手術手技(前部側頭葉切除術あるいは選択的扁桃体海馬切除術)で4群に分け、下記の項目を含めて言語関連脳機能および動作関連脳機能の調査、また、言語関連記憶機能および視覚関連記憶機能の比較調査を行う。

A. 研究目的

本研究は術後の記憶機能障害に対して(1)その実態を明らかにし、発生機構の解明をはかり、(2)今後の手術において障害の予測およびその回避を可能にする臨床検査手法を確立することを目指すものである。このような医療技術的側面とともに、社会政策上極めて重要である患者の社会復帰、社会参加に関して、(3)てんかん外科治療後の雇用状況に注目し、術前術後の比較、社会復帰の障害となる問題点を明ら

- ・手術側と言語関連脳機能との関係の把握
- ・手術手技と言語関連脳機能との関係の把握
- ・手術側と動作関連脳機能との関係の把握
- ・手術手技と動作関連脳機能との関係の把握
- ・手術側と記憶機能への影響の程度、有無の把握
- ・手術手技と記憶機能への影響の程度、有無の把握

(b) 頭蓋内脳波の発作時高周波成分 (high frequency oscillation; HFO) 解析 (分担：馬場)

分担研究「頭蓋内脳波における発作時高周波成分の臨床的意義に関する研究」は、てんかん外科治療術前検査である頭蓋内脳波において、てんかん原性領域の同定および切除範囲決定のための診断向上を目的としている。てんかん外科治療では、てんかん焦点を精確に把握して完全に切除することが、良好な術後成績を得るための必須条件である。てんかん焦点との関連から切除範囲を推定する手掛かりのひとつとしてのHFOの可能性に着目し、内側側頭葉における発作時HFOの有無あるいは局在性、海馬の病理所見、術後の発作成績との関連の把握、ならびに切除側の決定における発作時HFOの有用性の検証に資するために、下記の項目を含めて詳細に検討する。

- ・1000Hzのサンプリング周波数にお

けるてんかん発作の捕捉

- ・発作時HFOの周波数、電圧振幅などの測定
- ・一側の海馬および扁桃体に留置した深部電極による記録
- ・側頭葉内側の海馬傍回付近に留置した硬膜下電極による記録
- ・HFOが観測される電極位置と切除適用範囲との関係
- ・臨床発作の起始領域の特定と対側への波及の有無の把握
- ・発作時HFOの有無と海馬硬化の所見との関連の把握

(c) 頭蓋内脳波の超低周波成分 (very low frequency oscillation; VLFO) 解析 (分担：寺田)

分担研究「頭蓋内脳波の超低周波成分 (very low frequency oscillation; VLFO) 解析」は、上記分担研究、「頭蓋内脳波における発作時高周波成分の臨床的意義に関する研究」とは別の角度から頭蓋内脳波によるてんかん焦点の同定精度向上を図るものである。頭蓋内脳波は極めて感度の高い検査であり、てんかん原性と関連する場合には、何らかの特異性を検知し得る。このような脳波に内在する情報を活用し、より信頼性の高い検査法を開発し、検査、診断精度の向上を目指す中で、頭蓋内脳波の超低周波成分 (very low frequency oscillation; VLFO) に着目し、その時間的・空間的出現様式、形態、てんかん原性領域との関連などの把握という観点から、下記の項目を

含めて詳細に検討する。

- ・通常の条件でデジタル記録した頭蓋内脳波による発作時脳波の捕捉
- ・VLFO 解析条件による発作前、発作後を含む頭蓋内脳波の解析
- ・発作間欠期における脳波基線の変動の把握
- ・一側または両側の海馬および扁桃体に留置した深部電極による記録
- ・側頭葉内側の海馬傍回付近に留置した硬膜下電極による記録
- ・通常の頭蓋内脳波に見られる発作時脳波活動と VLFO との時間関係の把握
- ・VLFO 発現の分布の把握（電極位置）
- ・VLFO の形態的特徴の把握（反復性、律動性の有無、規則性、振幅電圧など）

(d) 記録関連電位の解析 (分担：寺田)

自発的に発生する脳内微弱電位には、脳内活動を反映した情報が含まれており、記録関連電位波形の多様性はこれらに相応するものと考えられる。てんかん焦点の切除に際して温存すべき領域の正確な判定、診断を可能にするためのさらなる知見の蓄積に資するために、高次脳機能領域の解剖学的局在の検査、側頭葉内部での機能分担の総合的な把握を目指して、言語や記憶などの高次脳機能に直接関係する課題遂行中に、このような自発的頭蓋内脳波を記録し、脳波解析により特定の脳機能関連電位を同定し、記憶機能評価を行うことを目的とする。

特に記憶の側方性をより安全に評価することを旨として、記録関連電位と即時記憶機能との関連の把握、ならびに記録関連電位による再認記憶機能との関連の把握を進める。

本年度は、少数症例で予備研究を実施した。詳細は次年度以降に報告の予定である。

(e) てんかん外科手術症例の雇用状況に関する研究 (分担：井上)

本研究は、1983 年からてんかん外科治療に取り組んできた当センターの術後症例において、てんかん外科治療後の社会復帰の 1 指標として雇用状況に注目し、術前術後の比較、社会復帰の実情に関して次の事項を詳細に明らかにすることを目的とする。

●症例の概況の把握

- ・てんかんの部位
- ・手術時年齢
- ・手術側（左または右）

●早期予後（術後 2 年）および長期予後（術後 15 年以上）における症状および雇用状況の把握

- ・発作転帰（Engel によるクラス分類）
- ・雇用状況の実態 術前術後の比較（改善あるいは悪化）
- ・雇用形態（正規、非正規、生活保護など）

B. 研究方法

(a) 手術側・手術手技と記憶障害との関係の把握 (分担：白井)

静岡てんかん・神経医療センターには1983年から2010年までに当センターで外科治療を受けた1149症例に関して膨大なデータが蓄積されている。術前、術後の診断検査体制として、原則的に、全ての症例で術前と術後2年に何らかの神経心理学的検査が実施されている。そのうち、本研究の対象である成人(16歳以上)の側頭葉てんかん症例で、最も代表的な側頭葉てんかん外科治療手技である前方側頭葉切除と選択的扁桃体海馬切除について、それぞれの術後症例を手術側(左または右)で4群に分類して術前と術後2年の言語関連脳機能および動作関連脳機能の調査、また、言語関連記憶機能および視覚関連記憶機能調査の結果を比較した。これとともに各患者の基本情報を加えた総合データベースを作成した。

(a-1) データの分類法

てんかん外科治療を実施するための判断に要する知見の蓄積に資するということが重要な目的のひとつであることに鑑み、これらを分類し整理する視座として、手術側(左・右)と、側頭葉てんかん外科治療において、最も標準的で確立した手法であり、かつ、症例数の多い2つの手術手技(前部側頭葉切除術(Anterior temporal lobectomy, ATL)・選択的扁桃体海馬切除術>Selective amygdalohippocampectomy,

SAH))で4群に分ける方法を採用した。

(a-2) 言語関連脳機能および動作関連脳機能の調査

ウェクスラー成人知能検査改訂版(Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised, WAIS-R)の検査結果を基にし、言語機能関連検査と動作機能関連検査における成績の変化を指数化し、検討した。

(a-3) 記憶機能の調査

ウェクスラー記憶検査改訂版(Wechsler Memory Scale, Revised, WMS-R)を基にし、言語関連記憶機能および視覚関連記憶機能の検査成績の変化を指数化し、検討した。なお、WMS-Rの日本語版は、2001年に発行されており、同検査結果の検討は2001年以降の症例で実施した。

(a-4) 総合データベースの作成と統計解析

詳細な診療記録をもとに、基本情報(性別、発症年齢、手術時年齢、画像所見、切除組織の病理所見、術後合併症の有無、など)に関する統一した書式でのデータベースを作成した。

統計解析については、各群それぞれでの術前術後の変化に注目するために、今回は群間比較ではなく、群ごとにpaired-T testによる有意差検定を実施した。

(b) 頭蓋内脳波の発作時高周波成分 (high frequency oscillation; HFO) 解析 (分担：馬場)

(b-1) 対象

頭皮上脳波、発作時臨床症状、神経放射線学的検査の結果を総合的に検討して側頭葉てんかんと診断し、手術適応があると判断した症例のうちで、非侵襲的検査では臨床発作が一側の側頭葉に起始しているとの判断が困難な症例を対象とした。

(b-2) 頭蓋内電極留置術

両側側頭葉に深部電極と硬膜下電極の併用留置術を実施した。電極位置はMRIで確認した。扁桃体をターゲットとした深部電極の先端は、すべて扁桃体内に留置されていた。海馬をターゲットとした深部電極の先端は、アンモン角、または海馬台 (subiculum) に留置されていた。

(b-3) 慢性頭蓋内脳波記録

電極留置後7日目より、約2週間の脳波記録を行い、発作の状況に応じて、抗てんかん薬の減量も行った。脳波計は、デジタル脳波計を用い、記録条件は、通常記録では時定数10sec、サンプリング周波数200Hzとし、HFO記録では時定数10sec、low pass filter 300 Hz、サンプリング周波数1,000Hzとした。発作発射起始部位を調べる頭蓋内脳波検査を行った症例のうち、1000 Hzのサンプリングレートで発作時脳波を記録できた19例を分析対象とした。

(b-4) 発作時HFOの視察的判定

サンプリング周波数1,000Hzでの発作時脳波記録について、200 Hz以上の高周波成分 (fast ripples) を、2人の検者 (N.U. and K.T.) が視察的に検出し、個別判読後にHFOであるとの合意が得られた所見を分析の対象とした。HFOの判定基準は、1) 同一チャンネルに同様の周波数でしばしば出現する、2) 正弦曲線に類似した波形として視認できる、3) ほぼ一定の間隔で連続して4個以上の頂点がみられる、の3項目とした。

HFOの周波数、振幅、記録された部位、持続時間、及び出現間隔を、コンピュータディスプレイ上で計測した。さらに、個々の発作において、HFOが出現した時間幅、及びHFOと発作発射の起始の時間差も計測した。

(b-5) 海馬の病理所見および発作成績との比較

側頭葉内側の切除を行った症例のうち16例では、Blumckeの分類により、海馬硬化を評価した。すなわち、海馬の病理所見を、1) no MTS: 正常な海馬、2) MTS type 1a: CA1の著しい細胞脱落と、その他の区分の中程度の細胞脱落を伴う古典的な海馬硬化、3) MTS type 1b: すべての区分で著しい細胞脱落を認める重度の海馬硬化、4) MTS type 2: CA1の著しい細胞脱落と、その他の区分の軽度の細胞脱落 (CA1-sclerosis)、5) MTS type 3: CA1を除く区分での中程度の細胞脱落を伴う

CA4(endofolium)の硬化、に分類した。
発作成績には、Engelの発作予後分類を用いた。

発作時HFOの有無とBlumcke分類による海馬の病理所見、またEngel分類による発作予後との相関を調べた。

(c) 頭蓋内脳波の超低周波成分 (very low frequency oscillation; VLFO) 解析 (分担: 寺田)

(c -1) 対象

頭皮上脳波、発作時臨床症状、神経放射線学的検査の結果を総合的に検討して手術適応があると判断した難治てんかん症例のうちで、非侵襲的検査では臨床発作起始部位判断が困難な26症例を対象とした。

(c -2) 頭蓋内電極留置術

非侵襲的術前検査において、てんかん原性領域と推定できる脳部位（前頭葉または側頭葉）に紐状または格子状の硬膜下電極留置術を実施した。症例ごとに必要な領域に留置したため、電極位置、電極数は症例ごとに異なった。電極位置は頭部単純X線像および頭部MRIで確認した。

(c -3) 慢性頭蓋内脳波記録

電極留置後7日目より、約2週間の脳波記録を行い、発作の状況に応じて、抗てんかん薬の減量も行った。脳波計は、デジタル脳波計を用い、記録条件は、時定数10sec、サンプリング周波数200Hz、ハイカットフィルター70Hzとした。通常

解析では、時定数0.1sec、で視察を行い、VLFO解析では時定数10secとして脳波提示の時間軸を変えて視察した。

(c -4) 発作時VLFOの視察的判定

サンプリング200Hz、ハイカットフィルター70Hz、時定数10secで記録した発作時図頭蓋内脳波を、発作ごとに発作起始部の1時間前から1時間後まで計2時間を切り出し、デジタル脳波計画面上で時間軸を変更して1画面5分間ずつ提示（1画面10秒提示の通常脳波を30倍に圧縮提示）して低周波成分を視察的に検出した。今回の研究では、1)同一チャンネル上で連続性を持って、従来の発作発射出現前に見られる、2)ピーク間時間が30秒以上の正弦曲線に類似した波形、3)発作発射出現に近づくに従って、規則的となり、かつ、振幅を増す、の3項目を満たす所見をVLFOと判定した。VLFOの形態、振幅、記録された部位、持続時間、及び出現間隔を、コンピュータディスプレイ上で計測した。さらに、個々の発作において、VLFOが出現した時間幅、及びVLFOと発作発射の起始の時間差も計測した。また、発作間欠時の非特異的電位変動と発作時VLFOを区別するため、発作間欠時の脳波5時間分を各症例で同様の条件で視察した。

(e) てんかん外科手術症例の雇用状況に関する研究 (分担: 井上)

1983年から2007年までに当センターで外科治療を受けた16歳以上のてんか

図1 症候性局在関連性てんかん
外科治療症例内訳

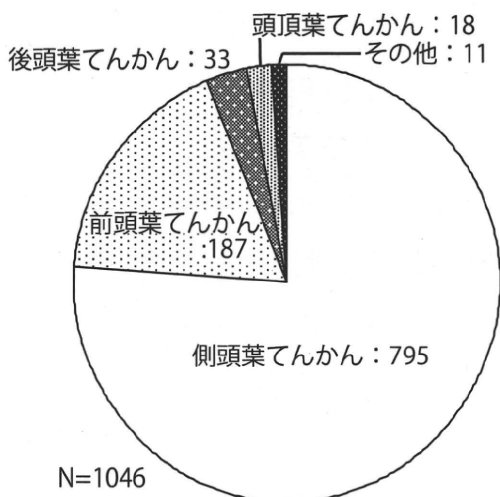
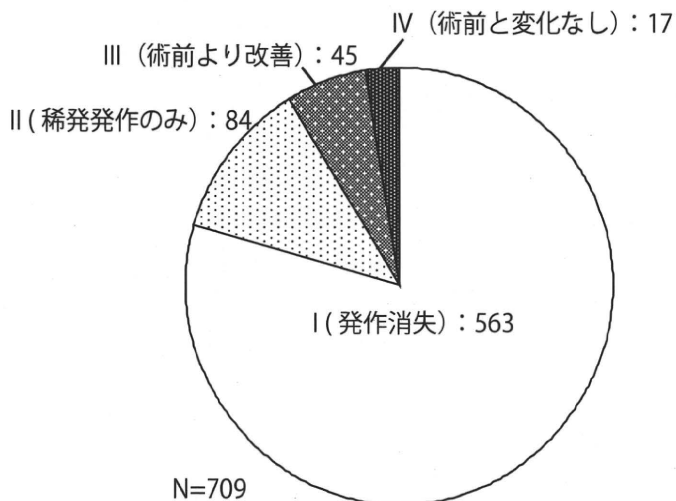


図2 Engel分類による
側頭葉てんかん術後2年目の手術成績



ん外科治療術後2年以上外来通院を継続している症例のうち、54名(男女同数ずつ)を無作為に抽出し、雇用状況について、聞き取りで現状評価を実施し、発作転帰に関して診療録で確認した。

さらに、当院で外科治療を受けて術後15年以上経過し、かつ、当院に通院中または、経過把握可能であった170症例に対して、診療記録に基づいて発作転帰を評価し、うち、死亡例を除く163名について雇用状況の評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省の臨床研究倫理指針に従い、静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会の承認を得て、被験者の人権に十分に留意しながら実施し、書面による同意説明を得たうえで頭蓋内脳波による記録研究を行った。記憶障害および雇用状況に関する大規模研究では匿名化して症例情報を検討した。

C. 研究結果

それぞれの研究項目ごとに結果を示す。

(a) 手術側・手術手技と記憶障害との関係 (白井)

1983年から2010年までの症候性局在関連性てんかん外科治療症例の内訳を図1に示す。1046症例のうち795例(76%)が側頭葉てんかんであった。

術後2年の発作転帰について図2に示す。追跡可能であった側頭葉てんかん術後709症例を、Engel分類で評価すると、class I(発作なし)が563例(79.4%)、class II(稀発発作のみ)が84例(11.8%)、class III(術前より改善)が45例(6.3%)、class IV(術前と変化なし)が17例(2.4%)であった。

言語関連脳機能、動作関連脳機能、記憶機能に関して術前と2年後の検査結果比較が可能であった側頭葉てんかん

441例を手術側(左、右)と手術手技(前部側頭葉切除術(Anterior temporal lobectomy, ATL)・選択的扁桃体海馬切除術>Selective amygdalohippocampectomy, SAH)で4群に分けて検討した。それぞれの症例数は、以下のとおりである。

左 ATL 群 100 (男 56/ 女 44)
左 SAH 群 124 (男 52/ 女 72)
右 ATL 群 140 (男 76/ 女 62)
右 SAH 群 77 (男 36/ 女 41)

手術時平均年齢は、左 ATL 群 29.2 歳、左 SAH 群 28.8 歳、右 ATL 群 26.7 歳、右 SAH 群 29.8 歳であった。

言語関連脳機能および動作関連脳機能については、各群で術前の平均を 100 に換算して術前術後成績変化を指数化し、次のような結果を得た。

言語関連脳機能指数 (平均 (1SD))、

左 ATL 群 102.1(11.6)**
左 SAH 群 103.2(13.2)**
右 ATL 群 103.6(14.8)**
右 SAH 群 104.0(12.9)**

** : $p < 0.01$

動作関連脳機能指数 (平均 (1SD))、

左 ATL 群 109.1(16.3)**
左 SAH 群 109.4(15.8)**
右 ATL 群 110.0(15.5)**
右 SAH 群 119.5(16.3)**

** : $p < 0.01$

言語関連記憶機能および視覚関連記憶機能の調査については、同様に、各群で術前の平均を 100 に換算して術前術後成績変化を指数化し、次のような結果を得た。

言語関連記憶指数 (平均 (1SD))、

左 ATL 群 92.1(12.7)*
左 SAH 群 99.0(14.7)
右 ATL 群 104.9(16.7)**
右 SAH 群 105.7(16.5)**

** : $p < 0.01$ 、* : $p < 0.05$

視覚関連記憶指数 (平均 (1SD))、

左 ATL 群 103.4(13.7)
左 SAH 群 101.8(13.8)
右 ATL 群 101.9(16.4)**
右 SAH 群 103.1(14.3)

** : $p < 0.01$

(b) 頭蓋内脳波の発作時高周波成分 (high frequency oscillation; HFO) 解析 (馬場) 発作時 HFO

19 例で合計 58 個の発作がサンプリング周波数 1000Hz の記録で捕捉され、19 例中 11 症例で HFO が記録された。HFO を認めた個々の症例で記録された発作数は、1 ~ 11 であった。

発作時 HFO の周波数は 200 ~ 333 Hz であり、持続時間が 19 ~ 75 m sec のセグメントとして認められた。このような HFO は、個々の症例で、1 ~ 4 個の電極より記録されたが、11 例中 8 例では、2 個以上の電極から記録された。個々の HFO セグメントにおける振幅の中央値は、17.3 ~ 49.3 μ V であった。

すべての HFO は、一側の海馬および扁桃体に留置した深部電極で記録され、海馬から記録されることが多かった。3 例では、扁桃体のみから記録された。また、5

例では、側頭葉内側の海馬傍回付近に留置した硬膜下電極からも HFO が記録された。硬膜下電極で HFO が検出された場合には、同時に、同側の深部電極からも HFO が記録された。

11 例中 9 例で、発作発射は HFO と同側に起始した。残りの 2 例では、一側の側頭葉内側以外からも発作が起始した。症例 2 では、左右の側頭葉内側から独立して起始する発作が確認された。症例 9 では 5 個の発作が捕捉されたが、そのうち 3 個は右側頭葉内側に起始し、残りの 2 個は右側頭と頭頂葉にまたがる広範な領域に起始した。

発作時 HFO が検出された 11 例は、内側側頭葉てんかんと診断され切除手術を受けた。左右の側頭葉から独立して発作が起始した症例 2 を除き、サンプリング周波数 1000Hz の記録期間中に HFO が記録された電極と、発作発射が起始した電極は、切除範囲に含まれた。

HFO の起始は、発作発射の起始より 5 ～ 74.5 秒先行した。発作時 HFO が検出された 11 例中 10 例で、発作発射の対側への波及を認めたが、このうち対側でも HFO がみられたのは 1 例（症例 7）のみであった。症例 7 では、サンプリング周波数 1000Hz の記録期間中に 3 個の臨床発作が捕捉され、いずれの発作も右側頭葉内側に起始し、対側へ波及するものであった。HFO は、右海馬および扁桃体に留置した深部電極より記録されたが、2 発作では、左海馬および扁桃体に留置した深部

電極からも HFO が検出された。左側に出現した HFO は 1 発作あたり 2 ないし 3 個と少なく、持続時間も 0.36 ～ 0.64 秒と、切除側でみられた HFO より短かった。

発作時 HFO と海馬の病理

発作時 HFO を認めた 11 例では、全例で海馬硬化の所見を認め、その内訳は、type 1a が 9 例、type 2 が 2 例であった。3 例では扁桃体より HFO が記録されたが、これらの症例でも海馬に type 1a の所見を認めた。

一方、発作時 HFO を認めなかった 8 例中 5 例で、側頭葉内側を含む切除手術が行われたが、このうち 4 例で Blumcke の分類を用いた評価が行われた。1 例では type 1a の所見を認めたが、残りの 3 例では明らかな海馬硬化の所見はみられなかった (no HS)。

発作時 HFO と術後の発作成績

発作時 HFO を認めた 11 例のうち 8 例は、日常生活に支障をきたす発作が術後に消失した予後良好群 (Engel's class I) に該当する。Engel's class II の 1 例は、術後しばらくの間発作を認めたが、抗てんかん薬の調整後は発作なく経過している。

Engel's class III の 1 例では、術後のビデオ・脳波モニタリングで、切除と対側の側頭葉に起始する発作が観察された。予後不良群の残り 1 例では、術後発作の様子は不明である。

扁桃体で HFO が記録された 3 例のうち

予後良好群は2例であった。

発作時 HFO を認めなかった手術例5例のうち予後良好群は3例であった。

発作時 HFO の有無と術後の発作成績に有意な相関は認めなかった。

(c) 頭蓋内脳波の超低周波成分 (very low frequency oscillation; VLFO) 解析 (寺田)

VLFO を補足できたのは26症例中3症例であった。それぞれの症例で記録された発作数は、次のとおりである。

症例1：16 (単純部分発作9、二次性全般化発作7)

症例2：8 (単純部分発作2、複雑部分発作4、二次性全般化発作2)

症例3：15 (複雑部分発作4、二次性全般化発作11)

通常の条件で記録した頭蓋内脳波による発作時脳波記録と、VLFO 解析条件で記録した頭蓋内脳波の波形を詳細に解析した結果、不規則な波動として観察されたものは、発作間欠期に見られる不規則な脳波基線の変動とは形態的に異なっていることが判明した。この VLFO の特徴としては、次のものが確認された。

- 全ての複雑部分発作と二次性全般化発作に先行して観測されたが、単純部分発作に先行する VLFO はなかった。
- 臨床発作症状や通常の頭蓋内脳波に見られる発作時脳波活動に対して、VLFO が出現するタイミングは8分以上先行していた。(発作発現時間前8

分10秒～22分40秒)

- VLFO 多くの電極の中で2～3個の限局した電極でのみ観測され、形態的には、反復律動する陰性電位変化である。臨床発作症状出現の時間に近くなるにつれて規則的になり、電位が大きくなった。律動間隔は40～120秒、最大振幅は3mV以上であった。

- VLFO は発作焦点またはその近傍に限局して出現した。

- VLFO は臨床発作症状出現後はすみやかに消失した。

(e) てんかん外科手術症例の雇用状況に関する研究 (分担：井上)

早期予後追跡調査での主たる症状の概況

てんかん外科治療術後2年以上外来通院を継続している症例の中から、本研究のために男女同数ずつを無作為に抽出した術後早期54名(男性27、女性27)の内訳は次のとおりであった。

- 検査診断結果

側頭葉てんかん 49 症例

前頭葉てんかん 4 症例

側頭後頭葉てんかん 1 症例

- 手術時年齢 : 平均 30.9 歳 (16～55)

- 手術側

左 18 症例

右 36 症例

- 術後経過観察期間：平均 3.2 年 (2～5)

・発作転帰 (Engel によるクラス分類)

Class I (発作なし) 47 症例

Class II (稀発発作のみ) 1 症例

Class III (発作頻度減少) 6 症例

早期予後追跡調査での雇用状況

雇用状況については、術前の雇用状況との比較で5段階で評価した。術前、術後とも学生であった症例は除外した。

- | | |
|--------------|-------|
| 1 (著明な改善) | 8 症例 |
| 2 (改善が認められる) | 7 症例 |
| 3 (変化なし) | 25 症例 |
| 4 (悪化が認められる) | 2 症例 |
| 5 (著明な低下) | 5 症例 |

4 の評価となった2症例はどちらも発作予後は良好 (Engel class I) で、1 症例は育児のため意図的に労働時間を減らしており、1 症例は現在パートタイム雇用で、いずれ正式雇用になる可能性があった。

5 の評価となった5症例のうち2症例は発作予後良好 (Engel class I) であったが、術前から合併していた精神症状のために就労困難であった。残り3症例は発作予後良好 (Engel class I) が2症例、発作頻度が減少 (Engel class III) が1症例で、雇用状況悪化の理由はそれぞれ軽度失語、自覚的記憶障害、視野欠損であった。

長期予後追跡調査での主たる症状の概況

てんかん外科治療術後15年以上経過した症例の追跡調査を実施し、追跡が実現した症例数と内訳は次のとおりであっ

た。

・長期予後追跡の総数 : 170 例 (男性 102、女性 68)

・検査診断結果

側頭葉てんかん 142 症例

側頭葉外てんかん 28 例

・手術時年齢 : 平均 25.5 歳 (4 ~ 55)、

・術後観察期間: 平均 18.6 年 (15 ~ 25)、

・手術側

左 79 症例

右 91 症例

・発作転帰 (Engel によるクラス分類)

Class I (発作なし) 129 症例

Class II (稀発発作のみ) 16 症例

Class III (発作頻度減少) 8 症例

Class IV (発作頻度変化なし) 16 症例

死亡 7 名

・抗てんかん薬の使用

使用終了 78 症例

使用を継続 54 症例

使用状況不明 31 症例

長期予後追跡調査での雇用状況

雇用に関しては死亡症例を除く 163 症例のうち、正規雇用が 67 症例、パート就労を含む非正規雇用が 15 症例、家事労働が 25 症例、求職中が 12 症例、何らかの生活支援を受けている症例が 14、不明 30 症例、であった。

D. 考察

(a) 手術側・手術手技と記憶障害との関係の把握

静岡てんかん・神経医療センターにおいて長年にわたり蓄積してきたデータの詳細な解析を行うことにより、てんかん外科治療としての手術後における発作抑制の状況ならびに記憶機能の実態を統計的に把握することができた。

術後2年の発作転帰に関しては図2に示すとおり、追跡可能であった側頭葉てんかんの術後709症例を、Engel分類で評価した。この結果によれば、class I(発作なし)が563例(79.4%)であることから、ほぼ80%の症例において発作は完全に抑制されている。また、class II(稀発発作のみ)の84例(11.8%)ならびにclass III(術前より改善)の45例(6.3%)を加えると、実に97%強の症例において明確な改善が見られたことになり、当センターにおけるてんかん外科治療の技術水準の高さが立証された。これは、てんかん焦点の正確な同定、術前検査によるてんかん焦点の周辺領域での脳機能分布の精密な特定、術式選定における的確な評価・判断、必要な機能を有する領域を温存しつつてんかん焦点を切除する精巧な外科技術、これらを可能にする専門家チームの編成と運用を可能にする当センターの診療治療体制による総合力のもたらす結果である。

人間の脳の働きとしての記憶機能に関しては、まず第1にその多様性、多面性の理解が不可欠である。言葉、数字、文章、

景色、旋律、匂い、顔、色彩、スポーツの技、楽器の演奏法、装置の操作方法、方程式の解法など、何らかの意味において記憶という機能が関与することは極めて多岐にわたる。これら全てに関して検査がなされるわけではなく、当然のことながらデータも様々であることから、個々の詳細に注目するという観点から解析を試みることは有意義とは言えず、一斉に検証することは到底不可能である。そこで、本研究の開始に当たっては、利用可能なデータの種類ならびに共通的な機能を抽出するという双方の観点から、次の4つの大きなカテゴリとして言語関連脳機能、動作関連脳機能、言語関連記憶機能および視覚関連記憶機能を設定し、統計的検討を行うことにした。

外科治療の有効性と課題を把握するというこのためには、術前と術後(2年後)での検査結果の比較が必要であることから、このようなデータが存在し比較が可能であった側頭葉てんかん441例について検証を行った。手術側(左、右)と手術手技(前部側頭葉切除術(Anterior temporal lobectomy, ATL)・選択的扁桃体海馬切除術(Selective amygdalohippocampectomy, SAH))の合計4群に症例を分類し、それぞれについて言語関連脳機能、動作関連脳機能、言語関連記憶機能および視覚関連記憶機能の比較調査を行なったものである。これらの指数は、術前の平均を100として各症例ごとの術後の変化の平均を標準偏差とともに提示している。

言語関連脳機能、動作関連脳機能に関し

ては、これらの手術側および手術手技の4群全てにおいて、言語関連脳機能では2～3ポイント、動作関連脳機能では9～10ポイントの有意な改善が見られた。一方、言語関連記憶機能では改善効果はややまちまちな結果ではあるが、主として半球(左、右)による相違が見て取れる。左半球ではATLにおいて8ポイントの有意な低下、SAHにおいては、1ポイント低下したが有意差はなかった。これに対して、右半球ではATLおよびSAH双方の手技でほぼ5ポイントの有意な改善が見られる。視覚関連記憶機能では、言語関連脳機能や動作関連脳機能と同様に4群全てにおいて2～3ポイントの改善が見られた(有意な改善は右ATLのみ)。

このように、静岡てんかん・神経医療センターにおける側頭葉てんかんの外科治療では追跡可能であった709件に上る症例において、手術後における優れた発作抑制の効果とともに、高次脳機能にも改善効果が得られており、術後の患者にとって大きな副次効果をもたらされていることが明らかとなった。

総体的には優れた成績を収めていると考えられるが、今後は、術後2年の発作転帰に関してのEngel分類での評価におけるclass IV(術前と変化なし)17例(2.4%)の原因究明、class II(稀発発作のみ)ならびにclass III(術前より改善)における発作抑制効果の向上にとって必要な課題の明確化と対応策の検討が重要な研究テーマであると言えるであろう。また、記憶に関して

は手術側が左半球の症例における言語関連記憶機能の低下が見られることから、この原因究明とともに、リハビリの効果の有無、有効は訓練の方法の検討などが重要な課題となるであろう。

(b) 頭蓋内脳波の発作時高周波成分 (high frequency oscillation; HFO) 解析

薬物による発作抑制が困難な症例に対しては、扁桃体海馬切除術や側頭葉前部切除術などの外科治療が行われる。手術成績は優れており、約80%の症例で発作が抑制されると報告されている。非侵襲的な術前検査により内側側頭葉と診断でき、臨床発作が一側の側頭葉に起始していると判定できれば、頭蓋内脳波を省略して切除手術に進むことができるが、てんかん原性が一側の側頭葉内側に留まらないおそれがある場合には、頭蓋内留置電極を用いる脳波測定による評価が必要である。

内側側頭葉てんかんでは、これまでに頭蓋内脳波で記録された発作時脳波の高周波成分HFOの特徴として、記録される部位、記録された周波数帯域、HFOと切除側との相関の程度、発作間欠期および発作時における観察の有無、持続時間およびバーストの形成に関する傾向、少数チャンネルの微小電極での記録、振幅電圧などが報告されてきた。これらのことから、HFOはてんかん原性と関連する現象と考えられており、その出現部位とてんかん原性領域との関連について関心が持たれているものの、HFOの成因には未だ不明な点が多い。

本研究において対象とした内側側頭葉てんかん患者では、併用留置した深部電極と硬膜下電極を用いて、両側側頭葉の内側の発作時 HFO を調べた。発作時 HFO は、症例によらず同様の時間幅で出現する傾向 (stereotyped segmental fashion) があり、主に海馬付近や扁桃体より記録された。発作間欠期の HFO とは対照的に、一側優位にみられ、術後に海馬硬化が確認された側で記録されることが多かった。

11 例中 8 例において、発作起始時点での HFO が同時に側頭葉内側の複数の電極から記録された。このことは、従来考えられているより規模の大きい神経細胞群が、出現に関与している可能性を示しているものと考えられる。これらの HFO 成分は、硬膜下電極よりも深部電極で高率に検出された。この要因としては、次の 2 つのことが考えられる。

- ・ 深部電極が主として海馬台、アンモン角、及び扁桃体に留置されるのに対し、硬膜下電極は中頭蓋窩に面する海馬傍回をカバーしているという、留置部位の違いによる影響

- ・ 電極の記録面の面積は、深部電極では 2.6 mm^2 であるのに対し、硬膜下電極では 4.15 mm^2 であり、電極面積の違いによる影響

この後者が要因であるならば、面積の小さな電極のほうが HFO を検出しやすいということを意味する。さらに面積の小さなマイクロ電極を用いることで、更に HFO が検出されやすくなるのであれば、後者が理

由として解明されたことになるが、この点については、今後、症例を蓄積して検証する必要がある。

また、発作時 HFO が検出された 11 例中 10 例で、HFO の出現部位はてんかん発作の起始部位と重複していた。このことは、HFO の検出が内側側頭葉てんかんの発作発射起始側を判定する一助となりうることを示していると考えられる。通常の脳波を用いる発作発射起始の判定は、脳波記録を判読することにより行われることから、判定結果が検者の相違に左右されるという懸念が存在する。これに対して、HFO は特徴的な波形として発現することから、背景となる通常活動の波形との区別が容易であり、症例による形態の差異も小さい。発作発射に先行して一側性に現れるので、内側側頭葉てんかんの発作発射起始側を判定する一助となると思われる。

なお、今回の対象の中でわずかに 1 例という稀なものではあるが、発作起始と反対側の側頭葉内側からも発作時 HFO が記録される症例が存在した。この症例は発作起始側の扁桃体海馬切除術が行われたものであり、術後 2 年間、発作なく経過している。これについては、抗てんかん薬の服薬状況も合わせて経過を観察し、切除と対側の側頭葉のてんかん原性を評価する必要があるものと考えられる。

さらに、今回の対象の中には両側性側頭葉てんかんの症例で、発作時の HFO が観察された例が 1 件存在する。この症例では、切除側の反対側から起始した発作でありな

がら、その発作発射に先行して、切除側で HFO が記録されている。このことは、発作時 HFO が、単に同側の発作発射と関連した突発性の異常波ではなく、てんかん原性に関連した現象であることを示唆しているものと推測される。

発作間欠期の HFO については、Crepon らが発作は両側の側頭葉から独立して起始したが、発作間欠期の HFO は一側の側頭葉からのみ記録された症例を報告した。一方、Staba らは、両側の側頭葉より出現した発作間欠期の HFO を報告しており、ノンレム睡眠期を含む 3 時間前後の脳波記録を分析している。本研究では、発作間欠期 HFO の側方性については、今後、睡眠・覚醒の双方の状態を含む長時間の記録を行い、検討を進める予定である。

新皮質てんかんの切除外科では、発作間欠期あるいは発作時のいずれの場合でも、HFO が記録された皮質の領域を十分に切除することが、予後における良好な発作抑制につながると考えられている。本研究は内側側頭葉の患者を対象としたが、発作時に側頭葉内側に留置した電極から HFO が記録された場合には、その側の扁桃体海馬切除、あるいは側頭葉前部切除術で、良好な発作予後を得ることができた。

発作時に HFO を認めなかった症例に関しては、8 例のうち 5 例において、頭蓋内脳波による検査結果による判断として、てんかん原性領域が脳内の広範な領域にまたがるのが想定された。このため、内側側頭葉てんかんであるとの診断には至らな

かった。HFO の検出が可能な領域を拓げることで、てんかん原性領域をより正確に同定できる可能性があるが、電極留置術の侵襲度、およびデジタル脳波計の情報処理能力を考慮に入れると、容易ではないであろう。

(c) 頭蓋内脳波の超低周波成分 (very low frequency oscillation; VLFO) 解析

頭蓋内脳波の超低周波成分 VLFO を補足できたのは 26 症例中わずか 3 症例であり、本研究によって世界で始めて VLFO に関して報告をなしたことは、この分野の研究発展に大きく寄与できる成果であった。VLFO に関する詳細な知見の蓄積がないことから、検出すること、あるいは判定すること自体が研究にとっての大きなチャレンジであった。しかし、ここで確認することに成功した症例により得られた特徴は、てんかん発作の発生を予測できる可能性を秘めた極めて重要な知見である。まず、その要点を一覧としてまとめると、次のとおりである。

VLFO 成分の時間的特徴としては

- ・複雑部分発作と二次性全般化発作に先行して観測される
- ・通常の発作時脳波活動に対して、VLFO が出現するタイミングは 8 分以上先行
- ・先行時間は症例ごと、ならびに個々の発作ごとに大きく異なり、3 症例での分布は発作発現時間の前 8 分 10 秒 ~ 22 分 40 秒