

201224105A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 臼井桂子

平成25(2013)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
白井 桂子	
II. 分担研究報告	
1. 極長期慢性疾患としての側頭葉てんかんが記憶機能に及ぼす影響	21
白井 桂子	
2. MRI 所見を認めない側頭葉てんかんの外科治療に関する研究	31
馬場 好一	
3. 脳内信号伝達ネットワークの検出の可能性ならびに 言語機能領域間の連関に関する研究	43
寺田 清人	
4. てんかん医療の質における課題と対応策	52
井上 有史	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	65
IV. 研究成果の刊行物・別刷	71

I 総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
総括研究報告書

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 臼井桂子

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

●目的と概要

わが国におけるてんかん患者の数は約 100 万人と推定され、そのうち 20%が、抗てんかん薬による薬物治療では発作が抑制されない難治てんかんであると考えられる。てんかん患者の生活の質（QOL）および社会参加双方の観点から、難治てんかん症例の外科治療においては、発作の抑制とともに高次脳機能障害の把握および防止に注意を向ける必要がある。

外科治療レベルの向上により、発作予後に関しては極めて良好な結果が得られるようになってきている。しかし、欧米諸国と比較して、我が国においては外科治療の選択は必ずしも積極的になされておらず、また、術前術後の脳機能障害に関しての詳細な検証や、対策に関しても十分であるとは言い難い。

そこで、本研究は、（1）術前術後の記憶機能障害の実態を詳細に把握し、その発生要因を解明すること、そして、（2）術後障害の予測および回避を可能にする臨床検査手法ならびに手術様式を確立するための明確な指針を提供すること、を目的の 2 本柱としている。本年度は各分担研究において、それぞれ次に示すテーマに取り組んだ。

(a) 極長期慢性疾患としての側頭葉てんかんが記憶機能に及ぼす影響の把握

当分担研究は、難治側頭葉てんかん症例の外科治療術前術後の脳高次機能の中で、側頭葉が重要な役割を果たしている記憶機能に注目し、様々な角度から、現状の把握（病歴、病変の部位、術前術後の各種の脳機能指数など）、問題点の抽出、明確化を目的としている。側頭葉てんかんには様々な病態が含まれているが、本年度は、対象を「海馬硬化を伴う側頭葉てんかん」に絞り、病変と疾患の因果関係が明瞭である病態において、てんかん原性病変が脳機能に与える影響と外科治療による変化を、より明解に提示することを目指した。

(b) MRI 所見を認めない側頭葉てんかんの外科治療に関する研究

当分担研究においては、外科治療の対象となる難治性てんかんの中でも難易度が高く、日本において取り組みが可能な施設が極めて限られている病態の症例に注力した。MRI で異常所

見が無いということは、てんかん原性領域を画像により同定することが不可能であることを意味し、外科的切除範囲の決定に多大な困難を伴う。そこで、術後後遺症の危険性を回避し、質の高い治療を提供するための技術と知見の蓄積に資することを旨とする検討を行った。

(c) 機能領域間の信号伝達を検出する方法、および言語機能領域間の連関に関する研究

運動機能、知覚機能（体性感覚、視覚、聴覚など）、あるいは、高度情報統合処理機能（言語など）に代表される脳の多様な機能は、それぞれ特定の部位が重要な役割を担っているが、これらの各部位はそれぞれに単独、独立に機能を果しているわけではない。当分担研究は、皮質間ネットワークの把握に資するための検出手法の有効性を検討、評価するとともに、実際にこのような手法により、機能領域間連関に関する知見を得ることを目的とした。

(d) てんかん医療の質の高度化

てんかんの治療方法としては、抗てんかん薬による薬物治療、ならびに外科治療の双方が実施されており、適切な選択とケアがなされるならば、発作の抑制という観点からは、多くの症例において良好な結果が得られている。しかしながら、その質に関しては現在においても Variability(ばらつき)が存在することは否定できない。本研究においては、医療の質という観点から、てんかん治療の現状と現時点での問題の把握、達成すべき治療水準の明確化、ならびに今後目指すべき水準向上に資する医療システムの必要性を明らかにすることを目的とした。

●研究方法

(a) 極長期慢性疾患としての側頭葉てんかんが記憶機能に及ぼす影響の把握

静岡てんかん・神経医療センターにおいて蓄積されている、1983年から2008年までの期間に側頭葉てんかんに対する外科治療を受けた症例データのなかで、術前のMRI画像で一側の海馬硬化像を認め、Wadaテストにより言語優位側が左と確認されているなどの条件に合致する128症例を抽出し、手術側（言語優位側（左）・非言語優位側（右））で2群に分け、比較検討を行った。

これらの症例の脳高次脳機能の指標として、ウェクスラー成人知能検査改訂版/第3版 (Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised/III, WAIS-R/III) とウェクスラー記憶検査改訂版 (Wechsler Memory Scale, Revised, WMS-R) の検査結果を集積し、言語性IQ、動作性IQ、言語性記憶指数、視覚性記憶指数、注意・集中力指数に関する詳細なデータ解析を行った。

(b) MRI所見を認めない側頭葉てんかんの外科治療に関する研究

MRIで異常所見がないことから、てんかん原性領域同定のため頭蓋内留置電極による頭蓋内脳波記録を経て外科治療を実施した症例を対象として、術前の頭皮上電極を用いたビデオ脳波モニタリング、MRI、SPECTを含む神経放射線学的検査、ウェクスラー成人知能検査、ウェクスラー記憶機能検査を含む神経心理学的検査、頭蓋内脳波による長時間ビデオ脳波モニタリング、切除標本の病理組織診、術後2年におけるウェクスラー成人知能検査、ウェクスラー記憶機能検査を含む神経心理学検査、術後3～8年間における発作予後のデータを詳細に比

較検討した。

(c) 機能領域間の信号伝達を検出する方法、および言語機能領域間の連関に関する研究

頭蓋内脳硬膜下に慢性留置した電極を用い、皮質電気刺激検査により運動野、感覚野、および言語野の同定を行った。機能領域間の連関の検出試行のために、皮質間誘発電位測定を行い、電位の変化の検出、波形、潜時、振幅などの詳細な記録を行なった。50 ミリ秒以下の潜時の短い誘発電位まで精密に検出することを目標として、測定機器は脳波計ではなく、誘発電位検査装置を用い、電気刺激を与えた時点を起点にして、20-50 回の反応を加算して記録した。

(d) てんかん医療の質の高度化

静岡てんかん・神経医療センターと連携している 378 医療機関（大学病院、総合病院、クリニックを含む）に対して、多面的な項目に関して自由記載方式でのアンケート調査を実施した

●結果概要および意義

(a) 極長期慢性疾患としての側頭葉てんかんが記憶機能に及ぼす影響の把握

海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの病歴調査で、発病から外科治療に至るまでの罹病期間が平均 20 年と極めて長期間であることを明らかにした。術前脳高次脳機能検査で、言語優位側に病変が存在する症例群で、言語性 IQ と言語性記憶指数が健常成人と比較して有意に低下していることから、てんかん原性病変が言語優位側に長期に存在することで高次脳機能に悪影響を与えている可能性を見出した。

選択的扁桃体海馬切除術後 2 年の時点で、87% の症例で発作抑制または発作頻度の著明な減少という良好な手術成績を認めた。高次脳機能検査では、言語優位側手術群で言語性 IQ、動作性 IQ、注意・集中力指数の有意な改善を認め、非言語優位側手術群では、これらの指標に加えて言語性記憶指数の有意な改善を認め、選択的扁桃体海馬切除術後に高次脳機能が改善していることを確認した。欧米の先行研究では術後高次脳機能低下の報告例が多く、本研究ではそれらとは異なる注目すべき結果が得られた。

(b) MRI 所見を認めない側頭葉てんかんの外科治療に関する研究

海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん症例と比較すると、MRI 所見を認めない内側側頭葉てんかん症例群（Normal MRI 群）は熱性けいれんの既往が少なく、発症年齢がやや高いという特徴があり、海馬硬化を伴う症例とは異なる経過 / 機序で、脳神経細胞群にてんかん原性が生じた可能性が示唆された。Normal MRI 群は全例で単純部分発作を認め、発作時てんかん性異常活動の側方性判定が困難な例が多いことから、発作時脳波活動の拡張様式にも違いがあることが示唆された。

選択的扁桃体海馬切除術後平均 5 年の発作予後は、85% で発作消失または発作頻度の著明改善を認めており、良好であった。また、言語性記憶指数はほとんどの症例で術前術後に変化

を認めず、有意に低下したのは言語優位側手術を受けた1例のみであり、記憶機能への影響も最小限であることが確認された。以上より、MRI 所見を認めない内側側頭葉てんかんにおいても、選択的扁桃体海馬切除術が有効な術式であることという結果が得られた。

(c) 機能領域間の信号伝達を検出する方法、および言語機能領域間の連関に関する研究

難治側頭葉てんかんの外科治療対象となる領域には、言語処理に重要な役割を果たす部位が複数存在する。頭蓋内硬膜下留置電極を用いた皮質電気刺激で言語機能野を同定し、皮質間誘発電位の手法を用いて側頭葉底部言語野とシルビウス裂後方言語野の間に双方向の線維連絡があることを確認することに成功した。波形、ピーク潜時、振幅などを詳細に検討することにより、情報伝達速度、線維連絡の方向性、強度、単シナプス/複数シナプス経路の推定等に関して他の手法では得ることのできない知見を得られるため、脳内信号伝達ネットワーク検出、術後機能障害予測のための有効な手段であることを確認した。

(d) てんかん医療の質の高度化

てんかん治療において、現在もなお、多岐にわたる問題点、克服すべき課題が数多くあることが明らかになった。それらの問題点は次の3項目に分類される。

(a) 診断におけるレベル、水準、質の Variability の存在

(b) 治療におけるレベル、水準、質の Variability の存在

(c) 均質な治療の長期的、継続的な提供の困難性

これらの各項目で明らかになった問題点は、個々の医療機関の設備拡充や、医療スタッフの増員、診断・治療技術の向上のみで解決できるものではない。長期的視野と全国レベルでの医療機関の効果的な連携体制が必要である。厚生労働省のてんかん診療ネットワークの有効活用が強く望まれる。

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

A. 研究目的

てんかんは反復性の発作を主症状とする脳の慢性疾患であり、突発的に一過性の意識障害を生じる場合がある。わが国における患者数は100万人を超えるとの推計もあり、そのうち20%が、抗てんかん薬による薬物治療では発作が抑制されない難治てんかんであると考えられる。難治てんかん症例の生活の質(QOL)を損なう最大の要因は頻発する発作である。てんかん発作を生じる原因となる脳部位により発作症状は様々であり、その発生は全く予測不能である。発作を抑制し、てんかん患者の社会参加、社会貢献を可能にすることは、てんかんの医療福祉行政の観点か

らも大きな課題である。

QOL および社会参加双方の観点から、難治てんかん症例の抱える問題としては、発作とともに高次脳機能障害に注意を向ける必要がある。発作間欠期の脳波において、脳内に異常活動が確認されることから、脳神経細胞群の異常活動は、断続的に生じており、罹病期間が長くなれば、正常であった脳機能が徐々に損傷を受ける可能性もあると推定される。日常生活において認知機能や行動に障害あるにもかかわらず、それがてんかんという慢性疾患に起因するものと認識されていない症例もありえる。

しかしながら、現在まで、てんかんという疾患が高次脳機能に及ぼす影響に関して、わが国において多数の外科治療症例に基づく知見の蓄積という点では不十分である。この背景には、積極的な治療を推進している欧米各国と比べて、わが国においてはてんかん外科治療の症例自体が少なく、術前術後の脳機能障害に関しての詳細な検証や、対策が十分になされてこなかったという事情がある。

このような状況を勘案し、本研究は、

- (1) 術前術後の記憶機能障害の実態を詳細に把握し、その発生要因を解明すること
- (2) 術後障害の予測および回避を可能にする臨床検査手法ならびに手術様式を確立するための明確な指針を提供すること

の2つを目的の柱としている。外科治療の適応となる難治てんかん症例の約4分の3を占めるものは側頭葉てんかんであることから、本研究は難治側頭葉てんかんを対象とし、脳高次機能の中で側頭葉が大きく関与する記憶機能に焦点を絞っている。最終年度となる本年度の各分担研究の具体的目標は次のとおりである。

- (a) 極長期慢性疾患としての側頭葉てんかんが記憶機能に及ぼす影響の把握 (分担：

白井)

当分担研究においては、難治側頭葉てんかん症例の外科治療術前術後の脳高次機能の中で、側頭葉が重要な役割を果たしている記憶機能に注目し、様々な角度から、現状の把握、問題点の抽出、解決策を検討する上で有用な知見の明確化を図っている。本年度は、これまで検討してきたてんかん外科治療が脳高次機能にもたらす影響の評価のまとめとして、(1) てんかんが発病から治療に至るまで極めて長い罹病期間を経る慢性疾患であることによって、脳高次機能にどのような影響を与えているか、(2) 外科治療によってそれらにどのような変化が生じるか、について検討を加えることとした。

側頭葉てんかんには様々な病態が含まれており、全症例を包含して検討を行うと、病態ごとに高次脳機能に対する影響が異なることが予想され、疾患による高次脳機能変化の実態が十分に解明できない可能性がある。そのため、本年度は研究対象症例を限定することとした。側頭葉てんかんの中で、病変と疾患の因果関係が明瞭である海馬硬化を伴う側頭葉てんかんに焦点を絞り、術前の高次脳機能を、罹病期間、病歴、病変が左右脳半球のどちらに存在するか等の要因との関係で評価し、それらの機能が術後にどのように変化したかを多数症例データの統計解析により検討することとした。そして、この解析結果を取り入れつつ前方視的研究として、昨年度に着手した機能MRI(fMRI)を用いた術前の高次脳機能評価を臨床応用の段階まで進め、検査技法としての評価を行うことを目的とした。

- (b) MRI 所見を認めない側頭葉てんかんの外科治療に関する研究 (分担：馬場)

当分担研究においては、難治性てんかんの外科治療の戦略策定の根底をなす診断技術、術式の選定、ならびにこれらの判断、評価の

基準などに関して詳細な検討を進めている。最終年度となる本年度においては、難易度が高く、日本において取り組みが可能な施設が極めて限られている病態の症例に注力した。

てんかん外科治療はてんかん原性領域を切除することにより、発作の抑制を図ることを目的とするものである。部分的な切除を伴う外科治療においては、多様かつ重要な脳機能を温存することが求められ、そのためにはてんかん原性領域を的確に同定し、必要かつ最小限の切除範囲を特定することが必須である。MRI 所見が無いということは、てんかん原性領域を画像により同定することが不可能であることを意味し、外科的切除範囲の決定に多大な困難を伴う。当該症例の詳細な研究が必要であることは明らかだが、MRI で病変を同定できない難治症例が外科治療の対象となる件数は決して多数とはいえず、また、さらに詳細な異なる病態（サブグループ）が存在することが認識されつつある。しかし、診断技術および症例数双方の観点から、これらのサブグループの分類を可能にし、個々に適した治療を確立するためには非常に多くの困難な課題を解決する必要がある。

当施設では、現在までに 1000 例を越える症例のてんかん外科治療に取り組んできており、側頭葉てんかんのある種のサブグループについては十分な検討を行える症例数の蓄積がある。本研究は、記憶機能を含め重要な高次脳機能が局在する領域である側頭葉てんかんで、MRI で病変を同定できない症例において、術後後遺症の危険性を回避し、質の高い治療を提供するための技術と知見の蓄積に資することを目的とした。

(c) 機能領域間の信号伝達を検出する方法、および言語機能領域間の連関に関する研究（分担：寺田）
運動機能、知覚機能（体性感覚、視覚、聴

覚など）、あるいは、高度情報統合処理機能（言語など）に代表される脳の多様な機能は、それぞれ特定の部位が重要な役割を担っていることが確認されている。しかしながら、これらの各部位はそれぞれに単独、独立に機能を果しているわけではなく、機能的な重複が存在することや、隣接する領域あるいは離れた領域との間に線維連絡によるネットワークを形成して相互に情報伝達を行っていることが知られている。

てんかんの発作は脳神経細胞群の過剰同期発射により生じるものであるが、脳皮質に存在するてんかん原性領域から生じた異常活動が、皮質間ネットワークによって他の領域に伝わり、発作という臨床症状を出現させていると考えられる。したがって、治療の向上のためには、側頭葉そのものの理解のみならず、ネットワークという観点からの皮質、他の機能領域の理解も重要である。

高次脳機能を司る領域間の相互作用を検出、評価することは、①膨大な数の神経細胞により構成されるネットワークが極めて複雑であること、②機能そのものの個体差とともに、機能野間の連関の状況にも個体差が存すると推測されること、③多くの検査手法が時間解像度、空間解像度、機能識別の解像度などの限界があり、得られる情報の質的評価知見が不足していること、などの要因により、外科治療のための情報としての信号、情報の伝達を検出すること自体が極めて困難である。

本研究では、皮質間ネットワークの把握に資するため、検出手法の検討、評価、ならびに当該手法による機能領域間連関の把握を試行した。特に、側頭葉には言語機能領域が存在していることから、外科切除予定範囲あるいはその近傍に位置する側頭葉底部に存在する言語機能領域に焦点を当て、視覚性言語処理に関連した部位が他の機能領域とどのよう

な信号伝達経路を持つかを皮質間電気刺激で精査することを目指した。

(d) てんかん医療の質の高度化 (分担:井上)

てんかんの治療方法としては、抗てんかん薬による治療、ならびに外科治療の双方が実施されており、治療の重要な目的である発作の抑制という観点からは、多くの症例において良好な結果が得られている。しかしながら、医療全体の質という観点からは、現在においても相当程度のばらつきが存在することは否定できない。

本研究は、これからの日本のてんかん医療に求められる質とは何かという基本的な問いに対して、医療の質という観点から、てんかん治療の現状と現時点での問題を把握し、そこから浮かび上がってくる達成すべき治療水準を明確化する。そして、今後目指すべき水準向上に資する医療システムの必要性を明らかにする。

B. 研究方法

(a) 極長期慢性疾患としての側頭葉てんかんが記憶機能に及ぼす影響の把握 (分担:白井)

(a-1) 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん症例における高次脳機能評価

● 対象

1983年から2008年までの期間に静岡てんかん・神経医療センターにおいて側頭葉てんかんに対する外科治療を受けた症例のうち、次の条件を満たした症例を対象とした。

- 1) 術前 MRI 画像で一側の海馬硬化像を認める
- 2) 術前に Wada テストを実施し、言語優位側が左と確認されている
- 3) 手術手技が選択的扁桃体海馬切除術 (Selective amygdalohippocampectomy,

AHE))

4) 術前の神経心理検査と術 2 年後の神経心理検査を実施している

5) 術前、術後に精神疾患を認めない

これらの条件を満たした 128 症例を手術側 (言語優位側 (左)・非言語優位側 (右)) で 2 群に分け、比較検討を行った。

● 術前評価および外科手術

全ての症例で、術前に、長時間ビデオ脳波による発作間欠時および発作時てんかん活動部位の特定、1.5 テスラ MRI による脳解剖画像と ^{123}I -イオマゼニルによる SPECT 検査でてんかん関連病変の検索を実施し、MRI で左または右側の海馬硬化像を確認した。発作時脳波記録、SPECT 検査により内側側頭葉にてんかん原性が存在すると判定され、外科治療が実施された。手術術式は、全例で、三原らによる T1-subpial 法 (Mihara ら、1987) による選択的扁桃体海馬切除術が施行された。

● 神経心理検査および統計解析

神経心理検査は、手術の 3～6 ヶ月前と、術後 2 年に実施した。脳高次脳機能の指標として、ウェクスラー成人知能検査改訂版 / 第 3 版 (Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised/III, WAIS-R/III) とウェクスラー記憶検査改訂版 (Wechsler Memory Scale, Revised, WMS-R) を用いた。

左右手術群、術前術後の検査結果野比較は、以下の項目を対象とした。

- 1) 言語性 IQ、
- 2) 動作性 IQ
- 3) 言語性記憶指数
- 4) 視覚性記憶指数
- 5) 注意・集中力指数

統計的研究として、群間比較および群内での

術前術後の変化について、paired-T test、必要に応じてANOVA(analysis of variance)分散分析も用い、有意差検定を実施した。

(a-2) fMRIによる術前高次脳機能評価

術前言語優位側同定手法として、従来から最も信頼性の高いのはWadaテスト（頸動脈へのプロポフォール注入による）であるが、侵襲的検査であるため、患者に対する身体的負担が大きい。

本研究では、患者の身体的負担軽減をめざして、fMRIによる術前高次脳機能検査の開発に取り組んでいる。昨年度のパイロットスタディを経て、本年度は外科手術適応ありと診断された難治側頭葉てんかん49症例に対して、術前検査としてGRE型EPI法でのMRI撮像を行い、課題終了後にSPM8を用いた統計解析によって、高次脳機能に関する検査、特に前頭葉、側頭葉における課題遂行中の脳賦活部位の同定、言語優位側の同定、ならびに病変側／健常側の比較を行った。

上記49症例の中の、頭部MRIで脳に広範な病変を認める3症例については、言語機能野と病変の解剖学的位置についても検討を加え、Wadaテストによる言語優位側判定結果との比較、てんかん外科治療が実施された2例では術直後の術後機能障害の有無について評価を実施した。

本年度後半から、視覚課題によるfMRI撮影を実施する環境が整備されたことから、視覚課題を用いたfMRIによる高次脳機能評価検査の開発に着手し、言語および記憶機能評価のための視覚課題を作成して正常被験者3名に対して実施し、解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究(1)、(2)は、当院倫理委員会の承認を得て実施した。被患者を対象とする研究においては匿名化して症例情報を検討した。

(b) MRI所見を認めない側頭葉てんかんの外科治療に関する研究(分担：馬場)

● 対象

当施設において頭蓋内留置電極による頭蓋内脳波記録を経て外科治療を2001年から2008年まで実施した63例のうち、下記の条件を満たす症例を対象とした。

- 1) 術前の1.5tesla - MRIで病変が同定できない
- 2) 頭蓋内留置電極による頭蓋内脳波記録で内側側頭葉てんかんに合致するてんかん性異常活動が確認される
- 3) 治療術式は選択的扁桃体海馬切除術
- 4) 術後2年以上追跡調査を実施

条件を満たした症例は13症例(男性9名、女性4名)で、手術時の年齢は14～46歳(平均32.7)であった。

● 非侵襲的術前評価

侵襲的術前検査の実施前に非侵襲的術前検査として、全例で、病歴、国際10-20法による頭皮上電極を用いたビデオ・脳波モニタリング、MRIとSPECTを含む神経放射線学的検索、及び、ウェクスラー成人知能検査、ウェクスラー記憶機能検査を含む神経心理学的検査を実施した。

● 侵襲的術前評価：慢性頭蓋内脳波記録

頭蓋内に留置した硬膜下電極を用い、頭蓋内脳波による長時間脳波ビデオモニタリングで臨床発作を捕捉した。記録期間は電極留置後7日目より約2週間で、発作の状況に応じて、抗てんかん薬の減量も行った。

● 高周波成分(HFO)の検出

先端的検査評価技術の開発および可能性

評価の一環として、頭蓋内脳波の高周波成分(HFO)の検出を試行した。高周波成分は、オフラインで160Hz～3kHzのバンドパスフィルタで提示したデータを、CRTモニタ上で、拡大した時間表示、振幅表示を用いて視察解析した。発作時および発作間欠時の頭蓋内脳波を解析の対象とした。発作間欠時脳波については、各症例で2時間以上の解析を行った。

● 切除標本の病理組織診

てんかん外科治療を実施した切除標本に対して、HE染色、KB染色、GFAP染色、渡銀染色による病理組織診を実施した。

● 術後追跡調査

術後2年を経過した時点で、頭皮上電極による長時間ビデオ脳波検査、ウェクスラー成人知能検査、ウェクスラー記憶機能検査を含む神経心理学検査を実施した。てんかん発作予後は、術後3～8年間(平均5年)観察し、国際分類であるEngel分類で評価した。

(c) 機能領域間の信号伝達を検出する方法、および言語機能領域間の連関に関する研究(分担：寺田)

● 対象

非侵襲的検査によって、側頭葉内にてんかん原性領域が推測されることを確認した薬剤難治性てんかんで、外科治療目的で頭蓋内留置電極による頭蓋内脳波検査を実施した4症例(男性2、女性2、手術時年齢18～46歳)を対象とした。

● 非侵襲的術前検査

全症例で術前に既往歴、家族歴を聴取し、てんかん以外の疾患の合併がないことを確認した。てんかん診断確定は、長時間ビデオ脳波検査による発作時症状、発作時脳波、神経

放射線学的検査(MRIとSPECTを含む)の結果に基づいて行った。また、術前の高次脳機能評価のため神経心理学的検査を実施した。さらに、全症例でWadaテスト(内頸動脈プロポフォル法)により言語優位半球を判定した。

● てんかん原性領域の同定

本研究の対象は、いずれも非侵襲的術前検査によっててんかん原性領域を同定することが困難であったため、頭蓋内に硬膜下電極を留置して、頭蓋内脳波の記録によりてんかん原性領域の同定を行った。

● 慢性頭蓋内脳波記録

頭蓋内脳波記録に用いた硬膜下電極は、てんかん原性領域を含む領域に、定型的に留置し、これらの硬膜下電極で、皮質電気刺激検査により運動野、感覚野、および言語野の同定を行った

● 電気刺激検査による皮質機能野同定と皮質間誘発電位検査による皮質間連関の同定
皮質機能野同定は、皮質電気刺激検査で行った。隣接した2電極に1～5秒間、50Hz極性交互の矩形波を、電流を段階的に1mA～最大15mAまで変えながら印加し、電極直下の皮質の反応を記録した。言語機能野は、電気刺激によって一過性言語障害が生じることで確認した。

皮質間誘発電位は、電気刺激検査で言語機能が確認された隣り合った2電極に矩形波を印加し、解剖学的に離れた他の言語野に留置された電極において、電位の変化の検出、記録を試みた。可能な限りノイズを排除した環境で記録したが、極めて微弱な信号であることから、検出精度を上げるために電気刺激を与えた時点を開始点として、20-50回の反応を加算して記録した。なお、この皮質間誘発電

位は筋電図計で記録している。

(d) てんかん医療の質の高度化 (分担:井上)

● 多数症例の病歴調査とてんかん医療にかかわる施設における課題のアンケート調査
静岡てんかん・神経医療センターで外科治療を受けた症例の病歴から、個々の症例の診断および治療上の問題点を抽出した。さらに、連携している 378 医療機関 (大学病院、総合病院、クリニックを含む) に対して、多面的な項目に関して自由記載方式でのアンケート調査を実施した。

C. 研究結果

(a) 極長期慢性疾患としての側頭葉てんかんが記憶機能に及ぼす影響の把握 (分担:白井)

(a-1) 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん症例における高次脳機能評価

● 疫学的評価

言語優位側 (左) 手術群は 67 症例 (男 / 女: 32/35) で、手術時年齢は平均 31.3 歳、発病年齢は平均 11.0 歳、全て義務教育以上の高等教育を受けており、術後は 81% の症例で発作抑制または発作頻度の著明な減少を認めた。非言語優位側 (右) 手術群は 61 症例 (男 / 女: 26/35) で、手術時年齢は平均 33.5 歳、発病年齢は平均 11.9 歳、全て義務教育以上の高等教育を受けており、術後は 87% の症例で発作抑制または発作頻度の著明な減少を認めた。両群間で、術前の特長および術後発作予後で統計学上の有意差を認めなかった。

注目すべき点は、これらの症例は、画像上明らかな海馬硬化像を認め、手術により高い発作抑制効果が期待され、欧米の文献においては強く外科治療が推奨される症例であったにもかかわらず、発症から外科治療に至るまで、少なくとも平均 20 年が経過しているこ

とである。

● 術前高次脳機能評価

言語優位側 (左) 手術群では、言語性 IQ の平均が 78.8、動作性 IQ の平均が 86.2、記憶機能に関しては言語性記憶指数が平均 81.5、視覚性記憶指数が平均 95.4、注意・集中力指数が平均 89.1 であった。非言語優位側 (右) 手術群では、言語性 IQ の平均が 85.8、動作性 IQ の平均が 84.7、記憶機能に関しては言語性記憶指数が平均 90.4、視覚性記憶指数が平均 96.1、注意・集中力指数が平均 92.3 であった。

成人健常者 (IQ、指数とも平均 100、標準偏差 (SD) が 15) と比較すると、言語優位側手術群では、言語 IQ と言語性記憶指数が - 1 SD を下回り、言語関連記憶機能低下が示唆された。非言語優位側手術群では、動作性 IQ が - 1 SD をわずかに下回ったが、そのほかの機能に関しては、術前成績に明らかな低下傾向は認められなかった。両群ともに MRI で海馬硬化を認め、手術時年齢、発病年齢、教育歴に差がないことから、言語優位側に存在する側頭葉内側の構造異常 (海馬硬化) が、言語関連機能に対して慢性的な影響を与えていることが示唆された。

● 術後の高次脳機能変化

言語優位側手術群では、言語性 IQ は術後に平均 2.39、動作性 IQ は術後に平均 6.42、上昇し、術前術後で有意差を認めた。記憶機能に関しては、言語性記憶指数が術後に平均 2.78 低下したが、術前と比較して有意ではなかった。視覚性記憶指数は術後に平均 2.22 上昇したが術前と比較して有意ではなかった。注意・集中力指数は術後に平均 6.97 上昇し、術前術後で有意差を認めた。

非言語優位側手術群では、言語性 IQ は術後に平均 2.75、動作性 IQ は術後に 7.77 上

昇し、術前術後で有意差を認めた。記憶機能に関しては言語性記憶指数が術後に平均 5.49 有意に上昇し、注意・集中力指数も術後に平均 3.77 有意に上昇した。視覚性記憶指数は術後に平均 2.00 上昇したが、術前術後の有意差は認められなかった。

● 手術側による術後高次脳機能変化の特徴
言語優位側手術群、非言語優位側手術群ともに、ほとんどの高次脳機能評価で術前と比較して術後に改善が認められた。術前術後の数値変化については、IQ については両群で明らかな差を認めなかった。注意・集中力指数についても両群とも有意な改善を認めたが、言語側手術群の指数改善値のほうが非言語優位側手術群よりも大きかった。

両群で結果に違いが出たのは言語性記憶機能指数であった。非言語優位側手術群では著明な改善を認めたのに対して、言語側有意側群では、有意ではないがわずかな低下を認めた。

(a-2) fMRI による術前高次脳機能評価

非侵襲的手法である f MRI と Wada テストとを併用比較した。てんかん外科手術前 49 症例における両者の判定において、85% の症例で結果が合致した。これにより、f MRI による言語優位側検査を外科手術前臨床検査として使用するための基準を確立した。

また、術後障害の回避を目的として、高次脳機能野およびその周辺に病変が存在すると推定される 3 症例に対して、当該領域に存在すると推定される機能に相当する課題を実施しながら、f MRI による解析、および病変と脳機能野との MRI 画像上での表示を行った。この解析結果を用いて、外科切除術後の機能障害を回避しうる範囲を予想し、実際の手術例における結果との比較を行った。

MRI 解剖学的画像において病変を認める 3 症例のうち、2 例においては手術直後の機能評価で言語障害を認めず、術後障害の回避に成功した。残る 1 症例は外科治療待機中である。

(b) MRI 所見を認めない側頭葉てんかんの外科治療に関する研究 (分担：馬場)

(b-1) 術前評価

● 病態

MRI 所見を認めない患者群 (normal MRI 群) と、MRI 所見を認める対照群 (HS 群) との比較において、有意な差を認めた項目は、発症年齢、熱性けいれんの既往の有無、および全 IQ であった。発症年齢は normal MRI 群で HS 群より高く、熱性けいれんの既往は normal MRI 群ではきわめて少なく、術前の全 IQ は normal MRI 群で有意に高いことが見出された。

● 発作症状

normal MRI 群では単純部分発作 (意識減損のない発作) が全例で認められ、また、複雑部分発作 (意識減損を伴い、発作症状の自覚はない) 時の症状は、自動症が最も多く、半数以上の症例で認められた。一方、HS 群では単純部分発作がなく、複雑部分発作のみを認める症例が存在した。なお、normal MRI 群と HS 群とで、単純部分発作の発作時臨床症状、複雑部分発作の発作時臨床症状については有意な差は認めなかった。

● 頭蓋内脳波所見および切除側の同定

各群の各症例で、頭蓋内脳波を記録して発作時脳波活動を複数回捕捉し、発作起始が左右どちらにあるかを判定した。normal MRI 群では、発作時脳波活動が一侧に限定されず、対側または両側同時に観察される症例数が有意に多いことが明らかになった。一方、HS

群では大多数の場合において側方性の同定が可能であった。

● 高周波成分 (HFO) の検出

normal MRI 群の中で、1 例において 200Hz を超える高周波成分の検出に成功した。

(b-2) 術後評価

● 切除標本の病理組織診

MRI 所見の認められない normal MRI 群では、1 症例を除き、全ての症例で切除標本に明らかな異常は認められなかった。normal MRI 群の残り 1 例では、詳細な検討により、海馬硬化を示す病理組織像が認められた。この症例は発作時の頭蓋内脳波で高周波成分 (HFO) の検出に成功した症例であった。

● 追跡調査

normal MRI 群の術後 3～8 年の追跡調査時の発作状況を、Engel's class I (発作なし)、class II (稀発発作のみ)、class III (発作頻度減少)、class IV (術前と変化無し) の基準で評価したところ、発作抑制は良好であり、対照群 (HS 群) との比較においても有意差はなかった。

ウェクスラー記憶検査による術前術後の言語性記憶指数の比較検討では、右 (非言語優位側) 手術症例では有意な改善が認められたのに対し、左 (言語優位側) 手術症例では 1 例で有意な低下を認めた。

(c) 機能領域間の信号伝達を検出する方法、および言語機能領域間の連関に関する研究 (分担: 寺田)

● 言語野、言語機能領域の同定

症例は全員右利きであり、Wada テストの結果から言語優位側は左半球と判定された。

電気刺激検査で一過性言語障害 (物品呼称障害) を認めた電極下の皮質を言語機能野と同

定した。

● 皮質連関の検討

シルビウス裂の後方 (いわゆるウェルニッケ領域) に言語野が同定できた 4 症例について、側頭葉底部言語野とシルビウス裂後方言語野間の皮質連関を検討した。側頭葉言語野とシルビウス裂周囲言語野の連関について、皮質間誘発電位の検出、記録を試み、4 症例において再現性を持って確認することに成功した。

● 誘発電位の特徴

皮質間誘発電位の波形は、側頭葉底部言語野上の電極を刺激電極としてシルビウス裂後方言語野上の電極で記録した場合は陰性 - 陽性 (N1 - P1) の 2 相性電位、シルビウス裂後方言語野上の電極を刺激電極として側頭葉底部言語野上の電極で記録した場合は陽性 - 陰性 - 陽性 (P1-N1-P2) の 3 相性電位であった。

側頭葉底部言語野上の電極を刺激電極としてシルビウス裂後方言語野上の電極で記録した皮質間誘発電位の陰性電位 (N1) のピーク潜時は 39.6～73.2 ミリ秒 (平均 52.3 ミリ秒)、N1 ピークから P1 ピーク間の振幅は 56 μ V～237 μ V (平均 112 μ V) であった。

シルビウス裂後方言語野上の電極を刺激電極として側頭葉底部言語野上の電極で記録した皮質間誘発電位の陰性電位 (N1) のピーク潜時は 31.8～41.0 ミリ秒 (平均 35.1 ミリ秒)、N1 ピークから P2 ピーク間の振幅は 111 μ V～1140 μ V (平均 420 μ V) であった。

(d) てんかん医療の質の高度化 (分担: 井上)

● 現状の把握と課題

多数症例の病歴調査、多様な位置づけのてんかん医療施設へのアンケート調査により、現

場が抱える問題点、改善を要する事項などが、具体的な型で浮かび上がってきた。

● 診断におけるレベル、水準、質のばらつき
の存在

治療のスタートは的確な診断からであるが、この段階において、すでにその水準、質にばらつきが存在するという事実が明らかとなった。詳細な項目としては、次のようなものが含まれる。

- ・ 誤診
- ・ 治療開始のタイミング
- ・ 患者の側における誤解
- ・ 治療の見極めの不適切さ
- ・ 不適切な治療薬の選択

● 治療におけるレベル、水準、質のばらつき
の存在

診断の後に治療という段階に進むわけであるが、すべてのてんかん症例に対して適切な治療がなされているとは言いがたいのが現状である。前段である診断のばらつきに起因する治療のばらつきとともに、担当診療科のばらつきなど、多岐に亘り、次の事項などが含まれる。

- ・ 治療計画、治療戦略の不足
- ・ 難治性の判断の不足
- ・ 発作、重積の処置
- ・ 併存症への対応力不足
- ・ 女性患者の妊娠・出産への対応
- ・ 重症心身障害者への対応
- ・ 疾患治癒、治療終了の判断と対応

● 均質な治療の長期的、継続的な提供の困難性

治療が超長期に亘ることに起因する医療者、患者双方の状況の変化などが、医療の質に影響しており、次のような課題が含まれている。

・ 難治性てんかん治療戦略構築のための基準が不十分あるいは不在

- ・ 小児から成人へ（キャリアオーバー）
- ・ 就学、就職、就労の継続支援の不足
- ・ 社会的、経済的要因による患者の自立困難

D. 考察

(a) 極長期慢性疾患としての側頭葉てんかんが記憶機能に及ぼす影響の把握

● 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん症例における高次脳機能評価

本年度の研究では海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん（MTLE-HS）を対象を絞り、幼少期に損傷をうけた側頭葉内側構造が数年から10数年後にてんかんという病態を生じ、その病態が長期的に継続した場合に脳高次機能に及ぼす影響を評価し、外科治療による介入によってそれがどのように変化するかを詳細に検討した。

2004年の国際抗てんかん連盟（ILAE）のコミッションレポート（Wieser et al., 2004）では、MTLE-HSを、「独立した疾患ではないが、内側側頭葉てんかんの中で、ある一定の特徴をもつ一群」と位置づけている。MTLE-HSは、MRI画像上で一側の海馬硬化がを認めるという点で、他の内側側頭葉てんかんとは区別することができ、症例数としては側頭葉てんかんの65%を占めるとの報告がある。MTLE-HSの多くの症例では、既往歴として、5歳までに熱性けいれん、頭部外傷、低酸素脳症、中枢神経系の感染症などが認められ、初発のてんかん発作は4歳～16歳で生じるという比較的均一な病態像を持つ。

● 術前的高次脳機能評価

本研究の対象の患者群の発症年齢平均は、およそ11歳であり、外科治療まで平均約

20年間、抗てんかん薬をもちいた薬物療法の継続されていた。本研究により、この疾患が、長期にわたる罹病期間において脳高次機能にもたらした影響を、術前神経心理検査結果の解析で明らかにすることができた。脳高次機能への影響は、病側が言語優位半球と同側であるのか、反対側であるのかによって異なることが明らかになった。同年齢の健常者と比較すると、非言語優位側半球にてんかん焦点のある右側手術群では、IQ、記憶指数ともに比較的良好に保たれていたのに対して、言語優位半球にてんかん焦点のある左側手術群では言語IQと言語性記憶指数が有意に低下していた。この事実は、言語優位半球側頭葉に長期にわたって存在するてんかん性異常活動が、言語関連機能に慢性的な影響を与え、言語関連の知識習得、記憶形成あるいは記憶保持能力が阻害されていた可能性があることを示唆している。

● 外科治療による発作抑制効果

術後は左側手術群、右側手術群ともに80%を超える症例で発作抑制または発作の著明な現象を認めており、外科治療の有効性が確認された。

● 外科治療後の高次脳機能評価

欧米の先行研究で、外科治療の問題として言語優位側手術群における言語性記憶の有意な低下が報告されており、このことが、外科治療を積極的に推進する障害となってきたと考えられる。

本年度の当該研究では、非言語優位側手術では、全ての脳高次機能検査値が保持または改善していることが示され、非言語優位側手術の安全性、有効性が確認された。

言語優位側手術においては、言語性記憶指数は術後にわずかに低下が認められたものの、有意な差ではなかった。これは、従来の

報告結果とは異なっており、手術手技の優位性を示すとともに、言語優位側においても、外科治療の後遺障害を最小限に抑えられる可能性を示唆するものである。また、言語性記憶以外の脳高次機能指標が全て保持、または改善しており、改善した機能を援用して言語性記憶機能の改善を図るリハビリテーションが有効である可能性がひらけた。

(b) MRI 所見を認めない側頭葉てんかんの外科治療に関する研究

術前検査の最も重要な目的は、てんかん原性領域を特定し、切除範囲を決定することである。てんかん医療の質を安定的に保証するためには、この術前検査の精度を確かなものにすることが重要であり、何らかの明確な基準が必要である。静岡てんかん・神経医療センターでは、てんかんの外科治療において、MRI 所見を認めない症例に対しては頭蓋内脳波の検査を必須とした。MRI において何らかの所見を認めないということは、てんかん原性領域を画像で特定することができないことを意味する。これに代わる方法として最も有力なものが、この頭蓋内脳波である。頭蓋内脳波は慢性頭蓋内電極を留置するため、他の非侵襲的手法と比較して、格段に精度は高い。

一方、MRI 所見を認める症例においては、画像でてんかん原性領域を特定できる可能性を有する。しかし、MRI 所見を認めるということは、頭蓋内脳波の検査を省略できると必ずしも等価ではない、と考えるべきであろう。当施設では、これまでに実施された多数の外科治療症例のデータをもとに、難治側頭葉てんかんの外科治療の適用となる症例において、頭蓋内脳波の検査を省略して手術を実施することが可能な条件として、4要件を定めた。このように定めた条件に基づき、多数の症例において外科治療を施しており、

これまでに 80%を超える症例で発作が消失するという良好な成績を得ている。

側頭葉てんかんの手術は大きく分けて、定型的前部側頭葉切除術（Anterior temporal lobectomy, ATL）と選択的扁桃体海馬切除術（Selective amygdalohippocampectomy, AHE）があり、手術後の発作抑制効果については、両者の差はない。しかし、術後記憶障害については、両手術群で有意の差が存在することが把握されている。難治側頭葉てんかんの類型サブグループの1つである内側側頭葉てんかんに対して AHE の適用により、発作頻度が年 2、3 回に減少した症例も含めると、術後 2 年以上経過した時点で 85%の症例で良好な発作予後が得られた。また、記憶機能に関しては、術前と術後の比較において、術後の記憶機能が改善または変化を認めなかった症例が 90%であった。Normal MRI 群では、術前全 IQ が HS 群より高く、てんかん原性領域を含む側頭葉機能が比較的良好に保たれているため、術後の機能低下が危惧されたが、術後 2 年目の検査で有意な言語性記憶検査成績低下を認めた症例は言語優位側手術の 1 例のみであった。

当施設では、3 年間に及ぶ本研究の平成 22、23 年度においては、主として MRI 画像で病変を特定できる内側側頭葉てんかんについて検討を行ってきた。最終年度の本報告書の分担研究報告においては、MRI で左または右の海馬硬化 (Hippocampal Sclerosis) を認める対照群 (HS 群) との比較により、本年度の対象である MRI 所見を認めない内側側頭葉てんかん患者群 (normal MRI 群) の特徴がより明確に把握された。

(c) 機能領域間の信号伝達を検出する方法、および言語機能領域間の連関に関する研究

解剖学的に離れた位置に存在する言語領域

を慢性硬膜下電極留置例で同定する研究において、側頭葉底部言語野とシルビウス裂後方言語野の連関について皮質誘発電位を確認した報告は他例が無く、本研究が初めてのものである。

● 複数領域に存在する視覚言語機能

側頭葉底部に言語機能領域 (側頭葉底部言語野) が同定できた症例の中で、シルビウス裂の前方 (いわゆるプロカ領域)、および後方 (いわゆるウェルニッケ領域) にも言語野が同定できた症例については、側頭葉底部言語野とシルビウス裂前方・後方言語野の双方において電気刺激検査に際して一過性物品呼称障害が見られた。電気刺激により物品呼称に障害が観察されるということは、知覚認知から発話にいたる一連の脳内信号処理過程において、ある段階が妨害、遮断されたと考えることができる。このことは、ある被験者の、「物品は見ており、何であるかはわかったが、名前が出てこなかった」という、重要な証言により裏付けされている。

● 視覚言語機能領域間の信号伝達様式

脳内の異なる領域間での信号、情報の伝達の有無は、一方に電気信号を与え、他方で皮質間誘発電位を検出することにより検証した。側頭葉底部言語野とシルビウス裂後方言語野の間では、どちらが刺激部位の場合であっても、他方において皮質間誘発電位が検出されたことから、これらの領域間の皮質連関は双方向性であることが確認できた。

一方、信号伝達の速度あるいは振幅に関しては、詳細な解析により差が認められることが明らかになった。シルビウス裂後方言語野から側頭葉底部言語野への信号伝達は、反対方向への伝達に比べ、潜時が速いという結果が得られている。

言語機能を有し、かつ、解剖学的に離れた

位置に存在するこれらの領域間の皮質連関は双方向性であると同時に、信号伝達強度には異方性が存在するという事実を世界に先駆けて確認できた。さらに、これらの2領域ではいずれも電気刺激により物品呼称が阻害されていることから、密接に関連して機能しているものと考えられる。

● 視覚言語機能領域間の信号伝達経路

物品呼称は、入力としての視覚情報が脳内プロセスを経ることにより出力としての発語に至る。これは、直線的な1本の経路ではなく、後頭葉一次視覚野を経由する視覚情報処理過程、および言語機能中枢を経由する情報処理過程の少なくとも2経路の並列処理経路の関与が必要なプロセスである。詳細な全容の解明はさらなる研究の進展を待たねばならないが、本研究は視覚情報処理経路と言語処理経路の連絡経路のひとつが側頭葉底面とシルビウス裂後部間にあるという、重要な新知見を実証した。

● 機能領域間の信号伝達における神経細胞の活動

本年度の研究により明らかとなった側頭葉底部言語野とシルビウス裂後方言語野間の皮質間誘発電位のN1ピーク潜時は、一次運動野相同領域の線維間連絡（単シナプス経路と推定される）のピーク潜時よりもはるかに遅い。両言語野間の解剖学的距離は、左右の一次運動野相同領域間の距離よりも短いにもかかわらず、潜時が遅いことから、伝導速度の遅い小径線維によって成り立っているものであるか、または、単シナプスではなく、複数シナプス経路である可能性を示すものと考えられる。

(d) てんかん医療の質の高度化

● 診断におけるレベル、水準、質のばらつき

きの存在

この問題の本質的な要因は、てんかんの的確な診断は容易ではない、ということである。てんかんの診断には、当該医学領域の専門的な知識を有するとともに、多様な症例に関する知見の蓄積、適切な検査方法の選択能力、必要な検査機器、設備を保有していること、これらを有効に活用、運用するための専門スタッフを擁していること、相互連関を有する複数項目の検査結果と発現している症状の双方に基づき、正確に判定をする能力を要する。

今日MRI各所に普及している。脳波に関しては、当院の連携施設の例では80%において保有あるいはアクセスが可能な状況である。しかし、ここで注意を要することは、インフラとして単にそれぞれの装置あるいは設備が物理的に存在していることのみならず、様々な装置、設備を如何に使いこなす、どのような検査、測定を行うかということまでを包含して理解しておく必要があるという側面である。

てんかんは検査結果の数値や画像などから、自動的に診断可能な疾患ではない。てんかんを診断するために、脳波は必須の検査ではあるが、1回の外来脳波のみでてんかんが診断できる症例は半数に満たない。

さらに、てんかんであるとの判断がなされたとして、これにより診断が終了するわけではない。例えば、治療を進めるための薬剤の選択にあたっては、有効な薬剤を決定するために少なくとも部分てんかんであるのか、あるいは全般てんかんであるのかの鑑別が必要である。さらに進んで、手術という選択肢に関しての検討も視野に入ってくるケースも多々存在するであろう。

● 治療におけるレベル、水準、質のばらつき

治療内容の適切性、質にはかなりの程度の

ばらつきが存在していることも、本研究の調査において把握した事項の一つである。この点に関して、前項の診断における状況と基本的には共通の要因、すなわち、てんかんの的確な治療の選択は容易ではない、ということが根底にある。

てんかんは、抗てんかん薬内服治療が開始され発作抑制効果が認められても少なくとも数年の治療観察期間を要する。治療終了後数年してから再発する場合もある。そのため、有効な治療薬の選定、適正な投与量の決定、薬効の評価、効果が十分でない場合の他剤への切り替えのタイミング等、医療者の十分な知識、経験が要求される。また、患者および家族が、てんかんは長期的な治療を必要とする疾患であることを十分理解できるよう情報提供を行い、医療者と患者の信頼関係を構築することも治療効果を得る上で重要である。

薬物治療による効果が限定的な場合、例えば、発作がある程度抑制されながらも完全に消失せずに散発的に発症する場合などは、患者のQOLが改善したとは言い難い。そのようなケースにおいては、より高度な専門機関に紹介することが望まれる。

国際抗てんかん連盟 (ILAE) は、「過去 12 ヶ月間の最長発作間隔の 3 倍の期間、もしくは 12 ヶ月間のいずれか長い期間、発作が抑制された場合」に発作消失とし、「適切な種類と量の 2 つの抗てんかん薬で発作消失に至らなかった場合」を難治性てんかんと定義している。このような場合には、てんかん治療に関して十分な専門知識と治療体制をもつ医療機関への医療引継ぎが必要と考えられる。

● 均質な治療の長期的、継続的な提供の困難性

この問題は、てんかんの治療が全般的な傾向として超長期に亘ること、ならびに前 2

項の課題とも密接に関連する多岐にわたる側面を有するという点に起因している。

てんかんには、幼少期に発症し思春期には治癒するものから、幼児期に発症して精神発達遅滞を併発し長期治療を要するもの、思春期に発症し薬剤抵抗性となるが外科治療で治癒するものなど、様々な病態が存在する。当院外科治療例の追跡調査では、発症から外科治療までの罹患年数が平均 16.8 年であることから見ても、長期治療を要する脳の慢性疾患であることを再度確認する必要がある。また、発作が抑制されても、併存する高次脳機能障害によって、日常生活に支障をきたす場合もありえる。

日本における現在のてんかん医療には、医療機関、地域によってその質に差異があり、診断の誤り、不適切な治療薬の選択、治療の見極めの誤りが解消されないままとなっている場合が少なからず存在している。高度なてんかん治療専門部門あるいは専門機関ではない医療機関であって、てんかん診療に携わっている施設において実際に抱えている問題点を解析したところ、何らかの点において困難さを抱えるものが 90% に上っている。具体的には、次の事項がてんかん診療の専門性に関して困っていることとして含まれている。

- ・ 難治症例の治療
- ・ てんかんの診断、鑑別診断
- ・ 外科治療
- ・ 脳波の記録と判読
- ・ 発作時ビデオ脳波の記録
- ・ 薬の選択、整理、新薬の使い分け
- ・ 心因性非てんかん発作の識別と治療
- ・ 治療の開始、適切性、減薬、断薬の判断
- ・ 入院施設が無い
- ・ 重症心身障害者への対応