

年齢に応じた専門性という観点においての困っている事項として、次のことが含まれている。

- ・キャリアオーバーの問題
- ・高齢者のてんかん
- ・保護者の高齢化
- ・妊娠、出産に際しての治療

さらに、併存障害の治療、ケアの専門性という観点においての困っている事項として、次のことが含まれている。

- ・精神症状の診断、治療
- ・基礎疾患に関する検査
- ・薬剤の副作用
- ・認知、行動、精神面の評価

## E. 結論

### (1) MRI で海馬硬化所見を認める内側側頭葉てんかんの外科治療

#### ● 海馬硬化病変が及ぼす高次脳機能への影響

海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんでは、発作時脳波で、海馬とその周辺領域に起始する発作発射が他の領域に広がるのが観察され、発作間欠期脳波においても同領域にてんかん性異常活動が確認される。成人健常者との比較において、この病変が言語優位側の側頭葉に存在する症例においては、言語IQと言語性記憶指数の有意な低下が見られる。これに対し、非言語優位側の病変による影響は動作性IQのわずかな低下のみであり、その他の機能への影響は見られない。日本の現状では、発症から外科治療に至るまでに平均20年という長期間が経過していることを勘案すると、言語優位半球の病変に起因する神経細胞の異常活動が長期間存在することで言語関連機能への悪影響がある可能性が示唆さ

れる。

#### ● 海馬硬化病変の外科治療による高次脳機能の改善

海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん症例の外科治療は、海馬を含む側頭葉内側構造切除である。この治療により、発作予後は極めて良好である。さらに、言語優位側手術では、言語性IQ、動作性IQ、注意・集中力指数が有意に向上した。また、非言語優位側手術では、言語性IQ、動作性IQ、言語性記憶指数、注意・集中力指数が有意に向上した。

### (2) MRI 所見を認めない側頭葉てんかんの外科治療

#### ● 切除領域決定の困難性

MRI 所見の無い内側側頭葉てんかん(normal MRI 群)の症例は、画像上明らかな海馬硬化像を認めない。MRI で海馬硬化を認める症例群と比較すると、頭蓋内脳波の記録で、発作時脳波活動が一側に限定されず、対側または両側同時に観察される症例数が有意に多い。このため、画像によるてんかん原性領域の同定と切除範囲の決定が不可能であり、また、側方性を同定できない症例が半数近く存在する。

#### ● 有効な外科治療の選択方針とその効果

この患者群(normal MRI 群)は、手術戦略を立てにくく、切除範囲の決定に高度な診断技術が必要である。発作時臨床症状、脳波検査、SPECT等の機能画像所見など十分な術前検査を実施し、頭蓋内脳波検査による発作時脳波結果も含めて総合的に検討することによりてんかん焦点の側方性を判定した上で外科治療を行う。定型的な前部側頭葉切除術(Anterior temporal lobectomy, ATL)と選択的扁桃体海馬切除術(Selective amygdalohippocampectomy, AHE)では、手

術後の発作抑制効果について差はない。しかしながら、術後記憶障害の回避という観点からは、AHEの方が有利である。

このようにして実施した外科治療では、発作予後は極めて良好である。また、記憶機能に関しても、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変化は、海馬硬化を伴う側頭葉内側てんかん症例群と有意な差は認められない。

### (3) 脳内ネットワーク解明の進展

#### ● 機能領域間の連関を検出する有力手法

皮質電気刺激法と誘発電位検出法とを組み合わせる手法は、視覚言語機能を司る領域を含む異なる脳内領域間のネットワークの探査において、次の能力を有する。

- ・皮質間誘発電位の波形の特定
- ・信号伝達の方向性の検出
- ・皮質間誘発電位の潜時および振幅の定量的把握

#### ● 言語機能領域間の連関の実証

皮質電気刺激法と誘発電位検出法とを組み合わせる手法を用いることにより、側頭葉が関与する言語機能についてネットワークを部分的に把握した。

- ・側頭葉底部言語野とシルビウス裂後方言語野間に双方向性の線維連絡が存在
- ・皮質間誘発電位の波形は、陰性-陽性(N1-P1)の2相性、または陽性-陰性-陽性(P1-N1P2)の3相性
- ・電気信号印加、誘発電位記録をどちらの言語機能野に設定するかで波形が異なる
- ・潜時と振幅に関しては、明らかな相違。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、逆方向(側頭葉底部言語野からシルビウス裂後方言語野)と比較して、潜時が短い

### (4) てんかん医療連携の必要性

#### ● 1つの医療機関で解決不可能な課題

今日の日本におけるてんかん医療の質は、必ずしも所望のレベルに達していない。多くの医療機関の現場では、診断、治療の各段階において多様な課題を抱えている。これらは、(a) てんかん診療の専門性、(b) 年齢に応じた専門性、(c) 併存障害の治療、ケアの専門性に関する課題を含み、さらに移動、病歴の断絶の問題、社会生活面でのサポートに対するニーズまでを勘案して、所望の要件を満たしていく必要がある。

単一の機関、施設においてこれらの要件を充足することは極めて困難であり、現実的ではない。

#### ● 医療連携の構成と役割

最も有力な解決候補策としては、医療連携システムの積極的な運用がある。具体的なシステムとしては、一次医療(プライマリ・ケア)、二次医療、および三次医療により構成され、基本的には、一次医療は診療科・専門性を問わず、二次医療は神経の専門医が担い、三次医療はてんかん専門医グループが行う。

一次医療は、てんかん患者が最初に訪れる窓口とも言える存在であり、長期の医療を安定的に行う地域の最前線に位置づけられるものである。いわば「かかりつけ医」としての機能を担う。

二次医療は、一次医療施設より紹介を受け、神経学専門医(小児神経科、精神科、神経内科、脳神経外科)がてんかんの診断と抗てんかん薬調整を行う。このレベルでの診療では、脳波およびMRIが必須の診断機器である。MRIは高額な装置であること、使用ならびにデータの理解において高度な判断を求められる。

三次医療は、二次医療では対応の難しい診断困難例、難治例、病変例などを扱うレベル

であり、てんかん専門の複数の診療科による集学的グループから成る医師団により構成される。長時間ビデオ脳波記録装置、MRI、脳機能画像（PET あるいは SPECT）は必須の診断装置、設備類である。入院での診断がなされることから入院設備が必要である。

このような連携システムとして、厚生労働省のてんかん診療ネットワークが存在しているが、設定されてから日が浅いため、有効活用はこれからである。

#### **F. 健康危険情報**

該当なし

#### **G. 研究発表**

分担報告書に記載

#### **H. 知的財産の出願・登録状況**

該当なし

## Ⅱ 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
分担研究報告書

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  
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

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

### 背景

外科治療の対象となる難治側頭葉てんかん症例は、外科治療に至るまでにほとんどの症例が少なくとも 10 年以上の長期薬物療法を受けている。これらの症例の術前脳高次機能についての大規模研究はわが国ではこれまで報告がない。側頭葉てんかんは、発作焦点が側頭葉に存在する症候性部分てんかんの総称であり、様々な病態が含まれるため、高次脳機能に対する影響を検討する場合には、病変と疾患の因果関係が明瞭に把握できる症例群に絞って評価することが望ましい。

### 目的

海馬硬化を伴う側頭葉てんかんの術前術後の脳高次機能を評価し、長期に存在する脳慢性疾患により脳高次機能が受ける影響と、外科治療による変化を明らかにすることを目的とした。さらに、それらの知見を踏まえて、昨年度より開始した f MRI の臨床検査としての実用化に向けて検査課題に改良を加え、術前高次脳機能検査としての有効性を評価した。

### 方法

#### （1）術前術後の高次脳機能評価

MRI で一側の海馬硬化像を認め、術前の Wada テストで言語優位側が左半球であることを確認され、選択的扁桃体海馬切除術を実施した症例を言語優位側と非言語優位側の 2 群に分け、術前と術 2 年後の神経心理検査結果を比較検討した。

#### （2）f MRI による術前高次脳機能検査の臨床応用

難治側頭葉てんかんに対する外科手術適応ありと診断された 49 症例に対して、術前検査として言語課題実施中に GRE 型 EPI 法で MRI 撮像を行い、課題終了後に SPM8 を用いた統計解析を行い、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。

## 結果の概要および意義

術前脳高次脳機能評価では、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が確認された。このことにより、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が示唆された。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。

てんかん外科治療予定症例において、fMRI検査と言語優位半球同定のスタンダード検査であるWadaテストの両方を実施した結果、85%の症例において判定一致を得た。MRIで器質的病変を認める症例3例で、本報告書の作成時点までに外科治療結果評価を行うことができた2症例において、術後障害の回避に成功した。fMRIは術前高次脳機能検査として有効であるが、臨床応用のためにはさらに精度を上げる必要がある。

研究協力者：笠井良修、加藤文野、松田一己  
(国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター)

### A. 研究目的

てんかんは、脳の慢性疾患であり、少なくとも数年にわたる治療を必要とする。適切に選択された抗てんかん薬を十分量用いても発作が抑制されずに2年以上経過すれば、難治てんかんの範疇に入ると考えられ、複数の抗てんかん薬、あるいは外科治療も含めた長期治療を要する疾患である。

外科治療が可能な難治てんかんの症例において、側頭葉てんかんはその70%以上を占めている。特に内側側頭葉てんかんは、約90%の症例で外科治療により治癒または改善が得られる可能性が極めて高い。しかし、側頭葉内側部は記憶機能に重要な役割を担う領域でもあることから、発作焦点が側頭葉の記憶・言語等の高次脳機能部位自体またはその近傍に位置する場合がある。このため、当該部位の外科的治療においては、常に矛盾する2つの命題に直面せざるを得ない。すなわ

ち、

- (a) てんかん原性領域を含めた十分に広い範囲の外科的切除により、発作の抑制が可能
- (b) 術後に記憶・言語機能障害などの後遺症の危険性が存在

1950年代に欧米で実施された両側の側頭葉内側切除術は患者に重篤な前行性健忘を生じさせた。それ以降、重篤な記憶機能障害を回避するため、側頭葉切除は一側切除が原則となっている。

側頭葉てんかんの外科治療は本質的にこのような背景を有するものではあるが、欧米においては多数症例による研究報告があり、側頭葉の詳細な高次脳機能局在、てんかん原性領域の側頭葉内における位置、術後の記憶障害の可能性の大小、障害回避に有効な術式の選択評価に関する相互連関などの重要な事項がかなりの程度まで解明されてきている。こうした多様な知見の蓄積は、外科治療の質ならびに実施件数の向上に大きく寄与している。

日本においても、相当程度の安全を見込んで片側切除という方式の選択がなされるわけ

であるが、欧米と比較して外科的治療を選択する割合は低い。術後の記憶障害の可能性が完全には否定できないことを懸念するために、発作抑制の治療効果が確実視される症例においてすら手術を回避してしまう場合がかなりの数に上っていると推測される。

このような対応の差をもたらしている要因としては、わが国における報告の数が相対的に少ないこと、ならびに知見の蓄積が必ずしも十分ではないことが挙げられる。また、記憶は言語の影響を大きく受ける要素を持つ機能であることから、日本語という言語を母国語とすることに起因する懸念事項も想定されるようになってきている。日本語を母国語とする場合と欧米系言語を母国語とする場合とでは、脳内での情報伝達、情報処理機構に特定の相違が存在することが明らかになりつつあることから、単純に欧米諸外国での知見を適用することには何らかのリスクが伴う可能性がある。

外科治療による大きな効果が期待できるにもかかわらず、術後経過についての知見が必ずしも十分ではないことが、当該てんかん症例における外科治療選択の妨げとなっている日本の状況に鑑み、厚生労働省の障害者対策総合研究事業として推進している本研究「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」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。この中の分担研究の一つである本年度の「側頭葉てんかんにおける画像所見と記憶機能の関連に関する研究」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知見の蓄積に資することを目的としている。過去2年間の研究で実施した対象症例の病歴検討で、側頭葉てんかん外科治療症例

は、発病から外科治療にいたるまでに、少なくとも10年以上、長い症例では30年に及ぶ長い年月が経過していることが明らかになっている。多くの症例が学齢期に発症していることを考慮すると、個人の成長過程において知的、社会的側面の形成期を通じて存在する疾患が、脳高次機能にどのような影響をあたえているかを明らかにすることは非常に重要な問題である。

最終年度は、外科治療効果に加えて、長期に存在する疾患が高次脳機能にどのような影響を与えるかについても検討を加えるために(1)海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん症例の術前の高次脳機能を評価し、それらの機能が術後にどのように変化したかを検討する統計学的研究と、(2)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実施した。

具体的には、(1)については、以下の項目について検討を加えた。

- ・海馬硬化を認める症例における病状の把握
  - ・海馬硬化を認める症例の術前高次脳機能の特徴の把握
  - ・海馬硬化を認める症例における術後2年目における高次脳機能の変化の評価
  - ・手術側による相違
- (2)については、昨年度後半に機能MRIが使用できる環境が整い、かつ、本年度後半には聴覚刺激に加えて視覚刺激を使用した検査課題を使用することも可能となったことを受け、側頭葉てんかんの外科手術予定の症例を対対象として次の項目について検討を加えた
- ・臨床検査としてfMRI聴覚言語課題を実施し、言語機能部位の同定
  - ・Wadaテストの検査結果とfMRI検査結果の比較検討、問題点の抽出
  - ・MRIで広範な病変を認める症例における

Table 1. Patient characteristics

	L-AHE	R-AHE	Statistical significance
N(male/female)	67(32/35)	61(26/35)	NS
Age at surgery mean (SD)	31.3(8.90)	33.5(9.48)	NS
Age at onset of epilepsy mean (SD)	11.0(7.78)	11.9(7.28)	NS
Years of education mean (SD)	13.6(1.70)	13.9(1.70)	NS
Surgical outcome (Engel class I / II)	54/13	53/8	NS

L-AHE：左選択的扁桃体海馬切除術群 R-AHE：右選択的扁桃体海馬切除術群

f MRIによる言語機能部位の同定および病変部位との解剖学的関係の解析

・ f MRIを用いた視覚言語課題による高次脳機能検査課題の開発

## B. 研究方法

### (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

単一の施設において膨大なデータの蓄積がなされていること、術後の経過観察が長期にわたり系統的になされていることは、統計的に意味のある知見を導き出す上で極めて重要である。静岡てんかん・神経医療センターにおいては、これまでに1100例以上のてんかん手術を行ってきている。外科治療症例中で最も大きな割合を占める側頭葉てんかんに着目すると、1983年から現在に至るまで外科治療を受けた症例が800例を超え、現在、新たに年間30～40症例の側頭葉てんかん外科治療を継続して行っている。本研究ではこれらの側頭葉てんかんの症例を対象とする大規模調査研究を実施している。

最終年度である本年度は、MRIにおいて海馬硬化を認める症例を抽出し、てんかんという慢性疾患が脳機能に及ぼした長期的影響

と、外科治療の効果を評価することに焦点を当てた。多様な病態を含む側頭葉てんかんなかで、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんは共通の画像所見を認める比較的均質な症例群と考えられ、症例数が多く、病像の把握、治療効果の評価を最も端的に把握することが可能である。現在までに静岡てんかん・神経療センターで外科治療を受けた海馬硬化を伴う側頭葉てんかん症例のうち、次の条件を満たす症例を抽出し、術前、術後の神経心理検査の結果、発作予後について検討を加えた。

- 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

上記基準を満たした128症例(男58/女70)を手術側(言語優位側(左)・非言語優位側(右))で2群に分け、比較を行った。表1に各群の症例数、手術時年齢(平均(標準偏差))、発症年齢(平均(標準偏差))、男



性別を示す。

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  $^{123}\text{I}$ -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、左または右側の内側側頭葉のてんかん原性が確認された。手術術式は、全例で、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。脳高次脳機能全般の指標として、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) の言語性 IQ、動作性 IQ を用い、術前と術後 2 年の検査成績および術前後の変化を検討した。

記憶機能評価には、ウェクスラー記憶検査改訂版 (Wechsler Memory Scale, Revised, WMS-R) を用い、WMS-R の言語性記憶指数、視覚性記憶指数、注意 / 集中指数、について、術前と術後 2 年の成績および術前後の変化を検討した。

群間比較および群内での術前術後の変化については必要に応じて paired-T test、 $\lambda^2$  test、ANOVA (analysis of variance) 分散分析を用い、有意差検定を実施した。

## (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。そのため、非侵襲的術前高次脳機能検査として、2012 年に難治側頭葉てんかんに対する外科手術適応ありと診断された 49 症例に対して、術前検査としてグラディエントエコー (GRE) 型 EPI 法での MRI 撮像を行い、課題終了後に SPM8 を用いた

統計解析を行い、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 で大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。

視覚課題を用いた fMRI による高次脳機能評価検査開発のため、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。

## C. 研究結果

### (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学的評価

表 1 に示すとおり、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。

Table 2 Preoperative cognitive scores

Test	Index	L-AHE	R-AHE	p value
WAIS-R/III				
	VIQ	78.8(11.6)	85.8(14.7)	<0.01
	PIQ	86.2(14.6)	84.7(15.6)	0.57
WMS-R				
	Verbal Memory	81.5(16.5)	90.4(18.6)	<0.01
	Vsual Memory	95.4(15.6)	96.1(15.6)	0.79
	Attention/ Concentration	89.1(15.3)	92.3(15.8)	0.26

Values are mean (SD)

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

表 2 に言語優位側 (左) と非言語優位側 (右) の各症例での検査成績を群別に示す。ウェクスラー成人知能検査、ウェクスラー記憶機能検査とも、対照群となる健常成人群の平均 = 100、1 SD = 15 であるのに対する各症例の成績の平均 (1 SD) で示している。言語優位側手術群では、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。

成人健常者群と比較すると、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

表 3 に言語優位側 (左) と非言語優位側 (右) の各症例での術前術後の検査成績変化を群別に示す。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、言語性記憶指数で術後に平均 -2.78 低下が見られたが術前と比較して有意な変化ではなかった。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

Table 3 Postoperative - Preoperative cognitive scores

		Post - Pre value	
		L-AHE	R-AHE
WAIS-R/III			
	VIQ	2.39(5.87)*	2.75(6.09)*
	PIQ	6.42(11.0)*	7.77(8.42)*
WMS-R			
	Verbal Memory	-2.78(14.2)	5.49(12.1)*
	Visual Memory	2.22(14.4)	2.00(15.2)
	Attention / Concentration	6.97(13.6)*	3.77(9.24)*

Values are mean (SD)

\* : p<0.01

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。

#### (2) fMRI による術前高次脳機能評価

非侵襲的手法である fMRI 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同時判定において、85% の症例で結果が合致した。これにより、fMRI 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、fMRI 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する範囲を予想し、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。

視覚課題による fMRI 検査を正常被験者 3 例に対して実施し、単純視覚課題による左右両側の一次視覚野および視覚連合野の活動を確認した。言語視覚課題を使った記録では左右両視覚野に活動を認めたが、言語優位側により高い活動が認められ、言語側判定検査としての有効性が確認できた。

#### D. 考察

##### (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

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) に対象を絞りと、幼少期に損傷を受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認めるという点で、他の内側側頭葉てんかんと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。

### 術前の高次脳機能評価

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が継続されていた。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、半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、言語優位側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、わが国においても外科治療を積極的に推進する障害の一因となってきた可能性がある。

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術後に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を示すことができた。

### (2) 術前高次脳機能検査としてのfMRIの有効性評価

本研究では、fMRIの臨床術前検査としての実用化のために、てんかん外科手術予定49症例で、言語優位側判定検査を行い、最も信頼度の高い言語優位半球同定法であるWadaテスト結果との比較で、85%の症例において判定が一致するという結果を得た。

また、MRIで器質的病変を認める3症例で、病変周囲に想定される脳機能に関する課題を用いてfMRI検査を実施し、病変と脳機能活動の解剖学的関係を画像として提示して切除範囲決定に有用な情報を提供した。3症例のうち本報告書の作成時点までに結果評価を行うことができた2症例において、術後障害の回避に成功した。これらの結果より、fMRIは術前高次脳機能検査としての有効性を有しているが、更なる精度向上が必要であることが明らかになった。

## E. 結語

本年度の研究においては、難治性側頭葉てんかんの中で海馬硬化を伴う側頭葉てんかん(MTLE-HS)に焦点を絞り、術前の高次脳機能を評価し、外科治療が高次脳機能に与える影響を詳細に検討した。

言語優位側(左)手術、非言語優位側(右)手術ともに、発作予後は良好であり、かつ、言語性IQ、動作性IQが術後に改善することが明らかになり、てんかん外科手術の疾患に対する治療効果を実証した。

非言語優位側手術では、記憶機能も改善することが確認され、外科治療を積極的に推進すべき基盤を得ることができた。これに対して、言語優位側手術においては、言語性記憶の術後の低下はわずかに認められるものの有意ではなく、MTLE-HSにおいては、外科治療を実施し、改善した他の高次脳機能を援用して機能回復、向上を図る可能性が示唆された。本研究により明らかにしたこれらの事項は、術後の記憶障害を回避あるいは最小限度に食い止め、かつ、外科治療を実施するための判断材料として極めて重要な知見である

術前の病歴、経過と術前高次脳機能評価を詳細に検討した結果、難治性側頭葉てんかんの症例の治療戦略に関しては、薬物治療が無

効である場合には、早期にMTLE-HSの鑑別を行い、MTLE-HSの診断が確定した時点で、速やかに外科治療の可能性、期待できる効果について患者に情報提供し、選択肢として提示することが望ましいと考えられる。

術前の高次脳機能検査としてfMRIは、非侵襲的かつ有効な検査手段であることを確認できており、臨床応用のために、さらに精度を向上させていく。

## G. 研究発表

### 1. 論文

1. Terada K, Umeoka S, Usui N, Baba K, Usui K, Fujitani S, Matsuda K, Tottori T, Nakamura F, Inoue Y. Uneven interhemispheric connections between left and right primary sensori-motor areas. *Hum Brain Map* 2012; 33: 14-26.
2. Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M. Temporal profile of amygdala  $\gamma$  oscillations in response to faces. *J Cogn Neurosci*. 2012;24(6):1420-33.
3. 白井桂子、寺田清人、井上有史。てんかん発作を診て勉強しよう。 *臨床神経* 2012;52:857-860.
4. 白井桂子、井上有史、十一元三。てんかん。齊藤万比古、金生由紀子編、子どもの強迫性障害診断・治療ガイドライン、星和書店、2012:152-9

### 2. 学会発表

1. Usui K, Terada K, Usui N, et al. Quantitative analysis of the difference among variety of cognitive functional indices before and after surgery of temporal lobe epilepsy. 13th Asian Oceanian Congress of Neurology.

Melbourne, Australia, June 2012

2. 白井桂子。てんかん発作を診て勉強しよう。第53回日本神経学会学術大会。教育講演。東京、2012年5月。
3. 白井桂子。てんかんの鑑別診断と急性症候性発作。第7回てんかん学研修セミナー。東京。2012年10月。
4. 荒木保清、白井直敬、馬場好一、松田一己、鳥取孝安、寺田清人、白井桂子、荒木邦彦、三原忠紘、井上有史。帯状回にてんかん原性病変を有した6例の外科治療。第46回日本てんかん学会。東京。2012年10月。
5. 松田一己、白井直敬、馬場好一、鳥取孝安、寺田清人、白井桂子、日吉俊雄、荒木邦彦、荒木保清、池田仁、重松秀夫、久保田英幹、今井克美、高橋幸利、井上有史。部分てんかん患者における3D-Arterial Spin Labeling (3D-ASL)法を用いたMRI灌流画像の臨床応用。第46回日本てんかん学会。東京。2012年10月。
6. 白井直敬、馬場好一、松田一己、鳥取孝安、寺田清人、白井桂子、荒木邦彦、荒木保清、三原忠紘、井上有史。Bilateral tonic facial contractionの局在性意義。第46回日本てんかん学会。東京。2012年10月。
7. 池田仁、日吉俊雄、白井桂子、西田拓司、小出泰道、山崎悦子、芳村勝城、中野友義、池田浩子、井上有史。音楽てんかんの1例。第46回日本てんかん学会。東京。2012年10月。
8. 荒木邦彦、寺田清人、白井桂子、馬場好一、白井直敬、荒木保清、松田一己、鳥取孝安、井上有史。側頭葉下面言語領野と後言語領野との神経結合。第46回日本てんかん学会。東京。2012年10月。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
分担研究報告書

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

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

分担研究者 馬場 好一

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 脳神経外科 部長

## 研究要旨

### 目的

難治てんかんの外科治療の目的は、十分な発作抑制であり、それと同時に術後後遺障害を可能な限り回避することである。MRI で病変を同定できない難治てんかんは、この2つを達成する上で、最も高度な治療戦略を要するものの一つである。

本研究は、外科治療の対象となる難治てんかんの中で、最も症例数の多い側頭葉てんかんに対する診断、治療技術の向上を目指している。本年度は、難治側頭葉てんかんの中で、MRI で異常を認めない内側側頭葉てんかんに焦点をあて、その臨床的特徴を明らかにするとともに、治療効果が高く、術後後遺症を最小とする術式を確立することを目指す。

### 方法

静岡てんかん・神経医療センターで2001年から2008年の間に外科治療を受けた症例のうち、次の条件で症例を抽出した。

- 1) 術前 1.5 Tesla-MRI 画像検査で異常所見無し
- 2) 頭蓋内留置電極を用いた脳波による発作時脳波で側頭葉内側からの発作起始を確認
- 3) 外科治療術式は選択的扁桃体海馬切除術
- 4) 2年以上術後経過を観察

これらの条件を満たす13症例について、病歴、発作症状、頭皮上電極による発作時脳波、頭蓋内脳波による発作時脳波活動の側方性、切除病理組織診、予後、術前術後の神経心理検査について、MRI で海馬硬化を認める対照群（21症例）と比較検討した。

### 結果

MRI で異常を認めない内側側頭葉てんかん群の術前検査での特徴は、既往として熱性けいれんが少なく、発症年齢の平均が高く、術前の全IQの平均が高いことで、これらの項目で対照群との間に有意差が認められた。頭蓋内脳波による発作時脳波を複数回捕捉、解析しても、発作起始部を一側に同定できない症例が54%を占め、対照群ではわずか5%であるのと明らかな相違が認められた。これらの症例では機能画像、発作時高周波成分分析などの結果も含め

て総合的に判断して切除側を決定した。術後2年以上の経過観察で、発作消失54%、発作頻度が著明に減少した症例と合わせると85%で良好な発作抑制効果が得られた。

## 結論

内側側頭葉にてんかん焦点を認めるてんかんの中で、MRIで異常を認めない内側側頭葉てんかん群は、海馬硬化を認める内側側頭葉てんかん群とは、異なった病態を示すことを明らかにした。MRIで異常を認めない内側側頭葉てんかん群においては、頭蓋内脳波検査による発作時脳波捕捉は外科治療戦略を決定する上で必須の検査であり、発作起始部が一側の内側側頭葉に同定されれば、選択的扁桃体海馬切除術で良好な発作予後を得られることを実証した。頭蓋内発作時脳波でも発作起始部の側方性を同定できない割合が高いため、より高度な診断が必要となるが、機能画像、発作時脳波の高周波成分の側方性などの検査結果を合わせて総合的に評価して切除側を決定すれば、選択的扁桃体海馬切除術で良好な発作予後を得られることを示した。

研究協力者：白井直敬、細山浩史、鳥取孝安、松田一己、三原忠紘（静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科）

## A. 研究目的

てんかん外科治療は難治性てんかんを対象としており、てんかん原性領域を切除することにより、発作の治癒を図ることを目的とするものである。診断機器や診断技術の進歩発展により手術成績は向上しており、諸外国では症例によっては早期に外科治療を実施することが望ましいとの方針を採る施設が増えている。たとえば、側頭葉てんかんは症候性部分てんかんの中で最も頻度が多く、外科治療においても70%以上を占める。一昨年および昨年度までの本研究において明らかにしたとおり、十分な術前評価をもとに的確な手術治療が実施されれば80%に近い症例で発作が消失し、良好な予後が得られる。

このように外科治療の有効性が高まっているにもかかわらず、日本においてはてんかん治療の第1選択は主として薬物の使用であり、外科治療は、薬物療法が奏効しない場合にとるべき治療法と位置づけられる傾向にある。その一因としては、外科治療の適応とな

るてんかんについての理解・情報不足が患者のみならず医療者にも存在することが考えられる。その結果、外科治療を選択される症例数は少数となり、さらに、それに起因する知見の蓄積不足が生じているのが現状である。

てんかん外科治療は、悪性腫瘍の切除とは異なり、可能な限り現存する脳機能を温存しつつ発作を消失させることが求められる。そのためには、てんかん原性領域を確実に同定した上で、切除範囲を必要かつ最小限とすることが必須である。しかしながら、てんかん原性領域の同定、ならびに必要最小限の切除範囲の決定は必ずしも容易ではなく、診断装置・設備、および医療者の技術・判断力の双方において高度な水準が求められる。

難治側頭葉てんかんと診断された症例において、切除範囲を検討するうえで、術前の画像診断は有用である。内側側頭葉てんかんでは、MRIで一側の海馬硬化が確認できれば、選択的扁桃体海馬切除術の適応となる。一方、MRIで病変を同定できない症例は、切除範囲の決定に困難を伴う。てんかん原性領域を画像上同定し得ない場合における外科治療の選択肢の一つとしては拡大手術がある。十分に広範囲を切除できるならば、てんかん原性領域が切除範囲内に含まれる確実性が高くな



り、発作の完全な抑制を達成しうるからである。しかし、側頭葉は、記憶機能を含め重要な高次脳機能が局在するため、拡大手術を選択すれば重要な機能領域が切除範囲に含まれてしまう可能性があり、術後後遺症の危険性を考慮する必要がある。このような状況から、これまで、MRI で病変を同定できない難治側頭葉てんかんは、外科治療を見送られるか、または、後遺障害の危険性を前提とした拡大手術で治療されてきた例が多いと考えられる。

最近、てんかん外科治療を積極的に推進している欧米諸国においては、MRI で病変を同定できない難治側頭葉てんかんに対して、後遺障害を回避しつつ、有効な発作抑制を図る外科治療を目的として詳細な検討が行われつつあり、複数の病態（内側型、外側型、内側 - 外側型、側頭極型、側頭葉 +（プラス）型など）が存在することが認識されるようになった。これらのサブグループごとに適切な切除術式が異なることは容易に想像され、このような分類と個々の分類項目ごとの特質の把握は大きなメリットをもたらすであろう。

しかし、診断技術および症例数双方の観点から、わが国において、これらのサブグループ分類による検討を実施することは容易ではない。これらのサブグループ分類には頭蓋内電極による侵襲的検査が必要であるが、実施可能な施設は限られている。また、欧米諸国と比較しててんかん外科手術数が少ないわが国においては、側頭葉てんかんの様々なサブグループに関して解析が可能な症例数を集積することが極めて困難であることは想像に難くない。

当施設では、1983 年から、現在まで 1000 例を超える症例のてんかん外科治療に取り組んできており、側頭葉てんかんのサブグループ全てではないが、一部については十分な検討を行える症例数の蓄積がある。3 年

間に及ぶ本研究の平成 22、23 年においては、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。今年度は、MRI 所見を認めない症例の術前検査、手術手技の選択の指針に資することを目的とし、MRI 画像では病変が同定できず、非侵襲的検査のみでは診断と外科治療戦略の決定が困難であった内側側頭葉てんかんの外科治療症例に関して、病態の特徴などについて詳細に検討を行った。さらに、MRI 画像で内側側頭葉構造に病変を認めない症例と、病変を認める症例とを対比し、特に術前診断における観点、判断基準などを提示した。

## B. 研究方法

### 症例

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、1) 術前の 1.5tesla - MRI で病変が認められず、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を認め、3) 選択的扁桃体海馬切除術が施行され、4) 術後 2 年以上追跡調査を実施した、という条件を満たした 13 症例(男性 9 名、女性 4 名)を対象とした。手術時の年齢は 14 ~ 46 歳(平均 32.7)であった。対照群として、術前 MRI で一側の海馬硬化を認めたとが、非侵襲的検査ではてんかん焦点側の判定が困難であるために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 21 症例を用い、両群の比較検討を実施した。

### 術前評価

慢性硬膜下電極留置術実施前に、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。なおMRIの磁場強度は1.5 teslaであり、スライス幅5mmで、T1強調、T2強調、及びFLAIRシーケンスの水平、冠状、及び矢状断を撮像した。

### 頭蓋内留置電極による頭蓋内脳波記録

頭蓋内脳波記録に用いた硬膜下電極は、Ad-tech社製、直径2.3mm、記録面4.15mm<sup>2</sup>、極間10mmのストリップ型または格子型であり、各症例の術前検査結果に従って留置した。頭蓋内脳波で用いた基準電極は、前述したAd-tech社製のストリップ型電極であり、電極の記録面を外表に向けて、前頭部正中の帽状腱膜下、頭蓋外に置いた。電極位置は頭蓋部X線像および、頭蓋内電極除去術前のMRIで確認した。

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(日本光電製 EEG-1000)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、高周波成分(HFO/VHFO)記録は、サンプリング周波数10,000Hz(10kHz)とした。10kHz記録時は、脳波計の記録容量の限界のため16チャンネルのみ同時記録した。

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。発作間欠期は、発作と20～40分以上の間隔があることを条件とした。

高周波成分のピークはモニタ上で同定し、デジタル脳波解析プログラム(日本光電製、

EEG-1000)で周波数、振幅を測定した。高周波成分の判定基準は、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、4)周波数が200Hzを超えている、の4項目とした。高周波成分が記録された電極位置、持続時間、出現様式についても計測を行った。

### 切除標本の病理組織診

各症例において、病歴、臨床症状、頭蓋内脳波検査結果、神経放射線学的検査結果を総合的に判断して、てんかん外科治療を実施した。切除標本は、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、頭皮上電極による脳波記録、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. 研究結果

### (C-1) 術前評価

#### 病歴

MRIで異常所見を認めない内側側頭葉患者群(normal MRI群)と、MRIで左または右の海馬硬化(Hippocampal Sclerosis)を認める対照群(HS群)の臨床的特徴を表1に示す。normal MRI群は、発症年齢の平均が15.5歳(8～27歳)、家族歴でてんかんまたは熱性けいれんがあるのは3/13症例、既往歴としての熱性けいれんが2/13症例、術前ウェクスラー成人知能検査における全IQ

	MTLE with normal MRI (n=13)	Control (n=21)	p- value
Sex(M/F)	9/4	7/14	
Age at seizure onset	8-27 (mean 15.5)	1-19 (mean 8.6)	p<0.01
Side of surgery (Rt/Lt)	6/7	11/10	NS
Family history of Epi/FC	3	7	NS
Febrile convulsions	2	14	p<0.05
FSIQ	65-114 (mean 93.3)	51-100 (mean 76.1)	p<0.01

表1 Normal MRI 群と対照群 (HS 群) の特徴

の平均が 93.3 であり、頭蓋内脳波検査の結果、右側手術を実施された症例 6、左側手術を実施された症例が 7 であった。

HS 群と比較して有意な差を認めたのは、発症年齢、熱性けいれんの既往の有無、全 IQ であった。発症年齢は normal MRI 群で HS 群より高く (HS 群では 8.6 歳 (1 ~ 16 歳))、normal MRI 群は側頭葉てんかんとしてはやや発症年齢が高いことが示唆された。熱性けいれんの既往は、HS 群では 14 症例 (66%) で認められるのに対し、normal MRI 群では 2 例 (15%) に限られていた。このことにより、normal MRI 群では、熱性けいれん重積による海馬へのダメージは、てんかん発症の主要因ではない可能性が示唆された。術前の全 IQ は normal MRI 群で有意に高く、MRI 画像上明らかな異常を認めない内側側頭葉構造の症例では、てんかんによって生じる脳高次機能に対する慢性的影響は比較的軽微である可能性が示唆された。手術側、家族歴は両群で有意差を認めなかった。

#### 発作症状

normal MRI 群では単純部分発作 (意識減損のない発作) が全例で認められた。単純部分発作の症状は、自律神経徴候 (主として上

行性の上腹部不快感) が 6/13 症例、精神徴候 (既視感など) が 5/13 症例で認められた。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 (8/13 症例)、一点凝視と動作停止が約 1/3 (4/13 症例) で認められた。

HS 群との違いは、normal MRI 群では全例で単純部分発作を認めたことであった。HS 群では 7 症例で単純部分発作がなく、複雑部分発作のみを認めた。単純部分発作は、脳神経細胞の発作時異常活動が比較的限局した領域にとどまり、意識維持に関わる脳領域に及んでいないために生じると考えられる。normal MRI 群と HS 群は、発作時脳神経細胞異常活動の拡大様式に差があることが示唆された。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。

#### 頭皮上脳波所見

頭皮上脳波による発作間欠時てんかん性放電は、10/13 症例で両側頭部に認められ、残り 3 例のうち 2 例は右側頭部のみ、1 例では発作間欠時てんかん性放電を認めなかった。発作時脳波では、10/13 症例で一側の

側頭部に、3/13 症例で両側頭部に発作時脳波活動が認められた。HS 群では、全例で両側頭部に発作時脳波活動が認められた。

### 頭蓋内留置電極による頭蓋内脳波所見および切除側の決定

全症例で頭蓋内脳波記録中に複数回の発作が記録された。発作時脳波活動を、側頭葉内側において（1）側方性を同定できる場合、（2）両側または判定困難な場合、に分類すると、（1）が6 症例、（2）が7 症例であった。HS 群では（1）が17 例、（2）が1 例であった。HS 群と比較すると、normal MRI 群では、発作時脳波活動が一側に限定されず、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。

normal MRI 群の中で、サンプリング周波数 10kHz 記録で発作時脳波記録を実施し、現時点までに解析が終了している1 症例で 200Hz を超える高周波成分を認めた。

頭蓋内発作時脳波でてんかん焦点側を同定できた症例は、てんかん焦点側に選択的偏桃体海馬切除術を実施した。発作時脳波活動のみではてんかん焦点側が判定困難であった症例は、発作時臨床症状、SPECT 等の機能画像所見を含めて総合的に検討して切除側を決定し、選択的偏桃体海馬切除術を実施した。

### (C-2) 術後評価

#### 切除標本の病理組織診

術前画像では異常を認めなかった normal MRI 群で各症例の切除標本の病理組織診を実施し、1 例で海馬硬化を認めた。この症例は、10kHz で記録した頭蓋内脳波中に発作時脳波で HFO を認めた症例であった。normal MRI 群の残りの症例では切除標本に明らかな異常は認められなかった。

術前 MRI で側頭葉内側構造に異常が認められた対照群では、全例で海馬硬化が確認さ

れた。

### 追跡調査

術後 3～8 年の追跡調査時の発作状況は Engel's class I（発作なし）が7 症例、class II（稀発発作のみ）が4 例、class III（発作頻度減少）が1 例、class IV（術前と変化無し）が1 例であった。対照群である HS 群では術後 2～8 年の追跡調査時の発作状況は class I が17 症例、class II が1 症例、class III が3 症例で、class IV は無かった。術後成績については、「発作抑制または著明減少」が11 例で、良好な結果が得られており、対照群と比較し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が可能であった10 症例では、8 例で術前術後成績に有意な変化を認めず、1 例で有意な改善、1 例で有意な低下を認めた。有意な改善を認めたのは右（非言語優位側）手術症例、有意な低下を認めたのは左（言語優位側）手術症例であった。対照群では14 症例で術前術後のウェクスラー記憶検査が実施されており、13 例で術前術後成績に有意な変化を認めず、右（非言語優位側）手術の1 例で有意な低下を認めた。

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。

### D. 考察

#### (D-1) てんかん外科手術の戦略策定の基本

##### (D-1-1) 術前診断検査による側方性の判定

個別の検討に入る前に、まず、側頭葉てんかん外科治療戦略の基礎的事項を確認しておく。