

難治性側頭葉てんかんにおいては、外科手術が有効であるというエビデンスが確立している (Wieb et al, 2001)。しかしながら、側頭葉内側構造は記憶機能に重要な役割を果たしているため、両側切除は重篤な記憶障害を引き起こす。従って側頭葉切除は一側に限定して実施する必要がある。側方性を誤って切除すれば、発作抑制を得られないのみならず、後遺症として記憶障害が生じる危険性が高い。また、側方性の判断が正しい場合においても、てんかん原性領域が切除範囲に含まれていなければ、発作抑制は得られない。てんかん外科治療の切除対象側および切除範囲の決定には、適切な術前検査、および検査結果の正しい評価が必要である。

(D-1-2) 術式の選定

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。しかしながら、これまでの本研究の成果として明らかとなったように、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。例えば、本研究の初年度で示したように ATL では、言語優位側である左側手術群において、術後に記憶機能障害を生じる頻度が高くなる傾向が認められている。従って、外科治療を行う場合には、単純な一般化、定式化をすることなく、症例ごとに十分な術前の検査、評価を行い、てんかん発作抑制効果を十分に得られ、かつ術後障害の可能性の低い手術方法を選択することが重要である。

(D-2) MRI 所見を認めない症例における術前検査

MRI において異常所見を認めないという

ことは、てんかん原性領域を画像という解剖学的情報で特定することができないことを意味する。てんかん原性領域に関して非侵襲的検査結果による解剖学的手がかりが無い状況において、脳内の3次元空間的情報を把握する手法として最も有力なものは、頭蓋内脳波である。頭蓋内脳波で発作時脳波活動が捕捉できれば、てんかん原性領域がほぼ直接的に同定可能となるため、極めて精度が高い検査方法である。ただし、慢性頭蓋内電極の留置を必要とする検査であり、検査のために開頭手術という侵襲的手段を用いることになる。

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。個々の症例ごとに特徴あるいは相違は存在するが、このことは何らかの共通の指針ないしは基準が不要であるということではない。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のが重要であり、何らかの明確な基準が必要であると考えられる。当静岡てんかん・神経医療センターでは、てんかんの外科治療において、MRI で異常所見を認めない症例に対しては頭蓋内脳波検査を必須としている。これは、

- ① 臨床症状と頭皮上脳波所見に基づき、発作焦点が側頭葉に存在すると推定されるが、非侵襲的検査では側方性を判断するのに十分な所見が得られない場合
- ② 側方性の判断は可能であるが、非侵襲的検査では切除範囲を限定できない場合

などが存在することを勘案してのことである。したがって、MRI 所見を認めない側頭葉てんかんにおいては、頭蓋内電極による頭蓋内脳波により発作時脳波を捕捉、記録し、

その結果に基づいて切除側、切除範囲を決定することになる。

(D-3) MRI 所見を認める症例における術前検査

MRIにおいて所見を認め、発作時臨床症状、頭皮上脳波などのほかの検査から示唆されてんかん原性領域と矛盾がない場合には、画像という視覚情報が、手術戦略を検討する上で有力な手がかりとなりうる。

前項において述べたように、頭蓋内脳波はてんかん原性領域を診断する上で最も正確な方法であるが、これを活用するためには、慢性頭蓋内電極の留置を必要とする。このような侵襲的術前検査の省略が可能であるならば、患者への負担軽減の観点からは、たいへん望ましいことであり、また、医療資源の観点からは、検査のために相当程度の日数を要する入院、必要な医師ならびに検査スタッフの労力などを軽減できることから、同様に望ましいといえる。しかしながら、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ことと必ずしも等価ではない、と考えるべきであろう。頭蓋内脳波を省略することの大前提は、この侵襲的検査（頭蓋内脳波）のデータがなくても、てんかん原性領域が特定できること、ならびに切除範囲を正確に判定できることである。

もし頭蓋内脳波検査の要否の判断に変動が存在するようであれば、治療の質を安定的に保証することができない。従って、明確な基準を設けることが不可欠である。静岡てんかん・神経医療センターでは、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、次の4要件を定めている。

- 1) 蝶形骨電極を含む頭皮上脳波で、単純部分発作中または、複雑部分発作の開始時点で、限局したてんかん性放電を一側の蝶形骨電極で認める。
- 2) 頭皮上脳波で、発作間欠期に一側の側頭葉前部で棘波を認める。もし、左右それぞれの側頭葉前部から別々に発作間欠期棘波を認める場合は、どちらか一側の棘波の出現頻度が80%以上。
- 3) 発作起始部における臨床症状が自律神経徴候である
- 4) MRIによる神経画像検査で、一側の側頭葉内側構造がT2延長を示すか、または、側頭葉内側に腫瘍性病変を認める。

上記の4条件を満たしているならば、切除すべき解剖学的構造を画像検査で同定することが可能である。すなわち、この条件を満たすならば、頭蓋内脳波の検出という侵襲的検査を含めない手術戦略の策定が可能となる。

当施設では、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きた。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きており、これらの条件設定の妥当性は確認できていると言ってよいであろう。

(D-4) 難治側頭葉てんかんサブグループの治療の実際例

(D-4-1) 頭蓋内脳波検査によるてんかん原性領域の特定と切除範囲の決定

MRI 所見を認めない側頭葉てんかんの症例は、前項において示した頭蓋内脳波検査省略の条件のうち(4)を満たさない症例である。てんかん外科治療が、発作抑制と可能な限りの機能温存を求められるものであることから、このような症例は、他の3条件を満たしていたとしても頭蓋内脳波によるてん

かん原性領域同定を実施して、治療の質の確保および安全を図ることが必要であると考えられる。

(D-4-2) 選択的扁桃体海馬切除術による内側側頭葉てんかんの発作抑制効果

本研究の対象症例は、術前 MRI 検査では内側側頭葉構造の異常が同定されないにもかかわらず、頭蓋内脳波記録で内側側頭葉起始の発作時異常脳波活動が確認され、内側側頭葉てんかんと診断された。選択的扁桃体海馬切除術による外科治療で 54% の症例で発作が消失し、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、術後に良好な発作予後が得られた。

術後の切除組織標本の病理検査では、13 例中で 1 例のみに海馬硬化が認められ、他の 12 症例においては海馬そのものには異常が認められなかった。このことは、海馬に病変が認められない内側側頭葉てんかん症例においても、選択的扁桃体海馬切除術を適用することにより発作の抑制が得られたことを示している。

このメカニズムに関しては、てんかん発作における局所脳神経細胞の異常活動がネットワークを介して広がるという学説により説明することができる。内側側頭葉構造は、てんかん発作の脳内ネットワークの中心であるとされている。海馬以外にてんかん原性領域が存在する場合においても、海馬およびその周辺構造が、神経細胞群の発作時異常活動の脳内ネットワークの中継点として作用している可能性がある。したがって、選択的扁桃体海馬切除術はてんかん発作時の異常神経細胞活動の脳内ネットワークを遮断することにより、発作時異常活動の拡大を抑え、その結果として発作抑制効果をもたらしたと考えられる。

(D-4-3) 選択的扁桃体海馬切除術における術後記憶機能温存

MRI 所見の認められない内側側頭葉てんかんでの外科治療においては、画像による手がかりなしに切除領域を決定する必要があり、切除に起因する後遺症としての術後機能障害に関して十分に検討しておく必要がある。この normal MRI 群の中で 10 症例において、術 2 年後にウェクスラー記憶機能検査を実施した。

術前と術後の記憶機能の比較において、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 9 例であるのに対し、記憶機能の低下を認めたのはわずかに 1 例であった。このことから、選択的扁桃体海馬切除術の適用により術後の記憶機能への影響は最小限に抑えることができたと考えられる。

なお、記憶機能低下を認めた 1 例は、言語優位側の手術症例である。言語優位側の手術では、発作抑制という治療効果と術後記憶障害というリスクの双方を十分に考慮、検討することの重要性を示している。

(D-5) 頭蓋内脳波利用技術の高度化の可能性

今回の研究で対象とした normal MRI 群の 1 例は、頭蓋内脳波検査で左右両側から発作時脳波活動が独立して記録された。従来であれば、両側側頭葉にてんかん原性が存在すると判断され、切除術適応なしという結論となる症例であった。しかしながら、頭蓋内脳波の発作時脳波活動を詳細に検討した結果、発作時高周波成分 (high frequency oscillation、HFO) が一側に限局して生じていることが確認された。術前検査としての HFO の適応は研究段階ではあるものの、本研究の 22 年度の報告に記載したとおり HFO が検出された 11 症例中 9 例において、その出現部位が

てんかん発作の起始部位と重複していることを見出しているため、この症例においても HFO が確認された側の選択的扁桃体海馬切除術を実施した。現在まで術後経過は良好である。なお、本症例の切除標本の病理組織診で、海馬硬化が確認できたことから、MRI では同定困難な微小な海馬組織構造の変化が本症例のてんかん原性領域を形成していたことが推定された。

HFO の検出が内側側頭葉てんかんの発作発射起始側の判定、てんかん焦点の同定に有用な新手法として利用できる可能性を示しており、難治側頭葉てんかんのサブグループへの高度な頭蓋内脳波利用技術としての重要性を内在している。

E. 結論

● MRI で異常所見を認めない場合の外科治療の選択方針について

側頭葉てんかんの中で、MRI で異常所見を認めない内側側頭葉てんかんサブグループ (normal MRI 群) は、手術戦略を立てにくい患者群ではあるが、臨床症状、頭皮上脳波検査で側頭葉が発作焦点であることが強く示唆される場合には、外科治療は有効な治療方法となりうる。

側頭葉切除は、一側に限定して実施する必要があるという基本は共通である。MRI 所見を認めない症例においては、てんかん原性領域の特定および切除範囲の決定のために、慢性頭蓋内電極の留置による頭蓋内脳波による発作時脳波の捕捉と評価が必要である。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) は、手術後の発作抑制効果についての差はないが、術後記憶障害の回避という観点

からは、選択的扁桃体海馬切除術の方が有利である。

画像所見が明らかな症例と比較して、切除範囲の決定に高度な診断技術が必要であり、的確で十分な術前検査を実施したうえで手術を実施することが必須である。術前のみならず術後評価についても十分な治療実績を持つ医療施設においてのみ実施されるのが望ましいであろう。

● MRI 所見を認める場合の術前検査について

このようなケースにおいては、

- 1) 蝶形骨電極を含む頭皮上脳波で、単純部分発作中または、複雑部分発作の開始時点で、限局したてんかん性放電を一側の蝶形骨電極で認めること
- 2) 頭皮上脳波で、発作間欠期に一側の側頭葉前部で棘波を認めること。(ただし、左右それぞれの側頭葉前部から別々に発作間欠期棘波を認める場合は、どちらか一側の棘波の出現頻度が 80% 以上であること)
- 3) 発作起始部における臨床症状が自律神経徴候であること
- 4) MRI による神経画像検査で、一側の側頭葉内側構造が T2 延長を示すか、または、側頭葉内側に腫瘍性病変を認めること、

という 4 条件を満たす場合には、頭蓋内脳波の検査を省略することが可能である。

● 検査技術の進歩

MRI 所見が認められず、さらに、頭蓋内脳波記録において両側からてんかん性の活動が観察されるというような、きわめて難易度の高い側頭葉てんかんのケースが実際に存在する。このように側方性の判定が極め

て困難な場合には、頭蓋内脳波記録において発作時脳波の高周波成分 (high frequency oscillation、HFO) の検出が有用である。

HFO が検出される側はてんかん原性領域を含む側である可能性が高く、この片側の切除を行うことにより、術後の発作抑制が得られている。今後、難治側頭葉てんかんのサブグループへの高度な頭蓋内脳波利用術前検査技術として有望であるといえよう。

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. Fujitani S, Matsuda K, Nakamura F, Baba K, Usui N, Tottori T, Mihara T, Terada K, Usui K, Inoue Y, Kajita Y, Wakabayashi T. Statistical parametric mapping of interictal 123I-iomazenil SPECT in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* doi: pii: S0920-1211(13)00093-4. 10.1016/j.epilepsyres.2013.03.008
3. Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: Results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. *Brain Dev.* doi:pii: S0387-7604(13)00103-4. 10.1016/j.braindev.2013.02.004

2. 学会発表

1. Xiao Ping Du、白井直敬、寺田清人、馬場好一、松田一己、鳥取孝安、井上有史。Semiological and electroencephalographic features of mesial temporal lobe epilepsy with amygdalar lesion. 第46回日本てんかん学会。東京。2012年10月。
2. 白井直敬、馬場好一、松田一己、鳥取孝安、井上有史、三原忠紘。症例1：内側側頭葉てんかんの症例。第46回日本てんかん学会。東京。2012年10月。
3. 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。
4. 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。
5. 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。
6. 小川理世、松田一己、伊藤智城、山口解冬、白井直敬、馬場好一、鳥取孝安、今井克美、高橋幸利、井上有史。安藤久美子、石蔵礼一。脳溝の左右差を利用した乳児期MRIにおける限局性皮質形成異常の検出。第46回日本てんかん学会。東京。2012年10月。

7. 荒木邦彦、寺田清人、臼井桂子、馬場好一、臼井直敬、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
なし

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

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

分担研究者 寺田 清人

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 医長

研究概要

背景

大脳は数百億の神経細胞の総合体であり、それぞれの神経細胞が平均数万個のシナプスを持つ巨大なネットワークを構成している。このネットワークは、脳の機能領域間の連携を理解する上でも、てんかん外科治療戦略を検討する上でも念頭におく必要がある。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って発作抑制を図るものであり、てんかん原性領域の中あるいは近傍に脳機能領域が存在して切除範囲に含まれてしまう場合は、外科治療により術後障害を生じる可能性が高い。また、機能領域が切除範囲に含まれない場合でも、てんかん原性領域切除の際に機能領域間の線維連絡が切断されれば術後障害が生じる危険があるからである。

目的

てんかん外科治療後の機能障害の回避を可能にするため、脳機能領域間のネットワークを明らかにする電気生理学的検査手法の開発を目指す。

方法

難治てんかんの外科治療目的で、てんかん原性領域同定のために慢性頭蓋内電極を留置した症例において、皮質電気刺激検査により、言語機能領域を同定した。側頭葉底部と、シルビウス裂後方に言語機能領域が確認された4症例において、一方の言語機能野に電気信号を印加し、他方の言語機能野で皮質間誘発電位を記録するという手法で、皮質間誘発電位の有無、波形、潜時、振幅、について解析を実施した。

主要な結果と意義

側頭葉底部言語機能野とシルビウス裂後方言語野の両部位とも、皮質電気刺激で物品呼称障

害が誘発され、視覚言語処理に両言語機能野が関与していることが確認された。両言語機能野間に双方向性の皮質間誘発電位が記録でき、どちらを刺激側、記録側にするかによって、波形、ピーク潜時、振幅に違いが認められた。潜時から、単シナプスではなく、複数シナプス経路、または、小径線維による連絡である可能性が示唆された。言語機能野間連絡を電気生理学的に確認することができ、同手法が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。

研究協力者：荒木邦彦、臼井桂子、荒木保清
(静岡てんかん・神経医療センター)

A. 研究目的

てんかん外科手術は、薬剤療法で十分な治療効果を得られない難治てんかんにおいて、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ものである。術前検査の目的は、このてんかん原性領域を特定し、切除範囲の決定を可能にすることである。てんかん原性領域を完全に包含する広範な切除が可能であるならば、発作の抑制は確実なものとなるが、実際には様々な制約から、切除範囲を必要最低限にとどめなければならない。例えば、てんかん原性領域あるいは隣接する領域が、直接に重要な脳機能を司っている場合や、離れた領域の機能発現に必須の情報信号伝達経路となっている場合などは、切除により術後機能障害を生じる危険性がある。従って、これらの状況を如何に正確に把握して切除範囲を特定できるかが重要な課題となる。

脳の複雑さをもたらしている最大の要因の一つは、膨大な数の神経細胞により構成されるネットワークの存在によるものであると言える。例えば、左右の半球は脳梁により接続されており、この部分にはおよそ2億個の神経線維が通っている。脳においては、特定の機能、たとえば、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）の解剖学的機

能局在が確認されている。しかしながら、これらの機能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。感覚野、運動野においては機能重複あるいは階層的処理機構があることが知られている。また、これらの主要な機能分担領域には、それぞれ隣接する領域に連合野と呼ばれる領域が存在し、これらの連合野においては、軸索を經由して他の皮質領域が発信した情報が集められ、それに基づいて複雑な判断、動作、反応などにかかわる処理がなされている。

ネットワークの概念は、てんかんという疾患においても注目されている。てんかん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、本研究の対象である側頭葉てんかんにおいても、側頭葉およびこれを含むネットワークで把握することを要する場合には、側頭葉そのものの理解のみならず、他の皮質、他の機能領域の理解も見逃すわけにはいかない。

てんかん原性診断の精度向上というものを上記の観点から捉えるならば、ある脳領域が他の脳領域とどのようにネットワークを形成しているかを如何に把握するかということが中心的な課題である。皮質間ネットワークについては、機能的磁気共鳴画像（fMRI）、ト

ラクトグラフィ、あるいは、ポジトロン断層法 (PET) 等非侵襲的手法による研究の報告が存在するが、これらの手法は、時間解像度の限界や、機能固有領域と二次的関与領域の区別が困難なこと等、得られる情報の質的評価が十分でない点もあり、外科治療のための情報を必要かつ十分に得られる方法とはいえない。

そこで本研究においては、精度の高い検査方法の開発とその実効性の検証を目指し、頭蓋内脳波における皮質間ネットワークの検討を行った。具体的には、皮質電気刺激法と誘発電位検出法とを組み合わせる方法を試行することとした。皮質電気刺激は、脳機能野同定の手法として臨床的に確立された手法であるが、頭蓋内留置電極を用いる必要があることから、当施設のような脳神経外科学、神経内科学、精神神経学を専門領域とする研究者の共同作業が可能であることを要件とする。皮質間誘発電位は、頭蓋内留置電極を用いて特定の脳部位に弱い電気信号を与え、それによって解剖学的に離れた他の脳部位で生じる反応をその部位に留置された頭蓋内電極から記録する方法であり、皮質間線維を介した皮質同士のつながりを直接的に、かつ、電気生理学的に証明する方法である。

本研究では、前年度までにネットワークの検証に関して、一次運動野を対象として解析を実施した。一次運動野は、最も基本的な機能領域で、比較的個体差が少なく、信頼性の高い結果が得られやすい。これに対して、最終年度である今年度は高次脳機能を司る領域を含むネットワークを対象として取り組んだ。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誘発電位記録で精査す

ることを目指した。

高次脳機能に関しては、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ことが推測される。このため、本研究ではネットワークのあり方の検証とともに、電気生理学的検査手法の検出能力そのものの評価も合わせて考えた。

具体的には、頭蓋内硬膜下、脳軟膜上に留置された電極のうち、側頭葉底部言語野に関連する電極を抽出して微弱な電気刺激を加えて、解剖学的に離れた位置に存在する言語関連領域で記録される誘発電位の位相、電位、潜時を解析し、次の項目の臨床的意義を検討した。

- (a) 頭蓋内留置電極を用いた皮質電気刺激による言語機能野の同定
- (b) 複数の言語野が同定された場合、言語野間の皮質連関の有無の検索
- (c) 皮質間連関の方向性
- (d) 皮質間連関の潜時、
- (e) 皮質間連関の形態的特徴 (位相、振幅電圧など)
- (f) 皮質間連絡の分布の把握 (電極位置)

B. 研究方法

非侵襲的検査によって側頭葉にてんかん原性が推測される薬剤難治性てんかん症例 4 例 (男性 2、女性 2、手術時年齢 18 ~ 46 歳) を対象とした。

全症例で、非侵襲的術前検査として、病歴、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、及び神経心理学的検査を評価した。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。非侵襲的術前検査において、てんかん原性領域の同定が困難であったために、頭蓋内に硬膜下電極を留

置いて、頭蓋内脳波を記録し、てんかん原性領域の同定を行った。さらに、術前検査として、全症例で Wada テスト（内頸動脈プロポフォール法）により言語優位半球を判定した。

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 4.15 mm²、極間 10mm のストリップ型または格子型であり、てんかん原性領域を含む領域に、定型的に留置した。電極留置部位は、2 症例では左右それぞれの半球、2 症例では左半球に、側頭葉底面に 2 x 6 の格子型電極、側頭葉前部に 1x6 のストリップ型電極、側頭葉から放射状に前頭葉、頭頂葉、後頭葉に向かって 4 本のストリップ型電極を留置し、症例によっては、てんかん原性領域同定に必要と判断された部位に格子型電極を設置した。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 とした。電極の位置は、頭部単純 X 線像および MRI で確認した。

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。50Hz の極性交互の矩形波（持続時間 0.3 ミリ秒）（日本光電製 SEN-3301/SS104）で 2 電極を 1 秒間～5 秒間刺激し、電気刺激により運動反応が得られた場合は運動野、感覚反応が得られた場合は感覚野と判断した。運動野、感覚野に関しては反応のあった 2 電極はさらに、非機能野に位置するレファレンス電極を用いて 1 電極ずつ刺激して、どちらが機能野であるかを確認した。

皮質間誘発電位検査は、てんかん原性部位同定等の臨床検査終了後に実施した。検査は、覚醒安静時、ベッド上座位の姿勢で実施した。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、一定電流、1 Hz の極性交互の矩形波（持続時間 0.3 ミリ秒）（日本光電製 SEN-3301/SS104）を与え、解剖学的に離れた他の言語野から誘発電位を記録した（例：側頭葉底部言語野に電気信号を印加し、シルビウス裂前方（または後方）言語野で誘発電位記録）。電流は、臨床検査で言語反応を誘発した強度の 80% とした。何らかの臨床症状が生じる場合にはさらに電流を下げた。

皮質間誘発電位は筋電図・誘発電位検査装置（Neuropack sigma、日本光電製）で記録した。サンプリング周波数は 5000～10000Hz、ローカットフィルターは 10Hz、ハイカットフィルターはサンプリング周波数に応じて 2000～5000Hz に設定した。皮質脳波は非機能野に位置する電極をレファレンス電極として記録した。皮質間誘発電位は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。

（倫理面への配慮）

本研究は、倫理委員会の承認を得て実施しており、参加者に対しては、口頭および文書で研究内容について説明を行い、書面による同意を得て実施した。得られたデータについては匿名化して解析を実施した。

C. 研究結果

症例は全員右利きで、電極留置術前に実施された Wada テストで言語優位側は左半球と判定された。全症例で電気刺激により言語反応（失語）を生じる電極が同定された。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うち、シルビウス裂

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。

4症例全例で再現性を持った皮質間誘発電位を確認できた。皮質間誘発電位は、側頭葉底部言語野上の電極を刺激電極とした記録ではシルビウス後方言語野の99電極で記録され、シルビウス後方言語野上の電極を刺激電極とした記録では側頭葉底部言語野の33電極で記録された。

波形

得られた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。

皮質間誘発電位の潜時と振幅

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. 考察

本年度の研究では、解剖学的に離れた位置に存在する複数の言語機能領域の連携、連関の有無やその程度を把握すること、ならびにそのための検査手法自体の検出能力の臨床的評価を合わせて行った。具体的には、特定の皮質領域に電気信号を印加し、異なる皮質部位にある機能領域で皮質誘発電位を検出するという手法を用い、信号・情報の伝達の状況を把握することにより、ネットワークとしての特徴の検証を試行した。

(D-1) 複数領域が関与する視覚言語機能

一般に、脳皮質上に局在する機能野は、脳硬膜下に留置した複数の電極を用いた皮質電気刺激検査によって同定する。言語機能野は、皮質電気刺激によって言語機能の一時停止（例：失語、物品呼称障害など）が生じることで同定できる。今回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、シルビウス裂後方（いわゆるウェルニッケ野）にも言語機能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後方言語野の双方において電気刺激検査で一過性物品呼称障害が確認された。

物品呼称という機能を、脳内での信号・情報処理の過程（ステップあるい段階）という観点で考えるならば、概略としては、視覚提示された物品を知覚認知し、何であるかを同定し、名称を想起し、発話する、という複数の過程が存在すると推測される。電気刺激により物品呼称障害が観察されるということは、これらの複数段階からなる過程がある段階において電気刺激という阻害要因により妨害、遮断された結果生じると考えることができる。

被験者のなかには、「物品は見えており、何であるかはわかったが、名前が出てこなか

った」と内省を報告した症例もあり、その場合には物品の視覚認識から発話に至る過程の中で、名称想起の段階が遮断された結果、物品呼称障害が生じたと推定することができる。あるいは、機能局在という観点で考えるならば、電気刺激で物品呼称障害が誘発された電極下の皮質が、名称想起という機能に必須の脳部位であると推定することもできる。

(D-2) 視覚言語機能領域間の信号伝達様式

解剖学的に離れている機能領域間での信号、情報伝達の有無は、皮質間誘発電位検査により検証した。これは、電気刺激検査により言語機能の存在が確認された隣り合う2電極に矩形波を印加し、距離的に離れた他の言語野で誘発電位を記録する方法である。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。信号伝達速度の指標となるN1の潜時は、側頭葉底部言語野からシルビウス裂後方言語野への方向では平均52.3ミリ秒であるのに対し、反対方向のシルビウス裂後方言語野から側頭葉底部言語野への場合は35.1ミリ秒であった。また、誘発電位の最大振幅は、3症例で側頭葉底部言語野を刺激してシルビウス裂後方言語野で記録した電位の振幅が大きく、1例では反対方向（シルビウス裂後方言語野刺激、側頭葉底部言語野で記録）で振幅が大きかった。

潜時を指標として推定される信号伝達速度は、全例でシルビウス裂後方言語野から側頭葉底部言語野への方向が、逆方向に比べて速いと考えられる。振幅は、信号伝達に関わる神経細胞の数、神経細胞の大きさ、あるいは、

神経細胞活動の同期の程度、などを反映していると考えられるが、3例では、高振幅であった側頭葉底部言語野からシルビウス裂後方言語野への方向の線維連絡において、関与する神経細胞数が多い、大型の神経細胞である、あるいは、同期の程度が高い、などの可能性が考えられる。残りの1例では逆方向の線維連絡がこれと同じ状況である可能性が考えられる。

これらのことは、皮質電気刺激検査では同様の言語反応（物品呼称の一過性障害）を有しながら解剖学的に離れた位置に存在する領域間の皮質連関は双方向性であると同時に、信号伝達には異方性が存在することを示している。前項において見たとおりに、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。何らかの機能分担がなされているか否かというような詳細は明らかではないが、生理学的見地からは、この2領域が密接に関連して機能していることが推定される。

(D-3) 視覚言語機能領域間の信号伝達経路

大脳内における情報処理には、直列処理機構とともに並列処理機構が存在すると推定される。直列処理とは、感覚器からの入力信号が、一次感覚野 → 二次感覚野 → （複数の高次感覚野） → 連合野へと逐次あるいは順次伝達されていく方式である。並列処理とは、信号伝達経路に分岐点あるは合流点が存在し、ある情報が同時に複数箇所へ伝達される、あるいはある1つの情報が、特性により複数に分割され、異なる領域において個別に処理された後に、ある地点、ある時点で統合される等の方式である。

視覚情報処理機能においては、感覚器（目）で捉えられた視覚情報が「何であるのか」を認識する機能を担う領域へ伝達されるものと考えられる。この情報処理は、側頭葉

底部を通過する視覚腹側経路 (ventral visual pathway) で行われると考えられている。一方、言語機能の点においては、感覚器 (目) で捉えられた視覚情報と標識としての言葉 (名称など) とを一致させる機能を担う領域へ伝達されるものと考えられる。これに関しては、シルビウス裂前方言語野 (ブロカ野) と後方言語野 (ウェルニッケ野) という2つの言語機能中枢が中心となるネットワークで情報処理、出力が行われていると考えられる。

物品呼称の際の入力は視覚情報であるが、出力 (物の名前を発音する) を行うためには視覚言語情報としての脳内情報処理も行われる必要がある。このため、

1) 後頭葉一次視覚野に始まる視覚情報処理過程

2) 言語機能中枢における情報処理過程 (言語機能中枢間での情報伝達などを含む)

という、大別して2系列の機能が同時に協同する必要があるものと考えられる。

「物」という視覚情報が、言語機能中枢に入力されることが必要であるが、一次視覚野から複数回の視覚野での処理を経た有意義視覚情報がどの時点で言語機能中枢ネットワークに送られるのか、また、解剖学的にその経路が何処に存在するのかなどの全容はまだ明らかになっていない。本研究によって把握できた事項は、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ことである。

(D-4) 機能領域間の信号伝達における神経細胞の活動

側頭葉底部言語野とシルビウス裂後方言語野の間での信号伝達に関して、潜時ならびに振幅を定量的に明らかにした。この皮質間誘発電位の潜時を把握できたことにより、さらに進んで、皮質間連絡が単シナプスか複数シナプス経路かについても推測することができ

る。

昨年度の研究成果として、脳梁を介した左右の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) のピーク潜時が7.6 ~ 13.6 ミリ秒であることを報告した。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ピーク潜時はこれよりはるかに遅く、30 ~ 50 ミリ秒程度である。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く、従って、両言語機能野間の連絡が、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唆していると考えられる。

E. 結論

高次脳機能の一つである視覚言語機能を司る領域を含む異なる脳内領域に関して、皮質電気刺激法と誘発電位検出法とを組み合わせて領域間の信号伝達機構の把握を試み、検出能力を評価するとともに、視覚言語機能領域間の連関の把握と信号伝達様式の定量的把握を可能にした。

新たな知見として次の現象を証明することができた。

(1) 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性の線維連絡がある。

(2) シルビウス裂後方言語野から側頭葉底部言語野への連絡は、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、皮質間誘発電位のピーク潜時が短い。

(3) 皮質間誘発電位の潜時から、この線維連絡は、小径線維によるものであるか、または、複数シナプス経路である可能性が

ある。

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した報告は複数存在するが、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で確認した報告はこれまでにない。

本年度の研究において、側頭葉が関与する高次脳機能のうち言語機能について複数症例でネットワークを抽出する手法を確立することに成功した。この手法の応用により、残された課題である優位半球手術における術後言語性記憶機能障害のメカニズム解明およびその回避を可能にする方法の創出にむけて今後も引き続き取り組んでいく。

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. 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.
3. 寺田清人、井上有史。新規抗てんかん薬の有用性。臨床神経 2012;52:1088-1090.

学会発表

1. Xiao Ping Du、白井直敬、寺田清人、馬場好一、松田一己、鳥取孝安、井上有史。Semiological and electroencephalographic features of mesial temporal lobe epilepsy with amygdalar lesion. 第46回日本てんかん

学会。東京。2012年10月。

2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 福山哲広、山崎悦子、小出泰道、高山留美子、大谷英之、池田浩子、池田仁、寺田清人、今井克美、重松秀夫、日吉俊雄、松田一己、久保田英幹、高橋幸利、井上有史。非ヘルペス性急性辺縁性脳炎後てんかん22例の臨床的特徴についての検討。第46回日本てんかん学会。東京。2012年10月。
6. 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。
7. 寺田清人：脳波。第9回日本神経学会生涯教育hand onセミナー。東京2012年5月。
8. 寺田清人、井上有史。新規抗てんかん薬の有用性。第53回日本神経学会学術大

会 シンポジウム。東京。2012年。5月。

9. 寺田清人。深部脳波所見からみた睡眠とてんかん。日本睡眠学会第37回定期学術集会。横浜。2012年6月。
10. 寺田清人。発作時脳波の超高周波と超低周波成分。第46回日本てんかん学会ポストコンgres。東京。2012年10月。
11. 寺田清人。薬物選択と血中濃度測定の意義。第46回日本てんかん学会ポストコンgres。東京。2012年10月。
12. 寺田清人。発作時の自律神経症状。第65回日本自律神経学会総会。東京。2012年10月。
13. 寺田清人。てんかんの診断と治療。日医生涯教育協力講座。鹿児島2012年。11月。
14. 寺田清人。目で見るてんかん学。第32回日本看護科学学会学術集会。東京。2012年。11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
なし

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

てんかん医療の質における課題と対応策

分担研究者 井上 有史

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
院長

研究要旨

背景

わが国を含め、いわゆる先進諸国においては、てんかんという脳の慢性疾患に対する治療は、薬物治療、外科治療いずれにおいても高い水準を達成しているかの印象がある。しかしながら、てんかん医療の様々な側面における現実を詳細に検討すると、診断から治療を経て治癒を目指す過程で、医療の質において Variability（ばらつき）が存在することが明らかになっている。

目的

わが国において、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、達成すべき水準を明確化する。

方法

静岡てんかん・神経医療センターで外科治療を受けた多数症例を中心に、発病から、医療機関受診、外科治療にいたるまでの病歴、治療経過を検討するとともに、連携医療機関へのアンケート調査により現在の医療体制における問題点を抽出した。

主たる結果

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

結論

上記の各項目で明らかになった問題点を解決するためには、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。

A. 目的

日本を含め、いわゆる先進国においては、何らかのてんかん治療を受けることは可能である。抗てんかん薬による薬物治療、外科治療の双方がなされており、十分な症例数、それに伴う知見が蓄積されつつある。てんかん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、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。たとえば、米国医学研究所の最近の報告においてこの問題が大きく扱われていることからみても、その重要性は明らかであろう。(Epilepsy across the spectrum. Institute of Medicine, 2012)

日本において 21 世紀に求められるてんかん治療の高度化は何を目指すべきか、質の向上のために具体的に何をなすべきなのかが、今日においても問われている。このような状況を勘案し、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

静岡てんかん・神経医療センターで側頭葉てんかん外科手術を受けた症例を中心として、発症年齢、手術年齢、罹病期間等の外科治療前の状況について調査を実施した。また、当院の連携施設に質問用紙形式でアンケート

調査を実施し、現在の日本におけるてんかん医療の体制と問題点をまとめた。

(a) 側頭葉てんかん外科治療調査対象の症例のプロファイル

1983 年から 2006 年までに当院で側頭葉てんかんに対する外科治療を受けた全 795 症例のうち調査可能であった 773 症例

- ・男性 414/ 女性 359
- ・左側手術例は 382 例、右手術例は 391 例
- ・手術時平均年齢は 27.5 歳
- ・発病してから手術を受けるまでの罹病期間は 16.8 年

(b) 連携施設アンケート調査検査

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）へのアンケート調査を実施し、次の項目について自由記載方式で回答を得た。

- ・てんかん治療を担当する診療科
- ・診断のため実施している検査
- ・診断上の問題
- ・治療上の問題（薬剤）
- ・治療上の問題（薬剤以外）
- ・社会的側面の問題

（倫理面への配慮）

患者を対象とする調査については、匿名化し、個人情報保護に努めた。

C. 結果

てんかんの効果的な治療と患者の生活の質

(QOL) の向上にとって望ましい状態、あるべき姿に対して、今回の調査により浮かび上がってきた課題、改善を要する事項などは実に多岐にわたる。このような実情を的確に把握し、現状を分析するための視点として、時系列的流れ、すなわち、診断から治療、治療の完了へと進む医療の流れの観点から、調査結果をまとめる。このために、次のように大きく3項目に分類して結果を示す。

(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

以下に、各項目における主要な課題を列記する。

(a) 診断におけるレベル、水準、質の Variability の存在

治療の第1歩である診断の段階において、すでにその水準、質に Variability 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、次のようなものが挙げられる。

- ・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

(b) 治療におけるレベル、水準、質の Variability の存在

てんかんの診断が確定して、はじめて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。また、てんかんが乳幼児から高齢者に至るまであらゆる年齢で発症する可能性のある疾

患および症候群であることから、患者の側の Variability、てんかんを診療する診療科の Variability も存在する。ここに主要な問題点を列記する。

- ・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
- ・併存する可能性のある疾患・症状への理解および対応力不足
- ・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

(c) 均質な治療の長期的、継続的な提供の困難性

具体的な問題点としては、以下のような項目が顕在化してきた。

- ・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

(D-1) 診断におけるレベル、水準、質の Variability の存在

治療の第1歩は診断である。ある種の疾患では、患者の症状、および、広範に普及し安価かつ短時間に実施可能な検査の結果から、必要な正確さを持って診断が可能なものも多く、医療の質の向上に寄与している。一方、てんかんに関しては前項Cにおいて示したように、この第1歩において、すでにばらつきが存在しているのが今日の日本の現状であり、国の医療政策の観点からも看過することができないであろう。

このような状況の本質的な要因は、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。てんかんは、大脳神経細胞の突発的な異常活動によって生じる発作を主症状とする疾患であるが、てんかん発作がいつ生じるかは予測不能であり、てんかん発作時以外は身体所見、神経学的所見、検査所見に全く異常を認めない症例も多数存在する。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ことが当然の前提であるが、これだけでは適切な診療を施すことはできない。医師および医療機関としての多様な症例に関する知見の蓄積とともに、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、臨床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、日本には多様な医療機関が存在しているが、その全てにおいてこれらの必要要件の充足を期待することは到底不可能である。

(D-1-1) 正確な診断の難しさの例 — てんかん発作と非てんかん発作との鑑別

てんかんは、単一の疾患というよりも、様々な原因によって引き起こされる病態および症候群につけられた総称であり、個々の病態の全てを列記することは不可能であるが、ここでは診断の困難性に関して、代表的な側面から見ておくことにする。

次は、ある症例の病初期の記述である。

突然四肢を硬くして倒れ、意識消失。激しい呼吸が認められる。数ヶ月に1度、意識を消失して倒れ短時間で回復する状況が数年間継続。尿失禁を伴う場合あり。頭部MRI、外来脳波検査において異常は認められない。

この症例は、てんかんと診断され、抗てんかん薬の投与がなされたが、「発作」の抑制は得られなかった。専門機関での精査の結果、

最終的に心原性失神と診断され、不整脈に対する治療で発作は消失した。

このような例では、非てんかん性発作がてんかん発作と誤って診断された結果、患者のQOLが損なわれるばかりでなく、医療資源が適正に使用されない事態を生じている。また、非てんかん性発作のなかで最多数を占めると考えられる心因性非てんかん発作をもつ患者のうち、抗てんかん薬治療を受けていたケースが実に70%を越えているという報告例が存在することからも、てんかんという疾患の診断の困難性が理解される。

(D-1-2) てんかんの正確な診断に要する装置・設備インフラ

現在わが国においてはMRIが各所に普及している。脳波に関しては、当院の連携施設へのアンケート結果では80%において保有あるいはアクセスが可能な状況である。これらはてんかんの診断において極めて重要な役割を担う装置・設備ではあるが、これらへの何らかのアクセスが可能であるということは、てんかんの正確な診断が可能であるということの意味するものではない。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には言及しているのではなく、様々な装置、設備を如何に使いこなし、どのような検査、測定、データ取り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。

先のD-1-1で取り上げている症例が心原性失神であることを的確に診断するために要する検査インフラを、このような観点から見てみる。脳波検査が基本であるが、本例において診断確定のために要する検査結果は、次の事項を含むものである。

- ・発作時脳波
- ・発作時心電図

・発作時臨床症状の捕捉

これらは、通常の30分間程度の脳波検査では測定不可能なものであり、入院して数日間継続して実施する検査である長時間ビデオ脳波モニタリングによって初めて可能となる。また、鑑別診断のため、少なくとも24時間ホルター心電図を行うことも必要である。

この例からも明らかのように、単に脳波の測定結果を見る、ということではなく、これらの検査の必要性を理解し、検査項目の選定、必要な精度などを設定する能力を有する医師のリーダーシップ、これらの検査が可能な入院施設、運用スタッフが必要であるということまでを含めて理解しておかなければならない。

(D-1-3) 診断能力の水準

てんかんは、血液生化学検査の数値等で自動的に診断できる疾患ではない。頭部MRIは脳の形態的異常を明らかにすることはできるが、てんかん発作を生じる一過性の脳神経細胞の異常活動部位が必ずしも形態的異常として見えるわけではない。従って、脳波およびそれ以外の検査結果も合わせて総合的に検討し、一過性意識消失を来たしうる、中枢神経系、脳血管系、循環器系、代謝系、内分泌系等にまたがる多種多様の疾患や病態を考慮しつつ鑑別を行い、てんかんと診断した上で治療方針を決定することが必要である。

てんかんであるか否かの判断を正しく行うため脳波検査は必須であるが、発作時脳波が初回の脳波検査で捕捉できることは稀であり、発作時以外のてんかん性異常脳波活動についても1回の脳波検査で検出できるのは半数に満たない。検査結果の正確な判読に加えて、病歴、発作時臨床症状の詳細な問診なども含め、診断を行う医療者側に高度な診断能力が必要とされる。

さらに、てんかんであるとの判断がなされ

たととしても、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鑑別が必要である。さらに進んで、難治性と判断された場合には外科治療という選択肢に関しての検討も視野に入ってくる。外科治療適用の検討においては、fMRI、WADAテスト等を用いた術前高次脳機能検査、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検査など、専門の医療機関、一部の大学病院などでのみ実施が可能な技術も関連してくるので、その詳細は本稿においては省略する。

(D-2) 治療におけるレベル、水準、質の Variability の存在

初期診断においててんかんであるとの判断がなされた場合、治療が開始されるが、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。

(D-2-1) 治療戦略策定における難しさの例

一 治療薬の選択、患者教育

ここでは治療方法の選択における困難性に関して、代表的な側面のひとつとして治療薬選択、患者側の要因、という側面から見ておくことにする。

次は、ある症例の記述である。

青年期から「めまい感」(前兆)に続いて、動作停止と意識減損を伴う発作が繰り返して生じていた。脳波で異常を指摘されて、抗てんかん薬内服療法を開始。一時発作が抑制されたが、怠薬により再発。その後、