

201224105B

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～24年度 総合研究報告書

研究代表者 臼井桂子

平成25(2013)年3月

# 目 次

I. 総合研究報告	
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. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	99
III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	109

# I 総合研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
総合研究報告書

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 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

### 【背景と目的】

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り、重大な事故につながる恐れもある。わが国における患者数は約100万人と推計されており、社会的な関心も高まっていることから、その治療、特に発作の抑制が極めて重要な問題となっている。

成人の症候性部分てんかんでは、側頭葉てんかんの患者数が最も多い。特に内側側頭葉てんかんは、外科治療により約90%の症例で発作の治癒または改善が得られる（Mayo Foundation, 2006）ことから、諸外国においては外科治療を積極的に推進している。しかし、わが国においては、未だに内服療法が主体の疾患との認識が強い。これには、術後合併症として高次脳機能障害を生じる症例の報告が存在すること、ならびに、正確な術前評価と適切な方針による外科治療を行える施設が限られていることが影響しているものと見られるが、根本的な問題は、わが国においては術後症例の実態に関していまだに十分な検証がなされていないこと、およびそれに対する対策を講じるに至っていないことである。

このような状況を踏まえ、本研究は、側頭葉てんかんの外科治療において、（1）術後の記憶機能障害の実態を明らかにし、その発生機構の解明に資する知見を得ること、（2）術後の障害の予測およびその回避を可能にする臨床検査手法ならびに手術様式の確立のための明確な指針を提供すること、を主目的として実施した。

### 【研究方法】

本研究は、

- (a) 静岡てんかん・神経医療センターでの蓄積症例データによる統計的大規模調査手法
- (b) 脳解剖学的画像と神経心理学的手法を複合的に活用する巨視的、非侵襲的手法
- (c) 頭蓋内電極を留置した症例での電気生理学的評価法を用いた微視的、侵襲的手法

の3本の柱をもつ複合的手法を用いた。

#### (a). 統計的大規模研究

1983年から2010年までの間に、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターで外科治療を受けた1149症例の中から側頭葉てんかんの症例を抽出し、術前術後の発作頻度、ならびに術前・術後2年時の神経心理検査成績の記録に関する詳細な調査・検証を行った。そのデータを基に、

- (1) てんかん発作に対する外科手術の治療効果
- (2) 術前における脳高次機能、記憶機能の実態の評価
- (3) 手術2年後における脳高次機能、記憶機能の変化

について解析を実施した。これにより、てんかん発作の抑制に対する外科手術の有効性、ならびに術後記憶障害発生の有無について検討し、術後記憶障害を事前に予想しうる可能性を有する因子の抽出を行った。さらに、

- (4) 外科治療から15年以上を経過した長期予後170症例

については、発作予後と雇用状況の追跡調査を実施し、てんかん外科治療症例の社会的適応状況について検討した。

#### (b) 脳解剖学的画像と神経心理学的手法の複合

術後の高次脳機能障害の発生予測、回避を可能にするためには、切除術前に、てんかん焦点脳部位と脳機能領域を正確に把握しておくことが必要である。本研究では、最終年度に新たに使用が可能となった機能MRI(fMRI)を駆使し、認知課題への取り組み中の脳内の活動に関して次の検討を進めた。

てんかん外科手術予定49症例を対象として、GRE型EPI法によるMRI撮像を実施し、撮像中に高次脳機能課題を与え、撮像終了後にSPM8を用いた脳機能画像の統計解析を行った。特に前頭葉、側頭葉における課題遂行中の賦活部位の同定、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。また、MRI画像上で病変が明らかな症例においては、病変と脳機能部位の解剖学的位置に関する解析を行った。

#### (c) 頭蓋内電極留置による電気生理学的研究

非侵襲的検査により手術適応性の診断が可能な症例もあるが、切除すべき発作焦点の同定が非侵襲的検査のみでは困難な場合が多々ある。このような143症例を対象とし、慢性頭蓋内電極を用いることによりてんかん発作時の頭蓋内脳波を捕捉し、発作時脳波活動の周波数、電圧振幅、分布等について詳細かつ包括的な解析を実施した。また、適応のある症例については、頭蓋内電極を用いた皮質電気刺激検査による機能野の同定と皮質間誘発電位による機能野間の連関機構の解析も行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究開始前に国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターにおける臨床研究に対する倫理委員会の承認を得た。新たに加えたfMRIによる研究についても、倫理委

員会に研究許可申請を行い、承認を得て実施した。本研究の参加者に対しては、参加前に本研究の目的、方法を、研究代表者が書面ならびに口頭で説明し、参加者から文書による同意を得て実施した。

参加者の個人情報と本研究によって得られるデータは研究代表者および研究協力者のみがアクセス可能なパスワードロック式記録媒体で保管した。

頭蓋内電極留置は、てんかん外科治療の術前検査目的で実施されるものであり、脳外科医から、臨床検査に対する患者本人への説明、同意を得て実施した。本研究は、臨床検査同意書とは別に本研究への同意が得られた場合のみ実施した。頭蓋内電極留置術による合併症が存在する場合には、本研究は行わなかった。また、頭蓋内電極を用いる本研究の記録中に何らかの問題（身体症状、精神症状）が生じる場合を想定し、速やかに適切な医療処置をとることが可能な体制で実施したが、一切問題は生じなかった。

## 【結果概要】

### (a) 統計的大規模研究

#### a-1. てんかん発作に対する外科手術の治療効果

2010年未までに手術を受けた810例にのぼる側頭葉てんかん外科治療症例について術後2年の追跡調査を実施し、追跡可能であった734例について発作転帰をEngel分類で評価した。Engel's class I（発作消失）が578症例（78.7%）、class II（稀発発作のみ）が97症例（13.2%）という結果が得られ、90%を超える症例で、良好な発作予後が得られていることを確認した。

薬物治療で発作が抑制できない難治症例を対象としていること考慮すると、静岡てんかん・神経医療センターにおける外科治療は、術前における外科治療適応症例の抽出および術後管理も含めて、極めて効果的な医療であることが明らかになった。

#### a-2. 術前における脳高次機能、記憶機能の実態の評価

術後2年の追跡調査症例のうち、術前、術2年後の神経心理検査データの比較が可能であった506症例について、脳高次機能、記憶機能について、詳細な検討を実施した。

術前の検査において、側頭葉てんかん症例の脳高次機能、記憶機能は、検査項目によっては同年齢の健常者と比較して低下が認められるものがあり、特に脳高次機能に関しては言語関連脳機能指数の平均が約9ポイント、記憶機能に関しては言語記憶指数の平均が約6ポイント、健常者平均より低下しているという特徴が明らかになった。

この事実の原因を明らかにするため、さらに、言語優位半球と側頭葉てんかんの病変側との関連について解析を実施し、言語優位側と病変側が一致する症例群において言語関連脳機能指数と言語記憶指数が有意に低下していることが明らかになった。

これらの結果により、側頭葉てんかんにおいては、術前からすでに脳高次機能、記憶機能に低下を生じる病態が存在することを明らかにすることができ、治療において、発作のみならず、脳高次機能、記憶機能についても注目すべきであることを具体的に証明することができた。

### a-3. 手術2年後における脳高次機能、記憶機能の変化

前項の結果に示したとおり、術後の脳高次機能の状況は、病変が言語優位側と同側であるのか、あるいは対側であるのか、ということに大きく影響されることが明らかとなった。そこで、手術2年後の神経心理検査の結果に関して、言語優位側と手術側とが対側（主として右）であるか、同側（主として左）であるか、という観点、ならびに手術手技が前部側頭葉切除術 (Anterior temporal lobectomy, ATL) であるか、選択的扁桃体海馬切除術 (Selective amygdalohippocampectomy, AHE) であるかという観点で4群に分類して解析を実施した。

この2軸4群の詳細解析により

- ・非言語優位側手術群では、ATL群、AHE群ともに言語性記憶指数の有意な上昇を認められること、
- ・言語優位側手術群では、ATL群で言語性記憶指数の有意な低下、また、AHE群ではわずかな低下が認められること、

などを明らかにした。

これらの結果により、外科手術によって、脳高次機能の改善が可能である場合があることを実証できたことは、従来の報告とは異なる極めて重要な知見である。さらに、術後の機能障害については、言語優位側手術における言語性記憶機能が主体であることを明らかにし、この障害を予測するための術前検査の重要性を明確に提示することができた。

### a-4. 側頭葉てんかん外科治療後症例の長期予後、雇用状況の実情調査

てんかん外科治療術後の中長期に亘る追跡調査により、これまで知られていなかった実態の多様な側面を明らかにできた。ここでは、発作転帰ならびに雇用の状況に関して主要な点を列記する。

#### ●長期予後

術後15年以上経過した症例の、170例（男性102、女性68）の多数におよぶ追跡調査を実施し、発作転帰に関してEngelによるクラス分類を行った結果、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、であるという、極めて良好な経過を辿っていることが実証できた。

#### ●中期予後雇用状況

術後3～5年の就労者に対する調査により、術前の雇用状況との比較を5段階で評価した。1（著明な改善）が8症例、2（改善が認められる）が7症例、3（変化なし）が25症例、4（悪化が認められる）が2症例、5（著明な低下）が5症例であった。

#### ●長期予後雇用状況

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。

以上の結果より、発作予後については、長期観察においても極めて良好であることを確認した。しかしながら、雇用状況については、発作が十分に抑制されているにもかかわらず正規雇用が調査症例の約3分の1に留まっているという実態が明らかになり、記憶機能を含む高次脳機能の詳細な検討を行って、社会復帰困難の原因を明らかにし、それらの解決に向けて医療のみならず社会支援体制を整えていくことが必要であることが明らかになった。

## **(b) 脳解剖学的画像と神経心理学的手法の複合**

### **b-1. 非侵襲的手法による術前言語優位側同定に85%の症例で成功**

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。Wadaテストと、非侵襲的手法であるfMRIを併用して結果を比較した。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。

### **b-2. てんかん原性病変と脳機能野の解剖学的位置の解析を非侵襲的手法により達成**

術後障害の回避には、病変域およびその周囲に存在する高次脳機能を、正確に特定することが必須である。従来の知見に基づいて、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例においては術後障害の回避に成功した。

## **(c) 頭蓋内電極留置による電気生理学的研究**

術前の非侵襲的検査でてんかん焦点局在が明らかにできなかった症例143症例において、硬膜下電極を頭蓋内に留置して1～2週間にわたって頭蓋内脳波を記録し、発作間欠期および発作時の脳波の詳細な解析を行った。これにより、診断精度の向上に資する新たな知見、特にてんかん焦点の判定精度を向上させる可能性を有する特徴的な成分の検出と解析に成功した。

### **c-1. 発作時頭蓋内脳波の高周波成分を検出**

頭蓋内脳波の高周波成分（high frequency oscillation; HFO）は、従来は発作間欠時においてのみ補足されていた。本研究では、この成分を発作時の脳波において補足することに成功し、周波数は200～333 Hzであること、持続時間が19～75 m secのセグメントであることなど、重要な特徴を解析により明らかにした。



### c-2. 頭蓋内脳波の超高周波成分を検出（世界初の報告）

従来の高周波成分よりも、さらに高い周波数の成分を同定することに成功した。この検出に当たっては、微小電極および誘発刺激の印加のいずれも用いていない。このような条件下で、ヒトのてんかんにおいて、発作時および発作間欠時に 1000～2500Hz の超高周波成分（very high frequency oscillation; VHFO）が存在することを世界で始めて報告した。VHFO は、病理組織診で皮質形成異常が確認された 7 症例において、確認でき、各症例で 1～4 電極の限られた脳部位で記録され、てんかん焦点と極めて密接な関係が確認できた。

### c-3. 発作時超低周波成分を検出（世界初の報告）

世界に先がけて、発作時頭蓋内脳波の超低周波成分（very low frequency oscillation; VLFO）の検出に成功した。さらに、この VLFO とてんかん発作との相関に関する詳細な検討を進めた結果、次に示す知見を含む多くの重要な発見に至った。

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 発作焦点またはその近傍に限局して出現 臨床発作症状出現後はすみやかに消失

## 【研究成果の意義】

### 学術的意義について

本研究により新たに得られた知見、解明できた事項、世界に先がけた発見などの成果の数々は、医療にとっての実用的価値、および医学にとっての学術的価値の双方の側面を有している。この要旨においては、診断評価技術の向上という側面、ならびにてんかん発作時脳波発生の要因、メカニズムに関連する医学上の理解という学術的側面の双方にかかわる重要な項目の例として、高周波成分（HFO）ならびに超高周波成分（VHFO）を取り上げておく。

頭蓋内脳波の高周波成分 HFO は、発作時の HFO が検出された 11 例中 10 例で、その出現部位が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、医療診断にとって価値ある知見である。一方、学術的観点からは、この高周波成分 HFO はてんかん原性に関連する現象と考えられ、その出現部位とてんかん原性領域との関連についての理解が重要であるが、未だ不明な点が多かった。本研究においては、対象とした内側側頭葉てんかん患者の頭蓋内に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 を詳細に検討することにより、そのメカニズムに迫った。その結果、発作時 HFO は、(a) 症例によらず同様の時間幅で出現する傾向（stereotyped segmental fashion）があること、(b) 主に海馬付近あるいは扁桃体より記録されること、(c) 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く、発作間欠期の HFO とは対照的であること、など、その成因の解明に迫る

重要な特質を明らかにできた。これらの新たな医学的理解は、従来考えられているより規模の大きい神経細胞群が、この成分の出現に関与している可能性を示唆するものである。

超高周波成分 VHFO は、出現が極めて限局しており、各症例で 1～4 電極のみで観測され、これらはいずれも MRI で確認された病変上に位置していた。このことは、てんかん原性領域の同定とともに、その局在的範囲検出能力により、従来よりも精密な切除範囲決定の指針となりうる可能性を示すものであり、さらなる診断技術の向上に資するものである。

一方、学術的視点からは、世界に先がけて発作時に超高周波成分 VHFO を検出し、その詳細な特性をてんかん発作との関連において明らかにできたという、重要な研究成果である。てんかん原性と関連する脳波は、その発生部位やメカニズムに依存する複雑な波形を呈する 경우가多々存在する。本研究では、局所脳部位活動、皮質電気活動を補足することが可能な複数の技術を併用し、超高周波成分 VHFO の発作間欠期、発作周辺期、発作起始部における出現様式、分布、振幅、持続時間などの性状に関する詳細を把握できた。さらに、この成分は低振幅であり、前述の高周波成分とは明確に出現様式が異なっていることも明らかにした。

これらの代表的事例に示すように、本研究は新規かつ高度な診断技術の基礎開発においては、医療という応用にとって有用な側面としての表面的な把握にとどまらず、その医学的基礎としての脳内過程、脳波発生要因の理解に迫る知見の蓄積にも大きく資するものである。新たな発見の学術的基礎の理解は、現時点での応用の可能性のみならず、将来の複合的技術開発、利用技術にとっての基礎でもある。

### 行政的意義について

本研究の成果は多面的な価値を有しており、医療、福祉行政にとっての主要な意義に関しては、次の点が挙げられる。

#### (1) 高次脳機能障害の救済および医療技術水準の向上

- ・最適な治療法・手術方法の選択を可能にする診断・検査手法の確立
- ・記憶障害を回避または最小限に抑える術式の確立

#### (2) 社会的利益

- ・外科的治療が有効な脳疾患の治療の推進・生活の自立性および社会参画の質の向上

#### (3) 有効性の高い政策立案・策定

- ・必要とされる公的支援の内容ならびに必要性の個別的に的確な判定
- ・効果的な機能訓練・援助の指針

(1) の観点に関しては、先述の「結果概要」および「学術的意義」に記載の内容がそのまま該当する。(2) および (3) の観点に関して、大規模統計的研究により初めて明らかにできた術後の予後、ならびに雇用の実態についての観点からの要点は以下の通りである。

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、追跡可能であった多数の症例において、手術後における優れた発作抑制の効果が明らかとなった。発

作完全消失および稀発の発作例を合わせると、15年以上の長期追跡症例の85%で日常生活に支障のない発作抑制が得られていた。側頭葉てんかんにおいて、てんかん焦点の切除手術は優れた発作抑制効果をもたらすという統計的な実証に加えて、さらに高次脳機能にも改善効果が得られる場合が多く存在し、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。外科手術によって、脳高次機能の改善が可能である場合があることを実証できたことは、患者が社会参加をする上で、術前と比較してより高度な役割を担うということの意味する。このことは、ますます人的資源が最も重要な知識集約型産業社会へと向かっている日本にとって、大きな意義を持つものである。また、雇用について見てみると、およそ3分の1の人の状況が改善されていることが明らかとなった。てんかんのために生活に不自由をきたし、雇用においても不利益を被ってきた患者のなかで、ほぼ全数で発作が抑制され、かつ、3分の1の人の雇用状況が改善できるということは、医学・医療ならびに医療政策すべての観点から社会的に極めて大きな意義を有するといえる。

しかしながら、これらのことを換言すると、術後数年までの実情として、多くの症例で何らかの改善が認められているにもかかわらず、およそ半数の症例において雇用における状況の改善が見られていないことが初めて明らかとなった、ということの意味する。特に長期術後症例では、その傾向がより強くなり、正規雇用されているのは、全症例の約3分の1であった。残りの症例は、発作コントロールが得られているにもかかわらず、就労上何らかの社会的障害があることが推定される。発作の抑制という医学、医療の観点からは、てんかん外科治療は極めて良好な結果をもたらしていることは明白である。しかし、術後の社会復帰に関しては、発作の抑制のみでは解決しきれていない、なんらかの社会的な問題が存在するということが浮き彫りとなった。

てんかん患者の術後の社会復帰、参画、貢献という観点において、本研究の成果は行政的に次の2面的重要性を有する。

(ア) てんかん治療実績、雇用状況、いずれの調査においても、一方の側からでは実態を把握することが不可能な現実の姿を、数的データの裏付けをもって掘り起し、可視化できた。

(イ) 高度な医学水準をもって、医療的には解決可能な問題であっても、社会としての明確なコミットメントを伴わない限り、本当の意味での解決にはならない問題の存在を顕在化させた。

このようにして明らかとなった課題に対しての取り組みとしては、2つの側面、すなわち、

- ・医学的観点：発作抑制が達成されている症例において、何らかの高次脳機能障害の潜在的な可能性の有無の検証
- ・行政的観点：てんかんという疾患、てんかん治療の実力、てんかん疾患に対する、社会における認識の実態の把握、てんかんに関する正確かつ総合的な理解の推進、有効な啓蒙

の双方が不可欠であろう。これらは、車の両輪であり、特に後者が不十分であるのが、日本の現実ではなかろうか。

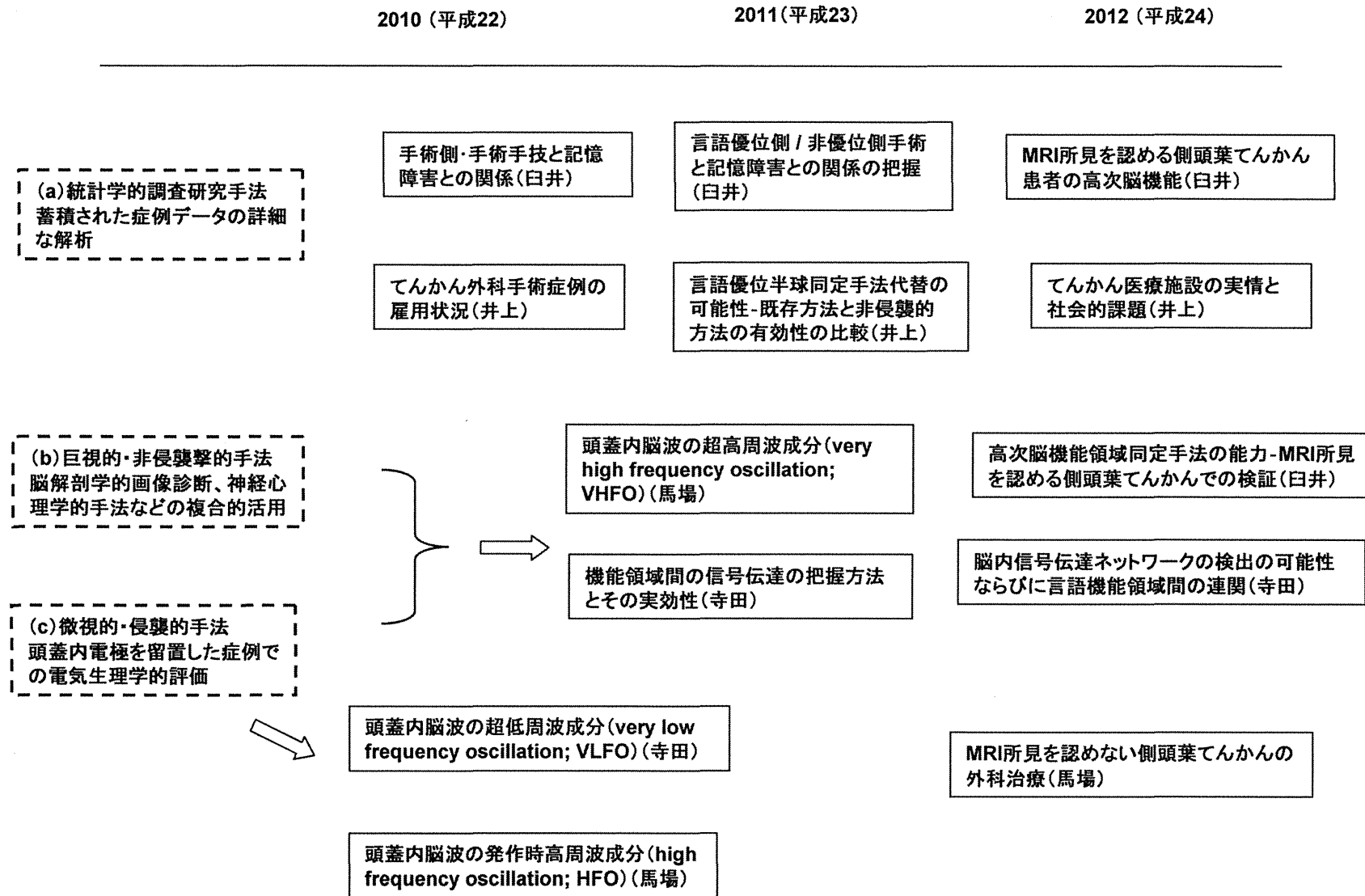
## 分担研究者

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

図1. 研究方法とテーマの関連



## A. 研究目的

今後日本が直面する高齢化社会において、目指すべきは健康長寿社会であり、慢性疾患の早期解決は、その最重要課題の一つであるといえる。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り、重大な事故につながる恐れがある。わが国における患者数は約 100 万人と推計されており、社会的な関心も高まっていることから、その治療、特に発作の抑制が極めて重要な問題となっている。本研究は、脳の慢性疾患であるてんかんの根治的治療法であるてんかん外科治療を広範に普及させるために、(1) てんかん外科治療術に関連する術後記憶障害の実態の解明と、(2) 術後記憶障害を予想または回避するための術前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の提供、を目標として実施した。

以下に本研究の背景となっている事項、本研究の特長、行政上の意義などに関して列記する。

### A-1. 日本におけるてんかん医療の現状

日本におけるてんかんの有病率は約 1 パーセント (約 100 万人) と推定される。そのうち、抗てんかん薬内服療法による発作の抑制効果がほとんど、あるいは全く期待できない難治症例は 20 万人にのぼるものと見られる。

てんかんは、大脳神経細胞群から同期的かつ無制御に過剰な信号が発射されることに由来する反復性発作を主徴とする。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候性部分てんかんの症例においては、その 70% 以上を占めるのが側頭葉である。側頭葉てんかんの特徴としては、思春期から若年成人期に発症することが多いと

いうことが挙げられる。この側頭葉てんかんの中でも、特に内側側頭葉てんかんについては、薬物療法よりも外科治療の方が有効であるとの有力なエビデンスが得られており、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とする報告も存在している (Mayo Foundation, 2006)。欧米では、側頭葉てんかんは外科的に治療が可能であり、それによる社会復帰、社会貢献を積極的に推奨する疾患であると位置づけられている。

しかしながら、日本における全般的な状況としては、欧米諸国と比較して、てんかんの外科治療症例が少ない。例えば 2004 年の時点では、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。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。このような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。

### A-2. てんかん外科治療推進の技術的課題

#### 側頭葉てんかんにおける切除術：切除による記憶後遺障害の危険性

てんかんの外科的治療とは、てんかんの発作を引き起こす原因となる脳内の領域 (てんかん焦点、あるいは、てんかん原性領域と呼ぶ) を切除することにより、発作を抑制するものである。側頭葉てんかんの外科的治療において勘案すべき最も重要な事項は、側頭葉内側は記憶機能に重要な役割を果たしているという点である。側頭葉は左右大脳半球それぞれに存在するが、両側の側頭葉内側構造を切除すると重篤な全健忘が生じることから、現在では一側切除が原則となっている (真柳, 1994)。このように安全を十分に考慮し

た一側切除であっても、過去には全健忘が生じた例 (Walker, 1957)、素材特異的な記憶低下の例 (言語優位側切除後の言語記憶低下)(Chelune, 1988) などの報告が存在している。

#### 切除範囲：てんかん原性領域と脳機能野

悪性腫瘍などの外科治療においては、根治を目指して周辺組織を含む広い範囲を切除するという方法がありうる。しかしながら、てんかん外科治療において安全を考慮するために必要なことは、悪性腫瘍の切除とはほぼ対極の視点である。てんかん外科治療においても、十分な発作抑制効果を得るためには拡大手術が望ましい。しかしながら、てんかん原性領域が、重要な脳機能領域内やその近傍にあれば、拡大切除手術は脳機能を損傷することになる。従って、可能な限り現存する脳機能を温存しつつ、発作を消失させるために、切除範囲を必要かつ最小限とすることが必須要件となる。過去には、外科治療で発作消失という完治の状態となっても、術後に記憶障害を生じて日常生活や社会復帰に大きな影響を受けてしまう症例の報告もあったために、現在においても、発作抑制の治療効果が期待できるにもかかわらず、手術が回避される症例が見られる。

#### 切除戦略：高度な術前診断技術の必要性

てんかん原性領域を同定し、当該領域を切除することにより発作を抑制するとともに、切除範囲を最小限に止めることにより、術後障害の発生を防止するという、相反する要件を満たす切除範囲の決定を可能にすることは、非常に難易度の高い医療技術であり、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。術前の検査精度が向上すれば、術後障害の恐れを抑制できることから、多様な術前の手法が

試行、あるいは医療の現場において用いられている。しかし、例えば術後の記憶障害に対して、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、術後記憶障害を術前に予測することに関しては、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、験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、発作誘発などの危険性が伴う (高城ら、2001) ことから、実施には高度な技術を要する。

#### 術前検査：画像検査の有用性と限界

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 (Selective amygdalohippocampectomy, AHE) 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術式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、てんかん原性領域を確実に切除することにより、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、術後後遺症の危険性を考慮する必要がある。MRI で病変を同定できない症例に対して有効な外科治療を実施するためには、このような症例に関する詳細な検討と知見の蓄積が必要であると言える。

また、脳においては、特定の機能が解剖学的に局在していることが確認されている。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く、主要な機能分担領域間において、情報の伝達、分岐、合流をとまなう、複雑な連関が存在する。てんかん原性診断の精度向上をこのような観点から捉えるならば、ある機能を司る脳領域間のネットワークを把握することが課題である。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。

### てんかん医療における質のばらつき

今日、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、症例数、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ばらつきが存在することは否定できない。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おり (Epilepsy across the spectrum. Institute of Medicine, 2012)、わが国においても、現状の把握、問題点の抽出、解決策の検討が必要である。

### A-3. 本研究の位置付けと特長

てんかんの外科治療における根本的な課題は、「確実に発作を抑制するためには十分な範囲を切除することが求められ、かつ、術後の障害を回避するためには最小限の範囲の切除が望まれる」ということである。患者が効果的に社会復帰、社会適応を果すために

は、術後に一切障害が生じないことが理想である。しかしながら、てんかん発作の抑制と術後障害とを十分に考慮し、何らかの妥協点を探らなければならない場合もあり得るであろう。そのような現実の状況においては、政策的には効果的な機能回復訓練、援助・リハビリテーションの指針の提示などが必要であり、また、医学的には病態の解明、先進的な診断技術の開発など、診療の質の向上にとって重要な研究課題の具体化、重点項目の明確化などが必要である。

このような課題の解決にとって大きな障害となってきたのは、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、術後の記憶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、の2つを目的の柱としてきた。

本研究の特長は、(a) 静岡てんかん・神経医療センターでの蓄積症例データによる統計的大規模調査手法、(b) 脳解剖学的画像と神経心理学的手法を複合的に活用する巨視的、非侵襲的手法、(c) 頭蓋内電極を留置した症例での電気生理学的評価法を用いた微視的、侵襲的手法、という3種類に大別できる手法を有機的に組み合わせて活用したことである。(a) においては、これまで1000例以上のてんかん手術を行ってきた静岡てんかん・神経医療センターで外科治療を受けた症例データを対象とした大規模研究を実施した。(b) および(c) においては、非侵襲的検査ならびに侵襲的検査の双方を活用、あるいはそれぞれの特長を比較検討しながら、神経細胞



群の電気活動の記録、記憶機能の解析などを実施した。解析には脳神経外科学、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により、大脳機能解剖学、電気生理学、神経心理学的手法を統合的に活用して術後記憶障害の現状を明らかにし、発生機序の解明と対策をはかることを目指した。

本研究グループは、次の技術、陣容、ノウハウなどを含む総合力を有し、検査・診断と治療・手術の両者に関して最適の技術水準、能力水準を達成することで、統括的な診療のレベル向上を目指すことが可能であり、他に類例を見ない特長がある。

- ・頭蓋内留置電極による数週間に及ぶ脳神経活動の記録と解析
- ・記憶検査に応用する視覚言語機能検査技術（漢字・かな処理機能分離など世界水準）
- ・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協同
- ・大脳機能解剖学、電気生理学、神経心理学的手法の統合的な活用

#### A-4. 厚生労働政策への寄与

障害の種別に関わらず、障害者が地域で自立して生活できることは極めて重要なことである。てんかんは脳機能への影響を有する慢性疾患であり、自立のための支援としては、医療水準の向上、リハビリテーション、障害の正しい理解と社会参加の促進、居宅・施設サービスなど、多面性を有しており、医療福祉行政の果す役割は大きい。しかるに、具体的な支援策の立案と、それらの実効的な推進のためには、現状ならびに課題に対しての行政としての把握が、概念のレベルでは意味を成さない。本研究は、

- ・障害を招く疾患に関しての病態の解明、診断、障害防止のための治療法等の研究・開発
- ・日本社会におけるてんかん患者、術後障害者の実態の正しい把握のための調査研究（て

んかん医療における医療機関が抱える課題、患者の社会的位置などを含む）

という、大きな2つの方向性を持って推進した。

具体的な目的、目指す姿などの項目を次に列記する。

#### (1) 高次脳機能障害の救済および医療技術水準の向上

- ・病態解明：脳の特定部位切除術後に生じる記憶機能障害の実態（病理学的、生理学的、心理学的）が明らかにし、記憶の成立、保持、再生という脳高次機能メカニズムの解明に貢献すること
- ・最適な治療法、手術方法の選択を可能にする診断、検査手法の開発：てんかん外科手術後の記憶障害発生の予測に対して、低侵襲かつ確度の高い検査法を提供。これにより、記憶障害を回避あるいは最小限にとどめる手術法の選択を可能に。
- ・機能予後の正確な予測

#### (2) 社会的利益

- ・外科的治療が有効な脳疾患の治療の推進
- ・生活の自立性および社会参画の質の向上

#### (3) 有効性の高い政策立案・策定

- ・必要とされる公的支援の内容ならびに必要性の個別的に的確な判定
- ・効果的な機能訓練・援助の指針：効果的な記憶機能回復訓練、援助の指針の提示、重点項目の明確化、および、それによるてんかん術後患者の効率的な社会復帰あるいは社会適応。
- ・重点施策項目の明確化による医療資源の有効活用

## B. 研究方法

本研究において用いる方法は、次の3グループに大別できる。

- (a) 静岡てんかん・神経医療センターでの蓄積症例データによる統計的大規模調査手法
- (b) 脳解剖学的画像と神経心理学的手法を複合的に活用する巨視的、非侵襲的手法
- (c) 頭蓋内電極を留置した症例での電気生理学的評価法を用いた微視的、侵襲的手法

図1(10頁)に、研究推進における時系列での状況を含めて、これらの手法と主たるテーマ・課題・目標との概念的関係を示す。これらは、相互に実効的な関係を有するが、特に(b)および(c)は、研究や診療において双方を補完的に併用する場合が多々存在する。

(a)の基盤は、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ており、この間の膨大なデータ、診療にかかわる様々な技術と知見の蓄積を保有しているということである。(b)および(c)の手法それぞれには、具体的な方法、装置、検査条件などの詳細な内容が含まれる。各種の高度な解析において脳神経外科学、神経内科学、精神神経学を専門領域とする研究者が共同で取り組んだ。個々の分担研究の推進にあたって用いた各種の手法には、技術的な詳細、検査項目、使用機器、条件、対象など、本研究の結果を理解するうえで必要な情報が多々存在する。以下に、重要な関連事項を含めて、各テーマ・課題あるいは目標ごとに、その内容を記載する。

## B-1. てんかん外科手術後の記憶障害の実態

### 1 医学的側面

#### B-1-1. 手術側・手術手技と記憶障害との関係(白井)

静岡てんかん・神経医療センターには1983年から2010年までに外科治療をうけた1149症例に関して膨大なデータが蓄積されている。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。これらの症例データの中で、当分担テーマでは成人(16歳以上)の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。この調査解析結果ともに、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。

#### (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つの手術手技すなわち、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4群に分ける方法を採用した。

#### (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。

### (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。

### (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、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-1-2. 言語優位側 / 非優位側手術と記憶障害との関係の把握(白井)

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を推進してきた。さらに術後においては、医学的観点からの脳機能検査のみならず、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。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専門家チームを構成し、長年にわたり蓄積してきた多様な知見、技術を活用することにより、当分担テーマが可能となっている。対象は成人(16歳以上)の側頭葉てんかん症例であり、発作予後、術前・術後の高次脳機能の変化について検討を加えた。

### (1) データの分類法

術前にWadaテストを実施し、言語優位側が左と確認され、選択的扁桃体海馬切除術で外科治療を受けた211症例(男89/女122)を手術側(言語優位側(左)、非言語優位側(右))で2群にわけ、比較検討を行った。

### (2) 言語性IQおよび動作性IQの調査

ウェクスラー成人知能検査改訂版(Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised/III, WAIS-R/III)の検査結果を基にし、言語性IQと動作性IQにおける指数値の術前術後の変化を各症例で求め、各群の平均および標準偏差について両群で比較検討した。

### (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)、言語性記憶指数、視覚性記憶指数、注意・集中指数、遅延記憶指数の指数値の術前術後の変化を各症例で求め、各群の平均および標準偏差について比較した。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。

### (4) 記憶機能詳細の検討

言語優位側手術群については、記憶機能の変化について、WMS-Rの下部検査項目である論理的記憶検査I(即時記憶)およびII(30分後の遅延記憶)、言語対記憶検査I(即時記憶)およびII(30分後の遅延記憶)の素点と、三宅式記憶力検査の有関係言語対、無関係言語対記憶の成績の術前術後のポイントの変化について検討を加えた。

### (5) 統計解析

統計解析については、群内ではpaired-T

test、群間または、項目間等には分散分析 (ANOVA) による有意差検定を実施した。

### B-1-3. MRI 所見を認める側頭葉てんかん患者の高次脳機能 (白井)

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、現在も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。

当分担テーマでは、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のなかで、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・神経医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

上記の条件に合致する 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。

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 123I-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た。左または右側の内側側頭葉のてんかん原性を確認し、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を施行した。

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) の全 IQ、言語性 IQ、動作性 IQ の術前と術後 2 年の検査成績の変化を各症例で数値化し、群ごとに paired-T test による有意差検定を実施した。

記憶機能の検討には、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 年の変化を各症例で数値化し、群ごとに paired-T test による有意差検定を実施した。

さらに、言語優位側 (左) 手術群の術後記憶機能変化については、WMS-R の下位検査の素点の術前術後の変化についても検討を行った。

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 ANOVA (analysis of