

variance) 分散分析も用い、有意差検定を実施した。

B-2. てんかん外科手術後の記憶障害の実態

2 社会的側面

1983年から2007年までに静岡てんかん・神経医療センターで外科治療をうけた16歳以上のてんかん外科治療術後2年以上外来通院を継続している症例のうち、54名（男女同数ずつ）を無作為に抽出し、雇用状況について、聞き取りで現状評価を実施し、発作転帰に関して診療録で確認した。

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

B-3. 高次脳機能検査手法の検出・評価能力アセスメント

B-3-1. fMRIによる術前高次脳機能評価 - MRI所見を認める側頭葉てんかんでの検証(白井)

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。そこで、非侵襲的な術前高次脳機能検査の臨床応用のため、B-3-2で詳細に述べる手法で検討を終えたfMRI (Functional MRI、機能MRI) 検査法を用いて次の項目を実施し、その能力を検討した。

- ・臨床検査としてfMRI聴覚言語課題を実施し、言語機能部位を同定
- ・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いて、fMRI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

- ・fMRIによる言語機能部位同定のための視覚言語課題の開発

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、グラディエントエコー (GRE) 型EPI法によるMRI撮像を行い、撮像中に高次脳機能検査課題を実施した。撮像終了後にSPM8を用いて脳機能画像に対する統計解析を行い、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。

B-3-2. 言語優位半球同定手法代替の可能性 - 既存方法と非侵襲的方法の有効性の比較(井上)

2006年までに静岡てんかん・神経医療センターで側頭葉てんかん外科手術を受けた441症例について、手術側(左/右)、手術手技(前部側頭葉切除術、ATL/選択的扁桃体海馬切除術、AHE)で4群に分けて、術前に実施されたWadaテストによる言語優位半球の結果を各群で比較検討した。

難治てんかんのため、2011年に外科治療適応ありと診断された18症例(男13/女5)(年齢11~49歳)において、言語優位半球同定のためにfMRIによる術前臨床検査

を実施した。さらに、これらの症例中 14 例で Wada テストも実施し、12 例については、両検査法による言語優位半球同定結果を比較し、fMRI 検査の信頼度を検討した。

(1) fMRI による言語優位半球同定検査

fMRI は、1.5Tesla GE Signa で、8 チャンネルヘッドコイルを用いて撮影した。パルス系列は 2D グラディエントエコー EPI 法を用い、下記の条件で撮像した。

エコータイム (TE) : 40msec

繰り返し時間 (TR) : 3000msec

フリップアングル (FA) : 90°

有効視野 (FOV) : 240mm²

マトリクスサイズ : 64pixel x 64pixel

スライス厚 : 4.0mm(スレーシング 0.0mm)

スライス枚数 : 30

また、解剖画像の撮像法は、パルス系列は 3D fast SPGR(GRE 法)を用い、次の条件で撮影した。

TE : 4msec(可変)

TR : 10sec

FA : 25°

FOV : 256mm²

マトリクスサイズ : 256pixel x 256pixel

スライス厚 : 1.0mm

スライス枚数 : 140

言語課題は、「しりとり」を用いた。課題遂行方法については、あらかじめ被験者に説明を行い、課題開始時にヘッドフォンで音声提示される単語から開始する「しりとり」を沈黙状態で 40 秒間行い、ヘッドフォンからの休止の音声合図で約 40 秒間安静を保つというブロックを 3 ブロック繰り返した。口部、体幹、四肢などの動きによるアーチファクトを避けるために通常より厳重に頭部固定を実施し、被験者には、検査中、口、体、四肢を動かしたり発声をしたりしないようあらかじめ

じめ指示を与えた。

fMRI のデータについて、オフラインで SPM8 を用いて個人解析を実施した。賦活部位は、安静時と比較して課題遂行時の信号が T 検定で有意 ($p < 0.001$) に増加する脳部位を voxel で表示し、左右半球の差で優位半球を判定した。

(2) Wada テスト

Wada テストは検査前日に被験者に対して手順の説明と、言語・記憶機能のベースライン確認のための言語・記憶検査課題項目の練習を実施した。

Wada テストは、推定される非言語優位半球 (右) から開始した。右大腿動脈から血管カテーテルを挿入して先端を右内頸動脈まで進めた上で、被験者に両手の指の反復運動と言語課題 (数唱) を開始させ、カテーテルから麻酔薬 (プロポフォール 7mg) を 5 秒かけて注入し、注入直後に対側の指の反復運動が停止することで対側半身の麻痺を確認した。麻酔薬注入後に、意識レベル、麻痺の状況を確認しつつ、引き続き、物品呼称 (カードに印刷された線画提示による)、読字、音声提示言語の復唱、言語理解を評価するための簡単な口頭指示 (開閉眼、舌呈など) を実施した。言語課題の項目は記憶課題の項目としても使用し、被験者に提示した課題は全て覚えておくように指示した。一過性の麻痺が回復し、言語機能が回復したのを確認してから (麻酔注入 10 ~ 15 分後)、記憶課題の再生、再認を実施した。右側検査と 30 分間の間隔をおいて、左側半球について同様の手順で検査を実施した。

言語優位側の判定には、麻酔薬注入後に出現する言語停止の持続時間の左右差を用い、言語停止の時間の長い側を言語優位側と判定した。錯語、保続などの失語症状の有無も言語優位側の判定に用いた。言語停止の左右で

の時間差が 30 秒以内の場合、両側言語支配と判定した。

B-4. 機能領域間の連関：脳内ネットワーク解明の進展

B-4-1. 機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性（寺田）

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大脳皮質領域を確認した薬剤難治性てんかん症例 14 例（男性 5、女性 9、手術時年齢 16～43 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して、頭蓋内脳波を記録し、てんかん原性領域の同定を行った。

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、左右それぞれの半球に、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、およびその他の機能野の同定を行った。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。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。1 電極で運動・感覚両方の反応が得られた場合には、皮質間誘発電位検査対象から除外した。同定された運動野は、顔領域（口、舌、顔面）の運動野と、顔以外（指または手）の運動野に分けて皮質間誘発電位検査による解析を実施した。なお、電極位置は、再構成した 3 次元 MRI 上でも確認して皮質間誘発電位検査を実施した。

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。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、対側半球の電極から誘発電位を記録した。電流は、臨床検査で運動または感覚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。それぞれの機能野は個別に検査を行い、2 つの機能野を同時に刺激する検査は行わなかった。比較のため、非機能野についても皮質間誘発電位検査を実施した。

皮質間誘発電位は筋電図計（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開始として、20-50回の反応を加算して記録した。統計解析には、 χ^2 検定とt検定を用いた。(Statmate III, Advanced Technology for Medicine and Science)

B-4-2. 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(寺田)

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して、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4.15mm²、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症例で左右それぞれの半球、2症例で左半球に、側頭葉底面に2x6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、1Hz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。

B-5. 脳内活動の検出および病変域同定手法の高度化を目指す要素技術

B-5.1. 頭蓋内脳波の超低周波成分 (very low frequency oscillation; VLFO) (寺田)

非侵襲的検査によっててんかん原性が推測される大脳皮質領域を確認した症例に対して、硬膜下電極を留置して慢性頭蓋内脳波記録を行い、発作発射起始部位を調べた。詳細な検討は、このような頭蓋内脳波検査を行った症例のうち、時定数を 10 秒に設定してデジタル脳波計で記録できた 26 例を対象とした。

非侵襲的術前検査として、全例で、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。

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、症例ごとに必要部位に留置した。電極留置部位は、側頭葉、前頭葉、頭頂葉で、症例ごとに異なった。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-100) 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。

デジタル脳波計で記録した発作時脳波を、臨床発作出現の 1 時間前から臨床発作後 1 時間までの期間切り出し、時定数 10 秒で 5 分間ずつ視察して低周波成分 (Very low frequency oscillation, VLFO) について解析した。

B-5-2. 頭蓋内脳波の発作時高周波成分 (high frequency oscillation; HFO) (馬場)

(1) 対象

静岡てんかん・神経医療センターでは、次の 4 条件を満たす場合には頭蓋内脳波を省略しうる症例として取り扱っている。

- 1) 単純部分発作の段階で一側の蝶形骨誘導に発作発射が起始する、または、複雑部分発作の早期から蝶形骨誘導に優位な一側性発射を認める
- 2) 発作間欠時棘波は明らかに一側優位で、しかも側頭前部に限局している
- 3) 前兆の初期は自律神経性の内容である
- 4) 画像診断でも側頭葉内側構造に明らかな異常所見を認め、その側方性は発作間欠時および発作時の脳波所見と矛盾しない

これらの条件を満たす場合には、側頭葉てんかんと診断でき、臨床発作が一側の側頭葉に起始していると判定できる。一方、このような条件を満たさない場合には、両側側頭葉に深部電極と硬膜下電極を併用留置して慢性頭蓋内脳波記録を行い、発作発射起始部位を調べることにしている。

当分担テーマでは、頭蓋内脳波を用いる術

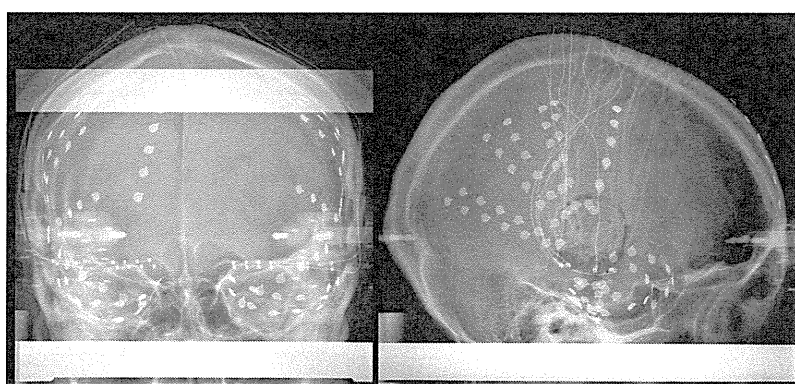


図2 硬膜下電極と深部電極の併用留置

前検査を必要とする症例の中で、当該手法により 1000 Hz のサンプリングレートで脳波を記録できた 19 例を対象とした。

非侵襲的術前検査として、全例で、病歴、蝶形骨誘導を含むビデオ・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、また、スライス幅 2mm で T1 強調シーケンスにより海馬の拡大像を評価した。

頭蓋内脳波記録に用いた電極のうち、硬膜下電極は、Ad-tech 社製、直径 2.3mm、記録面 4.15 mm²、極間 10mm のストリップ型であり、両側の側頭葉底部と外側皮質、および側頭葉外の脳葉にまたがるように留置した。深部電極は、ユニーク・メディカル社製、直径 0.8 mm、電極の幅 1 mm、極間は 5 ないし 8 mm であり、両側の海馬、及び扁桃体に MRI 誘導定位装置を用いて留置した(図 2)。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-100)を用い、記録条件は、通常

記録では時定数 10sec、サンプリング周波数 200Hz とし、HFO 記録では時定数 10sec、low pass filter 300 Hz、サンプリング周波数 1,000Hz とした。

頭蓋内電極抜去術に先立って、MRI で電極の位置を確認した。扁桃体をターゲットとした深部電極の先端は、すべて扁桃体内に留置されていた。海馬をターゲットとした深部電極の先端は、アンモン角、または海馬台(subiculum)に留置されていた。

(2) 発作時 HFO の視察的判定

サンプリング周波数 1,000Hz での発作時脳波記録について、200 Hz 以上の高周波成分(fast ripples)を、2人の検者(N.U. and K.T.)が視察的に検出した。個別に判読した後、HFO であるとの合意が得られた所見を分析の対象とした。今回の研究では、200 Hz より遅い周波数の活動は、HFO に含めなかった。高周波成分の判読を容易にするために、デジタル脳波画面の時間軸と振幅は適宜拡大し、50 Hz の high-pass filter も利用した。

今回の研究では、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 個以上の頂点が見られる、の 3 項目を満たす所見を、HFO と判定した。典型的な発作時 HFO を図 3、拡大図を図 4 に示す。

HFO の周波数、振幅、記録された部位、

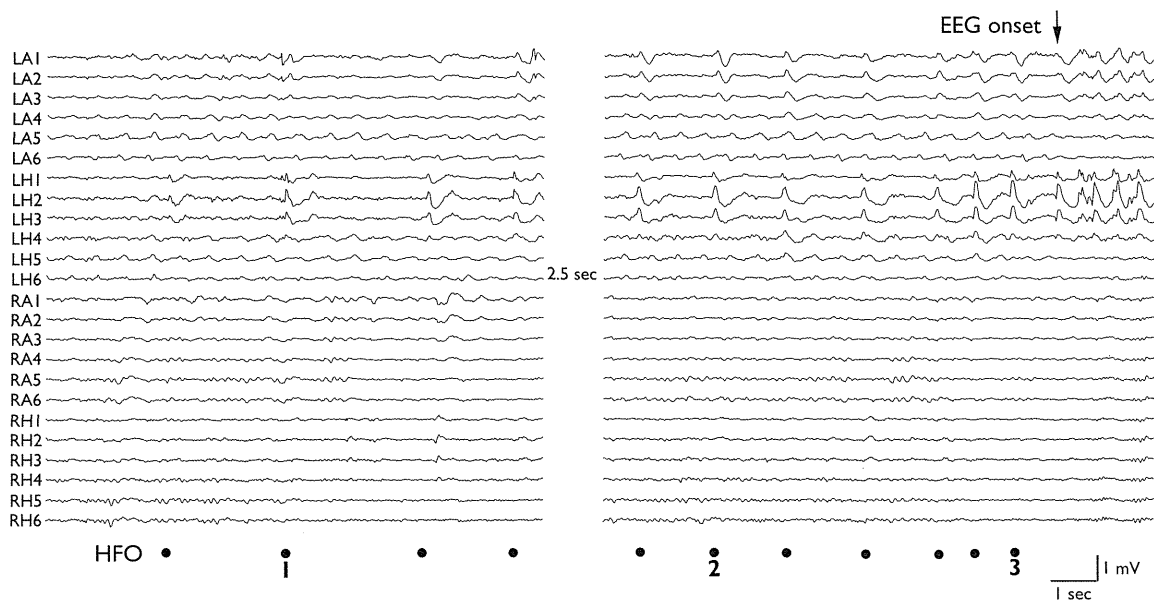


図3 発作時頭蓋内脳波の HFO(黒丸)

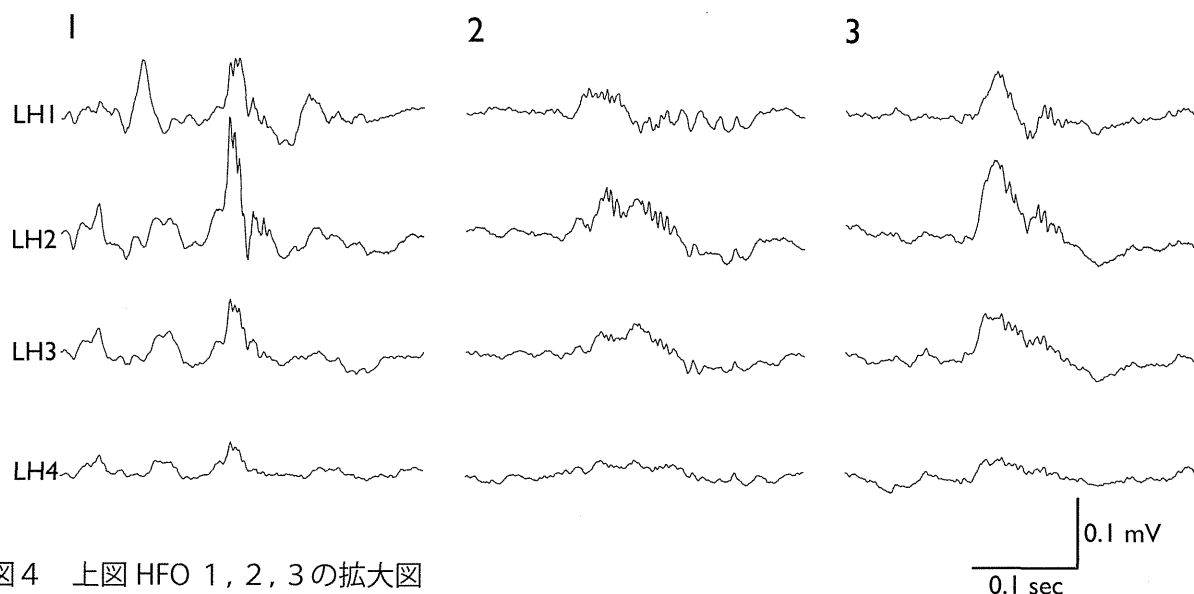


図4 上図 HFO 1, 2, 3の拡大図

持続時間、及び出現間隔を、コンピュータディスプレイ上で計測した。さらに、個々の発作において、HFO が出現した時間幅、及び HFO と発作発射の起始の時間差も計測した。発作発射の起始は、背景活動と区別できる 2 Hz 以上の律動波が領野性に持続している場合に、その始まりの時点とした。発作時 HFO は、発作発射起始より 5 分さかのぼった時点より検索した。各症例で、発作間欠期

脳波も、5 分間の記録をサンプルとして分析した。18 例の発作間欠期脳波は、発作と 2 時間以上前後した時点での記録であったが、4 例では 2 時間以内であった。発作間欠期にも HFO が記録された症例では、発作時 HFO を発作間欠期所見と区別するために、発作の直前に HFO の出現間隔が 3 秒以下となった時点をも、発作時 HFO の起始とした。なお、発作間欠期にも 3 秒以下の間隔で頻回

表 1 各症例の特徴

症例	発症年齢	手術時年齢	発作型	発作時頭皮上脳波異常	MRI 画像異常部位
1	4	14	強直肢位	右半球	右頭頂葉内側
2	4	27	身振り自動症	右前頭・側頭部	右前頭弁蓋部
3	3	19	身振り自動症	右半球	右前頭葉底部
4	5	14	顔面攣縮	左前頭部	左前頭弁蓋部
5	0	22	強直肢位	局在不明	左後部前頭葉
6	4	19	左上肢間代→全身間代	右後四半球	右後頭葉
7	5	31	前兆(恐怖感)→強直肢位	左前頭部	左前頭葉内側
8	7	57	自律神経症状、自動症	局在不明	左前頭葉帯状回

に HFO がみられた症例では、発作の直前にみられた HFO の出現間隔が 1 秒以内になった時点を起始とした。

(3) 海馬の病理所見および発作成績との比較

側頭葉内側の切除を行った症例のうち 16 例では、Blumcke の分類により、海馬硬化を評価した。すなわち、海馬の病理所見を、1) no MTS: 正常な海馬、2) MTS type 1a: CA1 の著しい細胞脱落と、その他の区分の中程度の細胞脱落を伴う古典的な海馬硬化、3) MTS type 1b: すべての区分で著しい細胞脱落を認める重度の海馬硬化、4) MTS type 2: CA1 の著しい細胞脱落と、その他の区分の軽度の細胞脱落 (CA1-sclerosis)、5) MTS type 3: CA1 を除く区分での中程度の細胞脱落を伴う CA4(endofolium) の硬化、に分類した。

発作成績には、Engel の発作予後分類を用い、発作時 HFO の有無と Blumcke 分類による海馬の病理所見、また Engel 分類による発作予後との相関を調べた。

B-5-3. 頭蓋内脳波の超高周波成分 (very high frequency oscillation; VHFO) (馬場)

8 名の難治性てんかん症例において、てんかん原性領域同定のため、慢性硬膜下電極を

留置して頭蓋内脳波記録を実施した。症例の臨床的特徴を表 1 に示す。

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。

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、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、頭蓋内電極抜去術前の 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、HFO/VHFO 記録は、サンプリング周波数 10,000Hz (10kHz) とした。10k Hz 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。HFO/VHFO 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。HFO/VHFO 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。

各症例において、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、てんかん外科切除術が実施した。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。

術後のてんかん発作予後は、国際分類である Engel 分類で評価を実施した。

B-6. MRI 所見を認めない側頭葉てんかんの外科治療 (馬場)

(1) 対象

静岡てんかん・神経医療センター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。

(2) 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。

(3) 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 4.15 mm²、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、頭蓋内電極抜去術前の 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。

(4) 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。

(5) 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。

B-7. てんかん医療施設の実情と社会的課題（井上）

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、当神経医療センターの連携施設に対して質問用紙形式でアンケート調査を実施した。

(1) 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 年までに静岡てんかん・神経医療センター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

(2) 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)

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。

C. 研究結果

C-1. てんかん外科手術後の記憶障害の実態

1 医学的側面

C-1-1. 手術側・手術手技と記憶障害との関係(白井)

1983年から2010年までの症候性局在関連性てんかん外科治療症例の内訳を図5に示す。1046症例のうち795例(76%)が側頭葉てんかんであった。

術後2年の発作転帰について図6に示す。

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

言語関連脳機能、動作関連脳機能、記憶機能に関して術前と2年後の検査結果比較が可能であった側頭葉てんかん441例を手術側(左/右)と手術手技(前部側頭葉切除術(Anterior temporal lobectomy, ATL)/選択的扁桃体海馬切除術(Selective amygdalohippocampectomy, AHE))で4群に分けて検討した。

それぞれの症例数は、以下のとおりである。

左ATL群 100(男56/女44)

左AHE群 124(男52/女72)

右ATL群 140(男76/女62)

右AHE群 77(男36/女41)

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

言語関連脳機能および動作関連脳機能については、各群で術前の平均を100に換算して術前術後成績変化を指数化した。結果は、次の一覧のとおりである。

●言語関連脳機能指数(平均(1SD))、

左ATL群 102.1(11.6)**

左AHE群 103.2(13.2)**

右ATL群 103.6(14.8)**

右AHE群 104.0(12.9)**

**：p<0.01

●動作関連脳機能指数(平均(1SD))、

左ATL群 109.1(16.3)**

左AHE群 109.4(15.8)**

右ATL群 110.0(15.5)**

右AHE群 119.5(16.3)**

**：p<0.01

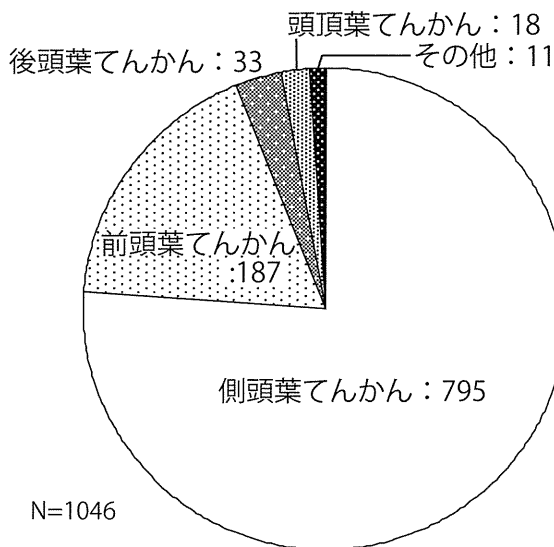


図5 症候性部分てんかん外科症例の内訳

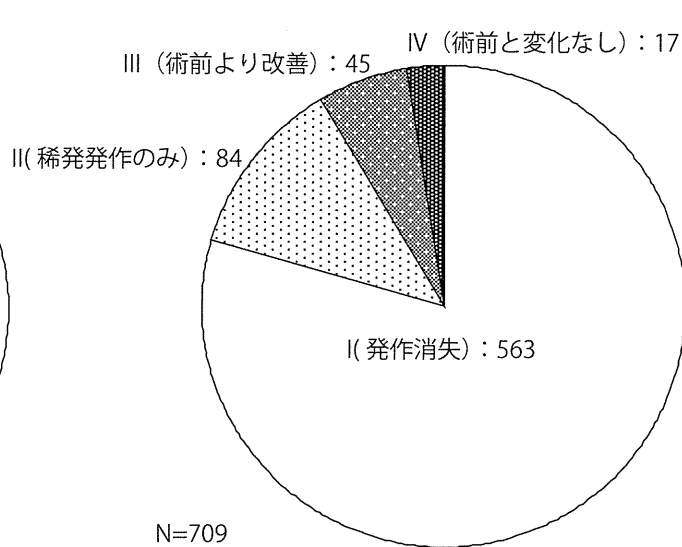


図6 Engel分類による発作予後(術後2年)

言語関連記憶機能および視覚関連記憶機能の調査については、同様に、各群で術前の平均を100に換算して術前術後成績変化を指数化した。結果は、次の一覧のとおりである。

●言語関連記憶指数(平均(1SD))、

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

**: $p<0.01$ 、*: $p<0.05$

●視覚関連記憶指数(平均(1SD))、

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

**: $p<0.01$

右側手術群では、ATL群、AHE群ともに言語関連記憶指数の有意な上昇を認めた。視覚関連記憶指数は、ATL群で有意な上昇を認めたが、AHE群では有意な変化は認めなかった。左側手術群では、ATL群で言語関連記

憶指数の有意な低下を認めたが、AHE群では有意な変化は認めなかった。視覚関連記憶指数に関しては両群とも有意な変化は認めなかった。

C-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・神経医療センターにおいて外科治療を受けた側頭葉てんかん症例のうち、次の条件を満たす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群に分け、比較を行った。

- 1) 手術時年齢が16歳以上
- 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

表2に各群の症例数、手術時年齢(平均(

表2 各群症例の特徴

	Language-dominant (Left)	Language-nondominant (Right)	Statistical significance
N(male/female)	107(41/66)	104(48/56)	NS
Age at surgery mean (SD)	29.9(8.5)	31.2(9.0)	NS
Age at onset of epilepsy mean (SD)	11.1(7.8)	13.1(7.6)	NS
Surgical outcome (Engel class I and II)(%)	91.6	93.3	NS

標準偏差))、発症年齢(平均(標準偏差))、男女別を示す。

表2に示すとおり、言語優位側(左)手術群107症例、と非言語優位側(右)手術群104症例は、男女比、手術時年齢、発作発症年齢、術後発作予後で有意差を認めなかった。発作予後については、両群ともに90%以上の症例が、Engelの発作分類でI(発作なし)またはII(稀発発作のみ)に分類された。

Wadaテストで言語優位側が左と同定され、選択的扁桃体海馬切除術(AHE)を受けた症例のうち、言語優位側(左)手術症例は107例(男41/女66)、非言語優位側(右)手術症例は104例(男48/女56)であった。

手術時平均年齢(標準偏差)は、左AHE群29.9(8.5)歳、右AHE群31.2(9.0)歳であった。発作初発年齢は左AHE群11.1(7.8)、右AHE群13.1(7.6)、発作予後に関しては、発作予後について国際的に使用されているEngel分類でクラスI(発作なし)とクラスII(稀発発作のみ)であった症例の割合が、左AHE群で91.6%、右AHE群で93.3%であった。群間で男女比、手術時年齢、発作初発年齢、発作予後について有意差を認めなかった。

術前と術後(2年)の指数値の変化は表3の通りであった。(平均(標準偏差)、プラスの値は術後の指数値上昇、マイナスの値は術後の指数値低下)

全IQ、言語性IQ、動作性IQは、言語優位側手術群、非言語優位側手術群ともに有意な改善を認めた。改善の程度については、言語性IQが、指数値にして2.5(言語優位側群)、と2.9(非言語優位側群)であったのに対して、動作性IQは、指数値にして7.8(言語優位側群)と7.9(非言語優位側群)と、言語性IQよりも動作性IQの改善割合が大きかった。両群で改善の程度の差は認められなかった。

記憶指数については、記憶指数の種類によって術後に改善、変化なし、または、悪化、が認められた。言語優位側、非言語優位側の群間差も認められた。

言語性記憶指数は、言語優位側群で有意な悪化(指数値にして-3.0、以下同)、非言語優位側群で有意な改善(4.1)、視覚性記憶指数は、言語優位側群(0.5)、非言語優位側群(1.2)とも術前術後で有意差なし、注意/集中指数は言語優位側群(7.1)、非言語優位側群(4.8)とも有意な改善、遅延記憶指数は、言語優位側群(1.1)で有意差なし、非言語優位側群(4.9)で有意に改善を認めた。

表3 各群の術後の指数値の変化

	L-AHE (n=107)	R-AHE (n=104)
FSIQ	5.2(8.7)**	5.7(8.7)**
VIQ	2.5(7.2)**	2.9(7.0)**
PIQ	7.8(12.6)**	7.9(11.8)**
Verbal memory	- 3.0 (13.5)*	4.1 (11.7)**
Visual memory	0.5 (15.7)	1.2 (15.0)
Attention/concentration	7.1 (12.0)**	4.8 (10.4)**
Delayed recall	1.1 (16.2)	4.9 (16.6)*

post - pre : Postoperative - preoperative scores.

Values are mean (SD)

*: p<0.05, **: p<0.01

言語優位側 (左) 手術群に対して実施した WMS-R サブテスト結果の術前術後変化については次の結果が得られた。

左 AHE 群

- 論理性記憶 (即時) - 1.3 (6.9)
- 論理性記憶 (遅延) - 1.0 (6.0)
- 単語対記憶 (即時) - 1.9 (4.2)
- 単語対記憶 (遅延) - 0.9 (1.4)

言語優位側 (左) 手術群に対して実施した三宅式記憶力検査結果の術前術後変化については次の結果が得られた。

左 AHE 群

- 有関係言語対 - 1.9 (3.9)
- 無関係言語対 - 2.5 (5.7)

論理的記憶の即時記憶得点は、術後に平均 1.3 ポイント低下したが有意差は無かった。論理的記憶の遅延記憶得点は術後に平均 1.0 ポイント低下したが、有意差は無かった。言語対記憶の即時記憶得点は、術後に平均 1.9 ポイント有意に低下した。言語対記憶の遅延記憶得点は術後に 0.9 ポイント有意に低下した。三宅式記憶力検査では、有関係言語対記憶が術後に 1.9 ポイント有意に低下し、無関

係言語対記憶が術後に 2.5 ポイント有意に低下した。

C-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)

静岡てんかん・神経医療センターにおいて外科治療を受けた側頭葉てんかん症例のうち、次の条件を満たす 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、術前、術後の神経心理検査の結果、および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

(1) 疫学的評価

表 4 に示すように、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

表4 各患者群の特徴

	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

表5 各群の術前検査成績

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)

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。

(2) 術前高次脳機能評価

言語優位側(左)と非言語優位側(右)手術群の術前検査結果を表5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(平均=100、1SD=15)に対する各症例の成績の平均(括弧内の数値は1SD)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

表6 各群の術前術後の検査成績変化

		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

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・集中度指数が平均 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。

(3) 術後の高次脳機能変化

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は、表 6 に示すとおりであった。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。記憶機能については、言語性記憶指数が術後に平均 2.78 低下したが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 上昇したが術前との有意差はなかった。注意・集中度指数は術後に平均 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・集中度指数も術後に平均 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。

(4) 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・集中度指数についても両群とも有意な改善を認めたが、言語優位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。

C-2. てんかん外科手術後の記憶障害の実態 2 社会的側面（井上）

早期予後と長期予後の双方に関して、てんかん患者のおかれている実情を把握した。

早期予後に関しては、1983 年から 2007

年までに静岡てんかん・神経医療センターで外科治療をうけた16歳以上のてんかん外科治療術後2年以上外来通院を継続している症例のうち、54名(男女同数ずつ)を無作為に抽出し、聞き取りにより現状の雇用状況を評価するとともに、合わせて発作転帰に関して診療録で確認した。

長期予後に関しては、静岡てんかん・神経医療センターで外科治療を受けて術後15年以上経過し、かつ、継続して通院中または、経過把握可能であった170症例に対して、診療記録に基づいて発作転帰を評価し、うち、死亡例を除く163名について雇用状況の評価を行った。

(1) 早期予後追跡調査での主たる症状の概況

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

術後早期(2年以上)の診断結果一覧

検査診断結果

側頭葉てんかん	49 症例
前頭葉てんかん	4 症例
側頭後頭葉てんかん	1 症例

手術時年齢 平均 30.9 歳 (16 ~ 55)

手術側

左	18 症例
右	36 症例

術後経過観察期間

平均 3.2 年 (2 ~ 5)

発作転帰 (Engel によるクラス分類)

Class I (発作なし)	47 症例
Class II (稀発発作のみ)	1 症例
Class III (発作頻度減少)	6 症例

術後早期 54 例 (男性 27、女性 27) の診

断は、側頭葉てんかん 49 症例、前頭葉てんかん 4 症例、側頭後頭葉てんかん 1 症例であった。手術時年齢は平均 30.9 歳 (16 ~ 55)、手術側は左 18 症例、右 36 症例、術後経過観察期間は平均 3.2 年 (2 ~ 5) であった。

発作転帰は Engel によるクラス分類 (Engel class) で、I (発作なし) が 47 症例 (87%)、Engel class II (活動に支障をきたす発作が稀に生じる) が 1 症例、Engel class III (発作頻度減少) が 6 症例であった。

(2) 早期予後追跡調査での雇用状況

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

術後早期(2年以上)の雇用状況一覧

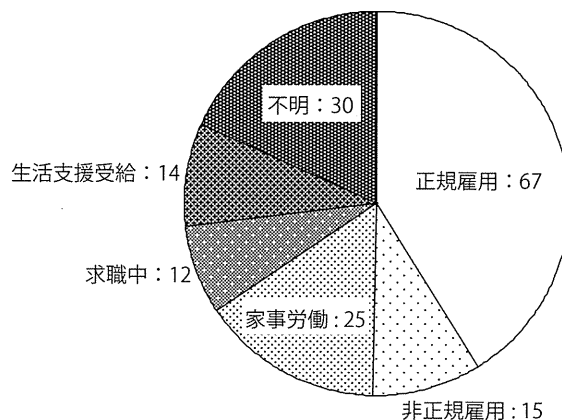
1 (著明な改善)	8 症例
2 (改善が認められる)	7 症例
3 (変化なし)	25 症例
4 (悪化が認められる)	2 症例
5 (著明な低下)	5 症例

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。

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

5 の評価となった 5 症例のうち 2 症例は発作予後良好 (Engel class I) であったが、術前から合併していた精神症状のために就労困難であった。残り 3 症例は発作予後良好 (Engel class I) が 2 症例、発作頻度が減少 (Engel class III) が 1 症例で、雇用状況悪

図7 術後長期（平均 18.6 年）症例の雇用状況（N=163）



化の理由はそれぞれ軽度失語、自覚的記憶障害、視野欠損であった。

(3) 長期予後追跡調査での主たる症状の概況
てんかん外科治療術後 15 年以上経過した症例の追跡調査を実施し、追跡が実現した症例数と内訳は次のとおりであった。

術後長期（15 年以上）の診断結果一覧

長期予後追跡の総数

170 例（男性 102、女性 68）

検査診断結果

側頭葉てんかん 142 症例

側頭葉外てんかん 28 症例

手術時年齢 平均 25.5 歳（4～55）

術後観察期間 平均 18.6 年（15～25）

手術側

左 79 症例

右 91 症例

発作転帰（Engel によるクラス分類）

Class I（発作なし） 129 症例

Class II（稀発発作のみ） 16 症例

Class III（発作頻度減少） 8 症例

Class IV（発作頻度変化なし） 16 症例

死亡 7 名

抗てんかん薬の使用

使用終了 78 症例

使用を継続 54 症例

使用状況不明 31 症例

長期予後追跡を行った 170 例（男性 102、女性 68）の診断は側頭葉てんかん 142 症例、側頭葉以外のてんかん 28 例、手術時年齢は平均 25.5 歳（4～55）、術後観察期間は平均 18.6 年（15～25）、手術側は左 79 症例、右 91 症例であった。発作転帰は Engel class I が 129 症例（76%）、class II が 16 症例（class I、II を合わせると 85%）、class III が 8 症例、class IV（術前と発作頻度変化なし）が 16 症例、不明 1 症例であった。抗てんかん薬の使用については、78 症例が使用終了、54 症例が使用を継続、31 症例が使用状況不明であった。

●長期予後追跡調査での雇用状況

雇用に関しては、死亡症例を除く 163 症例のうち、正規雇用が 67 症例、パート就労を含む非正規雇用が 15 症例、家事労働が 25 症例、求職中が 12 症例、何らかの生活支援を受けている症例が 14、不明 30 症例、であった。（図 7）

C-3. 脳内活動、機能領域の検査手法の検出・評価能力アセスメント

C-3-1. fMRI による術前高次脳機能評価 - MRI 所見を認める側頭葉てんかんでの検証 (白井)

fMRI による術前高次脳機能評価能力のアセスメントを行った。言語関連機能の検査という観点から、従来のスタンダードである Wada テストと、fMRI とを併用することにより比較を行ったところ、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。

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。(本報告書の作成時点において、残りの 1 症例は外科治療の待機中である。)

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られたが、言語優位側により高い活動が認められた。言語側判定検査としての有効性が確認できた。

C-3-2. 言語優位半球同定手法代替の可能性 - 既存方法と非侵襲的方法の有効性の比較 (井上)

(1) Wada テストによる言語優位半球の同定の状況

側頭葉てんかん外科治療 441 症例のうち、

左手術は 224 例、右手術は 217 例であった。左側手術例のうち、術前の Wada テストで言語優位半球が左と判定されたのは、180 例、右または両側と判定されたのは 44 例であった。右側手術のうち、言語優位半球が左と判定されたのは 197 例、右または両側と判定されたのは 20 例であった。

手術側(左/右)と手術手技(前部側頭葉切除術、ATL/選択的扁桃体海馬切除術、AHE)で 4 群に分けて Wada テストで同定された言語優位側は、以下の通りであった。

側頭葉てんかんの外科手術側、手術手技で見た言語優位半球

	左		右	
	ATL	AHE	ATL	AHE
症例数	100	114	140	77
優位側左	72	108	126	71
右/両側	28	16	14	6
左の割合 (%)	72.0	87.1	90.0	91.0

左側手術においては ATL の 72.0% の症例、AHE の 87.1% の症例で言語優位側が左と判定された。右側手術においては、ATL の 90.0%、AHE の 91.0% で言語優位側が左と判定された。

(2) 検査手法の比較

難治てんかんのため、2011 年度に外科治療適応ありと診断された 18 症例(男 13/女 5)(年齢 11~49 歳)において、言語優位半球同定のために fMRI による術前臨床検査を実施した。さらに、これらの症例中 14 例で Wada テストも実施し、12 例については、両検査法による言語優位半球同定結果を比較し、fMRI 検査の信頼度を検討した。

Wada テストのように血管内カテーテル操作を伴う検査では、被験者の血管の性状や薬

表7 fMRI と Wada テストの結果比較

fMRI での優位側		症例数	Wada と一致	備考
左	Wada あり	8	8	
	Wada なし	3	—	Wada 未検査
右	Wada あり	2	2	
	Wada なし	1	—	合併症で Wada 中止
両側	Wada あり	2	0	Wada で 1 例左、1 例右
	Wada なし	1	—	Wada 未検査
総検査数		17	10	Wada 合計症例数 12

剤アレルギーなどで検査が制限される場合もある。そのため、全非検査者のデータを 100%記録することは極めて困難であり、本研究においても少数の症例において、データの取得が不可能であった。

● fMRI による検査

難治てんかんのため、2011年に外科治療適応ありと診断された18症例(男13/女5)(年齢11～49歳)において、言語優位半球同定のためにfMRIによる術前臨床検査を実施した結果、18例中17例が、fMRI検査中のしりとり課題を問題なく遂行した。1例は、しりとり課題を発声しながら行ったため、口部の動きによると考えられるアーチファクトで、結果判定不能であった。

言語優位半球は、11症例で左、3例で右と判定された。3例では両側半球の賦活部位に明らかな差は認められなかった。

● Wada テストによる検査

上記のfMRIによる術前臨床検査を実施した18症例の中で、14例においてWadaテストを実施したところ、この14例中13例でWadaテストによって言語優位半球同定が可能であった。1例は麻酔薬に対するアレルギー反応のため検査中止となった。言語優位半球は9例で左、3例で右、1例で両側と判定された。両側と判定された1例は、fMRI検査結果は撮像中の発声に伴うアーチファクトのため判定不能であった。

● fMRI と Wada テストの比較

表7にfMRIとWadaテストの結果比較を示す。fMRIで左言語優位半球と判定された11症例中、Wadaテストでも左言語優位半球と同定されたのは8例であった(残り3例はWadaテスト未検査)。fMRIで右言語優位半球と判定された3例のうち、2例はWadaテストでも右言語優位半球と同定された。残り1例は薬剤アレルギーのためWadaテストでの優位側判定は実施できなかった。fMRIで左右の賦活部位差を認めなかった3例のうち、1例はWadaテストで左言語優位半球と同定され、1例は右言語優位半球と同定された。残り1例はWadaテスト未検査である。結果として、fMRIとWadaテストの両方を実施した12例中10例(83.3%)で検査結果が一致した。

C-4. 機能領域間の連関：脳内ネットワーク解明の進展

C-4-1. 機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性 (寺田)

(1) 信号の検出

手術適応があると判断した難治側頭葉てんかん症例のうちで、てんかん焦点の側方性診断、および、てんかん性放電の拮延の観察が必要であるために、両側側頭葉、および、前頭葉、頭頂葉、後頭葉に電極を留置した14症例(男性5、女性9、手術時年齢16～43歳)を対象に実施した皮質電気刺激の結果、顔領