

図8 皮質間誘発電位の例:電極位置と波形(1型)

顔以外の運動野は総計 28 電極、顔領域以外の運動野は総計 8 電極、感覚野は総計 16 電極で確認された。これらの電極は全て、側頭部から頭部中央または頭頂部に配置された電極上にあった。

皮質間誘発電位記録は、皮質電気刺激で同定された機能野上にある電極対に電気信号を与え、対側の相同部位とその周囲から誘発電位を記録した。電気信号を与える刺激電極対として合計 72 対を対象として、462 セッションの皮質間誘発電位記録を実施し、そのうち 51 記録で再現性を持った皮質間誘発電位が確認できた。

皮質間誘発電位の有無は、刺激部位に有意に依存していた ( $p < 0.001$ )。顔の運動野刺激 27 試行のうち対側の顔運動野で皮質間誘発電位が記録できたのは 15 試行 (55.6%) であった。同様に、顔運動野と対側の顔以外の運動野間で皮質間誘発電位が記録できたのは 1 / 7 試行 (14.3%)、顔運動野と対側感覚野間で皮質間誘発電位が記録できたのは 1/8 試行 (12.5%)、顔運動野と対側非機能野間で皮質間誘発電位が記録できたのは 15/68 試行 (22.1%) であった。これらの総和として顔運動野刺激で対側から皮質間誘発電位が記録できた割合は平均 29.1% であった。

顔以外の運動野刺激で対側から記録できた皮質間誘発電位については、対側顔運動野 4/5 試行 (80.0%)、対側顔以外の運動野 1/4 試行 (25.0%)、対側感覚野 0/3 試行 (0.0%)、対側非機能野が 2/16 試行 (12.5%) であった。これらの総和として顔以外の運動野刺激で対側から皮質間誘発電位が記録できた割合は平均 25.0% であった。

感覚野刺激による対側からの皮質間誘発電位が記録できた割合は平均 2.9%、非機能野刺激による対側からの皮質間誘発電位が記録できた割合は平均 3.8% で、運動野刺激と比較して有意に低かった。

## (2) 波形

得られた皮質間誘発電位の波形は、3 種類に大別できた。波形の特徴に応じて 1 型、2 型、3 型に分け、それぞれに、各成分の潜時、振幅を測定した。1 型は、陽性成分で始まる 3 相波 (P1-N1-P2) で、全 51 記録のうち 16 記録がこのタイプであった (図 8)。16 記録の刺激部位は、顔領域の運動野が 12 記録、感覚野が 2 記録、非機能野が 2 記録であった。皮質間誘発電位を記録した部位は、対側の顔領域の運動野が 7 記録、感覚野が 1 記録、非機能野が 8 記録であった。誘発電位

起始点潜時は平均 5.2 ミリ秒(標準偏差(SD): 1.0)、3 成分のピーク潜時の平均は P1 が 13.1 ミリ秒 (SD : 3.3)、N1 が 30.1 ミリ秒 (SD : 2.9)、P2 が 56.9 ミリ秒 (SD : 7.9) であった。誘発電位の振幅は P1 起始部から P1 ピークが 16.0  $\mu$  V (SD : 8.7)、P1 から N1 が 77.3  $\mu$  V (SD : 59.4)、N1 から P2 が 107.9  $\mu$  V (SD : 72.2) であった。1 型の 15 記録の P1 には 1 個の notch、1 記録の P1 には 2 個の notch の重畳が見られた。

2 型は、陰性成分で始まる二相波 (N1-P2) で、27 記録で見られた。その刺激部位の内訳は、顔領域の運動野で 16 記録、顔以外の運動野で 6 記録、非機能野で 5 記録であった。皮質間誘発電位の記録部位は、対側の顔領域の運動野が 9 記録、顔以外の運動野が 1 記録、感覚野が 1 記録、非機能野が 16 記録であった。誘発電位起始点潜時は平均 11.1 ミリ秒 (SD : 3.7)、2 成分のピーク潜時の平均は N1 が 28.9 ミリ秒 (SD : 5.0)、P1 が 52.5 ミリ秒 (SD : 8.9) であった。誘発電位の振幅は N1 起始部から N1 ピークが 27.5  $\mu$  V (SD : 17.2)、N1 から P1 が 49.1  $\mu$  V (SD : 27.4) であった。2 型の 27 記録のうち 7 記録で N1 に notch が重畳していた。この notch は顔領域の運動野刺激の 4 記録、顔以外の運動野刺激の 1 記録、非機能野刺激の 2 記録で認められた。誘発電位を記録した部位で見ると、notch を認めた部位は顔領域の運動野が 3 記録、非機能野が 4 記録であった。

3 型は、陽性成分で始まる二相波 (P1'-N1') で、8 記録で認められた。その刺激部位の内訳は、顔領域の運動野で 4 記録、顔以外の運動野で 1 記録、非機能野で 3 記録であった。皮質間誘発電位の記録部位は、対側の顔領域の運動野が 5 記録、顔以外の運動野が 2 記録、非機能野が 1 記録であった。起始点潜時は平均 17.0 ミリ秒 (SD : 6.0)、P1' のピーク潜時は平均 29.4 ミリ秒 (SD : 5.0)、N1' の

ピーク潜時は平均 49.4 ミリ秒 (SD : 5.7) であった。誘発電位の振幅は P1' 起始部から P1' ピークが 20.9  $\mu$  V (SD : 10.9)、P1' から N1' が 34.6  $\mu$  V (SD : 16.5) であった。

### (3) 統計解析

刺激部位による皮質間誘発電位出現の差は  $\chi^2$  テストで有意差検定を行った。皮質間誘発電位の有無は、刺激部位に有意に依存していた ( $p < 0.001$ )。刺激部位間で有意差が認められたのは、顔領域の運動野と感覚野 ( $p < 0.001$ )、顔領域の運動野と非機能野 ( $p < 0.001$ )、顔以外の運動野と感覚野 ( $p < 0.001$ )、顔以外の運動野と非機能野 ( $p < 0.001$ ) であった。この結果、顔領域の運動野の刺激と顔以外の運動野の刺激は、感覚野と非機能野の刺激よりも有意に対側の皮質間誘発電位を生じる割合が高いことが示唆された。記録部位による皮質間誘発電位出現の差も  $\chi^2$  テストで有意差検定を行った。顔領域の運動野の電気刺激に対して、皮質間誘発電位の有無は対側の記録部位に有意に依存していた ( $p < 0.01$ )。顔以外の運動野の電気刺激に対しても、皮質間誘発電位の有無は対側の記録部位に有意に依存していた ( $p < 0.05$ )。しかしながら、感覚野と非機能野の電気刺激に対しての皮質間誘発電位の有無には、記録部位との関係は認められなかった。顔領域の運動野の刺激に対する皮質間誘発電位の有無は、記録部位が顔領域の運動野である場合と感覚野である場合に有意差を認め ( $p < 0.05$ )、顔以外の運動野の刺激に対する皮質間誘発電位の有無も、記録部位が顔領域の運動野である場合と感覚野である場合に有意差を認めた ( $p < 0.005$ )。これらの結果から、顔領域の運動野の刺激でも顔以外の運動野の刺激でも、皮質間誘発電位は、対側の顔領域の運動野から記録される傾向があることが示唆された。

#### (4) 皮質間誘発電位の潜時と振幅

潜時と電位振幅はtテストを用いて有意差検定を実施した。全ての波形成分についての検討を実施するのに十分な記録数ではなかったため、最も多くの記録が得られた顔領域の運動野刺激による対側の顔領域運動野の皮質間誘発電位（顔領域 - 対側顔領域）と他の全ての皮質間誘発電位の間で統計解析を実施した。

1型の皮質間誘発電位については、潜時は、起始点、P1、N1、P2ともに顔領域 - 対側顔領域の記録と他の全ての皮質間誘発電位で有意な差は認められなかった。各成分の振幅については、顔領域 - 対側顔領域の記録が他の全ての皮質間誘発電位より有意に大きかった。2型では、潜時については、起始点とN1が顔領域 - 対側顔領域の記録で他の全ての皮質間誘発電位より短かった（どちらの成分でも  $p < 0.001$ ）。P2成分の潜時は顔領域 - 対側顔領域の記録と他の全ての皮質間誘発電位で有意差はなかった。各成分の振幅については、顔領域 - 対側顔領域の記録と他の全ての皮質間誘発電位で有意差はなかった。3型では、潜時、振幅とも、顔領域 - 対側顔領域の記録と他の全ての皮質間誘発電位で有意差はなかった。

#### C-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）

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）におて、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査、及び神経心理学的検査を評価したところ、てんかん原性領域の同定が困難であった。このように、てんかん原性領域の同定そのものに難しさを伴う症例において、頭蓋内に硬

膜下電極を留置して、頭蓋内脳波を記録する手法により、てんかん原性領域の同定が可能であることを確認した。これらの硬膜下電極を用い、皮質電気刺激検査と皮質間誘発電位検査を併用する手法を試行することにより、次のような結果が得られた。

##### (1) 言語野、言語機能領域の同定

症例は全員右利きであり、Wadaテストで言語優位側は左半球と判定された。これらの全症例において、皮質電気刺激検査で言語反応（失語）を生じる電極が同定された。

##### (2) 皮質連関の検討

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）にも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症例とも側頭葉底部言語野とシルビウス裂後方言語野間で再現性を持った皮質間誘発電位を認めた。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。

##### (3) 誘発電位の特性

###### ・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。

図9 発作時脳波

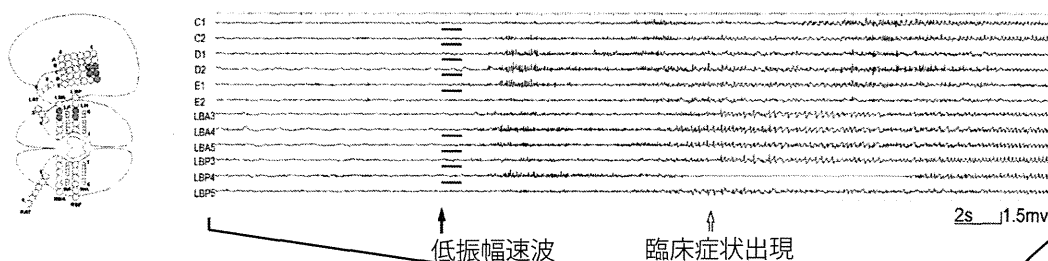
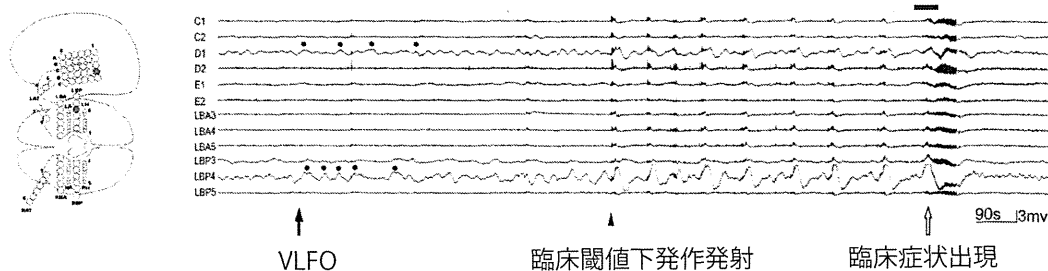


図10 時間軸圧縮表示の発作時脳波



・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 111  $\mu$  V ~ 1140  $\mu$  V (平均 420  $\mu$  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 56  $\mu$  V ~ 237  $\mu$  V (平均 112  $\mu$  V) であった。

C-5. 脳内活動の検出およびてんかん原性領域同定の精度向上を目指す要素技術

C-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後に、硬膜下電極を留置して慢性頭蓋内脳波記録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 例の中で超低周波成分 (very low frequency oscillation; VLFO) を補足できたのは 3 症例であった。それぞれの症例で記録された発作数は、次のとおりである。

症例 1: 16 (単純部分発作 9、二次性全般化発作 7)

症例 2: 8 (単純部分発作 2、複雑部分発作 4、二次性全般化発作 2)

症例 3: 15 (複雑部分発作 4、二次性全般化発作 11)

通常の条件で記録した頭蓋内脳波による発作時脳波記録と、VLFO 解析条件で記録した頭蓋内脳波記録を図 9、10 に示す。

VLFO は、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明らかに異なっており、次のような特徴が認められた。

- 1) 全ての複雑部分発作と二次性全般化

発作に先行して認められたが、単純部分発作に先行する VLFO はなかった。

2) 臨床発作症状や通常の頭蓋内脳波に見られる発作時脳波活動に対して 8 分以上先行して出現した（発作発現時間前 8 分 10 秒～ 22 分 40 秒）

3) 形態的には、VLFO は 2、3 個の限局した電極でみられる反復律動する陰性電位変化であり、臨床発作症状出現に近くなるにつれて規則的になり、電位が大きくなった。律動間隔は 40～120 秒、最大振幅は 3mV 以上であった。

4) VLFO は発作焦点またはその近傍に限局して出現した。

5) VLFO は臨床発作症状出現後にすみやかに消失した。

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

### (1) 発作時 HFO

1000Hz のサンプリング周波数で、合計 58 個の発作が捕捉された。表 8 に発作時 HFO が検出された 11 例の、発作起始部位、発作の数、HFO が検出された電極、HFO の周波数、振幅、持続時間、出現間隔、出現した時間幅、および HFO と発作発射の起始の時間差を示す。

発作時 HFO の周波数は 200 から 333 Hz であり、持続時間が 19 から 75 m sec のセグメントとして認められた。このような HFO は、個々の症例で、1 から 4 個の電極より記録されたが、11 例中 8 例では、2 個以上の電極から記録された。個々の HFO セグメントにおける振幅の中央値は、17.3 から 49.3  $\mu$  V であった。

すべての HFO は、一側の海馬および扁桃体に留置した深部電極より記録され、海馬より記録されることが多かった。3 例では、扁桃体からのみ記録された。また、5 例では、

側頭葉内側の海馬傍回付近に留置した硬膜下電極からも HFO が記録された。硬膜下電極で HFO が検出された場合には、同時に、同側の深部電極からも HFO が記録された。

11 例中 9 例で、発作発射は HFO と同側に起始した。残りの 2 例では、一側の側頭葉内側以外からも発作が起始した。症例 2 では、左右の側頭葉内側から独立して起始する発作がされた。症例 9 では 5 個の発作が捕捉されたが、そのうち 3 個は右側頭葉内側に起始し、残りの 2 個は右側頭と頭頂葉にまたがる広範な領域に起始した。

発作時 HFO が検出された 11 例は、内側側頭葉てんかんと診断され切除手術を受けた。左右の側頭葉から独立して発作が起始した症例 2 を除き、1000Hz のサンプリング期間中に HFO が記録された電極と、発作発射が起始した電極は、切除範囲に含まれた。

HFO の起始は、発作発射の起始より 5 から 74.5 秒先行した。発作時 HFO が検出された 11 例中 10 例で、発作発射の対側への波及を認めたが、このうち対側でも HFO がみられたのは 1 例（症例 7）のみであった。症例 7 では、1000Hz のサンプリング期間中に 3 個の臨床発作が捕捉され、いずれの発作も右側頭葉内側に起始し、対側へ波及するものであった。HFO は、右海馬および扁桃体に留置した深部電極より記録されたが、2 発作では、左海馬および扁桃体に留置した深部電極からも HFO が検出された。左側に出現した HFO は 1 発作あたり 2 ないし 3 個と少なく、持続時間も 0.36 から 0.64 秒と、切除側でみられた HFO より短かった。症例 2 では、1000Hz のサンプリング期間中に 5 個の臨床発作が捕捉され、そのうち 3 個は右側頭葉内側に、2 個は左側頭葉内側に起始していた。HFO は、すべての発作で、右側頭葉内側から記録された。発作発射が左に起始した 2 発作でも、その発作発射起始に先行

表8 各症例で捕捉された HFO

症例	発作開始部位 (電極)	発作数	HFO を記録し た電極	周波数 (Hz)	振幅 ( $\mu$ V)	持続 時間 (msec)	HFO 間の 間隔 (sec)	総持続 時間 (sec)	発作発射起始 との時間差 (sec)
1	Lt MT (LA1-2, LH1-3, LBA1-2, LBP1-2)	3	LH1-3	200-250	25.4 (20.0- 33.6)	75 (65-93)	1.15 (0.96- 1.30)	30.3 (15-43)	23.2 (14-38)
2	Bil MT (RA1, RH1-2, RBP1- 2, LA1-6, LH1-5, LBA1-6, LBP1-5)	3 (右起 始)	RA1,RH1-2, RBP1	200-333	42.7 (17.8- 73.2)	42 (32-61)	1.65 (1.50- 1.96)	61.7 (26-91)	30.5 (8-53)
		2 (左起 始)	RA1,RH1-2, RBP1	200-333	39.4 (18.3- 71.9)	40 (35-44)	0.70 (0.60- 0.80)	79.5 (70-89)	74.5 (65-84)
3	Lt MT (LBA1, LBP1)	1	LH1-3	250-333	28.7 (12.5- 44.7)	27.4 (23- 38)	0.37 (0.25- 0.64)	71	28
4	Rt MT (RA1-2, RH1-2, RBA1-3, RBP1-3)	11	RA1	200-333	35.3 (7.4- 38.2)	19 (13-37)	0.82 (0.26- 1.59)	28.8 (13-63)	20 (7-27)
5	Lt MT (LA1-2, LH1-3, LBP1-2)	2	LA1-2, LBP2	200-333	27.4 (14.7- 44.5)	26 (24-28)	0.60 (0.56- 0.65)	41.0 (30-52)	45.0 (38-52)
6	Lt MT (LA1-2, LH1-3, LBP1-2)	3	LH2-3, LBP1	200-333	22.8 (13.5- 27.1)	32 (30-33)	1.11 (0.48- 1.92)	45.0 (17-75)	33.7 (24-44)
7	Rt MT (RA1-2, RH1-2)	3	RA1-2, RH1-2,	200-333	21.6 (11.6- 35.0)	27 (27-28)	1.13 (1.10- 1.20)	68.3 (60-81)	28.5 (13.5-40)
			LA1-2, LH1	200-250	17.1 (8.8- 26.8)	30 (23-36)	0.34 (0.32- 0.36)	0.5 (0.36- 0.64)	-3.6 (3.5-3.6)
8	Lt MT (LA1-3, LH1-3, LBP1)	6	LH2, LBP1	200-250	17.3 (13.1- 21.0)	56 (19- 101)	1.47 (0.74- 2.14)	65.7 (19- 139)	21.0 (8-40)
9	Rt MT (RA1-2, RH2-3, RBA1, RBP1-2), Rt TP	5	RA1-2	200-333	35.8 (30.9- 39.7)	31 (20-47)	0.8 (0.56- 1.42)	55 (29-82)	11 (6-16)
10	Rt MT (RA1-2, RH1-3, RBP1-2)	3	RA1	200-250	26.1 (16.5- 35)	32 (19-64)	0.84 (0.42- 1.92)	48.7 (28-80)	13.3 (12-14)
11	Rt MT (RH1-2)	2	RH1	200-250	49.3 (11.8- 89.7)	28 (25-38)	1.01 (0.4- 2.18)	40.5 (38-43)	5 (0-10)

Lt: 左; Rt: 右; Bil: 両側; MT: 側頭部内側; TP: 側頭頭頂部 T: 側頭部

して右側頭葉内側で HFO が検出された。

## (2) 発作時 HFO と海馬の病理

表9に行われた術式と海馬の病理所見を示す。発作時 HFO を認めた 11 例では、全例で海馬硬化の所見を認め、その内訳は、type 1a が 9 例、type 2 が 2 例であった。3 例では扁桃体より HFO が記録されたが、これらの症例でも海馬に type 1a の所見を認めた。

一方、発作時 HFO を認めなかった 8 例中 5 例で、側頭葉内側を含む切除手術が行われたが、このうち 4 例で Blumcke の分類を用いた評価が行われた。1 例では type 1a の所

見を認めたが、残りの 3 例では明らかな海馬硬化の所見はみられなかった (no HS)。

発作時 HFO の出現率は海馬硬化を認める例で高く、Fisher の直接確立検定では  $p=0.0088$  と有意な相関を認めた。

## (3) 発作時 HFO と術後の発作成績

発作時 HFO を認めた 11 例のうち 8 例は、日常生活に支障をきたす発作が術後に消失した予後良好群 (Engel's class I) に該当する。Engel's class II の 1 例は、術後しばらくの間発作を認めたが、抗てんかん薬の調整後は発作なく経過している。Engel's class III の 1

表9 19症例の手術手技、海馬病理所見、手術成績

症例	手術手技	観察期間 (月)	MRI 所 見	病理所見 (Blümcke)	手術成績 (Engel)
1	Lt AHE	49	Lt HS	HS (Type 1a)	Ia
2	Rt AHE	51	Rt HS	HS (Type 1a)	Id
3	Lt AHE	13	Lt HS	HS (Type 1a)	IIIa
4	Rt AHE	43	Rt HS	HS (Type 1a)	Ic
5	Lt ATL	33	Lt HS	HS (Type 1a)	Id
6	Lt AHE	12	Lt HS	HS (Type 2)	Ia
7	Rt AHE	22	Rt HS	HS (Type 2)	Ia
8	Lt AHE	26	Lt HS	HS (Type 1a)	Ib
9	Rt AHE	24	Rt HS	HS (Type 1a)	IIIa
10	Rt AHE	12	Rt HS	HS (Type 1a)	Ia
11	Rt AHE	17	Normal	HS (Type 1a)	IIb
12	Lt AHE	54	Normal	No HS	IIb
13	Rt AHE	35	Rt AH	No HS	Ia
14	Lt LTR	37	Normal	NA	IIIa
15	Rt AHE	48	Rt HS	HS (Type 1a)	Ic
16	Lt ATL	40	Normal	No HS	Ia
17	Lt ATL	24	Normal	NA	IIIa
18	No	-	Lt HS	-	-
19	No	-	Normal	-	-

Rt: 右; Lt: 左; AHE: 扁桃体海馬切除術; ATL: 前部側頭葉切除術 LTR: 外側側頭葉切除術; HS: 海馬硬化; AH: 扁桃体腫大; Normal: 正常; NA: データなし.

例では、術後のビデオ・脳波モニタリングで、切除と対側の側頭葉に起始する発作が観察された。予後不良群の残り1例(症例3)では、術後発作の様子は不明である。

扁桃体でHFOが記録された3例のうち予後良好群は2例であった。

発作時HFOを認めなかった手術例5例のうち予後良好群は3例であった。

発作時HFOの有無と術後の発作成績に有意な相関は認めなかった。

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

頭皮上脳波、発作時臨床症状、および神経放射線学的検査の結果から焦点性てんかんと診断がなされ、手術適応があると判断された症例のうちで、非侵襲的検査ではてんかん原性領域の同定と、切除予定範囲の決定が困

難な8症例それぞれで、サンプリング周波数10kHzの記録で2~4回の発作を検出し、記録した。

8例中7例で200Hzを超える高周波成分が認められた。高周波成分については、1000Hzを超えるものと、300~700Hzの周波数のものが認められた。これらの2種類の高周波成分は出現様式が異なっていたため、本研究では1000Hzを超えるものをVHFO (very high frequency oscillation)、300~700Hzの周波数のものをHFO (high frequency oscillation)と呼ぶことにする。それぞれの成分について性状、出現様式は、表10の通りであった。

#### (1) VHFOの波形(図11、12)

VHFOは、8例中7例で認められた。発作間欠時および、発作周辺期には、低振幅の

表 10 VHFO と HFO の比較

	VHFO	HFO
出現症例数	7	6
出現電極数 (各症例)	1 ~ 4	6 ~ 10
周波数 (Hz)	1000 ~ 2500	300 ~ 700
電圧振幅 ( $\mu$ V)	3.5 ~ 29.4	8.8 ~ 279.4
発作時 (持続時間)	あり (約 10 秒、 1 例のみ 35 ~ 53 秒)	なし
発作周辺期 (持続時間) (msec)	あり (最短 2 ~ 18、 最長 20 ~ 226)	なし
発作間欠期 (持続時間) (msec)	あり (同上)	あり (7 ~ 35)
形状の特徴	発作間欠期・周辺期は 棘波で中断 発作時は連続	

VHFO が間歇的に出現した。VHFO の出現する電極数は、症例ごとに異なり、2 症例で 1 電極 (症例 2、8)、3 症例 (症例 1、3、6) で 2 電極、2 症例 (症例 4、7) で 4 電極であった。他の電極では VHFO は認めなかった。VHFO の周波数は 1000 ~ 2500Hz であった。VHFO は棘波によって中断された。

発作間欠期と発作周辺期の VHFO は、症例毎に一定の周波数、振幅、持続時間、棘波との時間関係、空間的分布で観察された。VHFO の振幅は、3.5 ~ 29.4  $\mu$  V の範囲内で、症例により違いがあった。VHFO の持続時間は短い症例では 2 ~ 18 ミリ秒、長い症例では 20 ~ 226 ミリ秒、他の症例はその中間の範囲内であった。

発作時には、発作間欠時および発作周辺時とは異なった性状の VHFO を認めた。発作時 VHFO は、棘波による中断がなく、発作起始時に限局して認められた。VHFO は 70 ~ 100Hz の律動波に重畳していた。VHFO は約 10 秒間持続して認められ、持続時間の長い 1 症例では 35 ~ 53 秒間持続した。VHFO の周波数は 1000 ~ 2500Hz の範囲内、振幅は 3.5 ~ 26.5  $\mu$  V の範囲内であった。VHFO は 10k H z で記録した全ての発作で認められた。発作起始部の VHFO の性状は、それぞれの症例で一定であった。

#### (2) HFO の波形 (図 12B、D)

HFO は、8 症例中 6 症例で認めた。発作間欠期に HFO を認める電極は、各症例で一定しており、電極数にして 6 ~ 10 電極の範囲であった。振幅は 8.8 ~ 279.4  $\mu$  V の範囲内で症例により違いがあった。持続時間は 7 ~ 35 ミリ秒の範囲内であった。

HFO は発作間欠期のみで認められ、発作周辺期や発作時には認められなかった。

#### (3) HFO、VHFO を記録した電極の解剖学的位置

VHFO を記録した電極は MRI で確認された病変上に位置し、VHFO を記録した電極直下の皮質は MRI で確認された病変とともに切除された。図 13 に VHFO を記録した電極、HFO を記録した電極、MRI で確認された病変、通常の頭蓋内脳波で発作間欠期棘波が記録された電極、外科切除範囲例を示す。VHFO を記録した脳部位は、全て、通常の頭蓋内脳波で判定された発作起始部内、棘波頻発部位内、および、HFO を記録した脳部位内に位置していた。

#### (4) 切除標本の病理組織診

VHFO を認めた全例で皮質形成異常が確認された。



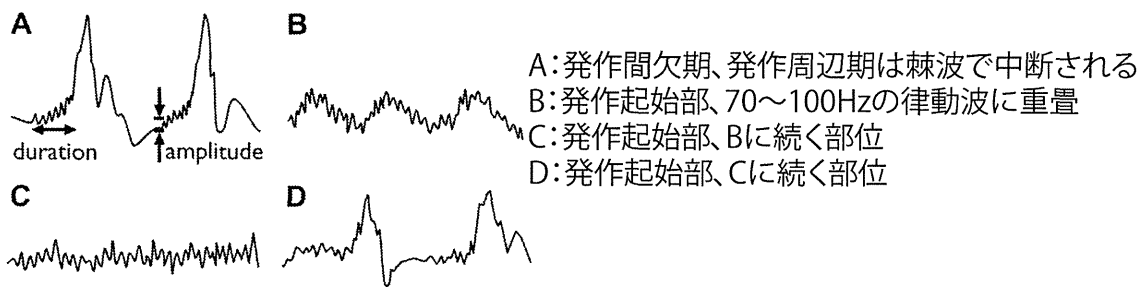


図11 VHF0の形状

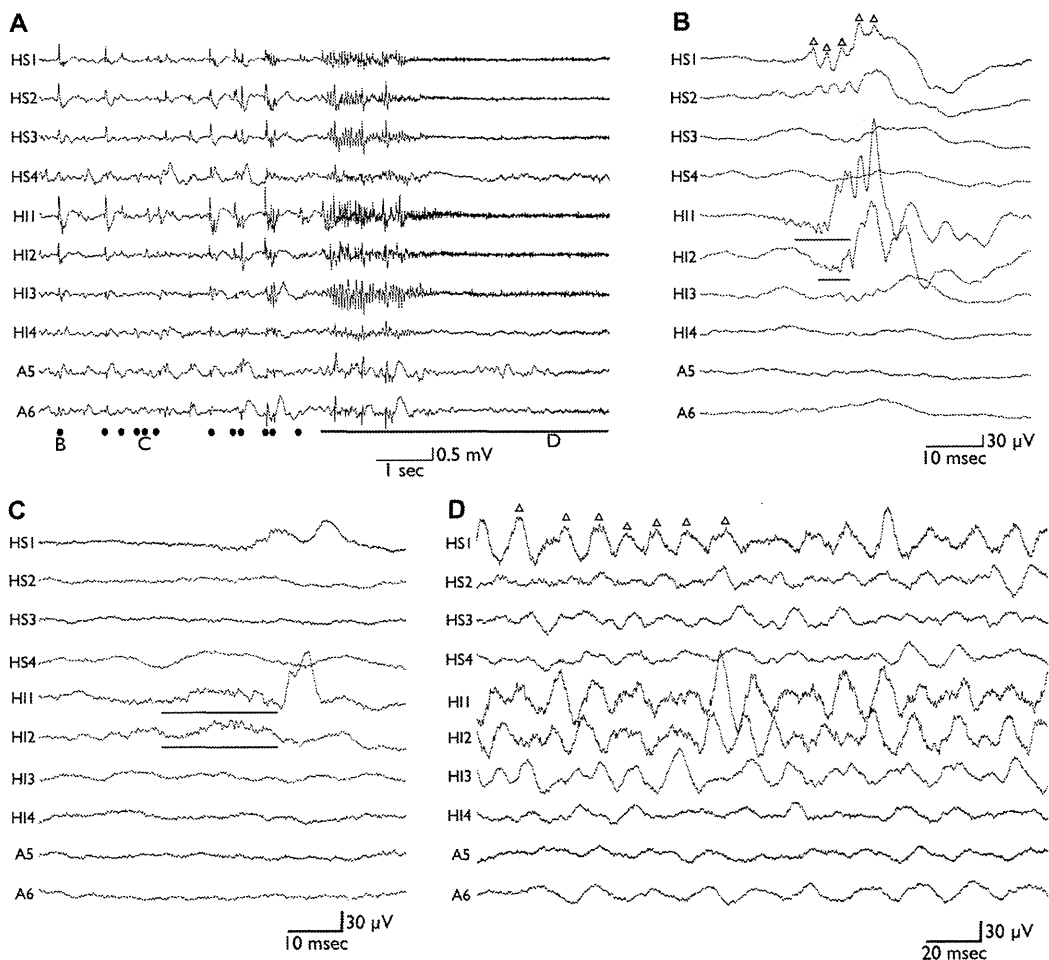


図12 10kHzで記録した発作時脳波 HI1とHI2でVHF0を認める。HFO(三角印)は1電極のみ表示

Aはローパスフィルタ120Hz、時定数0.1秒で表示した脳波。B、C、Dの時点をそれぞれのパネルで拡大表示

(5) 切除術予後

切除術後の観察期間は8ヶ月~3年で、VHF0を認めた7症例中6例で発作が抑制され (Engel class I)、1例で数秒間の視覚症

状を伴う単純部分発作のみが認められている (Engel class II)。VHF0を認めなかった症例5は、MRIで同定された病変が左の前頭葉の中心前回 (一次運動野) を含む領域であ

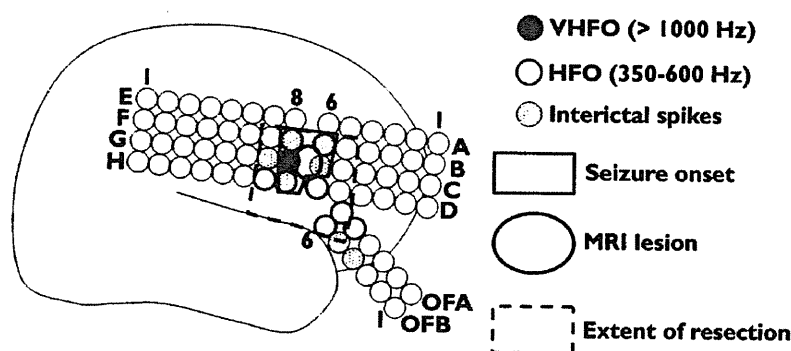


図13 VHFO、HFOを認めた電極、MRI病変、切除部位の位置

り、通常の頭蓋内脳波で発作起始部と発作間欠期棘波頻発部位は病変上に同定された。運動麻痺を回避するために、中心前回部を保存する形で病変切除が実施された。術後も数回の運動発作を認め、発作は抑制されていない(Engel class III)。

#### C-6. MRI 所見を認めない側頭葉てんかんの外科治療 (馬場)

##### (1) 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 11 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 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、てんかん発症の機序として熱性けいれん重積による海馬へのダメージが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。

##### (2) 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、

表 11 Normal MRI 群と対照群 (HS 群) の特徴

	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

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。

### (3) 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。

### (4) 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扁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、選択的扁桃体海馬切除術を実施した。

### (5) 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。

## (6) 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。

## C-7. てんかん医療施設の実情と社会的課題 (井上)

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、調査結果をまとめておく。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。

- (1) 診断におけるレベル、水準、質のばらつきの存在
- (2) 治療におけるレベル、水準、質のばらつきの存在
- (3) 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。

### (1) 診断におけるレベル、水準、質のばらつきの存在

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、質にばらつきが存在するという事実が明らかとなった。詳細な項目としては、次のようなものが挙げられる。

- ・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

### (2) 治療におけるレベル、水準、質のばらつきの存在

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い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、患者の側のばらつき、てんかんを診療する診療科のばらつきも存在する。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

### (3) 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. てんかん外科手術後の記憶障害の実態

#### 1 医学的側面

##### D-1-1. 手術側・手術手技と記憶障害との関係

静岡てんかん・神経医療センターにおいて長年にわたり蓄積してきたデータの詳細な解析を行うことにより、てんかん外科治療としての手術後における発作抑制の状況ならびに記憶機能の実態を統計的に把握することができた。

術後2年の発作転帰に関しては図6(29頁)に示したとおりに、追跡可能であった側頭葉てんかんの術後709症例を、Engel分類で評価した。この結果によれば、class I(発作なし)が563例(79.4%)であることから、ほぼ80%の症例において発作は完全に抑制されている。また、class II(稀発発作のみ)の84例(11.8%)ならびにclass III(術前より改善)の45例(6.3%)を加えると、実に97%強の症例において明確な改善が見られたこ

とになり、当該施設におけるてんかん外科治療の技術水準の高さが立証された。これは、てんかん焦点の正確な同定、術前検査によるてんかん焦点の周辺領域での脳機能分布の精密な特定、術式選定における的確な評価・判断、必要な機能を有する領域を温存しつつてんかん焦点を切除する精巧な外科技術、これらを可能にする専門家チームの編成と運用を可能にする診療治療体制による総合力のもたらす結果である。

人間の脳の働きとしての記憶機能に関しては、まず第1にその多様性、多面性の理解が不可欠である。言葉、数字、文章、景色、旋律、匂い、顔、色彩、スポーツの技、楽器の演奏法、装置の操作方法、方程式の解法など、何らかの意味において記憶という機能が関与することは極めて多岐にわたる。これら全てに関して検査がなされるわけではなく、当然のことながらデータも様々であることから、個々の詳細に注目するという観点から解析を試みることは有意義とは言えず、一斉に検証することは到底不可能である。そこで、本研究の開始に当たっては、利用可能なデータの種類ならびに共通的な機能を抽出するという双方の観点から、次の4つの大きなカテゴリーとして言語関連脳機能、動作関連脳機能、言語関連記憶機能および視覚関連記憶機能を設定し、統計的検討を行うことにした。

外科治療の有効性と課題を把握するというこのためには、術前と術後(2年後)での検査結果の比較が必要であることから、このようなデータが存在し比較が可能であった側頭葉てんかん441例について検証を行った。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))の合計4群に症例を分類し、それぞれについて言語関連脳機能、動作関連脳機能、言語関連記憶

機能および視覚関連記憶機能の比較調査を行なったものである。これらの指数は、術前の平均を 100 として症例ごとの術後の変化の平均を標準偏差とともに提示している。

言語関連脳機能、動作関連脳機能に関しては、これらの手術側および手術手技の 4 群全てにおいて、言語関連脳機能では 2～3 ポイント、動作関連脳機能では 9～10 ポイントの有意な改善が見られた。一方、言語関連記憶機能では改善効果はややまちまちな結果ではあるが、主として半球（左、右）による相違が見て取れる。左半球では ATL において 8 ポイントの有意な低下、AHE においては、1 ポイント低下したが有意差はなかった。これに対して、右半球では ATL および AHE 双方の手技でほぼ 5 ポイントの有意な改善が見られる。視覚関連記憶機能では、言語関連脳機能や動作関連脳機能と同様に 4 群全てにおいて 2～3 ポイントの改善が見られた（有意な改善は右 ATL のみ）。

このように、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 709 件に上る症例において、手術後における優れた発作抑制の効果とともに、高次脳機能にも改善効果が得られており、術後の患者にとって大きな副次効果もたらされていることが明らかとなった。

総体的には優れた成績を収めていると考えられるが、今後は、術後 2 年の発作転帰に関する Engel 分類での評価における class IV(術前と変化なし)17 例 (2.4%) の原因究明、class II(稀発発作のみ)ならびに class III(術前より改善)における発作抑制効果の向上にとって必要な課題の明確化と対応策の検討が重要な研究テーマであると言えるであろう。また、記憶に関しては手術側が左半球の症例においての言語関連記憶機能の低下が見られることから、この原因究明とともに、リハビリの効果の有無、有効は訓練の方法の

検討などが重要な課題となるであろう。

#### D-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

側頭葉てんかん外科手術の主要 2 手法としては、前部側頭葉切除術 (ATL) と選択的扁桃体海馬切除術 (AHE) がある。これまでの調査研究において、これら 2 つの手術手技による術後の高次脳機能を比較検討し、機能温存における AHE の優位性を明らかにした。この知見に基づき、脳波所見、発作時臨床所見、画像所見により、選択的扁桃体・海馬切除で発作抑制が可能と判断された症例は AHE で治療を行い、海馬・扁桃体を超えて側頭葉広域にてんかん原性を持つ症例等に限って ATL を実施している。

現在では側頭葉てんかん外科治療症例中、70%を超える症例が AHE で治療される状況となっていることから、23 年度の研究においては手術手技としては AHE を調査対象とし、言語優位側（左）と非言語優位側（右）手術による高次機能の術前と術後における変化の詳細（相違の有無、程度など）の比較に重点を置いて解析を実施した。

##### (1) 発作予後

発作予後に関しては、術前および術後 2 年の時点での比較から、AHE では 90%を超える症例において Engel の発作分類で I(発作なし) または II(稀発発作のみ) に分類されたことから明らかなように、術前よりも著明に改善しており、良好な治療効果を確認した。

##### (2) 言語関連脳機能と動作関連脳機能

言語関連脳機能（言語性 IQ）および動作関連脳機能（動作性 IQ）は、総じて全ての群において術前と比較して術後に向上が見られた。改善の程度には若干の差異が認めら

れるものの、言語優位側（左）手術群と非言語優位側（右）手術群の双方において有意に機能の向上を確認できた。これまでの欧米の報告例においても、基本的には言語性IQおよび動作性IQにおける向上が見られているが、改善をもたらしている要因に関しての解釈は、必ずしも一致していない。例えば、過去の研究例では、言語および動作関連脳機能の改善は抗てんかん薬の分量が術前より減っていることによるとする報告もある。しかし、静岡てんかん・神経医療センターの症例では術後2年目となる検査の時点では術前と同様のてんかん薬処方を継続しており、当該薬物の摂取量の相違による影響は存在しない。したがって、薬物摂取の有無以外の要因が改善に寄与していると考えられる。

### (3) 視覚性記憶機能

これらの言語関連あるいは運動関連の機能における結果とは対照的に、記憶機能に関しては記憶指数の種類あるいは施術半球による相違が存在すること、ならびにその影響因子の詳細を明らかにした。

視覚性記憶に関しては、言語優位側（左）手術群、非言語優位側（右）手術群ともに、指数値としては、わずかに上昇したが、有意ではなかった。この結果から、AHE（選択的扁桃体海馬切除術）では、切除側に関わらず視覚性記憶機能は術後に保持できることが明らかになった。この点に関しては欧米の報告例とは異なっている。欧米での研究では非言語優位半球側手術では視覚性記憶が低下するとされている。

この相違の要因としては、脳内機能分布あるいは機能連関が欧米と日本とでは異なる可能性が推測される。図形、色彩、立体空間認知などは視覚性記憶が関与する対象である。日本人の場合は日本語という言語が漢字と仮名を併用しており、漢字というものを音声で

介在させずに形態と意味とを直結させて理解する場合がある。これは、文字でありながら、図形と類似の脳内信号処理の可能性を示唆するものである。一方、アルファベットは基本的に表音文字であることから、脳内において図形類似の信号処理がなされることは考えにくい。これらの事項を勘案すると、欧米人と日本人とでは、ある種の記憶に関する脳内機能分布あるいは機能連関の様式が異なっている可能性があると考えられる。

### (4) 言語性記憶機能

言語性記憶指数に関しては、施術半球に依存する大きな差異が存在することを検証した。言語優位側（左）手術群で指数値の有意な低下が認められるのに対し、非言語優位側（右）手術群ではこの指数の有意な改善が認められた。欧米での研究例と比較してみると、言語優位半球（左）側頭葉手術では言語性記憶が低下する点は共通である。これに対して、非言語優位側（右）手術群において言語性記憶指数の有意な改善が認められるという報告は見られず、本研究による新規の知見である。

### (5) 言語優位半球側手術における言語性記憶機能低下の詳細

言語優位半球側（左）手術において言語性記憶指数の低下が見られるということは、一般的な意味としては理解しやすい結果ではあるが、てんかん外科治療においては重要な問題である。当該指数の低下を回避あるいは最小限に食い止めることが、術後の生活の質の向上に直結するものであり、そのためにはさらなる知見が必須である。本研究においては、言語優位側手術群の言語性記憶低下の具体的詳細項目として論理的記憶および言語対記憶について検討した。

WMS-Rの下位検査および三宅式記銘力検査により、言語性記憶の中でも論理的記憶と

言語対記憶とでは術後に差異が生じていることを見出した。

WMS-Rの論理的記憶課題は、300～400語からなる記述（誰が、いつ、どこで、何をして、どうなったという内容を含む）を1回提示し、検査項目としては、即時再生による即時記憶評価と30分後再生の遅延記憶評価を実施する。一方、言語対記憶課題は、意味の上で互いに関連する有関係単語対（例：果物ーりんご）と無関係の単語対（例：粉砕ー夕暮れ）を、各4組ずつ順番を変えて複数回提示し、即時記憶評価と30分後の遅延記憶評価を実施するものである。三宅式記銘力検査は、言語対記憶機能をさらに詳細に分類し検証するものであり、有関係言語対の記憶と無関係言語対の記憶を別々に検査する。

WMS-Rの論理的記憶課題による検査成績は、即時記憶、遅延記憶ともに術後にわずかな低下は認められるものの、有意ではなかった。それに対して、言語対記憶課題では、即時記憶成績も、遅延記憶成績も術後に有意に低下していた。この結果は、言語優位側手術後の言語性記憶低下については、言語を介する情報の保持能力の低下よりも、単語対の記憶に象徴される事項間関係の保持能力の低下が大きく関与していることを示すものであると言えるであろう。三宅式記銘力検査の結果では、言語優位側の術後症例では有関係言語対および無関係言語対の双方の課題において、ともに有意な成績低下が認められた。術後に見られるこの成績低下の程度は課題による影響が見られ、無関係言語対の方が大きく低下している。このことは、事項間関係に関する記憶の保持能力は、連想などの意味記憶の援用ができない場合において、より著明に低下が認められることが明らかに示すものである。

### D-1-3. 海馬硬化を伴う側頭葉てんかん患者の高次脳機能

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、海馬硬化を伴う側頭葉てんかん（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られるという点で、他の内側側頭葉てんかんと区別することができ、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。

側頭葉内側構造が幼少期に損傷をうけると、数年から10数年後にてんかんという病態を生じることがあり、その病態が長期的に継続した場合には、脳高次機能に影響を及ぼす可能性があるものと考えられる。2012年度の研究では、静岡てんかん・神経医療センターにおいて蓄積されている多数の症例の中から、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん（MTLE-HS）の症例を抽出し、海馬の硬化として観察される状況の影響を評価するとともに、外科治療による介入によって、このような影響の有無や程度がどのように変化するかを詳細に検討した。

#### (1) 外科治療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、外科治療まで約20年の間、てんかん内服療法が継続されていた。術前の神経心理検査では、てんかん焦点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、高次脳機能に及ぼす影響が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。この知見は、言語優位側半球側頭葉に長期に存在するてんかん性異常活動が、言語関連機能に長期にわたり慢性的な影響を与え、言語関連の知識習得、記憶形成が阻害されていることを示唆している。

### (2) 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減少を認めており、外科治療の有効性が確認された。

### (3) 外科治療後の高次脳機能評価

本年度の当該研究では、非言語優位側手術では、全ての脳高次機能検査値が保持または改善していることが示され、非言語優位側手術の安全性、有効性が確認された。一方、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。

これらの結果は、外科治療のもつ優位性を示すとともに、言語優位側においても、外科治療による後遺障害を最小限に抑えられる可能性を示唆するものである。また、言語性記憶以外の脳高次機能指標が全て保持、または改善しており、改善した機能を援用して言語性記憶機能の改善を図るリハビリテーションが有効である可能性が開けたといえる。

欧米の先行研究では、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いるものがあり、このことが、の積極的な推進にとっての障害の一つとなってきたと考えられる。しかし、本研究で明らかにしたように、このような従来の

報告結果とは明らかに異なる場合が存在することから考えて、外科治療の利点を正しく判断すべきであろう。

## D-2. てんかん外科手術後の記憶障害の実態

### 2 社会的側面

術後の発作転帰に関しては、早期予後追跡調査症例の87%で発作が完全に消失しており、長期観察例では発作消失例は76%とやや低下するものの、稀発の発作例も合わせると、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ことが統計的に実証されたと言えよう。

一方、雇用状況については、術前術後の比較は早期予後追跡調査の結果のみではあるが、着目すべき結果が得られた。術後数年までの実情として、約3分の1の症例で何らかの改善が認められる一方で、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ということが初めて明らかとなった。

多くの課題において、全てに有効な万能解決策というものは決して存在せず、複数の対策を組み合わせても所望の効果が得られるとは限らないのが多くの現実であろう。そのような観点からすると、外科手術という一つの医療行為により、てんかんで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・医療上ならびに医療政策上の双方の観点から社会的に非常に意義のあることと言える。

発作の完全な抑制という医療技術的観点からは、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が、術後の社会復帰に関しては、発作抑制のみでは解

決しない社会的な問題が存在するということが、データによって示される事実として浮かび上がってきたことも、ここでの解析により得られた重要な知見の一つである。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。

この課題に対しての取り組みとしては、2つの側面、すなわち、

- ・発作抑制後に存在する何らかの高次脳機能障害の可能性
- ・てんかんと言う疾患に対する社会の認識のありかた

の双方からの検討が重要であろう。

前者は主として医学・医療技術上の課題であり、記憶を含む高次脳機能の詳細な検査手法の向上、正常機能の温存に貢献しうる術式の開発がますます重要になってきたことを意味する。一方、後者は主として国民の意識にかかわる事項であることから、てんかんに関する正しい知識・認識の流布において行政として積極的にかかわっていく必要があることを明示している。

### D-3. 高次脳機能検査手法の検出・評価能力 アセスメント

#### D-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

本研究で試行したfMRIによる検査は、てんかん外科手術前の49症例において、言語優位半球の特定の手法のスタンダードであるWadaテストの結果との比較を行った結果で、85%の症例において判定が一致している。MRIの画像により切除範囲を特定した症例において、fMRIにより視覚言語課題実施中の脳内活動領域を検出した。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、この2症例ともに術後障害の回避に成功している。言語視覚課題を使った記録においては、左右両視覚野に活動を認めたとが、言語優位側での活動の方が高いことを検出している。

これらの結果を勘案すると、fMRIは言語側判定検査としての有効性を有していると言える。なお、切除範囲の特定に用いる方法としては、さらなる検討、研究が必要である。

#### D-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

##### (1) 側頭葉てんかん症例における言語優位半球

右利きの健常者の場合は90%以上で左半球が言語優位側であるとされている。今回の研究で、側頭葉てんかん症例においては、疾患のために、言語優位半球が通常予想される側方と異なっている可能性があり、特に、患側が左の場合には、言語優位側が非典型的である場合が多いことが確認された。当該研究において、言語優位側手術後に記憶障害が生じる危険性が高いことが明らかになりつつあることと合わせて、術前の言語優位側判定は、これまで以上に重要性を増していると考えられる。

##### (2) Wadaテストの位置付けならびに技術的 詳細に関する再考

ここでは、多くの施設で実施されている言語と記憶機能検査としてのWadaテストについてその詳細を考察し、代替手法として期待されるfMRIの得失を比較、理解する上での基礎としたい。

##### (2-1) 歴史的変遷

Wadaテスト（内頸動脈アモバルビタール法）は、1948年、Juhn Wada（和田淳）博士が言語優位半球同定の検査法とし

て実施し、翌年に雑誌「医学生物学」に発表した (Wada J. A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance: a preliminary report on the intracarotid injection of Amytal in man. 医学生物学. 14:221-222, 1949)。論文はすぐ英訳され、Wada テストが世界中で実施されるようになった。その後、言語だけでなく記憶機能検査としても使用されるようになり (Dinner DS, Loddenkemper T. Wada test and epileptogenic zone. In Lüders HO ed. Textbook of Epilepsy Surgery. Informa UK, London. 2008. pp844-857; 亀山茂樹、増田浩、村上博淳ほか。てんかん患者における言語機能再編と記憶 - ワダテストからの知見 - 。てんかん研究. 25: 406-413, 2008.)、てんかん外科手術前検査としては、言語、記憶機能の評価だけではなく、てんかん原性領域の側方性の同定や、術後発作転帰の予測に使用する施設もあった。

このような有用性ゆえに、1990 年代初頭までは Wada テストはてんかん外科手術の術前検査としてほぼ全例で実施されていた (Rausch R. Intraarterial amobarbital procedures. In: Engel Jr J. ed. Surgical treatment of the epilepsies. Raven Press. New York. 1993. pp341-357)。しかし、21 世紀に入って、アモバルビタールが入手困難になったこと、MRI、MEG (magnetoencephalography、脳磁図) をはじめとする非侵襲的検査手法の技術向上による脳機能評法の拡大によって、Wada テストの使用に変化が生じている。2000 年から 2005 年まで欧州のてんかんセンター 26 施設で実施された大規模調査では、てんかん外科手術前検査として実施される Wada テストの割合は 2000 年の 56% から、2005 年の 35% に減少している (Haag A, Knake S, Hamer HM, et al. The Wada test in

Austrian, Dutch, German, and Swiss epilepsy centers from 2000 to 2005: a review of 1421 procedures. Epilepsy Behav. 13:83-89. 2008)。側頭葉てんかん外科治療に限定した国際調査では大きな地域差が見られ、欧州と比較して北米の施設で Wada テストが実施される割合が多かった (Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey. Epilepsia, 49: 715-720, 2008)。現在、欧米においては Wada テストを全く行わず、非侵襲的術前検査のみでてんかん外科手術を行う施設も出始めている。

## (2-2) Wada テストの手順

50 年以上にわたって世界中で広く実施されている検査法であるが、統一された実施手順は存在せず、施設ごとに詳細が異なっているのが現状である。概略としては、脳血管造影検査用に挿入されたカテーテル (通常、大腿動脈から挿入) を頭頸部まで進め、左または右内頸動脈から麻酔薬を注入して同側大脳半球を一過性に不活化して脳機能局在の確認を行う。

### ① ベースラインの確認

被験者の協力が必須の検査であるため、精神症状や著しい知能障害等、検査遂行の妨げとなるような問題が無いか検査前に確認する。検査前日、または、検査数時間前に、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ておく。

### ② 麻酔薬注入による対側の一過性半身麻痺の確認

麻酔の効果は、注入直後に対側半身に一過性麻痺が生じることで確認される。検査は、

両上肢を挙上した状態や、両手の指の反復運動を継続した状態で開始し、カテーテルから麻酔薬を3～5秒かけて注入し、注入後に対側上肢が落下する、または、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する。次項で述べる言語課題も麻酔薬注入前から開始する。麻酔効果は3～5分程度持続するので、引き続き麻酔効果持続中に言語検査、記憶検査を実施する。

### ③ 言語機能検査課題および評価

言語機能は、麻酔薬注入後の失語症状の有無により評価する。麻酔薬注入前に、被験者に言語課題（数唱、1週間の曜日名を順番に言う、など）を開始するように指示し、課題継続中にカテーテルから麻酔薬を注入する。麻酔薬注入後に、意識レベル、麻痺の状況を確認しつつ、他の言語機能検査を行う。使用される検査は、物品呼称、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）などである。

麻酔薬注入により言語停止が出現する。言語優位側では全失語が見られる。麻酔薬注入前から継続していた数唱などの言語表出が停止し、言語理解も不能となる。言語機能は数分で緩やかに回復するが、回復過程で、保続や錯語などの失語症状が見られることが多い。一方、非言語優位側では、一時的な言語停止が生じても回復は早く（使用する麻酔薬や被験者の個人差はあるが、通常数十秒程度）、言語停止を認めない場合もある。回復過程で構音障害を認めることがあっても、物品呼称、読字、復唱、口頭命令遂行等は可能で、失語症状は認めない。

言語優位側の判定には、通常、言語停止持続時間の左右差を用い、麻酔薬注入後の言語停止の時間の長い側を言語優位側と判定する。錯語などの失語症状の有無も参考になる。言語停止の左右での時間差が30秒以内

の場合、両側言語支配を疑う必要がある。言語優位側の判定について側性指数 (laterality index) を使う施設もある。

### ④ 記憶機能検査課題および評価

麻酔薬注入後、麻痺が持続している状態で実施される言語課題の項目が、記憶課題をかねる場合が多い。被験者には、あらかじめ、検査中の課題項目を覚えておくように指示しておく。記憶課題項目提示のタイミングは施設により異なる。麻酔による半身麻痺出現直後に課題を開始する施設や、麻酔薬注入後に最初の言語反応が認められてから記憶課題を実施する施設などがある。

記憶課題項目は、視覚的に提示する場合と聴覚的に提示する場合がある。視覚提示項目としては、日常的に使用する物品（時計、ペンなど）またはその線画、動植物の線画、文字言語（単語）、無意味図形、写真（人物、物品、動植物）などがある。聴覚提示項目としては、音声言語（単語、語句、簡単な文章など）が用いられる。提示項目数は施設ごとに異なるが、麻酔効果の持続する数分間に提示可能な項目数は最大十数個程度である。

一過性の半身麻痺と言語機能が回復したのを確認してから（通常、麻酔薬注入10～15分後）、記憶課題の再生、再認検査を実施する。自発的に再生できた項目に加えて、新規項目を含む複数項目から正しく再認できたものも正解として結果を評価する。

Wadaテストの記憶機能検査の主目的は、一側の側頭葉切除による術後障害として記憶障害を生じる危険がないかどうかを評価することである。患側の麻酔薬注入で記憶機能検査成績が67%（全記憶項目の3分の2）以上であれば、患側切除後に記憶障害の危険がなく、67%未満であれば術後記憶障害の危険がある、と判定する施設が多い。カットオフを50%にしている施設もある。左右での