

差、およびてんかん焦点側との関係を考慮することも大切である。素材特異性記憶、すなわち、言語性記憶と非言語性記憶の術後記憶障害の危険性評価のために Wada テストの記憶検査を用いる施設もあるが、結果にばらつきがあり、定説は得られていない。

(2-3) Wada テスト実施上の注意点

① リスク、合併症

Wada テストは動脈穿刺、カテーテル挿入を伴う侵襲的検査である。脳血管造影検査と同等のリスクおよび不快感を患者に与えることに留意しなくてはならない。生じうる危険としては、動脈壁損傷、血栓による末梢または脳血管の塞栓、動脈スパズム、薬剤アレルギーなどがある。若年の被験者に比べて比較的高齢（平均 51.3 歳）の被験者で頸動脈解離の合併症が見られたとの報告もある (Loddenkemper T, Morris HH 3rd, Perl J 2nd Carotid artery dissection after the intracarotid amobarbital test. *Neurology*, 59:1797-1798, 2002)。多施設調査による合併症の発生率は、約 1 % である。危険性については、十分に説明の上、文書による同意を得て実施する必要がある。

② 脳血管造影検査

脳血管造影検査は、血管の走行、異常の有無を確認すると同時に、Wada テストの結果に影響を与える可能性のある血管走行の個人差、特に同側の後大脳動脈や対側の前大脳動脈への流入が無いかを確認するためにも必要である。脳血管撮影検査と Wada テストの実施順序は施設によって異なっており、脳血管撮影実施後に Wada テストを実施する場合や、一侧の Wada テスト実施後に血管撮影検査を実施し、最後に対側の Wada テストを実施する場合がある。

③ 麻酔薬の種類

使用される麻酔薬は、上述のようにアモバルビタールが入手困難になったために、複数の代替薬が存在し、施設により使用薬は異なる。アモバルビタール以外に使用されている麻酔薬は、ペントバルビタール、メトヘキシタール、エトミダート、プロポフォール等がある (メトヘキシタールとエトミダートはわが国では未承認)。使用する麻酔薬によって、使用量、麻酔からの回復時間が異なる。使用量は、注入半球の対側半身に一過性の麻痺を生じるのに十分な量で、施設ごとに使用量が定められている。なお、メトヘキシタールについては、アモバルビタールと比較して、検査中の発作が増えたとの報告もあり (Loddenkemper T, Möddel G, Schuele SU, et al. Seizures during intracarotid methohexital and amobarbital testing. *Epilepsy Behav.* 10:49-54, 2007)、注意が必要である。

④ 脳波の同時記録

施設によっては、麻酔状態の評価のため脳波を測定しながら Wada テストを実施する。麻酔により同側半球に徐波が出現するのを確認して言語課題、記憶課題を実施し、徐波が消失してから記憶再生、再認検査を実施する。

⑤ 開始検査側の決定

ほとんどの施設で両側の検査を実施している。左右どちら側から検査を開始するかは、施設ごと、また症例ごとに異なる。患側から検査を開始する施設、想定される言語非優位側から検査を開始する施設がある。通常同日に両側の検査を実施するが、一侧の検査を実施した後に、残存麻酔薬の影響を除外した上で、対側の検査を実施する必要がある。アモバルビタールを使用する場合、多くの施設では 30 分が麻酔薬の排出および効果消失に十分な時間と想定して検査を実施している。

(2-4) Wada テストの有用性と留意点

Wada テストが言語優位半球同定に関して、信頼性、妥当性の高い検査であることは論を待たないであろう。侵襲的検査であるために、複数回の検査で再現性を検討することは困難であるが、医療上の必要から再検査を実施した症例で、再現性を持って言語優位側が確認されたとの報告がある (Loddenkemper T, Morris HH, Lineweaver T, et al. Repeated intracarotid amobarbital tests. *Epilepsia*, 48:553-558. 2007)。Wada テストに代わる検査法について評価した研究も、言語優位側同定については、Wada テストとの整合性をその検出感度の基準としている (Abou-Khalil B. Methods for determination of language dominance: The Wada test and proposed noninvasive alternatives. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7:483-490, 2007)。留意すべき点は、侵襲性の高い検査であることと、言語優位半球を同定する検査であり、個々の言語野の局在を同定するものではないということである。Broca 野、Wernicke 野等の言語野の同定には、皮質電気刺激検査、機能的 MRI (fMRI) 検査等を用いる必要がある。

(3) 本研究における fMRI と Wada テストの比較

本研究では、fMRI で言語優位半球同定を行い、検査としての利点、欠点を検討し、Wada テストの結果と比較することにより、今後の臨床利用方針について検討した。

検査は、11 歳～49 歳の年齢の被験者で実施した。若年者であっても言語課題を理解遂行でき、かつ静止可能であれば検査が可能であることを確認した。しかし、被験者が沈黙下で課題を行う必要があるため、検査結果は被験者が事前の指示通りに課題を実施でき

たかに左右される。発声に伴うアーチファクトで評価不能であった被験者は 33 歳であり、年齢よりも、被験者の理解レベル、課題遂行能力の検査前評価が必須であることが明らかになった。

薬剤アレルギーのため Wada テストが中止となった症例では、fMRI による言語優位側判定が可能であった。このことから、合併症等で Wada テスト実施不能の症例では fMRI による言語優位側同定を代替検査として使用することができることを確認した。

fMRI の結果と Wada テストの結果が一致しなかった症例のうち、1 例は、皮質形成異常があり、1 例は、一側半球の著明な萎縮があった。原因のひとつには、fMRI による賦活部位判定で統計解析の手法を用いるために被験者の脳画像を標準化したことがあると考えられる。広範囲の脳萎縮や病変のある症例では、fMRI の結果は慎重に評価する必要があることが明らかになった。

D-4. 機能領域間の連関：脳内ネットワーク解明の進展

D-4-1. 機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性

脳内ネットワークの解明というような、先端性、多面性、複雑性、新規性を併せ持つ課題においては、①異なる機能領域間の信号伝達の様式を把握すること、ならびに②信号伝達を検出するための手法、の双方が研究として取り組むべき項目である。換言するならば、研究によって知りたいことと、知るための手段の双方を研究する必要があるということである。

まず、ネットワークとしての情報・信号伝達の経路を把握するということを試行するために、ある程度の大きさを有する領域間の連関、連携を実験的に検出するという取り組み方針を設定した。皮質間ネットワークの研究

手段としては、非侵襲的手法と侵襲的手法に大別される。非侵襲的手法としては機能的磁気共鳴画像(fMRI)、ポジトロン断層法(PET)、経皮的刺激などが、また、侵襲的手法としては誘発電位、皮質電気刺激など頭蓋内に硬膜下電極を用いる方法が考えられる。情報の精度、信頼性などの観点からは、外科的に頭蓋内に電極を留置して行う頭蓋内脳波測定法の応用が優れている。

そこで、本研究では頭蓋内脳波測定法を採用し、一側において特定の皮質領域に弱電気刺激を与え、対側半球で皮質誘発電位を検出する手法を用いることとした。脳内機能領域間の連携・連絡を検査、検出する方法としての能力、有効性を評価するという視点を交えながら、研究を進めた。半球による相違、分担がなされる脳機能も存在することから、特に、脳・頭部の半球間の連携の検出精度、検出能力には重点的に着目した。

(1) 相同領域間と非相同領域間の信号伝達の差異の検出

脳は形状として左右対称であるが、脳機能としては対称とみなせる部分、異なると見るべき部分などが存在する。半球間の信号伝達ネットワークを相同領域間での伝達、および非相同領域間での伝達という観点から捉え、これらの間での相違の検証を試みた。

一側において電気信号を顔領域の運動野に与え、この電気信号刺激側とは対側の半球において皮質間誘発電位を検出した場合、ならびにその検出割合は次のとおりであった。

対側誘発電位検出箇所検出電極の割合 (%)

顔領域の運動野	55.6
顔以外の運動野	14.3
感覚野	12.5
非機能野	22.1

この結果は、両側半球の顔領域の運動野の連関が他の領域より密度が高いことを検出できていることを示唆している。

これに対し、一側において電気刺激を顔以外の運動野に与え、この電気刺激側とは対側の半球において皮質間誘発電位を検出した電極数の割合は次のようなものであった。

対側誘発電位検出箇所 検出電極の割合 (%)

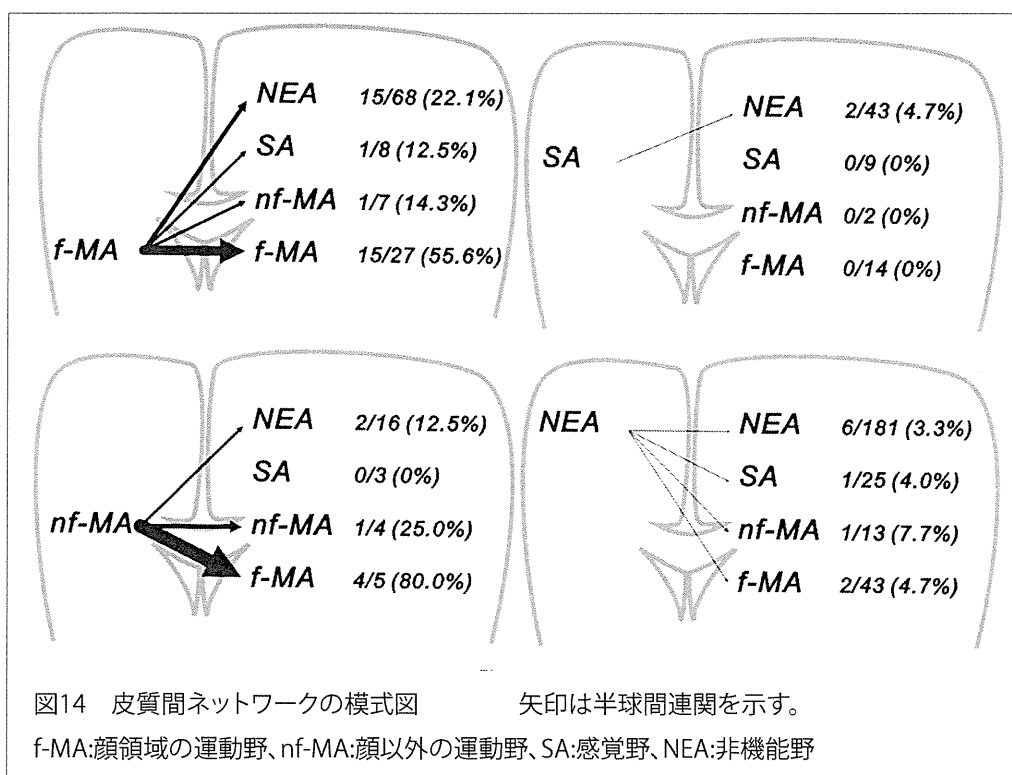
顔の運動野	80
顔以外の運動野	25
感覚野	0
非機能野	12.5

顔以外の運動野に電気信号を与えた場合、25.0%の記録で対側半球から皮質間誘発電位を記録できた。また、顔以外の運動野を基点としているにもかかわらず、対側の顔領域の運動野に誘発電位を認めた割合が高かった(80.0%)。それに対して、対側の顔以外の運動野からの誘発電位は25.0%、感覚野0%、非機能野12.5%であった。

顔以外の運動野から対側半球への連結は、対側顔領域の運動野が最も強く、相同領域である対側の顔以外の運動野との連結はそれほど強くないことが示唆された。左右の相同領域の運動野同士(手と手)の連関が強くないことは、左右の手が独立した運動を行うために、生理学的に合目的であると考えられる。

感覚野および非機能野に電気信号を与えた場合は、対側での皮質間誘発電位はほとんど記録できなかった。このことから、感覚野および非機能野の対側半球との連結は皆無、または、非常に弱いことが示唆された。先行研究でも、ヒトの感覚野の両半球間の連絡の報告はない。

本研究で新たに得られた知見は、相同領域間の連結が顔領域の運動野とそれ以外では異なるということである。ヒトの左右大脳半球



の連関についての先行研究には、TMSを使った研究 (Ugawa ら、1993)、解剖学的研究 (Aboitiz ら、1992) があるが、相同領域間の連結のみの報告である。今回の我々の研究は、左右半球間の連結は均等ではないことを明らかにした。すなわち (a) 顔領域の運動野も顔以外の運動野も対側の顔領域の運動野と強い連関がある、言い替えれば、(b) 顔領域の運動野は、対側の顔領域の運動野および顔以外の運動野との連関が強い。動物を対象とした解剖学的研究は、我々の知見の裏づけとなる。Gould ら (1986) と Pandya ら (1971) は、前脚の遠位筋の運動を司る脳部位の脳梁を介した連結は希薄であると述べている。

図 14 に半球間における信号のネットワークの部分的なモデル図を示す。

(2) 皮質間誘発電位の波形の特徴

波形には複数の成分から成り立つと考えられるいくつかの特徴が見られ、ここでは 1 型: 陽性成分-陰性成分-陽性成分 (P1 - N1 -

P2、以下同様の表記)、2 型: N1 - P1、3 型: 二相性陽性-陰性 (P1' - N1') の 3 タイプに分類して解析を行った。波形と潜時から判断して、1 型の N1 - P2 と 2 型は同じ発生源の可能性が高い。1 型の P1 については別の発生源の可能性はある。

1 型の波形は主として顔領域の運動野に電気信号を与えた場合に観察された (12/16)。そのうち 7 波形は顔領域の運動野と対側の顔領域の運動野間であった。顔以外の運動野に電気信号を与えた場合の記録では 1 型の波形は認められなかった。この結果より、1 型の波形は対側の顔領域の運動野で特異的に生じると推測できる。

また、1 型の波形では、P1 に必ず小さな notch が 1,2 個重畳していた。この notch は、我々が以前指摘したように (Terada ら、2008) 体性感覚誘発電位で観察される高周波成分 (Hashimoto ら、1996; Maegaki ら、2001)、あるいは、TMS で観察される d 波と i 波 (Hanajima ら、2001)、あるいは、陽性

刺激電流と陰性刺激電流の潜時差である可能性がある。この notch の意義についてはさらに研究が必要である。

3型波形のP1'とN1'については、潜時から判断して、それぞれN1とP2によって形成される電流双極子の対極ではないかと推測できる。硬膜下電極による記録では、電極のない脳部位の記録は不可能であるため、確認はできない。今後、脳波あるいは脳磁図による記録で1、2型のN1-P2波形と3型のP1'-N1'波形の関連が明らかにできる可能性がある。

(3) 潜時

1型のP1成分の起始点は3.6～7.2ミリ秒、ピークは7.6～13.6ミリ秒、2型のN1の起始点は7.1～20.6ミリ秒、ピークは15.9～38.6ミリ秒、3型のP1'のピークは7.6～24.2ミリ秒、ピークは22.2～36.2ミリ秒であった。

先行研究では、Shibasakiら(1978)が、皮質ミオクローヌスの症例において、両上肢のC反射の潜時が異なることから両半球間の伝達時間が9～11ミリ秒であると報告した。Brownら(1991)も同様の現象を確認しており、両者の報告より、両側半球間の伝達時間は、10.1～15.6ミリ秒と推定できる。

経皮的時期刺激装置(TMS)を使った研究でも両側半球の運動野の連関についての研究が存在する。一側の運動野に事前にTMS刺激を与えてから、対側の運動野をTMSで刺激するとその運動野の支配している筋活動が有意に低下するという現象が知られている。この現象、すなわち、半球間抑制は、一側半球の刺激と対側の刺激の感覚が約8～9ミリ秒の場合に最大になる(Ferbertら、1992)。Ugawaら(1993)は筋活動を測定すると同側の運動野にTMS刺激を与えることにより、対側運動野のTMS刺激による筋

活動が増強する効果を見出し、この増強効果は、TMSの刺激感覚が8ミリ秒のとき最大であったと報告している。Craccoら(1989)とAmassianとCracco(1987)の報告では、経皮的電気刺激と磁気刺激を行い、経皮的電気刺激による皮質電位のピーク潜時が8.8～12.2ミリ秒、磁気電気刺激による皮質電位のピーク潜時が9～14ミリ秒であった。これらの報告から、脳梁を介した左右半球運動野の伝達時間は8～14ミリ秒であり、本研究の結果(1型のピーク潜時、2型のN1の起始部潜時、3型のP1'の起始部潜時)と一致している。

Hanajimaら(2001)は、刺激間隔を変えて半球間増強効果と抑制効果の出現時間を検討し、対側の運動野刺激による半球間増強効果は刺激間隔4～5ミリ秒でみられ、11ミリ秒の刺激間隔では抑制効果が見られたと報告している。彼らの報告した増強効果の出現時間は、我々の見出した誘発電位成分の最初のピーク潜時より早く、1型のP1成分の起始点潜時とほぼ一致する。このことから我々の研究で得られた1型のP1成分は半球間増強効果に関与した成分である可能性がある。

解剖学的には、ヒトにおいて、両側の運動野と感覚野の間に伝導速度の速い大径の繊維の存在が報告されている(Aoitiz,1992)。両側の運動野をつなぐ大径(>3 μ m)の線維が脳梁の中部後方に存在することも報告されている(Hoferら,2006)。この線維の伝導速度は40mm/ミリ秒で、脳梁を介した伝達時間が2.5～3.2ミリ秒であることと対応している(Aboitizら,1992)。この伝達時間は今回の研究における最初のピーク潜時、さらに、ピークの起始点の潜時よりも短い。この時間差は、電気信号を与えた脳局所で神経細胞発射が発生するまでにかかる時間、神経細胞発射が対側の記録部位に到達してシナプス後電位(EPSP)が発生するまでにかかる時

間が関与していると推測される。また、記録感度の限界のために、今回の研究で記録できた成分より早い潜時の成分が記録できなかった可能性もある。

(4) 皮質間誘発電位の発生源

前述したとおり、皮質間誘発電位を生じる部位として最初の電位（1型におけるP1）とそれに続く電位（N1-P2）という、互いに独立した2つの発生源が推定できる。Curtis(1940)は最初の陽性電位と2番目の陰性電位の化学物質に対する反応が異なることを報告し、皮質上層に位置する上行線維が最初の陽性のピークを形成し、上層のインターニューロンから出て深部の層に達する下行線維が陰性電位を生じていると結論付けている。Chang(1953)はこれらの電位成分に対するノボカインとストリキニーネの影響を解析し、対側半球を刺激した場合と脳梁を直接刺激した場合に得られる電位を比較し、最初の陽性電位は逆行性伝導発射とシナプス前の順行性伝導発射であり、次の陰性電位は脳梁の表層に位置する上行性神経細胞とその後シナプス神経細胞の活動ではないかと推測している。CukiertとTimolaria(1989)はネコを用いた研究で、潜時、刺激周波数に対する反応、安定性の違いから、早期成分は単シナプス、後期成分は複数シナプス経路の関与の可能性が高いことを示唆している。

D-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

前項において述べた運動野を対象としたネットワークの検証において、皮質間誘発電位を検出する手法の有効性を把握した。次のステップとして、高次脳機能領域間の連関の検討に進んだ。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、検査手法にもさらに高い能力が要求される可能性があることから、本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。

(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領域）にも言語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。

(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、反対方向である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には35.1ミリ秒であった。また、誘発電位の最大振幅値は、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をした場合のほうが大きく、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）の場合のほうが大きかった。

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、信号伝達強度には異方向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。

(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味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。

(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。

前項 (機能領域間の信号伝達の把握方法とその実効性) 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。

D-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

D-5-1. 頭蓋内脳波の超低周波成分 (very low frequency oscillation; VLFO)

硬膜下電極を留置して慢性頭蓋内脳波を検出する手法は、侵襲的であることから患者への負担はあるものの、検出精度、感度の点では他の手法との比較において明らかに優れている。このような手法を用いてもなお超低周波成分 VLFO の検出は技術的に困難を伴うものであった。頭蓋内脳波の超低周波成分 VLFO を補足できたのは26症例中わずか3症例であり、本研究によって世界で始めてVLFOに関して報告をなしたことは、この技術の研究発展に大きく寄与できる成果であった。VLFOに関する詳細な知見の蓄積がないことから、検出すること、あるいは判定すること自体が研究にとっての大きな挑戦であった。しかし、ここで確認することに成功し

た症例により得られた特徴は、てんかん発作の発生を予測できる可能性を秘めた極めて重要な知見である。まず、その要点を一覧としてまとめると、次のとおりである。

VLFO 成分の時間的特徴

- ・複雑部分発作と二次性全般化発作に先行して観測される
- ・通常の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
- ・先行時間は症例ごと、ならびに個々の発作ごとに大きく異なり、3 症例での分布は発作発現時間の前 8 分 10 秒～ 22 分 40 秒

VLFO 成分が観測された脳内部位の局在性の特徴

- ・発作焦点またはその近傍に限局して出現
- ・留置した多数の電極（典型的には 50 個前後）の中で 2～3 個の限局した電極でのみ観測される

波形の形態的特徴

- ・反復律動する陰性電位変化である
- ・臨床発作症状出現の時間に近くなるにつれて規則的になり、電位が大きくなる
- ・律動間隔は 40～120 秒、最大振幅は 3mV 以上

超低周波成分 VLFO の観測において見出すことに成功したこれらの特徴を集約すると、①形態として発作間欠期の基線の変動とは区別が可能であること、②てんかん発作に先行するある時間帯で出現すること、③てんかん発作焦点の近傍に限られた脳内の領域においてのみ観測されること、ということにまとめられ、これらの 3 項目が示唆するのは、(a) てんかん原性領域のかなり正確な同定の可能

性、ならびに (b) 発作発生を短時間ながら臨床的に事前に予測することができる可能性、である。

頭蓋内脳波の検出は極めて感度の高い検査手法であり、てんかん原性と関連する場合において何らかの特異性を発現する。従来の研究においてもたらされている知見に基づき、てんかん治療の場において活用されてきているが、決して万能な手法というわけではなく、さらなる高精度化、診断としての正確さの向上などが求められている。従来の知見に加えて、本研究により超低周波成分 VLFO の特徴を見出せたということは、脳波に内在しているながらこれまでは活用することができなかった新たな情報源を得たことに相当する、画期的とも言える成果である。VLFO の研究はまだ初期段階ではあるが、継続的な推進により、さらに信頼性の高い検査法の開発、検査、診断精度の向上に寄与できることを期待する。

本研究の知見は、てんかん発生機構の解明という観点からも特筆すべき内容を含んでいる。てんかん発作発生のメカニズムとしては、従来から主として神経細胞の異常な活動を起源とする説明がなされてきた。しかしながら、VLFO の存在は、従来のこのようなてんかん発作発生のメカニズムでは説明のつかない現象である。多様な側面を有する脳内活動において、時間軸でこのような電気生理学的活動を生じる機序を説明しうるのは星状細胞の関与の可能性である。すなわち、本研究による新たな知見は、てんかんの発作発生に関して、細胞レベルでのメカニズム解明に対しても、新たな局面を開く可能性を有するものであると言える。

これまで、てんかん発作の発生を確実に予測できる生物学的指標は見つかっていない。本研究で確認された VLFO は、発作発生の 8 分以上前から出現し、形態的に発作間欠期の

基線の変動とは明確に区別され、かつ、複雑部分発作と二次性全般化発作のみに先行して限局した少数の電極において観察される。これらの点から、VLFO はてんかん原性領域を同定し、発作発生を予測する臨床的に有力な手がかりとなる可能性がある。

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

海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんは、ほとんどが 20 歳以前に発病し、薬物治療で一旦寛解することもあるが、再発すると難治に経過しやすい。薬物による発作抑制が困難な症例に対しては、扁桃体海馬切除術や側頭葉前部切除術などの外科治療が行われる。手術成績は優れており、約 80% の症例で発作が抑制されると報告されている。非侵襲的な術前検査により内側側頭葉と診断でき、臨床発作が一侧の側頭葉に起始していると判定できれば、頭蓋内脳波を省略して切除手術に進むことができるが、てんかん原性が一侧の側頭葉内側に留まらないおそれがある場合には、頭蓋内留置電極を用いる脳波測定による評価が必要である。

内側側頭葉てんかんでは、これまでに頭蓋内脳波で記録された発作時脳波の高周波成分 HFO の特徴として、記録される部位、記録された周波数帯域、HFO と切除側との相関の程度、発作間欠期および発作時における観察の有無、持続時間およびバーストの形成に関する傾向、少数チャンネルの微小電極での記録、振幅電圧などが報告されてきた。これらのことから、HFO はてんかん原性と関連する現象と考えられており、その出現部位とてんかん原性領域との関連について関心が持たれているものの、HFO の成因には未だ不明な点が多い。

本研究において対象とした内側側頭葉てんかん患者では、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 を調べた。発作時 HFO は、症例によらず同様の時間幅で出現する傾向 (stereotyped segmental fashion) があり、主に海馬付近や扁桃体より記録された。発作間欠期の HFO とは対照的に、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かった。

11 例中 8 例において、発作起始時点での HFO が同時に側頭葉内側の複数の電極から記録された。このことは、従来考えられているより規模の大きい神経細胞群が、出現に関与している可能性を示しているものと考えられる。これらの HFO 成分は、硬膜下電極よりも深部電極で高率に検出された。この要因としては、次の 2 つのことが考えられる。

- ・ 深部電極が主として海馬台、アンモン角、及び扁桃体に留置されるのに対し、硬膜下電極は中頭蓋窩に面する海馬傍回をカバーしているという、留置部位の違いによる影響
- ・ 電極の記録面の面積は、深部電極では 2.6 mm² であるのに対し、硬膜下電極では 4.15 mm² であり、電極面積の違いによる影響

この後者が要因であるならば、面積の小さな電極のほうが HFO を検出しやすいということの意味する。さらに面積の小さなマイクロ電極を用いることで、更に HFO が検出されやすくなるのであれば、後者が理由として解明されたことになるが、この点については、今後、症例を蓄積して検証する必要がある。

また、発作時 HFO が検出された 11 例中 10 例で、HFO の出現部位は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を判定する一助となりうることを示していると考えられる。通常の脳波を用いる発作発射起始の判定は、脳波記録を判読することにより行われることから、判定結果が検者の相違に左右されるという懸念が存在する。これ

に対して、HFOは特徴的な波形として発現することから、背景となる通常活動の波形との区別が容易であり、症例による形態の差異も小さい。発作発射に先行して一側性に現れるので、内側側頭葉てんかんの発作発射起始側を判定する一助となると思われる。

なお、本研究の対象の中でわずかに1例という稀なものではあるが、発作起始と反対側の側頭葉内側からも発作時HFOが記録される症例が存在した。この症例は発作起始側の扁桃体海馬切除術が行われたものであり、術後2年間、発作なく経過している。これについては、抗てんかん薬の服薬状況も合わせて経過を観察し、切除と対側の側頭葉のてんかん原性を評価する必要があるものと考えられる。

さらに、対象の中には両側性側頭葉てんかんの症例で、発作時のHFOが観察された例が1件存在する。この症例では、切除側の反対側から起始した発作でありながら、その発作発射に先行して、切除側でHFOが記録されている。このことは、発作時HFOが、単に同側の発作発射と関連した突発性の異常波ではなく、てんかん原性と関連した現象であることを示唆しているものと推測される。

発作間欠期のHFOについては、Creponらが発作は両側の側頭葉から独立して起始したが、発作間欠期のHFOは一側の側頭葉からのみ記録された症例を報告した。一方、Stabaらは、両側の側頭葉より出現した発作間欠期のHFOを報告しており、ノンレム睡眠期を含む3時間前後の脳波記録を分析している。本研究では、発作間欠期HFOの側方性については、今後、睡眠・覚醒の双方の状態を含む長時間の記録を行い、検討を進める予定である。

新皮質てんかんの切除外科では、発作間欠期あるいは発作時のいずれの場合でも、HFOが記録された皮質の領域を十分に切除するこ

とが、予後における良好な発作抑制につながると考えられている。本研究は内側側頭葉の患者を対象としたが、発作時に側頭葉内側に留置した電極からHFOが記録された場合には、その側の扁桃体海馬切除、あるいは側頭葉前部切除術で、良好な発作予後を得ることができた。

発作時にHFOを認めなかった症例に関しては、8例のうち5例において、頭蓋内脳波による検査結果による判断として、てんかん原性領域が脳内の広範な領域にまたがることが想定された。このため、内側側頭葉てんかんであるとの診断には至らなかった。HFOの検出が可能な領域を拓げることで、てんかん原性領域をより正確に同定できる可能性があるが、電極留置術の侵襲度、およびデジタル脳波計の情報処理能力を考慮に入れると、容易ではないであろう。

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

本研究において、10 kHzのサンプリング周波数で記録を行うことによって、微小電極を用いることなく硬膜下電極のみで1000～2500Hzの高周波成分を同定することができた。正中神経刺激による感覚誘発電位で同様の周波数の高周波成分が存在することは、すでに報告がなされているが(Sakuraら2009)、ヒトのてんかんにおいて、誘発刺激を用いずに、発作時および発作間欠期に1000～2500Hzの高周波成分が存在することを確認できたのは2010年の本研究グループによる報告が最初であった(Usuiら、2010)。今回、さらに3症例で新たに同様の高周波成分の存在を確認した。この1000～2500Hzの高周波成分を生じる病態は、従来の200Hzまでの高周波成分を生じる病態とは異なると推測されるため、従来の高周波成分とは異なるものとして、この成分

の名称を超高周波成分 (very high frequency oscillation、VHFO) とした。

VHFO の出現は極めて限局しており、各症例で 1 ～ 4 電極のみで同定できたものである。従って、この周波数成分は、頭蓋外帽状腱膜下の基準電極によって生じる筋電図や他のアーチファクトの混入によるものである可能性はきわめて低い。発作間欠期においては、VHFO は棘波により中断されるが、発作起始部においては、VLFO が持続して見られ、棘波は出現しない。このことから、VHFO は異常活性化現象であり、VHFO を中断する棘波がその異常活性化現象を抑制しているというメカニズムが推測できる。この推測は、de Curtis と Avanzini の説、すなわち、発作間欠期の棘波のあとに生じる抑制状態が、本来易興奮性であるてんかん原性領域の興奮性を低く保つことになって、てんかん発作時活動を押しやっている、という推論 (de Curtis と Avanzini, 2001) とよく合致する。

従来の高周波成分発生のメカニズムについては、過同期発射ニューロン群が推定されている (Bragin ら、2002)。VHFO は、振幅が非常に小さく、周波数は従来の高周波成分に比較して極めて高い。神経細胞の発火には絶対不応期があることから、単一の神経細胞の発火の頻度では VHFO の周波数に達しない。これらのことを勘案すると、微小電極ではなく、従来の硬膜下電極で記録された低振幅の VHFO は、非同期、すなわち、位相、発火のタイミングが異なる複数の神経細胞群の活動の総和であると推測される。従来の高周波成分の発生には同期した神経細胞群の活動が重要である可能性があるが、VHFO の発生には、同期していない、多数の神経細胞グループが必要ではないかと推測される。VHFO は従来の高周波成分よりも限局した部位で観察され、出現のタイミングも異なっている。このことから、VHFO は従来の高周波成分とは

違った病態生理的メカニズムで発生している可能性があると考えられる。

先行研究において VHFO が報告されなかった理由については、サンプリング周波数の違いや、記録電極の位置の違いが考えられる。Khosravani ら (2009) は側頭葉てんかん症例においてサンプリング周波数 5kHz で記録を実施して 100 ～ 500Hz の高周波成分を記録しているが、1000Hz を超える VHFO については検出していない。Worrell ら (2008) 年は、32k Hz のサンプリング周波数を使用しているが、側頭葉から 1000Hz を超える VHFO については観察していない。VHFO の発生については、てんかん原性領域の病理や、てんかん原性領域が位置する脳部位が関与している可能性はある。本研究における 7 症例の病理組織診で皮質異形成が同定されていることから、皮質異形成における神経細胞の異常が VHFO に重要であると推測される。今後の研究では、皮質異形成以外の病変でも VHFO を認めるかを検討する必要がある。

VHFO は、極めて限局した脳部位から記録された (各症例 1 ～ 4 電極)。VHFO が記録された電極は、通常の頭蓋内脳波記録で同定された発作起始部位に含まれていた。通常の頭蓋内脳波で記録された発作時活動は、通常発作起始部位から他の皮質に拡張したが、VHFO は、本研究の 7 症例では他の皮質に拡張することはなかった。従って、VHFO は、てんかん原性領域、または発作起始領域に特異的な成分である可能性がある。VHFO は、てんかん原性の中心部を同定することに有用であり、臨床的価値を持つ。しかしながら、VHFO は、てんかん原性領域全体を描出できるものでないことは留意すべきである。今回の研究では 1 症例 (症例 5) で VHFO が検出できなかった。検出できなかった理由は明らかではないが、手術後に発作抑制が得られていないことから、てんかん原性領域の中心

部が頭蓋内脳波の検査部位から外れていたことがその原因であった可能性が推測される。

D-6. MRI 所見を認めない側頭葉てんかんの外科治療

(1) てんかん外科手術の戦略策定の基本

(1-1) 術前診断検査による側方性の判定

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

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。

(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。

(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。

(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。

静岡てんかん・神経医療センターでは、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。

(4) 難治側頭葉てんかんサブグループの治療の実際例

(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。

(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できなかったが、頭蓋内脳波記録で内側側頭葉構造に起始する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、選択的扁桃体海馬切除術が適用された。これにより 54% の症例で発作消失し、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。

(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る、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。

(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) が一側に局限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。

D-7. てんかん医療施設の実情と社会的課

(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。

(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。

(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、静岡てんかん・神経医療センター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を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ならず、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 (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。

(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する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。

(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。

(2-1) 治療戦略策定における難しさの例 — 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、抗てんかん薬服用の再開、怠薬、発作再発、抗てんかん薬服用の再開を繰り返した。中年期に達し、薬剤調整を行ったが、発作が

連日起こる状態に至った。

この例においては、てんかんであるとの診断がなされ、抗てんかん薬内服療法で一旦発作抑制が得られた。しかし、怠薬、再発、薬の服用再開を繰り返し、長期間を経て、それまでの薬物療法では十分な抑制が得られていない状況が顕在化し、専門機関受診となった。入院精査がなされた結果、側頭葉てんかんと診断され、それまでの薬物療法に使用された抗てんかん薬では発作抑制が図れていないことが明らかになり、別の抗てんかん薬を追加することにより、発作が消失した。

てんかんは、抗てんかん薬内服治療が開始され発作抑制効果が認められても少なくとも数年の治療観察期間を要する。治療終了後数年してから再発する場合もある。そのため、有効な治療薬の選定、適正な投与量の決定、薬効の評価、効果が十分でない場合の他剤への切り替えのタイミング等、医療者の十分な知識、経験が要求される。また、患者および家族が、てんかんは長期的な治療を必要とする疾患であることを十分理解できるよう情報提供を行い、医療者と患者の信頼関係を構築することも治療効果を得る上で重要である。

(2-2) 難治性てんかんへの対応力

てんかん治療は、抗てんかん薬を少量から開始し、発作抑制効果、副作用の有無、程度などに注意を払いながら、量の調整を進めていく。しかし、所望の効果が得られない場合は、薬剤の変更などの対応が必要となる。効果が限定的な場合、例えば、発作がある程度抑制されながらも完全に消失せずに散発的に出現する場合などは、患者のQOLが改善したとは言い難い。そのようなケースにおいては、より高度な専門機関に紹介することが望まれるであろう。

国際抗てんかん連盟(ILAE)は、「過去12ヵ月間の最長発作間隔の3倍の期間、もし

くは12ヵ月間のいずれか長い期間、発作が抑制された場合」に発作消失とし、「適切な種類と量の2つの抗てんかん薬で発作消失に至らなかった場合」を難治性てんかんと定義している。このような場合には、てんかん治療に関して十分な専門知識と治療体制をもつ医療機関への医療引継ぎが必要と考えられる。

(3) 均質な治療の長期的、継続的な提供の困難性

てんかん診療のステップは、大きな流れとしては

- ①診断
- ②治療(薬物療法および/または外科治療)
- ③発作の抑制により治療の完了

というような、3ステップとして捉えられる点では、他の多くの疾患と共通であろう。しかしながら、実際にはそれぞれのステップごとに、あるいは、複数のステップにまたがる問題点が潜んでおり、その多くが可視化されないままとなっている。本項目のタイトルである「均質な治療の長期的、継続的な提供の困難性」は、てんかんの治療が全般的な傾向として非常に長期に亘ること、ならびに前2項((1)、(2))の課題とも密接に関連する側面を有するということに起因している。

(3-1) 長期の取り組みを要する多様な病態

てんかんには、幼少期に発症し成人期までに治癒するものから、乳幼児期に発症して精神発達遅滞を併発し長期治療を要するもの、思春期に発症し薬剤抵抗性となるが外科治療で治癒するものなど、様々な病態が存在する。静岡てんかん・神経医療センターでの外科治療例調査で明らかのように、発症から外科治療までの罹患年数が平均16.8年であることから見ても、治療有効性の見極め、治療方針の決定に年単位の時間がかかっている。これ

らは、治療を提供する医療者側のみならず、受け手である患者がどのような治療を希望するかによっても状況が変化する。てんかんは長期治療を要する脳の慢性疾患であることを再度確認する必要がある。また、発作が抑制されても、併存する高次脳機能障害によって、日常生活に支障をきたす場合もありえる。

(3-2) 一般医療施設におけるてんかん診療の困難性

日本における現在のてんかん医療には、医療機関、地域によってその質に差異があり、診断の誤り、不適切な治療薬の選択、治療の見極めの誤りが解消されないままとなっている場合が少なからず存在していることがうかがい上がってきている。このことは、患者のQOLが改善されないままに、長期間が経過してしまっていることを意味するものである。

ここでは、てんかん専門治療部門を持たない医療機関でてんかん治療を行う際に生じている問題点を解析しておく。これらの機関へのアンケート調査により明らかになった課題、問題点に関して、まず第1に再認識すべきことは、これらの施設の大多数(90%)がてんかん治療において問題・困難さを認識しているということである。多様な事項が含まれているので、個別に言及することは省略するが、主要な課題を専門性の観点から大きく分類してみる。

(a) てんかん診療の専門性

この項目に該当する課題、問題点、困っている事項としては、

- ・難治症例の治療
- ・てんかんの診断、鑑別診断
- ・外科治療
- ・脳波の記録と判読
- ・発作時ビデオ脳波の記録

- ・薬の選択、整理、新薬の使い分け
- ・心因性非てんかん発作の識別と治療
- ・治療の開始、適切性、減薬、断薬の判断
- ・入院施設が無い
- ・重症心身障害者への対応

など、実に多岐に及んでいる。換言すれば、てんかん診療の質にばらつきが存在することの実情を如実に反映しているということである。

これらの課題を、国の医療という観点から概観するならば、てんかんの専門性として勘案すべきことからは、いわゆる専門知識のみにとどまらず、次の事項をも含める必要がある、と言えるであろう。

- ・診療科（小児科、神経内科、脳神経外科、精神科など）を越えた連携
- ・診療機器
- ・コメディカル部門
- ・入院病床
- ・非医療専門領域（教育、福祉、雇用）との連携

(b) 年齢に応じた専門性

この項目に該当する課題、問題点、困っている事項としては、

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

などが挙げられている。

先に述べたとおりに、てんかんには多様な病態が存在しており、発症時期が幼少期、幼児期、青年期、高齢期など様々である。また、治療期間は長期に亘る場合が多く、数十年あるいは、生涯治療を要する症例も存在する。このため、小児期に発症した患者が成人した場合、小児科から成人を対象とする診療科へスムーズに医療が移行できるとは限らない。現実には小児科医が成人したてんかん患者に

対して継続して診療し続けるという問題（キャリアオーバー）が生じている。治療に当たる医師が同一であるということは、患者にとってメリットとなる側面もあるが、通常は小児科においては成人としての対応を要する診療事項（内科的合併症、成人としての心理、社会的側面）の扱いが不可能な場合がある。

(c) 併存障害の治療、ケアの専門性

この項目に該当する課題、問題点、困っている事項としては、

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

などが挙げられている。

てんかんは他の疾患と比較すると併存症が多い疾患である。精神科疾患の併存割合が最も高く、20～40%という報告が存在する。また、比較的軽度の知的障害の割合が20%程度、頭痛が同様に20%程度であるとされている。また、睡眠障害の割合は一般と比較して2倍程度である。さらに、発作に起因する外傷なども考慮する必要がある。

このため、他科への診療依頼を要する場合が少なからず存在する。必須の情報（例えば麻酔への対応、抗てんかん薬と他の処方薬との相互作用など）の円滑な伝達が重要であることは言うまでもないことである。

E. 結論

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。研究のた