

Branches from P2

★ Lateral posterior choroidal arteries

★★ Hippocampal arteries

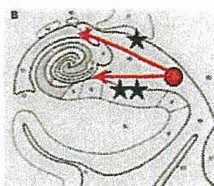
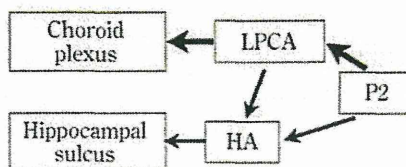


Fig. 7 A cadaveric right hippocampus viewed from above and the related vasculature (left)

Modified from the reference¹⁶⁾. The schematic drawing on the right shows the spatial relationship between the lateral posterior choroidal artery and the hippocampal artery. The former enters the choroid plexus (★★) while the latter enters the hippocampal sulcus and fimbriodentate sulcus (★).

を同定し, nidus を選択的に摘出した (Fig. 8D).

本例はガンマナイフ治療後に小さな nidus が海馬溝内に限局して遺残したまれな症例で, 必ずしも汎用性のあるアプローチとは言えないが, 海馬溝の開放が有用であった, いわば, trans-choroidal, trans-hippocampal sulcal approach と呼べるようなアプローチである (Fig. 8E).

謝辞など

前脈絡叢動脈穿通枝についてのご助言をいただきました堀智勝先生に謝意を表します。

本稿に関して申告すべき利益相反はありません。

本稿の内容は第 31 回日本脳神経外科コンgres 総会 (2011 年 5 月, 横浜) で発表したものです。

文献

- 1) Duvernoy HM, Guyot J, Cabanis EA, Iba-Zizen MT, Tamraz J: *The Human Brain*. Wien, Springer-Verlag, 1991, p.127.
- 2) Duvernoy HM: *The Human Hippocampus*. Berlin, Springer, 1998, p.88, p.99.
- 3) Erdem A, Yasargil G, Roth P: Microsurgical anatomy of the hippocampal arteries. *J Neurosurg* 79: 256-265, 1993.
- 4) Fernandez-Miranda JC, de Oliveira E, Rubino PA, Wen HT, Rhoton AL, Jr: Microvascular anatomy of the medial temporal region: part 1: its application to arteriovenous malformation surgery. *Neurosurgery* 67: ons237-276:

discussion ons276, 2010.

- 5) 川合謙介: 側頭葉てんかんに対する切除手術—求められる手術成績とその向上のために—. *Jpn J Neurosurg* 15: 27-35, 2006.
- 6) 川合謙介: 側頭葉てんかんに対する側頭葉切除術と選択的扁桃体海馬切除術. 片山容一, 富永悌二, 齊藤延人編: *ビジュアル脳神経外科 2, 側頭葉・後頭葉*, 東京, メジカルビュー社, 2010, pp.128-143.
- 7) 川合謙介: 海馬硬化症に対する外科治療. 寺本 明, 新井一, 塩川芳昭, 大畑建治編: *NS NOW No. 16, 機能的脳神経外科手術の基本—コツと注意点*, 東京, メジカルビュー社, 2011, pp.104-116.
- 8) 川合謙介, 武笠晃丈, 齋藤邦昭, 齊藤延人: 大脳底部 limbic/paralimbic tumor 切除における穿通動脈損傷のリスクとその回避. *Video Journal of Japan Neurosurgery* 18: 2011.
- 9) Kier EL, Kim JH, Fulbright RK, Bronen RA: Embryology of the human fetal hippocampus: MR imaging, anatomy, and histology. *AJNR Am J Neuroradiol* 18: 525-532, 1997.
- 10) Marinkovic SV, Milisavljevic MM, Vuckovic VD: Microvascular anatomy of the uncus and the parahippocampal gyrus. *Neurosurgery* 29: 805-814, 1991.
- 11) Marinkovic S, Milisavljevic M, Puskas L: Microvascular anatomy of the hippocampal formation. *Surg Neurol* 37: 339-349, 1992.
- 12) Marinkovic S, Gibo H, Brigante L, Nikodijevic I, Petrovic P: The surgical anatomy of the perforating branches of the anterior choroidal artery. *Surg Neurol* 52: 30-36, 1999.
- 13) Marinkovic S, Gibo H, Milisavljevic M, Djulejic V, Jovano-

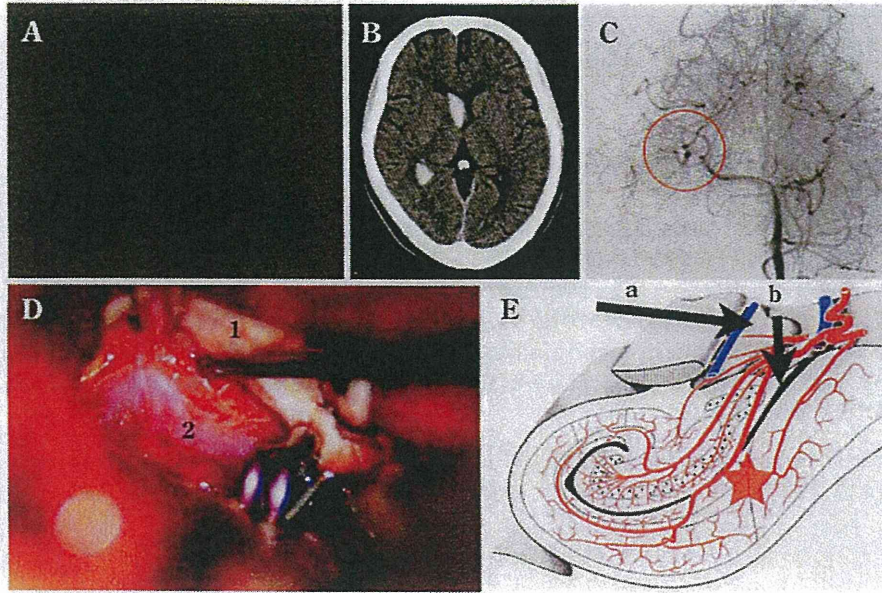


Fig. 8 A case of intrahippocampal AVM resected via a trans-choroidal trans-hippocampal sulcal approach

- A** : An angiogram before gamma knife radiosurgery for an incidental AVM in the right hippocampus.
- B** : A computed tomography image 7 years after gamma knife radiosurgery.
- C** : A preoperative angiogram demonstrating a residual AVM with the posterior hippocampal artery as a feeder and early draining vein.
- D** : An intraoperative photograph. By retracting the fimbria laterally (1) and opening the hippocampal sulcus, an AVM appeared with a draining vein (2), which was buried in the subiculum. The AVM was fed by the posterior hippocampal artery, which has been clipped.
- E** : The conceptual illustration of this approach. The route to the AVM was along the trans-choroidal (a) followed by the trans-hippocampal sulcus (b). ★AVM: An illustration by Duvernoy, 1998²⁾ was used.

vic VT: Microanatomy of the intrachoroidal vasculature of the lateral ventricle. *Neurosurgery* 57: 22-36; discussion 22-36, 2005.

- 14) Ono M, Kubik S, Abernathy CD: *Atlas of the Cerebral Sulci*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1990, p.169.
- 15) Post N, Russell SM, Jafar JJ: Role of uncus resection in optimizing transsylvian access to the basilar apex: cadaveric investigation and preliminary clinical experience in

eight patients. *Neurosurgery* 56: 274-280; discussion 274-280, 2005.

- 16) Wen HT, Rhoton AL, Jr, de Oliveira E, Cardoso AC, Tedeschi H, Baccanelli M, Marino R, Jr: Microsurgical anatomy of the temporal lobe: part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy. *Neurosurgery* 45: 549-591; discussion 591-592, 1999.

要 旨

側頭葉内側の動脈と手術における留意点

川合 謙介 斉藤 延人

てんかんや脳腫瘍など側頭葉内側病変に対する手術では、側頭葉内側血管系の理解が重要である。前脈絡叢動脈は鉤上部表面に沿って後走し脈絡叢に入る。その脳槽部から分岐する鉤枝は鉤溝に入り海馬動脈と吻合する。重要な穿通枝である内包視床動脈は脈絡叢に入る直前または直後で分岐する。鉤切除の際は、軟膜下に進めれば前脈絡叢動脈損傷のリスクは少ないが、後方では脈絡叢の内側を走行する穿通枝に注意が必要である。また、上外側のごく近傍をレンズ核線条体動脈が走行することに留意する必要がある。後大脳動脈から分岐して側頭葉内側に入る枝には、海馬動脈、外側後脈絡叢動脈、下側頭動脈がある。各々、海馬溝や脳采歯状回溝へ、脈絡裂から脈絡叢へ、海馬傍回を越え側副溝へと走行する。海馬切除の際は、海馬溝を開いて海馬動脈を溝のなるべく外側で軟膜と一緒に切離する方法が安全と思われる。

脳外誌 21 : 594-603, 2012

原 著**Original Article**

難治てんかんに対する迷走神経刺激療法導入1年後の状況 —九州労災病院と全国における状況

森岡隆人¹⁾ 佐山徹郎¹⁾ 下川能史¹⁾ 濱村威¹⁾
橋口公章²⁾ 川合謙介³⁾ 迎伸孝⁴⁾ 村上信哉⁴⁾
佐々木富男⁴⁾

Frequency of the Use of Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Intractable Epilepsy during the First Year of Public Health Insurance Coverage with in Kyushu Rosai Hospital and Other Areas in Japan

Takato Morioka¹⁾, Tetsuro Sayama¹⁾, Takashi Shimogawa¹⁾, Takeshi Hamamura¹⁾
Kimiaki Hashiguchi²⁾, Kensuke Kawai³⁾, Nobutaka Mukae⁴⁾, Nobuya Murakami⁴⁾, Tomio Sasaki⁴⁾

Abstract

Vagus nerve stimulation (VNS) is a palliative treatment for medically intractable epilepsy and has been covered by public health insurance in Japan since July 1, 2010. The frequency of the use of VNS during the first year of insurance coverage was determined by assessing the number of cases for which VNS was performed in Kyushu Rosai Hospital, the number of registered cases, and the questionnaire survey filled by 68 surgeons who are board certified as both epileptologists and neurosurgeons. VNS devices were placed in 98 patients from July 2010 to June 2011. These devices were placed in an average of 4.4 patients per month from July 2010 to November 2010 and in an average of 10.9 patients from December 2010 to June 2011. However, we did not observe an increasing trend. Almost all of the surgeries were performed in the Kanto (56 patients in 8 institutes) and Tokai (24 patients in 2 institutes) areas. VNS was not performed in many institutes primarily because VNS was not indicated for any of the patients. The questionnaire survey indicated that the use of VNS was likely to increase with an increase in the number of neurologists who decide on performing VNS preoperatively and regulate the conditions of the vagus nerve stimulator postoperatively. In conclusion, VNS is currently being applied in a limited number of institutes in the Kanto and Tokai areas, and a close association between the epileptologists and neurologists during preoperative and postoperative periods will increase the use of VNS.

(Received: August 17, 2011, Accepted: December 19, 2011)

Key words : vagus nerve stimulation, epilepsy surgery, palliative surgery

-
- 1) 九州労災病院脳神経外科 (〒800-0296 福岡県北九州市小倉南区曾根北町1-1) Department of Neurosurgery, Kyushu Rosai Hospital, 1-1 Sonekita-machi, Kokuraminami-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka 800-0296, Japan
2) 飯塚病院脳神経外科 Department of Neurosurgery, Iizuka Hospital
3) 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科 Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
4) 九州大学大学院医学研究院脳神経外科 Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

1881-6096/12/ ¥500/論文/JCOPY

Table 1 薬事法承認における使用目的、効能または効果、承認条件

<p>使用目的、効能または効果</p> <p>迷走神経刺激装置 VNS システムは、薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者（開頭手術が奏功する症例を除く）の発作頻度を軽減する補助療法として、迷走神経を刺激する電気刺激装置である。</p>
<p>承認条件</p> <p>1) てんかん治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、難治性てんかん発作に対する本品を用いた迷走神経刺激療法に関する講習の受講などにより、本品の有効性および安全性を十分に理解し、手技および当該治療に伴う合併症などに関する十分な知識・経験を得たうえで、適応を遵守して用いるように必要な措置を講じること。</p> <p>2) 使用成績調査により、登録症例（国内治験症例を含む）およびすべての小児症例の長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。</p>

はじめに

迷走神経刺激療法 (vagus nerve stimulation : VNS) はてんかんに対する非薬剤性治療の1つである。VNSは、前胸部皮下に埋め込んだ電気刺激装置により、左頸部の迷走神経を間歇的に刺激し、薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を減少・軽減する緩和的治療である。効果は根治的ではなく、その作用機序も十分に解明されていないが、米国では1997年既に食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) によって承認されており、この装置の出荷台数は5万台を超えている^{1,2)}。難治性てんかん発作に対する効果は無作為化二重盲検試験で確認された信頼度の高いものであり^{3,4)}、1999年の米国神経学会指針⁵⁾でクラスIエビデンス認定に至っている。

わが国においては、1990年代に比較試験ではないが、34例の多施設治験が行われ、同様の有効性と安全性が確認され^{6,7)}、1998年に薬事承認取得申請されたが、試験時装置のその後変更などの理由で、2005年に申請は却下された。その後2007年に日本てんかん外科学会（第30回日本てんかん外科学会会長 森岡隆人）から「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入」項目として再申請された。2008年7月、厚生労働省「第8回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」で審議の結果、有用性と早期導入の必要性が認められ、2010年1月8日に薬事法承認となった^{1,2)}。この薬事法承認は米国に遅れること13年であるが、対象患者の年

Table 2 迷走神経刺激療法と刺激装置植込術に関するガイドライン（日本てんかん学会、日本てんかん外科学会、日本脳神経外科学会の合同によるVNS資格認定委員会による）

- 1) 本療法の適応判断と刺激装置植込術は、日本てんかん学会専門医ならびに日本脳神経外科学会専門医の両資格を有するてんかん外科治療を専門的に行っている医師によって、またはその指導下に行われるべきものとする。
 - 2) 本療法の開始後の刺激条件の調整や、治療効果および有害事象の追跡調査は、日本てんかん学会専門医（すべての診療科を含む）またはその指導のもとに行われるべきものとする。
 - 3) 本療法を行う医師（1項、2項に該当する医師）は、初回施行前に、日本てんかん学会、日本てんかん外科学会、日本脳神経外科学会の共催による講習会を受講しなければならぬ。
 - 4) 刺激装置植込術を行う医師は、受講資格として前年1年間のてんかん外科手術症例リストの申告を必要とする。
 - 5) 受講修了者は、3学会合同の認定委員会によって認定証が授与され、本療法の実施資格が認められる。なお、認定は認定委員会によって見直される場合がある。
- 〔附則〕本ガイドラインは、施行開始後3年以内に見直すものとする。

齢や発作型の制限を設けない一方で、米国のような国内大規模治験なしに承認されたので、施行医師や市販後調査に厳重な制限が設けられている (Table 1)。そこで、日本てんかん学会、日本てんかん外科学会、日本脳神経外科学会が合同でVNS資格認定委員会を設け、そこでVNSと刺激装置植込術に関するガイドラインが設定され (Table 2)、2010年7月1日に保険収載された^{1,2)}。その後発行された日本神経学会監修の『てんかん治療ガイドライン2010』では、薬剤抵抗性てんかんの治療において、補助的治療としての有効性が示されている⁸⁾。

このVNS療法は、2011年6月末日をもって導入1年目を迎えた。この1年間のVNS普及の状況を調査することは、今後わが国のてんかん治療におけるVNSの役割やその問題点などを考察するうえで重要なことと思われる。そこで本稿では、九州労災病院と全国における状況を報告する。なお、VNSの治療成績については、刺激開始後1年以上の長期観察が必要であるので、今回の報告では触れない。

I. 方 法

第1に、2010年7月1日にVNSが保険収載されたのち、九州労災病院においても上述のガイドライン

Table 3 調査用紙の質問内容とその結果 (68名中60名回答, 回答率88.2%)

問1 VNS講習会を受講したか?
受講した: 47名
受講していない: 13名
受講していない理由は?
VNSを行うつもりがない, もしくはVNSを行う環境下がない: 7名
日程の調整がなかった: 6名
問2 2010年7月1日から2011年6月30日の間にVNSを行ったか (対象回答者45名)?
行った: 20名
それは何例? (ほかの専門医との重複可)
1例(5名), 2例(4名), 3例(3名), 5例(1名), 9例(2名), 10例(2名), 12例(1名), 24例(1名), 27例(1名)
行っていない: 25名
行っていない理由は?
適応となる症例がない: 15名
近日中に手術予定: 8名
VNSが行える施設に勤務していない: 2名
もう少しほかの施設の成績をみてから始めたい: 1例
問3 VNSはどのようにすれば手術例が増えると思うか (対象回答者45名, 複数回答可)?
手術適応を判定する内科系医師が増えれば: 33名
手術の保険点数が上がったり, 刺激の調整が保険点数の対象になれば: 18名
VNSの刺激条件を調整する内科系医師が増えれば: 16名
内科・外科系を問わず本治療そのものの啓蒙が必要: 5名
わが国の登録症例の長期成績が明らかになれば: 1名
新規抗てんかん薬の導入が落ち着けば: 1名
問4 VNSの導入にあたって苦労した点や問題点は (対象回答者20名, 複数回答可)?
Programming wandが高価で, 採算が取れそうにないといわれた: 6名
VNS治療そのものの理解が得られにくかった: 1名
問5 VNS手術で苦労した点や問題点は (対象回答者20名, 複数回答可)?
迷走神経の剝離が慣れていない部位なので難しい: 4名
迷走神経への電極装着に苦労する: 3名

(Table 2) に沿ってVNSを導入した。そこで, まずその経緯について報告する。

第2に, この1年間の全国のVNS認定医数を報告し, 登録症例において, 性別, 年齢別, 地区別に症例数を検討する。なお, 登録症例の数はまだ集計されていないので, これはVNS装置(Cyberonics社)の輸入元である日本光電工業㈱のVNS装置納入実績の数とした。

第3に, ガイドライン(Table 2)ではVNSの適応判断と刺激装置植込術は, 日本てんかん学会専門医ならびに日本脳神経外科学会専門医の両資格を有するてんかん外科治療を専門に行っている医師によって, またはその医師の指導下に行われるべきものとする。したがって, このてんかん外科専門医68名に対して, Table 3に示すような質問内容の調査用紙を郵送し(一

部希望者にはメール添付し), 各人におけるVNS導入1年後の状況を調査した。

II. 結 果

1. 当院における迷走神経刺激療法導入から1年後までの状況 (Fig. 1)

当院で資格を有する筆頭筆者が第1回目講習会を受講し, その後ただちにVNS導入の事務的作業に取りかかった。VNS手術の保険点数は心・脈管系手術の中の埋込型除細動器移植術(k599:保険点数17,030点)の準用とされている。この埋込型除細動器移植術には施設基準があり, その中で特に心臓血管外科の標榜と心臓血管外科医の常勤が求められている。当院では, 心臓血管外科を標榜しておらず, VNSを保険診療として行うに

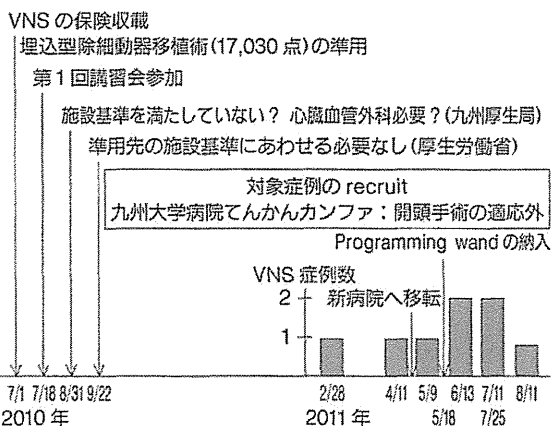


Fig. 1 九州労災病院における迷走神経刺激療法の導入経緯と症例数

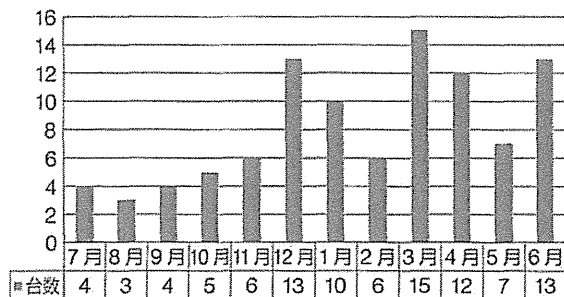


Fig. 2 VNS 月別植込台数 (資料提供 日本光電工業㈱)

はこの準用先の施設基準を満たす必要があるかどうか当初問題になった。しかし、2010年9月22日に厚生労働省から準用先の施設基準にあわせる必要はないとの回答を得た。

VNS手術を始めるにあたって、新たに導入すべき手術器械はなかったが、術後にVNSの刺激条件を体外的に調節するprogramming wandの購入が必要であった。この定価はVNS手術手技料の3倍程度の値段であり、最初の数例は業者からのレンタルではじめることとした。

次に、対象患者の選別に入った。薬事法承認では「開頭手術が奏功する症例を除く」とあるので、九州大学病院てんかんカンファレンス⁹⁻¹¹⁾で開頭手術の対象¹²⁾とならないと判定された症例や、以前に開頭手術を行ったがその効果が十分でなかった症例を対象とした。その結果、2011年2月28日に第1例目の手術を行った。その後4月に1例、5月に1例、6月に2例と手術を行い、保険取載後1年間で5例の症例に対して手術を行った。さらに、7月に2例、8月に1例と手術を行い、12月の時点で計13例の手術を行った。手術は川合の報告¹³⁾

Table 4 各講習会における迷走神経刺激療法認定医数

講習会	外科系	内科系	合計
	VNS 認定医	VNS 認定医	
第1回 (2010年7月18日)	31	26	57
第2回 (2010年7月18日)	11	18	29
第3回 (2011年5月29日)	5	15	20
	47	59	106

を参考に、すべて手術用顕微鏡下に行った。術後、刺激条件の調節は全例で筆頭著者が行っている。ちなみに、programming wandは3例目の手術が終わった2011年5月18日に納入された。

2. 全国一年間の迷走神経刺激療法認定医数と登録症例数

ガイドラインに基づく3学会主催の講習会は、VNS導入後1年間で3回(2010年7月18日、11月28日、2011年5月29日)行われている。それぞれの講習会で認定医として認められた数をTable 4に示す。ここでいう外科系VNS認定医とは、ガイドライン(Table 2)の1)項でいうVNSの適応判断と刺激装置植込術を行う医師で、内科系VNS認定医とは2)項でいうVNS開始後の刺激条件の調整や、治療効果および有害事象の追跡調査を行う医師で外科系VNS認定医を除いたものである。

まず、外科系VNS認定医に関していうと、日本てんかん学会専門医ならびに日本脳神経外科学会専門医の両資格を有する医師は68名で、そのうち51名が受講しており、75%の受講率である。しかも、その多くは第1回講習会を受講している。受講者51名のうち3名は4)項でいう最近1年間のてんかん外科手術を行っていない。したがって、外科系VNS認定医ではなく、内科系VNS認定医として認定されている。また、1名は前年1年間のてんかん外科手術症例リストを提出しなかったため、外科系・内科系VNS認定医ともに認定されていない。つまり、現時点では47名が外科系VNS認定医として認定されている。

一方、内科系VNS認定医は現時点で56名と外科系VNS認定医の数をやや上回っている。しかし、上記の脳神経外科医3名を除くと、受講者は53名ということになる。内科系(非脳神経外科)てんかん専門医の数が現在301名であるので、その受講率は17.6%である。

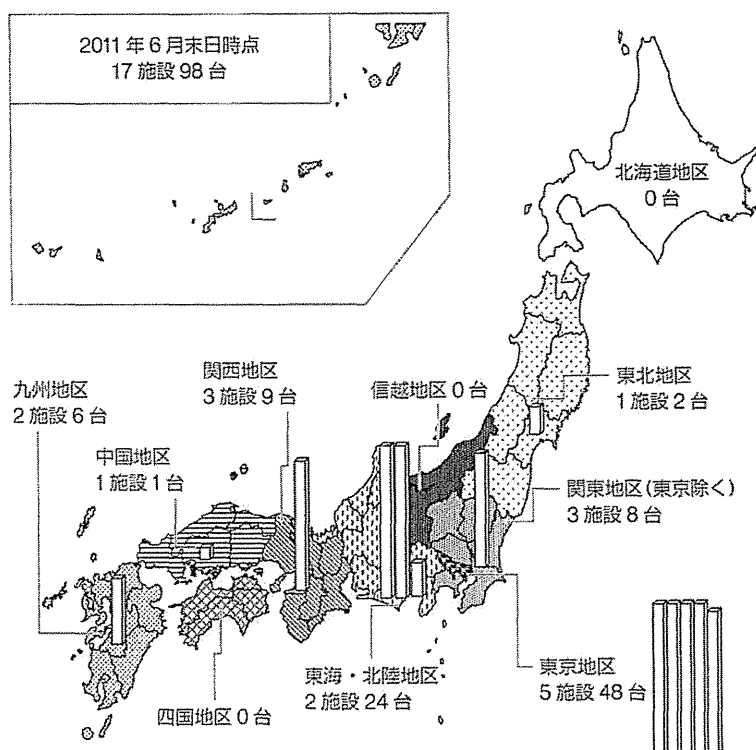


Fig. 3 VNS 地区別植込台数 (資料提供 日本光電工業㈱)

登録症例数をみると、VNS手術はこの1年間に全国で98例に対して行われている。性別は男性64例、女性34例であった。年齢別では、10代以下11例、10代27例、20代23例、30代20例、40代11例、50代6例と、ほとんどが30代以下であった。Fig. 2に月別の症例数を示す。2010年7月から11月までは月に3~6例(平均4.4例)であったものが、12月以降は6~15例(平均10.9例)と増えている。しかし、2011年3月が15例とピークで、その後漸増傾向にあるとはいえない。地区別にみると(Fig. 3)、東京地区(5施設)が48例と1番多く、東京以外の関東地区(3施設)8例を加えると、関東地区全体(8施設)で56例となり、過半数を占めている。次に多いのは東海・北陸地区の(2施設)24例であるが、この2施設はどちらも東海地区であるので、東海地区(2施設)だけで24例である。その他、関西地区(3施設)9例、九州地区(2施設)6例、東北地区(1施設)2例、中国地区(1施設)1例で、北海道、信越、北陸、四国の各地区ではまだ1例も行われていない。

3. アンケート調査の結果 (Table 3)

アンケートの回答は68名中60名から得られ、回答率

は88.2%であった。記名は任意であったが、ほとんどは記名されており、無記名であったものは2名だけであった。

68名中講習会を受講していないのは16名(23.5%)であったが、そのうち13名から回答を得た。講習会を受講していない理由は、VNSを行う予定がない、もしくはVNSを行う環境下がない(7名)、日程が調整できなかった(6名)であった。この6名のうち2名は同一施設内に既に外科系VNS認定医がいるので、早急に受講をする必要はないと考えていた。

また、講習会を受講した52名(76.5%)のうち47名から回答を得たが、そのうち上述の理由で外科系VNS認定医を認定されていない2名を除いた45名のアンケート用紙を集計した。45名中VNSをこの1年間で行った者は20名(44.4%)で、この1年間の各人の症例数は、ほかの外科系VNS認定医と重複した症例も含めて、1例(5名)、2~5例(8名)の少数例と、9~12例(5名)、24例(1名)、27例(1名)の多数例との2つに分かれた。一方、VNSを行っていない者は25名(55.6%)で、その理由は適応となる症例がないというのがほとんど(15名)であった。また、8名が近日中に手術予定で、2名がVNS手術を行える施設に勤務

していないという理由であった。

続いて、どのようにすれば今後 VNS が増えると思うかの質問に対しては、術前 VNS の手術適応を判定する内科医が増えればというのがほとんど (33 名) で、手術料の保険点数が上がることや、刺激の調整が保険診療の対象となることを望む意見も多かった (18 名)。また、術後 VNS の刺激条件を調整する内科系 VNS 認定医が増えればという意見や (16 名)、内科・外科系を問わず VNS そのものの啓蒙がさらに必要という意見 (5 名) もあった。

実際の導入にあたって苦労した点としては、programming wand が高価で採算がとれそうにないといわれたこと (6 名) や、VNS 治療そのものの理解が得られにくかった (1 名) などであった。また、VNS 手術で苦労した点や問題点としては、迷走神経の剝離が慣れていない部位なので難しい (4 名) や、迷走神経への電極装着に苦労する (3 名) といった点であった。

Ⅲ. 考 察

上述したように、今回の薬事法承認では、米国のような国内大規模治験なしに承認されたので、施行医師や市販後調査に厳重な制限が設けられている。このような状況下での VNS 導入であるので、導入後 1 年間で全国 98 例という数字は、適切な手術症例数であるのかどうかという点については議論のあるところである。しかし、米国での現在の年間新規植込数は約 5,000 件と言われており¹³⁾、その数に比べると圧倒的に少ない。

日本てんかん学会専門医ならびに日本脳神経外科学会専門医の両資格を有するてんかん外科専門医 68 名のうち、既に 51 名 (75%) が VNS 講習会を受講しているという。このことは、てんかん外科専門医がいかにかこの VNS 治療に期待し、保険収載を待ち望んでいたかということをよく表している。しかし、アンケート調査では、外科系 VNS 認定医で回答した 45 名中 VNS 手術を行った者は 20 名 (44.4%) で、行っている者のほうがわずかに少なかった。各人の症例数はほかの外科系 VNS 認定医と重複した症例も含めて、1~5 例の少数例が 13 名、9~27 例の多数例が 7 名と 2 つに分かれた。また、登録症例を地域別にみると関東 (8 施設) が 56 例、東海 (2 施設) が 24 例と、この 2 つの地域で 81.6% の手術が行われていた。すなわち、関東と東海の一部の施設において VNS 手術のほとんどが行われており、ほかの地域ではまだまだあまり VNS 手術が行われていないことになる。ただ、アンケート調査では 8 名が近日

中に手術予定であるとのことなので、2 年目は手術症例数の増加が期待される。

VNS 未実施の主な理由は適応となる症例がないというのであった。ガイドラインによると本療法の適応判断は外科系 VNS 認定医によって行われるとある。しかし、薬事法承認条件には開頭手術が奏功する症例を除く¹⁴⁾とあるので、VNS の適応判断には、発作症候学、電気生理学的検査、画像検査、神経心理学的検査などの綿密な術前情報の収集が必要である^{1,2)}。場合によっては、長時間ビデオ脳波モニターを含んだ詳細な術前評価が必要となり¹⁾、そのためには切除手術の適応を決定すると同様に、内科系てんかん専門医の協力が必須である。われわれの症例もすべて内科系てんかん専門医とのカンファレンスでその適応を決定している。

現在の内科系 VNS 認定医数は 56 名 (17.6%) で、外科系 VNS 認定医の数 47 名をわずかに上回っている。しかし、内科系てんかん専門医の数が現在 301 名ということ考えると、それほど高い割合ではない。VNS 手術そのものの低侵襲性や術後の綿密な刺激条件の調整などを経験すると、この治療は副作用の少ない抗てんかん薬の投与という内科的治療と同じレベルに考えてよいように思われる⁵⁾。したがって、手術そのものは当然外科医主導で行われるべきであるが、術前の適応の決定や術後の刺激条件の調整は内科医主導で行われるべきものと考えられる。このことは、どのようにすれば今後 VNS が増えると思うかのアンケート調査でも、術前 VNS の手術適応を判定する内科医が増えればというのがほとんどであること、術後 VNS の刺激条件を調整する内科系 VNS 認定医が増えればという意見も多かったことに、よく表れている。今後、VNS 治療を普及させるためには、内科系てんかん専門医への啓蒙が極めて重要であろう。

ただし、内科系 VNS 専門医が術後刺激条件を調整する場合、programming wand の値段が特に問題となる。VNS の植込手術に対しては 17,030 点の保険点数が認められるが、programming wand の定価は VNS 手術手技料の 3 倍程度の値段であり、われわれの施設では 3 例目の手術が終わった時点で納入された。一方で、術後刺激条件の調整には保険点数は設定されていない。今回のアンケート調査でも、刺激の調整が保険診療の対象となることを望む意見が多く、今後は学会レベルでこの点を要求していくべきことと思われる。

実際の VNS 手術で苦労した点や問題点としては、迷走神経の剝離が脳神経外科医にとって慣れていない部位なので難しいことや、迷走神経への電極装着に苦労した

という意見が少数寄せられた程度であった。当院においては頸動脈血栓内膜剝離術 (carotid endarterectomy: CEA) の経験が多く¹⁵⁾, 手術手技そのものは、脳神経外科手術手技としては比較的容易な^{9,16)} 印象を受けた。しかし、手術の対象となる迷走神経の特性上、不適切な手術手技は生命の危険を含めた重篤な合併症につながる危険性を孕んでいる¹⁰⁾。今後、この点も登録症例でさらに検証していく必要がある。

結 論

VNS はその適応や方法がまだ十分に理解されておらず、関東・東海を中心とした一部の施設でしか行われていないのが現状である。今後さらなる普及には術前後をとおして内科系てんかん専門医との密な連携が必要であると思われた。

謝辞

本論文の要旨は第41回日本臨床神経生理学会学術大会(2011年11月10日, 静岡)において発表した。アンケート調査にご協力いただいたてんかん外科専門医の先生方, 資料をご提供いただいた日本光電工業㈱, ならびに本研究にご協力いただいた九州労災病院医事課久保近敏氏と総務課三木和江氏に深謝します。

追記

本論文はVNS導入1年後の状況を報告したものであるが, 2012年3月末日の時点でさらに9カ月を経過し, VNSの状況に変化がみられているので, 追記として報告する。

まず, 2012年1月29日に第4回目のVNS技術講習会が開催された。これにより外科系VNS認定医が新たに6名, 内科系VNS認定医が22名認定され, 外科系VNS認定医の総数は53名, 内科系VNS認定医は80名となり, 内科系VNS認定医の数が増加している。

全国の登録症例数に関しては, 導入後1年間で98例(月平均8.2例)であったが, 最近9カ月は月平均13.4例と増え, 1年9カ月の総数は219例となった。当院においても1年間で5例であった症例数が, 最近9カ月では12例と増え, 総症例数は17例となった。

また, 2012年4月の保険点数の変更に伴い, VNSの手術手技料が, K181-4 迷走神経刺激装置植込術 22,140点として, その管理料がC110-3 在宅迷走神経電気刺激治療指導管理料 810点として新設されることになった。これにより, VNSのさらなる普及が期待される。

文 献

- 1) 川合謙介: てんかんに対する迷走神経刺激療法. *Brain Nerve* 63: 331-346, 2011
- 2) 川合謙介: 迷走神経刺激療法. *Clin Neurosci* 29: 76-77, 2011
- 3) The Vagus Nerve Stimulation Study Group: A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 45: 224-230, 1995
- 4) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, NaritokuDK, et al: Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. A randomized active-control trial. *Neurology* 51: 48-55, 1998
- 5) Fisher RS, Handforth A: Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy. A report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 53: 666-669, 1999
- 6) 朝倉哲彦, 中村克巳, 八代一孝, 清水弘之, 石島武一, 他: 難治てんかんに対する迷走神経刺激療法. *新しい医療機器研究* 5: 7-18, 1998
- 7) 河村弘庸: 迷走神経刺激. 榊 寿右, 平 孝臣, 山本隆充, 加藤天美(編), 先端医療シリーズ16 機能的脳神経外科の最先端. 先端医療技術研究所, 東京, 2002, pp74-81
- 8) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会: てんかんの刺激療法. てんかん治療ガイドライン2010. 医学書院, 東京, 2010, p98
- 9) 森岡隆人: クリニカルカンファレンス 側頭葉てんかんを疑わせた insulinoma に伴う低血糖発作の1例. 九州大学病院てんかんカンファレンス(2006.10.13)より. *てんかん研究* 24: 281-284, 2006
- 10) 酒田あゆみ, 森岡隆人, 重藤寛史, 吉良龍太郎, 大塩麻夕, 他: 脳波検査技師と診療従事者で支えるてんかんのビデオ脳波モニタリング検査. *臨床脳波* 51: 185-192, 2009
- 11) 酒田あゆみ, 森岡隆人, 重藤寛史, 吉良龍太郎, 大塩麻夕, 他: ビデオ脳波モニタリングシステムの構築: てんかん診療において. *機器・試薬* 32: 175-181, 2009
- 12) 森岡隆人, 橋口公章, 酒田あゆみ, 佐々木富男: てんかん治療スタンダード. 外科治療. *Clin Neurosci* 29: 71-75, 2011
- 13) 川合謙介: 解剖を中心とした脳神経手術手技. 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法. 刺激装置の埋込術. *No Shinkei Geka* 36: 979-989, 2008
- 14) Attarian H, Dowling J, Carter J, Gilliam F: Video EEG monitoring prior to vagal nerve stimulator implantation. *Neurology* 61: 402-403, 2003
- 15) Morioka T, Sayama T, Mukae N, Hamamura T, Yamamoto K, et al: Nonconvulsive status epilepticus during perioperative period of cerebrovascular surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51: 171-179, 2011
- 16) 川合謙介: 難治性部分てんかんと迷走神経刺激療法. *神経内科* 72: 262-269, 2010

<症候・疾患と検査・診断>

てんかんの治療 — 特に外科的治療について

かわい けんすけ
川合謙介

東京大学大学院医学系研究科脳神経外科

はじめに

てんかんの包括的診療において、外科治療は今日欠かすことのできない重要な一翼を担っている。欧米、韓国、台湾では、epileptologist や child neurologist が積極的に外科治療を主導し、効率的に治療が行われているようである。外科治療に関する研究論文の first author は、術式以外はほとんど非脳神経外科医である。一方、日本では、脳神経外科医が手術施行以外のほとんどの局面もカバーしている。このような日本独特の体制には、手術結果のフィードバックによる術式の改善をしやすいといった利点もあるが、対応できる患者数が制限され、診療レベルも頭打ちとなってしまいがちである。したがって、日本のてんかん外科医のほとんどは、より多くの小児科医や神経内科医に外科治療に積極的に関わってもらいたいと考えている。

本項ではてんかんの外科治療について、小児科医に知っておいてもらいたい基本的な事項について解説する。

I 手術適応

手術適応の大前提は、適切な抗てんかん薬への抵抗性の存在である。適切なてんかん分類・発作分類に基づいて選択した抗てんかん薬を使用しても、日常生活の支障になる発作が続く場合に、はじめて手術治療を検討する。そのほかに、MRI 所見、発達評価なども手術の適応やタイミングを決める上で重要な項目である。

1 薬剤抵抗性について

発作症候、病歴、脳波所見などから、てんかん分類・発作分類を行い、適切な抗てんかん薬が選択されていることが前提である。専門施設や脳外科への紹介前に、長時間ビデオ脳波や発作時 SPECT も可能であれば施行しておくのが望ましいが、必須ではない。小児の場合には、むしろ検査が不完全でも早めに専門施設へ紹介するのがよい。

薬剤抵抗性の基準は、思春期以降の患者では、「2 剤 2 年以上」などと言われることが多い。ただし、これはあくまでも目安である。「2 剤」の使用は必要条件だが、「2 年」は絶対条件ではない。下記項目の「2」、「3」、「4」のような場合には、2 年未満でも早目に手術適応を検討するのがよい。

ある抗てんかん薬が無効であると判断するのは、①最大耐容量まで使用して発作が抑制されない場合だけでなく、②副作用により容量が上げられない場合、③またはアレルギー反応が出現してしまう場合、などもあるだろう。抗てんかん薬を変更しても、①の場合には約 10%しか発作抑制されないが、②では約 40%、③では約 55%で発作抑制が得られる¹⁾。難治化しやすいのは、特発性てんかんよりも症候性てんかんや潜因性てんかんであり、治療開始までの発作回数が多いほど難治化しやすい。

2 生活の支障になる発作について

治療の対象とする発作が消失または減少した

表1 てんかんに伴ってみられる病変の一覧

I 形成異常	限局性皮質異形成 (focal cortical dysplasia) 片側巨脳症 (hemimegalencephaly) 皮質結節 (cortical tuber <with or without tuberous sclerosis complex>) 多小脳回, 厚脳回 (polymicrogyria, pachygyria) 異所性灰白質 (heterotopia <特に periventricular nodular heterotopia>) 微小形成不全 (microdysgenesis)	
II 腫瘍	IIa 神経細胞系腫瘍	
	IIb グリア系腫瘍	
	IIc 神経細胞・グリア系混合腫瘍	神経節膠腫 (ganglioglioma) 異胎性神経上衣腫 (DNT)
III 血管系病変	海綿状血管腫, 脳動静脈奇形, Sturge-Weber 症候群	
IV 炎症性病変	脳腫瘍, 脳炎後遺症, Rasmussen 脳炎	
V 瘢痕性病変	外傷性病変, 梗塞・虚血性病変	

場合にどのようなメリットが得られるかということも、手術適応判断で検討しなければならない重要な点である。そのためにはまず、患者や患者家族から、「発作で何が一番困るか」をよく聞き出すことである。

当然ながら、身体受傷の危険が高い発作は速やかな対応を考慮する。いわゆる drop attack (転倒発作) の本態は tonic seizure (強直発作), atonic seizure (脱力発作), myoclonic seizure (ミオクローニー発作) など様々だが、部分発作における徐々に崩れ落ちるような転倒と異なり、瞬間的に激しく転倒するので身体受傷の危険が高い。発達障害で立位保持が不可能な患者でも、坐位から頭部を激しく前屈させてテーブルに顔面を打ちつける。Drop attack を有する患者は他の発作型を複数併せ持つことが多いが、そのような患者で最も高頻度で disabling な発作は drop attack である²⁾。

意識減損 (impairment of consciousness) を伴う発作では外傷や熱傷の危険が高く、交通事故や入浴中の発作は生命を脅かすこともあるので、頻度が低くとも disability が大きい。夜間睡眠中のみ発作は、覚醒中に起こる発作に比べれば一般的に disability が低い。その発作によって睡眠が妨げられているのであれば disability は高まる。

発作頻度は必ずしも disability と相関しないが、通常は月単位以上の発作を外科治療の対象とする。年単位の発作、数ヶ月に1回の発作のほとんどは、特発性全般てんかん (idiopathic generalized epilepsy) で、外科治療の対象とならない。ただし、脳腫瘍や脳血管奇形に伴い、年単位で二次性全般化発作 (secondary generalization seizure) を呈するような患者は、外科治療の対象となりうる。

3 限局性 MRI 病変の有無

術前の MRI でてんかん焦点に関連した限局性病変が存在する場合は一般に術後発作転帰が良好なので、早期から手術適応を検討する。表1にてんかんに伴ってみられる病変の一覧を示した。最近のメタ解析では、病変の有無により1年後の発作消失率は72%、37%と大きく異なる。小児に限ってしてみると、側頭葉てんかん (temporal lobe epilepsy; TLE) では各々81%と45%、側頭葉外てんかん (extratemporal epilepsy) では各々73%と46%である³⁾。MRI有病変では明らかに手術成績が良好である。

MRI 無病変の局在関連性てんかんの手術成績が不良な原因は、てんかん焦点がびまん性・散在性に分布することが多く⁴⁾、特に eloquent area 近傍では切除が不十分になりやすいためと

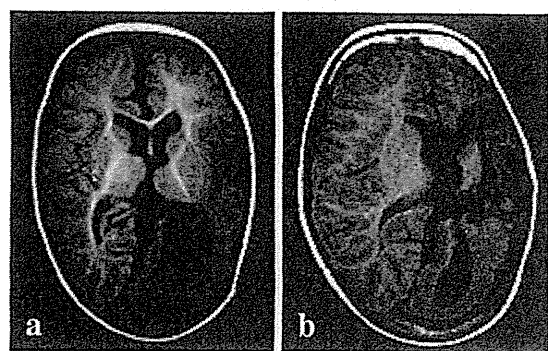
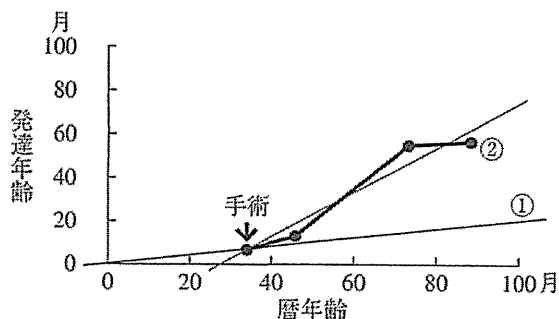


図1 大脳半球離断術前後の発達指数
(文献⁵⁾より引用)

a: 術前の頭部 MRI 検査所見.

b: 術後3年の頭部 MRI 検査所見.

グラフは、左大脳半球の広汎な形成異常を有し、出生直後から毎日100回以上のけいれん発作を呈した男児の発達を示す。グラフの傾きが発達指数を示す。2歳10ヵ月での大脳半球離断術により発作が消失し、指数の劇的な改善を認めた(①→②)。

考えられている。手術成績向上のために、より有効な治療範囲決定法の開発や、軟膜下皮質多切術・海馬多切術など手術技法の開発が進められているが、根本的な解決には至っていない。

したがって、具体的には、限局性 MRI 病変を有する症候性局在関連性てんかん、特に側頭葉てんかんの場合には、carbamazepine, levetiracetam, topiramate などを使用しても発作が抑制されなければ、2年以内でも手術を検討してよい。一方、無病変の場合には、薬剤治療の効果を十分検討した上で、last resort として外科治療を検討する。

4 発達障害と手術適応判断の タイミング

小児に対して外科的治療の適応を検討する場合には、成人とは別の視点、すなわち精神運動発達に対する考慮が必須である。乳幼児期にてんかん発作が頻発すると、脳組織の正常発達が妨げられ非可逆性の精神運動発達遅延を来しうる。外科的治療は発作抑制だけでなく精神運動発達にも好影響をもたらしうることが明らかにされ(図1)⁵⁾、乳幼児の難治性てんかんに対しては早期から外科的治療の検討が推奨されるようになった⁶⁾。

小児に対する外科的治療が躊躇されやすい理由には、致命的疾患でないにもかかわらず脳を切除することに対する文化的・心理的な反感のほかに、小児てんかんでは自然寛解が多々あること、1950年代の先駆的な外科的治療の結果が思わしくなかったこと、小児重症てんかんの多くが全般てんかん (generalized epilepsy) であること、小児では頭蓋内留置電極記録など侵襲的な検査が困難であることなどが挙げられるが、これらのほとんどはすでに克服された問題である⁷⁾。

ビデオ脳波記録の導入によりてんかん症候群分類が発展し、手術の対象とならない良性小児てんかん症候群は明確に定義・診断されるようになった。また、画像診断技術の進歩により器質的異常がより正確に高頻度に診断されるようになり、非侵襲的な局在診断技術も進歩してきている。さらにこれまで全般てんかんと見なされてきた疾患群の中にも局在関連のものが多く含まれていることが明らかになってきた。大脳半球切除術などでは手術手技そのものが進歩し、手術による morbidity と mortality が大きく減少した。乳幼児期の脳は可塑性が高く、言語野や運動野などでも高度の代償能力を有する。したがって、乳幼児の外科的治療では、てんかん焦点に対してより根治的な手術を目指すことが可能であり、この点も近年の小児てんかん外科症例の増加の背景をなしている⁷⁾。

小児手術例に対する Matsuzaka らの後方視的研究によれば、頻発発作が7ヵ月以上持続すると発達指数が低下し、発達指数の低下が出現してから3ヵ月以内に手術を行った場合には術後に発達指数の回復がみられたが、10ヵ月以上遅れて手術を行った場合には、術後もその回復が困難であったという⁸⁾。したがって、難治性てんかん児では発達評価を定期的にフォローし、発達指数の低下がみられたら手術治療を考慮するべきである。

以上、小児難治性てんかんでは、発作が薬剤で容易にコントロール可能な場合を除いては、早期から外科的治療を念頭に置いて診療に当たることが推奨される。特にMRIで切除可能な限局性病変が見つかった場合には早期の検討が必要である。

5 根治的手術と緩和的手術

開頭手術は原則として発作の完全消失を目指して施行する。このような手術を根治的手術と呼ぶ。例外は脳梁離断術で、drop attackのみは選択的に根治を目指せるが、合併するその他の発作の完全消失はまれである。また、迷走神経刺激療法も発作の完全消失はまれである。発作を完全には抑制しないが、発作の頻度や症状を軽減させるこのような治療は緩和的手術や緩和的治療と呼ばれる。

発作症候や脳波から、全般性てんかんや両側多焦点性てんかんと診断された場合、焦点の切除による根治的治療の可能性は極めて低いので、外科的治療は対象外とされることが多いが、緩和的手術の対象にはなりうる。積極的な薬剤治療に加えて、緩和的な外科治療を行うことによって、発作は完全には消失せずとも患者のQOLは大きく改善することが期待できる^{9)~11)}。

したがって、緩和的手術も含めれば外科治療の対象は幅広い。難治性の全般性てんかんや多焦点性てんかんを検討対象から簡単に除外しないよう留意すべきである。

6 てんかん児の発作以外の問題に対する手術適応

根治的手術、緩和的手術とも治療の成功に伴い、精神運動発達や認知機能に改善がみられる⁶⁾。このような効果を期待して、発作が薬剤によってほとんど抑制されている患児の親が手術治療を希望して来院することがあるが、原則的に手術適応とはならない。発達や認知機能の改善はあくまでも発作抑制を目的として施行した手術の副産物であり、発達や認知機能改善効果を単独の効果として証明する根拠はないからである。

また、抗てんかん薬の服薬終了を期待して外科治療を求めてくる患者や家族がある。これも、原則的には手術適応とはならない。術後に抗てんかん薬を終了できる割合は、最近のメタ解析によれば全手術患者でおよそ5年後までに薬剤終了に至る率が20%、単剤治療に至る率が41%である¹²⁾。小児では、薬剤終了が38%、単剤治療が24%と終了に至る率が成人よりも高いが、それでも50%には達しておらず、術前に抗てんかん薬の終了可能性を論ずることは無理がある。薬剤終了後の発作再発の危険因子は、①術前MRIでの無病変、②およそ1年未満の早すぎる終了、③手術時年齢が高いこと、④罹病期間が長いこと、などである。

II 術前検査、術式の選択

術前検査の基本は、発作症候、脳波、MRIである。脳波は複数回記録や長時間ビデオ脳波同時記録を行う。必要に応じ、核医学検査(糖代謝PET、血流SPECT、ベンゾジアゼピン受容体SPECT)、脳磁図を行う。発作頻度が高く、発作起始が緩徐であれば、発作時血流SPECTが有用である。

術前検査で切除可能なてんかん焦点が絞り込めれば根治的手術(焦点切除術、焦点離断術)を選択し、根治手術が不可能な場合には緩和的治療を検討する(図2)⁵⁾。

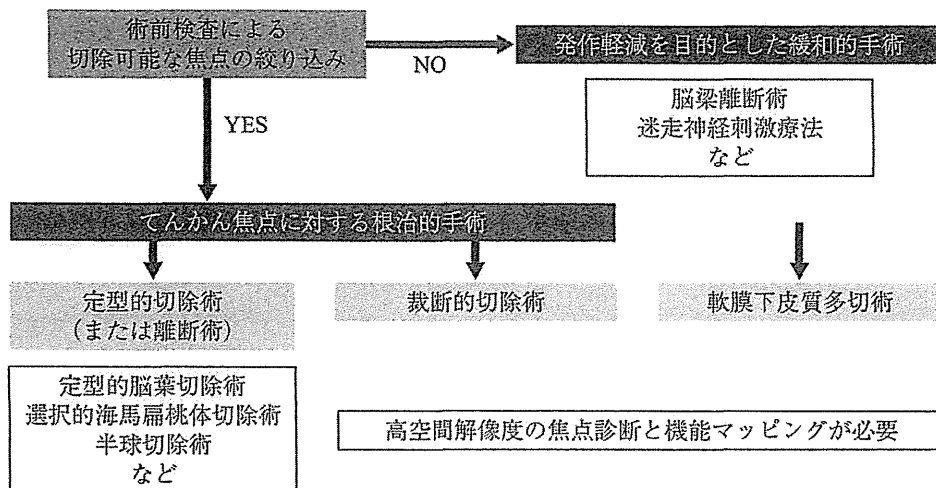


図2 難治性てんかんに対する手術術式の選択フローチャート (文献⁵⁾より引用)

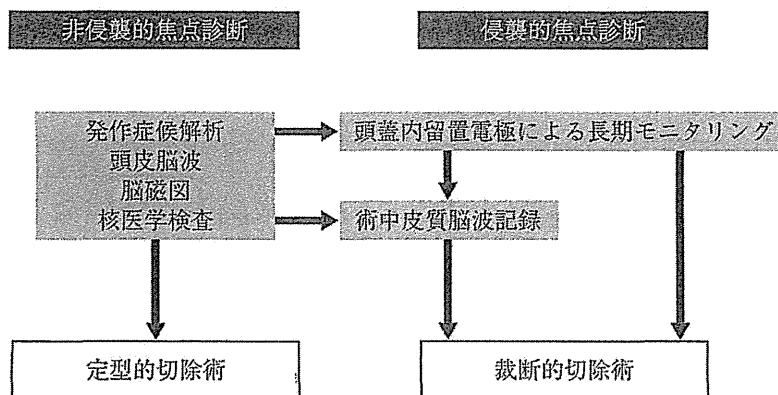


図3 術前検査と術式選択の関係の模式図 (文献⁵⁾より引用)

画像病変の明らかな内側側頭葉てんかんなどでは非侵襲的検査で定型的切除術へ進むが、より詳細な焦点診断には侵襲的検査、すなわち頭蓋内脳波を必要とする。これには、電極を留置する方法と、治療手術中に記録する方法 (および両者の併用) などのアプローチがある。

焦点切除術には、定型的切除 (standardized resection) と裁断的切除 (tailored resection) がある (図3)⁵⁾。定型的切除は、側頭葉切除や前頭葉切除など、発作抑制効果と正常脳機能に対する安全性が年次を経て確立された切除術式である。比較的大きな切除範囲を設定し、その切除範囲に焦点が含まれていればよいという考え方で、必ずしも詳細な焦点診断を必要としない。一方、裁断的切除は、少しでも良好な機能温存を目的に個々の患者で必要十分な切除を目指す

術式である。そのためには脳磁図 (magnetoencephalography; MEG) や頭蓋内脳波記録 (intracranial EEG recording) など空間解像度の高い焦点診断が必要である。頭蓋内脳波記録には、留置電極を用いた慢性記録と麻酔下の術中記録とがある。

III 焦点切除術

MRI 病変が確認され、脳波異常領域 (間欠期、

発作起始), 発作症候が一致すれば病変切除や焦点切除を行う。病変とてんかん原性の関係は様々で, 皮質形成異常では病変自体が, 脳腫瘍や血管奇形では病変周囲脳組織がてんかん原性を有する。MRI 有病変では, 70~80%で支障となる発作が消失する。無病変では 50%以下である³⁾。

切除は通常, 脳回単位で行う。広範囲に及ぶ焦点に対して最近では, 血管やくも膜の連続は残したまま, 周辺組織から切り離す離断手術(前頭葉離断, 後頭葉離断, 大脳半球離断など)を用いて, 出血量や手術時間の減少をはかる術者が多い。

図 4¹³⁾に裁断的焦点切除術の例を示す。2年前から抗てんかん薬に抵抗する週単位の複雑部分発作を呈した 14 歳の男子で, 左頭頂葉角回に MRI で異常信号を認めた。長時間ビデオ脳波では左頭頂葉病変周囲の発作起始や間欠期異常波が確認できたが, 左側が言語優位側であり, 裁断的焦点切除の適応と考えられた。硬膜下電極を 2 週間留置し, 病変の後方に発作起始領域を確認, 病変の前方では電気刺激マッピングで発語停止領域が確認された。左角回の病変と近接した発作起始部位を切除(図 4a の☆印)¹³⁾したのちに, 周辺から皮質脳波を記録し, 側頭葉(図 4a の左上部)¹³⁾に残存棘波が認められた(図 4b)¹³⁾。同領域は長時間皮質脳波で, 発作の伝搬と間欠期棘波が確認されており, 電気刺激マッピングで言語障害が出現しており, 切除ではなく, 軟膜下皮質多切術(multiple subpial transection; MST)を加えた。術後 5 年経過し, 発作は完全に消失している。病変の病理は angiocentric glioma であった¹³⁾。

MRI 無病変の場合は, 間欠期・発作時の頭皮脳波, 脳磁図, 糖代謝 PET, 発作時血流 SPECT など, 多モダリティ検査の結果から総合的に手術適応と治療範囲を決定する。てんかん焦点が絞り込めれば適応となる。思春期以降で重度精神発達遅滞がなければ, 頭蓋内電極を留置しての長時間ビデオ頭蓋内脳波同時記録を行うのが原則である。一方, 低年齢児や重度発達遅滞

児での頭蓋内電極留置は controversial であり, ほとんどの施設で上記の非侵襲的検査, 特に, てんかん性脳波異常, 脳磁図での spike dipole 集積, 糖代謝の限局性低下などに基づいて方針を決めている。

自然回復が見込めない機能領域には, 切除の代わりに MST を検討する。MST は, てんかん性発射誘発作用のある sevoflurane 麻酔下での術中脳波に基づいて段階的に行う方法が有用だが, 切除に比較すると発作再発率が高い。

なお, てんかん焦点を切除するかわりに, 定位的放射線治療によって壊死させようという治療法としてガンマナイフ治療がある。成人の内側型側頭葉てんかんに壊死線量をかければ有効であることが示されている¹⁴⁾。しかし, 非壊死性の低線量は無効で¹⁵⁾, 壊死性線量では晩発性放射線障害のリスクがあり¹⁶⁾, 米国では現在も治療が続けられている。

IV 大脳半球切除術(大脳半球離断術)

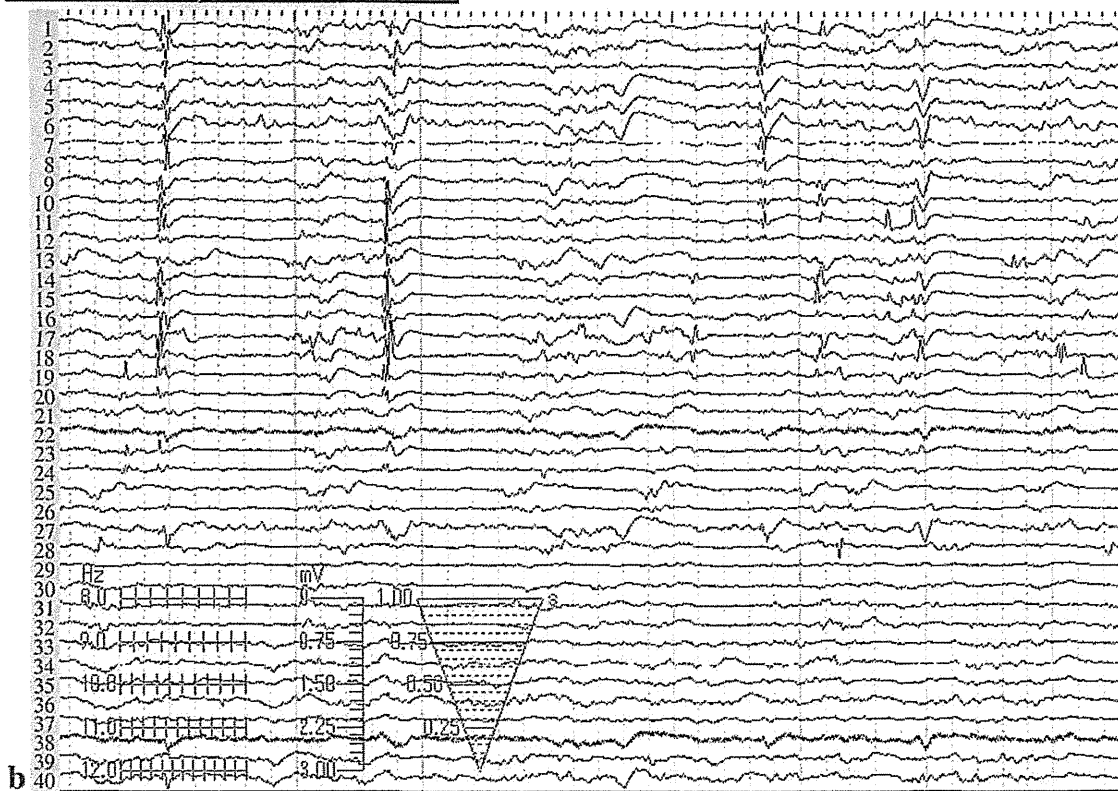
大脳半球切除術(hemispherectomy)(大脳半球離断術<hemispherectomy>)は片側大脳半球の広汎なてんかん焦点が対象となる。健側大脳半球を保護することで発達への効果も期待できる。手術適応は, 切除側の残存機能, 健側の代償機能, 放置した場合の機能予後などを考慮して判断する。先天的疾患, 後天的疾患, 進行性疾患に分けて考えるとよい¹⁷⁾。

相対的適応として症例ごとに慎重な適応判断が必要なのは, 患側大脳半球に何らかの残存機能がある場合と, 健側大脳半球にもてんかん原性がある場合とである。視野障害がない症例でも, 発作による disability が高ければ, 術後半盲の出現を許容せざるをえないこともあり, 必ずしも除外項目とは見なされない。乳幼児の運動機能は, 術後に健側脳からの同側支配の進展がある程度期待できるが, 形成異常などですでに発達早期から健側支配が確立している例に比べると劣るようである。言語機能については側方



図4 裁断的焦点切除術の例 (文献¹³⁾より引用)

- a : 病変切除後に大脳皮質脳波を記録している。
- b : 大脳皮質脳波では, 病変切除後も活発な棘波発射を認める。



性の確立は遅いので、乳幼児では問題になることは少ない。健側から独立したてんかん性異常波が出現する場合は発作抑制・精神運動発達とも手術成績がやや劣る。片側巨脳症に多い。た

だし、このような場合でも術後発作が完全に消失することもあり、脳波のみで手術適応を完全に決定することはできない。

先天的疾患では、皮質形成異常、特に片側巨

脳症が対象となる。出生後早期にてんかんを発症し catastrophic epilepsy を呈することが多いので、年の単位で待つことなしに直ちに手術を検討する。運動感覚野を含んだ広汎病変があれば、片麻痺が未完成でもその後の麻痺出現の可能性が高く、手術適応は除外されない。また、広汎な皮質形成異常や片側巨脳症の乳幼児で発作重積状態に陥った場合には、準救急手術として大脳半球切除が行われることもある¹⁸⁾。

後天的疾患には、血管障害、外傷、感染の後遺症、癥痕回などが含まれる。高年齢児では完成した片麻痺、言語非優位側が原則的に対象となる。運動機能については手指の巧緻運動を除いて健側脳からの同側支配がすでに確立していることが多く、その場合、下肢は跛行ながら歩行可能で、肩関節はほぼ水平まで挙上することができる。患側半球の機能が廃絶していれば術後に新たな神経脱落症状が出現したり、既存の症状が悪化したりすることはない。残存機能や代償機能の評価には、経頭蓋磁気刺激による誘発筋電図、体性感覚誘発電位、機能的MRI、脳磁図、和田テストなどを行う。

進行性疾患には、Rasmussen 脳炎、Sturge-Weber 症候群などが含まれる。通常は巧緻運動障害が出現してから大脳半球切除を検討する。一方、段階的な切除を行い、最終的に大脳半球切除の形となることもある。ただし、早期発症の重症例では先天的疾患と同様の対応が必要である。

術式については、開頭範囲や脳切除、出血量などの侵襲性、術後の髄液シャント必要率の軽減を目的として、解剖学的大脳半球切除術 (anatomical hemispherectomy) →機能的大脳半球切除術 (functional hemispherectomy) →大脳半球離断術 (hemispherotomy) と術式が発展した。文字通り的大脳半球切除が行われることは今日では少なく、脳実質切除を少なくした機能的大脳半球切除や線維離断を主とした大脳半球離断が主として行われている¹⁷⁾。なお、functional hemispherotomy という術式はないので注意してほしい。

様々な変法があるが、要は、患側大脳半球皮質をすべて切除、または白質で離断して、間脳や健側大脳から遮断するのである。離断術では、間脳からは投射線維の、健側大脳からは交連線維 (脳梁) の離断というように要素に分けて考えると理解しやすい (図5)¹⁷⁾。片側画像病変に全般性ないし両側性の脳波異常を呈する場合は、まず脳梁離断を行い、二期的に適応を見極めて投射線維の離断を追加して半球切除を完成する方法も有用である。

発作成績は、後天的疾患が最もよく80%で発作消失する。片側巨脳症で50~70%とやや劣るのは、対側の不顕性形成異常やてんかん焦点、脳深部形成異常の残存などが原因とされる。

V 脳梁離断術

脳梁離断術 (corpus callosotomy) の手術適応は、発作型と脳波所見に基づいて決定される。根治的手術と同様に術前検査・焦点診断を行うが、全般性焦点や両側多焦点のために根治的手術の適応がない場合に、特定の発作、すなわち drop attack に対する効果を期待して選択される。脳梁は、全般性のてんかん発作の伝搬経路として重要な役割を有し、短時間で対側へ伝搬する異常波や、全般性の両側同期性棘徐波の主要な経路と考えられている。

Drop attack (ミオクロニー発作、てんかん性スパズム、強直発作、失立発作)、全般性強直発作、非定型欠神発作、全般性強直間代発作、二次性全般化発作など、全般発作が対象となる。特に drop attack に対する有効率が高い²⁾¹⁹⁾。脳波は全般性異常、両側多焦点性異常であり、特に bilateral synchronous discharge の存在が drop attack と並んで適応判断で重要な要素となる。MRI 病変の有無は適応や成績に影響しないが、術前検査としてMRIは必要である。脳梁の形態を確認し、架橋静脈分布に応じて大脳縦裂への進入部を決定するためである。

手術は、比較的小さな開頭から、大脳縦裂を経由して脳梁白質を数ミリメートルの幅で吸引

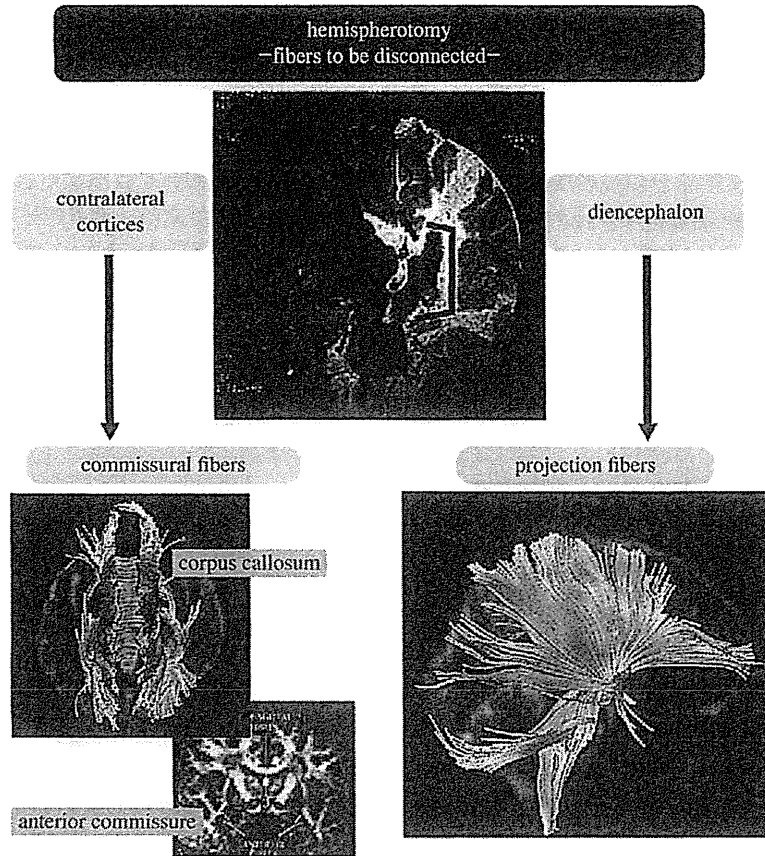


図5 大脳半球離断術の基本的概念 (文献¹⁷⁾より引用)

離断すべき主要要素は、対側大脳半球と連絡する交連線維と間脳・脳幹と連絡する投射線維である。

除去する。両側同期性脳波異常に対する根治的切除術の適応を判断するために、段階的手術の第一ステップとして行うことや、前頭葉や後頭葉の広範囲焦点に対し切除術と部分脳梁離断を併用して行うことがある。

Drop attack は、全脳梁離断で 90%以上、部分脳梁離断で約 50%の患者で 95%以上の減少が得られる⁹⁾。部分脳梁離断でも有効とする報告もあるが、特に小児では 6 ヶ月以内に発作の再発をみる事が多く、長期的効果は全脳梁離断のほうが明らかに高い。Drop attack 以外の発作まで含めると、発作消失率は部分離断で約 30%、全離断 1 年後で 80%、3 年後で 60%である。Drop attack への効果は長期安定しているが、全般性強直間代性発作は再発率が高い。部

分発作には無効で、悪化や新たな発作の出現がありうる。

全脳梁離断では、発語減少、構音障害、失行などの離断症状が出現しうるが、思春期前の小児ではこれらの症状は出現しにくい。むしろ、多動の消失、認知機能の上昇など大脳機能の改善を認めることが多く、さらに広汎な両側同期性脳波異常が大脳発達に与える悪影響を考慮すると、小児患者では脳梁離断により得られる利益が大きく、家族の総合的な満足度も非常に高い。言語優位半球と利き手による優位半球が異なる場合 (crossed cerebral dominance) には、神経脱落症状が新たに出現したり悪化したりしやすいという報告があるが、これを否定する報告もあり、crossed cerebral dominance は除外項目に

はならない。

VI 迷走神経刺激療法

迷走神経刺激療法 (vagus nerve stimulation therapy) の日本での適応には、欧州と同様、年齢やてんかん分類・発作型による制限はない。米国では FDA (Food and Drug Administration〈食品医薬品局〉) の適応は 12 歳以上の部分発作に限定されているが、実際には乳幼児から広く使用されている。したがって、開頭による根治的手術の対象とならない難治性てんかんはすべて対象となりうる。根治的手術後の残存発作に対しても適応がある。

有効性のハイグレードエビデンスは、12 歳以上の部分発作を対象にした米国の RCT (randomized controlled trial〈無作為化比較試験〉) 2 件である¹⁹⁾²⁰⁾。小児や全般てんかんでは RCT の試みはないが、多くのシリーズ報告がある²¹⁾。これらのほとんどが難治性全般てんかんを含んでいるが、成人と同等またはそれ以上の有効性を報告している。141 例の小児 VNS (vagus nerve stimulation〈迷走神経刺激〉) 治療患者を 12 歳未満 (61%) と 12 歳以上に分けて比較した単一施設の最近の報告では、12 歳前後において発作に対する有効性や有害事象発生率に差はない²⁰⁾。

VNS 療法の発作緩和効果を簡潔にまとめると、約 50% の患者で、50% 以上の発作減少が得られる。約 30% では発作は不変だが、認知機能、疎通性、感情安定など総合的効果を含めるとは約 80% で有効である。全く無効な患者が 10~30% 存在する。また、治療持続により効果が徐々に増強する。No responder を治療開始前に選別する因子は多くの研究にもかかわらず同定されておらず、この治療が特に推奨される患者群も特定されていない。

われわれは、日本での承認前に医師個人輸入による研究医療として、4 年間に 20 例の植え込み手術を行った。治療開始時年齢は 2~24 歳、中間値 10 歳で、12 歳未満が 14 例であった。12

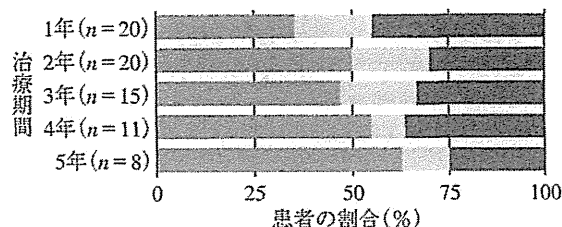


図6 迷走神経刺激療法による発作減少率 (文献²²⁾より引用)

薬事承認以前の医師個人輸入による自験 20 例での結果である。重症の小児難治性てんかんを主体とする患者群において、欧米の先行報告とほぼ同等の発作減少が得られた²²⁾。

■: >50% 発作減少, □: <50% 発作減少, ■: 不変。

例が IQ/DQ (知能指数/発達指数) 50 未満、8 例がてんかんに対する開頭術後で、13 例が日単位の発作を呈しており、小児重症てんかんが主体である。この患者群の治療効果は、治療 1 年および 2 年で 50% 以上発作が減少した患者が各々 35%、50% であり、50% 未満の発作減少を得た患者は各々 20%、20% であった (図 6)²²⁾。これは、欧米からの先行報告とほぼ同等である。

全身麻酔下に、左前頸部小切開から左迷走神経に電極を巻きつけて設置、パルスジェネレータは前胸部に植え込む²³⁾。手術合併症は、一過性声帯麻痺、創部感染、術中テスト刺激による一過性徐脈・心停止があるが、これらの発生頻度は低く、開頭手術に比較すると手術侵襲や合併症率がかなり低い。パルスジェネレータは平均的刺激条件の場合、約 5 年で交換が必要である。装置植え込み後は、外来診療で薬剤調整のように刺激条件を調節していく。刺激が強すぎる場合の副作用は、嘔声、咳、咽頭違和感などが出現する。

頸部迷走神経刺激による上行性の神経インパルスは、孤束核を介して脳内に広く伝達する。動物実験では脳波を脱同期化し、大脳皮質ニューロンを安定化する。ヒトで海馬や視床の血流変化があり、やはり大脳皮質の興奮性を抑えている。脳幹からモノアミン系を介した大脳調節系に作用している可能性がその作用機序として想定されている²⁴⁾。