

沖縄赤十字病院のてんかん外科手術の治療成績と課題

廣中浩平¹，饒波正博¹，嘉手川淳²，比屋根真彦³，太組一朗^{1,4}

¹沖縄赤十字病院 脳神経外科，²脳神経内科，³小児科，⁴聖マリアンナ医科大学 脳神経外科

要 旨

沖縄赤十字病院は2010年にてんかん外科手術を開始し、2018年に沖縄県のてんかん診療拠点機関に認定された。2020年末までの手術件数は84件で、内訳は、側頭葉てんかんに対する焦点切除術（海馬多切を含む）25例、脳梁離断術22例、VNS（迷走神経刺激）手術34例（植込術26例、交換術8例）、頭蓋内電極留置術3例である。2021年6月末時点での治療成績は、側頭葉てんかんに対する焦点切除症例では62.5%（15/24例）で発作消失（ILAE分類 Class 1&2）が得られた。また、脳梁離断症例では84.6%（11/13例）、VNS術単独症例では66.7%（10/15例）でそれぞれ発作減少（ILAE分類 Class 1～4）を認めた。この成績は過去の論文報告と比較し遜色ない一方で、沖縄県内で十分な術前診断や治療が困難な症例は未だ県外の施設に紹介せざるを得ない。我々の目標は「沖縄県内でてんかん診療を完結させる」であり、そのための課題について検討した。

Key Words：てんかん診療拠点機関，てんかん外科手術，扁桃体海馬切除術，脳梁離断術，VNS

【はじめに】

沖縄赤十字病院は2008年に成人てんかん専門外来を開設し、2010年に1例目のてんかん外科手術を行った。この症例は、県外で難治性てんかんに対する脳梁離断術を受けたものの残存発作が多い患者に対する迷走神経刺激（vagus nerve stimulation; VNS）装置植込術（VNS手術）であった¹。2011年にはてんかん診断の gold standardである長時間ビデオ脳波モニタリングを開始し、2012年には難治性てんかん患者に対する初回のてんかん手術として前方脳梁離断術を行った。2013年には内側側頭葉てんかんに対する選択的扁桃体海馬切除術を開始し、以後症例を重ねてきた。こうして、診断から外科手術までの一貫したてんかん診療体制を構築してきた実績が評価を受け、2018年4月に沖縄県知事からてんかん診療拠点機関に認定された²。当院のてんかん外科手術の治療成績を振り返り、今後の課題について検討した。

（令和3年7月5日受理）

著者連絡先：廣中 浩平

（〒902-8588）沖縄県那覇市与儀1-3-1

沖縄赤十字病院 脳神経外科

【対象と方法】

2010年から2020年12月までに当院でてんかん外科手術を受けた患者を対象とした。この期間に当院で行われたてんかん外科手術は84件だった。内訳は、側頭葉てんかんに対する焦点切除術（海馬多切を含む）25例、脳梁離断術22例、VNS手術34例（植込術26例、交換術8例）、頭蓋内電極留置術3例である。なお、同期間に長時間ビデオ脳波モニタリングは188件行われていた。年間の手術および長時間ビデオ脳波モニタリングの件数の推移を図1に示す。てんかん外

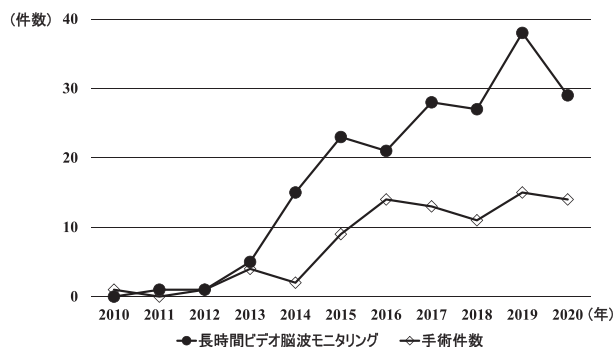


図1：当院の長時間ビデオ脳波モニタリングおよびてんかん外科手術件数の推移

科手術を受けた患者は54人で、男性28人、女性26人だった。このうち、先ほど述べたVNS 1例目以外の患者は、当院で初回のおてんかん外科手術を受けている。てんかん外科手術を受けた患者のおてんかん発症年齢は0～40歳（中央値12歳）、当院での初回手術時の年齢は14～57歳（中央値33歳）だった。患者の居住地は、南部37人（那覇市15人、豊見城市6人、南城市3人、西原町3人、浦添市2人、糸満市2人、八重瀬町2人、南風原町2人、与那原町2人）、中部12人（沖縄市7人、宜野湾市5人）、北部2人（国頭村1人、宜野座村1人）、先島諸島3人（石垣市2人、宮古島市1人）だった。

フォローアップ期間は術後から2021年6月末までとした。術後の発作頻度の評価には International League Against Epilepsy (ILAE) の分類 (Class 1: 発作消失, Class 2: 前兆のみ残存, Class 3: 発作日が年間1～3日, Class 4: 発作日が年4日～術前の50%以下, Class 5: 発作日が術前の50%～100%, Class 6: 発作日が術前より増加) を用いた³⁾。

【結果】

1) 側頭葉てんかんに対する焦点切除術

症例数は24例（男性8例、女性16例）だった。てんかん発症年齢は0～29歳（中央値15歳）で、術前診断は全例が内側側頭葉てんかんである。初回手術時の年齢は19～56歳（中央値32歳）、術側は右18例、左6例だった。手術件数は25件、術式は選択的扁桃体海馬切除術21件、前側頭葉切除術3件、海馬多切術1件だった。選択的扁桃体海馬切除術を受けた患者のうち2名は、術後も発作が減少せずVNS手術を追加された。また、海馬多切術を受けた1例は、その31ヶ月後に前側頭葉切除術を追加された。選択的扁桃体海馬切除術もしくは前側頭葉切除術を受けた症例の術後から2021年6月末までのフォローアップ期間は8～90ヶ月（平均45ヶ月）で、術後の発作頻度はILAE分類 Class 1: 14例（58.3%）、Class 2: 1例（4.2%）、Class 3: 2例（8.3%）、Class 4: 3例（12.5%）、Class 5: 4例（16.7%）だった。周術期合併症は7例（29.2%）に生じ、内訳は術後出血3例、創部感染2例、脳梗塞1例、髄液瘻1例だった。創部感染のうち1例については感染骨除去術を、髄液瘻の症例に対しては髄液瘻閉鎖術を必要とした。全例が術前とほぼ同様のADLで退院している。術後に全例 Goldmann 視野計に

よる視野検査を行った結果、術側の視放線損傷による対側上1/4盲は4例（選択的扁桃体海馬切除術2例、前側頭葉切除術2例）に出現した。なお、ほとんどの症例は術前に高次脳機能検査（WAIS-III, WMS-R）を行っており、術1～2年後に再評価を予定していた。しかし、2019年末から新型コロナウイルス感染症（COVID-19）により外来受診が制限され、電話・オンライン診療を導入した結果、患者の多くは電話診療を希望し来院しなくなった。そのため、術後評価を行えた症例は少なく比較はできていない。

なお、海馬多切術後に前側頭葉切除術を追加した症例については、代表症例として提示する。

[症例] 28歳男性

生来健康で特に既往はない。21歳時に全身痙攣発作を初発し、その後に意識減損発作、全身痙攣発作を繰り返しててんかんと診断された。23歳時に当院に紹介された。Brain MRI（図2）で左海馬にFLAIR high intensityを認め、¹⁸F-fluodeoxyglucose-positron emission tomography（FDG-PET）では左側頭葉に集積低下を認めた。長時間ビデオ脳波モニタリングで左前側頭部（F7, T3）のspikeから始まる焦点起始両側強直間代発作を確認し、左内側側頭葉てんかんと診断した。和田テストで言語優位半球は左と診断し、24歳時（初診から10ヶ月後）に左海馬多切術を行ったが、術後も発作は減少しなかった。26歳時（初診から27ヶ月後）にVNSを追加したが感染し3ヶ月後に抜

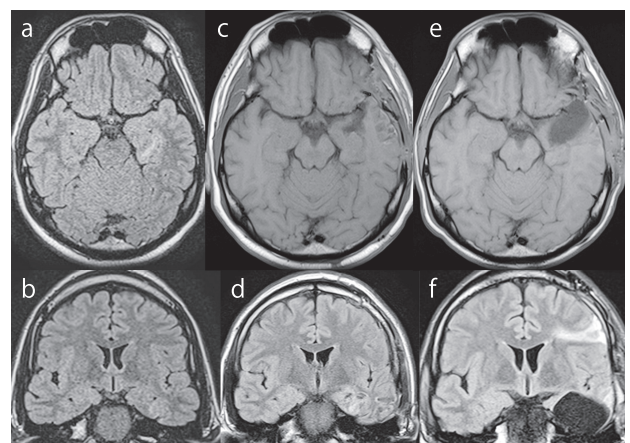


図2：代表症例のBrain MRI

a, b: 術前のFLAIR画像。左海馬にhigh intensityを認める。

c (T1WI), d (FLAIR): 左海馬多切術後。左側頭葉に術後変化を認める。

e (T1WI), f (FLAIR): 左前側頭葉切除術後。FLAIR画像で左前側頭葉に虚血性変化を認める。

去された。再び長時間ビデオ脳波モニタリングを行い発作起始が左側頭葉であることを確認し、27歳時（初診から41ヶ月後）に左前側頭葉切除術を行った。左前頭葉に脳梗塞を合併し軽度の失語を生じたものの、ADL自立の状態にて自宅退院した。なお、退院後も失語は回復している。急変による発作が1度あったが、その後は8ヶ月発作なく経過している。

2) 脳梁離断術

症例数は13例（男性10例、女性3例）である。てんかん発症年齢は0～40歳（中央値3.5歳）で初回手術時年齢は19～57歳（中央値32歳）だった。てんかんの原因はLennox-Gastaut症候群5例、脳炎後てんかん3例、その他の症例はBrain MRIで大脳半球の萎縮など形態異常を伴ったものが多く、構造的病因ありと診断した。全例が中等度以上の精神発達遅滞もしくは知的障害があり、大部分の症例は意思疎通が困難で、高次脳機能検査は行えなかった。安静が保てないためFDG-PETやmagnetoencephalography (MEG)も行えず、焦点切除の適応なしと判断され、緩和術である脳梁離断を選択された症例が多い。手術件数は22件、前方離断術13件、後方離断術9件であった。手術症例は全例15歳以上で、全脳梁離断は2期的に行った。また全脳梁離断術を受けた9例のうち6例にはVNS手術を追加した。

周術期合併症は3例に生じた。1例は前方離断術後に慢性硬膜下血腫を発症し、穿頭血腫洗浄術を要した。1例は前方離断術後に前大脳動脈領域に脳梗塞を発症し、回復期リハビリテーション病院へ転院した。もう1例は前方離断術後に前頭葉に脳挫傷を生じたが、明らかな症状なく自宅退院した。また、2期的全脳梁離断を行った9例は、いずれも程度の差はあれど離断症候群が生じ、うち2例は回復期リハビリテ-

ーション病院へ転院した。全脳梁離断もしくは前方離断術を受けた症例の2021年6月末までの術後フォローアップ期間は7～90ヶ月（平均41ヶ月）で、術後の発作頻度はILAE分類Class 2: 1例（7.7%）、Class 3: 2例（15.4%）、Class 4: 8例（61.5%）、Class 5: 2例（15.4%）であった。

3) VNS手術

VNS新規導入患者は26例（男性16例、女性10例）で、うち10例はてんかんに対する開頭術（脳梁離断術7例、側頭葉手術3例）後の残存発作に対して導入された。VNS導入後2021年6月末までのフォローアップ期間は7～129ヶ月（平均52ヶ月）である。周術期合併症は2例に生じ、1例は刺激装置の接続不良のため再手術を要した。もう1例は先に代表症例として述べたもので、感染のために抜去した。VNSを継続している25例の術後の発作頻度はILAE分類Class 1: 1例（4%）、Class 2: 1例（4%）、Class 3: 4例（16%）、Class 4: 11例（44%）、Class 5: 8例（32%）である。ただし、Class 1の症例は、VNS導入後も発作が減少せず聖マリアンナ医科大学病院（神奈川県）に紹介され、慢性頭蓋内電極留置による頭蓋内脳波モニタリングを行った後、側頭葉切除術を追加された患者である。

最後に2020年末までに当院でのみてんかん外科手術を受けた患者52人の術後の発作頻度を表1に示す。ILAE分類Class 1（発作消失）& Class 2（前兆のみ）を発作消失群、Class 3（発作日が年間1～3日）& Class 4（発作日が年4日～術前の50%以下）を発作減少群、Class 5（発作日が術前の50%～100%）を不変群と定義した。側頭葉切除群および脳梁離断群はVNSを追加された症例を含んでおり、VNS群はVNS

表1：てんかん外科手術後の発作頻度

	側頭葉切除 (n=24)	脳梁離断 (n=13)	VNS (n=15)	合計
消失	15	1	0	16 (30.8%)
減少	5	10	10	25 (48.1%)
不変	4	2	5	11 (21.2%)

消失：ILAE分類Class 1&2, 減少：Class 3&4, 不変：Class 5と定義した。

2020年末までに当院でのみてんかん外科手術を受けた患者52人を対象とした。側頭葉切除群および脳梁離断群はVNSを追加された症例を含む。VNS群はVNS単独の症例。

単独の症例である。発作消失群は16例(30.8%)、減少群は25例(48.1%)、不変群は11例(21.2%)だった。

[考察]

抗てんかん薬に抵抗性の難治性内側側頭葉てんかんに対する側頭葉切除術は確立された治療法であり、2013年に発表されたsystematic reviewでは発作消失率は68%(1,397人中956人)と報告されている⁴⁾。当院で行った側頭葉切除術24例中、発作消失群(ILAE分類Class 1&2)は15例(62.5%)であり、ほぼ同様の結果であった。選択的扁桃体海馬切除術と前側頭葉切除術については、発作消失率はほぼ変わらないという報告が多数出ているが、前側頭葉切除術には1)視放線の部分損傷により対側上1/4盲をきたす、2)言語優位側の側頭葉先端部や底部の損傷により言語障害が出現する危険性があるという短所がある⁵⁾。我々は視放線の損傷を避けるためにAnterior trans-sylvian approachによる選択的扁桃体海馬切除術を行っており、当院で選択的扁桃体海馬切除術を受けた21例中、視野障害が出現したのは2例(9.5%)のみであった。また、言語障害については、代表症例として提示した1例で一過性に生じたものの、それ以外に生じた症例はない。

脳梁離断術はてんかん焦点が切除できない全般発作を有する患者に対する緩和的外科手術である。脳梁離断術による発作消失率は10~20%であるが、転倒発作に対しては50~80%の発作抑制率があると報告されている⁶⁾。当院で脳梁離断術を受けた13例(うち6例はVNS追加あり)のうち11例(84.6%)で発作減少を認めており、緩和術として有効であった。なお、13例中11例は10歳以下でてんかんを発症しているにも関わらず、脳梁離断術を受けた患者の最年少は19歳であった。全離断は全例2期的に行ったが、術後数例にalien handなどの脳梁離断症候群が生じた。10歳未満の患児に対しては1期的全離断を行っても明らかな脳梁離断症候群を呈さないとされている⁶⁾。沖縄県内にも大田原症候群、West症候群やLennox-Gastaut症候群などのてんかん性脳症を発症した患者が一定数いるはずであるが、これまで当院で小児期にてんかん外科手術を受けた患者はいない。主治医の提案により県外で手術を受けた患者もいるであろうが、多くの患者は手術という選択肢を与えられずに成人ま

で薬物治療のみを受けている可能性が高い。小児てんかん患者は早期の外科手術により発作を軽減できれば、その後の成長発達の改善が期待できるため、我々は県内の小児施設にてんかん外科の手術適応を啓発する必要があると考えている。

VNSは植込型の電気刺激装置で左頸部迷走神経を間歇的に刺激することによりてんかん発作を減少させる緩和的治療である。VNS手術は日本では2010年7月に薬剤抵抗性てんかんに対する緩和手術として医療保険の適用が認められた⁷⁾。当院では2010年9月に1例目(日本国内で9例目)を実施している¹⁾。日本のVNS手術患者の長期成績⁷⁾によると、VNS導入後に発作は徐々に減少し、2年後にはほぼ60%の患者の発作が術前の50%以下に減少している。当院でVNS手術のみを受けた15例のうち10例(66.7%)でフォローアップ期間中に発作減少を認めており、治療成績は想定通りであった。また、VNSの有効性は、焦点切除や脳梁離断などの開頭術後にVNSを追加された患者についても同様であったと報告⁷⁾されている。我々はこの報告に基づき、焦点切除術の適応とならない症例に対しては、脳梁離断術とVNSを積極的に併用している。

てんかんの診断に用いられる検査には、通常の頭皮上脳波検査およびBrain MRIの他、長時間ビデオ脳波モニタリング、FDG-PET、single photon emission computed tomography (SPECT)、MEGなどがある。頭皮上で測定された脳波は、大脳皮質で発生した電位が髄液・髄膜・頭蓋骨・頭皮を経て、振幅が1/7に減衰されたものである。過去の研究では6cm²未満の広さの脳表からの皮質脳波は頭皮上で記録されないとされている⁶⁾。従って、頭皮上脳波のみでてんかんの焦点を決定することはできない。てんかんの焦点を決定するためには頭皮上脳波の所見とともに、Brain MRIによる形態異常およびPET、SPECTによる機能異常を評価する必要がある。また、MEGは大脳錐体細胞の活動に伴って発生した磁気を記録するもので、磁場は電位の向きと垂直に発生するため、頭皮上脳波では測定困難な方向に生じた電位勾配も捕捉できることがあり、てんかん焦点を推定する上で脳波を補完する⁶⁾。2021年現在、当院で使用できる機材は1.5T MRIおよび脳波計のみである。PET並びにSPECTは沖縄県内の他施設に検査を依頼している。MEGは全国的にも使用できる施設は限られており、2021年時

点で沖縄県には存在しない。我々はMEGが必要と思われる患者については、国立精神・神経医療研究センター病院（東京都）に検査を依頼している。しかし、経済的な理由で県外での検査を断念される患者も少なくなく、県内で術前診断を如何に完結させるかは大きな課題である。

てんかん地域診療連携体制整備事業に基づき、2021年4月現在、全国22道府県でてんかん診療拠点機関が指定されている（国立精神・神経医療研究センター病院は「てんかん診療全国拠点機関」である⁸⁾。てんかん診療拠点機関の内訳は大学病院15（国立11、私立3、公立1）、独立行政法人国立病院機構4、その他3である。つまり、沖縄赤十字病院のような一般病院がてんかん診療拠点機関に指定されるのは極めて稀である。これはひとえに、離島という地理的不利を抱え、10年前にはてんかん外科手術という選択肢が存在しなかった沖縄県で、丁寧な診察により全人的な治療に惜しみない努力を捧げた結果として地域の患者ならびに医療関係者からの支持を受け、少しずつ症例を重ねて行政の信用を勝ち取った当院第一脳神経外科部長饒波正博、手術を全例当地で担当した聖マリアンナ医科大学脳神経外科准教授であり当院非常勤医師の太組一朗、および劇場型てんかん外来を推進した当院脳神経内科部長嘉手川淳、この3名の10年来の盤石な連携体制と努力の賜物であろう。その一方で、現在も当院には脳波計が1台しかなく、長期間の慢性頭蓋内電極による頭蓋内脳波記録は行われていない。またナビゲーションシステムがないため、eloquent area近傍の皮質にあるてんかん焦点の切除などは困難である。当院で治療困難な症例については太組一朗准教授に紹介し、聖マリアンナ医科大学病院での手術を提案している。拠点機関間での連携により先進治療を模索する方策だが、やはり経済的な理由で県外での手術を躊躇される患者は少なくない。我々の目標は「沖縄県内でてんかん治療を完結させる」である。まずは現状の機材・人員をフル活用しつつ、足りないものを如何にして補うかが今後の課題である。また、経済的理由により県外治療を受けられない患者は、世界中にある孤立した低リソース地域の縮図モデルであると考えられることもできる。このような地域における集学的てんかん診療とは如何にあるべきか、を考える姿勢も大切にしたいと考えている。

[結語]

沖縄赤十字病院は2010年にてんかん外科手術を開始し、2018年に沖縄県のてんかん診療拠点機関に認定された。当院で2020年末までにてんかん外科手術を受けた患者は54人であり、手術成績は他施設と比較し遜色なかった。一方、当院で行える術式は限られており、当院で治療困難な患者は県外の施設に紹介せざるを得ない。「沖縄県内でてんかん治療を完結させる」のがてんかん診療拠点施設である当院に課せられた責務であり、我々にとっての課題である。

[文献]

1. 饒波正博, 嘉手川淳, 太組一朗: 難治性てんかんに対する迷走神経刺激治療の1経験例. 沖縄赤十字病院医学雑誌, 19: 51-53, 2012
2. 饒波正博, 嘉手川淳, 太組一朗: てんかん拠点病院認定まで. 沖縄赤十字病院医学雑誌, 24: 1-5, 2019
3. Wieser HG, Blume WT, Fish D, et al.: ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*, 42:282-286, 2001
4. Hu WH, Zhang C, Zhang K, et al.: Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: a meta-analysis of comparative studies. *J Neurosurg*, 119:1089-1097, 2013
5. 森野道晴: 第13回てんかん学研修セミナー. 第52回日本てんかん学会学術集会, 横浜, 2018
6. 日本てんかん学会: てんかん専門医ガイドブック改訂第2版. 診断と治療社. 東京, 2020
7. Kawai K, Tanaka T, Baba H, et al.: Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry. *Epileptic Disord*, 19:327-338, 2018
8. 日本てんかん協会ホームページ <https://www.jeanet.jp/epilepsy/center>