

最新のトピックス

信州大学におけるてんかん外科の取り組み —てんかん外科の導入からロボットアーム Cirq を用いた SEEG まで—

金谷康平¹⁾⁴⁾* 福山哲広²⁾⁴⁾ 星野優美³⁾⁴⁾
宇田武弘⁵⁾ 井上有史⁶⁾ 大坪 宏⁷⁾⁸⁾ 堀内哲吉¹⁾

- 1) 信州大学医学部脳神経外科学教室
- 2) 信州大学小児医学教室
- 3) 信州大学内科学第三教室
- 4) 信州大学医学部附属病院てんかん診療部門
- 5) 大阪公立大学大学院医学研究科脳神経外科
- 6) 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
- 7) Clinical Neurophysiology, The Hospital for Sick Children
- 8) Department of Pediatrics, University of Toronto

Introduction of Epilepsy Surgery in Shinshu University Hospital

Kohei KANAYA¹⁾⁴⁾, Tetsuhiro FUKUYAMA²⁾⁴⁾, Yumi HOSHINO³⁾⁴⁾
Takehiro UDA⁵⁾, Yushi INOUE⁶⁾, Hiroshi OTSUBO⁷⁾⁸⁾ and Tetsuyoshi HORIUCHI¹⁾

- 1) *Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*
- 3) *Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine*
- 4) *Division of Epilepsy, Shinshu University Hospital*
- 5) *Department of Neurosurgery, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine*
- 6) *NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders*
- 7) *Clinical Neurophysiology, The Hospital for Sick Children*
- 8) *Department of Pediatrics, University of Toronto*

Key words: epilepsy, epilepsy surgery, drug-resistant epilepsy, comprehensive epilepsy treatment, Stereotactic electroencephalography

てんかん, てんかん外科, 薬剤抵抗性てんかん, 包括的てんかん診療, 定位的頭蓋内脳波測定

I はじめに

てんかんは乳幼児から成人・老年に至る全年齢層に及ぶ神経疾患であり, 有病率は約1%, 日本での患者数は約100万人と推定される common disease と呼べる神経疾患である。しかし, てんかんは医療者側の不正確な知識, 専門医の不足などが原因で, 適切な診断や治療を受けることができない, いわゆる treatment gap を生じやすい疾患である¹⁾。

一般的にてんかん治療は抗てんかん薬による薬剤治療が中心である。抗てんかん薬の効果は, 1剤目での

発作抑制率が47%, 2剤目で13%, 3剤目以上では4%である²⁾。つまり, 約1/3の患者が薬剤コントロールが不良な, 薬剤抵抗性てんかん(難治てんかん)患者である。レベチラセタム, ペランパネル, ラコサミドといった新規抗てんかん薬の出現によっても, 薬剤による発作抑制率は以前と変わらず, 薬剤抵抗性てんかんの割合は減少していない³⁾。てんかん発作のコントロールが不良であると quality of life (QOL) が著しく下がることに加えて, 怪我, 溺水, 突然死(sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP))などの危険性が高くなる⁴⁾。このように適切な薬剤治療を行なわれても, 発作が1年以上抑制されていない薬剤抵抗性てんかんに対し, てんかん外科治療を検討する必要がある⁵⁾。

* Corresponding author: 金谷康平 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部脳神経外科学教室
E-mail: kanaya@shinshu-u.ac.jp

適切な外科治療は患者の発作をコントロールし、ときにはてんかんを治癒することも可能である。外科治療は、患者の人生を変えうる手段となるが⁶⁾、実際には薬剤抵抗性てんかん患者の多くは適切なタイミングで外科治療を受けていないことが世界的にも問題になっている⁷⁾。

てんかん外科はてんかん診療の大切な分野であるが、長野県では2020年までは開頭を要するてんかん外科治療は行われてこなかった。2021年から信州大学でてんかん外科を開始しているため、当院でのてんかん外科の取り組みについて概説する。

II てんかん外科術前検査と治療法

てんかん外科の術前検査では頭部CT, MRI, PET, SPECT, Magnetoencephalography (MEG)などの画像検査や脳波検査を行う。てんかんを惹起する電気生理的な原因部位(てんかん焦点)がどこにあるのかを特定することが重要である⁸⁾。画像検査でてんかん焦点となりうる病変があるか、また発作時ビデオ脳波の所見が画像検査でてんかん焦点となりうる病変と合致するかどうかが重要となる。種々の検査でてんかん焦点が診断可能であり、かつその領域を切除しても後遺症がないか、あるいは受容可能な範囲の後遺症が考えられる場合は、外科的切除の対象となる。外科治療可能なてんかん(surgically remediable syndromes)として①内側側頭葉てんかん、②器質病変が検出された焦点てんかん、③器質病変を認めない焦点てんかん、④片側半球の広範な病変による焦点てんかん、⑤脱力発作をもつ難治てんかんの5つのてんかんのタイプがある⁵⁾。①～③はてんかん焦点を切除する手術(焦点切除術、海馬扁桃体摘出術など)であるが、切除前に頭蓋内脳波測定にて、焦点部位の詳細な診断を要することもある。①～③のてんかん焦点切除や、④の発作伝播を遮断する半球離断術は、てんかんの根治が見込める手術であるが、⑤は発作伝播を抑える手術(脳梁離断術など)であり、緩和的な治療となる。

III 信州大学におけるてんかん外科導入の取り組み

長野県におけるてんかん外科の歴史は浅く、2017年から長野県立こども病院で行われている迷走神経刺激療法のみであった。信州大学医学部附属病院においては、2018年4月にてんかん外来を開設し、2020年10月に長野県てんかん支援拠点病院に認定された。しかし、2020年までは開頭を要するてんかん外科治療は行われ

ておらず、外科治療を必要とする患者は、県外の医療機関に紹介となっていた⁹⁾。発作コントロールが不良な薬剤抵抗性てんかん患者が、県外の医療機関を受診し治療を受けることは患者・家族の負担が大きく困難である場合もあることから、治療を受けたくてもてんかん外科の恩恵を受けることができない患者が多く存在すると推定されていた。また県内にてんかん外科施行施設がないことにより、患者・家族のみならず、てんかんに関わる医療者側の外科治療に対する認識の低さが懸念されていた。

筆者は2018-2019年カナダのトロントにある The Hospital for Sick Children (通称 SickKids) 脳神経外科へ留学し、そこでてんかん外科の重要性を認識した。また信州大学脳神経外科学教室の同門である大坪 宏先生は、SickKids 神経科臨床生理部門で小児科の教授として、同病院のてんかん診療や治療戦略に深く関わり、さらに教育・研究にも先進的な活躍をしていることにも強い影響を受けた。帰国後、2021年から信州大学医学部附属病院においててんかん外科を開始した。

てんかん外科治療を行う上で必要なことは、①適切な診断と薬物治療、②適切な外科治療の選択、③手術、④効果判定、⑤効果不十分であった時の対策であると考ええる。これを実践するには多科にわたる医師やメディカルスタッフの協力が必要であるが、当初当院のみで全てを行うことは不可能であったため、他院医師の協力を得ててんかん外科治療を実践していく方針とした。てんかん外科の候補症例は当院医師、メディカルスタッフ、web参加の他院医師らで合同の症例検討カンファレンスを行った。さらに手術ではてんかん外科の導入にあたり、大阪公立大学脳神経外科宇田武弘講師の協力を得て当院で実施した。2021年は5例の薬剤抵抗性てんかんに対し外科治療を行った。症例の内訳は海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんに対する前側頭葉切除術1例、焦点てんかんに対する焦点切除術3例、転倒発作に対する脳梁離断術1例、頭蓋内電極植込術1例の6手術(5症例)である。2022年は10月時点までに選択的海馬扁桃体切除術3例、焦点切除術2例、脳梁離断術4例、迷走神経刺激装置植込術3例、頭蓋内電極植込術2例の計14手術(12症例)の手術を実施した。発作消失が5例、50%以上の改善が7例、50%未満の改善2例、術後まもないため評価不能が3例である(表1)。

図1に示した32歳、男性の症例は、9歳発症のてんかんであり、複数の抗てんかん薬によっても毎日てん

表1 2021年2月～2022年10月てんかん外科手術症例一覧

	2021年	2022年	計
手術件数 (症例数)	6 (5)	14 (12)	20 (17)
性別 男 / 女	3 / 2	7 / 5	10 / 7
年齢 (平均)	11-76 (30.4) 歳		
手術方法			
前側頭葉切除術	1	0	1
選択的海馬扁桃体切除術	1	3	4
焦点切除術	2	2	4
脳梁離断術	1	4	5
迷走神経刺激装置植込術	0	3	3
頭蓋内電極植込術	1	2	3
術後評価			
発作消失	2	3	5
50%以上の改善	2	5	7
50%未満の改善	1	1	2
術後まもなく評価不能	0	3	3

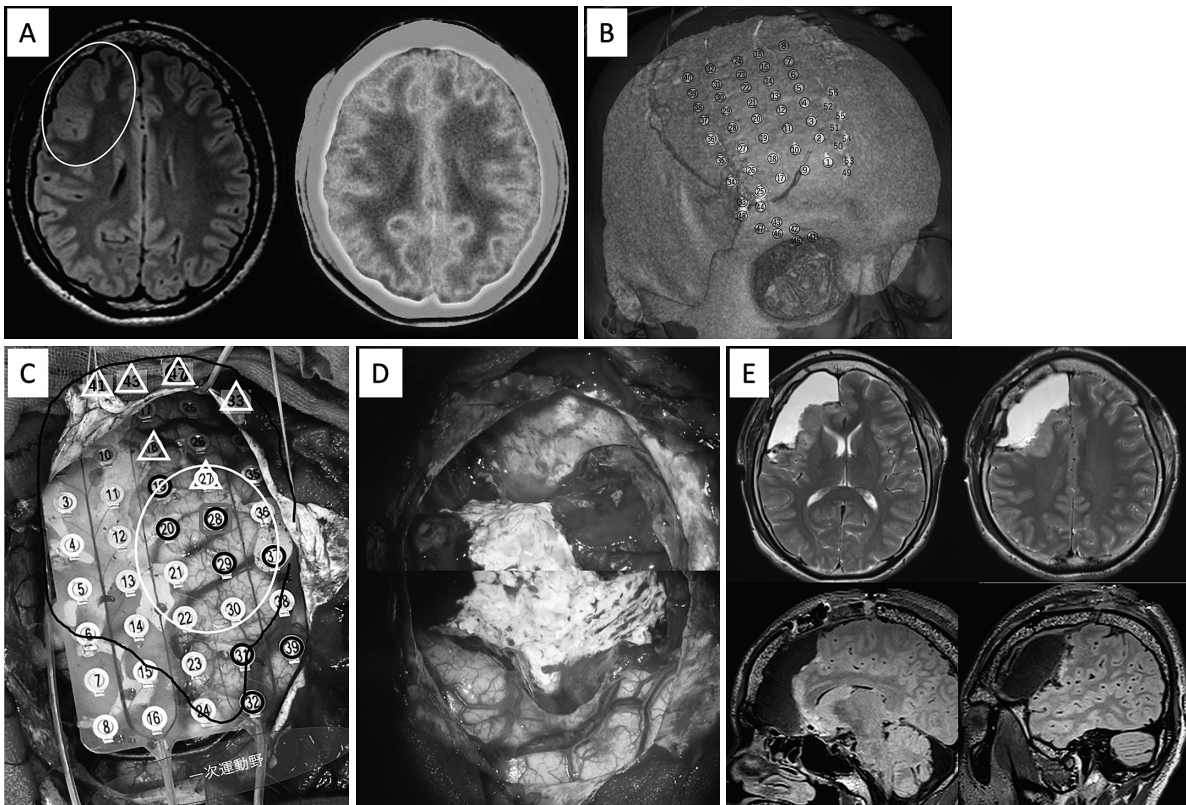


図1 前頭葉てんかんに対する焦点切除術

- A : MRI FLAIR 画像で右前頭葉に皮質異形成の疑い (白丸・左)。PET-CT で同部位は代謝低下を認める (右)。
- B : 頭蓋内電極留置術後 CT。
- C : 脳表と頭蓋内脳波所見。発作起始脳波 (黒丸), 高周波律動 (四角), 発作間欠期脳波異常 (白三角), MRI 病変 (白丸), 切除範囲 (黒丸)。
- D : 右前頭葉切除術後。
- E : 術後 MRI (上段: T2強調像軸位断, 下段: FLAIR 画像矢状断)。

かん発作を生じている薬剤抵抗性てんかん症例であった。32歳時に信州大学てんかん外来を紹介受診。精査の結果右前頭葉皮質異形成をもつ焦点てんかんであることがわかった。そこで硬膜下電極を用いた頭蓋内電極植込術を行い、頭蓋内脳波測定にててんかん焦点を同定した後に焦点切除術を施行した。病理組織は薬剤抵抗性焦点てんかんによく見られる限局性皮質異形成を示唆する所見であった。術後からてんかん発作は良好にコントロールされており、新たな神経脱落症状は認めていない。

図2, 3に示した31歳、女性の症例は、12歳発症のてんかんであり、複数の薬剤を用いてもほぼ毎日意識減損を伴うてんかん発作を生じる、薬剤抵抗性てんかんであった。頭部MRIで左側頭葉内側にFLAIR高信号病変を認めており、長時間ビデオ脳波では左側頭部からのてんかん発作が捕捉された。焦点切除術に先立ち、より詳細な焦点診断のために扁桃体、海馬頭部、海馬傍回ロボットアームを用いて脳深部電極植込術を行なった。頭蓋内脳波測定により焦点は病変と海馬頭部にあることがわかったことから(図2)、焦点切除術として選択的海馬扁桃体切除術及び病変切除術を実施した。術後神経脱落症状なく、記憶障害、視野障害などの問題も生じていない(図3)。さらに術後からてんかん発作は消失している。

このようにてんかん外科治療は数十年來の薬剤抵抗性てんかんであっても、適切な診断・外科治療により発作コントロールが良好となりQOL向上が得られる可能性のある、まさに人生を変えうる治療(life-changing procedure)と言える。

IV SEEGとロボットアームCirqの導入

頭蓋内脳波測定には硬膜下電極を用いた頭蓋内脳波(intracranial electroencephalography with subdural grid electrodes:SDG)と脳深部電極を用いた頭蓋内脳波(Stereotactic electroencephalography:SEEG)の2種類がある。SEEGは従来のSDGでは評価することが困難であった脳深部(島回、帯状回、海馬など)からの脳波測定が可能であり、さらに開頭を要するSDGよりも開頭を要しないSEEGは非常に侵襲が低いというメリットがある。しかしSEEGには定位脳手術装置を用いていたが、それには長時間の手術時間を要するというデメリットがあった。昨今の手術支援ナビゲーションシステムの進歩に伴い、能動的定位装置(ロボットガイド)が開発され使用できるように

なった。この機器により、定位脳手術装置と同等の正確性で、かつ短時間の手術時間で脳深部電極留置が可能となったため、SEEGの侵襲性の低さとあいまって、欧米ではすでにSEEGがSDGを上回ってきている¹⁰⁾。

2022年にはSEEGを施行することが可能となる能動的定位装置であるCirqロボットアームシステム(ブレインラボ社)が信州大学医学部附属病院に導入された。この機器は手術用ナビゲーションシステムと連動し、医師が事前に作成した脳深部電極留置の計画通りに、頭蓋骨穿孔部位、角度、深さといった三次元的な位置情報を正確に示すため、計画通りの脳深部電極留置を可能とさせる。

実際の手術ではCirqが、電極留置の刺入点と目標点が一直線上になるように自動で位置調整を行う。その一直線上にはCirqに取り付けたガイドチューブがあり、それを頭蓋骨に固定する。そのガイドチューブに沿って電動ドリルで2mm程度の頭蓋骨穿孔を行うと計画通りの位置と角度で頭蓋骨に穴が開く。その骨穿孔部に約1mm径の脳深部電極を計画した深さに脳内に留置することで、事前に計画した通りに脳深部電極留置が可能となるという仕組みである。このロボットアームは脳深部電極留置に有用な機器であるのは間違いないが、あくまで人間が計画した通りの位置と角度を示してくれるガイド役にすぎないため、安全で適切な脳深部電極留置を行うためには、発作症状や画像・脳波所見などを考慮して、術前に綿密な電極留置計画を立て、さらに安全に配慮した頭蓋骨穿孔や電極留置術を行うことが必須である。

本邦のSEEGの歴史は欧米と比べて浅く、まだ十分な普及はしていないが、2020年度診療報酬改定にて能動的定位装置を用いた頭蓋内電極植込術が保険収載(7本以上の電極による場合、96,850点)されたことから、本邦でもSEEGは薬剤抵抗性てんかんに対する重要な治療戦略の一つとして、今後の普及と発展が期待される。

V 包括的てんかん専門医療施設認定

2022年10月には当院は幅広い診療科・職種との連携、多職種合同てんかん症例検討会やてんかん手術常時実施などの施設基準を満たし、日本てんかん学会から「包括的てんかん専門医療施設」の認定を受けた。現時点で全国21施設が認定されており、県内では初の認定となる。「包括的てんかん専門医療施設」は、より高度なてんかん診療の提供と指導的役割を担う地域の

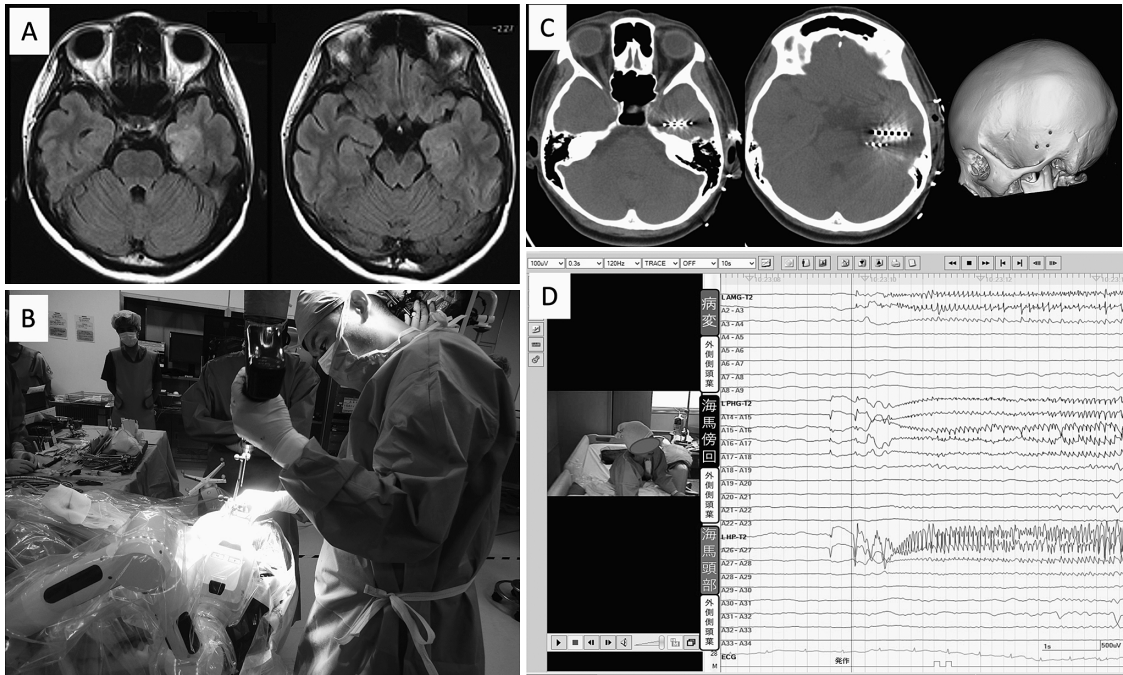


図2 側頭葉てんかんに対する脳深部電極植込術と定位的頭蓋内脳波測定 (SEEG)

- A : 左側頭葉内側に FLAIR 高信号病変を認める。
- B : Cirq を用いた脳深部電極植込術。
- C : 電極留置後 CT。
- D : SEEG で病変, 海馬頭部から発作時脳波が確認できる。

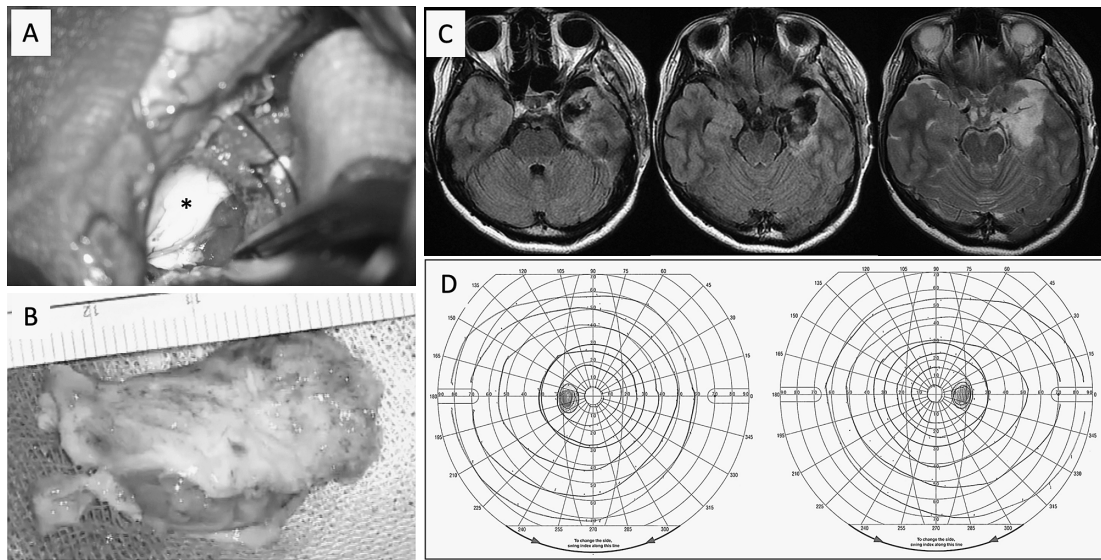


図3 側頭葉てんかんに対する焦点切除術

- A : 選択的的海馬扁桃切除術, 病変切除術中写真 (* : 海馬頭部)。
- B : 摘出した海馬。
- C : 術後 MRI (左2枚 : FLAIR 強調像軸位断, 右 : T2強調像軸位断)。
- D : 術後動的視野検査では視野障害を認めない。

機関施設としての役割が期待されている。さらに本認定施設では, SEEG に用いる脳深部電極の制限がなくなり, 7本以上の使用が可能となるため, てんかん焦

点診断の精度向上や外科治療の幅が広がり, より困難な薬剤抵抗性てんかんに対する SEEG と焦点切除術の可能性が広がることを期待される。

VI おわりに

てんかん患者の約3割は薬剤治療が奏功しない薬剤抵抗性てんかんである。薬剤抵抗性てんかんに対してはてんかん外科治療を検討する必要性があり、2021年より信州大学で外科治療を開始している。てんかん外科はその専門性、特殊性の高さから、それをゼロから開始するにはハードルが高く多くの問題が生じうるが、様々な部署や他院医師との協力で実施していくことが可能となった。長野県ではてんかん外科治療を開始してまだ間もないことから、十分な治療が行き届いていないてんかん患者が多く存在することが想定される。

そのため当院の取り組みを発信し、各医療機関と連携を緊密にし、外科治療を含めた包括的てんかん診療を提供できるようにしていきたい。

信州大学医学部附属病院てんかん診療部門ホームページ¹¹⁾では、「てんかんに負けない地域を作る」というキャッチフレーズのもと、診断、検査、治療についての説明や、てんかんについての相談フォームを設け、てんかん患者や家族へのサポート体制を整えている。さらに、「てんかん」という疾患が一般の方にも正確に理解され、社会でのてんかんに対する差別や偏見がなくなるように、診療のみならず社会への啓発活動の取り組みにも力を入れていきたい。

文 献

- 1) Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA: The epilepsy treatment gap in de-veloping countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia* 49: 1491-1503, 2008
- 2) Kwan P, Brodie MJ: Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342: 314-319, 2000
- 3) Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P: Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 75: 279-286, 2018
- 4) Sperling MR: Sudden Unexplained Death in Epilepsy. *Epilepsy Curr* 1: 21-23, 2001
- 5) てんかん診療ガイドライン2018, 日本神経学会 (監) pp 91-99, 医学書院, 東京, 2018
- 6) 岩崎真樹, 飯島圭哉, 高山裕太郎, 木村唯子, 金子 裕: てんかん外科の課題とみらい. *Jpn J Neurosurg* 28: 326-333, 2019
- 7) Baca CB, Pieters HC, Iwaki TJ, Mathern GW, Vickrey BG: "A journey around the world": Parent narratives of the journey to pediatric resective epilepsy surgery and beyond. *Epilepsia* 56: 822-832, 2015
- 8) Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W: The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord* 8: S1-S9, 2006
- 9) 福山哲広, 稲葉雄二: てんかん診療の進歩と長野県における課題. *信州医誌* 63: 133-143, 2015
- 10) Abou-Al-Shaar H, Brock AA, Kundu B, Englot DJ, Rolston JD: Increased nation-wide use of stereoencephalography for intracranial epilepsy electroencephalography recordings. *J Clin Neurosci* 53: 132-134, 2018
- 11) 信州大学医学部附属病院てんかん診療部門ホームページ <https://www.hp.md.shinshu-u.ac.jp/tenkan/>

(R 4. 11. 28 受稿)