てんかん外科の課題とみらい

岩崎 真樹, 飯島 圭哉, 高山 裕太郎, 木村 唯子, 金子 裕

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科

Current and Future Perspectives of Epilepsy Surgery in Japan

Masaki Iwasaki, M.D., Ph.D., Keiya Iijima, M.D., Ph.D., Yutaro Takayama, M.D.,
Yuiko Kimura, M.D., Ph.D., and Yuu Kaneko, M.D.

Department of Neurosurgery, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

Surgical treatment is indicated for patients with drug-resistant epilepsy, but it can take a long time to identify drug resistance, and the surgical referral is often delayed for years. However, early surgery is important for patients, especially children, with surgically accessible epileptogenic lesions, when removal of the lesion is expected to result in a high chance of freedom from seizures. Typical examples of such lesions include mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and tumor-related epilepsy. Surgical intervention should always be considered for patients with a complex epilepsy syndrome, such as tuberous sclerosis complex, West syndrome, or Lennox-Gastaut syndrome. These syndromes are characterized by drug-resistant epilepsy and a diffuse or multi-focal epileptiform EEG. Adjunctive treatment options include palliative procedures, such as vagus nerve stimulation and corpus callosotomy. Patients with these conditions may also benefit from complex surgical interventions, such as multilobar resection or disconnection, after an intensive pre-surgical work-up.

The introduction of less invasive devices has broadened the surgical indication for epilepsy. For example, stereotactic robot systems can accurately position depth electrodes more quickly than is possible with frame-based or frameless stereoelectroencephalography (SEEG) systems. SEEG offers a safe and useful invasive option for monitoring patients whose epilepsy is difficult to localize, such as for the exploration of a deep-seated epileptogenic lesion or of the bilateral hemispheres or after failed epilepsy surgery. Magnetic resonance (MR)-guided laser interstitial thermocoagulation can be used to provide focal ablative therapy for relatively small epileptogenic lesions, such as for mesial temporal sclerosis, focal cortical dysplasia, and heterotopia. Another new ablative therapy for epilepsy is transcranial MR-guided focused ultrasound. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus has demonstrated an efficacy similar to that shown by vagus nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy without an indication for resective surgery. Responsive neurostimulation has emerged as an important alternative option for the treatment of non-resectable epileptogenic lesions, such as those in the eloquent cortex. All these less invasive devices are yet to be introduced in Japan.

In this review, we discuss current and future perspectives of epilepsy surgery in Japan, focusing on the indication for surgical treatment, the timing of such treatment, and the potential roles of less invasive devices.

(Received December 12, 2018; accepted December 26, 2018)

Key words : epilepsy surgery, drug-resistant epilepsy, indication, less invasive device, complex epilepsy syndrome

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 28 : 326-333, 2019

連絡先: 岩崎真樹, 〒187-8551 小平市小川東町 4-1-1 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科

Address reprint requests to: Masaki Iwasaki, M.D., Department of Neurosurgery, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashi-cho, Kodaira-shi, Tokyo 187-8551, Japan

てんかん患者の約30%は薬剤抵抗性てんかんである²⁹⁾。繰り返すてんかん発作は、薬剤の多剤併用につながり、自動車運転や就労の制限など患者の生活の質を大きく損なう。てんかんに要する直接および間接コストの80%は薬剤抵抗性てんかんによるとされる³⁾。薬剤抵抗性てんかんには外科治療が検討される。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せしめ得ることから、まさに患者の人生を変え得る手段 (life-changing procedure) である。しかし、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²⁾。これは、わが国だけではなく、国際的にも共通する問題となっている。

てんかん外科の適応について

てんかん治療ガイドライン 2018 によれば、外科治療検討のタイミングは「適切に選択された 2 種類以上の抗てんかん薬で単独あるいは併用療法が行われても、発作が継続した一定期間抑制されない」ときとされる³⁴⁾。この「継続した一定期間」とは、1 年以上もしくは治療前の発作間隔の 3 倍以上の期間のどちらか長いほうである。これは、てんかん患者にとっては発作の完全な抑制が quality of life (QOL) の改善に欠かせず²⁶⁾、多くの国で 1 年以上の発作消失が自動車運転免許取得の要件であることが根拠になっている。また、治療前の発作間隔の 3

倍以上の期間にわたって発作が再発しなければ、95%以上の信頼性でその治療には効果があると判断できる²¹⁾⁴²⁾。つまり、半年に1回しか発作がない患者に抗てんかん薬を追加したとき、その3倍の期間である1年6カ月にわたって発作が再発しなければ、その抗てんかん薬は「効いている」と判断できる。すなわち、薬剤抵抗性であることを判断するには、ある程度長期にわたる期間、十分な治療を行う必要があるということである。なお、薬物治療に対する外科治療の有効性については過去に2つのランダム化比較試験が行われ、てんかん発作コントロールにおける外科治療の優位性が示されている。成人側頭葉てんかんを対象にしたものが2001年に⁴³⁾、小児難治てんかんを対象にしたものが2017年に発表された¹¹⁾

ガイドラインが念頭に置く治療目標は、長期にわたっててんかん発作のコントロールである。では、外科治療がてんかん発作の転帰に与える影響はどのようなものであろうか。外科治療の発作転帰は、国際分類によって6段階に分けられ、「術後の発作残存」にはさまざまな程度があることがわかる (Table 1)⁴⁵⁾。自施設における過去208例の焦点切除術例の集計では、Class 1が76%、Class 2が3%、Class 3が3%、Class 4が13%、Class 5が5%であった (未発表データ)。つまり、発作が消失しないまでも、相当程度に発作頻度が減少する例は多く、一部でまったく変わらない患者もいる。また、Class 1には、抗てんかん薬を中止後も発作コントロールを維持する例 (cure of epilepsy) と、抗てんかん薬を維持したうえで発作コントロールを得ている例がある²⁵⁾⁴⁴⁾。後者には、抗てんかん薬によって発作がコントロールされており、その中止によって発作が再発する患者が含まれる。これには2つの重要な意味が含まれており、1つは外科治療がてんかんを治癒せしめ得る手段であること、もう1つは

Seizure outcome	Definition
Class 1	Completely seizure free ; no aura Class 1 off AEDs (cured) Calss 1 on AEDs
Class 2	Only auras ; no other seizures
Class 3	One to three seizure days per year ; $\pm$ auras
Class 4	Four seizure days per year to 50% reduction of baseline seizure days ; $\pm$ auras
Class 5	Less than 50% reduction of baseline seizure days to 100% increase of baseline seizure days ; $\pm$ auras
Class 6	More than 100% increase of baseline seizure days ; $\pm$ auras

327

Fig. 1 Schematic illustration of the distribution of the epileptogenic tissue and seizure outcomes following its surgical removal

Brain tissue with epileptogenicity higher than a certain level (shown by the dotted line) can result in drug-resistant epilepsy. In simple focal epilepsy, such as mesial temporal lobe or tumor-related epilepsy (left), the epileptogenic tissue is located focally. In these cases, epilepsy becomes drug-responsive after most of the epileptogenic tissue has been removed (middle left); even when there is still a small residual amount of low-level epileptogenic tissue, the patient's seizures can be well controlled by antiepileptic medications. Conversely, the complete removal of epileptogenic tissue results in the epilepsy being cured, with no recurrence of seizures because no epileptogenic tissue remains. In contrast, the epileptogenic tissue is widely distributed in complex epilepsy syndromes (right). The partial removal of this tissue at best results in a reduction of seizure frequency (middle right). The radical removal or disconnection of the epileptogenic tissue may control seizures; however, the indication for surgical intervention should be carefully considered.

Table 2 Indication for pre-surgical evaluation of epilepsy

1. Patients with drug-resistant epilepsy
2. Patients with a complex epilepsy syndrome or requiring a complex surgical intervention for epilepsy
3. Patients with stereotyped seizures and focal findings on EEG or MRI
4. Child with a surgically accessible and potentially epileptogenic MRI lesion with or without seizures

てんかん原性領域が部分的にでも切除されると薬剤による発作コントロールが改善する場合がある点である (Fig. 1). こういった外科治療の役割を理解すると、ガイドラインからさらに踏み込んだ外科適応が考え得る (Table 2).

てんかんの早期手術

外科治療によって大きなリスクなく発作コントロールが達成され、かつてんかんが治癒する可能性もあるのであれば、その治療はなるべく早く行われるべきである。

難治のてんかん発作は事故や突然死のリスクとなり、自動車運転や就労の阻害となる²⁰⁾。また、外科治療の対象となるような構造的要因によるてんかんは、基本的に自然治癒は望めず、終生の薬物治療が必要である。薬剤抵抗性てんかんとして経過する可能性があり、かつ、外科治療によって高い確率で発作コントロールが見込めるてんかんには、早期の外科治療が適応し得る (Table 2 の 3 および 4)。

発症 1~2 年以内の早期の外科治療が考慮し得るてんかんには、海馬硬化症に伴う内側側頭葉てんかと脳腫瘍によるてんかんがある。内側側頭葉てんかんの早期外科治療については、過去に薬物治療とのランダム化比較試験が行われた (ERSET study)¹²⁾。少なくとも 2 剤以上の抗てんかん薬に抵抗性の発作をもつ患者を対象に、治療期間 2 年以内での外科適応の有効性を探ったが、予定よりも不十分な組み込み数 (38 例) に終わった。2 年の経過観察後に発作が消失していたのは、外科治療群 15 例中 11 例に対して、内科治療群は 23 例中 0 例と、外科治療群が有意に優れていたが、認知機能や QOL に与える影響には結論が出なかった。不十分な組み込みに終わった最大の理由は、治療期間 2 年以内にてんかん外科を行う施設 (てんかんセンター) に到達する患者が少なかったからである。てんかん外科の対象となる成人患者は、発症から外科治療までに平均で 20 年以上かかるとされ⁴⁾³⁹⁾、外科適応に相応しい患者の多くがその恩恵にあずかれずに薬物治療のみを受けている³⁷⁾。てんかん患者を診療する医師に対する啓蒙が重要な課題である。

神経節腫や胚芽異形成性神経上皮腫瘍 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor : DNT) など、てんかん原性腫瘍に伴う薬剤抵抗性てんかんは外科治療による発作消失率がきわめて高い。低悪性度のてんかん原性腫瘍は、病理学的に low-grade epilepsy-associated tumor (LEAT) という枠組みで捉える動きがある⁷⁾。300 例以上を対象にした多施設共同研究の結果、LEAT によるてんかんは 90% の見込みで術後に発作が完全消失する¹⁶⁾³⁶⁾。特に小児では成績が良好であり、短い罹病期間が予後良好因子の 1 つとされる³⁶⁾。

外科適応を遅らせる大きな要因の 1 つは、薬剤抵抗性の判断の難しさである。少なからぬ患者が、てんかん発作の寛解と再発、すなわち薬剤反応性と薬剤抵抗性の時期を繰り返す (dynamic course of epilepsy)。小児を対象にした研究によると、2 剤の抗てんかん薬で発作コントロールに至らなかったてんかん患児の 57% が、その後 1 年間にわたって発作の寛解を経験する。しかし、寛解した患児の 70% は続く 10 年の間に再発をきたす⁵⁾。「術前

検査を行い外科治療を予定していたが、抗てんかん薬を追加したところ発作がコントロールされたので、手術を止めてしばらく様子をみよう」という対応を繰り返して外科治療のタイミングが遅れる患者がいる。海馬硬化症や皮質形成障害はしばしば薬剤抵抗性に経過することから、たとえ一時的に発作がコントロールされたとしても長期的な転帰を見据えて外科治療を検討することが大事である。特に、進学、自動車免許の取得、就労、結婚といったライフイベントの時点で発作コントロールが得られているか否かは、患者本人にとってきわめて重要なことである。

複雑なてんかん症候群に対する外科治療

しばしば薬剤抵抗性に経過し、発達や認知機能に重大な影響を与える複雑なてんかん症候群 (complex epilepsy syndrome) に対しては、常に外科治療の可能性を検討する (Table 2 の 2)。複雑なてんかん症候群を呈する代表的なものは、結節性硬化症や Sturge-Weber 症候群、多小脳回、Lennox-Gastaut 症候群、West 症候群、大田原症候群、乳児スパズムである²⁶⁾。これらは、多焦点性あるいは全般性の脳波異常や発作症状を呈するために、一般的には焦点切除が考えにくい。しかし、緩和的外科治療 (脳梁離断術、迷走神経刺激療法) による発作の軽減や QOL 改善が見込める場合や、積極的な追加精査と外科治療によって発作コントロールに至る場合がある。

現在わが国で保険適応のある緩和的外科治療は、脳梁離断術と迷走神経刺激療法の 2 種である。脳梁離断術は、転倒を伴うスパズム、脱力発作、強直発作がよい適応であり、60~70% 以上の患者で転倒発作の消失および発作頻度の有意な現象が得られる¹⁸⁾。一方、部分発作に対する効果は期待しにくい。発達遅滞を伴う小児では術後の脳梁離断症状は大きな問題とならず、発作コントロールに至る患者も 10~20% 程度はあるため²³⁾²⁴⁾、全般発作を伴う小児の複雑なてんかん症候群では積極的に適応を検討してもよい。また、脳梁離断術後に脳波や発作症状が側性化し、二期的に焦点切除が検討できる例があり、脳梁離断術には診断的な意義もある。Fig. 2 に示した患児は West 症候群で発症し、明らかな局所病変や焦点性の脳波異常を認めなかった (Fig. 2A)。しかし、転倒を伴うスパズムに対して全脳梁離断術を行ったところ、脳波が左大脳半球に側性化したため、二期的に多脳葉離断術が適応となった (Fig. 2C, D)。Ono ら³⁵⁾の報告では、脳梁離断術によって 13% (19 例) の患者が二期的な焦点切除あるいは離断術に進み、そのうち 57.9% (11 例) が良

Fig. 2 The case of a 3-year-old boy with drug-resistant epileptic spasms successfully treated by multilobar disconnective surgery

- A** : Preoperative MRI and FDG-PET images acquired at the age of 16 months showing no focal or lateralized abnormalities. The patient first started to present West syndrome at the age of 9 months. A total corpus callosotomy was performed to ameliorate his drop attacks, before his epileptic spasms became asymmetric and the epileptic spikes were lateralized to the left hemisphere.
- B** : An intracranial EEG evaluation using subdural electrodes revealed that ictal fast rhythms were distributed widely over the left hemisphere (red boxes), although not within the Rolandic region.
- C, D** : Postoperative axial T2-weighted image and sagittal T1-weighted images. The left frontal and temporo-parieto-occipital lobes were disconnected ; the peri-Rolandic cortices were preserved. During the 2 years since surgery, the patient has been seizure-free without obvious motor deficits. A histopathological examination revealed a diagnosis of focal cortical dysplasia type I.

好な発作転帰を得た。

迷走神経刺激療法は，焦点切除の対象とならない薬剤抵抗性てんかんであれば発作型や脳波，病因を問わずに適応となる．侵襲性の低い点が最大の利点だが，発作が有意に減少する例が50％程度，発作消失率は6％程度である³⁰⁾³⁸⁾．5～6年に一度の電池交換術が必要であり，MRI撮像に制限が生じることをよく理解する必要がある．

多焦点性てんかんであっても，頭蓋内電極留置など積極的な術前精査によって，根治的な外科治療が可能になる場合がある．前出の症例は，脳梁離断術後も左大脳半球に広範な脳波異常を呈していたが，頭蓋内電極を用いた追加精査によって発作時脳波が中心葉を回避していることがわかり（Fig. 2B），運動野を温存した手術が可能

であった（Fig. 2C, D）．Iimuraら²²⁾は，多焦点性てんかんの患児に広範な頭蓋内電極留置を行って脳波の高周波振動の分布を観察したところ，運動野を回避するようなてんかん性脳波異常の分布を認めた．これらに運動野を回避した多脳葉離断術を行うことで，23例中18例（78％）で発作の完全消失を得た．

てんかん外科のデバイスギャップ

わが国のてんかん外科は，治療デバイス導入の面で欧米に遅れている．定位手術ロボットは，stereoelectroencephalography（SEEG）における深部電極留置の補助機器として普及が進んでいる⁸⁾．SEEGは，定位手術装置を用いて小穿頭で多数の深部電極（平均12本程度）を留置

して頭蓋内脳波を記録する手法である。低侵襲に広範囲の頭蓋内領域から脳波を測定できることから、開頭による硬膜下電極を主体とした留置が困難な患者にも適応が拡大し得る。つまり、再手術例や、てんかん焦点の候補となる領域が両側半球や広範に存在する例、島回など硬膜下電極ではアクセスが困難な領域に焦点が疑われる例などである¹⁴⁾¹⁷⁾³²⁾。定位手術ロボットは2015年に1製品が薬事承認を得たものの、販売会社の撤退によって国内では利用が困難な状態が続いている(2018年11月現在)。なお、米国では2016年の時点で、頭蓋内脳波の手法としてはSEEGが最も多く用いられる手段となっている¹⁾。

MRIガイド下の定位的レーザー温熱凝固療法(MRI-guided stereotactic laser interstitial thermal therapy: LiTT)は、海馬硬化症や限局性皮質異形成など限局した構造的病変によるてんかんに対する低侵襲治療として一定の効果がある²⁸⁾³¹⁾。内側側頭葉てんかんにおける発作消失率は切除術に比べて劣るが、認知機能を温存するうえで優れると報告されている¹⁰⁾¹⁹⁾。特に高齢者など、外科侵襲が問題となる患者の初回治療としてLiTTは有用と思われる⁴¹⁾。また、MRIガイド下集束超音波治療も、新しい定位的凝固療法としててんかんへの応用が期待される³⁹⁾。

視床前核に対する脳深部刺激療法(deep brain stimulation: DBS)はランダム化比較試験によって焦点性てんかんの発作頻度を3カ月の首検期間に40%、2年の観察期間で56%減少させることが示された¹³⁾。また、50%以上の発作減少を得た患者の割合は54%であった。しかし、治療群の副作用として抑うつや記憶力障害が知られ、侵襲性を考えた際に迷走神経刺激療法に対する優位性は明らかではない。また、近年では内側側頭葉てんかん患者の海馬に対するDBSの有効性が報告されている⁹⁾⁴⁰⁾。Cukiertら⁹⁾が行ったランダム化比較試験において、DBSを施行した8例中4例で発作消失を得たと報告されており、多数例での再現が待たれる。

Responsive neurostimulation (RNS)は、てんかん焦点近傍に置かれた電極から脳波を持続的に記録し、発作活動の検知に合わせて電気刺激を与えて発作を止めるclosed-loopタイプの植込み型デバイスである³³⁾。主に両側性の内側側頭葉てんかんを対象とした長期成績では、最終的な発作減少率が中央値で70%、1年以上の発作コントロールを経験した患者が15%いた¹⁵⁾。また、機能野を含む側頭葉外焦点のてんかんにおいても、ほぼ同様の長期成績が報告されている²⁷⁾。

上記の低侵襲手技は、いずれも広汎なてんかん焦点や機能野にかかるてんかん焦点に対する治療適応を広げる

ものであり、国内への早期の導入が期待される。

おわりに

外科治療の対象となるてんかんは多彩であり、てんかん焦点が明らかで適応が容易な患者もいれば、てんかん焦点がびまん性あるいは不明で適応が非常に難しい患者もいる。早期の外科治療および、複雑なてんかん症候群に対する外科治療については、いずれもその適応と有効性を明らかにしていく必要がある。低侵襲デバイスの導入は外科治療の対象患者を拡大することにつながり、わが国への早い導入が望まれる。

COIの開示

著者全員は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しています。本論文に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Abou-Al-Shaar H, Brock AA, Kundu B, Englot DJ, Rolston JD: Increased nationwide use of stereoencephalography for intracranial epilepsy electroencephalography recordings. *J Clin Neurosci* 53: 132-134, 2018.
- 2) 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.
- 3) Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S, Dubinsky S, Newmark ME, Leibson C, So EL, Rocca WA: The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia* 41: 342-351, 2000.
- 4) Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, Smith S: How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol* 60: 73-79, 2006.
- 5) Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R: Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol* 65: 510-519, 2009.
- 6) Birbeck GL, Hays RD, Cui X, Vickrey BG: Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy. *Epilepsia* 43: 535-538, 2002.
- 7) Blümcke I, Aronica E, Becker A, Capper D, Coras R, Honavar M, Jacques TS, Kobow K, Miyata H, Mühlebner A, Pimentel J, Söylemezoğlu F, Thom M: Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours—the 2016 WHO classification. *Nat Rev Neurol* 12: 732-740, 2016.
- 8) Cardinale F, Cossu M, Castana L, Casaceli G, Schiariti MP, Miserocchi A, Fuschillo D, Moscato A, Caborni C, Arnulfo G, Lo Russo G: Stereoelectroencephalography: surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery* 72: 353-366, 2013.
- 9) Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Mariani PP, Bezerra DF: Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy: A prospective, controlled, randomized, double-blind study.

Epilepsia 58 : 1728–1733, 2017.

- 10) Drane DL, Loring DW, Voets NL, Price M, Ojemann JG, Willie JT, Saindane AM, Phatak V, Ivanisevic M, Millis S, Helmers SL, Miller JW, Meador KJ, Gross RE : Better object recognition and naming outcome with MRI-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 56 : 101–113, 2015.
- 11) Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, Sapra S, Gulati S, Kalaivani M, Garg A, Bal CS, Tripathi M, Dwivedi SN, Sagar R, Sarkar C, Tripathi M : Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *N Engl J Med* 377 : 1639–1647, 2017.
- 12) Engel J, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, Sperling MR, Gardiner I, Erba G, Fried I, Jacobs M, Vinters HV, Mintzer S, Kieburz K : Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group : Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy : a randomized trial. *JAMA* 307 : 922–930, 2012.
- 13) Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Babu Krishnamurthy K, Papavassiliou S, Epstein C, Polard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N : SANTE Study Group : Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51 : 899–908, 2010.
- 14) Freri E, Matricardi S, Gozzo F, Cossu M, Granata T, Tassi L : Perisylvian, including insular, childhood epilepsy : Pre-surgical workup and surgical outcome. *Epilepsia* 58 : 1360–1369, 2017.
- 15) Geller EB, Skarpaas TL, Gross RE, Goodman RR, Barkley GL, Bazil CW, Berg MJ, Bergey GK, Cash SS, Cole AJ, Duckrow RB, Edwards JC, Eisenschenk S, Fessler J, Fountain NB, Goldman AM, Gwinn RP, Heck C, Herekar A, Hirsch LJ, Jobst BC, King-Stephens D, Labar DR, Leiphart JW, Marsh WR, Meador KJ, Mizrahi EM, Murro AM, Nair DR, Noe KH, Park YD, Rutecki PA, Salanova V, Sheth RD, Shields DC, Skidmore C, Smith MC, Spencer DC, Srinivasan S, Tatum W, Van Ness PC, Vossler DG, Wharen RE Jr, Worrell GA, Yoshor D, Zimmerman RS, Cicora K, Sun FT, Morrell MJ : Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 58 : 994–1004, 2017.
- 16) Giulioni M, Marucci G, Pelliccia V, Gozzo F, Barba C, Didato G, Villani F, Di Gennaro G, Quarato PP, Esposito V, Consales A, Martinoni M, Vornetti G, Zenesini C, Efisio Marras C, Specchio N, De Palma L, Rocchi R, Giordano F, Tringali G, Nozza P, Colicchio G, Rubboli G, Lo Russo G, Guerrini R, Tinuper P, Cardinale F, Cossu M : Commission for Epilepsy Surgery of the Italian League Against Epilepsy : Epilepsy surgery of “low grade epilepsy associated neuroepithelial tumors” : A retrospective nationwide Italian study. *Epilepsia* 58 : 1832–1841, 2017.
- 17) Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Alexopoulos A, Jehi L, Bingham W, Najm I : Stereoelectroencephalography in the “difficult to localize” refractory focal epilepsy : Early experience from a North American epilepsy center. *Epilepsia* 54 : 323–330, 2013.
- 18) Graham D, Tisdall MM, Gill D : Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients : A systematic review. *Epilepsia* 57 : 1053–1068, 2016.
- 19) Greenway MRF, Lucas JA, Feyissa AM, Grewal S, Wharen RE, Tatum WO : Neuropsychological outcomes following stereotactic laser amygdalohippocampotomy. *Epilepsy Behav* 75 : 50–55, 2017.
- 20) Hamiwka L, Macrodimitris S, Tellez-Zenteno JF, Metcalfe A, Wiebe S, Kwon CS, Jetté N : CASES Investigators : Social outcomes after temporal or extratemporal epilepsy surgery : a systematic review. *Epilepsia* 52 : 870–879, 2011.
- 21) Hanley JA, Lippman-Hand A : If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. *JAMA* 249 : 1743–1745, 1983.
- 22) Iimura Y, Jones K, Hattori K, Okazawa Y, Noda A, Hoashi K, Nonoda Y, Asano E, Akiyama T, Go C, Ochi A, Snead OC 3rd, Donner EJ, Rutka JT, Drake JM, Otsubo H : Epileptogenic high-frequency oscillations skip the motor area in children with multilobar drug-resistant epilepsy. *Clin Neurophysiol* 128 : 1197–1205, 2017.
- 23) Iwasaki M, Uematsu M, Sato Y, Nakayama T, Haginoya K, Osawa S, Itabashi H, Jin K, Nakasato N, Tominaga T : Complete remission of seizures after corpus callosotomy. *J Neurosurg Pediatr* 10 : 7–13, 2012.
- 24) Iwasaki M, Uematsu M, Hino-Fukuyo N, Osawa S, Shimoda Y, Jin K, Nakasato N, Tominaga T : Clinical profiles for seizure remission and developmental gains after total corpus callosotomy. *Brain Dev* 38 : 47–53, 2016.
- 25) Jette N, Wiebe S : Update on the surgical treatment of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 26 : 201–207, 2013.
- 26) Jetté N, Sander JW, Keezer MR : Surgical treatment for epilepsy : the potential gap between evidence and practice. *Lancet Neurol* 15 : 982–994, 2016.
- 27) Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, Bazil CW, Berg MJ, Bergey GK, Boggs JG, Cash SS, Cole AJ, Duchowny MS, Duckrow RB, Edwards JC, Eisenschenk S, Fessler AJ, Fountain NB, Geller EB, Goldman AM, Goodman RR, Gross RE, Gwinn RP, Heck C, Herekar AA, Hirsch LJ, King-Stephens D, Labar DR, Marsh WR, Meador KJ, Miller I, Mizrahi EM, Murro AM, Nair DR, Noe KH, Olejniczak PW, Park YD, Rutecki P, Salanova V, Sheth RD, Skidmore C, Smith MC, Spencer DC, Srinivasan S, Tatum W, Van Ness P, Vossler DG, Wharen RE Jr, Worrell GA, Yoshor D, Zimmerman RS, Skarpaas TL, Morrell MJ : Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia* 58 : 1005–1014, 2017.
- 28) Kang JY, Wu C, Tracy J, Lorenzo M, Evans J, Nei M, Skidmore C, Mintzer S, Sharan AD, Sperling MR : Laser interstitial thermal therapy for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 57 : 325–334, 2016.
- 29) Kwan P, Brodie MJ : Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342 : 314–319, 2000.
- 30) Labar D : Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure* 13 : 392–398, 2004.
- 31) Lewis EC, Weil AG, Duchowny M, Bhatia S, Ragheb J, Miller I : MR-guided laser interstitial thermal therapy for pediatric drug-resistant lesional epilepsy. *Epilepsia* 56 : 1590–1598, 2015.
- 32) Mirandola L, Mai RF, Francione S, Pelliccia V, Gozzo F, Sartori I, Nobili L, Cardinale F, Cossu M, Meletti S, Tassi L : Stereo-EEG : Diagnostic and therapeutic tool for periventricular nodular heterotopia epilepsies. *Epilepsia* 58 :

- 1962-1971, 2017.
- 33) Morrell MJ : RNS System in Epilepsy Study Group : Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* **77** : 1295-1304, 2011.
 - 34) 日本神経学会監, 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編 : てんかん診療ガイドライン 2018. 東京, 医学書院, 2018.
 - 35) Ono T, Baba H, Toda K, Ono K : Callosotomy and subsequent surgery for children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* **93** : 185-191, 2011.
 - 36) Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, Sartori I, Mai R, Cossu M, Tassi L : Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *J Neurosurg* **127** : 1147-1152, 2017.
 - 37) Uijl SG, Leijten FSS, Moons KGM, Veltman EPHM, Ferrier CH, van Donselaar CA : Epilepsy surgery can help many more adult patients with intractable seizures. *Epilepsy Res* **101** : 210-216, 2012.
 - 38) Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, Eisenschenk S, Gilmore R, Reid S, Roper SN, Wilder BJ : Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients : a 12-year observation. *Neurology* **63** : 1124-1126, 2004.
 - 39) Vakharia VN, Duncan JS, Witt JA, Elger CE, Staba R, Engel J Jr : Getting the best outcomes from epilepsy surgery. *Ann Neurol* **83** : 676-690, 2018.
 - 40) Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo-Ruiz JD : Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control : a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia* **48** : 1895-1903, 2007.
 - 41) Waseem H, Osborn KE, Schoenberg MR, Kelley V, Bozorg A, Cabello D, Benbadis SR, Vale FL : Laser ablation therapy : An alternative treatment for medically resistant mesial temporal lobe epilepsy after age 50. *Epilepsy Behav* **51** : 152-157, 2015.
 - 42) Westover MB, Cormier J, Bianchi MT, Shafi M, Kilbride R, Cole AJ, Cash SS : Revising the "Rule of Three" for inferring seizure freedom. *Epilepsia* **53** : 368-376, 2012.
 - 43) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M : Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group : A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* **345** : 311-318, 2001.
 - 44) Wiebe S, Jette N : Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nat Rev Neurol* **8** : 669-677, 2012.
 - 45) Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, Sperling MR, Lüders H, Pedley TA : Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) : ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* **42** : 282-286, 2001.

要 旨

てんかん外科の課題とみらい

岩崎 真樹 飯島 圭哉 高山裕太郎 木村 唯子 金子 裕

てんかんの外科治療は薬剤抵抗性てんかんに対して検討されるが、多くの患者は長期の罹病期間を経てから薬剤抵抗性と判断され外科治療に至る。てんかん焦点が明らかで術後に良好な発作転帰が予想される患者には早期の外科治療が望ましい。代表的なものに内側側頭葉てんかんと、てんかん原性腫瘍によるてんかんがある。一方、てんかん焦点が多焦点性で難しいがきわめて薬剤抵抗性のために、常に専門的な見地から外科治療の可能性を探るべき複雑なてんかん症候群がある。これには、結節性硬化症や West 症候群, Lennox-Gastaut 症候群などが含まれる。外科適応を拡大するためにも、わが国には低侵襲デバイスの導入が待たれている。

脳外誌 28 : 326-333, 2019