原 著

脳梁前半部離断術の有効であった Lennox-Gastaut 症候群の 1 例

A Case of Lennox-Gastaut Syndrome Treated by Anterior Callosotomy

馬 場 啓 至¹⁾ 小 野 憲 爾²⁾ 森 和 夫¹⁾
高 橋 克 朗³⁾ 川 浪 由 喜 子³⁾ 岡 本 基⁴⁾

要旨：脳梁前半部離断術にて良好な結果が得られた成人型 Lennox-Gastaut 症候群の 1 例を報告した。

症例は 14 歳時にけいれん重積状態となり、以後全般性強直間代性発作、非定型欠神発作、転倒発作、上肢の myoclonus が出現し、特に非定型欠神発作、転倒発作が頻回となったため、35 歳時に脳梁前半部離断を行った。術後明らかな脳梁離断症状は出現せず、上肢の myoclonus 以外の発作は消失または著明に減少し、脳波上も atypical spike & wave は右半球に局限化した。術中脳梁刺激による transcallosal response のモニターは脳梁部分離断の際、離断部位の脳梁線維の同定が可能であり、発作全般化機序を考慮するうえで有用と思われた。

てんかん研究 1990 ; 8 : 54-60

Key Words: callosotomy, Lennox-Gastaut syndrome, transcallosal response, intractable epilepsy, corpus callosum.

(受付：1989年12月21日，訂正：1990年2月8日，受理：1990年2月8日)

はじめに

難治性てんかんに対する外科的治療として脳梁離断術症例の報告が増加してきているが、手術適応、離断範囲については一定の見解が得られておらず、本邦においてはほとんど行われていない。今回、われわれは成人型 Lennox-Gastaut 症候群の 1 例に脳梁前半部離断術を行い良好な結果が得られたので報告する。

症 例

35歳，男性。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1 歳時に日本脳炎に罹患，以後精神発達遅滞あり。

現病歴：9 歳時に全般性強直間代性けいれんが出現し抗けいれん剤の投与を受ける。以後 2 回の発作があったのみでコントロールは良好であった。14 歳時，抗けいれん剤の断薬を契機に全般性強直間代けいれんが出現，翌日けいれん重積状態

1) 長崎大学医学部脳神経外科，2) 同 第 2 生理，3) 国立長崎中央病院精神神経科，4) 岡山大学医学部精神神経科 [〒852 長崎市坂本町 7-1]

Hiroshi Baba¹⁾, Kenji Ono²⁾, Kazuo Mori¹⁾, Katsuro Takahashi³⁾, Yukiko Kawanami³⁾, Motoi Okamoto⁴⁾

1), 2) Department of Neurosurgery and Physiology, Nagasaki University School of Medicine

3) Department of Psychiatry, Nagasaki Chuo National Hospital

4) Department of Newopsychiatry, Okayama University Medical School

Fig. 1 Preoperative scalp EEG indicates diffuse slow spike & wave discharges

となり某病院に入院。この時、約1週間の左上肢の Todd の麻痺を認めた。退院後、転倒発作、意識消失発作、右上肢の間代性けいれんが1日1回程度の頻度で出現した。28歳頃には、意識消失発作が月に7～8回、転倒発作が3～8回、全般性強直間代性けいれんが1～2回の頻度で生じるほか、爆発性、衝動性、易怒性、几帳面などてんかん性人格変化のほか、自殺企図も認められた。以後、発作回数は増加し、意識消失発作、転倒発作が月に30～45回あり、上肢に局限した myoclonus のほか、頭部を前屈させる脱力発作が多いときには日に50回以上記録された。種々の抗けいれん剤が投与されていたがコントロール不能で、35歳、当科入院時には phenytoin 320 mg, clonazepam 7 mg, carbamazepine 400 mg, valproate 1,200 mg/day の投与を受けていた。

現症：神経学的には中等度の知能障害のほか異常は認められなかった。身体的には頭部に多数の外傷痕があり、歯肉の肥厚にくわえ外傷による歯牙の欠損が認められた。抗けいれん剤の血中濃度は早朝服薬前の採血にて phenytoin 11.13 μ g/ml

と治療域であった以外は carbamazepine, valproate とともに 3.54, 27.22 μ g/ml と治療域には達していなかった。

術前検査

CT, MRI では軽度の全体的な脳萎縮を認めたが明らかな左右差はなく、脳血管撮影所見は正常。I¹²³-IMP 脳血流シンチにおいても発作間歇期に 45～50 ml/100 g/min と全体的な脳血流量の低下がある以外、局所的な異常は認められなかった。また、Wada test では言語機能は左半球が優位側。

EEG-video monitoring では発作間歇期に前頭、頭頂、側頭部を中心に diffuse slow spike & wave が出現しており (Fig. 1)、全般性強直間代性けいれん時には頭皮上記録では明らかな焦点は認められなかった。また、転倒発作は Ikeno ら¹¹⁾の flexor spasm type 類似の発作型で時に全般性強直間代性けいれんに移行した。このほか、短時間の意識消失発作、両上肢の myoclonus が認められた。

Fig. 3 Postoperative T1 MRI image

Fig. 2 TCR recordings during operation
A, B and C indicate stimulation sites of the corpus callosum and TCRs of each cortical areas (1-5)

手術方法

1989年4月14日、GOE 全身麻酔下に右前頭頭頂開頭を行った。術中脳表脳波記録では右前頭頭頂部の種々の部位より棘波が記録され、明らかな焦点は同定できなかった。脳梁膝部先端より5 cm 後方まで脳梁を露出後、交連線維を同定する目的で脳梁刺激による Transcallosal response (TCR) の記録を行った。

脳梁刺激は直径1 mm、電極間距離5 mm の双極銀球刺激電極を直接脳梁表面に置き、0.1 msec 幅単極矩形波にて行った。TCR は MRI、血管造影の所見より同定した皮質運動領 (Fig. 2 の電極4) を中心に2 cm 間隔で直径1 mm の銀球記録電極を矢状方向に配列し記録した。Fig. 2 は脳梁の刺激部位 (A, B, C) と脳表の各記録部位 (1~5) にて記録された TCR を示す。TCR は脳表刺激による TCR と同様、頂点潜時5~15 msec の陽性、15~25 msec の陰性の二相性の反応で比較的限局した部位より記録された。脳梁体部Cの部位の刺激では3, 4の皮質運動領より TCR が

記録され、それより後方の知覚領からは TCR は記録されずCの部位が運動領の交連線維の部位と推定された。

脳梁離断は前交連を温存し脳梁膝部先端より4.5 cm、運動領交連線維までを吸引にて行った。

術後経過

術後2~3日間、表情が硬く、自発性に乏しく、自発言語が少ないといった症状が出現したが明らかな脳梁離断症状は認められなかった。術後のMRIでは脳梁の前1/2が離断されている (Fig. 3)。また、 I^{123} -IMP 脳血流シンチにおいて脳血流量は76~88 ml/100 g/min と正常範囲に回復した。術後の発作は右上肢を中心とする短時間の myoclonus は持続したが、8日目に全般性強直間代けいれんが、24日目に脱力発作がそれぞれ1回のみ出現したのみで著明に抑制されたため、術後1カ月目に退院した。術後3カ月目の脳波では slow spike & wave が残存するも出現頻度が減少し持続時間も短縮するほか、右前頭頭頂部に限局しているのが認められた (Fig. 4)。また、術後

3 months after callosotomy

Fig. 4 Postoperative scalp EEG shows marked lateralization of spike & wave discharges to the right hemisphere

9カ月目の follow-up の時点では myoclonus は持続したが、頭部の前屈する発作は2～3日に1度と著明に減少し、転倒発作は一度経験したのみで全般性強直間代性発作は生じていない。

術前後の精神心理学的検査

術前および術後1カ月の時点で行った神経心理学的検査では Cognitive capacity screening examination ではほとんど変化がなく記銘力障害、注意力障害が認められた。また、Token test も不変であった。Rorschach test では著明な保続傾向が持続した。さらに、Minnesota multiphasic personality inventory (MMPI) は術前後ともに妥当性低値であった。一方、改善したものとしては、三宅式対語検査が有関係対語において正常範囲となり、Bender Gestalt test では47点から8点へと著明に改善したほか、Ray's complex figure test では模写、再生とも改善した。WAIS 知能検査では術前言語性IQ 57、動作性IQ 80、total IQ 62であったものが術後言語性IQ 59、動作性

IQ 93、total IQ 69 となり、特に動作性IQの著明な改善が認められた。しかし Benton 視覚記銘力検査、標準失語症検査の仮名単語の書字、漢字単語の書取りにおいては軽度低下を認めた。

術後9カ月目の時点では術前認められた爆発性、易怒性が消失し社会生活が円満になっている。

考 察

Lennox-Gastaut 症候群は予後不良の小児難治性てんかんであるが、ときに思春期以降に発症することが知られている⁶⁾。八木ら²⁴⁾は多数例を検討し、発作の予後と病態より、てんかん初発8歳未満の早発型と8歳以降の遅発型に分類している。本例ではてんかんの初発は9歳で、14歳時に発作重積状態となり、以後全般化発作を含む種々の発作型が出現し、精神発達遅滞が認められ、脳波上 diffuse slow spike & wave を呈することより遅発型 Lennox-Gastaut 症候群に入るものと考えられる。また、脳炎の既往があるが、画像診

断上全体的な脳萎縮所見のみであることより、Angelini らの報告²⁾にある secondary Lennox-Gastaut 症候群にあたる。

難治性てんかんに対する脳梁離断術は1940年 Van Wagenen と Herrer²⁰⁾により始めて行われ、その後1965年 Bogen⁸⁾が報告したが主に術後の離断症状より脳梁および左右の大腦半球の機能について注目されたにすぎない。その後、離断症状を軽減するための手術方法が Wilson ら²²⁾により報告され、難治性てんかんに対する脳梁離断術症例が増加してきたが、本邦においてはほとんど報告されていない。これはわが国において難治性てんかんに対する外科的治療が消極的であり、さらに脳梁離断術の手術適応が明確でないことがその一因と考えられる。Spencer ら¹⁹⁾は、それまでの全あるいは部分離断術が行われた報告例160例の検討を行い、対象例、手術方法が一定していないが、少なくとも139例に改善が認められたと報告している。このなかで著効例は強直あるいは脱力発作を示す全般化発作、全般的強直間代性発作、欠神発作において認められ、全脳梁離断では80～90%に、また部分脳梁離断では50%に術後発作の消失あるいは減少が認められたとしている。多くの発作型を合併する Lennox-Gastaut 症候群に対しては Williamson²¹⁾は脳梁離断術の適応に入れており、Purves ら¹⁷⁾が部分離断にて著効が得られた4例を、Papo ら¹⁵⁾も5例の有効例を報告しているが、従来の報告の多くが発作型による分析であり、この中どの程度 Lennox-Gastaut 症候群が含まれているのか不明である。

本例での種々の発作型に対する脳梁前半部離断術の効果について見てみると、follow-up 期間が9カ月と短い、術直後を除いて全般的強直間代性発作、意識消失発作は完全に消失し、転倒発作は1回経験したのみであり、短時間の頭部を前屈する発作は2～3日に1度と著明に減少したが、上肢の myoclonus は不変であった。

脳梁離断術の効果は発作における脳梁の関与の程度により決定されることが考えられるが、二次性全般化発作では脳梁離断により反対側大腦半球への発作の広がりが遮断されるため、全般化発作の消失あるいは部分発作への退行が生じると考えら

れ^{18,19)}、75～80%の有効率が報告されている⁷⁾。本例での全般的強直間代性けいれん時の頭皮上記録では明らかな焦点の存在は認められず、video monitoring においても発作症状は両側対称性であったが、術後脳波記録では発作波が右半球優位になっていることより二次性全般化発作であった可能性は否定できない。意識消失発作は非定型欠神発作と考えられるが、脳梁離断術が本例においても有効であった。従来、このような発作の機序としては Penfield ら¹⁶⁾の centrencephalic theory あるいは Gloor⁹⁾の penicillin 全身投与による cortico reticular epilepsy の概念が示されてきたが、Harbaugh ら⁹⁾は脳梁離断術例の検討より、皮質に生じた発作波が脳梁を含む交連線維を介して全般化し、両側同期性の棘徐波結合が生じるとし、telencephalic theory を提唱している。さらに、cortico reticular epilepsy においても脳梁離断により両側同期性が失われ¹⁴⁾、臨床例において術後発作消失するにもかかわらず、一側半球より spike and wave が持続する例があることより Marino ら¹³⁾は発作発現における脳梁経由の全般化機構の重要性を示している。

一方、本例で最も危険な発作であった転倒発作は、脳梁離断術が著効すると考えられている発作型であるが、その根拠について十分な説明はなされていない。video monitoring により完全な筋緊張の消失により転倒する発作のほか、種々の部位の突然の筋緊張により転倒することが報告されている^{5,11)}。本例は Ikeno ら¹¹⁾の flexor spasm 類似の発作で、頭部の前屈する発作はこれの不全型であろうと思われる。これらの発作は Kreindler ら¹²⁾、Cesa-Bianchi ら⁴⁾の実験結果から、従来より脳幹部由来の発作と考えられてきたが、脳梁離断術により発作が消失することから発作発生機序につき再検討する必要があると考えられる。

本例では術後著明に情緒が安定し、易怒性が消失し、社会への適応性の向上が認められた。同様の報告は Gates ら⁷⁾、Papo ら¹⁵⁾が報告しており、手術時の帯状回の障害¹⁾によるとされている。しかしながら、本例では帯状回の癒着は高度ではなく、術後の MRI においてもこの部位の障害は明らかでないため、帯状回の障害によるよりも頻回

の発作の消失による影響と考えられる。

本例では術中脳梁刺激による TCR を記録し運動領の交連線維と考えられる部位までの離断を行ったが、従来部分離断の際には明確な離断範囲の基準はなく、Marino ら¹³⁾ が術中皮質脳波を記録し bisynchrony が消失するまで離断するという選択的部分離断術を報告しているのみである。一方、脳梁全離断の際にも術後の離断症状を軽減する目的で Harbaugh ら¹⁰⁾ は、それまでの Wilson ら²³⁾ の central commissurotomy を二期的に行うことを報告しているが、初回の離断範囲についても一定した基準がない。これはそれぞれの発作型における脳梁の関与が明確でなく、離断部位の解剖学的な同定が十分になされていないためである。今回のわれわれの行った脳梁刺激による脳梁交連線維の同定は術中容易に行うことが可能であり、術後の脳波所見あるいは発作型の変化に対応することにより、てんかん症例における脳梁機能についてより詳細に検討できるものと思われる。

文 献

- Amacher, A.L. (1976) Midline commissurotomy for the treatment of some cases of intractable epilepsy. *Child's Brain* **2**, 54-58.
- Angelini, L., Broggi, G., Riva, D. et al. (1979) A case of Lennox-Gastaut syndrome successfully treated by removal of a parietotemporal astrocytoma. *Epilepsia* **20**, 665-669.
- Bogen, J. (1965) Cerebral commissurotomy: a second case report. *JAMA* **194**: 1328-1329.
- Cesa-Bianchi, M.G., Mancina, M., Mutani, R. (1967) Experimental epilepsy induced by cobalt powder in lower brain stem and thalamic structures. *Electroenceph clin Neurophysiol* **22**, 525-536.
- Egli, M., Mothersill, I., O'Kane, M. et al. (1985) The axial spasm—The predominant type of drop seizure in patients with secondary generalized epilepsy. *Epilepsia* **26**, 401-415.
- Gastaut, H., Roger, J., Sovlayrol, R. et al. (1966) Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves of Lennox syndrome. *Epilepsia* **7**, 139-179.
- Gates, J.R., Rosenfeld, W.E., Maxwell, R.E. et al. (1987) Response of multiple seizure types to corpus callosum section. *Epilepsia* **28**, 28-34.
- Gloor, P. (1979) Generalized epilepsy with spike-and-wave discharge: A reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations. *Epilepsia* **20**, 571-588.
- Harbaugh, R.E., Wilson, D.H. (1982) Telencephalic theory of generalized epilepsy: Observations in split-brain patients. *Neurosurgery* **10**, 725-732.
- Harbaugh, R.E., Wilson, D.H., Reeves, A.G. et al. (1983) Forebrain commissurotomy for epilepsy: review of 20 consecutive series. *Acta Neurochir* **68**, 263-275.
- Ikeno, T., Shigematsu, H., Miyakoshi, M. et al. (1985) An analytic study of epileptic falls. *Epilepsia* **26**, 612-621.
- Kreindler, A., Zuckermann, E., Steriade, M. et al. (1958) Electroclinical features of the convulsive fit induced experimentally through stimulation of the brain stem. *J Neurophysiol* **21**, 430-436.
- Marino, R. Jr., Ragazzo, P.C. (1985) Selective criteria and results of selective partial callosotomy. In: *Epilepsy and the corpus callosum* (Reeves, A.G. ed.), 281-301, Plenum Press, New York.
- Musgrave, J., Gloor, P. (1980) The role of the corpus callosum in bilateral interhemispheric synchrony of spike and wave discharge in feline generalized penicillin epilepsy. *Epilepsia* **21**, 369-378.
- Papo, I., Quattrini, A., Provinciali, L. et al. (1989) Callosotomy for the management of intractable non-focal epilepsy: A preliminary personal assessment. *Acta Neurochir* **96**, 46-53.
- Penfield, W., Jasper, H. (1954) *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Little, Brown and Co, Boston, Massachusetts.
- Purves, S.J., Wada, J.A., Woodhurst, W.B. et al. (1988) Results of anterior corpus callosum section in 24 patients with medically intractable seizures. *Neurology* **38**, 1194-1201.
- Rappaport, Z.H., Lerman, P. (1988) Corpus callosotomy in the treatment of secondary generalizing intractable epilepsy. *Acta Neurochir* **94**, 10-14.
- Spencer, S.S. (1988) Corpus callosum section and other disconnection procedures for medically intractable epilepsy. *Epilepsia* **29**(Suppl. 2), S85-S99.

- 20) Van Wagenen, W.P., Herren, R.Y. (1940) Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum: relation to spread of an epileptic attack. *Arch Neurol Pshciat* **44**, 740-759.
- 21) Williamson, P.D. (1985) Corpus callosum section for intractable epilepsy: criteria patient selection. In: *Epilepsy and the corpus callosum* (Reeves, A.G. ed.), 243-257, Plenum Press, New York.
- 22) Wilson, D.H., Reeves, A., Gazzaniga, M. et al. (1977) Cerebral commissurotomy for control of intractable seizures. *Neurology* **27**, 708-715.
- 23) Wilson, D.H., Reeves, A., Gazzaniga, M. (1982) "Central" commissurotomy for intractable generalized epilepsy: series two. *Neurology* **32**, 687-697.
- 24) 八木和一, 森川建基, 藤原建樹, 他 (1983) 成人 Lennox-Gastaut 症候群 70例の臨床的研究. *てんかん研究* **1**, 23-30.

Summary

A Case of Lennox-Gastaut Syndrome Treated by Anterior Callosotomy

Hiroshi Baba, Kenji Ono, Kazuo Mori, Katsuro Takahashi,
Yukiko Kawanami, Motoi Okamoto

We report a case of medically intractable Lennox-Gastaut syndrome who was successfully treated with the anterior callosotomy. After he experienced status epilepticus at the age of 14 years, his seizures evolved generalized tonic-clonic seizure, atypical absence, drop attack, and myoclonus of both hands for following 21 years. Despite administration of various anticonvulsants, his seizures became more frequent. At the age of 35 years, he admitted our hospital. Preoperative EEGs showed diffuse slow spike and wave dominantly in the frontal, parietal and temporal regions. MRI was normal except for mild diffuse brain atrophy. Anterior callosotomy was performed under monitoring of transcallosal response (TCR) by stimulation of the corpus callosum to identify the commissural fiber. During postoperative follow-up periods for 9 months, marked reduction of drop attack, atypical absence, and generalized tonic-clonic seizure was observed. Postoperative EEGs showed lateralization of slow spike and wave discharges to the right central region.

Intraoperative monitoring of TCR was useful method for identification of the caudal portion during partial callosotomy. Indication of the callosotomy and possible mechanism of the corpus callosum in epilepsy were discussed.

J. Jpn. Epil. Soc. 1990 ; 8 : 54-60

(received: December 21, 1989, revised: February 8, 1990, accepted: February 8, 1990)