

CQ 9-1

外科適応を考慮する上での難治（薬剤抵抗性）てんかんの判定はどのようにするか

推奨

てんかん症候群または発作型に対し適切とされている主な抗てんかん薬 2~3 種類以上を単剤あるいは多剤併用で、十分な血中濃度で、2 年以上治療しても、発作が 1 年以上抑制されなくてんかんを難治（薬剤抵抗性）てんかんと判定し、外科適応を考慮する（**グレード A**）。

ただし、小児では発達の遅れを生じることを防ぐため、罹病 2 年以内の手術が考慮されるべきである（**グレード C**）。

解説・エビデンス

日本てんかん学会の外科適応ガイドライン（エビデンスレベル I）¹⁾では、難治（薬剤抵抗性）てんかんの見極めとして上記の判定基準を推奨している。成人では、難治と判断されたら速やかに外科治療を考慮する。小児では、機能的にも生命的にもより早期の手術が推奨され、国際抗てんかん連盟（ILAE）の脳外科委員会（エビデンスレベル IV）²⁾は、罹病 2 年以内の手術を勧めている。外科治療は発作消失だけでなく、それに伴う QOL の改善も目指している。知的障害や精神的障害の存在は、外科適応の除外基準にならない。小児では、外科治療後に発作が消失すると精神運動発達が改善されることが知られている〔治療可能なてんかん性脳症（treatable epileptic encephalopathy）という〕（エビデンスレベル II）³⁾。

回数が少なくても、脳内病変を伴う症候性てんかん、転倒などでけがの恐れがあるてんかん、仕事など社会生活上不利が起こるてんかんも手術を考慮する。ただし、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）など遺伝子異常による症候性てんかん、進行性疾患による症候性てんかんは手術対象とはならない。

文献

- 1) 三原忠紘, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 (藤原建樹, 池田昭夫, 他). てんかん外科の適応に関するガイドライン. てんかん研. 2008; 26(1): 114-118. (エビデンスレベル I)

- 2) Binnie CD, Polkey CE; International League Against Epilepsy. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia*. 2000; 41(10): 1346-1349. (エビデンスレベルⅣ)
- 3) Berkovic SF, Arzimanoglou A, Kuzniecky R, et al. Hypothalamic hamartoma and seizures: a treatable epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2003; 44(7): 969-973. (エビデンスレベルⅡ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 7 日)

epilepsy AND surgery AND guideline = 40 件

医中誌 (検索 2008 年 9 月 7 日)

(てんかん外科/AL) AND ((判定/AL) or (ガイドライン/TH or ガイドライン/AL)) = 5 件

CQ 9-2

外科治療が可能なたんかん（症候群）にはどんなものがあるか

推奨

外科治療可能なたんかんとして次の五つのてんかん症候群，①内側側頭葉てんかん（mesial temporal lobe epilepsy; MTLE），②器質病変が検出された部分てんかん，③器質病変を認めない部分てんかん，④片側半球の広範な病変による部分てんかん，⑤失立発作をもつ難治てんかん，がある（**グレードA**）。

解説・エビデンス

日本てんかん学会ガイドライン（エビデンスレベルⅠ）¹⁾と Engel の論文（エビデンスレベルⅠ）²⁾では，上記五つのてんかん症候群を外科治療可能なたんかん（surgically remediable syndromes）として挙げている。さらに，外科適応として日常生活のQOLが障害されていることを重要視している。術後に機能障害が起こる可能性が高い症例やMRI所見を認めない症例では，適応を慎重に判断する。

海馬硬化（hippocampal sclerosis; HS）を有するMTLE-HSは独立した症候群として最も良い外科治療の適応と考えられ，有意な発作消失が見込まれる（エビデンスレベルⅠ）^{3,4)}。

破滅型てんかん（catastrophic epilepsy）の中には片側半球の広範な病変による部分てんかんが含まれるが，乳幼児期に発症して薬剤抵抗性で精神運動発達の停滞や退行が惹起されることから，早期の外科治療が推奨されている（エビデンスレベルⅢ）^{5,6)}。

文献

- 1) 三原忠統，日本てんかん学会ガイドライン作成委員会（藤原建樹，池田昭夫，他）．てんかん外科の適応に関するガイドライン．てんかん研．2008；26(1)：114-118．（エビデンスレベルⅠ）
- 2) Engel J Jr, Cascino GD, Shields WD. Surgically Remediable Syndromes. In: Engel J Jr, Pedley TA, Aicardi J, et al, editors. Epilepsy: A Comprehensive Textbook, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1761-1769. （エビデンスレベルⅠ）
- 3) Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsia. 2004; 45(6): 695-714. （エビデンスレベルⅣ）
- 4) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al; 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. 2001; 345(5): 311-318. （エビデンスレベルⅠ）
- 5) Shields WD. Effects of epilepsy surgery on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents. Epilepsy Behav. 2004; 5(Suppl 3): S18-24. （エビデンスレベルⅣ）
- 6) González-Martínez JA, Gupta A, Kotagal P, et al. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. Epilepsia. 2005; 46(9): 1518-1525. （エビデンスレベルⅢ）

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 7 日)

((surgery) AND epilepsy) AND treatment outcome)) AND (remediable OR possible = 201 件

医中誌 (検索 2008 年 9 月 7 日)

(てんかん外科/AL) AND ((判定/AL) or (ガイドライン/TH or ガイドライン/AL)) = 5 件

CQ 9-3

てんかんの外科適応例における頭蓋内脳波記録の適応とその有用性はどうか

推奨

内側側頭葉てんかんと新皮質てんかんでは、頭蓋内脳波記録の適応が異なる。頭蓋内脳波記録は侵襲的検査であるが、新皮質てんかんにおいて、てんかん原性領域を裁断するために有用である（**グレードC**）。特にMRIに異常所見を認めない場合は、外科適応を決定するために、可能な限り施行する（**グレードC**）。また、焦点が機能野に近い場合には機能マップを作成するために、可能な限り頭蓋内電極留置を行う必要がある（**グレードC**）。内側側頭葉てんかんでは、MRIでの海馬硬化所見と発作時脳波所見が矛盾しなければ頭蓋内脳波記録を省略することが可能である（**グレードC**）。

解説・エビデンス

硬膜下電極を用いた脳波記録は頭皮脳波に比べて10倍の空間分解能を有し、てんかん原性領域を局在化するために有用であるとともに、電極を用いて大脳皮質を刺激して皮質機能マップを作成することも既に確立されている。また深部電極を用いると脳溝や深部に存在するてんかん原性病変からの記録が可能である（エビデンスレベルⅣ）¹⁾。合併症は感染、髄液漏、局所的神経学的症候などで、頻度は高くないが、電極数や記録期間が影響するという（エビデンスレベルⅢ）^{1,2)}。永久的合併症は1.5%で、脳内出血や感染などに伴うものであった（エビデンスレベルⅢ）²⁾。頭蓋内脳波による焦点診断の正確性は高く、特にMRIが陰性の新皮質てんかんの切除範囲を決定するためには有用である（エビデンスレベルⅢ）^{3,4)}。その場合、脳磁図やSPECTなどの機能画像を参考にして、電極留置範囲を可能な限り広くすることが必要である（エビデンスレベルⅢ）⁵⁾。切除術のための焦点局在診断には可能な限り多角的な術前検査を組み合わせた正確な局在診断が重要であり（エビデンスレベルⅣ）⁴⁾、中でも頭蓋内脳波記録の確度と有用性が高いことを考慮すべきである。

文献

- 1) Nair DR, Burgess R, McIntyre CC, et al. Chronic subdural electrodes in the management of epilepsy. Clin Neurophysiol. 2008; 119(1): 11-28. (エビデンスレベルⅣ)
- 2) Van Gompel JJ, Worrell GA, Bell ML, et al. Intracranial electroencephalography with subdural grid electrodes: techniques, complications, and outcomes. Neurosurgery. 2008; 63(3): 498-505. (エビデンスレベルⅢ)
- 3) Wetjen NM, Marsh WR, Meyer FB, et al. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy. J Neurosurg. 2009; 110(6): 1147-1152. (エビデンスレベルⅢ)
- 4) 亀山茂樹, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 (藤原建樹, 飯沼一字, 他). 新皮質てんかんの外科治療ガイドライン. てんかん研. 2005; 23(2): 167-170. (エビデンスレベルⅣ)
- 5) Mamelak AN, Lopez N, Akhtari M, et al. Magnetoencephalography-directed surgery in patients with neocortical epilepsy. J Neurosurg. 2002; 97(4): 865-873. (エビデンスレベルⅢ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 7 日)

((epilepsy) AND surgery) AND intracranial) AND electrode = 293 件

医中誌 (検索 2008 年 9 月 24 日)

((てんかん/TH or てんかん/AL) and (外科手術/TH or 外科/AL)) and (脳磁図/TH or 脳磁図/AL) and (PT = 会議録除く) = 84 件

CQ 9-4

外科適応例において外科治療が内科的治療より優れているか

推奨

- 1) 内側側頭葉てんかんの外科適応例における外科治療は薬物治療より有意に優れている (**グレード A**).
- 2) 新皮質てんかんの外科適応例では、推奨できるエビデンスは少なく、術後の発作消失率は低いが、十分な術前評価法を駆使して焦点局を診断を行えば、ある程度良好な発作転帰 (seizure outcome) を得られる。MRI 病変を有する例では外科適応を決めやすく、発作転帰は MRI 陰性例に比して良好である (**グレード B**).

解説・エビデンス

内側側頭葉てんかん症例に対する無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) で、1年後の複雑部分発作消失率が薬物治療では8%で、外科治療では58%と有意に高かったが、それ以外にも QOL スコアが外科治療群で有意に優れていた (エビデンスレベル I)¹⁾。1990年以降の25論文のシステマティックレビューでは、手術成績はいずれも文献1と同等であり、外科適応を考慮することを推奨している (エビデンスレベル II)²⁾。

新皮質てんかんの外科治療について推奨できるエビデンスは少ない。1991年以降の76論文に対するメタアナリシス (エビデンスレベル I)³⁾によると、術後5年以上の長期フォローアップでの発作消失率 (発作が完全に抑制された%) は、側頭葉切除で66%、後頭・頭頂葉切除では46%、前頭葉切除では27%であったが、軟膜下皮質多切術では16%にすぎなかった。さらに脳梁離断術では35%しか良好な転帰がなかった。また、MRI病変を有する症例の切除術後発作転帰は、長期的にみても良好とされ (エビデンスレベル III)^{4,5)}、MRI病変が明らかな場合は積極的な外科治療が望ましい。

一般的に用いられる術後の発作転帰評価には Engel の分類が用いられる。

文献

- 1) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al; 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*. 2001; 345(5): 311-318. (エビデンスレベル I)
- 2) Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003; 60(4): 538-547. (エビデンスレベル II)
- 3) Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005; 128: 1188-1198. (エビデンスレベル I)
- 4) Elsharkawy AE, Alabbasi AH, Pannek H, et al. Outcome of frontal lobe epilepsy surgery in adults.

Epilepsy Res. 2008; 81(2-3): 97-106. (エビデンスレベルⅢ)

- 5) Kral T, von Lehe M, Podlogar M, et al. Focal cortical dysplasia: long term seizure outcome after surgical treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78(8): 853-856. (エビデンスレベルⅢ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 7 日)

((Treatment outcome) AND (Epilepsy/drug therapy) AND (Epilepsy/surgery) AND (Humans [Mesh]))
OR epilepsy/surgery AND seizure AND outcome AND (Clinical Trial [ptyp] OR Meta-Analysis [ptyp])
= 151 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 9-5

外科治療は発作消失以外にも有用か

推奨

術後の発作消失は、社会心理的側面、QOL、認知・行動面および発作に伴う死亡率に関して、いずれも良好な転帰をもたらすとみなされているため、外科治療が推奨される（**グレード A**）。

解説・エビデンス

内側側頭葉てんかん患者の外科治療は QOL を有意に改善する（エビデンスレベル I）¹⁾ ため、外科治療が推奨される。術後の就労や就学については有意に改善するという結果は得られていないが、外科治療群の方が優れ（エビデンスレベル I）¹⁾、発作消失群の就業率が高い（エビデンスレベル III）²⁾。また、長期的な社会心理学的転帰も外科治療群が良好であった（エビデンスレベル III）³⁾。

小児では、精神発達障害や行動異常は術後の発作消失に伴って改善することから、早期の外科治療で発作消失を目指すことが推奨される（エビデンスレベル III）^{4,5)}。

てんかん患者における予期せぬ突然死（sudden unexpected death in epilepsy; SUDEP）は年間 1,000 人当たり 0.35 であり、SUDEP による標準化死亡率は一般人口の 24 倍であるとされている（エビデンスレベル III）⁶⁾が、術後の発作消失が死亡率を下げ（エビデンスレベル II）^{3,7)}、薬物治療に比べて生存期間を大幅に延長する（エビデンスレベル II）⁷⁾。

文献

- 1) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001; 345(5): 311-318. (エビデンスレベル I)
- 2) Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, et al. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA*. 1996; 276(6): 470-475. (エビデンスレベル III)
- 3) Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, et al. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 2007; 130 (Pt 2): 334-345. (エビデンスレベル III)
- 4) Shields WD. Effects of epilepsy surgery on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents. *Epilepsy Behav*. 2004; 5(Suppl 3): S18-24. (エビデンスレベル IV)
- 5) González-Martínez JA, Gupta A, Kotagal P, et al. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia*. 2005; 46(9): 1518-1525. (エビデンスレベル III)
- 6) Ficker DM, So EL, Shen WK, et al. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology*. 1998; 51(5): 1270-1274. (エビデンスレベル III)
- 7) Choi H, Sell RL, Lenert L, et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy, a decision analysis. *JAMA*. 2008; 300(21): 2497-2505. (エビデンスレベル II)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 7 日)

((epilepsy/surgery) AND outcome)) AND ((psychiatric outcome OR behavioral outcome OR quality of life)) = 352 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

CQ 9-6

小児の難治てんかんにおいても外科治療は有効か

推奨

小児難治てんかんに対する外科治療は有効であるため、専門医療機関などでの術前評価が勧められる。発作頻度が高く、精神運動発達が遅延・退行する小児では、発症から早期に手術を考慮し、発作改善を図ることが推奨される（**グレード B**）。

解説・エビデンス

小児の難治てんかんは MRI 病変を伴う例が多い。外科適応を決めるために術前評価をすべき小児特有のてんかん原性疾患として、543 例の手術例からみた頻度 (%) では、以下のようなものが列挙されている（エビデンスレベル IV）¹⁾。①皮質形成異常（42%）、②結節性硬化症（6%）、③多小脳回（傍シルビウス裂症候群）、④視床下部過誤腫（4%）、⑤半球症候群（片側巨脳症、半球性皮質形成異常）（20%）、⑥ Sturge-Weber 症候群（3%）、⑦ Rasmussen 症候群（3%）、⑧ Landau-Kleffner 症候群（<1%）、⑨ 胚芽異形成性神経上皮腫瘍（dysembryoplastic neuroepithelial tumor; DNT）などの腫瘍性疾患（19%）、⑩ 脳血管疾患（1.5%）、⑪ 萎縮性脳病変（10%）などである（エビデンスレベル II）²⁾。タスクフォースでは、さらに海馬硬化（6.5%）、West 症候群（4%）や大田原症候群（<1%）を報告している（エビデンスレベル II）²⁾。

小児てんかんは側頭葉外てんかんの比率が高いにもかかわらず、脳梁離断術を除いた術後発作転帰の class I + II（Engel 分類）が 75% であり、成人と同等と判断されるため、小児例にも外科治療が勧められる（エビデンスレベル II）³⁾。

破滅型てんかんに対して、精神運動発達の停滞や退行を防止して機能的改善をもたらすために早期の外科治療が推奨される（エビデンスレベル III）^{4,5)}。

文献

- 1) Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006; 47(6): 952-959. (エビデンスレベル IV)
- 2) Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, et al. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. 2008; 49(1): 146-155. (エビデンスレベル II)
- 3) Terra-Bustamante VC, Fernandes RM, Inuzuka LM, et al. Surgically amenable epilepsies in children and adolescents: clinical, imaging, electrophysiological, and post-surgical outcome data. *Childs Nerv Syst*. 2005; 21(7): 546-551. (エビデンスレベル II)
- 4) Shields WD. Effects of epilepsy surgery on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents. *Epilepsy Behav*. 2004; 5(Suppl 3): S18-24. (エビデンスレベル IV)
- 5) González-Martínez JA, Gupta A, Kotagal P, et al. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia*. 2005; 46(9): 1518-1525. (エビデンスレベル III)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 9 日)

((epilepsy) AND surgery) AND (outcome) AND (pediatric OR child OR children OR infant) AND (Clinical Trial [ptyp] OR Meta-Analysis [ptyp]) = 118 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.