

cq 9-2

薬剤抵抗性側頭葉てんかんにおいて側頭葉切除術を薬物療法に加えて行うべきか

推奨

薬剤抵抗性側頭葉てんかんにおいて側頭葉切除術を薬物療法に加えて行うことを提案する。

(GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)

●付帯事項：GRADE では、エビデンスの確実性が「非常に低」である場合、原則として「強い推奨」とすることはできない。側頭葉切除術は期待される効果が大きく、重篤な有害事象の頻度も低いことから、パネル会議ではほぼ全員が「強い推奨」とする意見であったが、GRADE システムによる制約のため「弱い推奨」とした。

1. 背景、この問題の優先度

薬剤抵抗性てんかんでは、新たに薬剤を追加しても効果は限定的である。側頭葉切除術は、侵襲的ではあるが、発作の消失が期待できる治療である。

2. 解説

エビデンスの要約

薬剤抵抗性てんかんを対象として側頭葉切除術の有効性を検討したランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) は、2 件 (計 118 人)^{1,2)} あった。

発作の消失に関して、相対リスク 20.57 (95%信頼区間 4.24~99.85)、NNT (number needed to treat の略で、1 人のアウトカムを達成するために何人が治療を受ける必要があるかという指標) 4 と、側頭葉切除術群が有意に優れていた。2 件の RCT とも、抗てんかん薬の減薬には言及されていなかった。死亡は両群で差はなかった。

手術合併症は、相対リスク 12.33 (95%信頼区間 1.67~90.89) と側頭葉切除術群で多かった。死亡、記憶障害、精神症状は両群で有意差はなかった。生活の質 (quality of life : QOL) の改善は、側頭葉切除術群で優れていた。

3. パネル会議

3-1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

介入のマスキングが不可能であったため、集まった研究のバイアスのリスクは全体的に高く、死亡に関しては not serious としたが、それ以外のアウトカムについては 1 段階グレードダウンし serious とした。結果の非一貫性と非直接性には問題なく not serious とした。不精確さはいずれの検討においても信頼区間が臨床判断閾値をまたぐものが多く、1 段階もしくは 2 段階

グレードダウンした。出版バイアスは研究数が少なく判断できなかった。このため、各アウトカムのエビデンスの確実性は、発作の消失、死亡、手術合併症、QOLの改善が「低」、記憶障害、精神症状が「非常に低」であり、全体的なエビデンスの確実性は、「D（非常に低）」だった。

※手術療法は、対照群の盲検化が困難であるため、一般的にエビデンスの確実性は低くなる。

3-2. 利益と害のバランスはどうか

側頭葉切除術により発作の消失が期待できる。RCTでは示されていないが、それに伴い抗てんかん薬が減薬できる可能性がある。重篤な有害事象の頻度は低く、側頭葉切除術によって得られる害は利益と比較すると小さいと考えられる。

3-3. 患者の価値観や好みはどうか

侵襲的である手術療法に抵抗がある患者はいるかもしれないが、発作の消失というそれを上回る効果が期待できるため、おそらく価値に重要な不確実性や多様性はない。

3-4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

顕微鏡使用によるてんかん手術（側頭葉切除術を含む）の保険点数は131,630点（2018年1月11日現在）である。手術は全身麻酔であり、また脳神経外科医が必要である。

しかし、抗てんかん薬の減薬、発作減少に伴う入院の減少、より積極的な社会活動が可能になることなどを通じ、長期的には節約につながると予想される。このため、コストに関しては無視できる程度と考えられる。

3-5. 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、側頭葉切除術は発作消失を期待できる治療法であり、総合的には手術に関するコストは無視できる程度とされた。有害事象のリスクを考慮しても、行うことが支持される。

パネル会議では推奨度を「強い推奨」とする意見が強かった。しかし、GRADEではエビデンスの確実性が「非常に低」である場合、原則として「強い推奨」とすることはできない。そのため、最終的に「弱い推奨」とした。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

本邦では、日本てんかん学会から2008年に「てんかん外科の適応に関するガイドライン」³⁾、2010年に「内側側頭葉てんかんの診断と手術適応に関するガイドライン」⁴⁾が公表されている。

「てんかん外科の適応に関するガイドライン」では、「内側側頭葉てんかんと限局した器質病変による症例、あるいは一側半球の広範な病変による症例では、手術成績が優れているので、早期から外科治療を視野に入れて診療し、手術のタイミングを逃さないこと」とし、適切なタイミングでの内側側頭葉てんかんへの手術療法を推奨している。「内側側頭葉てんかんの診断と手術適応に関するガイドライン」でも、「患者の選択はてんかん外科の治療適応ガイドラインに準ずるものとする」とし、それを踏襲している。

海外では、2003年に米国神経学会、米国てんかん学会、米国脳神経外科学会の小委員会から診療指針⁵⁾が公表されている。そこでは「薬物抵抗性てんかんでは、てんかん手術の専門施

設に紹介することを考慮すべき」とされ、「患者が側頭葉前内側切除術の基準を満たし、手術のリスクと利益を受け入れる場合、薬物療法の継続ではなく、手術が勧められるべきである」としている。

5. 治療のモニタリングと評価

周術期の治療のモニタリング、評価は脳神経外科医が行うのが一般的である。その時期を過ぎた後は必ずしも脳神経外科医が行う必要はないが、患者に対するフォロー、支援は必要である。

6. 今後の研究の可能性

記憶温存、低侵襲の術式の開発について研究の余地がある。また、2件のRCTの観察期間はそれぞれ1年間¹⁾、2年間²⁾であり、より長期間での手術成績、有害事象についてのデータにも関心が集まるところである。

7. 本CQで対象としたRCT論文

Wiebe 2001¹⁾, Engel 2012²⁾

8. 資料一覧 後出

資料 CQ9-2-01 フローダイアグラムと文献検索式

資料 CQ9-2-02 Risk of bias サマリー

資料 CQ9-2-03 Risk of bias グラフ

資料 CQ9-2-04 Forest plot

資料 CQ9-2-05 Summary of findings (SoF) テーブル

資料 CQ9-2-06 Evidence-to-Decision テーブル

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.
- 2) Engel J Jr, McDermott MP, Wiebes, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy : a randomized trial. *JAMA*. 2012 ; 307(9) : 922-930.
- 3) 三原忠紘, 藤原建樹, 池田昭夫, 他(日本てんかん学会ガイドライン作成委員会). 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.
- 4) 渡辺英寿, 藤原建樹, 池田昭夫, 他(日本てんかん学会ガイドライン作成委員会). 内側側頭葉てんかんの診断と手術適応に関するガイドライン. てんかん研. 2010 ; 27(3) : 412-416.
- 5) 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.

資料 CQ 9-2-01 | フローダイアグラムと文献検索式

文献検索

PICO

- P : 薬剤抵抗性てんかん患者に
I : 側頭葉切除術を行うと
C : 薬物療法のみを行った場合に比べて
O : 発作は消失・軽減するか
抗てんかん薬は減薬・中止できるか
手術関連死は増えるか
手術合併症（内科/神経内科的）は増えるか
記憶（IQ、記憶）は低下するか
QOL（精神症状を含む）は改善するか

検索式

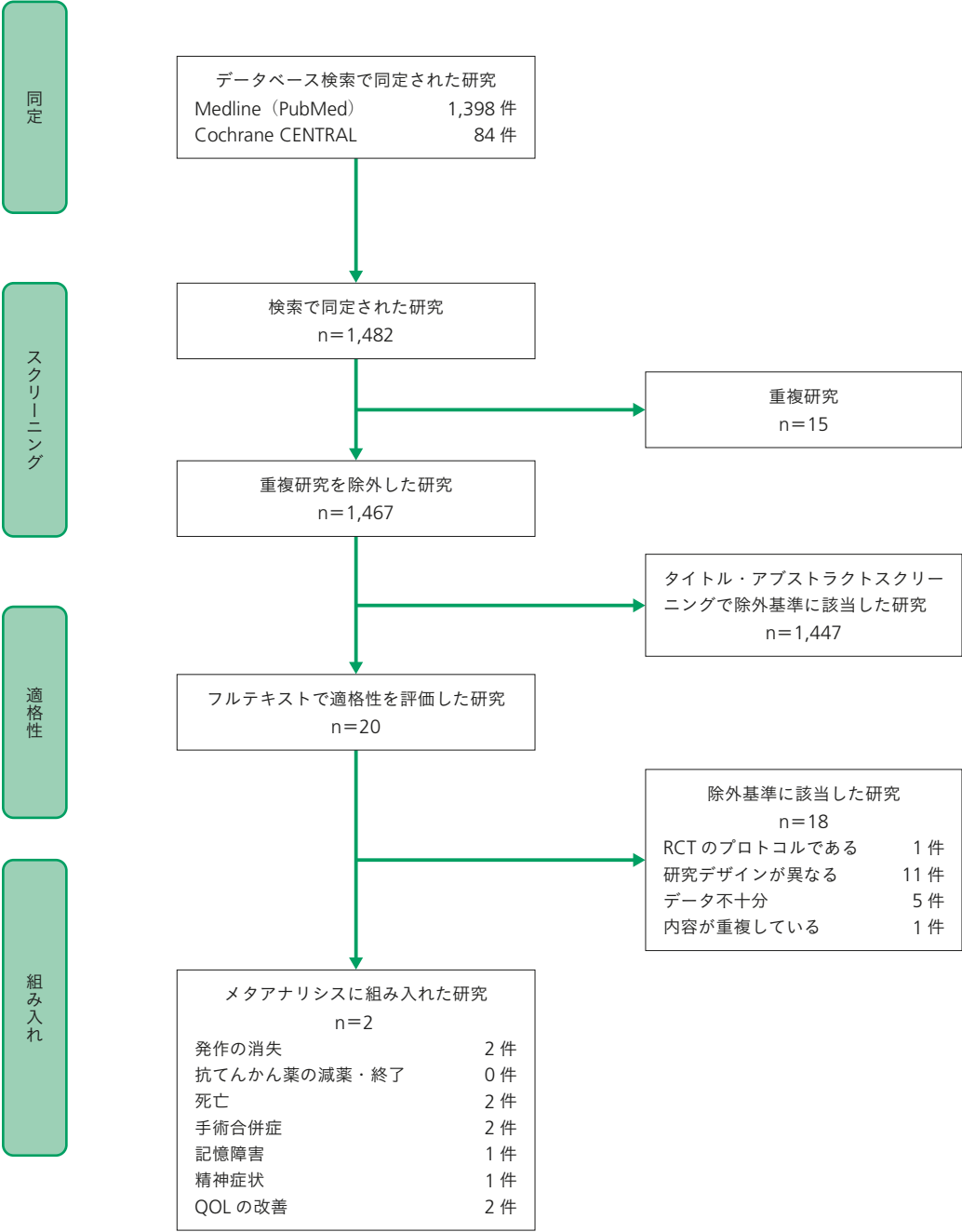
PubMed 検索：2016 年 9 月 28 日

- #1 Search (("drug resistant epilepsy" [mesh] OR ((epilepsy OR seizures OR convulsions) AND (intractable OR refractory OR resistant)))
#2 Search ("anterior temporal lobectomy" OR (temporal lobe AND surgery [sh]))
#3 Search (randomized controlled trial [pt] OR meta-analysis [pt] OR randomized OR blind OR observation* OR cohort OR "follow-up" OR cross OR case OR series OR prospective OR retrospective OR placebo OR trial)
#4 (#1 AND #2 AND #3)

Cochrane CENTRAL 検索：2016 年 9 月 28 日

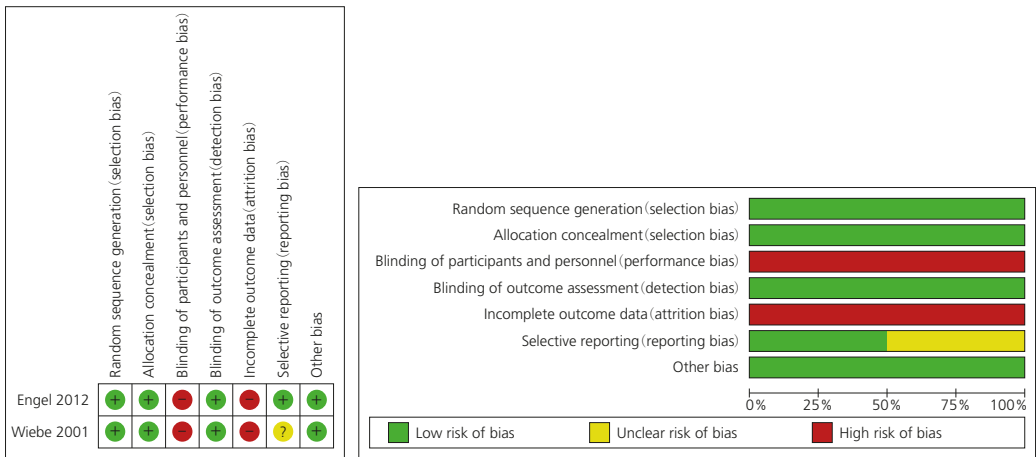
(epilepsy OR seizures) AND "temporal lobe" AND surgery

CQ 9-2 文献検索フローダイアグラム (PRISMA2009 改変)



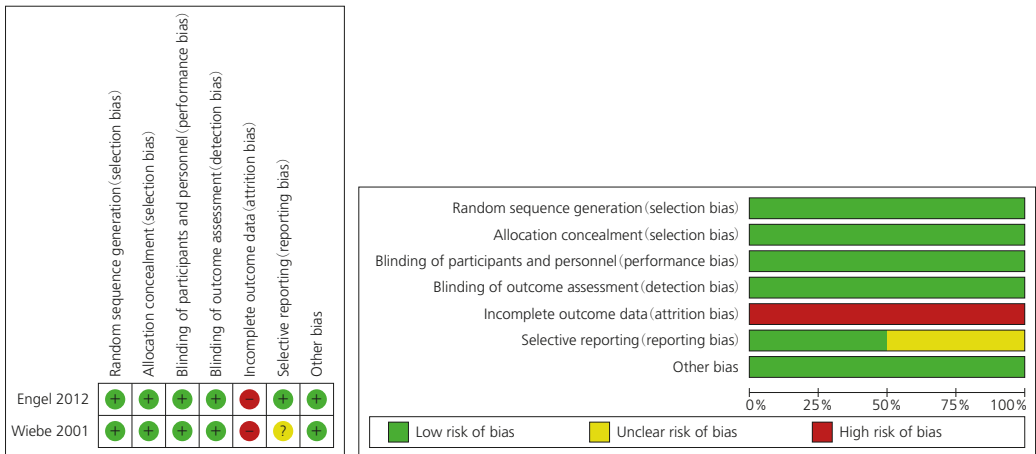
資料 CQ 9-2-02, 03 | Risk of bias サマリー・Risk of bias グラフ

発作の消失

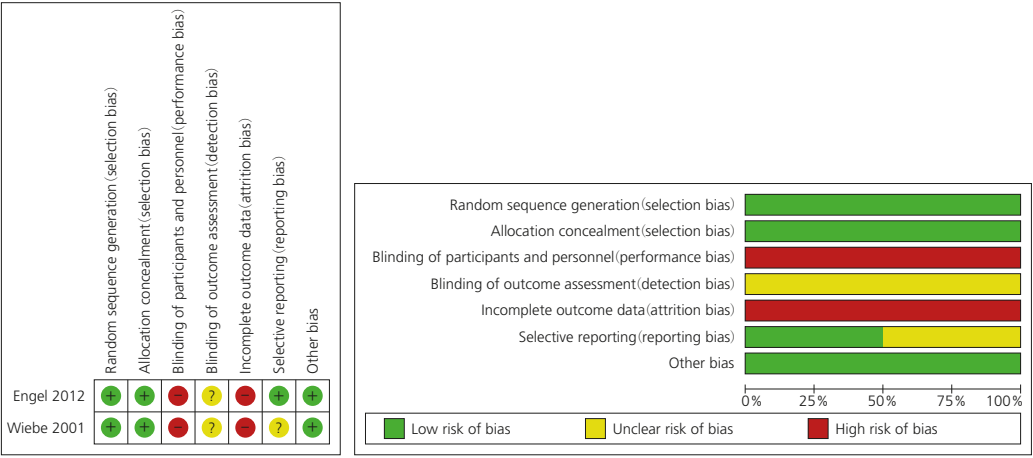


Random sequence generation (selection bias) : ランダム割り付け順番の生成 (選択バイアス)
 Allocation concealment (selection bias) : 割り付けの隠蔽化 (選択バイアス)
 Blinding of participants and personnel (performance bias) : 研究参加者と治療提供者のマスクング (施行バイアス)
 Blinding of outcome assessment (detection bias) : アウトカム評価者のマスクング (検出バイアス)
 Incomplete outcome data (attrition bias) : 不完全なアウトカムデータ (症例減少バイアス)
 Selective reporting (reporting bias) : 選択されたアウトカムの報告 (報告バイアス)
 Other bias : その他のバイアス

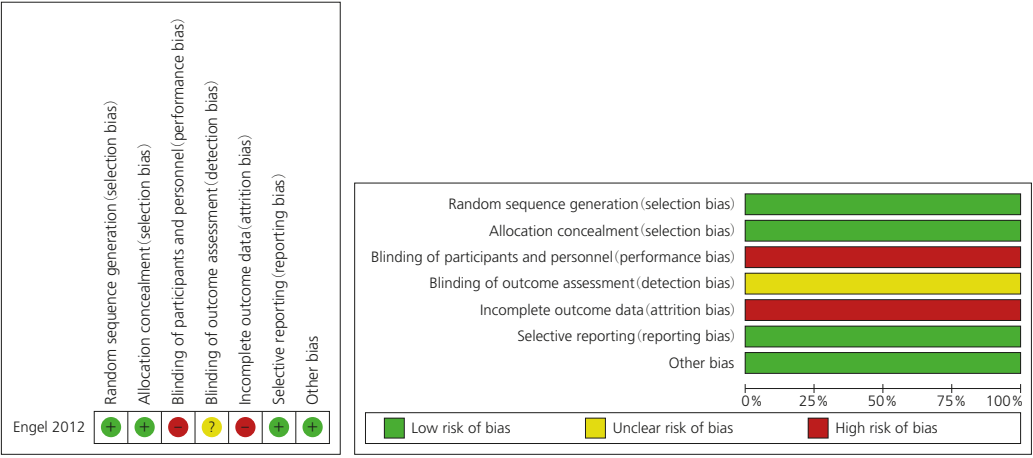
死亡



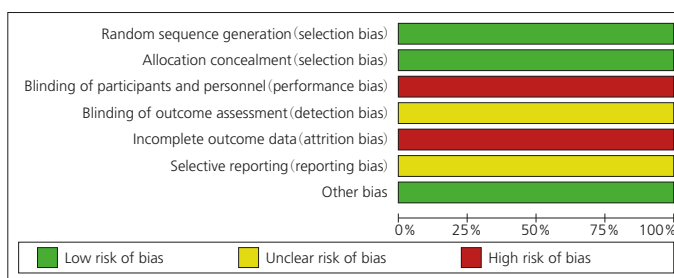
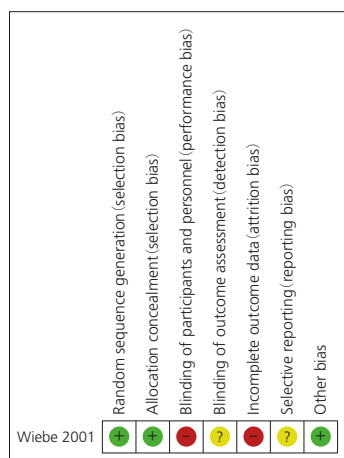
手術合併症



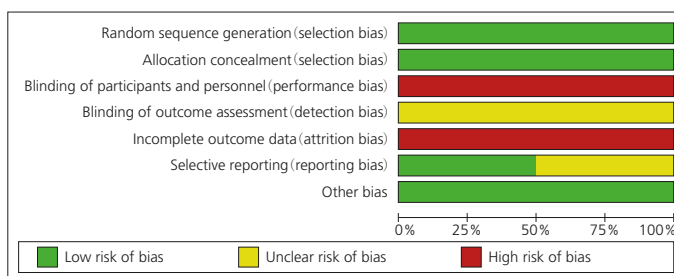
記憶障害



精神症状

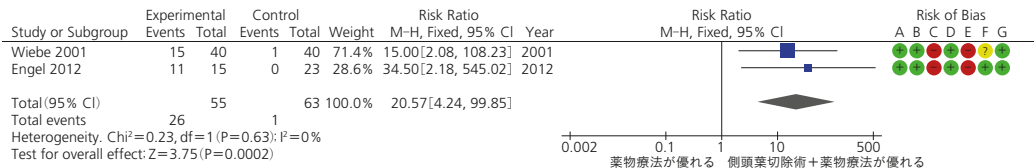


QOL の改善



資料 CQ 9-2-04 | Forest plot

アウトカム 9-2-1：発作の消失

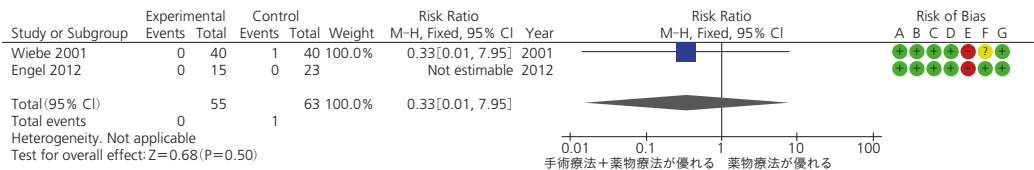


Risk of bias legend
 (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

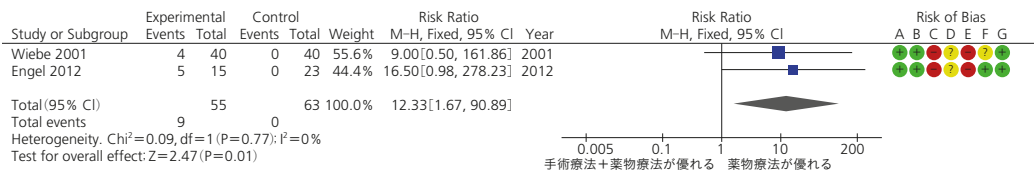
アウトカム 9-2-2：抗てんかん薬の減量・中止

一次研究なし

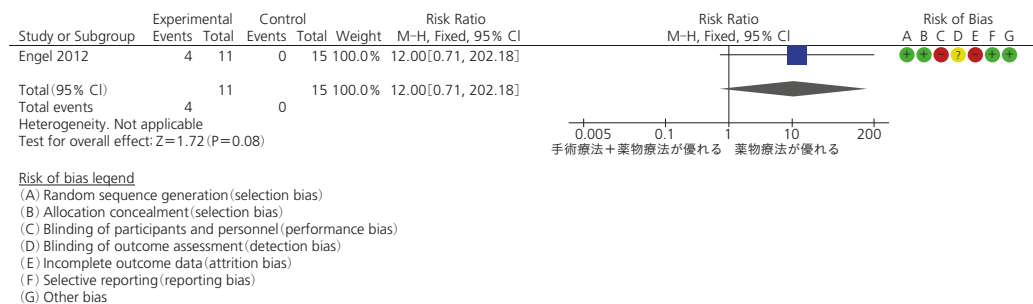
アウトカム 9-2-3：死亡



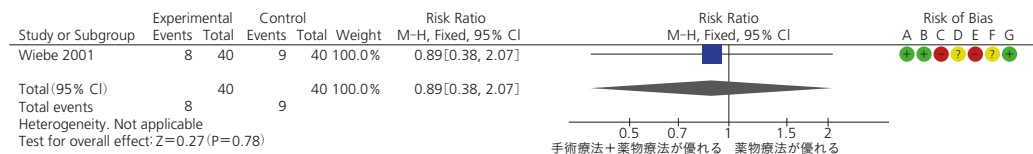
アウトカム 9-2-4：手術合併症



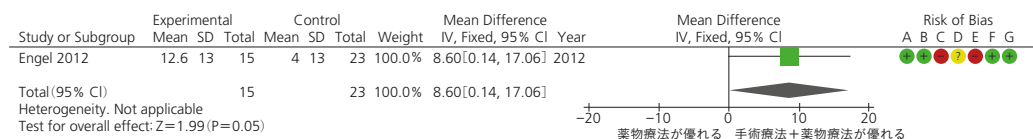
アウトカム 9-2-5：記憶障害



アウトカム 9-2-6：精神症状



アウトカム 9-2-7：QOL〔QOLIE-89(89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory)〕の改善



注：著者に不足データについて問い合わせたが、解析に必要なデータが得られなかったため、Wiebe 2001 は組み込まなかった

資料 CQ 9-2-05 | Summary of findings (SoF) テーブル

患者：薬剤抵抗性
介入：側頭葉切除術＋薬物療法
比較：薬物療法

アウトカム	期待される絶対効果* (95%信頼区間)		相対効果： リスク比 RR (95%信頼区間)	患者数 (研究数)	エビデンスの質 (GRADE)	コメント
	薬物療法の リスク	側頭葉切除術＋ 薬物療法の リスク				
発作の消失	16 (1,000 人中)	327 (1,000 人中) (67～1,000)	RR 20.57 (4.24～99.85)	118 (2 RCTs)	⊕⊕○○ 低 ^{a,b}	
抗てんかん薬の 減薬・中止	0 (1,000 人中)	0 (1,000 人中) (0～0)	推定不能	(0 RCTs)	—	報告なし
死亡	16 (1,000 人中)	5 (1,000 人中) (0～126)	RR 0.33 (0.01～7.95)	118 (2 RCTs)	⊕⊕○○ 低 ^c	
手術合併症	0 (1,000 人中)	0 (1,000 人中) (0～0)	RR 12.33 (1.67～90.89)	118 (2 RCTs)	⊕⊕○○ 低 ^{a,b}	
記憶障害	0 (1,000 人中)	0 (1,000 人中) (0～0)	RR 12.00 (0.71～202.18)	26 (1 RCT)	⊕○○○ 非常に低 ^{a,c}	
精神症状	225 (1,000 人中)	200 (1,000 人中) (86～466)	RR 0.89 (0.38～2.07)	80 (1 RCT)	⊕○○○ 非常に低 ^{a,b}	
QOLの改善： QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化 (QOLIE-89 の範囲： 0～100)	QOL の 改 善 (QOLIE-89 の 変化)の平均 0	側頭葉切除＋薬 物療法群におけ る QOL の 改 善 (QOLIE-89 の 変 化)の平均は薬物 療法群より 8.6 高 い (0.14～17.06 高い)	—	38 (1 RCT)	⊕⊕○○ 低 ^{a,d}	

*介入群のリスク(およびその 95%信頼区間)は、コントロール群におけるリスクと介入による効果(およびその 95%信頼区間)にもとづいて推定した。

GRADE ワーキンググループによるエビデンスの質のグレード

高：効果推定値の確信性が高く、真の効果は効果推定値の近くにある。

中：効果推定値の確信性が中程度である。効果推定値は真の効果に近いと思われるが、今後の研究によって効果推定値が変わる可能性がある。

低：効果推定値の確信性には限界がある。効果推定値は真の効果に近いが、今後の研究によって効果推定値が変わる可能性が非常に高い。

非常に低：効果推定値の確信性は非常に低い。真の効果は効果推定値と異なる可能性が高い。

a：マスキングがされておらず、アウトカムに影響が及ぶため

b：効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当の害の双方の臨床決断閾値をまたがないが、最小情報量(OIS)基準を満たしていないため

c：効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐため

d：効果推定値の信頼区間が相当な利益の臨床決断閾値をまたぐが、相当な害の臨床決断閾値はまたがないため

資料 CQ 9-2-06 | Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

集団：薬剤抵抗性側頭葉てんかん患者							
介入：側頭葉切除術(薬物療法に加えて)							
基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE			追加事項 ADDITIONAL CONSIDER- ATIONS	
問題 PROBLEM	その問題は優先順位が高いですか？ Is the problem a priority? より重篤な問題や緊急性のある問題は、より優先順位が高くなる	☐いいえ ☐おそらくいいえ ☒おそらくはい ☐はい ☐一概には言えない ☐わからない	薬剤抵抗性でんかんでは、新たに薬剤を追加しても効果は限定的である。側頭葉切除術は、発作の消失が期待できる治療である。				
望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS	予想される望ましい効果はどれくらいですか？ How substantial are the desirable anticipated effects?	☐ささいな ☐小さい ☐中程度 ☒大きい ☐一概には言えない ☐わからない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値(The relative importance or values of the main outcomes of interest)：				
望ましくない効果 UNDESIRABLE EFFECTS	予想される望ましくない効果はどれくらいですか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?	☐大きい ☐中程度 ☐小さい ☐ささいな ☒一概には言えない ☐わからない	発作の消失	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW	症 例 による。記憶障害については、ある程度事前に予測可能である。1本のRCT(Wiebe 2001)では一過性無症候性視野欠損が40人中22人に起こった	
			抗てんかん薬減薬・中止	CRITICAL			
			死亡	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW		
			手術合併症	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW		
			記憶障害	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW		
			精神症状	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW		
			QOL の改善	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW		
エビデンスの確実性 CERTAINTY OF THE EVIDENCE	全体的なエビデンスの確実性はどれですか？ What is the overall certainty of the evidence of effects?	●非常に低 ☐低 ☐中 ☐高	Summary of findings：			手術療法は、対照群の盲検化が困難であるため、一般的にエビデンスの確実性は低くなる。	
		○研究がない					

基準		判定	リサーチエビデンス					追加事項
価値 VALUES	主要なアウトカムにどれだけの人が価値を置くか、大きな不確実性や多様性がありますか？ Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?	○重要な不確実性や多様性がある ○たぶん重要な不確実性や多様性がある ●たぶん重要な不確実性や多様性がない ○重要な不確実性や多様性がない	手術合併症	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	RR 12.33 (1.67 to 90.89)	
			記憶障害	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	RR 12.00 (0.71 to 202.18)	
効果のバランス BALANCE OF EFFECTS	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入と対照のどちらで優れますか？ Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?	○対照のほうが優れる ○たぶん対照のほうが優れる ○介入と対照のどちらも優れていない ○たぶん介入のほうが優れる ●介入のほうが優れる ○一概には言えない ○わからない	精神症状	22.5%	20.0% (8.6 to 46.6)	2.5% fewer (14 fewer to 24.1 more)	RR 0.89 (0.38 to 2.07)	
			QOL の改善	The mean QOL の改善 was 0	—	MD 8.6 higher (0.14 higher to 17.06 higher)	—	
要約：側頭葉切除術による発作消失は、相対リスク 20.57(95%信頼区間 4.24~99.85)、NNT 4 だった。抗てんかん薬の減薬をアウトカムにした研究はなかった。手術による死亡の有意な増加はなかった。手術に関連した合併症は相対リスク 12.33 (95%信頼区間 1.67~90.89)程度増加し、その内訳は脳梗塞や感染などであった。それとは別に、Wiebeらの報告では、一過性の視野障害が手術群の約半数にみられた。記憶障害は、薬物療法に側頭葉切除術を追加した場合増加する傾向があったが、統計学的に有意ではなかった。精神症状は、主としてうつであり、側頭葉切除術の有無で有意差はなかった。生活の質(QOL)は、側頭葉切除術を追加したほうが優れていた。								
コストとリソース COST AND RESOURCE	必要とされるリソースやコストはどれくらい大きいのですか？ How large are the resource requirements (cost)?	○大きなコスト ○中程度のコスト ●無視できる程度 ○中程度の節約 ○大きな節約 ○一概には言えない ○わからない	顕微鏡使用によるてんかん手術(側頭葉切除術を含む)の保険点数は 131,630 点(2018 年 1 月 11 日現在)である。全身麻酔での手術、脳神経外科医が必要である。ただし、発作消失に伴う抗てんかん薬の減薬、発作減少に伴う入院の減少、より積極的な社会活動が可能になることなどを通じ、長期的には節約につながると予想される。					
受け入れ ACCEPTABILITY	その選択肢は主要なステークホルダーに受け入れられますか？ Is the option acceptable to key stakeholders?	○いいえ ○たぶんいいえ ○たぶんはい ●はい ○一概には言えない ○わからない	手術可能な施設へのアクセスが必要であるが、可能である。					
実現可能性 FEASIBILITY	その選択肢をとることは現実的に可能ですか？ Is the option feasible to implement?	○いいえ ○たぶんいいえ ○たぶんはい ●はい ○一概には言えない ○わからない	専門施設であれば可能である。手術可能施設については、下記のウェブサイトを参考のこと。 1. 日本脳神経外科学会 http://jns.umin.ac.jp/ 2. 日本てんかん外科学会 http://plaza.umin.ac.jp/~jess/ 3. 日本てんかん学会 http://square.umin.ac.jp/jes/					

推奨の結論テーブル

推奨のタイプ Type of recommendation	介入をしないことを強く推奨する Strong recommendation against the intervention	条件付きで介入をしないことを推奨する Conditional recommendation against the intervention	条件付きで介入も対照も推奨する Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	条件付きで介入をすることを推奨する Conditional recommendation for the intervention	介入をすることを強く推奨する Strong recommendation for the intervention
判定欄	○	○	○	●	○
推奨文草案 Recommendation	薬剤抵抗性側頭葉てんかんにおいて側頭葉切除術を薬物療法に加えて行うことを提案する (GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)				
理由 Justification	疑問 (CQ) : 薬剤抵抗性てんかんに側頭葉切除術を行うべきか？ 患者 (P) : 薬剤抵抗性てんかん 介入 (I) : 側頭葉切除術 (薬物療法に加えて) 対照 (C) : 薬物療法のみ継続 アウトカム (O) : 発作消失, 死亡, 手術合併症 エビデンスの要約 : システマティックレビューの結果, 2 件 (118 人) の RCT が見つかった。側頭葉切除術による発作消失は, 相対リスク 20.57 (95% 信頼区間 4.24~99.85), NNT 4 だった。抗てんかん薬の減薬をアウトカムにした研究はなかった。手術による死亡の有意な増加はなかった。手術に関連した合併症は相対リスク 12.33 (95% 信頼区間 1.67~90.89) 程度増加し, その内訳は脳梗塞や感染などであった。それとは別に, Wiebe らの報告では, 一過性の視野障害が手術群の約半数にみられた。記憶障害は, 薬物療法に側頭葉切除術を追加した場合増加する傾向があったが, 統計学的に有意ではなかった。精神症状は, 主としてうつであり, 側頭葉切除術の有無で有意差はなかった。生活の質 (QOL) は, 側頭葉切除術を追加したほうが優れていた。 エビデンスの確実性 : 介入のマスクングが不可能であったため, 集まった研究のバイアスのリスクは全体的に高く, 死亡に関しては not serious としたが, それ以外のアウトカムについては 1 段階グレードダウンし serious とした。結果の非一貫性と非直接性には問題なく not serious とした。不精確さはいずれの検討においても信頼区間が臨床判断閾値をまたぐものが多く, 1 段階もしくは 2 段階グレードダウンした。出版バイアスは研究数が少なく判断できなかった。このため, 各アウトカムのエビデンスの確実性は, 発作の消失, 死亡, 手術合併症, QOL の改善が「低」, 記憶障害, 精神症状が「非常に低」であり, 全体的なエビデンスの確実性は, 「D (非常に低)」だった。 利益と害, 負担, コストの判定 : 手術のため侵襲は大きい。しかし, 薬剤抵抗性てんかん患者で発作が消失するメリットは大きく, 治療効果も大きい。 推奨 : 薬剤抵抗性側頭葉てんかんにおいて側頭葉切除術を薬物療法に加えて行うことを提案する (推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」) 付加的な考慮事項 : GRADE では, エビデンスの確実性が「非常に低」である場合, 原則として「強い推奨」とすることはできない。側頭葉切除術は期待される効果が大きく, 重篤な有害事象の頻度も低いことから, パネル会議ではほぼ全員が「強い推奨」とする意見であったが, GRADE システムによる制約のため「弱い推奨」とした。				
サブグループの検討事項 Subgroup considerations 患者集団や介入の内容によって推奨文が変わる場合には, どのように条件を設定するか検討する	術式を比較した RCT はみつからなかった。				
実施上の考慮事項 Implementation considerations 実際に実施する場合に問題となる実行可能性, 忍容性などに問題が生じる	原因によって最適な術式を選ぶ必要がある。手術後のフォロー, 支援が必要である。				
モニタリングと評価 Monitoring and evaluation 実施する際に必要なモニタリングは何か。事前に, もしくは公開後に効果についての評価が必要か					
研究の可能性 Research possibilities 判断に必要な不明確な点で, 将来の研究が必要なものは何か	記憶温存, 低侵襲の術式の開発について研究の余地がある。また, 2 件の RCT の観察期間はそれぞれ 1 年間, 2 年間であり, より長い観察期間での手術成績, 有害事象についてのデータも関心が集まるところである。				