

## 世界で初めて側頭葉てんかんの根治治療に最適な脳の切除範囲を同定 ～術後の言語記憶障害のリスクを従来の8分の1に～

東京慈恵会医科大学 精神医学講座の曾根大地講師(University College London 研究員)は、英国 University College London 神経学研究所の Matthias Koepp 教授、John Duncan 教授らと共同で、薬剤難治性側頭葉てんかんに対する前方側頭葉切除術の切除範囲と術後記憶障害および発作消失率の関係を調査し、世界で初めて記憶障害を起こさずに発作消失を得られる最適な外科切除範囲を明らかにしました。

現在の薬剤難治性側頭葉てんかんの外科治療においては前方側頭葉切除術が最も確立された根治術ですが、脳のうち記憶に深く関係する海馬等の一部を切除するため、術後の記憶障害が問題となっていました。本研究では、認知機能を温存したまま術後の発作を消失できる最適な切除範囲を世界で初めて同定しました。これにより、薬剤難治性側頭葉てんかんの外科治療における飛躍的な成績向上が期待できます。

### 成果

- ・ 左側頭葉てんかんにおいて、後方海馬～下側頭回の切除が言語記憶機能に影響し、後方の紡錘状回の切除が視覚記憶機能に影響を及ぼすことを見出しました。
- ・ 切除範囲を海馬頭部から海馬長軸に沿って55%までに留めることで、術後の言語記憶障害のリスクを約8分の1に低下できることを発見しました。
- ・ 術後の発作消失は後方海馬ではなく前方の梨状皮質の切除と関連していることを発見しました。

本成果は米国神経学会の機関誌 Annals of Neurology オンライン版に2021年11月20日付で掲載されました。

### 概要

- (1) 調査対象者：ロンドン大学の国立神経学脳神経外科学病院で前方側頭葉切除術を施行され、2004年から2016年の間に術後の脳MRI検査を受けた142名の薬剤難治性側頭葉てんかんの患者さんを対象としました。
- (2) 調査方法：術後の切除腔をMRI画像上でマッピングし、標準化された切除腔のデータと、発作予後、および術前後の言語記憶/視覚記憶変化との関連を解析しました。この際、記憶障害に関連するとされる、年齢、術前の記憶機能、発作消失の有無については補正して解析しました。また、左側頭葉てんかん74名と右側頭葉てんかん68名を別々に解析しました。

#### 今後の応用、展開

今回得られた成果により、特に左側頭葉てんかんでは、後方海馬および付近の下側頭回や紡錘状回の切除を避け、具体的には海馬頭部から海馬長軸に沿って55%までの切除に留めることで、術後の発作消失を維持しつつ、記憶機能を温存できると考えられます。

今後は薬剤難治性側頭葉てんかん患者さんの術前MRI画像による診断に用いることで、個々の患者さんに対する最適な手術範囲を提示し、患者さんそれぞれの脳に合わせたテーラーメイドの脳外科手術の実現を目指す予定です。

また、てんかん患者さんの脳画像と臨床データを用いた新たなプロジェクトも立ち上げたいと思います。

Daichi Sone, Maria Ahmad, Pamela J Thompson, Sallie Baxendale, Sjoerd B Vos, Fenglai Xiao, Jane de Tisi, Andrew W McEvoy, Anna Miserocchi, John S Duncan, Matthias J Koeppe, Marian Galovic, Optimal surgical extent for memory and seizure outcome in temporal lobe epilepsy, *Annals of Neurology*, 2021,; <https://doi.org/10.1002/ana.26266>

本研究は、上原記念生命科学財団ポストドクトラルフェローシップおよびJSPS 海外特別研究員の支援を受けたものです。

#### メンバー：

- ・東京慈恵会医科大学 精神医学講座 講師 曾根大地
- ・University College London 神経学研究所 教授 Matthias J. Koeppe
- ・University College London 神経学研究所 教授 John S. Duncan
- ・University College London 神経学研究所 研究員 Marian Galovic

#### 【本研究内容についてのお問い合わせ先】

東京慈恵会医科大学 精神医学講座 講師 曾根大地 電話 03-3433-1111 (代)

#### 【報道機関からのお問い合わせ窓口】

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課 電話 03-5400-1280 メール koho@jikei.ac.jp

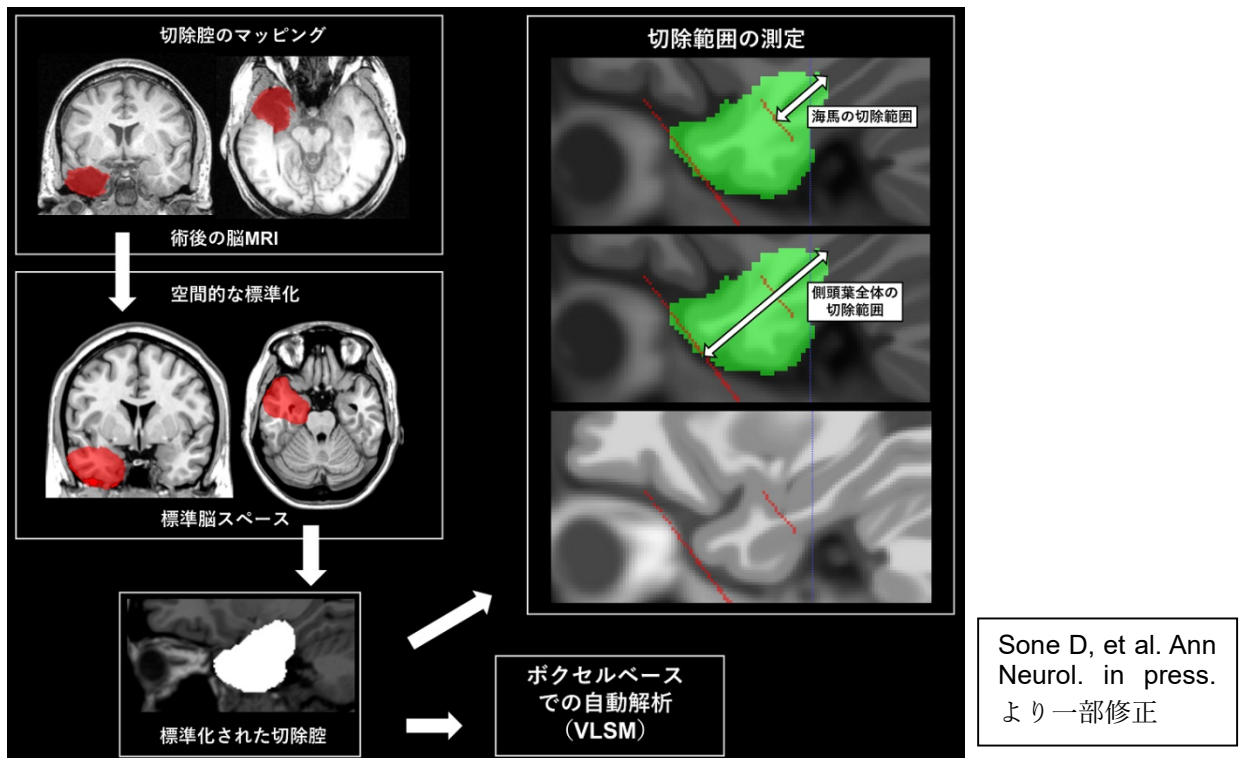
## 研究の詳細

### 1. 背景

てんかんは人口の約1%弱が罹患し、小児から高齢者までが発症する頻度の高い神経疾患です。約70%の例で抗てんかん薬により発作消失が達成できますが、30%の薬剤難治例では突然意識を消失する等のてんかん発作が持続し、事故や怪我を引き起こしたり、社会的な不利益を被ったりする等の問題が生じます。側頭葉てんかんは成人で最も有病率の高いタイプのてんかんで、しばしば薬剤難治性を呈する一方、手術により発作を起こしている領域を切除することが発作消失に有用であることがわかっていました。前方側頭葉切除術は最も確立された根治術であり、50-80%の確率で発作消失が期待できる一方、記憶に重要な海馬等の構造を切除するため、術後の記憶障害が問題となっていました。本研究では、手術後の画像と臨床データを用いて、術後の発作消失率を高く維持しつつ、認知機能を温存できる最適な切除範囲を同定することを目的としました。

### 2. 手法

てんかん外科手術に関する現在も継続中の前向きコホート研究から、前方側頭葉切除術を施行され、2004年から2016年の間に術後の脳MRI検査を受けた142名の薬剤難治性側

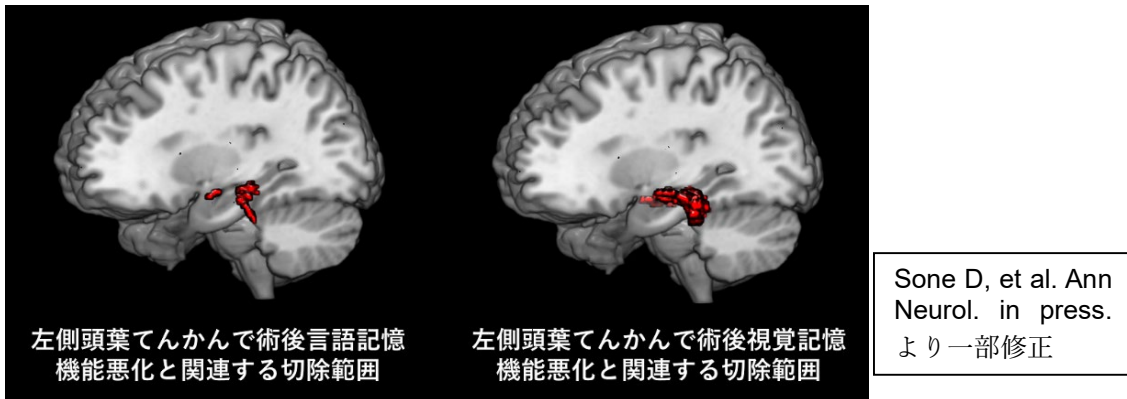


頭葉てんかんの患者さんを対象としました。術後の切除腔をMRI画像上でマッピングし、標準化された切除腔のデータと、発作予後、および術前後の言語記憶／視覚記憶変化との関連を解析しました。

記憶障害に関連するとされる、年齢や術前の記憶機能、発作消失の有無を補正し、左側頭葉てんかん74名と右側頭葉てんかん68名を別々に解析しました。

### 3. 成果

前方側頭葉切除術後、特に左側頭葉てんかんで言語記憶機能が悪化する傾向が見られました。切除範囲との解析では、左側頭葉てんかんにおいて、後方海馬～下側頭回の切除が言語記憶機能の悪化と関連し、視覚記憶機能の悪化は後方の紡錘状回の切除と関連していました。切除範囲の長さを手動で計測したところ、海馬頭部から海馬長軸に沿って55%までの範囲に留めることで、術後の言語記憶障害のリスクを約8分の1に低下させられることが明らかになりました。また、術後の発作消失の有無は後方海馬の切除とは関連がなく、前方の梨状皮質の切除との関連がみられました。右側頭葉てんかんでは統計学的に有意な結果を認めませんでした。



これらの結果から、特に左側頭葉てんかんでは、後方海馬および付近の下側頭回や紡錘状回の切除を避け、具体的には海馬頭部から海馬長軸に沿って55%までの切除に留めることで、術後の発作消失を維持しつつ、記憶機能を温存できると考えられます。

#### 4. 今後の応用、展開

今回得られた結果を、薬剤難治性側頭葉てんかん患者さんの術前MRI画像に当てはめることで、最適な手術範囲を個々の患者さんの脳画像に提示することが可能となります。更なるデータの蓄積は必要ですが、今後、患者さん個々の脳に合わせたテーラーメイドの脳外科手術を目指す予定です。また、てんかん患者さんの脳画像と臨床データを用いた新たなプロジェクトも立ち上げたいと考えています。

#### 5. 脚注、用語説明

・てんかん：脳の神経細胞の異常・過剰な興奮に由来する一過性の発作症状（てんかん発作）を主徴とする慢性的な脳の障害をてんかんと呼ぶ。有病率は人口の1%弱と神経疾患の中では高く、小児から高齢者まで全年齢で発症しうる疾患である。

・側頭葉てんかん：成人で最も多いタイプのてんかんで、海馬などの側頭葉内の構造にてんかん原性をもつ。しばしば薬剤難治性を呈するが、外科治療による発作抑制も得られやすい。

・前方側頭葉切除術：現時点で最も確立された難治性側頭葉てんかんに対する治療法であり、50-80%の確率で発作消失が期待できる一方、術後の記憶障害が問題となりうる。

以上