

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

てんかんをめぐって (2013) 32巻:47-52.

レノックス・ガストー症候群の転倒発作に対する脳梁離断術の効果

高橋 悟, 松本 直也, 岡山 亜貴恵, 荒木 章子, 佐藤 正夫,
鎌田 恭輔, 東 寛

レノックス・ガストー症候群の転倒発作に対する 脳梁離断術の効果

高橋 悟¹⁾、松本 直也¹⁾、岡山亜貴恵¹⁾、荒木 章子¹⁾、
佐藤 正夫²⁾、鎌田 恭輔²⁾、東 寛¹⁾

要 旨

レノックス・ガストー症候群は、幼児期に発症する難治性てんかんの一つである。患者は、強直発作や脱力発作に伴い瞬間的に転倒することが多く、頭部外傷の危険性が高い。我々は、転倒発作を抑制することを目的として、全脳梁離断術を行った潜因性レノックス・ガストー症候群の2症例を経験した。本研究では、転倒発作が消失した有効例と発作頻度に変化がみられなかった無効例について、その臨床経過と脳波所見について比較検討した。脳梁離断術は、脱力発作に伴う転倒には有効であったが、強直発作に対しては効果はなかった。発作間欠期脳波では、両者ともに両側同期性棘徐波は消失し、非同期性の多焦点性棘波へと変化していた。脱力発作に伴う転倒は、脳梁を介した左右大脳半球のてんかん活動の同期化と関連があると考えられた。しかし、レノックス・ガストー症候群の全般発作における脳梁の果たす役割は、発作型により異なると思われることができた。

はじめに

レノックス・ガストー症候群は、幼児期に発症する難治性てんかんの一つで、潜因性あるいは症候性全般てんかんに分類される。多彩で頻回な発作を示すことに加えて、知的障害を合併することが本疾患の特徴である。患者は、強

直発作を主体として脱力発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作などの複数の発作型を示す。脳波では、全般性遅棘徐波複合と睡眠時の速い律動群発といった特徴的な所見がみられる。患者は、強直発作や脱力発作に伴い瞬間的に転倒することが多く¹⁾、頭部外傷の危険性が高く、本人のみならず家族の負担は大きい。薬物治療に抵抗性を示し焦点切除術が適応とならない患者に対しては、発作頻度を軽減し「生活の質」を向上させることを目指し、脳梁離断術や迷走神経刺激療法などの緩和治療が考慮される。我々は、転倒発作を抑制することを目的として脳梁離断術を行った潜因性レノックス・ガストー症候群の2症例を経験した。術後に転倒発作が消失した有効例と発作頻度に変化がみられなかった無効例について、その臨床経過と脳波所見について比較検討した。

症 例

症例1は、特別支援学校中学部に通学中の15歳の女子である。幼児期より知的発達に遅れがあり、6歳時よりてんかんを発症した。強直発作、脱力発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作などの多彩な発作型を示した。発作間欠期脳波では、1.5～2.0 Hzの遅棘徐波がみられた(図1)。種々の抗てんかん薬(VPA, PHT, CLB, ZNS, LTG, ESM)による治療を

1) 旭川医科大学小児科

2) 旭川医科大学脳神経外科

(〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1)

受けてきたが、てんかん発作はコントロールされなかった。12歳頃より転倒発作が頻発し、顔面や頭部のケガが多くなった。重度の知的障害のために、有意語の表出はなく日常生活では多くの介助を必要としていた。また、多動傾向もあり学校や家庭では患者から目を離すことはできなかった。14歳時に全脳梁離断術を受けると(図2)、1日数回あった脱力発作による転倒は完全に消失した。多動傾向も軽快して、椅子に座って授業を受けることができるようになった。学校関係者や両親は手術による治療効果に満足していたが、強直発作やミオクロニー発作の頻度には変化はなかった。術後の脳波では、両側同期性棘徐波は消失し、非同期性の多焦点性棘波へと変化していた(図1)。

症例2は、特別支援学校中学部に通学中の13歳の男子である。3歳時に強直発作を起こしててんかンを発症した。それまでの精神運動発達に遅れはなかったが、てんかンを発症してから知的退行が進行した。4歳頃より出現した脱力発作、ミオクロニー発作、非定型欠伸発作は、抗てんかん薬(VPA, LTG)による治療でコントロールされた。しかし、強直発作は1日4-

5回あり、抗てんかん薬を調整しても発作に伴い転倒することが増えてきた。強直発作と脱力発作の鑑別は、保護者が記録したビデオを参考にして行った。患者にみられた強直発作は、突然の意識消失に伴い、両上肢を伸展挙上させながら転倒する発作が10-20秒間持続し、その間は顔面紅潮するものであった。一方、脱力発作は、瞬間的に脱力し転倒する発作であった。発作間欠期脳波では、両側同期性多棘徐波がみられた(図3)。頭部MRI検査では、前頭葉に軽度の脳萎縮を認める以外に異常所見はなく、イオマゼニールSPECTでもてんかん焦点を疑う局所的集積低下は見られなかった。転倒発作を抑制することを目的に、7歳時に前2/3脳梁離断術を受けたが効果なく、8歳時には全離断術を受けた(図4)。術後の発作間欠期脳波では、両側同期性多棘徐波は消失し、非同期性の多焦点性棘波へと変化していた(図3)。しかし、強直発作は減少しなかったため、13歳時に迷走神経刺激療法を開始した。刺激の強度や頻度を調整しながら1年間治療を継続しているが、強直発作の頻度には変化がない。しかし、学校であった出来事を口ずさむなど、認知面で

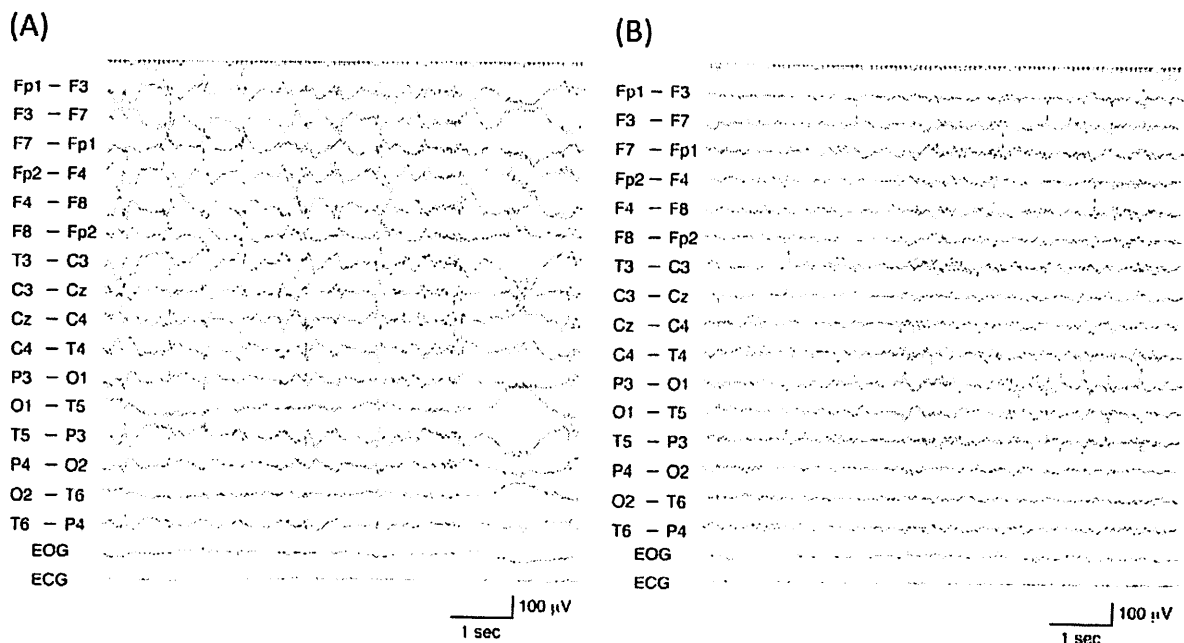


図1：脳梁離断術前後の発作間欠期脳波(症例1)

A. 1.5～2.0 Hzの両側同期性棘徐波(術前)、B. 非同期性の多焦点性棘波(術後)

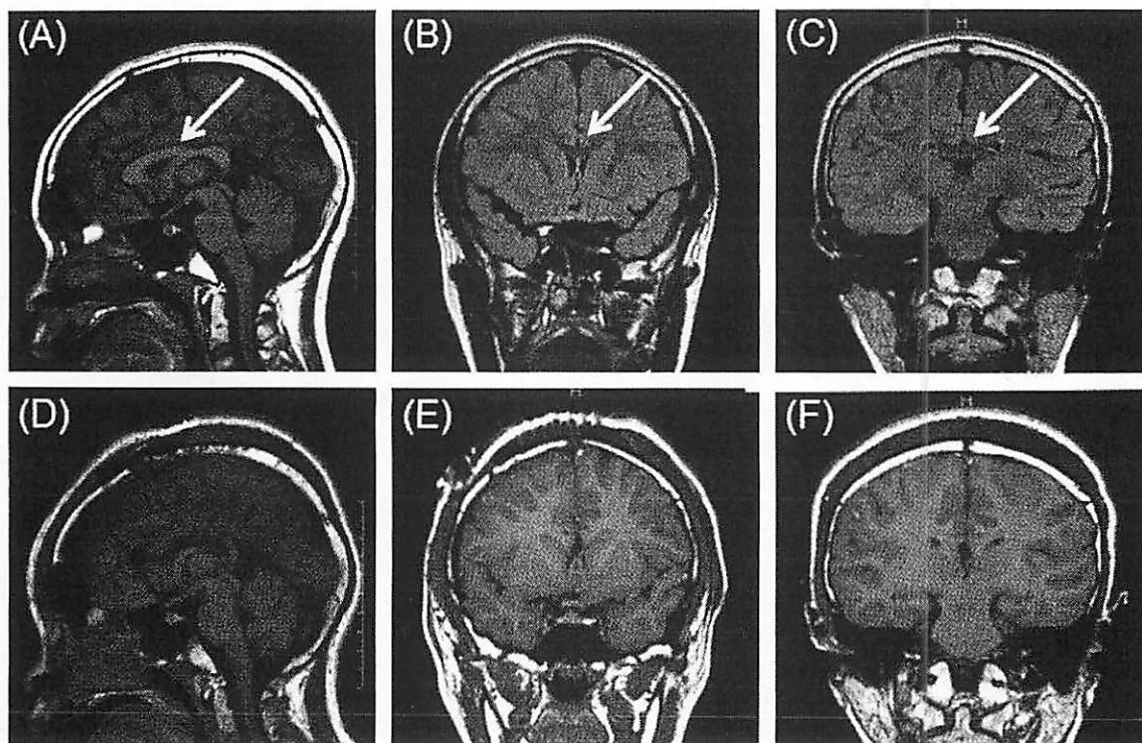


図2：脳梁離断術前後の頭部MRI（症例1）

一期的に全脳梁離断術が行われた（A, B, C: 術前、矢印は脳梁を示す、D, E, F: 術後）。

の変化がみられている。

考 察

脳梁離断術は、左右の大脳半球を連絡する交連線維である脳梁を離断して発作波の伝播を抑制することによって、てんかん発作を軽減・抑制する治療法である。焦点切除術が適応とならない難治性てんかん症例に対して考慮されるが、特に転倒発作を伴う症例がよい適応と考えられている²⁻⁴⁾。全脳梁離断を行うと、80%以上の症例で転倒発作は消失する^{5, 6)}。レノックス・ガストー症候群の患者にみられる転倒発作の本態は、強直発作、脱力発作、ミオクロニー発作と様々である。症例1は、脱力発作に伴い転倒することが多く、このような転倒発作は脳梁離断術後に完全に消失した。しかし、症例2は強直発作に伴い転倒することが多く、脳梁離断術後も転倒発作の頻度は減少しなかった。このように脳梁離断術の効果はてんかん発作型により異なり、脱力発作に対して最も効果的であ

る^{4, 7)}。この事実は、レノックス・ガストー症候群でみられる全般発作における脳梁の果たす役割は、発作型により異なるということを示唆している。

脳梁離断術後の発作予後へ及ぼす要因に関する検討が行われ、術前の脳波検査にて両側同期性の突発性異常波が認められる場合には、最も発作抑制が期待できると報告されている^{2, 3)}。しかし、術後の脳波所見では、両側同期性発作波の減少や発作波の一侧半球への限局化などの変化がみられるが、このような脳波変化と術後の臨床効果との間には必ずしも一定した関連性は認められていない^{8, 9)}。我々が経験した2症例においても、術後の脳波では両側同期性棘徐波は消失し、非同期性の多焦点性棘波へと変化していた。脳梁は両側に生じた発作波の同期化に関与していたと考えられるが、症例2の強直発作に伴う転倒が減少しなかったことを考えると、脳波所見の変化と発作予後との関連は少ないと思われた。Kwanらは、脳梁離断術を受け

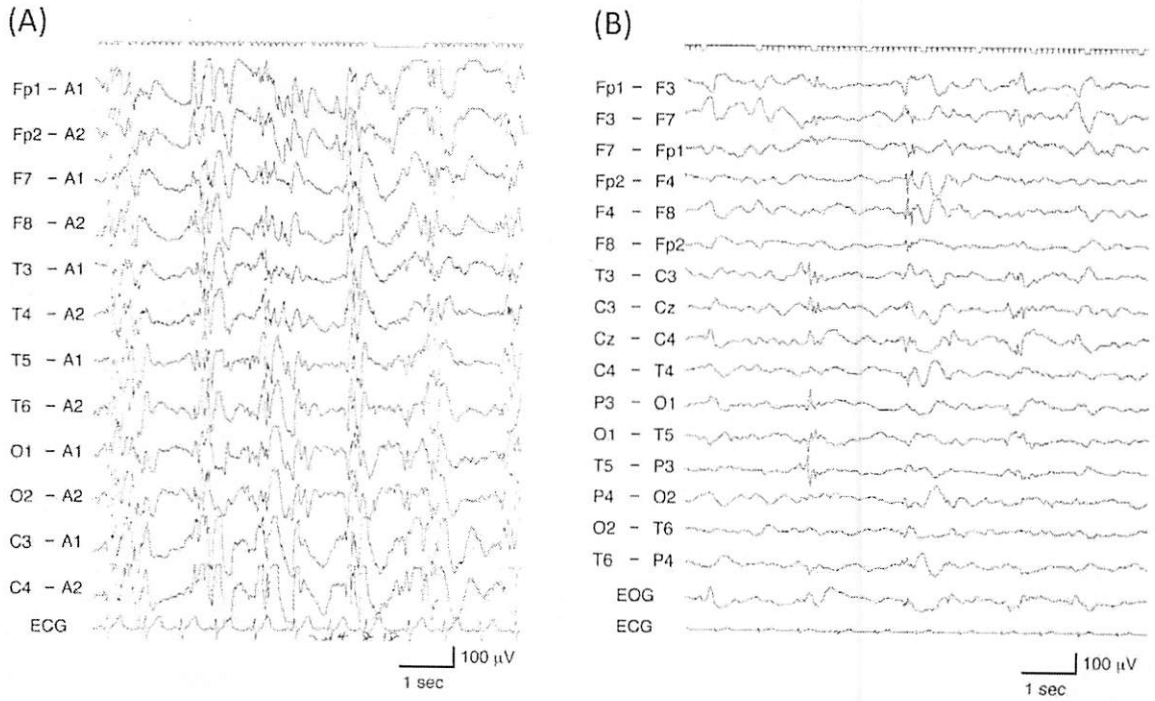


図3：脳梁離断術前後の発作間欠期脳波（症例2）

A. 両側同期性の遅多棘徐波（術前）、B. 非同期性の多焦点性棘波（術後）

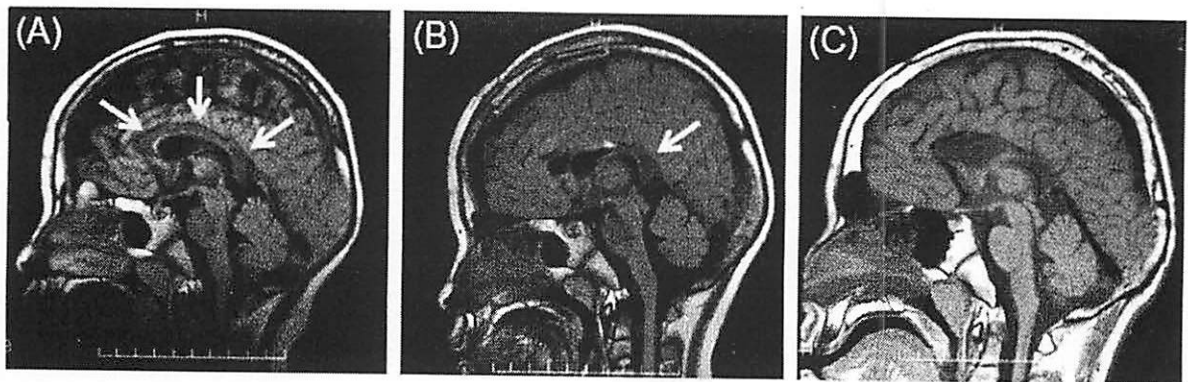


図4：脳梁離断術前後の頭部MRI（症例2）

二期的に脳梁離断術が行われた（A：術前、B：7歳時に前2/3脳梁離断、C：8歳時に全脳梁離断）

た48例の術中皮質脳波記録と予後との関連を検討し、脳波所見の変化から手術後の発作予後は予測できないと報告している¹⁰⁾。一方、症例1にみられた脱力発作に伴う転倒は脳梁離断術後に完全に消失したことより、脱力発作による転倒は脳梁を介した左右大脳半球のてんかん活動の同期化と関連があるように思われた。

脳梁離断術後には、てんかん発作の減少・抑制ばかりでなく、注意力や認知機能など他の脳機能も改善することが知られている^{5, 11, 12)}。症例1は術前には著しい多動傾向がみられたが、術後には椅子に座って授業を受けられるように改善がみられた。しかし、このような行動面の改善は、症例2にはみられなかった。症例1でみられた行動面の改善は、脳梁離断の直接的効果ではなく、おそらくけいれん発作が減少したことによる2次的な効果と考えることができる。高次脳機能の改善は、手術時年齢が低く、手術までの発作持続期間が短い小児例で期待されると報告されている^{3, 13)}。したがって、薬物治療では発作コントロールが困難な難治性と診断されたら、できるだけ早期に手術を考慮すべきと考える。

焦点切除術が適応できない難治性てんかんの緩和治療として、脳梁離断術のみならず迷走神経刺激療法も考慮することができる。迷走神経刺激療法では、治療を継続することで徐々に発作抑制効果が高まり、2年以上治療を継続した患者のおよそ半数で発作頻度は50%以上減少する¹⁴⁾。脱力発作による転倒には、脳梁離断術がより効果的ではあるが、その他の発作型に対する有効率には両者で明らかな差はない⁷⁾。迷走神経刺激療法では、開頭手術が不要であり、無効と判断されれば刺激を中止できるという可逆性がある。どちらの治療法を優先して選択するかは、患者のQOLへ及ぼす影響が大きな発作型を考慮したうえで、手術に関連するリスクを個別に評価して行う必要がある。

文 献

- 1) Oguni H, Hayashi K, Osawa M. Long-term prognosis of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl 3) : 44-47
- 2) Reutens DC, Bye AM, Hopkins IJ, Danks A, Somerville E, Walsh J, et al. Corpus callosotomy for intractable epilepsy: seizure outcome and prognostic factors. *Epilepsia* 1993; 34: 904-909
- 3) Kim DS, Yang KH, Kim TG, Chang JH, Chang JW, Choi JU, et al. The surgical effect of callosotomy in the treatment of intractable seizure. *Yonsei Med J* 2004; 45: 233-240
- 4) Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, Camara RB, Seda L, Baldauf CM, et al. Extended, one-stage callosal section for treatment of refractory secondarily generalized epilepsy in patients with Lennox-Gastaut and Lennox-like syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 371-374
- 5) Machara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia* 2001; 42: 67-71
- 6) Shimizu H. Our experience with pediatric epilepsy surgery focusing on corpus callosotomy and hemispherotomy. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 1) : 30-31
- 7) Lancman G, Virk M, Shao H, Mazumdar M, Greenfield JP, Weinstein S, et al. Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis. *Seizure* 2013; 22: 3-8
- 8) Oguni H, Andermann F, Gotman J, Olivier A. Effect of anterior callosotomy on bilaterally synchronous spike and wave and other EEG discharges. *Epilepsia* 1994; 35: 505-513
- 9) Matsuzaka T, Ono K, Baba H, Matsuo M, Tanaka S, Kamimura N, et al. Quantitative EEG analyses and surgical outcome after corpus callosotomy. *Epilepsia* 1999; 40: 1269-1278
- 10) Kwan SY, Lin JH, Wong TT, Chang KP, Yu CH. Prognostic value of electrocorticography findings during callosotomy in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure* 2005; 14: 470-475
- 11) Rathore C, Abraham M, Rao RM, George A, Sankara Sarma P, Radhakrishnan K. Outcome

- after corpus callosotomy in children with injurious drop attacks and severe mental retardation. *Brain Dev* 2007; 29: 577-585
- 12) Yonekawa T, Nakagawa E, Takeshita E, Inoue Y, Inagaki M, Kaga M, et al. Effect of corpus callosotomy on attention deficit and behavioral problems in pediatric patients with intractable epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 697-704
- 13) Liu SY, An N, Fang X, Singh P, Oommen J, Yin Q, et al. Surgical treatment of patients with Lennox-Gastaut syndrome phenotype. *The Scientific World Journal* 2012; Article ID 614263: 10 pages
- 14) Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller E, Carlson C, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS>10years. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 478-483

Summary

Clinical outcome after corpus callosotomy in two patients with Lennox-Gastaut syndrome

Satoru Takahashi¹⁾, Naoya Matsumoto¹⁾, Akie Okayama¹⁾, Akiko Araki¹⁾, Masao Sato²⁾, Kyosuke Kamada²⁾, Hiroshi Azuma¹⁾

1) Department of Pediatrics, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan

2) Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan

Lennox-Gastaut syndrome is a form of severe epilepsy that begins in childhood. It is characterized by multiple types of seizures and intellectual disability. Many affected individuals have tonic or atonic drop attacks, which can result in falls that cause serious or life-threatening injuries. Corpus callosotomy is a palliative surgical procedure that can be considered for some patients with intractable seizures who are not candidates for focal resective surgery. Drop attacks have been reported as the most responsive seizure type after callosotomy. Here, we report the clinical outcome in two patients with Lennox-Gastaut syndrome who underwent total corpus callosotomy for their frequent drop attacks. The extent of callosotomy determined by intraoperative neuronavigation was confirmed by postoperative MR images. One subject showed complete arrest of atonic drop attacks while tonic drop attacks in another subject continued to occur as frequently as before the callosotomy. Postoperative EEGs in both patients revealed diminishment of bilateral synchrony of the epileptic discharges, suggesting that blockage of synchrony of epileptic discharges did not predict the better postoperative prognosis. These facts suggest that corpus callosum may play a distinct role in the generation of tonic or atonic seizures in Lennox-Gastaut syndrome.

Key words: Lennox-Gastaut syndrome, corpus callosotomy, drop attack, seizures, surgery