



Title	海馬硬化を伴う側頭葉てんかんにおける非手術症例の長期予後についての研究
Author(s)	栗田, 紹子
Citation	北海道大学. 博士(医学) 乙第7010号
Issue Date	2017-03-23
DOI	10.14943/doctoral.r7010
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/65954">http://hdl.handle.net/2115/65954</a>
Type	theses (doctoral)
Note	配架番号 : 1691
File Information	Tsugiko_Kurita.pdf



[Instructions for use](#)

# 学 位 論 文

海馬硬化を伴う側頭葉てんかんにおける非手術症例の長期予後  
についての研究

(Studies on long-term Outcome of non-surgically  
treated patients with temporal lobe epilepsy  
with hippocampal sclerosis)

2017年3月

北 海 道 大 学

栗 田 紹 子



# 学 位 論 文

海馬硬化を伴う側頭葉てんかんにおける非手術症例の長期予後  
についての研究

(Studies on long-term Outcome of non-surgically  
treated patients with temporal lobe epilepsy  
with hippocampal sclerosis)

2017年3月

北 海 道 大 学

栗 田 紹 子

## 目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
緒言	2 頁
略語表	4 頁
方法	5 頁
結果	9 頁
考察	17 頁
総括および結論	23 頁
謝辞	24 頁
引用文献	25 頁

## 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Kurita T, Sakurai K, Takeda Y, Horinouchi T, Kusumi I: Very Long-Term Outcome of Non-Surgically Treated Patients with Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis: A Retrospective Study. PLoS ONE, 11: e0159464, 2016
2. Kurita T, Sakurai K, Takeda Y, Kusumi I: Pilomotor seizures in temporal lobe epilepsy: A case report with sequential changes in magnetic resonance imaging. Epilepsy Behav Case Rep, 1: 142-145, 2013
3. Takeda Y, Kurita T, Sakurai K, Shiga T, Tamaki N, Koyama T: Persistent déjà vu associated with hyperperfusion in the entorhinal cortex. Epilepsy Behav, 21:196-199,2011

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Kurita T, Sakurai K, Takeda Y, Koyama T: Long-term follow up of non-surgical temporal lobe epilepsy patients with mesial temporal sclerosis, 9<sup>th</sup> European Congress on Epileptology, 30 June 2010, Rhodes
2. 栗田 紹子、武田 洋司、櫻井 高太郎、小山 司：単純部分発作群発により MRI にて海馬に可逆的な信号変化がみられた一症例. 第4回てんかん学会北海道地方会, 2009年9月26日, 札幌
3. 武田洋司 櫻井高太郎 栗田紹子 小山 司：MRI 上の海馬硬化所見を伴うてんかん. 第42回てんかん学会, 2008年10月19日, 東京

## 緒言

新規に発症したてんかん患者において、適切な薬物療法がおこなわれた場合の発作抑制率は 60-70%といわれている<sup>1</sup>。特発性と比較すると症候性の方が難治に経過しやすいが、症候性局在関連てんかんの中でも薬物療法に反応しにくいサブタイプの一つとして海馬硬化を伴う側頭葉てんかん (temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis、以下 TLE-HS) があげられる<sup>2</sup>。TLE-HS は側頭葉外側皮質を含む新皮質に焦点をもつてんかんとは異なるてんかん症候群であり、2010 年の国際抗てんかん連盟によるてんかん発作およびてんかんを体系化するための用語と概念の改訂の提言では明確な特定症状群の一つとして位置づけられている<sup>3</sup>。

TLE-HS は、幼児期に複雑熱性けいれんの既往がみられることがしばしばであり、てんかんの家族歴を伴うこともある。小児期から青年期にてんかん発作が顕在化することが多い。臨床的発作症状としては、自律神経症状や精神症状、嗅覚・聴覚症状など、また epigastric sensation といわれる上行する腹部不快感が典型的である単純部分発作 (simple partial seizure, 以下 SPS)、一点凝視、動作停止し、口部自動症といわれる咀嚼、舌なめずりのような食機能運動に始まり、身振り自動症、徘徊のような歩行自動症を呈することもある複雑部分発作 (complex partial seizure、以下 CPS) が主体であり、二次性全般化発作 (secondarily generalized tonic-clonic seizures (sGTC)) に至ることは多くない。

TLE-HS では、海馬、海馬傍回、扁桃体などの側頭葉内側構造に神経細胞の脱落、グリアの増殖などを伴う海馬硬化 (hippocampal sclerosis, 以下 HS) を伴う。側頭葉てんかんではその他に皮質形成異常や腫瘍性病変が病因となりうるが、HS がもっとも多い<sup>4,5</sup>。HS の画像上の特徴としては、magnetic resonance imaging(MRI) の T2 強調画像、fluid attenuated inversion recovery(FLAIR)画像で一側の海馬を中心とする側頭葉内側構造が高信号を呈し、およそ 70-80%の症例では海馬萎縮を伴う<sup>6,7</sup>。TLE-HS の MRI 評価では側頭葉内側構造を評価しやすい冠状断を撮像することが推奨される。

このてんかん症候群は抗てんかん薬治療への反応性は乏しく難治に経過するが、一方で側頭葉前方切除術、選択的海馬扁桃体摘出術などのてんかん外科手術によって 6 割から 8 割の症例で発作が抑制されると報告されている<sup>8-15</sup>。TLE-HS における手術群と薬物療法群の無作為化比較試験の結果<sup>9</sup>

では、外科手術の方が有意に1年後の発作抑制率が高かった。手術症例の長期予後については調査によってばらつきがあるが、約半数は10年にわたり発作抑制を維持できると報告されている<sup>16-18</sup>。本邦での調査でも術後発作転帰の評価であるEngelの分類においてClass I（発作消失）、Class II（ほぼ発作消失）が合計で90%と好成績である<sup>19</sup>。

これらの外科手術と薬物療法の発作抑制成績の比較からは、TLE-HSについては、2ないし3種の抗てんかん薬治療に反応しなかった時点で手術が推奨される。繰り返すてんかん発作は受傷や合併症のリスクが高く、死亡率をあげるため<sup>20,21</sup>、てんかん外科手術のメリットとして、合併症の減少、平均寿命の延長、神経心理学的プロフィールの改善などが報告されており<sup>20-24</sup>、術前に比べて生活適応を改善させることが期待される。しかしながら様々な理由により手術に至らない症例も存在する。医療的な理由としては、側方性の未決定、両側の病変<sup>25-27</sup>、合併する精神症状<sup>28-30</sup>があげられる。それ以外には経済的な理由、近隣に外科手術可能なてんかん専門施設がないなどの地理的・社会的な理由、あるいは単純に患者側の手術に対する拒否で同意が得られないということもある<sup>31-33</sup>。悪性腫瘍などの生命予後にかかわる病因とは異なるため、手術適応によらず患者が手術を受けないという選択をすることも少なくない。

TLE-HSの非手術例に関する先行研究では、平均1-2年程度の観察期間の中での発作頻度の報告が多い<sup>9,15,34</sup>。長期予後の研究報告は少なく<sup>10,35</sup>、10年以上にわたる長期予後の経過については知られていない。また、先行研究では研究デザインから対象患者は外科手術の適応者となっており、抗てんかん薬による治療が効果なく発作が抑制されていないという前提からは発作抑制率は低くなる傾向にあった。

今回の研究では、様々な理由で外科手術を受けなかったTLE-HS患者の10年以上にわたる治療経過における長期予後について調査した。対象患者は外科手術適応例に限らず、TLE-HSをすべて含めたため、より自然の臨床経過を反映した結果となった。また、これらの症例の発作予後に関連する因子を検討し明らかにすることができた。



## 略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

CPS	complex partial seizures
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
HS	hippocampal sclerosis
MRI	magnetic resonance imaging
PET	positron emission tomography
QOL	quality of life
sGTC	secondarily generalized tonic-clonic seizures
SPECT	single-photon emission computed tomography
SPS	simplex partial seizures
TLE	temporal lobe epilepsy
TLE-HS	temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis

# 1. 方法

## 1.1 対象症例

本研究は後方視的調査としておこなっており、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認の下で行われている。対象患者は 1781 名の北海道大学病院精神科神経科てんかん外来(以下、当科)データベース(1947 年～2011 年)から、以下の選択基準に合致する症例を抽出した。

- a) 一定期間のてんかん専門治療が行われていることを担保する目的で、10 年以上北海道大学病院精神科神経科てんかん外来で診療継続されている症例。
- b) 病歴およびてんかん発作の臨床症候が側頭葉てんかんとして矛盾しないもの(例: *déjà-vu*、*jamais-vu* のような記憶に関する、あるいは *epigastric sensation*、あるいは不安や恐怖感などの精神の変容を伴う SPS。それにひき続き、あるいは前兆なく生じる CPS、口部自動症、衣服をまさぐるなどの上肢の身振り自動症、あるいは対側上肢のジストニアを伴う)。
- c) HS が MRI 画像で明らかであること、所見は後述。
- d) 過去にてんかん外科切除術を受けていないこと。

そのうち以下のいずれかを含むものは除外した。

- a) 側頭葉以外の発作起源を疑わせる所見を伴う発作(例えば視覚性、運動症状のみ、感覚症状のみの SPS など)をもつ症例。
- b) 発作時あるいは発作間欠期の脳波、MRI、その他脳機能画像で側頭葉てんかんと矛盾する以下の例のような所見がある。
  - ・頭部外傷、脳炎、その他 HS 以外の器質病変の存在
  - ・発作間欠時脳波において両側同期性、全般性、あるいは側頭部以外の領域に繰り返すてんかん性突発波の存在
  - ・発作時脳波が側頭部以外に起始する場合
  - ・single-photon emission computed tomography (SPECT)、positron emission tomography (PET)における側頭部以外の局所的な所見

## 1.2 臨床検査所見

### 1.2.1 MRI における海馬硬化所見

MRI は 1.5-Tesla scanner (MR Systems Achieva, Philips)を使用して施行

された。当院におけるてんかん患者の MRI 画像は、側頭葉内側構造物を視覚的に適切に検出できるように T1 強調画像、T2 強調画像、FLAIR 画像の水平断、FLAIR 画像の冠状断がルーティンで行われている。

MRI 画像上での HS の定義としては先行研究にならい<sup>10</sup>、以下のようにした。

- a) T1 強調画像、FLAIR 画像での海馬萎縮がみられること
- b) T2 強調画像および FLAIR 画像で側頭葉内側の信号上昇がみられること
- c) T1 強調画像での側頭葉内側構造の不明瞭化

専門のてんかん診療医と神経放射線科医が MRI 画像を読影し、HS の有無、その側方性を決定した。他の病変、たとえば皮質形成異常、腫瘍、炎症などを疑わせる所見があった場合には除外した。

### 1.2.2 脳波検査

それぞれの患者は、国際 10-20 法に従って撮像された脳波所見で評価されていた。発作時の律動波、発作間欠時の棘波、鋭波が側頭部に認められた場合に、側頭葉てんかんと一致する症例であると判断した。

### 1.2.3 その他の脳機能画像検査

術前精査を受けた症例では下記の脳機能画像を施行されていた。これらの脳機能画像は側頭葉底部や内側に血流低下、代謝低下、結合低下などの所見があるものは側頭葉てんかんと一致する症例と判断した。

<sup>99m</sup>Tc-ethyl-cysteinate-dimer(ECD)-single-photon emission computed tomography(SPECT), <sup>123</sup>I-iomazenil(IMZ)-SPECT, <sup>123</sup>I-iodoamphetamine(IMP)-SPECT, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose(FDG)- positron emission tomography (PET), <sup>11</sup>C-flumazenil(FMZ)-PET.

## 1.3 評価項目

### 1.3.1 てんかん発作頻度による分類

主治医による診療カルテの記載、患者による自記式のてんかん発作記録表(カレンダー様式で 1 日を 4 分割しており、発作があった時間帯にマークを記載する表であり、日常臨床の中で利用される)により、直近 2 年間のてんかん発作頻度を調査した。SPS、CPS、sGTC のそれぞれの発作回数をカウントし、発作が完全に抑制されている、あるいは SPS と捉えられる前兆のみである患者(上述の Engel の分類における Class I に相当する)をグループ 1 に分類した。直近 2 年以内に

CPS あるいは sGTC という意識減損を伴う発作を起こしている症例はグループ 2 に分類した。

### 1.3.2 発作頻度の経年変化について

診療カルテの記載から、てんかん発作が抑制されている群であるグループ1において最終発作からの経過年数を調べた。また発作抑制につながったと判断される要因について調査した(例;抗てんかん薬変更や増量など)。てんかん発作が抑制されていない群であるグループ2においては当科診療継続期間中の発作頻度の変遷について調査した(例;不変、徐々に減少、増悪、再燃)。

### 1.3.3 その他の臨床的調査項目

性別、調査時年齢、発症時年齢、てんかん罹病期間、MRI 画像での HS の側方性、熱性けいれんの有無、sGTC の有無、調査時点までの服用歴のある抗てんかん薬数をカルテから調査した。また、てんかん精神病の有無も調査した。なお、本研究におけるてんかん精神病はてんかん治療中に発生した幻覚妄想、興奮、攻撃性など、いわゆる統合失調症様の精神症状を伴うものと定義した。また、抗てんかん薬治療を始める前の発症時発作頻度について調べ、1 週間に 1 回以上であったか、1 回未満であったかに分類した。

また、診療カルテからわかる範囲でてんかん外科手術を選択しなかった理由についても調べた。また、外科手術の適応患者であったかどうかの判断のために、術前精査(長時間脳波・ビデオ同時モニタリングによる発作時脳波の捕捉、PET、SPECT の脳機能画像、脳磁図、神経心理学的検査など)を受けているかどうかも調べた。

### 1.3.4 社会生活への適応についての評価

対象患者の社会生活への適応についても調査した。評価項目としては、最終学歴、雇用状況、生活保護等の社会資源の活用、婚姻歴、女性に関しては出産の有無とした。

## 1.4 統計学的調査

上記の臨床的調査項目および社会生活への適応についての評価項目については、グループ1とグループ2の2群で比較検討した。

調査時年齢、発症時年齢、てんかん罹病期間、服用抗てんかん薬数については平均値を Student's t-test で検定した。性別、HS の側方性、熱性けいれんの

有無、sGTCの有無、発症前てんかん発作頻度(週1回以上/1回未満)、てんかん精神病の有無、てんかん外科術前精査後にてんかん外科手術適応症例と判断された患者数については、群間比較に Fisher の正確確率検定の両側検定を使用した。P 値 0.05 未満を統計学的有意とした。患者情報に関しては、解析前に匿名化して特定できないようにした。

## 2. 結果

### 2.1 対象患者の背景

41人の症例が上述の選択基準に合致した。対象患者の背景について表2.1に示す。

性別	男性13例、女性28例
調査時年齢	53.1±12.5 歳
発症時年齢	12.2±11.0 歳
てんかん罹病期間	40.5±12.3 年
HSの側方性	左側17例、右側22例、両側2例
熱性けいれんの既往	21 例
sGTCの有無	30 例
平均診療継続年数	27.3±13.0 年

表2.1 対象患者41名の臨床背景

男性 13 例 (32%)、女性 28 例(68%)と女性症例が多く含まれた。平均発症時年齢は 12.2±11.0 歳であり TLE-HS の好発年齢と一致した。調査時点での平均罹病期間は 40.4±12.3 年、当科てんかん外来における平均診療継続期間は 27.3±13.0 年とかなり長期にわたって治療継続している症例が対象となった。17 例 (41%) の患者は左 HS、22 例 (54%) は右 HS を認め、残りの 2 例は両側性の HS が確認された。21 人 (51%) の患者は熱性けいれんの既往があった。30 人 (73%) の患者は sGTC を 1 回以上経験していた。抗てんかん薬による薬物療法で発作抑制が得られていない患者においては、医師より治療プランの一つとして外科治療について提示されたが、個々の理由によりてんかん外科治療を選択しなかった。

### 2.2 直近 2 年間の発作頻度による分類

図 2.2 に発作頻度を示したグラフを示す。縦軸に直近 2 年間における

CPS の回数を示し、横軸は症例を発作が多かった順に並べている。

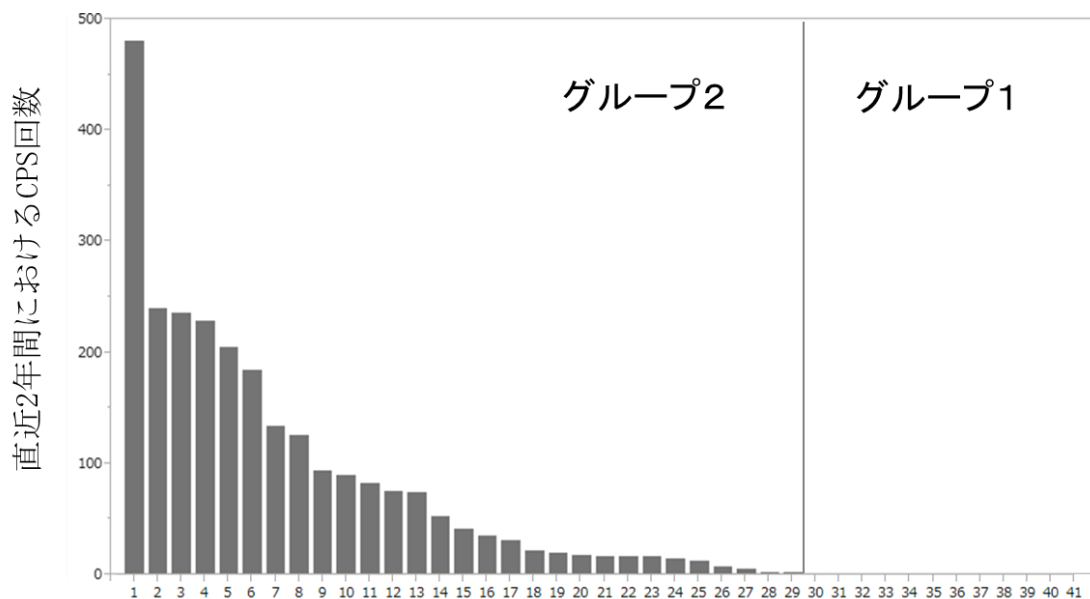


図 2.2 直近 2 年間の CPS 回数

各症例の直近 2 年間の CPS 回数を測定し、発作頻度の多い順に左から並べている。2 年間に CPS が出現していない症例をグループ 1、1 回以上の CPS が出現した症例をグループ 2 に分類した。

CPS 抑制が得られた群であるグループ 1 には 12 例 (29%) の患者が含まれた。CPS が抑制されていない群であるグループ 2 には 29 例 (71%) の患者が含まれた。グループ 2 の 29 例のうち 12 例ではてんかん発作は月に 1 度未満であり、のこりの 17 例では月に 1 回以上のでんかん発作がのこっていた。

### 2.3 グループ別の臨床的特徴

それぞれのグループにおける臨床的特徴の比較を表 2.3 に提示した。

	グループ 1 (n=12)	グループ 2 (n=29)	P 値 *P<0.05
性別	男性 4 例 女性 8 例	男性 9 例 女性 20 例	1.0000
調査時年齢 (歳)	59.2±15.0	50.5±11.0	0.0468*
発症時年齢 (歳)	13.0±13.5	11.8±10.0	0.7600
てんかん罹病期間 (年)	45.3±16.1	38.4±10.0	0.1080
HS の側方性	左側 5 例 右側 7 例	左側 12 例 右側 15 例 両側 2 例	1.0000
熱性けいれんの既往	5 例	16 例	0.5055
sGTC の有無	9 例	21 例	1.0000
発症時発作頻度			0.0328*
週に 1 回以上	1 例	13 例	
週に 1 回未満	11 例	16 例	
服用歴のある抗てんかん薬数 (剤)	3.5±1.6	5.5±1.9	0.0024*
てんかん精神病の合併	1 例	9 例	0.2313
術前精査の有無	0 例	7 例	0.0850

表 2.3 臨床的特徴の 2 群間の比較

各臨床因子について、グループ 1 とグループ 2 に分類し 2 群間の比較を行った。P 値 0.05 未満を有意水準とした。

グループ 1 の患者の平均調査時年齢はグループ 2 と比較すると有意に高かった (p=0.0468)。性別、罹病期間、発症時年齢、HS の側方性、熱性けいれんの既往、sGTC の有無に関して統計学的有意差はなかった。グループ 2 の患者の方が発症時に週 1 回以上のてんかん発作が認められた症例が多く含まれ、治療開始前発作頻度が有意に多かった (p=0.0328)。グループ 2 の患者の方がてんかん精神病を呈したものは多く含まれていたが、統計学的な有意差は得られなかった。



てんかん外科手術の適応があるかどうかを判断するには、長時間ビデオ脳波同時モニタリングを含む術前精査を施行する必要があるが、多くの患者は入院のうえで精査を受けることにも同意していなかった。そのため、術前精査を受けたうえで外科手術の適応患者であると確定した症例は、グループ 2 のうちの 7 人のみであった。

その他の要素では、2 群間で有意差があったのは、この調査までに服用した抗てんかん薬数であった。これは、過去に服用した抗てんかん薬と調査時点で服用していた抗てんかん薬の総計として示している。グループ 2 の症例は  $5.5 \pm 1.9$  剤の抗てんかん薬を服用したことがあるのと比較し、グループ 1 では  $3.5 \pm 1.6$  剤であった ( $p=0.0024$ )。調査時点で服用中であった抗てんかん薬数に限ると、グループ 1 では  $1.3 \pm 0.9$  剤であり、グループ 2 では  $2.1 \pm 0.8$  剤 であり、グループ 1 の方が有意に少なかった ( $p=0.0083$ )。

## 2.4 非手術治療の選択

てんかん外科治療を選択しなかった理由のうちのもっとも多いものは手術の拒否の 24 例であり、そのうち術前評価も受けなかったものが 19 例であった。その他では、6 例が経済的な負担を理由に外科手術を選択しなかった。また、6 例はてんかん発作が重篤ではないことが要因であり、発作頻度がまれであるか単純部分発作のみであり、外科治療までは検討されなかった。1 例は両側の HS という医学的な理由であり、残りの 4 例は心理社会的な要因であった。そのうち精神症状の合併が理由であったのは 1 例であり、幻覚・妄想を主体とした発作間欠時のてんかん精神病であった。詳細な内訳は表 2.4 に示す。

手術拒否 術前評価前	19例
手術拒否 術前評価後	5例
経済的理由 術前評価前	4例
経済的理由 術前評価後	2例
発作頻度がまれ	4例
ほぼ単純部分発作のみ	2例
両側性のHS	1例
心因性非てんかん発作の合併	1例
精神症状の合併	1例
重篤な精神遅滞	1例
理解不十分	1例

表2.4 てんかん外科治療を行わなかった理由

## 2.5 発作頻度の経年的変化

Follow-up 期間中のでんかん発作頻度の変化について示す。グループ 1 における最終発作から調査時点までの平均経過年数は  $14.29 \pm 10.30$  年であった。グループ 1 の 12 例中、10 年以上の発作抑制が得られていたのは 8 例であり、最も長い症例では 38 年間の発作抑制が得られていた。発作抑制に至るきっかけとなったと考えられる要因について表 2.5.1 に示す。

最終発作からの経過年数	発作抑制に至った要因
38年	抗てんかん薬増量後
25年	発作がまれ
23年	1剤目の抗てんかん薬で抑制
15年11か月	1剤目の抗てんかん薬で抑制
15年10か月	抗てんかん薬変更後
13年1か月	抗てんかん薬増量後
10年2か月	抗てんかん薬変更後
10年2か月	抗てんかん薬変更後
8年4か月	抗てんかん薬変更後
7年6か月	徐々に減少
2年3か月	徐々に減少
2年1か月	徐々に減少

表2.5.1 グループ1の12例における発作抑制の要因

発作抑制に至る直前のイベントとしては、6例で抗てんかん薬の変更あるいは増量であり、薬物療法の効果と考えられた。1剤目の抗てんかん薬で発作が抑制されたのは2例であり、治療内容の変更なしに徐々に発作が減少した症例が3例であった。1例は発症時から発作がまれであり、治療開始後しばらくして1度てんかん発作が出現しているが、その後再び長年にわたり抑制されていた。

次に、グループ2における follow-up 期間中の発作頻度の変化について、図2.5.2のグラフに示す。

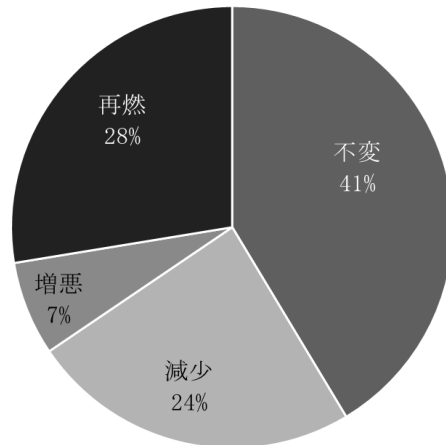


図 2.5.2 グループ 2 の経年発作変化

12 例（41%）では薬物療法を継続していても発作頻度はほぼ不変のまま  
で持続していた。8 例（28%）では一定の発作抑制された期間ののちに再燃  
を経験している。TLE-HS では比較的良好にみられる経過であり、この 8 例  
の平均発作抑制期間は  $13.9 \pm 8.4$  年であった。7 例では抗てんかん薬の変更  
なしに徐々に発作が減少しており、2 例は次第に発作頻度が増悪していた。

## 2.6 社会生活への適応に関する評価

対象患者の社会生活への適応に関する評価について、表 2.6 に示す。

	グループ1 (n=12)	グループ2 (n=29)	P 値 <i>*P&lt;0.05</i>
教育歴			0.0847
義務教育のみ	4 例 (33.3%)	9 例 (31%)	
高等養護学校	0 例 (0%)	2 例 (6.9%)	
高校	7 例 (58.3%)	7 例 (24.1%)	

短大・専門学校	0 例 (0%)	9 例 (31%)	
大学	1 例 (8.3%)	2 例 (6.9%)	
就労者	7 例 (58.3%)	6 例 (20.7%)	0.0288*
非就労者	5 例 (41.7%)	23 例 (79.3%)	
公的扶助利用者	0 例 (0%)	6 例 (20.7%)	
家事手伝い	3 例 (25%)	7 例 (24.1%)	
その他	2 例 (16.7%)	10 例 (34.5%)	
結婚歴	5 例 (41.7%)	15 例 (51.7%)	0.7337
出産経験女性	2/8 例 (25%)	9/20 例 (45%)	0.4188

表 2.6 グループ別の社会適応について

教育歴はそれぞれのグループでは異なることはなかった。しかしながら、就労できているかどうかという点では 2 群間で有意に違いがあった。グループ 1 では半数以上 (58.3%) が就労していたにもかかわらず、グループ 2 では 20.7% の症例しか就労していなかった ( $p=0.0288$ )。非就労者のうち、グループ 2 の 6 例は公的扶助を利用して生活を営んでいたが、グループ 1 では公的扶助利用者はいなかった。結婚歴、出産経験女性の数は両群で差は認められなかった。

### 3. 考察

#### 3.1. てんかん外科手術と抗てんかん薬による薬物療法の比較

TLE-HS は抗てんかん薬治療に反応しにくく難治に経過するてんかん症候群であるが、一方で外科手術の効果が最も期待できるサブタイプであるといえる。TLE-HS に対する外科治療としては前部側頭葉切除術が一般的である。手技としては、標準的側頭葉切除術、選択的扁桃体海馬切除術、前内側側頭葉切除術に分類される。現在では、Yasargil により開発された、シルビウス裂から側脳室下角に入り、外側皮質を損傷せずに扁桃体と海馬・海馬傍回の前部 30mm を摘除する選択的扁桃体海馬切除術が基本的と考えられている<sup>36,37</sup>。

てんかん外科手術と抗てんかん薬による薬物療法の発作抑制効果については、すでに明確に外科手術の優位性が示されている。Wiebe らは 80 例の TLE 患者を無作為にてんかん外科手術群と薬物療法群に割り付け、治療成績を比較している<sup>9</sup>。その結果、1 年後の時点で意識減損する発作が抑制された症例の累積割合は、てんかん外科手術群で 58%であったが、薬物療法群ではわずか 8%であった。また、てんかん外科手術群では 38%が意識を減損しない発作（前兆として自覚される）も完全に抑制されていたが、薬物療法群では完全な発作抑制は 3%にとどまった。また、自記式質問紙による生活の質（quality of life(QOL)）の評価でもてんかん外科手術群の方が薬物療法群よりも改善率が高かった。彼らは TLE-HS の患者ではてんかん外科手術の方が薬物療法よりも有意に治療成績が優れていると結論づけている。短期間の予後をみた前向き観察研究では、26 例のてんかん外科手術群と 75 例の薬物療法群を 1 年間の follow-up 期間で比較し、てんかん外科手術群では 73%の患者が発作抑制されたのに対し、薬物療法で発作が抑制された患者の累積割合は 12%であったと報告している<sup>14</sup>。

てんかん発作頻度の経年変化を調べた Salanova らの報告では<sup>8</sup>、てんかん外科手術後に完全に発作が抑制された症例は術後 1 年で 66%、5 年で 60%とわずかながらも長期に経過してから再発を起こすものも認められている。この報告では術後 2 年までに発作をおこさなかった症例の 92%はその後発作が抑制されており、術後早期に発作が抑制されれば、その後も長期にわたる寛解が期待できるという。

#### 3.2 非手術治療の選択

上述のように、TLE-HS の発作抑制効果については明らかにてんかん外

科手術の優位性が示されている。そこで、TLE-HS の治療経過の中では抗てんかん薬による治療で発作抑制が得られなかった場合に前部側頭葉切除術や選択的海馬扁桃体切除術などの外科手術が治療オプションとして推奨される<sup>38</sup>。しかしながら、実臨床の中では少なくない数の TLE-HS 患者が外科手術を受けられない、あるいは選択しないという現状もあり、その場合は抗てんかん薬による薬物療法を継続することとなる。

てんかん外科手術が施行されない医学的な理由としては、両側性の焦点<sup>25-27</sup>、てんかん発作の側方性の不一致（臨床発作様式、脳波所見、MRI 画像、機能画像の結果のばらつき）<sup>39</sup>、精神症状の合併<sup>28-30</sup>などがあげられる。さらに言えば、特に左側頭葉切除では術後の記憶力低下<sup>9,12,40</sup>があることを考えると、薬物療法で発作がコントロールされている場合には手術は侵襲的であると考えられる。選択的海馬扁桃体切除術では術後の合併症は比較的起きにくく安全であると考えられるが、外科手術においては予期せぬ出血や感染が致命的な合併症となりうる可能性は否定できず、少数ながら死亡例も存在する<sup>41</sup>。その他の理由としては、高額な画像検査・手術費用などの経済的負担、入院せざるを得ないことによる経済的損失、てんかん外科手術が可能な施設が限られていること、もっと単純に患者自身の脳の手術に対するネガティブなイメージによって左右されることもある<sup>31-33</sup>。悪性腫瘍などの生命予後にかかわる進行病変と異なり、てんかん発作と付き合いながら日常生活を送っている患者のすべてが外科手術を希望するとは限らない。時間、コスト、侵襲性などの負荷は外科手術の方が薬物療法よりも一般的に大きくなり、こういった事実も患者の外科手術に対する消極性に影響する可能性がある。

我々の調査でも、手術への拒否や経済的理由など患者側の要因で外科手術に至らなかった症例は 30 例（73%）と多数を占めており、そのうち術前評価を受けた症例は 7 例しかいなかった。つまり、ほとんどの患者は主に入院となる術前評価を受けることに対しても消極的であった。術前評価未施行の 23 例の中には検査結果によって、手術適応ではないと判断される患者が含まれている可能性も否定できない。

我々の症例で両側性の HS で手術を検討しなかった症例は 1 例であった。MRI 上で両側の HS が確認された症例でも、発作時間欠時脳波および発作時脳波が片側性であれば、片側の HS の症例と比較して外科手術の成績は劣らないという報告がある<sup>27</sup>。一方で、脳波所見が両側性の場合には平均 4 年の観察期間の中で発作が完全に抑制された症例は 45%という報告があり<sup>26</sup>、一般的な TLE-HS の治療成績より低い。なお、抗てんかん薬治療への反応

性は片側 HS と両側 HS で差はなかった<sup>25</sup>。

我々の症例では、心理社会的要因により手術を施行しなかった症例は 4 例あった。精神症状の合併により手術を施行しなかったものは 1 例であった。精神症状合併症例もてんかん外科手術を行うかどうかは議論がある。てんかん精神病の既往や合併は、外科切除後の発作抑制を悪くするリスクファクターであるという報告<sup>28-30</sup>がある一方で、発作抑制率そのものには影響を与えなかったという報告も散見される<sup>42-45</sup>。また、術前に抑うつや不安の合併があった症例のうち、半数近くは術後に改善していたという報告もあり、外科手術による発作抑制が精神症状に好影響を与える例もある<sup>46</sup>。しかし、術前に精神症状を合併していると術後の精神症状発現率は高くなり、術後の QOL に影響を与える<sup>40,46</sup>。これらを勘案すると、精神症状の合併は外科手術検討のうえで禁忌とはならないが、発作抑制のメリットと精神症状発現のリスクを評価したうえでより慎重に検討する必要があるといえる。

### 3.3 TLE-HS の非外科手術症例の長期予後に関する先行研究との比較

現在までに TLE-HS の薬物療法の長期的な予後について調査した研究は少ない。薬物療法抵抗性の難治局在関連てんかん患者について、てんかん外科手術の術前評価から平均 4.4 年の follow-up 期間で観察した研究では、21%の症例で発作が抑制されていた<sup>35</sup>。この調査では側頭葉てんかん以外の患者も含まれているため一概に比較できないが、難治性てんかんといわれる患者の中には薬物療法を継続することで発作が抑制される症例が存在する可能性を指摘している。また別の後方視的研究では、TLE-HS 患者において、平均 3.4 年の follow-up 期間中に 23.4%の患者が薬物療法により発作が抑制されたと報告している<sup>10</sup>。また、薬物療法を継続している TLE-HS 患者を 2 年間の follow-up 期間で観察した研究では、1 年以上の発作抑制を維持した患者は 25%であったという<sup>34</sup>。

今回の我々の研究は後方視的ではあるが、平均罹病期間 40.5 年、平均 follow-up 期間 27.3 年と先行研究と比較するとかなり長期の調査となっており、予後研究としては有意義であると考えられる。この長期 follow-up 期間ののちに意識減損するてんかん発作の抑制が得られた患者の割合は 29%であり、先行研究よりもやや高かった。この結果には二つの要因が想定される。まず一つの可能性としては加齢の影響があげられる。Follow-up 期間が長いと、今回の調査の対象患者の平均年齢は過去の報告<sup>34,35</sup>よりもかなり高くなっていた。それに加えて発作が抑制されたグループ 1 には、発作が



抑制されなかったグループ 2 よりも年齢が高い症例が有意に多く含まれていた。このことは年齢を重ねることにより、てんかん発作活動が自然に減弱する可能性を考えさせる。疫学調査では、新規てんかん発症率は幼児期と高齢者で高い U 字型の曲線をたどることが知られている<sup>47</sup>。高齢者にてんかん発症率が増加する要因として脳血管疾患、外傷、脳腫瘍、認知症をきたす変性疾患などの合併が加齢とともに増加することがあげられる。とくに 30～40%が脳血管疾患を背景として発症する報告されている<sup>48</sup>。しかし TLE-HS という症候群に関しては、加齢が臨床経過に与える影響は知られていない。いくつかの脳神経画像のデータでは、TLE-HS の患者において、両側前頭葉、両側側頭葉、脳梁、両側小脳半球における加齢による白質の形態学的な変化について報告されている<sup>49,50</sup>。また一方で、正常加齢者では、内側側頭葉構造物や前頭前皮質において、容積の減弱が生じていることが知られている<sup>51</sup>。こういった加齢性の脳構造の変化が慢性期の TLE-HS の患者におけるてんかん発作頻度に与える影響については解明されていない。グループ 1 では、3 人 (25%) の患者が治療法の変化なしに、自然に発作が減少して 2 年間の発作抑制が得られていた。グループ 2 では、24.1%が薬物療法を継続する中で次第に発作が減少しており、このタイプの発作頻度の変化は今後注目して観察すべきと考えられる。

一方で、グループ 1 の中で 10 年以上の長期にわたり発作抑制が得られているのはわずか 8 名であった。そして、グループ 2 の患者のうちの 8 名は一定期間の発作抑制期間の後に発作が再燃していた。従って、我々は現在てんかん発作が抑制されている患者であっても、常に再燃の可能性を警戒しながら治療を継続しなくてはならない。

先行研究と比較して、発作抑制率が高かったもう一つの要因としては対象患者の選択基準があげられる。過去の報告の対象患者はてんかん外科手術の術前評価を受けた難治性の TLE-HS に限られていた<sup>9,10,14,15,35</sup>。我々の調査では、MRI で HS が確認される症例をすべて含めており、必ずしもてんかん外科手術を考慮するような難治性の症例に限っていないため、より非手術群の自然経過に近いてんかん発作抑制率が得られたと思われる。2 年以上発作が抑制されている 101 人の TLE 患者の脳 MRI を調べた研究では、38.6%の症例で片側の HS がみられたと報告されている<sup>52</sup>。このように、TLE-HS 自体が難治化する症例と比較的予後良好な症例が含まれる不均一な症候群の可能性がある。

### 3.4. てんかん発作の長期予後に影響する因子

今回の研究では、長期予後と最もよく関連していたのは、薬物療法導入前のてんかん発作頻度であった。治療開始前に週に 1 回以上のてんかん発作があった症例は、グループ 2 に有意に多く含まれていた。この結果は、発症時のてんかん発作活動が多い方が、その後の発作コントロールを困難にするという、過去の研究と一致する<sup>53-56</sup>。この相関は TLE-HS においては早期に治療介入する必要があるということ強く支持するものである。

先行研究においては TLE-HS の予後不良に関連する因子として、早い発症年齢、頭部外傷の既往、知的障害の存在、女性、熱性けいれんの既往、発作間欠期脳波異常などがあげられている<sup>57,58</sup>。また、一時的に寛解した症例、発症後早期に寛解した症例、てんかん性脳波異常がない方が予後良好であるという報告もある<sup>59</sup>。TLE-HS の患者において、早期に抗てんかん薬抵抗性を同定することで、外科治療の介入を早めることができれば、その後の合併症、死亡率、認知機能や QOL の低下を予防することにつながると考えられる<sup>60</sup>。なお、TLE-HS 患者の外科手術後の発作抑制に関する予後予測因子としては、片側のてんかん性脳波異常、罹病期間、高齢患者、上肢の強直肢位、sGTC などが関連するという報告が散発性にみられるが<sup>61-64</sup>、一致した見解を得るまでには至っていない<sup>65</sup>。

今回の研究でその他に 2 群間で差が認められた因子は服用抗てんかん薬数であった。グループ 2 の患者は過去に有意に多くの抗てんかん薬の服用歴があり、調査時点での服用抗てんかん薬数もグループ 1 と比較すると多かった。グループ 2 は発作が抑制されていない難治の症例が含まれていることを考えると、薬物療法の強化を要したというのは十分に考えられる理由である。この結果は、ほとんどのてんかん症候群は 1 剤目か 2 剤目の抗てんかん薬で発作はコントロールされるものであり、3 剤目以降になると発作抑制の可能性は著しく低くなるという過去の報告とも一致するものである<sup>1</sup>。よって、TLE-HS の症例では 2 剤目に使用した抗てんかん薬で発作が抑制されたなかった場合には、よりふさわしい治療プランとしててんかん外科手術を患者に提示することが推奨される。

### 3.5. 社会適応についての検討

てんかんは一般人口と比較すると、理解力、コーピング・スキル、自己肯定感などに影響することが知られており、心理社会面においてネガティブな影響を受けやすい<sup>66</sup>。これらの障害は就学、就労、結婚等の社会生活への適

応に影響することが知られている<sup>67</sup>。てんかん患者の社会適応、QOLを予測する因子としては、発作頻度、記憶障害、不安・抑うつ症状の併存、てんかん焦点の側方性などがあげられている<sup>68-72</sup>。

我々の調査では、最終学歴については高校卒業以上の資格を得ている症例の割合に関しては両群で差は認められなかった。就労状況については差があり、グループ1では、58.3%の症例が何らかの職に就いているのに対し、グループ2では79.3%の症例は無職であった。また、グループ2では20.7%の症例が生活保護などの公的扶助を受けて生活していた。この2群間の差は、発作頻度が就労状況に影響を与えているためと考えられる。他の研究ではてんかん患者の半数は仕事を持っていると報告されているが、ほとんどの患者は難治ではなかったため、仕事をもっていることと発作予後については検討されていない<sup>73</sup>。難治TLEで手術を受けた患者で、56.9%が仕事をしていた、75.2%が少なくとも1年間は発作がなかったという報告がある<sup>40</sup>。就労に影響を与える要因は様々ではあるが、突然意識を失う可能性があることにより仕事の選択に制限があるのは容易に想像できる。

### 3.6. 研究の限界

本研究の限界としては、サンプルサイズが小さいことと、後方視的研究であるということがあげられる。しかしながら、今日ではTLE-HSの標準的な治療プランとしてはてんかん外科手術の優位性が確立しているため、長期的な対照試験による抗てんかん薬治療との比較は現実的ではない。また、手術適応患者だけでなく、最初の抗てんかん薬で発作が抑制された症例も含まれているため、より実臨床に近い形での長期予後について明らかにできたと考えられる。

## 4. 総括および結論

本研究では、平均 30 年近くにわたる薬物療法主体の follow-up 期間の中で、TLE-HS の症例の予後および社会生活への適応について調査した。その結果得られた知見としては、

- ・ 29%は CPS が消失していたが、54%は長期にわたる抗てんかん薬治療を継続していても月に 1 回以上の CPS が残存していた。

- ・ CPS が残存している群では CPS が抑制された群よりも就労している人が少なく、長期にわたり意識減損する発作が持続することが社会適応に影響していると考えられた。

- ・ 本研究では、予後を予測する因子として、発症時の発作頻度が少ない方が長期的にも発作が抑制される可能性が高いことが明らかになった。

- ・ また、発作が抑制されている群の方に高齢者が多く含まれており、加齢による影響で発作が減少していく可能性も示唆された。

今回の長期予後の調査結果から得られた知見は、TLE-HS の患者に外科手術を検討する際に有用な情報となると考える。TLE-HS の患者において、発作抑制という観点からは抗てんかん薬による薬物療法よりも選択的的海馬扁桃体切除術をはじめとするてんかん外科手術がより優れている。しかし一方で様々な理由で外科手術を選択しない症例も多く存在する。その場合は薬物療法を継続していくことになるが、その長期予後に関しては知られていなかった。当科では、精神科神経科でてんかん専門医療を行っているため非手術例が多いこと、単施設での長期 follow-up を行っているという特色があり、長期予後調査に適していた。

今回の研究は後方視的研究であり、診療録からの情報を抽出して解析した。対象患者は当科通院中の患者に限定しているため、今後はこれらの患者に自記式 QOL 尺度や気分の評価尺度を用いた自覚的な指標、認知機能評価などの客観的な指標を用い、発作抑制や社会適応との関連について調査するなどの展開を考えている。また加齢による変化が発作にどう影響をあたえていくのか、さらに長期的な観察を重ねていく必要がある。

今後の課題としては、今回の発作抑制および社会適応に関する調査結果を実際の臨床場面にスムーズに還元し、患者がより効果的な治療を選択できるようにサポートしていく必要がある。

## 謝辞

久住一郎先生（北海道大学大学院医学研究科精神医学分野）には、大変興味深く、また臨床的にも意義深い研究テーマを与えていただき、研究の進め方など多くの御助言をいただきました。

武田洋司先生（緑花会緑ヶ丘療育園）には、論文のみならず研究方法、発表方法など多岐にわたり御指導頂きました。

櫻井高太郎先生（北海道大学大学院医学研究科精神医学分野）には、研究の進め方など折々に的確な御助言を頂きました。

同僚である堀之内徹先生（北海道大学大学院医学研究科精神医学分野）には、研究施行にあたり御協力頂きました。

ここに記して謝意を表します。

研究にご協力頂きました多くの患者様には、あらためてここに謝意を表します。

## 引用文献

1. Kwan, P. & Brodie, M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 342, 314-319 (2000).
2. Semah, F., Picot, M.C., Adam, C., Broglin, D., Arzimanoglou, A., Bazin, B., Cavalcanti, D. & Baulac, M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 5, 1256-1262 (1998).
3. Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D., Plouin, P. & Scheffer, I.E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51, 676-685 (2010).
4. Kakita, A. Surgical pathologic features of cerebral cortical lesions taken from 600 patients with intractable epilepsy. *Brain Dev.* 35, 793-801 (2013).
5. Hudson, L.P., Munoz, D.G., Miller, L., McLachlan, R.S., Girvin, J.P. & Blume, W.T. Amygdaloid sclerosis in temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 33, 622-631 (1993).
6. Cascino, G.D., Jack, C.R. Jr., Parisi, J.E., Sharbrough, F.W., Hirschorn, K.A., Meyer, F.B., Marsh, W.R. & O'Brien, P.C. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann. Neurol.* 30, 31-36 (1991).
7. Vossler, D.G., Kraemer, D.L., Knowlton, R.C., Kjos, B.O., Rostad, S.W., Wyler, A.R., Haltiner, A.M., Hasegawa, H. & Wilkus, R.J. Temporal ictal electroencephalographic frequency correlates with hippocampal atrophy and sclerosis. *Ann. Neurol.* 43, 756-762 (1998).
8. Salanova, V., Markand, O. & Worth, R. Longitudinal follow-up in 145 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy treated surgically between 1984 and 1995. *Epilepsia* 40, 1417-1423 (1999).
9. Wiebe, S., Blume, W.T., Girvin, J.P., Eliasziw, M. & 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.* 345, 311-318 (2001).
10. Kumlien, E., Doss, R.C. & Gates, J.R. Treatment outcome in patients with mesial temporal sclerosis. *Seizure* 11, 413-417 (2002).
  11. Cohen-Gadol, A.A., Bradley, C.C., Williamson, A., Kim, J.H., Westerveld, M., Duckrow, R.B. & Spencer, D.D. Normal magnetic resonance imaging and medial temporal lobe epilepsy: the clinical syndrome of paradoxical temporal lobe epilepsy. *J. Neurosurg.* 102, 902-909 (2005).
  12. Cohen-Gadol, A.A., Wilhelmi, B.G., Collignon, F., White, J.B., Britton, J.W., Cambier, D.M., Christianson, T.J., Marsh, W.R., Meyer, F.B. & Cascino, G.D. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J. Neurosurg.* 104, 513-524 (2006).
  13. Téllez-Zenteno, J.F., Dhar, R. & Wiebe, S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 128, 1188-1198 (2005).
  14. Yasuda, C.L., Tedeschi, H., Oliveira, E.L., Ribas, G.C., Costa, A.L., Cardoso, T.A., Montenegro, M.A., Guerreiro, C.A., Guerreiro, M.M., Li, L.M. & Cendes, F. Comparison of short-term outcome between surgical and clinical treatment in temporal lobe epilepsy: A prospective study. *Seizure* 15, 35-40 (2006).
  15. Engel, J. Jr., McDermott, M.P., Wiebe, S., Langfitt, J.T., Stern, J.M., Dewar, S., Sperling, M.R., Gardiner, I., Erba, G., Fried, I., Jacobs, M., Vinters, H.V., Mintzer, S., Kieburtz, K., & Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 307, 922-930 (2012).
  16. Jeha, L.E., Najm, I.M., Bingaman, W.E., Khandwala, F., Widdess-Walsh, P., Morris, H.H., Dinner, D.S., Nair, D., Foldvary-Schaeffer, N., Prayson, R.A., Comair, Y., O'Brien, R., Bulacio, J., Gupta, A. & Lüders, H.O. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 66, 1938-1940 (2006).
  17. Vadera, S., Kshetry, V.R., Klaas, P. & Bingaman, W. Seizure-free and neuropsychological outcomes after temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy in pediatric patients with hippocampal

- sclerosis. *J. Neurosurg. Pediatr.* 10, 103–107 (2012).
18. Englot, D.J. & Chang, E.F. Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurg. Rev.* 37, 389–404 (2014).
  19. 渡辺英寿. わが国におけるてんかん外科の現状. *脳神経外科速報*17, 74–81 (2007).
  20. Choi, H., Sell, R.L., Lenert, L., Muennig, P., Goodman, R.R., Gilliam, F.G. & Wong, J.B. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. *JAMA* 300, 2497–2505 (2008).
  21. Macrodimitris, S., Sherman, E.M., Williams, T.S., Bigras, C. & Wiebe, S. Measuring patient satisfaction following epilepsy surgery. *Epilepsia* 52, 1409–1417 (2011).
  22. Spencer, S. & Huh, L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol.* 7, 525–537 (2008).
  23. Sperling, M.R., Feldman, H., Kinman, J., Liporace, J.D. & O'Connor, M.J. Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann. Neurol.* 46, 45–50 (1999).
  24. Wachi, M., Tomikawa, M., Fukuda, M., Kameyama, S., Kasahara, K., Sasagawa, M., Shirane, S., Kanazawa, O., Yoshino, M., Aoki, S. & Sohma, Y. Neuropsychological changes after surgical treatment for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 42(Suppl. 6), 4–8 (2001).
  25. Vanli-Yavuz, E.N., Baykan, B., Sencer, S., Sencer, A., Baral-Kulaksizoglu, I., Bebek, N., Gurses, C. & Gokyigit, A. How Different Are the patients with bilateral hippocampal sclerosis from the unilateral ones clinically? *Clin. EEG. Neurosci.* 10. pii: 1550059416653900 (2016).
  26. Waseem, H., Osborn, K.E., Schoenberg, M.R., Kelley, V., Bozorg, A.M., Benbadis, S.R. & Vale, F.L. Predictors of surgical outcome in medically-resistant temporal lobe epilepsy with bilateral features on pre-operative evaluation. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 139, 199–205 (2015).
  27. Ravat, S, Rao, P., Iyer, V., Muzumdar, D., Shah, U., Shah, S., Jain, N. & Godge, Y. Surgical outcomes with non-invasive presurgical evaluation in MRI determined bilateral mesial temporal sclerosis: A retrospective cohort study. *Int. J. Surg.*36, 429–435 (2015).



28. Rocha da Cruz Adry, R.A., Crociati Meguins, L., DE Santana DE Tomi, R., Pongeluppi, R.I., DA Silva, S.C.Jr., DE Araújo Filho, G.M. & Neves Marques, L.H. Prognostic factors for temporal lobe epilepsy surgery in a tertiary center. *J. Neurosurg. Sci.* 61, 157-163 (2015).
29. Kanner, A.M., Byrne, R., Chicharro, A., Wu, J. & Frey, M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology* 72, 793-799 (2009).
30. Cleary, R.A., Thompson, P.J., Fox, Z. & Foong, J. Predictors of psychiatric and seizure outcome following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 53, 1705-1712 (2012).
31. Englot, D.J., Ouyang, D., Garcia, P.A., Barbaro, N.M. & Chang, E.F. Epilepsy surgery trends in the United States, 1990–2008. *Neurology* 78, 1200–1206 (2012).
32. Englot, D.J., Ouyang, D., Wang, D.D., Rolston, J.D., Garcia, P.A. & Chang, E.F. Relationship between hospital surgical volume, lobectomy rates, and adverse perioperative events at US epilepsy centers. *J. Neurosurg.* 118, 169–174 (2013).
33. Engel, J. Jr. Why is there still doubt to cut it out? *Epilepsy Curr.* 13, 198-204 (2013).
34. Kim, W.J., Park, S.C., Lee, S.J., Lee, J.H., Kim, J.Y., Lee, B.I. & Kim, D.I. The Prognosis for Control of Seizures with Medications in Patients with MRI Evidence for Mesial Temporal Sclerosis. *Epilepsia* 40, 290-293 (1999).
35. Selwa, L.M., Schmidt, S.L., Malow, B.A. & Beydoun, A. Long-term outcome of nonsurgical candidates with medically refractory localization-related epilepsy. *Epilepsia* 44, 1568-1572 (2003).
36. Yasargil, M., Teddy, P. & Roth, P. Selective amygdalohippocampectomy: operative anatomy and surgical technique. *Adv. Tech. Standard Neurosurg.* 12, 93-123 (1985).
37. 渡辺 英寿. 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. *てんかん研究.* 27, 412-416 (2010).
38. Spencer SS. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurol.* 1, 375-382 (2002).
39. Chen, H., Modur, P.N., Barot, N., Van Ness, P.C., Agostini, M.A., Ding, K., Gupta, P., Hays, R. & Mickey, B. Predictors of

- Postoperative Seizure Recurrence: A Longitudinal Study of Temporal and Extratemporal Resections. *Epilepsy Res. Treat.* 7982494 (2016).
40. Elsharkawy, A.E., May, T., Thorbecke, R., Koch-Stoecker, S., Villagran, A., Urak, L., Pfäfflin, M., Pannek, H., Pietilä, T.A. & Ebner, A. Long-term outcome and determinants of quality of life after temporal lobe epilepsy surgery in adults. *Epilepsy Res.* 86, 191-199 (2009).
41. Seymour, N., Granbichler, C.A., Polkey, C.E. & Nashef, L. Mortality after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 53, 267-271 (2012).
42. de Araujo Filho, G.M., Furlan, A.E., Ribeiro, A.E. & Marques, L.H. Psychiatric disorders as "hidden" contraindications for presurgical VEEG in patients with refractory epilepsy: A retrospective cohort study in a tertiary center. *Epilepsy Behav.* 45, 35-38 (2015).
43. da Conceição, P.O., Nascimento, P.P., Mazetto, L., Alonso, N.B., Yacubian, E.M. & de Araujo Filho, G.M. Are psychiatric disorders exclusion criteria for video-EEG monitoring and epilepsy surgery in patients with mesial temporal sclerosis? *Epilepsy Behav.* 27, 310-314 (2013).
44. Adams, S.J., Velakoulis, D., Kaye, A.H., Corcoran, N.M. & O'Brien, T.J. Psychiatric history does not predict seizure outcome following temporal lobectomy for mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 53, 1700-1704 (2012).
45. Pintor, L., Bailles, E., Fernández-Egea, E., Sánchez-Gistau, V., Torres, X., Carreño, M., Rumia, J., Matrai, S., Boget, T., Raspall, T., Donaire, A., Bargalló, N. & Setoain, X. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy patients over the first year after surgical treatment. *Seizure* 16, 218-225 (2007).
46. Filho, G.M., Mazetto, L., Gomes, F.L., Marinho, M.M., Tavares, I.M., Caboclo, L.O., Centeno, R.S. & Yacubian, E.M. Pre-surgical predictors for psychiatric disorders following epilepsy surgery in patients with refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res.* 102, 86-93 (2012).
47. Olafsson, E., Ludvigsson, P., Gudmundsson, G., Hesdorffer, D., Kjartansson, O. & Hauser, W.A. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome

- classification: a prospective study. *Lancet Neurol.* 4, 627-634 (2005).
- 48.伊藤ますみ. 高齢者のてんかん とくに側頭葉てんかんとの関係について. *老年精医誌* 22, 941-946 (2011).
- 49.Sandok, E.K., O'Brien, T.J., Jack, C.R. & So, E.L. Significance of cerebellar atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. *Epilepsia* 41, 1315-1320 (2000).
- 50.Yu, A., Li, K., Li, L., Shan, B., Wang, Y. & Xue, S. Whole-brain voxel-based morphometry of white matter in medial temporal lobe epilepsy. *Eur. J. Radiol.* 65, 86-90 (2008).
- 51.Raz, N., Rodrigue, K.M. & Haacke, E.M. Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1097, 84-93 (2007).
- 52.Labate, A., Ventura, P., Gambardella, A., Le Piane, E., Colosimo, E., Leggio, U., Ambrosio, R., Condino, F., Messina, D., Lanza, P., Aguglia, U. & Quattrone, A. MRI evidence of mesial temporal sclerosis in sporadic "benign" temporal lobe epilepsy. *Neurology* 66, 562-565 (2006).
- 53.Hitiris, N, Mohanraj, R., Norrie, J., Sills, G.J. & Brodie, MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 75, 192-196 (2007).
- 54.McDonald, BK., Johnson, A.L., Goodridge, D.M., Cockerell, O.C., Sander, J.W. & Shorvon, S.D. Factor predicting the prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann. Neurol.* 48, 833-841 (2000).
- 55.Sillanpaa M. Remission of seizures and predictors of intractability in longterm follow-up. *Epilepsia* 34, 930-936 (1993).
- 56.Su, L., Di, Q., Kwan, P., Yu, N., Zhang, Y., Hu, Y. & Gao, L. Prediction for relapse and prognosis of newly diagnosed epilepsy. *Acta. Neurol. Scand.* 127, 141-7 (2013).
- 57.Pittau, F., Bisulli, F., Mai, R., Fares, J.E., Vignatelli, L., Labate, A., Naldi, I., Avoni, P., Parmeggiani, A., Santucci, M., Capannelli, D., Di Vito, L., Gambardella, A., Baruzzi, A. & Tinuper, P. Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 50, Suppl 1, 41-44 (2009).

58. Varoglu, A.O., Saygi, S., Acemoglu, H. & Ciger, A. Prognosis of patients with mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res.* 85, 206-211 (2009).
59. Dhiman, V., Sinha, S., Arimappamagan, A., Mahadevan, A., Bharath, R.D., Saini, J., Rajeswaran, J., Rao, M.B., Shankar, S.K. & Satishchandra, P. Predictors of spontaneous transient seizure remission in patients of medically refractory epilepsy due to mesial temporal sclerosis (MTS). *Epilepsy Res.* 110, 55-61 (2015).
60. Langfitt, J.T. & Wiebe, S. Early surgical treatment for epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 21, 179-183 (2008)
61. Kilpatrick, C., Cook, M., Matkovic, Z., O'Brien, T., Kaye, A. & Murphy, M. Seizure frequency and duration of epilepsy are not risk factors for postoperative seizure outcome in patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 40, 899–903 (1999).
62. Hardy, S.G., Miller, J.W., Holmes, M.D., Born, D.E., Ojemann, G.A., Dodrill, C.B. & Hallam, D.K. Factors predicting outcome of surgery for intractable epilepsy with pathologically verified mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 44, 565–568 (2003).
63. Hennessy, M.J., Elwes, R.D., Rabe-Hesketh, S., Binnie, C.D. & Polkey, C.E. Prognostic factors in the surgical treatment of medically intractable epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Acta. Neurol. Scand.* 103, 344–350 (2001).
64. Janszky, J., Janszky, I., Schulz, R., Hoppe, M., Behne, F., Pannek, H.W. & Ebner, A. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 128, 395–404 (2005).
65. Aull-Watschinger, S., Patarraia, E., Czech, T. & Baumgartner, C. Outcome predictors for surgical treatment of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 49, 1308-1316 (2008).
66. Giovagnoli, A.R., Parente, A., Villani, F., Franceschetti, S. & Spreafico, R. Theory of mind and epilepsy: what clinical implications? *Epilepsia* 54, 1639-1646 (2013).
67. Shackleton, D.P., Kasteleijn-Nolst Trenité, D.G., de Craen, A.J., Vandenbroucke, J.P. & Westendorp, R.G. Living with epilepsy: long-term prognosis and psychosocial outcomes. *Neurology* 61, 64-70

- (2003).
68. Jacoby A. Assessing quality of life in patients with epilepsy. *Pharmacoeconomics* 9, 399-416 (1996).
69. Lehrner, J., Kalchmayr, R., Serles, W., Olbrich, A., Pataria, E., Aull, S., Bacher, J., Leutmezer, F., Gröppel, G., Deecke, L. & Baumgartner, C. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 8, 88-92 (1999).
70. Loring, D.W., Meador, K.J., & Lee, G.P. Determinants of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 5, 976-980 (2004).
71. Kwan, P., Yu, E., Leung, H., Leon, T., Mychaskiw, M.A. Association of subjective anxiety, depression, and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia* 50, 1059-1066 (2009).
72. Pauli, C., Thais, M.E., Claudino, L.S., Bicalho, M.A., Bastos, A.C., Guarnieri, R., Nunes, J.C., Lin, K., Linhares, M.N., & Walz, R. Predictors of quality of life in patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 25, 208-213 (2012).
73. Aldenkamp, A.P., Van Donselaar, C.A., Flamman, H. & Lafarre, D.L. Psychosocial reactions to the epilepsy in an unselected group of patients with epilepsy under treatment in general hospitals. *Seizure* 12, 101-106 (2003).