

—— 研究功労賞受賞記念報告 ——

切除外科後の長期発作転帰の分類と自験646例の成績

Proposal of revised Engel classification for assessing long-term seizure outcome and analyses of 646 patients followed for more than 8 years after resective epilepsy surgery

三 原 忠 紘, 松 田 一 己, 白 井 直 敬, 鳥 取 孝 安, 近 藤 聡 彦,
檜 田 祐 美, 寺 田 清 人, 白 井 桂 子, 平 原 晃, 井 上 有 史

要旨：術後の発作転帰の評価には、今日、Engelの分類が世界中で広く用いられている。しかし、発作転帰の類型化が不十分であり、とくに術後経過が長い症例の評価には適さない。術後の発作状況が詳しく把握されている646例を対象として、再発した発作の経年的変化を分析し、得られたデータを基にして、Engel分類を大幅に改変した。追跡期間は8.1～29.3年（平均14.6年）であり、側頭葉の手術が482例、半球切除術の6例を含む側頭葉外の手術が164例であった。

再発発作の初発時期を術後の2年目で早発性と遅発性に二分すると、遅発性の症例が1/3を占めていた。この2年目を基準点として、running-down現象の発作消失時期を2年以内とした。稀に起こる発作は、誘因の如何に拘らず、孤発発作として一括し、2年後の発作日が全経過を通して3日以内と規定した。

分類の基本構成はEngel分類と同様であるが、クラスIではrunning-down現象を示す症例と孤発発作の症例に特化した亜型を設けた。クラスII, III, IVでは、各クラス一律に早発性と遅発性の亜型を設けた。さらに、これらのクラスでは、全経過の後半における発作日を評価の対象とした。

改変分類による最終的な発作転帰は、発作らしきものが全くない症例が37%、前兆などのnon-disablingな発作のみの症例が10%、running-down現象を示す症例が9%、孤発性の症例が16%であった。2年後に初発して発作日が4日/年以上の症例は2%にすぎなかった。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2015；26：1-14

Key Words：epilepsy, surgery, long-term, outcome, classification

はじめに

側頭葉てんかんの手術は、成人のてんかん外科を代表し、およそ60-80%の症例では生活に支障をきたすdisablingな発作（DA発作）が消失するとされる¹⁻⁴⁾。しかし、これは術後1-2年頃の成績である。その後は年に1-4%の割合で

再発するので⁵⁻⁸⁾、術後10年もすると、手術した症例の約半数は術前の状態に逆戻りするのではないかと懸念されるが、実際は、再発しても、一時的でその後はみられない、全経過を通して数回のみ、あるいは、多くても年に数回であり、著明に改善している症例がほとんどである。最終的な発作転帰を大まかに3つのグルー

静岡てんかん・神経医療センター

〔〒420-8688 静岡市葵区漆山886〕

Tadahiro Mihara, Kazumi Matsuda, Naotaka Usui, Takayasu Tottori, Akihiko Kondo, Yumi Kasida,

Kiyohito Terada, Keiko Usui, Akira Hirahara, Yushi Inoue

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

〔Urushiyama 886, Aoi-ku, Shizuoka, 420-8688, Japan〕

プに分けると、このような改善群が30-40%、DA発作を一度もきたしたことがない消失群が40-50%、術前とほとんど変わらない不変群が10-20%、といった結果になると推測される。

術後の発作転帰の評価には、今日、Engelの分類が世界中で広く用いられており⁹⁾、その亜型の中には、表現は曖昧であるが、再発発作の消失 (running-down phenomenon : RD現象)、抗てんかん薬の離脱による一時的な発作、および遅発性の発作再発に関するものが含まれている (Tab. 1)。しかし、一般にはほとんど関心が持たれていない。これらは改善群の発作転帰の指標となるものであり、明確に規定し分類の主要な構成要素として位置づけるならば、改善群のより詳しい類型化が可能になると考えられ

る。したがって、著者らは、切除手術後8年以上が追跡された646例の発作転帰を詳しく分析し、そのデータに基づき、これらの事項を規定する条件を設定した。この際、まれに起こる発作は、誘因の如何に拘らず、孤発発作と呼ぶことにし、離脱発作もその中に含めることにした。一方、再発した発作が比較的多い症例の発作転帰は、全経過の後半の発作状況を評価の対象にして判定することにした。Engel分類をこのようにして改変すると、再発発作の経年的変化が把握されるので、発作予後を予見する因子の抽出、手術方法の違いによる発作転帰の比較、あるいは術後の薬物治療のガイドライン作成などの研究に際しても、有用であると考えられる。

Tab. 1 Engel classification of postoperative outcome

Class I: Free of disabling seizures^a

A: Completely seizure-free since surgery

B: Nondisabling simple partial seizures only since surgery

C: Some disabling seizures after surgery, but free of disabling seizures for at least 2 years

D: Generalized convulsion with antiepileptic drug withdrawal only

Class II: Rare disabling seizures ("almost seizure-free")

A: Initially free of disabling seizures, but has rare seizures now

B: Rare disabling seizures since surgery

C: More than rare disabling seizures since surgery, but rare seizures for at least 2 years

D: Nocturnal seizures only

Class III: Worthwhile improvement^b

A: Worthwhile seizure reduction

B: Prolonged seizure-free intervals amounting to greater than half the follow-up period, but not less than 2 years

Class IV: No worthwhile improvement

A: Significant seizure reduction

B: No appreciable change

C: Seizure worse

^a Excludes early postoperative seizures (first few weeks).

^b Determination of "worthwhile improvement" will require quantitative analysis of additional data such as percentage seizure reduction, cognitive function, and quality of life.

対象と方法

静岡てんかんセンターでは、1983年4月から外科治療が開始され、2006年3月までに、筆頭著者によって、またはその指導の下に、742例の切除手術と6例の脳梁離断術が行われた。術後の追跡は、外来通院、定期的な検査入院、およびアンケート調査によって行った。検査入院は、3ヶ月目と2年目に行い、他院に通っている症例では、さらに1年目と5年目を追加した。これらの入院では、発作状況を詳しく聴取し、終夜脳波、必要に応じてMRIと心理テスト（2年目は必須）を行い、抗てんかん薬の減量・中止を判断し、発作が抑制されていない症例では再手術の可能性を検討した。症例によっては心理的・社会的な支援を行った。アンケートは、2年後から3～5年毎に、他院に通っている症例に限らず全例を対象とし、次のような内容を調査した。1) 発作に関する項目：再発の有無、初発発作の時期、発作症状（自覚的な前兆、意識が保たれた部分運動発作、複雑部分発作、二次性全般化発作など）、年単位の発作回数、最終発作の時期、発作の誘因（抗てんかん薬の減量・中止、発熱、ストレスなど）、中止後に再発した場合は中止から発作までの期間、2) 薬物治療に関する項目：抗てんかん薬の種類と量、内服している理由、中止の時期、抗てんかん薬以外の内服（向精神薬や睡眠薬など）、3) QOLに関する項目：就労状況、運転免許と運転の有無、結婚の有無、精神的・身体的な愁訴、手術を受けたことに対する満足度）。最近では2013年9月から2014年9月にかけて実施し、564例から回答を得た。アンケートの回答内容が不確かな場合は主治医に問い合わせて確認した。

このような外来通院、検査入院、およびアンケート調査から、切除外科を行った742例の内、初回手術または再手術後8年以上が経過し、術後の発作状況が詳しく把握されている646例を本研究の対象とした。この内の22例は再手術後であった。対象から除外された96例の内訳は、11例が術後8年以内に死亡、6例が再手術後8年に満たない、4例が精神症状などで発作症状の

把握が困難、75例では音信不通で8年以上の追跡ができなかった。術後の追跡期間は8.1～29.3年（平均14.6年）であり、この内の394例（61%）は当院の外来に8年以上の期間、通院していた。

側頭葉の手術が多く482例（全体の75%）であり、230例は前部側頭葉切除術、205例は選択的扁桃体海馬切除術、その他の47例では側頭葉外側の皮質切除術（18例）、限局性病変を含む側頭葉の脳回切除術（9例）、または側頭葉の全切除術（20例）が行われた。側頭葉以外の脳葉の手術は、103例が前頭葉の切除、12例が頭頂葉の切除、17例が後頭葉の切除、26例が複数の脳葉切除、これらに半球切除術の6例を含めると、164例であった。術年齢は1～56歳（平均26.0歳）であり、18歳以上が対象例の81%を占めていた。なお、MRIの導入は1986年4月であり、3例では限局性病変の診断をCTのみで行った。SPECTは1988年3月に導入された。慢性頭蓋内脳波記録は側頭葉の手術で179例（37%）に、側頭葉外の手術では110例（67%）に行われた。

術後の発作は、DA発作かそうでない発作（Non-DA発作）かに二分した。DA発作は意識が減損する複雑部分発作か二次性全般化発作がほとんどであるが、意識が保たれた運動性の発作であっても、車の運転などに支障をきたすと推測される場合は、DA発作とみなした。一方のNon-DA発作は、患者本人が自覚する前兆がほとんどであるが、一側の顔面や手指の間代またはミオクローヌス、あるいは眼球や頭部の偏位などが軽度の場合はNon-DA発作とみなした。5例がこのような限局性の運動発作のみであった。夜間睡眠中の発作についても、発作症状から推測し、DA発作かNon-DA発作かに分けた。睡眠中の発作でNon-DA発作とみなしたものは、一側優位の軽い姿勢発作であり、2例がこのような発作のみを持っていた。データベースにはこれらの発作が手術日から起算した年度毎に登録されているので、ILAE分類の6段階評価を用いて¹⁰⁾、各年度の発作転帰を判定した。ILAE分類では、クラス1：前兆を含めて発作らしきものは全くない、クラス2：前兆の

み、クラス3：発作日（発作があった日）が年に1～3日、クラス4：発作日が4日/年～術前の50%以下、クラス5：発作日が術前の50%～100%、クラス6：発作日が術前より多い、であるが、前兆をNon-DA発作、発作をDA発作に置き換えて使用した。なお、術後1年以内に起こった発作については、この時期を1～3ヶ月、4～6ヶ月、7～12ヶ月の三つに分けて登録した。

結果

本研究では、始めに、自験例を対象として、再発発作の初発時期、RD現象の発作消失時期、および2年後の発作頻度（発作日）を分析し、早発発作と遅発発作の区分、RD現象の定義、および孤発発作の頻度を規定した。次に、分類の基本構成はEngel分類と同様であるが、亜型の内容を大幅に変更し、同時に長期の発作転帰の評価に適した新たな分類を構築した。その上で、改変分類による長期発作転帰の成績、Engel分類による成績との比較、さらには発作の初発時期と長期発作転帰との関係を調べた。

1. 自験例の再発発作の分析

i) 発作の初発時期

646例の最終的な追跡期間は症例によって異なるが、342例（53%）がDA発作を一度はきた

していた。したがって、この342例を対象として、発作が最初に始まった時期を調べた（Fig. 1）。術後の1年以内、ことに3ヶ月以内に初発した症例が最も多いが、2年が過ぎると急激に減少し、全症例が追跡されている8年までは年に2-3%の割合で徐々に低下していく。その後はKaplan-Meier法によると、1-2%以下の割合で減少すると推測される。20年近くになって始めて初発した症例もみられた。このデータから、発作が2年以内に初発した症例を早発性、2年後に初発した症例を遅発性と規定することにした。228例が早発性、114例が遅発性であり、再発した症例の1/3が遅発性であった。

ii) Running-down現象を示す症例の発作消失時期

術後の早い段階に再発した症例は、その後も発作が繰り返し起こることが多い。しかし、早期に再発しても、症例によっては、ある時期を過ぎると発作がみられなくなる。次のような条件を設けて、RD現象を示す症例を抽出し、再発した発作の消失時期を調べた：1) 発作は術後2年以内に初発した、2) 2年後にも発作があった症例では、発作と次の発作の間隔が2年を超えてはならない、3) 最後の発作は術後6年以内であった。81例がこれらの条件を満足した。条件の2を設けた理由は、誘発発作の混入をでき

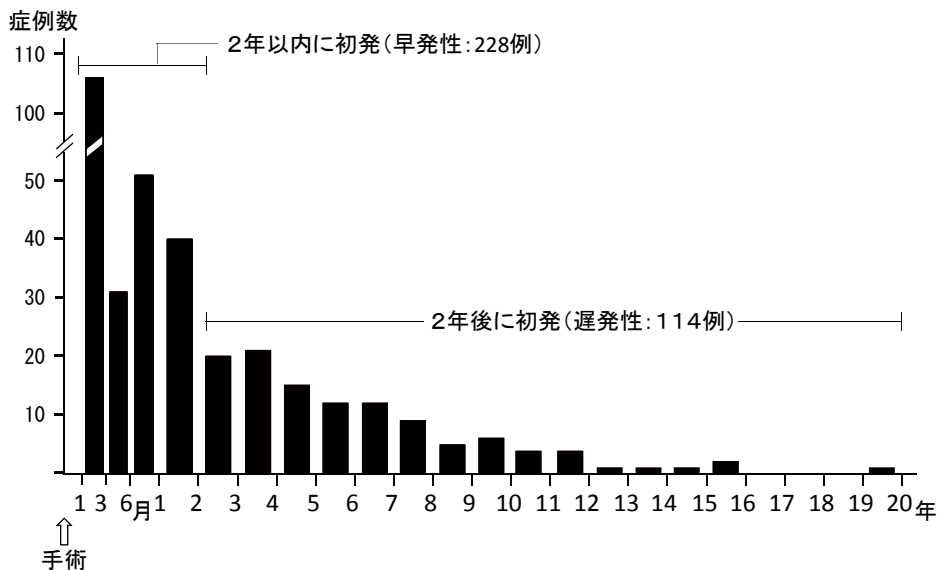


Fig. 1 発作の初発時期
対象はDA発作が一度はあった342例

るだけ避けるためであり、条件の3については、全例が8年目までは追跡されているので、6年後の少なくとも2年間は発作がないことを確認できるからである。追跡の最終時点までに発作が再発した症例は含まれていない。

Fig. 2をみると、ほとんどの症例は発作が3年以内には消失しているが、発作の消失時期を2年以内とすると、81例中の59例（73%）がそのような症例であった。この59例は、発作が2年以内に初発し、2年以内には消失したことになる。これらの症例の発作回数は、1～5回が48例（この内の23例は1回、14例は2回）、6～10回が7例、11回以上が4例であり、少ない症例が多

かった。

iii) 2年後の発作頻度

術後の発作頻度は、症例によって様々であるが、全経過を通して発作回数が極めて少ない症例も多い。早発性の228例中59例は、RD現象を示し、発作が2年以内には消失していたので、これを差し引いた169例では発作が2年後にもあったことになる。一方の2年後に初発した遅発性の症例は114例であり、したがって、早発性の169例に遅発性の114例を加えた283例を対象として、2年後の、この場合は、発作の回数ではなく、発作日を調べた（Fig. 3）。約半数の150例は発作日が10日以上であるが、1日のみの

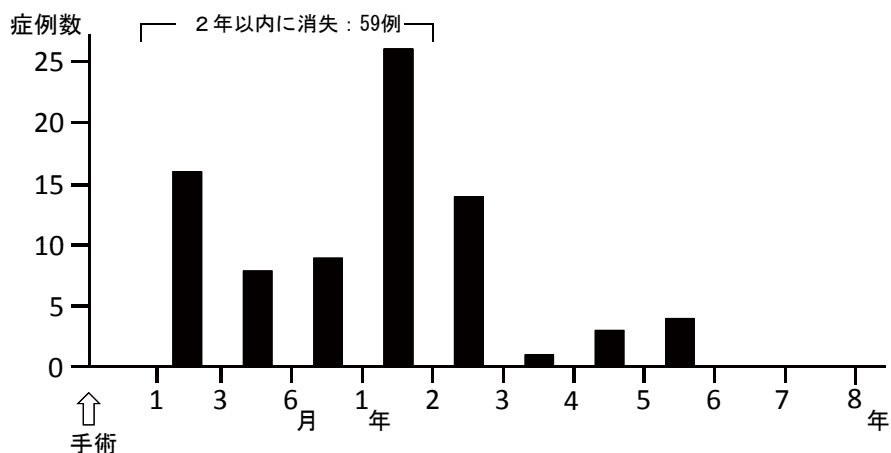


Fig. 2 再発した発作の消失時期
対象は、術後2年以内に初発し、6年以内には消失した81例

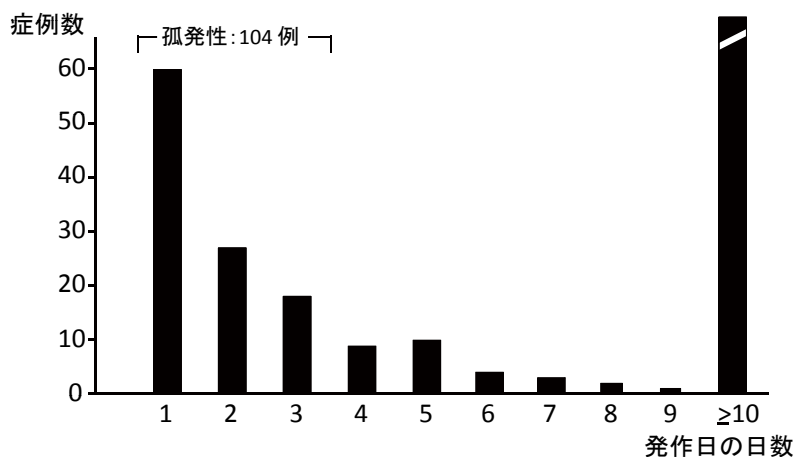


Fig. 3 2年後の発作頻度
対象は2年後にも発作があった283例

症例も60例（21％）にみられる。発作日が3日以内の症例を孤発性とみなすと、104例（36.7％）がそのような症例であった。なお、これらの発作では、抗てんかん薬の減量・中止、発熱、過度のストレスなどの関与が疑われる場合も多いが、誘因については全く考慮していない。

2. 改変分類の構成

発作転帰を4つのクラスに分けることはEngel分類と同じであるが、亜型の多くがEngel分類とはかなり異なった内容になっている。早発性と遅発性の区分を術後の2年目としたことにより、この2年目を一つの基準点として、RD現象を示す症例の発作消失時期を2年以内とした。孤発性の症例についても、2年後の発作日が全経過を通して3日以内と規定した。クラスII, III, IVでは、各クラス一律に早発性と遅発性の亜型を設けた。さらに、これらのク

ラスでは、全経過（追跡期間）の中間にもう一つの基準点を設けて、後半の発作日によって最終的な発作転帰を判定した。なお、Engel分類では、発作が夜間睡眠中のみに起こる症例に固有の亜型を設けているが、改変分類ではそのようなことはしなかった。また、術後1ヶ月以内の発作は、評価の対象から除外した。

i) クラスI

クラスIは6つの亜型からなる（Tab. 2）。I-Aは、自覚的な前兆なども含めて、発作らしきものが全経過を通して全くみられない症例である。I-AbとI-Bは、共に前兆などのNon-DA発作のみの症例であるが、全経過の前半には消失したI-Abと後半にもみられたI-Bに分けた。2つに分けた理由は前兆などもRD現象を示すことが多いからである。しかし、二分する時期を全経過の中間点としたのは、次のようなデータに基

Tab. 2 改変分類

クラス I

A：発作らしきものは全くみられない。

Ab：前兆などの non-disabling (Non-DA) な発作があった。しかし、全経過の後半はみられない。

B：前兆などの Non-DA 発作が全経過の後半にもみられる。

C：2年以内に DA 発作があった。しかし、その後はみられない。

Cd：2年以内に DA 発作があった。その後もあったが、発作日は1～3日である。

D：2年間は DA 発作はなかったが、その後に再発した。しかし、発作日は1～3日である。

クラス II

A：2年後に DA 発作が初発し、4日以上 of 発作日があった。しかし、全経過の後半の年度に発作日が3日/年を超えることがあってはならない。

B：2年以内に DA 発作が初発し、その後も4日以上 of 発作日があった。しかし、全経過の後半の年度に発作日が3日/年を超えることがあってはならない。

クラス III

A：2年後に DA 発作が初発し、全経過の後半は年度によっては発作日が4日/年以上で術前の1/2以下のことがある。

B：2年以内に DA 発作が初発し、全経過の後半は年度によっては発作日が4日/年以上で術前の1/2以下のことがある。

クラス IV

A：2年後に DA 発作が初発し、全経過の後半は年度によっては発作日が術前の1/2より多いことがある。

B：2年以内に DA 発作が初発し、全経過の後半は年度によっては発作日が術前の1/2より多いことがある。

づく。Non-DA発作のみの65例について、前兆などの消失時期を調べると、12例が2年以内、14例が2年から5年の間、7例が6年～17年後であった。その他の32例では経過の途中で緩解することもあるが、追跡の最終時点まで残存していた。したがって、術後の2年目ではなく、全経過の中間点を選んだ。

I-Cは、DA発作が2年以内に初発し2年以内には消失したRD現象を示す症例である。I-CdとI-Dは、共に孤発性の症例であり、2年後の発作日が3日以内という点では共通している。しかし、I-Cdは2年以内にも発作があった症例である。これを設けた理由は、I-Cの症例に、2年後、発作が孤発性に起こったという場合も考えられるからである。なお、I-CおよびI-Cdの2年以内の発作頻度については条件を設けていない。

ii) クラスII, クラスIII, クラスIV

これらのクラスは、全経過の後半の発作頻度（発作日）によって区分され、ILAE分類を参考にして、クラスIIは発作日が3日/年以下、クラスIIIは4日/年以上で術前の発作日の1/2以下、クラスIVは術前の発作日の1/2より多いもの、

と規定した。しかも、各年度の発作日を重視し、例えば、ある年度に発作日が4日のことがあると、他の年度は3日以下であっても、その症例はクラスIIIと判定されることにした。重症のAとBの違いは、Aが遅発性の症例で、Bが早発性の症例である。なお、クラスIIについては、クラスIのI-CdおよびI-Dと区別するために、2年後の発作日が全経過を通して4日以上という条件を追加した。また、クラスII, III, IVのB（早発性の症例）の2年以内の時期の発作頻度については、クラスI-CおよびI-Cdの場合と同じく、条件を設けていない。

改変分類をシェーマで示すと（Fig. 4）、術後の2年目と全経過の中間に2つの基準点があり、クラスI-A以外の各重症型はこれらのどちらか、または両者によって規定されていることがわかる。クラスII, III, IVは、術後の2年以内と全経過の後半の時期の発作状況によって評価されるので、例えば、術後10年が経った症例では、術後の2年目から中間点の5年目までの3年間は評価の対象になっていないことになる。また、この分類は必然的に術後少なくとも4年が

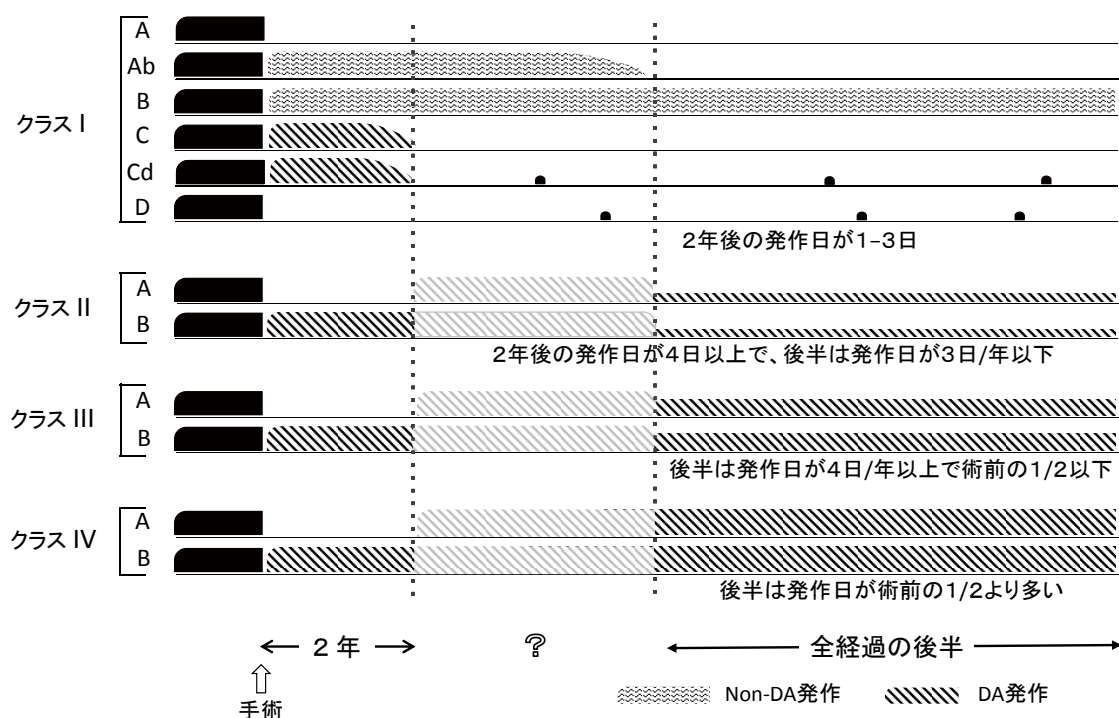


Fig. 4 改変分類のシェーマ

経過しないと使用できない。

3. 自験例の長期発作転帰

i) 改変分類による成績

自験646例の成績をFig. 5の左に示す。いずれの症例も術後8年以上が経過しているが、追跡期間は症例によって異なり、発作転帰は最終の調査時点における評価である。

クラスIが467例 (72.3%) を占めていた。この内、術後に発作らしきものが全くみられないI-Aは239例 (37.0%) であった。I-AbとI-Bは、共に前兆などのNon-DA発作のみの症例であり、全経過の後半にはみられないI-Ab (29例) と後半にもみられるI-B (36例) を足すと65例 (10.1%) になった。したがって、全体の47.1% がDA発作を術後に一度もきたしたことがない症例ということになる。

I-Cは2年以内にDA発作があったが、その後はみられないRD現象を示す症例であり、これが59例 (9.1%) であった。I-CdとI-Dは共に2年後の発作日が全経過を通して3日以内という孤発性の症例であり、2年以内にも発作があったI-Cd (33例) と2年以内の時期には発作がなかつ

たI-D (71例) を足すと、104例 (16.1%) になった。

クラスII, III, IVについては、クラスIIが71例 (11.0%), クラスIIIが46例 (7.1%), クラスIVが62例 (9.6%) であった。これらの亜型のAは遅発性の症例であるが、クラスIII-AとIV-Aに限ると、13例であり、全体の2.0%にすぎなかった。

なお、発作転帰を薬物治療との関係でみると、クラスI (467例) では、中止: 227例, 単剤: 141例, 多剤: 99例であり、クラスII (71例) では、中止: 3例, 単剤: 19例, 多剤: 49例であり、クラスIII (46例) では、中止例はなく、単剤: 3例, 多剤: 43例であり、クラスIV (62例) では、全例に多剤が投与されていた。したがって、中止例は230例で、全症例の36%であった。なお、この内の152例 (全症例の24%) はてんかんが消退 (resolve) したとみなし得る次の条件を満たしていた: 発作らしきものが10年以上なく、抗てんかん薬が5年以上中止されている¹¹⁾。

ii) Engel分類による成績との比較

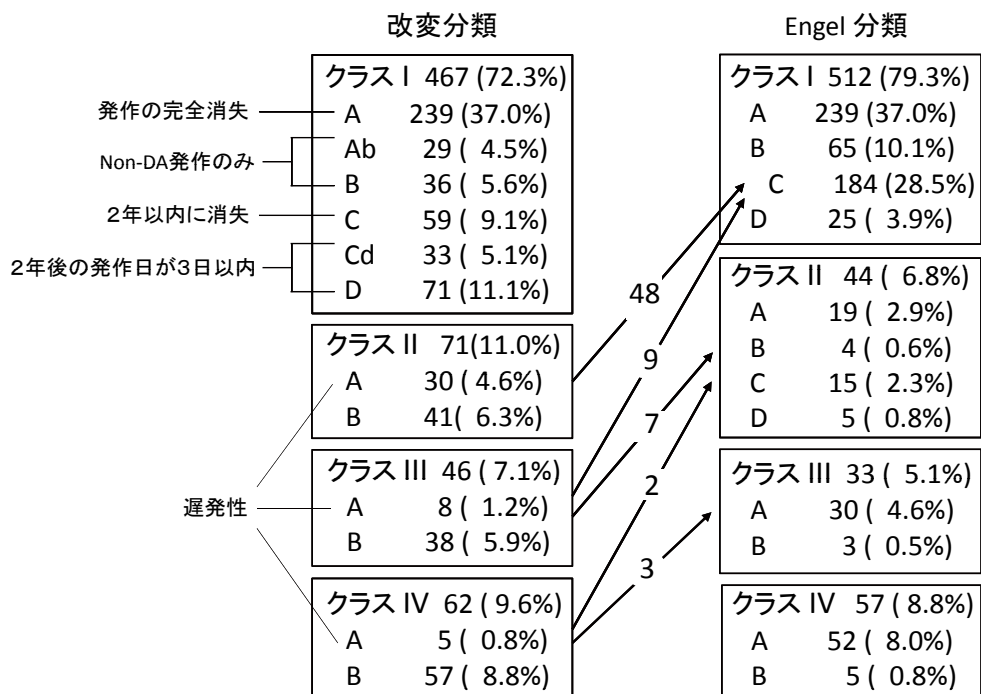


Fig. 5 改変分類とEngel分類による長期発作転帰の成績

Fig. 5の右は、Engel分類による成績であり、対象および追跡期間は改変分類の場合と同じである。Engel分類では、クラスIが79.3%であり、改変分類より7.0%はよい。これは、改変分類のクラスIIの48例とクラスIIIの9例がEngel分類ではクラスI-Cになっていることによる。

なお、著者らはEngel分類を以下のように変更して使用してきた。クラスI-Dは、発作が抗てんかん薬の急激な減量・中止、または計画的な中止後の1ヶ月以内に起こった症例であり、発作は、全身痙攣に限らず、DA発作であればよいことにした。クラスII-Aは、術後2年以上が経ってから発作が初発した症例とした。II-Dは、すべての発作が睡眠中に起こった症例に限定した。クラスII, III, IVについては、調査時点から遡った最近の2年間の発作日で評価し、その判定にはILAE分類を流用した。しかし、クラスIVのAは廃止し、BをAに、CをBに繰り上げたので、クラスII, III, IV-A, IV-Bに対しては、ILAE分類のクラス3, 4, 5, 6をそれぞれ当てはめることにした。

iii) 発作の初発時期と長期発作転帰の関係

DA発作を一度はきたした342例を対象とし

て、発作の初発時期と改変分類による最終的な発作転帰の関係を調べた (Fig. 6)。2年以内の時期に再発した早発性の228例では、106例が1～3ヶ月の時期に初発しており、この内の61例がクラスIIIまたはクラスIVであった。また、この時期にはクラスI-Cの症例が若干多い。しかし、その後の時期には目立った傾向はみられない。一方、2年後に初発した遅発性の114例では、クラスI-Dが多く、クラスIII/IVは少ない。クラスIIも、術後の経過が長くなるにつれて、減少していた。

考察

Engel分類では、術後の発作状況がQOLの視点に立って評価されるので、QOLの改善を目指しているてんかん外科の目的には適っていると考えられる。しかし、QOL的な視点をあまりに重視したために、発作頻度の表現に、まれ (rare)、有意な改善 (worthwhile improvement) といった曖昧な言葉が用いられている。したがって、その解釈が施設によって異なっており、各施設の成績を比較することができない状況にある。ILAEは、発作日が1～3日/年、発

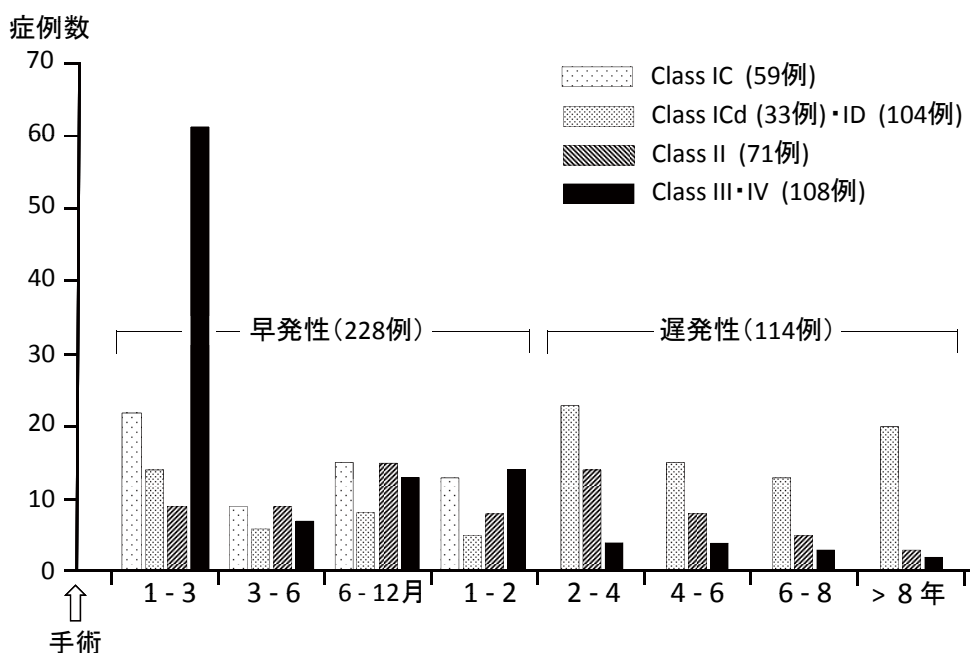


Fig. 6 発作の初発時期と長期発作転帰の関係

作日が4日/年以上で術前の1/2以下、といったように、発作頻度を厳格に規定し、年度毎に判定する方法を提唱した⁹⁾。しかし、ILAE分類は発作頻度の区分であり、QOL的な視点は意図的に排除されているので、前兆以外の発作が生活に支障をきたすdisablingなものかどうかは区別されない。

Engel分類が優れているのは、術後発作の経年的変化に関する亜型が含まれていることである。すなわち、I-Cは再発発作の消失(RD現象)、I-Dは抗てんかん薬の離脱による一時的な発作、II-Aは遅発性の発作再発、についてである。しかし、再発発作の消失時期、離脱発作の定義、遅発発作の出現時期の表現が曖昧であり、I-Cでは本来の意図とは異なった解釈がなされている。したがって、著者らは、これらを明確に規定し、分類の主要な構成要素とすることによって、発作転帰の詳しい類型化を図り、同時に長期の発作転帰の評価を可能にする新たな分類を考案した。以下、改変分類の要点について言及する。

Engel分類のクラスII-Aは発作の初発が遅発性の症例であり、術後の初期(initially)にはDA発作がなかったが、最近(now)になってまれにみられるものとされる。しかし、手術から発作が初発するまでの期間は明記されていない。Goellerらは、発作の再発が早発性か遅発性を区分する時期を統計学的に処理して、術後の半年目とした¹²⁾。しかし、対象例の追跡期間は短く1~5年(平均3年)である。術後の1年目以降^{6,13)}、あるいは2年目以降⁵⁾に初発した症例を遅発性とみなして、その臨床特徴を調べている報告がみられる。しかし、このような時期の設定は、便宜的なものであり、確かな根拠はないと思われる。自験例について発作の初発時期を調べると、術後の2年目を境として、その後初発する症例は急速に減少していた。このデータから、著者らは早発性と遅発性の区分を2年目とすることに決定した。2年目で区分された早発性と遅発性の症例の発作転帰を比較すると、クラスIII・IVだけでなく、クラスIの重型についても明らかに異なっていることから(Fig. 6)、この決定は妥当な判断であったと思

われる。

Engel分類のI-Cは、術後になんらかDA発作があったが、最近の少なくとも2年間はそのような発作がないというものであり、これを術後4~5年経った症例に当てはめると、RD現象として捉えることができる。しかし、発作の消失時期がいつ頃かは明記されていないので、10年も経った症例で、長い間発作が頻発していても、最近の2年間に発作がなければ、このような症例もI-Cと判定されてしまう。著者らの症例でも、改変分類のクラスIIとクラスIIIの117例中、約半数の57例がEngel分類ではI-Cであった(Fig. 5)。これでは、Engel分類のクラスIを額面通りには信用できないことになるので、I-CをクラスIからは外して使用している施設もみられる⁵⁾。著者らはI-CをRD現象を示す症例に特化し、2年以内に再発し2年以内には消失した症例と規定した。Salanovaらによると、術後8年たってから発作が消失した症例もみられたが、発作の消失時期は平均すると2年であったと述べている¹⁴⁾。Jehiらの報告ではその平均が17.8ヶ月(±3.1ヶ月)であり¹⁵⁾、Goellnerらによると、発作は7~15ヶ月で消失し、平均が11.3ヶ月だったという¹²⁾。したがって、著者らが発作消失時期を2年以内としたことは、諸家の報告とほぼ一致しており、この判断も妥当であったと思われる。なお、I-Cは9.1%であったが、Fig. 2では81例がRD現象を示す症例であり、これは全体の12.5%に相当するので、running-down現象は実際にはかなり多いことになる。

Engel分類のI-Dは、抗てんかん薬の減量・中止によって発作が一時的に起こった症例であり、発作は全身痙攣とされている。しかし、一般には全身痙攣に限らず複雑部分発作なども含めて報告されているように思われる。離脱発作の定義として、Paglioliらは抗てんかん薬の減量・中止後の1週間以内に起こった発作であり、発作前の投与量に戻すと、その後は抑制されている場合とした¹⁶⁾、McIntoshらは急激な減量あるいは中止の他に、胃腸障害と血中レベルの低下を誘因に含めており、発作が誘因の1週以内に起こった場合とした⁵⁾。しかし、離脱発作の時期を減量・中止後の1週以内とするエビデ

ンスはないように思われる。発作が抗てんかん薬の減量中と中止後に起こりやすいことは確かであるが、他の誘因（発熱、不眠、飲酒、過度のストレス、頭部外傷、内科的な系統疾患など）によることも多い^{15,17)}。改変分類のI-Dは2年後の発作日が3日以内の症例であるが、71例中の38例は発作日が1日のみであった。この内の20例は抗てんかん薬の内服中であり、残りの18例では抗てんかん薬がすでに中止されていた。まず、内服中の20例について発作の誘因を調べると、減量中が5例、断薬後の1ヶ月以内が4例、出産直後、低Na血症、漢方薬の大量内服によるものが各1例、不明が8例であった。次に、抗てんかん薬を内服していない19例について、中止から再発までの期間を調べると、1ヶ月後から1年以内が5例、1年後から5年以内が7例、5年後が6例であり、10年後に再発した症例もみられた。さらに、5例では再投与されていないが、2～15年の追跡でその後に再発した症例はいない。このようなデータからも、著者らは、離脱発作に限らず、誘因があってもなくても時たま起こる発作を一括して、これを孤発発作と呼ぶことにし、その頻度を、恣意的ではあるが、2年後の発作日が3日以内と規定した。このように規定すると、孤発性の症例は104例（I-Cdの33例とI-Dの71例）であり、全体の16.1%を占めていた。抗てんかん薬の離脱による発作は、これまで既成事実として強調されてきたが、孤発発作という広い枠組みの中で捉えて、改めて抗てんかん薬との関連性を検討した方がよいように思われる。

クラスII, III, およびIVは、発作頻度が比較的多く、発作が繰り返し起こっている症例であるが、それでも術後の長い経過中には一時期、発作がなかったり増悪することがある。したがって、このような症例の発作転帰を、長期的な視点からみて、どのように評価するかが大きな課題である。ILAE分類では発作転帰は年度毎に評価される。しかし、最終的には、調査時点から遡った1年間の発作状況によって判定し、これを直近有効転帰（last available outcome）と呼んでいる。例えば術後10年を経過した症例の各年度の評価が4-3-4-3-1-3-1-1であったと

すると、この症例の直近有効転帰はクラス1ということになる。Engel分類も、クラスI-CやII-Cの表現からは、最近の2年間の発作状況で判定することになると推測される。2年発作がなければ、車の運転も可能になるので、臨床的には、これでもよいかもしれないが、長い経過の一時期を切り出して評価するcross-sectionalな方法がよくないことは明らかである。著者らは、術後の全経過を評価の対象とする方法を検討してみたが、多くの亜型を設ける必要があり、その割には有用性はほとんどないことがわかった。したがって、次善の策として、全経過の後半を評価の対象とし、しかも、その期間の中で発作日が最も多い年度の評価を採択することにした。このようにすると、術後の経過年数の1/2以上が評価の対象になるので、再発発作の経年的変化が把握され、患者がどのような状況にあるか、QOLについてもかなり推測できるのではないかと考えられる。

終わりに

Engel分類は1980年代前半に作成されたが¹⁸⁾、その基本的な考え方は優れており、今日でも世界中で広く用いられている。しかし、本論文で指摘したような様々な問題が含まれており、とくに、再発したが、著明に改善している症例の抽出が不十分であり、また、長期の発作転帰が正しく評価できないという欠点を有する。したがって、著者らが試みたようなEngel分類の大幅な改変か、異なった視点に立った新たな分類が求められていると思われ、本論文がそのような分類の構築に役立つことを期待する。

文献

- 1) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, for the 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**: 311-318.
- 2) Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F, White JB, Britton JW, Cambier DM, et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399

- patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg.* 2006 ; **104** : 513-524.
- 3) Elsharkawy AE1, Alabbasi AH, Pannek H, Oppel F, Schulz R, Hoppe M, et al. Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *J Neurosurg* 2009 ; **110** : 1135-1146.
 - 4) Engel J Jr1, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al; Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA.* 2012 ; **307** : 922-930.
 - 5) McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GCA, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. 2004 ; *Brain* **127** : 2018-2030.
 - 6) Schwartz TH, Jeha L, Tanner A, Bingaman W, Sperling MR. Late seizures in patients initially seizure free after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 567-573.
 - 7) Sperling MR, Nei M, Zangaladze A, Sharan AD, Mintzer SE, Skidmore C, et al. Prognosis after late relapse following epilepsy surgery. *Epilepsy Research* 2006 ; **78** : 77-81.
 - 8) Hemb M, Palmini A, Paglioli E, Paglioli EB, Costa da Costa J, Azambuja N, et al. An 18-year follow-up of seizure outcome after surgery for temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 ; **84** : 800-805.
 - 9) Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epileptic seizures*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993 : 609-621.
 - 10) Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001 ; **42** : 282-286.
 - 11) Fisher RS, Acevedo C, Arzinmanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014 ; **55** : 475-482.
 - 12) Goellner E, Bianchin MM, Burneo JG, Parrent AG, Steven DA. Timing of early and late seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 1933-1941.
 - 13) Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencer SS. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after respective epilepsy surgery. *Neurol* 2003 ; **61** : 445-450.
 - 14) Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney L. The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1996 ; **119** : 989-996.
 - 15) Jehi L, Sarkis R, Bingaman W, Kotagal P, Najm I. When is a postoperative equivalent to "epilepsy recurrence" after epilepsy surgery? *Epilepsia* 2010 ; **51** : 994-1003.
 - 16) Paglioli E, Palmini A, Gaglioli E, da Costa JC, Portuguese M, Martinez JV, et al. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004 ; **45** : 1383-1391.
 - 17) Wieser HG, Häne A. Antiepileptic drug treatment before and after selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Research* 2003 ; **55** : 211-223.
 - 18) Engel J Jr, ed. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epileptic seizures*. New York: Raven Press, 1986 : 553-571.

Summary

Proposal of revised Engel classification for assessing long-term seizure outcome and analyses of 646 patients followed for more than 8 years after resective epilepsy surgery

Tadahiro Mihara, Kazumi Matsuda, Naotaka Usui, Takayasu Tottori, Akihiko Kondo,
Yumi Kasida, Kiyohito Terada, Keiko Usui, Akira Hirahara, Yushi Inoue

For assessing postoperative seizure outcome, Engel classification is now used worldwide, but is not enough for categorizing the outcome into several patterns, and especially not suitable for assessment of patients in whom many years have elapsed since surgery. We drastically modified the Engel classification based on data obtained from analyzing temporal changes of recurring disabling seizures in 646 patients followed for more than 8 years postsurgery. The follow-up period was 8.1-29.3 years (median 14.6 yrs.). Of 646 patients, 482 had temporal lobe resections, and the remaining 164 had extra-temporal lobe resections including 6 patients with hemispherectomy.

Adopting the second year as cut-off time to divide whether onset of initially recurred seizure was early or late, one-third of patients with disabling seizures belonged to the type of late onset. Referring to this cut-off time, we defined running-down phenomenon arbitrarily as recurring seizures disappeared within the second year, and also designated the name of "occasional" to 1-3 seizure days in the entire follow-up period after the second year of surgery, without considering any precipitating factors.

The construction of our revised classification is similar to Engel's. However, in our class I, some subcategories are specialized for patients with running-down phenomenon and patients with occasional seizures and, in the class II, III, and IV, two subcategories for patients with early or late seizure onset. In addition, the assessment of class II, III, and IV was decided according to the number of seizure days/year in the later half of the entire follow-up.

The final seizure outcome in the revised classification was the following: completely seizure free patients; 37%, patients with non-disabling seizure only; 10%, patients with seizures running down; 9%, or patients with occasional seizures; 16%. The patients of late onset with more than 4 seizure days/year were only 2%.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2015 ; 26 : 1-14

