

$[(L - R)/(L + R) \times 100]$  was calculated to assess hemispheric lateralisation in fMRI.

### Language MEG

MEG signals were recorded with a 204-channel biomagnetometer (Vectorview; Elekta-Neuromag, Sweden) in a magnetically shielded room. To confirm the reproducibility, we acquired two data sets for each task by repeating MEG recordings. We used a *Kana* reading task similar to the fMRI experiment. Further details of data acquisition and data analysis have been described elsewhere.<sup>14</sup> Dipoles located in the temporal regions, including the superior temporal gyrus (STG) and the fusiform gyrus (FuG), were counted. The LI of the estimated dipoles was then calculated to indicate hemispheric dominance in MEG.

### Language NIRS

NIRS was performed using a Hitachi Medical Corporation<sup>®</sup> Optical Topography System (Model ETG-4000, ver.1.63; Japan). This device allows the use of two separate probe-containing shells, each with five semiconductor laser light sources (695 and 830 nm) and four avalanche photodiode detectors arranged in alternating fashion to form two  $3 \times 3$  grids. We ensured that the centre of the grid was placed 45 mm above the midpoint of the canthomeatal line. A previous anatomical study reported that this anatomical landmark indicated the anterior end of the Sylvian fissure.<sup>17</sup> We assumed that the grid should be controlled such that the IFG (including Broca's area) and the anterior part of STG were in the area of measurement ( $60 \times 60$  mm/square). All six channels in the inferior frontal region were selected as key regions of interest (ROI) (Fig. 1) for further analysis to determine language lateralisation.

Patients were asked to write as many words as possible beginning with a letter presented for a 15-sec task period and to copy a picture during a 60-sec rest period (word generation task). Three task and four rest periods were alternatively repeated, and the

acquired NIRS data were averaged from the beginning of the task.

We calculated the task-related components of Oxy-Hb using principal component analysis (PCA), which was equipped with an Optical Topography System. PCA analysis selected a component, which showed the highest correlation coefficient ( $\gamma$ ) with the reference function. The reference function was the time-series pattern of predicted responses to the word generation task, and consisted of a trapezoidal pulse with a duration of 15 sec and delay of 10 sec. A threshold of  $\gamma=0.65$  was chosen to identify the component with the most significant responses in the selected six channels to examine laterality. We then obtained LI using the mean values of Oxy-Hb concentration changes in each hemisphere.

### Determination of language lateralization using fMRI, MEG and NIRS

On the basis of LIs of fMRI, MEG and NIRS, we evaluated language lateralisation for each patient. We determined that more than 0.3 or less than  $-0.3$  indicated left or right hemispheric dominance;<sup>18</sup> otherwise, language lateralisation was considered bilateral.

## Results

### Wada test

The Wada test was performed and validated the language lateralisation in all patients (Table II). Language dominance was left, right and bilateral in 20, 3 and 5 cases, respectively.

### Language fMRI

All 28 patients achieved the task during fMRI scanning. After post-acquisition data processing, fMRI results indicated that the dominant hemisphere was left, right and bilateral in 22, 2 and 4 cases, respectively. Active fMRI pixels were mainly observed in the IFG and MFG. The fMRI-concordance rate with the Wada test was 95% in cases of left dominance (Table III). As a result, the sensitivity and specificity of fMRI were 95% and 62.5%.

On the other hand, the concordance rate significantly decreased to approximately 60% in cases of non-left dominance (Table III). The results of fMRI did not match in four patients (two with bilateral, one with right and one with left language dominance). Atypical (non-left dominance) language representation tended to be hardly identified only by fMRI.

### Language MEG

While recording the language MEG, all cases succeeded in completing the reading task. The results showed that the dominant hemisphere was

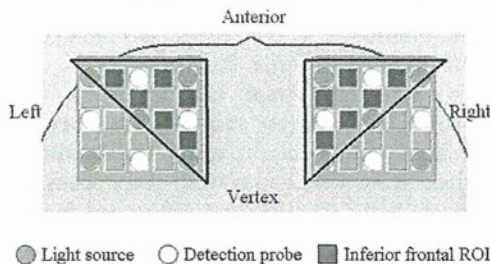


FIG. 1. Bilateral near-infrared arrays indicating the positions of light sources and detection probes. Gray squares indicate the key region of interest (ROI) in the inferior frontal region. Inferior frontal ROIs were used in calculations to determine language lateralisation.

TABLE II. Results of language examinations in all patients

| Case | fMRI  |           | MEG   |           | NIRS   |           | Wada test |
|------|-------|-----------|-------|-----------|--------|-----------|-----------|
|      | LI    | Dominancy | LI    | Dominancy | LI     | Dominancy | Dominancy |
| 1    | 1.00  | Left      | 1.00  | Left      | 1.00   | Left      | Left      |
| 2    | 0.43  | Left      | 1.00  | Left      | 0.18   | Bilateral | Left      |
| 3    | 1.00  | Left      | 0.70  | Left      | 0.30   | Left      | Left      |
| 4    | 1.00  | Left      | 0.99  | Left      | 0.95   | Left      | Left      |
| 5    | 0.34  | Left      | 1.00  | Left      | 0.00   | Bilateral | Left      |
| 6    | 0.49  | Left      | 1.00  | Left      | 0.44   | Left      | Left      |
| 7    | 0.93  | Left      | 0.80  | Left      | 0.44   | Left      | Left      |
| 8    | 0.95  | Left      | 0.44  | Left      | 0.65   | Left      | Left      |
| 9    | 1.00  | Left      | 0.55  | Left      | 0.56   | Left      | Left      |
| 10   | 0.48  | Left      | 0.68  | Left      | 0.56   | Left      | Left      |
| 11   | 0.60  | Left      | 0.40  | Left      | 0.58   | Left      | Left      |
| 12   | 0.78  | Left      | 0.38  | Left      | 0.13   | Bilateral | Left      |
| 13   | 0.04  | Bilateral | 1.00  | Left      | 1.00   | Left      | Left      |
| 14   | 0.68  | Left      | 1.00  | Left      | 1.00   | Left      | Left      |
| 15   | 0.80  | Left      | 1.00  | Left      | 1.00   | Left      | Left      |
| 16   | 0.73  | Left      | 1.00  | Left      | 0.94   | Left      | Left      |
| 17   | 0.68  | Left      | 1.00  | Left      | failed | -         | Left      |
| 18   | 0.66  | Left      | 1.00  | Left      | 0.00   | Bilateral | Left      |
| 19   | 0.51  | Left      | 0.73  | Left      | 1.00   | Left      | Left      |
| 20   | 0.60  | Left      | 0.53  | Left      | 0.92   | Left      | Left      |
| 21   | -1.00 | Right     | -0.65 | Right     | -0.64  | Right     | Right     |
| 22   | -0.48 | Right     | 0.20  | Bilateral | -0.39  | Right     | Right     |
| 23   | 0.49  | Left      | -1.00 | Right     | -0.59  | Right     | Right     |
| 24   | -0.01 | Bilateral | 0.17  | Bilateral | -0.04  | Bilateral | Bilateral |
| 25   | 0.01  | Bilateral | 0.51  | Left      | failed | -         | Bilateral |
| 26   | 0.04  | Bilateral | 0.30  | Bilateral | 1.00   | Left      | Bilateral |
| 27   | 0.70  | Left      | -0.20 | Bilateral | -0.57  | Right     | Bilateral |
| 28   | 0.30  | Left      | -0.46 | Right     | -0.14  | Bilateral | Bilateral |

LI: laterality index.

TABLE III. Compared results of each modality with the Wada test

|      | Language lateralization confirmed by the Wada test |                 |                     |
|------|--|-----------------|---------------------|
|      | Left (20 cases)                                    | Right (3 cases) | Bilateral (5 cases) |
| fMRI | 95% (19 cases)                                     | 67% (2 cases)   | 60% (3 cases)       |
| MEG  | 100% (20 cases)                                    | 67% (2 cases)   | 60% (3 cases)       |
| NIRS | 75% (15 cases)                                     | 100% (3 cases)  | 40% (2 cases)       |

left, right and bilateral in 21, 3 and 4 cases, respectively. Estimated dipoles related to the semantic response were clustered mainly in the STG and FuG. Compared with the Wada test, the concordance rate of MEG was 100% in cases of left dominance (Table III) and the specificity of MEG was 87.5%.

The concordance rate of MEG was approximately 60% in cases of non-left dominance, as in fMRI (Table III). In three cases of atypical language representation (cases 22, 25 and 28) the dominant hemisphere failed to be identified by MEG.

#### Language NIRS

Although all patients could perform the word generation task for NIRS recording, two (cases 17 and 25) demonstrated no significant change of

Oxy-Hb or Deoxy-Hb during the task period. We, therefore, performed further analysis of the 26 cases. The results of language NIRS showed that the dominant hemisphere was left, right, and bilateral in 16, 4 and 6 cases, respectively.

The concordance rate of NIRS was up to 75% in cases of left dominance (Table III). Although the sensitivity of NIRS was 75%, which was much lower than that of language fMRI and MEG, the specificity was 87.5%. Since four cases with left dominance demonstrated significant Oxy-Hb changes in both hemispheres, the false-negative rate decreased the sensitivity. In addition, language NIRS could not demonstrate beneficial results in cases of bilateral language representation. In this study, however, language NIRS made an accurate diagnosis in three cases of right dominance (100%) (Table III).

We experienced eight patients with failed NIRS diagnosis, including two excluded cases. Case 17 showed increased Oxy-Hb only during the rest period (drawing pictures), while Oxy-Hb did not change in case 25 in both hemispheres. We did not evaluate these paradoxical changes in both sides for this purpose. Another four (cases 2, 5, 12 and 18) of left dominance showed significant NIRS activation in bilateral hemispheres, although fMRI and MEG successfully indicated language dominance. Case 26 with bilateral language representation showed



different results of left on NIRS and bilateral dominance on fMRI and MEG. Case 27 of bilateral representation showed decreased Oxy-Hb during the task period in the right hemisphere. This paradoxical activation was hardly interpreted for the determination in this study.

#### *Determination of language lateralisation using multiple modalities*

Each modality has its advantages and disadvantages; therefore we sought to establish a non-invasive and reliable method to determine language lateralisation by combining the advantages of these modalities.

When two of three modalities indicated the same laterality of language representation, the results perfectly matched those of the Wada test in 24 patients, who had successful investigations; however, we experienced two patients with bilateral language representation, who showed different laterality determined by each modality. It remains difficult to clearly indicate bilateral language representation only by non-invasive techniques.

#### **Discussion**

In this study, we demonstrated the potential of combining fMRI, MEG and NIRS as an alternative to the Wada test for identifying language lateralisation. In cases of left dominance, the sensitivity and specificity of fMRI, MEG and NIRS was 95% and 62.5%, 100% and 87.5%, 75% and 87.5%, respectively. Although NIRS sensitivity was relatively lower than the others, right hemispheric dominance was accurately identified by language NIRS. We reached two conclusions that NIRS was complementary to fMRI and MEG on some occasions and in cases where two of the investigations showed the same laterality, the results were in complete concordance with the Wada test.

We found that fMRI is highly reliable and the most practical for clinical utility since high-field MR scanners are usually available at most neurosurgical institutes. LIs of the key ROIs (MFG and IFG<sup>19</sup>) selected more obviously delineated the language laterality than LIs by counting active pixels of the whole hemispheres.<sup>20</sup> On this basis, we stress that fMRI is the priority technique for this purpose; however, the fMRI results should be carefully interpreted in patients with suspected atypical language representations.<sup>21</sup>

On the basis of previous reports,<sup>7,8,16</sup> including this study, MEG should be considered as the next option to detect language-related functions. Our MEG results were comparatively reliable and useful in determining language dominance. This is the only technique to directly detect neuronal activity in pathological brain conditions, in which vascular responses might be disrupted.<sup>16</sup> We investigated language lateralisation in two AVM patients (cases

4 and 23), fMRI showed successful results in only one patient, but the results of MEG were the same as the Wada test in both cases. These findings need to be confirmed by studying a larger number of patients with vascular problems. MEG showed excellent sensitivity and specificity for preoperative evaluations. The only issue with MEG is that the system itself is expensive and requires a magnetically shielded room; therefore, it is not widely available but is still an option for preoperative investigations.

Although both fMRI and NIRS detect hemodynamic responses to language-related tasks, fMRI scanning requires severe postural restriction of patients. Motion artifacts larger than a pixel reduce the reliability of the results. On the other hand, NIRS has advantages against head movements because the probes are firmly attached to the scalp. This system is inexpensive and does not require a specialised room. In addition, language NIRS is easily repeatable and shows real-time results during measurements. A previous report suggested that NIRS was superior to fMRI for identifying bilateral language representation.<sup>10</sup> In this study, NIRS was sensitive to right hemispheric dominance, but not to bilateral language representation. NIRS alone was still insufficient to determine lateralisation for patient use, although we have shown the clinical usefulness of this technique. It may be more reasonable to consider NIRS as a complementary modality in addition to fMRI or MEG for pre-surgical evaluation of language lateralisation. The combined use of three non-invasive modalities encouraged us to establish an alternative to the Wada test, but these findings need to be confirmed by studying a larger number of patients. NIRS has much better temporal resolution than fMRI and enables continuous monitoring for Oxy-Hb and Deoxy-Hb independently. These particular advantages might help to understand the dynamics of language networks in future studies.

There are, however, several disadvantages of NIRS. The present NIRS system can theoretically detect regions at about 20 mm depth from the scalp.<sup>22</sup> Since the mean distance between the scalp and the middle frontal cortex was approximately less than 20 mm in our study, it is expected that the NIRS system could observe Oxy-Hb changes of superficial cortical regions. The presence of vascular malformations with high flow or large structural lesions might affect the results of NIRS as well as fMRI.<sup>19</sup>

Furthermore, we noticed that critical factors affecting NIRS results were the task and post-acquisition data processing. In fact, we observed atypical activation patterns of Oxy-Hb in two cases. Patient 17 with left dominance showed increased Oxy-Hb during the rest period. Several patients mentioned that they needed to concentrate more on drawing the presented pictures than the word generation. The rest task might be inappropriate to keep brain activation at the baseline level in some



patients. Obtaining a relevant baseline is a problem of all functional imaging studies and is particularly important in studies that involve cognitive variables. Case 27 demonstrated decreased Oxy-Hb during the task period. According to previous NIRS reports investigating language functions, decreased and increased Oxy-Hb have been identified in the frontal regions.<sup>23</sup> The physiological mechanisms of Oxy-Hb changes are still unclear.

Combined techniques might overcome the disadvantages of each modality and enable the analysis of language representation in patients with pathological brain conditions. While fMRI, MEG and NIRS are not currently as accurate as the Wada test in determining language lateralisation, this non-invasive and repeatable method has great potential as an alternative to the Wada test in time following further research and refinement of these techniques.

### Conclusion

We established a method to determine language lateralisation by co-utilising fMRI, MEG and NIRS with high reliability. In patients with different results with each modality, we still need to confirm language lateralisation by the Wada test. NIRS had potentials to identify atypical language representation, in addition to fMRI and MEG. This combined technique might overcome disadvantages of each modality and enables to analyse the language representation in cases with pathological brain condition. This non-invasive and repeatable method has great potential as an alternative to the Wada test in time following further research and refinement of these techniques.

### Acknowledgements

This work was supported in part by the Japan Epilepsy Research Foundation; Takeda Promotion of Science Foundation; a grant-in-aid No.17591502 and No.21390406, or scientific research from MEXT; a Research Grant of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund; Terumo Promotion of Science Foundation; Brain Science foundation; and Grant-in-Aid No. 18020010 for Scientific Research on Priority Areas <Integrative Brain Research> from MEXT. The authors have no personal financial or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

### References

- 1 Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, et al. Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology* 2003;60:1788–92.
- 2 Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. *J Neurosurg* 2007;106:1117–33.

- 3 Loddenkemper T, Morris HH III, Perl J II. Carotid artery dissection after the intracarotid amobarbital test. *Neurology* 2002;59:1797–8.
- 4 Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, et al. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996;46:978–84.
- 5 Detre JA. fMRI: applications in epilepsy. *Epilepsia* 2004;(45 Suppl 4):26–31.
- 6 Adcock JE, Wise RG, Oxbury JM, Oxbury SM, Matthews PM. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2003;18:423–38.
- 7 Papanicolaou AC, Simos PG, Castillo EM, et al. Magnetoencephalography: a noninvasive alternative to the Wada procedure. *J Neurosurg* 2004;100:867–76.
- 8 Simos PG, Papanicolaou AC, Breier JJ, et al. Localization of language-specific cortex by using magnetic source imaging and electrical stimulation mapping. *J Neurosurg* 1999;91:787–96.
- 9 Merrifield WS, Simos PG, Papanicolaou AC, Philpott LM, Sutherland WW. Hemispheric language dominance in magnetoencephalography: sensitivity, specificity, and data reduction techniques. *Epilepsy Behav* 2007;10:120–8.
- 10 Gallagher A, Theriault M, Maclin E, et al. Near-infrared spectroscopy as an alternative to the Wada test for language mapping in children, adults and special populations. *Epileptic Disord* 2007;9:241–55.
- 11 Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, et al. Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett* 1998;256:49–52.
- 12 Knecht S, Deppe M, Ringelstein EB, et al. Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralization. *Stroke* 1998;29:1155–1159.
- 13 Knake S, Haag A, Hamer HM, et al. Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *Neuroimage* 2003;19:1228–1232.
- 14 Andelman F, Kipervasser S, Neufeld MY, Kramer U, Fried I. Predictive value of Wada memory scores on postoperative learning and memory abilities in patients with intractable epilepsy. *J Neurosurg* 2006;104:20–6.
- 15 Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
- 16 Kamada K, Sawamura Y, Takeuchi F, et al. Expressive and receptive language areas determined by a non-invasive reliable method using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Neurosurgery* 2007;60:296–305; discussion 305–306.
- 17 Gibo H, Carver CC, Rhoton AL Jr, Lenkey C, Mitchell RJ. Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 1981;54:151–69.
- 18 Benbadis SR, Binder JR, Swanson SJ, et al. Is speech arrest during Wada testing a valid method for determining hemispheric representation of language? *Brain Lang* 1998;65:441–6.
- 19 Lehericy S, Cohen L, Bazin B, et al. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 2000;54:1625–33.
- 20 Spreer J, Arnold S, Quiske A, et al. Determination of hemisphere dominance for language: comparison of frontal and temporal fMRI activation with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology* 2002;44:467–74.
- 21 Wellmer J, Weber B, Weis S, et al. Strongly lateralized activation in language fMRI of atypical dominant patients-implications for presurgical work-up. *Epilepsy Res* 2008;80:67–76.
- 22 McCormick PW, Stewart M, Lewis G, Dujovny M, Ausman JI. Intracerebral penetration of infrared light. Technical note. *J Neurosurg* 1992;76:315–18.
- 23 Liu KR, Borrett DS, Cheng A, Gasparro D, Kwan HC. Near-infrared spectroscopy study of language activated hyper- and hypo-oxygenation in human prefrontal cortex. *Int J Neurosci* 2008;118:657–66.



## Editorial

### Epilepsy and radiosurgery

DOUGLAS KONDZIOLKA, M.D., M.Sc., F.R.C.S.C.

*Department of Neurological Surgery, University of Pittsburgh, Pennsylvania*

Usami and colleagues<sup>4</sup> from the University of Tokyo provide data on 7 patients who underwent Gamma Knife surgery (GKS) for mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) between 1996 and 1999. Five of the 7 patients received a maximum radiosurgery dose of 50 Gy, which led to significant reduction in seizures in all 4 patients who underwent follow-up. However, 2 had signs of adverse radiation effects, and resection was later performed 5 and 10 years later. The authors caution, "...the risk of [symptomatic radiation necrosis] should be considered when the clinical significance of this treatment is evaluated."

Currently, there is interest in epilepsy radiosurgery as an alternative to microsurgical resection for MTLE. A multicenter randomized trial, in which I am a participating investigator, comparing radiosurgery with resection is being performed under the leadership of Drs. Nicholas Barbaro and Mark Quigg.

First, it is interesting that these cases were even performed by Usami and colleagues in the way in which they were. Epilepsy radiosurgery was still being performed in animal models in the 1990s and even into the early part of the past decade.<sup>2,3</sup> Results on the biology of these radiosurgical effects were still coming out prior to the first National Institutes of Health-sponsored trial in the US, which was completed just a few years ago.<sup>1</sup> As the authors describe, radiation injury is related to numerous factors, of which dose and volume (in addition to location and other patient characteristics) are paramount. To summarize, the patients underwent early generation dose planning using the Kula system for which image integration was not possible and had rather excessive target volumes, and large collimators (18 mm) were used. Dose planning without image integration (the isodose lines were not directly shown on a brain image) was performed in Cases 1–4 and with image integration in Cases 5–7. It is important to note that in the National Institutes of Health-sponsored trial,<sup>1</sup> all centers had to create a target volume between 5.5 and 7.5 cm<sup>3</sup>. The target volumes in this experience in Cases 3, 4, and 5 were 12, 7.8, and 8.3 ml, respectively.

Within the protocol of the ongoing Radiosurgery or Open Surgery for Epilepsy (ROSE) trial, dose planning is challenging even with sophisticated software. Multiple iso-

centers are necessary, customized beam blocking is used to minimize the dose to the optic tract and brainstem, and the target volume must be within defined limits. Radiation effects, when they occur, can appear as heterogeneous entities. The figure shown for Case 4 notes a "cavernous malformation," although it is not clear why this diagnosis was made. There are certainly imaging-defined changes, and the eventual pathology, as noted in the report itself, did not disclose a cavernous malformation.

The authors conclude, "Currently, the indications for consideration of GKS as an alternative to surgery are limited to a few cases that may be inoperable." Given the fact that such procedures were performed more than 10 years ago using fairly crude techniques, I do not think that this conclusion is appropriate in 2012. After these patients were treated, controlled multicenter trials were conducted on epilepsy radiosurgery that led to funding of a large multicenter and multinational randomized trial to compare radiosurgery with resection for MTLE. The scope of this study is unprecedented and will be very important. Using current techniques, the results of radiosurgery and resection appear similar, and we encourage all those involved in the management of these patients to contribute patients to the ROSE trial.

(<http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2011.12.JNS112119>)

#### Disclosure

Dr. Kondziolka is a consultant for Elekta.

#### References

1. Barbaro NN, Quigg M, Broshek DK, Ward MM, Lamborn KR, Laxer KD, et al: A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory. *Ann Neurol* **65**:167–175, 2009
2. Maesawa S, Kondziolka D, Dixon CE, Balzer J, Fellows W, Lunsford LD: Subnecrotic stereotactic radiosurgery controlling epilepsy produced by kainic acid injection in rats. *J Neurosurg* **93**:1033–1040, 2000
3. Mori Y, Kondziolka D, Balzer J, Fellows W, Flickinger JC, Lunsford LD, et al: Effects of stereotactic radiosurgery on an animal model of hippocampal epilepsy. *Neurosurgery* **46**: 157–168, 2000
4. Usami K, Kawai K, Koga T, Shin M, Kurita H, Suzuki I, et al: Delayed complication after Gamma Knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. Clinical article. *J Neurosurg* [epub ahead of print March 23, 2012. DOI: 10.3171/2012.2.JNS111296]

## Response

KENICHI USAMI, M.D., MASAHIRO SHIN, M.D., PH.D.,  
AND KENSUKE KAWAI, M.D., PH.D.

*Department of Neurosurgery, The University of Tokyo Hospital,  
Tokyo, Japan*

We appreciate the comments by Dr. Kondziolka, which may help clarify some points related to our paper. Our study addresses a long-term effect, particularly focusing on the associated complications, with our preliminary radiosurgical protocol for MTLE, which had started more than 10 years ago. When we initially designed our clinical study, available information about stereotactic radiosurgery (SRS) for MTLE was quite limited. Thus, we decided to deliver a relatively low radiosurgical dose to the possibly affected areas, which eventually turned out to be safe but not effective.<sup>2</sup> Those patients underwent anterior temporal lobectomy later, and the pathological evaluation revealed subtle histological change with small necrotic focus only in 1 patient. Based on these experiences, we revised our protocol and adopted a higher radiosurgical dose to more extensive areas, which turned out to be effective in most of the patients but was simultaneously associated with serious radiation-induced complications over a long period of time. In the patient in Case 4 (Fig. 3 of our paper), Dr. Kondziolka asked us to explain the diagnosis of “cavernous malformation.” Nowadays, MRI offers the most sensitive means of suspecting a diagnosis of cavernous malformation. In Fig. 3, MRI revealed a smoothly circumscribed, well-delineated complex lesion with a low signal intensity hemosiderin rim, which is a typical radiographic finding of cavernous malformation. Also, the eventual pathological specimen showed histological evidence of fragments of cavernous malformation.

What we learned from our experience is that high-dose radiosurgery can be a double-edged sword for patients with MTLE. Its efficacy largely depends on the irradiated dose and volume, but, on the other hand, the same factors (and probably homogeneity in dose distribution too) may also be associated with the risk of long-term radiation-induced complications in turn. To achieve the ideal goals, that is, sufficient seizure control with an acceptable risk of complications, the equilibrium points concerning the dose, volume, and dose distribution, are not easy to determine. As Dr. Kondziolka indicates, thanks to the recent technological progress, accuracy of SRS has greatly improved not only in terms of dose planning and its assessment but also irradiation technology itself. In combination with accumulated knowledge about “success” and “failure” of MTLE radiosurgery in the last decade,<sup>1-4</sup> it seems that the protocol of the ongoing ROSE trial is quite reasonable using a relatively high dose with homogeneous dose distribution delivered to the restricted areas responsible for the pathology. Now, we are looking forward to the final results of this study with the state-of-the-art radiosurgical technology.

It is evident that there is a big gap between the radio-

surgical technique applied more than 10 years ago in this study and the one in 2012. Therefore, the results of SRS for MTLE will be quite different from our study. However, even if the outcome of SRS for MTLE is equivalent to that of resection, we think that resection will continue to be a first choice of treatment for patients with MTLE. In the patients with medically intractable MTLE, delay of achievement in seizure control sometimes can be fatal.<sup>3</sup> While the quality of life in patients with MTLE is threatened by those seizure attacks itself, furthermore, gnawing apprehension about unanticipated complex partial seizure in the daily life also restricts their activities and significantly continues to affect their quality of life. Therefore, early symptom remission is one of the highest priorities in the treatment. In this light, resection is the most ideal option, which can achieve immediate seizure freedom with an acceptable risk of craniotomy. It is true that the associated risks of SRS for MTLE in short-term periods seem to be quite minimal, but they may well be cumulative and can be significant during the long-term follow-up periods. In general clinical cases (that is, in patients with arteriovenous malformation with lower Spetzler-Martin grades, benign tumor, or trigeminal neuralgia), when differences of treatment-related complications between surgery and SRS are discussed, we usually explain to patients that resection has an immediate but single-phase risk, and SRS has a long-lasting and undetermined risk. If the single-phase risk is acceptably small for each patient, it will be preferable to the vague risk with an unknown end point.

Stereotactic radiosurgery is a “new hope” for patients suffering MTLE. However, as long-term outcomes remain unclear, continual follow-up for elucidation of decisive therapeutic results is inevitable, even after complete seizure remission has been achieved. From the standpoint of sufficient long-term outcomes, a long journey remains ahead. We hope that SRS can be a “chosen one” that will bring balance to the treatment of MTLE in future.

## References

1. Barbaro NM, Quigg M, Broshek DK, Ward MM, Lamborn KR, Laxer KD, et al: A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory. *Ann Neurol* **65**:167–175, 2009
2. Kawai K, Suzuki I, Kurita H, Shin M, Arai N, Kirino T: Failure of low-dose radiosurgery to control temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* **95**:883–887, 2001
3. Srikijvilakul T, Najm I, Foldvary-Schaefer N, Lineweaver T, Suh JH, Bingaman WE: Failure of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: report of five cases. *Neurosurgery* **54**:1395–1404, 2004
4. Vojtech Z, Vladyka V, Kalina M, Nesporek E, Seltenreichová K, Semnická J, et al: The use of radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy and long-term results. *Epilepsia* **50**:2061–2071, 2009

Please include this information when citing this paper: published online March 23, 2012; DOI: 10.3171/2011.12.JNS112119.



脳外科領域で用いられる



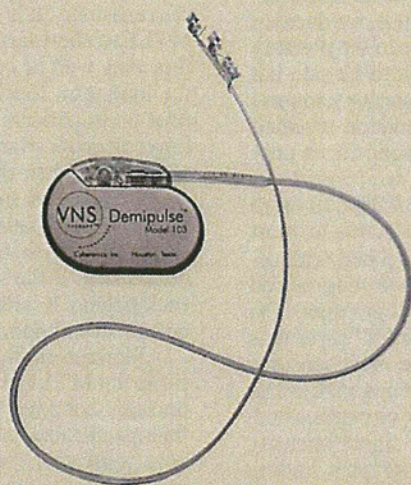
## 迷走神経刺激装置

# 植込み型迷走神経刺激装置

宇佐美憲一<sup>1)</sup>, 川合謙介<sup>1)</sup>

Kenichi USAMI, Kensuke KAWAI

1) 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1



植込み型迷走神経刺激装置

### 特 徴

- ①電極はらせん状構造をしており、神経に巻きつけるように留置することで、体動でも脱落しないような工夫がなされている。
- ②プログラミングワンドを用いて、非侵襲的に刺激条件を変更することができる。
- ③特殊な刺激パルスを用いて、刺激部位よりもおもに中枢側（脳側）にのみ刺激が伝導し、末梢側（臓器側）には伝導しにくいような工夫がなされている。

### 仕 様

<基本構成内容>

- ①刺激電極とリード Model 302 Lead  
伝導部素材：プラチナ・イリジウム合金  
絶縁部素材：シリコン  
長さ：43 cm
- ②刺激発生装置（パルスジェネレータ）  
Demipulse<sup>®</sup> Model 103 Generator  
大きさ：6.9 mm × 45 mm × 32 mm  
重さ：16 g  
素材：チタン（本体部）、ポリウレタン（リード接続部）  
電源：リチウム電池
- ③プログラミングワンド
- ④マグネット

### 製造販売元・資料請求先

- ◎製造元 Cyberonics Inc.（米テキサス州）
- ◎国内販売元 日本光電工業株式会社
- ◎資料請求先 日本光電工業株式会社  
〒161-8560 東京都新宿区西落合1-31-4 / 03-5996-8000（代表）



## はじめに

迷走神経刺激療法 (Vagus Nerve Stimulation: VNS) は、難治性てんかんに対する緩和的外科治療の一つである。左頸部迷走神経に電極を留置し、体内植込み型の刺激装置から慢性的に電気刺激を行い、てんかん発作を減少させる。発作の完全消失率は低いが、発作を緩和させる効果に関しては high grade evidence を得ており<sup>1, 2)</sup>。欧米では難治性てんかん治療のスタンダードの一つとして確固たる地位を築いている。日本においては2010年1月に薬事法承認、同年7月に保険適応となり、てんかん治療の新たな選択肢となった。

本稿では、機器と治療法について焦点を当て、刺激装置の概要、VNSの利点、治療の実際について述べる。

## 迷走神経刺激装置

### • VNS system

2011年4月現在、世界に普及している迷走神経刺激装置は、米国Cyberonics社によって製造されている。生産開始から何度かモデルチェンジを行い、小型化・軽量化しているが、基本的な構造は同じである。VNS systemは次の4つから成る(図1)。

- ①刺激電極とリード Model 302 Lead
- ②刺激発生装置 (パルスジェネレータ)  
Demipulse<sup>®</sup> Model 103 Generator
- ③プログラミングワンド
- ④マグネット

#### 1) 刺激電極とリード

先端部に3つあるらせん構造は、心臓側から、アンカー(神経に固定する)、プラス電極、マイナス電極である。電極先端部はそれぞれらせん状になっており、迷走神経に巻きつけるように留置すること

で、体動でも外れない工夫がなされている。

#### 2) 刺激発生装置 (パルスジェネレータ)

パルスジェネレータは、リチウム電池内蔵の刺激発生装置であり、前胸部に埋設しリードと接続する。刺激条件にもよるが、電池寿命は約6年であり、治療継続するには電池交換のための手術が必要である。通常の刺激はonの時間とoffの時間が自動的にサイクルを形成して慢性的な刺激を行う。

#### 3) プログラミングワンド

プログラミングワンドは、体外からジェネレータ上にあてがひ、刺激条件の変更や、ジェネレータの電池残量、リードの抵抗値などを診断できるほか、ジェネレータごとに刺激条件の変更履歴を記録することができる。変更可能な刺激条件は、電流値(0.0~3.0mA)、周波数(1~30Hz)、パルス幅(130~1,000 $\mu$ sec)、刺激on時間(7~60秒)、刺激off時間(0.2~180分)である。通常時の設定に加え、マグネット使用時(次項)の刺激条件も可能である。

#### 4) マグネット

マグネットはVNS施行中の患者に常に携帯させる。マグネットをジェネレータ上に当てている間は刺激が停止し、離れた直後から刺激が開始される。マグネットによる刺激のパラメータは通常のサイクル刺激とは別個に設定できる。VNSの刺激電流は微弱であるため、患者には刺激が自覚されないことも多い。マグネット刺激を通常刺激よりも強く設定しておくことで、患者にも動作の確認が可能となる。また、発作の前兆時や起始直後にマグネットをかざせばただちに刺激を開始できる。万が一、刺激による不都合が出現したときにはマグネットを当てたまま医療機関を受診し、刺激条件の変更を行う。

### • おもに脳側に刺激を伝える工夫

VNSは、特殊な刺激パルスを用いることで、お





図1 VNS system (資料提供: Cyberonics 社, 日本光電工業株式会社)

A: 刺激電極とリード Model 302 Lead, B: 刺激発生装置 (パルスジェネレータ) Demipulse Model 103 Generator  
C: プログラミングwand, D: マグネット

もに中枢側 (脳側) に刺激が伝わり, 末梢側 (臓器側) には刺激が伝わりにくいような工夫が施されている<sup>3)</sup>.

VNS では, パルスジェネレータから発生した電

流が神経を伝って直接脳に流れるわけではない。電流はプラス電極からマイナス電極の間のみを流れるのであり, 電極間の迷走神経線維を脱分極させて活動電位を発生させ, 神経のインパルスが脳に伝導す



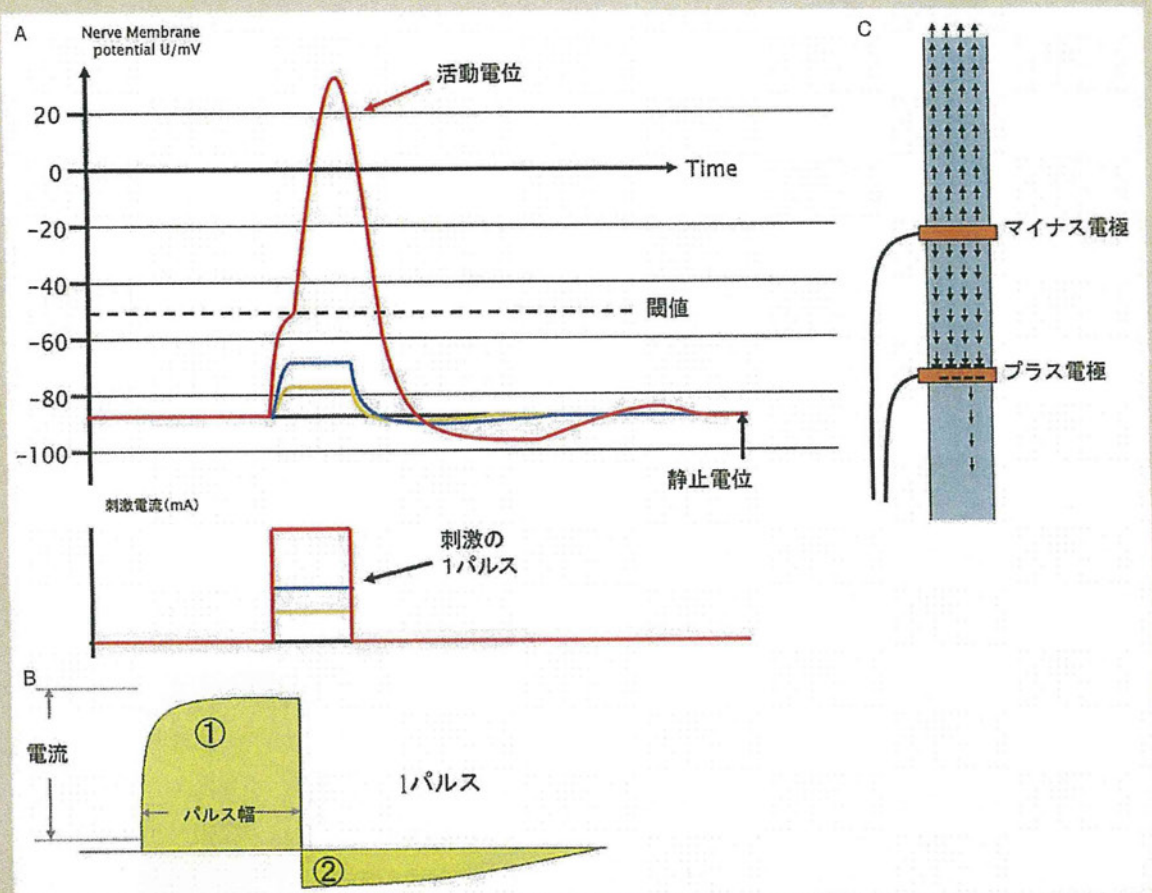


図2 刺激パルスの特性 (資料提供: 日本光電工業株式会社, 文献3より引用)

A: 刺激電流によって神経線維の膜電位が脱分極し、閾値を超えると活動電位が生じる。  
 B: マイナス電極で発生した活動電位(1)は両方向に伝播し、プラス電極では過分極されてほとんどがブロックされる。  
 C: VNSで用いられる二相性パルス。活動電位を起こすのに十分な電流値と短いパルス幅の正電荷パルス①および、活動電位を発生させない程度の電流値で長いパルス幅の負電荷パルス②によって構成される。①と②の面積は同じであり、神経に蓄積する電荷はゼロとなる。

る(図2)。マイナス極では正電荷が集まり、活動電位が生じて中枢、末梢の両方向に活動電位が伝播するが、末梢側はプラス極で過分極されて活動電位の伝播が遮断される。ただし、完全には遮断できず、わずかに末梢に伝わった刺激が、咳などの副作用の原因になる。

一方で、電流が同一方向のみの単相性刺激だと、それぞれの電極に電荷が集積し、神経損傷や電極の機能不全の危険がある。そこでVNSでは、正電荷

パルスの直後に同量の負電荷パルスを行う「二相性」の刺激パルスを用いることで、電極への電荷の集積を防止している。荷電量は電流と時間の積分値だが、プラス・マイナスが対称となる単純な二相性刺激では、神経インパルスは頭側・尾側に交互に伝わってしまう。そこでプラス電流を大きく短く、マイナス電流を小さく長く加えることにより、プラス・マイナスの荷電量が等しいまま、単一方向への神経インパルスを発生できる。このような工夫によって、末



梢側に刺激が伝導することを極力防止しており、不整脈、徐脈、血圧低下といった副作用の発現はきわめてまれなものとなっている<sup>2)</sup>。

## VNSの利点

### ・低侵襲性

VNS以外のてんかん外科手術といえば、内側側頭葉切除術や脳梁離断術などの開頭術であるが、これらは根治率こそ高いものの、開頭術による手術合併症は皆無ではない<sup>4)</sup>。一方、VNSは開頭術に比べて低侵襲であり手術合併症もきわめて少ない<sup>5)</sup>。刺激開始後には咳、喉の違和感、嘔声などの副作用が出現することがあるが、刺激条件を弱めることで対処可能である。また、そのような場合でも、数週間後に以前と同程度まで刺激を強めても、副作用が起らなくなる場合がほとんどである<sup>6)</sup>。

### ・長期治療継続性

すでに何種類もの抗てんかん薬を使用している難治性てんかん患者に対し、発作抑制を得るために薬剤の増量を行うと、日常生活に障害をもたらす副作用が出現しやすくなる。VNSは抗てんかん薬の量はそのままでも治療効果が得られるため、レベチラセタム、トピラマート、ラモトリギンといった新規抗てんかん薬と比較しても治療継続率が高い<sup>5)</sup>。

## 治療の実際

### ・治療適応

VNSの治療適応には、年齢制限、発作型、てんかん型の制限はなく、あらゆる難治性てんかんに対して適応となる。しかしVNSは発作根治率が低い<sup>1)</sup>ため、開頭手術によって根治が期待できる場合はまずそちらを優先的に行う。したがって、VNSの術前検査でも開頭手術の術前検査と同様に、発作症候、

脳波、MRIや核医学、神経心理検査、長時間ビデオ脳波検査などの非侵襲的焦点診断を行い、開頭手術の適否を検討してからVNSの手術適応を考慮する。開頭術後に発作が残存した場合にもVNSを行うことは可能であり、一定の有効性が報告されている<sup>7)</sup>。VNSの適応判断については、十分な経験を有するてんかん外科専門医によってなされるべきである。

### ・植込み手術

迷走神経刺激装置植込み術は、通常全身麻酔下に行う<sup>8)</sup>。頸部を後屈させ、前頸部を十分に伸展させる。皮膚切開は左腋窩と左頸部に設ける。腋窩創では大胸筋上にパルスジェネレータ用の皮下ポケットを作製する。頸部創では頸動脈鞘を開放して迷走神経を同定し、3 cmほど周囲組織から剥離して、らせん電極を巻きつける。電極は皮下トンネルを通して前胸部のパルスジェネレータと接続する。この時点で試験刺激を行い、徐脈、不整脈などの有害事象が起らないことを確認し、閉創して手術終了する。手術時間は約2時間である。

### ・刺激開始

通常は刺激装置植込み術後約2週間から刺激を開始する。最初は弱い刺激で短時間から開始して徐々に強め、刺激時間を長くしていく。弱い刺激の段階で発作抑制が得られ始める場合や、刺激強化とともに発作抑制が増していく場合もあれば、刺激を順次強めてもなかなか効果が現れない場合もあり、至適刺激条件は患者ごとに異なる<sup>9)</sup>。

## おわりに

VNSは、末梢神経の生理学的特徴を巧妙に利用し、長期留置・長期刺激が可能ならせん電極を開発・実用化して、難治性てんかんに対する治療としての



安全性と有効性の確立に至った。Cyberonics 社では、電池交換手術が不要な充電式パルスジェネレータや、心拍数変化から発作を検知し自動的に刺激を開始するシステムなどの開発が進められている。欧州では Cyberonics 社以外の医療メーカーの参入も計

画されているという。

VNS が口火を切った神経刺激療法や neuromodulation therapy は近年、急激に注目を集めており、工学的・技術的な進歩は今後も続くものと予測される。

### 文献

- 1) The Vagus Nerve Stimulation Study Group: A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 45: 224-30, 1995
- 2) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al: Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 51: 48-55, 1998
- 3) 宇佐美憲一, 川合謙介: 迷走神経刺激療法. *Clinical Neuroscience* 29: 422-5, 2011
- 4) 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* 60: 538-47, 2003
- 5) Ben-Menachem E: Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 1: 477-82, 2002
- 6) Morris GL, 3rd, Mueller WM: Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 53: 1731-5, 1999
- 7) Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY: Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery* 55: 1086-93, 2004
- 8) 川合謙介: 解剖を中心とした脳神経外科手術手技: 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法—刺激装置の埋込術—. *脳神経外科* 36: 979-89, 2008
- 9) Bunch S, DeGiorgio CM, Krahl S, et al: Vagus nerve stimulation for epilepsy: is output current correlated with acute response? *Acta Neurol Scand* 116: 217-20, 2007



## 迷走神経刺激療法 (Vagus nerve stimulation)

宇佐美 憲一 川合 謙介

### はじめに

迷走神経刺激療法 (vagus nerve stimulation (VNS)) は、薬剤抵抗性の難治性てんかんに対する手術治療のひとつである。体内埋込型の刺激デバイスを用いて左頸部迷走神経を慢性的に電気刺激することで、てんかん発作を減少させる (図 1)。治療の根治性は開頭によるてんかん手術には劣るが、開頭によるてんかん手術よりも低侵襲であり、さまざまなタイプの難治性てんかんに対して有効である。VNS は 1990 年代に欧米で認可され、すでに 5 万人以上の難治性てんかん患者に施行されている。日本においても 2010 年 1 月に薬事承認を、7 月には保険適用を取得した。本稿では、VNS デバイス、作用機序、治療の実際、有効性と安全性について述べる。

### VNS デバイス

#### 1. VNS system

現在世界で使用されている迷走神経刺激装置は米国 Cyberonics 社によって製造されている。VNS デバイスは、① 刺激電極とリード、② 刺激発生装置 (パルスジェネレー

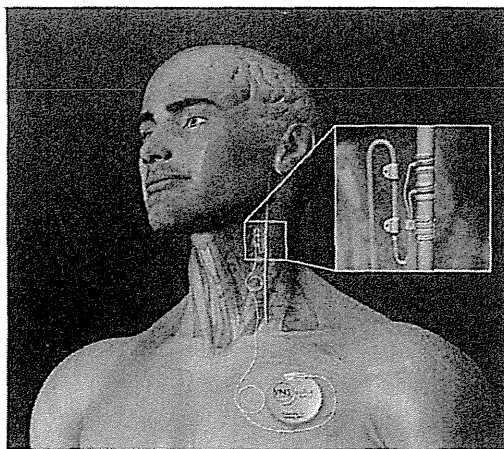


図 1 迷走神経刺激療法

左頸部迷走神経に刺激電極を巻きつけ、電源内蔵の刺激装置を前胸部に埋設する。(資料提供: Cyberonics 社)

タ)、③ プログラミングワンド、④ マグネットから構成される (図 2)。

① 迷走神経に留置する刺激電極は、らせん状になっている。迷走神経に巻きつけるように留置することで、首の回旋などの体動でははずれないようになっている。心臓側から、アンカー (神経に固定する)、プラス電極、マイナス電極となっている。

② パルスジェネレータは VNS の刺激を発生させる装置で、前胸部に埋設する。刺激条件にもよるが電池寿命は約 6 年であり、治療継続するには電池交換のための手術が必要である。

③ プログラミングワンドはジェネレータ上にあてがい、体外から刺激条件を変更する装置である。刺激条件の変更のほかに、ジェネレータの電池残量、リードの抵抗値などを診断できるほか、ジェネレータごとの刺激条件の変更履歴を記録することができる。

④ マグネットはジェネレータ上に当てている間は刺激を停止し、離れた直後から刺激が開始されるようになっている。通常、VNS は刺激時の違和感がない場合がほとんどであり、患者自身は現在刺激時期なのか、休止時期なのかがわからない。発作起始時は必ずしも刺激時期とは限らないため、患者が前兆を感じたときなどはマグネットを当てることにより直ちに刺激を開始できる。また、万が一刺激による不都合が出現したときにはマグネットを当てたまま医療機関を受診し、刺激条件の変更を行う。マグネットは VNS 施行中の患者に常に携帯させる。

#### 2. 迷走神経への刺激伝導

電流はプラス電極からマイナス電極へ流れ、それよりも中枢や末梢には電流自体は流れない構造になっている。つまり、VNS による電流が直接脳に流れるわけではなく、電流が流れた部位の迷走神経線維が脱分極をおこすことにより活動電位が発生し、神経の興奮が脳に伝導する (図 3 A)。刺激電極ではマイナス電極に正電荷が集まり、神経線維

うさみ けんいち 東京大学大学院/医学系研究科脳神経外科  
かわい けんすけ 同 准教授



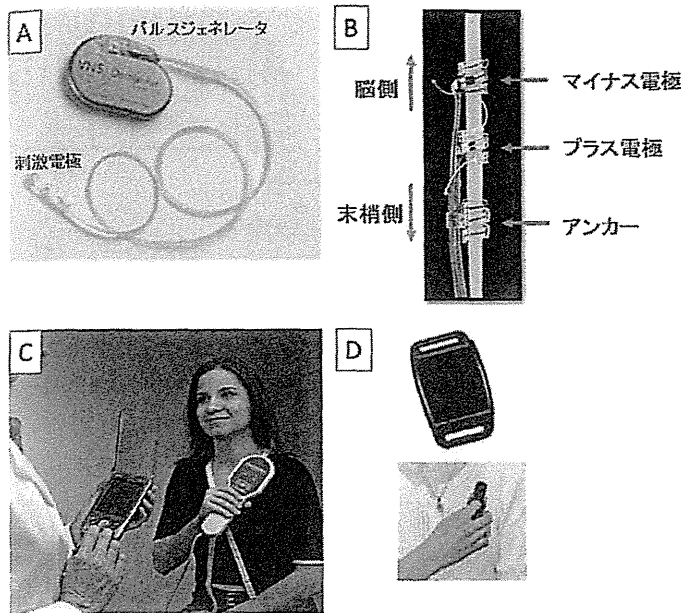


図 2 VNS デバイス

A) パルスジェネレータと刺激電極, B) らせん電極拡大図, C) プログラミングwand, D) 患者携帯用マグネット (資料提供: Cyberonics 社)

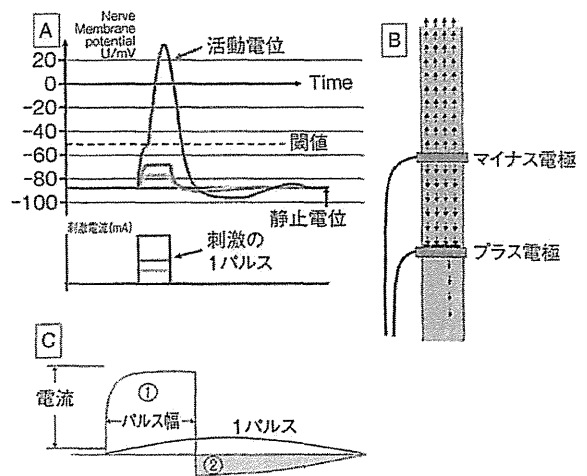


図 3 迷走神経の活動電位の発生と伝播

A) 刺激電流によって神経線維の膜電位が脱分極し、閾値を超えると活動電位が生じる。  
 B) マイナス電極で発生した活動電位(↑)は両方向に伝播し、プラス電極では過分極されてほとんどがブロックされる。  
 C) VNS で用いられる二相性パルス。活動電位をおこすに十分な電流値と短いパルス幅の正電荷パルス(①)、および、活動電位を発生させない程度の電流値で長いパルス幅の負電荷(②)によって構成される。①と②の面積は同じであり、神経に蓄積する電荷はゼロとなる。  
 (資料提供: 日本光電工業株式会社)

を脱分極させる。膜電位が閾値に達すると活動電位が発生し、脳側、末梢側の両方向に伝播していく。一方、プラス電極には負電荷が集まり、線維を過分極させて活動電位の伝播をストップさせることで、プラス電極よりも末梢側への伝播は遮断され、最終的にはマイナス電極から脳側への伝播のみとなる。この際、プラス電極において活動電位の伝播は完全にストップできるわけではなく、わずかに末梢側に伝わってしまい、咳などの副作用の原因となる(図 3B)。

それぞれの電極に正・負の電荷が集積しつづけると神経線維の損傷を来す可能性があるが、それを防止するために、VNS の刺激パルスは正電荷の刺激の直後に同量の負電荷の刺激を行う二相性パルスとなっている。最初に発生する正電荷パルスは活動電位を発生させるのに十分な電流であるがパルス幅は短く、引き続きおこる負電荷パルスは活動電位をおこさせない程度の弱い電流で長いパルス幅を有する(図 3C)。これによって、正負の電荷量が偏ることなく一方向のみに活動電位を発生させることができる。

### VNS の作用機序

頸部迷走神経は 80% が求心性線維であり、咽喉頭・胸腔・腹腔内臓器からの内臓知覚、喉頭蓋からの味覚を延髄孤束核へ伝える。孤束核から先は、縫線核や青斑核などの脳幹神経核、視床、視床下部、扁桃体など、広く投射している<sup>1)</sup>。大脳皮質レベルでは、脳幹・間脳・辺縁系からの modulation が異常興奮性を抑制していると考えられるが、実際どのようなメカニズムで大脳皮質ニューロンを抑制しているかについては完全には解明されていない。

マグネットによる刺激で即時的に発作を停止させる作用は、VNS 刺激伝導による即時的な効果、すなわち電気生理学的な作用が関与しているものと考えられるが、月・年といった緩徐な時間経過とともに発作抑制効果が増強することや、後述する覚醒度、気分障害、認知機能の改善などに関しては、電気生理学的というよりも細胞または神経ネットワークにおける何らかの変化が示唆される。このように、VNS の作用機序は単一の機構では説明できない複雑なものであると考えられる。



## 治療の実際

### 1. 治療適応

わが国での薬事法要件における VNS の治療適応は、「開頭手術が奏効する症例を除く、薬剤抵抗性の難治性てんかん」であり、年齢制限、発作型、てんかん型の制限は設けられていない。VNS は緩和的治療であり、発作の根治率は低く、開頭手術によって根治が期待できる場合は積極的に開頭手術を優先させるべきである。したがって、VNS の術前検査でも開頭手術の術前検査と同様に、発作症候、脳波、MRI や核医学、神経心理検査、長時間ビデオ脳波検査などの非侵襲的焦点診断を行う。限局性焦点には焦点切除術を、全般発作のうち drop attack には脳梁離断術を考慮する。脳梁離断術と VNS のどちらを先行させるかについての結論は出ていないが、先行治療の効果をみた上での併用もしばしば行われる。これらの適応判断については、十分な経験を有するてんかん外科専門医によってなされるべきである。

### 2. 植込手術

迷走神経刺激装置植込術は通常全身麻酔下に行う。麻酔導入後、左腋窩を切開してパルスジェネレータを大胸筋上に埋設する。続いて左頸部では 3~5 cm の横切開を置いて頸動脈鞘を開放し、迷走神経を同定する。術用顕微鏡を用いて迷走神経を 3 cm 周囲から剝離し、らせん電極を巻きつける。電極は皮下トンネルを通して前胸部のパルスジェネレータと接続する。この時点で試験刺激を行い、徐脈、不整脈などの有害事象がおこらないことを確認してから創を縫合し、手術終了となる。手術時間は約 2 時間である。

### 3. 刺激条件

プログラミングワンドにて変更可能な刺激条件は、パルス幅 (~1 ミリ秒)、周波数 (~30 Hz)、電流値 (~3 ミリアンペア)、刺激時間 (~60 秒)、刺激休止時間 (1.1 分~) である。電流は刺激開始時より 2 秒間かけて漸増して、設定した電流値に達し (Ramp Up)、刺激終了は 2 秒かけて漸減し off となる (Ramp Down)。刺激時間とは設定した電流値の刺激が行われた時間を表し、Ramp Up と Ramp Down は休止時間に含まれる (図 4)。

通常は刺激装置植込術後約 2 週間から刺激を開始する。最初は弱い刺激で短時間から開始して徐々に強め、刺激時間を長くしていく。刺激開始後は定期的に刺激条件を

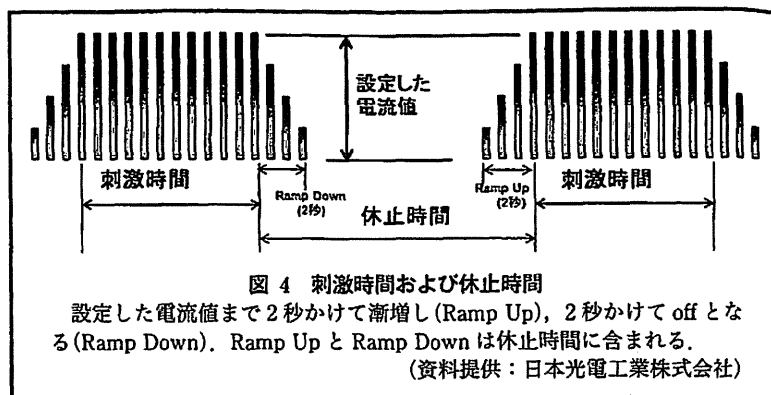


図 4 刺激時間および休止時間

設定した電流値まで 2 秒かけて漸増し (Ramp Up)、2 秒かけて off となる (Ramp Down)。Ramp Up と Ramp Down は休止時間に含まれる。

(資料提供：日本光電工業株式会社)

チェックして、副作用がおこらない範囲で最大のパラメータに設定する。弱い刺激の段階で発作抑制が得られ始める場合や、刺激強化とともに発作抑制が増していく場合もあれば、刺激を順次強めてもなかなか効果が現れない場合もあり、至適刺激条件は必ずしも一定ではない<sup>2)</sup>。

## 有効性と安全性

### 1. 有効性

VNS が米国で薬事承認される基になったのは、1990 年代前半に行われた 2 つの無作為化多施設共同試験である。そのうち E03 試験は、抗てんかん薬では抑制できない部分てんかん発作を持つ 12 歳以上の 114 人を対象に、強刺激・弱刺激の 2 グループにて無作為化比較による検討を行った。3 ヶ月の治療で、強刺激グループ・弱刺激グループの発作減少率は、それぞれ 24.5%、6.1%。また、発作が 50% 以上減少した患者の割合は、それぞれ 31%、13% という結果であり、強刺激グループの方が有効性が高かった<sup>3)</sup>。E05 は同様に、抗てんかん薬では抑制できない部分てんかん発作を持つ 12 歳以上の 199 人を対象として、3 ヶ月の治療により強刺激グループ・弱刺激グループの発作減少率がそれぞれ 28%、15% であり、また、発作が 50% 以上減少した患者の割合は、それぞれ 23.4%、15.7%。発作が 75% 以上減少した患者の割合は、それぞれ 10.6%、2.0% であった<sup>4)</sup>。また、E01~E05 試験の合計 440 人を 3 年間追跡したところ、発作が 50% 以上減少した患者の割合は、3 ヶ月で 23%、1 年で 37%、2 年で 43%、3 年で 43% であった。VNS の発作抑制効果は、治療期間が長くなるに従い徐々に高まることが明らかとなった (図 5)<sup>5)</sup>。

VNS にはてんかん発作抑制効果以外にも、覚醒レベルや QOL の改善、記憶・意思決定能力などの高次脳機能の改善、感情・気分の改善などといった副次的効果があることが知られている<sup>6)</sup>。これらの効果は、必ずしも発作抑制が得られていなくても出現する。また、感情面に対する改



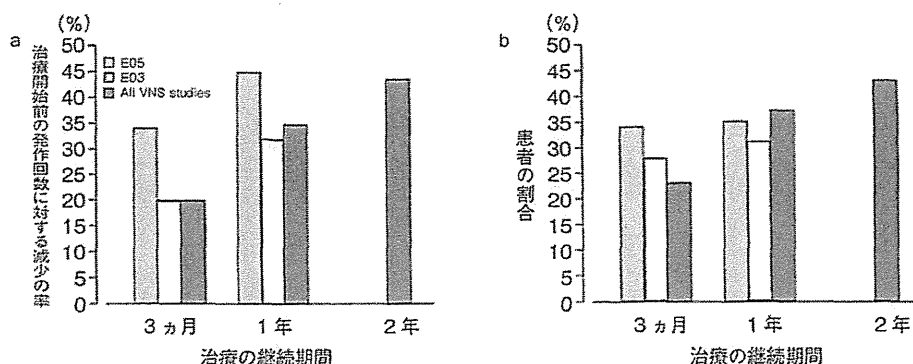


図5 VNSのてんかん発作抑制効果  
全患者の平均発作減少率(a)と50%以上発作が減少した患者の割合(b). (Ben-Menachem<sup>9)</sup>より改変)

善効果は、うつ病への応用へと発展し、米国ではうつ病に対する治療が認可されている。

## 2. 安全性

この治療法に伴って発生しうる危険性や副作用には、埋込手術に関連して発生するものと、治療が始まってからの電気刺激に関連するものがある。

手術に関する合併症として、E05試験では左声帯麻痺が2例報告されたが、いずれも一時的であった。また、手術中の試験刺激(40秒間)による一過性の心停止が5例で報告されているが、全員、その後の治療刺激では特に問題なく治療継続している<sup>4)</sup>。創部感染は3~6%に発生し、大部分は抗生物質の服用で治癒するが、1.5%では装置の抜去が必要になっている。幼児では、流涎や食物による創部の汚染や創部の擦過などのために成人に比して感染の危険が高く、3.5%でVNSの抜去を要した<sup>7)</sup>。

電気刺激による副作用は、咳、咽頭痛、嗝声などである。刺激する頸部迷走神経が、内臓感覚を伝える成分だけでなく、咽頭・頸部の感覚と、末梢で反回神経に分枝する運動支配の成分を含んでいるためである。ほとんどの場合、刺激条件の調節で対処可能である。また、長期間刺激を続けることで副作用の発現率が減少する。これらの副作用の中では、嗝声がもっとも多く、最初の1年で28%が経験するが、3年後には2%に減少する<sup>5)</sup>。

迷走神経による自律神経の支配を受ける血圧、心拍数、心電図、呼吸機能などには明らかな変化は認めない。治療を受けた患者が2000人弱になった段階で、SUDEP(てんかん患者の原因不明の突然死)の発生率は0.41%であった。難治性てんかん患者全体のSUDEP発生率は0.45%なので、VNSによるSUDEPはほぼ考慮しなくてもよいと考

えられる<sup>8)</sup>。

## むすび

神経刺激による neuromodulation therapy が注目を浴びている。VNSはそのきっかけとなったものであり、最初に high grade evidence の成功に確立し、広く普及した治療法である。一方で、依然としてVNSの作用機序は完全には解明されておらず、治療の有効性を予測する因子も不明であり、これらの解明につながる基礎研究・臨床研究が今も続けられている。VNSの作用機序解明を通して、てんかん原性の解明することによって、新たな治療法の解明につながることを期待される。

## 文献

- 1) Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology*. 2002; 59(6 suppl 4): S3-14.
- 2) Bunch S, DeGiorgio CM, Krahl S, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: is output current correlated with acute response? *Acta Neurol Scand*. 2007; 116: 217-20.
- 3) The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*. 1995; 45: 224-30.
- 4) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 1998; 51: 48-55.
- 5) Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*. 1999; 53: 1731-5.
- 6) 川合謙介. 最近注目される脳神経疾患治療の研究 難治性てんかんに対する低侵襲治療 迷走神経刺激療法と定位的放射線治療. *神経研究の進歩*. BRAIN and NERVE. 2007; 59: 299-311.
- 7) Patel NC, Edwards MS. Vagal nerve stimulator pocket infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 681-3.
- 8) Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, et al. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia*. 2000; 41: 549-53.
- 9) Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol*. 2002; 1: 477-82.



## 小特集2 医療現場におけるてんかん診療の現状と展望

## 6. てんかん外科の種類と適応 ～どのような患者をいつどこに紹介するか～

川合謙介\*

てんかん治療において外科治療は強力な選択肢の一つである。限局性 MRI (magnetic resonance imaging) 病変に対する焦点切除術の発作消失率は 70～80% に上り、抗てんかん薬投与を終了できる可能性もある。一方、MRI 病変を欠く場合やてんかん焦点が広範囲に及ぶ場合の発作消失率は 50% 未満で、適応判断には専門施設での詳細な術前検査による有効性と合併症の評価が必要である。

根治的な開頭手術の適応とならない全般性てんかんや両側多焦点でも、迷走神経刺激療法や脳梁離断など緩和的治療が選択肢となり得るので、適切な薬剤治療に関わらず、生活上支障の大きい発作が持続する場合には、外科的治療を念頭において、まずてんかん専門医へ紹介することが勧められる。

### 1. はじめに

新薬を含めた抗てんかん薬による治療と同様に、外科的治療についても、ある程度の基本的知識がてんかん非専門医にも求められる時代になった。以前からてんかん専門医の間では、外科的治療の強力な効果を客観的に評価した上で、病態の末期ではなく、治療開始時から包括的診療に組み込んでいこうという考え方が一般的である。

側頭葉てんかんなど、一部の薬剤抵抗性てんかんに対する開頭手術は、有効性と安全性が科学的に証明され、もはや推奨治療であると言える<sup>1)2)</sup>。迷走神経刺激療法など開頭不要の外科的治療の開発や導入も進められ(図1)<sup>3)</sup>、対象となる患者の幅も広がってきた。

本稿では、てんかん非専門医に押さえておいてもらいたい外科的治療の基本的知識や、専門医への紹介タイミングなどについて要点を述べたい。

### 2. どのような患者を紹介するか：外科治療の適応

非専門医は、次のような場合にてんかん専門医への紹介を考慮すればよい。

#### 1) 抗てんかん薬で発作が止まらない

個々の薬剤の有効性は、発作型やてんかん分類で異なるので、適切な薬剤選択が前提である。各薬剤は血中濃度を目安として、生活の支障となる副作用が出現しない範囲で最大量まで増量した上で有効性を判断する。

しかし、薬剤選択や処方量が適切かどうか判断に迷う場合には、てんかん専門医に相談または紹介すればよい。外科系てんかん専門医でも抗てんかん薬についての知識と経験は豊富である。ただし、小児の非抗てんかん薬治療 (ACTH [adrenocorticotrophic hormone] 療法, ケトン食療法など) や強い精神症状を伴う場合は、内科系専門医へのコンサルトを勧める。

\* 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科・准教授 / 東京大学医学部附属病院脳神経外科・副科長 (かわい・けんすけ)



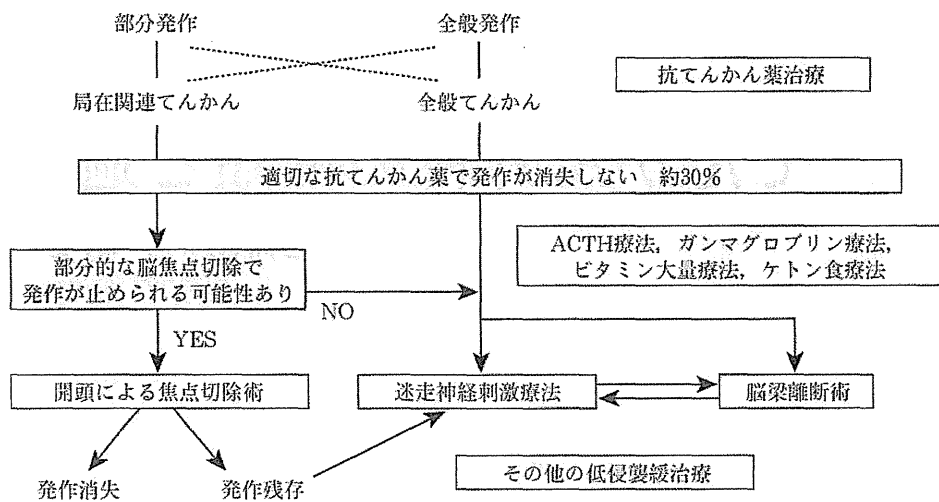


図1 てんかん治療のフローチャートと外科治療の位置付け

適切な抗てんかん薬治療から開始し、薬剤抵抗性の患者には外科治療を考慮する。まず根治的な焦点切除術の適応を検討し、全般性焦点や両側多焦点では緩和的に迷走神経刺激療法や脳梁離断術の適応を検討する。

ACTH：adrenocorticotrophic hormone

(文献3より)

抗てんかん薬で発作消失に持ち込めない患者の割合は20～40%と言われてきた。米国の前向き研究では、1剤目で約50%、2剤目までに約60%の患者で発作が消失している<sup>4)</sup>。しかし、さらに3剤目または多剤併用で発作が消失するのは残り40%のうち4%で、最終的な薬剤抵抗性の患者は36%である。(図2)。

2) 抗てんかん薬を十分使用できない

アレルギー等のために十分な抗てんかん薬を服用できない患者、安全に使用可能な抗てんかん薬が無効な患者は、専門医への紹介が勧められる。

抗てんかん薬の服用をやめたいために、外科治療を希望する患者がいる。抗てんかん薬の催奇形性や出生児の長期的な認知機能障害を危惧して<sup>5)</sup>、外科治療について質問されることも多い。しかし、手術後に抗てんかん薬をやめられる可能性は50%未満であり<sup>6)</sup>、手術合併症のリスクもゼロではない。今後、合併症率の極めて低い手術によって高率に薬剤を終了できる患者群が明確になれば話は別だが、今のところ、抗てんかん薬をやめるための開頭手術は標準的な適応ではない。

3) 発作が日常生活や社会生活を障害している  
個々の患者にとって障害となる発作が残っていれば、専門医への紹介を考えればよい。

意識減損を伴う発作は外傷や熱傷、交通事故や入浴中の溺水の危険があり、頻度が少なくとも障害性は大きい。通常、月単位以上の頻度なら専門医への紹介は妥当である。一方、年単位の発作の場合、筆者の経験では薬剤血中濃度の低下や発熱時などの誘因があることが多く、薬剤抵抗性ではないことが多い。患者ごとに、家庭環境、社会環境、発作型や頻度、起こりやすい時間帯などから総合的に判断するとよい。

なお、側頭葉てんかんの患者では、二次性全般化発作や強直肢位発作を「発作」と認識し、意識減損・動作停止の発作を「発作」と認識していないことがある。このような場合、専門的な問診やビデオ脳波記録で初めて正しい診断がされることがあるので、迷う場合には専門医に紹介すればよい。

3. いつ紹介するか：紹介のタイミング

ひとつの目安は、「2剤2年以上で発作が止まら

ACTH：adrenocorticotrophic hormone



## 6. てんかん外科の種類と適応～どのような患者をいつどこに紹介するか～

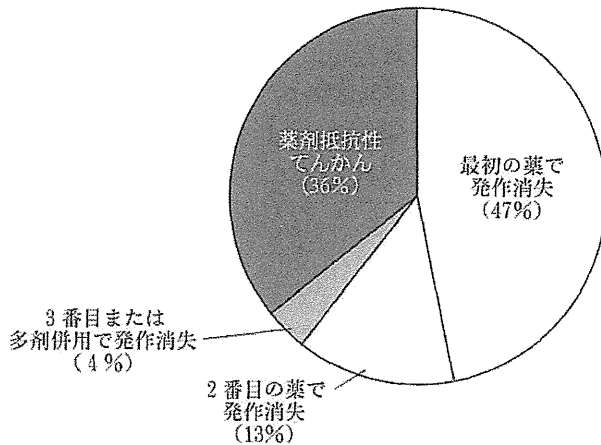


図2 抗てんかん薬の効果と薬剤抵抗性てんかん

およそ6割の患者は2剤目までに発作が消失するが、そうでない場合、3剤目または多剤併用で発作が消失する率は大きく低下する。

(文献4より)

ない場合」だが、治療開始後の経過時間に関わらず、前項に記したような状態になれば、その時点で専門医への紹介を考えてよい。

てんかんと診断して治療を開始する場合は、脳波検査とMRI (magnetic resonance imaging) 検査をまず行う。MRIで限局性の病変が認められ、その部位に対応するてんかん性異常波が認められれば、外科治療が奏効する可能性が高いので、治療開始時から外科治療を念頭に置いておく。

小児では精神運動発達への悪影響を考慮して、より早期に適応を検討してよい<sup>7)</sup>。特に発達停止や退行が出現した場合には、直ちに専門医に紹介すべきである。成人・小児に関わらず、身体受傷の危険が高い発作も早期に紹介すべきである。

#### 4. どこに紹介するか：てんかん外科の専門施設と適応判断

てんかんに対する手術適応判断のための検査や実際の手術治療は、専門的な設備と専門医が必要で、どこでもできるものではない。大学病院や地域中核病院でも、てんかんの術前検査や手術治療を行っている施設は限られている。日本てんかん学会の認定専門医や認定研修施設がひとつの目安となる。(http://square.umin.ac.jp/jes/)。

専門施設で行う検査は、長時間ビデオ脳波同時記録、MRIのほか、核医学検査、脳磁図、認知機

能検査、発達検査などで、てんかん焦点の局在と温存すべき正常脳機能の局在を診断する。

限局性MRI病変があり、脳波異常領域(間歇期、発作起始)、発作症候が一致すれば、開頭による根治手術の良好な適応である。MRI病変とてんかん原性の関係はさまざまで、皮質形成異常では病変自体が、脳腫瘍や血管奇形では病変周囲脳組織がてんかん原性を有する。

MRI無病変の場合は、間歇期・発作時の頭皮脳波、脳磁図、FDG-PET (2-deoxy-2 [F-18] fluoro-deoxy glucose-positron emission tomography)、発作時SPECT (single photon emission computed tomography) など、多モダリティ検査を行う。てんかん焦点を絞り込めれば開頭手術の適応となるが、基本的にはさらに頭蓋内電極を留置して診断する<sup>8)</sup>。

多発病変やびまん性病変の場合でも、根治的治療の可能性はあるので検討からは除外しない。一方、迷走神経刺激療法や脳梁離断術では、MRI所見は適応判断にあまり寄与しない。

#### 5. 外科治療の内容と選択：有効性と合併症

てんかん専門医が行う手術には、次のようなものがある。

##### 1) 頭蓋内電極留置術

てんかん焦点の局在と正常脳機能の局在を高解

FDG-PET : 2-deoxy-2 (F-18) fluoro-deoxy glucose-positron emission tomography

SPECT : single photon emission computed tomography



## —■小特集2・医療現場におけるてんかん診療の現状と展望

像度で診断するために、脳内電極や硬膜下電極を留置する手術である<sup>9)</sup>。電極は1～4週間留置し、長時間の頭蓋内脳波ビデオ同時記録によっててんかん焦点を同定し、電気刺激によって脳機能の局在を同定する。

## 2) 開頭による根治的手術

根治手術は、開頭しててんかん焦点を切除または離断するもので、発作消失を目指して行う。焦点の分布や局在により、病変切除、限局性焦点切除(選択的海馬扁桃体切除など)、脳葉切除(側頭葉切除など)、大脳半球切除/離断などの術式がある。

てんかん焦点となっている病変や大脳皮質は、手術用顕微鏡を用いて切除する。広範囲焦点では、血管やクモ膜の連続性を保持し残したまま、周辺組織から切り離す離断術が用いられる。正常機能領域と重なっているために、切除不可能な焦点には軟膜下皮質多切術が用いられる。

焦点切除術では、MRI有病変の場合70～80%で、支障となる発作がほぼ消失する。無病変では50%前後である。大脳半球切除術でも、原疾患により発作消失率は50～80%と幅がある<sup>7)9)</sup>。

合併症には、手術手技に特有のもの、手術部位に特有のもの、手術一般に伴うもの(出血、感染、深部静脈血栓症など)がある。また、発生頻度は比較的高いが一過性の障害や軽微な障害であるため許容され得るものから、発生頻度は極めて低いものの生命の危険や重篤な後遺障害につながるものまで、さまざまである。現在行われているてんかんの外科治療の合併症発生率は低く、だからこそ世界的にも標準治療として推奨されるに至っている<sup>11)10)</sup>。

## 3) 脳梁離断術

レノックス・ガストー症候群などでは、強直発作・ミオクロニー発作・失立発作によって瞬間的に激しく転倒する発作を呈する。このような発作には、特異的に脳梁離断術が極めて有効である。その他の全般発作は緩和的に頻度や程度を減少させるが、部分発作には基本的に無効で、根治手術ではない<sup>7)</sup>。

成人の全脳梁離断術後には失行や運動失調、構音障害などの慢性的な離断症候群が出現し得る。脳梁膨大部を残した部分脳梁離断では出現しな

い。思春期前の患児では、全脳梁離断術後にも離断症状は出現しない。

## 4) 迷走神経刺激療法

全般てんかんや両側多焦点てんかんなど、根治的手術で対応できない難治性てんかんが適応である。バッテリーを内蔵した電気刺激ジェネレータを皮下に植え込み、左頸部の迷走神経を慢性的間歇的に電気刺激する。上行性パルスが脳幹・間脳を経て大脳を安定化させ、発作を平均約50%に減少させる。発作消失率は約5%で根治治療ではないが、開頭手術に比較して、侵襲性と合併症は極めて少ない<sup>3)</sup>。

## 6. おわりに

以上に記したように、適応判断の基本的コンセプトは「適切な薬剤治療にも関わらず、おのおの患者にとって支障の大きい発作が継続しており、外科的治療により合併症なく、または最低限許容し得る合併症を伴って、発作の障害性の減少(必ずしもすべての発作の完全消失を意味しない)が得られるかどうか」とまとめられる。

## 文 献

- 1) 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* 60 : 538-547, 2003.
- 2) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al : A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345 : 311-318, 2001.
- 3) 川合謙介 : てんかんに対する迷走神経刺激療法. *BRAIN and NERVE* 63 : 331-346, 2011.
- 4) Kwan P, Brodie MJ : Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342 : 314-319, 2000.
- 5) Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al : Practice parameter update : management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review) : teratogene-