

## 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～

- sis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 73: 133-141, 2009.
- 6) 川合謙介: 外科治療前に服用していた抗てんかん薬は? 薬物が中止できる率は? in 松浦雅人 (ed): てんかん診療のクリニカルクエスチョン 194. p.242-245, 2009.
- 7) 川合謙介: 脳外科治療の実際. in 五十嵐隆, 岡 明 (eds): 小児科臨床ピクシス3. 小児てんかんの最新医療. 中山書店, 東京. p.236-243, 2008.
- 8) 川合謙介, 鎌田恭輔, 太田貴裕ほか: 器質性病変を持つてんかんにおける焦点局在診断と頭蓋内電極留置の適応—てんかん外科を始めるために必要な知識—. *Jpn J Neurosurg* 18:586-595, 2009.
- 9) 川合謙介, 清水弘之: 難治性てんかんに対する大脳半球切除術と大脳半球離断術. *Jpn J Neurosurg* 16: 184-193, 2007.
- 10) 川合謙介: てんかんの外科治療の合併症は? in 松浦雅人 (ed): てんかん診療のクリニカルクエスチョン 194. 診断と治療社, 東京. p.239-242, 2009.



## やさしく理解できる メニエール病の自己管理 (めまいと耳鳴り, 難聴) 改訂版

慶應義塾大学名誉教授 神崎 仁 編著  
国際医療福祉大学熱海病院耳鼻咽喉科教授

A4判 88頁 定価 2,310円 (本体 2,200円+税 5%) 送料実費  
ISBN978-4-7532-2462-3 C0047

- ◎病気の名前は知られていても、その詳細はあまり知られていないメニエール病。疾患の概要からめまい発作時の対応、日常生活の注意点までを図表やイラストを多用し、わかりやすく解説。
- ◎メニエール病のみならず、その他のめまいを起こす疾患についても網羅。各疾患の解説とメニエール病との相違点など、幅広い情報を集約した一冊。

### おもな内容

- |                    |             |
|--------------------|-------------|
| 1. メニエール病とは        | 4. 間違いやすい疾患 |
| 2. めまい発作時にどうすればよいか | 5. 日常生活の注意点 |
| 3. 治療              | ◆コラム        |

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 ( 振替番号 )  
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (00910-1-33353)

<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。



特集 ■ てんかんの新しい治療

## てんかんに対する迷走神経刺激療法

Vagus Nerve Stimulation Therapy for Epilepsy

川合謙介\*

Kensuke Kawai\*

### Abstract

Vagus nerve stimulation is a palliative treatment for medically intractable epilepsy. This treatment reduces the frequency and severity of seizures refractory to antiepileptic drugs. Implanted generator and helical electrodes electrically stimulate the left vagus nerve at the neck chronically and intermittently. This was the first electrostimulation therapy clinically introduced for epilepsy. This treatment approach is supported by randomized double-blind trials even though the anti-seizure effect of vagus nerve stimulation is palliative and not curative. In Western countries, particularly the United States, this therapy has become an important alternative treatment for a subpopulation of patients with drug-resistant seizures who are not good candidates for craniotomy. In Japan, vagus nerve stimulation therapy was finally approved in January 2010 and has been covered by public health insurance since July 2010. Here, the author reviews the history, efficacy, and safety of this treatment, surgical anatomy and physiology of the vagus nerve, and the putative mechanisms underlying inhibition of epileptic seizures and accompanying effect on the central nervous system. Further experimental and clinical studies regarding this treatment approach are required to elucidate the detailed mechanism of action, to clarify the predicting factors of favorable outcome, and to scientifically confirm the anti-seizure effect in children and in generalized seizures and the efficacy in improvement of cognitive function, development, and quality of life.

Key words : electrical stimulation, epilepsy, epilepsy surgery, palliative therapy, vagus nerve stimulation

### はじめに

迷走神経刺激療法 (vagus nerve stimulation : VNS) は、てんかんに対する非薬剤治療の1つであり、抗てんかん薬に抵抗する難治性てんかん発作を減少、軽減する緩和的治療である。植込型の電気刺激装置により、左迷走神経を間歇的かつ慢性的に刺激する (Fig. 1)。難治性てんかんに対する緩和的な電気刺激療法としては最初に臨床応用されたもので、欧米へ導入されてからおよそ15年が経過した。難治性てんかん発作に対する抑制効果は根治的ではないものの、無作為化二重盲検試験で確認された信頼度の高いものであり<sup>1,2)</sup>、1999年の米国神経学会指針でクラス1エビデンス認定を受けている<sup>3)</sup>。欧米で

は、既に長らく薬剤抵抗性で開頭手術の適応もない難治性てんかん発作に対する緩和的治療の重要な選択肢となっていた<sup>4)</sup>。

したがってVNSは、必ずしも新しい治療と呼ぶにはふさわしくないのだが、日本でも2010年1月に薬事承認、7月に保険適応が得られ、ようやく臨床場面での通常使用が可能となった。本稿では、わが国でのこのようなタイミングを踏まえて、VNSの歴史、関連する解剖および生理学的知識、作用機序、治療適応と臨床効果、安全性と副作用、実際に治療を行う場合の注意点などについて概説する。

\* 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) Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, 113-8655 Tokyo, Japan

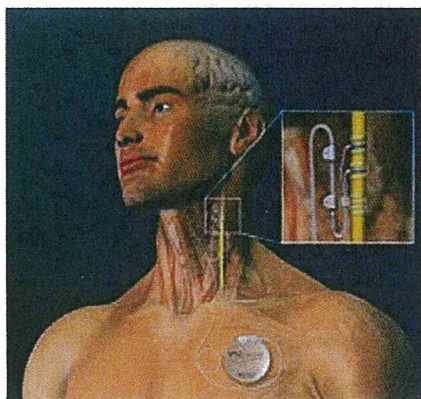


Fig. 1 迷走神経刺激療法の概念図  
植込型の電気刺激装置により左迷走神経を刺激し、迷走神経に発生したインパルスが最終的に大脳でてんかん発作を抑制する。迷走神経刺激療法技術講習会資料（日本光電株式会社）より。

## I. 迷走神経刺激療法の歴史

迷走神経刺激療法の開発者である Temple 大学の生物物理学者 Zabara が VNS の着想を得るきっかけは、夫人の出産前に受けた Lamaze 法の講習だった<sup>5)</sup>。Lamaze 法では深呼吸で肺の伸張受容器が刺激され、求心性に迷走神経が刺激される。Zabara はその中枢神経安定作用に興味を抱き、動物実験で頸部迷走神経刺激が腹部筋群を弛緩させ、徐々に嘔吐反応を減弱させることを見出した<sup>6)</sup>。学生時代から脳波やてんかんに興味を抱いていた Zabara は、迷走神経の求心性刺激がネコの脳波に変化を及ぼす論文を思い出し<sup>7)</sup>、ひょっとしたら反復性の迷走神経刺激がてんかん発作を減弱させるのではないかと考えた。

Zabara は迷走神経刺激によるてんかん治療の可能性を着想したのち、植込型の末梢神経刺激電極を開発した。体内に留置でき、長期に安定した刺激が行えるよう、らせん状のシリコンの内側に薄い白金電極を組み合わせたものである。現在使用されている VNS system の電極は、いくつかの改良を経ているが、基本的コンセプトは変わっていない (Fig. 2)。一見、何とすることも無い電極ではあるが、体内留置型の末梢神経刺激電極としては最初のものであり、VNS の成功はこの電極の開発によるところが大きいと言われる。特許を取得した Zabara が立ち上げたベンチャー企業が、現在 VNS を製造供給している Cyberonics 社である。

1988 年にはヒトへの臨床応用が開始され、1993 年には

多施設臨床試験が開始された。1994 年に欧州で、1997 年に米国で認可に至る。1999 年の米国神経学会指針で有効性と安全性が保証され<sup>3)</sup>、特に米国で急速に普及し、包括的てんかん治療において薬剤抵抗性・開頭手術非適応症例に対する緩和的治療として確立した位置を占めるようになった<sup>4)</sup>。これまでに装置の出荷台数は 5 万台を超えており、特に米国での普及が顕著である。米国での認可時適応は成人部分でてんかんだったが、小児や全般発作も公的および民間保険でカバーされ、実際には広く行われている。てんかんに対する電気刺激治療として最初にハイグレードエビデンスを確立し広く普及したのが VNS であり、北米では VNS の成功がきっかけとなって、深部脳刺激や発作感知反応型のてんかん焦点刺激装置などの治療が進められた<sup>8,9)</sup>。

日本では、Cyberonics 社の代理店により、約 30 例を対象に多施設臨床試験が欧米とほぼ同時に開始され、その転帰は欧米とほぼ同等のものであった<sup>10,11)</sup>。この試験結果と米国の成績をもとに 1998 年に承認申請が行われたが、5 年以上に及ぶ審査待期を経て、2005 年に申請は取り下げられた。その原因は明確ではないが、申請担当の代理店は VNS から撤退し、いわゆる orphan device となってしまった<sup>12)</sup>。一方で、欧米から帰国した医師や患者から VNS 施行を希望する声があったため、われわれは、2004 年に学内倫理委員会の承認を得て、研究医療として VNS を開始した。2009 年までに 20 例の治療を行い、多くの先行研究と同様の有効性と安全性を確認した。また同じ頃、厚生労働省は独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (pharmaceuticals and medical devices agency: PMDA) を立ち上げて drug lag, device lag の問題に取り組み始めた。2006 年に「医療ニーズの高い医療機器などの早期導入に関する検討会」が発足し、諸学会を通じた対象機器募集を受けて、日本でてんかん外科学会は 2007 年に VNS を申請した。翌年の同検討会で対象品目に選定され、PMDA および厚生労働省での審査を経て、2010 年 1 月の薬事法承認、同年 7 月の保険適応に至った。

## II. 迷走神経刺激の解剖と電気生理

迷走神経は、運動・知覚・内臓運動・内臓知覚に対応する混合神経である。無髄で細い C 線維が主体で<sup>13)</sup>、延髄の背側核は心肺消化管など胸腔・腹腔内臓器の分泌腺や平滑筋を副交感性に支配し、疑核は咽喉頭の横紋筋運動を支配する。頸部では神経線維の 80% が求心性で<sup>14)</sup>、咽喉頭および胸腔・腹腔内臓器からの内臓知覚、喉頭蓋からの味覚を孤束核へ伝える。求心線維の細胞体は上神経

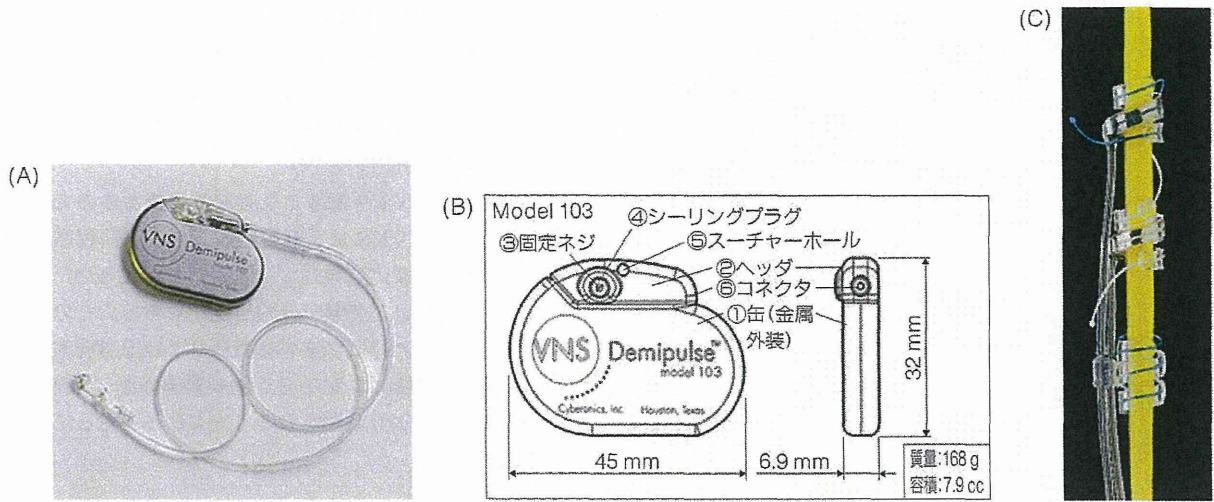


Fig. 2 迷走神経刺激療法に用いる刺激装置

A: 装置一式。Generator, リード, らせん電極から構成される。B: Generator。現行モデルは, 45×32×6.9 mm と小型化されている。C: 電極の拡大写真。迷走神経の頭側から尾側へ, 陰極電極, 陽極電極, アンカーテザーを巻き付ける。迷走神経刺激療法技術講習会資料 (日本光電株式会社) より。

節および下神経節にある。

迷走神経は複数の分枝からなるが (Fig. 3), まず, 上神経節のレベルで硬膜枝と耳介枝が出る。硬膜枝は頸静脈孔を逆行し後頭蓋窩硬膜に分布し, 耳介枝は耳介後面や外耳道後下壁の皮膚知覚を伝導する。下神経節からは喉頭枝が分岐し, 舌咽神経および交感神経幹からの線維と合流して咽頭神経叢を形成し, 咽頭および軟口蓋に分布する。下神経節の末梢からは第二頸椎の高さで上喉頭神経が分岐する<sup>15)</sup>。上喉頭神経の外枝は咽頭収縮筋や輪状甲状筋を支配し, 内枝は喉頭から声帯までの粘膜, 口蓋垂粘膜の知覚を伝導する。上喉頭神経の障害では明らかな声帯麻痺は出現しないが, 内枝の障害では喉頭における咳反射の減弱をきたし, 誤嚥性肺炎の原因となり得る。

迷走神経の頸部心臓枝は, 頸部迷走神経本幹または上喉頭神経から複数の枝として分かれる。大動脈弓の圧受容体からの求心線維を含み, aortic branch, depressor nerve などとも呼ばれる<sup>16)</sup>。上頸部心臓枝, 下頸部心臓枝ともに上頸部で分岐し, 中頸部からはほとんど分岐がない<sup>17,18)</sup>。Kawashima による屍体 18 体での詳細な検討では, これらの心臓枝は全例両側でみられ, 1~5 分枝からなっていたという<sup>19)</sup>。Cyberonics 社は, 上下の頸部心臓枝の分岐部よりも遠位 (心臓側) での電極留置を強く推奨している (Fig. 3)。これは, 下頸部心臓枝の分岐点よりも遠位であれば, 心臓への遠心線維の多くは直接刺激を受けにくいという仮説に基づいている<sup>20)</sup>。

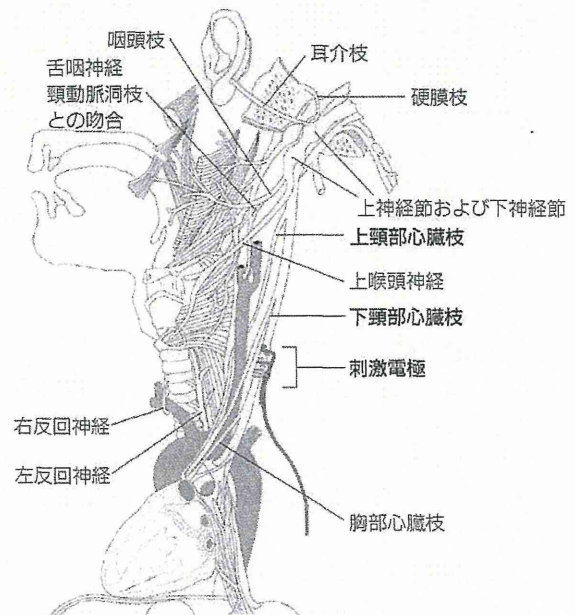


Fig. 3 迷走神経の分枝と迷走神経刺激療法の電極装着部位。電極は, 上下の頸部心臓枝よりも末梢に装着する。

迷走神経による副交感性の心臓支配は左右対称ではない。左迷走神経は房室結節から心室主体に, 右迷走神経は洞房結節から心房主体に線維を送っており<sup>21)</sup>, イヌでは, 左刺激に比べて右刺激のほうが徐脈を誘発しやすい<sup>22)</sup>。これが刺激電極を必ず左側の迷走神経に装着する根拠の1つとなっている<sup>23)</sup>。しかし, 動物実験で用いられ

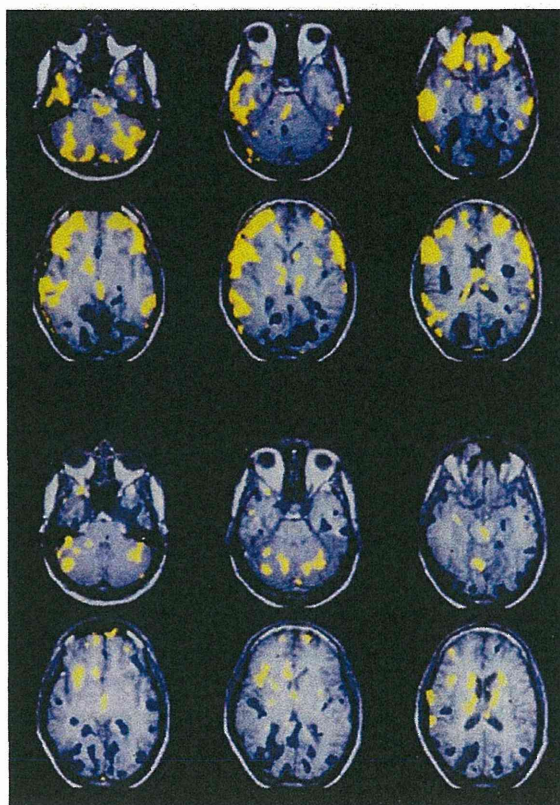


Fig. 4 迷走神経刺激療法による局所脳血流の変化  
黄色が上昇、青が減少を示す。上2段が強刺激によるもの、  
下2段が弱刺激によるものである。小脳、脳幹、視床にも両  
側性に増加が認められる。文献<sup>43)</sup>より。

る刺激は、VNSで臨床的に用いられる刺激よりもかなり強いので、左のほうがより安全、より有効であるという臨床的根拠があるわけではない。実際、左刺激で著効を得ていたが繰り返す感染のためやむを得ず右側に再留置した3小児例では、特に循環器系の問題はなかったと報告されている<sup>20)</sup>。

迷走神経は胸腔内で胸部心臓枝を出したのち、反回神経となる。右側では鎖骨下動脈を、左側では大動脈弓を前方から後方へ反回し、気管と食道の間を上行する。輪状甲状筋以外の内喉頭筋の運動を支配し、声帯より下の喉頭の粘膜の知覚を伝導する。反回神経の障害では、よく知られているように嘔声や嚥下障害が出現する。

さて、誘発電位検査などで末梢神経を刺激する場合、神経線維の脱分極は陰極電極で発生する。双極電極による刺激の場合には、陽極電極側へのインパルスはブロックされ<sup>24)</sup>、主に陰極側へ伝わることはよく知られている。VNSでは、陰極電極を頭側に、陽極電極を尾側に配置して、末梢側への刺激伝導を抑制する。胸腔内で分枝する

胸部心臓枝はVNS電極よりも遠位にあるため直接刺激を受けることになるが、副交感性の遠心線維は無髄高閾値のC線維で、極めて強い刺激では徐脈を誘発し得るが<sup>25)</sup>、VNSで用いられる程度の弱い刺激では活性化されないと考えられている<sup>26,27)</sup>。

反回神経もVNS電極よりも遠位に位置するので、その遠心線維はVNSにより直接刺激される。横紋筋を支配するこの線維は比較的太く低閾値と考えると<sup>28)</sup>、刺激による副作用として嘔声<sup>29)</sup>が最も出現しやすいことの説明ができる。また、刺激を強めた際にしばしば出現する喉の圧迫感や痛みは、おそらく上喉頭神経などの内臓知覚線維が漏電により刺激されることによると考えられている<sup>18)</sup>。

### III. 迷走神経刺激療法の作用機序

VNSのてんかん発作抑制効果はさまざまな動物モデルを用いて検証されてきた。用いられたてんかんモデルは、イヌのストリキニーネやペンチレンテトラゾール誘発痙攣モデル<sup>29)</sup>、サルのアリナゲルモデル<sup>30)</sup>、ラットのペンチレンテトラゾール誘発痙攣モデル<sup>31-33)</sup>、遺伝性欠伸てんかんラット<sup>34,35)</sup>などであり、検証された効果は、既に起始した発作に対する急性の発作終息効果<sup>33)</sup>、刺激トレインの間歇期にも発作頻度と重症度を軽減させる急性の予防効果<sup>32)</sup>、慢性長期刺激の後に発作頻度と重症度を軽減させる慢性進行性予防効果<sup>30)</sup>、既に抗てんかん薬を使用しているにもかかわらず得られる付加的な発作抑制効果などである<sup>36)</sup>。

ラットの迷走神経を刺激すると、脳幹では迷走神経核群・A5・青斑核・蝸牛神経核に、間脳・終脳では扁桃体後皮質核・帯状回皮質・後膨大部皮質・視床下部核群に、Fos蛋白が発現する<sup>37)</sup>。さらに、cFosとDeltaFosBの免疫染色で、短期的賦活と長期的賦活を選択的に調べると、臨床的に用いられる刺激条件(20 Hz, 250 usec, 0.25 mA stimulation for 30 s every 5 min)を用いた場合、急性VNSでは、孤束核、視床下部室傍核、傍小脳脚核、分界条腹側床核、青斑核が短期的に賦活され、慢性VNSでは、さらに帯状回皮質や背側縫線核も短期的・長期的に賦活される<sup>38)</sup>。

GABA (gamma aminobutyric acid) やグルタミン酸の作動薬や拮抗薬を孤束核に注入する実験で、孤束核のシナプス伝導が易痙攣性に影響することが確認されている<sup>39)</sup>。したがって、VNSの効果はまず求心性に孤束核を経て、その後、脳幹の複数の経路を経て大脳に及ぶ可能性が考えられる。そのうちノルアドレナリン系について

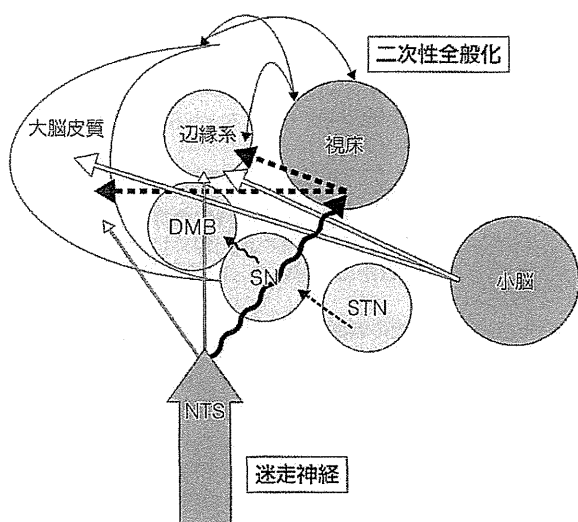


Fig. 5 迷走神経刺激において想定される作用経路  
抑制性回路を点線で、興奮性回路を波線で示す。迷走神経刺激は視床からの抑制性出力を強めて作用している可能性が考えられる。視床は発作の2次性全般化や、辺縁系発作が皮質へ伝搬する際の閾門構造と考えられている。DMB：中脳背側核，SN：黒質，STN：視床下核，NTS：孤束核。文献<sup>41)</sup>より改変。

は、迷走神経刺激が青斑核の電気活動を修飾することや、青斑核のノルアドレナリンを枯渇させるとVNSの発作抑制効果が消失することなどが動物実験で示されている<sup>40,41)</sup>。VNSの1日後には青斑核ニューロンの発火頻度が増強するが、背側縫線核では14日後に遅延して発火頻度が増強する。青斑核を破壊すると縫線核の発火頻度増強が消失することから、セロトニン系の賦活はノルアドレナリン系を介したものと考えられる<sup>42)</sup>。また、VNS施行中の患者では大脳皮質のみならず、視床にも脳血流変化がみられ<sup>43,44)</sup>、視床を介して広範な大脳皮質活動の修飾が行われている可能性も想定される (Fig. 4, 5)。かつて行われた定位的破壊術によるてんかん治療やPenfieldとJasperの中心脳仮説は既に顧みられなくなって久しいが、このようなVNSの知見や最近報告された視床前核刺激の有効性を考慮すると<sup>3)</sup>、大脳皮質におけるてんかん活動は、脳幹や間脳からさまざまな形で修飾されているものと考えられる (Fig. 5)。

てんかん原性に直接関連する大脳皮質レベルでは、大脳皮質を広汎に安定化し異常興奮性を抑制して、抗てんかん作用を発現している可能性が高い<sup>45,46)</sup>。ラットの迷走神経を刺激すると大脳皮質ニューロンでは緩徐な過分極が観察される。この効果は、100  $\mu$ Aの有髄神経刺激では顕著だが、200~500  $\mu$ Aと刺激強度を上げて無髄神経も刺激するとその効果は減弱する (Fig. 6)。また、ヒト

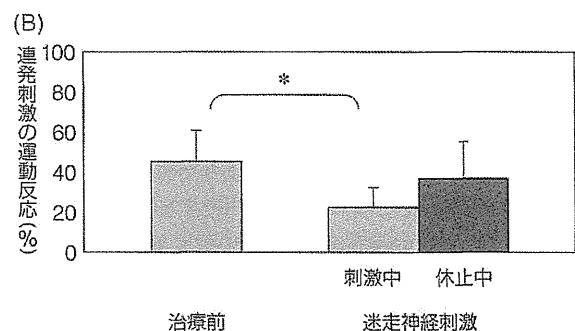
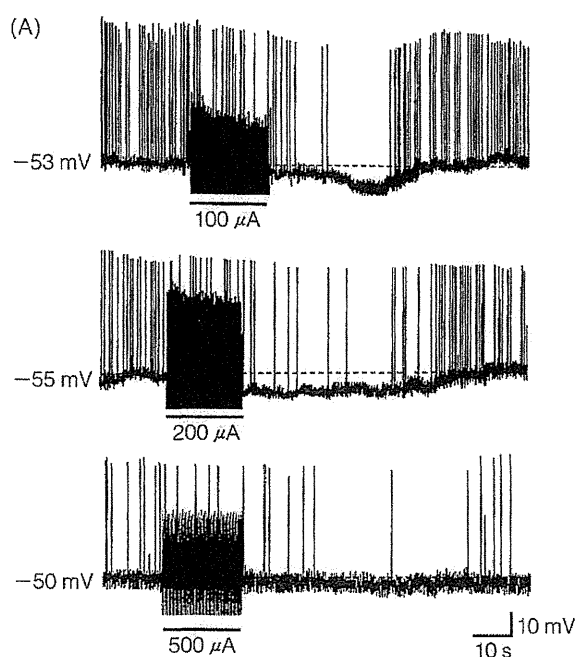


Fig. 6 迷走神経刺激が大脳皮質に及ぼす影響

A：ラット大脳皮質ニューロンの細胞内記録。100~200  $\mu$ Aの迷走神経刺激により過分極が誘発され、自発放電が減少する。文献<sup>45)</sup>より。B：経頭蓋磁気連発刺激によるヒト大脳1次運動野の抑制機能は、迷走神経刺激作動中に増強している。  
\*：P=0.026  
文献<sup>46)</sup>より改変。

の経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位計測では連発刺激により大脳皮質の抑制機能を評価できるが、VNS治療中の患者の運動誘発電位を調べると、VNS作動中には治療開始前やVNS休止中よりも大脳皮質の抑制機能が上昇している<sup>46)</sup>。

脳波に関しては、覚醒時背景脳波の周波数帯域強度にはVNSによる変化はみられない<sup>47)</sup>。しかし、長期治療有効例に限ると、VNS作動中には間歇期てんかん性異常波が有意に減少する<sup>48)</sup>。その他の脳波変化として、非レム睡眠期のデルタ波とシータ波の増加、覚醒時とレム睡眠期のアルファ波の増加が報告されている<sup>49)</sup>。

Table 1 薬事法承認における使用目的, 効能または効果, 承認条件

<p><b>使用目的, 効能または効果</b></p> <p>迷走神経刺激装置 (VNS システム) は, 薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者 (開頭手術が奏効する症例を除く) の発作頻度を軽減する補助療法として, 迷走神経を刺激する電気刺激装置である。</p>
<p><b>承認条件</b></p> <p>(1) てんかん治療に対する十分な知識・経験を有する医師が, 難治性てんかん発作に対する本品を用いた迷走神経刺激治療に関する講習の受講などにより, 本品の有効性および安全性を十分に理解し, 手技および当該治療に伴う合併症などに関する十分な知識・経験を有するうえで, 適応を遵守して用いるように必要な措置を講じること。</p> <p>(2) 使用成績調査により, 登録症例 (国内治験症例を含む) およびすべての小児症例の長期予後について, 経年解析結果を報告するとともに, 必要により適切な措置を講じること。</p>

さて, VNS の臨床効果が長期漸増的に発揮されることから, 中枢神経系において何らかの形態的变化が誘発されている可能性も推察される。VNS 治療患者の脳脊髄液ではエタノールアミンの上昇が認められ, 細胞膜構成要素のターンオーバーにも影響している可能性が示唆されている<sup>50)</sup>。さらにラットで海馬の神経可塑性や行動に対する影響を調べると, 3時間のVNS後24時間, 3週間でBrdU陽性細胞の数が増大しており, doublecortin (DCX) 陽性細胞数やDCX免疫反応も長期持続的に増大していた<sup>51)</sup>。一方で1カ月のVNSの終了3週間後には, BrdU陽性細胞数もDCX免疫反応も増大していなかったが, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 免疫反応, BDNF陽性細胞数, DCX陽性ニューロン樹状突起の形態学的複雑性が長期持続的に増大していたという<sup>52)</sup>。

てんかん治療研究では, 完成したてんかん状態における発作の抑制のみならず (antiepileptic effect), てんかん原性獲得や慢性てんかん状態への移行を予防すること (antiepileptogenic effect) も重要な課題である。VNSについてもてんかん原性獲得に対する効果が調べられている<sup>53)</sup>。ネコ扁桃体キンドリングモデルで, キンドリング開始前6日間に孤束核刺激 (on 1分, off 5分, 1時間) を行ったところ, 扁桃体での後発射持続時間が増大せず, キンドリングによるてんかん原性獲得が有意に遅延したという。筆者らは, 孤束核刺激がてんかんへの移行を抑制する脳内部位を活性化したためであろうと推察している。

Table 2 迷走神経刺激療法と刺激装置植込術に関するガイドライン

<p>(日本てんかん学会, 日本てんかん外科学会, 日本脳神経外科学会の合同によるVNS資格認定委員会による)</p>
<p>(1) 本療法の適応判断と刺激装置植込術は, 日本てんかん学会専門医ならびに日本脳神経外科学会専門医の両資格を有するてんかん外科治療を専門的に行っている医師によって, またはその指導のもとに行われるべきものとする。</p> <p>(2) 本療法の開始後の刺激条件の調整や, 治療効果および有害事象の追跡調査は, 日本てんかん学会専門医 (すべての診療科を含む) またはその指導のもとに行われるべきものとする。</p> <p>(3) 本療法を行う医師 (1項, 2項に該当する医師) は, 初回施行前に, 日本てんかん学会, 日本てんかん外科学会, 日本脳神経外科学会の共催による講習会を受講しなければならない。</p> <p>(4) 刺激装置植込術を行う医師は, 受講資格として前年1年間のてんかん外科手術症例リストの申告を必要とする。</p> <p>(5) 受講修了者は, 3学会合同の認定委員会によって認定証が授与され, 本療法の実施資格が認められる。なお, 認定は認定委員会によって見直される場合がある。</p> <p>(附則) 本ガイドラインは, 施行開始後3年以内に見直すものとする。</p>

#### IV. 迷走神経刺激療法の適応

VNSは2010年1月の本邦薬事法承認要件において, 「薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者 (開頭手術が奏効する症例を除く) の発作頻度を軽減する補助療法」と定義された (Table 1)。つまり, VNSはあくまで補助的・緩和的治療であり, 発作の完全消失は得られにくい。そのため, 開頭手術による根治が期待できるのであれば開頭手術を優先する。開頭手術やVNSの適応判断には専門的知識と経験が要求されるので, 薬事承認要件および3学会合同ガイドラインでは, 最終的な適応判断や植込手術の施行をてんかん外科治療を専門的に行っている医師に限定している (Table 1, 2)。

術前検査は, 開頭手術を前提とした場合と同様の非侵襲的焦点診断を行う。限局性焦点が同定されれば, 開頭による焦点切除術による根治の可能性が高い。特にMRIで限局性病変が認められ, てんかん焦点がその病変または病変周囲に存在していれば, およそ70%以上と根治が得られる可能性が高い<sup>53)</sup>。このような患者では原則的に開頭手術を優先する。一方で, てんかん焦点が両側多発性や全般性の場合には, 焦点切除術で根治が得られる可能性は極めて低いので, 原則的にVNSの適応となる

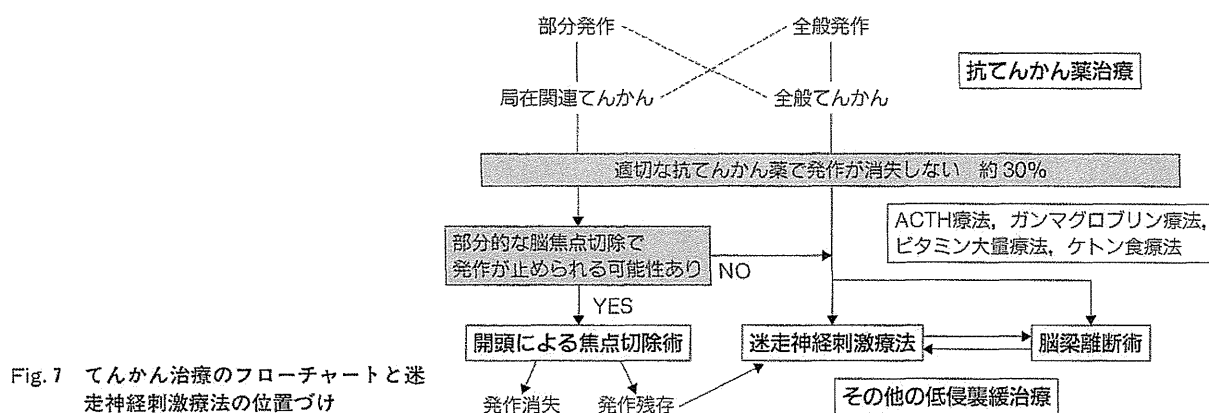


Fig. 7 てんかん治療のフローチャートと迷走神経刺激療法の位置づけ

(Fig. 7)。

なお、全般発作、特にミオクローニー発作、強直発作、脱力発作による激しい転倒発作では、開頭による脳梁離断術が極めて有効である<sup>54)</sup>。さまざまな両側半球性の広範な大脳形成異常を有する症例でも、転倒発作に対しては選択的に有効性が期待できる<sup>55)</sup>。したがって、全般性てんかんのこのような発作に対しては、脳梁離断術とVNSのどちらを選択するべきかが問題となるが、結論は出ていない。2006年のNeiらの比較研究では、どちらの治療法も全般発作を減少させる点で有効だったが、その効果は脳梁離断術のほうが大きかった<sup>56)</sup>。しかし、永続的合併症は脳梁離断術で4%にみられたのに対し、VNSでは皆無で、安全性ではVNSのほうが優れていた<sup>56)</sup>。最近では、韓国からLennox-Gastaut症候群の小児に対する脳梁離断14例とVNS10例の比較が報告されたが、有効性や安全性には大差はみられていない<sup>57)</sup>。筆者らは、「日常生活上、最も大きな障害は何か、治療に最も求めるものは何か」という観点から患者の家族とよく相談し、転倒発作による身体受傷の減少を最も望んでいる場合には、まず脳梁離断を勧めている。脳梁離断またはVNSの効果が不十分な場合には、もう一方の治療を追加することは可能であり、追加治療による付加的効果も期待できる<sup>58)</sup>。ただし、全般性発作に対するこのような治療方針の有効性は、今後、多施設で症例を蓄積して検証される必要がある。

いずれにせよ、外科的治療の適応判断には、発作症候学、電気生理学的検査、画像検査、神経心理学的検査など緻密な術前情報の収集が必要である。VNSも例外ではなく、検査を省略した安易な施行は行うべきではない(Table 1)。また、長時間ビデオ脳波検査も原則的に施行するべきである<sup>59)</sup>。ビデオ脳波検査などの術前検査を省略したため、脳腫瘍患者や心因性非てんかん発作患者に

対してVNSが行われたという報告もなされている<sup>58)</sup>。

さて、2010年1月の本邦薬事法承認要件では、年齢制限やてんかん分類、発作分類の制限は設けられていない。これは欧州での適応と同様である。一方、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)による承認の根拠となった2つのランダム化試験は、12歳以上の部分発作を対象にしたものであり<sup>1,2)</sup>、正式には12歳未満での使用を承認していないが、実際には米国でも広く用いられている。しかし、小児てんかんにおけるランダム化試験がなく有効性・安全性に関するエビデンスレベルが低いことから、今回の日本での承認条件には、小児では全例に対する市販後調査が課された。

なお、これまでのところ、VNS治療による良好な転帰を予測する治療開始前因子は同定されていない。発作分類、治療開始年齢、罹病期間など、どれも転帰には影響しなかったと報告されている<sup>59,60)</sup>。

## V. 臨床的効果

難治性の部分てんかん発作に対するVNSの緩和的効果は、既に確認されたものであり、欧米では一部の難治性てんかん患者に対する標準的治療である。その根拠は、1990年代後半に米国で行われた2つの無作為化二重盲検試験であり<sup>1,2)</sup>、これを基に1997年のFDA承認と1999年の米国神経学会指針でのクラス1エビデンス認定に至った<sup>3)</sup>。

どちらの試験も、多施設共同・付加的・無作為化二重盲検・実対照試験であり、VNSの有効性と安全性を強刺激条件と弱刺激条件と比較した。30日間に6回以上の部分起始発作(複雑部分発作または2次性全般化発作)を有する患者にVNS装置を植込み、3カ月治療後の発作頻度と安全性を比較した。盲検にあたって、刺激感知の



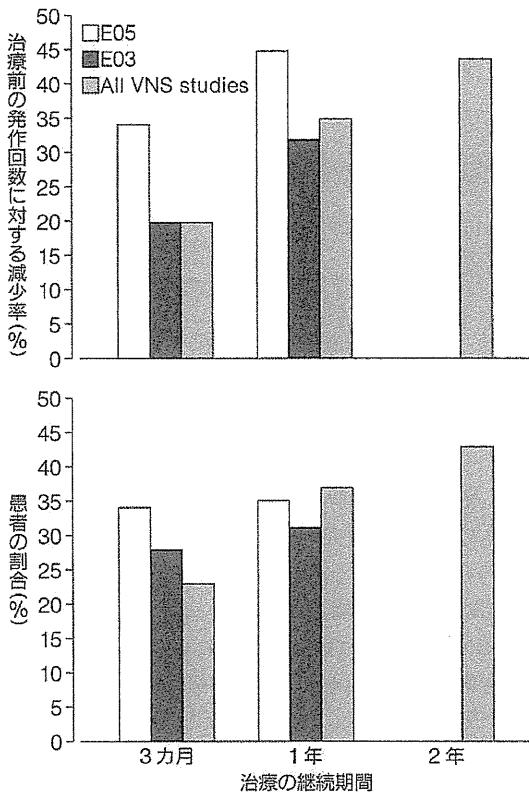


Fig. 8 迷走神経刺激療法の発作抑制効果  
全患者平均の発作減少率(上)と50%以上発作が減少した患者率(下)の推移。E03, E05はおのおの、初回, 2回目の無作為化二重盲検試験の名称である(本文参照)。文献<sup>112)</sup>より改変。

影響を避けるために、電流値ではなくパルス周波数(20~50 Hz vs. 1~2 Hz)および休止時間(5~10分 vs. 60~180分)を2群に分けた。3カ月後の強刺激群54例・弱刺激群60例における平均発作減少率はおのおの25%, 6%であり、発作が50%以上減少した患者率はおのおの31%, 13%と、強刺激の有効性が示された<sup>2)</sup>。1998年の報告では、発作頻度の減少率は、強刺激群の94人(13~54歳)で28%, 弱刺激群の102人(15~60歳)で15%であった(P=0.04)。声の変調や呼吸苦の発生率は強刺激群のほうが高かったが、心肺・消化器の生理検査に変化は認めず、VNSは難治性の部分起始発作に対する有効で安全な補助療法と結論づけられた<sup>1)</sup>。これら2つの無作為化二重盲検試験の評価期間は3カ月と短かったが、その後の追跡評価により、発作が50%以上減少する患者の率は、治療期間1年で37%, 2年で43%, 3年で43%と、年単位での治療継続で徐々に発作抑制効果が徐々に高まり、発作減少率はおおよそ50%に達するこ

とが示された<sup>61)</sup>(Fig. 8)。

日本では90年代に35例の多施設治験による短期成績評価が行われ、欧米と同様の有効性と安全性が確認された<sup>10,11)</sup>。そのうち13例における4年以上の追跡調査でも、発作減少率は徐々に上昇し、おおよそ50%となった<sup>62)</sup>。

小児では比較試験は行われていないものの、多くのシリーズ報告がある<sup>63-79)</sup>。これらのほとんどがLennox-Gastaut症候群など難治性全般てんかんを対象に含めているが、成人と同等またはそれ以上の有効性を報告している。最近報告された69例の英国のシリーズでは、55%がEngel分類のI~IIIで有効、45%がIVで無効であった<sup>69)</sup>。

VNSには、発作頻度の減少のみならず、発作症状を軽減させる効果もある。小児26例で発作頻度のみならず発作重症度を後方視的に検討した研究では、Lennox-Gastaut症候群や強直発作はVNSに反応することが多く、レスポnderでは全員、発作重症度、発作持続時間、発作からの回復時間が減少し、繰り返す重積発作にも有効であったため、VNSの効果は単なる発作頻度の減少のみならず、発作重症度を軽減することによるQOL(quality of life)改善にあると報告している<sup>80)</sup>。

全般てんかんについても小児てんかんと同様、欧米では広く用いられており、特に小児シリーズ報告の多くがLennox-Gastaut症候群を対象に含んでいる。Kostovらの薬剤抵抗性特発性全般てんかんを対象とした研究では、全体として61%の発作減少が得られたが、全般性強直間代発作は62%減少、欠神発作は58%減少、ミオクローニー発作は40%減少した。12例中8例で、50%以上発作が減少し、2例では発作が消失した。若年ミオクローニーてんかんの7例中5例で50%以上の発作減少が得られ、抗てんかん薬の数は治療開始前の2.3剤から最終診察時には1.7剤に減少したという。なお、当初発作減少が顕著でない患者の一部は刺激時間の割合(duty cycle)を上げることにより改善したという<sup>81)</sup>。本稿第III章「迷走神経刺激療法の作用機序」で述べたように、孤束核からの広汎な上行性伝導路や、VNSによる血流変化が視床にもみられることなど、全般性発作に対する効果を支持する傍証は多いのだが、小児てんかんと同様、ハイグレードエビデンスの欠如に対する批判は免れ得ず<sup>82)</sup>、ランダム化試験での検証が望まれる。

結節性硬化症に伴う難治性てんかんでも、70~80%の有効性が報告されている<sup>83,84)</sup>。このうち、Elliottらは、VNS無効例の一部に開頭手術を行い、そのうち80%で発作コントロールの改善が得られたため、VNS後の開頭手術も考慮すべきと主張している<sup>85)</sup>。Angelman症候

群では重度の精神遅滞、小頭、失調歩行に加え、高率にてんかんを発症するが、米国の患者の会を通じた大規模なアンケート調査によれば、非薬剤治療として16人がVNSを受け、およそ半数で有効だったという<sup>85)</sup>。自閉症スペクトラムに伴うてんかんについては、59例中約60%で50%以上の発作減少が得られQOLも改善したという報告や<sup>86)</sup>、Asperger症候群に伴うbitemporal epilepsyのてんかん発作と行動異常が改善した症例報告があるが<sup>87)</sup>、8例全例で発作・認知機能ともに効果は得られなかったという報告もある<sup>88)</sup>。環状20番染色体症候群に伴うてんかんでは、有効・無効それぞれの症例報告がある<sup>89-91)</sup>。

VNSではてんかん発作に対する直接的な効果以外にも、覚醒度の上昇<sup>92)</sup>、記憶機能の改善<sup>93)</sup>、自覚的・他覚的な情動改善効果など<sup>94,95)</sup>、さまざまな形でQOLを改善する<sup>96)</sup>。QOLの改善は、開頭手術が奏効した場合にも顕著にみられるが<sup>97)</sup>、VNSの場合には発作に対する効果の程度や時間経過と必ずしも相関しない。VNSによる記憶改善効果が記憶のどの段階に作用するかを調べた研究では、記憶獲得には影響せず、記憶固定を強化し、記憶保持を改善した。筆者らは、孤束核-青斑核-中枢性アドレナリン系の活動を増強し、扁桃体を活性化させ、海馬の長期増強を増大させることで記憶保持を改善させるのだろうと推察している<sup>98)</sup>。また3歳未満のcatastrophic epilepsyの6例にVNSを行った結果、4例で持続的な発作減少が得られ、3例で発達の改善が得られたとの報告があり<sup>99)</sup>、開頭手術同様、小児では発達の改善が得られる可能性がある。このように、成人および小児において、VNSによる認知機能・発達・QOLの改善を報告する研究が多いが、小児34例に対する定量的QOL評価では、薬剤治療群に比べて1年後の悪化が少ない傾向にはあったものの、有意の改善は得られなかったという報告もあり<sup>100)</sup>、より科学的な検証が必要である。

## VI. 安全性と合併症・副作用

VNSの植込手術に関連する合併症は極めて稀だが、創部感染や迷走神経損傷による一過性声帯麻痺、テスト刺激に伴う一過性心停止が報告されている。

創部感染は3~6%に発生し、大部分は経口抗生剤で治癒するが、1.5%で装置除去を要している<sup>1,101)</sup>。なお、幼児では、流涎や食物による創部汚染や創部ひっかきのために成人に比して感染の危険が高く、3.5%で除去が必要だったとの報告や<sup>102)</sup>、全例で除去となった小児11例の感染報告がある<sup>103)</sup>。筆者らは、閉創時に皮下縫合を密

にする、被覆保護材の周囲にもテープを貼付し、剥がれかけたらすぐに親に交換してもらう、などの点を心掛けており、これまでの自験28例では創部感染は経験していない。なお、発達遅滞児における創部ひっかき防止のために、generatorを背部肩甲骨上に埋設する方法も提唱されている<sup>104)</sup>。

植込手術操作に伴う左反回神経麻痺は、米国治験初期の11例中2例に発生した<sup>105)</sup>。初期の反回神経麻痺発生例では、電極把持糸を神経に結紮したことによる迷走神経の虚血が原因と考えられており、Cyberonics社のマニュアルでは、電極把持糸は迷走神経に絶対に結び付けないようにと記されるようになった。その後は1%程度の発生率で、すべて一過性であり、通常の新規植込手術での反回神経麻痺の発生は極めて稀である。神経麻痺を避けるには、とにかく迷走神経をていねいに扱い、強く牽引しすぎない、vasa nervorumを可能な限り温存する、などの点が肝要であろう。自験の新規植込25例では声帯麻痺は1例も経験していない。なお、電極接触部の線維化によって稀に電極抵抗値が異常上昇し、電極の交換が必要となることがある。電極交換の自験1例では、手術用顕微鏡を用いて注意深く、迷走神経に強く癒着した初回の電極を剝離除去したが、術後およそ1カ月持続する一過性の嘔声が生じた。感染による電極除去手術による一過性声帯麻痺も報告されており<sup>106)</sup>、癒着した電極の除去操作にはより注意深い操作が必要である。抵抗値上昇による交換では古い電極は除去せずに、その上部に新規電極を留置する方法を推奨する意見もある。

また、Horner症候群が極めて稀に出現することがある<sup>18)</sup>。頸動脈鞘直下の交感神経叢の損傷が操作、または内頸動脈上の交感神経線維の牽引が原因と考えられている。頸神経ワナは通常内頸静脈の前面にあるが、時に胸鎖乳突筋鞘の深部、頸動脈鞘内部を走行することがある<sup>15)</sup>。

米国治験の初期には、不整脈や血圧変動など心臓への影響はまったくみられなかったが<sup>1,107,108)</sup>、その後、治療施設や症例数の増加に伴い、術中のテスト刺激による一過性の徐脈や心停止が報告された。心停止は40秒の試験刺激の間のみの一過性で、後遺障害には至っていない。ほとんどの例ではそのまま手術を続行し刺激治療が開始されているが、一部の患者では植込手術が中止されている。その発生率は、2003年10月までの24,640件の植込手術のうち47件である<sup>20,109)</sup>。自験例で術中テスト刺激による徐脈や心停止の経験はない。術中テスト刺激による徐脈や心停止の原因は、①不適切な電極設置部位により頸部心臓枝が直接刺激された、②電極は迷走神経本幹に正

しく留置されたが、術野に貯留した血液や洗浄用の生理食塩水による漏電で近接する頸部心臓枝が刺激された、③単純ミスで陰陽電極を逆に留置した、④generator 本体の異常で逆向き電流や過大電流が流れた、などが想定されており<sup>110)</sup>、万が一発生した場合の対処法は、①間違いなく迷走神経本幹に電極が設置されていることを確認する、②電極周囲の血液や生理食塩水を除去する、③リードのコネクタピンが generator に正しく確実に接続されていることを確認し、場合によっては別の generator を使用してみる、④いきなり 1 mA の刺激を行うのではなく 0.25 mA から徐々に電流値を上げてみる、などである<sup>10)</sup>。確実に迷走神経本幹に電極が設置されたことを確認するために、心拍、瞳孔、肩の動きとともに、内視鏡による声帯左側や咽頭外側壁の収縮のモニターを推奨する意見もある<sup>111)</sup>。

刺激治療に伴う副作用は、咳、嘔声、咽頭部不快感、嚥下障害などだが、これらは可逆的で治療継続とともに減少する。刺激条件調節の際には、これらの症状が出現するよりも 1 段階弱い条件(電流値、周波数、パルス幅)に設定しておく、2~3 カ月後の次の外来診察時には 1 段階上げても症状が出現しなくなることが多い。

自律神経支配を受ける血圧、心拍数、ホルター心電図、呼吸機能など臨床検査に有意な変化や症状は出現しない<sup>112)</sup>。VNS 施行中のてんかん患者の原因不明の突然死 (sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP) の発生率は 4.1/1,000 で、難治性てんかん患者全体の SUDEP 発生率 4.5/1,000 よりも低い<sup>113)</sup>。

なお、小児では、rapid cycling 刺激による睡眠中の閉塞性無呼吸や心拍数変化が最近報告されている<sup>114-119)</sup>。術前から症状のある患者では重症化する危険もあるため、術前に睡眠ポリグラフ検査を行うことが推奨される。VNS に関連した徐脈や一過性心停止は、上記のように術中の短時間のテスト刺激に伴ってのみ、稀に報告されていたが、極めて稀な例として治療開始後 2 年 4 カ月および 9 年で重症の徐脈が発生した報告もある<sup>120,121)</sup>。

## VII. 植込手術と刺激治療の実際

VNS はあくまでも緩和的治療であり、患者や家族に多大な期待を抱かせないように、治療前に十分な説明をしておくことが望ましい。その内容は、平均発作減少率は 50% 程度であり、およそ 20~30% の患者では無効であること、有効な場合でも抗てんかん薬の継続が必要であること、良好な転帰に関連する術前因子は特定されておらず、術前に効果を予測することは難しいこと、などであ

る。

手術手順の概略を以下に記す<sup>122)</sup>。手術は全身麻酔が基本である。患者の体位は仰臥位とし、頸動脈内膜剝離術と同様、頭部を十分に伸展し上背部に枕を入れ、頸部を軽く持ち上げる。頸部の皮膚切開の高さは、下顎先端~胸骨上縁のほぼ中点であり、これはほぼ甲状軟骨と輪状軟骨の間のレベル、第 5~6 頸椎椎体レベルに相当する。皮膚切開は、この高さ、またはその下部で正中から胸鎖乳突筋の前縁に至る約 3~5 cm の水平切開である。頸部皮膚切開からは胸鎖乳突筋の内側に沿って剝離を進め頸動脈鞘に到達する。Generator 植込用の皮膚切開は、左腋窩前部に約 5 cm おき、大胸筋の表層に沿って、皮下脂肪層との間に generator 留置用のポケットを作成する。次いで、専用の tunneler を用いて接続リードを皮下に埋設しておく。ここで手術用顕微鏡を導入し、頸動脈鞘を開いて迷走神経を同定し、約 3 cm にわたって周囲組織から完全に剝離して浮かせる。神経上を走る細血管 (vasa nervorum) はできる限り温存する。2 つの電極とアンカーテザーを迷走神経に平行に置き、最尾側のアンカーテザーから、陽極電極、陰極電極と迷走神経に巻き付けてゆく。電極留置が終了したらリードの接続ピンを generator に接続し、テスト刺激を行って、電極抵抗値を確認し、脈拍変化や不整脈、心電図波形の変化などの異常がないことを確認する。接続リードは専用のアンカーを用いて固定し、generator を胸部皮下ポケットに収容して、頸部・腋窩ともに閉創する。

治療刺激は約 2 週間後から開始する。標準的には、0.25 mA, 500 usec, 30 Hz, 30 秒 ON, 5 分 OFF, で開始し、副作用の出現しない範囲で、発作に対する効果をみながら 1~2 mA まで上げてゆく。効果がなければ、duty cycle も上げてゆくが、50% を超えると神経損傷のリスクが高くなる。至適条件は患者によって異なり、試行錯誤が必要である。Bunch らは、出力電流値と治療早期の発作減少との関連について調べているが、1 カ月、3 カ月での出力電流値と発作減少には関連がなく、多くの患者は 1 mA 以下でも有効だった<sup>123)</sup>。一方で、当初無効だった 7 人中 6 人で出力電流値を上げるにより効果が得られている。Duty cycle はあまり影響がなく、標準的な duty cycle からの開始が適当であろうとも報告されている<sup>124)</sup>。なお、Rossignol らは、最初の 6 週間で 0.25 mA から 1.5 mA まで上げる急速増大法の有効性を報告している<sup>125)</sup>。50% 以上発作減少した患児の率が 68% で、14% に発作消失が得られ、特に潜因性全般および部分てんかんに有効だったという。ただし、刺激に伴う副作用の発現率もやや増大するため、特に術前から嚥下障害が

あるような重症児では注意が必要である。

VNS 治療中の患者に対する MRI 検査は、リードに発生する熱や装置移動の危険があり、装置添付文書上は禁忌になっているが、1.5 T の head coil を用いた頭部撮像は刺激を中断し推奨条件下に行えば問題はない<sup>126,127)</sup>。1.5 T の head coil で安全に頸部撮像ができたとの報告もある<sup>128)</sup>。なお、body coil による撮像は避けるべきである。

一方、脳磁図は、VNS の generator が微小な動きで磁場ノイズを発生してしまうため、危険はないものの検査遂行上の問題がある。脳磁図検査のために generator を外科的にいったん抜去し、皮下ポケットにシリコン性の型を入れておくとの報告もあるが<sup>129)</sup>、VNS が埋設されたままでも十分にデータが得られる可能性もあり<sup>130)</sup>、さらにデータ処理の段階でのノイズ除去も可能である<sup>131)</sup>。

家電製品、携帯電話、空港の金属探知機や商店の盗難防止センサーなどからは VNS 装置は影響を受けない。ただし、非常に強い磁石は刺激開始や中止の誤指令を出す可能性があり、患者マニュアルでは、大きなスピーカーやパイプレーターなど強い磁石を内蔵する機器からは 15 cm 以上離れるよう推奨している。

## VIII. まとめと将来の展望

難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法について概説した。導入の遅れていた抗てんかん薬の承認に引き続き、VNS も施行可能となつてはじめて本邦てんかん治療がようやく欧米のスタンダードに追いついたと言える。

VNS の作用機序には未解明な点が多く残されており、より詳細な機序解明を目指して動物実験や臨床研究を続けてゆく必要がある。また、術前因子からの転帰予測が可能となるように、治療転帰良好群・不良群の解析も続けてゆく必要がある。また、小児や全般発作に対する有効性、発作抑制以外の効果などは、無作為化比較試験による検証が望ましい。

一方で、製造元企業は、VNS の実用的効果をさらに高めるための開発研究を続けている。交換手術の不要な外部充電式の generator の開発、発作検知によるオンデマンド刺激装置の開発、各患者の generator と病院・医師間に無線ネットワークを形成し、在宅での刺激条件調整が可能となるシステムの開発、などである。電気刺激によるてんかん治療は、まさに医工学技術の進歩とともに発展してきた領域であり、今後もさらなる進歩がおおい

に期待される領域である。

## 文 献

- 1) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, et al: Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 51: 48-55, 1998
- 2) The Vagus Nerve Stimulation Study Group: A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 45: 224-230, 1995
- 3) Fisher RS, Handforth A: Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 53: 666-669, 1999
- 4) Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL: When drugs don't work: an algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology* 55: 1780-1784, 2000
- 5) Lesser RP: Unexpected places: how did vagus nerve stimulation become a treatment for epilepsy? *Neurology* 52: 1117-1118, 1999
- 6) Zabara J, Chaffee RB Jr, Tansy MF: Neuroinhibition in the regulation of emesis. *Space Life Sci* 3: 282-292, 1972
- 7) Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G: The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 4: 357-361, 1952
- 8) Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, et al: Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51: 899-908, 2010
- 9) Theodore WH, Fisher RS: Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 3: 111-118, 2004
- 10) 朝倉哲彦, 中村克巳, 八代一孝, 清水弘之, 石島武一, 他: 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法. 新しい医療機器研究 5: 7-18, 1998
- 11) 井上 博, 朝倉哲彦, 中村克巳, 八代一孝, 清水弘之, 他: 難治性てんかん, とくに部分発作に対する迷走神経刺激装置 (ニューロサイバネティックプロステシス) による治療の安全性: ホルター心電図による解析. 新しい医療機器研究 5: 19-27, 1998
- 12) 川合謙介: 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法の現状. *脳外誌* 16: 194-202, 2007
- 13) Agostoni E, Chinnock JE, De Daly MB, Murray JG: Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *J Physiol* 135: 182-205, 1957
- 14) Foley JO, DuBois FS: Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. I. The ratio of sensory to

- motor fibers. *J Comp Neurol* 67: 49-67, 1937
- 15) Tubbs RS, Salter EG, Oakes WJ: Anatomical landmarks for nerves of the neck: a vade mecum for neurosurgeons. *Neurosurgery* 56: 256-260, 2005
  - 16) Berthoud HR, Neuhuber WL: Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci* 85: 1-17, 2000
  - 17) Cyberonics, Physician's Manual. NeuroCybernetic Prosthesis System. NCP Pulse Generator. Models 100 and 101. 2001, pp 82-83
  - 18) DeGiorgio CM, Amar A, Apuzzo MLJ: Surgical anatomy, implantation technique, and operative complications. In *Vagus Nerve Stimulation*. Schachter SC, Schmidt D (Eds). Martin Dunitz Ltd, London, 2001, pp 31-50
  - 19) Kawashima T: The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl)* 209: 425-438, 2005
  - 20) McGregor A, Wheless J, Baumgartner J, Bettis D: Right-sided vagus nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in humans. *Epilepsia* 46: 91-96, 2005
  - 21) Saper CB, Kibbe MR, Hurley KM, Spencer S, Holmes HR, et al: Brain natriuretic peptide-like immunoreactive innervation of the cardiovascular and cerebrovascular systems in the rat. *Circ Res* 67: 1345-1354, 1990
  - 22) Randall WC, Ardell JI: Differential innervation of the heart. In *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Zipes D, Jalife J (Eds). Grune and Stratton, New York, 1985, pp 137-144
  - 23) Henry TR: Anatomical, experimental, and mechanistic investigations. In *Vagus Nerve Stimulation*. Schachter SC, Schmidt D (Eds). Martin Dunitz Ltd, London, 2001, pp 1-29
  - 24) Tai C, Roppolo JR, de Groat WC: Analysis of nerve conduction block induced by direct current. *J Comput Neurosci* 27: 201-210, 2009
  - 25) Paintal AS: Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol Rev* 53: 159-227, 1973
  - 26) Banzett RB, Guz A, Paydarfar D, Shea SA, Schachter SC, et al: Cardiorespiratory variables and sensation during stimulation of the left vagus in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 35: 1-11, 1999
  - 27) Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A: Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* 42: 586-589, 2001
  - 28) Braund KG, Steiss JE, Marshall AE, Mehta JR, Toivio-Kinnucan M, et al: Morphologic and morphometric studies of the vagus and recurrent laryngeal nerves in clinically normal adult dogs. *Am J Vet Res* 49: 2111-2116, 1988
  - 29) Zabara J: Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 33: 1005-1012, 1992
  - 30) Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL: Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia* 31: S20-26, 1990
  - 31) Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A: Right-sided vagus nerve stimulation reduces generalized seizure severity in rats as effectively as left-sided. *Epilepsy Res* 56: 1-4, 2003
  - 32) Takaya M, Terry WJ, Naritoku DK: Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia* 37: 1111-1116, 1996
  - 33) McLachlan RS: Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* 34: 918-923, 1993
  - 34) Dedeurwaerdere S, Vonck K, Claeys P, Van Hese P, D'Havé M, et al: Acute vagus nerve stimulation does not suppress spike and wave discharges in genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *Epilepsy Res* 59: 191-198, 2004
  - 35) Dedeurwaerdere S, Vonck K, Van Hese P, Wadman W, Boon P: The acute and chronic effect of vagus nerve stimulation in genetic absence epilepsy rats from Strasbourg (GAERS). *Epilepsia* 46: 94-97, 2005
  - 36) Henry TR: Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 59: S3-14, 2002
  - 37) Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH: Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 22: 53-62, 1995
  - 38) Cunningham JT, Mifflin SW, Gould GG, Frazer A: Induction of c-Fos and DeltaFosB immunoreactivity in rat brain by vagal nerve stimulation. *Neuropsychopharmacology* 33: 1884-1895, 2008
  - 39) Walker BR, Easton A, Gale K: Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius. *Epilepsia* 40: 1051-1057, 1999
  - 40) Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA: Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 39: 709-714, 1998
  - 41) Groves DA, Bowman EM, Brown VJ: Recordings from the rat locus coeruleus during acute vagal nerve stimulation in the anaesthetised rat. *Neurosci Lett* 379: 174-179, 2005
  - 42) Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P: Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation. *J*

- Psychiatry Neurosci 34: 272-280, 2009
- 43) Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, et al: Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 39: 983-990, 1998
  - 44) Henry TR, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Bakay RA, et al: Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 52: 1166-1173, 1999
  - 45) Zagon A, Kemeny AA: Slow hyperpolarization in cortical neurons: a possible mechanism behind vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy? *Epilepsia* 41: 1382-1389, 2000
  - 46) Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, et al: Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. *Neurology* 62: 2310-2312, 2004
  - 47) Salinsky MC, Burchiel KJ: Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia* 34: 299-304, 1993
  - 48) Kuba R, Guzaninová M, Brázdil M, Novák Z, Chrástina J, et al: Effect of vagal nerve stimulation on interictal epileptiform discharges: a scalp EEG study. *Epilepsia* 43: 1181-1188, 2002
  - 49) Rizzo P, Beelke M, De Carli F, Canovaro P, Nobili L, et al: Modifications of sleep EEG induced by chronic vagus nerve stimulation in patients affected by refractory epilepsy. *Clin Neurophysiol* 115: 658-664, 2004
  - 50) Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, et al: Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 20: 221-227, 1995
  - 51) Biggio F, Gorini G, Utzeri C, Olla P, Marrosu F, et al: Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 12: 1209-1221, 2009
  - 52) Magdaleno-Madrigal VM, Martinez-Vargas D, Valdés-Cruz A, Almazán-Alvarado S, Fernández-Mas R: Preemptive effect of nucleus of the solitary tract stimulation on amygdaloid kindling in freely moving cats. *Epilepsia* 51: 438-444, 2010
  - 53) 川合謙介: 難治性部分てんかんと迷走神経刺激療法. *神経内科* 72: 262-269, 2010
  - 54) Maehara T, Shimizu H: Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia* 42: 67-71, 2001
  - 55) Kawai K, Shimizu H, Yagishita A, Maehara T, Tamagawa K: Clinical outcomes after corpus callosotomy in patients with bihemispheric malformations of cortical development. *J Neurosurg* 101: 7-15, 2004
  - 56) Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR: Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 47: 115-122, 2006
  - 57) You SJ, Kang HC, Ko TS, Kim HD, Yum MS, et al: Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 30: 195-199, 2008
  - 58) Attarian H, Dowling J, Carter J, Gilliam F: Video EEG monitoring prior to vagal nerve stimulator implantation. *Neurology* 61: 402-403, 2003
  - 59) Kabir SM, Rajaraman C, Rittey C, Zaki HS, Kemeny AA, et al: Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: indications, complications and outcome. *Childs Nerv Syst* 25:1097-1100, 2009
  - 60) Arhan E, Serdaroglu A, Kurt G, Bilir E, Durdağ E, et al: The efficacy of vagal nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy: practical experience at a Turkish tertiary referral center. *Eur J Paediatr Neurol* 14: 334-339, 2010
  - 61) 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: 1731-1735, 1999
  - 62) Kawai K, Shimizu H, Maehara T, Murakami H: Outcome of long-term vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 42: 481-490, 2002
  - 63) You SJ, Kang HC, Kim HD, Ko TS, Kim DS, et al: Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy: a Korean multicenter experience. *J Korean Med Sci* 22: 442-445, 2007
  - 64) Saneto RP, Sotero de Menezes MA, Ojemann JG, Bournival BD, Murphy PJ, et al: Vagus nerve stimulation for intractable seizures in children. *Pediatr Neurol* 35: 323-326, 2006
  - 65) Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE: Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure* 15: 491-503, 2006
  - 66) Blount JP, Tubbs RS, Kankirawatana P, Kiel S, Knowlton R, et al: Vagus nerve stimulation in children less than 5 years old. *Childs Nerv Syst* 22: 1167-1169, 2006
  - 67) Benifla M, Rutka JT, Logan W, Donner EJ: Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst* 22: 1018-1026, 2006
  - 68) Aldenkamp AP, Majoie HJ, Berfelo MW, Evers SM, Kessels AG, et al: Long-term effects of 24-month

- treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 3: 475-479, 2002
- 69) Aldenkamp AP, Van de Veerdonk SH, Majoie HJ, Berfelo MW, Evers SM, et al: Effects of 6 months of treatment with vagus nerve stimulation on behavior in children with lennox-gastaut syndrome in an open clinical and nonrandomized study. *Epilepsy Behav* 2: 343-350, 2001
  - 70) Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad LG, et al: Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* 14: 504-513, 2005
  - 71) Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Renier WO, Kessels AG: Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 14: 10-18, 2005
  - 72) Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, et al: Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure* 15: 483-490, 2006
  - 73) Kang HC, Hwang YS, Kim DS, Kim HD: Vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: a Korean bicentric study. *Acta Neurochir Suppl* 99: 93-96, 2006
  - 74) Frost M, Gates J, Helmers SL, Wheless JW, Levisohn P, et al: Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 42: 1148-1152, 2001
  - 75) Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levisohn P, et al: Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 16: 843-848, 2001
  - 76) Hornig GW, Murphy JV, Schallert G, Tilton C: Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: an update. *South Med J* 90: 484-488, 1997
  - 77) Hosain S, Nikalov B, Harden C, Li M, Fraser R, et al: Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 15: 509-512, 2000
  - 78) Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Evers SM, Kessels AG, et al: Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol* 18: 419-428, 2001
  - 79) Murphy JV: Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 134: 563-566, 1999
  - 80) Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS: Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia* 50: 1220-1228, 2009
  - 81) Kostov H, Larsson PG, Røste GK: Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy? *Acta Neurol Scand Suppl* 187: 55-58, 2007
  - 82) Kanner AM: Vagus nerve stimulation for generalized epilepsy? ... Show me the evidence! *Epilepsy Curr* 8: 35-36, 2008
  - 83) Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, Moshel YA, Weiner HL, et al: Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav* 16: 454-460, 2009
  - 84) Major P, Thiele EA: Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 13: 357-360, 2008
  - 85) Thibert RL, Conant KD, Braun EK, Bruno P, Said RR, et al: Epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire-based assessment of the natural history and current treatment options. *Epilepsia* 50: 2369-2376, 2009
  - 86) Park YD: The effects of vagus nerve stimulation therapy on patients with intractable seizures and either Landau-Kleffner syndrome or autism. *Epilepsy Behav* 4: 286-290, 2003
  - 87) Warwick TC, Griffith J, Reyes B, Legesse B, Evans M: Effects of vagus nerve stimulation in a patient with temporal lobe epilepsy and Asperger syndrome: case report and review of the literature. *Epilepsy Behav* 10: 344-347, 2007
  - 88) Danielsson S, Viggedal G, Gillberg C, Olsson I: Lack of effects of vagus nerve stimulation on drug-resistant epilepsy in eight pediatric patients with autism spectrum disorders: a prospective 2-year follow-up study. *Epilepsy Behav* 12: 298-304, 2008
  - 89) Alpman A, Serdaroglu G, Cogulu O, Tekgul H, Gokben S, et al: Ring chromosome 20 syndrome with intractable epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 47: 343-346, 2005
  - 90) Chawla J, Sucholeiki R, Jones C, Silver K: Intractable epilepsy with ring chromosome 20 syndrome treated with vagal nerve stimulation: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 17: 778-780, 2002
  - 91) Herrgård E, Mononen T, Mervaala E, Kuusela L, Aikiä M, et al: More severe epilepsy and cognitive impairment in the offspring of a mother with mosaicism for the ring 20 chromosome. *Epilepsy Res* 73: 122-128, 2007
  - 92) Malow BA, Edwards J, Marzec M, Sagher O, Ross D, et al: Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. *Neurology* 57: 879-884, 2001

- 93) Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA: Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 2: 94-98, 1999
- 94) Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, et al: A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* 1: 93-99, 2000
- 95) Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE: Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 42: 203-210, 2000
- 96) McLachlan RS, Sadler M, Pillay N, Guberman A, Jones M, et al: Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: is seizure control the only contributing factor? *Eur Neurol* 50: 16-19, 2003
- 97) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345: 311-318, 2001
- 98) Ghacibeh GA, Shenker JJ, Shenal B, Uthman BM, Heilman KM: The influence of vagus nerve stimulation on memory. *Cogn Behav Neurol* 19: 119-122, 2006
- 99) Zamponi N, Rychlicki F, Corpaci L, Cesaroni E, Trignani R: Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in treating catastrophic 1 epilepsy in very young children. *Neurosurg Rev* 31: 291-297, 2008
- 100) Sherman EM, Connolly MB, Slick DJ, Eylr KL, Steinbok P, et al: Quality of life and seizure outcome after vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 23: 991-998, 2008
- 101) Ben-Menachem E, Hellström K, Waldton C, Augustinsson LE: Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 52: 1265-1267, 1999
- 102) Smyth MD, Tubbs RS, Behin EM, Grabb PA, Blount JP: Complications of chronic vagus nerve stimulation for epilepsy in children. *J Neurosurg* 99: 500-503, 2003
- 103) Patel NC, Edwards MS: Vagal nerve stimulator pocket infections. *Pediatr Infect Dis J* 23: 681-683, 2004
- 104) Le H, Chico M, Hecox K, Frim D: Interscapular placement of a vagal nerve stimulator pulse generator for prevention of wound tampering. Technical note. *Pediatr Neurosurg* 36: 164-166, 2002
- 105) Landy HJ, Ramsay RE, Slater J, Casiano RR, Morgan R: Vagus nerve stimulation for complex partial seizures: surgical technique, safety, and efficacy. *J Neurosurg* 78: 26-31, 1993
- 106) Vassilyadi M, Strawsburg RH: Delayed onset of vocal cord paralysis after explantation of a vagus nerve stimulator in a child. *Childs Nerv Syst* 19: 261-263, 2003
- 107) Setty AB, Vaughn BV, Quint SR, Robertson KR, Messenheimer JA: Heart period variability during vagal nerve stimulation. *Seizure* 7: 213-217, 1998
- 108) Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, Upton AR, Naritoku D, et al: Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 35: 627-636, 1994
- 109) Tatum WO 4th, Moore DB, Stecker MM, Baltuch GH, French JA, et al: Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 52: 1267-1269, 1999
- 110) Asconapé JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffell WH Jr: Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia* 40: 1452-1454, 1999
- 111) Vaughn BV, Bernard E, Lannon S, Mann B, D'Cruz OF, et al: Intraoperative methods for confirmation of correct placement of the vagus nerve stimulator. *Epileptic Disord* 3: 75-78, 2001
- 112) Ben-Menachem E: Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 1: 477-482, 2002
- 113) Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J: Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 41: 549-553, 2000
- 114) Ebben MR, Sethi NK, Conte M, Pollak CP, Labar D: Vagus nerve stimulation, sleep apnea, and CPAP titration. *J Clin Sleep Med* 4: 471-473, 2008
- 115) Gschliesser V, Högl B, Frauscher B, Brandauer E, Poewe W, et al: Mode of vagus nerve stimulation differentially affects sleep related breathing in patients with epilepsy. *Seizure* 18: 339-342, 2009
- 116) Hsieh T, Chen M, McAfee A, Kifle Y: Sleep-related breathing disorder in children with vagal nerve stimulators. *Pediatr Neurol* 38: 99-103, 2008
- 117) Khurana DS, Reumann M, Hobdell EF, Neff S, Valencia I, et al: Vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: unusual complications and relationship to sleep-disordered breathing. *Childs Nerv Syst* 23: 1309-1312, 2007
- 118) Zaaimi B, Grebe R, Berquin P, Wallois F: Vagus nerve stimulation therapy induces changes in heart rate of children during sleep. *Epilepsia* 48: 923-930, 2007
- 119) Zaaimi B, Grebe R, Berquin P, Wallois F: Vagus nerve stimulation induces changes in respiratory sinus arrhythmia of epileptic children during sleep. *Epilepsia* 50: 2473-2480, 2009
- 120) Amark P, Stöddberg T, Wallstedt L: Late onset



- bradyarrhythmia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 48: 1023-1024, 2007
- 121) Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M, Macías A, Gómez A, et al: Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 50: 928-932, 2009
- 122) 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一刺激装置の埋込術一. *No Shinkei Geka* 36: 979-989, 2008
- 123) Bunch S, DeGiorgio CM, Krahl S, Britton J, Green P, et al: Vagus nerve stimulation for epilepsy: is output current correlated with acute response? *Acta Neurol Scand* 116: 217-220, 2007
- 124) DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, Britton J, Green P, et al: Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology* 65: 317-319, 2005
- 125) Rossignol E, Lortie A, Thomas T, Bouthiller A, Scavarda D, et al: Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. *Seizure* 18: 34-37, 2009
- 126) Benbadis SR, Nyhenhuis J, Tatum WO 4th, Murtagh FR, Gieron M, et al: MRI of the brain is safe in patients implanted with the vagus nerve stimulator. *Seizure* 10: 512-515, 2001
- 127) Sucholeiki R, Alsaadi TM, Morris GL 3rd, Ulmer JL, Biswal B, et al: fMRI in patients implanted with a vagal nerve stimulator. *Seizure* 11: 157-162, 2002
- 128) Roebing R, Huch K, Kassubek J, Lerche H, Weber Y: Cervical spinal MRI in a patient with a vagus nerve stimulator (VNS). *Epilepsy Res* 84: 273-275, 2009
- 129) Donahue D, Sanchez R, Hernandez A, Malik S, Black CT, et al: Preservation of a subcutaneous pocket for vagus nerve stimulation pulse generator during magnetoencephalography. Technical note. *J Neurosurg* 107: 519-520, 2007
- 130) Ross IB, Maleeva T, Sutherling WW: Vagus nerve stimulation. *J Neurosurg Pediatr* 2: 375, 2008
- 131) De Tiège X, Legros B, de Beeck MO, Goldman S, Van Bogaert P: Vagus nerve stimulation. *J Neurosurg Pediatr* 2: 375-377, 2008

医学書院ウェブサイトをご利用ください。

<http://www.igaku-shoin.co.jp>

● 検索機能が充実!

医学書院の発行物を簡単に検索できます。  
「詳細検索」画面では、詳細な検索条件を指定してピンポイントに検索できます。

● 中身も見える商品詳細ページ

書籍については、序文、目次のほか「立ち読み」ページで内容の一部を、  
雑誌については、過去2年分のバックナンバーの目次をご覧になれます。

● ショッピングカートシステムで、

ご希望の商品が見つかったら、その場で注文できます。  
商品は代理店から直送いたします。

● 週刊医学界新聞のページでは、  
最新の医学・看護情報をお届けします。

バックナンバーは、1996年からご覧になれます。  
また、メールマガジンご購読の申込も受け付けています。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp <http://www.igaku-shoin.co.jp> 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



## 迷走神経刺激療法

川合 謙介

### はじめに

迷走神経刺激療法 vagus nerve stimulation (VNS) は、てんかんに対する非薬剤治療のひとつであり、抗てんかん薬に抵抗する難治性てんかん発作を減少、軽減する緩和的治療である。埋込型の電気刺激装置により、左迷走神経を間歇的に刺激する(図1)。米国では1997年に食品医薬品局によって承認され、わが国でも2010年7月から保険診療として施行可能となった。難治性てんかん発作に対する効果は無作為化二重盲検試験で確認された信頼度の高いものであり、1999年の米国神経学会指針でクラス1エビデンス認定に至っている<sup>1)</sup>。今回の日本神経学会・日本てんかん学会・日本神経治療学会・日本小児神経学会合同のてんかん治療ガイドラインでも、抗てんかん薬治療抵抗性てんかんに対する補助的治療としてグレードAの有効性をもって推奨治療として取り上げられた。一方で、効果が根治的ではなく、作用機構も完全には解明されていないため、その使用に慎重な意見もある。

### 根拠となったエビデンスとその解釈

1990年代中盤に米国で行われた二つの無作為化二重盲検試験が根拠となっている<sup>2,3)</sup>。どちらも、多施設共同・付

加的・無作為化二重盲検・実対照試験により、VNSの有効性と安全性を、強刺激条件と弱刺激条件で比較したものである。30日間に6回以上の部分起始発作(複雑部分発作または二次性全般化発作)を有する患者にVNS装置を植込み、3ヵ月治療後の発作頻度と安全性を評価した。1998年の報告では、発作頻度の減少率は、強刺激群の94人(13~54歳)で28%、弱刺激群の102人(15~60歳)で15%であった( $P=0.04$ )。声の変調や呼吸苦の発生率は強刺激群の方が高かったが、心肺・消化器の生理検査に変化は認められず、VNSは難治性の部分起始発作に対する有効で安全な補助療法であると結論付けている<sup>3)</sup>。

これら二つの無作為化二重盲検試験はどちらも12歳以上の部分発作が対象であり、しかも評価期間は3ヵ月と短い。その後の追跡評価により、年単位での治療継続で発作減少率はおよそ50%まで高まることが示されたが盲検試験ではない<sup>4)</sup>。また、小児や全般発作に対する有効性は、多くのシリーズ報告で確認されているが<sup>5,6)</sup>、無作為化盲検試験は行われていない。

日本では1990年代に35例の多施設治療が行われ、同様の有効性と安全性が確認されたが<sup>7,8)</sup>、比較試験ではない。日本における薬事承認では新たな臨床治療が行われたわけではなく、あくまでも欧米からの報告が根拠となっている。

### 日本の関連3学会合同ガイドラインと VNS 施行上の注意

2010年1月の薬事法承認要件を表1に、日本てんかん学会・日本脳神経外科学会・日本てんかん外科学会合同の資格認定委員会による合同ガイドラインを表2に示す。

薬事法承認では、年齢制限や発作型の制限を設けない一方で、施行医師や市販後調査に厳密な制限が設けられたが(表1)、これは上述のように国内大規模治療なしに、基本的には欧米での成人部分発作におけるエビデンスから承認に至ったことを考慮すれば、当然の措置といえる。市販後調査は比較試験ではなく、厳密な意味での有効性検証データとはなりえないが、小児の全例調査が蓄積すれば世界的  
かわい けんすけ 東京大学大学院准教授/医学系研究科脳神経外科

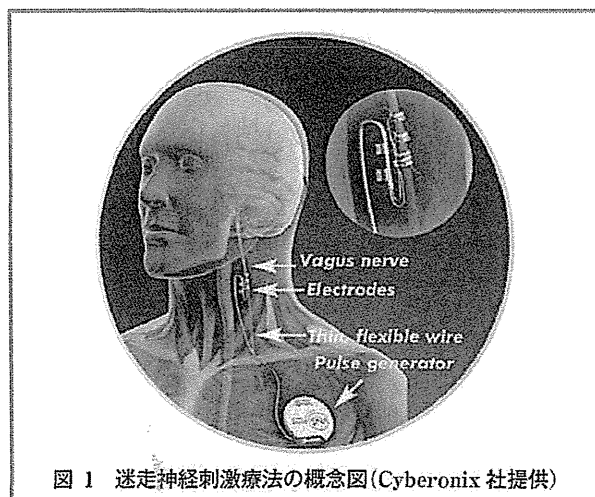


図1 迷走神経刺激療法の概念図(Cyberonix社提供)

表 1 薬事法承認における使用目的、効能または効果、承認条件

**使用目的、効能または効果**

迷走神経刺激装置 VNS システムは、薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者(開頭手術が奏効する症例を除く)の発作頻度を軽減する補助療法として、迷走神経を刺激する電気刺激装置である。

**承認条件**

- 1) てんかん治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、難治性てんかん発作に対する本品を用いた迷走神経刺激治療に関する講習の受講等により、本品の有効性および安全性を十分に理解し、手技および当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を得た上で、適応を遵守して用いるように必要な措置を講じること。
- 2) 使用成績調査により、登録症例(国内治験症例を含む)および全ての小児症例の長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

にも有益なデータとなるであろう。

VNS の限界は、あくまで補助的・緩和的治療であり、発作の完全消滅が得られにくい点である。したがって、開頭手術による根治が期待できるのであれば、開頭手術を優先する(表1)。表2にあるように、最終的な適応判断と装置植込手術が、てんかん外科専門医に厳しく限定されているのはこのためである。MRI で脳腫瘍が認められた患者や心因性非てんかん発作に対して VNS が行われた患者など教訓的な症例の報告もあり、基本的に術前の焦点診断は、開頭手術を前提とした場合と同様に徹底的に行う<sup>9)</sup>。てんかん治療における VNS の位置付けを図2に示した。

平均発作減少率は50%程度であり、およそ20~30%の患者では無効である。有効な場合でも抗てんかん薬の継続が必要である。良好な転帰に関連する術前因子は特定されておらず、術前に効果を予測することは難しい。したがっ

表 2 迷走神経刺激療法と刺激装置植込術に関するガイドライン(日本てんかん学会、日本てんかん外科学会、日本脳神経外科学会の合同による VNS 資格認定委員会による)

- 1) 本療法の適応判断と刺激装置植込術は、日本てんかん学会専門医ならびに日本脳神経外科学会専門医の両資格を有するてんかん外科治療を専門に行っている医師によって、またはその指導の下に行われるべきものとする。
  - 2) 本療法の開始後の刺激条件の調整や、治療効果および有害事象の追跡調査は、日本てんかん学会専門医(すべての診療科を含む)またはその指導の下に行われるべきものとする。
  - 3) 本療法を行う医師(1項, 2項に該当する医師)は、初回施行前に、日本てんかん学会、日本てんかん外科学会、日本脳神経外科学会の共催による講習会を受講しなければならない。
  - 4) 刺激装置植込術を行う医師は、受講資格として前年1年間のてんかん外科手術症例リストの申告を必要とする。
  - 5) 受講修了者は、3学会合同の認定委員会によって認定証が授与され、本療法の実施資格が認められる。なお、認定は認定委員会によって見直される場合がある。
- (附則)本ガイドラインは、施行開始後3年以内に見直すものとする。

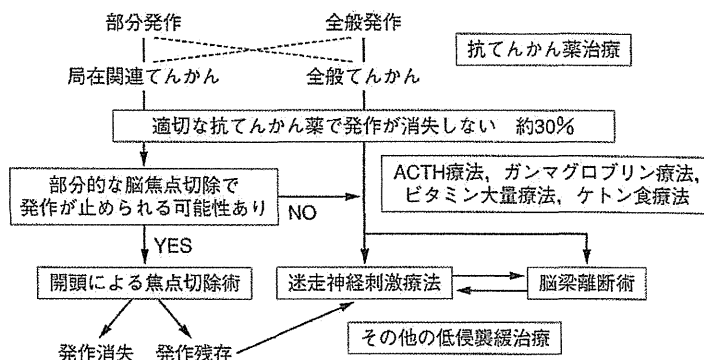


図 2 てんかん治療における迷走神経刺激療法の位置付け

て、患者や家族に多大な期待を抱かせないように、治療前に十分な説明しておくことが望ましい。ただし、対象がいわば他に治療法のない難治群であることを考慮すれば、その有効性は無視できないものであり、正確な情報が患者や家族に提供されるべきである。

**文 献**

- 1) Fisher RS, Handforth A. Reassessment : vagus nerve stimulation for epilepsy : a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1999 ; 53 : 666-9.
- 2) The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. Neurology. 1995 ; 45 : 224-30.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Kostov H, Larsson PG, Roste GK. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy ? Acta Neurol Scand Suppl. 2007 ; 187 : 55-8.
- 6) Kabir SM, Rajaraman C, Rittey C, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy : indications, complications and outcome. Childs Nerv Syst. 2009 ; 25 : 1097-100.
- 7) 朝倉哲彦, 中村克巳, 八代一孝, 他. 難治てんかんに対する迷走神経刺激療法. 新しい医療機器研究. 1998 ; 5 : 7-18.
- 8) 井上 博, 朝倉哲彦, 中村克巳, 他. 難治てんかん, 特に部分発作に対する迷走神経刺激装置(ニューロサイバネティックプロステシス)による治療の安全性:ホルター心電図による解析. 新しい医療機器研究. 1998 ; 5 : 19-27.
- 9) Attarian H, Dowling J, Carter J, et al. Video EEG monitoring prior to vagal nerve stimulator implantation. Neurology. 2003 ; 61 : 402-3.

## てんかんに対する迷走神経刺激療法

かわい けんすけ\* 川合 謙介\*  
う さ み けんいち\* 宇佐美 憲一\*

## 要旨

迷走神経刺激療法は抗てんかん薬や開頭手術で抑制できない難治性てんかん発作に対して広い適応を有する低侵襲緩和治療であり、2011年7月より健康保険適用となった。体内植込み型の電気刺激装置を用いて左頸部迷走神経を間歇的かつ慢性的に刺激する。延髄孤束核からの上行性経路を介して大脳皮質を安定化させ抗てんかん作用を発揮すると想定されている。治療3カ月で発作は約30%減少し、2年までに50~60%の減少が得られ、その効果はその後も長期安定して持続する。欧米では15年以上の経験を経て、難治性てんかんに対する緩和的治療として確立した治療法となっているが、小児患者や全般発作に対する有益性、QOL改善作用などについては無作為対照試験による検証が待たれている。

## はじめに

## 1. 迷走神経刺激療法の概略

迷走神経刺激療法 (vagus nerve stimulation: VNS) は、体内植込み型の電気刺激装置を用いて左頸部迷走神経を間歇的かつ慢性的に刺激し、抗てんかん薬に抵抗する難治性てんかん発作を減少、軽減する緩和的治療である (図1)。てんかんに対する植込み型電気刺激療法として最初に臨床応用されたもので、1990年代に12歳以上の部分発作に対する無作為化二重盲検試験を経て米国で承認され<sup>1)2)</sup>、難治性てんかんに対する緩和的治療の重要な選択肢の一つとなった。日本では、2010年1月に薬事承認、7月に健康保険適用となり、保険適用後の1年間で19施設、98例で治療が開始された。ここ数年相次いだ新しい抗てんかん薬の国内発売開始とともに、難治性てんかんに対する治療の新た

な選択肢として注目されており、今後さらなる普及が見込まれる治療である。

## 2. 迷走神経刺激療法の歴史

VNSの開発者 Zabara らは、深呼吸による迷走神経刺激の中樞神経安定作用から、迷走神経刺激によるてんかん治療の可能性に着目し、長期の安定刺激を可能とする植込み型の末梢神経刺激電極を開発した (図1)。体内植込み型の末梢神経刺激電極としては最初のものである。

1988年に臨床応用が開始され、1993年には12歳以上の部分発作に対する多施設臨床試験が開始された。1994年に欧州で、1997年には米国で承認を受け、1999年の米国神経学会指針で有効性と安全性が保証された<sup>3)</sup>。VNSは米国での普及が著しく、世界で行われた5万件以上の植込み・交換手術のうちの90%が米国で行われている。小児や全般発作も公的および民間保険でカバーされ、包括的てんかん治療において薬剤抵抗性・開頭手術非適応症例に対する緩和的治療として確立した地位を占めている<sup>4)</sup>。

\* 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