

＜シンポジウム 15—2＞最新のてんかんの病態と治療

てんかんの迷走神経刺激療法

川合 謙介 宇佐美憲一 斎藤 延人

(臨床神経 2011;51:990-992)

Key words : てんかん, てんかん外科, 難治性てんかん, 迷走神経, 迷走神経刺激療法

1. はじめに

迷走神経刺激療法 (VNS) は, 1989 年に臨床応用が始められ 1994 年に欧州連合で, 1997 年に米国で承認された治療法で, てんかんに対する最初の電気刺激療法である。日本では 2010 年 1 月に薬事承認され 7 月から保険診療として施行可能となった。2010 年中には国内 9 施設で 35 件の植込手術がおこなわれ, 保険収載 1 年間で 17 施設, 99 件の植込手術がおこなわれた。

低侵襲で広い適応を有する VNS は今後の普及が見込まれる。そこで, 本稿では成人部分発作に対する役割を述べた上で, 小児や全般発作に対する VNS の位置付け, さらに作用機序について自験データをふくめて検討を加える。

2. 成人部分発作に対する有効性と安全性

日本神経学会の 2010 年版てんかん治療ガイドラインは, VNS を「抗てんかん薬治療抵抗性てんかんの治療において, 迷走神経刺激術は補助的治療として有効性が示されている (グレード A)」と位置付けた。その根拠として 2 つのエビデンスレベル I 研究が引用されている¹⁾²⁾。

これらは 1997 年の米国での承認の根拠となった多施設・付加的・無作為二重盲検・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) を有する患者において, 3 カ月治療後の発作頻度と安全性を比較した。刺激感知の影響を避けるために, 電流値ではなくパルス周波数および休止時間を 2 群に分けた。強刺激群 54 例・弱刺激群 60 例における平均発作減少率は各々 25%, 6% であり, 発作が 50% 以上減少した患者の率は各々 31%, 13% と, 強刺激の有効性が示された¹⁾。追加試験でも, 発作頻度の減少率は, 強刺激群 94 例で 28%, 弱刺激群 102 例で 15% と同様の有効性が示された²⁾。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みとめず, 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付けられた。これら二つの無作為試験の評価期間は 3 カ月と短かったが, その後のオープン

ラベルの追跡試験により, 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 43%, 3 年 43% と, 年単位での治療継続で徐々に発作抑制効果が高まり, 発作減少率はおよそ 50% に達する³⁾。

3. 小児と全般発作に対する治療適応について

エビデンスレベル I の上記 2 研究は, 12 歳以上の部分発作を対象としており, 小児患者や全般発作に対する有効性と安全性に対する無作為対照試験はいまだ報告されていない。しかし, 日本での適応は, 年齢や発作分類に制限は設けていない。これは, 欧州連合同様である。一方, 米国では承認時の適応は 12 歳以上の部分発作に限定されていたが, 実際にはその枠を越えて広くおこなわれている⁴⁾。

無作為対照試験の報告はないが, 多くのシリーズ研究で有効性と安全性が報告されている。New York 大学からの報告では, 141 例の小児 VNS 治療患者を 12 歳未満 (61%) と 12 歳以上に分けて, 有効性や安全性を比較している。平均 5 年間の治療で, 平均発作減少率は 59%, 65% の患児で 50% 以上の発作減少がえられ, 41% の患児で 75% 以上の発作減少がえられた。なお, 抗てんかん薬薬剤数の有意減少はなかった。侵襲的介入を要する重篤な合併症は, 感染による装置除去が 1 例, 気胸が 1 例みられた。発作に対する有効性や有害事象発生率に 12 歳前後で差はなかった。また, 有効性を予想する術前因子は同定できなかった⁴⁾。

筆者らは, 薬事承認前に医師個人輸入による研究医療として, 4 年間に 20 例の植込手術をおこない VNS を開始した。この際の患者の治療開始時年齢は 2 歳~24 歳, 中間値 10 歳で, 12 歳未満が 14 例であった。12 例が IQ/DQ 50 未満, 8 例がてんかんに対する開頭術後で, 13 例が日単位の発作を有しており, 重症例を主体としたコホートである。この患者群での治療効果は, 治療 1 年, 2 年で 50% 以上の発作減少をえた患者が各々 35%, 50%, 50% 未満の発作減少をえた患者が 20%, 20%, 不変が 45%, 30% であり, 米国からの先行報告とほぼ同等の有効性であった (Fig. 1)。

以上, VNS は小児てんかん患者や全般発作に対しても, 成人部分発作と同様の有効性がえられる可能性が高く, 実際に広くもちいられている。しかし, エビデンスレベルの高い研究

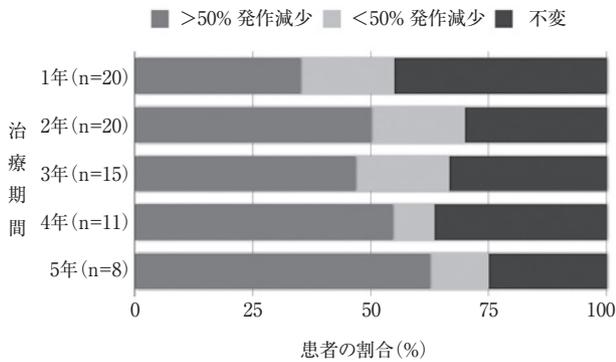


Fig. 1 迷走神経刺激療法による発作減少率. 薬事承認以前の医師個人輸入による施行患者20例での結果. 重症の難治性てんかん小児例を主体とする患者群において, 欧米の先行報告とほぼ同様の発作減少率がえられた.

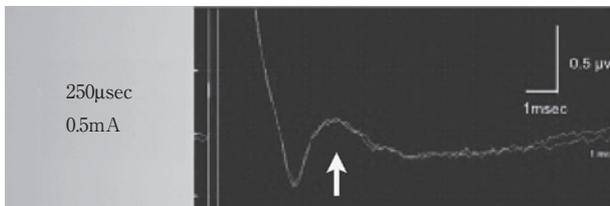


Fig. 2 頸部迷走神経刺激による求心性誘発電位. 迷走神経刺激装置植込術中に頭部 Cz-A1 から記録したもの. 1,000回の加算平均. 刺激トリガーの約3.4msec後に筋弛緩では消失しない電位が誘発される.

はなされておらず, VNSに関する今後の課題の一つといえる.

4. 作用機序

VNSは双極電極をもちいて, 頸部迷走神経を非対称的な二相性パルスで刺激する. 陽性電流値を大きく短くすることで, 荷電量は陰陽均等のまま, 発生する神経インパルスがほとんど一方向性になるように工夫されている. VNSによる求心性神経伝導の証拠として, ラットの急性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, 青斑核にcFos蛋白が誘導され, 慢性VNSでは, さらに帯状回皮質や背側縫線核にもcFos蛋白やDeltaFosB蛋白が誘導される⁵⁾. ヒトの植込手術時には, 刺激パルスから約3~4msec遅れて, 頸部電極で求心性の誘発電位が記録できる(未発表データ, Fig. 2).

VNSの効果は孤束核を経て, 複数の経路によって大脳におよぶと考えられている⁶⁾. ノルアドレナリン系については, 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⁷⁾. 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ている⁸⁾. 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, 視床を介して広範な大脳皮質活動の修飾がおこなわれている可能性も想定される. てんかん原性に直接関連する大脳皮質レベルでは, 大脳皮質を広く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すると考えられている⁹⁾.

なお, 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分子細胞レベルでの変化が誘発されている可能性も推察されるが, ラットではBrdU陽性細胞の数の増大や, 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の長期的増大が確認されている¹⁰⁾.

5. 結 語

VNSは低侵襲で広い適応を有する緩和的治療である. その作用機序には未解明な点が多く残されており, 基礎的研究を続けてゆく必要がある. 臨床的には, 小児や全般発作に対する効果の無作為対照試験による検証, 転帰良好因子の同定などが今後の課題である.

文 献

- 1) The-Vagus-Nerve-Stimulation-Study-Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995;45:224-230.
- 2) 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.
- 3) 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;53:1731-1735.
- 4) Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:491-500.
- 5) Cunningham JT, Mifflin SW, Gould GG, et al. Induction of c-Fos and DeltaFosB immunoreactivity in rat brain by Vagal nerve stimulation. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1884-1895.
- 6) Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:111-118.
- 7) Groves DA, Bowman EM, Brown VJ. Recordings from the rat locus coeruleus during acute vagal nerve stimulation in the anaesthetised rat. *Neurosci Lett* 2005;379:174-179.
- 8) Manta S, Dong J, Debonnel G, et al. Optimization of vagus nerve stimulation parameters using the firing activity of serotonin neurons in the rat dorsal raphe. *Eur Neuropsychol*

- chopharmacol 2009;19:250-255.
- 9) Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, et al. Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. *Neurology* 2004;62:2310-2312.
- 10) Biggio F, Gorini G, Utzeri C, et al. Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:1209-1221.

Abstract

Vagus nerve stimulation for epilepsy

Kensuke Kawai, M.D., Ph.D., Kenichi Usami, M.D. and Nobuhito Saito, M.D., Ph.D.
Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Vagus nerve stimulation is the first electrical stimulation therapy for epilepsy. While its clinical use was approved by the European Union in 1994 and by the United States in 1997, it was approved last year and coverage by public insurance started last July in Japan. Owing to less invasiveness and broad indication, it is expected that vagus nerve stimulation will be increasingly used in Japan as well. Its efficacy for refractory partial seizures in patients older than 13 years was validated by two randomized control trials. Although it has been used for children and generalized seizures broadly, the efficacy for these subpopulations of patients has not been validated by randomized control trials, necessitating those studies in the near future. Afferent neural impulses generated by vagus nerve stimulation transmit to the solitary tract nucleus, then via multiple pathways including the monoamine system, vagus nerve stimulation affects the excitability of the cortical neurons. It likely exerts the anti-epileptic and anti-seizure effects using these pathways, but the detailed mechanisms underlying the effect remains to be elucidated further in future.

(*Clin Neurol* 2011;51:990-992)

Key words: epilepsy, epilepsy surgery, intractable epilepsy, vagus nerve, vagus nerve stimulation
