

第10章 てんかんの刺激療法

CQ 10-1

薬剤抵抗性てんかんで迷走神経刺激療法は有効か

要約

迷走神経刺激療法は、てんかんに対する非薬剤治療の1つで、植込型電気刺激装置によって左頸部迷走神経を間欠的に刺激し、薬剤抵抗性てんかん発作を減少、軽減する緩和的治療である。保険適用の治療法だが、施行には資格が必要である。

解説

薬剤抵抗性のてんかん発作があり、てんかんに対する開頭手術の適応にならない場合、もしくは開頭手術の効果が不十分だった場合、迷走神経刺激療法 (vagus nerve stimulation : VNS) を補助的に緩和的治療として用いる。

VNSの有効性は、1990年代に米国で行われた2件のRCTが最初の根拠とされる^{1,2)}。手術治療や植込手術を要する治療のRCTでは対照群の設定が容易ではないが、この2件のRCTでは対照群にシャム刺激 (低レベル刺激) を用いた。シャム刺激群では治療群と同様に植込手術を行い、刺激は感知されるが、刺激効果はほとんどないと想定される程度の刺激を行うもの (active control group) である (表1)。12歳以上の薬剤抵抗性部分発作に対して、治療3か月での平均発作減少率は高レベル刺激群が25~28%、低レベル刺激群が6~15%であった (188

表1 | VNSのRCTで用いられた刺激条件

	高レベル刺激		低レベル刺激	
	文献 1995	文献 1998	文献 1995	文献 1998
電流値 (ミリアンペア) *	0.25~3.0	1.3**	0.25~2.75	1.2**
周波数 (ヘルツ)	20~50	30	1 or 2	1
パルス幅 (マイクロ秒)	500	500	130	130
オン時間 (秒)	30~90	30	30	30
オフ時間 (分)	5~10	5	60~180	180
マグネットモード	使用	使用	非使用	使用***

* : 高レベル刺激では各患者で忍容できる最高値に設定し、低レベル刺激では各患者で感知できる最低値に設定した。

** : 最終電流値の平均値。

*** : マグネットモードでの電流値はゼロに設定した。

[A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. Neurology. 1995; 45(2) : 224-230./Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures : a randomized active-control trial. Neurology. 1998; 51(1) : 48-55. より作成]

頁, システマティック・レビューの項参照)。さらに, より実臨床に即した比較試験として, 最適薬剤治療 (BMT) と最適薬剤治療と VNS の併用 (BMT+VNS) との RCT が行われ, BMT に VNS を組み合わせることにより健康関連 QOL が改善することが示された³⁾。

VNS は長期継続によって効果が高まるが^{4,5)}, 長期治療の RCT は倫理的問題があり, 参加を希望する患者も限られるので成立しがたい。Ryvlin らの研究は当初 2 年計画で始まったが, 患者が集まらず早期に終了した³⁾。システマティック・レビューのアウトカム評価はこのような限界も踏まえて読み取る必要がある。長期効果については, 2 年間の治療継続による発作減少率が約 50%, 50%以上の発作減少を得られるレスポンス率が約 50%との報告が多い。

VNS の発作減少効果は RCT 以外にもレジストリ研究やシリーズ研究など多くが報告されており^{5,6)}, 薬剤抵抗性てんかんに対する緩和的治療としての位置付けは確立したものとなっている。日本には導入が遅れたが 2010 年から保険適用となった。

小児や全般発作に対する有効性の報告も多く^{7,8)}, 日本では適用に際し, 発作型や年齢の制限はない。しかし, RCT は行われていないため, 小児や全般発作に対して使用する場合は慎重に適応を判断する。刺激治療に伴う副作用は, 咳, 嘔声, 咽頭部不快感, 嚥下障害などで, 発現率は治療継続とともに減少する^{2,3)}。

てんかん発作の緩和効果のほかに, てんかん患者にみられる認知機能障害・情動障害などの随伴症状に対する有効性が報告されているが⁹⁻¹¹⁾, これらはてんかん発作に対して施行された VNS を利用した研究であり, 随伴症状に対する効果を主目的とした study design ではないことに注意が必要である。

文献

- 1) A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*. 1995; 45(2) : 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(1) : 48-55.
- 3) Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy : the PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia*. 2014; 55(6) : 893-900.
- 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(8) : 1731-1735.
- 5) Elliott RE, Morsi A, Kalthorn SP, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy : long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav*. 2011; 20(1) : 57-63.
- 6) Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time : review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS >10 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 20(3) : 478-483.
- 7) 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(5) : 491-500.
- 8) Orosz I, McCormick D, Zamponi N, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy : a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*. 2014; 55(10) : 1576-1584.
- 9) Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, et al. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci*. 1999; 2(1) : 94-98.
- 10) Elger G, Hoppe C, Falkai P, et al. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2000; 42(2-3) : 203-210.
- 11) Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, et al. A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav*. 2000; 1(2) : 93-99.

薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激療法(VNS)を薬物療法に加えて行うべきか

推奨

薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激を薬物療法に加えて行うことを提案する (GRADE 2C, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)。

●付帯事項：迷走神経刺激は、原則的に根治的開頭手術の適応がない症例に考慮される。迷走神経刺激装置の植え込みは、植え込み実施施設で全身麻酔での手術が必要である。植え込み後は、植え込み実施施設ないし指導管理施設でのフォロー・アップが必要となる。

1. 背景, この問題の優先度

適切な2種類の抗てんかん薬を使用しても発作が抑制できない薬剤抵抗性てんかんでは、さらに薬剤を追加しても、効果は限定的である。迷走神経刺激は、抗てんかん薬に上乘せし、発作頻度を低下させる効果が期待されている。開頭での脳外科手術と比較すると発作抑制効果は低いが、低侵襲であり、根治的開頭手術の適応がない場合の治療オプションの1つとして選択されることがある。

2. 解説

エビデンスの要約

薬剤抵抗性てんかんを対象として迷走神経刺激の有効性を検討したランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) は、1件¹⁾のみであった。そのため観察研究を用いることも検討したが、発作頻度低下や気分の変化といったアウトカムがプラセボ効果を受けやすいものであったため、1件のRCTを優先することとした。

効果について、発作頻度50%低下に対する相対リスクは1.34 (95%信頼区間0.59~3.04) であり、NNT (number needed to treatの略で、1人のアウトカムを達成するために何人が治療を受ける必要があるかという指標) は25であった。気分の変化については、評価スケールQOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory), CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale), NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) において、介入群と対照群で有意差はなかった。気分の変化に関してCGI-I (Clinical Global Impression of Impression Important scale) という7段階の評価スケールでは唯一統計学的な有意差があったものの、その差は0.5 (95%信頼区間0.99~0.01) と効果は小さかった。重篤な有害事象について、介入群でのみみられた声帯麻痺、短時間の呼吸停止は一過性であり、後遺症を残さなかった。発声障害の有害事象は、介入群と対照群で有意差はなかった。

注意点として、選択されたRCTは、割り付けに対する患者の強い希望を反映して参加者が集まらず、スポンサーの意向により早期打ち切りとなったものであった。そのため、アウトカムの検出力が不足している可能性がある。

3. パネル会議

3-1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

集まった研究はバイアスのリスクが全体的に高く、すべてのアウトカムにおいて serious と判定して1段階グレードダウンした。結果の非一貫性は研究が1件しかなかったためグレードダウンしなかった。非直接性も問題なく not serious とした。不精確さはいずれの検討においても信頼区間が臨床判断閾値をまたぐものが多く、1段階または2段階グレードダウンすることにした。出版バイアスについては、研究が1件しかなかったため、グレードダウンしなかった。このため、各アウトカムのエビデンスの確実性は、発作頻度50%以下、重篤な有害事象、発声障害が「非常に低」、それ以外のアウトカムが「低」であり、全体的なエビデンスの確実性は、「非常に低」とした。

3-2. 利益と害のバランスはどうか

RCTが1件しかなかったため、効果推定値の確実性が低く、利益と害のバランスを考えるのが困難であった。

3-3. 患者の価値観や好みはどうか

個人個人で、アウトカムの重要度のおき方に違いがあり、おそらく多様性がある。発作頻度の低下を重視する患者もいれば、副作用のリスクを重視する患者もいることに留意する必要がある。

3-4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

植え込み実施施設で、全身麻酔での手術となる。迷走神経刺激は保険適用となっており、植え込み術は24,350点、交換術は4,800点である(2018年1月11日現在)。また、バッテリー消費に伴うジェネレーターの交換が数年に一度必要であり、再手術を要する。難治性てんかんに対する効果とこれらを勘案し、中等度のコストと判断した。

3-5. 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、負担、コストについては中等度であり、ほかに治療の選択肢が多くないことを考えると、害や負担、コストを負っても効果を期待して行うことは妥当ということで、「薬剤抵抗性てんかんに対して、迷走神経刺激を行うことを提案する」とすることに全会一致で決定した。なお付加的な考慮事項として、パネル会議において、患者家族から「社会的な制約の克服の望みがある。何か方法があれば選択肢の1つにしてほしい」という意見が出された。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

本邦では、2012年に日本てんかん学会から「てんかんに対する迷走神経刺激療法の実施ガイドライン」²⁾が公表され、「VNSは薬剤抵抗性てんかん発作に対して緩和効果がある。【推奨度A】」とされている。また、2013年には米国神経学会から「てんかん治療のための迷走神経刺激」³⁾と題されたガイドライン・アップデートが公開され、迷走神経刺激が数年の時間経過とともに効果的になってくる可能性があることや、小児における効果〔50%を超える発作減少のアウトカム達成が55%(95%信頼区間50~59%)〕、小児では成人に比べて感染リスクが増すこと〔オッズ比3.4(95%信頼区間1.0~11.2)〕などが記載されている。

迷走神経刺激の適応は、国内外のガイドラインならびに国際てんかん連盟からの推奨において、原則的に根治的開頭手術の非適応例とされている²⁻⁴⁾。

5. 治療のモニタリングと評価

迷走神経刺激の実施に際しては、刺激条件の調整、合併症への対応、機器トラブルへの対処ができる態勢が必要である。モニタリングと評価は、専門の医師ないしはその指導を受けた医師が専門的知識にもとづき行う。

6. 今後の研究の可能性

本CQで対象としたRCTは、バイアスのリスクが高く、より質の高いRCTが望まれる。また、どのような患者に効果があるのかといった good responder (反応良好者) の抽出や発作重積への効果に着目した研究も今後の研究課題である。

7. 本CQで対象としたRCT論文

Ryvlin 2014¹⁾

8. 資料一覧 後出

- 資料 CQ10-1-01 フローダイアグラムと文献検索式
- 資料 CQ10-1-02 Risk of bias サマリー
- 資料 CQ10-1-03 Risk of bias グラフ
- 資料 CQ10-1-04 Forest plot
- 資料 CQ10-1-05 Summary of findings (SoF) テーブル
- 資料 CQ10-1-06 Evidence-to-Decision テーブル

文献

- 1) Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy : the PuLSE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia*. 2014 ; 55(6) : 893-900.
- 2) 川合謙介, 須貝研司, 赤松直樹, 他. てんかんに対する迷走神経刺激療法の実施ガイドライン. てんかん研. 2012 ; 30(1) : 68-72.
- 3) Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update : vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy : report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013 ; 81(16) : 1453-1459.
- 4) Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery : recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006 ; 47(6) : 952-959.

薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激療法を行う場合、高レベル刺激と低レベル刺激のどちらを用いるべきか

推奨

薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合、高レベル刺激を低レベル刺激よりも行うことを推奨する（GRADE 1C、推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「低」）。

●付帯事項：刺激レベルの調整は、植え込み実施施設ないし指導管理施設で行う。

1. 背景、この問題の優先度

迷走神経刺激は、刺激条件により効果が異なることが知られており、効果や副作用をモニタリングしながら、刺激の強度を調整する。そのため、高レベル刺激と低レベル刺激のどちらが優れるかは刺激を行ううえで明らかにしておく必要がある。

また、研究遂行上の問題で、CQ10-1「薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激療法（VNS）を薬物療法に加えて行うべきか」のように迷走刺激を行う/行わないの比較が実現しにくいので、低レベル刺激を sham 刺激（プラセボ刺激、偽刺激）として扱い、高レベル刺激と低レベル刺激を比較したランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）も多くなっている。

同様の臨床的疑問について、1件のコクラン・レビュー¹⁾が存在する。高レベル刺激のほうが効果は優れ、高レベル刺激、低レベル刺激とも治療中断はまれであるとしている。

2. 解説

エビデンスの要約

薬剤抵抗性てんかんを対象として迷走神経刺激療法の有効性を検討した RCT が 4 件²⁻⁵⁾あった。

効果について、発作頻度 50%以下に対する相対リスクは 1.74（95%信頼区間 1.14～2.65）であり、NNT（number needed to treat の略で、1人のアウトカムを達成するために何名が治療を受ける必要があるかという指標）は 10 であった。有害事象では、発声障害・嘔声（相対リスク 2.06、95%信頼区間 1.34～3.17）、呼吸困難（相対リスク 2.43、95%信頼区間 1.29～4.57）において、低レベル刺激が有意に優れていた。治療中断、咳、疼痛は、高レベル刺激と低レベル刺激で有意差はなかった。

3. パネル会議

3-1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

集まった研究はバイアスのリスクが全体的に低く、すべてのアウトカムにおいてグレードダウンしなかった。結果の非一貫性は発声障害・嘔声のみ $I^2 = 32\%$ であり、研究間の効果推定値にも違いがあり異質性は高いと考えられたため、serious として 1 段階グレードダウンした。

非直接性は問題なく not serious とした。不精確さはいずれの検討においても信頼区間が臨床判断閾値をまたぐものが多く、1段階または2段階グレードダウンすることにした。出版バイアスについては、研究が4件しかなかったため、グレードダウンしなかった。このため、各アウトカムのエビデンスの確実性は、発作頻度50%以下と咳、呼吸困難が「中」、治療中断、発声障害・嘔声、疼痛が「低」であり、全体的なエビデンスの確実性は、「低」とした。

3-2. 利益と害のバランスはどうか

高レベル刺激は発作頻度50%以下のアウトカムにおいて低レベル刺激より優れる。有害事象のうち発声障害・嘔声、呼吸困難については、低レベル刺激が優れるが、治療中断に両群で有意差がないことから、治療中断に至る程度の有害事象は少ないものと推測できる。専門家の意見では、有害事象の多くは可逆的であり、電流値の調整でコントロール可能である。これらをあわせて、利益と害のバランスはおそらく高レベル刺激が優れると判断した。

3-3. 患者の価値観や好みはどうか

高レベル刺激のほうが効果は期待でき、高レベル刺激に多い傾向のある有害事象も可逆的で、電流値の調整でコントロール可能なことから、患者の価値観や好みにおそらく重要な不確実性や多様性はないと判断した。

3-4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

刺激強度の調整は、皮下に植え込んだジェネレーターの上から programming wand を当てることにより行うことが可能であり、リソース（資源）やコストは無視できる程度である。ただし、バッテリー消費に伴うジェネレーターの交換が数年に一度必要であり、再手術を要する。高レベル刺激のほうが、低レベル刺激よりもバッテリーの消費は早い。これらから、高レベル刺激は低レベル刺激よりも中程度のコストがかかると判断した。

3-5. 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、効果については高レベル刺激が優れ、有害事象については多くは治療中断に至らない程度と推測され、許容できるものであった。負担、コストについては、高レベル刺激のほうがバッテリー消費は早く、ジェネレーター交換の頻度が高くなることが見込まれる。以上を勘案すると、治療中断には至らない程度の有害事象と負担、コストは増加する可能性はあるが、発作の抑制を期待して高レベル刺激を試みることを推奨することに、全会一致で決定した。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

本邦では、2012年に日本てんかん学会から「てんかんに対する迷走神経刺激療法の実施ガイドライン」⁶⁾が公表され、「VNSは、原則として植込手術の2週間後から開始する。弱い刺激強度から開始し、副作用の発現に注意しながら徐々に刺激強度を上げる。【推奨度C】」とされている。

2013年、米国神経学会から「てんかん治療のための迷走神経刺激」⁷⁾と題されたガイドライン・アップデート（更新版）が公開された。高レベル刺激と低レベル刺激に関する推奨はないが、通常刺激と比較して高頻度の刺激が発作を減少させるかどうかは不明である旨が記載されている。

5. 治療のモニタリングと評価

刺激強度の調整に際しては、合併症への対応、機器トラブルへの対処ができる態勢が必要である。

6. 今後の研究の可能性

刺激の至適強度については、さらなる研究が必要である。また、マグネット刺激など、刺激強度以外の補助的な手技については RCT が存在せず、今後の研究課題である。有効性の高いサブグループの解明、それを拾い上げるための評価法の開発も望まれる。

7. 本 CQ で対象とした RCT 論文

Michael 1993²⁾, VNS study Group 1995³⁾, Handforth 1998⁴⁾, Klinkenberg 2012⁵⁾

8. 資料一覧 後出

資料 CQ10-2-01 フローダイアグラムと文献検索式

資料 CQ10-2-02 Risk of bias サマリー

資料 CQ10-2-03 Risk of bias グラフ

資料 CQ10-2-04 Forest plot

資料 CQ10-2-05 Summary of findings (SoF) テーブル

資料 CQ10-2-06 Evidence-to-Decision テーブル

文献

- 1) Panebianco M, Rigby A, Weston J, et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 ; (4) : CD002896.
- 2) Michael JE, Wegener K, Barnes. Vagus nerve stimulation for intractable seizures : one year follow-up. *J Neurosci Nurs.* 1993 ; 25(6) : 362-366.
- 3) 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(2) : 224-230.
- 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(1) : 48-55.
- 5) Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy : a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol.* 2012 ; 54(9) : 855-861.
- 6) 川合謙介, 須貝研司, 赤松直樹, 他. てんかんに対する迷走神経刺激療法の実施ガイドライン. てんかん研. 2012 ; 30(1) : 68-72.
- 7) Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update : vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy : report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2013 ; 81(16) : 1453-1459.

植込型頭蓋内刺激療法はてんかん治療に有効か

要約

視床前核刺激、反応性発作起始領域刺激は部分発作に対する短期（1～3か月）の有効性が示されている。これらの長期効果や、その他の頭蓋内刺激療法（海馬、視床正中中心核、小脳）については限定的な報告により有効性が示されているが、十分な根拠はなく、今後の検証が必要である。

解説

適切な薬剤治療や外科治療にもかかわらず、発作消失に至らない患者が多数存在する。近年、これらの患者の治療として、植込型頭蓋内刺激療法が注目されている。なお、本邦では2017年12月現在、植込型頭蓋内刺激療法は承認されていない。

視床前核刺激は、植込型の刺激装置で両側視床前核を間欠的に刺激する。成人部分発作に対する3か月治療で発作減少率の中間値は40%である¹⁾。効果は5年間持続する可能性がある²⁾。有害事象には自覚的なうつ症状や記憶障害などがある。

反応性発作起始領域刺激は、1～2か所のてんかん発作焦点に深部または硬膜下電極を植え込み、発作起始を検知して自動的に刺激を加える。成人部分発作に対する3か月治療で平均発作減少率は38%である³⁾。効果は5年間持続する可能性がある⁴⁾。有害事象には頭蓋内出血、創部感染などがある。

海馬刺激は複数の施設から側頭葉てんかんに対する有効性が報告されているが症例数が限られている⁵⁻⁹⁾。

文献

- 1) Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010 ; 51(5) : 899-908.
- 2) Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*. 2015 ; 84(10) : 1017-1025.
- 3) Morrell MJ : RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*. 2011 ; 77(13) : 1295-1304.
- 4) Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*. 2015 ; 84(8) : 810-817.
- 5) Boon P, Vonck K, De Herdt V, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2007 ; 48(8) : 1551-1560.
- 6) Velasco AL, Velasco F, Velasco M, et al. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control : a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia*. 2007 ; 48(10) : 1895-1903.
- 7) McLachlan RS, Pigott S, Tellez-Zenteno JF, et al. Bilateral hippocampal stimulation for intractable temporal lobe epilepsy : impact on seizures and memory. *Epilepsia*. 2010 ; 51(2) : 304-307.
- 8) Bondallaz P, Boëx C, Rossetti AO, et al. Electrode location and clinical outcome in hippocampal electrical stimulation for mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2013 ; 22(5) : 390-395.
- 9) Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, et al. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective

cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2014 ; 23(1) : 6-9.

■ 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索 : 2014 年 12 月 11 日

epilepsy AND treatment AND brain stimulation AND clinical trial = 184 件

Sprengers M, Vonck K, Carrette E, et al. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy (Review). *The Cochrane Library* 2014, Issue 6.