

cq 10-1

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

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、抗てんかん薬に上乗せして、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と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 Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006 ; 47 (6) : 952-959.

資料 CQ 10-1-01 | フローダイアグラムと文献検索式

CQ 10-1 文献検索

PICO

P : 薬剤抵抗性てんかん患者 (subgroup として小児) に

I : 迷走神経刺激を行うと

C : 薬物療法の場合に比べて

O : 発作は抑制されるか (25, 50, 75%)

治療継続率は低下するか

発声障害・嘔声は増えるか

咳は増えるか

疼痛は増えるか

Mood は改善するか (= mood change)

■ 検索式

PubMed 検索 : 2016 年 9 月 28 日

#1 Search (("drug resistant epilepsy" [mesh] OR ((epilepsy OR seizures OR convulsions) AND (intractable OR refractory))))

#2 Search ("vagus nerve stimulation" [mesh] OR ("vagal nerve" AND stimulation) OR ("vagus nerve" AND "electric stimulation therapy"))

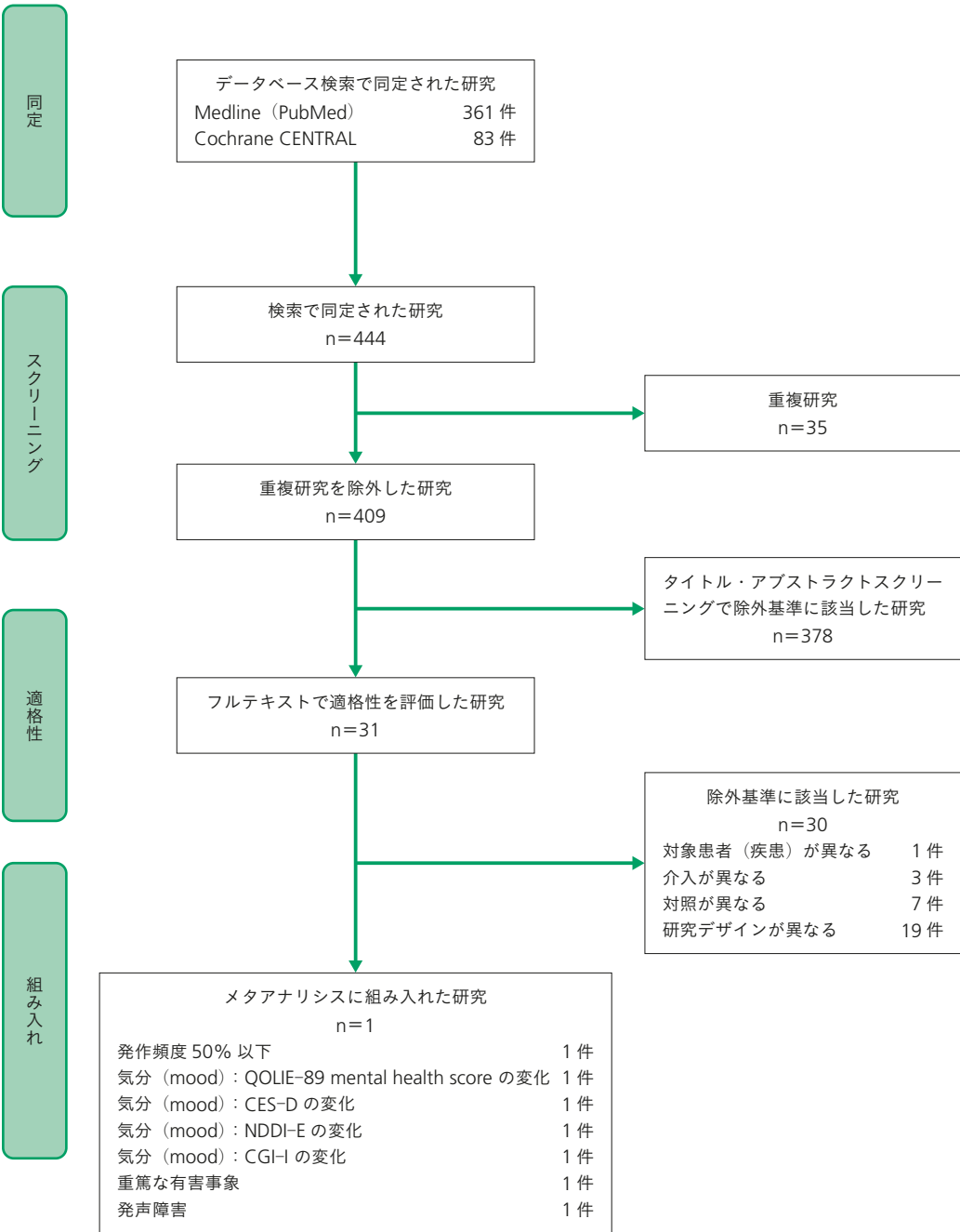
#3 Search (randomized controlled trial [pt] OR meta-analysis [pt] OR randomized OR blind OR observation* OR cohort OR "follow-up" OR cross OR case OR series OR prospective OR retrospective OR placebo OR trial)

#4 (#1 AND #2 AND #3)

Cochrane CENTRAL 検索 : 2016 年 9 月 28 日

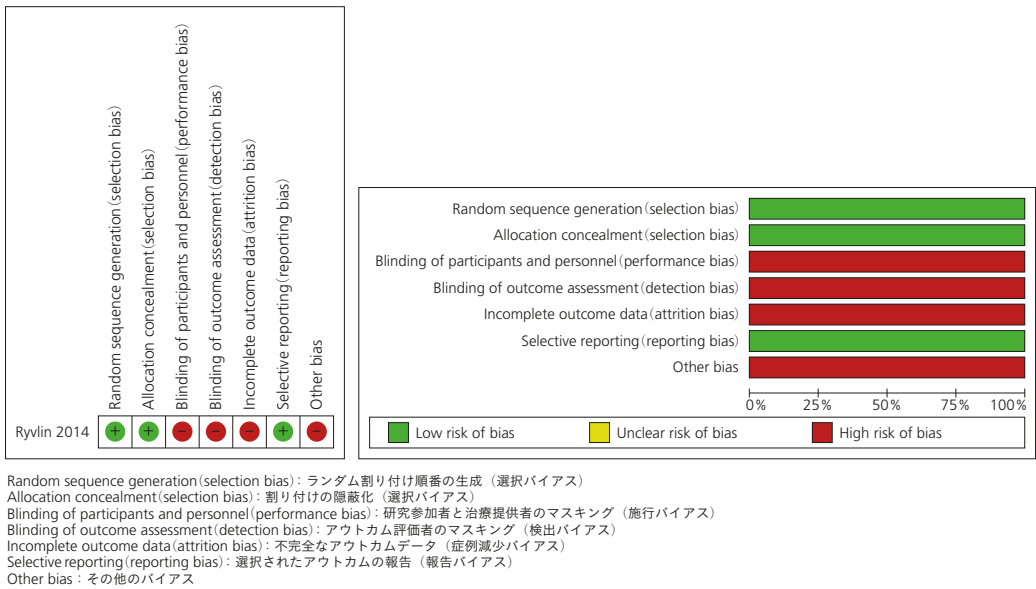
(epilepsy OR seizures) AND vagus nerve stimulation

CQ 10-1 文献検索フローダイアグラム (PRISMA 2009 改変)

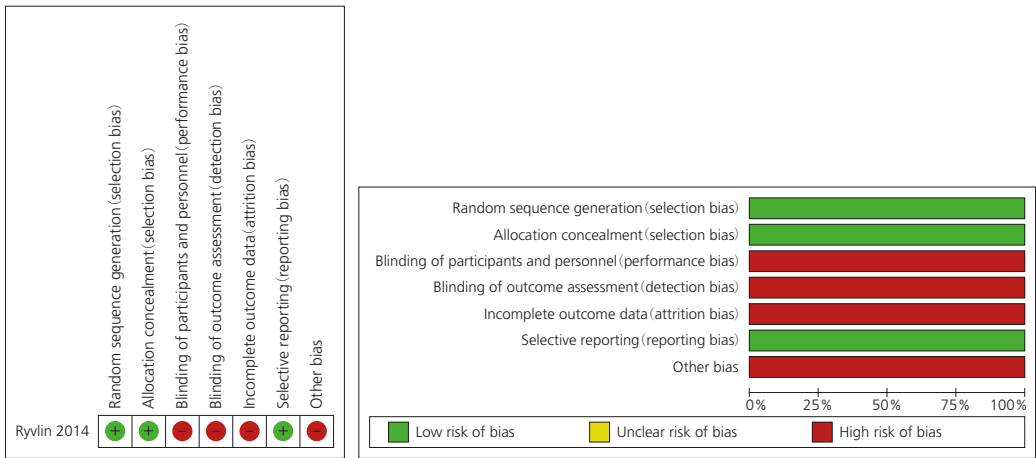


資料 CQ 10-1-02, 03 | Risk of bias サマリー・ Risk of bias グラフ

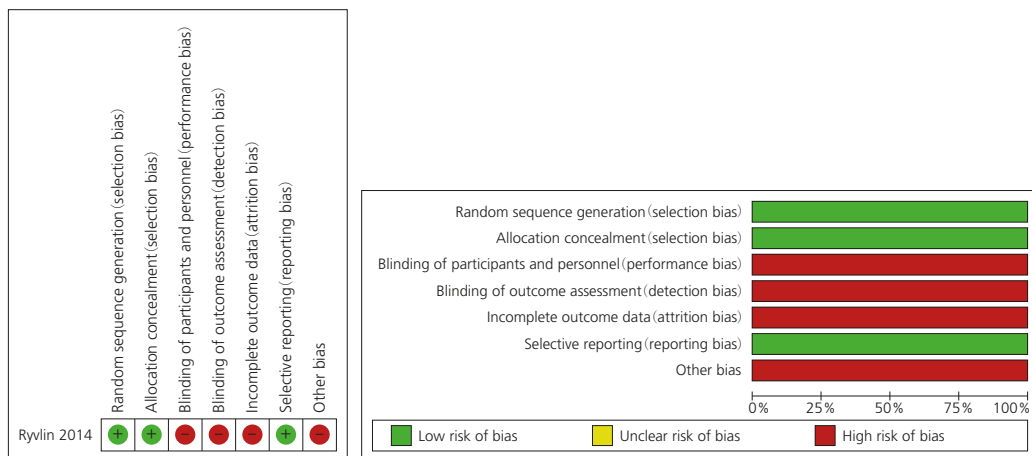
12 か月の発作 50%減少



12 か月後の気分 (mood) : QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化

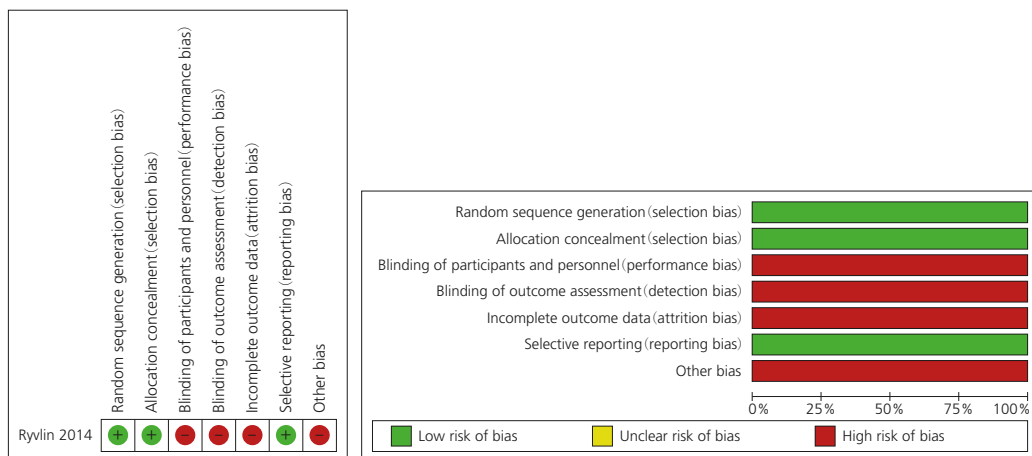


12 か月後の気分 (mood) : CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化

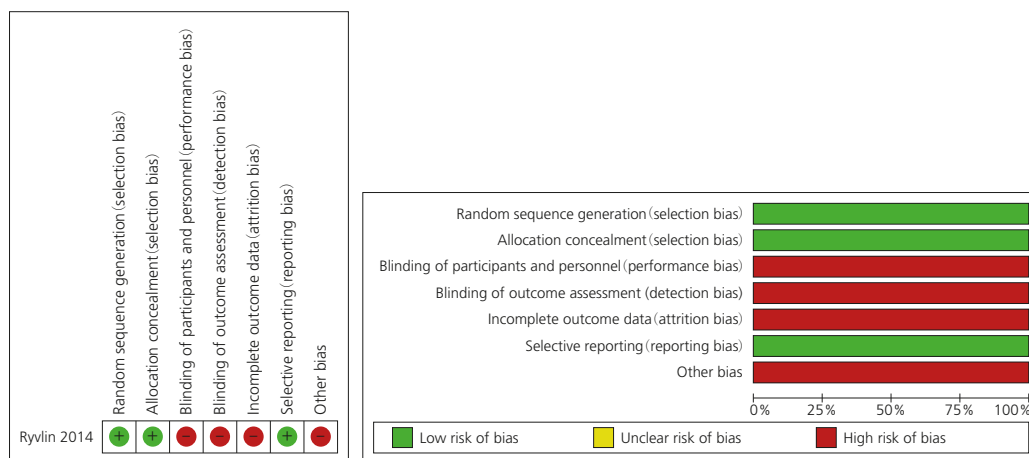


Random sequence generation (selection bias) : ランダム割り付け順番の生成 (選択バイアス)
Allocation concealment (selection bias) : 割り付けの隠蔽化 (選択バイアス)
Blinding of participants and personnel (performance bias) : 研究参加者と治療提供者のマスクング (施行バイアス)
Blinding of outcome assessment (detection bias) : アウトカム評価者のマスクング (検出バイアス)
Incomplete outcome data (attrition bias) : 不完全なアウトカムデータ (症例減少バイアス)
Selective reporting (reporting bias) : 選択されたアウトカムの報告 (報告バイアス)
Other bias : その他のバイアス

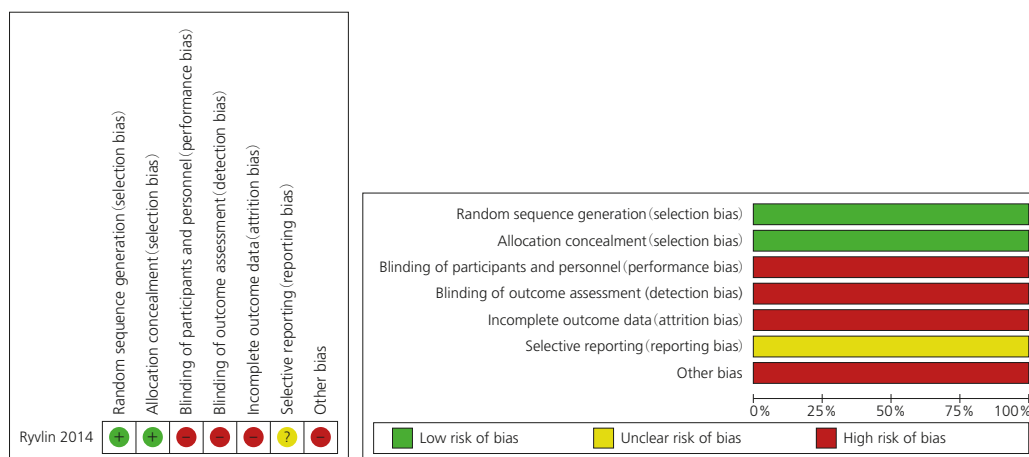
12 か月後の気分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化



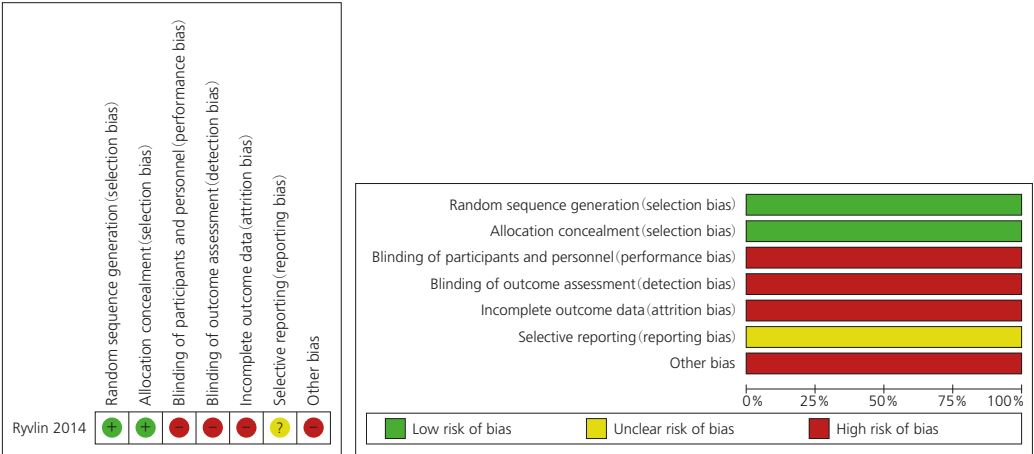
12 か月後の気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化



重篤な有害事象



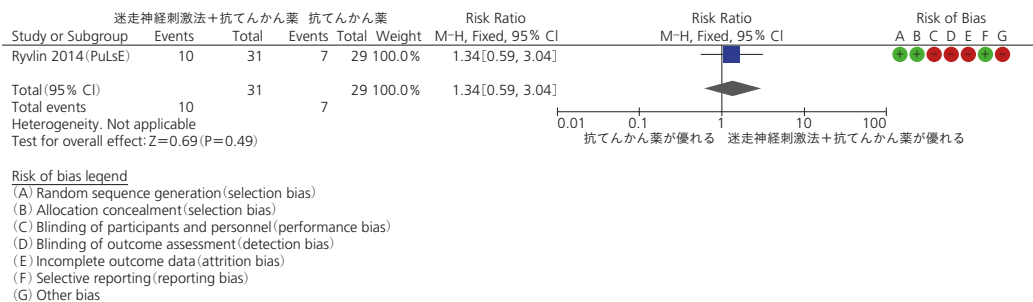
発声障害



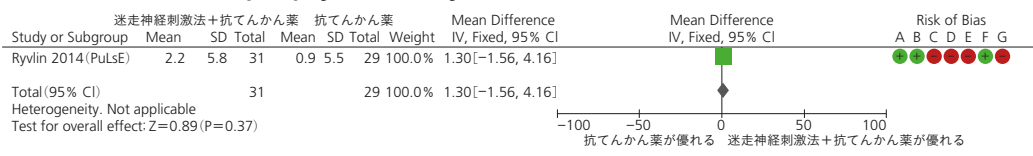
Random sequence generation (selection bias) : ランダム割り付け順番の生成 (選択バイアス)
Allocation concealment (selection bias) : 割り付けの隠蔽化 (選択バイアス)
Blinding of participants and personnel (performance bias) : 研究参加者と治療提供者のマスクング (施行バイアス)
Blinding of outcome assessment (detection bias) : アウトカム評価者のマスクング (検出バイアス)
Incomplete outcome data (attrition bias) : 不完全なアウトカムデータ (症例減少バイアス)
Selective reporting (reporting bias) : 選択されたアウトカムの報告 (報告バイアス)
Other bias : その他のバイアス

資料 CQ 10-1-04 | Forest plot

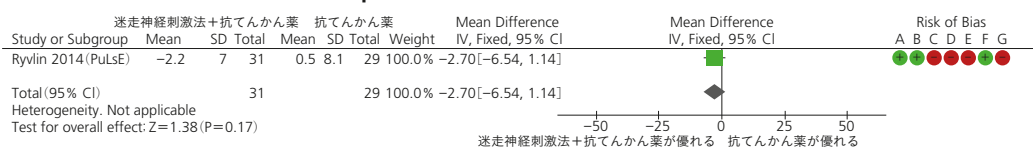
アウトカム 10-1-1：12 か月の発作頻度 50%以下（ベースラインと比較）



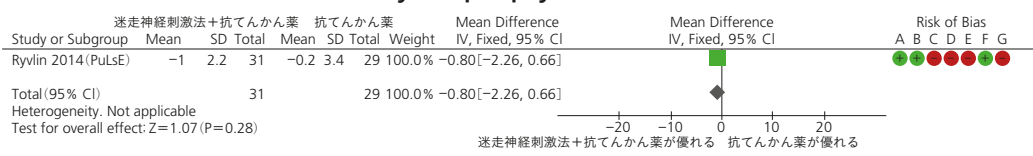
アウトカム 10-1-2：12 か月後の気分 (mood)：QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化



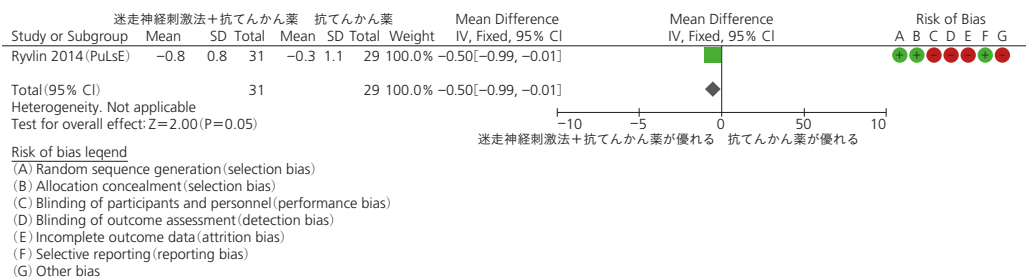
アウトカム 10-1-3：12 か月後の気分 (mood)：CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化



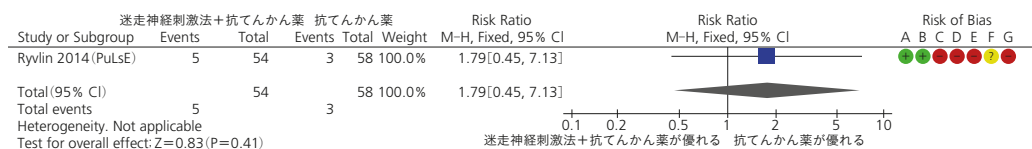
アウトカム 10-1-4：12 か月後の気分 (mood)：NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化



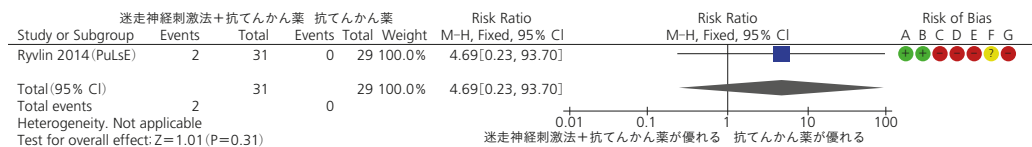
アウトカム 10-1-5：12 か月後の気分 (mood)：CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化



アウトカム 10-1-6：重篤な有害事象



アウトカム 10-1-7：発声障害



資料 CQ 10-1-05 | Summary of findings (SoF) テーブル

患者：薬剤抵抗性てんかん
介入：迷走神経刺激 (VNS) + 薬物療法
比較：薬物療法

アウトカム	期待される絶対効果* (95%信頼区間)		相対効果： リスク比 RR (95%信頼区間)	患者数 (研究数)	エビデンスの質 (GRADE)	コメント
	薬物療法のリスク	迷走神経刺激＋ 薬物療法のリスク				
12 か月の発作頻度 50% 以下	研究対象母集団		RR 1.34 (0.59～3.04)	60 (1 RCT)	⊕○○○ 非常に低 ^{a,b}	
	241(1,000 人中)	323(1,000 人中) (142～734)				
	リスクの低い母集団					
	120(1,000 人中)	161(1,000 人中) (71～365)				
	リスクの高い母集団					
	480(1,000 人中)	643(1,000 人中) (283～1,000)				
12 か月後の気分(mood)： QOLIE-89(89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化 (QOLIE-89 の範囲：0～ 100)	気 分 (QOLIE-89) の変化 0	迷走神経刺激＋薬物 療法における気分 (QOLIE-89)の変化の 平均は薬物療法群より 1.3 高い (1.56 低 い～4.16 高 い)	—	60 (1 RCT)	⊕⊕○○ 低 ^{a,c}	
12 か月後の気分(mood)： CES-D(Centre for Epidemiologic studies Depression scale)の変化 (CES-D の範囲：0～60)	気分(CES-D) の変化 0	迷走神経刺激＋薬物 療法における気分 (CES-D)の変化の平 均は薬物療法群より 2.7 低い (6.54 低い～1.14 高 い)	—	60 (1 RCT)	⊕⊕○○ 低 ^{a,d}	
12 か月後の気分(mood)： NDDI-E(Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale)の変化 (NDDI-E の範囲：6～24)	気分(NDDI-E) の変化 0	迷走神経刺激＋薬物 療法における気分 (NDDI-E)の変化の平 均は薬物療法群より 0.8 低い (2.26 低い～0.66 高 い)	—	60 (1 RCT)	⊕⊕○○ 低 ^{a,c}	
12 か月後の気分(mood)： CGI-I(Clinical Global Impression of Improve- ment scale)の変化 (CGI-I の範囲：1～7)	気分(CGI-I) の変化 0	迷走神経刺激＋薬物 療法における気分 (NDDI-E)の変化の平 均は薬物療法群より 0.5 低い (0.99 低 い～0.01 低 い)	—	60 (1 RCT)	⊕⊕○○ 低 ^{a,c}	
重篤な有害事象	研究対象母集団		RR 1.79 (0.45～7.13)	112 (1 RCT)	⊕○○○ 非常に低 ^{a,b}	
	52(1,000 人中)	93(1,000 人中) (23～369)				
	リスクの低い母集団					
	25(1,000 人中)	45(1,000 人中) (11～178)				
	リスクの高い母集団					
	100(1,000 人中)	179(1,000 人中) (45～713)				
発声障害	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 4.69 (0.23～93.70)	60 (1 RCT)	⊕○○○ 非常に低 ^{a,b}	

*介入群のリスク (およびその 95%信頼区間) は、コントロール群におけるリスクと介入による効果 (およびその 95%信頼区間) にもとづいて推定した。

GRADE ワーキンググループによるエビデンスの質のグレード

高：効果推定値の確信性が高く、真の効果は効果推定値の近くにある。

中：効果推定値の確信性が中程度である。効果推定値は真の効果に近いと思われるが、今後の研究によって効果推定値が変わる可能性がある。

低：効果推定値の確信性には限界がある。効果推定値は真の効果に近いが、今後の研究によって効果推定値が変わる可能性が非常に高い。

非常に低：効果推定値の確信性は非常に低い。真の効果は効果推定値と異なる可能性が高い。

a：マスキングがされておらず、アウトカムの評価に影響が及ぶため

b：効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐため

c：効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたがないが、最小情報量 (OIS) 基準を満たしていないため

d：効果推定値の信頼区間が相当な利益の臨床決断閾値をまたぐが、相当な害の臨床決断閾値はまたがないため

資料 CQ 10-1-06 | Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

集団：薬剤抵抗性てんかん																												
介入：迷走神経刺激法																												
基準 CRITERIA		判定 JUDGE- MENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDER- ATIONS																								
問題 PROBLEM	その問題は優先順位が高いですか？ Is the problem a priority?	○いいえ ○おそらくいいえ ●おそらくはい ○はい	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（VNS）は、抗てんかん薬に上乗せして、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低侵襲であり、治療オプションの一つとして選択されることがある。																									
	より重篤な問題や緊急性のある問題は、より優先順位が高くなる	○一概には言えない ○わからない																										
望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS	予想される望ましい効果はどれくらい意義がありますか？ How substantial are the desirable anticipated effects?	○ささいな ○小さい ●中程度 ○大きい ○一概には言えない ○わからない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値（The relative importance or values of the main outcomes of interest）： <table><tr><th>Outcome</th><th>Relative importance</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr><tr><td>発作頻度 50%以下</td><td>CRITICAL</td><td>⊕○○○ VERY LOW</td></tr><tr><td>気分(mood)：QOLIE-89(89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕○○ LOW</td></tr><tr><td>気分(mood)：CES-D(Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕○○ LOW</td></tr><tr><td>気分(mood)：NDDI-E(Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕○○ LOW</td></tr><tr><td>気分(mood)：CGI-I(Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕○○ LOW</td></tr><tr><td>重篤な有害事象</td><td>CRITICAL</td><td>⊕○○○ VERY LOW</td></tr><tr><td>発声障害</td><td>CRITICAL</td><td>⊕○○○ VERY LOW</td></tr></table>	Outcome	Relative importance	Certainty of the evidence (GRADE)	発作頻度 50%以下	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW	気分(mood)：QOLIE-89(89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW	気分(mood)：CES-D(Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW	気分(mood)：NDDI-E(Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW	気分(mood)：CGI-I(Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW	重篤な有害事象	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW	発声障害	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW	介入による発作頻度 50%以下への相対リスクは 1.34（0.59～3.04）で、NNT は 25 である。気分(mood)の変化は、いずれのスケールでも、効果が小さかった。
	Outcome	Relative importance	Certainty of the evidence (GRADE)																									
発作頻度 50%以下	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW																										
気分(mood)：QOLIE-89(89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW																										
気分(mood)：CES-D(Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW																										
気分(mood)：NDDI-E(Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW																										
気分(mood)：CGI-I(Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW																										
重篤な有害事象	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW																										
発声障害	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW																										
望ましくない効果 UNDESIRABLE EFFECTS	予想される望ましくない効果はどれくらいですか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?	○大きい ○中程度 ●小さい ○ささいな ○一概には言えない ○わからない	介入群(31人)での重篤な有害事象の5人中2人(40%)は一過性の声帯麻痺であり、1人(20%)は短時間の呼吸停止であった。いずれも完全に回復した。そのため、実際の臨床現場で問題視される望ましくない効果は、RCTにより得られた相対リスク 1.79（0.45～7.13）よりも小さいと推定される。																									
Summary of findings：																												
Outcome		薬物療法	迷走神経刺激（VNS）＋薬物療法	Difference (95% CI)	Relative effect (RR) (95% CI)																							
発作頻度 50%以下		241 per 1,000	323 per 1,000 (142 to 734)	82 more per 1,000 (from 99 fewer to 492 more)	RR 1.34 (0.59 to 3.04)																							
		120 per 1,000	161 per 1,000 (71 to 365)	41 more per 1,000 (from 49 fewer to 245 more)																								
		480 per 1,000	643 per 1,000 (283 to 1,000)	163 more per 1,000 (from 197 fewer to 979 more)																								

基準	判定	リサーチエビデンス	追加事項
エビデンスの確実性 CERTAINTY OF THE EVIDENCE 全体的なエビデンスの確実性はどれですか？ What is the overall certainty of the evidence of effects?	●非常に低 ○低 ○中 ○高 ○研究がない	気分 (mood) : QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化 気分 (mood) : CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化 気分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化 気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化 重篤な有害事象	MD 1.3 higher (1.56 lower to 4.16 higher) — MD 2.7 lower (6.54 lower to 1.14 higher) — MD 0.8 lower (2.26 lower to 0.66 higher) — MD 0.5 lower (0.99 lower to 0.01 lower) — RR 1.79 (0.45 to 7.13) RR 4.69 (0.23 to 93.70)
価値 VALUES 主要なアウトカムにどれだけの人が価値を置くか、大きな不確実性や多様性がありますか？ Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?	○重要な不確実性や多様性がある ●たぶん重要な不確実性や多様性がある ○たぶん重要な不確実性や多様性がない ○重要な不確実性や多様性がない	52 per 1,000 25 per 1,000 100 per 1,000 0 per 1,000	93 per 1,000 (23 to 369) 45 per 1,000 (11 to 178) 179 per 1,000 (45 to 713) 0 per 1,000 (0 to 0)
効果のバランス BALANCE OF EFFECTS 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入と対照のどちらで優れますか？ Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?	○対照のほうが優れる ○たぶん対照のほうが優れる ○介入と対照のどちらも優れていない ○たぶん介入の方が優れる ○介入のほうが優れる ○一概には言えない ●わからない	79 more per 1,000 (from 55 fewer to 613 more) 0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	個人個人で、アウトカムの重要度の置き方に違いがある。発作頻度の減少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。
コストとリソース COST AND RESOURCE 必要とされるリソースやコストはどれくらい大きいですか？ How large are the resource requirements (cost)?	○大きなコスト ●中程度のコスト ○無視できる程度 ○中程度の節約 ○大きな節約 ○一概には言えない ○わからない	全身麻酔での手術となる。迷走神経刺激法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。交換に要するコストは約 200 万円 (保険適用) である	
受け入れ ACCEPTABILITY その選択肢は主要なステークホルダーに受け入れられますか？ Is the option acceptable to key stakeholders?	○いいえ ○たぶんいいえ ○たぶんはい ○はい ●一概には言えない ○わからない		
実現可能性 FEASIBILITY その選択肢をとることは現実的に可能ですか？ Is the option feasible to implement?	○いいえ ○たぶんいいえ ●たぶんはい ○はい ○一概には言えない ○わからない	かつては迷走神経刺激装置の植え込み実施施設や指導管理施設がない都道府県が複数あり、地域によってはアクセスが不良であった。しかし現在では、調節医の基準が緩和され、アクセスは改善されている。迷走神経刺激装置の植え込み実施施設や指導管理施設へのアクセスが容易な環境であれば、刺激条件の調整は可能である。	施行可能な施設の一覧を学会サイトに掲載する。

推奨の結論テーブル

推奨のタイプ Type of recommendation	介入をしないことを強く推奨する Strong recommendation against the intervention	条件付きで介入をしないことを推奨する Conditional recommendation against the intervention	条件付きで介入も対照も推奨する Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	条件付きで介入をすることを推奨する Conditional recommendation for the intervention	介入をすることを強く推奨する Strong recommendation for the intervention
判定欄	○	○	○	●	○
推奨文草案 Recommendation	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 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)				
理由 Justification	疑問 (CQ) : 薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激を行うべきか 患者 (P) : 薬剤抵抗性てんかん 介入 (I) : 迷走神経刺激 (薬物療法への上乗せ) 対照 (C) : 薬物療法 アウトカム (O) : 発作頻度 50%以下, Mood の改善 (QOLIE-89, CES-D, NDDI-E, CGI-I), 重篤な有害事象, 発声障害 エビデンスの要約 : システマティックレビューの結果, 1 件 (96 人) の RCT が見つかった。発作頻度 50%以下をアウトカムとした場合, 介入による相対リスクは 1.34 (95%信頼区間 0.59~3.04) であった。気分の変化については, 評価スケールにより異なるものの, 効果は小さかった。 エビデンスの確実性 : 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。 利益と害, 負担, コストの判定 : 1 件の RCT 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だった。重篤な有害事象のうち, 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。負担, コストについては, 中等度であり, 他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である。 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 (推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)。 付加的な考慮事項 : パネル会議では, 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一つにしてほしい」という意見が出された。				
サブグループの検討事項 Subgroup considerations 患者集団や介入の内容によって推奨文が変わる場合 による推奨文が変更される 設定するか検討する	小児において, 迷走神経刺激の有無を比較した RCT は見つからなかった。なお, 米国神経学会の 2013 年ガイドライン・アップデート [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. 2013 ; 81 (16) : 1453-1459] では, 非 RCT 14 研究 (481 人) の解析を行い, 発作 50%以上減少の割合が 55% (95%信頼区間 51~59%), 発作消失率は 7% (95%信頼区間 5~10%) としている。ただし, 研究間ごとの異質性は非常に大きかった。同ガイドライン・アップデートにおいては, 小児では成人と比較して創感染のリスクが高い (オッズ比 3.4, 95%信頼区間 1.0~11.2) ことが示唆されている。				
実施上の考慮事項 Implementation considerations 実際に実施する場合に問題となる実行可能性, 忍容性などに問題が生じる	迷走神経刺激装置の植え込み実施施設や指導管理施設へのアクセスが, 導入のうえで問題となりうる。実施前に手術が必要である。誰に効くのか事前に予想する方法がない, ということを説明するべきである。 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。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, ないし日本小児神経学会, 日本神経学会, 日本精神神経学会, 日本脳神経外科学会のいずれかの学会専門医によって, またはその指導の下に行われるべきとされている [日本てんかん学会 VNS 資格認定基準 (2010 年 1 月 8 日施行, 2014 年 7 月 1 日, 2016 年 6 月 26 日改定)]。				
モニタリングと評価 Monitoring and evaluation 実施する際に必要なモニタリングは何か, 事前に, もしくは公開後に効果についての評価が必要か	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。				
研究の可能性 Research possibilities 判断に必要な不明確な点で, 将来の研究が必要なのは何か	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 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。				