

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

川合謙介*

日本てんかん学会ガイドライン作成委員会

委員長 須貝研司、委員 赤松直樹、岡崎光俊、亀山茂樹、笹川睦男、辻
貞俊、前原健寿、山本 仁

* 東京大学大学院医学系研究科

1. 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。植込型の電気刺激装置により、左頸部迷走神経を間歇的に刺激する。欧米では1990年代から行われており、わが国でも2010年7月から保険適用となった。

VNSは本邦初のてんかんに対する植込型装置による電気刺激療法であり、治療適応や施行方法についての混乱を避けるため、日本てんかん学会としてのガイドラインを提示する。

2. VNSの目的

Q. VNSは効果があるか？

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】

解説

VNSの治療対象は薬剤抵抗性のてんかん発作であり、てんかん発作の緩和を目的に施行する^{1),2)}。VNSはあくまで緩和的治療であり、発作の完全消失を目指すものではない。てんかん発作の緩和効果の他に、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³⁻⁵⁾、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としては十分なものではない。したがって、随伴症状の軽減を主目的とする治療適応を支持する十分な科学的根拠とはならない。

3. VNSの対象患者

Q. VNSはどのような患者とてんかん発作が対象となるか？

薬剤抵抗性のてんかん発作で開頭手術の対象とならない発作【推奨度C】

解説

VNSの有効性は、米国で行われた12歳以上の部分発作を対象とする二つの無作為対照試験で検証された^{1,2)}。これらの試験では、治療3ヶ月での強刺激群と弱刺激群における平均発作減少率は各々25-28%、6-15%であった。

一方、小児や全般発作に対する無作為対照試験は行われていない。しかし、多くの症例シリーズ研究で有効性が報告されている⁶⁻⁸⁾。したがって、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し、治療開始後も有効性と有害事象に関する追跡調査を行う必要がある。本邦では薬事承認の際に厚生労働省から、12歳未満の小児全例での使用成績調査が義務付けられた。

4. VNS の長期効果と有効性の判定

Q. VNS の長期発作抑制効果は期待できるか？ また無効と判断するまでにどの程度の期間、治療を継続すべきか？

1. VNS の発作抑制率は治療継続によりおよそ2年間増大し、その後安定して継続すると期待できる。【推奨度 C】
2. VNS が無効と判断するまでに2年間は治療を継続する。【推奨度 C】

解説

前項で取り上げた二つの無作為対照試験の治療期間は3ヶ月と短かったが、その後のオープンラベル追跡調査により、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徐々に高まり、発作減少率はおよそ50%で安定する^{9,10)}。なお、年齢や発作型あるいはてんかん分類によって長期成績に大きな差はみられていない^{9,10)}。

VNS を無効と判断する基準に関する研究報告はないが、上記の長期治療効果の報告から、2年間は治療の継続が必要と考えられる。

5. VNS の術前検査

Q. VNS 施行前にはどのような検査が必要か？

- 根治的な開頭手術の適否を精査した上で、VNS の適応を判断する。【推奨度 C】

解説

VNS の適応判断には、開頭手術の術前精査に準じた検査を行う。VNS のてんかん発作に対する効果は緩和的であり、開頭による焦点切除術に根治的効果が期待できる場合は、原則的に開頭手術の施行を検討すべきである。ビデオ脳波などの基本的な術前検査を省略したため、適応外の患者にVNS が行われたという報告もある¹¹⁾。

6. VNS 刺激装置の植込手術

Q. VNS に用いる刺激装置の植込手術はどのように行うか。

VNS には専用の植込型刺激装置システムを用いる。装置の植込手術は、原則的に全身麻酔下で行い、パルスジェネレータを左前胸部皮下脂肪層に、らせん電極を左迷走神経に留置する。【推奨度 C】

解説

装置の植込手術は、製造元が作成した専用の埋込型刺激装置システムのマニュアルに従って行う。試験刺激中の一過性徐脈・心停止 (0.2%) や術後一過性の反回神経麻痺 (1%) など手術合併症を避けるため、適切な部位での迷走神経確保や愛護的な電極留置操作を行う¹²⁾。

パルスジェネレータの電源寿命は現在のところ約 6 年で、治療継続のためにはパルスジェネレータの交換手術が必要である。電源寿命による装置停止による発作の再発や悪化があり得るので、製造元マニュアルに従った定期的なデバイス診断により予想残存寿命を確認し、装置停止前に警告に従ってパルスジェネレータを交換する^{13,14)}。

7. VNS 治療の方法

Q. VNS の刺激治療はどのように行うか。

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】

解説

刺激治療は装置植込の約 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最大 3.50 mA まで上げてゆく¹⁵⁾。効果がなければ、duty cycle (1 サイクルのうち ON 時間の占める割合) も上げてゆく。至適条件は患者によって異なり、試行錯誤が必要である^{15,16)}。

8. VNS の副作用

Q. 刺激開始時の副作用はどのようなものがあり、どう対応するか。

VNS 刺激開始時の副作用は、咳、嘔声、咽頭部不快感、嚥下障害などである。忍容できない副作用には刺激強度を下げることで対応する。【推奨度 C】

解説

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、忍容できない副作用には刺激強度を下げて対応する。副作用の

発現率は治療継続とともに減少する^{2,9)}。突然の動作不良など緊急時には、製造元マニュアルに従って装置を緊急停止させ、直ちに条件設定の可能な医療施設を受診させる。

9. VNS と医療機器・電気電子機器との相互作用

Q. VNS と医療機器・電気電子機器との相互作用は問題にならないか？ 特に MRI についてはどうか？

1. VNS 治療中の患者における頭部 MRI 検査は、頭部撮像に限り製造元マニュアルに従って施行可能である。【推奨度 C】
2. 日常生活における電気電子機器からの影響は最小限のものだが、強い磁場からは 15 cm 以上離れる。【推奨度 C】

解説

VNS 治療中の患者に対する MRI 検査は、3 テスラ以下（3 テスラを含む）の頭部コイルを用いた頭部撮像に限り、刺激を中断し製造元マニュアルの推奨条件下に施行可能である¹⁷⁾。

脳磁図は安全に施行できるが、ノイズ対策が必要である^{18,19)}。

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、製造元のマニュアルでは、大きなスピーカーやバイブ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。

10. 効果がないと判断する場合

Q. VNS が無効と判断した場合の対処方法は？

1. 忍容範囲で刺激条件を最大まで上げ、または 2 年以上の継続治療を行った上で無効と判断された場合、刺激を停止し、てんかん発作の経過を観察する。【推奨度 C】
2. 患者または家族の希望により装置の抜去を検討する。【推奨度 C】

解説

発作と他の症状への効果より総合的に VNS が無効と判断した場合の対処方法に関する研究報告はないが、刺激を停止することを考慮する。一方、パルスジェネレータの電源寿命が尽きた患者では、てんかん発作の悪化があり得る^{13,14)}。

したがって、刺激条件を下げた場合、停止した場合には、てんかん発作の悪化がないか経過観察を行う。

患者・家族が希望すれば装置の抜去を検討する。VNS 装置抜去手術のリスクに関する研究報告はないが、パルスジェネレータ抜去手術の合併症発生率はきわめて低いと予想される。一方、迷走神経に留置した電極の抜去手術は、電極と神経の癒着から、神経損傷の相応なリスクを有するが²⁰⁾、安全な抜去が可能との報告もある²¹⁾。

11. その他

Q. VNS 施行についてその他の留意事項は何か？

本治療の施行に際しては、てんかん診療に関する十分な知識と経験を有するてんかん専門医が、技術講習会を受講し、迷走神経刺激療法資格認定委員会による認定を受けた後に施行する（日本てんかん学会、日本てんかん外科学会、日本脳外科学会合同の迷走刺激療法認定委員会によるガイドラインを参照のこと）

解説

承認にあたり、3学会ガイドラインが策定された。日本で VNS を施行する場合にはこれに準拠することが望ましい。ただし、これは3年間で見直すことになっており、変更される可能性がある。

参考：平成 22 年 1 月 8 日薬事承認時に認定委員会によって策定されたガイドライン

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。

参考：平成22年1月8日薬事法承認における目的・効果・承認条件

使用目的、効能又は効果

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（開頭手術が奏功する症例を除く）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、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有した上で、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。）及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。

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: 224-30. 【I】
- 2) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC, Labar DR, Morris GL, 3rd, Salinsky MC, Osorio I, Ristanovic RK, Labiner DM, Jones JC, Murphy JV, Ney GC, Wheless JW. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48-55. 【I】
- 3) Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 1999; 2: 94-8. 【I】
- 4) Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42: 203-10. 【II】
- 5) Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 93-99. 【II】
- 6) Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 1999; 134: 563-6. 【III】
- 7) Blount JP, Tubbs RS, Kankirawatana P, Kiel S, Knowlton R, Grabb PA, Bebin M. Vagus nerve stimulation in children less than 5 years old. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1167-9. 【III】
- 8) Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, Morsi A, Geller EB, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7: 491-500. 【III】
- 9) 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. **【III】**
- 10) Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller E, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK. 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: 478-83. **【III】**
 - 11) Attarian H, Dowling J, Carter J, Gilliam F. Video EEG monitoring prior to vagal nerve stimulator implantation. *Neurology* 2003; 61: 402-3. **【IV】**
 - 12) DeGiorgio CM, Amar A, Apuzzo MLJ, Surgical anatomy, implantation technique, and operative complications. In: *Vagus Nerve Stimulation*. Vol. , S.C. Schachter, D. Schmidt, ed. eds. Martin Dunitz Ltd, London; 2001: pp. 31-50. **【IV】**
 - 13) Tatum WOt, Ferreira JA, Benbadis SR, Heriaud LS, Gieron M, Rodgers-Neame NT, Vale FL. Vagus nerve stimulation for pharmaco-resistant epilepsy: clinical symptoms with end of service. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 128-32. **【III】**
 - 14) Vonck K, Dedeurwaerdere S, De Groote L, Thadani V, Claeys P, Gossiaux F, Van Roost D, Boon P. Generator replacement in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Seizure* 2005; 14: 89-99. **【III】**
 - 15) DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, Britton J, Green P, Lancman M, Murphy J, Olejniczak P, Shih J, Arrambide S, Soss J. Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology* 2005; 65: 317-9. **【II】**
 - 16) Bunch S, DeGiorgio CM, Krahl S, Britton J, Green P, Lancman M, Murphy J, Olejniczak P, Shih J, Heck CN. Vagus nerve stimulation for epilepsy: is output current correlated with acute response? *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 217-20. **【III】**
 - 17) Benbadis SR, Nyhenhuis J, Tatum WOt, Murtagh FR, Gieron M, Vale FL. MRI of the brain is safe in patients implanted with the vagus nerve stimulator. *Seizure* 2001; 10: 512-5. **【III】**
 - 18) De Tiege X, Legros B, de Beeck MO, Goldman S, Van Bogaert P. Vagus

nerve stimulation. J Neurosurg Pediatr 2008; 2: 375-7; author reply 377.

- 19) Ross IB, Maleeva T, Sutherling WW. Vagus nerve stimulation. J Neurosurg Pediatr 2008; 2: 375; author reply 375.
- 20) Vassilyadi M, Strawsburg RH. Delayed onset of vocal cord paralysis after explantation of a vagus nerve stimulator in a child. Childs Nerv Syst 2003; 19: 261-3. **【IV】**
- 21) Espinosa J, Aiello MT, Naritoku DK. Revision and removal of stimulating electrodes following long-term therapy with the vagus nerve stimulator. Surg Neurol 1999; 51: 659-64. **【IV】**