

迷走神経刺激による難治性てんかんの治療

平 孝 臣*

迷走神経を電気刺激して難治性のてんかんを治療するという話を聞いた場合、最近のてんかんの治療に直接従事していない医療者の大半は、なぜ迷走神経とてんかんが関係あるのか、本当に効くのか、その作用機序は何かという疑問がわくのが当然であろう。しかし一方でこの治療が欧米では既に数万例に対して行われ、様々な問題や批判をかかえながらも、難治性てんかんの治療のひとつとして確立した地位を占めていること、他方、本邦では既に臨床治験が終了した後既に10年近くが過ぎようとしていまだに医療機器として認可されるめどがたっていないこと、などを知ったとき、そのギャップに驚かざるをえないであろう。本稿では、普段てんかんなどの脳神経疾患に直接接しない医療者を対象に、難治性てんかんに対する迷走神経の電気刺激について概説する。

難治性てんかん

本稿では理解しやすくするため、てんかん発作とは「脳内の多数の神経細胞が同期して過剰興奮する状態」であるという Jackson の定義を用いたい。このようなある程度多数の異常興奮を起こす神経細胞が集合している部位を発作焦点と呼ぶ。このようなてんかん発作をもつ患者は一般人口の200人に1人程度いる。その約20%が薬物治療を中心とした保存的治療でも週に一回以上の発作が起こる難治性てんかんに属する。すなわち非常にラフに見積もった場合、一般人口の1000人に1人に難治性てんかん患者が存在すると考えてよい。このような難治性てんかんは、放置すれば精神機能の発達や維持に悪影響を及ぼすのは当然、発作さえコントロールされれば通常の社会生活がおくれる

例も少なくない。難治性てんかんの一般的な外科治療は、脳内のてんかん焦点の切除、脳梁などのてんかん伝播経路の遮断に大別される。成人の難治性てんかんで最も多いのは精神運動発作で、一瞬ボーとして記憶が途絶え、この間に周囲から見れば奇妙な行動をする、夢遊病に類似した、あるいは俗にキツネがついた、というようなものである。このような精神運動発作の焦点は側頭葉内側にあることが多く、正確に診断評価して焦点切除手術を行った場合には90%の例で発作が消失するという良好な効果が確立されている。しかし、発作焦点が脳の広範囲に、あるいは複数箇所分布している場合、脳の重要な機能を担っている場所に一致して発作の焦点がある場合などは切除手術の対象とはなりにくいこのような難治性てんかんのなかでも従来一般的な外科治療の対象と成りえなかった例を対象にして迷走神経刺激治療がよい適応と考えられている。

なぜ迷走神経刺激なのか

ヒトの頭皮上から脳波が記録されたのは1925年、Hand Bergerによってである。真空管アンプも十分でないこのころに心電図よりもさらに電位の低い数十 μ ボルトの電位を記録したのは驚異である。既にこのころから動物実験ではどのような外界からの刺激によって脳波がどのように変化するかという検討がなされていたにちがいない。おそらく生理学者たちは第1脳神経から順に第12脳神経までを刺激してその変化を研究していたのであろう。1938年 Baily & Bremer¹⁾はネコの迷走神経を電気刺激すると脳波の速波(高い周波数成分)が増加することを記載している。1952年 Zanchetti²⁾はやはりネコで迷走神経を50Hzで電気刺激して、脳の各部から記録した脳波が非同期化することを見出

*東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

している。Penry³⁾, Uthman⁴⁾によると、その後1961年にMagnesが刺激の周波数を変化させることで脳波が非同期化したり同期化したりする現象を見出している。このように脳波がある条件下での迷走神経刺激で非同期するという事実と、てんかん発作は「多数の神経細胞の同期した過常興奮である」ということから、「迷走神経を電気刺激すると、てんかんでの同期した過常興奮が、非同期化して、もしかしたらてんかんが停止するかもしれない」という論理が導き出された。

1952年Zanchettiはネコでのてんかんモデルで50Hz 1-2Vの条件で迷走神経を刺激して脳波上で発作間欠期の発作波が停止することを見出した。1967年Soticaはやはりネコでのてんかんモデルで刺激条件に応じててんかん波が消失したり、あるいは増加することを報告した。1985年にはZabaraがイヌでのてんかんモデルで80-150Hzで迷走神経を刺激して痙攣が停止することを報告し、Lockerdによるサルでの慢性刺激で発作回数の軽減することなどから、1988年にヒトでの第一例目の手術による迷走神経慢性刺激が行われた⁵⁾。このように臨床応用までに何十年を要しているのは、もちろん理論的背景や作用機序が明らかでなく、現象の追試の積み重ねから出てきた治療であるということも一理あるが、心臓ペースメーカーと比較して臨床効果を得るのに数十倍の刺激頻度が必要なため、慢性刺激装置のバッテリーの寿命というものがボトルネックになっていたとも考えられる。筆者も1991年に薬剤抵抗性の痙攣重積患者で経皮的に右迷走神経を刺激して有効であった例を報告したことがある⁶⁾。

適応と効果の現状

本治療は既に30カ国で認可され、数万例に使用されてきている。またてんかん医療における役割や効果に関する論文も数多く発表されている^{7~10)}。その中で示されてきたこととして、次のようなものがあげられる。

- ・現在開発中の様々な抗痙攣剤よりも有効であること。
- ・妊産婦での使用が可能で米国FDAも妊産婦での安全性を認めていること。
- ・てんかん患者に起こる予期せぬ突然死(SUDEP

: sudden unexpected death in epileptic patients)の有意な減少。

- ・てんかん患者に必要な医療費、すなわち発作に伴う入院や痙攣重責による集中治療管理などに伴うものを含めた総合的な医療費が低減したこと。

- ・作用機序として脳内GABAなどの変化が関与していると考えられているが詳細は不明であること。

しかし一方では、このように十分機序の解明されていない治療方法が出現した場合に共通して起きる現象が現在起きているのも事実である。すなわち、最初は限られた施設のみで決められたプロトコールに則って行われていたものが、次第に一般医療として普及するに伴って、適応基準や評価が拡大解釈され甘くなっていく。これに伴って無効例や失敗例が出現する頻度が高まり、ついには迷走神経刺激療法自体がプラセボ効果に過ぎない、あるいは治療自体が眉唾的であるという風評が流れ始めるという経過である。このようなことは、たとえば、難治性の痛みを経皮的電気刺激で治療するTENS(transcutaneous electrical nerve stimulation)や脊髄後索電気刺激による疼痛の治療(Spinal cord stimulation: SCS)でも繰り返されてきた長い歴史があり、その後に見捨てられたものもあれば、再評価され脈々と有用な治療として用いられているものも少なくない。このような失敗は、ある新しい治療に対して医療者も患者もが、その限界や適応に関して過度に期待しすぎた場合に起こりやすいものと思われる。

日本での経過

本邦では、部分てんかん発作、二次性全般化発作の難治例を対象に1993年から1997年にかけて多施設共同での臨床試験が行われた。この試験では表1に示した適応基準を満たし、かつ除外基準に含まれない患者で、性別は男性18例、女性16例、年齢は、17歳から54歳、平均年齢29.9±9.36歳の難治性てんかん患者34人が対象となった。

ここでは、十分なインフォームドコンセントを得た後、発作型の特定、発作回数について治療前12週間の経過観察を行った。その後、全身麻酔下に迷走神経刺激装置であるNeurocybernetic Prosthesis System(NCP)(Cyberonics, USA)の埋込み手術を施行した(図1)。すなわち、仰臥位で頸部を伸

表1 本邦での迷走神経刺激療法臨床試験の対象

適応基準

- 1) 対象疾患：単純，あるいは複雑部分発作(2次に全般化するものも含む)で，適切な量の抗てんかん薬の長期投与によっても十分にコントロールされ得ない患者。
- 2) 発作回数：少なくとも1ヵ月に4回以上の発作を有し(3ヵ月平均)発作間隔が14日以内の患者。
- 3) 性別：性別は問わない。ただし，女性は妊婦，妊娠の可能性のある患者は避ける。
- 4) 年齢：16～60歳の範囲で，インフォームドコンセントを理解できる能力を有する患者。
- 5) 入院・外来：入院・外来の別は問わない。

除外基準

下記条件に該当する患者は除外対象とする。

- 1) 迷走神経切断手術を過去に行った患者。
- 2) 試験期間中に投薬変更を余儀なくされる患者。
- 3) 進行性の脳・神経疾患患者。
- 4) 他の臓器疾患，特に循環器系ならびに消化器系で悪化する，あるいは近く入院予定の病状をもつ患者。

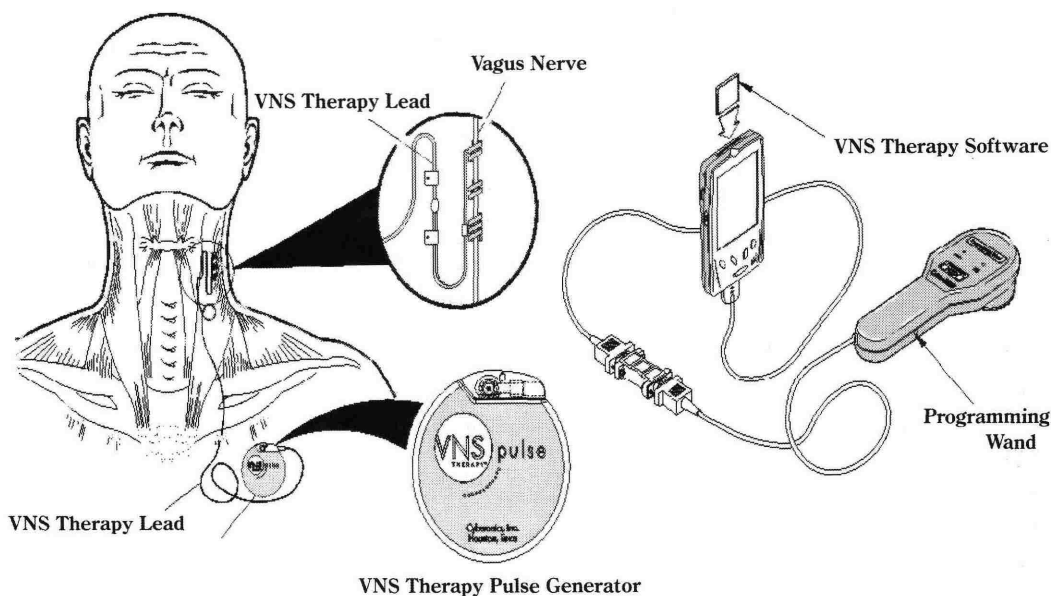


図1 迷走神経刺激の概念図

展し，前頸部左側鎖骨上3cm程のところに，皮鍼に沿った約3cm程の皮切を加え，左側迷走神経を手術用顕微鏡下に露出した。この神経にらせん状双極電極(図2)を巻き付け，さらに周囲の軟部組織に電極のコードを固定し，電極が外れないようにした。一方，左側前胸部皮下にも心臓ペースメーカーの本体を埋め込むのと同様に，約3cm程の皮切を加えた後，皮下ポケットを形成し，そこに刺激装置本体(図3)を埋め込んだ。この本体装置に皮下を通した刺激電極のリードを接続し，刺激可能な状態とした。この刺激装置は刺激の頻度，時間，

強度および休止時間を本体の皮膚上から任意に選択することができ，また断線など器械の性能試験についても同様に行うことが可能である。また，図4に示すように，患者は発作が起きそうだと感じた前兆の時点で，マグネットを用いて刺激を開始することが可能であり，それ以上発作に進行させないということも可能である。刺激条件は最大で刺激頻度：30Hz以下，パルス幅：1ms以下，1回あたりの刺激時間：60秒以内，刺激休止時間：5分以上，刺激電流：3.0mA以下とし，これ以上強い条件では刺激を行わないこととした。



図2 頸部迷走神経に留置する螺旋型電極

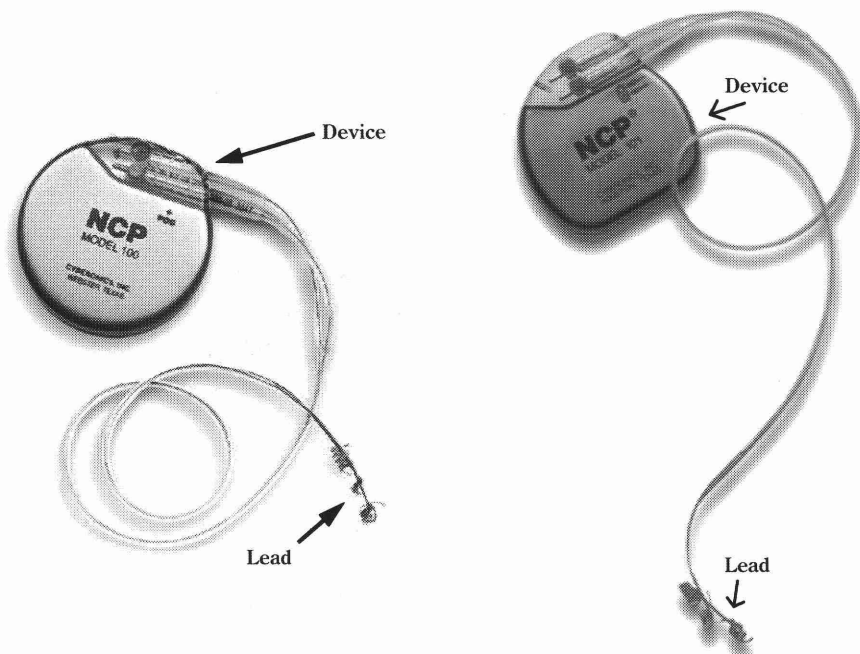


図3 体内植込み型迷走神経刺激装置

左は本邦での治験で用いられたもの、右は新型の model 101

詳細な臨床的効果は参考文献¹⁷⁻¹⁹⁾を参照していただきたいが、適応例を限定し、きめ細かい経過追跡を行ったせい、図5に示すような非常に有効な結果がえられている。また、重篤な副作用はみとめず、ホルター心電図による評価でも異常はみとめられなかった²⁰⁾。

他の臨床応用

これまで欧米を中心に数万例の患者にこの治療が行われ、それに伴って記憶能力が改善する、う

つ状態が改善するなどの現象が観察された²¹⁾。これらが迷走神経刺激の直接効果なのか、てんかん発作の抑制に伴う2次性の効果なのかについては議論の余地がある。しかし直接効果であるとする報告がNature Scienceに報告され²²⁾、現在米国ではアルツハイマー病、難治性うつ病、過常肥満、不安神経症などに対する有効性をさぐる臨床治験が行われている最中である¹⁰⁾。

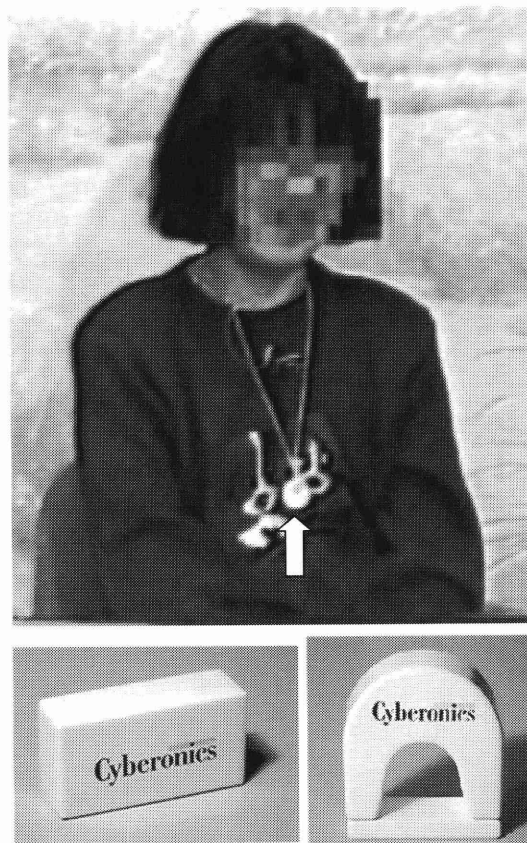


図4 患者自身で刺激を開始できるマグネット
写真の女性はペンダント(矢印)にして磁石を持ち歩いている

本邦における暗い状況

本邦における今後の展望は非常に暗いと言わざるをえない。先進国でこの治療が承認されていない国は日本だけであると言っても過言ではない。既に臨床試験が終了して7年が経過しようとしている。一部には抗てんかん薬メーカーが許認可に関して横槍をいれているのではなどという風評も流れる状況である。また、この間に新しい小型でより長寿命の機器にモデルチェンジがなされたため、本邦では再度臨床試験をしないといけないというのが厚生労働省の見解である。試験の対象になった例は電池の寿命のため再度刺激装置を植え替える処置を要するが、これも医師の個人輸入という形で細々と対応しているのが実情である。このような状況は決して迷走神経刺激療法に限らず、他の薬剤や治療機器でも global standard となっているものが日本では許認可の関係で用いることができないという場合は決して少なくない。また国民はこのような医療鎖国状態にあるという情報を十分知らされていない。いかに基礎研究が進歩し優れた発見がなされようとも、このような進歩を一般の医療として普及させるには日本では特に許認可という大きな壁がちはだかっている。難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法はこのように本邦のひずみの象徴と言っても過言ではなからう。医師や患者が疑問に感じ、具体的な行動に出ていかなければ、状況は未来永劫変化しないものと思われる。

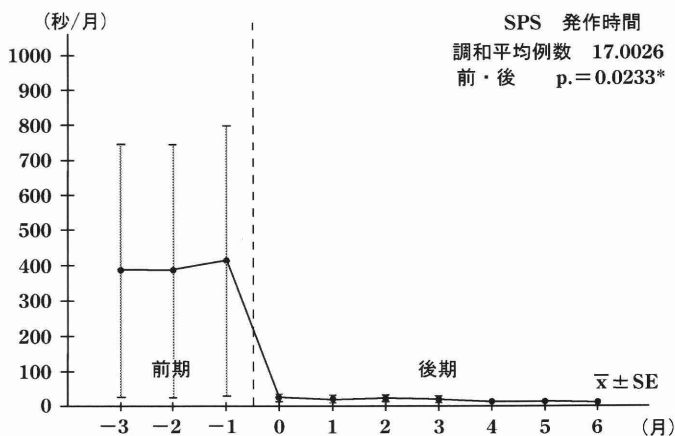


図5 本邦での臨床試験結果の1例
術前後での単純部分発作継続時間が劇的に減少していることがわかる

文 献

- 1) Baily P, Bremer T: A sensory cortical representation of the vagus nerve. *J Neurophysiol* 1938; 1: 4405-12.
- 2) Zanchetti A, et al: The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952; 4: 357-61.
- 3) Penry JK, et al: Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 2): S40-3.
- 4) Uthman BM, et al: Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with complex partial seizures. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 2): S44-50.
- 5) Wilder BJ, et al: Vagal stimulation for control of complex partial seizures in medically refractory epileptic patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 108-15.
- 6) 平 孝臣, 河村弘庸, 谷川達也ら: けいれん重積発作に対する経皮的迷走神経刺激の試み. *脳神経外科速報* 1991; 1: 29-32.
- 7) The Vagus Nerve Stimulation Study Group: A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224-30.
- 8) Naritoku D: *Vagus Nerve Stimulation: Neurobiology and Clinical Use* Elsevier Science Chicago 2002
- 9) Schachter C, Schmidt D: *Vagus Nerve Stimulation*. Martin Dunitz, New York 2000
- 10) Schachter C, Schmidt D: *Vagus Nerve Stimulation*. Martin Dunitz, New York 2003
- 11) Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, et al: Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000; 41: 549-53.
- 12) Boon P, D'Have M, Van Walleghem P, et al: Direct medical costs of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities: a prospective assessment. *Epilepsia* 2002; 43: 96-102.
- 13) Boon P, Vonck K, Van Walleghem P, et al: Programmed and magnet-induced vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 402-7.
- 14) DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al: Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1195-200.
- 15) Malow BA, Edwards J, Marzec M, et al: Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. *Neurology* 2001; 57: 879-84.
- 16) Schachter SC, Wheless JW (eds). *Vagus nerve stimulation therapy 5 years after approval: a comprehensive update*. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): S1-S61.
- 17) 朝倉哲彦, 中村克己, 八代一孝ら: 迷走神経刺激療法. *Neurosurgeons* 1997; 16: 153-7.
- 18) 朝倉哲彦, 中村克己, 八代一孝ら: 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* 1999; 5: 7-18.
- 19) Shimizu H, Ishijima B, Nakamura K: Effect of vagal stimulation on intractable epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 49: S254-5.
- 20) 井上 博, 朝倉哲彦, 中村克己ら: 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.
- 21) 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: 93-9.
- 22) Clark KB, Naritoku DK, Browning RA, et al: Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 1999; 2: 94-8.