

迷走神経刺激治療における治療困難さの原因についての検討

－術前の精神・認知機能と術後の治療困難さの関係について－

饒波 正博¹⁾, 嘉手川 淳²⁾, 太組 一朗³⁾

要旨：迷走神経刺激治療は2010年の7月の保険収載された比較的新しいてんかん治療である。この治療では頸部迷走神経を直接に電気刺激するため、患者本人の治療への理解と協力が必須であり、逆にこれが得られないとその後の治療困難さが生じる。この報告では、この治療困難さの発生する諸因について手術例を後ろ向き調査することで検討した。結果は、当初考えていた患者の術前精神・認知機能障害の程度より、術後合併症の有無が治療困難さ発生の主因であり、これは適切な医療介入で軽減できることが分かった。本治療を完遂するにあたって考慮すべき事項であり、ここで報告する。

キーワード：てんかん, 迷走神経刺激治療 (VNS), 精神・認知機能, 治療困難さ

はじめに

迷走神経刺激治療 (VNS治療) は、難治性てんかんに対する治療で、本邦では2010年1月に薬事法で承認され、7月1日から保険診療で施行できるようになった。この治療は左頸部の迷走神経を、前胸部に設置されたパルスジェネレーターを使って間欠的に電気刺激するもので、患者本人はこの刺激を、術後初めて経験することになる。このため患者自身の治療に対する理解と協力は、治療を継続させるための重要な要因となる。反対に、患者の理解と協力が得られない場合、治療は継続できず不完全な治療に終わってしまう場合がある。我々は、当院で初めてのVNS治療の症例報告した際に、この問題に言及し、術前の精神・認知機能と術後の治療困難さには関係があるのではないかと考察した。¹⁾

本報告では、その後のVNS治療症例を加えた全症例の治療経過を供覧し、治療困難さとその原因について考察する。

方法

対象症例は、当院で迷走神経刺激装置 (VNS手術) を行った症例で、これに対し、術前の精神・認知機

能と術後の治療困難さの関係をみるために、診療記録をもとに後ろ向き調査を行った。

各症例の手術前の精神・認知評価は、本報告が後ろ向き調査であるため計画的な検査は行われていない。本来であれば術前検査として、WAIS, WMS-R, MMSE検査など症例の精神・認知機能を反映する検査が適当であるが、前述の理由によりこれらは施行されていない。そこで本報告では、診療録から読み取り採点できる日常生活動作 (ADL)、日常生活自立度、それに通院の形態、つまり独り通院であるか、付添通院であるかの3点で、術前の精神・認知評価を行った。

VNS治療のプロトコールでは、VNS手術後、外来で電気刺激を低電流 (0.25mA) から開始し、外来受診ごとに徐々に電流を上げ、5か月 (150日) 後に目標刺激電流である1.5mAに達する日程になっている (表1)。本報告では、刺激開始から目標電流達成に1か月以上遅れた症例、すなわち1.5mA刺激に達するまでに180日 (150+30) 以上を費やした症例を治療困難群、それ以外を標準治療群と定義し、両群分けるものとして、術前精神・認知評価、ならびに他の属性、手術施行時の年齢、発症からの手術までの罹病期間、てんかん手術の既往、VNS手術後の合併症との関係を検討した。なお、統計学

沖縄赤十字病院 脳神経外科¹⁾ 神経内科部²⁾
日本医科大学武蔵小杉病院 脳神経外科³⁾

的処理は Wilcoxon 検定を用いた。

表 1 : VNS 治療計画

	可変域	刺激開始	1か月後	2か月後	3か月後	4か月後	5か月後
電流強度	0.25mA~3.5mA (0.25mA刻み)	0.25mA	0.5mA	0.75mA	1mA	1.25mA	1.5mA
刺激パルスの周波数	1.2.5~30Hz (5Hz刻み)	20Hz	20Hz	20Hz	20Hz	20Hz	20Hz
刺激パルスの幅	130, 250, 500, 750, 1000 μ秒	500 μ秒	500 μ秒	500 μ秒	500 μ秒	500 μ秒	500 μ秒
電流が流れる時間	7, 14, 21, 30, 60秒	30秒	30秒	30秒	30秒	30秒	30秒
電流が止まっている時間	0.20.3.0.5.0.8.1.1.1.8.3分 5~60分(5分刻み) 60~180分(30分刻み)	5分	5分	5分	5分	5分	5分
マグネット使用時							
電流強度	0.25mA~3.5mA (0.25mA刻み)	0.5mA	0.75mA	1mA	1.25mA	1.5mA	1.75mA
刺激パルスの幅	1.2.5~30Hz (5Hz刻み)	20Hz	20Hz	20Hz	20Hz	20Hz	20Hz
電流が流れる時間	7, 14, 21, 30, 60 秒	30秒	30秒	30秒	30秒	30秒	30秒

結果

2010年9月から2016年3月までに当院で迷走神経刺激装置設置術（VNS手術）を行った症例は8例で、男性6名、女性2名であった。手術施行時の年齢は29歳から59歳で、平均年齢は39歳であった。また発症からVNS手術までの罹病期間は16年から49年で、平均罹病期間は30年となり、その罹病期間中に他のてんかんの手術を施行された症例は2例、手術を検討された症例は2例、まったく手術を提示されなかった症例は4例であった（表2）。

表 2 : VNS 治療全症例

氏名	性別	年齢 (前年齢)	発作型	術前の精神・認知機能状態			罹病期間	てんかん手術 の既往	刺激開始後 の合併症	刺激開始から目標電流 までに要した日数	
				ADL	自立度	通院形態					
case1	U.D.	男性	38 (31)	全般性	6	Ⅱb	付添通院	24年	1回	抑制のきかない不穏	504日
case2	S.E.	女性	52 (50)	複雑部分 →全般性	0	I	付添通院	36年	なし	耐えられない息苦しさ	300日
case3	Y.K.	男性	49 (48)	単純部分 →全般性	0	0	独り通院	16年	なし	機器の不備 発声不能	182日
case4	T.S.	男性	60 (59)	全般性	1	Ⅱa	付添通院	49年	2回	電池の不備 耐えられない息苦しさ	160日
case5	M.K.	男性	35 (34)	複雑部分	0	I	付添通院	26年	検討	なし	152日
case6	M.M.	男性	30 (28)	複雑部分	2	Ⅱb	付添通院	24年	なし	なし	159日
case7	U.T.	男性	32	単純部分 →全般性	5	Ⅲa	付添通院	32年	なし	なし	154日
case8	T.M.	女性	43	複雑部分	0	0	独り通院	36年	検討	皮下液体貯留 壊疽	193日

この中で、目標刺激電流に達するまでに180日以上要した、すなわち治療困難群が4例、残りの4例は標準治療群であった。両群をその属性と共にまとめて表したものが表3である。以下、VNS手術

後の治療困難さと各属性の関係について検討していく。

表 3 : 治療困難群と標準治療群のまとめ

	氏名	性別	年齢 (前年齢)	発作型	術前の精神・認知機能状態			罹病期間	てんかん手術 の既往	刺激開始後 の合併症	刺激開始から目標電流 までに要した日数	
					ADL	自立度	通院形態					
治療困難群	case1	U.D.	男性	38 (31)	全般性	6	Ⅱb	付添通院	24年	1回	抑制のきかない不穏	504
	case2	S.E.	女性	52 (50)	複雑部分 →全般性	0	I	付添通院	36年	なし	耐えられない息苦しさ	300
	case3	Y.K.	男性	49 (48)	単純部分 →全般性	0	0	独り通院	16年	なし	機器の不備 発声不能	182
	case8	T.M.	女性	43	複雑部分	0	0	独り通院	36年	検討	皮下液体貯留 壊疽	193
		平均		43					28年			
標準治療群	case4	T.S.	男性	60 (59)	全般性	1	Ⅱa	付添通院	49年	2回	電池の不備 耐えられない息苦しさ	160
	case5	M.K.	男性	35 (34)	複雑部分	0	I	付添通院	26年	検討	なし	152
	case6	M.M.	男性	30 (28)	複雑部分	2	Ⅱb	付添通院	24年	なし	なし	159
	case7	U.T.	男性	32	単純部分 →全般性	5	Ⅲa	付添通院	32年	なし	なし	154
		平均		38.5					33年			

まず、手術施行時の年齢、手術までの罹病期間との関係であるが、前者平均年齢で治療困難群が43歳と標準治療群が38.5歳、後者平均罹病期間で28年と33年となり、統計学的有意差は両群間で認められなかった。また、てんかん手術の既往については、両群とも、手術例1例、検討例1例、なし2例であり、差は認められなかった。

次に術前の精神・認知機能状態と治療困難さの関係を検討した。治療困難群の術前ADLの内訳は、4例中1例で6点があるものの他の3例は0点、術前日常生活自立度では、4例中2例でI、Ⅱbとやや問題を抱えていたが、他の2例は0。すなわち完全自立であった。また外来通院形態では、2例で付添通院、残りの2例は独り通院であった。これに対して標準治療群は、ADLでは4例中3例で点数が付き、点数の高い症例から5、2、1点で、残りの1例は0点、術前日常生活自立度では4例とも自立のために何らかの支援が必要で、点数の高い症例からⅢa、Ⅱb、Ⅱa、Ⅰとなり、外来通院形態でも4例全例で付添通院であった。この結果から、むしろ標準治療群の症例で、術前の精神・認知機能障害を抱えていたことが分かった。これは、調査前に我々が予想していた結果とは反するものであった。

最後に、術後合併症との関連を検討した。治療困

難群の4症例全例で、術後に治療を起因とする何らかの問題が発生していたのに対し、治療標準群では4例中1例でのみであり、両群の差はここで明らかとなった。

つまり VNS 手術後の治療困難さ、特に治療遅延は、術前の精神・認知機能障害の程度よりも術後に生じた合併症の有無に大きく関係していたと考えられる。さらにここで注目されるのは、case4 である。この症例は、標準治療群で唯一術後に問題を抱えた症例であった。出力漸増する度に耐えられない息苦しさを訴えていたが、これに対し、その都度短期入院で対応した。これによって、本人、家族からの安心が得られ、治療日程を滞りなく完遂することができた。問題に対する医療介入により治療遅延は起きなかった例である。これより、術後の合併症が発症したとしても、適切な医療介入により治療困難発生を回避できる可能性があることが示唆された。

考察

迷走神経刺激治療は 2010 年の 7 月 1 日より保険収載後、本邦では難治性てんかんの標準治療となっている。その有効性については、1 年間治療後の発作減少率が 30~60%、レスポonder率（50%以上で発作減少した患者率）が 40~60%、治療継続により発作減少率やレスポonder率が高まることが報告されている。^{2) 3)} 本邦では、川合らにより 2010 年 1 月の薬事承認から 3 年間の全例調査が行われた。これによると、2013 年 1 月 7 日までの 321 例についての中間解析の結果、治療 12 か月後の発作減少率は、全体で 58%、部分発作で 60%、全般発作で 68%であった。治療 12 か月後のレスポonder率は、全体で 60%、部分発作で 60%、全般発作で 65%であり、欧米からの先行報告よりもやや良好な結果であった。⁴⁾ 我々は、2010 年 9 月に最初の VNS 手術を施行して以来、2016 年の 3 月までに 8 例の手術例を経験している。既に全例で目標刺激電流に達しているが、その後まだ 1 年を経過していない症例も多いため有効性については、次報告で行いたい。

我々の 2010 年の初回例は、精神・認知機能障害を有している症例であった。外来での電流漸増の度に、その違和感に対する拒否が強く、慣れるまで長く不穏状態が続いた。次第に通院にも事欠くようになり、目標電流に達するまで 594 日を要した。迷走神経刺激治療には、正式な Trial Kit（術前に電流刺激を経験できる装置）がなく、本人は術後初めて刺激電流を感じるようになる。また発作の前兆時に本人の判断で付属のマグネットを用いて前胸部に埋め込まれたパルスジェネレーターを体外から操作し、一時的に刺激電流をあげることで発作出現を抑制するなど、患者本人の能動的な治療協力を前提としている。この初回例では、本人の協力が得られず、治療中止も考えた。これまでその原因を、本人の精神・認知機能障害に帰していたが、今回の調査で、治療の困難さは術前の精神・認知機能症より術後の合併症とその対応に原因があることが分かった。

我々が渉猟したかぎり、迷走神経刺激治療の術後の治療困難さと術前の精神・認知機能障害を含む諸因の関係を検討した報告はない。今後ますます増加するであろう迷走神経刺激治療に対し、本報告の結論は一助となると考える。特に、適切な医療介入により、術後の治療困難さを軽減できた報告の意義は大きい。

参考文献

- 1) 饒波正博：難治性てんかんに対する迷走神経刺激治療の 1 経験例. 沖縄赤十字医誌 19 ; 51-53, 2012
- 2) Ben-Menachem E.: Lancet Neurol. 1 ; 477-482, 2002
- 3) Elliott RE.et al. : Epilepsy Behav. 20 ; 57-63, 2011
- 4) 川合謙介ら：VNS 導入後 5 年 VNS 市販後調査の臨床転帰 治療 2 年間の成績(Two-year outcome of VNS for refractory epilepsy in Japan PMS study)てんかん研究 33(2) ; 384-384 2015 年