

博士論文

難治性てんかん患者における迷走神経刺激時の脳血流応答
と発作抑制効果に関する研究

小泉 友幸

目次

	項
目次	i
I. 要旨	5
II. 序文	6
A. 迷走神経刺激療法について	6
1. VNS の紹介	6
2. てんかんにおける VNS の長期的効果と即時的効果	10
3. VNS の CBF study	11
B. NIRS について	15
1. NIRS の説明	15
2. VF 課題について	19
C. マグネットの使用法が長期的効果に及ぼす効果に関する検討	20
III. 目的	22
A. 本研究の目的	22
IV. 方法	23
A. VNS の即時的血流応答と VNS の治療効果に関する検証（研究①の方法）	23
1. 対象	24
2. NIRS	28
3. 本研究で解析対象とした NIRS のチャンネル	30
4. NIRS の計測条件	32
5. NIRS 計測時の VNS の設定条件	32
6. 安静時計測（図 8-A）	34
7. 課題時計測（図 8-B）	36

8. 計測の手順	36
9. 解析方法	39
B. VNS のマグネットの使用状況と即時的・長期的効果の検討(研究②の方法)	45
1. 対象	45
2. VNS の刺激条件	46
3. Magnet の使用方法の患者・家族への指導について.....	47
4. データの収集.....	49
5. 解析	50
V. 結果.....	52
A. VNS の即時的血流応答と VNS の治療効果に関する検証結果（研究①の結果）	52
1. VNS (Zero dose)の課題における血流応答の結果	52
2. 安静時計測の結果.....	54
3. 課題時計測の結果.....	57
B. VNS のマグネットの使用状況と即時的・長期的効果の検討結果（研究②の結果）	63
1. VNS の長期的効果.....	63
2. マグネットの使用状況	64
3. マグネットを使用するタイミングと即時的効果の関係	66
4. マグネットを使用するタイミングと長期的効果の関係	67
5. 前兆の有無と発作抑制効果.....	69
VI. 考察.....	72
A. 本研究結果のまとめ.....	72
1. VNS の即時的血流応答と VNS の治療効果に関して（研究①の結果）	72
2. VNS のマグネットの使用状況と即時的・長期的効果に関して（研究②の	

結果)	73
B. VNS の即時的血流応答と VNS の治療効果に関する考察 (研究①に関する考察)	74
1. 課題時計測における血流応答の大きさと VNS 刺激強度との関係	74
2. 課題時計測における血流応答の立ち上がりの速さと VNS 刺激強度との関係	75
3. VNS 刺激により前頭葉の血流変化が生じることの蓋然性について	76
4. 難治性うつ病における VNS の作用機序との類似性	77
5. 難治性てんかん患者を対象とした本研究における VF 課題の妥当性	78
6. 言語機能の側方性による VF 課題時の血流応答の影響に関して	78
7. 血流応答の立ち上がりの速さの意義に関して	79
8. NIRS 計測条件の妥当性に関して	81
9. 安静時計測において有意な血流応答の差がみられなかった理由について	82
10. 本研究の意義	84
11. 本研究の課題	85
C. VNS のマグネットの使用状況と即時的・長期的効果に関する考察 (研究②に関する考察)	88
1. Responder rate に関する考察	88
2. マグネット使用のタイミングと即時的効果の関係について	89
3. マグネット使用のタイミングと長期的効果の関係について	89
4. 即時的効果と長期的効果の関係について	91
5. 本研究の意義と限界、今後の展望	91
VII. 結論	93
VIII. 謝辞	94

IX. 引用文献.....	95
---------------	----

I. 要旨

難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法（VNS）の発作抑制機序は未解明な点が多い。研究①では、VNS 刺激による前頭葉の即時的な血流変化と VNS の長期的効果の関連を近赤外分光法（NIRS）で調べた。長期的発作抑制効果を示す群において、言語課題に合わせた VNS 刺激による血流応答の強度および立ち上がりの速さは、刺激強度に依存して増大した。前頭葉の血流変化が VNS の発作抑制機序に関連していることが示唆された。研究②では、発作に対して VNS 刺激を行うタイミングが臨床的な VNS の効果と関連があるかをアンケート方式で調査した。発作開始早期の VNS 刺激は、特に二次性全般化発作群において良好な長期的効果と関連した。

II. 序文

A. 迷走神経刺激療法について

1. VNS の紹介

てんかん患者は国内に 100 万人と推計されている。現在でも、多くのてんかん患者が社会福祉制度上の問題、偏見・差別等で苦しんでいる。2015 年には、WHO が「てんかんの治療・研究・制度上の拡充に各国が重点的に取り組むべき」とする決議を採択したことで大きな関心を集めている。てんかん患者の内、30-40%は薬剤抵抗性の難治性てんかん^{1,2}であり、外科治療の対象となる。焦点診断に基づいた根治的な開頭術が行えない患者に対する緩和的な外科治療として迷走神経刺激療法 (vagus nerve stimulation; VNS) が 2010 年に国内で保険適用となった。

VNS は、刺激発生装置 (電源)、刺激電極、接続リードから構成され、体内に埋め込んで使用する。左前胸部の皮下に刺激装置を埋め込み、刺激電極は左頸部迷走神経に巻き付け、刺激装置と刺激電極を接続リードで接続する (図 1)。その際、接続リードは皮下トンネル内を通すことで、すべての装置を皮下に埋

没させることができる。医療者が皮下に埋め込んだ刺激発生装置に体外からプログラミングワンドをあてがうことで、刺激条件の設定・変更、電池の残量やリードの抵抗値の確認などができる。刺激条件は、出力電流値（0.0~3.0mA）、周波数（1~30Hz）、パルス幅（130~1000 μ sec）、on-time（7~60sec）、off-time（0.2~180min）の5つのパラメーターで個別に変更ができる。

VNSには、大きく分けて2通りの刺激方法がある。医療者が事前に設定した条件で終日間歇的に刺激を与える Normal mode と、患者、家族、介護者が任意に刺激を与えることができる Magnet mode である。

米国では、大規模な治験に基づいて1997年にVNSの保険承認が得られた³⁻⁶。その後も治療成績に関する多くの報告がなされており⁷⁻¹⁷、VNSはすでに難治性てんかんに対する緩和的治療法として確立している。Elliottらは、留置後平均5年間 Follow up し、発作が50%以上減少する患者の割合（レスポンド率）を約60%と報告している¹⁸。VNSのてんかん発作抑制効果に付随する効果として、認知機能障害、情動障害などのてんかん患者に見られる随伴症状に対する有効性が認められ患者のQOL向上につながっている¹⁹⁻²⁴。さらに、小児においては発達に対する効果も期待されている²⁵。

難治性てんかんに対するVNSの副次的効果である情動・気分障害の改善は臨床応用され、難治性うつ病に対する治療法としても米国で2005年に保険適用

となった。同年に報告された約 1 年間の短期的な治療成績は、Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD-24) score で評価され、反応率 (score が 50%以上減少) が 27.2%、寛解率 (HRSD-24 が 9 点以下に減少) が 15.8%であった²⁶。長期成績は、標準的内服治療群とそれに VNS 治療を加えた群の比較を Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) で評価された。治療開始 96 週後の成績は、標準的内服治療を受けた群は、反応率 (score が 50%以上減少) が 14%、寛解率 (MADRS が 10 点以下に減少) が 4%であり、VNS 治療を加えた群では、反応率が 32%、寛解率が 14%と報告している²⁷。

このように、難治性てんかんに対する治療として開始された VNS は、難治性うつ病に対しても効果を認め保険適用 (国内ではうつ病に対しては保険適用外) となり、全世界で合わせて約 10 万例に留置されている。さらに、慢性片頭痛などにおいても緩和効果が確認されつつあり、今後、治療対象となる疾患の拡大が予想されている。

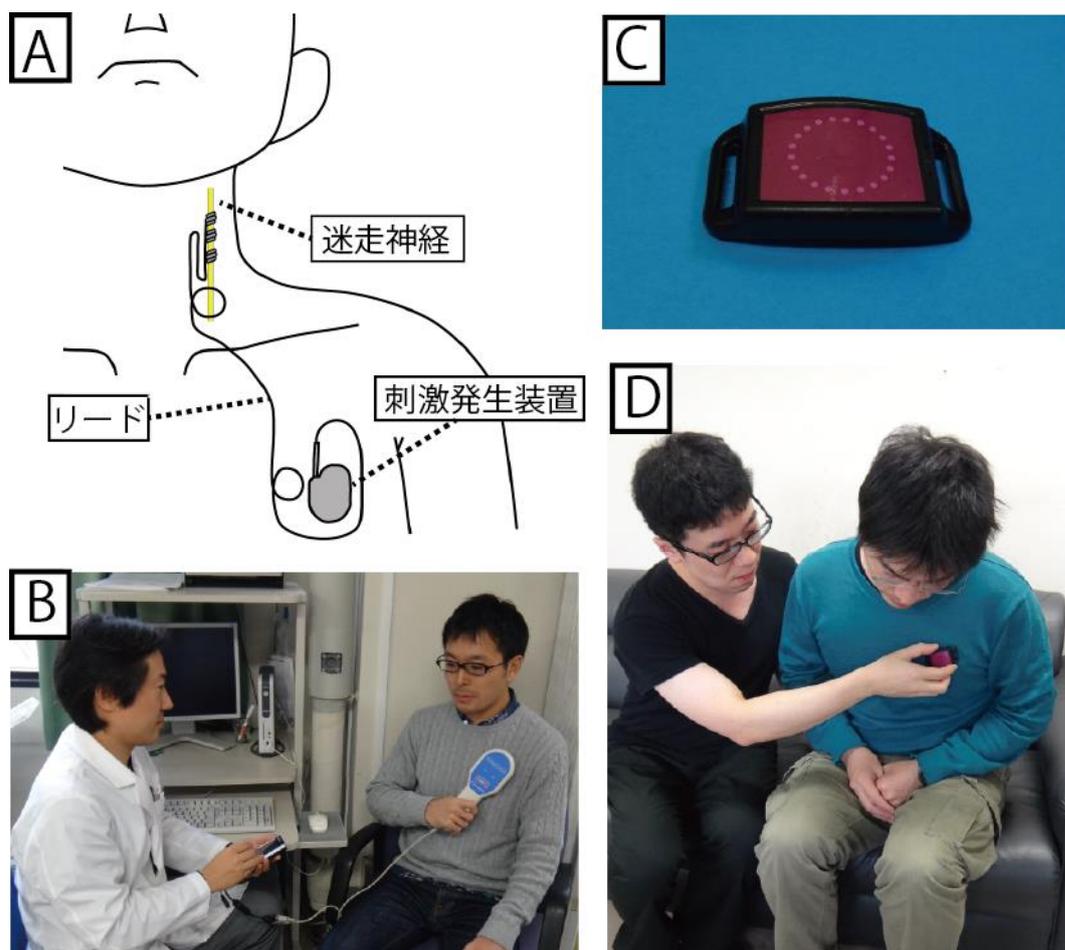


図1 迷走神経刺激療法のデバイスと治療の様子

A：迷走神経刺激装置の植込み時の模式図

B：プログラミングワンドによる刺激条件の設定の様子（左：医療者、右：患者）

C：患者携帯用マグネット

D：マグネット使用時の様子（左：介助者、右：患者）

2. てんかんにおける VNS の長期的効果と即時的効果

VNS の長期的効果は、治療継続によって得られる継時的な発作抑制効果であり、発作頻度で評価されることが多い。レスポンス率は治療開始後 1 年で 40~50%、2 年後に 50~60%、5 年後には 60~70%と報告されている²⁸。長期的効果の発現機序としては、神経伝達物質の濃度変化²⁹や蛋白質の発現³⁰、局所脳血流の変化³¹⁻³⁹等が示唆されているが、未解明な点が多い。

VNS の即時的効果は、一回毎の発作に対して刺激が on になったときの発作抑制効果であり、具体的には Normal mode の間欠的刺激が発作時に on になった場合とマグネット使用時が含まれる。即時的効果には、①発作の頓挫、②発作時間の短縮、③発作強度の軽減、④発作からの回復時間の短縮、がある⁴⁰⁻⁴¹。我々は、VNS の即時的効果発現の機序を明らかにすべく、患者および動物を対象とした電気生理学的検討を行ってきた。VNS 留置手技中に迷走神経を電気刺激した際の脳波を頭皮上で記録することで、活動電位が迷走神経を求心性に伝導し、頭蓋内由来の誘発電位が発生することを示した⁴²。また、ラットの VNS 留置モデルを用いた実験を行い、迷走神経刺激が非発作時の大脳皮質 high gamma 帯域の位相を同期化することを示した⁴³。我々の得た研究成果は、即時的効果発現の一つの主流な仮説⁴⁴と矛盾のないものである。すなわち、迷走神

経の電気刺激により発生した活動電位が迷走神経を求心性に伝導し、脳幹の孤束核を起点として、視床、辺縁系、被殻等を介して広く大脳皮質の電気活動を修飾することで、発作抑制効果が発揮されるというものである。

3. VNS の CBF study

前述のように、VNS は難治性てんかんに対する治療に用いられるだけでなく、難治性うつ病に対する治療にも用いられている。難治性うつ病に対する VNS においては下記のような興味深い作用機序が想定されている。うつ病は以前から前頭葉の血流低下が指摘されてきた^{45, 46}。難治性うつ病患者の VNS 刺激により前頭葉の血流が上昇することが報告されている⁴⁷。このことから、難治性うつ病における VNS の作用機序は前頭葉の血流改善を介したものであることが示唆される。このような難治性うつ病患者に見られるような VNS による前頭葉の血流改善が、難治性てんかんにおける VNS の発作抑制効果にも関与している可能性がある。ただし、難治性うつ病では前頭葉の血流低下が病態に直接的に関与していることが示唆されているのに対し、てんかんでは、発作間欠期の血流低下領域がてんかん焦点と関連しているが^{48, 49}、病態そのものとの関連は明らかにされていない。なお、発作間欠期には、てんかん焦点は局所脳血流の

低下が報告され⁴⁸、局所脳血流の低下領域を同定することは、てんかん焦点を検出するための有用な指標であると報告されている⁵⁰。発作間欠期の局所脳血流低下領域と焦点診断に基づく焦点との一致率は、難治性てんかんでは、68%と報告されている。焦点別の結果では、側頭葉てんかん（73%）、側頭葉外てんかん（65%）、前頭葉てんかん（62%）である⁴⁹。側頭葉てんかんで高く、前頭葉てんかんで低い結果である。前頭葉てんかんにおいては、発作間欠期の脳血流検査は、発作時の計測に比べて発作焦点の同定を含め臨床的有用性は低いと報告されている^{51, 52}。

我々は、迷走神経刺激によって発作間欠期の high gamma 帯域の同期性が上昇することを確認した⁴³。High-gamma 帯域の脳波は、大脳皮質の GABA 作動性抑制性介在神経の活動に由来する⁵³。その同期性の上昇は、GABA 作動性抑制性介在神経の活動亢進が示唆されている⁵⁴。GABA 作動性抑制性介在神経を直接刺激した動物実験では、局所脳血流の上昇と、発作間欠期の脳波異常の鎮静化が報告されている⁵⁵。つまり、VNS 刺激が GABA 作動性抑制性介在神経を介して発作抑制効果を発揮する際に、high-gamma 帯域の同期化が起きると考えられる。さらに、人におけるこのような大脳皮質の高周波脳律動活動は blood oxygenation level dependent (BOLD) 反応と相関することが知られる⁵⁶。この点からも、VNS の即時的効果が大脳皮質の血流変化と関連すること

が示唆される。

難治性てんかんにおける VNS の即時的効果が大脳皮質の脳血流変化と関連している可能性は早くから注目され、多くの先行研究が行われてきた^{31-38, 57-62}。その中で、thalamus, hippocampus, parahippocampus, amygdala, insula, cingulate cortex, frontal lobe, temporal lobe, cerebellum, brain stem 等、様々な領域の血流変化が報告されているが、それぞれの領域で血流が上昇する場合や低下する場合があります結果に一貫性がない。

Henry らは、その理由として、異なった計測 modality, 様々な study design, VNS の治療期間のばらつき、症例数が少ないことを指摘している⁶³。

特に即時的応答に関して一貫した血流応答が得られない最大の要因は、主な計測モダリティである PET や SPECT の時間分解能が十分でないことである可能性がある (図 2)。我々は、この点に着目し、比較的時分解能の高い near-infrared spectroscopy (NIRS) を用いて迷走神経刺激による脳血流応答を調べることにした。VNS はマグネットを使用することで on-off が自在に切り替えられるため、NIRS と組み合わせることで VNS の即時的効果がもたらす脳血流変化を秒単位で分析することが可能であると考えた。

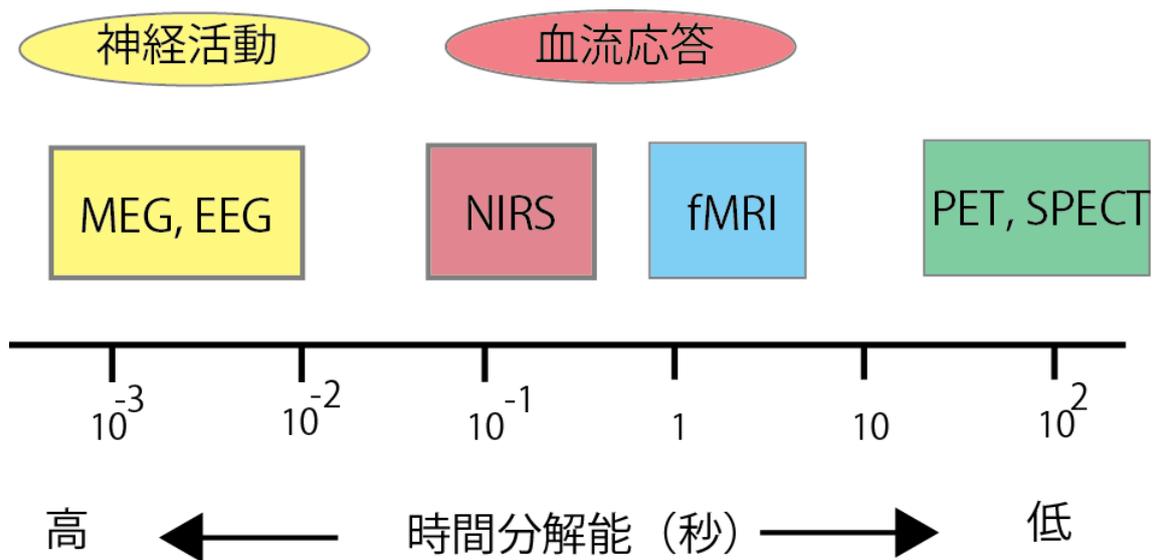


図 2 各種検査の時間分解能の概念

MEG : Magnetoencephalography

EEG : Electroencephalogram

NIRS : Near - infrared spectroscopy

fMRI : Functional magnetic resonance imaging

PET : Positron emission tomography

SPECT : Single photon emission computed tomography

B. NIRS について

1. NIRS の説明

NIRS は、比較的高い時間分解能で非侵襲的に脳の機能局在を調べることが可能である。NIRS は、近赤外光（波長：約 700~1000nm）の特徴を利用して、生体内の Hb 濃度変化を捉える。頭皮に照射された近赤外光は、高い生体透過性により頭皮、骨、大脳皮質へと透過していく。組織内で透過と散乱を繰り返した光成分は、照射部位から 3 cm 離れた頭皮上の計測部位で検出することが出来る（図 3）。血液中の oxy-Hb と deoxy-Hb の吸光度の違いを利用することで、大脳皮質における oxy-Hb と deoxy-Hb の経時的濃度変化を知ることが出来る。しかし、実際に光が透過した光路長は生体では計測することは不可能であるため、Hb 濃度変化の算出のために必要である光路長を一定と仮定した。そのため、Hb 濃度変化は絶対値ではなく相対値となっている。実際の計測で得られるデータは、計測開始時をベースとした Hb 濃度変化であり、それは、脳血液量（Cerebral Blood Volume）の変化であると報告されている⁶⁴⁻⁷¹。しかし、血管病変などの特別な場合を除くと、脳血液量の変化は、脳血流量の変化と近似すると報告されている⁷²⁻⁷⁷。前項で述べた通り、VNS 刺激による脳循環動態の変

化は、脳血流の変化であると報告されていることから、本研究では、NIRS 計測データを脳血流の変化として扱った。ただし、NIRS の計測データが脳血流変化と全く同一ではない点に注意を要する。

NIRS の臨床における用途は多岐にわたる。タスクに語想起と書字を用い、コントロールに絵の模写を用いたブロックデザインによる計測で、前頭葉の言語野が検出される⁷⁸。てんかんの焦点では、発作に先立ち血流が亢進することが知られており、てんかん焦点の同定に役立つ⁶⁸。また、手指運動計測による一次運動野と一次感覚野の検出に関しても鋭敏である^{65, 66}。これは、運動のイメージのみによる、brain-machine interface につながる可能性を秘めている。特定の脳活動を視覚的に提示し、その視覚情報をリアルタイムに調整することで適切な脳活動へと導く手法であるニューロフィードバックの報告も多い^{79, 80}。うつ病などの精神疾患の多くは前頭葉の血流低下が知られている^{45, 46, 81}。前頭葉の血流をモニターし、訓練することで、疾患の治療や予防につながる可能性を秘めている。

また、NIRS は抑うつ状態の鑑別診断の補助として保険適用を得ており、言語流暢性 (verbal fluency; VF) 課題による前頭部の血流応答の違いが大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症の鑑別に有用である^{70, 82-84}。うつ病の診断補助における NIRS の有用性を示す報告は多く、抑うつ症状の重症度と血流応答

の相関⁸⁵や、前頭部の血流応答の大きさが抑うつ症状に対する治療反応性の予測因子としての可能性について報告されている⁸⁶。

SPECT, PET は、Whole brain の血流応答を評価できるのに対して、NIRS で捉えられるのは脳表面の血流応答に限定される。また PET や fMRI と比べると空間分解能に乏しく、脳回を区別して評価することは難しい。しかし、本研究で着目する前頭葉皮質の広範な血流変化を高い時間分解能で捉える目的には適したモダリティである。さらに、NIRS は低侵襲で検査中の姿勢の自由度が高く、認知機能障害を随伴する難治性てんかん患者にとって、負担が少ない。

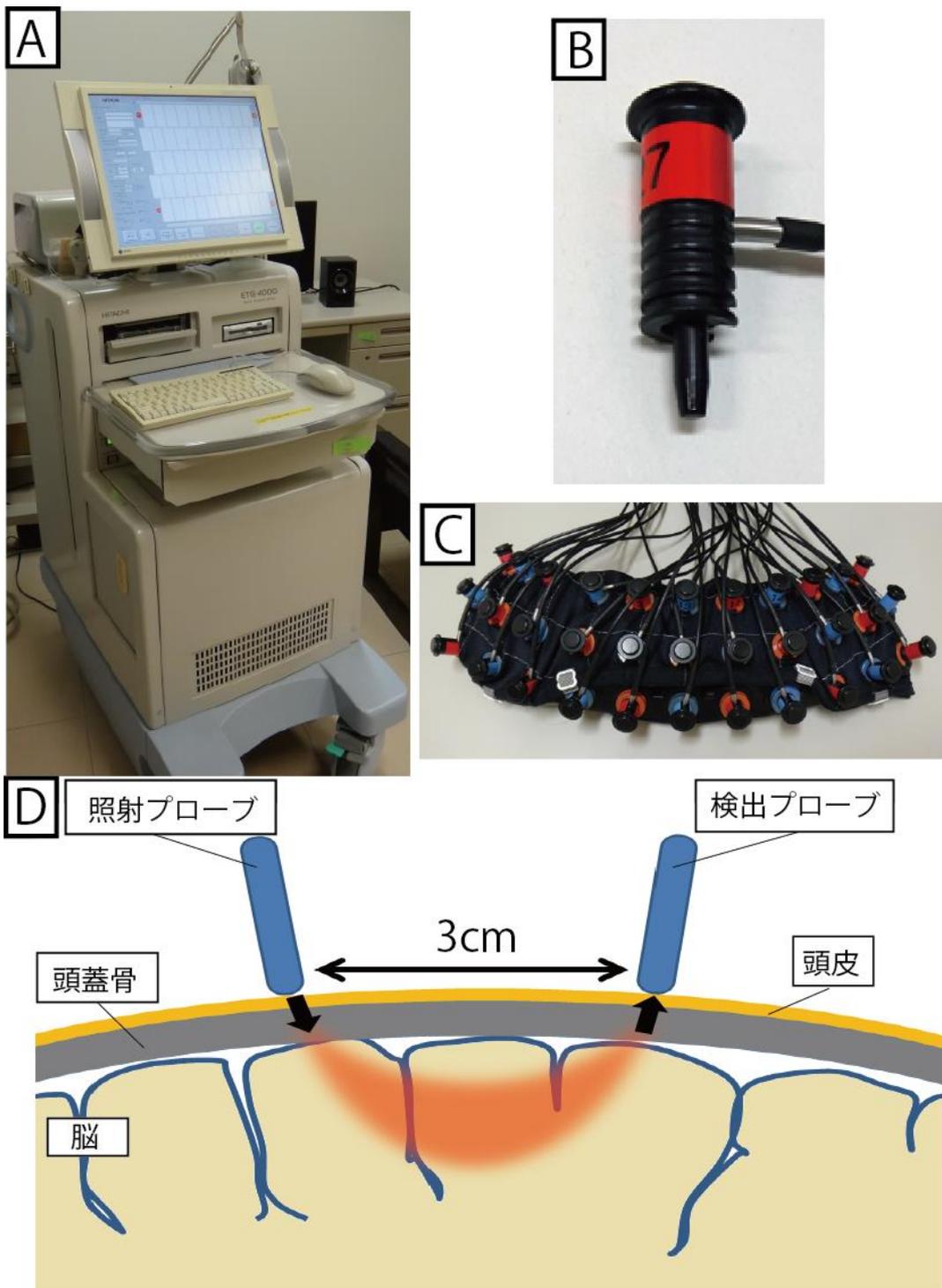


図3 NIRS装置と光成分の生体内透過の概念

A : NIRS 本体 (ETG-4000) B : 照射プローブ

C : プロブとプロブホルダ (プロブを 3 cm 間隔に固定)

D : 光成分の伝わる経路の概念図

2. VF 課題について

精神活動の中心的な役割を演じる前頭葉の機能に関して、うつ病をはじめとした多くの精神疾患で研究がなされてきた^{46 87 88}。抑うつ状態では、抑うつ気分、集中力の低下、意欲の低下など以外にも、認知機能の低下や遂行機能の低下も認められている⁸⁹⁻⁹²。高度の認知機能を必要とする言語課題のうち、語頭音による言語流暢性課題は、言葉の意味から語を検索する方法とは異なり、認知的柔軟性が求められ、前頭葉が賦活されやすい課題として知られている⁹³。

大うつ病性障害では、VF 課題施行時における言語流暢性が失われており⁹⁴⁻⁹⁶、prefrontal cortex の血流応答が低下するとの報告がある⁹⁷⁻⁹⁹。

本研究では、うつ病における VNS の作用機序として想定される前頭葉の血流変化がてんかんにおいても観察されるかどうか注目した。そのような前頭葉の血流変化を起こしやすい課題として VF 課題を採用した。VF 課題を行わずに VNS の刺激条件を変えた計測をコントロールとして、VNS の刺激条件を変えて VF 課題を行った際の前頭葉の血流変化を調べた。

C. マグネットの使用法が長期的効果に及ぼす効果に関する検討

ここまでは、VNS の作用機序に注目して VNS の大脳皮質の即時的な血流変化を調べる研究（研究①）の背景について述べてきた。これは、VNS の作用機序を明らかにし、将来の治療効果予測や刺激条件の改良に非常に重要である。しかし、実際の臨床において問題となるのは、刺激による大脳皮質の血流変化よりも発作に対する抑制効果である。すなわち、マグネット使用による発作抑制効果とこれが長期的効果に及ぼす影響が重要である。これまで長期的効果を end point として患者背景や刺激条件に関する検討が盛んに行われてきたのと比較して、即時的発作抑制効果の研究は非常に少ない⁴¹。Boon らは、てんかん発作時のマグネット使用による即時的効果を認めた症例の約半数が長期的に良好な発作抑制効果が示したことを報告した¹⁰⁰。一方で、長期的な発作抑制効果は、マグネットの使用頻度とは関連がないことが報告されている⁴⁰。この一連の報告は、発作時のマグネット使用の有無での検討であり、発作のどのタイミングでマグネットを使用したのかは検討されていない。すなわち、発作におけるマグネットを使用するタイミングに関して統一された見解がなく、患者間での使用方法のばらつきの原因の一つと考えられる。このように、マグネットの使用法による即時的効果や使用方法が長期的効果に及ぼす影響などは十分に

検討されていない。本研究の後半（研究②）では、この点を明らかにすべく、VNS を施行している患者を対象としてマグネットの使用状況調査を行い、即時的効果と長期的効果に及ぼす影響について検討した。

Ⅲ. 目的

A. 本研究の目的

本研究①は、迷走神経刺激に同期させた即時的な血流応答の計測方法を確立し、てんかん患者に対する迷走神経刺激が前頭葉の血流応答を引き起こすこと、前頭葉の血流応答が長期的な発作抑制効果と関連していること、を検証する。

本研究②は、マグネットを使用するタイミングを調査し、使用のタイミングと即時的効果・長期的効果の関連を分析し、発作抑制効果の向上につながる最適な使用方法を模索する。

IV. 方法

本研究は研究①と研究②の 2 部で構成されている。研究①を施行するにあたり、東京大学医学部倫理委員会の承認を得た（承認番号 10501）。なお、対象となる全症例において患者本人あるいは家族から文章による研究参加の同意を得た。研究②は、通常の外来診療の一環としての問診と電子カルテからのデータ収集に基づいた臨床研究であり、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号 2231- (3)）。

A. VNS の即時的血流応答と VNS の治療効果に関する検証（研究①の方法）

概要：VNS 治療中の難治性てんかん患者を対象として NIRS による脳血流応答の計測を行った。VNS 刺激のみに対する血流応答と VNS 刺激時に VF 課題を行った場合の血流応答の二通りの計測を行った。VNS に対する長期的な発作抑制効果によって患者を 2 群に分け、これらの血流応答の違いについて検討した。

1. 対象

本研究の対象は、東京大学医学部附属病院にて難治性てんかんに対する術前検査を経て難治性てんかんと診断され、迷走神経刺激装置（Cyberonics 社、米国）植込み術を受け、東京大学医学部附属病院の外来治療を継続している全症例の中から、後述する適応基準を満たした 21 症例である。なお、東京大学医学部附属病院で外来治療を開始した症例の中に、VNS の効果が不十分などの理由により、刺激装置を外した症例や外来通院が途切れた症例はいなかった。また、東京大学医学部附属病院から遠方に在住などの理由により他施設で外来治療を開始した症例は除外した。21 症例のうち、男性 9 症例、女性 12 症例であり、平均年齢 35.2 歳（19-51 歳）、9 症例が先行する開頭手術を受けていた（表 1）。

治療効果の有無について検討する目的で、診療録に基づいて、全患者を 50% 以上発作が減少した症例（Responder）と、発作の減少率が 50%に達していない症例（Non-responder）に分類した。Responder 8 症例、Non-responder 13 症例であった。

本研究では後述するように、VNS 刺激のみの NIRS 計測（安静時計測）と VNS 刺激に合わせた VF 課題時の NIRS 計測（課題時計測）の 2 通りで血流応

答の計測を行った。VF 課題の遂行には、言語機能が保たれている必要があるため、本研究の適応基準（安静時計測の適応基準）に加えて、言語機能に関する基準（課題時計測の適応基準）を設けて症例の選択を行った（図 4）。

患者	性別	発症年齢 (歳)	埋め込み年齢 (歳)	観察期間 (月)	出力電流値 (mA)	VIQ	計測	治療効果
1	F	3	21	107	2	55	安静	Non-responder
2	F	13	22	103	2	72	安静+課題	Responder
3	F	2	12	76	2	73	安静+課題	Responder
4	M	27	30	52	1.5	Scale-out	安静	Non-responder
5	M	22	46	48	2.5	88	安静+課題	Non-responder
6	M	25	29	46	2.75	50	安静	Responder
7	F	6	28	43	2	施行できず	安静	Non-responder
8	F	32	37	42	1.75	94	安静+課題	Non-responder
9	F	9	16	42	1.75	86	安静+課題	Responder
10	F	31	37	40	2	69	安静+課題	Non-responder
11	F	0	27	37	2	47	安静	Non-responder
12	M	18	37	33	2	71	安静+課題	Responder
13	M	7	39	31	2.5	施行できず	安静	Non-responder
14	M	13	32	28	1.5	53	安静	Responder
15	F	0	17	19	1	59	安静	Responder
16	F	16	45	18	1	85	安静	Non-responder
17	M	20	28	16	1	85	安静+課題	Non-responder
18	M	15	50	15	1	94	安静+課題	Non-responder
19	M	18	32	14	1	78	安静+課題	Non-responder
20	F	16	41	10	0.75	75	安静+課題	Non-responder
21	F	8	43	9	1	96	安静+課題	Responder

表 1 対象患者リスト

VNS 埋め込み術を受け、外来治療中の症例



安静時計測の適応基準

- ・年齢 13 歳以上
- ・VNS の出力電流値が 0.75mA 以上
- ・半年以上の VNS 治療歴
- ・検査中の安静の保持が可能
- ・本研究への同意



21 症例がエントリー



課題時計測の適応基準

- ・VNS 埋め込み術以前の知能検査で、VIQ>65
- ・日本語を母国語とする
- ・課題時測定への参加の同意

基準を満たす



12 症例

安静時計測 + 課題時計測

基準を満たさない



9 症例

安静時計測

図 4 課題選択のフローチャート

2. NIRS

NIRS 装置は、日立メディコ社製の ETG-4000 を使用した。両側前頭部を広く覆う 3×11 ホルダを用いて 52 チャンネル同時計測を行った。各プローブ間の距離は標準的な 3 cmとした。プローブは近赤外光を照射する照射プローブと生体内を透過してきた近赤外光を捉える検出プローブが交互に配置されている。照射プローブと検出プローブが対になり、配置された部位で挟まれた領域を計測する。具体的には、3×11 ホルダの各行の隣り合ったプローブが対となっているため、各行で 10 チャンネルずつ計測する。各列も同様に隣り合ったプローブが対になり、各列で 2 チャンネルずつ計測する。そのため、計測領域のチャンネルは、奇数の行に 10 チャンネル、偶数の行に 11 チャンネルの合計 52 チャンネルが配置している (図 5)。

3×11 ホルダを計測専用の帽子に取り付け (プローブホルダ)、装着した際にプローブが頭皮に密着できる仕組みになっている。前下段のプローブが脳波記録国際 10-20 法の T3-Fpz-T4 を結ぶラインに並ぶように配置され、頭皮上の部位と脳表の領域が対応可能になっている¹⁰¹⁻¹⁰³。

頭皮に接したプローブから垂直に近赤外光が照射され、生体組織内を吸収と散乱を繰り返しながら透過していく。3 cm離れた隣のプローブで減衰した近赤

外光を捉える。一般的に使用される近赤外光は、約 700nm から 900nm の短波長が用いられている。その帯域の波長の光は、皮膚や骨組織に吸収されにくく散乱し、生体組織を深部まで透過していく特徴を有している。生体組織内で、この帯域の光を吸収する唯一の物質は、組織への酸素運搬を担うヘモグロビンである。酸素化された oxy-Hb と脱酸素化された deoxy-Hb は、近赤外光に対する吸光度が異なり、その特徴を生かして、本研究で使用される近赤外光の帯域は、695nm と 830nm の 2 種類である (図 6)。

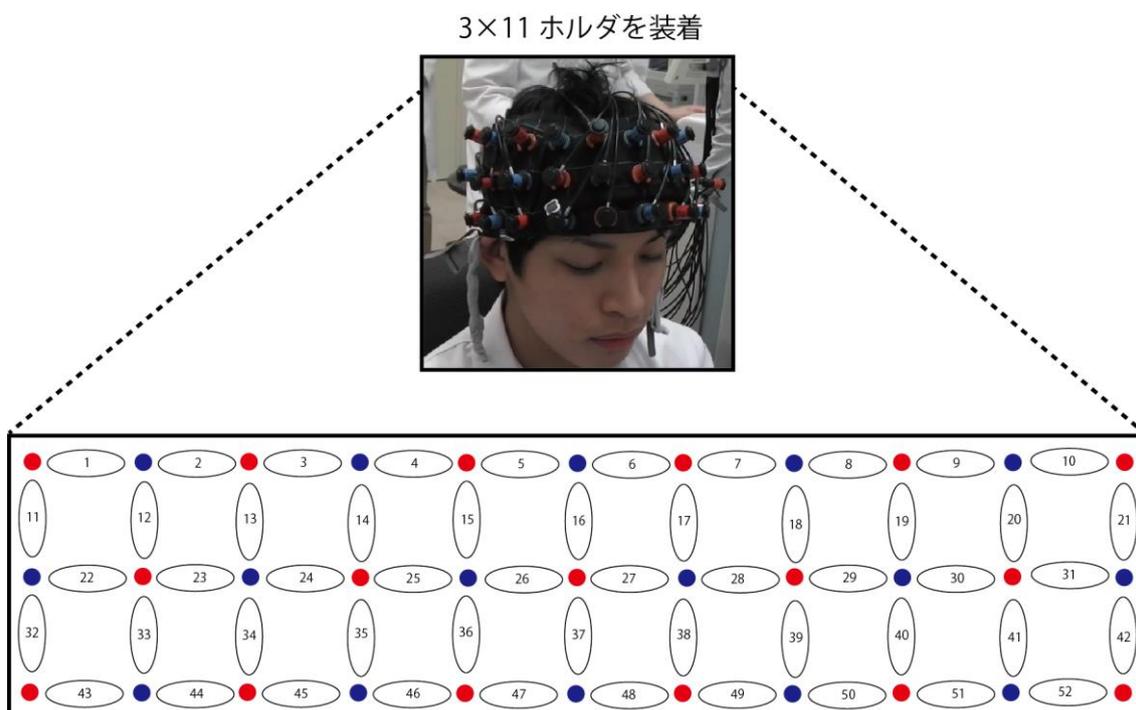


図 5 3×11 ホルダの各プローブとチャンネルの関係

頭部に装着されたホルダとプローブを示す。プローブはホルダに均等に固定され、前頭部を中心に装着している。写真の赤のプローブは照射プローブで下段の赤丸に対応する。青のプローブは検出プローブで、下段の青丸に対応する。下段の楕円はチャンネルで、数字はチャンネル番号を示す。

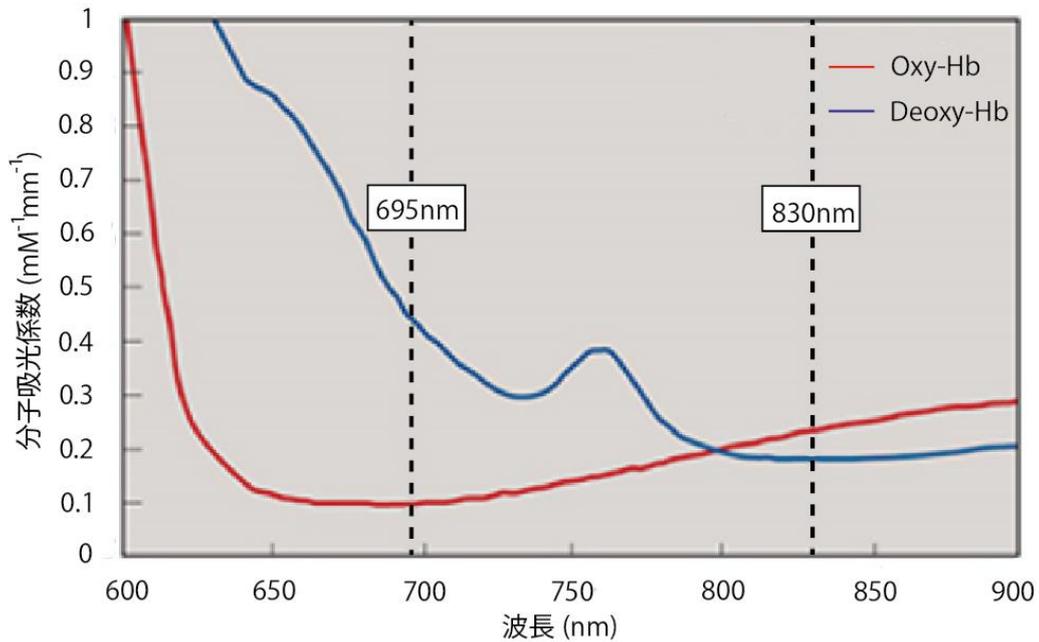


図6 ヘモグロビンの吸光度曲線

横軸は波長 (nm)、縦軸は分子吸光係数 ($\text{mM}^{-1}\text{mm}^{-1}$) を示す。赤線は、Oxy-Hb の吸光度曲線、青線は、Deoxy-Hb の吸光度曲線を示す。ETG-4000 で使用する光の波長は、695nm と 830nm である。

3. 本研究で解析対象とした NIRS のチャンネル

本研究では、図に示すような前頭部 11 チャンネルを解析対象とした。各チャンネルは標準脳との対応が確立しており^{71, 104}、前頭部 11 チャンネルは、眼窩部を含めた上・中前頭回に対応している。本研究では、前頭葉の血流変化が難治性てんかんに対する VNS の発作抑制機序に関連していることを調べることが目的であり、この仮説は、難治性うつ病に対する VNS により前頭葉の血流増

加がみられるという報告に基づいている。解析対象とした前頭部 11 チャンネルは、VF 課題で血流応答が賦活されやすく、精神疾患に対する特異性を持ち、抑うつ状態の鑑別診断の補助検査として NIRS で使用されているチャンネルである（図 7）。また、本研究の対象となっているてんかん患者には VNS 開始以前に側頭部の開頭手術を施行されている症例も多く含まれる。前頭部 11 チャンネルがカバーする範囲はそのような開頭範囲とは一致せず、開頭手術の既往があることによる信号変化を最小限にすることにも寄与する。

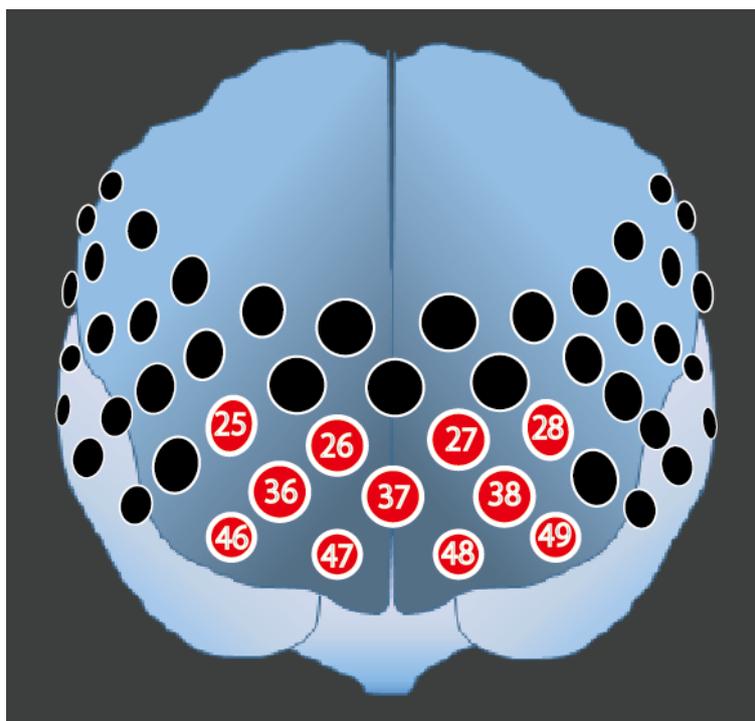


図 7 前頭部 11 チャンネルの配置図

脳とチャンネルの模式図を示す。丸は NIRS の 52 チャンネルを示す。赤丸は前頭部 11 チャンネルを、黒丸は本研究の対象外のチャンネルを示す。数字はチャンネル番号を示す。

4. NIRS の計測条件

安静時と課題時における NIRS の計測条件は同じ設定とした。NIRS 計測データは基準からの相対値であるため、解析対象とする血流応答期間 (Stimulation time) の前後に基準とする期間を挟み込むブロックデザインとした。Stimulation time は 60 秒、Stimulation time の前の基準期間である Wait time を 66 秒、Stimulation time の後の基準期間である Relax time を 66 秒に設定し、Repeat count (刺激の繰り返し回数) は 1 回とした。

その他、計測に関わる条件として、サンプリング周波数を 10Hz、計測開始時に基本データを収集するための初期計測時間である Pre scan time を 10 秒とした。

5. NIRS 計測時の VNS の設定条件

NIRS の Stimulation time に合わせた VNS 刺激を行うために、VNS の刺激時間の条件を、on time : 60 秒、off time : 66 秒に設定した。

VNS の刺激の強度は、設定可能である VNS パラメーターの内、出力電流値のみを変更し、安静時計測で 2 段階、課題時計測では 3 段階を用いた。パル

ス幅と周波数は治療時の設定にとどめた。

安静時計測の出力電流値は、各症例の検査時点で治療に用いられている出力電流値 (Treatment dose) とその半分の出力電流値 (Half dose) とした。半分の出力電流値が、VNS の設定にない場合 (出力電流値の設定は、0.25mA 刻みであるため) には、VNS の設定にある繰り上げた出力電流値を Half dose とした。

課題時計測の出力電流値は、安静時計測と同様に、Treatment dose と Half dose の 2 段階に加えて、VNS の影響を除外した課題による血流応答を観察すべく、電流値を 0mA とした計測 (Zero dose) も行い、3 段階の計測とした。

VNS の刺激発生装置は左胸部皮下に埋没されている。皮膚の上から専用のマグネットを翳すことで、以下の操作を行うことができる。

①マグネットを刺激発生装置に 1 秒から 65 秒未満で翳したのちに離すことで、magnet mode を起動することができる。

②マグネットを刺激発生装置の上に翳し続けている間は、normal mode の刺激を中止することができる。66 秒以上持続的に翳したのちは、magnet mode が起動するのではなく、normal mode の off time から復帰する。

上記の②を利用することで、NIRS の Stimulation time と VNS の刺激を同期させた。

6. 安静時計測 (図 8-A)

安静時計測は、VF 課題を行わずに VNS の刺激のみを行った際の血流応答を計測した。Wait time (66 秒) , Stimulation time (60 秒) , Relax time (66 秒) の順で計測し、合計 192 秒とした。Stimulation time に VNS 刺激を行い、Wait time と Relax time では、VNS 刺激は行わなかった。出力電流値は Treatment dose と Half dose の 2 段階で 1 回ずつ計測を行った。

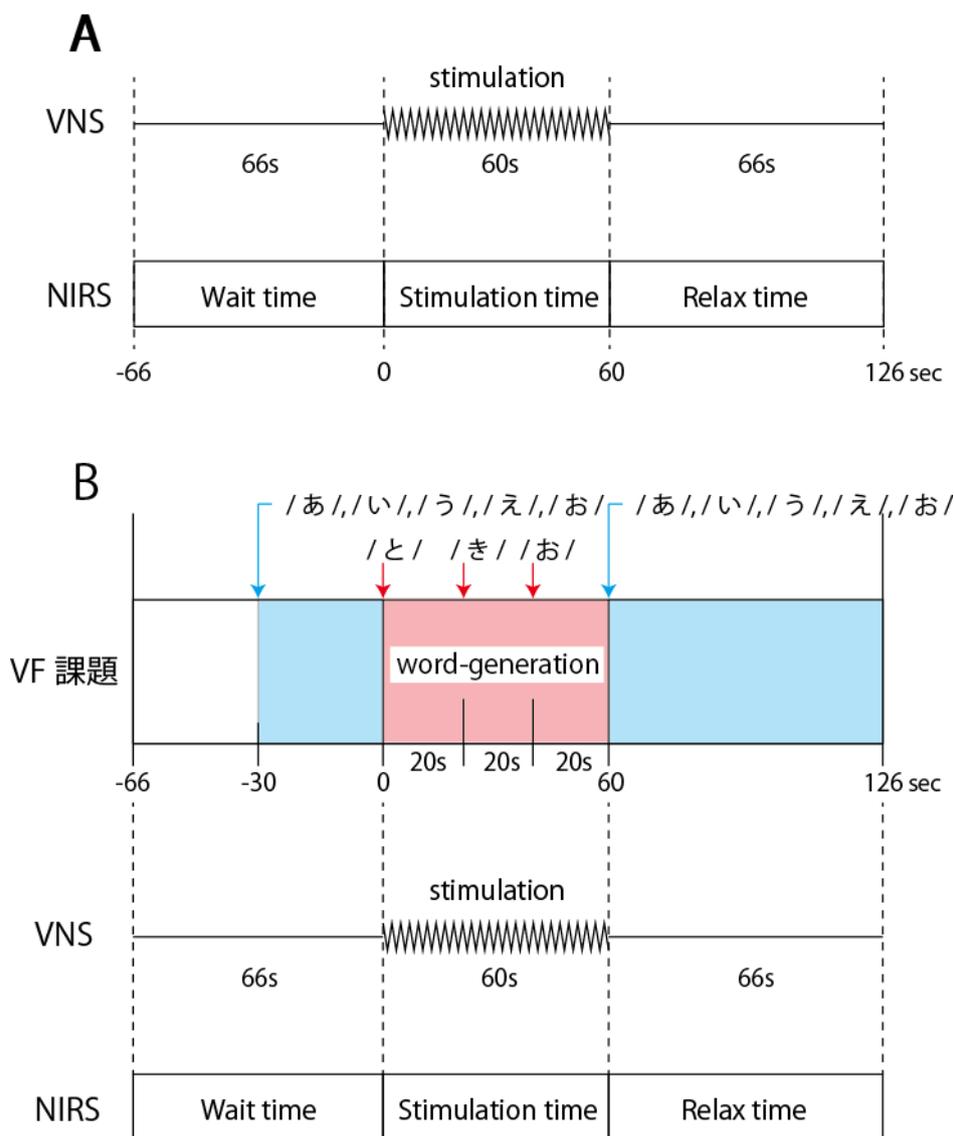


図 8 安静時計測と課題時計測

A: 安静時計測の NIRS の Stimulation 計測モードと VNS 刺激の時間的関係の模式図。NIRS の Wait time は -66 秒から 0 秒、Stimulation time は 0 秒から 60 秒、Relax time は 60 秒から 126 秒。VNS の波線は、持続する刺激を表示。

B: 課題時計測の NIRS の Stimulation 計測モードと VNS 刺激と VF 課題の時間的関係の模式図。VF 課題の青色領域の -30 秒から 0 秒、60 秒から 126 秒は、『あいうえお』の発語を繰り返す。赤色領域の 0 秒から 60 秒は、異なる平仮名一文字を 3 回音声指示し word generation を行った。

7. 課題時計測 (図 8-B)

課題時計測では、安静時計測の **Stimulation time** において、VF 課題を行った。その他は安静時計測と同じ条件を用いた。VF 課題は、先行研究の報告⁷⁰^{83, 84}と同等のものを用いた。

VF 課題では、音声提示される平仮名一文字に対して可能な限り多くの単語を発声するように教示した。60 秒間に 20 秒ごとに異なる平仮名一文字を音声で 3 回提示した。基準値となる **Wait time** の後半 30 秒間と、**Relax time** の 66 秒間は、『あいうえお』と発語の繰り返しを行った。音声は、被験者が着座する安楽椅子の前方 1.5m の位置に置かれたスピーカーとアナログ接続されたノート PC でタイミングを同期して再生した。

出力電流値は、**Treatment dose**、**Half dose**、**Zero dose** の 3 段階で 1 回ずつ計測した。

8. 計測の手順

NIRS 装置は、東京大学医学部附属病院の中央診療棟 2 の 2 階生理検査内の脳磁図検査室に常設されているものを使用した。検査中の室内は、静寂を保

ち、適度に明るい空間を確保した。NIRS 隣の安楽椅子に被験者が座り、前方 1.5m に固視点とスピーカーを配置した。被験者にプローブホルダを装着し、すべてのチャンネルで適切な強度の信号が検出できているかを確認した。

VNS を前述の刺激条件に設定し、マグネットを左前胸部の刺激発生装置の直上に服の上からテープで固定した。刺激中止期間が 3 分経過したことを確認し、NIRS 計測を開始した。Stimulation time 開始の 66 秒前のタイミングで、翳してあるマグネットを外し、off-time (66 秒間) を開始させた。これによって Stimulation time の開始と VNS 刺激の開始が同期された。

安静時計測のみの被験者では (図 9-A)、初めに Treatment dose での計測を行った。計測終了後、再度、刺激中止時間が 3 分経過したことを確認し、信号強度の確認をしたのちに、Half dose での計測を行った。検査終了後に VNS の刺激条件を計測前の条件に戻し、終了した。

課題時計測と安静時計測を行う場合には (図 9-B)、初めに、Treatment dose で課題時計測を行い、その後、同じ dose で安静時計測を行った。次に、Half dose で課題時計測を行い、同じ dose で安静時計測を行った。最後に、Zero dose の課題時計測を行った。Zero dose の安静時計測は行わなかった。各計測を始めるに当たり、安静時計測と同様に、3 分間の刺激中止期間を設け、検査終了後に VNS の刺激条件を計測前の条件に戻した。

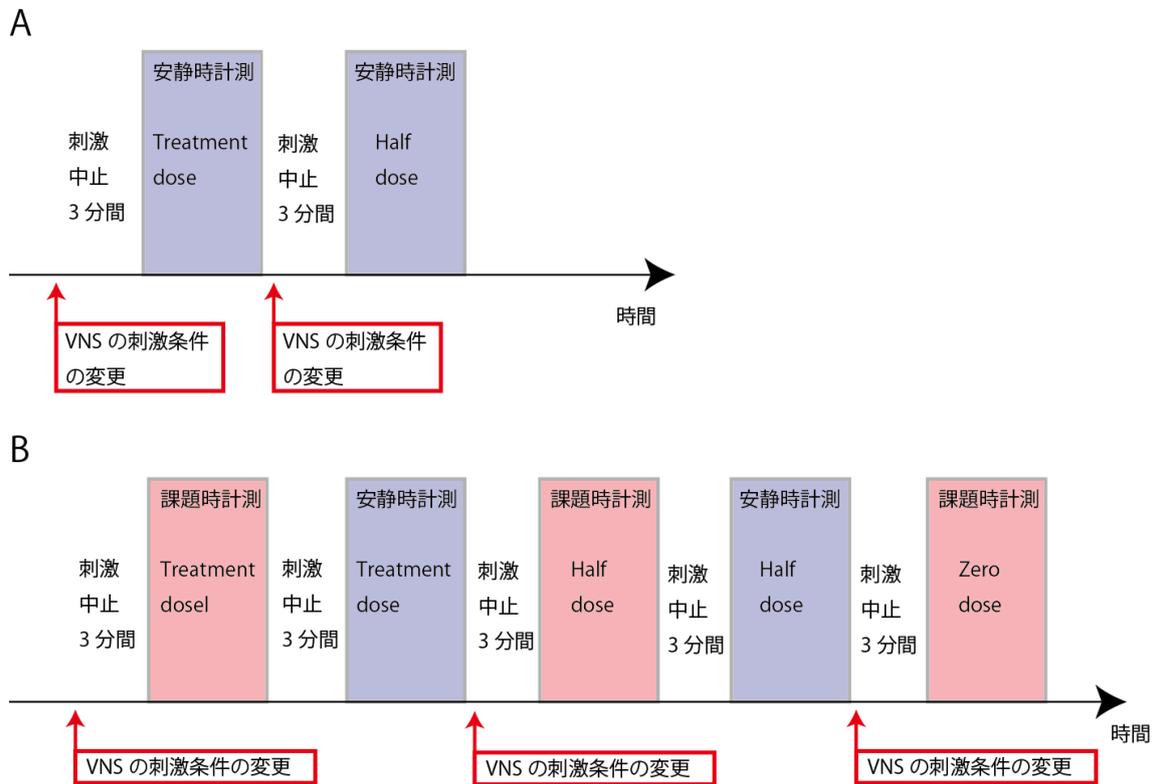


図9 計測の流れ

A：安静時計測のみを行う場合の流れ

VNS の刺激条件を変更後、マグネットを翳し続け VNS 刺激を休止する(3分間)。Treatment dose の NIRS 計測を行う。同様の手順で Half dose の計測を行う。計測終了後に VNS 設定を元の条件に戻し、検査を終了とする。

B：課題時計測と安静時計測の両方を行う場合の流れ

VNS の刺激条件を変更後、マグネットを翳し続け VNS 刺激を休止する(3分間)。まず、Treatment dose の課題時計測を行う。計測終了後に再度、マグネットを翳し3分間の刺激休止をし、次に、同レベルで安静時計測を行う。同様の手順で Half dose と Zero dose の計測を行う。計測終了後に VNS 設定を元の条件に戻し、検査を終了とする。

赤の矢印：VNS の設定の変更

赤色の領域：課題時の NIRS 計測 青色の領域：安静時の NIRS 計測

9. 解析方法

i) 前処理

NIRS で直接得られるデータは、oxy-Hb と deoxy-Hb であり、この二つのデータを合算し total-Hb が算出される。ラットを用いた動物実験において、局所の脳血流変化が oxy-Hb の変化と良く相関していることが報告されている¹⁰⁵。局所脳血流が増加することで、oxy-Hb は増加するが、deoxy-Hb は、局所の脳血流増加と血管床とのバランスによって増加や減少など様々な挙動を示す。以上の理由から、精神疾患を対象とした NIRS 研究においては、oxy-Hb が血流応答の指標として用いられている。本研究においても oxy-Hb を計測データとして採用した。

計測データを NIRS データ解析用ソフトである ETG-4000 (version 1.93K HITACHI) で読み込み、motion artifact である high-frequency noise を moving average method (window 幅を 5 秒に設定：データを各時刻のデータとその前後 2.5 秒のデータから平均を算出) で除去した。これを Wait time の開始から Relax time の終了までのチャンネル毎、0.1 秒毎の血流変化データとして MATLAB に取り込み、以降の解析を行った。

ii) 生理的揺らぎに対する補正 (図 10)

得られた血流変化データは、課題とは無関係の低周波の生理的な揺らぎを含んでいるため¹⁰⁶、**Stimulation time** の前後で基準を設けて補正する必要がある。先行研究と同様に **Wait time** の後ろ 10 秒間を前方の基準とし、**Relax time** の 55 秒から 60 秒を後方の基準とし、最小二乗法でベースライン (一次関数) を算出した。血流応答波形をベースラインからの変化に変換した。

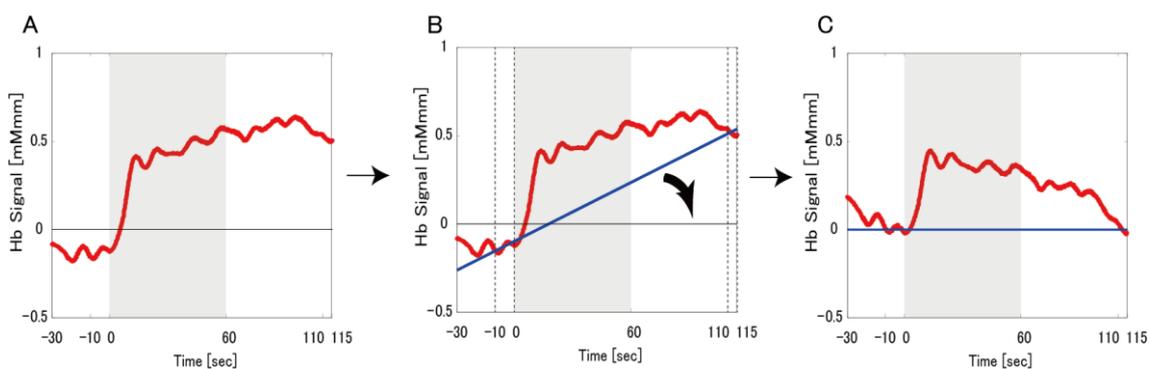


図 10 生理的揺らぎに対する補正の模式図 (自験例の課題時の前頭部チャンネルの oxy-Hb 波形)

A: 補正前の oxy-Hb 波形、灰色領域は **Stimulation time** を示す。

B: 青線は、最小二乗法により算出したベースライン、-10 秒から 0 秒は前方の基準、110 秒から 115 秒は後方の基準。

C: 補正後の oxy-Hb 波形。

iii) Integral Value の算出 (図 11)

Integral Value は、先行研究と同様に、60 秒間の Stimulation time における血流応答波形を積分した値であり、条件 (VNS 刺激と VF 課題) により賦活した脳血流応答の大きさを反映する^{71, 82, 107-113}。サンプリング周波数が 10Hz であり、0.1 秒毎に固有のデータが存在するため、NIRS 計測の Stimulation time の 60 秒間の 600 個のデータを加算し、Integral Value を求めた。

脳血流変化量を ΔCBF

条件時の CBF の総和を CBF_{Task}

条件前 10 秒間の CBF の総和を $\text{CBF}_{\text{PreTask}}$

とすると、 ΔCBF は Integral value を用いて下記のように定義される。

$$\begin{aligned}\Delta\text{CBF} &= \text{CBF}_{\text{Task}} - \text{CBF}_{\text{PreTask}} \\ &= a \int_{\text{Task}} [\text{oxy-Hb}]_{\text{dt}} - a \int_{\text{PreTask}} [\text{oxy-Hb}]_{\text{dt}} \\ &= a \left(\int_{\text{Task}} [\text{oxy-Hb}]_{\text{dt}} - \int_{\text{PreTask}} [\text{oxy-Hb}]_{\text{dt}} \right) \\ &= a \cdot \text{Integral Value}\end{aligned}$$

したがって、本研究では、Integral Value を ΔCBF を代表させた。

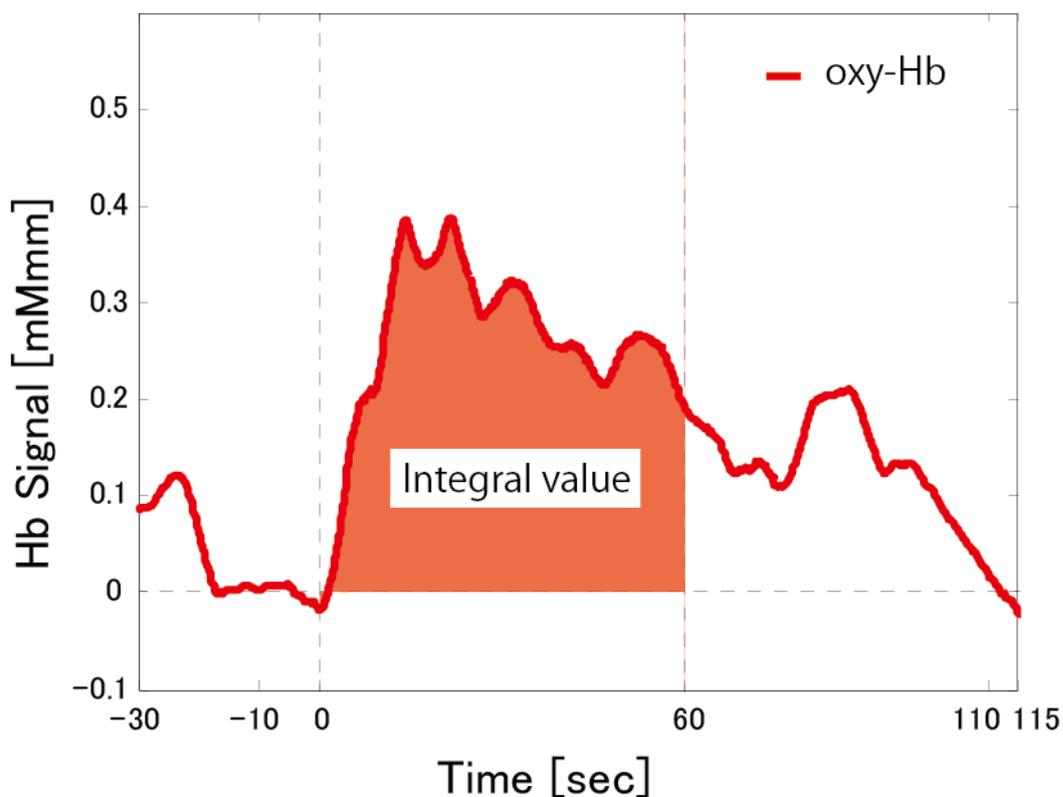


図 11 Integral Value の模式図 (自験例の血流応答波形)

グラフの横軸は時間 (sec)、縦軸はヘモグロビン信号 (mM・mm)、赤線は oxy-Hb の継時的変化を示す。Stimulation time は 0 秒から 60 秒、前後は Wait time と Relax time を示す。Stimulation time の期間のうち、ベースラインと赤線に囲まれた赤領域を Integral value とする。

iv) 課題のみ (VNS Zero dose) の血流応答の検証

本研究の被験者においても既知の報告同様に、課題による前頭葉の血流増加がみられるかどうかを検証した。先行報告では、課題時計測における前頭葉を対象としたチャンネルは、Ch25-28、Ch36-38、Ch46-49 の計 11 チャンネルである。VNS 刺激の無い条件で、Wait time の後ろ 10 秒間の平均値と Stimulation time の平均値を算出し、paired t-test にて検定をおこなった。

v) 安静時計測の解析

安静時計測は、異なる 2 段階の出力電流値で行った。チャンネル毎に Integral Value を算出して解析に用いた。各出力電流値における Responder と Non-responder の比較には、student's t-test を用いた。Responder における異なる 2 つの出力電流値の比較には paired t-test を用い、Non-responder も同様に解析を行った。

vi) 課題時計測の解析

課題時計測は、異なる 3 段階の出力電流値で行った。上記同様にチャンネル毎に Integral Value を算出し解析に用いた。各出力電流値における Responder と Non-responder の比較には、student's t-test を用いた。安静時計測と異なり治療効果毎の 3 段階の出力電流値の比較には、repeated measures ANOVA を用い、post hoc analysis としては、各 2 段階の出力電流値間を paired t-test を行い、多重比較の補正には false discovery rate (FDR) 法を用いた。

上記に加えて、課題時の血流応答の立ち上がりの速さについて NIRS の Stimulation time の前半 30 秒を対象として検討した。サンプリング周波数を 10Hz で計測しているため、血流応答波形から 0.1 秒毎の増加量を算出し、peak 値を求めた。Responder と Non-responder のそれぞれで出力電流値毎に

repeated measures ANOVA で解析した。post hoc analysis は、paired t-test を用い、FDR 法による多重比較の補正を行った。

vii) 統計処理

研究①の統計解析は JMP Pro version11 (SAS institute Inc., Cary, NC, USA)を用い、有意水準は 0.005 とした。

本研究では、多重比較の補正による第 2 種の過誤を最小限にするために、下記のごとく FDR 法を用いた。i 回の多重比較を行い、p 値を小さい側から並び替え、最も小さい p 値が $0.005 \times 1/i$ よりも小さければ有意とした。次に小さい p 値を $0.005 \times 2/i$ と比較し、有意であればこの操作を繰り返し有意差がある組み合わせを抽出した。有意差を認めない組み合わせが出たところで繰り返いを終了し、それ以前までの組み合わせを有意した。

B. VNS のマグネットの使用状況と即時的・長期的効果の検討（研究②の方法）

1. 対象

研究①と同様に、東京大学医学部附属病院脳神経外科において、難治性てんかんに対する緩和的治療のために迷走神経刺激装置の植込み術を受けた部分発作を認める 39 症例を対象とした。Demographic data を表 2 に示す。39 症例のうち、15 症例は部分発作単独で、24 例が二次性全般化発作を伴っていた。男性は 24 例、女性 15 例であり、平均年齢は 31.4 歳、発作の初発時平均年齢は 13.4 歳、平均罹病期間は 15.1 年、迷走神経刺激装置の植込み手術を受けた際の平均年齢は 28.5 歳、留置後の平均観察期間は 35.8 ヶ月であり、迷走神経刺激装置植込み以前にてんかんに対する開頭手術を受けたのは 18 例であった。迷走神経刺激装置の設定パラメーターである出力電流値の平均は、1.57mA であった。表 2 にあげた全項目で Responder 群と Non-responder 群で有意差を認めなかった。

Variable	All patients (n=39)	Responder (n=16)	Non-responder (n=23)	P-value
Sex				
Female	15 (38.4%)	6 (37.5%)	9 (39.1%)	0.92 ^a
Male	24 (61.5%)	10 (62.5%)	14 (60.9%)	
Age (years)	31.4±12.1 (6-51)	28.5±11.7 (7-44)	33.4±12.4 (6-51)	0.22 ^b
Age at onset of seizure	13.4±9.9 (0-33)	11.7±8.7 (0-33)	14.7±10.7 (0-32)	0.37 ^b
Epilepsy duration (years)	15.1±11.0 (1-40)	13.7±9.8 (1-35)	16.1±11.7 (1-40)	0.51 ^b
Age at device implantation	28.5±12.7 (3-50)	25.4±12.4 (5-43)	30.7±12.7 (3-50)	0.20 ^b
Children (≤12 years of age)	4 (10.3%)	1 (6.3%)	3 (13.0%)	0.45 ^a
Follow-up on VNS (months)	36.0±27.1 (5-113)	38.3±27.5 (5-103)	34.3±26.8 (7-113)	0.66 ^b
Output current	1.57±0.65 (0.25-2.75)	1.52±0.72 (0.25-2.75)	1.61±0.59 (0.5-2.5)	0.66 ^b
Previous epilepsy surgery	18 (46.2%)	6 (37.5%)	12 (52.2%)	0.36 ^a
Secondary generalized seizure	24 (61.5%)	9 (56.2%)	15 (65.2%)	0.57 ^a

Number (%) or Mean±SD (range)

表 2 対象患者の demographic data

a : chi-squared test b : student's t-test

2. VNS の刺激条件

VNS には、normal mode と magnet mode があり、それぞれ個別に刺激条件を設定できる。植込み手術直後に下記条件で刺激を開始した。

normal mode : 電流値 0.25mA、周波数 30Hz、パルス幅 500 μ sec、on-time 30sec、off-time 5min

magnet mode : 電流値を 0.5mA、パルス幅 500 μ sec、on-time 60sec

外来受診時に十分な発作抑制効果がないことと VNS 刺激に伴う副作用の出現がないことを確認し、normal mode と magnet mode の電流値を 0.25mA ずつ上昇させた。このように、magnet mode の出力電流値は、常に normal mode に比べて 0.25mA 強い刺激とした。この基本方針の中で、副作用が出現している症例は、電流値を 0.25mA 低下させた。大部分の症例において、normal mode の電流値が 1mA に到達した時点で、刺激持続時間の設定を on-time を 30sec から 60sec へ、off-time を 5min から 3min に変更した。また、刺激による副作用が強く、出力電流値を上げることができない症例には、個別に周波数やパルス幅を変更した。

3. Magnet の使用方法の患者・家族への指導について

VNS 治療を開始する前に、製造元である Cyberonics が推奨する magnet の使用目的・方法を以下のように説明した。

Magnet を使用する目的

- ① VNS 刺激を開始する (magnet mode の起動)。
 - i) 発作がはじまったらできるだけ早く使用

ii) 0.25mA 強い刺激になれるためにマグネットを 1 日に何度か使用する

②一時的に刺激を休止する。

i) 公共の前で歌う、スピーチをする際に、VNS 刺激による嘔声等で支障をきたす場合に刺激を休止する。

ii) 食事の際に VNS 刺激による嚥下に支障をきたした場合に刺激を休止する。

iii) VNS 刺激による不快感や痛みを自覚する時に休止する。

③刺激発生装置が機能していることを確認するために使用する。

使用方法について

上記目的の①と③は、マグネットを刺激発生装置に 1 秒以上 65 秒未満翳し離した時点で magnet mode が起動し、②は、マグネットを翳し続けることで刺激が休止できる。

また、患者・家族に対して、magnet を本人の手首、ズボンのベルトで常に携帯するように指導した。

4. データの収集

対象患者が 2014 年 5 月から 10 月の間に東京大学医学部附属病院の脳神経外科外来を受診した際に、マグネットの使用状況に関してアンケート形式で問診を行った。認知機能障害を認める患者に対しては、付添の家族等から情報を収集した。

単発の発作に対してマグネットを使用した際に認められる即時的効果とマグネットを使用する主なタイミングを聴取した。その際、患者や家族などが理解しやすく、選択しやすい選択肢を用いた。また、前兆の有無についても聴取した。

即時的効果は、①発作が軽くなる ②発作後の回復が早い ③発作が軽くなり、かつ、発作後の回復が早い ④効果を感じない、の 4 つの選択肢を用いた。

マグネットを使用するタイミングは、①前兆時もしくは発作開始直後 ②発作開始後 ③発作終了後 ④発作とは無関係に使用する、の 4 つの選択肢を用いた (図 12)。

長期的効果は、カルテから発作頻度の継時的推移を収集し、他の先行研究と同様に、VNS 留置前の発作頻度を基準とし、調査時点で 50%以上発作が減少

した症例（Responder）と、発作の減少率が 50%に達していない症例（Non-responder）に分けて判定した。

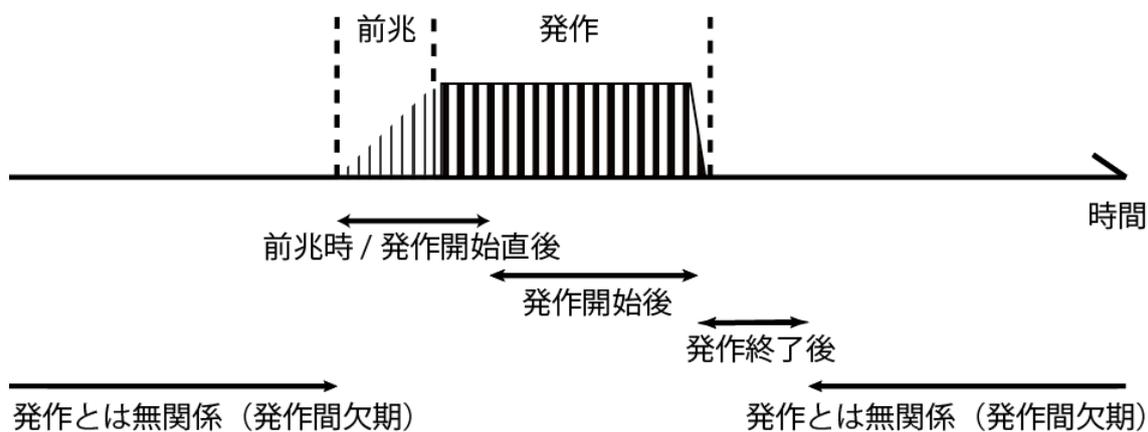


図 12 マグネットを使用するタイミングの模式図

上段は、前兆を伴う発作の継時的変化を表示した。Gray strip：前兆時、Black strip：発作時、それ以外は発作間欠期を示す。

下段は、発作に対する期間を表示した。

5. 解析

即時的効果を先行報告同様に、効果ありと効果なしの 2 群に群に分類した。

具体的には、選択肢の①発作が軽くなる、②発作後の回復が早い、③発作が軽くなり、かつ、発作後の回復が早いを選択した症例を即時的効果ありとし、④効果を感じないを選択した症例は、即時的効果なしと分類した。マグネットを

使用するタイミングと即時的効果の有無に関して Fisher's exact test にて解析した。

長期的効果の有無は、前述のとおり、Responder と Non-responder に分類した上で、マグネットを使用するタイミング別に Fisher's exact test にて解析を実施した。post hoc analysis においては、Fisher's exact test にて解析を行い、多重比較を FDR 法にて補正した。

VNS に対する治療効果が異なる可能性があるため、前兆がある群とない群に分けて検討を行った。

なお、研究②の統計解析は、JMP Pro version11 (SAS institute Inc., Cary, NC, USA) を用い、有意水準は 0.05 と設定した。

V. 結果

A. VNS の即時的血流応答と VNS の治療効果に関する検証結果 (研究①の結果)

1. VNS (Zero dose)の課題における血流応答の結果

図 13 に自験例の課題時計測の VNS Zero dose の全 52 チャンネルの血流応答波形を示す。灰色領域は、word generation で NIRS の Stimulation time の 60 秒間を示す。課題による血流応答が前頭部領域を中心に起きていた。

先行研究と同様に、課題時計測に用いるチャンネルは、Ch25-28、Ch36-38、Ch46-49 の計 11 チャンネルである。課題時計測の適応基準を満たした 12 症例の前頭部の 11 チャンネルの wait time の後方 10 秒間の平均を control とし、word generation の平均値を比較し、統計解析を実施した (図 14)。

Control の平均値は、 -0.000069mMmm で、word generation の平均値は、 0.104201mMmm であり、paired t-test を行い、課題に伴う有意な血流応答を認めた ($p < 0.0001$)。

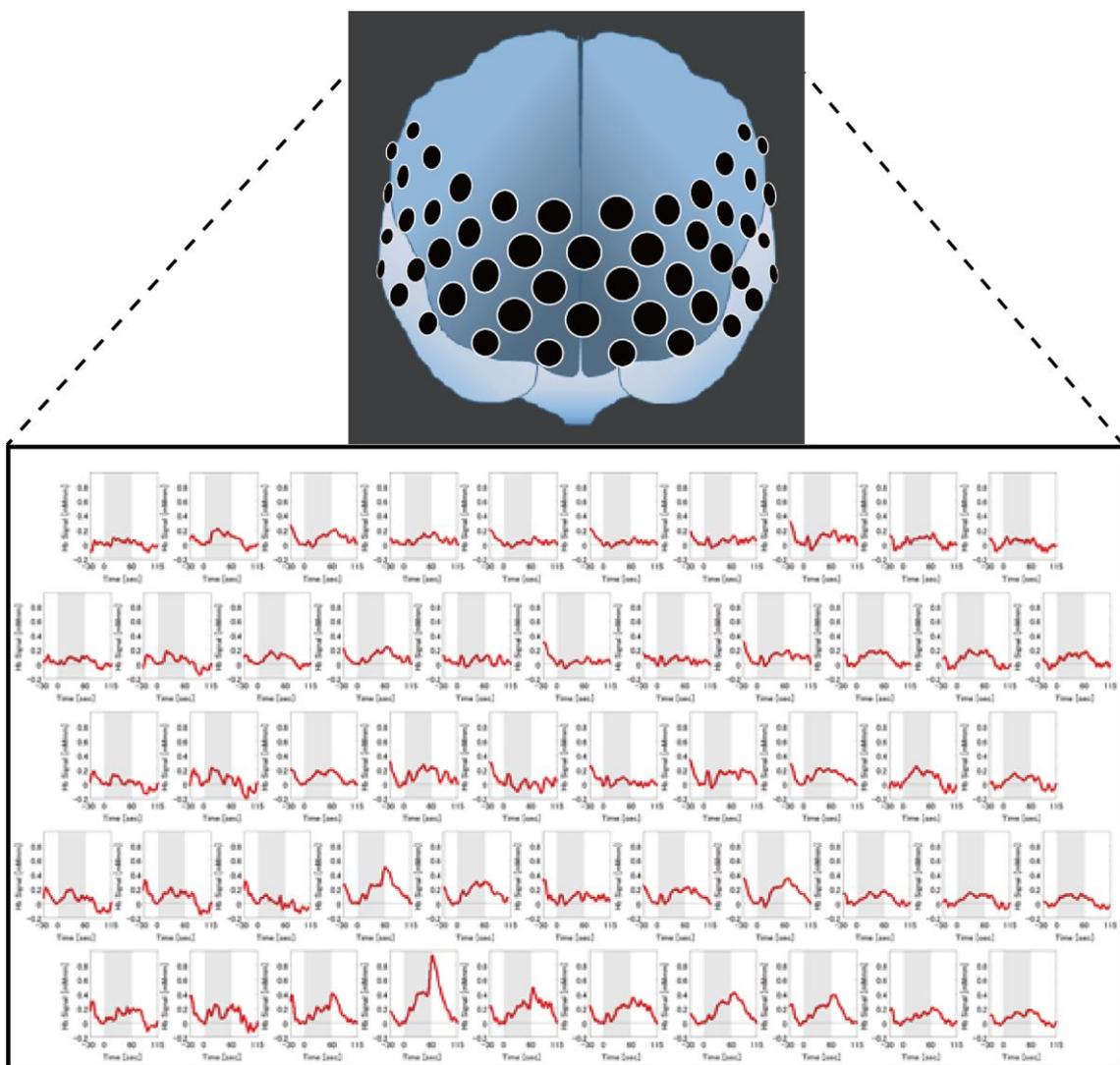


図 13 VNS (Zero dose)の課題における血流応答 (自験例 M.T.)

上段：チャンネル配置の模式図 下段：全 52 チャンネルの血流応答波形
 チャンネル配置図 (上段) において黒丸はチャンネルを示し、下段にそれぞれ対応した各チャンネルの血流波形を示す。各チャンネルの波形は、横軸が時間 (sec)、縦軸は相対的な血流応答 ($\text{mM} \cdot \text{mm}$)、灰色領域は word generation の期間を示す。赤線は oxy-Hb の経時的血流応答を示す。

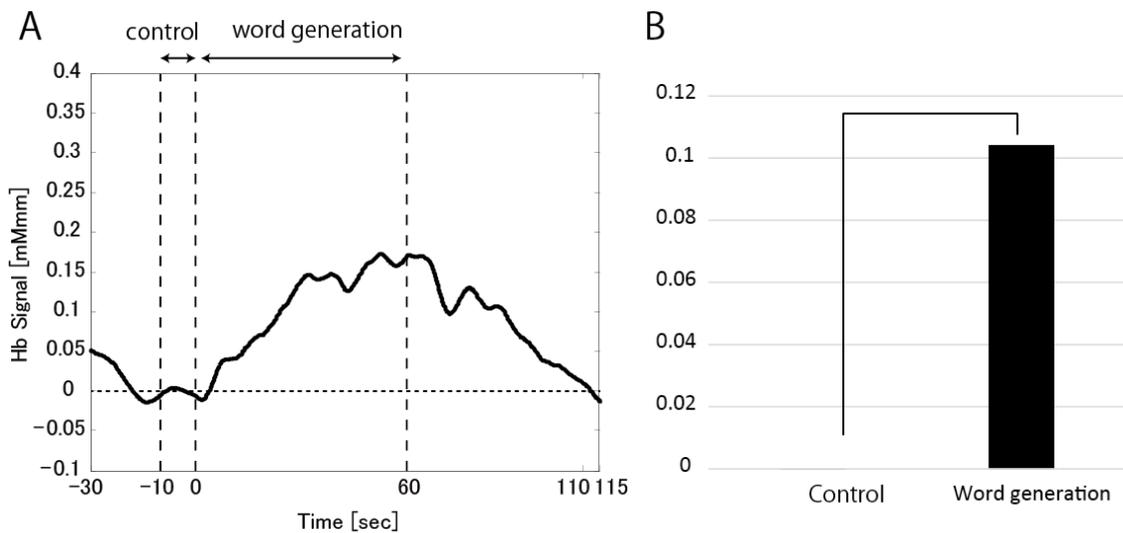


図 14 VNS Zero dose の前頭部 11 チャンネルの 12 症例における平均波形

A : 平均血流応答波形

横軸が時間 (sec)、縦軸は相対的な血流応答 (mM・mm)

0 から 60 秒の期間は音声提示される平仮名一文字に対して可能な限り多くの単語を発声する word generation、その前後は『あいうえお』の繰り返し発音をする期間。Control は -10 から 0 秒の期間。

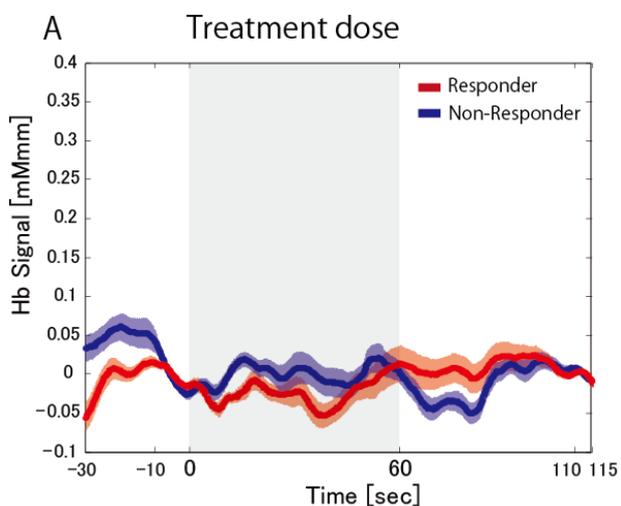
B : Control 期間の平均値と word generation 期間の平均値の比較

($p < 0.0001$, paired t-test)

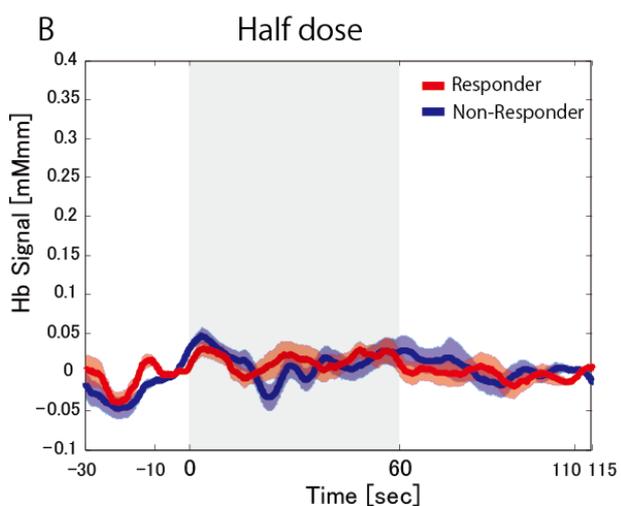
2. 安静時計測の結果

Treatment dose と Half dose とともに、治療効果間での解析において有意な差を認めなかった (Treatment dose : $p = 0.1694$, Half dose : $p = 0.8218$) (図 15)。Responder 群と Non-responder 群ともに、出力電流値間での解析において有意な差を認めなかった (Responder 群: $p = 0.0170$, Non-responder 群: $p = 0.4409$) (図 16)。なお、NIRS 計測中、および計測の前後に発作を認めた症例

はいなかった。



	Responder	Non-responder
	安静時計測	安静時計測
Treatment dose		
Half dose		



	Responder	Non-responder
	安静時計測	安静時計測
Treatment dose		
Half dose		

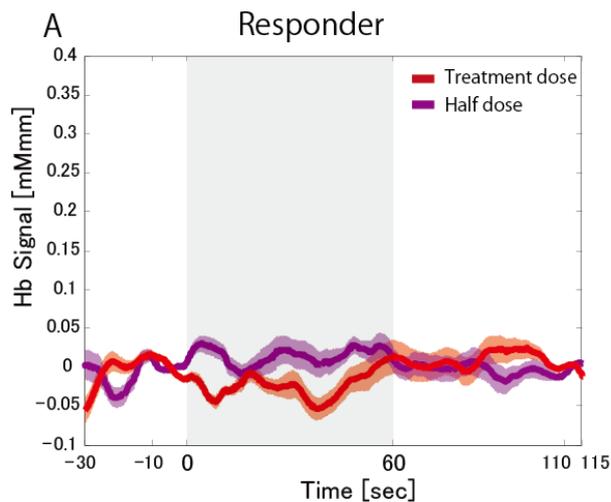
図 15 安静時計測（出力電流値別に表示）

A : Treatment dose の平均 oxy-Hb 波形

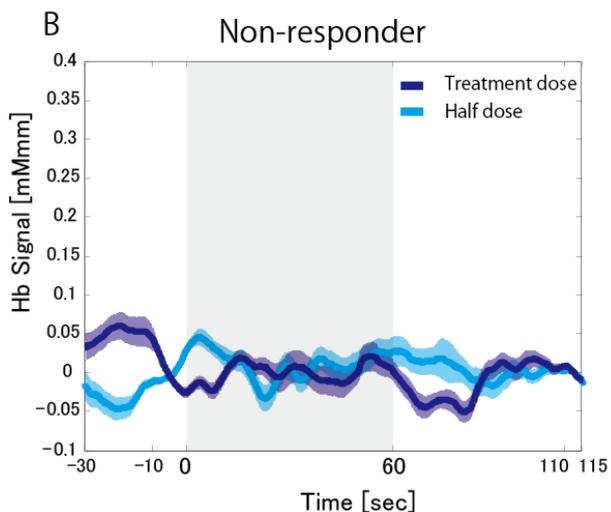
B : Half dose の平均 oxy-Hb 波形

赤の実線は Responder 群の平均 oxy-Hb 波形、青の実線は、Non-responder 群の平均 oxy-Hb 波形を示す。色付き部分は、平均の標準誤差を示す。淡灰色の領域は、stimulation time を示す。

右の表は、折れ線グラフの対応を示す



	Responder	Non-responder
	安静時計測	安静時計測
Treatment dose		
Half dose		



	Responder	Non-responder
	安静時計測	安静時計測
Treatment dose		
Half dose		

図 16 安静時計測 (治療効果別に表示)

A : Responder 群の平均 oxy-Hb 波形

赤の実線は Treatment dose の平均 oxy-Hb 波形、紫の実線は Half dose の平均 oxy-Hb 波形を示す。

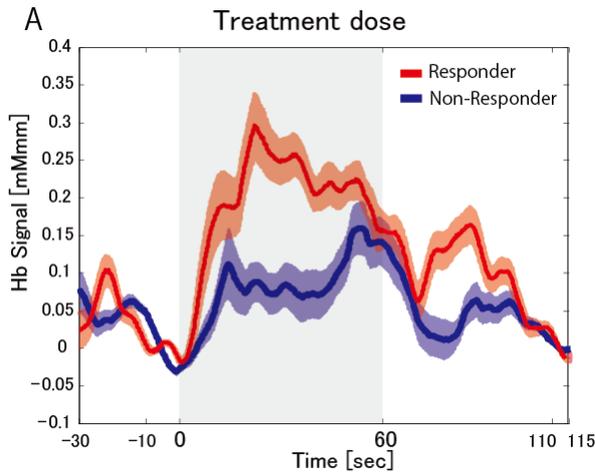
B : Non-responder 群の平均 oxy-Hb 波形

青の実線は、Treatment dose の平均 oxy-Hb 波形、水色の実線は、Half dose の平均 oxy-Hb 波形を示す。

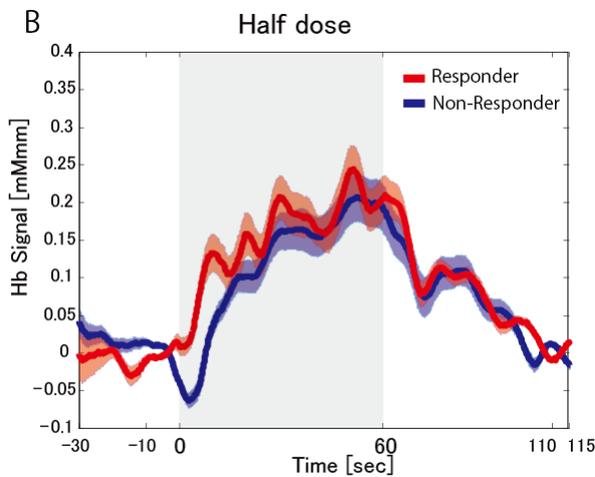
色付き部分は、平均の標準誤差を示す。淡灰色の領域は、Stimulation time を示す。

3. 課題時計測の結果

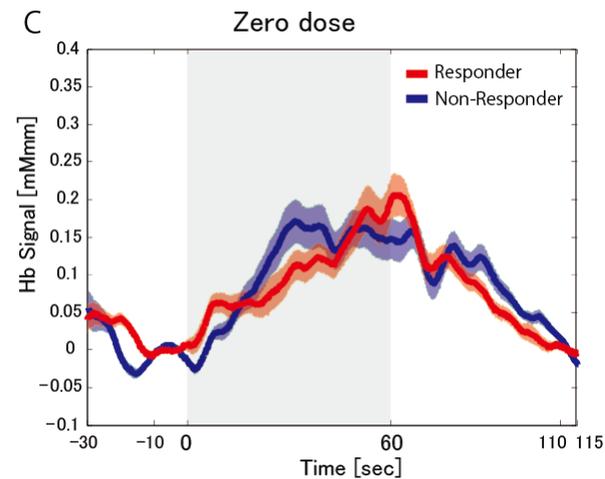
Treatment dose において Responder 群は Non-responder 群に比べて、有意な血流応答の亢進を認めた ($p = 0.0008$) (図 17-A)。Half dose ($p = 0.232$) と Zero dose ($p = 0.7746$) では有意な差を認めなかった (図 17-B,C)。Responder 群における 3 段階の出力電流値間での検討においては、repeated measures ANOVA で解析を行い、有意差を認めた ($p < 0.0001$) (図 18-A)。出力電流値が高いほど、平均 Integral value が高く、VNS 刺激が血流応答に影響をもたらした結果と推測された。post hoc analysis において、Treatment dose と Half dose ($p = 0.0556$)、Treatment dose と Zero dose ($p < 0.0001$)、Half dose と Zero dose ($p = 0.0031$) であった。FDR 法による補正により、Treatment dose と Half dose は、それぞれ Zero dose との間に有意差を認めた。Non-responder 群においても同様に解析を行ったが、有意差を認めなかった ($p = 0.1630$) (図 18-B)。なお、NIRS 計測中、および計測の前後に発作を認めた症例はいなかった。



	Responder	Non-responder
	課題時計測	課題時計測
Treatment dose	■	■
Half dose	—	—
Zero dose	—	—



	Responder	Non-responder
	課題時計測	課題時計測
Treatment dose	—	—
Half dose	■	■
Zero dose	—	—



	Responder	Non-responder
	課題時計測	課題時計測
Treatment dose	—	—
Half dose	—	—
Zero dose	■	■

図 17 課題時計測 (出力電流値別に表示)

A : Treatment dose の平均 oxy-Hb 波形 B : Half dose の平均 oxy-Hb 波形

C : Zero dose の平均 oxy-Hb 波形

色付き部分は、平均の標準誤差を示す。淡灰色の領域は、stimulation time を示す。右の表は、折れ線グラフの対応を示す。

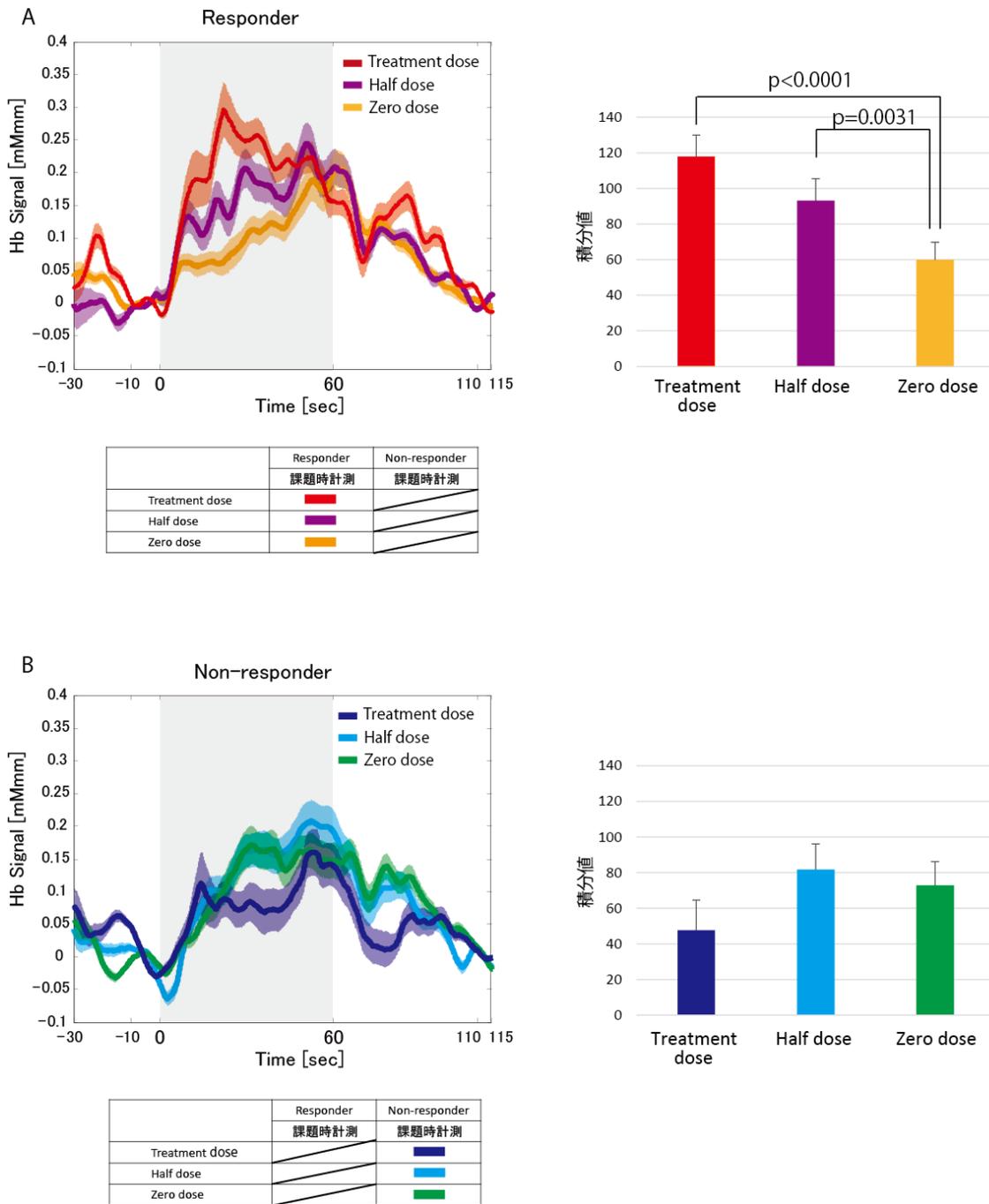


図 18 課題時計測 (治療効果別に表示)

A : Responder 群の平均 oxy-Hb 波形 B : Non-responder 群の平均 oxy-Hb 波形

色付き部分は、平均の標準誤差を示す。淡灰色の領域は、stimulation time を示す。棒グラフは各出力電流値の平均の Integral value、下に対応表を示す。

次に、課題時の血流応答の立ち上がりの速さの検討の結果を示す。各出力電流値における治療効果間での結果は、Treatment dose においては、Responder 群が Non-responder 群に比べて速やかな血流応答を示していた（平均値：Responder 群：0.003986、Non-responder 群：0.002458、 $p = 0.0018$ ）（図 19-A）。Half dose（平均値：Responder 群：0.002470、Non-responder 群：0.002238、 $p = 0.4884$ ）と Zero dose（平均値：Responder 群：0.001626、Non-responder 群：0.001630、 $p = 0.9832$ ）では、有意差は認められなかった（図 19-B,C）。続いて、治療効果毎の出力電流値間の検討では、Responder 群、Non-responder 群ともに有意差を認めた（ $p < 0.0001$ ）（図 20）。post hoc analysis では、Responder 群は全ての異なる 2 つの出力電流値間で有意差を認めた（Treatment dose vs Half dose： $p = 0.0006$ 、Treatment dose vs Zero dose： $p < 0.0001$ 、Half dose vs Zero dose： $p = 0.0008$ ）。一方、Non-responder 群では、Half dose と Zero dose の間のみで有意差を認めた（ $p < 0.0001$ ）。

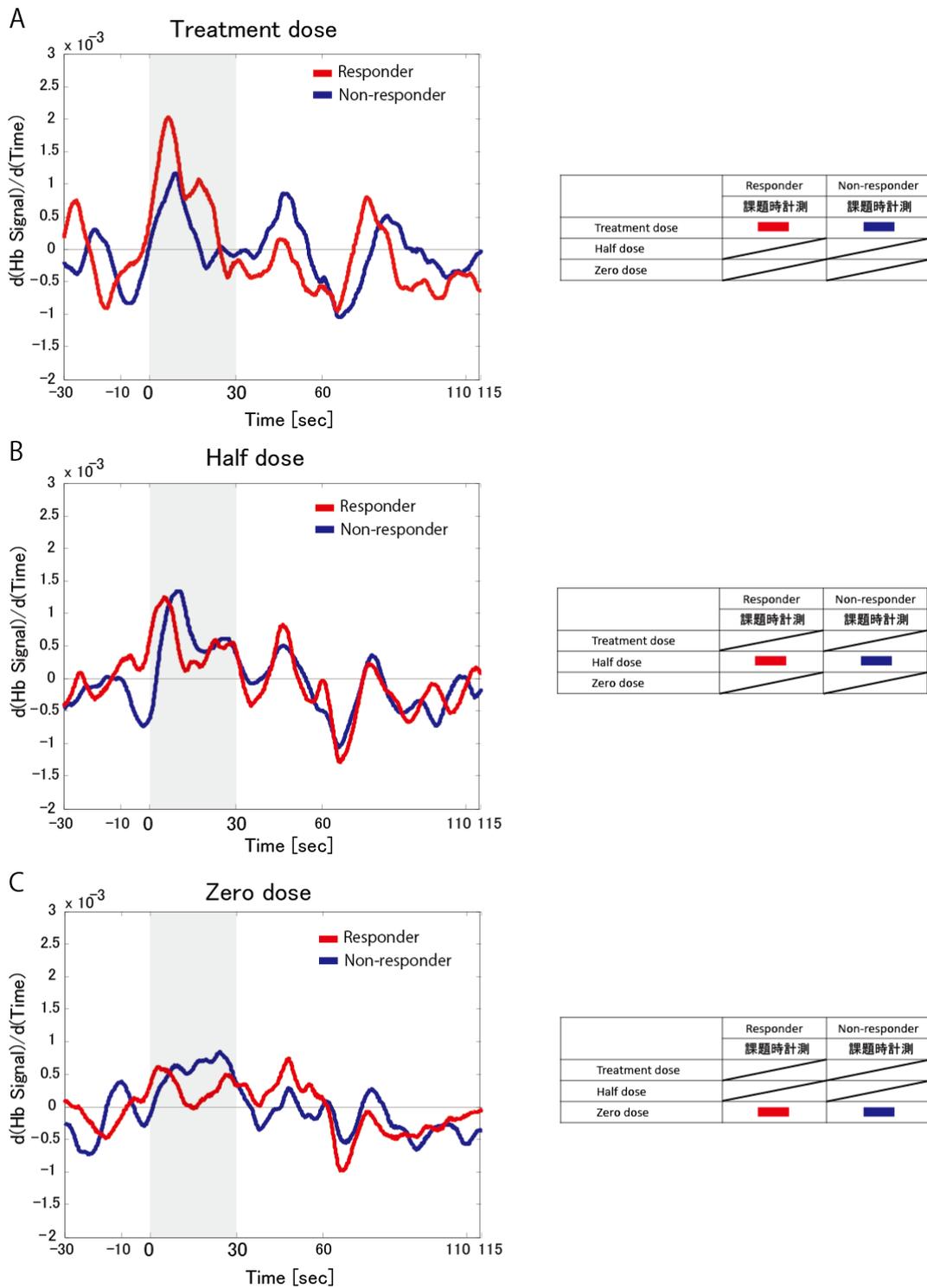


図 19 課題時の血流応答の立ち上がりの速さ（出力電流値別に表示）

A : Treatment dose の平均波形 B : Half dose の平均波形 C : Zero dose の平均波形

注：各チャンネルの血流応答から 0.1 秒毎の増加量を求め、10 秒移動平均波形を算出し、長期効果別に平均波形を示した。

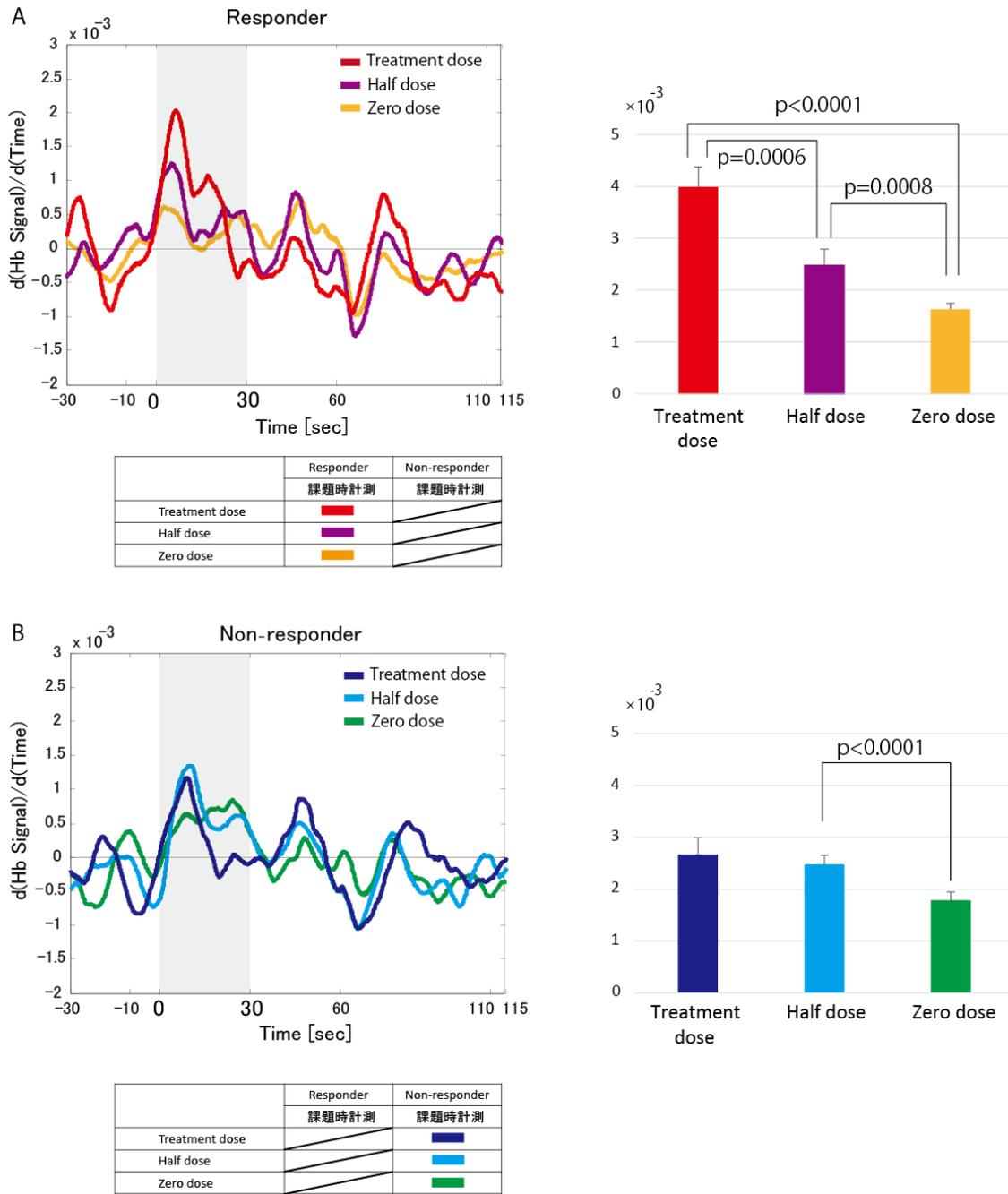


図 20 課題時の血流応答の立ち上がりの速さ (治療効果別に表示)

A : Responder 群の平均波形 B : Non-responder 群の平均波形 棒グラフは各出力電流値の平均の Peak 値、下に対応表を示す。

注 : 各チャンネルの血流応答から 0.1 秒毎の増加量を求め、10 秒移動平均波形を算出し、出力電流値別に平均波形を示した。

B. VNS のマグネットの使用状況と即時的・長期的効果の検討結果（研究②の結果）

1. VNS の長期的効果

本研究は部分てんかんの患者を対象としたため、部分発作は 39 症例すべてで認められた。二次性全般化発作はそのうちの 24 症例で認められた。部分発作 39 症例中 16 症例が Responder であった (Responder rate 41.0%)。一方、二次性全般化発作においては、24 症例中 15 症例が Responder であった (Responder rate 62.5%) (図 21)。

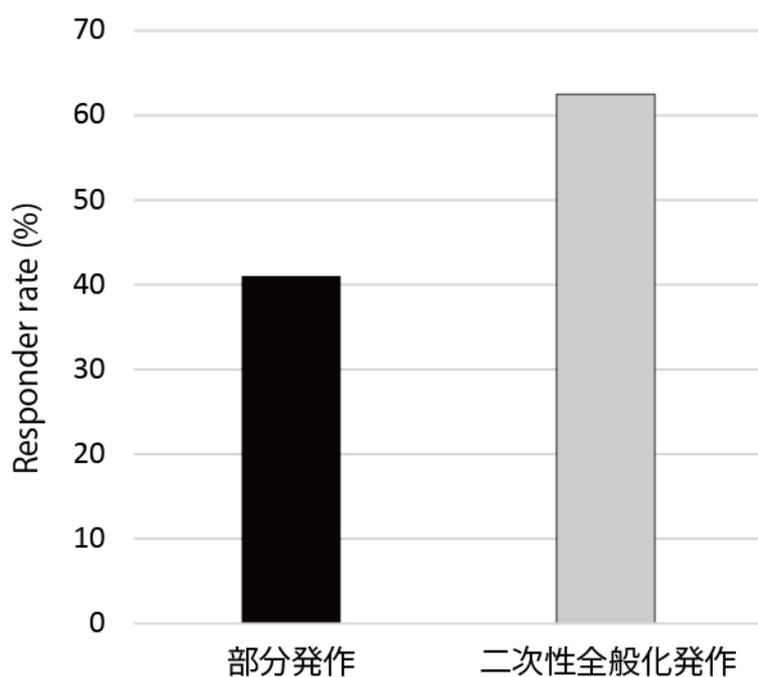


図 21 部分発作と二次性全般化発作の長期的効果(Responder rate)

2. マグネットの使用状況

マグネットを常時携帯していたのは、39 症例中 37 症例 (94.9%) であった。

残りの 2 症例の不携帯の理由は、1 症例は発作が消失しているためであり、もう

1 症例は発作の持続時間が非常に短いためであった。

マグネットを使用する事により何らかの即時的効果を実感できた症例は、

39 症例中 25 症例 (64.1%) であった。内訳は、「発作が軽くなる」 10 症例、「発

作後の回復が早い」 8 症例、「発作が軽くなり、かつ、発作後の回復が早い」 7

症例、「効果を感じない」 12 症例であった。

マグネットを使用するタイミングは、「前兆時もしくは発作開始直後の使用」

13 症例、「発作開始後の使用」 15 症例、「発作終了後の使用」 0 症例、「発作

とは無関係の使用」 9 症例、「使用しない」 2 症例であった。

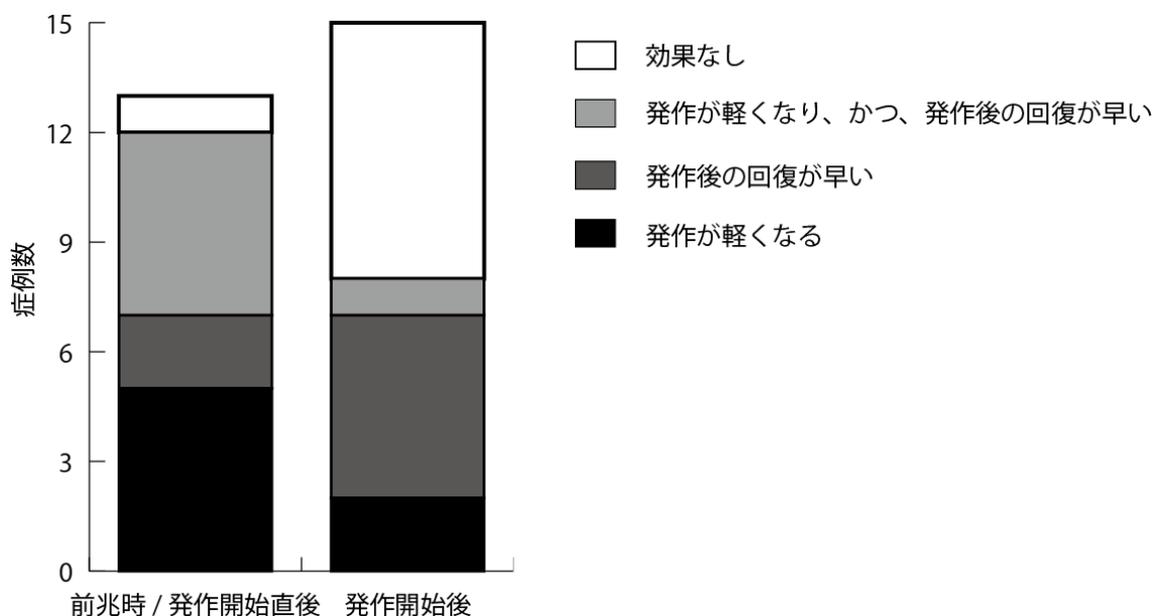


図 22 マグネットを使用するタイミングと即時的効果の内訳

縦軸は症例数を示す。

前兆時/発作開始直後の使用：発作が軽くなる（5 症例）、発作後の回復が早い（2 症例）、発作が軽くなり、かつ、発作後の回復が早い（5 症例）、効果なし（1 症例）。以下同じ順序で症例数を示す

発作開始後：2 症例、5 症例、1 症例、7 症例。

前兆時/発作開始直後：前兆時もしくは発作開始直後にマグネットを使用

発作開始後：発作開始後にマグネットを使用

3. マグネットを使用するタイミングと即時的効果の関係

マグネットを使用するタイミングと即時的効果の有無で検討を行った。即時的効果を評価するためには、マグネットを使用する主なタイミングが発作の前後であることが必須であるため、①前兆時もしくは発作開始直後に使用、②発作開始後に使用、③発作終了後に使用 を対象とした。④発作とは無関係に使用 は対象から除外した。③発作終了後に使用する症例はいなかった。

即時的効果を示した症例は、①前兆時もしくは発作開始直後に使用した 13 症例のうち 12 症例 (92.3%) であり、②発作開始後に使用した 15 症例のうち 8 症例 (53.3%) であった (図 23)。マグネットを使用するタイミングと即時的効果の有無は、有意な関連を示した ($p = 0.0377$ 、Fisher's exact test)。

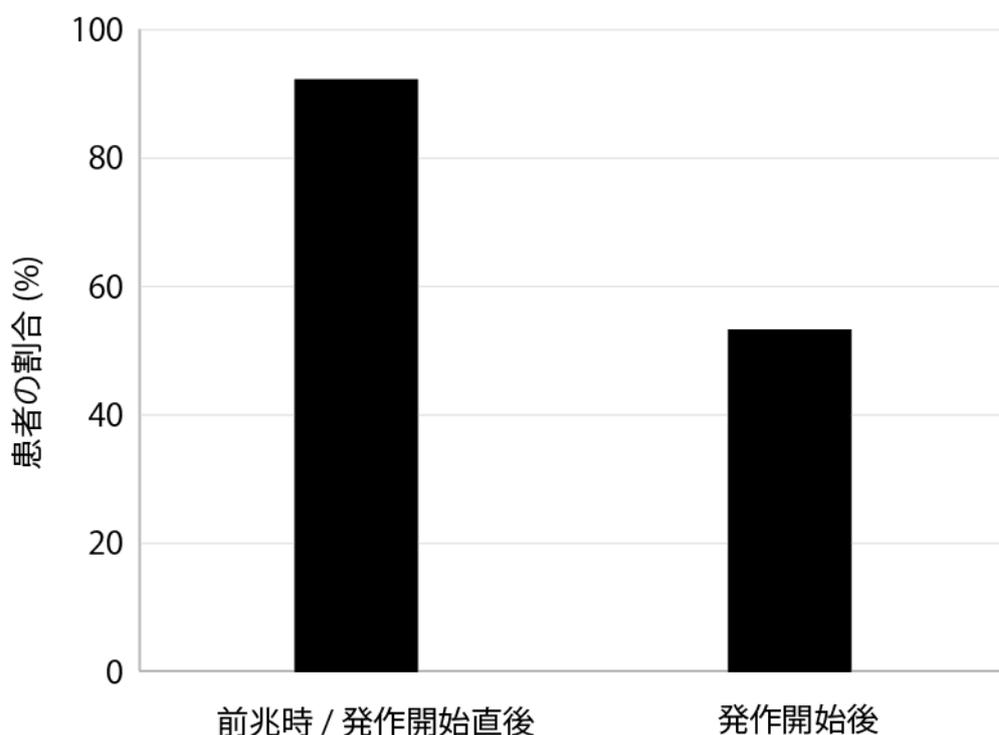


図 23 マグネットを使用するタイミングと即時的効果を示した患者の割合
 即時的効果を示した患者の割合は、前兆時もしくは発作開始直後のマグネットの使用で 92.3%、発作開始後のマグネットの使用で 53.3%であった。

4. マグネットを使用するタイミングと長期的効果の関係

長期的効果は、発作抑制効果（発作頻度が 50%以上減少したかどうか）により Responder と Non-responder に分け、マグネット使用のタイミング別に Responder rate で示した。また、上述の即時的効果とは異なり、効果を治療開始前後の発作頻度の推移で判定するため、発作間欠期のマグネットの使用である ④発作とは無関係に使用する を含めて検討した。部分発作と二次性全般

化発作は、二次性全般化発作に対する抑制効果には部分発作とは異なる機序が含まれる可能性を考慮して、分けて検討を行った。

部分発作の **Responder rate** は、①前兆時もしくは発作開始直後に使用した群で 61.5% (8 例/13 例:以下数値のみ記載)、②発作開始後に使用した群で 13.3% (2/15)、④発作とは無関係に使用した群で 55.6% (5/9) であった (図 24-A)。マグネットを使用するタイミングと長期的効果の有無は、有意な関連を示した ($p = 0.0171$ 、Fisher's exact test)。さらに、post hoc analysis において、有意な関連は①群と②群の間で示された ($p = 0.0163$)。

二次性全般化発作の **Responder rate** は、①前兆時もしくは発作開始直後に使用した群が 100% (9/9)、②発作開始後に使用した群が 36.4% (4/11)、④発作とは無関係に使用した群が 33.3% (1/3) であった (図 24-B)。二次性全般化発作においても部分発作と同様に、マグネットを使用するタイミングと長期的効果の有無は、有意な関連を示した ($p = 0.0028$ 、Fisher's exact test)。Post hoc analysis において、有意な関連は、①群と②群の間で示された ($p = 0.0047$)。なお、二次性全般化発作を伴う症例においては、発作と無関係にマグネットを使用する症例が極端に少ない結果であった。

部分発作、二次性全般化発作いずれにおいても、前兆時もしくは発作開始直後にマグネットを使用することが、良好な長期的効果と関連していることを

示す結果であった。

一方で、部分発作と二次性全般化発作ともに、①前兆時もしくは発作開始直後に使用した群と④発作とは無関係に使用した群の間には有意な関連は認めなかった。

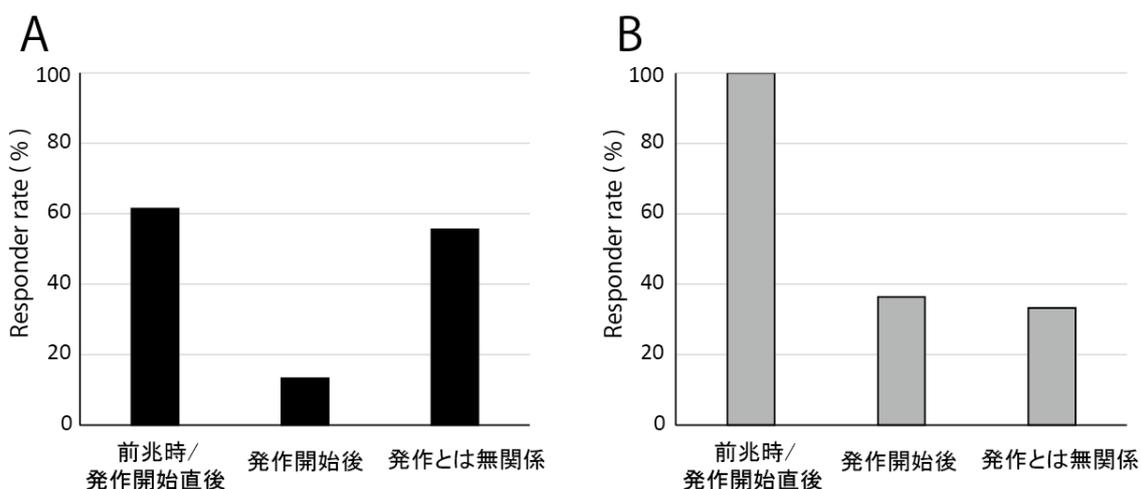


図 24 マグネットを使用するタイミングと長期的効果 (Responder rate)

A : 部分発作 B : 二次性全般化発作

発作とは無関係 : 発作とは無関係にマグネットを使用

5. 前兆の有無と発作抑制効果

発作早期にマグネットを使用することが良好な長期的効果と関連したことは、前兆があること自体が良好な長期効果と関連していることを反映している可能性があるため、前兆の有無と長期的効果の関係を調べた。

部分発作を認める 39 症例のうち 19 症例で前兆を自覚し、二次性全般化発

作を伴う部分発作を認める 24 症例のうち 12 症例で前兆を自覚した。

部分発作における前兆自覚群での Responder rate は 47.4% (9/19)、非自覚群での Responder rate は 35.0% (7/20) であった (図 25-A)。前兆自覚の有無と長期的効果の有無に関連は見られなかった。

二次性全般化発作における前兆自覚群での Responder rate は 83.3% (10/12)、非自覚群での Responder rate は 41.7% (5/12) であった (図 25-B)。前兆自覚の有無と長期的効果の有無に関連は見られなかった。

前兆を自覚するにも関わらず、マグネットを前兆時もしくは発作開始直後に使用しない症例が 6 症例認められた。前兆を自覚する症例のみを母集団として追加で検討した。部分発作における前兆時もしくは発作開始直後に使用する群の Responder rate は 61.5% (8/13) で、発作開始後 及び、発作とは無関係に使用する群の Responder rate は 16.7% (1/6) であった (図 25-C)。一方、二次性全般化発作では、前兆時もしくは発作開始直後に使用する群の Responder rate は 100% (9/9) で、発作開始後 及び、発作とは無関係に使用する群の Responder rate は 33.3% (1/3) であった (図 25-D)。

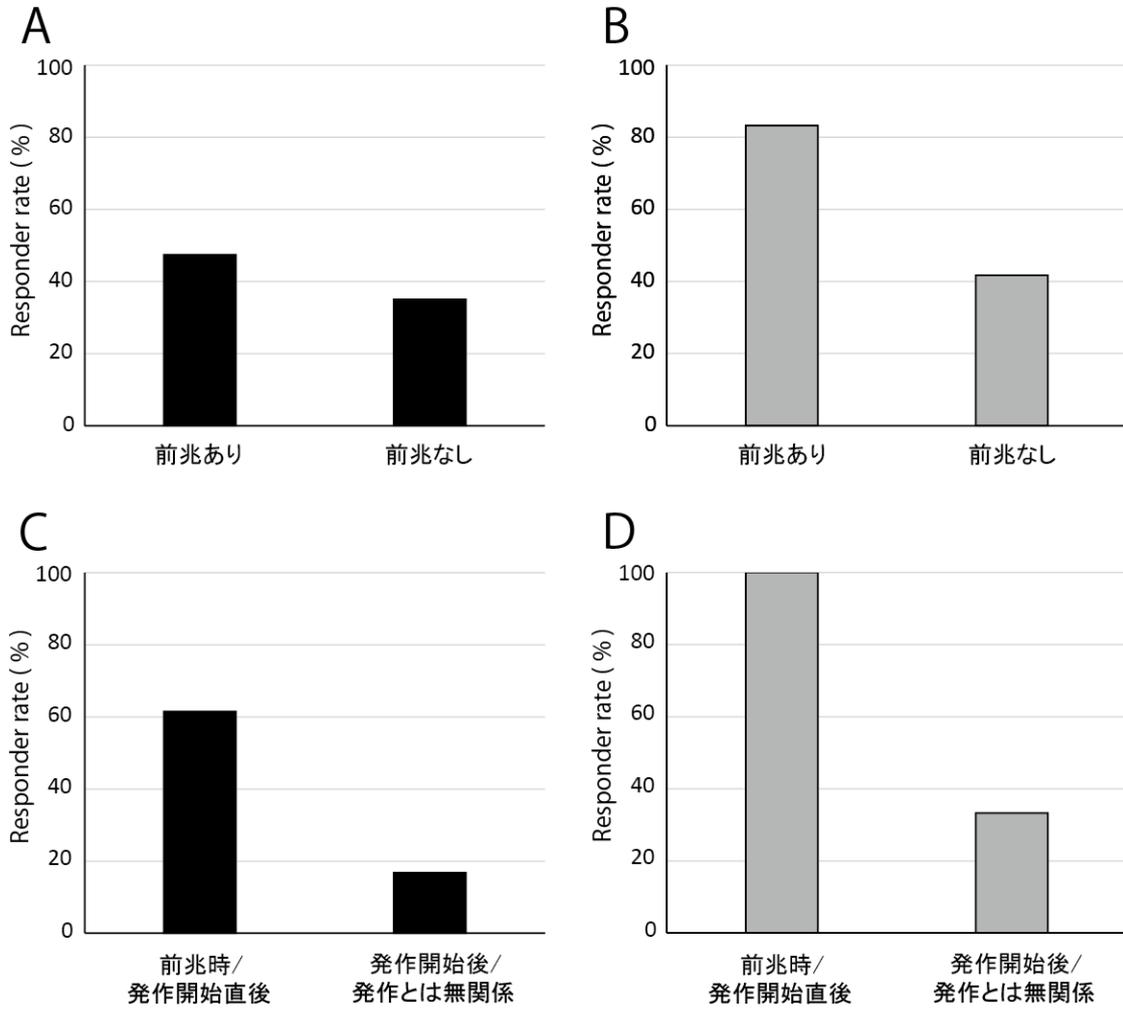


図 25 A、B：前兆自覚の有無と長期的効果（Responder rate）

C、D：前兆を自覚する症例を母集団として、マグネットを使用するタイミングと長期的効果（Responder rate）

黒の棒グラフ：部分発作、灰色の棒グラフ：二次性全般化発作

VI. 考察

A. 本研究結果のまとめ

1. VNS の即時的血流応答と VNS の治療効果に関して（研究①の結果）

VNS 刺激による脳血流応答を NIRS で計測した。VNS 刺激に合わせて VF 課題を行った場合（課題時）、VF 課題を行わなかった場合（安静時）、に分けて計測を行った。その結果を、VNS による Responder 群と Non-responder 群で比較した。前頭部の 11 チャンネルの解析において、安静時計測では、VNS 刺激による血流応答は乏しく、長期効果の有無で血流応答に有意な差は見られなかった。一方、課題時計測では Treatment dose において Responder 群は、Non-responder 群と比較して、有意に強い血流応答を示し、他の 2 段階の dose では有意差を認めなかった。また Responder 群においては、出力電流値が高いほど大きな血流応答を示した。さらに、血流応答の立ち上がりの速さも出力電流値が高いほど速やかな応答を示した。一方で、Non-responder 群では、出力電流値による血流応答の大きさに有意差を認めなかった。

2. VNS のマグネットの使用状況と即時的・長期的効果に関して(研究②の結果)

VNS 治療中の患者に対してマグネットの使用状況調査を行い、マグネットを使用するタイミングが即時的効果(1回の発作に対する効果)・長期的効果(発作頻度が50%以上低下したかどうか)に与える影響を検討した。マグネットを常時携帯している症例は、94.9%であった。また、マグネットによる即時的効果は、64.1%の症例で見られた。

前兆時もしくは発作開始直後のタイミングにマグネットを使用する群は、発作開始後に使用する群と比較して、即時的効果を示した症例の割合が有意に高かった。一方、長期的効果を示した症例の割合は、部分発作・二次性全般化発作いずれにおいても、前兆時もしくは発作開始直後にマグネットを使用する群で、発作開始後に使用する群より有意に高かった。

B. VNS の即時的血流応答と VNS の治療効果に関する考察（研究①に関する考察）

1. 課題時計測における血流応答の大きさと VNS 刺激強度との関係

本研究における最も特筆すべき結果は、VNS 刺激に合わせて VF 課題を行った場合に、Responder 群で VNS 刺激強度が増すとともに有意に血流応答が増大した点である。このような、刺激強度に依存した血流応答の増大は、VNS の刺激が皮質の血流応答を起こしているという因果関係を支持する結果である。興味深いことに、Non-responder 群においてはこのような刺激強度に依存した血流応答の違いは見られなかった。以上より、VNS 刺激は前頭葉の脳血流応答を引き起こしていることが示唆され、その脳血流応答が長期効果と関連している可能性が示された。尚、VNS 刺激なし（Zero dose）の条件では、Responder 群と Non-responder 群とで血流応答に差は見られなかったことから両群は VNS 刺激がない条件での課題に対する応答は同等であると考えられる。

2. 課題時計測における血流応答の立ち上がりの速さと VNS 刺激強度との関係

VNS 刺激による血流応答という因果関係を考察するにあたり、VNS 刺激と血流応答の時間的關係は重要である。本研究では、VNS 刺激と課題の開始が同時であるため、得られた血流応答がどちらの刺激に対して起こっているかを区別することは難しい。しかし、興味深いことに、本研究では VNS 刺激の強度を変化させることにより血流応答の立ち上がりの速さが変化した。すなわち、刺激強度が強いほど、血流応答が速くなるという現象が観察された。このように、VNS 刺激が先行し、これによって生じる脳血流応答が刺激の強さによって時間的に修飾されるという関係は、VNS 刺激と血流応答の因果関係を 1.とは別の形で支持する。このような VNS 刺激と血流応答の時間的な関係は、Responder 群のみでみられ、Non-responder 群では、VNS の刺激強度に依存した立ち上がりの速さの増加は見られなかった。

3. VNS 刺激により前頭葉の血流変化が生じることの蓋然性について

序文で示した通り、先行研究において、迷走神経の求心性線維の多くは、両側の孤束核へ投射され¹¹⁴、各神経核を介して^{115 116}、最終的に大脳皮質^{117, 118}へ至ると報告されている。

我々は、VNS の刺激による即時的な効果発現の機序を解明すべく、ラットの VNS 留置モデルを用いた実験を行い、VNS 刺激が発作間歇期の大脳皮質の高周波帯域の位相を同期化することを示した⁴³。一方、fMRI の研究において、大脳皮質の高周波帯域の活動は同領域の血流と相関することが示されている⁵⁶。つまり、VNS の刺激は、大脳皮質の高周波活動を介した局所脳血流に影響を与える可能性が示唆される。

さらに、VNS の血流応答に関する一部の先行研究においても、VNS 刺激により前頭葉や側頭葉などの大脳皮質にも血流変化が起きると報告している^{31, 37, 57, 58, 62, 119}。

以上のことから、VNS 刺激が前頭葉の血流変化を引き起こすという仮説は、生物学的妥当性や先行研究の結果と照らし合わせても矛盾を生じるものではない。

4. 難治性うつ病における VNS の作用機序との類似性

序文で示した通り、欧米で行われた VNS の大規模研究の結果から^{3-5, 8}、難治性てんかんに対する VNS の効果は、てんかん発作の緩和のみならず、情動・気分障害の改善などの付随的な効果も示した¹⁹⁻²⁴。その付随する効果が臨床応用され、VNS は難治性うつ病に対しても保険適用となっている。先行研究では、うつ病患者は、前頭葉の血流が低下した状態であり^{45, 46, 81}、難治性うつ病に対する VNS 刺激は、前頭葉の血流の増加をもたらすと報告されている⁴⁷。すなわち、難治性うつ病における VNS の作用機序は、前頭葉の血流改善を介したものであることが示唆される。本研究で難治性てんかん患者に対する VNS 刺激が前頭葉の血流増加を示したことは、難治性うつ病における VNS と共通の作用機序が存在する可能性を示唆する。ただし、うつ病においては、血流増加による改善が報告されているのに対して、てんかん発作の抑制効果と血流増加の因果関係は直接示されたわけではない点に注意を要する。てんかんは脳の電氣的挙動により生じていることを考慮すると、てんかん発作に対する VNS の効果は大脳皮質における電氣的な変化のみで発揮されており、血流変化はこれに付随した二次的な変化である可能性が否定できない。

5. 難治性てんかん患者を対象とした本研究における VF 課題の妥当性

VNS 刺激の無い課題時計測では、長期的効果の有無に関係なく課題に伴う血流増加がみられた。精神疾患患者や健常者を対象とした VF 課題を用いた先行研究^{120, 121}と同様に典型的な血流の賦活がみられ、本研究の対象である難治性てんかん患者においても先行研究でみられた VF 課題による前頭葉の血流応答が観察されることが確認された。すなわち、VF 課題は、難治性てんかん患者における前頭葉の血流変化を観察するうえで、妥当な課題であったと考える。

6. 言語機能の側方性による VF 課題時の血流応答の影響に関して

本研究で VF 課題を施行した 12 症例のうち、10 例は右利き、2 例は左利きであった。右利きでは、言語機能は左半球に 96%、右半球に 4%と圧倒的に左半球に側方化していると考えられている¹²²。一方、左利きでは、左半球に 70%、右半球に 15%、両半球に 15%と、左半球に多いものの、右利きとは異なっている。したがって、Wada test¹²³⁻¹²⁵による確認は行っていないが、本研究の対象患者の大部分は、左が言語優位半球と考えられる。これが、VNS 刺激に影響した可能性について下記のように考察する。

VF 課題時の NIRS 計測において、前頭葉外側弁蓋部にチャンネルを配置した研究報告では、左半球に配置したチャンネルが右半球と比較して有意に賦活していることが示されている^{126, 127}。しかし、前頭葉の前方にチャンネルを配置した研究報告では、賦活の程度に左右差は示されていない¹²⁸。すなわち、言語野に関連する前頭葉外側弁蓋部のチャンネルでの計測では賦活に左右差が出現し、言語野に関連の無い前頭葉の前方のチャンネルでの計測では、賦活に左右差が出現しないことになる。本研究で解析の対象としたチャンネルは、前頭葉の前方に配置した 11 チャンネルである。この 11 チャンネルのうち、最も外側に位置するチャンネルと言語野に対応するチャンネルまでは、最低でも 3 cm 以上離れている。したがって、今回解析に用いた前頭部の 11 チャンネルにおいては、言語機能の側方性の影響は無視できると考えられる。

7. 血流応答の立ち上がりの速さの意義に関して

NIRS 計測で得られるデータから、条件に対する賦活の程度を表す指標は、積分値、初期賦活、重心値、反応のピークの 4 つが報告されている^{77, 109, 110}。積分値は賦活の大きさを表す指標であり、残りの 3 つは、賦活反応における時間的要素を含んだ指標である。本研究では、賦活の大きさの指標である積分値

と、時間的要素を含んだ指標である立ち上がりの速さを用いた。立ち上がりの速さは、条件に対する初期応答の反応性を示し、先行研究で用いられている初期賦活の概念と共通する部分があり、時間分解能が高い NIRS の特徴を生かした指標である。つまり、この立ち上がりの速さの違いは、刺激に対する血流応答の反応性の違いを意味し、ひいては、GABA 作動性抑制性介在神経の VNS 刺激に対する反応性の違いを反映する可能性がある。この考え方に基づくと、VNS の刺激条件である on-time と off-time を個別に設定することで発作抑制効果の向上を図れる可能性がある。前述の VNS の刺激条件 (on-time と off-time) は、P46 の「2. VNS の刺激条件」の記載の通り、治療を継続する中で変更を行っている。

課題時計測の Treatment dose の結果では、Responder 群は Non-responder 群と比較して、速やかな血流応答を認めた。この Treatment dose の計測結果は、各患者が NIRS 計測時点で治療に用いている出力電流値での結果であり、実臨床の VNS 効果を考慮するうえで重要である。この出力電流値レベルでは、Responder 群の on-time は Non-responder 群のそれよりも短時間の on-time 設定で効果を発揮できる可能性が考えられる。さらに、Responder 群の立ち上がりの速さは、刺激強度依存性の反応を示した。そのことは、刺激強度に合わせた on-time の設定が可能であることを意味する。このような、on-time の設定条

件の変更と、それに合わせて off-time の設定を変更することで、刺激を繰り返す間隔を調整し、刺激装置の電源消費を抑制しながら、発作抑制効果の向上が期待できる。

8. NIRS 計測条件の妥当性に関して

本研究の NIRS 計測条件は、1 回の計測に対して 1 回の賦活課題で行った。言語流暢性課題は、前頭葉を解析の対象とした NIRS 研究で最も多く使用されている課題である¹²⁹。言語流暢性課題は、特殊な機材を必要とせず、短時間で行え、複数回の検査データを加算平均するのではなく、1 回の検査データのみで、十分な信頼性・再現性が確保されているからである^{77, 130-132}。

健常成人 12 例を対象とした 1 週間毎の計 4 回の計測において、4 回の計測を通して、血流変化量に有意な差を認めず再現性が確認された¹³⁰。さらに、健常成人 20 例を対象とした 2 か月後の再現性も確認されている¹³¹。また、福田らは、アーチファクト混入などの理由により再計測が必要な場合には、同一課題による賦活反応の減弱効果を考慮して、計測間隔を 10 分程度とる必要があることを推奨している⁷⁷。

本研究では、以上の報告に基づき、1 回の計測に対して 1 回の賦活課題を用

い、異なる 3 段階の言語流暢性課題の計測間隔を概ね 10 分程度確保した。認知機能障害のある患者を含む研究であるため、加算回数を増やすことや計測時間をかけることが難しい。以上のことから、本研究で用いた計測条件は妥当であると考えられる。

9. 安静時計測において有意な血流応答の差がみられなかった理由について

課題時計測の血流応答とは対照的に、安静時計測の血流応答は、長期効果の有無、刺激強度の違い等、すべての検討において統計学的に有意差を認めなかった。その理由として、①刺激が大脳皮質の活動には影響しているものの、血流応答に結びついていない、②血流応答はあるものの、微弱であるために NIRS の検出限界を下回った、③対象とした脳皮質領域は反応せず、別の皮質領域が反応していた、④そもそも皮質に刺激が及ばない、等の可能性が考えられる。

①に関して、VNS の即時的な脳血流応答を調べた報告は少ないが、fMRI を用いた研究^{59, 60, 133-137}では、前頭葉、側頭葉、頭頂葉の一部の皮質における血流変化が報告されていることから、皮質における血流応答があることは否定できない。ただし、PET を含めた長期的な血流応答に関する研究の多くが基底

核における血流変化を中心としており、皮質における血流変化は微弱である可能性がある^{37, 38, 62}。したがって、②に示すように、皮質における微弱な血流応答が NIRS で捉えられなかった可能性がある。前述した fMRI の報告では、前頭葉の血流変化は皮質から皮質下とされており、血流応答が NIRS で捉えられる至適深度よりも深部で起こっていることが示唆され、②の可能性が支持される。これを検証するためには、加算平均法を用いて信号対雑音比を改善する必要があると考えられる。本研究では、繰り返し計測を行った場合の応答の減衰の影響が強いと判断し、加算を行わなかった。健常者を対象とした研究ではないので、困難であるが、複数回の計測を行うなどの手段で克服できるかもしれない。

③に関しては、うつ病における血流反応性の低下が前頭葉を中心に起こっていることを考慮すると、側頭葉や後頭葉での血流変化が起こっている可能性は低いと考えられる。しかし、本研究の対象外であるため別途検証が必要である。④については、我々の先行研究を含めて VNS 刺激が脳波変化を起こす報告がいくつかあり^{43, 138 139}、全く皮質に影響していない可能性は低いと考えられる。

10. 本研究の意義

本研究で見られた、VNS 刺激による前頭葉の血流応答が長期効果発現に必要なかどうかで、本研究の意義が異なる。すなわち、①血流応答が長期効果発現に必要である、②血流応答は、長期効果発現には不要な付随的な反応である、の 2 通りの可能性がある。

①の場合には、うつ病と同様に血流応答を介して、てんかんに対する長期的効果が発現されると考えられる。本研究では VNS 刺激に同期した VF 課題時の血流を計測したが、日常生活においても VNS 刺激と同期した認知活動は常に起こっている。このときの前頭葉の血流増加の蓄積がてんかんに対する長期効果を引き起こすという考え方である。したがって、NIRS を用いたニューロフィードバックによる血流改善を図ることで、VNS の治療効果を高められる可能性がある。ニューロフィードバックは、当初、難治性てんかん患者を対象に脳波の周波数を随意的にコントロールする訓練をすることで、平均 70%の発作減少率を認めたことから注目を集めた技術である¹⁴⁰。近年、NIRS を用いたニューロフィードバックが注目を集め、精神疾患や脳卒中後のリハビリテーションで治療を目的とした様々な研究が行われている^{79, 80, 141, 142}。今回、我々の研究では、Responder 群は、Non-responder 群と比較して VNS 刺激中に課題を行うこ

とにより強い血流応答を示した。課題時に強い血流応答を示すことが VNS 効果の増強につながると仮定すると、ニューロフィードバック訓練を用いることで、VNS の発作抑制効果の向上が期待できる。

②の場合に想定されるのは、VNS 刺激は脳血流を介さずに長期効果を発現する機序であり、VNS 刺激による皮質への電氣的影響が作用の主体である。すなわち、脳血流はその結果として生じているだけであり、①のようにフィードバックで前頭葉の血流を増加させることは、長期効果に寄与しない。この場合には、NIRS で計測する脳血流応答が VNS の治療効果予測因子として使用できる可能性がある。たとえば、VNS 植込み術をする前に、経皮的迷走神経刺激を用いた VF 課題による血流応答を計測することで植込み術後の長期効果を予測し得る。すなわち、経皮的迷走神経刺激により治療反応性のパターンを示されなければ、無効な装置植込みを回避することができる。

11. 本研究の課題

本研究はある慢性期の一時点での血流応答を計測した研究デザインであるため、血流応答そのものが長期的効果を引き起こしたかどうか（前項の①か②か）の因果性を検証することができない。これを克服するためには、VNS の治

療開始直後の計測と慢性期の計測を行い、長期効果の有無との関連を調べることが必要であり、今後の課題である。

てんかん焦点と脳血流の関連についても考察が必要である。発作間歇期の局所脳血流低下領域や発作時の局所脳血流上昇領域はてんかん焦点を診断するうえで重要な所見である^{48, 50-52}。しかし、焦点の局在の違いによって、局所脳血流変化領域と焦点との一致率は異なっている^{49, 143, 144}。このように、てんかん焦点の局在の違いによって異なる脳血流動態を示すことから、焦点が異なる患者間で前頭葉の血流反応にも違いが存在する可能性がある。しかし、本研究においては、全症例が多焦点性と診断され、焦点の局在別に患者群を分類して、VNS 刺激に伴う血流の反応性を解析することは困難であった。今後、単焦点性てんかんに対してVNS 治療を受けている患者を対象とした検討が必要と思われる。

また、本研究の対象患者には、側頭部の開頭手術を施行されている症例も多く含まれている。開頭の手術操作を受けた部分の NIRS の信号は、開頭の影響を少なからずも受けることから、手術操作を受けていない前頭部の血流応答のみを解析の対象とした。上述した通り、課題時計測においては、前頭葉の血流応答が、Responder 群と Non-responder 群との間に有意差を認めたが、安静時計測では、血流応答は乏しく有意差を認めなかった。側頭部チャンネルを含

めた解析により安静時計測においても有意な応答が得られる可能性がある。

さらに、本研究で用いた課題は言語課題であり、高度の認知機能を必要とし、知的水準の保たれた症例のみが対象となった。すべての難治性てんかん患者で施行が可能な、知的水準にとらわれない課題の開発が必要と考えられる。

C. VNS のマグネットの使用状況と即時的・長期的効果に関する考察（研究②に関する考察）

1. Responder rate に関する考察

本調査における Responder rate は 41.0%と既知の報告と比べてやや低い結果であった。Elliott らは、連続 436 例を平均 4.9 年観察し、Responder rate が 63.75%と報告している¹⁸。また、Englot らは、74 clinical studies を review し、Responder rate を 50.6%と報告している¹⁴⁵。これら報告では、VNS 治療抵抗性を示すことが多い部分発作の症例が少ないため、高い Responder rate を示したと推定される。大部分の症例が部分発作である E01-E05 study における Morris らの報告では、3 年間の観察期間で、Responder rate が 43.0%であったと報告している¹⁰。加えて、本研究は、部分発作のみを対象としただけでなく、開頭術後の症例が 18 例（46.2%）含まれた。これらは、開頭手術でも抑制されなかった症例であり、薬剤抵抗性てんかんの中でもきわめて治療抵抗性の高い患者群であり、Responder rate 低下に関与したと考えられる。

2. マグネット使用のタイミングと即時的効果の関係について

発作開始の早い段階にマグネットを使用する群では、良好な即時的効果を示した。発作開始早期の VNS 刺激は、てんかん焦点から起始する異常波が広範囲に波及するのを速やかに抑制するという理論的な考察と矛盾しない結果である。ラットを用いた動物実験においても、発作開始 3 秒未満に VNS 刺激をすることで、その発作の持続時間が短縮し、発作開始 4 秒以降の VNS 刺激ではそのような良好な効果は示さなかったとする報告がある¹³⁸。

3. マグネット使用のタイミングと長期的効果の関係について

発作開始早期にマグネットを使用する群では、部分発作と二次性全般化発作のいずれにおいても、良好な長期的効果を示した。特に、二次性全般化発作では、発作開始早期にマグネットを使用する群の **Responder rate** が 100%であるのに対して、発作開始後や発作間欠期にマグネットを使用する群の **Responder rate** は約 30%と大きな差を認めた。二次性全般化発作では、発作開始早期に VNS 刺激を与えることが、長期的効果を得るうえで重要な要素である。

部分発作はてんかん焦点周辺に異常波が留まるもの発作であるのに対して、

二次性全般化発作では部分発作の異常波が焦点に留まらずに広範囲に広がり、両側大脳半球に波及する。VNS を発作早期に使用することで二次性全般化発作に抑制的に作用することは、大脳皮質全体に保護的に働くと考えられる。引いては頻繁な二次性全般化発作による二次性てんかん原性の獲得にも抑制的に働いている可能性がある。

一方で、部分発作においては、発作開始早期にマグネットを使用する群と発作間欠期に使用する群で **Responder rate** に差がみられなかった。部分発作には、発作が短く、頻度が多い症例も含まれる。したがって、発作早期と判断しても発作自体がすでに頓挫しつつある場合や、発作とは無関係のマグネット使用がたまたま発作開始早期に作用した場合などが多く含まれると考えられる。このような使用タイミングに関する聴取内容の不均一性が **Responder rate** に影響した可能性がある。また、小さい発作が周囲の脳に及ぼす影響は小さく、繰り返しても同部位のてんかん原性の増強や周囲のてんかん原性の拡大にはつながりにくいと考えられる。このような二次性全般化発作との性質の違いにより、一回一回の即時的効果が **Responder rate** に反映されなかった可能性がある。

4. 即時的効果と長期的効果の関係について

即時的効果と長期的効果のどちらにおいても、発作開始早期にマグネットを使用する群で良好な効果を示した。即時的効果と長期的効果の関連を調べるために、即時的効果と長期的効果の有無を、Fisher's exact test を用いて統計解析を行ったが、有意差は認められなかった ($p = 0.7235$)。前述の理由で、部分発作に対する即時的効果が長期的効果に反映されにくいことを反映した可能性がある。Boon らは、即時的効果を示した症例の半数が長期的効果を示したと報告しており¹⁰⁰、さらなる検討を要する。

5. 本研究の意義と限界、今後の展望

今回の調査では、すべての対象者がすべての発作に対して magnet mode を使用しているわけではなく、かつ、すべての発作で同じタイミングで使用しているわけではない。また、マグネット使用による効果も実際にはきわめて多岐にわたる。そのような多様な使用状況および効果について、我々が用意した選択肢からもっとも当てはまる回答を患者、家族、介護者が選択したものである。したがって、本検討には多くの情報バイアスが含まれる。診療録による情報の

補完を行ってはいるが、結果の解釈には注意が必要である。しかし、その中でも、二次性全般化発作に対する早期のマグネット使用と良好な長期的効果の関連は有意差を持って強く示唆された。二次性全般化発作が軽減することは日常生活レベルに直結するため、患者および家族にとって極めて重要である。二次性全般化発作に対して早期にマグネットを使用することが長期的効果を高める可能性を示し、最適なマグネットの使用方法を患者、家族に提示する根拠となりうる点で本研究の意義があると考ええる。

発作開始早期の VNS 刺激が発作に対して抑制的に働くことから、発作が始まるタイミングを刺激発生装置が自動判定し、速やかに VNS 刺激を発生させる system が開発されることで、発作の即時的効果と長期的効果も期待でき、さらには、患者の QOL の向上につながる可能性を秘めていると思われ、早急の普及が必要と考えられる。

VII. 結論

研究①では、VNS 刺激による前頭葉の血流変化と VNS の長期的な発作抑制効果の関連を検証するため NIRS を用いて前頭葉の血流応答を調べた。長期的な発作抑制効果を示す群では、言語課題に合わせた VNS 刺激は、刺激強度が増すとともに有意に前頭葉の血流応答を増大させ、さらに、立ち上がり速さも有意に増大させた。一方、長期的な発作抑制効果を示さない群では、刺激強度に依存した血流応答は観察されなかった。すなわち、VNS 刺激は前頭葉の脳血流応答を引き起こしていることが示唆され、さらに、その脳血流応答が長期的な発作抑制効果と関連している可能性が示された。

研究②では、発作に対して VNS 刺激をするタイミングと即時的効果・長期的効果の関連を分析した。発作開始早期にマグネットを使用することと即時的効果・長期的効果の関連が示された。特に、二次性全般化発作に対する発作開始早期のマグネットの使用と良好な長期的効果が強く関連していた。患者の QOL を著しく損なう二次性全般化発作に対してマグネットの有効性が示された。

VIII. 謝辞

本研究の機会を与えて下さり、ご指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学教授・斉藤延人先生に深く感謝いたします。研究の草案から論文執筆に至るまで、研究についての具体的なご指導を賜りました東京大学医学部脳神経外科助教・國井尚人先生に深く感謝いたします。本研究の遂行にあたり臨床・研究両面で直接的なご指導・ご助言を賜りました自治医科大学脳神経外科教授（元東京大学医学部脳神経外科准教授）・川合謙介先生に深謝いたします。研究の具体的な技術のご指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科内科学専攻病態診断医学講座・湯本真人先生、NTT 東日本関東病院脳神経外科医長（元東京大学医学部脳神経外科）・松尾健先生に心より感謝いたします。機器に関する技術的支援やデータの解析方法にご協力いただきました日本光電工業株式会社・森真理子様と初鹿智秋様、株式会社日立メディコ・鈴木昭彦様に深謝いたします。

最後に、研究生活を支えてくれた妻めぐみ、長女りつか、長男昂幸に心より感謝したいと思います。

IX. 引用文献

1. Kwan, P. and M.J. Brodie, *Early identification of refractory epilepsy*. N Engl J Med. **342**(5): p. 314-9.2000
2. Kwan, P., et al., *Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. Epilepsia. **51**(6): p. 1069-77.2010
3. Ben-Menachem, E., et al., *Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group*. Epilepsia. **35**(3): p. 616-26.1994
4. Ramsay, R.E., et al., *Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group*. Epilepsia. **35**(3): p. 627-36.1994
5. George, R., et al., *Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group*. Epilepsia. **35**(3): p. 637-43.1994
6. The Vagus Nerve Stimulation Study Group, E.E., *A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizure. The Vagus Nerve Stimulation Study Group*. Neurology.1995
7. Salinsky, M.C., et al., *Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open-extension trial*.

- Vagus Nerve Stimulation Study Group*. Arch Neurol. **53**(11): p. 1176-80.1996
8. Handforth, A., et al., *Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial*. Neurology. **51**(1): p. 48-55.1998
 9. Labar, D., J. Murphy, and E. Tecoma, *Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group*. Neurology. **52**(7): p. 1510-2.1999
 10. Morris, G.L., 3rd and W.M. Mueller, *Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05*. Neurology. **53**(8): p. 1731-5.1999
 11. DeGiorgio, C.M., et al., *Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures*. Epilepsia. **41**(9): p. 1195-200.2000
 12. Andriola, M.R. and S.A. Vitale, *Vagus Nerve Stimulation in the Developmentally Disabled*. Epilepsy Behav. **2**(2): p. 129-134.2001
 13. DeGiorgio, C.M., et al., *Vagus nerve stimulation: analysis of device parameters in 154 patients during the long-term XE5 study*. Epilepsia. **42**(8): p. 1017-20.2001
 14. Ben-Menachem, E., *Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy*. Lancet Neurol. **1**(8): p. 477-82.2002
 15. Heck, C., S.L. Helmers, and C.M. DeGiorgio, *Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and*

- recommendations for use. Neurology. 59(6 Suppl 4): p. S31-7.2002*
16. DeGiorgio, C., et al., *Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. Neurology. 65(2): p. 317-9.2005*
 17. McHugh, J.C., et al., *Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. Epilepsia. 48(2): p. 375-8.2007*
 18. Elliott, R.E., et al., *Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. Epilepsy Behav. 20(1): p. 57-63.2011*
 19. Clark, K.B., et al., *Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. Nat Neurosci.1999*
 20. Elger, G., et al., *Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. Epilepsy Res. 42(2-3): p. 203-10.2000*
 21. Harden, C.L., et al., *A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. Epilepsy Behav. 1(2): p. 93-99.2000*
 22. Cramer, J.A., *Exploration of Changes in Health-Related Quality of Life after 3 Months of Vagus Nerve Stimulation. Epilepsy Behav. 2(5): p. 460-465.2001*
 23. Dodrill, C.B. and G.L. Morris, *Effects of Vagal Nerve Stimulation on Cognition and Quality of Life in Epilepsy. Epilepsy Behav. 2(1): p. 46-53.2001*

24. Chavel, S.M., M. Westerveld, and S. Spencer, *Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy*. *Epilepsy Behav.* **4(3)**: p. 302-9.2003
25. Orosz, I., et al., *Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A European long-term study up to 24 months in 347 children*. *Epilepsia.* **55(10)**: p. 1576-84.2014
26. Rush, A.J., et al., *Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study*. *Biol Psychiatry.* **58(5)**: p. 355-63.2005
27. Berry, S.M., et al., *A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression*. *Med Devices (Auckl).* **6**: p. 17-35.2013
28. Kuba, R., et al., *Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years*. *Seizure.* **18(4)**: p. 269-74.2009
29. Roosevelt, R.W., et al., *Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat*. *Brain Res.* **1119(1)**: p. 124-32.2006
30. Naritoku, D., *Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve*.1995
31. Garnett, E.S., et al., *Regional cerebral blood flow in man manipulated by direct vagal stimulation*. *Pacing Clin Electrophysiol.* **15(10 Pt 2)**: p. 1579-80.1992
32. Henry, T.R., et al., *Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy*. *Neurology.* **52(6)**: p.

- 1166-1166.1999
33. Ring, H.A., et al., *A SPECT study of the effect of vagal nerve stimulation on thalamic activity in patients with epilepsy*. *Seizure*. **9(6)**: p. 380-4.2000
 34. Van Laere, K., et al., *Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: SPECT activation study*. *J Nucl Med*. **41(7)**: p. 1145-54.2000
 35. Vonck, K., et al., *The mechanism of action of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: the current status*. *J Clin Neurophysiol*. **18(5)**: p. 394-401.2001
 36. Van Laere, K., et al., *Perfusion SPECT changes after acute and chronic vagus nerve stimulation in relation to prestimulus condition and long-term clinical efficacy*.2002
 37. Henry, T.R., et al., *Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. prolonged effects at high and low levels of stimulation*. *Epilepsia*. **45(9)**: p. 1064-70.2004
 38. Vonck, K., et al., *Thalamic and limbic involvement in the mechanism of action of vagus nerve stimulation, a SPECT study*. *Seizure*. **17(8)**: p. 699-706.2008
 39. Dedeurwaerdere, S., et al., *Small animal positron emission tomography during vagus nerve stimulation in rats: a pilot study*. *Epilepsy Res*. **67(3)**: p. 133-41.2005
 40. Morris, G.L., 3rd, *A retrospective analysis of the effects of magnet-activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy*. *Epilepsy Behav*. **4(6)**: p. 740-5.2003

41. Fisher, R.S., K.S. Eggleston, and C.W. Wright, *Vagus nerve stimulation magnet activation for seizures: a critical review*. Acta Neurol Scand.2014
42. Usami, K., et al., *Scalp-recorded evoked potentials as a marker for afferent nerve impulse in clinical vagus nerve stimulation*. Brain Stimul. **6**(4): p. 615-23.2013
43. Usami, K., et al., *Modulation of cortical synchrony by vagus nerve stimulation in adult rats*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. **2013**: p. 5348-51.2013
44. Bagary, M., *Epilepsy, consciousness and neurostimulation*. Behav Neurol. **24**(1): p. 75-81.2011
45. Dolan, R.J., et al., *Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. **55**(9): p. 768-73.1992
46. Videbech, P., *PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review*. Acta Psychiatr Scand. **101**(1): p. 11-20.2000
47. Conway, C.R., et al., *Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression*. Psychiatry Res. **146**(2): p. 179-84.2006
48. Hougaard, K., et al., *Regional cerebral blood flow in focal cortical epilepsy*. Arch Neurol. **33**(8): p. 527-35.1976
49. Duncan, R., et al., *Tc99m HM-PAO single photon emission computed tomography in temporal lobe epilepsy*. Acta Neurol Scand. **81**(4): p. 287-93.1990

50. 松田一己, *Mesial temporal sclerosis の病理と画像*. 臨床放射線. Vol. 44.1999
51. Jibiki, I., et al., *Regional relationships between focal hypofixation images in 123I-IMP single photon emission computed tomography and epileptic EEG foci in interictal periods in patients with partial epilepsy*. Eur Neurol. **31**(6): p. 360-5.1991
52. Harvey, A.S., et al., *Frontal lobe epilepsy: clinical seizure characteristics and localization with ictal 99mTc-HMPAO SPECT*. Neurology. **43**(10): p. 1966-80.1993
53. Wang, X.J., *Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition*. Physiol Rev. **90**(3): p. 1195-268.2010
54. Schindler, K., C.E. Elger, and K. Lehnertz, *Increasing synchronization may promote seizure termination: evidence from status epilepticus*. Clin Neurophysiol. **118**(9): p. 1955-68.2007
55. Anenberg, E., et al., *Optogenetic stimulation of GABA neurons can decrease local neuronal activity while increasing cortical blood flow*. J Cereb Blood Flow Metab. **35**(10): p. 1579-86.2015
56. Kunii, N., et al., *Characteristic profiles of high gamma activity and blood oxygenation level-dependent responses in various language areas*. Neuroimage. **65**: p. 242-9.2013
57. Henry, T.R., et al., *Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation*. Epilepsia. **39**(9): p. 983-90.1998
58. Vonck, K., et al., *Acute single photon emission computed tomographic*

- study of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. Epilepsia. 41(5): p. 601-9.2000*
59. Bohning, D.E., et al., *Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronized blood oxygenation level-dependent functional MRI. Invest Radiol. 36(8): p. 470-9.2001*
 60. Narayanan, J.T., et al., *Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study. Epilepsia. 43(12): p. 1509-14.2002*
 61. Barnes, A., et al., *Investigation into the mechanisms of vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy, using 99mTc-HMPAO SPET brain images. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 30(2): p. 301-5.2003*
 62. Chae, J.-H., et al., *A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). Journal of Psychiatric Research. 37(6): p. 443-455.2003*
 63. Henry, T.R., *Functional imaging studies of epilepsy therapies. Adv Neurol. 83: p. 305-17.2000*
 64. Wyatt, J.S., et al., *Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. J Appl Physiol (1985). 68(3): p. 1086-91.1990*
 65. Maki, A., et al., *Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. Medical Physics. 22(12): p. 1997.1995*
 66. Watanabe, E., et al., *Non-invasive functional mapping with multi-channel near infra-red spectroscopic topography in humans.*

- Neurosci Lett. **205**(1): p. 41-4.1996
67. 渡辺英寿, et al., 光トポグラフィの臨床応用. MEDIX Vol. 30.1999
68. Watanabe, E., et al., *Noninvasive cerebral blood volume measurement during seizures using multichannel near infrared spectroscopic topography*. J Biomed Opt. **5**(3): p. 287-90.2000
69. Kameyama, M., et al., *Sex and age dependencies of cerebral blood volume changes during cognitive activation: a multichannel near-infrared spectroscopy study*. Neuroimage. **22**(4): p. 1715-21.2004
70. Suto, T., et al., *Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study*. Biol Psychiatry. **55**(5): p. 501-11.2004
71. 心の健康に光トポグラフィ検査を応用する会, 福田正人, and 三國雅彦, *NIRS 検査法の標準化の試み*. 精神疾患と NIRS. 東京: 中山書店.2009
72. Hock, C., et al., *Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS)--correlation with simultaneous rCBF-PET measurements*. Brain Res. **755**(2): p. 293-303.1997
73. Mandeville, J.B., et al., *Evidence of a cerebrovascular postarteriole windkessel with delayed compliance*. J Cereb Blood Flow Metab. **19**(6): p. 679-89.1999
74. Wu, G., et al., *Transient relationships among BOLD, CBV, and CBF changes in rat brain as detected by functional MRI*. Magn Reson Med.

- 48(6): p. 987-93.2002
75. Shen, Q., H. Ren, and T.Q. Duong, *CBF, BOLD, CBV, and CMRO(2) fMRI signal temporal dynamics at 500-msec resolution*. J Magn Reson Imaging. **27**(3): p. 599-606.2008
76. 福田正人, et al., *精神疾患における NIRS の意義*. 精神疾患と NIRS. 東京: 中山書店.2009
77. 福田正人, 「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィー検査. 精神神経学雑誌 第 117 卷 2 号.2015
78. Watanabe, E., et al., *Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping*. Neurosci Lett. **256**(1): p. 49-52.1998
79. Marx, A.M., et al., *Near-infrared spectroscopy (NIRS) neurofeedback as a treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)-a pilot study*. Front Hum Neurosci. **8**: p. 1038.2014
80. Mayer, K., et al., *Neurofeedback as a nonpharmacological treatment for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): study protocol for a randomized controlled trial*. Trials. **16**: p. 174.2015
81. Monkul, E.S., et al., *Abnormal resting state corticolimbic blood flow in depressed unmedicated patients with major depression: a (15)O-H(2)O PET study*. Hum Brain Mapp. **33**(2): p. 272-9.2012
82. Takizawa, R., et al., *Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state*. Neuroimage. **85 Pt 1**: p. 498-507.2014
83. Takizawa, R., et al., *Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared*

- spectroscopy study*. Schizophr Res. **99**(1-3): p. 250-62.2008
84. Kameyama, M., et al., *Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study*. Neuroimage. **29**(1): p. 172-84.2006
85. Noda, T., et al., *Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study*. J Psychiatr Res. **46**(7): p. 905-12.2012
86. Tomioka, H., et al., *A longitudinal functional neuroimaging study in medication-naive depression after antidepressant treatment*. PLoS One. **10**(3): p. e0120828.2015
87. Sackeim, H.A., et al., *Regional cerebral blood flow in mood disorders. I. Comparison of major depressives and normal controls at rest*. Arch Gen Psychiatry. **47**(1): p. 60-70.1990
88. Soares, J.C. and J.J. Mann, *The functional neuroanatomy of mood disorders*. J Psychiatr Res. **31**(4): p. 393-432.1997
89. Paelecke-Habermann, Y., J. Pohl, and B. Lelow, *Attention and executive functions in remitted major depression patients*. J Affect Disord. **89**(1-3): p. 125-35.2005
90. Kennedy, N., et al., *Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review*. Bipolar Disord. **9**(1-2): p. 25-37.2007
91. Baune, B.T., et al., *The role of cognitive impairment in general functioning in major depression*. Psychiatry Res. **176**(2-3): p. 183-9.2010

92. 日本うつ病学会・気分障害の治療ガイドライン政策委員会, *日本うつ病学会治療ガイドラインII. 大うつ病性障害 Ver.1.2012*
93. Parker, D.M., & Crawford, J. R., *Assessment of frontal lobe function. In J.R. Crawford, D.M. Parker, & W.W.McKinlay (Eds), A handbook of neuropsychological assessment. London.1992*
94. Beats, B.C., B.J. Sahakian, and R. Levy, *Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. Psychol Med. 26(3): p. 591-603.1996*
95. Moritz, S., et al., *Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. Arch Clin Neuropsychol. 17(5): p. 477-83.2002*
96. Ravnkilde, B., et al., *Cognitive deficits in major depression. Scand J Psychol. 43(3): p. 239-51.2002*
97. Okada, G., et al., *Attenuated Left Prefrontal Activation during a Verbal Fluency Task in Patients with Depression. Neuropsychobiology. 47(1): p. 21-26.2003*
98. Rogers, M.A., et al., *Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. Neurosci Res. 50(1): p. 1-11.2004*
99. Okada, G., et al., *Attenuated prefrontal activation during a verbal fluency task in remitted major depression. Psychiatry Clin Neurosci. 63(3): p. 423-5.2009*
100. Boon, P., et al., *Programmed and magnet-induced vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. J Clin Neurophysiol. 18(5): p.*

402-7.2001

101. Okamoto, M., et al., *Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping*. Neuroimage. **21**(1): p. 99-111.2004
102. Okamoto, M. and I. Dan, *Automated cortical projection of head-surface locations for transcranial functional brain mapping*. Neuroimage. **26**(1): p. 18-28.2005
103. Singh, A.K., et al., *Spatial registration of multichannel multi-subject fNIRS data to MNI space without MRI*. Neuroimage. **27**(4): p. 842-51.2005
104. Tsuzuki, D., et al., *Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space*. Neuroimage. **34**(4): p. 1506-18.2007
105. Hoshi, Y., N. Kobayashi, and M. Tamura, *Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model*. J Appl Physiol (1985). **90**(5): p. 1657-62.2001
106. Obrig, H., et al., *Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults*. Neuroimage. **12**(6): p. 623-39.2000
107. 野田隆政, et al., *国立精神・神経センター病院におけるうつ病専門外来の NIRS 研究*. 精神疾患と NIRS. 東京: 中山書店.2009
108. 滝沢龍, 福田正人, and 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会, *精神疾患の臨床検査としての光トポグラフィー検査 (NIRS)-先進医療「抑うつ状態の鑑別診断補助」*. MEDIX Vol. 53: p. 30-35.2010

109. 福田正人 and 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会, *波形の読み方. NIRS 波形の臨床判読 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック*. 東京: 中山書店.2011
110. 渡邊朋之, *抑うつ状態の臨床診断と NIRS*. MEDIX Vol.57: p. 4-8.2012
111. Miura, I., et al., *Near-infrared spectroscopy and plasma homovanillic acid levels in bipolar disorder: a case report*. Neuropsychiatr Dis Treat. **10**: p. 507-11.2014
112. 木原弘晶, *Near-infrared spectroscopy を用いた双極性障害の家族集積性の研究*. 金医大誌.2014
113. 福田正人, 「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィー検査—精神疾患の臨床検査を保険診療として実用化する意義—. 精神神経学雑誌. **第 117 巻 第 2 号**: p. 79-93.2015
114. Henry, T.R., *Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation*. Neurology. **59**(6 Suppl 4): p. S3-14.2002
115. Rutecki, P., *Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation*.1990
116. Somana, R., *Cerebellar afferents from the nucleus of the solitary tract*.1979
117. Nieuwenhuys R, V.J., van Hujizen C, *The human central nervous system: a synopsis and atlas., in Berlin; Springer-Verlag*.1988
118. Parent, A., *Carpneter's human neuroanatomy. 9th ed., in Baltimore, ed. W. Wilkins*.1996
119. Ko, D., et al., *Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H2(15)O blood flow*

- imaging*. Neurosurgery. **39**(2): p. 426-30; discussion 430-1.1996
120. Watanabe, A., et al., *Cerebrovascular response to cognitive tasks and hyperventilation measured by multi-channel near-infrared spectroscopy*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. **15**(4): p. 442-9.2003
121. Matsuo, K., et al., *Prefrontal hemodynamic response to verbal-fluency task and hyperventilation in bipolar disorder measured by multi-channel near-infrared spectroscopy*. J Affect Disord. **82**(1): p. 85-92.2004
122. Rasmussen, T. and B. Milner, *The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions*. Ann N Y Acad Sci. **299**: p. 355-69.1977
123. Wada, J. and T. Rasmussen, *Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance*. J Neurosurg. **17**.2: p. 266-282.1960
124. Harris, L.J. and P.J. Snyder, *Cerebral anesthesia for localization of speech: the contribution of W. James Gardner*. Brain Lang. **56**(3): p. 377-96.1997
125. Schwartz, T.H., G.A. Ojemann, and C.B. Dodrill, *Reading errors following right hemisphere injection of sodium amobarbital*. Brain Lang. **58**(1): p. 70-91.1997
126. 米沢峰男, *前頭葉の酸素化・脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化の予備的検討*. 精神医学. **46**: p. 993-996.2004
127. Kubota, Y., et al., *Prefrontal activation during verbal fluency tests in schizophrenia--a near-infrared spectroscopy (NIRS) study*. Schizophr

- Res. **77**(1): p. 65-73.2005
128. Matsuo, K., et al., *Hypoactivation of the prefrontal cortex during verbal fluency test in PTSD: a near-infrared spectroscopy study.* Psychiatry Res. **124**(1): p. 1-10.2003
129. 西村幸香, 滝沢龍, and 笠井清登, *NIRS データの再現性.* 精神疾患と NIRS. 東京: 中山書店.2009
130. Kono, T., et al., *Multiple-time replicability of near-infrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men.* Neurosci Res. **57**(4): p. 504-12.2007
131. Kakimoto, Y., et al., *Intrasubject reproducibility of prefrontal cortex activities during a verbal fluency task over two repeated sessions using multi-channel near-infrared spectroscopy.* Psychiatry Clin Neurosci. **63**(4): p. 491-9.2009
132. Dan, H., et al., *Language-specific cortical activation patterns for verbal fluency tasks in Japanese as assessed by multichannel functional near-infrared spectroscopy.* Brain Lang. **126**(2): p. 208-16.2013
133. Lomarev, M., *Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effect.*2002
134. Sucholeiki, R., et al., *fMRI in patients implanted with a vagal nerve stimulator.* Seizure. **11**(3): p. 157-62.2002
135. Liu, W.C., et al., *BOLD fMRI activation induced by vagus nerve stimulation in seizure patients.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. **74**(6):

- p. 811-3.2003
136. Nahas, Z., et al., *Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression*. Neuropsychopharmacology. **32**(8): p. 1649-60.2007
 137. Dietrich, S., et al., *A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI*. Biomed Tech (Berl). **53**(3): p. 104-11.2008
 138. McLachlan, R.S., *Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve*. Epilepsia. **34**(5): p. 918-23.1993
 139. Wang, H., et al., *Long-term effect of vagus nerve stimulation on interictal epileptiform discharges in refractory epilepsy*. J Neurol Sci. **284**(1-2): p. 96-102.2009
 140. Sterman, M.B., L.R. Macdonald, and R.K. Stone, *Biofeedback training of the sensorimotor electroencephalogram rhythm in man: effects on epilepsy*. Epilepsia. **15**(3): p. 395-416.1974
 141. Mihara, M., et al., *Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study*. Stroke. **44**(4): p. 1091-8.2013
 142. Fujimoto, H., et al., *Cortical changes underlying balance recovery in patients with hemiplegic stroke*. Neuroimage. **85 Pt 1**: p. 547-54.2014
 143. Spencer, S.S., *The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy*. Epilepsia. **35 Suppl 6**: p. S72-89.1994
 144. Weil, S., et al., *Ictal ECD-SPECT differentiates between temporal and extratemporal epilepsy: confirmation by excellent postoperative*

seizure control. Nucl Med Commun. **22**(2): p. 233-7.2001

145. Englot, D.J., E.F. Chang, and K.I. Auguste, *Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response*. J Neurosurg. **115**(6): p. 1248-55.2011