

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 小泉 友幸

【序文】

てんかん患者は国内に 100 万人と推定され、そのうち、30~40%が薬剤抵抗性の難治性てんかんである。根治的開頭手術が行えない患者に対して、緩和的な外科的治療として迷走神経刺激療法 (vagus nerve stimulation; VNS) が 2010 年に本邦で保険適用された。VNS には、2 通りの刺激方法があり、終日間歇的の刺激を与える Normal mode と、患者や家族が刺激発生装置に専用のマグネットを任意のタイミングで翳すことで一時的に強い刺激を与える Magnet mode がある。保険適用の根拠となったのが、Normal mode における長期的な発作抑制効果に関する研究成果である。VNS の長期的効果は、発作が 50%以上減少する患者 (Responder) の割合 (レスポナー率) で評価され、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。このように長期的効果が認められているが、その発現機序に関して未解明な点が多い。一方、Magnet mode の効果は、1 回毎の発作に対する即時的な発作抑制効果である。我々は、患者および動物を用いた研究を行い、VNS 刺激が求心性に大脳皮質に伝導し、大脳皮質の高周波帯域の同期性が上昇することを報告した。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、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た。VNS 刺激による血流変化と発作抑制効果に関連があることは早くから注目を集め、多くの研究が行われてきた。基底核や皮質などで血流変化が示されているが、報告毎に同じ脳領域でも血流が上昇する場合や低下する場合などがあり結果に一貫性がない。その最大の理由として、先行研究で用いられている計測モダリティーが即時的血流を捉えるために十分な時間分解能を有していない可能性がある。我々は、それを克服するために、比較的長時間分解能に優れた near-infrared spectroscopy (NIRS) を用いて VNS 刺激による脳血流応答を調べることにした。

VNS の主たる効果はてんかん発作の緩和であるが、様々な副次的効果が認められる。その副次的効果のうち、情動・気分障害の改善が注目を集め、米国において VNS は難治性うつ病へも保険適用が拡大された。うつ病は、早くから前頭葉の機能障害により発症している可能性が指摘

され、前頭葉の血流変化の研究が行われてきた。抑うつ状態では、前頭葉の血流が低下状態であり、VNS 刺激により前頭葉の血流が改善することが報告されている。難治性うつ病に対する VNS の効果発現機序として、前頭葉の血流が関与している可能性が示唆され、難治性てんかんにおいても同様に前頭葉の血流変化が関与している可能性がある。

うつ病を含む精神疾患において前頭葉の血流変化を NIRS で計測した研究が盛んに行われている。本邦では、前頭葉の血流変化が起こりやすい言語流暢性 (verbal fluency; VF) 課題を用い、抑うつ状態を伴う精神疾患患者の前頭葉の血流応答を NIRS で計測し、その血流応答の違いから精神疾患の診断を補助的に鑑別する検査が保険適用された。研究①では、VNS 刺激のみの条件と VF 課題に合わせて VNS 刺激をする条件の血流変化を NIRS で計測し、その結果と VNS の長期的な発作抑制効果に関連があるかを調べた。

研究①は、VNS 刺激による即時的な血流変化を調べることで作用機序の解明につながる可能性がある。しかし、実際の臨床の場面において問題となるのは、機序よりも治療効果である。すなわち、マグネット使用による即時的な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。マグネット使用に関する先行研究は、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かは検討されていない。すなわち、マグネットを使用するタイミングに統一見解がなく、患者間での使用方法のばらつきの原因と考えられる。このように、マグネットの使用法の違いが即時的効果と長期的効果に及ぼす影響は十分に検討されていない。本研究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。

【方法と結果】

研究①：

VNS 治療中の患者 21 症例を対象として前頭葉の血流変化を NIRS で計測した。VNS 刺激時の血流応答 (安静時) と VF 課題に合わせて VNS 刺激をする場合の血流応答 (課題時) の 2 通りで計測した。VNS 刺激は、出力電流値を変えて、安静時では症例毎に計測時点で治療に使用されている電流値 (Treatment dose) とその半分の電流値 (Half dose) とした。課題時では、VNS 刺激の無い (Zero dose) を加えた 3 段階とした。Oxy-Hb を計測データとして採用した。前頭部 11 チャンネルを対象とし、計測データから以下 2 つの指標を算出し、VNS の長期的な発作抑制効果 (Responder 群 : R 群と Non-responder 群 : NR 群) との関連を調べた。

指標①：血流応答の大きさ (血流応答期間の積分値)

指標②：血流応答の立ち上がりの速さ (time-point 毎の増加量のうち初期期間の Peak 値)

安静時では、Treatment dose と Half dose とともに、治療効果間での解析において有意差を認めなかった。また、R 群と NR 群ともに、出力電流値間での解析において有意差を認めなかった。

課題時では、Treatment doseにおいてR群はNR群と比較して、有意に高い血流応答を認めた。Half doseとZero doseでは有意差を認めなかった。R群の血流応答の大きさと立ち上がりの速さは、出力電流値に依存して増大した。一方、NR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。

研究②：

対象はVNS治療中の部分発作を認める39症例であった。うち24症例は二次性全般化発作を伴っていた。2014年5月から10月の間に、東京大学医学部附属病院脳神経外科外来に定期受診する際に、マグネットの使用状況に関して、アンケート方式で問診を行った。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。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。長期的効果は、カルテから発作頻度の継続的推移を収集し、ResponderとNon-responderに分類した。

VNSの長期的効果は、部分発作のレスポンス率は41.0%、二次性全般化発作では62.5%であった。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、②発作開始後に使用した15症例のうち8症例であった。マグネットを使用するタイミングと即時的効果の有無は有意な関連を示した。部分発作において長期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8症例、②発作開始後に使用した15症例のうち2症例、③発作とは無関係に使用した9症例のうち5症例であった。二次性全般化発作において長期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9症例のうち9症例、②発作開始後に使用した11症例のうち4症例、③発作とは無関係に使用した3症例のうち1症例であった。いずれの発作型においても、マグネットを使用するタイミングと長期的効果の有無に有意な関連を示した。さらに、事後比較において有意な関連は、①と②の間で示された。

【考察】

研究①：

長期的な発作抑制効果を示す群では、VF課題に合わせてVNS刺激を行った場合の前頭葉の血流応答の大きさは刺激強度に依存して増大した。この強度依存性の反応は、VNS刺激が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。さらに、血流応答の立ち上がりの速さも強度依存性を示し、血流応答が刺激強度により時間的に修飾される関係は、刺激と血流応答の因果関係を支持する結果である。一方、長期的効果を示さない群では、このような強度依存性の反応は見られなかった。VNS刺激による血流応答と長期的効果の関連が示唆された。

研究②：

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。長期的効果においても発作開始早期の刺激と有意な関連が示された。特筆すべきは、二次性全般化発作に対する効果である。発作開始早期の刺激は、異常波が両側大脳半球への波及を抑制し、大脳皮質全体に保護的に作用し、二次性てんかん原性獲得にも抑制的に働いていることが示唆された。

【結論】

研究①：

VNS 刺激による前頭葉の即時的な血流変化を NIRS で計測し、VNS の長期的効果との関連を調べた。長期的発作抑制効果を示す群では、言語課題に合わせた VNS 刺激による血流応答の大きさ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可能性が示唆された。

研究②：

発作に対して VNS 刺激を行うタイミングと即時的・長期的効果の関連があるかを分析した。特に二次性全般化発作群では、発作開始早期の刺激と良好な長期的効果が強く関連していた。