

てんかんのニューロモジュレーション 治療

国立精神・神経医療研究センター病院

脳神経外科

林 貴啓

NCNP

ニューロモジュレーション

Neuromodulation 神経刺激

何らかの刺激によって脳の働きを調整する



脳神経外科では
刺激装置を埋め込むこと
によって治療として行っ
ています。

ニューロモジュレーション治療

- 脳脊髄の神経に電気刺激や薬物を持続的に与えて機能を調整

- 体に何らかの機械を埋め込む手術



電極



ジェネレーター

- 対象となる疾患は多く, てんかんはその一つ

- 他にも神経障害性疼痛, パーキンソン病, 振戦, 過活動膀胱, うつ病 etc...

てんかんの外科治療

てんかん患者



世界に5000万人

日本に100万人



薬剤抵抗性てんかん

30%

飲み薬で治療できるてんかん

70%

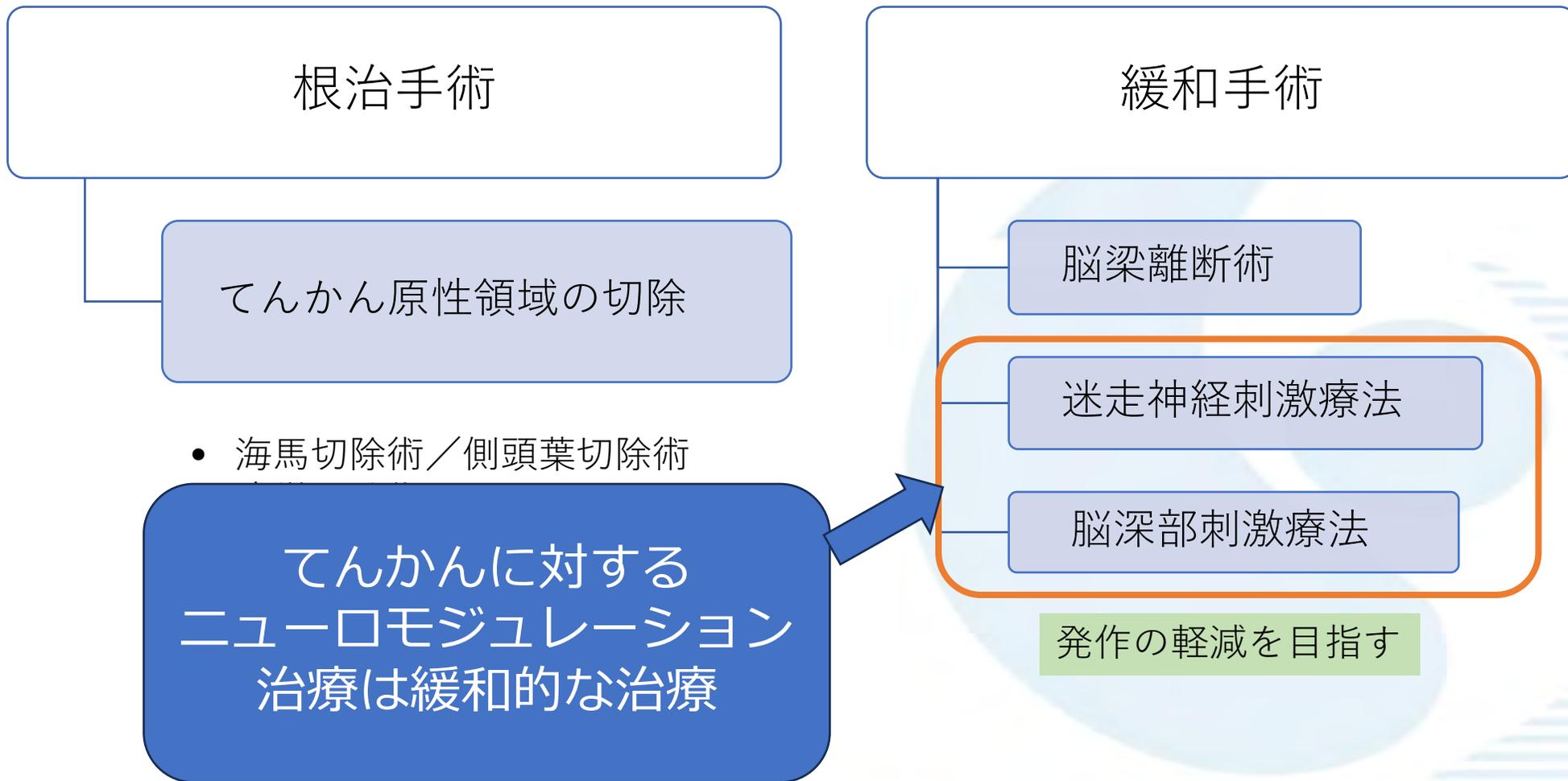


切除手術

ニューロモジュ

レーション治療

外科治療の種類



外科治療の考え方



- **まずは根治手術ができるかを検討する**

完全に発作がなくなる割合

側頭葉てんかんに対する側頭葉切除術 49～83%

側頭葉外てんかん 約40%

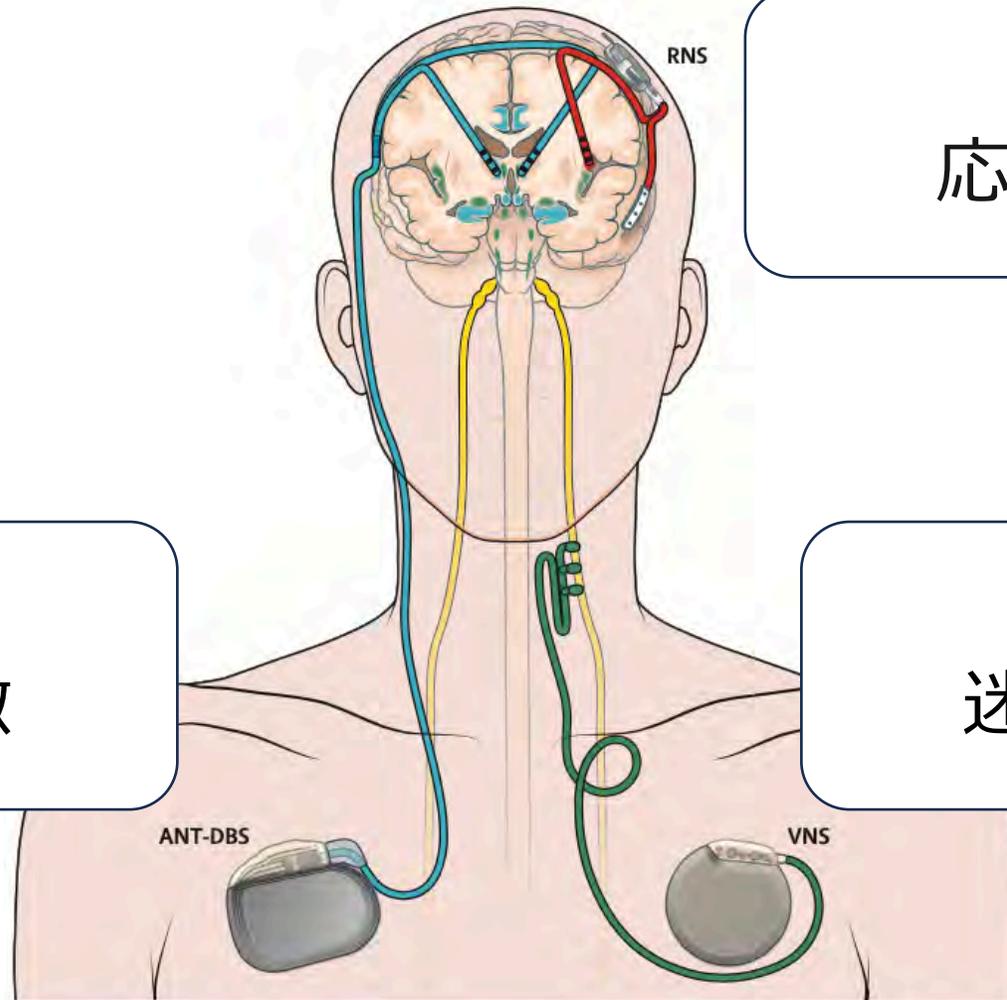
Lancet Neurol, 13:1114-26,2014

- **以下の場合には緩和手術を考える**

- 発作の発生源がたくさんある
- 切除すべき部位がはっきりしない
- 切除により失われる機能が大きい

NCNP

3つのニューロモジュレーション



RNS
応答型脳刺激

日本では認可されていない

ANT-DBS
脳深部刺激

つい最近日本で治療開始

VNS
迷走神経刺激

10年以上日本で行われている

Lancet Neurol, 20:1038-47,2021より

原理

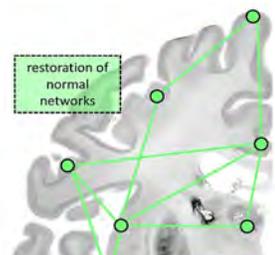
てんかんの拡がり

焦点切除

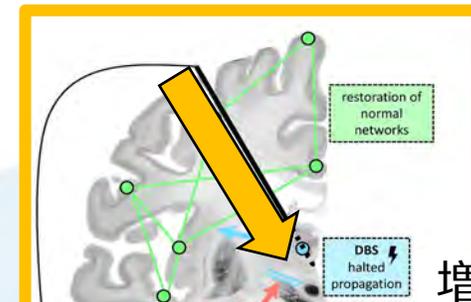
VNS, DBS



正常の脳のネットワーク



てんかんの発生源を切除



増幅点

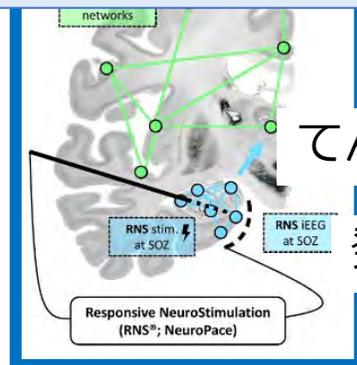
ニューロモジュレーションによって
てんかんが脳全体へ広がるのを抑制できる

onset zone (SOZ)
of temporal lobe

増幅点で抑制

temporal lobe epilepsy

てんかんの発生源
(焦点)



てんかんの発生源

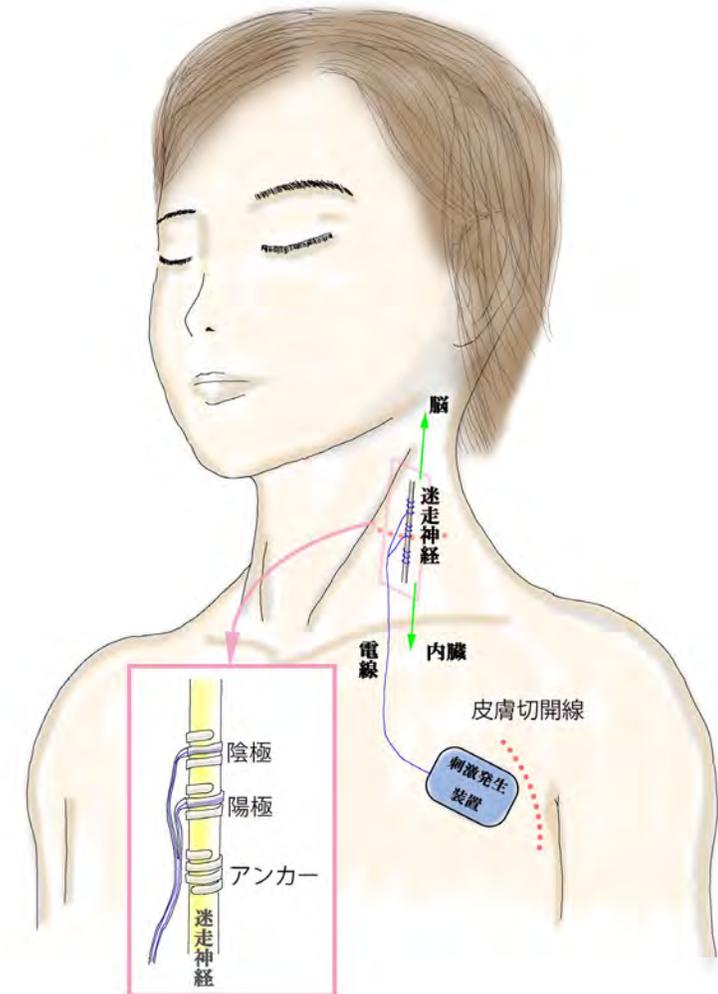
発生源からの伝播を抑制

Responsive NeuroStimulation (RNS®; NeuroPace)

Brain, 145:3347-3362,2022より

迷走神経刺激療法 VNS

- 左頸部の迷走神経を刺激
- 対象：根治手術の適応にならない薬剤抵抗性てんかん
- 効果：
 - 経年的に効果が増す傾向
 - 2年後までに発作が平均50-60%減少
 - 治療開始5年で約60%の患者で発作が半分以下に
 - 無効例が約20%
- 副作用： 刺激中の嘔声や咳、感染など



外来で刺激調整



- 刺激の強さ
- 刺激サイクル (何秒刺激して何分休む、など)



LivaNova社の許可を得て掲載

VNSデバイスの機能



- **心拍検出による自動刺激 (Autostim)**

- 発作に伴う急激な心拍数上昇を検出し自動的に刺激

- **マグネットモード**

- 付属の磁石を装置にかざすことで追加で刺激を行い発作を抑制
- 一時的な刺激の停止（副作用を感じた時など）

患者さんのメリットデメリット

メリット

- 発作の強さ、長さ、頻度が減ることによって救急受診の回数が減る
- 覚醒が良くなる, 記憶力の改善, 気分の安定
- 偏頭痛の改善など (一部の人)

デメリット

- 電池の交換手術が必要 (3~5年ごと)
- MRI検査をできる施設が限られる

脳深部刺激療法 DBS

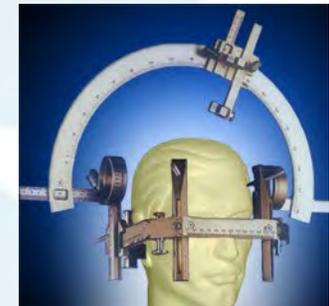
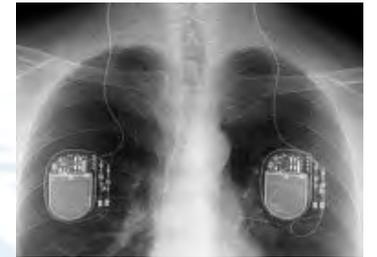
脳深部に電気を流して脳の働きを調整する機械を埋め込む

2000 - パーキンソン病、ジストニア、本態性振戦で認可

2023 - てんかんに認可

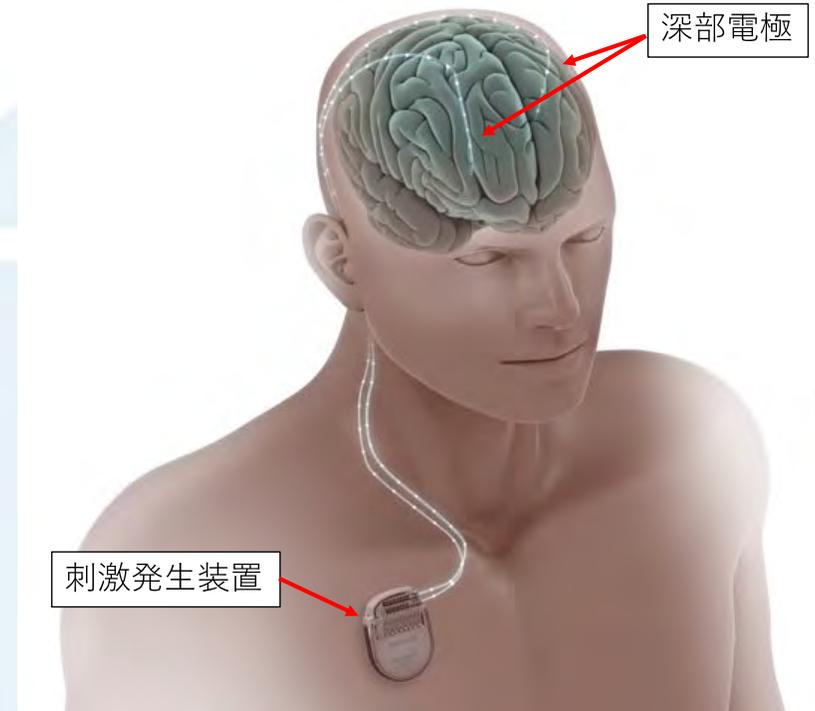


ヨーロッパでは2010年、アメリカでは2018年認可



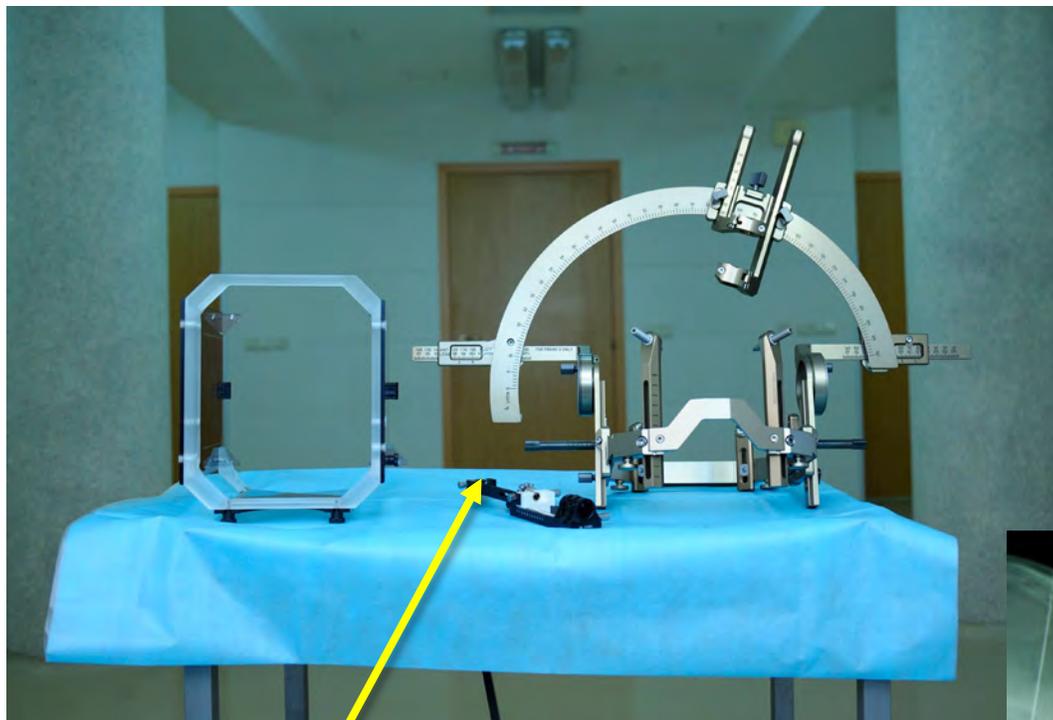
ANT (視床前核)- DBS

- 両側の視床前核に対して刺激電極を留置
- 対象：切除外科の適応にならない薬剤抵抗性焦点性てんかん
- 特に側頭葉てんかん
- 効果：
 - 経年的に効果が増す傾向
 - 2年後までに発作の頻度が25-42%に減少
 - 治療開始3.5年で約41%の患者で発作が半分に減少
 - 無効例、悪化が約16%
- 副作用：抑うつ (6.1%), 記憶力の低下 (11.2%)



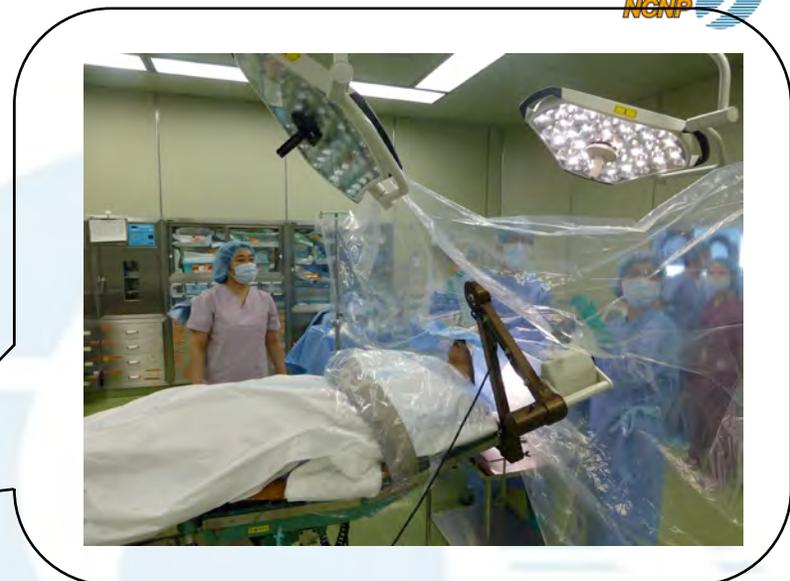
Epilpsia,65(8):2438-2458,2024
Neurology,2;100(18):e1852-e1865,2023

DBSの手術



定位手術装置

予め決めた座標に向けて電極を
正確に挿入する装置



NCNPにおける手術の様子



外来で刺激調整



- 刺激する電極
- 刺激の強さ・周波数

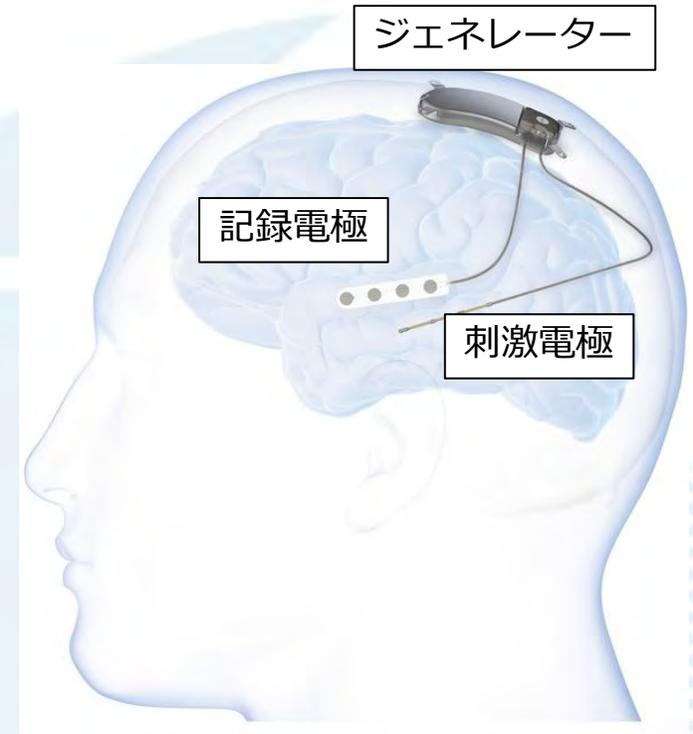


Medtronic社の許可を得て掲載

RNS Responsive neurostimulation

応答型?

- 発作を発生させている脳の領域に記録電極を留置し、ジェネレーターは頭蓋骨に埋め込む
- 発作発生部位からの脳波記録を通じて診断の補助にも使用できる
- 対象：切除外科の適応にならない薬剤抵抗性焦点性てんかん
- 効果：
 - 経年的に効果が増す傾向
 - 発作の減少率 1年で44% 2年で53%
 - 9年後の発作頻度の減少率 75%
- 副作用：抑うつ、記憶障害
- アメリカでは2013年に承認, 日本では学会から申請が行われている段階



Epilepsia, 55(3) :432-441,2014より

3つの治療法 比較

	VNS	ANT-DBS	RNS
日本における適応	難治てんかん（焦点性+全般性）	難治焦点性てんかん	なし
承認状況	全世界	アメリカ、ヨーロッパ、アジア	アメリカ
術後1年での50%の発作減少率	37%	43%	44%
副作用	嚔声, 痺れ, 咳	うつ, 記憶障害	うつ, 記憶障害
手術の負担	中	大	大
発作消失	0%	13%	9%

Lancet Neurol,
20:1038-47,2021より

基本的にはVNSを優先して行い、効果が乏しい場合DBSを検討する

アメリカにおける実施状況

	数			変化 (%)	
	2012年	2016年	2019年	2012から 2016	2016から 2019
VNSの件数	2732	2080	2667	-23%	+28%
100万人あたりのVNSの件数	8.70	6.44	8.13	26%	+26%
RNSの件数	-	264	566	-	+114%
100万人あたりのRNSの件数		0.82	1.72	-	+109%

米国てんかんセンター(NAEC)のデータ

将来の展望



- 治療の個別化

AIを用いて刺激条件を最適化

バイオマーカー (脳波の特徴や遺伝子変異など) による治療選択

- 一人一人の脳に合った治療を選ぶことで、よりてんかんのない人生に近づくことができる

NCNP

まとめ



- てんかんのニューロモジュレーション治療はてんかんを緩和する治療です。
- 根治的な外科治療ができない難治性のてんかんが対象です。
- これまではVNSだけでしたが, 日本でもDBSができるようになりました。
- VNS, DBSが相応しいかの判断はてんかん専門医による判断が必要です。