

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462223

研究課題名(和文) 迷走神経刺激療法におけるレスポンドーのバイオマーカーの探求

研究課題名(英文) Investigation of biomarkers for responders in vagus nerve stimulation therapy

研究代表者

加藤 天美 (KATO, Amami)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：00233776

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：難治てんかんに対する迷走神経刺激療法(VNS)のレスポンドーを規定する因子(バイオマーカー)を明かにするため、VNS前後の脳波の特徴と治療成績を比較検討し、さらに、低周波経皮刺激装置を用いた脳の賦活を応用し、より効率の良いVNS手術適応条件を見いだすことを目的とした。VNS症例45例のうち、フォローアップが可能であった35例を後方視的に解析したところ、24例で発作頻度が半以下に減少し、3例で抗てんかん薬の減量に至った。また、VNSレスポンドーと非レスポンドーにおける脳波を比較したところ、VNSによる陽性の緩変動電位が発作抑制効果と相関することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Vagus nerve stimulation therapy (VNS) is a palliative treatment option for patients with intractable epilepsy who are not good candidates for surgical resection. The biomarker for responder to VNS is, however, not well known. We investigated the clinical features of VNS responders after starting stimulation. We also analyzed routine clinical electroencephalograms (EEGs) from 24 patients who were undergoing seizure treatment by VNS. We compared SCPs at 5 electrodes (around Cz) between the 2 states of VNS: stimulation period and inter-stimulation period. As the results, a positive shift of SCP correlated significantly with seizure reduction, and could be a surrogate marker for VNS response.

研究分野：脳神経外科

キーワード：難治てんかん 迷走神経刺激療法 バイオマーカー

### 1. 研究開始当初の背景

VNSは頸部迷走神経を間欠的に電気刺激し、てんかん発作を軽減・抑制する難治てんかんに対する緩和的治療法である(12歳以上の部分発作に対し、エビデンスレベルI、推奨度:グレードA)。効果は発作が50%以上減少する患者の率が、治療期間3カ月で25%、1年37%、その後の治療継続で発作抑制効果が高まり、5年で発作減少率はおよそ50%である。欧州連合で、1994年より、日本で2010年に医療承認され、世界で8万件以上の診療実績がある。その作用機序は、刺激による急性期の電気生理学的変調や、孤束核からてんかん電気活動の伝播に關与する視床など脳深部神経核から広範な大脳皮質の賦活、さらに、ノルアドレナリン系など神経伝達物質を介する電気活動の修飾が想定されているが、よく分っていない。日本では、VNSの治療適応に年齢・発作型ともに制限がない。しかし、私どもの経験を含め、文献的にも重度てんかん脳症患者では無効例が多いようである。

私どもは、難治てんかんの病態解析や手術治療を行ってきたが(研究業績の項を参照)、頭蓋内電極検査において、運動感覚野からの発作間欠期スパイクを観察し、それらの発生が、自発的運動による運動感覚野賦活によって強く抑制されることを見いだした。時空間的に詳細な信号解析によってこの現象は大脳皮質の事象関連脱同期と相関していることを明らかにした。これは、正常な中域的神経ネットワークの賦活が異常なてんかん性のネットワークを抑制するように働いたものと考えられ、言い換えると、何らかの感覚刺激によって、脳機能が正常に賦活されるような患者であれば、VNSによって、てんかん発作を抑制できる可能性が示された。最近、VNSによる脳波高周波成分の増加と治療効果との相関など、この仮説を示唆する報告が散見される。また、上記、重症患者ではてんかん脳症のため、このような、中域的神経ネットワークの形成が未熟と考えられ、これがVNSの効果をも損なっている可能性がある。すなわち、VNSレスポンドのバイオマーカーの一つとして、それぞれの患者における中域的神経ネットワークが重要と考え、その定量的解析と、VNSの効果との相関を検討することに思い至った。ごく最近、三叉神経の経皮刺激がVNSと同様、難治てんかんの発作抑制に効果があることが判明し、これも私どもの仮説と整合する。近年、このような中域的～広域的神経ネットワークを頭皮脳波ならびに、FDG-PETにより、定量的に評価する手法が確立されつつあり、それらの解析目的用にパッケージプログラムが開発されており、本研究でも利用できる。

VNSジェネレータの埋め込み術前に、市販の経皮低周波刺激装置を利用して三叉神経の経皮刺激と同様の刺激を与え、この反応が

検知出来ればVNSレスポンドの有力なバイオマーカーとなりうるものと考えられる。

### 2. 研究の目的

難治てんかんに対する迷走神経刺激療法(VNS)の発作抑制有効率は、50%程度にとどまり、どのような患者に有効か、VNS用ジェネレータ埋め込みの術前に予測する方法は明かにされていない。私どもの予備的研究によれば、刺激に伴う大脳皮質の賦活による事象関連脱同期が発作間欠期スパイクを抑制しており、正常な神経ネットワークの賦活が異常なてんかん性のネットワークを抑制することが示唆された。さらに、刺激慢性期のVNS治療有効者(レスポンド)では、頭皮脳波でDC電位の陽性化による神経興奮性の抑制が示唆された。本研究では、これら神経ネットワークの定量的解析や、脳波の特徴と治療成績を比較検討し、さらに、低周波経皮刺激装置を用いた脳の賦活を応用し、VNSの作用機序を検討し、レスポンドを規定する因子(バイオマーカー)を評価し、より効率の良いVNS手術適応条件を見いだすことを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、近畿大学倫理委員会の承認のもとインフォームドコンセントが得られた患者のデータを利用する。まず、VNS施行予定患者において、4週間の観察期間を置き、ベースラインの頭皮脳波、SEP、安静時PETを計測した。脳波は導出電極ごとに代表的な、周波数帯の他に、超低周波成分: VLF0(0.02-0.2Hz)、VLF(1.5Hz)を分別し、周波数の波形の振幅、パワー値およびその比率、あるいはコヒーレンスなどを定量的に算出し、脳活動状態を記述した。VLF/VLF0成分は大域的神経ネットワークの情報を含んでいるとされ、特に前頭-後頭の正中線上ならびに背外側前頭部のVLF0の時間的変動やコヒーレンスに注目した。一般に、神経ネットワークはfMRIによって評価されることが多いが、知的障害を伴った多くの難治てんかん患者では困難であり、近年提唱されている定量的脳波計測法を利用した。ついで、経皮低周波刺激器の電極を前額部、眼窩上神経上に貼付し、経皮的三叉神経刺激療法に準じて間歇的に刺激した。刺激によって誘発される発作間欠期棘波の発生頻度の変化、事象関連脱同期など上記周波数成分の変化、ならびに、コヒーレンス相関を電極間ごとに計測し、中域的神経ネットワークを評価した。さらに、刺激によって誘発されるDC電位変化を計測した。FDG-PETは、SPM(Statistical Parametric Mapping)を使って、有意に低代謝あるいは高代謝として統計的に有意となる場所がDefault Mode Networkに相当したかどうかを定量的に確認した。VNS刺激開始後、6カ月程度の慢性期に、レスポンド

群と非レスポナー群を分け、群間にどのような相違があったか検討した。さらに、術前と同様の頭皮脳波検査ならびに、経皮低周波刺激器による脳賦活検査を繰返し、DC電位を含めて、神経ネットワークの変化を評価した。また治療に対してレスポナー群と非レスポナー群とで、FDG-PETのデータはグループ分析にかけ、群間比較して糖代謝変化部位にどこで差があるかも検討した。これらのパラメータは多変量解析ならびに独立成分分析を行い、VNSの作用機序を検討し、VNSレスポナーのバイオマーカーを検討した。

#### 4. 研究成果

まず、長期VNS施行者を対象に、30秒間の迷走神経刺激期と刺激間欠期における頭皮脳波を記録して、DC電位を観察したところ、レスポナーでは迷走神経刺激時におけるDC電位の陽性化がほぼ全例に認められた。反対に、DC電位が陽性化しなかった患者ではVNSの効果が見られなかった。DC電位は神経膠細胞の集成的活動に由来し、神経細胞の同期や興奮を調整しているとされる。すなわち、DC電位は皮質興奮性の指標であり、その陽性化は神経細胞興奮の閾値を上げ、スパイクの発生頻度を抑えている可能性が示唆された。上記のように、三叉神経の経皮刺激はVNSと同様のメカニズムが想定された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計21件)

Kishima H, Kato A, Oshino S, Tani N, Maruo T, Khoo HM, Yanagisawa T, Edakawa K, Kobayashi M, Tanaka M, Hosomi K, Hirata M, Yoshimine T: Navigation-assisted trans-inferotemporal cortex selective amygdalohippocampectomy for mesial temporal lobe epilepsy; Preserving the temporal stem. *Neurological Research* 39(3) 223-230 2017 査読あり  
DOI: 10.1080/01616412.2016.1275458

Nakano N, Miyauchi M, Murakami S, Tsuji K, Nakagawa N, Nakanishi K, Kato A: Cosmetic procedure for vagus nerve stimulation. *Interdisciplinary Neurosurgery* 6 1-3 2016 査読あり  
DOI: 10.1016/j.inat.2016.05.002

Tsuji K, Fukawa N, Nakagawa N, Murakami S, Nagatsuka K, Nakano N, Kato A: Transfemoral stenting of stenoses at the common carotid artery origin using an anchoring technique

with a balloon protection device. *Neurosurgery* 79(4) 598-603 2016 査読あり  
DOI: 10.1227/NEU.0000000000001312

Sakai K, Takeda M, Hayash H, Tanaka K, Okuda T, Kato A, Nishimura Y, Mitsudomi T, Koyama A, Nakagawa K: Clinical outcome of node-negative oligometastatic non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer*. 7(6) 670-675 2016 査読あり  
DOI: 10.1111/1759-7714.12386

Tasaki T, Fujita M, Okuda T, Yoneshige A, Nakata S, Yamashita K, Yoshioka H, Izumoto S, Kato A: Overexpression of MET in glioblastoma enhances tumorigenicity of glioma stem cells. *AntiCancer Res* 36(7) 3571-3577 2016 査読あり  
<http://ar.iijournals.org/content/36/7/3571.abstract>

Kubota H, Sanada Y, Nagatsuka K, Yoshioka H, Iwakura M, Kato A: Safe and accurate sylvian dissection with the use of indocyanine green videoangiography. *Surg Neurol Int* 7 S427-S429 2016 査読あり  
DOI: 10.4103/2152-7806.183526

Kubota H, Sanada Y, Tanikawa R, Kato A: The use of fibrin and gelatin fixation to repair a kinked internal carotid artery in carotid endarterectomy. *Surg Neurol Int* 7 S434-S436 2016 査読あり  
DOI: 10.4103/2152-7806.183542

Tsuji K, Nakagawa N, Fukawa N, Nagatsuka K, Nakano N, Kato A: A novel technique for identifying the fistulous point in a direct carotid-cavernous fistula. *J Clin NeuroSci* 25 152-156 2016 査読あり  
DOI: 10.1016/j.jocn.2015.06.023

Nakagawa N, Fukawa N, Tsuji K, Nakano N, Kato A: Takotsubo cardiomyopathy induced by dopamine infusion after carotid artery stenting. *Int J Cardiol* 205 62-64 2016 査読あり  
DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.12.023

Tani N, Kishima H, Khoo HM, Yanagisawa T, Oshino S, Maruo T, Hosomi K, Hirata M, Kazui H, Nomura KT, Aly MM, Kato A, Yoshimine T: Electrical stimulation of the parahippocampal gyrus for

prediction of posthippocampectomy verbal memory decline. J Neurosurg 125(5) 1053-1060 2016 査読あり  
DOI: 10.3171/2015.7.JNS15408

Kato A, Nakano N, Kishima H, Yoshimine T: Vagus nerve stimulation? Mechanism of action and usefulness of its combination with corpus callosotomy for palliation of refractory epilepsy. Int J Epilepsy 3(1) 42-43 2016 査読あり  
DOI: 10.1016/j.ijep.2015.12.003

Kato A, Nakano N, Kishima H, Yoshimine T: Less invasive disconnection surgery using advanced image guidance for wide spread cortical malformations. Int J Epilepsy 3(1) 42-42 2016 査読あり  
DOI: 10.1016/j.ijep.2015.12.002

Nakano N, Miyauchi M, Nakanishi K, Saigoh K, Mitsui Y, Kato A: Successful Combination of Pallidal and Thalamic Stimulation for Intractable Involuntary Movements in Patients with Neuroacanthocytosis. World Neurosurgery 84(4) 1177.e1-7 2015 査読あり  
DOI: 10.1016/j.wneu.2015.06.052

Kubota H, Sanada Y, Nagatsuka K, Kato A: A case of angiographically occult, distal small anterior inferior cerebellar artery aneurysm. Surg Neurol Int 6 97 2015 査読あり  
DOI: 10.4103/2152-7806.158206

Sanada Y, Yabuuchi T, Yoshioka H, Kubota H, Kato A: Zigzag skin incision effectively camouflages the scar and alopecia for moyamoya disease: technical note. Neurologia Medico-Chirurgica 55(3) 210-213 2015 査読あり  
DOI: 10.2176/nmc.tn.2014-0193

Tsuji K, Fukawa N, Nakagawa N, Yabuuchi T, Nakano N, Kato A: Overlapped Stenting for Treatment of an Extracranial Carotid Artery Aneurysm. NMC Case Report Journal 3 93-96 2015 査読あり  
DOI: 10.2176/nmccrj.cr.2014-0432

Kubota H, Sanada Y, Tasaki T, Miyauchi M, Tanikawa R, Ohtsuki T, Kato A: Surgical Accessibility of the Distal Internal Carotid Artery on Carotid

Endarterectomy Evaluated Using Magnetic Resonance Angiography. Neurosurgery 76(5) 633-6; discussion 636 2015 査読あり  
DOI: 10.1227/NEU.0000000000000664

Kubota H, Sanada Y, Yoshioka H, Tasaki T, Shiroma J, Miyauchi M, Tanikawa R, Matsuki M, Otsuki T, Kato A: C1 Transverse Process-Hyoid Bone Line for preoperative evaluation of the accessible internal carotid artery on Carotid Endarterectomy: technical note. Acta Neurochir (Wien) 157(1) 43-48 2014 査読あり  
DOI: 10.1007/s00701-014-2253-z

Tsuji K, Nakagawa N, Fukawa N, Kato A: Spontaneous closure of a dural arteriovenous fistula immediately after cerebral angiography using a gadolinium contrast agent. Stroke Cerebrovasc Dis 23(10) e449-52 2014 査読あり  
DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.019

Hayashi H, Okamoto I, Tanizaki J, Tanaka K, Okuda T, Kato A, Nishimura Y, Nakagawa K: Cystic Brain Metastasis in Non-Small-Cell Lung Cancer With ALK Rearrangement. J Clin Oncol 32(36) e122-4 2014 査読あり  
DOI: 10.1200/JCO.2012.48.2141

- 21 Okuda T, Yamashita J, Fujita M, Yoshioka H, Tasaki T, Kato A: The chicken egg and skull model of endoscopic endonasal transsphenoidal surgery improves trainee drilling skills. Acta Neurochirurgica 156(7) 1403-1407 2014 査読あり  
DOI: 10.1007/s00701-014-2035-7

〔学会発表〕(計 21 件)

1. 加藤天美: 新規抗てんかん薬-ラコサミドへの期, Epilepsy Forum in Kobe, 2017/3/23 ANA クラウンプラザホテル神戸(神戸市)
2. 加藤天美: てんかん重積状態とその治療. 第 40 回日本脳神経外傷学会, 2017/3/11 浅草ビューホテル(東京都)
3. 加藤天美: Ictogenesis とペランパネル. 第 56 回神経学セミナー, 2017/3/10 順天堂大学(東京都)
4. 中野直樹: 脳梁離断術のリハビリテーション, 全国てんかんセンター協議会総会(2017 奈良大会), 2017/2/18 奈良春日野国際フォーラム(奈良市)

5. 加藤天美: てんかん性脳症の外科治療. 第 96 回 PONS CLUB, 2017/2/2 ANA クラウンプラザホテル京都 (京都市)
6. 中野直樹: ハイブリッド手術室における定位脳手術の運用, 第 56 回日本定位・機能脳神経外科学会, 2017/1/27 大阪国際会議場 (大阪市)
7. 中野直樹: 当院の脳梁離断手術手技, 第 40 回日本てんかん外科学会, 2017/1/26 大阪国際会議場 (大阪市)
8. 加藤天美: ペランパネルと ictogenesis. Epilepsy Conference Fycompa up to date, 2017/1/18 三井ガーデンホテル広島 (広島市)
9. 中野直樹: 安全な脳梁離断手術手技, 第 21 回関西脳神経外科手術研究会, 2016/12/17 毎日新聞オーバルホール (大阪市)
10. 加藤天美: てんかん治療におけるフィコンパの役割. 阪神地区てんかん医療講演会, 2016/10/22 ノボテル甲子園 愛宕 (尼崎市)
11. 中野直樹: 脳炎後の難治てんかん例に対する外科治療, 第 50 回日本てんかん学会, 2016/10/8 静岡県コンベンションアーツセンター (静岡市)
12. 中野直樹: 非局在てんかん焦点例に対するてんかん外科の戦略と治療, 第 75 回日本脳神経外科学会, 2016/9/30 福岡国際会議場 (福岡市)
13. 中野直樹: 機能的脳神経外科領域におけるリハビリテーションの役割, 第 53 回日本リハビリテーション医学会, 2016/6/9 国立京都国際会館 (京都市)
14. 中野直樹: 迷走神経刺激術後のうつ症状の変化, 第 30 回日本ニューロモデュレーション学会, 2016/5/7 都市センターホテル (東京都)
15. 加藤天美: Ictogenesis と Epileptogenesis. お茶の水 Epilepsy symposium, 2016/4/22 ソラシティーカンファレンスセンター (東京都)
16. 中野直樹: 海綿状血管腫症例の摘出術後、症候性てんかんの出現例, 第 41 回日本脳卒中学会, 2016/4/14 ロイトン札幌 (札幌市)
17. 中野直樹: 脳梁離断手術手技の検討, 第 39 回日本てんかん外科学会, 2016/1/21 江陽グランドホテル (仙台市)
18. 中野直樹: てんかん診療の早期診断治療の教育コースの試み, 全国てんかんセンター協議会総会 (2016 仙台大会), 2016/1/9 仙台国際センター (仙台市)
19. 中野直樹: 迷走神経刺激術後の問題点, 第 49 回日本てんかん学会, 2015/10/31 長崎ブリックホール (長崎市)
20. 中野直樹: 難治てんかんに対する緩和療法の効果, 第 74 回日本脳神経外科学会, 2015/10/14 ロイトン札幌 (札幌市)
21. 中野直樹: 脳炎後発症の難治てんかん

例に対する脳梁離断術と迷走神経刺激術後の効果, 第 11 回日本てんかん学会近畿地方会, 2015/7/26 大阪大学中之島センター (大阪市)

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.med.kindai.ac.jp/nouge/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

加藤 天美 (KATO, Amami)  
近畿大学・医学部・教授  
研究者番号: 00233776

### (2) 研究分担者

池田 昭夫 (IKEDA, Akio)  
京都大学・大学院医学研究科・特定教授  
研究者番号: 90212761

### (3) 連携研究者

中野 直樹 (NAKANO, Naoki)  
近畿大学・医学部・講師  
研究者番号: 60258027