

# 論文内容要旨

Combined surgical intervention with vagus nerve  
stimulation following corpus callosotomy in patients with  
Lennox-Gastaut syndrome

(Lennox-Gastaut 症候群患者における脳梁離断術  
後迷走神経刺激術併用による外科的介入)

Acta Neurochirurgica, in press, 2016.

主指導教員：栗栖 薫 教授  
(応用生命科学部門 脳神経外科学)

副指導教員：松本 昌泰 教授  
(応用生命科学部門 脳神経内科学)

副指導教員：飯田 幸治 講師  
(応用生命科学部門 脳神経外科学)

片桐 匡弥

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

## 緒言

Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) は小児期に発症する薬剤抵抗性てんかんで、複数の発作型、精神発達遅滞、脳波上の遅棘徐波複合を特徴とする。発作には強直発作 (Tonic seizure: TS)、非定型欠神発作 (Atypical absence: AAS)、ミオクロニー発作 (Myoclonic seizure: MC)、頭部前屈発作 (Head drop: HD)、強直間代発作 (Tonic-clonic seizure: TC) 脱力発作 (Atonic seizure: AS) や、これらによる転倒発作を認める。LGS の発作焦点はびまん性、多焦点性で、焦点切除術の対象となり難い。そのため外科的治療としては、発作緩和を目的とした脳梁離断術 (Corpus callosotomy: CC) や迷走神経刺激術 (Vagus nerve stimulation: VNS) が行われてきた。CC は開頭し脳梁を離断する術式で、VNS は左頸部の迷走神経に電極を、前胸部皮下に刺激装置を設置し、間欠的に電気刺激を行う治療である。これまで、LGS 患者で CC 後の残存発作への VNS の各発作型に対する効果についての詳細な報告は少なく、その転帰良好因子に関しての検討は行われていない。今回我々は、CC 後に VNS を行った LGS 患者における治療効果と転帰良好因子について検討を行った。

## 対象と方法

2012 年 1 月～2014 年 4 月に広島大学病院脳神経外科で CC 施行後に VNS を併用した LGS10 例を対象とした。まず CC 前後の発作頻度変化 (総発作回数と転倒発作回数)、CC 後に残存した総発作回数および各発作型 (TS、AAS、MC、HD、TC、AS) に対する VNS 開始 1 年後の発作減少率を検討した。さらに、性別、年齢 (てんかん発症時、CC・VNS 施行時)、期間 (てんかん発症～CC、CC～VNS)、抗てんかん薬数、West 症候群の既往、MRI 所見、脳梁離断の範囲 (total or partial)、と会話・歩行能力及び臥床状態の有無、CC への反応性について総発作回数が 50%以上減少した治療反応 (A) 群と 50%未満の治療無反応 (B) 群に分けて比較検討を行った。年齢、期間、抗てんかん薬数は Mann-Whitney U 検定を行い、それ以外の因子には Fisher の正確確率検定を行った。

## 結果

CC 後に 2/10 例 (20%) で総発作回数が 50%以上減少した。また、7/9 例 (77.8%) で転倒発作が消失した。CC 後残存発作に対して VNS 施行 12 ヶ月時に、6/10 例 (60%) で総発作回数が 50%以上減少した。うち 2 例で全発作が消失した。残りの 4 例は 2 例が 50%未満の発作減少、2 例が変化なしであった。CC 後、各残存発作型で、50%以上の発作減少が得られた症例は TS で 5/10 例 (50%)、AAS で 2/8 例 (25%)、MC で 2/4 例 (50%)、HD で 3/3 例 (100%)、TC で 1/1 例 (100%) だった。転倒発作を伴う AS では 2 例とも発作頻度に変化がなかった。対象患者のうち A 群は 6 (男 3, 女 3) 例で B 群は 4 (男 1, 女 3) 例 (性差,  $p=0.571$ ) で、平均のてんかん発症月齢 (A:  $B=18.5\pm 13.2$  (mean $\pm$ SD):  $5.5\pm 3.4$ ,  $p=0.069$ )、CC 施行時年齢 ( $9.0\pm 10.5$ :  $5.3\pm 6.0$ ,  $p=0.664$ )、VNS 施行時年齢 ( $12.0\pm 9.5$ :  $8.8\pm 7.1$ ,  $p=0.454$ )、発作開始から CC までの期間 ( $7.2\pm 10.1$ :  $4.8\pm 5.9$ ,  $p=0.915$ )、

CC から VNS までの期間 ( $22.2 \pm 12.1$ :  $38.8 \pm 34.7$ ,  $p=1.000$ )、抗てんかん薬数 ( $3.5 \pm 1.0$ :  $3.0 \pm 0.8$ ,  $p=0.434$ ) 及び、West 症候群の既往 (2: 2,  $p=1.000$ )、MRI 異常所見の有無 (2: 3,  $p=0.523$ )、CC の範囲(total) (5: 4,  $p=1.000$ )、歩行能力 (6: 2,  $p=0.133$ )・臥床状態の有無 (0: 2,  $p=0.133$ )、CC への反応性 (1: 1,  $p=0.667$ ) で両群に差はなかった。しかし、会話能力を有する症例 (6: 1,  $p=0.033$ ) は有意に A 群で多かった。

#### 考察

VNS は CC 施行後の LGS 患者における残存発作に対して、AS 以外の発作型に一定の効果を示した。20%の患者では全発作が消失し、VNS は CC 後の残存発作に対する有効な治療オプションになりうる。また、我々は会話能力を有する LGS 患者が VNS によく反応することを初めて確認した。

LGS 患者に CC と VNS を併用する場合、どちらの手術を先行させる方がよいか分かっていない。この問題を解決するには、これら併用療法のランダム化比較試験が必要と考えられた。

#### 結語

LGS 患者において VNS は AS を除く CC 後残存発作に対して有効であった。会話能力を有する患者では VNS でよりよい発作転帰が期待できる。