

Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area

Suthana N, Haneef Z, Stern J, Mukamel R, Behnke E, Knowlton B, Fried I

N Engl J Med 366 : 502-510, 2012

海馬や嗅内野などの内側側頭葉は、日々の経験を長期記憶に変換する記憶の定着に重要な役割をもつとされる。本論文では海馬または嗅内野の脳深部刺激によって、記憶成績がどのように変化するかを検証している。対象は難治性てんかん患者7例（うち1名は電極から発作焦点が記録され除外）で、てんかん焦点を同定するため、嗅内野を含む内側側頭葉に定位的に深部電極を約1週間留置し、その間に視空間短期記憶のタスク負荷を行った。具体的には被験者に仮想環境内の目的地までの空間を学習する課題を遂行させ、課題学習の半ばで局所電気刺激を行っている。電気刺激は、てんかん発作を誘発しないように配慮して、5秒

間隔でオンオフ、周波数50～130 Hz、パルス幅300～450 μ s、電流0.5～1.5 mAのパラメーターで行った。その結果、目標の位置を学習中の患者に嗅内野刺激が加えられると、位置に関する記憶獲得が増強され、嗅内野刺激なしで位置を学習した対照群に比べ、患者はより早くより短い経路で目標地に到達できた。また、嗅内野刺激の後、留置した海馬電極より脳波上記憶に関与するとされる3～8 Hzの θ 波が増加しており、嗅内野刺激によって θ 波相のリセット現象が認められた。一方直接海馬に対し刺激を加えた場合では、これらの効果は認められなかった。また今回の少数症例では、手技に関連する有害事象はなかった。すなわち、学習中に嗅内野に刺激を与えることにより、空間情報の記憶獲得が増強されることが判明した。

【コメント】 動物実験においては、すでに嗅内野への電気刺激によりシナプスの長期増強やアセチルコリン放出、 θ 波相のリセット現象が認められていたが、今回初めてヒトでも同様の結果が得られることが証明された。本研究では、ベースとなる認知機能にかかわらず、嗅内野刺激によって学習能力が向上すると報告されており、今後アルツハイマー型認知症のような神経疾患に対して、刺激療法が応用される可能性が期待される。

Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy

DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, Markovic D, Gornbein J, Murray D, Oviedo S, Gordon S, Corralle-Leyva G, Kealey CP, Heck CN

Neurology 80 : 786-791, 2013

近年薬剤抵抗性の難治性てんかんに対するニューロモデュレーションが注目されている。本論文では、末梢三叉神経刺激（eTNS）が安全で有効な治療になり得るのかを問う無作為化比較試験（第2相）の結果が示されている。eTNSは前額部に刺激装置を貼付し、これを介して皮下の三叉神経第一枝の末梢を刺激するものである。患者は睡眠時などを利用して、12時間/日以上刺激を行う。対象は18～70歳、2剤以上（平均3.35剤）の抗てんかん薬を服用しているにもかかわらず、二次性全般化する部分てんかん、または全身性強直間代発作が少なくとも月に2回以上ある難治性てんかん患者50名である。eTNS（高刺激）群ではパルス幅<250 μ s、周波数120 Hzで両側末梢三叉神経を刺激、対照群ではパルス幅50 μ s、周波数2 Hzの低刺激パラメー

ターが実施されている。てんかんの罹病期間はそれぞれ20年以上であり、発作頻度はeTNS群が月平均8.7回、対照群が4.8回であった。治療後6週、12週、18週に、てんかん頻度の変化、バックうつスケール（BDI）で気分の変化を評価している。結果、発作頻度が50%以上減少した奏効率は、eTNS群が6週目で17.8%であり、12週目36.2%、18週後では40.5%と徐々に改善していた。一方対照群は、6週目で16%、12週目で31.5%と増加するも、18週後では15.6%であった。BDIは、eTNS群で治療前16.7から18週後には-8.13と抑うつ状態の改善を認めたが、対照群との有意差はなかった。治療の副作用としては、皮膚炎が14%と最も多く、不安（4%）、頭痛（4%）などであった。eTNS治療は、難治性てんかん患者の発作頻度を減少させ、抑うつ状態の改善に有用であると結論づけている。

【コメント】 てんかん疾患に対するニューロモデュレーションは、焦点切除が困難な難治性てんかん患者が対象になるが、欧米では迷走神経刺激（VNS）以外にも脳深部刺激療法やThe Neuropace® RNS Systemなど次々と新規デバイスが承認されている。しかしその治療対象は類似しており、治療成績もデバイス間に大きな差異はない。現在、本邦ではVNSのみが保険適応となっているが、上記の様々なデバイスが今後導入されることが予測され、デバイスごとどのような基準で対象患者を選択するかが課題になってくるものと思われる。（中島 円 順天堂大学脳神経外科）