

CQ10-1 詳細版

CQ10-1：薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激（VNS）を薬物療法に加えて行うべきか？

推奨：薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激を薬物療法に加えて行うことを提案する（GRADE 2C，推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確実性「低」）

●付帯事項：迷走神経刺激は，原則的に根治的開頭手術の適応がない症例に考慮される．迷走神経刺激装置の植え込みは，植え込み実施施設で全身麻酔での手術が必要である．植え込み後は，植え込み実施施設ないし指導管理施設でのフォロー・アップが必要となる．

1. 背景，この問題の優先度

適切な 2 種類の抗てんかん薬を使用しても発作が抑制できない薬剤抵抗性てんかんでは，さらに薬剤を追加しても，効果は限定的である．迷走神経刺激は，抗てんかん薬に上乘せして，発作頻度を低下させる効果が期待されている．開頭での脳外科手術と比較すると発作抑制効果は低い，低侵襲であり，根治的開頭手術の適応がない場合の治療オプションの一つとして選択されることがある．

2. 解説

エビデンスの要約

薬剤抵抗性てんかんを対象として迷走神経刺激の有効性を検討したランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) は，1 件のみであった．そのため観察研究を用いることも検討したが，発作頻度減少や気分の変化といったアウトカムがプラセボ効果を受けやすいものであったため，1 件の RCT を優先することとした．

効果について，発作頻度 50%低下に対する相対リスクは 1.34 (95%信頼区間 0.59～3.04) であり，NNT (Number needed to treat の略で，1 人のアウトカムを達成するために何人が治療を受ける必要があるかという指標) は 25 であった．気分の変化については，評価スケール QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory)，CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale)，NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) において，介入群と対照群で有意差はなかった．気分の変化に関して CGI-I (Clinical Global Impression of Impression Important scale) という 7 段階の評価スケールでは唯一統計学的な有意差があったものの，その差は 0.5 (95%信頼区間 0.99～0.01) と効果は小さかった．重篤な有害事象について，介入群でのみみられた声帯麻痺，短時間の呼吸停止は一過性であり，後遺症を残さなかった．発声障害の有害事象は，介入群と対照群で有意差はなかった．

注意点として、選択された RCT は、割り付けに対する患者の強い希望を反映して参加者が集まらず、スポンサーの意向により早期打ち切りとなったものであった。そのため、アウトカムの検出力が不足している可能性がある。

3. パネル会議

3-1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

集まった研究はバイアスのリスクが全体的に高く、全てのアウトカムにおいて **serious** と判定して 1 段階グレードダウンした。結果の非一貫性は研究が 1 件しかなかったためグレードダウンしなかった。非直接性も問題なく **not serious** とした。不精確さはいずれの検討においても信頼区間が臨床判断閾値をまたぐものが多く、1 段階または 2 段階グレードダウンすることにした。出版バイアスについては、研究が 1 件しかなかったため、グレードダウンしなかった。このため、各アウトカムのエビデンスの確実性は、発作頻度 50%以下、重篤な有害事象、発声障害が「非常に低」、それ以外のアウトカムが「低」であり、全体的なエビデンスの確実性は、「非常に低」とした。

3-2. 利益と害のバランスはどうか？

RCT が 1 件しかなかったため、効果推定値の確実性が低く、利益と害のバランスを考えるのが困難であった。

3-3. 患者の価値観や好みはどうか？

個人個人で、アウトカムの重要度のおき方に違いがあり、おそらく多様性がある。発作頻度の減少を重視する患者もいれば、副作用のリスクを重視する患者もいることに留意する必要がある。

3-4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

植え込み実施施設で、全身麻酔での手術となる。迷走神経刺激は保険適用となっており、植え込み術は 24,350 点、交換術は 4,800 点である (2018 年 1 月 11 日現在)。また、バッテリー消費に伴うジェネレーターの交換が数年に一度必要であり、再手術を要する。難治性てんかんに対する効果とこれらを勘案し、中等度のコストと判断した。

3-5. 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、負担、コストについては中等度であり、他に治療の選択肢が多くないことを考えると、害や負担、コストを負っても効果を期待して行うことは妥当ということで、「薬剤抵抗性てんかんに対して、迷走神経刺激を行うことを提案する」とすることに全会一致で決定した。なお付加的な考慮事項として、パネル会議において、患者家族から「社会的な制約の克服の望みがある。何か方法があれば選択肢の一つにしてほしい」と

いう意見が出された。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

本邦では、2012年に日本てんかん学会から「てんかんに対する迷走神経刺激療法の実施ガイドライン」²⁾が公表され、「VNSは薬剤抵抗性てんかん発作に対して緩和効果がある。

【推奨度A】」とされている。また、2013年には米国神経学会から「てんかん治療のための迷走神経刺激」³⁾と題されたガイドライン・アップデートが公開され、迷走神経刺激が数年の時間経過と共に効果的になってくる可能性があることや、小児における効果（50%を超える発作減少のアウトカム達成が55%（95%信頼区間50~59%））、小児では成人に比べて感染リスクが増すこと（オッズ比3.4（95%信頼区間1.0~11.2））などが記載されている。

迷走神経刺激の適応は、国内外のガイドラインならびに国際てんかん連盟からの推奨において、原則的に根治的開頭手術の非適応例とされている²⁻⁴⁾。

5. 治療のモニタリングと評価

迷走神経刺激の実施に際しては、刺激条件の調整、合併症への対応、機器トラブルへの対処ができる態勢が必要である。モニタリングと評価は、専門の医師ないしはその指導を受けた医師が専門的知識にもとづき行う。

6. 今後の研究の可能性

本CQで対象としたRCTは、バイアスのリスクが高く、より質の高いRCTが望まれる。また、どのような患者に効果があるのかといったgood responder（反応良好者）の抽出や発作重積への効果に着目した研究も今後の研究課題である。

7. 本CQで対象としたRCT論文

Ryvlin 2014¹⁾

8. 資料一覧 後出

資料 CQ10-1-01 フローダイアグラムと文献検索式

資料 CQ10-1-02 アブストラクトテーブル

資料 CQ10-1-03 Risk of bias テーブル

資料 CQ10-1-04 Risk of bias サマリー

資料 CQ10-1-05 Risk of bias グラフ

資料 CQ10-1-06 Forest plot

資料 CQ10-1-07 Summary of findings (SoF) テーブル

資料 CQ10-1-08 エビデンスプロファイル

資料 CQ10-1-09 Evidence-to-Decision テーブル

参考文献

1. Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmaco-resistant focal epilepsy: the PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014 ; 55(6) : 893-900.
2. 川合謙介, 須貝研司, 赤松直樹, 他 (日本てんかん学会ガイドライン作成委員会). てんかんに対する迷走神経刺激療法の実施ガイドライン. *てんかん研*. 2012 ; 30(1) : 68-72.
3. Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013 ; 81(16) : 1453-1459.
4. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006 ; 47(6) : 952-959.

資料 CQ10-1-01:フローダイアグラムと文献検索式

文献検索

PICO

P: 薬剤抵抗性てんかん患者 (subgroupとして小児) に

I: 迷走神経刺激を行うと

C: 薬物療法のみの場合に比べて

O: 発作は抑制されるか (25, 50, 75%)

治療継続率は低下するか

発声障害・嘔声は増えるか

咳は増えるか

疼痛は増えるか

Mood は改善するか (=mood change)

検索式

PubMed 検索:2016 年 9 月 28 日

#1 Search (("drug resistant epilepsy"[mesh] OR ((epilepsy OR seizures OR convulsions) AND (intractable OR refractory))))

#2 Search ("vagus nerve stimulation"[mesh] OR ("vagal nerve" AND stimulation) OR ("vagus nerve" AND "electric stimulation therapy"))

#3 Search (randomized controlled trial[pt] OR meta-analysis[pt] OR randomized OR blind OR observation* OR cohort OR "follow-up" OR cross OR case OR series OR prospective OR retrospective OR placebo OR trial)

#4 (#1 AND #2 AND #3)

Cochrane CENTRAL:2016 年 9 月 28 日

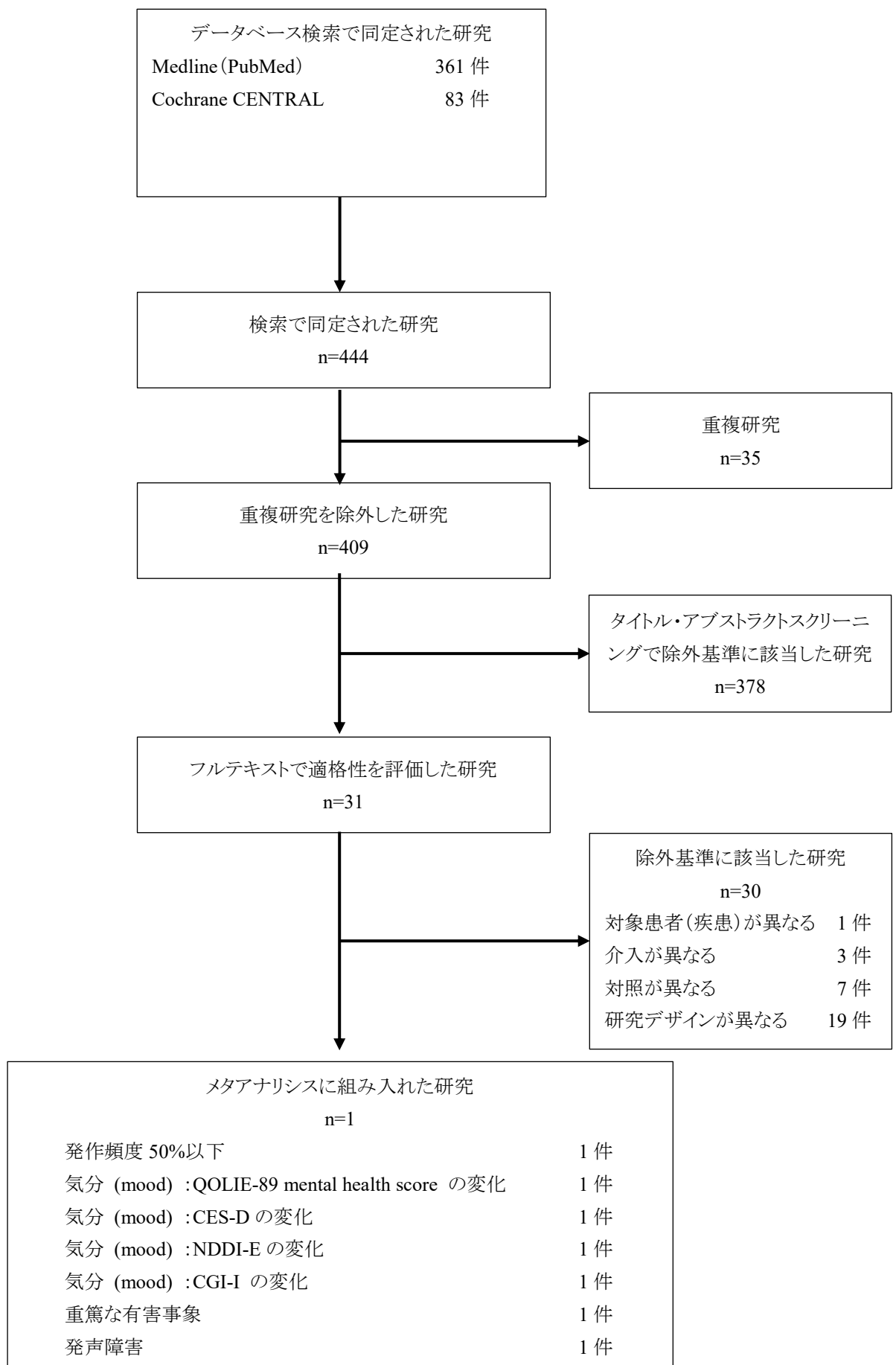
(epilepsy OR seizures) AND vagus nerve stimulation

司定

スクリーニング

適格性

組み入れ



著者名 発表年 (Forest plot表示)		Ryvlin 2014 (PuLsE)
著者名		Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, Colicchio G, Iudice A, Tinuper P, Zamponi N, Aguglia U, Wagner L, Minotti L, Stefan H, Boon P, Sadler M, Benna P, Raman P, Perucca E
タイトル		The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial.
書誌情報 citation		Epilepsia. 2014 ; 55(6) : 893-900.
PMID		24754318
研究デザイン study design		randomized trial
患者 Patients (Participants, Problems)	国	ヨーロッパ, カナダ
	人数	介入群 48名, 対照群 48名
	年齢	16〜75歳
	組み入れ基準 inclusion criteria	難治性てんかん (部分発作の既往が 2年以上あり, 抗てんかん薬で十分にコントロールできない患者. さらに (1) 過去に少なくとも 3剤の抗てんかん薬でコントロールできなかった, (2) 介入の前少なくとも 1ヶ月以上, 定常状態である抗てんかん薬で治療されている, (3) 試験参加前 2ヶ月間に, 運動性の要素がある部分発作を月 1回以上起こしている)
	除外基準 exclusion criteria	心因性非てんかん発作, 遺伝性全般性てんかん
	組み入れ期間	2006年2月〜2008年7月
介入／比較 Interventions /Comparisons (Exposure/Contol s/Comparators)	介入1 intervention1	迷走神経刺激＋抗てんかん薬
	介入2 intervention2	
	介入3 intervention3	
	介入4 intervention4	
	比較 comparison	抗てんかん薬
	観察期間	ベースライン 期間 8週間, 治療期間としてランダム化後 104週間
アウトカム Outcomes	outcome1	12か月の発作 50%以上減少 (ベースラインと比較)
	outcome2	12か月後の気分 (mood) : QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化
	outcome3	12か月後の気分 (mood) : CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化
	outcome4	12か月後の気分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化
	outcome5	12か月後の気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化
	outcome6	重篤な有害事象
	outcome7	発声障害
結論 Conclusion		治療からの脱落というアウトカムについては, 試験打ち切りのため評価困難. 発作の 50%以上減少は両群間で差はない. 気分 (mood) においては, CGI-Iスコアで有意差があったものの, 他のスケールでは有意差はなかった.

資料 CQ10-1-03: Risk of biasテーブル

Outcome		12か月の発作50%減少		risk of bias判定		serious (-1)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番 の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカ ムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカ ムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療 提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Ryvlin 2014	Low risk	Low risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Ryvlin 2014	中央音声サービス	中央音声サービス	オープンラベル	オープンラベル	介入群 2名, 対象群 7名 が早期打ち切りにより脱 落. 対照群 1名が治療効 果不十分のため脱落.	プロトコールに定められ たものが報告されている	デバイスの会社がスポン サーであり, 試験に介入し ている.	

資料 CQ10-1-03: Risk of biasテーブル

Outcome		12か月後の気分 (mood) : QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化		risk of bias判定		serious (-1)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Ryvlin 2014	Low risk	Low risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Ryvlin 2014	中央音声サービス	中央音声サービス	オープンラベル	オープンラベル	介入群 2名, 対象群 7名が早期打ち切りにより脱落. 対照群 1名が治療効果不十分のため脱落.	プロトコールに定められたものが報告されている	デバイスの会社がスポンサーであり, 試験に介入している.	

資料 CQ10-1-03: Risk of biasテーブル

Outcome		12か月後の気分 (mood) :CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化		risk of bias判定		serious (-1)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番 の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカ ムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカ ムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療 提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Ryvlin 2014	Low risk	Low risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Ryvlin 2014	中央音声サービス	中央音声サービス	オープンラベル	オープンラベル	介入群 2名, 対象群 7名 が早期打ち切りにより脱落. 対照群 1名が治療効 果不十分のため脱落.	プロトコールに定められた ものが報告されている	デバイスの会社がスポン サーであり, 試験に介入し ている.	

資料 CQ10-1-03: Risk of biasテーブル

Outcome		12か月後の気分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化		risk of bias判定		serious (-1)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Ryvlin 2014	Low risk	Low risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Ryvlin 2014	中央音声サービス	中央音声サービス	オープンラベル	オープンラベル	介入群 2名, 対象群 7名が早期打ち切りにより脱落. 対照群 1名が治療効果不十分のため脱落.	プロトコールに定められたものが報告されている	デバイスの会社がスポンサーであり, 試験に介入している.	

資料 CQ10-1-03: Risk of biasテーブル

Outcome		12か月後の気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化		risk of bias判定		serious (-1)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番 の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカ ムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカ ムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療 提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Ryvlin 2014	Low risk	Low risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Ryvlin 2014	中央音声サービス	中央音声サービス	オープンラベル	オープンラベル	介入群 2名, 対象群 7名 が早期打ち切りにより脱 落. 対照群 1名が治療効 果不十分のため脱落.	プロトコールに定められ たものが報告されている	デバイスの会社がスポン サーであり, 試験に介入 している.	

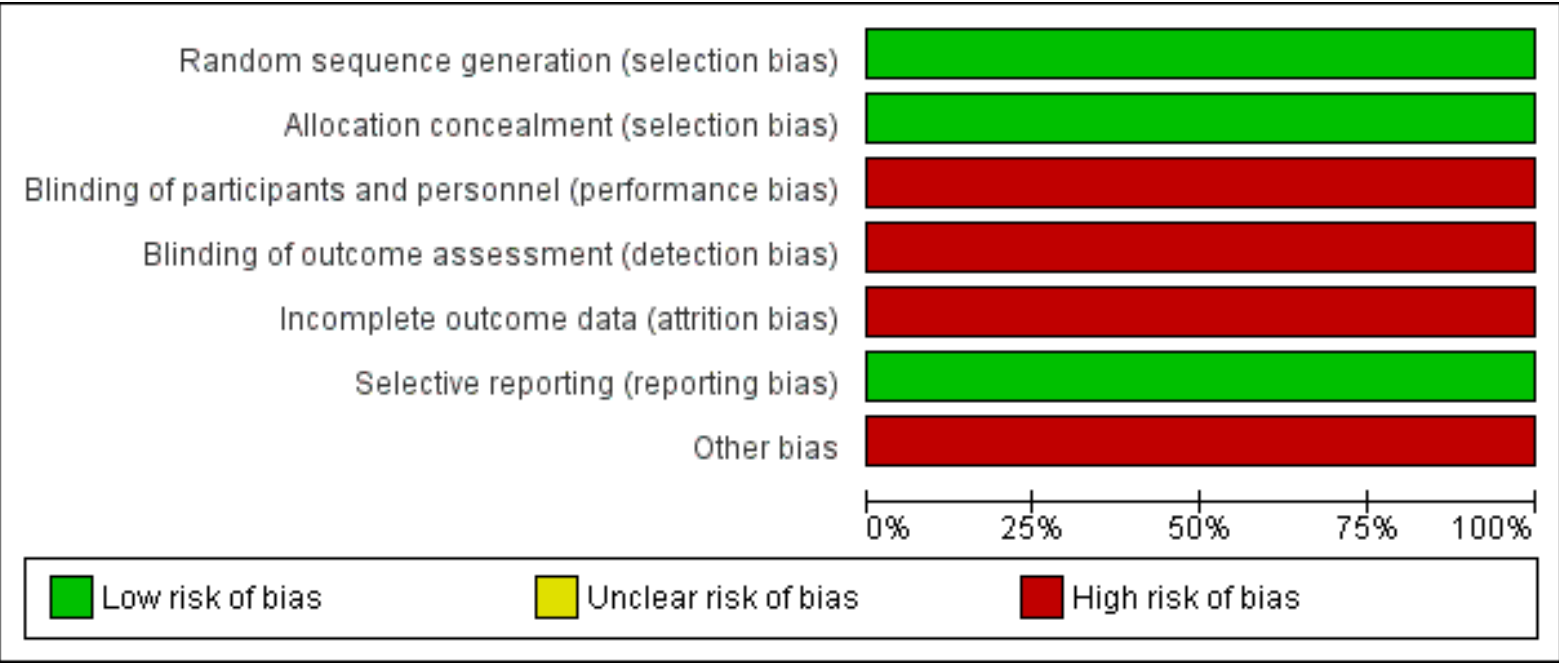
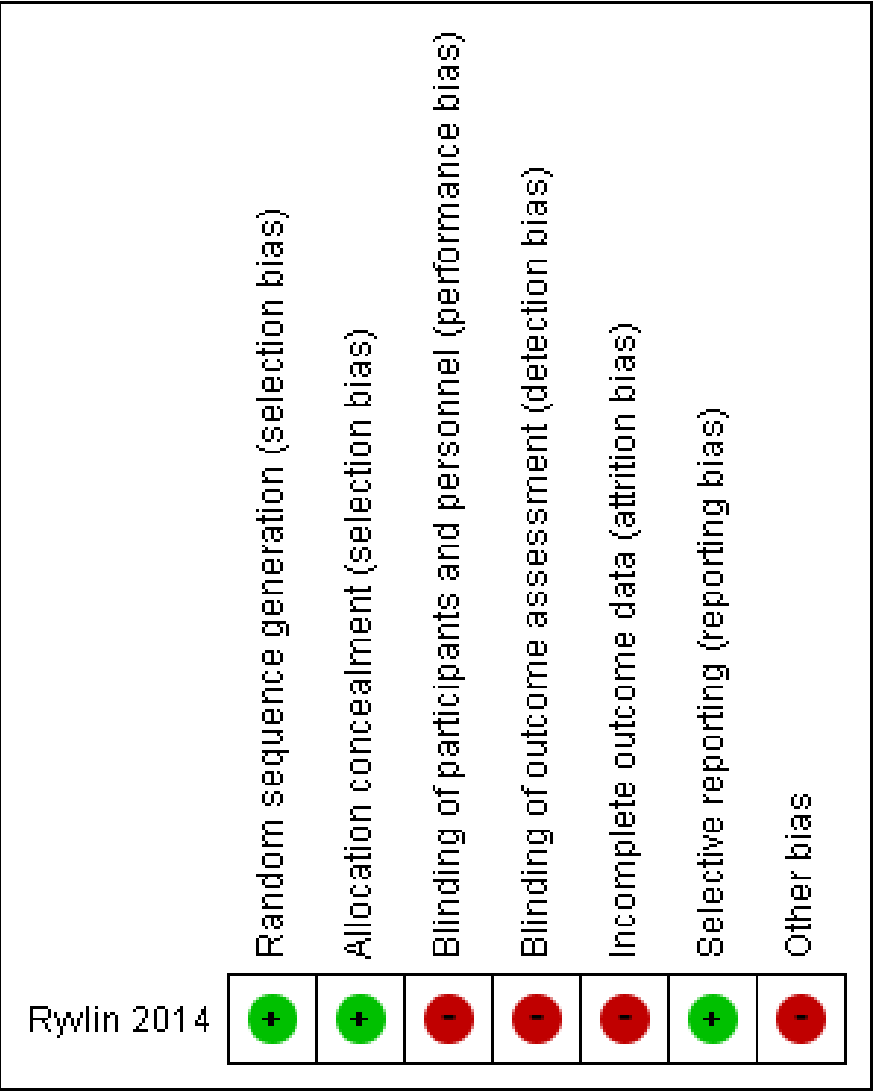
資料 CQ10-1-03: Risk of biasテーブル

Outcome		重篤な有害事象		risk of bias判定		very serious (-2)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番 の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカ ムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカ ムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療 提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Ryvlin 2014	Low risk	Low risk	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Ryvlin 2014	中央音声サービス	中央音声サービス	オープンラベル	オープンラベル	介入群 2名, 対象群 7名 が早期打ち切りにより脱落. 対照群 1名が治療効果 不十分のため脱落.	重篤な有害事象の定義が プロトコルに記されていない.	デバイスの会社がスポン サーであり, 試験に介入し ている.	

資料 CQ10-1-03: Risk of biasテーブル

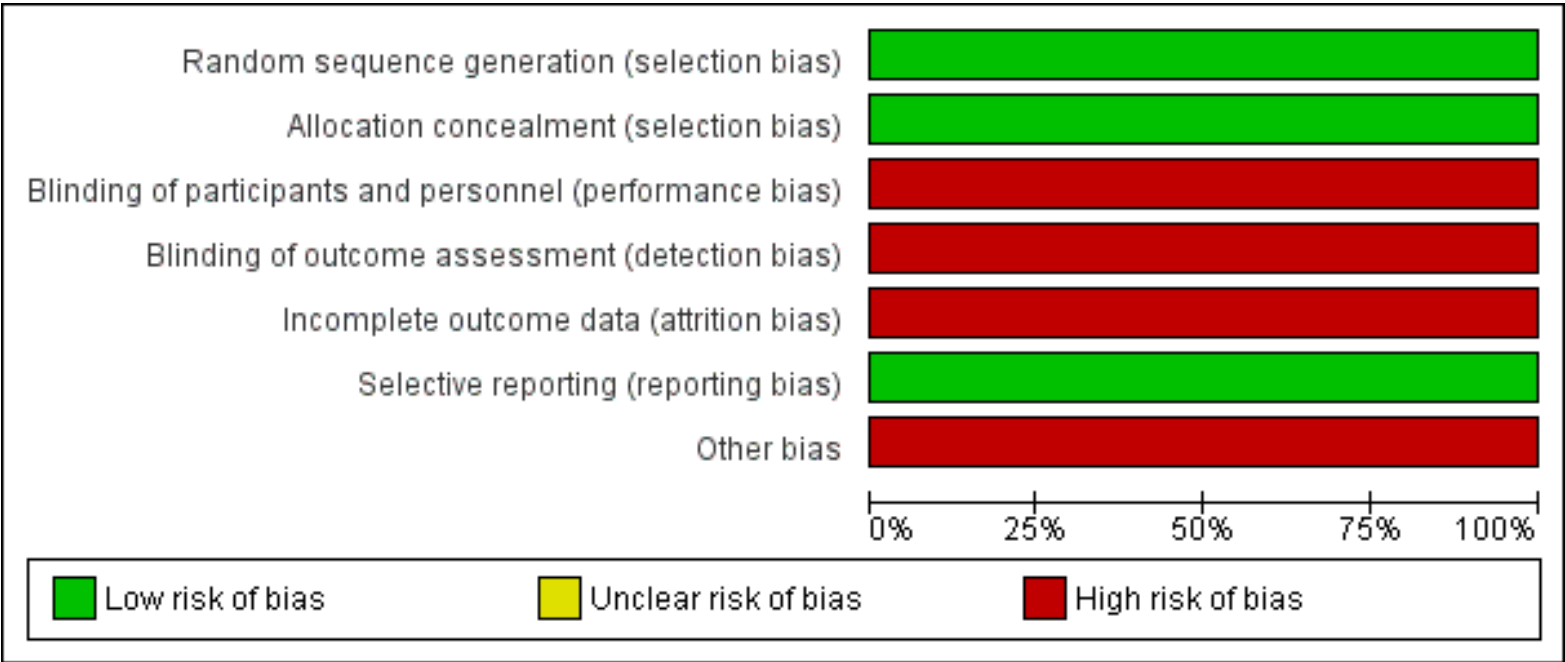
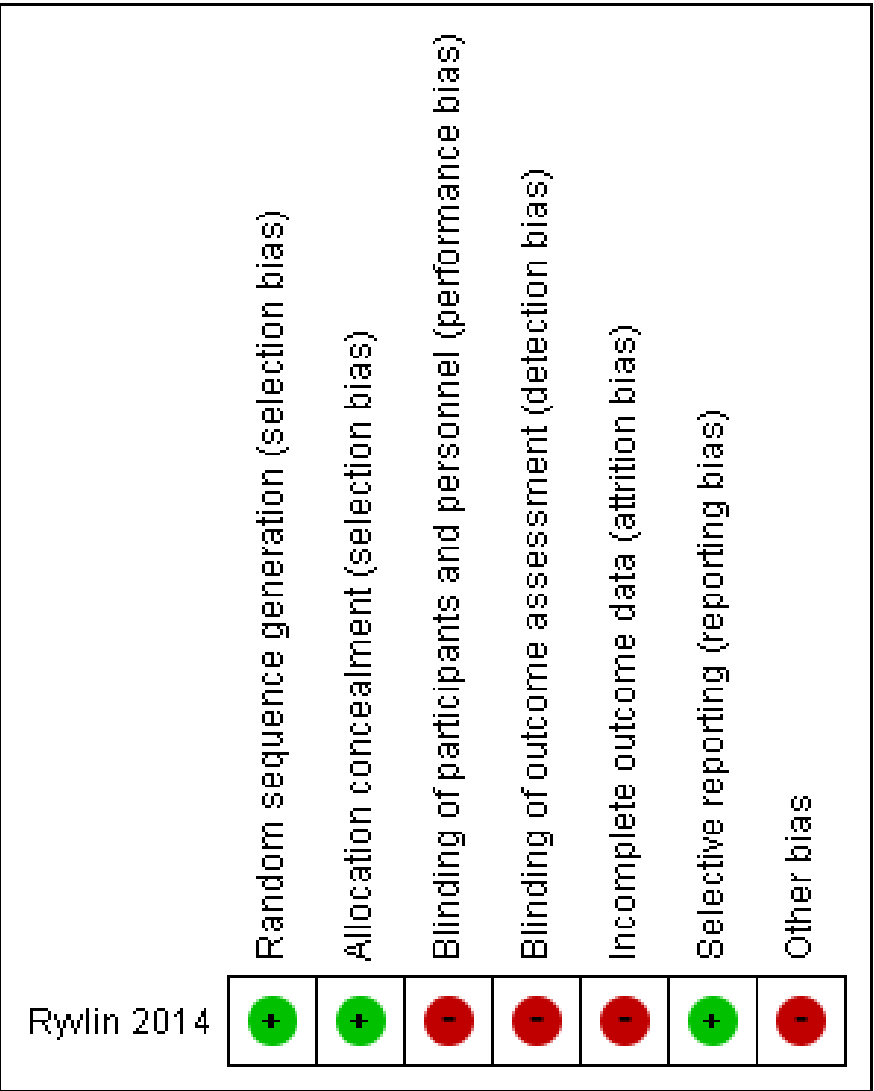
Outcome		発声障害		risk of bias判定		very serious (-2)			
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of bias評価							
		ランダム割付順番 の生成 random sequence generation	割り付けの隠蔽化 allocation concealment	ブラインド blinding		不完全なアウトカ ムデータ incomplete outcome data	選択されたアウトカ ムの報告 selective outcome reporting	その他のバイアス Other sources of bias	研究内でのrisk of bias Risk of bias within a study
				研究参加者と治療 提供者 participants and personnel	アウトカム評価者 outcome assessors				
1	Ryvlin 2014	Low risk	Low risk	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
番号	著者名 発表年 (Forest plot表示)	risk of biasコメント							
1	Ryvlin 2014	中央音声サービス	中央音声サービス	オープンラベル	オープンラベル	介入群 2名, 対象群 7名 が早期打ち切りにより脱 落. 対照群 1名が治療効 果不十分のため脱落.	合併症の定義がプロトコ ルに記されていない.	デバイスの会社がスポン サーであり, 試験に介入し ている.	

12か月の発作 50%減少

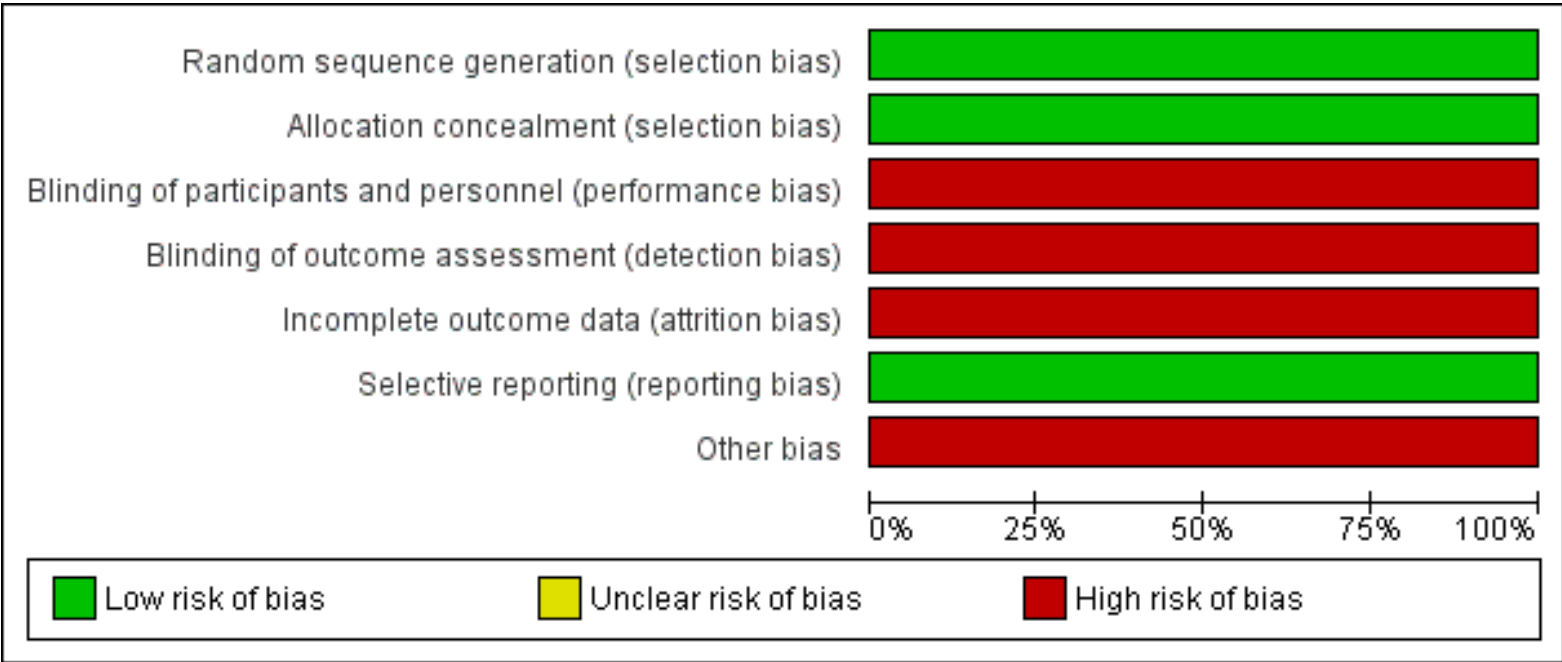
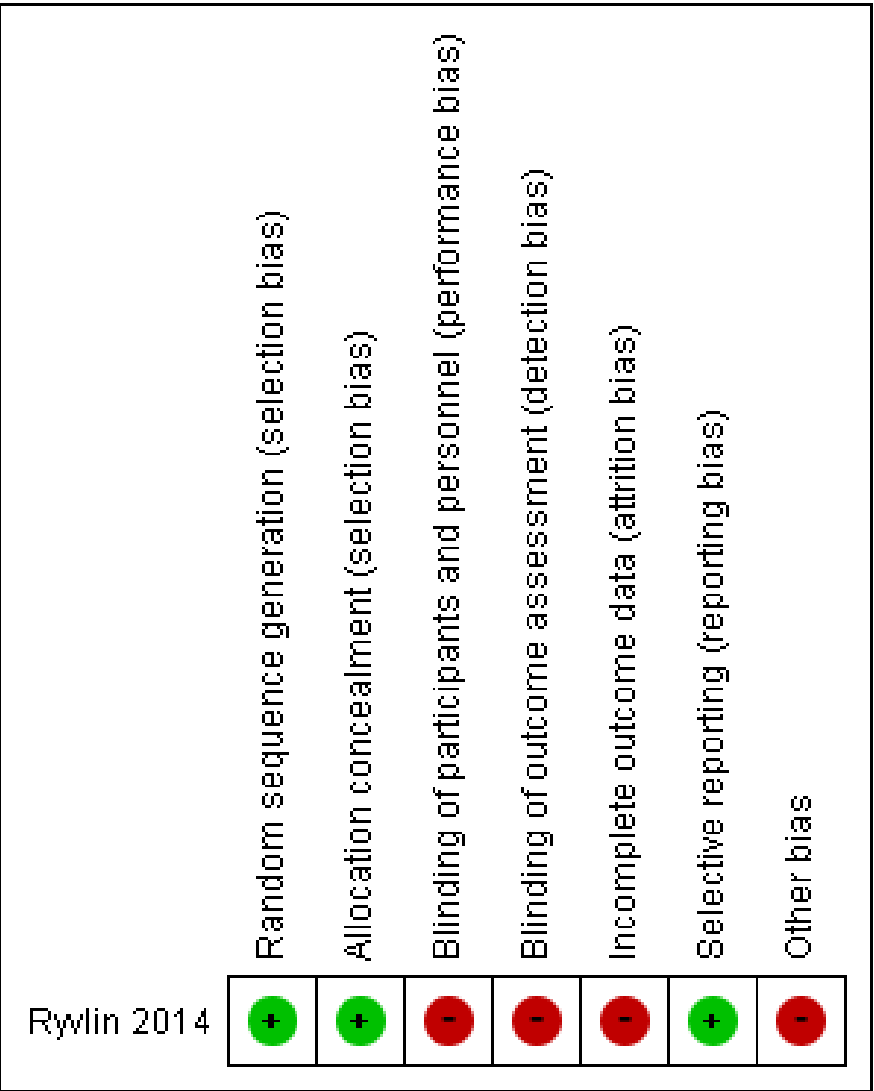


Random sequence generation (selection bias)：ランダム割り付け順番の生成 (選択バイアス)
Allocation concealment (selection bias)：割り付けの隠蔽化 (選択バイアス)
Blinding of participants and personnel (performance bias)：研究参加者と治療提供者のマスクング (施行バイアス)
Blinding of outcome assessment (detection bias)：アウトカム評価者のマスクング (検出バイアス)
Incomplete outcome data (attrition bias)：不完全なアウトカムデータ (症例減少バイアス)
Selective reporting (reporting bias)：選択されたアウトカムの報告 (報告バイアス)
Other bias：その他のバイアス

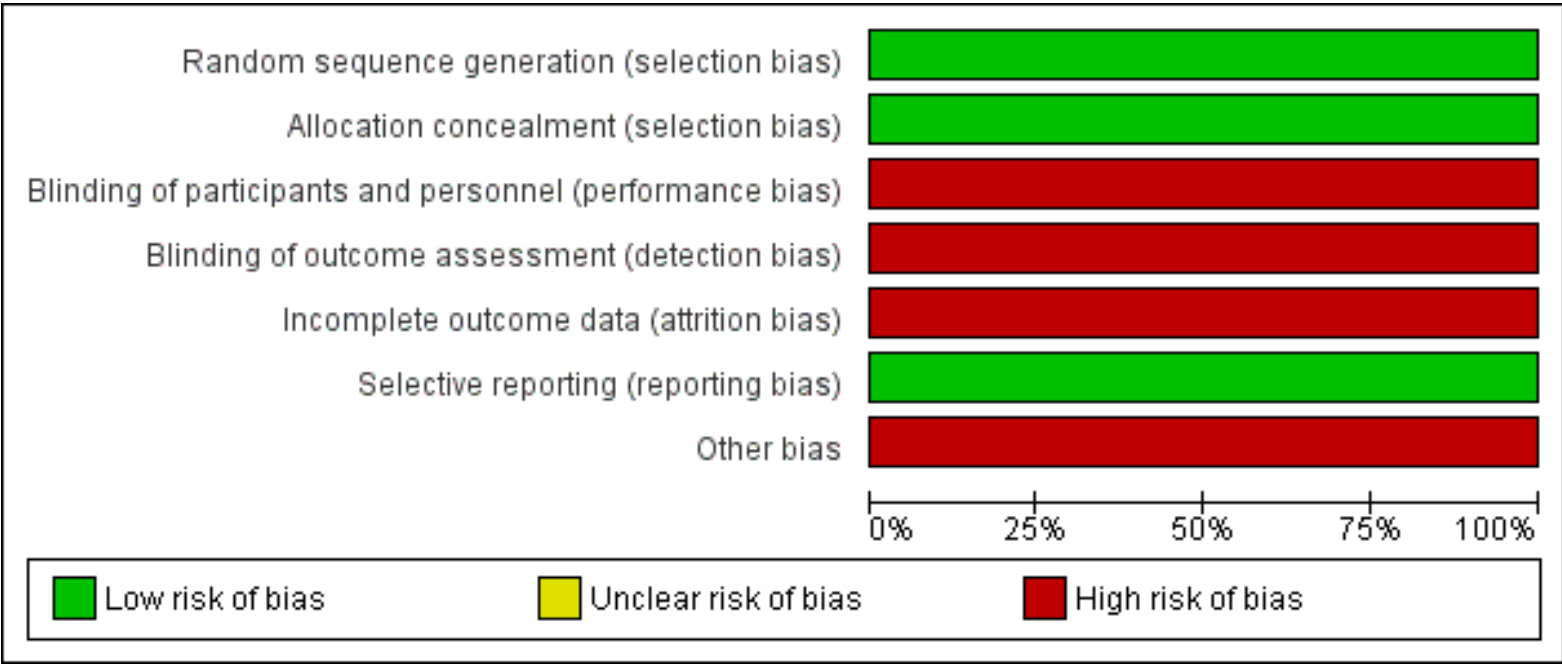
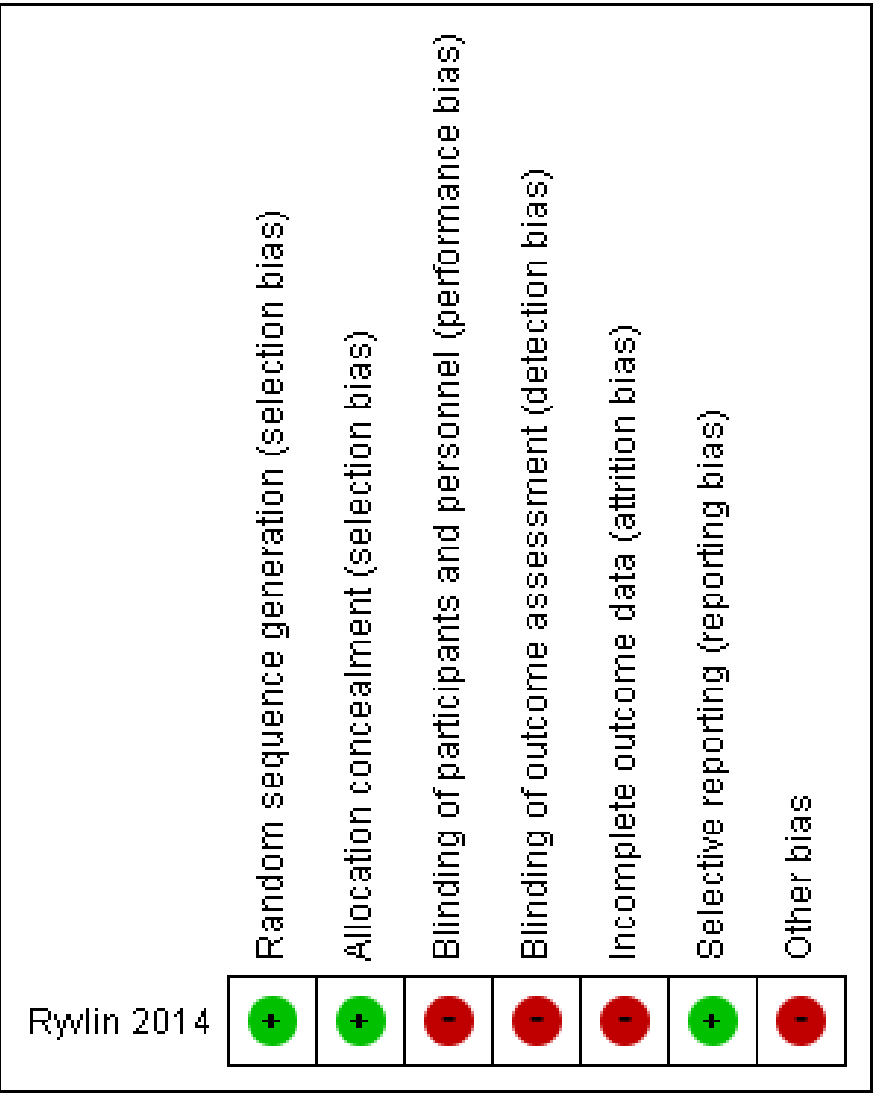
12か月後の気分 (mood) : QOLIE-89
(89-item Quality of Life in Epilepsy
Inventory) mental health score の変化



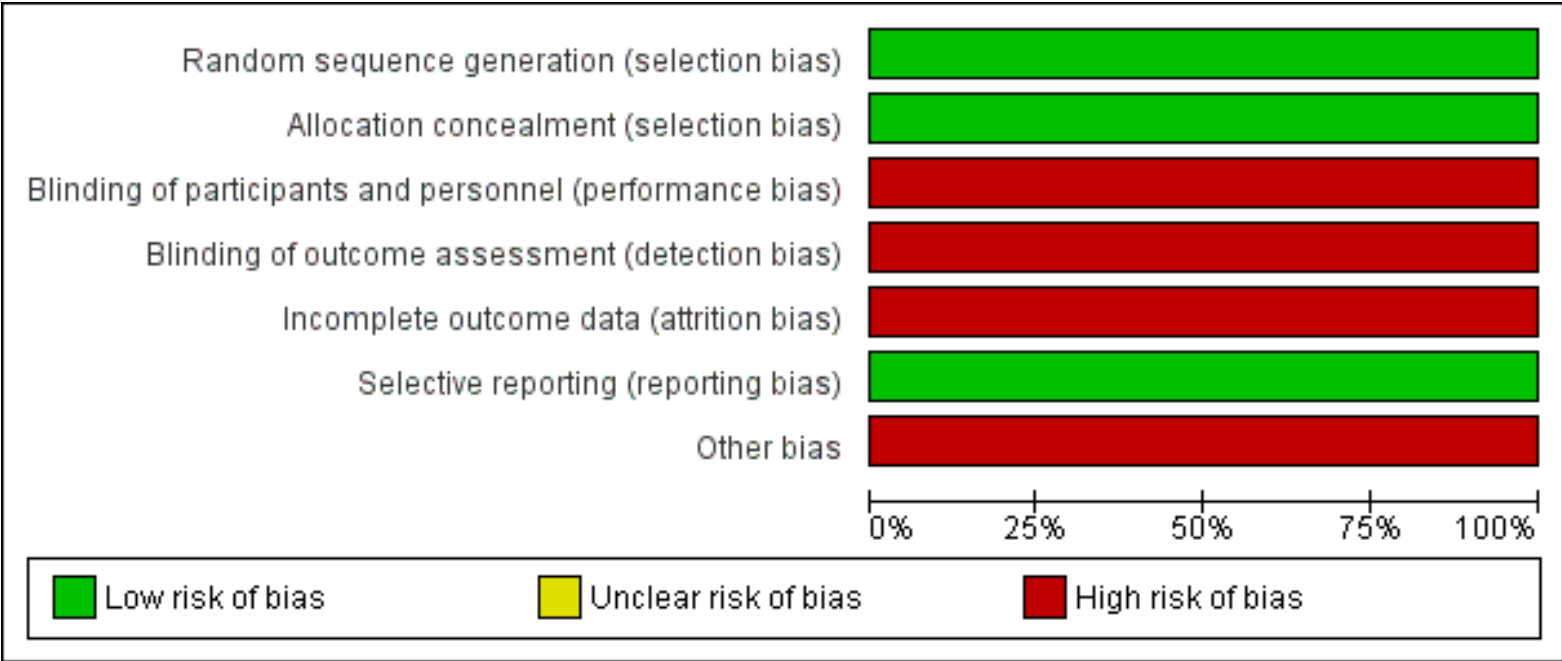
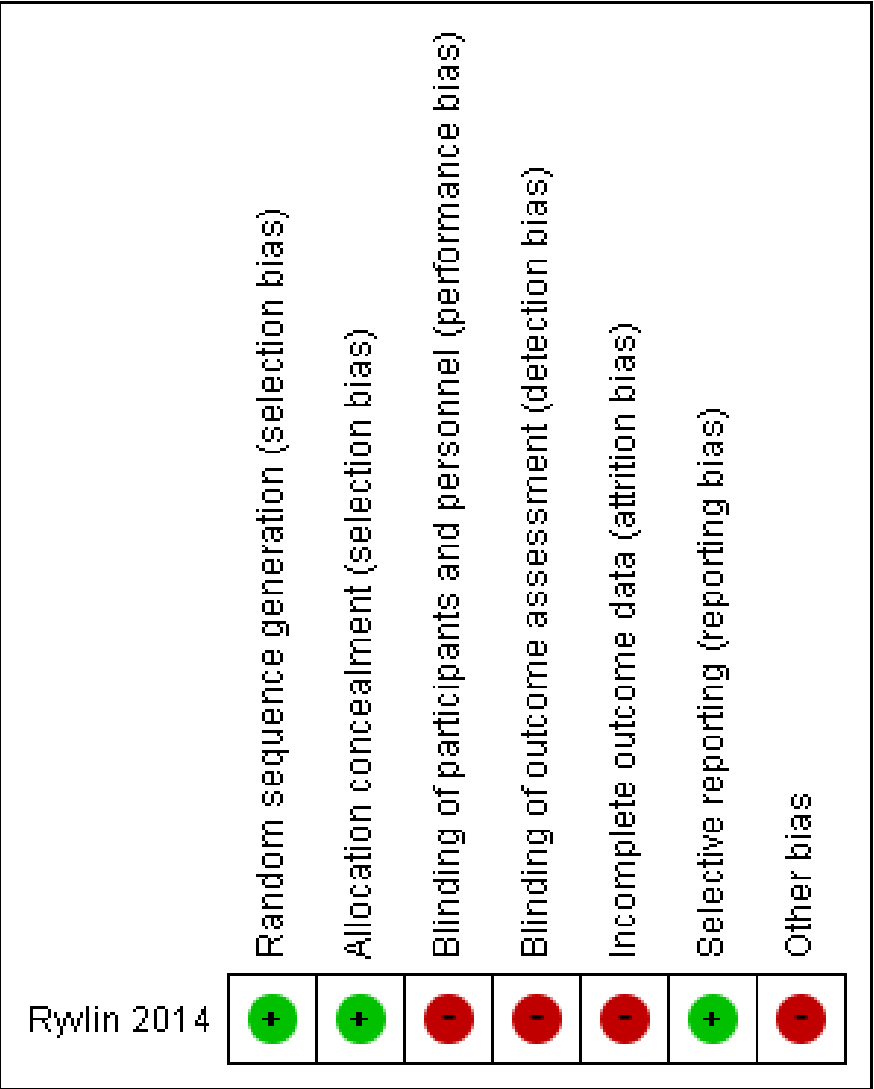
12か月後の気分 (mood) : CES-D
(Centre for Epidemiologic studies
Depression scale) の変化



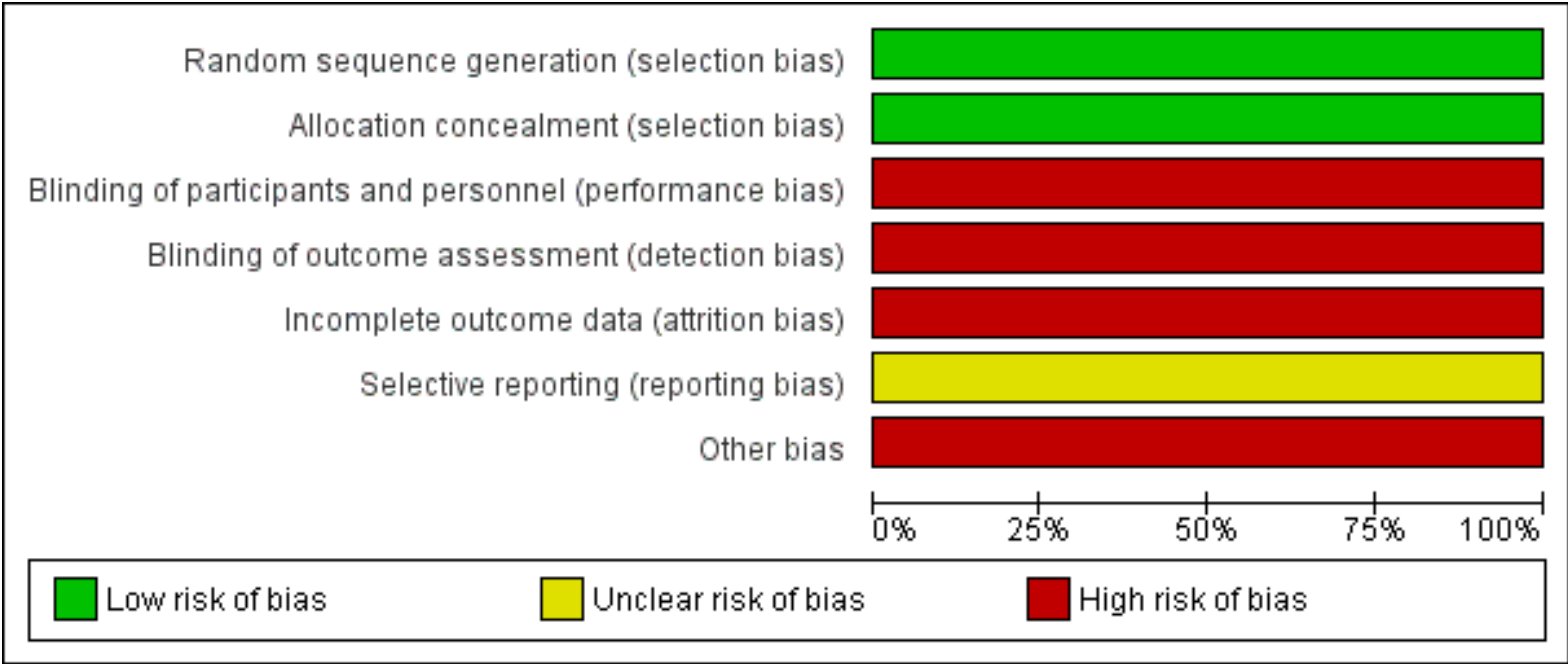
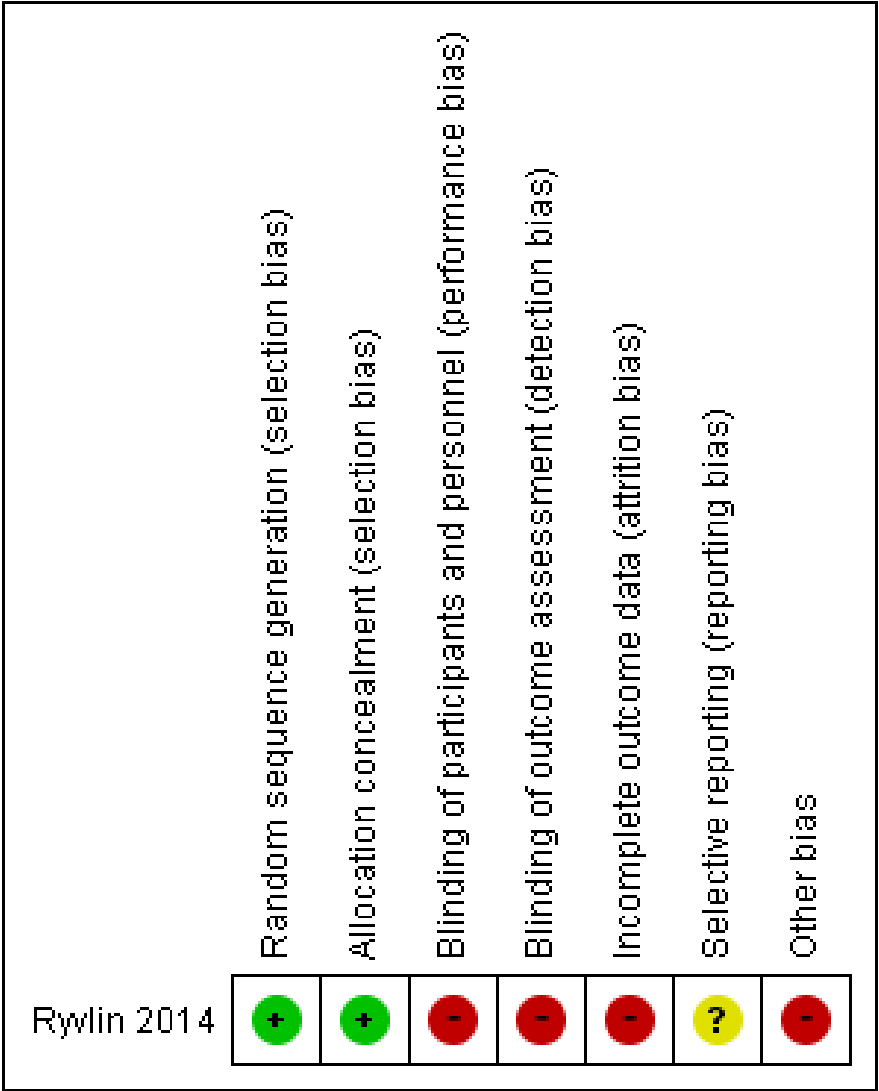
12か月後の気分 (mood) : NDDI-E
(Neurological Disorders Depression
Inventory in Epilepsy scale) の変化



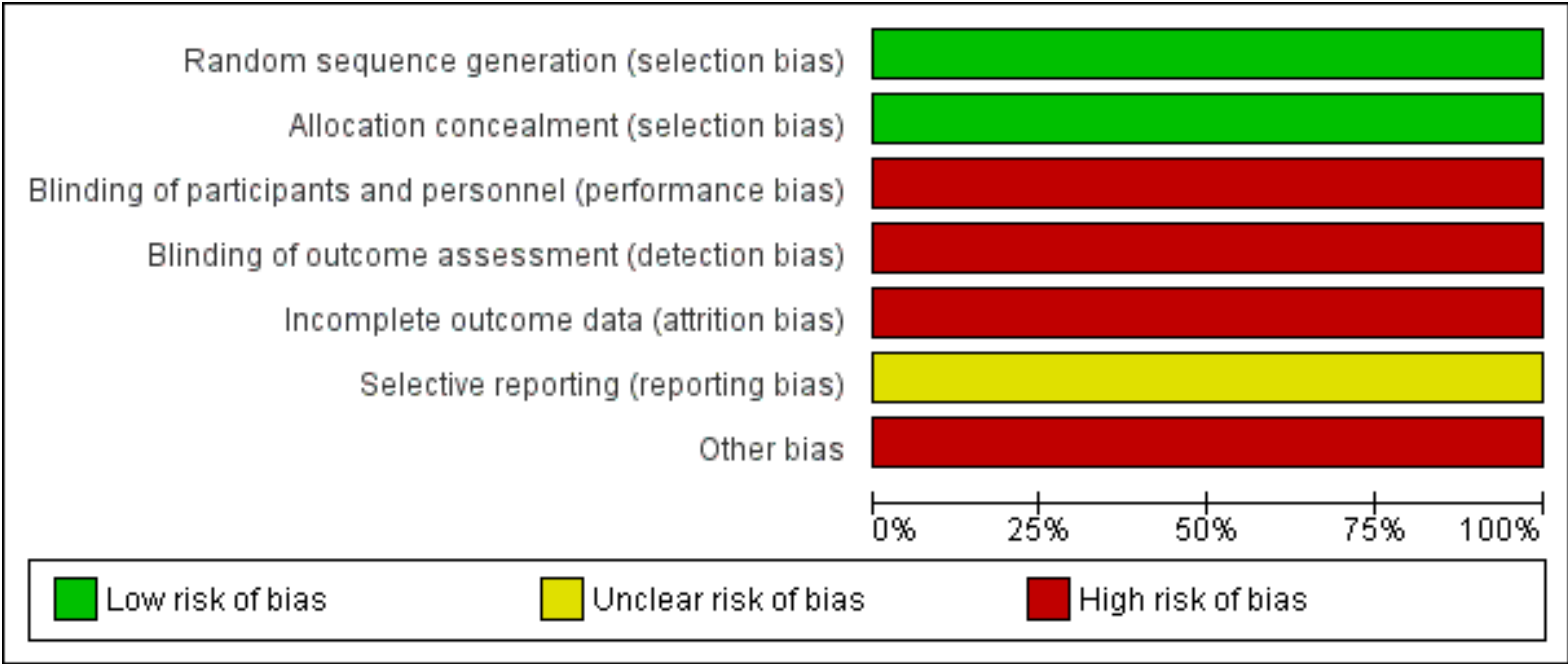
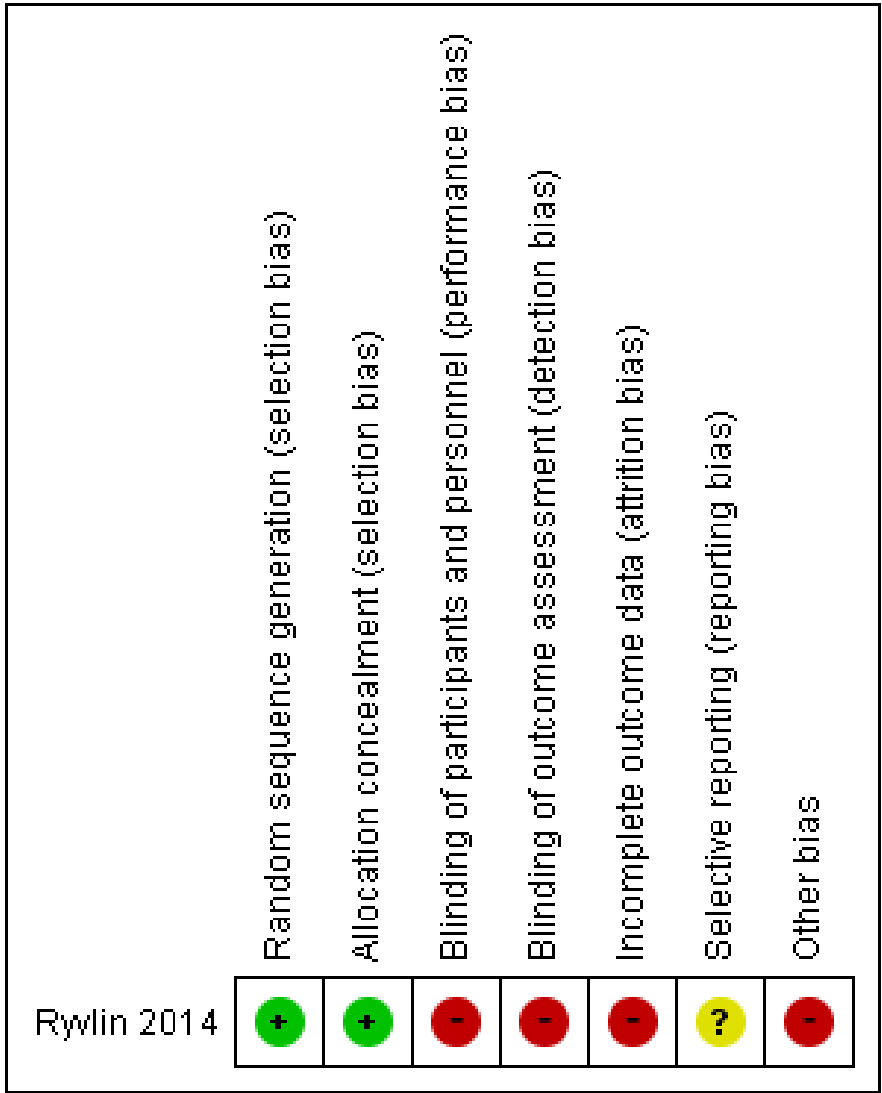
12か月後の気分 (mood) : CGI-I
(Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化



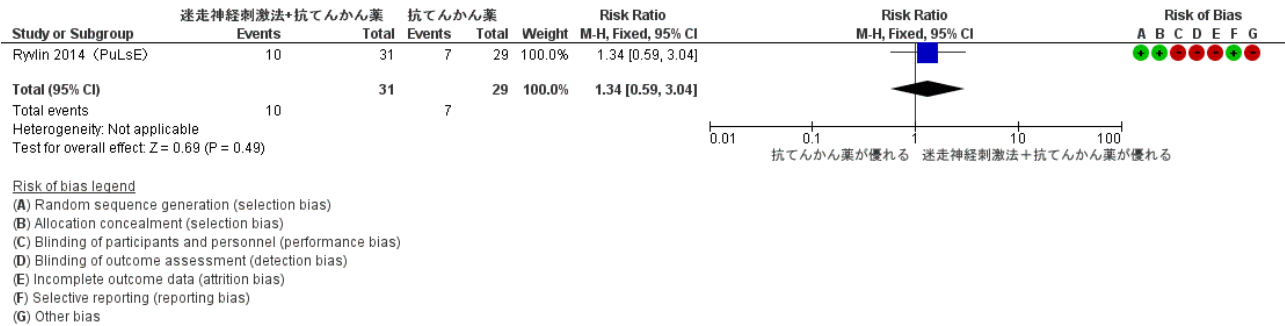
重篤な有害事象



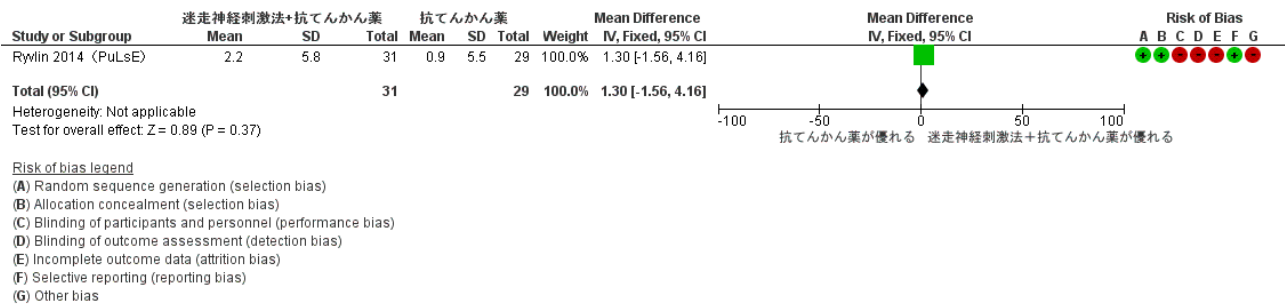
発声障害



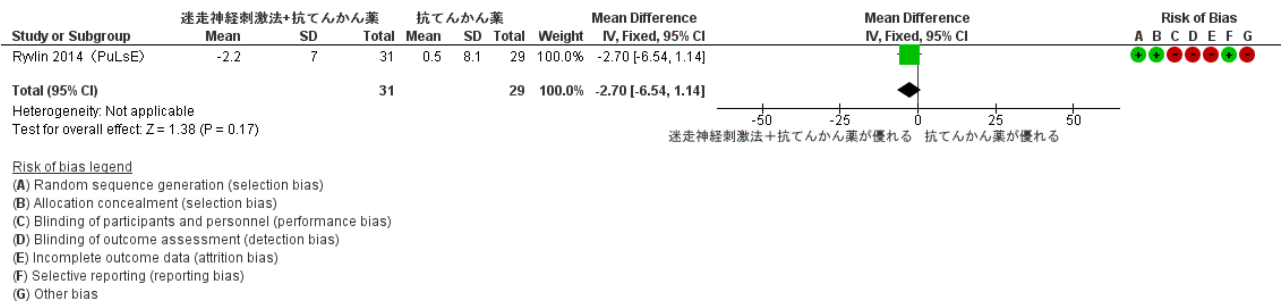
アウトカム 10-1-1 : 12 か月の発作頻度 50%以下 (ベースラインと比較)



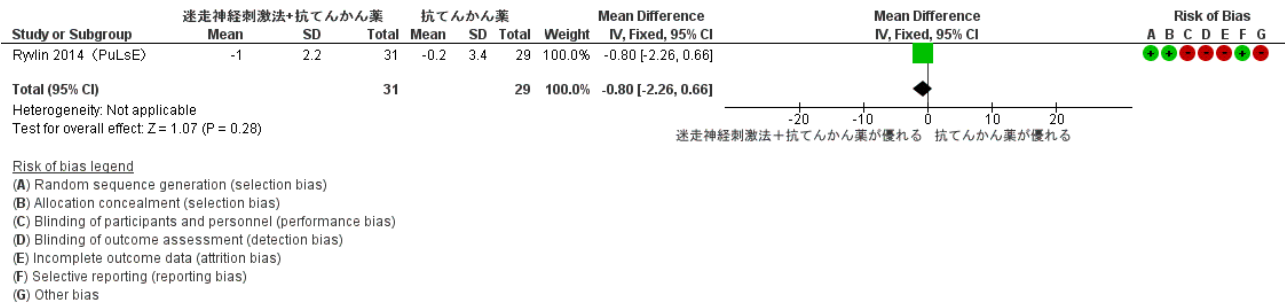
アウトカム 10-1-2 : 12 か月後の気分 (mood) : QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化



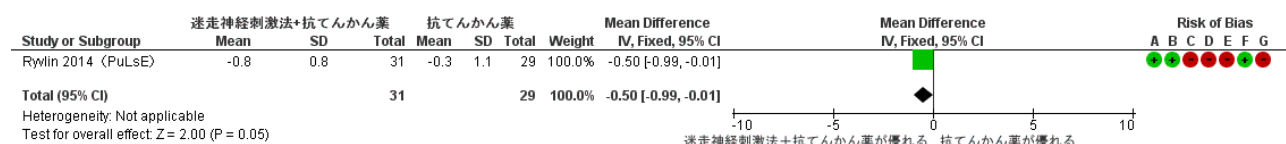
アウトカム 10-1-3 : 12 か月後の気分 (mood) : CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化



アウトカム 10-1-4 : 12 か月後の気分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化



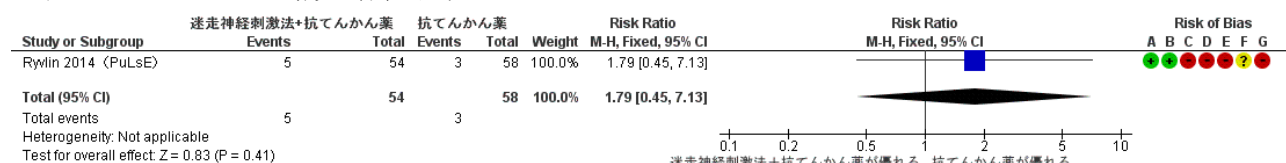
アウトカム 10-1-5 : 12 か月後の気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

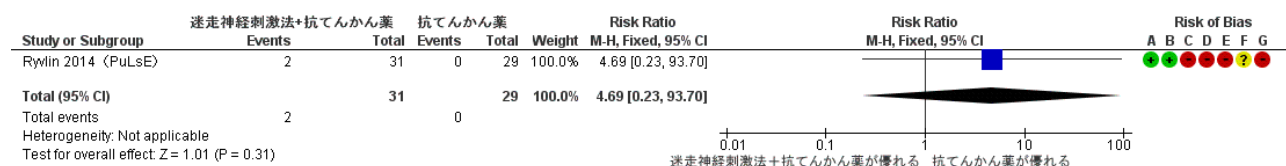
アウトカム 10-1-6 : 重篤な有害事象



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

アウトカム 10-1-7 : 発声障害



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料 CQ10-1-07 Summary of findings (SoF) table:

CQ10-1: 薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激 (VNS) を薬物療法に加えて行うべきか？

患者: 薬剤抵抗性てんかん

介入: 迷走神経刺激 (VNS) + 薬物療法

比較: 薬物療法

アウトカム	期待される絶対効果* (95%信頼区間)		相対効果: リスク比 RR (95%信頼区間)	患者数 (研究数)	エビデンスの 質 (GRADE)	コメント
	薬物療法のリスク	迷走神経刺激＋薬物療法のリスク				
12 か月の発作頻度 50%以下	研究対象母集団		RR 1.34 (0.59~3.04)	60 (1 RCT)	⊕○○○ 非常に低 ^{a,b}	
	241 (1,000 人中)	323 (1,000 人中) (142~734)				
	リスクの低い母集団					
	120 (1,000 人中)	161 (1,000 人中) (71~365)				
	リスクの高い母集団					
	480 (1,000 人中)	643 (1,000 人中) (283~1,000)				
12 か月後の気分 (mood) : QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化 (QOLIE-89 の範囲: 0~100)	気分 (QOLIE-89) の変化 0	迷走神経刺激＋薬物療法における気分 (QOLIE-89) の変化の平均は薬物療法群より 1.3 高い (1.56 低い~4.16 高い)	-	60 (1 RCT)	⊕⊕○○ 低 ^{a,c}	
12 か月後の気分 (mood) : CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化 (CES-D の範囲: 0~60)	気分 (CES-D) の変化 0	迷走神経刺激＋薬物療法における気分 (CES-D) の変化の平均は薬物療法群より 2.7 低い (6.54 低い~1.14 高い)	-	60 (1 RCT)	⊕⊕○○ 低 ^{a,d}	
12 か月後の気分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化 (NDDI-E の範囲: 6~24)	気分 (NDDI-E) の変化 0	迷走神経刺激＋薬物療法における気分 (NDDI-E) の変化の平均は薬物療法群より 0.8 低い (2.26 低い~0.66 高い)	-	60 (1 RCT)	⊕⊕○○ 低 ^{a,c}	
12 か月後の気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化 (CGI-I の範囲: 1~7)	気分 (CGI-I) の変化 0	迷走神経刺激＋薬物療法における気分 (NDDI-E) の変化の平均は薬物療法群より 0.5 低い (0.99 低い~0.01 低い)	-	60 (1 RCT)	⊕⊕○○ 低 ^{a,c}	
重篤な有害事象	研究対象母集団		RR 1.79 (0.45~7.13)	112 (1 RCT)	⊕○○○ 非常に低 ^{a,b}	
	52 (1,000 人中)	93 (1,000 人中) (23~369)				
	リスクの低い母集団					
	25 (1,000 人中)	45 (1,000 人中) (11~178)				
	リスクの高い母集団					
	100 (1,000 人中)	179 (1,000 人中) (45~713)				
発声障害	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 4.69 (0.23~93.70)	60 (1 RCT)	⊕○○○ 非常に低 ^{a,b}	

*介入群のリスク (およびその 95%信頼区間) は、コントロール群におけるリスクと介入による効果 (およびその 95%信頼区間) にもとづいて推定した。

資料 CQ10-1-07 Summary of findings (SoF) table:

CQ10-1:薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激(VNS)を薬物療法に加えて行うべきか？

患者: 薬剤抵抗性てんかん
介入: 迷走神経刺激 (VNS) + 薬物療法
比較: 薬物療法

アウトカム	期待される絶対効果* (95%信頼区間)		相対効果: リスク比 RR (95%信頼区間)	患者数 (研究数)	エビデンスの 質 (GRADE)	コメント
	薬物療法のリスク	迷走神経刺激+薬物療法のリスク				

GRADE ワーキンググループによるエビデンスの質のグレード

高：効果推定値の確信性が高く、真の効果は効果推定値の近くにある。
中：効果推定値の確信性が中程度である。効果推定値は真の効果に近いと思われるが、今後の研究によって効果推定値が変わる可能性がある。
低：効果推定値の確信性には限界がある。効果推定値は真の効果に近いが、今後の研究によって効果推定値が変わる可能性が非常に高い。
非常に低：効果推定値の確信性は非常に低い。真の効果は効果推定値と異なる可能性が高い。

- a. マスキングがされておらず、アウトカムの評価に影響が及ぶため
- b. 効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐため
- c. 効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたがないが、最小情報量（OIS）基準を満たしていないため
- d. 効果推定値の信頼区間が相当な利益の臨床決断閾値をまたぐが、相当な害の離床決断閾値はまたがないため

資料 CQ10-1-08 エビデンスプロファイル

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	迷走神経刺激 +薬物療法	薬物療法	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
12 か月の発作頻度 50%以下												
1	randomized trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ²	none	10/31 (32.3%)	7/29 (24.1%)	RR 1.34 (0.59 to 3.04)	82 more per 1,000 (from 99 fewer to 492 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								12.0%		41 more per 1,000 (from 49 fewer to 245 more)		
								48.0%		163 more per 1,000 (from 197 fewer to 979 more)		
12 か月後の気分 (mood) : QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変化 (Scale from: 0 to 100)												
1	randomized trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ³	none	31	29	-	MD 1.3 higher (1.56 lower to 4.16 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
12 か月後の気分 (mood) : CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化 (Scale from: 0 to 60)												
1	randomized trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ⁴	none	31	29	-	MD 2.7 lower (6.54 lower to 1.14 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
12 か月後の気分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化 (Scale from: 6 to 24)												
1	randomized trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ³	none	31	29	-	MD 0.8 lower (2.26 lower to 0.66 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
12 か月後の気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化 (Scale from: 1 to 7)												
1	randomized trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ³	none	31	29	-	MD 0.5 lower (0.99 lower to 0.01 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
重篤な有害事象												
1	randomized trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ²	none	5/54 (9.3%)	3/58 (5.2%)	RR 1.79 (0.45 to 7.13)	41 more per 1,000 (from 28 fewer to 317 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								2.5%		20 more per 1,000 (from 14 fewer to 153 more)		
								10.0%		79 more per 1,000 (from 55 fewer to 613 more)		
発声障害												
1	randomized trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ²	none	2/31 (6.5%)	0/29 (0.0%)	RR 4.69 (0.23 to 93.70)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

1. マスキングがされておらず、アウトカムの評価に影響が及ぶため
2. 効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐため
3. 効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたがないが、最小情報量（OIS）基準を満たしていないため
4. 効果推定値の信頼区間が相当な利益の臨床決断閾値をまたぐが、相当な害の臨床決断閾値はまたがないため

資料 CQ10-1-09: Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

CQ10-1: 薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激(VNS)を薬物療法に加えて行うべきか？

集団: 薬剤抵抗性てんかん

介入: 迷走神経刺激

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
問題 PROBLEM	その問題は優先 順位が高いです か？ Is the problem a priority?	○いいえ ○おそらくいいえ ●おそらくはい ○はい ----- ○一概には言えな い ○わからない	適切な 2 種類の抗てんかん薬を使用しても発作が抑制できない薬剤抵抗 性てんかんでは、さらに薬剤を追加しても、効果は限定的である。迷走神経 刺激は、抗てんかん薬に上乗せして、発作頻度を低下させる効果が期待さ れている。開頭での脳外科手術と比較すると低侵襲であり、治療オプション の一つとして選択されることがある。																									
	より重篤な問題や 緊急性のある問 題は、より優先順 位が高くなる																											
望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS	予想される望まし い効果はどれくら い意義があります か？ How substantial are the desirable anticipated effects?	○ささいな ○小さい ●中程度 ○大きい ----- ○一概には言えな い ○わからない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 (The relative importance or values of the main outcomes of interest): <table><tr><th>Outcome</th><th>Relative importance</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr><tr><td>発作頻度 50%以下</td><td>CRITICAL</td><td>⊕○○○ VERY LOW</td></tr><tr><td>気分 (mood) : QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変 化</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕○○ LOW</td></tr><tr><td>気分 (mood) : CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕○○ LOW</td></tr><tr><td>気 分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕○○ LOW</td></tr><tr><td>気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化</td><td>CRITICAL</td><td>⊕⊕○○ LOW</td></tr><tr><td>重篤な有害事象</td><td>CRITICAL</td><td>⊕○○○ VERY LOW</td></tr><tr><td>発声障害</td><td>CRITICAL</td><td>⊕○○○ VERY LOW</td></tr></table>	Outcome	Relative importance	Certainty of the evidence (GRADE)	発作頻度 50%以下	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW	気分 (mood) : QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変 化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW	気分 (mood) : CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW	気 分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW	気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW	重篤な有害事象	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW	発声障害	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW	介入による発作頻度 50%以下への相対リス クは 1.34 (0.59~3.04) で、NNT は 25 である。 気分 (mood) の変化 は、いずれのスケール でも、効果が小さかつ た。 介入群 (31 人) での重 篤な有害事象の 5 人中 2 人 (40%) は一過性 の声帯麻痺であり、1 人 (20%) は短時間の 呼吸停止であった。い ずれも完全に回復し た。そのため、実際の 臨床現場で問題視され る望ましくない効果は、 RCT により得られた相 対リスク 1.79 (0.45~ 7.13) よりも小さいと推 定される。
Outcome	Relative importance	Certainty of the evidence (GRADE)																										
発作頻度 50%以下	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW																										
気分 (mood) : QOLIE-89 (89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory) mental health score の変 化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW																										
気分 (mood) : CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW																										
気 分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW																										
気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化	CRITICAL	⊕⊕○○ LOW																										
重篤な有害事象	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW																										
発声障害	CRITICAL	⊕○○○ VERY LOW																										
望ましくない効果 UNDESIRABLE EFFECTS	予想される望まし くない効果はどれ くらいですか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?	○大きい ○中程度 ●小さい ○ささいな ----- ○一概には言えな い ○わからない																										
エビデンスの確実性 CERTAINTY OF THE EVIDENCE	全体的なエビデ ンスの確実性はど れですか？ What is the overall certainty of the evidence of effects?	●非常に低 ○低 ○中 ○高 ----- ○研究がない																										
	主要なアウトカム にどれだけの人が 価値を置くか、大 きな不確実性や多 様性がありますか？ Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?	○重要な不確実性 や多様性がある ●たぶん重要な不 確実性や多様性が ある ○たぶん重要な不 確実性や多様性が ない ○重要な不確実性 や多様性がない																										
価値 VALUES				個人個人で、アウトカム の重要度の置き方に違 いがある。発作頻度の 減少を重視する患者も いれば、副作用のリス クを重視する患者もい る。																								

効果のバランス BALANCE OF EFFECTS	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入と対照のどちらで優れますか？ Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?	○対照のほうが優れる ○たぶん対照のほうが優れる ○介入と対照のどちらも優れていない ○たぶん介入のほうが優れる ○介入のほうが優れる ○一概には言えない ●わからない	<table><tr><td>気分 (mood) : CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化</td><td></td><td></td><td>MD 2.7 lower (6.54 lower to 1.14 higher)</td><td>-</td></tr><tr><td>気分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化</td><td></td><td></td><td>MD 0.8 lower (2.26 lower to 0.66 higher)</td><td>-</td></tr><tr><td>気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化</td><td></td><td></td><td>MD 0.5 lower (0.99 lower to 0.01 lower)</td><td>-</td></tr><tr><td rowspan="3">重篤な有害事象</td><td>52 per 1,000</td><td>93 per 1,000 (23 to 369)</td><td>41 more per 1,000 (from 28 fewer to 317 more)</td><td rowspan="3">RR 1.79 (0.45 to 7.13)</td></tr><tr><td>25 per 1,000</td><td>45 per 1,000 (11 to 178)</td><td>20 more per 1,000 (from 14 fewer to 153 more)</td></tr><tr><td>100 per 1,000</td><td>179 per 1,000 (45 to 713)</td><td>79 more per 1,000 (from 55 fewer to 613 more)</td></tr><tr><td>発声障害</td><td>0 per 1,000</td><td>0 per 1,000 (0 to 0)</td><td>0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)</td><td>RR 4.69 (0.23 to 93.70)</td></tr></table> 要約: RCT は 1 件が該当したが、割り付けに対する患者の強い希望を反映して参加者が集まらず、スポンサーの意向により早期打ち切りとなった。そのため、アウトカムの検出力が不足している可能性がある。発作頻度 50% 低下については相対リスク 1.34 (0.59～3.04) であった。気分 (mood) の変化については、それぞれ QOLIE-89 1.3 (-1.56～4.16), CES-D -2.7 (-6.54～1.14), NDDI-E 0.8 (-2.26～0.66), CGI-I -0.5 (-0.99～0.01) であった。 重篤な有害事象は相対リスク 1.79(0.45～7.13)と有意差は見られないものの増える可能性が示唆された。ただし、介入群でのみみられた声帯麻痺、短時間の呼吸停止は、一過性であった。	気分 (mood) : CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化			MD 2.7 lower (6.54 lower to 1.14 higher)	-	気分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化			MD 0.8 lower (2.26 lower to 0.66 higher)	-	気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化			MD 0.5 lower (0.99 lower to 0.01 lower)	-	重篤な有害事象	52 per 1,000	93 per 1,000 (23 to 369)	41 more per 1,000 (from 28 fewer to 317 more)	RR 1.79 (0.45 to 7.13)	25 per 1,000	45 per 1,000 (11 to 178)	20 more per 1,000 (from 14 fewer to 153 more)	100 per 1,000	179 per 1,000 (45 to 713)	79 more per 1,000 (from 55 fewer to 613 more)	発声障害	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	RR 4.69 (0.23 to 93.70)
気分 (mood) : CES-D (Centre for Epidemiologic studies Depression scale) の変化			MD 2.7 lower (6.54 lower to 1.14 higher)	-																														
気分 (mood) : NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale) の変化			MD 0.8 lower (2.26 lower to 0.66 higher)	-																														
気分 (mood) : CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement scale) の変化			MD 0.5 lower (0.99 lower to 0.01 lower)	-																														
重篤な有害事象	52 per 1,000	93 per 1,000 (23 to 369)	41 more per 1,000 (from 28 fewer to 317 more)	RR 1.79 (0.45 to 7.13)																														
	25 per 1,000	45 per 1,000 (11 to 178)	20 more per 1,000 (from 14 fewer to 153 more)																															
	100 per 1,000	179 per 1,000 (45 to 713)	79 more per 1,000 (from 55 fewer to 613 more)																															
発声障害	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	RR 4.69 (0.23 to 93.70)																														
コストとリソース COST AND RESOURCE	必要とされるリソースやコストはどれくらい大きいのですか？ How large are the resource requirements (cost)?	○大きなコスト ●中程度のコスト ○無視できる程度 ○中程度の節約 ○大きな節約 ○一概には言えない ○わからない	全身麻酔での手術となる。迷走神経刺激は保険適用となっており、植え込み術は 24,350 点、交換術は 4,800 点である (2018 年 1 月 11 日現在)。また、バッテリー消費に伴うジェネレーターとの交換が数年に一度必要であり、再手術を要する。交換に要するコストは約 200 万円 (保険適用) である																															
受け入れ ACCEPTABILITY	その選択肢は主要なステークホルダーに受け入れられますか？ Is the option acceptable to key stakeholders?	○いいえ ○たぶんいいえ ○たぶんはい ○はい ●一概には言えない ○わからない																																
実現可能性 FEASIBILITY	その選択肢をとることは現実的に可能ですか？ Is the option feasible to implement?	○いいえ ○たぶんいいえ ●たぶんはい ○はい ○一概には言えない ○わからない	かつては迷走神経刺激装置の植え込み実施施設や指導管理施設がない都道府県が複数あり、地域によってはアクセスが不良であった。しかし現在では、調節医の基準が緩和され、アクセスは改善されている。	施行可能な施設の一覧を学会サイトに掲載する。																														
			迷走神経刺激装置の植え込み実施施設や指導管理施設へのアクセスが容易な環境であれば、刺激条件の調整は可能である。																															

推奨の結論テーブル

CQ10-1: 薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激(VNS)を薬物療法に加えて行うべきか？

推奨のタイプ Type of recommendation	介入をしないことを強く推奨する Strong recommendation against the intervention	条件付きで介入をしないことを推奨する Conditional recommendation against the intervention	条件付きで介入も対照も推奨する Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	条件付きで介入をすることを推奨する Conditional recommendation for the intervention	介入をすることを強く推奨する Strong recommendation for the intervention
判定欄	○	○	○	●	○
推奨文草案 Recommendation	薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激を薬物療法に加えて行うことを提案する (GRADE2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)				
理由 Justification	疑問(CQ): 薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激を行うべきか 患者(P): 薬剤抵抗性てんかん 介入(I): 迷走神経刺激 (薬物療法への上乗せ) 対照(C): 薬物療法 アウトカム(O): 発作頻度 50%以下, Mood の改善 (QOLIE-89, CES-D, NDDI-E, CGI-I), 重篤な有害事象, 発声障害 エビデンスの要約: システマティックレビューの結果, 1 件 (96 人) の RCT が見つかった。発作頻度 50%以下をアウトカムとした場合, 介入による相対リスクは 1.34 (95%信頼区間 0.59~3.04) であった。気分の変化については, 評価スケールにより異なるものの, 効果は小さかった。 エビデンスの確実性: 集まった研究はバイアスのリスクが全体的に高く, 全てのアウトカムにおいて serious と判定して 1 段階グレードダウンした。結果の非一貫性は研究が 1 件しかなかったためグレードダウンしなかった。非直接性も問題なく not serious とした。不精確さはいずれの検討においても信頼区間が臨床判断閾値をまたぐものが多く, 1 段階または 2 段階グレードダウンすることにした。出版バイアスについては, 研究が 1 件しかなかったため, グレードダウンしなかった。このため, 各アウトカムのエビデンスの確実性は, 発作頻度 50%以下, 重篤な有害事象, 発声障害が「非常に低」, それ以外のアウトカムが「低」であり, 全体的なエビデンスの確実性は, 「非常に低」とした。 利益と害, 負担, コストの判定: 1 件の RCT しかなかったため, 効果推定値の確実性が低く, 利益と害のバランスを考えるのが困難だった。重篤な有害事象のうち, 介入群でのみみられた声帯麻痺, 短時間の呼吸停止は一過性であり, 後遺症を残さなかった。負担, コストについては, 中等度であり, 他に治療の選択肢が多くないことを考えると, 害や負担, コストを負っても効果を期待して行うことは妥当である。 推奨: 薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激を薬物療法に加えて行うことを提案する (推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)。 付加的な考慮事項: パネル会議では, 患者家族から「社会的な制約の克服の望みがある。何か方法があれば選択肢の一つにしてほしい」という意見が出された。				
サブグループの検討事項 Subgroup considerations	小児において, 迷走神経刺激の有無を比較した RCT は見つからなかった。なお, 米国神経学会の 2013 年ガイドライン・アップデート (Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2013 ; 81(16) : 1453-1459) では, 非 RCT14 研究 (481 人) の解析をおこない, 発作 50%以上減少の割合が 55% (95%信頼区間 51~59%), 発作消失率は 7% (95%信頼区間 5~10%) としている。ただし, 研究間ごとの異質性は非常に大きかった。同ガイドライン・アップデートにおいては, 小児では成人と比較して創感染のリスクが高い (オッズ比 3.4, 95%信頼区間 1.0~11.2) ことが示唆されている。				
実施上の考慮事項 Implementation considerations	迷走神経刺激装置の植え込み実施施設や指導管理施設へのアクセスが, 導入の上で問題となりうる。実施前に手術が必要である。誰に効くのか事前に予想する方法がない, ということを説明するべきである。適応判断と刺激装置植込術は, 日本てんかん学会専門医ならびに日本脳神経外科学会専門医の両資格を有するてんかん外科治療を専門的にこなしている医師によって, またはその指導の下におこなわれる。本療法の開始後の刺激条件の調整や, 治療効果および有害事象の追跡調査は, 日本てんかん学会専門医, ないし日本小児神経学会, 日本神経学会, 日本精神神経学会, 日本脳神経外科学会のいずれかの学会専門医によって, またはその指導の下におこなわれるべきとされている (日本てんかん学会 VNS 資格認定基準 (2010 年 1 月 8 日施行, 2014 年 7 月 1 日, 2016 年 6 月 26 日改定))。				
モニタリングと評価 Monitoring and evaluation	迷走神経刺激の実施に際しては, 刺激条件の調整, 合併症への対応, 機器トラブルへの対処ができる態勢が必要である。モニタリングと評価は, 専門の医師ないしはその指導を受けた医師が専門的知識にもとづき行う。				
研究の可能性 Research possibilities	質の高い RCT が望まれる。また, どのような患者に効果があるのかといった good responder の抽出や発作重積への効果に着目した研究も今後の研究課題である。				