

脳脊髄刺激療法を用いた運動麻痺の治療

山本隆充¹⁾, セデキジャン・ウフル¹⁾, 深谷 親¹⁾, 渡辺 充²⁾, 角光一郎²⁾,
四條克典²⁾, 大淵敏樹²⁾, 加納利和²⁾, 小林一太²⁾, 大島秀規²⁾, 吉野篤緒²⁾, 関口真一³⁾

Cerebrospinal stimulation therapy for motor weakness

Takamitsu YAMAMOTO¹⁾, Sidikejiang WUPUER¹⁾, Chikashi FUKAYA¹⁾,
Mitsuru WATANABE²⁾, Kohichiro SUMI²⁾, Katsunori SHIJO²⁾,
Toshiki OBUCHI²⁾, Toshikazu KANO²⁾, Kazutaka KOBAYASHI²⁾,
Hideki OSHIMA²⁾, Atsuo YOSHINO²⁾, Shinichi SEKIGUCHI³⁾

要旨

私立大学戦略的基盤形成支援事業の研究拠点を形成する研究（ニューロモデュレーションセンターの構築と医療連携）において、脳神経外科学系で行なっている運動麻痺に対する脳・脊髄刺激療法について報告する。

これまでに運動機能回復を目的とした大脳皮質運動野刺激の効果が報告されているが、これらの報告は3週あるいは6週間のリハビリテーションと同時に大脳皮質運動野刺激を行い、その後に刺激装置を抜去するもので、長期間の慢性刺激についての検討はされていない。今回の研究では、6ヶ月以上継続する運動野の慢性刺激によって、運動機能が改善するが、長時間の刺激を行うと逆に運動機能を悪化させることが明らかとなった。また、患者選択には経頭蓋磁気刺激を用いた大脳皮質運動野刺激によって、どのように誘発筋電図であるF波が変化するか検討する必要がある。さらに、運動機能の回復を目的とした慢性の大脳皮質運動野刺激では、1日の刺激を3時間程度に制限する必要があると結論された。

一方、5Hzの脊髄刺激を用いると容易に四肢の muscle twitch を誘発することが可能で、脳卒中後疼痛の症例において、疼痛治療のみならず運動機能回復をも期待できる。さらに、遷延性意識障害を認める症例では、muscle twitch を誘発することによって、関節拘縮や筋萎縮の予防効果も認めることから、muscle twitch を誘発する脊髄刺激は、新たなニューロモデュレーション技術として期待される。

1. はじめに

私立大学戦略的基盤形成支援事業の研究拠点を形成する研究（ニューロモデュレーションセンターの構築と医療連携）では、慢性植込み型脳脊髄刺激装置、植込み型髄腔内薬液注入ポンプ、高頻度経頭蓋磁気刺激装置などを用いたニューロモデュレーション技術を用いて、難治性疼痛、不随意運動、運動麻痺、意識障害、痙縮、癲癇などの治療に臨床応用している。さらに、ニューロモデュレーションセンターを構築し、新たな脳脊髄機能制御・再建のための研究拠点を形成することを目的としている。この

ため、脳神経外科学系応用システム神経科学分野、神経外科学分野、神経内科学分野、ペインクリニック分野、リハビリテーション医学分野、精神医学分野、泌尿器科学分野などの研究者が連携して研究をおこなっている。本稿では、脳神経外科学系で行なっている脳脊髄刺激療法を用いた運動麻痺の治療について報告する。

大脳皮質運動野刺激は、脳卒中後疼痛の治療を目的として坪川ら¹⁾によって開発された方法で、1990年の報告以来、多くの研究者によってその効果が確認され、各種の神経障害性疼痛の治療に広く用いら

1) 日本大学医学部脳神経外科学系、応用システム神経科学分野

2) 神経外科学分野

3) 医学研究支援部門医用電子系医用電子室

山本隆充：yamamoto.takamitsu@nihon-u.ac.jp

れるようになった²⁻⁴⁾。私どもが、これまでに視床痛やワレンベルグ症候群などの脳卒中後疼痛の治療を目的として大脳皮質運動野刺激をおこなった症例の中に、四肢ならびに顔面の運動麻痺や発声が改善する症例を数多く経験し、この事実を報告してきた⁵⁾。本稿では、脳卒中後疼痛の治療を目的とした大脳皮質運動野刺激を行い、同時に運動麻痺の改善について検討した。また症例選択の方法ならびに運動機能改善を目的とした刺激条件設定についても検討した。さらに、muscle twitchを誘発することが可能な5Hzの脊髄刺激を用いた新たな運動機能回復の方法について報告する。

2. 方法

1) 運動麻痺の改善についての検討症例

大脳皮質運動野の慢性刺激は、脳卒中発症後すでに1年以上経過している6例で、全例で四肢の疼痛と運動麻痺を認めた。経頭蓋磁気刺激による大脳皮質運動野刺激は、脳卒中発症後2年以上経過している運動麻痺症例12例に施行し、コントロール14例ではF波の記録のみを行った。脊髄刺激は、いわゆるminimally conscious stateと評価される遷延性意識障害10例、脳卒中後疼痛に運動麻痺を合併した5例を対象とした。本研究については、日本大学板橋病院臨床研究審査委員会の承認を得て行なった。

2) 慢性大脳皮質運動野刺激の刺激部位決定

大脳皮質運動野刺激には、MR imagingを用いた画像誘導装置とcortico-spinal motor evoked potential (cortico-spinal MEP)を用いて、電極の留置部位を決定した。刺激電極にはメドトロニック社製のRESUME電極を大脳皮質運動野硬膜外に2個植込み、慢性刺激を行った。MRIを用いた画像誘導装置で硬膜上から中心溝を同定し、cortico-spinal MEPのD波をモニターしながら電極の留置方法を検討したところ、足の領域では電極を上矢状静脈洞のすぐ外側で、上矢状静脈洞に平行に電極を留置し、手の領域では中心溝に平行に中心前回後半部に留置することにより、双極刺激で最も高振幅のD波を記録することが出来た^{6,7)}(図1)。

刺激条件は、刺激強度3～6V(運動誘発閾値の80%の強度)、刺激頻度25Hz、刺激幅0.210msに統一した。また、術前と刺激開始後1, 2, 3, 6ヶ月の各時点で、運動機能(Fugl-Meyer検査、運動速度など)の変化について検討し、その期間の実際の刺激時間数との比較を行った。実際の刺激時間数については、患者さんの記録を参考にしながら、外来受診時にimplantable pulse generatorに記録された刺激時間数を確認して、一日の刺激時間数を算出した。

3) 経頭蓋磁気刺激による運動野刺激

脳卒中後の症例ではMRIを撮影し、フレームレ

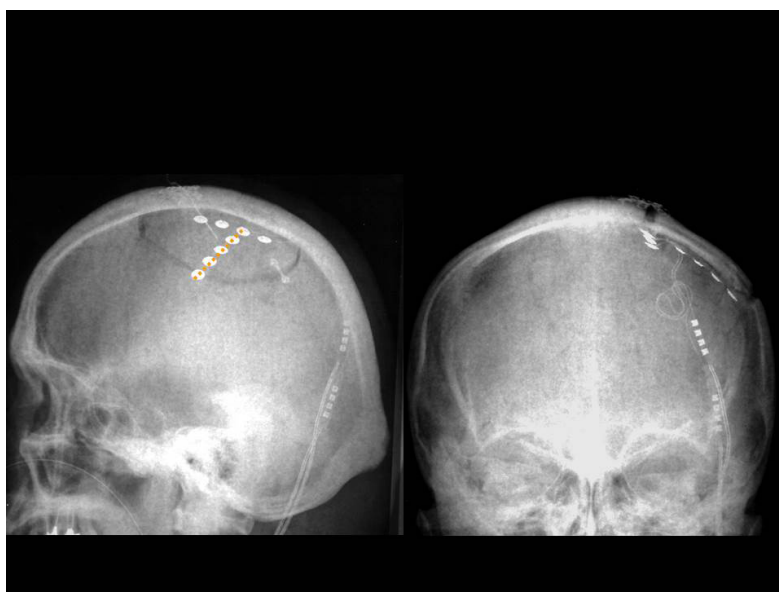


図1 慢性植込み電極による大脳皮質運動野刺激

ス定位ナビゲーションシステム (Brainsight TMS, Rogue Research Inc. Canada) を用いて、中心前回の precenral knob (手の領域) を同定し、直径 70 mm の 8 の字コイルを磁気刺激装置 (Magstim Super Rapid, The Magstim Company Limited, Whitland, UK) につないで刺激を行なった^{8,9)}。脳卒中後の症例に対する高頻度経頭蓋磁気刺激の刺激強度決定には、健側の刺激によって運動を誘発する運動誘発閾値をそれぞれの症例ごとに決定し、この運動誘発閾値の 110% の強度で患側の 大脳皮質運動野 (手の領域) を刺激した。刺激は磁気刺激の安全ガイドライン (日本臨床神経生理学会) にしたがって、10Hz で 1000 発の刺激を行なった。

F 波の記録には、表面電極を用いて刺激幅 0.2 ms、刺激強度 20 ~ 50 mA で、手首の部位で尺骨神経を刺激した。刺激強度は最大の複合筋電位 (CMAPs) が記録される 120% の強度を用いて、50 回の記録を行なった。記録は、第 1 背側骨間筋 (FDI) の筋腹に電極、第 2 中手骨頭に不関電極を置き、刺激電極と記録電極の間に接地し、band pass 20 Hz ~ 5 KHz で、MEB-2208 (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) を用いて記録した。健常人では右側から F 波の記録のみを行い、脳卒中後の症例では rTMS 前と rTMS 直後に麻痺側から F 波を記録した。末梢誘発筋電図である F 波の変化については、1) F 波の出現率、2) F 波の振幅、3) M 波と F 波との振幅比 (F/M 比) について検討した

4) 5Hz 脊髄刺激による muscle twitch の誘発

私どもは、遷延性の意識障害で minimally conscious state (MCS) の患者に対しては関節拘縮や筋の廃用性萎縮を防ぐ目的で、5Hz 程度の低頻度刺激を用いている。5Hz 程度の低頻度刺激であれば muscle twitch を誘発することができるが、15Hz では muscle contraction を誘発してしまうためである。また、脊髄刺激では脳深部刺激療法のような激しい覚醒反応を誘発することはできないが、MCS 症例での検討では、刺激中に脳血流は 20% 程度増加することを報告した¹¹⁾。

一方、難治性疼痛に対する脊髄刺激では、15 ~ 25Hz で経度の paresthesia を誘発する程度の刺激強度を用いる。この刺激に加えて、5Hz で muscle twitch を誘発する刺激を 1 回に 5 分程度とし、この

刺激を 1 日に 5 回追加した。また、1 か月後に手の開閉のスピードならびに握力の変化について比較した。

3. 結果

1) 慢性植込み電極による大脳皮質運動野刺激

6 ヶ月間の大脳皮質運動野の慢性刺激では、6 例中 4 例で上肢の Fugl-Meyer scale が 4 から 8 点増加し、運動機能の改善を認めた¹⁰⁾。また、この 4 例では一日の刺激時間は 2 時間から 3 時間半であった (図 2)。一方、一日の刺激時間が 9 時間と 8 時間に及んだ 2 例では逆に Fugl-Meyer scale が著しく減少し、運動障害が増悪したが、Fugl-Meyer scale 減少後の早い時期に刺激時間を強制的に制限することで、術前に近いレベルまで回復した¹⁰⁾。この一日の刺激が長時間に及んだ 2 例では、刺激による除痛が得られたものの、あまり after effect が得られないため、長時間の刺激を避けられなかった症例であった。そこで、刺激装置を continuous mode から cycle mode に変更し、長時間の刺激を行わないようにしたところ、運動機能の回復を認めた (図 3)。

2) 経頭蓋磁気刺激による大脳皮質運動野刺激

F 波の平均振幅は、脳卒中後症例において高頻度経頭蓋磁気刺激前が $223.44 \pm 107.27 \mu\text{V}$ 、健常例で $151.97 \pm 60.98 \mu\text{V}$ であり、脳卒中後症例では高頻度経頭蓋磁気刺激前に比較して刺激後で F 波の振幅低

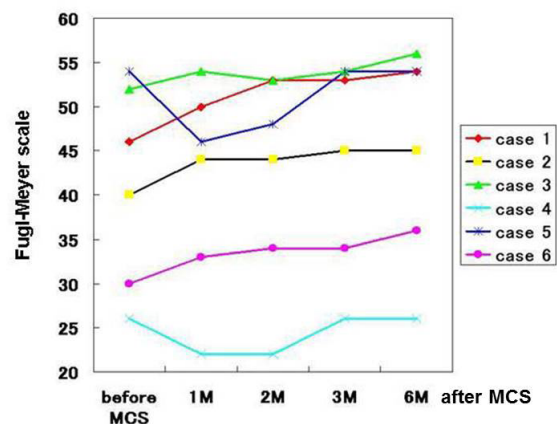


図 2 大脳皮質運動野の慢性刺激による Fugl-Meyer Scale の変化。一日の刺激時間が 3 時間以下の 4 例では点数が改善したが 8 時間以上の刺激を行った 2 例では逆に増悪した。

下を認めたが、個々の症例間の振幅にかなりの相違を認めたため、統計学的な有意差は認められなかった⁸⁾。

一方、F波の出現率は、健常例では54.29 ±

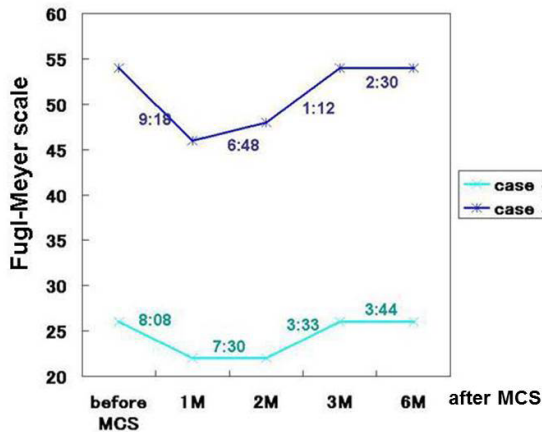


図3 一日に8時間以上の刺激を行いFugl-Meyer Scaleの点数が増悪した2例においても、刺激時間を3時間以下に制限することによって、点数が改善した。

22.67%, 脳卒中後症例では86.5 ± 14.35で、健常例に比較して脳卒中後の症例で有意にF波の出現率が高かった (p<0.01, Student's t-test)。また、脳卒中後の症例では高頻度経頭蓋磁気刺激後にF波の出現率が76.17 ± 19.62と有意に低下した⁸⁾ (p<0.01, Paired t-test)。

F/M比は、健常例で0.84 ± 0.45、脳卒中後の症例においては高頻度経頭蓋磁気刺激前が2.44 ± 1.69であり、健常例に比較して脳卒中後症例において有意にF/M比が高値であった (p<0.01, Paired t-test)。また、脳卒中後症例では高頻度経頭蓋磁気刺激後にF/M比が減少した⁸⁾ (p<0.05, Paired t-test) (図4)。

3) 5Hz 脊髄刺激の効果

MCSの症例に対して5Hz 脊髄刺激を頸髄レベルで施行した10例中7例がMCSから回復した。7例中1例は独歩可能となったが、6例は刺激開始後12ヶ月の時点でも車椅子生活で、歩行のためのリハビリテーションを継続中であった¹¹⁾。しかし、6例ともに上肢の運動機能回復は著しく、下肢の運動機能回

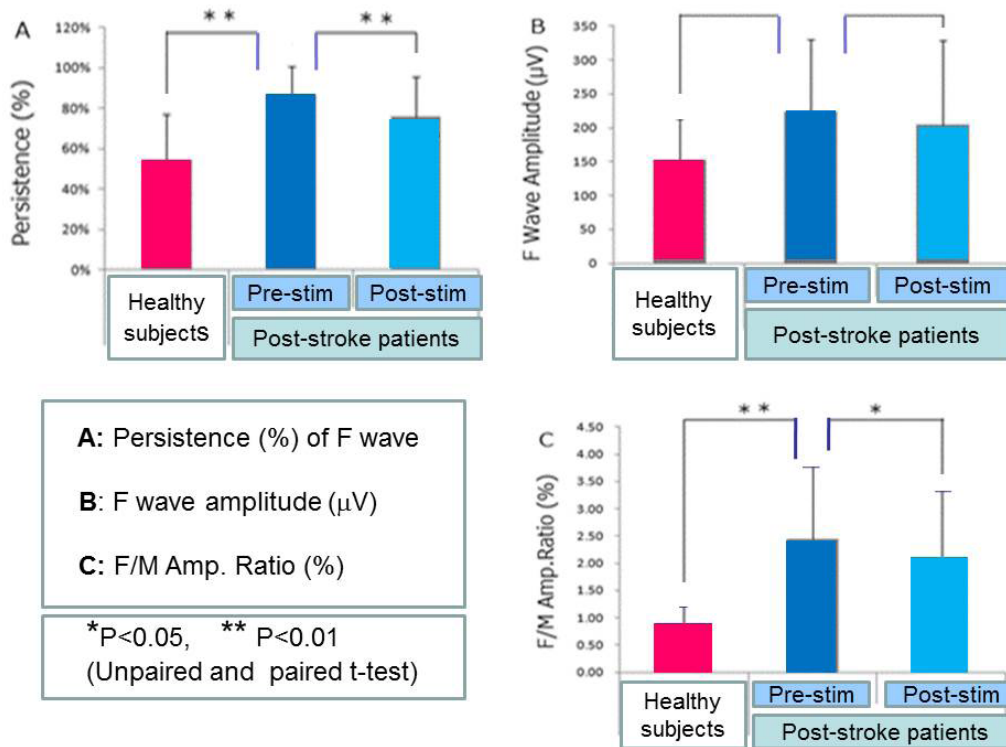


図4 F波を用いた経頭蓋磁気刺激による大脳皮質運動野刺激の効果。健常人に比較して脳卒中後の症例では、F波の出現率とF/M比の増加を認める (p<0.01, Student's t-test)。また、脳卒中後の症例に対する磁気刺激によってF波の出現率が減少 (p<0.01, Paired t-test) し、F/M比も減少 (p<0.05, Paired t-test) した。

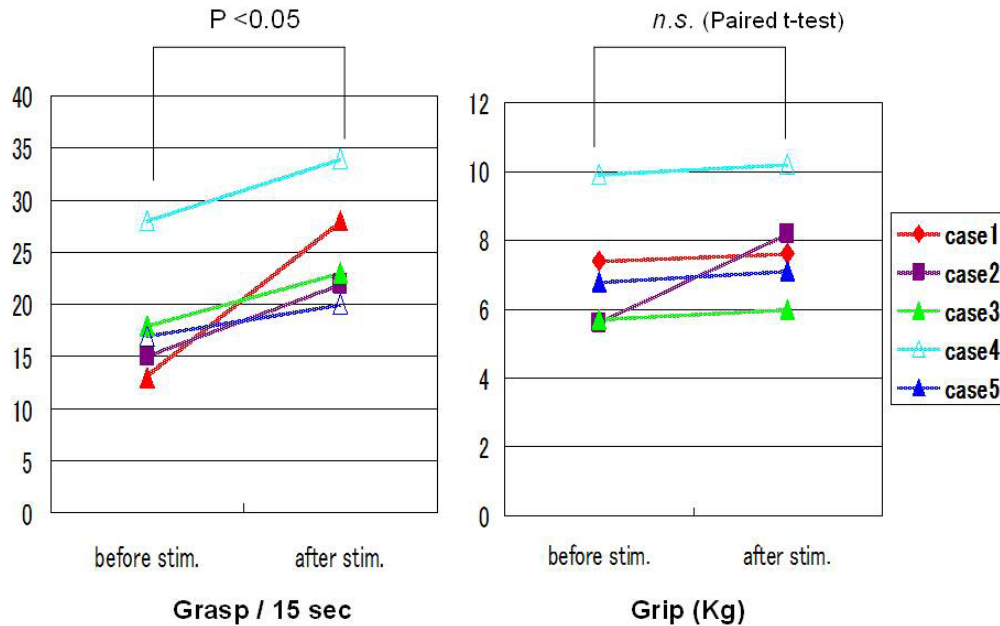


図5 頸髄レベルで5Hz脊髄刺激を用いて上肢のmuscle twitchを誘発（1回に5分間，一日に5回，1か月継続）後の，最大速度で15秒間に施行できる手の開閉運動の回数と握力の比較．手の開閉運動の回数は増加した ($p < 0.05$, Paired t-test) が，握力には有意の変化を認めなかった．

復とは明らかな差を認めた。これは，5Hzの上位脊髄刺激によって上肢のmuscle twitchを連日誘発したことによって，運動機能を回復させたものと考えられた。また，脳卒中後疼痛に運動麻痺を合併した症例に対する頸髄レベルでの5Hz脊髄刺激では，15秒間に可能な手の開閉回数が 18.2 ± 5.8 から 25.4 ± 5.6 まで増加した ($p < 0.05$, Paired t-test) (図5)。

4. 考 察

大脳皮質運動野刺激の電極留置部位の決定には，cortico-spinal MEPを記録するのが有用である^{6,7)}。脊髄硬膜外に記録電極をあらかじめ留置する必要があるが，全身麻酔下でも安定した記録が可能で，最適の刺激部位を決定するための電極位置の微調整も可能である。誘発筋電図を用いる方法では，記録方法は容易であるが，train刺激を用いるために痙攣の誘発に注意する必要がある。また，麻酔の問題もあり，施設によって得意な方法を用いるのが良いと考える。さらに，現在使用することが可能な慢性植込み型の刺激装置も電極の留置方法で重要なポイントとなる。現在市販されている慢性の脳刺激装置は，脳深部刺激療法を目的としているため，単極刺激ではcathode刺激に限られ，anode刺激ができない。大脳皮質刺激では脳表から垂直方向に通電が可能な

anode刺激が有効であるため，双極刺激を選択することになり，電極の留置部位の決定には運動誘発電位のモニタリングが特に有用である⁷⁾。

運動機能回復を目的とした大脳皮質運動野刺激が報告されているが，これらの報告は3週あるいは6週間のリハビリテーションと同時に大脳皮質運動野刺激を行い，その後に刺激装置を抜去するもので，長期間の慢性刺激についての検討はされていない¹²⁻¹⁴⁾。今回の研究では，6ヶ月以上の運動野の慢性刺激で運動機能が改善することが明らかとなった。しかし，刺激条件の設定が重要であり，持続的に長時間の刺激を行うと逆に運動機能を悪化させることが明らかとなった。これらの事実から，1日の刺激を3時間程度に制限する必要があることが明らかとなった。

痙攣が認められる脳卒中後の症例では，健常例に比較してF波の出現率とF/M比が有意に増加していた事実は，上位ニューロン障害によってF波の出現率やF/M比が増加するとのこれまでの報告と一致する¹⁵⁾。また，脳卒中後の症例に対する高頻度経頭蓋磁気刺激によってF波の出現率とF/M比が減少することが明らかとなった。運動機能回復を目的とした大脳皮質運動野刺激では，有効例と無効例が混在していることが報告されている¹²⁻¹⁴⁾。運動機

能回復を目的とした慢性の大脳皮質運動野刺激の適応を決定するにあたっては、経頭蓋磁気刺激によってF波の出現率とF/M比が十分に減少する症例を選択して慢性の大脳皮質運動野刺激を行うことにより、手術成績を向上させることができるものと考えられる。

脊髄刺激は、局麻下に脊髄硬膜外針を用いて経皮的に脊髄硬膜外腔に刺激電極を挿入することが可能であるので、脳深部に刺激電極を挿入する脳深部刺激療法 (DBS) や開頭によって大脳皮質運動野上の硬膜外に刺激電極を留置する大脳皮質運動野刺激 (MCS) と比較して、容易に試験刺激を行うことができる利点があり、脳脊髄刺激療法では第一に選択されることが多い¹⁶⁻¹⁸⁾。脊髄刺激で muscle twitch を誘発する機序としては、脊髄刺激電極は脊髄の後索上に留置してあることから、脊髄後根への電流の spread や脊髄後角から脊髄後索へのファイバーの逆行性刺激によって muscle twitch が誘発されるものと考えられる。脳卒中後疼痛に対する脊髄刺激では、疼痛部位に刺激の paresthesia を誘発する必要がある。また、疼痛部位に一致した部位の運動機能が障害されるのが特徴であり、刺激条件を変更することによって、疼痛と運動麻痺の治療が可能である。5Hz の脊髄刺激によって muscle twitch を誘発する脊髄刺激療法は、新たなニューロモデュレーション技術として今後の発展が期待される。

文 献

- 1) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al.: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993; 78: 393-401.
- 2) Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, et al.: Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain*, 1997; 72: 5-12.
- 3) Nguyen JP, Keravel Y, Feve A, et al.: Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex: Report of a series of 20 cases. *Acta Neurochir (wien)* 1997; 68: 54-60.
- 4) Saitoh Y, Shibaya M, Hirano S, et al.: Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain: Report of eight cases. *J Neurosurg* 2000; 92: 150-155.
- 5) Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T, et al.: Post-stroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 1998; 89: 585-591.
- 6) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al.: Recording of corticospinal evoked potential for optimum placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain—two case reports—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2007; 47: 409-414.
- 7) Yamamoto T, Katayama Y, Nagaoka T, et al.: Intraoperative monitoring of the corticospinal motor evoked potential (D-wave): Clinical index for postoperative motor function and functional recovery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44: 170-182.
- 8) Wupuer S, Yamamoto T, Katayama Y, et al.: F-wave suppression induced by suprathreshold high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in post-stroke patients with increased spasticity. *Neuromodulation* 2013; 16: 206-211.
- 9) Matsumura Y, Hirayama T, Yamamoto T: Comparison between pharmacological evaluation and rTMS-induced analgesia in post-stroke pain patients. *Neuromodulation* 2013; 16: 349-354.
- 10) Yamamoto T, Katayama Y, Watanabe M, et al.: Changes in motor function induced by chronic motor cortex stimulation in post-stroke pain patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 2011; 89: 381-389.
- 11) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al.: Spinal cord stimulation for treatment of patients in the minimally conscious state. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1012; 52: 475-81.
- 12) Harvey RL, Winstein CJ: Design for the everest randomized trial of cortical stimulation and rehabilitation for arm function following stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 32-44.
- 13) Levy R, Ruland S, Weinand M, et al.: Cortical stimulation for the rehabilitation of patients with hemiparetic stroke: a multicenter feasibility study of safety and efficacy. *J Neurosurg*. 2008; 108:707-14.
- 14) Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, et al.: Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* 2006; 58:464-73.
- 15) Drory VE, Neufeld MY, Korczyn AD, et al.: F-wave characteristics following acute and chronic upper motor neuron lesions. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1993; 33: 441-446
- 16) Kumar K, Toth C, Nath RK, et al.: Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain—some predictors of success: a 15-year experience. *Surg Neurol* 1998; 50:110-120.
- 17) 山本隆充：神経障害性疼痛に対する外科的神経破壊術と脳脊髄刺激療法, 医学のあゆみ 247 (4) : 333-338, 2013
- 18) 山本隆充, 大淵敏樹, 加納利和, 他：神経障害性疼痛に対する Dual-lead を用いた脊髄刺激療法と low-dose ketamine 点滴療法の併用効果, *Pain Research* 2009; 24: 9-15.