

# 機能神経外科におけるニューロモデュレーション

山本隆充<sup>1)</sup>, 深谷 親<sup>1)</sup>, 渡辺 充<sup>1)</sup>, 小林一太<sup>1)</sup>, 大島秀規<sup>1)</sup>, 吉野篤緒<sup>1)</sup>, 関口真一<sup>2)</sup>

## Neuromodulation in functional neurosurgery

Takamitsu YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Chikashi FUKAYA<sup>1)</sup>, Mitsuru WATANABE<sup>1)</sup>,  
Kazutaka KOBAYASHI<sup>1)</sup>, Hideki OSHIMA<sup>1)</sup>, Atsuo YOSHINO<sup>1)</sup>, Shinichi SEKIGUCHI<sup>2)</sup>

### 要旨

ニューロモデュレーション技術が機能神経外科疾患の治療に臨床応用され、難治性疼痛、不随意運動、遷延性意識障害、運動麻痺などの治療において、新たな治療方法が開発されている。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た機能神経外科におけるニューロモデュレーションについて報告する。

### 1. はじめに

ニューロモデュレーション技術としては、脳深部刺激療法 (DBS)、脊髄刺激療法 (SCS)、経頭蓋磁気刺激療法 (TMS) などがある (図 1)。これらの技術を用いて、難治性の脳卒中後疼痛、不随意運動 (パーキンソン病、本態性振戦など)、遷延性意識障害 (vegetative state ; VS, minimally conscious state ; MCS)、脳卒中後運動麻痺の新たな治療法について検討したので報告する。

### 2. 対象及び方法

#### 1) 難治性疼痛

脳卒中後疼痛に対して Dual-lead spinal cord stimulation (Dual-lead SCS) を行い、長期効果について検討した<sup>1)</sup>。対象は 27 例で、ドラッグチャレンジテストを行い、Dual-lead SCS の効果と比較した。また、併用薬としてプレガバリン、抗うつ薬、抗不安薬に加えて、必要な症例には低用量ケタミン点滴療法を施行し、Dual-lead SCS との併用効果について検討した<sup>2)</sup>。

#### 2) 不随意運動

これまで視床 Vim 核刺激が振戦の制御に有効であることが報告されているが、視床下部刺激との違いについて、難治性の本態性振戦と脳卒中後振戦の症例で比較した<sup>3)</sup>。また、パーキンソン病に対する脳深部刺激療法の術中に、視床下核の単一ニューロン活動を記録し、発火活動の周波数解析を行った。さらに、diffusion tensor imaging (DTI) を用いた STN-DBS のターゲッティングについて検討した<sup>4)</sup>。

#### 3) 遷延性意識障害

VS ならびに MCS に対して、auditory brainstem response (ABR)、somatosensory evoked potential (SEP)、Pain-related P250 と脳波連続周波数分析を用いた電気生理学的評価を行った<sup>5)</sup>。また MCS には脊髄刺激<sup>6)</sup>、VS には脳深部刺激<sup>7)</sup> を施行し、電気生理学的評価と刺激の長期的な効果について比較した。

#### 4) 運動麻痺

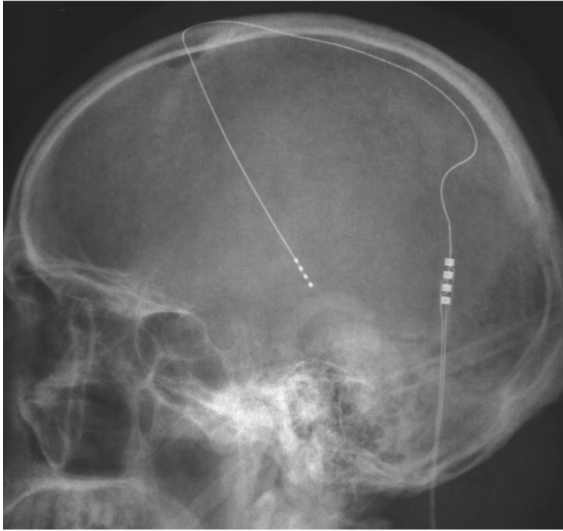
脳卒中後の運動麻痺と疼痛を合併している症例を対象として Dual-lead SCS を施行し、通常の 20Hz で

1) 脳神経外科学系神経外科学分野

2) 医学研究支援部門医用電子室

山本隆充 : yamamoto.takamitsu@nihon-u.ac.jp

(A)



疼痛部位に刺激感覚 (paresthesia) を誘発する刺激に加えて5Hzでmuscle twitchを誘発する刺激を行い、疼痛ならびに運動機能回復について検討した<sup>8)</sup>。また、経頭蓋磁気刺激装置を用いた大脳皮質運動野刺激によるF波の変化を記録し、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決定におけるF波記録の有用性について検討した<sup>9)</sup>。

#### 5) オンデマンド型脳深部刺激装置の開発

表面筋電図を用いて筋電信号を記録し、動作を開始して振戦が出現した時点 (振戦と同じ周波数のパワーが閾値を越えた時点) でDBSのスイッチがONとなり、振戦が停止しても運動の継続中は刺激が継続され、筋電信号の総パワーが閾値以下となった時点で刺激がOFFとなるオンデマンド型の振戦制御システムを作成した<sup>10)</sup>。また携帯が可能な小型の装置を作成し、日常生活での臨床応用について検討した。

(B)



### 3. 結果

#### 1) 難治性疼痛

Dual-lead SCSのテスト刺激によって、27例中21例 (77.7%) が慢性植込みに移行した。また12ヶ月以上のフォローアップで、21例中15例 (71.4%) %で満足できる除痛効果が得られた。特に1本で8極の電極を用いてDual-lead SCSを行なうと、上肢、下肢、体幹に加えて顔面を含む広範囲に脊髄刺激によるparesthesia (刺激感覚) を誘発することができることを明らかにした。また、ドラッグチャレンジテストでケタミンが有効な症例において、脊髄刺激が有効な例が多く認められた<sup>1)</sup>。さらに、5Hzの刺激でmuscle twitchを誘発する刺激を加えることは運動機能

(C)

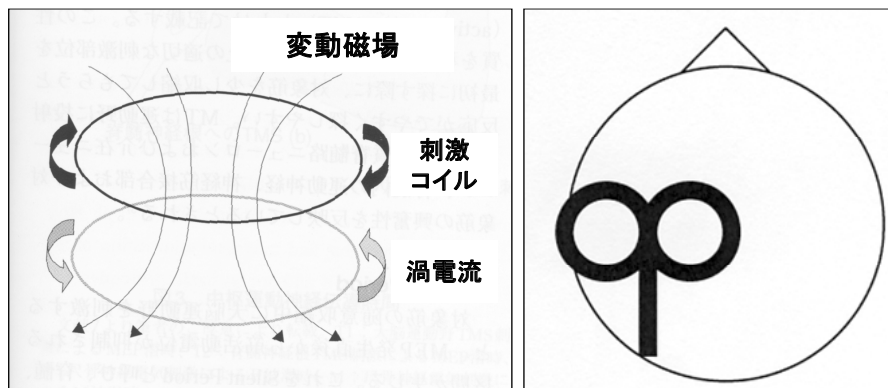


図1 脳深部刺激療法 (A)、脊髄刺激療法 (B)、経頭蓋磁気刺激療法 (C)

の回復に有効で、3か月後には握力、Fugl-Meyer Assessmentでの上肢機能、10秒間に何回グーパーができるか(10秒テスト)にて有意の改善を認めた。

## 2) 不随意運動

視床Vim核刺激と視床下部刺激の振戦抑制効果は同等であったが、視床Vim核刺激と視床下部刺激を同時に行うことが、最も効果的であることを報告した<sup>3)</sup>。術中のニューロン活動記録では、STN内背側部のニューロンおよび運動感覚ニューロンで放電頻度が著しく増加していた。また、パーキンソン病に対する視床下核の脳深部刺激療法では、ハミルトンうつ病評価尺度(HDS)ならびにミニメンタルステート調査(MMSE)にて有意の改善を認め、うつ症状ならびに認知機能の改善にも有効である結果が得られた<sup>11,12)</sup>。さらにdiffusion tensor imaging (DTI)を用いたターゲティングをSTN-DBSに臨床応用し、赤核を基準とした計測法と同等の精度であることを確認した<sup>4)</sup>。

## 3) 遷延性意識障害

いわゆるVSでは電気生理学的な評価を行い、その結果で視床CM-pf complexの刺激を行うことが有効であることを報告した<sup>7)</sup>。一方、MCSでは脊髄刺激が有効で、特にmuscle twitchを誘発する5Hzの頸髄レベルでの刺激では、脳血流が約20%増加するとともに、MCSから脱却した後の運動機能回復も良好であることが明らかとなった<sup>6)</sup>。VSならびにMCSに対する電気生理学的評価では、ABRのV波とSEPのN20を認め、Pain-related P250が7 $\mu$ v以上の振幅で記録され、脳波連続周波数分析でdesynchronization patternを呈する症例が脳脊髄刺激療法の良い適応となることを報告した<sup>7)</sup>。また、このような電気生理学的評価によって脳脊髄刺激療法の適応となる症例は、VSでは107例中16例(15%)であったが、MCSでは19例中14例(74%)と高率に適応となることが明らかになった。また、MCSでは運動機能の回復も良好で、脳脊髄刺激療法の良い適応となることを報告した<sup>6)</sup>。

## 4) 運動麻痺

対象は脳卒中後すでに1年以上経過している6例で、一日の運動野刺激が4時間以内の症例では全例で運動機能が改善し、3例では上肢のFugl-Meyer scaleが5から8点増加した。一方、刺激時間が7~9時間の長時間に及んだ2例では逆にFugl-Meyer scale

が減少したが、早い時期に刺激時間を強制的に4時間以内に制限することで、刺激開始前の状態に回復した<sup>13)</sup>。

経頭蓋磁気刺激装置を用いた大脳皮質運動野刺激によるF波の変化についての検討では、健常成人14例と脳卒中を発症後2年以上経過して痙縮を認める12例を対象とした。F波の出現率は、健常例に比較して脳卒中後の症例で有意に高値であり、脳卒中後の症例では高頻度経頭蓋磁気刺激後によってF波の出現率が有意に低下した。また、健常例に比較して脳卒中後の症例において有意にF/M比が高値であり、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<sup>9)</sup>。

## 5) オンデマンド型刺激装置の開発：

開発した装置を、企図振戦が著名な本態性振戦と書癱の症例において、システムが作動する精度をテストした。その結果、異なった振戦の症例においても、このシステムが正確に作動することを確認した<sup>10)</sup>。また、激しい企図振戦を認める本態性振戦の4症例で、振戦制御の効果についてessential tremor rating scale (ETRS)で評価した。ETRSの評価項目としては、上肢の振戦の程度を表すitems 5 and 6と上肢の運動機能を表すitems 11-14を用いた。その結果、ETRS score (items 5 and 6)は、オンデマンド型脳深部刺激装置の非使用時のスコアが3.75 $\pm$ 0.46、オンデマンド型脳深部刺激装置の使用時のスコアが0 ( $p < 0.001$ , Wilcoxon signed-ranks test)であり、明らかな改善を認めた。さらに、ETRS score (items 11-14)は、オンデマンド型脳深部刺激装置の非使用時のスコアが11.75 $\pm$ 0.46、オンデマンド型脳深部刺激装置の使用時のスコアが1.5 $\pm$ 0.53 ( $p < 0.001$ , Wilcoxon signed-ranks test)であり、明らかな改善を認めた。

## 4. 考 察

難治性疼痛では、ドラッグチャレンジテストに基づく患者選択とDual-lead SCSが脳卒中後疼痛の治療に有効であり、muscle twitchを誘発する刺激の併用は運動機能回復にも有用であることが明らかとなった<sup>1,14)</sup>。

不随意運動では、術中のニューロン活動記録で、STN内背側部のニューロンおよび運動感覚ニューロンで放電頻度が著しく増加していた事実は、STN

の背外側部は一次運動野からの入力を受け、運動感覚ニューロンはSTNの背側部に分布していることから、パーキンソン病の病態解明に重要な所見と考えられる。また、脳深部刺激療法において1か所のターゲットに限らず、複数のターゲットを選択する有用性を明らかにした<sup>3)</sup>。また、STN-DBSはパーキンソン病のうつ症状ならびに認知機能の改善にも有効であることを報告し、DTIを用いたSTN-DBSのターゲティング方法が新たな方法として利用することが可能であることを明らかにすることができた<sup>4, 11, 12)</sup>。

運動麻痺に対する5Hzでmuscle twitchを誘発する脊髄刺激の効果を報告したが、脊髄後索刺激でmuscle twitchを誘発する機序としては、後根へ電流がspreadして脊髄反射弓を刺激する、あるいは脊髄後角から後索へのファイバーを逆行性に刺激するものと考えられた<sup>8)</sup>。脳卒中後疼痛の症例では運動麻痺を合併していることが多いので、脊髄刺激によって疼痛部に20Hzでparesthesiaを誘発して疼痛を軽減することが可能である。同時に5Hzでmuscle twitchを誘発する刺激を加えることによって、疼痛と運動麻痺の治療を同時に行うことができることを明らかにした。このような方法は、脊髄刺激を用いた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。

オンデマンド型刺激装置として、今回の研究では表面筋電図を刺激のON-OFFのトリIGGERとして利用した<sup>10)</sup>。最近の研究では、パーキンソン病の術中ニューロン活動記録で、STNから記録されるlocal field potentials (LFPs)の $\beta$ 帯域のオシレーション活動が、パーキンソン病の無動と関係することが報告されている。今後はLFPsの $\beta$ 帯域のオシレーション活動にtriggerしてDBSのON-OFFを行うシステムの開発を計画している。

## 5. 結語

脳脊髄刺激装置、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の進歩によって、疼痛、不随意運動、意識障害、運動麻痺などの治療が可能となったことから、これらの治療を総合的に行うことのできるニューロモデュレーションセンターは大変に重要な役割を担っている。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)に連携して設立された本学のニューロモデュレーションセンターの今後のさらなる発展に期待する。

## 文 献

- 1) Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, et al: Importance of pharmacological evaluation in the treatment of poststroke pain by spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 2016; 19: 744-75
- 2) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al: Drug-challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain. *Pain Research* 2009; 24: 191-199
- 3) Kobayashi K, Katayama Y, Oshima H, et al: Multitarget, dual-electrode deep brain stimulation of the thalamus and subthalamic area for treatment of Holmes' tremor. *J Neurosurg* 2014; 120: 1025-1032
- 4) Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, et al: Application of diffusion tensor imaging (DTI) tractography as a targeting modality for deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN). *J Nihon Univ Med Associ* 74: 63-68, 2015
- 5) Yamamoto T, Katayama Y: Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychological Rehabilitation* 2005; 15: 406-413
- 6) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al: Spinal cord stimulation for treatment of patients in the minimally conscious state. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012; 52: 475-81
- 7) Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, et al: Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci*. 2010; 32: 1145-1151
- 8) Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, et al: Spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state: Changes in consciousness level and motor function. *Acta Neurochir Suppl* 2017; 124: 37-42
- 9) Wupuer S, Yamamoto T, Katayama Y, et al: F-wave suppression induced by suprathreshold high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in poststroke patients with increased spasticity. *Neuromodulation* 2013; 16: 206-211
- 10) Yamamoto T, Katayama Y, Ushiba J, et al: On-demand control system for deep brain stimulation for treatment of intentional tremor. *Neuromodulation* 2013; 16: 230-235
- 11) Fukaya C, Yamamoto T: Deep brain stimulation for Parkinson's disease: recent trends and future direction. *Neurol Ned Chir (Tokyo)* 2015; 55: 422-431
- 12) Fukaya C, Watanabe M, Kobayashi K, et al: Predictive factor for long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for parkinson's disease. *Neurol Ned Chir (Tokyo)* 2017; 15: 166-171
- 13) 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
- 14) Matsumura Y, Hirayama T, Yamamoto T: Comparison between pharmacological evaluation and rTMS-induced analgesia in post-stroke pain patients. *Neuromodulation* 2013; 16: 349-354