

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592176

研究課題名(和文)脳卒中後疼痛に対する脊髄刺激によるニューロモデュレーション

研究課題名(英文)Neuromodulation by SCS for poststroke pain

研究代表者

山本 隆充 (YAMAMOTO, Takamitsu)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：50158284

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中後疼痛症例に対して、Dual-lead SCSを施行し、半身に刺激感覚を誘発することができた。また、モルヒネ、ケタミン、ラボナールを用いたドラッグチャレンジテストでは、ケタミンが有効な症例に脊髄刺激の有効例が多いことから、患者選択に有用であった。脳卒中後疼痛27例に対してDual-lead SCSを用いたテスト刺激を行い、21例(77.7%)に慢性植え込みを行った。慢性刺激開始後12カ月の結果では、excellent(60%以上VASが減少)4例、good(30-60% VASが減少)11例、fair (VASの減少が30%以下)6例で、15例(71.1%)で満足できる効果が得られた。

研究成果の概要(英文)：We have examined whether the pharmacological evaluation of central poststroke pain (CPSP) is useful to select the candidate of SCS therapy, and examined about the analgesic effects of dual-lead SCS in CPSP patients.

Changes in visual analog scale (VAS) score for pain following pharmacological evaluation using morphine, thiopental, and ketamine were compared with the long-term follow up results of dual-lead SCS. Effective pain reduction by dual-lead SCS in CPSP patients were obtained mainly in ketamine-sensitive cases. Among 27 ketamine-sensitive patients, chronic implantation was applied in 21 of 27 (77.7%) patients. The dual-lead SCS showed long-lasting pain reduction in 15 of 21 (71.4%) CPSP patients.

We conclude that pharmacological evaluation and dual-lead SCS are very important for the treatment of CPSP patients, and that ketamine-sensitive CPSP patients are good candidate for dual-lead SCS therapy.

研究分野：機能神経外科

キーワード：脊髄刺激 脳卒中後疼痛 ケタミン

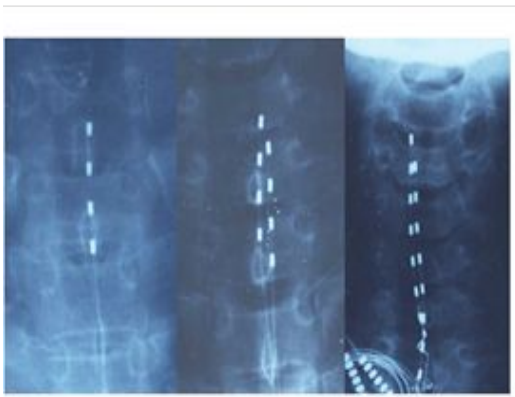
1. 研究開始当初の背景

(1) 脊髄刺激では、脊髄硬膜外針を用いて局所麻酔下に、経皮的に脊髄硬膜外腔に刺激電極を挿入することができ、容易に試験刺激を行うことができる利点がある。また脊髄刺激では、疼痛部に刺激の感覚(paresthesia)を誘発し、非疼痛部には paresthesia を誘発しないように電極を留置するのが最良の方法である。しかし、これを達成するためには、脊髄硬膜外に留置した1本の刺激電極を用いる方法では限界があった。

(2) 最近の脊髄刺激療法を用いた研究で特筆すべきは、2本の刺激電極を平行に脊髄硬膜外腔に挿入する方法で、dual-lead spinal cord stimulation (Dual-lead SCS)と呼ばれている。この方法によって、脊髄刺激装置に、1本で8箇所の刺激点を持つ電極を2本接続することによって、合計16箇所の刺激点を自由に選択することができるようになった。

また、陽極と陰極を選択すれば2本の電極間での刺激も可能となった。これまでは電極の挿入方向に一致した縦方向の刺激のみが可能であったが、2本の電極を平行に挿入することによって、横方向の通電も可能となった。さらに、これまでは不可能であった多数の刺激部位の組み合わせパターンを疼痛治療に応用することが可能となった。

下図の左は4箇所の刺激点を持つ電極1本で脊髄刺激を施行。中央は4箇所の刺激点を持つ電極2本を1つの刺激装置に結線して脊髄刺激を施行。右側は8箇所の刺激点を持つ電極2本を1つの刺激装置に結線して脊髄刺激を施行。



2. 研究の目的

(1) 難治性の脳卒中後疼痛に対してケタミン、モルフィン、チアミラールを用いたドラッグチャレンジテストを行い、脳卒中後疼痛の薬理学的な背景を明らかにする。

(2) 脳卒中後疼痛症例に Dual-lead SCS を施行し、長期の除痛効果とドラッグチャレンジテストの効果を比較する。

(3) 脳卒中後疼痛に対して、dual-lead SCS

を用いた新たな治療法を開発する。

(4) 5Hz で muscle twitch を誘発する脊髄刺激を併用し、運動機能回復についても検討する。

3. 研究の方法

(1) ドラッグチャレンジテスト：モルフィンテストは、5分間隔で塩酸モルフィンを3mg、合計18mgまで静脈内投与する。チアミラールテストは、同様に50mgの thiopental sodium (チアミラール) を、5分間隔で合計250mgまで静脈内投与する。

また、途中で入眠した場合は、その時点で中止する。ケタミンテストは、ketamine hydrochloride (ケタラール) 5mg を5分間隔で合計25mg投与する。いずれのテストもプラセボとして、薬剤投与に先行して5分間隔で2回の生食投与を行う。薬物投与前と比較して、VAS が40%以上減少したものを有効例、40%以下のものを無効例としている。

(2) dual-lead SCS: 脊髄刺激電極は、レントゲン透視下に脊髄硬膜外針を用いて、経皮的に脊髄硬膜外腔に挿入する。1本に8カ所の刺激点を有する刺激電極を平行に脊髄硬膜外に挿入し、2本の電極の合計16箇所の刺激点から複数の刺激点を選択し、最適な刺激部位を決定する。

(3) 対象：脳卒中後疼痛120例に対してケタミン、モルフィン、チオペンタールを用いたドラッグチャレンジテストを施行した。またケタミンテストの結果にもとづいて、低用量ケタミン点滴療法を施行した。低用量ケタミン点滴療法は生食100mlにケタラール20mg(0.31mg/Kg)を加えて1時間かけて点滴した。

ケタミンテストによって除痛効果の得られた脳卒中後疼痛27例に対して dual-lead SCS を施行し、長期効果について検討した。

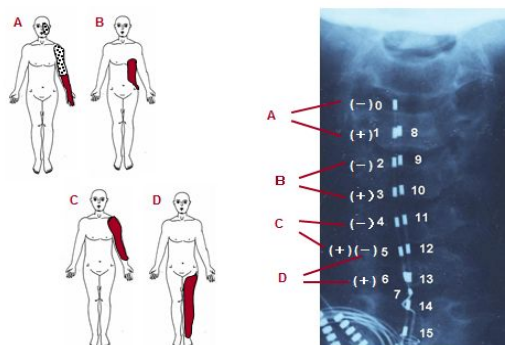
4. 研究成果

(1) ドラッグチャレンジテストの結果では、自発痛に誘発痛を加えると、120例中63例(52.5%)でケタミンが有効であった。また、ケタミンが有効な症例では脊髄刺激の有効例が多く ($p < 0.01$, Fisher's exact probability test)、低用量ケタミン点滴療法の併用は脊髄刺激の効果を高めるのに有用であった。しかし、モルフィンならびにチオペンタールテストと脊髄刺激の効果については、有意な結果が得られなかった。

(2) ケタミンが有効な27例に対して Dual-lead SCS を用いたテスト刺激を行い、21例(77.7%)に慢性植え込みを行った。慢性刺激開始後12カ月の結果では、excellent(60%以上 VAS が減少)4例、good(30-60% VAS が減少)11例、fair (VAS

の減少が 30%以下) 6 例で、21 例中 15 例 (71.1%) で満足できる効果が得られた。また、プレガバリン、抗うつ薬、抗不安薬の併用は、脊髄刺激の除痛効果を増強した。

(3) Dual-lead SCS を頸髄レベルで施行すると、顔面、上肢、体幹、下肢を含む半身に paresthesia を誘発することが可能で、脳卒中後疼痛の治療に特に有用と考えられた。



A の組み合わせの刺激では前腕に刺激感覚 (paresthesia) を誘発する。また刺激強度を増加させると顔面、上腕にも paresthesia を誘発することができた。B では体幹 (脇腹) C では上腕、D では下肢に paresthesia を誘発することができた。脳卒中後疼痛では半身に疼痛が出現することが多いので、dual-lead-SCS は脳卒中後疼痛に対して大変に有用な治療法となることが期待される。

(4) 15Hz で paresthesia を誘発する通常の刺激で疼痛の治療を行いながら、運動麻痺を合併している症例を対象として、5 Hz で muscle twitch を誘発する脊髄刺激を施行し、運動機能の回復について検討した。5 Hz で muscle twitch を誘発する強度の刺激を 1 セッション 5 分、1 日に 5 回繰り返すと、15 秒間に可能な手の開閉回数が 1 か月、また握力が 3 か月の治療によって有意な回復を認めた (repANOVA, $p < 0.01$)。

脊髄の後索刺激によって誘発される muscle twitch は、脊髄反射弓を經由して脊髄前角細胞を賦活するものと考えられる。また、脊髄後索刺激によって筋収縮 (muscle twitch) を繰り返し誘発することは、廃用性の筋萎縮や関節拘縮の予防のみならず運動麻痺の治療にも有用であることが明らかとなった。脊髄刺激を用いることによって、脳卒中後疼痛のみならず卒中後運動麻痺の治療も可能である事実は、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期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

Fukaya C, Yamamoto T: Deep brain

stimulation for Parkinson Disease -Recent trends and future direction-. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 査読あり 2015, 55; 422-431, DOI: 10.2176/nmc.ra.2014-0446

山本隆充, 深谷 親: 難治性疼痛に対する脊髄刺激療法 (SCS) *脳* 21, 18 巻, 2015, 査読あり 28-32

Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, Shijo K, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yoshino A, Yamamoto T, Katayama Y: 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 Association* 査読あり 2015, 74;63-68

山本隆充, 深谷 親, 吉野篤緒: 電気刺激療法 (SCS) 機器、麻酔 査読あり 63 巻, 2014, 775-782

山本隆充, 深谷 親, 吉野篤緒: 脊髄刺激装置の進歩と臨床応用、ペインクリニック 査読あり 35 巻, 2014, 767-777

山本隆充, 吉野篤緒: ドラッグチャレンジテスト、*日本医師会雑誌* 査読あり、143 巻, 2014, 92-93

Kobayashi K, Katayama Y, Oshima H, Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, Fukaya C, Yamamoto T: Multitarget, dual-electrode deep brain stimulation of the thalamus and subthalamic area for treatment of Holmes' tremor. *J Neurosurg* 査読あり 2014, 120;1025-1032, DOI: 10.3171.1.JNS12392

深谷 親, 山本隆充: 特集 (DBS と rTMS の最近の進歩) DBS の非運動症状への影響、*神経内科* 査読あり 80 巻, 2014; 541-546

Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: Deep brain stimulation and spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state. *World Neurosurg* 査読あり 2013, 80; S30.e1-9, DOI: 10.1016/j.wneu.2012.04.010

Yamamoto T, Katayama Y, Ushiba J, Yoshino H, Obuchi T, Kobayashi T, Oshima H, Fukaya C: On-demand control system for deep brain stimulation for treatment of intention tremor. *Neuromodulation* 査読あり 2013, 16: 230-235, DOI: 10.1111/j.1525-1403.2012.00521.x

Wupuer S, Yamamoto T, Katayama Y, Motohiko H, Sekiguchi S, Matsumura Y, Kobayashi K, Obuchi T, Fukaya C: F-wave suppression induced by suprathreshold high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in poststroke patients with increased spasticity. *Neuromodulation* 査読あり 2013, 16; 206-211, DOI: 10.1111/j.1525-1403.2012.00520.x

Matsumura Y, Hirayama T, Yamamoto T: Comparison between pharmacological

evaluation and rTMS-induced analgesia in post-stroke pain patients. Neuromodulation 査読あり 2013, 16; 349-354, DOI: 10.1111/j.1525-1403.2012.00520.x

Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, Uozumi T, Yamamoto I, Saitoh Y.: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. Pain, 査読あり 2013, 154;1065-1072, DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.016.

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 査読あり 247 巻, 2013, 333-338

山本隆充、深谷 親、吉野篤緒、片山容一: 慢性植込み型の脳脊髄刺激装置、医療機器学、査読あり 83 巻, 2013, 470-475

〔学会発表〕(計 8 件)

山本隆充:(会長講演)脳脊髄刺激装置の進歩と脳神経外科への臨床応用、第 5 4 回日本定位機能神経外科学会、東京都千代田区、都市センターホテル、2015 年 1 月 17 日

山本隆充:(シンポジウム)運動麻痺に対する機能神経外科、脊髄刺激による運動機能回復、第 5 4 回日本定位機能神経外科学会、東京都千代田区、都市センターホテル、2015 年 1 月 16 日

山本隆充:(シンポジウム)脊髄刺激療法: 脳卒中後疼痛に対する脊髄刺激療法の新たな展開、第 4 8 回日本ペインクリニック学会、東京都新宿区、京王プラザホテル、2014 年 7 月 25 日

山本隆充:(シンポジウム)疼痛に対する脳・脊髄刺激療法の進歩: 難治性疼痛に対する脊髄刺激療法の新たな展開、第 5 3 回日本定位・機能神経外科学会、大阪府大阪市、大阪国際会議場、2014 年 2 月 9 日

山本隆充,:(シンポジウム)機能神経外科のイノベーション: オンデマンド・コントロール・システムを用いた脳脊髄刺激療法の開発、第 5 3 回日本定位・機能神経外科学会、大阪府大阪市、大阪国際会議場、2014 年 2 月 9 日

山本隆充(イブニングセミナー): 難治性疼痛に対する治療戦略 脳脊髄刺激によるニューロモデュレーション、第 5 3 回心身医学会総会、神奈川県横浜市、パシフィコ横浜、2013 年 6 月 27 日

山本隆充:(シンポジウム)慢性痛の電気刺激療法、神経障害性疼痛に対する大脳皮質運動野刺激と脳深部刺激療法、第 42 回日本慢性疼痛学会、東京都千代田区、日本歯科大学講堂、2013 年 2 月 22 日

山本隆充:(シンポジウム)機能外科における薬物療法、Drug challenge test にもとづく脳卒中後疼痛の治療戦略、第 5 2 回日

本・定位機能神経外科学会、岡山県岡山市、岡山国際会議場、2013 年 1 月 19 日

〔図書〕(計 2 件)

山本隆充、深谷 親、吉野篤緒、片山容一: 脳卒中後疼痛(山本隆充編、痛み・しびれ、その原因と対処法)、真興交易医書出版部、pp96-105, 2013

山本隆充、深谷 親、吉野篤緒、片山容一: 脳梗塞・出血後の全身痛、(小川節郎編 痛みの診療ベストプラクティス)、メディカルレビュー社、pp118-119, 2013

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 隆充(YAMAMOTO, Takamitsu)

日本大学・医学部・教授

研究者番号: 50158284

(2) 研究分担者

深谷 親(FUKAYA, Chikashi)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号: 50287637

大島 秀規(OSHIMA, Hideki)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号: 20328735

小林 一太(KOBAYASHI, Kazutaka)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号: 20366579