

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10375

研究課題名(和文)脳卒中後の疼痛と運動麻痺に対するDual-lead SCSの効果

研究課題名(英文)Dual-lead SCS for the treatment of poststroke pain and motor weakness

研究代表者

山本 隆充 (YAMAMOTO, Takamitsu)

日本大学・医学部・客員教授

研究者番号：50158284

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中後疼痛に運動麻痺を合併している症例に対して、疼痛と運動麻痺に有効な、新たな脊髄刺激の方法を開発した。脳卒中後疼痛には20Hzで疼痛部にparesthesia(刺激感覚)を誘発する刺激が有効であり、特にケタミンテストが有効な症例が良い適応と考えられた。また、脳卒中後の運動麻痺には5Hzでmuscle twitch(四肢の筋収縮)を誘発する刺激が有用であることが明らかとなった。通常の20Hzの脊髄刺激と5Hzでmuscle twitchを誘発する脊髄刺激を併用する方法は、新たなニューロモデュレーション技術として有用である。

研究成果の概要(英文)：We have applied 5 Hz cervical SCS which induce muscle twitches of extremities in combination with conventional 20 Hz cervical SCS to induce paresthesia over the painful area in poststroke pain patients. The patients received 5 Hz cervical SCS to induce muscle twitches for five minutes in one session, and five sessions per day were carried out. In addition, patients underwent 20 Hz cervical SCS to induce paresthesia as much as they required. The %VAS score reduction 24 months after chronic SCS and the results of the ketamine test showed a significant correlation ($r = 0.670$, $p = 0.001$) by Pearson's correlation coefficient test. In patients treated with a combination of cervical 5 Hz and 20 Hz SCS, the motor function of the upper extremities recovered remarkably. The combination of 5 Hz and 20 Hz SCS is a new neuromodulation and neurorehabilitation technique for poststroke pain with motor weakness.

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 運動麻痺 ケタミン

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳卒中後疼痛においては、脊髄刺激で十分な除痛効果を得ることが困難であるとの報告がされていた。しかし、脊髄刺激装置の進歩によって Dual-lead spinal cord stimulation (Dual-lead SCS) が可能となった。これは1本で8極の刺激点を有する刺激電極2本を1個の刺激装置に接続して脊髄刺激を行う方法で、C2 から C7 レベルの脊髄硬膜外刺激を行うことによって、顔面を含む半身の疼痛を訴える症例においても、疼痛部位に刺激の感覚(paresthesia)を誘発することが可能となった。

(2) いわゆる最小意識状態(minimally conscious state)の患者さんに、5Hz で上肢の muscle twitch を誘発する脊髄刺激を行うと、muscle twitch を誘発しない下肢に比較して上肢の運動機能が著しく改善することを報告した。そこで、5Hz で上肢の muscle twitch を誘発する刺激を加えることによって、脳卒中後の患者さんの疼痛と運動機能を同時に改善することが可能と考えられる。

2. 研究の目的

(1) 脳卒中後疼痛に運動麻痺を合併している症例で、ケタミン、チオペンタール、モルヒネを用いた薬物負荷試験(ドラッグチャレンジテスト)を行い、Dual-lead SCS の効果と比較することによって、ドラッグチャレンジテストが脊髄刺激の適応となる患者選択に有用であるかを検討する。また、疼痛に対する Dual-lead SCS の長期効果について検討し、脳卒中後疼痛に対する Dual-lead SCS の効果を確定する。

(2) 疼痛の治療には、20Hz で疼痛部位に刺激感覚(paresthesia)を誘発する。この刺激に加えて、5Hz で muscle twitch を誘発する刺激を行い、脳卒中後の疼痛と運動麻痺の両者に有効な脊髄刺激の方法を開発し、脊髄刺激を新たなニューロモデュレーション技術として発展させる。

3. 研究の方法

(1) 脳卒中後疼痛で運動麻痺を合併している症例を対象として、モルヒネ、チオペンタール、ケタミンを用いたドラッグチャレンジテストを行う。脊髄刺激は、8極の円柱型電極を2本平行に頸髄硬膜外腔に刺入し、Dual-lead SCS を行うが、1本は後索正中部に留置し、他の1本は後索上の疼痛側に留置する。刺激は、疼痛治療を目的とした20Hzで疼痛部にparesthesiaを誘発する刺激(適時、患者が選択する)と5Hzで上肢のmuscle twitchを誘発する刺激(1回に5分間で、1日に5回)を行い、疼痛に対する効果と運動機能に対する効果について検討する。疼痛の改善の評価にはVisual Analogue Scale (VAS)を用いて、刺激前と刺激後3か月、12か月、24か月後に評価する。

(2) 運動機能の改善を評価する指標として

は、刺激開始前と刺激開始後1か月、3か月の時点で、筋力(握力)、運動のスピード(15秒間で何回グーパーができるか)、Fugl-Meyer Scaleを測定する。さらに、脳卒中後疼痛と運動麻痺に対する脊髄刺激の最適の刺激条件を決定する。

4. 研究成果

(1) ドラッグチャレンジテストの結果と脊髄刺激

ドラッグチャレンジテストの結果は、ケタミンテスト有効例が12/22(54.5%)、モルヒネテスト有効例が5/22(22.7%)、チオペンタールテスト有効例が12/22(54.5%)であった。Dual-lead SCSによるVASの減少率とドラッグチャレンジテストによるVASの減少率の比較では、ケタミンが有効な症例と無効な症例との比較では、ケタミンが有効な症例で有意にDual-lead SCSによるVASの減少率がテスト刺激中($p=0.003$)と刺激開始後24か月($p=0.018$)で有意に高かった(Mann-Whitney's U test)が、モルヒネテストならびにチオペンタールテストの有効例と無効例の比較では、有意差を認めなかった。また、ドラッグチャレンジテストとDual-lead SCSのVAS減少率の相関関係について比較すると、ケタミンテストでは有意の相関を求めた($r=0.670$, $p=0.001$, Pearson's correlation coefficient test)が、モルヒネテスト($r=0.327$, $p=0.172$)ならびにチオペンタールテスト($r=0.291$, $p=0.227$)では有意な相関を認めなかった。

以上の結果から、脳卒中後疼痛の症例では、ケタミンテストが有効な症例を選択することによって、脊髄刺激の効果を高められることを明らかにした。また、顔面、上肢、体幹、下肢と半身に痛みが広がる脳卒中後疼痛に対しては、Dual-lead-SCSが有効であることを明らかにした。

(2) 5Hzでmuscle twitchを誘発する脊髄刺激と運動機能回復

医師用プログラマーを用いて、前胸部皮下のImplantable Pulse Generator(植込み型刺激装置)をチェックして、muscle twitchを誘発する刺激を1回に5分間、1日に5回の刺激を正確に施行している6例について検討した。

15秒間に何回グーパーをできるかの検討では、刺激開始後1か月($p<0.05$)ならびに3か月($p<0.01$)で有意な改善を認めた(Kruskal-Wallis test、Benferroni/Dunn)(図1)。また、握力の変化についての検討では、1か月では有意差を認めなかったが、3か月後には有意な改善を認めた($p<0.01$)(図2)。さらにFugl-Meyer Scaleについての検討では、1か月後では有意な変化を認めなかったが、3か月後には有意な改善を認めた($p<0.01$)(図3)。この6例はいずれも脳卒中発症後12か月以上を経過しており、リハビリテーションは終了しているため、脊

髄刺激の効果と考えられる。

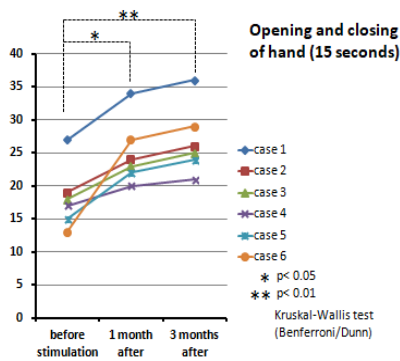


図 1

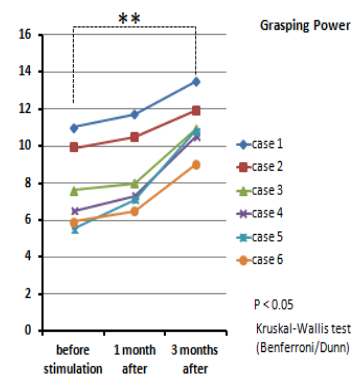


図 2

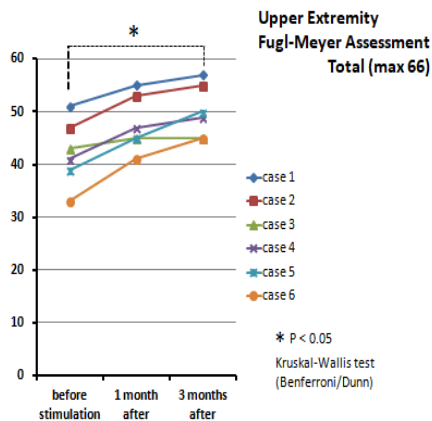


図 3

脊髄後索刺激で muscle twitch を誘発する機序としては、脊髄後根から脊髄後角、脊髄前角を經由して前根への脊髄反射弓において、脊髄後索刺激によって後根へ電流が 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して脊髄反射弓を刺激するものと考えられた(図 4)。

頸髄レベルで pyramidal tract を刺激するとの考えは、pyramidal tract が頸髄部では外側から内側に向かって下肢、体幹、上肢の

線維が配置しているために否定できる。また、脊髄前根への電流の spread については、先に後根が刺激されることが考えられることから否定できるので、前述のような機序を考えた。

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。

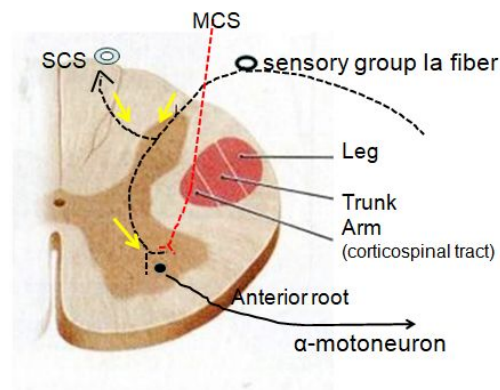


図 4

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 2 2 件)

Watanabe M, Yamamoto T, Fukaya C, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Yoshino A: Bipolar dual-lead spinal Cord stimulation between two electrodes on the ventral and dorsal sides of the spinal cord: consideration of putative mechanisms. Acta Neurochir (Wien) 査読あり 160: 639-643, 2018
DOI: 10.1007/s00701-017-3421-8

Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yoshino A: Spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state: Changes in consciousness level and motor function. Acta Neurochir Suppl. 査読あり 124: 37-42, 2017
DOI: 10.1007/978-3-319-39546-3_6

Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yoshino A: Importance of pharmacological evaluation in the

treatment of poststroke pain by spinal cord stimulation. Neuromodulation 査読あり 19(7): 744-751, 2016
DOI: 10.1111/ner.12408

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 査読あり 18: 28-32, 2015

山本隆充、深谷 親：Post-stroke pain の治療、Journal of Neurosciences for Pain Research 査読あり 18: 6-10, 2015

〔学会発表〕(計 25 件)

Yamamoto T: Dual-lead SCS for the treatment of poststroke pain and motor weakness. 11th Asian Australasian Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery 2018.

Yamamoto T: Spinal cord stimulation for improvement of motor weakness. 13th World Congress of Neuromodulation 2017

山本隆充：運動麻痺に対する脳脊髄刺激療法を用いたニューロリハビリテーション、第 56 回日本定位・機能神経外科学会 2017

山本隆充：drug challenge test に基づく脳脊髄刺激療法を用いた脳卒中後疼痛の治療、第 75 回日本脳神経外科学会総会 2016

山本隆充：Muscle twitch を誘発する脊髄刺激療法による意識障害と運動麻痺の治療、第 25 回意識障害学会 2016

山本隆充：難治性疼痛の薬理学的背景を考慮した脳脊髄刺激療法、第 55 回日本定位・機能神経外科学会 2016

Yamamoto T: Dual-lead SCS therapy for post-stroke pain based on the results of drug challenge test. 10th Asian- Australasian Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery 2016

Yamamoto T: Spinal cord stimulation for post-stroke pain.. VIIth WFNS Neurorehabilitation and Reconstructive Neurosurgery 2015

山本隆充：脳卒中後疼痛に対する脊髄刺激療法を用いた治療戦略、第 74 回日本脳神経外科学会総会 2015

〔図書〕(計 9 件)

Yamamoto T, Fukaya C,: Instrument of brain stimulation in Deep Brain Stimulation for Neurological Disorders (Ed Itakura) Springer, pp 49-60, 2015

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、痛み診療ベストプラクティス（小川、牛田 編）MEDICAL VIEW 社 pp118-119, 2015

山本隆充：脳梗塞・出血後痛、臨床に役立つ神経障害痛の理解（井関雅子 編）文光堂 pp 214-218, 2015

山本隆充：求心路遮断痛（pp204-210）、術後求心路遮断術(pp211-215)、中枢神経系の障害による求心路遮断痛（pp216-220）、メカニズムから読み解く痛みの臨床テキスト（小川節郎 編 9、南江堂、2015

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 隆充 (YAMAMOTO, Takamitsu)
日本大学・医学部・客員教授
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

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

関口 真一 (SEKIGUCHI, Shinichi)

松田 景子 (MATSUDA, Keiko)