

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2006～2008
課題番号：18591614
研究課題名（和文） 脳血管障害後の片麻痺などに対する機能改善を目的とした大脳皮質運動領刺激の研究
研究課題名（英文） Motor cortex stimulation therapy for the treatment of post-stroke motor weakness
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

## 研究成果の概要：

Post-stroke pain で運動麻痺を認める症例に対して大脳皮質運動野刺激を行い、疼痛と運動機能に対する効果を検討した。6 ヶ月間の大脳皮質運動野の慢性刺激では、6 例中 3 例で運動機能の改善を認めたが、一日の刺激時間が長時間に及んだ 2 例では運動障害が増悪した。以上の結果から、運動機能回復を目的とした大脳皮質運動野刺激では、刺激条件設定が重要であることが明らかとなった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	2,500,000	0	2,500,000
2007 年度	700,000	210,000	910,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	360,000	4,060,000

研究分野：脳神経外科学

科研の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：片麻痺、脳卒中、運動野、  
視床痛

## 1. 研究開始当初の背景

これまでに Post-stroke pain 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、四肢の運動麻痺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。しかし、これまでに運動機能回復に有効な刺激方法ならびに刺激条件については結論が得られていない。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、主訴が Post-stroke pain で、運動機能障害を合併している症例

を対象として大脳皮質運動野の慢性刺激を行い、運動機能回復に対する大脳皮質運動野の有効な刺激方法について検討した。

## 3. 研究の方法

対象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。これらの症例は、いずれもドラッグチャレンジテストにおけるケタミンテストで、visual analogue scale(VAS)が 40% 以上減少する症例である。

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。

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 0.210 ms 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。

#### 4. 研究成果

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。Fig-1 は電極の留置方法を示しているが、手の領域のすぐ外側が顔面の領域であるので、足、体幹、手、顔面の運動野をすべてカバーすることが出来た。

6ヶ月間の大脳皮質運動野の慢性刺激では、6例中3例で上肢の Fugl-Meyer scale が5から8点増加し、運動機能の改善を認めた。また、この3例では一日の刺激時間は2時間から3時間半であった。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。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。この2例から明らかのように、VAS の減少率と運動機能の改善には明らかな相関は認めなかった。

大脳皮質運動野刺激の電極留置の方法としては、1) 局所麻酔あるいはプロポフォル麻酔を用いた覚醒下手術によって開頭し、刺激による muscle twitch や muscle contraction を指標とする方法。2) グリッド電極によって最適の刺激部位を決定し、2期的に電極留置を行う方法。3) MRI を用いたニューロナビゲーションで中心溝を同定し、

中心前回上に電極を留置する方法。4) 運動誘発電位を用いる方法がある。

1) では患者さんが緊張状態にあり、確実な判定が困難であることが少なくない。2) では通常のグリッド電極を用いた場合には75%以上の脳表が刺激点でカバーされないため、最適の留置部位を決定するのが困難である。3) では電極が中心前回の上に留置されるのみで、実際に皮質下の pyramidal tract neuron がどのように刺激されているかを知ることは出来ない。4) では cortico-spinal MEP を用いる方法と、誘発筋電図を用いる方法がある。cortico-spinal MEP を記録するためには、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量調整も可能である。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が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。

運動機能回復を目的とした大脳皮質運動野刺激の報告が Neurosurgery(2006)と J Neurosurg (2008)に報告されているが、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、運動機能の回復を目的とした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。

大脳皮質運動野刺激は、難治性疼痛、不随意運動の治療に臨床応用され、運動麻痺の治療への臨床応用も期待される。これらの研究は、一次運動野、運動前野、補足運動野、一次知覚野と大脳基底核に錐体路を含めた脳内ネットワークの関連を明らかにするのに有効であり、今後の発展が期待される。

#### 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 13 件)

<4のみ査読なし。その他は査読有り>

- 1) 山本隆充、大淵敏樹、加納利和、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一: 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 24: 9-15, 2009
- 2) Kano T, Katayama Y, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Multiple-cell spike density and neural noise level analysis by semimicroelectrode recording for identification of the subthalamic nucleus during surgery for Parkinson's disease. Neuromodulation 11: 1-7, 2008
- 3) Oshima H, Katayama Y, Fukaya C, Kano T, Kobayashi K, Yamamoto T, Suzuki Y: Direct inhibition of levodopa-induced beginning-of-dose motor deterioration by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson disease. J Neurosurg 108: 160-163, 2008
- 4) 永岡右章、角光一郎、大淵敏樹、大高稔晴、加納利和、小林一太、大島秀規、深谷親、山本隆充、片山容一: フィードフォワード型オンデマンド脳深部刺激システムによる振戦制御: 筋電図パターンによる上肢運動判別の試み、機能的脳神経外科 47: 165-169, 2008
- 5) Shijo K, Katayama Y, Yaashita A, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: c-Fos expression after chronic electrical stimulation of sensorimotor cortex in rats. Neuromodulation 11: 187-195, 2008
- 6) Obuchi T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Direction and predictive factors for the shift of brain structure during deep brain stimulation electrode implantation for advanced Parkinson's disease. Neuromodulation 11, 302-310, 2008
- 7) 山本隆充、四條克倫、加納利和、永岡右章、小林一太、深谷 親、片山容一: 運動誘発電位の臨床経験、臨床脳波 50: 470-477, 2008
- 8) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Kakigi R: 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) 47: 409-414, 2007

- 9) Fukaya C, Katayama Y, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T: Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. J Neurosurg 107: 977-982, 2007
- 10) Nagaoka T, Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Changes in glucose metabolism in cerebral cortex and cerebellum correlate with tremor and rigidity control by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: A positron emission tomography study. Neuromodulation 10: 206-215, 2007
- 11) Fukaya C, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Pallidal high-frequency deep brain stimulation for camptocoma: an experience of three cases. Acta Neurochirurgica (Suppl) 99: 25-28, 2006
- 12) Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Feed forward control of post-stroke movement disorders by on-demand type stimulation of the thalamus and motor cortex, Acta Neurochirurgica (Suppl) 99: 21-24, 2006
- 13) Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Feed forward control of post-stroke movement disorders by on-demand type stimulation of the thalamus and motor cortex, Acta Neurochirurgica (Suppl) 99: 21-24, 2006

[学会発表] (計 21 件)

- 1) 山本隆充、大淵敏樹、加納利和、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一: (シンポジウム難治性疼痛の長期成績) 神経障害性疼痛に対するDual-lead SCSとlow-dose ketamine 点滴療法の併用効果、第48回日本定位・機能神経外科学会 2009年1月14日
- 2) 山本隆充、加納利和、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一: (シンポジウム磁気刺激と運動野刺激) 大脳皮質運動野慢性刺激による運動機能回復についての検討、第48回日本定位・機能神経外科学会 2009年1月14日
- 3) 山本隆充、大淵敏樹、加納利和、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一: (シンポジウム慢性疼痛の系統的治療) 各種神経障害性疼痛に対する脳脊髄刺激療法、第38回日本慢性疼痛学会(神戸) 2009年2月28日
- 4) Yamamoto T, Katayama Y, Tsubokawa T: Cerebrospinal stimulation therapy for

- the treatment of vegetative state and minimally conscious state: Over 10 years follow-up results. 7<sup>th</sup> Congress of Asian Australasian Stereotactic and Functional Neurosurgery, (Hong-Kong) Jan 9, 2009
- 5) Yamamoto T, Obuchi T, Kano T, Oshima H, Fukaya C, Katayama Y: Dual-lead SCS combined with low-dose ketamine drip infusion therapy for the treatment of neuropathic pain. 7<sup>th</sup> Congress of Asian Australasian Stereotactic and Functional Neurosurgery, (Hong-Kong) Jan 9, 2009
  - 6) 山本隆充, 深谷 親, 片山容一: シンポジウム (電気刺激療法の新たな応用領域) Minimally conscious state に対する脳脊髄刺激両方の効果: Vegetative state に対する効果との比較から第47回日本定位・機能神経外科学会 2008年1月26日
  - 7) 山本隆充, 大淵敏樹, 加納利和, 小林一太, 大島秀規, 深谷 親, 片山容一: シンポジウム (中枢性疼痛に対する治療戦略) 中枢性疼痛の治療: 脳脊髄刺激療法とケタミン点滴療法の併用効果、第47回日本定位・機能神経外科学会 2008年1月26日
  - 8) 山本隆充, 深谷 親, 片山容一: シンポジウム (各分野からの慢性痛治療へのアプローチ) 脳外科の観点から、第1回運動器疼痛研究会、2008年11月7日
  - 9) Yamamoto T, Katayama Y: Cerebrospinal Stimulation Therapy for the Treatment of Vegetative State and Minimally Conscious State. 1<sup>st</sup> Educational Conference of WFNS Neurorehabilitation, (Jakarta) Oct 26, 2008
  - 10) Yamamoto T, Katayama Y: Cerebrospinal stimulation therapy for the treatment of intractable pain. 1<sup>st</sup> Educational Conference of WFNS Neurorehabilitation, (Jakarta) Oct 26, 2008
  - 11) Yamamoto T, Katayama Y: Motor cortex stimulation for the treatment of intractable pain and movement disorders: How to place the stimulating electrode. 1<sup>st</sup> Educational Conference of WFNS Neurorehabilitation, (Jakarta) Oct 25, 2008
  - 12) 山本隆充, 大淵敏樹, 加納利和, 小林一太, 大島秀規, 深谷 親, 片山容一: シンポジウム (中枢性疼痛に対する治療選択と長期成績) 中枢性疼痛に対するケタラール点滴療法の効果、第46回日本定位・機能神経外科学会 2007年1月27日
  - 13) 山本隆充, 大淵敏樹, 加納利和, 小林一太, 大島秀規, 深谷 親, 片山容一: シンポジウム (中枢性疼痛の治療戦略) 中枢性疼痛に対する大脳皮質運動野刺激: 手術方法の改善長期効果、第69回日本脳神経外科学会総会2007年10月4日
  - 14) Yamamoto T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Katayama Y: Thalamic stimulation for the treatment of various kinds of tremor and writer's cramp. 10<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Kyoto) 2006年11月1日
  - 15) Yamamoto T, Katayama Y: Evoked potentials to guide stimulation lead placement. 5<sup>th</sup>. IASP Research Symposium (Central neuropathic pain) Toronto, June 13, 2006
  - 16) Yamamoto T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Katayama Y: Recording of corticospinal MEP for placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain. 6<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, (Fujiyoshida) May23, 2007
  - 17) Yamamoto T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Katayama Y: Intraoperative monitoring of motor function. 6<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery, (Fujiyoshida) May 24, 2007
  - 18) Yamamoto T, Fukaya C, Katayama Y: Intraoperative monitoring of motor function in Neurosurgery. 1st Catholic-Nihon Neurosurgery Friendship Conference, (Seoul) 2007年7月15日
  - 19) Yamamoto T, Katayama Y, Tsubokawa T: Deep brain stimulation therapy for the treatment of vegetative state and minimally conscious state. 2<sup>nd</sup> ISRN and 5<sup>th</sup> WFNS Neurorehabilitation and Reconstructive Neurosurgery, (Taipei), Oct 21, 2007
  - 20) Yamamoto T, Fukaya C, Katayama Y: Motor cortex stimulation for the treatment of post-stroke pain: Use of Cortico-spinal MEP for the placement of stimulating electrode. 1st International Conference of Intraoperative Neurophysiology (Luzeln) May1, 2007

- 21) Yamamoto T, Fukaya C, Katayama Y: Cerebrospinal stimulation therapy for the treatment of vegetative state and minimally conscious state. 8th International Conference of Neuromodulation, (Acapulco) Dec 10, 2007 [図書] (計 11 件)
- 1) 山本隆充、深谷 親、大淵敏樹、片山容一: 神経障害性疼痛の治療: 中枢性疼痛に対する低用量ケタミン点滴療法、ペインクリニック別冊春号 (真興交易医書出版部) 30: 183-188, 2009
- 2) 山本隆充、大淵敏樹、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一: Post-stroke painの特徴と治療 (山本隆充編 求心路遮断痛の診断と治療) (真興交易医書出版部) pp119-126, 2008
- 3) 山本隆充、大淵敏樹、小林一太、大島秀規、深谷 親、片山容一: ケタミン点滴療法 (山本隆充編 求心路遮断痛の診断と治療) (真興交易医書出版部) pp263-272, 2008
- 4) 深谷 親、山本隆充、片山容一: 脳深部刺激療法 (山本隆充編 求心路遮断痛の診断と治療) (真興交易医書出版部) pp191-208, 2008
- 5) 山本隆充、片山容一: 脳深部刺激 (森本昌宏編 脊髄電気刺激療法) (克誠堂出版) pp243-249, 2008
- 6) 山本隆充、片山容一: 遷延性意識障害に対する刺激療法 (坂部武史編 脳保護・脳蘇生) (克誠堂出版) pp 290-296, 2008
- 7) 山本隆充、片山容一: 神経刺激療法 (宮崎東洋、北出利勝編 慢性疼痛の理解と医療連携) (真興交易医書出版部) pp210-219, 2008
- 8) 山本隆充、片山容一: 痛みの概念が変わった、新キーワード100+アルファ (小川節郎 編) 24: 中枢性疼痛、視床痛(pp60-61)、25: 求心路遮断性疼痛(pp62-63)、90: 脊髄硬膜外電気刺激療法(pp226-227)、91: 脳深部刺激療法(pp228-229)、92: DREZ-lesion(pp230-231), (真興交易医書出版部) 2008
- 9) 山本隆充、片山容一: パーキンソン病 (手術療法の実際について)、Mebio (Brain and Mind), (メデイカルビュー社) 148-154, 2006
- 10) 山本隆充、片山容一: (パーキンソン病講座) 脳深部刺激手術の実際と患者さんの治療予後についての具体的事例、難病と在宅ケア 12: 43-46, 2006
- 11) 山本隆充、片山容一: 中枢性疼痛 (川谷正仁編) 痛み研究のアプローチ (日本プランニングセンター) pp 187-193, 2006

## 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

片山 容一 (KATAYAMA YOICHI)  
日本大学・医学部・教授  
研究者番号: 00125048  
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

なし