

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月15日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591884

研究課題名（和文） Dual-lead を用いた新たな脳脊髄刺激療法の開発

研究課題名（英文） New cerebrospinal stimulation therapy using a dual-lead method

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（和文）：Dual-lead を用いた脳脊髄刺激療法の有用性について検討した。脳卒中後の疼痛では、頸椎レベルに2本の8極刺激電極を留置することによって、顔面を含めた半身に刺激感覚を誘発するとともに良好な除痛効果が得られた。不随意運動では、視床 Vim/Vop 核と subthalamus に2本の電極を留置し、同時刺激を行なう方法が振戦の制御に最も有効であった。末梢神経の損傷が原因である神経障害性疼痛に対しては、視床 Vc 核に2本の電極を留置して刺激を行なうことによって、疼痛部位を完全にカバーする刺激感覚を誘発することが可能で、良好な除痛効果が得られた。Dual-lead を用いた運動野刺激では、疼痛の改善のみならず運動機能の改善も認められたが、過度の刺激によっては痙縮が増悪するので、刺激条件に注意する必要がある。

研究成果の概要（英文）：We have examined the usefulness of dual-lead stimulation in cerebrospinal stimulation therapy. Dual-lead cervical spinal cord stimulation (SCS) was useful for the treatment of post-stroke pain. Dual-lead stimulation of thalamic Vim/Vop and subthalamic area showed remarkable suppression of intractable tremor. Dual-lead thalamic Vc nucleus stimulation was useful for the treatment of neuropathic pain. Dual-lead Motor cortex stimulation (MCS) could be a new therapeutic approach to improving motor performance after stroke by attenuating rigidity and/or spasticity. However, it may be important to define the appropriate number of hours and conditions of daily MCS.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：機能脳神経外科学

1. 研究開始当初の背景

脳脊髄刺激療法は、難治性疼痛、不随意運動に対する治療が本邦でも保険適応となり、

手術数が激増している。しかし、脳脊髄刺激療法を施行しても疼痛や不随意運動のコントロールが不十分な症例も多く存在する。こ

れまでの脳脊髄刺激療法は、4箇所刺激点を有する1本の電極を脳内あるいは脊髄硬膜外に挿入し、4箇所刺激点から単極あるいは双極刺激を行っていた。しかし、この方法では刺激点がすべて1本の刺激電極上に並ぶため、刺激のバリエーションが限られていた。

2. 研究の目的

新たに臨床応用が可能となった Dual-lead 用の刺激装置では、それぞれ4箇所の刺激点を有する2本の刺激電極を同時に結線することが可能で、合計8箇所の刺激点を複数個、それぞれ陰極あるいは陽極として選択することが可能となり、刺激のバリエーションが飛躍的に向上した。この Dual-lead stimulation method を用いて、難治性疼痛ならびに不随意運動に対する新たな脳脊髄刺激の方法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 難治性疼痛に対する脊髄刺激

これまでは電極の走行に沿っ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。また、2本の電極を用いて16箇所の刺激点をそれぞれ陽極または陰極で刺激することが可能であり、これまでは不可能であった各種の刺激部位の組み合わせパターンを脊髄刺激による痛みの治療に応用することが可能となった。8極の刺激点を有する電極を2本頸椎レベルに留置することによって、顔面を含む半身に paresthesia を誘発することが可能となったので、本研究では半身の疼痛が出現することが多い脳卒中後疼痛を対象とした。

(2) 不随意運動に対する脳深部刺激

視床 Vim/Vop 核の直後には視床腹尾側核 (Vc 核) が存在し、電流の spread によって不快な異常知覚を誘発する。また、視床 Vim/Vop 核の外側には内包が存在し、電流の spread によって muscle contraction を誘発するので、これまでの1本の刺激電極を用いた脳深部刺激療法では、十分に振戦をコントロールできるまで刺激を強くすることが困難である症例も数多く経験されている。

そこで、1側の視床 Vim/Vop 核に2mm間隔で2本の電極を挿入して、それぞれの電極を双極で刺激する方法ならびに2本の電極間で双極刺激を行うことにより、視床 Vc 核や内包への電流の spread を防ぎながら視床 Vim/Vop 核に最大の刺激を加えることにより、振戦の抑制効果を著しく高める。

さらに、難治性の本態性振戦や脳卒中後振戦には視床 Vim/Vop 核に1本、subthalamic area に1本、合計2本の電極を留置して同時

に刺激を行い、振戦の抑制効果を比較する。

(3) 神経障害性疼痛に対する脳深部刺激

幻肢痛症例では、幻肢の部位に一致した paresthesia を誘発する必要があるが、これまでの1本の電極を用いた方法では、幻肢の部位を完全にカバーすることが困難であったり、刺激強度を強くすることによって幻肢以外の部位に不快な異常感覚を誘発することがあり、十分な効果が得られない原因となっていた。視床 Vc 核内に2本の刺激電極を刺入して、刺激部位から複数の刺激点（最高で8箇所）を選択することにより、幻肢痛の部位に一致した paresthesia を誘発する。

(4) Post-stroke pain に対する運動野刺激

大脳皮質運動野刺激では、疼痛部に刺激による muscle twitch を誘発することができる症例に有効例が多いので、Deal-lead stimulation system を用いて8箇所の刺激点から複数の刺激点を選択し、最適な刺激条件を選択することによって、有効率を向上させる。また、Deal-lead stimulation system を用いて最適な大脳皮質刺激を行った Post-stroke pain 症例について、疼痛に対する効果のみならず運動機能の回復についても検討し、運動機能回復に対する大脳皮質運動野刺激の効果を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 難治性疼痛に対する脊髄刺激

顔面を含む左半身の疼痛の症例においては、C2レベルに存在する刺激点を陰極で刺激すると、1.0Vの刺激では右肘部、1.6Vでは右肘～前腕、2.1Vでは左顔面から左上肢に paresthesia が誘発された。これまで脊髄刺激では、顔面の疼痛には対応できないものと考えられていたが、Post-stroke pain のように顔面を加えた半身に疼痛が存在する症例においては、四肢のみならず顔面部の疼痛に対しても同時に paresthesia を誘発することから、脳卒中後疼痛に対する有効な治療法と考えられる。

22例の脳卒中後疼痛に対して経皮的電極挿入によるテスト刺激を行い、17例(77.2%)で慢性植込みによる Dual-lead SCS を行なった。長期的な効果では、Excellent 4例、Good 8例、Fair 5例であった。また、ドラッグチャレンジテストにおいて、ketamine-sensitive な症例に対しては、low-dose ketamine 点滴療法を併用することによって、Dual-lead SCS の効果を増強することができた。Dual-lead SCS と low-dose ketamine 点滴療法の併用は、新たな神経障害性疼痛の治療法として発展が期待される。

(2) 不随意運動に対する脳深部刺激

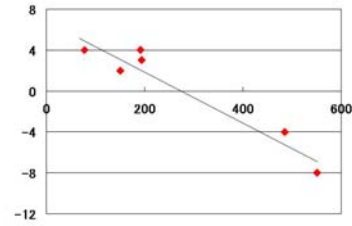
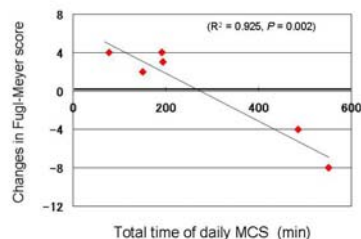
AC-PC line に対して前方から約 45 度の角度で DBS 電極を挿入すると、視床 Vop 核と Vim 核を同時に刺激できる。パーキンソン病の振戦に対しては視床 Vim 核刺激で振戦を十分にコントロールすることができたが、本態性振戦、脳卒中後振戦、書痙に対しては、視床 Vop 核と Vim 核の同時刺激が有効であった。さらに、治療が困難なことの多いホルムズ振戦 4 例に対して、視床 Vim/Vop 核と Subthalamic area に計 2 本の電極を留置した。いずれの症例においても、視床 Vim/Vop 核あるいは Subthalamic area の単独刺激に比較して、視床 Vim/Vop 核と Subthalamic area の同時刺激によって、ホルムズ振戦が最も良く抑制されることが明らかとなった。

(3) 神経障害性疼痛に対する脳深部刺激

視床知覚中継核（視床 Vc 核）刺激は、末梢神経に損傷を認める求心路遮断痛の治療に有効例が多い。しかし、疼痛部位に刺激による paresthesia を誘発する必要がある。このため、2 例の幻肢痛症例に対して視床 Vc 核内に 2mm 間隔で 2 本の DBS 電極を留置し、それぞれの電極ならびに 2 本の電極間で刺激を行なうことにより、疼痛部位をカバーすることが可能であった。また、満足できる除痛効果を得ることができた。

(4) Post-stroke pain に対する運動野刺激

大脳皮質運動野刺激には、2 本の RESUME 電極を用いることによって、顔面、体幹、上肢、下肢の領域を全部カバーすることができる。大脳皮質運動野刺激による上肢の Fugl-Meyer score (FMC) を比較すると、1 日の刺激時間が 4 時間以内の 4 例では FMC が 4～8 点増加したが、一日の刺激時間が 8 時間と 9 時間の 2 例では逆に FMC が減少し、痙縮が悪化した。この事実によって、大脳皮質運動野刺激の条件設定の重要性を明らかにすることができた。



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)

- ① Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, DBS and SCS for vegetative state and minimally conscious state. World Neurosurg (Epub ahead of print) Apr 24 (2012) DOI:10.1016/j.wneu.2012.04.010、査読有り
- ② Oshima H, Katayama Y, Morishita T, Sumi K, Otaka T, Kobayashi K, Suzuki Y, Fukaya C, Yamamoto T, Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson disease. J Neurosurg 116(1): 99-106(2012) DOI: 10.3171/2011.7.JNS11158.、査読有り
- ③ Yamamoto T, Katayama Y, Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Changes in motor function induced by chronic motor cortex stimulation in post-stroke pain patients. Stereotact Funct Neurosurg. 89(6):381-389(2011) DOI:10.1159、査読有り /000332060
- ④ Fukaya C, Sumi K, Otaka T, Shijo K, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Watanabe T, Yamamoto T, Katayama Y Corticospinal descending direct wave elicited by subcortical stimulation. J Clin Neurophysiol 28(3): 297-301 (2011) DOI:10.1097/WNP.0b013e31821c2fc3、査読有り
- ⑤ Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Tsubokawa T, Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. Eur J Neurosci 32(7):1145-1151(2010) DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07412.x、査読有り
- ⑥ Kobayashi K, Katayama Y, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Nagaoka T, Kasai M,

- Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Thalamic deep brain stimulation for the treatment of action myoclonus caused by perinatal anoxia. *Stereotact Funct Neurosurg* 88(4): 259-263 (2010) DOI: 10.1159/000315464、査読有り
- ⑦ Fukaya C, Katayama Y, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Nagaoka T, Oshima H, Yamamoto T, Nexframe frameless stereotaxy with multitract microrecording: accuracy evaluated by frame-based stereotactic X-ray. *Stereotact Funct Neurosurg* 88(3): 163-168 (2010) DOI: 10.1159/000313868、査読有り
- ⑧ Kobayashi K, Katayama Y, Sumi K, Obuchi T, Kano T, Nagaoka T, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Atsumi H, Effects of electrode implantation angle on thalamic stimulation for treatment of tremor. *Neuromodulation* 13(1): 31-36 (2010) doi:10.1111/j.1525-1403.2009.0235.x. 、査読有り

[学会発表] (計 20 件)

- ① 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. 7th Congress of Asian Australasian Stereotactic and Functional Neurosurgery, (Hong-Kong) 2009
- ② Yamamoto T, Fukaya C, Katayama Y: Cerebrospinal stimulation therapy for the treatment of VS and MCS. XIV World Federation of Neurosurgical Society, (Boston), 2009
- ③ Yamamoto T, Fukaya C, Katayama Y: Intraoperative neurophysiology in glioma surgery and functional neurosurgery. 2nd International Conference of Intraoperative Neurophysiology (Dobrovnik) 2009
- ④ Yamamoto T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Katayama Y: Cerebrospinal stimulation and low-dose ketamine drip infusion therapy for the treatment of neuropathic pain. ISRN Interim Meeting (St. Petersburg) 1.7.2010
- ⑤ Yamamoto T, Fukaya C, Katayama Y: DBS for traumatic and vascular brain injury. 10th International Neuromodulation Society, (London), 2011
- ⑤ Yamamoto T, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Katayama Y: Dual-lead spinal cord stimulation for

the treatment of post-stroke pain. 8th AASSFN, Jeju (Korea), 2011

- ⑥ Yamamoto T: Mapping of primary motor and premotor cortex. (keynote lecture), 3^{rs} International Society of Intraoperative Neurophysiology, Barcelona, Sep 8, 2011

[図書] (計 4 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 30: 183-188, 2009
- ② 山本隆充、片山容一: 脳卒中後疼痛、真下 節編 神経障害性疼痛、克誠堂出版 pp173-179, 2011
- ③ 山本隆充, 小林一太、大島秀規、深谷親, 片山容一: ニューロモデュレーションに用いる脳脊髄刺激装置: わが国での始まりと進歩、山本隆充編 ニューロモデュレーション技術の進展と疼痛治療への応用 (真興交易医書出版部) ppS3-S11, 2012
- ④ 山本隆充, 小林一太、大島秀規、深谷親, 片山容一: 大脳皮質運動野刺激による疼痛治療の実際 (電気刺激療法)、山本隆充編 ニューロモデュレーション技術の進展と疼痛治療への応用 (真興交易医書出版部) ppS113-S120, 2012

[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・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

(3) 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