

63. CifL, Valente EM, Hemm S, et al. Deep brain stimulation in myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 2004;19(6):724-7.
64. CifL, Biolsi B, Gavarini S, et al. Antero-ventral internal pallidum stimulation improves behavioral disorders in Lesch-Nyhan disease. *Mov Disord* 2007;22:2126-2129.
65. Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* 2004;55:1361-1368.
66. Trottenberg T, Paul G, Meissner W, et al. Pallidal and thalamic neurostimulation in severe tardive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:557-559.
67. Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2005;64:344-346.
68. Zhang JG, Zhang K, Wang ZC, Ge M, Ma Y. Deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia. *Chin Med J (Engl)* 2006a;119:2069-2074.
69. Zhang JG, Zhang K, Wang ZC. Deep brain stimulation in the treatment of tardive dystonia. *Chin Med J (Engl)* 2006b;119:789-792.
70. Umemura A, Jaggi JL, Dolinskas CA, Stern MB, Baltuch GH. Pallidal deep brain stimulation for longstanding severe generalized dystonia in Hallervorden-Spatz syndrome. Case report. *J Neurosurg* 2004;100:706-709.
71. Franzini A, Marras C, Ferroli P, et al. Long-term high-frequency bilateral pallidal stimulation for neuroleptic-induced tardive dystonia. Report of two cases. *J Neurosurg* 2005;102:721-725.
72. Angelini L, Nardocci N, Estienne M, Conti C, Dones I, Broggi G. Life-threatening dystonia-dyskinesias in a child: successful treatment with bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord*. 2000;15:1010-102.
73. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain* 2008;131:1895-1902.
74. Magariños-Ascone CM, Regidor I, Gómez-Galán M, Cabañes-Martínez L, Figueiras-Méndez R. Deep brain stimulation in the globus pallidus to treat dystonia: electrophysiological characteristics and 2 years' follow-up in 10 patients. *Neuroscience* 2008;152:558-571.
75. Moro E, Piboolnurak P, Arenovich T, Hung SW, Poon YY, Lozano AM. Pallidal stimulation in cervical dystonia: clinical implications of acute changes in stimulation parameters. *Eur J Neurol* 2009;16:506-512.
76. Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. *Neurology* 2008;71:1639-1643.
77. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2009;8:709-717.
78. Tagliati M, Krack P, Volkmann J, et al.. Long-term management (includes adverse events, battery change, imaging, trouble shooting, special considerations). **In this *Mov Disord Suppl* 2010.**
79. Rutledge JN, Hilal SK, Silver AJ, Defendini R, Fahn S: Magnetic resonance imaging of dystonic states. *Adv Neurol* 1988;50:265-275.

80. Draganski B, Thun-Hohenstein C, Bogdahn U, Winkler J, May A. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology* 2003;61:1228-1231.
81. Obermann M, Yaldizli O, De Greiff A, et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord* 2007;22:1117-1123.
82. Schneider S, Feifel E, Ott D, Schumacher M, Lucking CH, Deuschl G. Prolonged MRI T2 times of the lentiform nucleus in idiopathic spasmodic torticollis. *Neurology* 1994;44:846-850.
83. Delmaire C, Vidailhet M, Elbaz A, et al. Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology* 2007 69:376-380.
84. Lehericy S, Grand S, Pollak P, et al. Clinical characteristics and topography of lesions in movement disorders due to thalamic lesions. *Neurology* 2001;57:1055-1066.
85. Sedel F, Saudubray JM, Roze E, Agid Y, Vidailhet M. Movement disorders and inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach. *J Inher Metab Dis* 2008;31:308-318.
86. McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ, et al.. T2\* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008;70:1614-1619.
87. Woimant F, Chaine P, Favrole P, Mikol J, Chappuis P. Wilson disease. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:773-781.
88. Naumann M, Warmuth-Metz M, Hillerer C, Solymosi L, Reiners K. 1H magnetic resonance spectroscopy of the lentiform nucleus in primary focal hand dystonia. *Mov Disord* 1998;13:929-933.
89. Federico F, Lucivero V, Simone IL, et al. Proton MR spectroscopy in idiopathic spasmodic torticollis. *Neuroradiology* 2001;43:532-536.
90. Fabbrini G, Pantano P, Totaro P, et al. Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. *Eur J Neurol* 2008;15:185-189.
91. Bonilha L, de Vries PM, Vincent DJ, Rorden C, Morgan PS, Hurd MW, Besenski N, Bergmann KJ, Hinson VK: Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. *Mov Disord* 2007;22:1110-1116.
92. Hallett M. Dystonia: abnormal movements result from loss of inhibition. *Adv Neurol* 2004;94:1-9.
93. Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995;37:363-372.
94. Playford ED, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Increased activation of frontal areas during arm movement in idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord* 1998;13:309-318.
95. Kumar R, Dagher A, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM. Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 1999;53:871-874.
96. Detante O, Vercueil L, Thobois S, et al. Globus pallidus internus stimulation in primary generalized dystonia: a H215O PET study. *Brain* 2004;127:1899-908.

97. Ibanez V, Sadato N, Karp B, Deiber MP, Hallett M. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology* 1999;53:96-105.
98. Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Motor reorganization in acquired hemidystonia. *Ann Neurol* 1995;37:746-757.
99. Delmaire C, Krainik A, Tézenas du Montcel S, et al. Disorganized somatotopy in the putamen of patients with focal hand dystonia. *Neurology* 2005; 64:1391-6.
100. Thobois S, Ballanger B, Xie-Brustolin J, et al., for the French Stimulation for Tardive dystonia (STARDYS) Study Group. Globus pallidus stimulation reduces frontal hyperactivity in tardive dystonia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:1127-1138.
101. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;152:174-180.
102. Blin J, Baron JC, Cambon H, et al. Striatal dopamine D2 receptors in tardive dyskinesia: PET study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1248-1252.

## 機能神経外科における脳神経倫理の国際的動向

平 孝臣

抄 録： 難治性うつ病や強迫神経症などの精神疾患に対する脳深部刺激を中心とした治療が諸外国で盛んになるにつれ、機能神経外科における神経倫理の重要性が増している。倫理観は社会的、文化的、宗教的などさまざまな背景に影響され、画一的なものとしては存在しにくい。また外科治療の詳細な知識のない神経倫理学者や精神科医が、外科的治療のガイドラインを策定するなどの矛盾も指摘されている。国際定位機能神経外科学会 (World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery) では神経倫理に関する取り組みを始めており、下記のような概要を紹介し機能神経外科における神経倫理の国際的動向について説明したい。このような中で機能神経外科治療が、本邦のかつての精神外科や心臓移植の二の舞に陥らず、社会のコンセンサスの元で、難治性病態の患者への恩恵に貢献するにはどうするべきか考えてみたい。

索引用語： 脳神経倫理；精神疾患；脳神経外科；機能的脳手術

東京女子医科大学 脳神経外科

[〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1 / Tel.03-3353-8112 (ext 28634) / Fax.03-5269-7599]

機能的脳神経外科 49(2010)208-210

近年脳深部刺激 (DBS) の精神疾患への応用が海外では盛んになり、これにともなって本邦の機能神経外科領域でも脳神経倫理 (neuroethics) への関心が高まっている。また、一般を対象とした脳神経倫理に関する書物が多く出版されている<sup>1,2,3)</sup>。これは単に精神疾患へのDBSという問題だけではなく、近年の脳科学の進歩により、心の動きを可視化したり、Brain lift や SANE (surgically assisted neuro-enhancement) と俗に言われるような正常機能の改善や昂揚のために脳機能を操作するということが可能になりつつあることとも大きく関連しており、ここまでしていいのかという危惧や懸念を含んだ意見も見受けられる<sup>4)</sup>。

しかし、DBS だけをとってみても、この問題は決して新しいものではない。1969年に生理学者 Delgado は Physical Control of the Mind<sup>5)</sup> という書物を発刊し、ヒトや動物での脳の電気刺激による衝撃的な効果を記載している。また、この本の副題と

して Toward a Psychocivilized Society という名がつけられているのも今日感覚からは信じがたいものがある。それに遡ること6年前の1963年には精神科医 Robert Heath のチームが Intracranial stimulation in man という論文を Science に報告し<sup>6)</sup>、脳内の快楽の局在 (The cerebral localization of pleasure) について論じている<sup>7)</sup>。驚くことにこれらの研究に関して、後日談として「One of his collaborators, the Australian psychiatrist Harry Bailey, later mentioned that they had used African Americans as subjects "because they were everywhere and cheap experimental animals"」という明らかに非倫理的な状況が述べられており、この時代の精神科医や心理学者を中心とした倫理的暴走があったことは確実である。このことは Valenstein の著書<sup>8)</sup>にも記載されている。一方、すでに1977年の時点で脳神経外科サイドから Laitinen はこの非倫理的問題を厳しく糾弾している<sup>9)</sup>。1990年に筆者は「精神外科を再び考える 歴

史的概観と現状」という時論を日本醫事新報に報告した<sup>10)</sup>が、その中で、多くが「断片的、表層的」な認識しかしておらず、「正しい知識にもとづいた議論」「良識を持ちながら責任ある判断」「社会的合意」がこの問題を議論していく上で不可欠であることを強調した。このような倫理的側面からの脳外科医の立場は一貫してこの当時と変化せず、明確な倫理観の重要性を昔から説いてきたのではないかと思える。「正しい知識にもとづいた議論」のためには、このような歴史的背景をも含めた文献の渉猟ということも重要である。

筆者が2009年に国際定位機能神経外科学会の会長に就任してすぐに、委員長をブラジルの Osvaldo Vilela Filho として Psychosurgery に関するガイドライン委員会を設置し、2011年に上海でコンセンサスミーティングを開催する予定をしている。しかし倫理を考える場合、人を殺してはいけないというような全員が一致するレベルの倫理観から、美容整形をどう考えるかというような文化や国民性の違いによる倫理観の違いまで、様々なレベルがあり、国際的な各国に共通したガイドラインというものは非常に策定困難である。そこで、現時点ではトロントの脳神経外科医でかつ倫理学の専門家でもある Mark Bernstein を advisory として、精神外科に関する国際的意識調査を予定している。この調査はすでに限られた範囲では事前に行い<sup>11,12,13)</sup>興味深い結果が得られているが、人種や文化の差というものを十分加味できていない。しかし、ひとつのコンセンサスとして、「病気」を対象として、「治療」のためであれば、また安全性と科学的背景があり、患者本人がこれらを理解し、個人の人格を尊重し、きちんとした手続きを踏んで希望するのであれば、脳への外科的介入はたとえ精神疾患であっても倫理的問題はないということである。このような背景のもと、米国 FDA は強迫神経症に関して人道的医療機器ということで DBS を認可している<sup>14)</sup>。国際的観点から難しいことは、何が病的で何が非病的かの定義は文化や考え方に左右されるということ、医療者は患者の苦悩を緩和したいと望みがちであるのに対して、倫理学者は苦悩も人格形成や人間としての成長には必要ですべてが悪ではないという意見を持つ場合も少なくない。

一方で、倫理的観点から意見の一致を見ないのは、病的肥満への脳手術治療、機能画像を応用した犯罪捜査や嘘発見器、心的外傷後症候群への記憶消滅処置などがあげられ、たとえガンマナイフや経頭蓋磁気刺激のような低侵襲な方法であっても、SANE (surgically assisted neuro-enhancement) を受け入れるかどうかは人によって異なっている。

今後議論を進めていく上で、異なった専門領域の専門家が、共通の言葉で議論しなければ、議論は空転してしまう。医学ではひとつひとつの言葉や単語の定義や用法を明確にすることが基本であるが、一般社会ではセンセーショナルな言葉や観念が一人歩きしがちで、多専門分野間の議論の進め方は異文化交流といっても過言ではない。そこでは、正しい知識の習得、厳密な言葉の定義・用法、現実的観点からの議論、suffering の理解と共有、信頼関係がもつとも重要であろう。知識人といえども、あるいは医療者といえども、脳死、脳幹死、遷延性意識障害(植物症)を区別して理解・認識している者は多くないという現実、このような現実を無視して表層的議論を進めれば困窮した状況に陥るのは目に見えている。

厚生省は現時点で「厚生労働省としては、保険医療として、ICD-10 第五章に掲げる精神及び行動の障害を有する患者に対して脳切除術、機能的定位脳手術又は脳刺激装置埋込術が行われることを想定していない。」(平成20年3月25日 国会答弁 第一八五号)としている。しかし増え続けるうつ病と関連した自殺<sup>15)</sup>、難治性の強迫神経症による社会的損失<sup>16)</sup>を鑑みた場合、今後日本がこのままの方向で時間だけが流れてしまうと、心臓移植の二の舞のように、日本人の海外への渡航手術、アングラの治療の横行といった問題が生じてくるのではなからうか。医療者としては病者と家族の苦悩を何とかして和らげてあげたいという純粋な気持ちから、今後の打開策を真摯に考えていきたい。

本稿は2010年1月に開催された第49回日本定位・機能神経外科学会のシンポジウム「ニューロモデュレーションと神経倫理」にて発表した内容をまとめたものである。

#### 文 献

- 1) ガザニガ マイケル S: 脳のなかの倫理—脳倫理手記 紀伊國屋書店, 2006.

- 2) プレント ガーランド(編集), 古和翻, 久村典子(翻訳): 脳科学と倫理と法—神経倫理学入門, みすず書房, 2007.
- 3) 信原幸弘, 原聖(著, 編集): 脳神経倫理学の展望, 勁草書房, 2008.
- 4) 河野哲也: 暴走する脳科学, 光文社新書, 2008.
- 5) Delgado JM: Physical Control of the Mind: Toward a Psychocivilized Society, Irvington Pub., 1969.
- 6) Bishop MP et al: Intracranial self-stimulation in man. *Science* 140: 394-396, 1963.
- 7) Heath RG: Electrical self-stimulation of the brain in man. *Am J Psychiatry* 120: 571-577, 1963.
- 8) Valenstein ES: Brain Control: Critical Examination of Brain Stimulation and Psychosurgery, John Wiley & Sons Inc., 1974.
- 9) Laitinen L: Ethical aspects of psychiatric surgery. Treatment of Psychiatry, Pain, and Epilepsy, Sweet WH (eds), University park Press, 1977.
- 10) 平孝臣: 精神外科を再び考える 歴史的概観と現状. 日本醫事新報 3448: 1990 (H2.5.26).
- 11) Lipsman N et al: Criteria for the ethical conduct of psychiatric neurosurgery clinical trials. *Neurosurg Focus* 29: E9, 2010.
- 12) Lipsman N et al: Personal identity, enhancement and neurosurgery: a qualitative study in applied neuroethics. *Bioethics* 23: 375-383, 2009.
- 13) Mendelsohn D et al: Neurosurgeons' perspectives on psychosurgery and neuroenhancement: a qualitative study at one center. *J Neurosurg* 2010 Jun 4.
- 14) FDA Approves Medtronic's Reclaim™ DBS Therapy for Chronic, Severe Obsessive-Compulsive Disorder [http://www.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1235065362795&lang=en\\_US](http://www.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1235065362795&lang=en_US). 2009.
- 15) 野村総一郎, 平川博之: 増加するうつ病 今後の診療の姿とは. 日本医事新報 4467: 34-41, 2009.
- 16) 三辺義雄, 杉山憲嗣, 森則夫, 難波宏樹: 難治の強迫性障害に対する新治療の試み 特に機能的脳外科治療への浜松医科大学の対応を含めて. *精神科治療学* 22: 675-683, 2007.

## International trends of neuroethics in functional neurosurgery

Takaomi Taira

Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University

**Abstract:** Resurgence of interest in neuroethics is not only because modern neurosurgical techniques such as deep brain stimulation has been introduced to psychiatric disorders but also recent development of neuroscience enables us unthinkable application to enhancement of human natural abilities. Discussion on neuroethical aspects of neurosurgery is not new but was an important topic of functional neurosurgery in 1970s in the western world, while social circumstances in Japan did not allow such reasonable and fair arguments in these times. Considering the recent spread and acceptance of neurosurgical interventions to psychiatric disorders in countries outside Japan, we Japanese cannot ignore such changes, and have to seriously consider what to do. The author reviewed briefly the international trends of such a topic, and considers that now it is appropriate to start discussion on role of neurosurgical interventions to psychiatric disorders especially for obsessive compulsive disorder and treatment resistant depression.

**Keywords:** Neuroethics; Psychiatric disorders; Neurosurgery

受付: 2010年11月12日

# 機器依存への警鐘：髄腔内バクロフェン投与ポンプ自体の故障について

平 孝臣／後藤 真一／赤川 浩之／落合 卓／佐々木 寿之／中嶋 剛

抄 録：髄腔内バクロフェン治療 (ITB) は、カテーテルに関係するトラブルが少なくないが、ポンプ自体の故障はまずないと言われてきた。しかし59個のITBポンプのうち3例でポンプ自体の故障によりポンプ交換を余儀なくされた。この割合は決して看過できず、本邦では医療者に十分知られていない。

事例1：モータ内壁やロータ部分の錆様残留物により、変形したポンプチューブで送液圧にばらつきが生じ過剰送液が生じた。同様の事象は、国内海外ともに報告なく、発生原因について調査中。

事例2：X線検査でロータの回転を認めず。ギアシャフトの磨耗とシャフト軸受の異常が確認された。このような事象の発生頻度は0.5%とされているが本邦では初めて。

事例3：リフィル時の計測で送液されていないことが確認された。アクセスポート (AP) から髄液の吸引不能でカテーテル閉塞を疑い交換手術を行った。カテーテルに問題なく、APの閉塞が確認された。AP内部の検査により内部シリコンの剥奪が認められ、これによると考えられた。

いずれの例もポンプ交換手術を余儀なくされたが、過量症状や離脱症候などは生じなかった。ITBポンプ自体の機器としての信頼性は非常に高いと伝えられてきたが、決してそうではないことを認識しておく必要がある。不具合の生じた機器は徹底的に調査することが重要である。

索引用語：ポンプ；故障；髄腔内バクロフェン投与

東京女子医科大学 脳神経外科

(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1 / Tel.03-3353-8112 (ext 28634) / Fax.03-5269-7599)

機能的脳神経外科 49(2010)211-216

髄腔内バクロフェン治療 (ITB) は、カテーテルの逸脱や断裂に関係するトラブルが少なくない。しかしポンプ自体の故障はまずないと言われてきた。しかし自験59個のITBポンプのうち3例(5%)でポンプ自体の故障によりポンプ交換を余儀なくされた。この割合は臨床的に決して看過できず、本邦では医療者に十分周知されていないと思われるのでこれらの事例を紹介し、機器のトラブルに対する対応について考察したい。

## 事例1：内部の錆による過剰送液

シンクロメッド EL ポンプ 18 mL (8627L-18)

シリアル番号:NGH046170R

2006年11月9日に植込み実施。2007年10月リフィル時の変動率異 (112.8%)、2007年12月リフィル時(変動率233.3%)、その後のリフィルでも同様に変動率異常。このためポンプを摘出し新しいものと交換した。摘出したポンプは米国メドトロニック社に送られて、原因の検索が行われた。

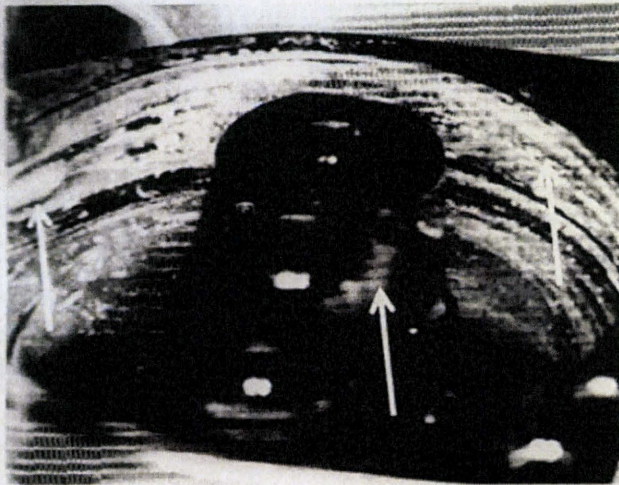


Fig.1 ポンプ内部に付着した錆  
これによりチューブが過度に圧迫され過剰送液になったと考えられる。

モータ内壁やロータ部分の錆様残留物により、変形したポンプチューブで送液圧にばらつきが生じ過剰送液が生じた。モータ内壁やロータ部分に錆び様の残留物が認められ (Fig.1), ポンプチューブに変形を確認。モータ内壁およびロータ部の錆び様の残留物によって、ポンプチューブに一定の圧力がかからず、送液圧にばらつきが生じ、設定値以上の送液が行われたことが、過剰送液の原因であると考えられる。

「同様な不具合事象の発生は、国内、海外ともに報告されておらず、米国本社では当該事象が唯一の事象 (発生率は 6.7 ppm, 0.1 Fit) Fit 値は一般的な電子部品で 10~100 であり、当該製品の 0.1 は宇宙用電子部品の不良率である。偶発的な不具合で発生傾向の認められないものと考えられるため、更なる調査を終了して本社では同様な事象のモニタリングに切り替えることとした。」との最終報告を受けた。

また、この錆の中にバクロフェンとともに微量のクロニジンが検出されたとの報告を受けたが、日本国内では髄腔内投与用のクロニジンは入手不可能で、このようなことは起こりえない旨米国側に伝えたところ、結局米国メドトロニック社内での作業工程でのクロニジンの混入ということが判明し、作業工程の変更・改善が行われたと伝えられた。

内部での錆の発生はすでにメドトロニック社から報告されているが、主としてバクロフェン以外の off label の薬剤で生じやすいとされており、しかもその実例として示されているのはギア部の錆で、本例のようなポンプチュービング部分での錆ではない<sup>1)</sup>。しかし筆者等はなんらトラブル無く電池寿命が尽きたため摘出交換したポンプを2台分解してみたところ、両者ともにポンプチュービング部にながりの錆を認めた (Fig.2)。したがって故障にはいたらないものの

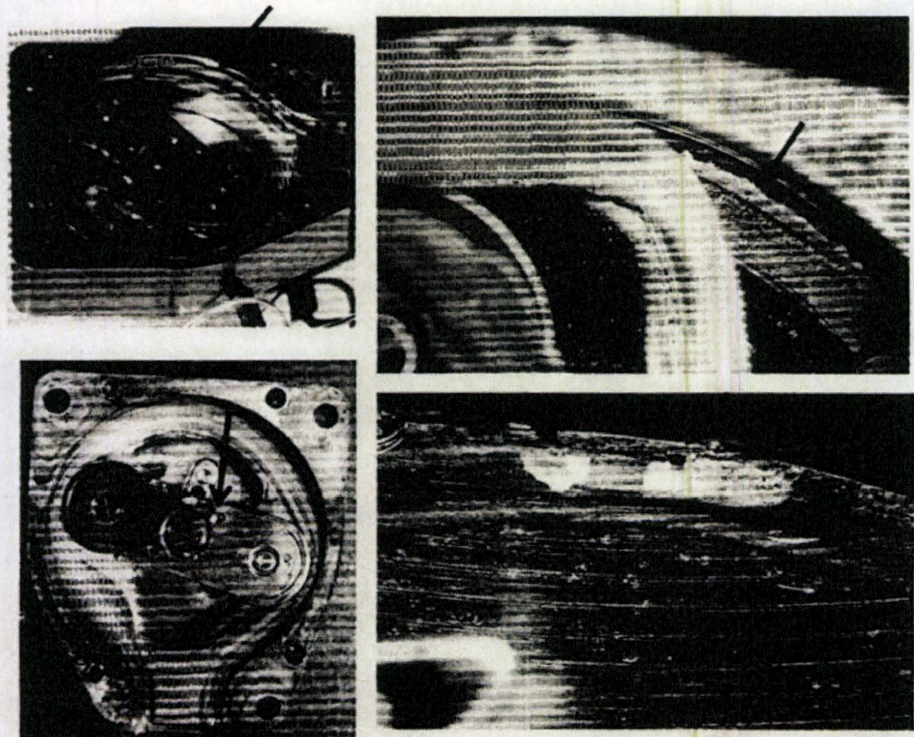


Fig.2 正常動作例でみられたポンプ内の錆



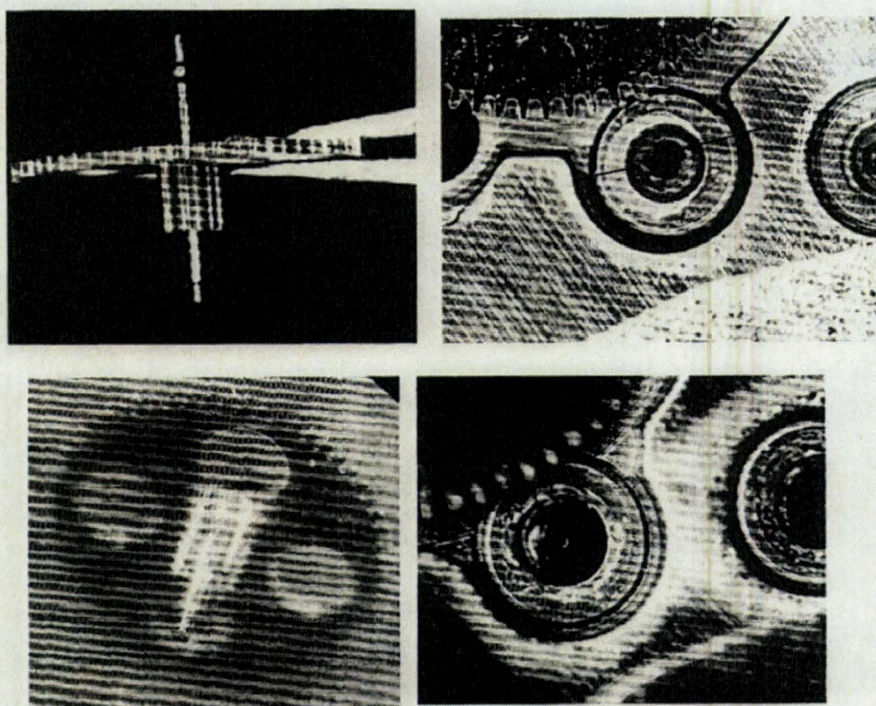


Fig.3 上段が異常例, 下段が正常コントロール

内部で錆が生じているポンプは相当あるのではないかと考えている。

### 事例2：ギアの軸受けの摩耗のためポンプが停止

シンクロメッド EL ポンプ(8627L18)

シリアル番号:NGH047769R

2008年1月28日リフィル実施, 前回の充填量18ml, 実際の残存薬剂量15ml, プログラマ表示の残存量3.5ml, 変動率79%。2008年3月10日リフィル時, 実際の残存薬剂量が18mlと変動率100%。

手術にてカテーテルとポンプを外して, カテーテルを検査したところ, 髄液は吸引可能。アクセスポートも問題なし。ポンプ側の原因が高いと推測され, ポンプを交換した。

メドトロニック社で調査し, X線検査で, ローターの回転を認めず, 送液用ローラーを動かすモーターギアを詳細に分析した。この結果4番ギアシャフトの磨耗とシャフト下部の軸受けに潤滑油が塊状になっていることが確認された (Fig.3)。モーターギアのシャフトの磨耗により, ポンプ停止に至ったと考えられた。このような事象の発生頻度は0.5%とされているが本邦では初めてであった。しかしその後

国内で計3件発生, さらに現在同様のものが2件調査の過程である。

本件に関してはメドトロニック米国本社が自主的に医療関係者への患者管理情報配布と米国FDAへの報告し, 日本国内でも2007年8月に医療関係者へ情報提供している。海外事象として1999年8月以前に製造されたもので2.2%, 改善が行われた1999年9月以降に製造されたもので0.5% (何れも植え込み後7年間の累積) の当該不具合の発現予測と報告されている。

### 事例3：アクセスポート内部でのシリコンの剥奪

シンクロメッド EL ポンプ(8627L18)

シリアル番号:NGH05438R

モーター番号:168008

リフィル時の残液量の計測で送液されていないことが判明。アクセスポート (AP) から髄液の吸引不能でカテーテル閉塞を疑い交換手術を行った。

手術でまず遠位・近位のカテーテルを結合する部分を露出しカテーテルをはずしたところ, 髄液の流出が良好で, 遠位端のカテーテルは問題ないと判断。アクセスポートを穿刺して, 生食を注入しようとし

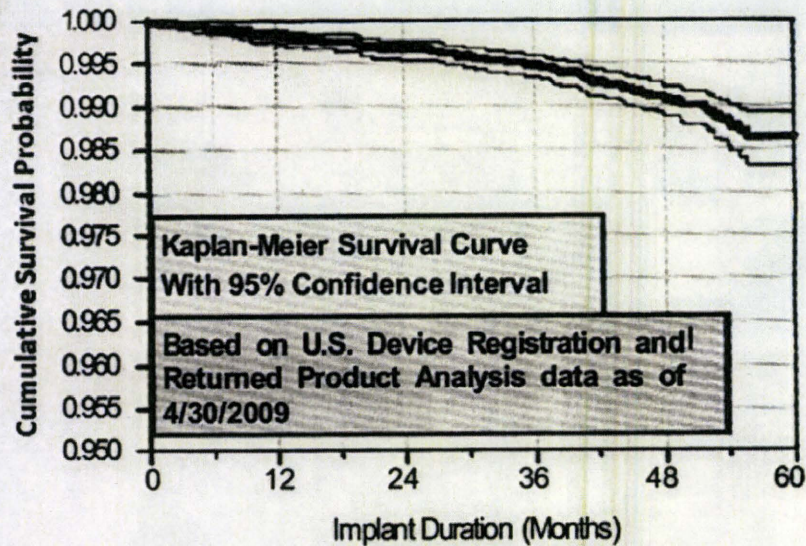


Fig.4 SynchroMed EL ポンプの正常動作予想曲線

Table 1 SynchroMed ポンプに関するこれまでの報告やリコール

July 2009	Premature Battery Removal, missing propellant in some versions.
August 2008	Potential Effects of MRI Imaging on Pump Performance
June 2008	Potential Disconnection of Sutureless Connector Catheters
May 2008	Pump Malfunction Due to Missing Propellant
January 2008	Formation of Inflammatory Mass at Catheter Tip
August 2007	Notification of Malfunction of SynchroMed EL Pump with Stalling. Due to Gear Shaft Wear
July 2006	Voluntary Worldwide Medical Device Recall for Model 8731 Intrathecal Catheter and Model 8958 Intrathecal
May 2006	Medical Device Recall of Model 8627 SynchroMed EL Due to Pump Reliability Concerns

たが、押せない。近位カテーテルのキックを疑い、ポンプ部を開削し、ポンプからはずしてカテーテルに直接生食を注入したところ、背部のカテーテル先からの流出は良好。アクセスポートを再度穿刺し注入を試みたが、流出孔からの流出はなし。ポンプ内部での閉塞と判断して、新しいポンプに交換。摘出したポンプのアクセスポートから、何回か圧をかけてチェックしていたところ、突然流出が見られ始めた。つまっていたものが、flush outされたものと考えられた。

摘出されたポンプは米国メドトロニックで調査され、最初はポンプに異常なしという結果が戻ってきた。しかしこの調査では肝心のアクセスポートに関

しての調べはなされておらず、再度この部位の調査を依頼した。この結果アクセスポート内部シリコンの剥奪が明確に認められ、これによると結論がついた。

いずれの例もポンプ交換手術を余儀なくされたが、さいわい過量症状や離脱症候などは生じなかった。ITB ポンプのようなデバイスは常に故障という可能性を含んでいる。エンジニアリングサイドでは、絶対にそんなはずはないと思うようなことが、ここに示した事例のように実際の医療現場では現実には起こってくる。医療サイドとしては医療現場での細かな臨床的観察により、これは「変だ」ということに気

づき徹底的に調査していくことが重要であろう。最近になりポンプ製造側もポンプの不具合について報告し始めた。これによると Synchronomed II ポンプでは 60 ヶ月の使用で約 1~1.5% のポンプ自体の不具合が生じる可能性が示されている (Fig.4)。しかし筆者等の経験では Synchronomed EL ポンプに関してはもう少し頻度が高いのではという印象がある。Synchronomed ポンプシステムに関しては、実地の臨床医まで情報がなかなか届かないが、何回も潜在的な安全性の問題で多くの勧告やリコールを受けている (Table 1)。国外に限られたものと看過することなく、常に自分の症例に起きるかもしれないことを考えておく必要がある。

我々が機能神経外科で用いる機器には常に故障という問題がつきまとう。ポンプ以外では脳深部刺激エクステンション用のパッサーの破損例を経験している。

パッサー使用時に、オブチュレーターをパッサーに挿入し、末端部分をハンドル部の溝にはさみ込む際に折れた。折れた部分内部に気泡があり、製品不良ではないかと推定した。このため調査を依頼、その結果近似シリアル番号の製品を調べたところ、現在まで 4 例の報告があり、樹脂注入ゲートのストレスによるものと考えられ、オブチュレーターの樹脂注入ゲート部分の作業工程 (マニュアルからオートメーションへ変更) を改良した。との報告を得た。

また、パルスジェネレーターの問題も、広くは知られていないが、下記のような報告がある。Alesch ら<sup>2)</sup> は視床下核刺激のパルスジェネレーターの故障の原因として内蔵電池部の接続の問題を取り上げ、脊髄刺激用のものでも生じたこと<sup>3)</sup>、結局 143 個の刺激装置のうち 15 台に同様の不具合が生じたことを報告している。我々はこれらの報告以前に同様の不具合を経験し調査を依頼したが、腋窩から筋膜下に入れたため過剰な力が加わったという当施設の特長性のためということになった。しかしその後も同様の不具合があり、この時点では Alesch らの

報告があったため、製造工程を改善したとの報告であった。しかし Lanmüller らの 2009 年の報告<sup>4)</sup> では、製造工程改善後も起きているような印象は否定できない。メドトロニック社のパルスジェネレーターは定電圧出力で、「内部電池の残量が少なくなってきた場合でも出力電圧は一定で、さらに使うと突然出力が出なくなる」とメーカーからは説明されていた。しかしながら臨床的観察では、徐々に刺激効果が減弱し、出力電圧を上げて使用していると、たとえば 2.5 V で振戦がコントロールできなくなり、3.5 V まで上げ、1~2 ヶ月すると内部電池が EOL (end of life) となる。新しい刺激装置に入れ替えると再度 2.5 V の出力で十分振戦がコントロールできる、という現象に何度となく遭遇した。このことから、電池が EOL になる 1~2 ヶ月前から出力電圧が低下していくと推論でき何回もメーカーに問い合わせたが、長い間メドトロニック社はこれを認めることはなかった。しかし最近ではこのような事実を認めているようである。

再度強調したいことは、機器を使用する場合、メーカーの仕様書や説明を鵜呑みにするのではなく、あくまで日常の臨床の場において、鋭い観察眼と生じている事実の把握が大切であるということである。さいわい医師は患者を診る場合にこのような習慣を身につけているものであり、これらの躊躇ない報告が機器の改善につながるものと確信している。

## 文献

- 1) Medtronic  
[http://professional.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom\\_sg/@m dt/@neuro/documents/documents/pump-corrosion.pdf](http://professional.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@m dt/@neuro/documents/documents/pump-corrosion.pdf). 2009.
- 2) Alesch F: Sudden failure of dual channel pulse generators. *Mov Disord* 20: 64-66, 2005.
- 3) Lanmüller H et al: Sudden failure of implantable pulse generators: cause of failure and examination. *Biomedizinische Technik* 52: 356-359, 2007.
- 4) Lanmüller H et al: Technical analysis of dual channel pulse generators used in deep brain stimulation; a safety evaluation. *Acta neurochirurgica* 151: 63-67, 2009.

# その他の外科治療

平 孝 臣

近年ジストニアの治療には長足の進歩がみられている。これはボツリヌム毒素注射(BTX)による眼瞼痙攣や痙性斜頸の治療、脳深部刺激(DBS)による全身性ジストニアの治療など、新しい治療法が導入され、かつては十分効果的な治療のなかったジストニアというものが、treatableになってきたためと考えられる。また BTX や DBS における医療経済的波及効果も大きく関係している。しかしジストニアは症候的に幅が広く、BTX や DBS では対処困難な場合も少なくない。本稿では、このようなジストニアに対する外科的治療として、頸部ジストニアに対する選択的末梢神経遮断術(selective peripheral denervation, SPD)、書痙を代表とする動作特異性局所ジストニアに対する定位的視床 Vo 核凝固術、二次性ジストニアを中心とした髄腔内バクロフェン投与治療(intrathecal baclofen, ITB)について紹介する。

第一選択である。しかし、十分量、かつ十分な期間の BTX 注射で満足の見え効果が出ない場合に、選択的末梢神経遮断術(SPD)を考慮する。この手術は BTX が化学的に異常収縮筋の神経遮断を目的とするのと同様に、外科的に神経遮断するものであり、有効かつ安全な治療としてヨーロッパ神経内科学会や英国のガイドラインにも明記されているものである<sup>1,2)</sup>。

SPD は一般的には副神経末梢の胸鎖乳突筋枝と脊髄神経後枝を硬膜外の末梢において C1-6 まで遮断するもので、脊髄神経前枝の支配する上肢や肩などに影響をあたえず、後頸筋に対して選択的かつ広範囲の神経遮断が可能である<sup>3,4)</sup>(図 1)。かつて行われていた硬膜内での脊髄神経前根遮断とはまったく異なるものとして認識しておく必要がある。すなわち、上位脊髄神経の神経根を硬膜内で遮断

## 頸部ジストニアに対する 選択的末梢神経遮断術(SPD)

頸部ジストニアあるいは痙性斜頸ではまず BTX 治療が

たいら たかおみ 東京女子医科大学准教授/脳神経外科学講座

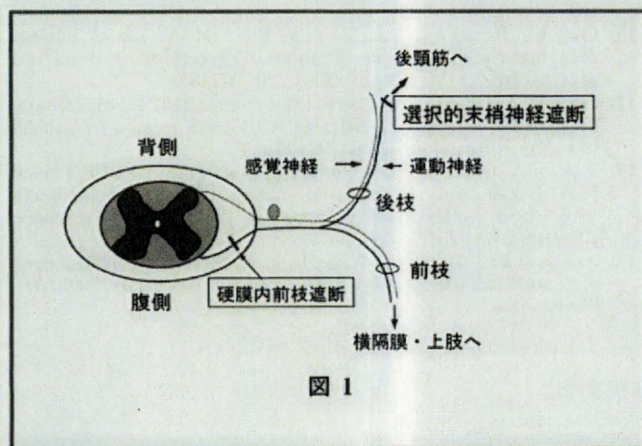


図 1

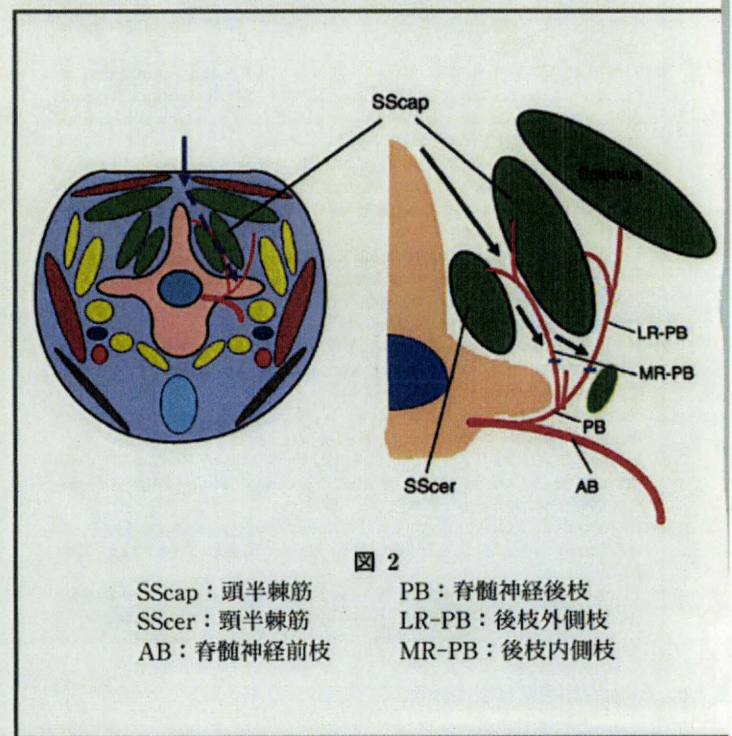


図 2

SScap: 頭半棘筋  
SScer: 頸半棘筋  
AB: 脊髄神経前枝  
PB: 脊髄神経後枝  
LR-PB: 後枝外側枝  
MR-PB: 後枝内側枝

する場合には、C3-4 支配である横隔膜神経や C5-6 の上腕支配筋への影響を避けるために、C1-3 ないし C4 までの遮断しかできない。しかし、頸部ジストニアに関与する板状筋や半棘筋などの後頸部の筋群は C1-7 の後枝からの支配を受けているため、硬膜内アプローチでは効果が不十分となる。手術は腹臥位で後頸部正中の切開で、頭半棘筋と頸半棘筋との間から脊髄神経後枝に達し、神経を電気刺激しながら切離していく(図2)。副神経の神経遮断は耳介後部の胸鎖乳突筋後縁で約 2 cm の皮膚切開から行う。これら両者を含めて手術時間は 3 時間あまりで、出血量も 100 ml 以下である。術後は翌日から頸部カラーなどを用いずに歩行可能である。SPD は歴史的にも国際的にも頸部ジストニアに対してもっとも多く行われている外科的治療であり、対症療法ではあるものの完治と呼べる状態になる場合も少なくない。ジストニアは一般に対症的に対処した場合でも脳内機序が改善することがあり、末梢を含めた神経ループが発症に関与していることを示唆するものであ

る。頸部ジストニアの中には広範に頸部筋の異常収縮が生じ、激しい不随意運動を呈する場合があります。このような場合にはやはり淡蒼球内節の脳深部刺激(GPi DBS)が適応となる<sup>5)</sup>。また、Meige 症候群のように頸部以外の症状がある分節性ジストニアの場合にも GPi DBS を選択する<sup>6)</sup>。しかし、頸部ジストニア全体からみた場合はこのような例は少数である<sup>7-9)</sup>。

### 書痙を代表とする動作特異性局所ジストニアに対する定位的視床 Vo 核凝固術

書痙や楽器奏者クランプなどの上肢動作特異性局所ジストニア<sup>10)</sup> に対しての選択的視床 Vo 核遮断術の効果に関しては、2000 年以前は数少ない症例報告<sup>11,12)</sup> が散見されるのみであったが、この 10 年でほぼ確立されたといつてよい<sup>13-16)</sup>。しかし、現在でも多くの書痙患者が心因性として扱われている現状や、正中神経や尺骨神経の除圧などの

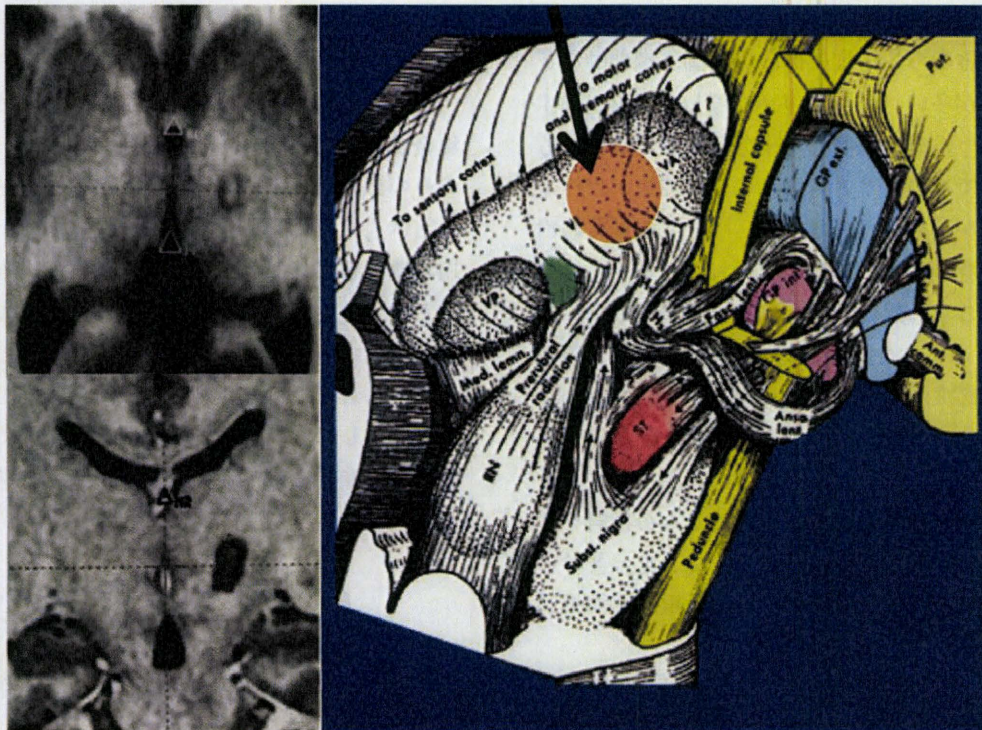


図 3 視床 Vo 核凝固術

平先生へ

この度は病気を治して頂いて、本当に  
ありがとうございました。先生のおかげで  
こんな手紙を書けるようになりました。  
高校生っ時からずっと悩み続け、試験  
のたびに何度も悔しい思いをしてきた事が  
嘘っとうです。

これからは今まで諦めていた資格の勉強  
に励み、好きな仕事に就いて自分らしく  
生きていこうと思います。

先生に出会えて本当に良かったです。今後も  
ますますのご活躍をお祈りしています。

本当にありがとうございました。

図4 21歳女性、書痙治療後の手紙

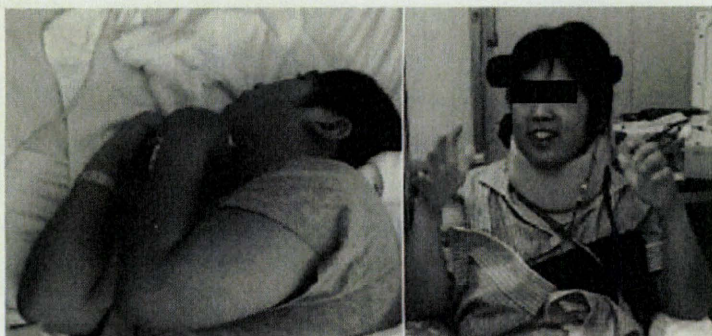


図5 Fixed dystonia に対する ITB 治療の例

左) 術前、両上肢の屈曲が顕著

右) 術後、両上肢の機能は回復

整形外科的治療を受けている場合など、書痙を局所ジストニアとしてとらえ治療することについては、まだまだ医療者への啓蒙が不十分なのが実情である。このような症状は書痙や楽器奏者のみならず、理髪師、美容師、調理師などにもみられることが多い。また、書字に際してのみ出現する純粹書字振戦や、本態性振戦とも充分区別して議論する必要がある。本邦ではボツリヌス毒素による治療が書痙などの上肢への使用が認められておらず、現存する保存的治療の限界は患者自身ももっともよく認識している。

書痙に代表される手の局所ジストニアは、同一の動作を繰り返すことによって、大脳運動野-淡蒼球-視床-大脳運動野という皮質基底核視床回路(cortico-basal ganglia-thalamic loop)に促通経路が形成され、これがある動作によって発振してしまう結果、生じると考えると理解しやすい。やはり皮質基底核視床回路での淡蒼球内節からの投射を受ける視床 Vo 核(図3)の凝固術が著効することを、著者らは90例以上で経験して、最長で9年の経過観察で効果が持続している<sup>13,15,16)</sup>。

手術に先立って、多くの患者はある動作以外ではまったく症状のない健康人であるので、本人や家族を交えてお互いが納得のいくまで説明を重ねる。これまで重篤な副作用は認めていないが、出血による片麻痺や生命の危険性など

にも明確に言及しておく必要がある。このために手術に費やす以上の時間をかけることもまれではない。手術は完全に局所麻酔下で、MRIとCTによる計測を用いた定位脳手術で行う。手術はパーキンソン病などの定位脳手術と大差はないが、症状の変化を確実にとらえるために定位脳手術フレームの装着から手術の最後まで鎮静剤は使用しない。医療スタッフの会話によってリラックスして手術を受けてもらうという態度が重要である。手術自体は2時間程度であり、実際に症状を引き起こす動作を観察しながら手術を行うので、筆記具は当然のことギターや琴などを手術室に持ち込む場合もある。術後の書字の例を図4に示す。

ときに視床 Vo 核の DBS と凝固術の選択が問題になる場合がある。一側の上肢の局所ジストニア(書痙)や書字時のみの振戦(書字振戦)の多くは手の症状以外には神経学的異常はなく、患者の多くが20~30歳代で、職業もある。体内に機器を入れ、数年ごとに交換を要するというのは彼らにとって社会的ハンディにもつながる。また、動脈硬化や高血圧といった問題が少なくなく、手術に伴う出血の可能性は高齢者よりも低い。万が一、凝固術で軽度の麻痺が出現したとしても高齢者よりも回復が期待できる。このような様々な条件を考慮した上で DBS か凝固術を選択するのが妥当であろう。

#### 髄腔内バクロフェン投与治療(ITB)

ITB 療法は本来痙縮の治療として導入されたが、様々なジストニアに対しても行われてきた<sup>17,18)</sup>。DBS の効果が大きく期待できない脳性麻痺などによる二次性のジストニアが主な対象である<sup>19)</sup>が、近年では DBS と併用してより

効果が期待できるというような報告もある。手術自体は単純ではあるが、長期にわたり問題なく効果を持続するには細やかな配慮が必要である<sup>18)</sup>。治療に非常に難渋する複雑局所疼痛症候群やfixed dystoniaに対する効果も期待されている<sup>20)</sup>。このような治療例の写真を図5に提示する。

以上に概説したように、ジストニアといってもその症状、原因は極めて多様であり、それぞれに対応するには様々な治療方法に精通しておかなければならない。この意味で機

能的脳神経外科が現在ややもするとDBS一辺倒になっている状況が危惧されるところである。パーキンソン病では様々な新しい薬物治療が展開され、今後再び外科的治療が低迷する可能性も考えておく必要がある。しかし、ジストニアではこのような画期的薬物治療の出現が期待できないことから、外科的治療の役割は大きい。少なくともある程度の保存治療で効果のないジストニアに関しては、外科的治療を積極的に考慮すべき時代になっているものと考えらる。

## 文 献

- 1) Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes : report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol.* 2006 ; 13 : 433-44.
- 2) Taira T. Peripheral procedures for cervical dystonia. Lozano A, Gildeberg P, editors. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery.* Springer ; 2009. p. 1815-910.
- 3) Bertrand CM. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis : surgical technique, results, and observations in 260 cases. *Surg Neurol.* 1993 ; 40 : 96-103.
- 4) Bertrand C, Bouvier G. Selective peripheral denervation in patients with spasmodic torticollis. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1991 ; 57 : 228-9.
- 5) Moro E, Piboolnurak P, Arenovich T, et al. Pallidal stimulation in cervical dystonia : clinical implications of acute changes in stimulation parameters. *Eur J Neurol.* 2009 ; 16 : 506-12.
- 6) Ostrem JL, Marks WJ Jr, Volz MM, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord.* 2007 ; 22 : 1885-91.
- 7) Taira T, Kobayashi T, Hori T. Selective peripheral denervation of the levator scapulae muscle for laterocollis cervical dystonia. *J Clin Neurosci.* 2003 ; 10 : 449-52.
- 8) Taira T, Hori T. Peripheral neurotomy for torticollis : a new approach. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001 ; 77 : 40-3.
- 9) Taira T, Kobayashi T, Takahashi K, et al. A new denervation procedure for idiopathic cervical dystonia. *J Neurosurg.* 2002 ; 97 (2 suppl) : 201-6.
- 10) Sheehy MP, Marsden CD. Writers' cramp—a focal dystonia. *Brain.* 1982 ; 105 (Pt 3) : 461-80.
- 11) Goto S, Tsuiki H, Soyama N, et al. Stereotactic selective Vo-complex thalamotomy in a patient with dystonic writer's cramp. *Neurology.* 1997 ; 49 : 1173-4.
- 12) Mempel E, Kucinski L, Witkiewicz B. Writer's cramp syndrome treated successfully by thalamotomy. *Neurol Neurochir Pol.* 1986 ; 20 : 475-80.
- 13) Taira T, Ochiai T, Goto S, et al. Multimodal neurosurgical strategies for the management of dystonias. *Acta Neurochir Suppl.* 2006 ; 99 : 29-31.
- 14) Shibata T, Hirashima Y, Ikeda H, et al. Stereotactic Voa-Vop complex thalamotomy for writer's cramp. *Eur Neurol.* 2005 ; 53 : 38-9.
- 15) Taira T, Hori T. Stereotactic ventrooralis thalamotomy for task-specific focal hand dystonia (writer's cramp). *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003 ; 80 : 88-91.
- 16) Taira T, Harashima S, Hori T. Neurosurgical treatment for writer's cramp. *Acta Neurochir Suppl.* 2003 ; 87 : 129-31.
- 17) Taira T, Hori T. Intrathecal baclofen in the treatment of post-stroke central pain, dystonia, and persistent vegetative state. *Acta Neurochir Suppl.* 2007 ; 97 (Pt 1) : 227-9.
- 18) Taira T, Hori T. Intrathecal baclofen therapy. *No Shinkei Geka.* 2008 ; 36 : 573-90.
- 19) Albright AL, Barry MJ, Shafton DH, et al. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Dev Med Child Neurol.* 2001 ; 43 : 652-7.
- 20) van Rijn MA, Muntz AG, Marinus J, et al. Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome. *Pain.* 2009 ; 143 : 41-7.



## Cortico-conus motor conduction time (CCCT) for leg muscles

Hideyuki Matsumoto<sup>a,\*</sup>, Ritsuko Hanajima<sup>a</sup>, Yuichiro Shirota<sup>a</sup>, Masashi Hamada<sup>a</sup>, Yasuo Terao<sup>a</sup>, Shinya Ohminami<sup>a</sup>, Toshiaki Furubayashi<sup>a</sup>, Setsu Nakatani-Enomoto<sup>b</sup>, Yoshikazu Ugawa<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

<sup>b</sup> Department of Neurology, School of Medicine, Fukushima Medical University, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Accepted 19 April 2010

Available online 14 May 2010

#### Keywords:

Magnetic stimulation

Motor evoked potential

Cortico-conus motor conduction time (CCCT)

Central motor conduction time (CMCT)

Pyramidal tract

### ABSTRACT

**Objective:** To measure the conduction time from the motor cortex to the conus medullaris (cortico-conus motor conduction time, CCCT) for leg muscles using magnetic stimulation.

**Methods:** Motor evoked potentials (MEPs) were recorded from tibialis anterior muscles in 51 healthy volunteers. To activate spinal nerves at the most proximal cauda equina level or at the conus medullaris level, magnetic stimulation was performed using a MATS coil. Transcranial magnetic stimulation of the motor cortex was also conducted to measure the cortical latency for the target muscle. To obtain the CCCT, the latency of MEPs to conus stimulation (conus latency) was subtracted from the cortical latency.

**Results:** MATS coil stimulation evoked reproducible MEPs in all subjects, yielding CCCT data for all studied tibialis anterior muscles.

**Conclusions:** MATS coil stimulation provides CCCT data for healthy subjects.

**Significance:** This novel method is useful for evaluation of corticospinal tract function for leg muscles because no peripheral component affects the CCCT.

© 2010 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Magnetic stimulation enables us to evaluate the corticospinal tract function non-invasively by measuring the central motor conduction time (CMCT) (Rossini et al., 1994; Chen et al., 2008). The CMCT is usually obtained by subtracting the motor evoked potential (MEP) latency to magnetic stimulation over the spinal enlargement (spinal latency) from that to magnetic stimulation over the primary motor cortex (cortical latency). Magnetic stimulation over the spinal enlargement activates the spinal nerve at the neuro-foramina level (Ugawa et al., 1989b). Therefore, the CMCT described above includes the conduction time through the spinal nerves running in the spinal canal (Rossini et al., 1994; Chen et al., 2008).

Maccabee et al. reported that an 8-shaped coil can activate the most proximal cauda equina at around the conus medullaris (Maccabee et al., 1996). They proposed the possibility that this stimulation method might enable us to measure the conduction time from the motor cortex to the conus medullaris [cortico-conus motor conduction time (CCCT)]. The CCCT necessarily reflects the corticospinal tract function more correctly than the conventional CMCT because peripheral components (some conduction time within

the cauda equina) do not contribute to CCCT, especially in patients with peripheral neuropathy. The CCCT, however, has not been widely used yet.

A few alternative methods can be used to measure the proximal spinal nerve conduction time, such as F-wave measurement and high-voltage electrical stimulation (Ugawa et al., 1988a,b, 1989a, 1995; Claus, 1990; Eisen and Shtybel, 1990). However, F-wave measurement provides no information about the lesion sites, and high-voltage electrical stimulation is often associated with severe pain. Especially, high-voltage electrical stimulation is not tolerated by patients with skin problems (Matsumoto et al., 2005, in press).

We have developed a new method to activate the most proximal cauda equina at around the conus medullaris level using a specially devised coil [magnetic augmented transumbrosacral stimulation (MATS) coil] (Matsumoto et al., 2009a,b).

The aim of this paper is to apply the MATS coil to CCCT measurement. The relation between MEP latency and body height was also studied.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Subjects

Subjects were 51 healthy volunteers (25 men and 26 women). Their mean age and body height were  $42.1 \pm 15.5$  (mean  $\pm$  standard deviation (SD)); range 24–78) years and  $163.9 \pm 9.3$  (144–185) cm.

\* Corresponding author. Address: Department of Neurology, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Tel.: +81 3 5800 8672; fax: +81 3 5800 6548.

E-mail address: [hideyukimatsumoto@mail.goo.ne.jp](mailto:hideyukimatsumoto@mail.goo.ne.jp) (H. Matsumoto).



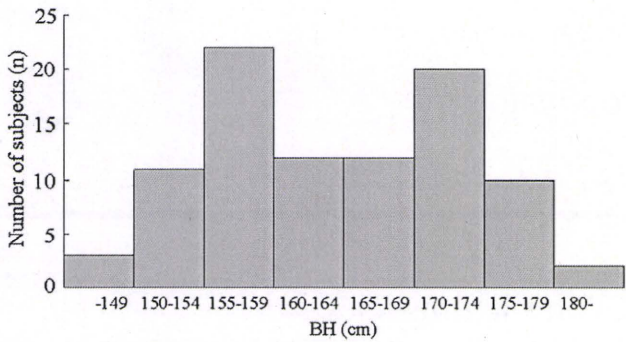


Fig. 1. Histogram of body height. There is no extremely skewed distribution of body height in our study.

The histogram of body height is shown in Fig. 1. No extremely skewed distribution of body height was observed.

Informed consent to participate in this study was obtained from all subjects. The protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Tokyo. The experiments were conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

2.2. Stimulation, recording and analysis

During the examination, MEPs were recorded from the tibialis anterior muscle (TA) as subjects sat comfortably on a bed. The TA muscle was selected because this muscle could be easily contracted and recorded compared to other leg muscles. Disposable silver–silver chloride disc electrodes of 9 mm diameter were placed in a belly tendon montage over TA. Signals were amplified with filters set at 20 Hz and 3 kHz and recorded using a computer (Neuropack MEB-9100; Nihon Kohden Corp., Japan).

Magnetic stimulation was conducted using a monophasic stimulator (Magstim 200; The Magstim Co. Ltd., UK). For cortical magnetic stimulation, a double-cone coil (The Magstim Co. Ltd., UK) was placed over the Cz (international 10–20 system), with induced currents flowing mediolaterally over the contralateral leg motor

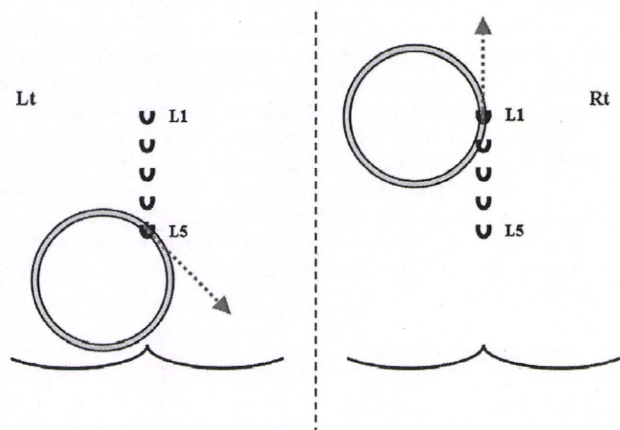


Fig. 2. MATS coil stimulation method. This figure shows positions of MATS coil when MEPs are recorded from right TA. For the most proximal cauda equina stimulation, the edge of MATS coil is positioned over the first lumbar spinous process for inducing currents to flow upward. For neuro-foramina level stimulation, the edge of the MATS coil is positioned over the fifth lumbar spinous process for inducing currents to flow 45° downward from a horizontal direction.

area (Terao et al., 1994, 2000). The MEP onset latency was measured in the active condition (cortical latency).

Fig. 2 portrays the placement of MATS coil (diameter 20 cm, 0.98 T; The Magstim Co. Ltd., UK) when recording MEPs from the right TA. The MATS coil was always placed from the midline to the contralateral side of the body (the opposite side from the recorded muscle) to prevent some non-target parts of the coil from activating distal peripheral nerves for the target TA. The most proximal cauda equina at around the conus medullaris was activated using the MATS coil, whose edge was positioned over the first lumbar (L1) spinous process for inducing currents to flow upward in the body (Matsumoto et al., 2009b). For the neuro-foramina level stimulation, the edge of MATS coil was positioned over the fifth lumbar (L5) spinous process for inducing currents to flow 45° downward from horizontal direction (Matsumoto et al., 2009a). This direction of induced currents (45°) was optimal to elicit MEPs because the induced currents should flow along the anatomical course of spinal nerves (Ugawa et al., 1989b; Epstein et al., 1991; Mills et al., 1993; Maccabee et al., 1996; Ruohonen et al., 1996; Matsumoto et al., 2009a). In L1 and L5 level stimulation, the onset latencies of MEPs were measured in the relaxed condition (L1 and L5 level latencies).

To obtain the minimal and reproducible MEP latency, the stimulus intensity was increased gradually and several MEPs evoked by stimulation at several different intensities were superimposed. The CCCT, conventional CMCT, and cauda equina conduction time (CECT) were obtained (92 sides). The CCCT was obtained by subtracting the L1 level latency from the cortical latency, the conventional CMCT by subtracting the L5 level latency from the cortical latency, and the CECT by subtracting L5 level latency from L1 level latency. Linear regression analysis was conducted to investigate the relation between each conduction time and body height.

The MEP sizes were compared between the stimulation positions (60 sides). The base-to-peak amplitude of MEP was mea-

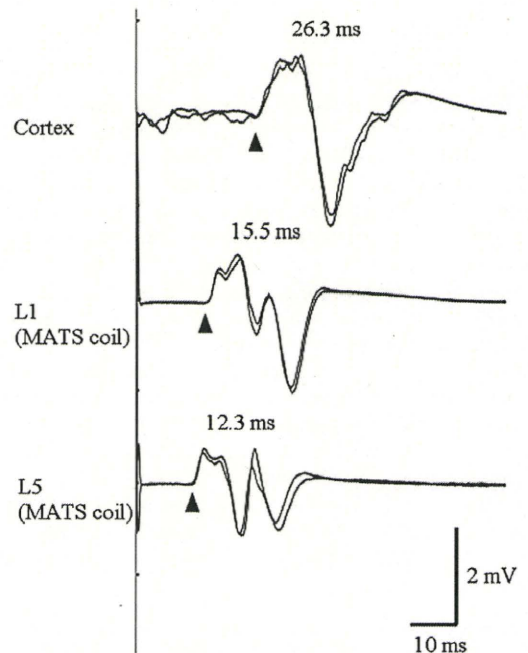


Fig. 3. Representative MEPs in a normal subject. The conventional CMCT is obtained by calculating the latency difference between MEPs to cortical and L5 level stimulation. Similarly, the CCCT is obtained by calculating the latency difference between MEPs to cortical and L1 level stimulation.

sured. At L1 and L5 levels, the intensity was increased gradually to the maximal stimulator output (100%). The amplitudes of maximal MEPs were compared between two level stimulation positions (maximal MEP means an MEP to supramaximal stimulation or MEP to submaximal stimulation with maximal stimulator output). The MEP amplitudes of the two level stimulation positions were compared using Wilcoxon's signed rank test; *p* values less than 0.05 were considered statistically significant.

### 3. Results

No subjects experienced any intolerable discomfort during MATS coil stimulation. No side effect was noted. Fig. 3 shows representative MEPs in a normal subject. The conventional CMCT was obtained using the MEPs to cortical and L5 level stimulation (14.0 ms). Moreover, L1 level stimulation evoked discernible MEPs. The CCCT was 10.8 ms, and the CECT 3.2 ms.

In all subjects, L1 level MATS coil stimulation evoked reproducible MEPs. The L1 level latency was longer than L5 level latency. The mean latencies and conduction times are presented in Table 1.

The correlations between each conduction time and body height are depicted in Fig. 4. Significant and positive linear relations were found between the conventional CMCT and body height ( $p < 0.001$ ; conventional CMCT =  $0.045 \times \text{body height} + 7.166$ ,  $R = 0.366$ ), and between CECT and body height ( $p = 0.001$ ; laten-

cy =  $0.032 \times \text{body height} - 2.602$ ,  $R = 0.331$ ). No significant correlation was found between CCCT and body height ( $p = 0.298$ ).

The MEPs to L1 level stimulation (median: 1.0 mV, 25–75 percentiles: 0.5–1.8 mV) were significantly smaller than MEPs to L5 level stimulation were (1.3 mV, 1.0–3.5) ( $p < 0.001$ ).

### 4. Discussion

In all subjects, L1 level MATS coil stimulation elicited discernible MEPs to measure onset latency. It enabled us to obtain CCCTs. The CCCT is more suitable for evaluating the corticospinal function for leg muscles than the conventional CMCT because no cauda equina conduction component contributes to CCCT. Another superior point of this stimulation method is the evaluation of conduction through the cauda equina using CECT. The authors have earlier reported some utility of this stimulation method for evaluating cauda equina conduction in patients with peripheral neuropathy (Matsumoto et al., 2010).

In this study, the CECT was found to be  $2.6 \pm 0.9$  ms, which is similar to previously reported values obtained using an 8-shaped coil (2.3 or 2.6 ms) (Maccabee et al., 1996; Maegaki et al., 1997). Therefore, L1 level MATS coil stimulation does activate the cauda equina at the root exit site from the conus medullaris, as described in previous reports (Maccabee et al., 1996; Maegaki et al., 1997; Matsumoto et al., 2009b), namely at the conus medullaris level. Therefore, the latency difference between cortical and L1 level stimulation was designated as the cortico-conus motor conduction time (CCCT).

Regarding the relation between each conduction time and body height, the conventional CMCT and CECT had significant correlation with body height, but the CCCT did not. These results are not completely consistent with those of previous reports (Chu, 1989; Ugawa et al., 1989a; Claus, 1990; Furby et al., 1992). Previous reports have described that the conventional CMCT for lower extremities is significantly affected by the body height (Chu, 1989; Furby et al., 1992), according with our results. On the other hand, the correlation between the CCCT and body height is contro-

Table 1

Normal values of latencies (51 subjects, 92 sides).

	Mean $\pm$ SD (ms)
Cortical latency	26.1 $\pm$ 1.6
L1 level latency	14.0 $\pm$ 1.4
L5 level latency	11.5 $\pm$ 0.9
CCCT	12.3 $\pm$ 1.2
Conventional CMCT	14.6 $\pm$ 1.2
CECT	2.6 $\pm$ 0.9

CCCT, cortico-conus motor conduction time; CMCT, central motor conduction time; CECT, cauda equina conduction time; SD, standard deviation.

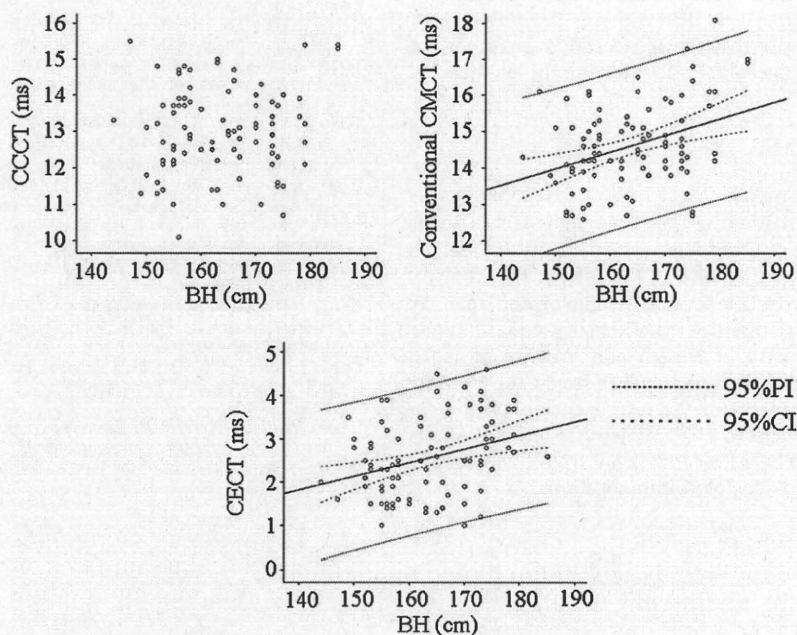


Fig. 4. Relation between each conduction time and body height. The CCCT is not significantly correlated with body height ( $p = 0.298$ ). A significant and positive linear relation was found between the conventional CMCT and body height ( $p < 0.001$ ; conventional CMCT =  $0.045 \times \text{body height} + 7.166$ ,  $R = 0.366$ ). Similarly, a significant correlation was found for CECT ( $p = 0.001$ ; latency =  $0.032 \times \text{body height} - 2.602$ ,  $R = 0.331$ ). PI, prediction interval; CI, confidence interval.

versal. Ugawa et al. reported that the cortical–L1 conduction time measured using high-voltage electrical stimulation was not significantly correlated with body height (Ugawa et al., 1989b). In contrast, Claus reported that the cortical–L1 conduction time measured using transcranial magnetic stimulation and high-voltage electrical stimulation had a significant correlation with body height (Claus, 1990). The results in this study were similar to that in the former report. One plausible explanation of this discrepancy might be the difference in the body height of subjects. The average (range) of body height in the paper of Ugawa et al. was about 163 (151–178) cm and that in Claus was about 173 (156–191) cm. The body height in this study was almost same (164 cm) as that in the paper of Ugawa et al. The difference in body height seems to be due to the difference between Japanese and European peoples. Whatever the difference, this study demonstrates that the CCCT is relatively independent of body height compared to the conventional CMCT and CECT.

The relative independence of the CCCT from the body height might be mainly explained by the disproportion between growths in length of the spinal cord and the vertebral column (Kunitomo, 1918; Vettivel, 1991). The spinal cord length does not elongate proportionally to body height, although the cauda equina elongates concomitantly with the spine growth proportionally to body height. Large variability of the conduction velocity of the corticospinal tracts between subjects might also explain the lack of significant relation between CCCT and body height. Indeed, the conduction velocity in awake human estimated by Ugawa et al. (1995) ranged from 62.0 to 79.0 m/s, and that in anesthetized human by Fujiki et al., (1996) ranged from 50.5 to 72.7 m/s (Ugawa et al., 1995; Fujiki et al., 1996).

One point of caution related to this method is the MEP amplitude. The MEPs evoked by L1 level stimulation were often smaller than those by L5 level stimulation in normal subjects, which suggests that an amplitude comparison between L1 and L5 level stimulation is not useful for evaluation of the conduction block within the cauda equina even though the latencies are good parameters for evaluation of motor conduction. Another point of caution is the difference of CCCT between target muscles. If another muscle is selected, the normal value of CCCT should be made for each target muscle.

In conclusion, we propose that the MATS coil is useful for the accurate evaluation of corticospinal tract function for leg muscles.

## Acknowledgments

This work was supported by the Daiwa Anglo–Japanese Foundation, by Research Project Grants-in-aid for Scientific Research No. 17590865 (R.H.) and No. 18590928 (Y.T.) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, by grants from the Research Committee on rTMS treatment of movement disorders, the Ministry of Health and Welfare of Japan (17231401) and the Research Committee on Dystonia, the Ministry of Health and Welfare of Japan, by a grant from the Committee for the study of Human Exposure to EMF, Ministry of Internal Affairs and Communications, and by a Research Grant from the Magnetic Health Science Foundation and Telecommunications.

## References

- Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008;119:504–32.
- Chu NS. Motor evoked potentials with magnetic stimulation: correlations with height. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:481–5.
- Claus D. Central motor conduction: method and normal results. *Muscle Nerve* 1990;13:1125–32.
- Eisen AA, Shtybel W. Clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 1990;13:995–1011.
- Epstein CM, Fernandez-Beer E, Weissman JD, Matsuura S. Cervical magnetic stimulation. The role of the neural foramen. *Neurology* 1991;41:677–80.
- Fujiki M, Isono M, Hori S, Ueno S. Corticospinal direct response to transcranial magnetic stimulation in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:48–57.
- Furby A, Bourriez JL, Jacquesson JM, Mounier-Vehier F, Guieu JD. Motor evoked potentials to magnetic stimulation: technical considerations and normative data from 50 subjects. *J Neurol* 1992;239:152–6.
- Kunitomo K. The development and rejection of the tail end of the caudal end of the spinal cord in the human embryo. *Contrib Embryol* 1918;26:161–98.
- Maccabee PJ, Lipitz ME, Desudchit T, Golub RW, Nitti VW, Bania JP, et al. A new method using neuromagnetic stimulation to measure conduction time within the cauda equina. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:153–66.
- Maegaki Y, Maoka Y, Takeshita K. Magnetic stimulation of the lumbosacral vertebral column in children: normal values and possible sites of stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:102–8.
- Matsumoto H, Seki N, Yamamoto T, Oshima K, Asai T, Motokura T, et al. A case of asymmetric demyelinating neuropathy in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Rinshoshinkeigaku* 2005;45:748–53 [in Japanese].
- Matsumoto H, Octaviana F, Hanajima R, Terao Y, Yugeta A, Hamada M, et al. Magnetic lumbosacral motor root stimulation with a flat, large round coil. *Clin Neurophysiol* 2009a;120:770–5.
- Matsumoto H, Octaviana F, Terao Y, Hanajima R, Yugeta A, Hamada M, et al. Magnetic stimulation of the cauda equina in the spinal canal with a flat, large round coil. *J Neurol Sci* 2009b;284:46–51.
- Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Yugeta A, Hamada A, Shirota Y, et al. Prominent cauda involvement in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2010;290:112–4.
- Matsumoto L, Hanajima R, Matsumoto H, Ohminami S, Terao Y, Tsuji S, et al. Supramaximal responses can be elicited in hand muscles by magnetic stimulation of the cervical motor roots. *Brain Stimulat*, in press. doi:10.1016/j.brs.2009.09.001.
- Mills KR, McLeod C, Sheffy J, Loh L. The optimal current direction for excitation of human cervical motor roots with a double coil magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89:138–44.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Dimitrijević MR, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79–92.
- Ruohonen J, Panizza M, Nilsson J, Ravazzani P, Grandori F, Tognola G. Transverse-field activation mechanism in magnetic stimulation of peripheral nerves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:167–74.
- Terao Y, Ugawa Y, Sakai K, Uesaka Y, Kohara N, Kanazawa I. Transcranial stimulation of the leg area of the motor cortex in humans. *Acta Neurol Scand* 1994;89:378–83.
- Terao Y, Ugawa Y, Hanajima R, Machii K, Furubayashi T, Mochizuki H, et al. Predominant activation of I1-waves from the leg motor area by transcranial magnetic stimulation. *Brain Res* 2000;859:137–46.
- Ugawa Y, Shimpo T, Mannen T. Central motor conduction in cerebrovascular disease and motor neuron disease. *Acta Neurol Scand* 1988a;78:297–306.
- Ugawa Y, Kohara N, Shimpo T, Mannen T. Central motor and sensory conduction in adrenoleukomyeloneuropathy, cerebrotendinous xanthomatosis, HTLV-1-associated myelopathy and tabes dorsalis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988b;51:1069–74.
- Ugawa Y, Genba K, Shimpo T, Mannen T. Physiologic analysis of central motor pathways – simultaneous recording from multiple relaxed muscles. *Eur Neurol* 1989a;29:135–40.
- Ugawa Y, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Marsden CD. Magnetic stimulation over the spinal enlargements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989b;52:1025–32.
- Ugawa Y, Genba-Shimizu K, Kanazawa I. Electrical stimulation of the human descending motor tracts at several levels. *Can J Neurol Sci* 1995;22:36–42.
- Vettivel S. Vertebral level of the termination of the spinal cord in human. *J Anat* 1991;179:149–61.

## 脳波・筋電図の臨床

## 不随意運動と電気生理

*Involuntary movements and electrophysiological findings*

魚住 武則

UOZUMI Takenori

不随意運動を正しく診断するためには綿密な観察に加えて適切な電気生理学的検査を行うことが重要である。そのためには不随意運動の発生起源（大脳皮質，基底核，フィードバック回路など），脳のリズム（振動ネットワーク）との関係，運動に関係した他の脳領域との神経ネットワーク（とくに運動前野，小脳），薬理的にみた病態などを十分理解する必要がある。磁気刺激法の発達が不随意運動の病態解明に大きく寄与している。

## KEY WORDS

不随意運動，電気生理学的検査，磁気刺激，神経ネットワーク，脳リズム

## はじめに

不随意運動の正しい診断には注意深い肉眼での観察およびビデオ撮影が最も重要であるが，不随意運動の性状をさらに定量化し，病態生理学的特徴を明らかにするためにいろいろな電気生理学的検査法が行われている<sup>1)</sup>。本稿ではその基本的検査法を概説するとともに，発生源，脳のリズム，神経ネットワーク，磁気刺激を用いた薬理的見地などいろいろな角度から不随意運動を理解することの重要性を解説する。

## 不随意運動診断のための基本的電気生理学的検査

## 1. 表面筋電図

不随意運動の客観的評価法として表面筋電図が最も有用である。表面筋電図は筋全体の活動を反映し，多数筋の活動を連続して記録することは不随意運動の分類，客観的解析に役立つ。加速度計と併用して運動と筋活動との関係をみておくことも有用である。表面筋電図で解析すべき項目は群化筋放電の出現部位，律動性，周波数，持続時間，主動筋と拮抗筋の相反性・同期性，不随意運動を誘発あるいは抑制する条件下での変化などである。とくに振戦の診断のためには，主動筋と拮抗筋での出現が相反することを確認することが重要である。一定の筋から始まり他の筋に進展していくよ