

ていたようなニューロモデュレーション治療は“疼痛治療の最終手段”ではなく、近年ではむしろ積極的に早期導入すべき治療であるという意見が大勢を占めている。

### 参考文献

- 1) Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al: Advanced in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 60: 1524-34, 2003
- 2) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacological management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 132: 237-51, 2007
- 3) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 118: 289-305, 2005.
- 4) Jensen TS, Finnerup NB: Management of neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 1: 126-31, 2007
- 5) 日本ペインクリニック学会の神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ：神経障害性疼痛薬物治療ガイドライン。真興交易医書出版部，東京，2011
- 6) Cheing GL, Luk ML: Transcutaneous electrical nerve stimulation for neuropathic pain. *J Hand Surg* 30: 50-5, 2005
- 7) 稲森耕平：経皮的電気神経刺激療法。ペインクリニック 29 (suppl) : 169-82, 2008
- 8) Cameron T: Safety and efficacy of spinal cord stimulation for treatment of chronic pain: a 20-year literature review. *J Neurosurg* 100 (3 Spine) : 254-67, 2004
- 9) Kumar K, Hunter G, Demeria D: Spinal cord stimulation in treatment of chronic pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* 58: 481-96, 2006
- 10) The British Pain Society: Spinal cord stimulation for the management of pain: recommendations for best clinical practice. London, 2005
- 11) Levy RM, Lamb S, Adams JE: Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: Long term follow-up and review of the literature. *Neurosurgery* 21: 885-93, 1987
- 12) Kumar K, Toth C, Nath RK: Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience. *Neurosurgery* 40: 736-46, 1997
- 13) Hosobuchi Y: Subcortical electrical stimulation for chronic intractable pain in humans. *J Neurosurg* 64: 543-53, 1986
- 14) Turnbull IM, Shulman R, Woodhurst B: Thalamic stimulation for neuropathic pain. *J Neurosurg* 52: 486-93, 1980
- 15) Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Fukaya C: Motor cortex stimulation for phantom limb pain: comprehensive therapy with spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 77: 159-62, 2001
- 16) Siegfried J: Sensory thalamic neurostimulation for chronic pain. *PACE* 10: 209-12, 1987
- 17) Mazars GJ: Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 4: 93-5, 1975
- 18) Mazars GJ, Merienne L, Cioloca C: Comparative study of electrical stimulation of posterior thalamic nuclei, periaqueductal gray, and other midline mesencephalic structures in man, 541-6 (Bonica JJ, Liebeskind JC, Albe-Fessard DG (eds) : *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol 3, Raven Press, New York, 1979)
- 19) Mundinger F, Neumulle H: Programmed stimulation for control of chronic pain and motor disease. *Appl Neurophysiol* 45: 102-11, 1982
- 20) Lima MC, Fregni F: Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 70: 2329-37, 2008
- 21) 平 孝臣：ドラッグポンプの詳細と臨床応用。ペインクリニック 29 (suppl) : 223-33, 2008

KARGER

and effective for the recovery of motor function following a hemiparetic stroke [16–18]. However, in these multicenter studies, the protocol of continuing MCS temporarily for only 3 to 6 weeks was employed with rehabilitation therapy. Therefore, the effects of long-term MCS and the optimal stimulation conditions that induce motor recovery from post-stroke motor weakness are still unclarified. How to place the cortical stimulating electrode is also important in MCS therapy. Various surgical techniques for the accurate placement of epidural electrodes over the motor cortex have been reported [3, 6, 11, 19]. For the placement of epidural electrodes, a structural and functional magnetic resonance brain imaging (MRI and fMRI, respectively) procedures were used in the multicenter studies to verify the anatomical location of the stroke and to identify the cortical area of functional activation ipsilateral to the stroke within the primary motor cortex that is associated with the voluntary movement of the affected hand [16–18].

For the identification of the primary motor cortex, MRI and fMRI may be the best methods. In addition to the exact identification of the primary motor cortex, it is also necessary to determine how primary motor cortex and pyramidal tract neurons are activated by MCS. We can monitor muscle-evoked potential in response to MCS; however, it is usually disturbed in patients with severe motor weakness and is carried out under general an-

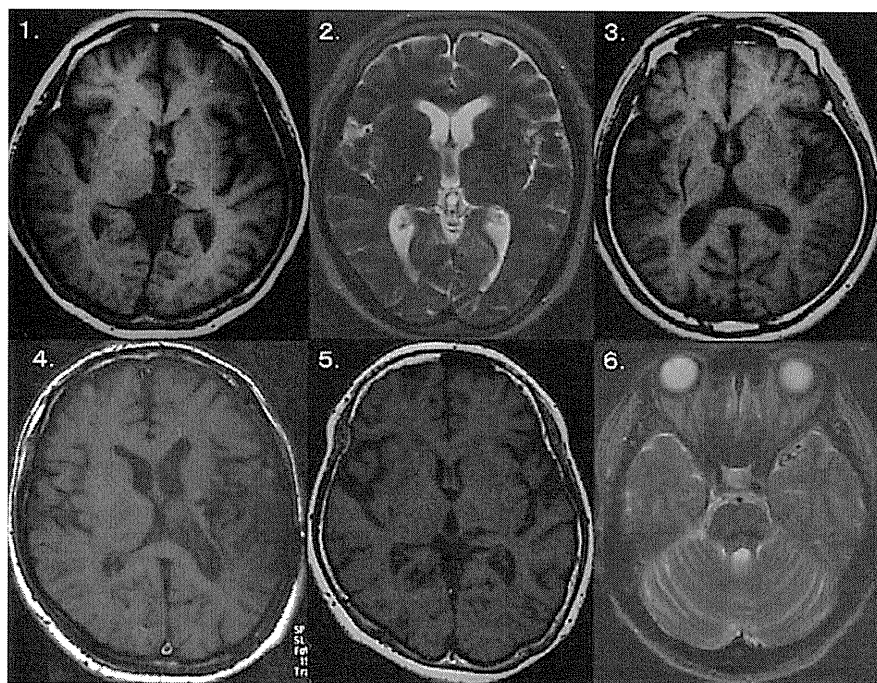
esthesia. Corticospinal motor-evoked potential (MEP) evoked by the direct stimulation of the motor cortex can be recorded from the epidural space of the spinal cord [19, 20]. The D-wave of the corticospinal MEP has been used for the intraoperative identification of the primary motor cortex and for the intraoperative monitoring of motor function, because the D-wave is evoked by the direct activation of subcortical pyramidal tract neurons and is not suppressed by general anesthetics and muscle relaxants [19–21].

In this study, we applied chronic MCS with D-wave monitoring for the accurate placement of epidural electrodes in patients with post-stroke pain and motor weakness, and determined the appropriate stimulation conditions for the improvement of motor weakness.

## Clinical Materials and Methods

### Patient Population

The subjects were 6 patients with post-stroke pain and motor weakness caused by thalamic hemorrhage (3 patients), putaminal hemorrhage (2 patients), and pontine hemorrhage (1 patient) (fig. 1). Of the 6 patients, 5 were male and 1 was female. The ages of the patients were from 47 to 71 years (mean,  $59.3 \pm 7.8$ ). All the patients complained of dysesthesia in their unilateral paretic extremities. All the patients could walk by themselves, and the motor weakness of their upper extremity was graded from 2 to 4 by the muscle maneuver test (MMT). The durations between stroke



**Fig. 1.** MR images of 6 patients who were treated by chronic MCS. The patient numbers correspond to those in table 1.

onset and MCS were from 16 to 77 months (mean, 42.0 ± 24.9). The clinical characteristics of each patient are summarized in table 1.

All of these 6 patients were determined to be ketamine-sensitive by the drug challenge test [22], and were treated with low-dose ketamine drip infusion once or twice a month after MCS treatment [23]. The major inclusion and exclusion criteria are given in table 2.

#### *Surgical Procedure for Motor Cortex Stimulation*

A flexible four-contact, cylinder electrode (3487A PISCES-Quad; Medtronic, Inc., Minn., USA) was inserted into the epidural space of the cervical vertebrae, at the C-2 to C-4 levels, on the day before the operation (fig. 2). Each patient was in the abdominal prone position, and an 18-gauge Touhy needle included in the electrode package was inserted into the midline epidural space at the cervical and thoracic junction under radiographic control. The spinal epidural space was confirmed from the change in resistance observed in practice following saline injection through the Touhy needle. The electrode was inserted into the epidural space with a stylet via the Touhy needle and advanced to the appropriate position under radiographic control. The stylet and

Touhy needle were then removed, and the electrode was fixed with adhesive tape and a drape was placed on the skin.

Under general anesthesia with muscle relaxant and completely controlled ventilation, a craniotomy sufficient to expose the central sulcus and precentral gyrus was performed. A Resume electrode (3587A; Medtronic, Inc., Minn., USA), which has four-contact paddles with a 5 mm-wide flat round contact and 5 mm intercontact spacing, was employed for chronic implantation. A magnetic resonance imaging (MRI)-guided neuronavigation system was employed to place the stimulation electrode on the epidural space immediately above the subject's hand area of the motor cortex, using a cortical target determined from the patient's MR data. By moving in steps of 1 mm at a time on the epidural space, we determined the best location of this electrode for the hand area by monitoring the amplitude of the D-wave in all the 6 patients. In 4 of the 6 patients, who had dysesthesia in their upper and lower extremities, 2 electrodes were placed separately for the hand and foot areas. The electrode was placed parallel to the motor strip for the hand area and the sagittal sinus for the foot area (fig. 3). For the recording of corticospinal MEP, signals were fed into an amplifier with a band pass range of 5 Hz to 5 KHz and averaged for 32 sweeps using Synax 2100 (NEC Co., Tokyo).

**Table 1.** Clinical features of 6 patients with post-stroke pain and motor weakness treated by MCS

Patient number	Age/Sex	Cause of motor weakness	Start of MCS after stroke	Changes in UEFM score		
				before	1 month	6 months after MCS
1	58/M	Lt thalamic hemorrhage	26 months	46	50	54
2	59/F	Rt thalamic hemorrhage	44 months	40	44	45
3	58/M	Rt putaminal hemorrhage	16 months	52	54	56
4	47/M	Lt putaminal hemorrhage	23 months	26	22	26
5	71/M	Lt thalamic hemorrhage	66 months	54	46	54
6	63/M	Lt pontine hemorrhage	77 months	30	33	36

Changes in UEFMA score were evaluated each month after the start of MCS that lasted for at least 6 months. MCS = Motor cortex stimulation; UEFMA score = upper extremity Fugl-Meyer assessment score.

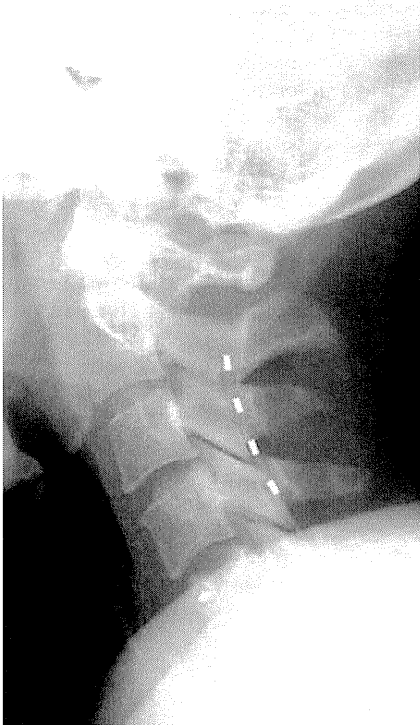
**Table 2.** Major inclusion and exclusion criteria

#### Major inclusion criteria:

1. Post-stroke pain patients with motor weakness
2. Patients are sensitive to ketamine (considering the treatment of pain)
3. Patients aged 20–75 years
4. Ischemic infarct or intracerebral hemorrhage that occurred at least 12 months before motor cortex stimulation and demonstrated on magnetic resonance images
5. Continuous satisfactory pain reduction was not achieved with other treatments
6. The Upper Extremity Fugl-Meyer Assessment score is at least over 20

#### Major exclusion criteria:

1. They had a history of seizures or were taking anticonvulsants to prevent seizures
2. They had a resting origin of intracerebral hemorrhage
3. Major active psychiatric illness or severe depression
4. Inability to understand, cooperate, or use patient's device for motor cortex stimulation



**Fig. 2.** Cervical epidural electrode for recording of corticospinal motor-evoked potential.

#### *MCS Protocol*

After confirming the best location of electrodes, in which the highest D-wave amplitude was produced by bipolar stimulation, the edge of the electrode was sutured with the dura mater to fix and prevent the movement of the electrode. An implantable pulse generator (IPG) was implanted under the anterior chest wall at the same time, and connected to the stimulation electrode employing an extension cable. The stimulation frequency was fixed at 25 Hz with a duration of 0.21 ms, and the stimulation intensity was set at 80% of the motor threshold (3–6 V). Changes in visual analogue scale (VAS) and Fugl-Meyer Assessment (FMA) score of the upper extremity were evaluated each month after the start of MCS that lasted for at least 6 months. The patients were instructed to record how many hours MCS was switched on every day. We also examined the total numbers of hours of stimulation stored in each patient's IPG every month employing the IPG programmer (N<sup>o</sup>VISION; Medtronic, Inc., Minn., USA).

All the patients and patients' families provided their written informed consent to this procedure. This study was approved by the Committee for Clinical Trials and Research on Humans of our university and conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

#### *FMA Score of Upper Extremity*

FMA was developed to assess physical recovery following a stroke. The FMA of the upper extremity assesses 33 tasks: reflexes, flexor synergy, extensor synergy, movement combining syner-

gies, movement out of synergy, normal reflex activity, wrist, hand, and coordination/speed. Each of the 33 tasks is scored on a 3-point scale as follows: 0, the task cannot be performed; 1, the task can be performed partially; or 2, the task can be performed flawlessly. The only exception to this scoring is reflex activity, which is scored 0 (absent) or 2 (present). The FMA scores of upper extremity range from 0 to 66, with higher scores indicating a more normal function [24].

#### *Statistical Analysis*

Simple regression analysis was employed for the comparison between changes in the FMA score of upper extremity and daily MCS duration 1 month after the start of MCS, and for the comparison between changes in FMA score and %VAS reduction 6 months after the start of MCS. Changes in FMA score were compared between before MCS and 6 months after MCS employing the paired t test, and the normal distribution was confirmed by the Shapiro-Wilk test. All the statistical tests were conducted at the  $p = 0.05$  significance level.

## **Results**

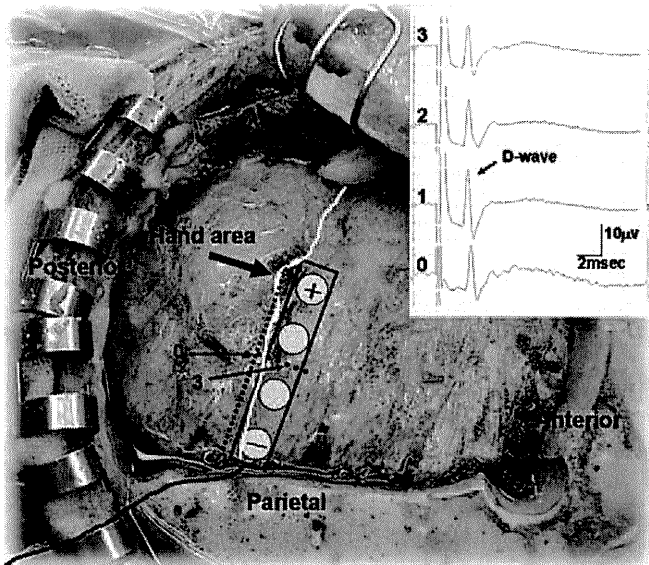
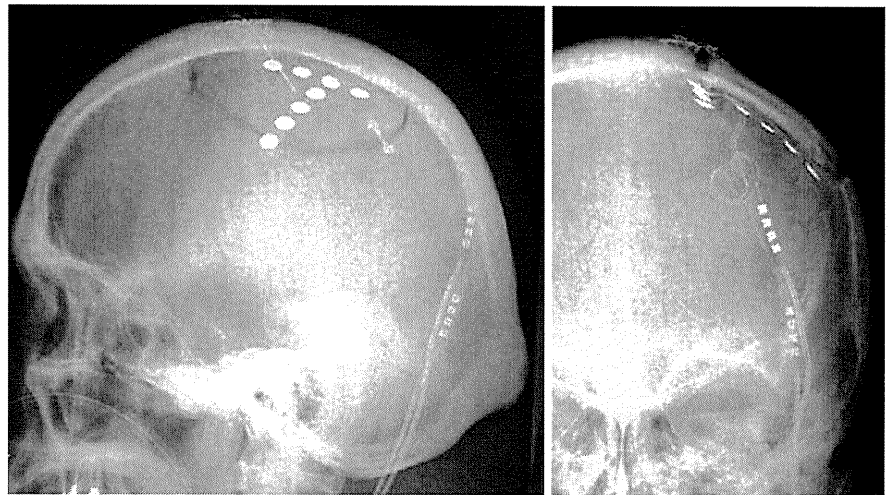
#### *Intraoperative Motor-Evoked Potential Monitoring*

The contact points that evoked D-wave amplitudes of over 10  $\mu$ V were located immediately anterior to the central sulcus as estimated by MRI-guided neuronavigation, and we were able to record the D-wave in all the six patients. Bipolar stimulation of the cerebral cortex was carried out at a frequency of 5 Hz with a duration of 0.2 ms, and the best stimulation intensity was selected between 10 and 25 mA. We compared D-wave amplitude between the multiplate electrode placed parallel to the motor strip and that placed perpendicular to the central sulcus, and the D-wave with a higher amplitude was recorded when the electrode was placed parallel to the motor strip. Figure 4 shows the changes in D-wave amplitude as the stimulating electrode was moved from the central sulcus in the anterior direction in steps of 1 mm parallel to the central sulcus. By moving in steps of 1 mm, D-wave amplitude changed clearly. Figure 5 shows five superimposed recordings of the corticospinal MEP with the same stimulating point and indicates a constant recording of D-wave amplitude.

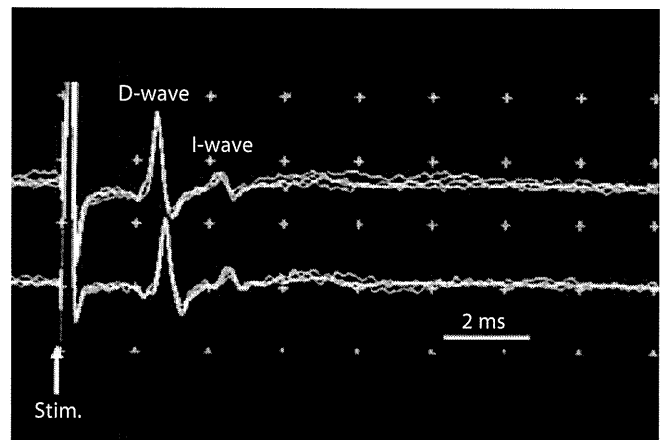
#### *Comparison between Changes in FMA Score of Upper Extremity and Total Number of Hours of Daily Motor Cortex Stimulation*

One month after the start of MCS, 4 patients showed increased FMA scores of the disturbed upper extremity, but 2 patients showed decreased FMA scores. The average durations of daily stimulation in the 4 patients who showed increased FMA scores were 89, 170, 200, and 204

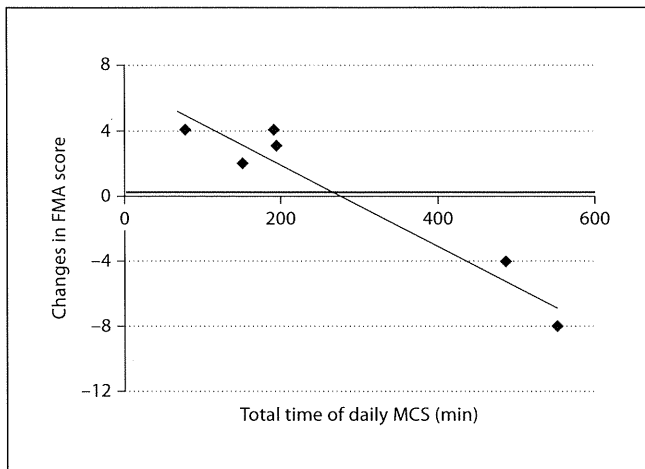
**Fig. 3.** Chronic implanted motor cortex stimulation electrode. In this patient, two Resume electrodes were implanted for the stimulation of the hand area and foot area. In 2 of the 6 patients, only 1 electrode was implanted for the stimulation of the hand area. Lateral view (left) and A-P view (right).



**Fig. 4.** Operative view and D-wave recording. Left side craniotomy was performed, and the central sulcus (indicated by the white line) and precentral gyrus were identified by MRI-guided neuro-navigation from the epidural space. The edge of the stimulation electrode (dotted line) was moved parallel to the central sulcus on the epidural surface near the hand area (precentral knob identified by MRI) from point 0 to point 3 in steps of 1 mm on the motor strip. When the edge of the stimulating electrode is on point 1, which is shown on this picture, the D-wave showed the highest amplitude. The appropriate location of the stimulating electrode was determined by monitoring D-wave amplitude (upper right), and each number indicates the points from 0 to 3.



**Fig. 5.** Consistency of D-wave. Five superimposed recordings of corticospinal motor-evoked potentials, in which the D-wave is recorded at completely the same amplitude, are shown. The inserted recording electrode with four contact points was used for bipolar recording between contacts 1 and 2 (upper) and between contacts 3 and 4 (lower) in response to the stimulation of the motor cortex. The D-wave reflects impulses arising from the direct activation of the axons of corticospinal tract neurons, whereas the I-wave reflects impulses arising from the indirect activation of the corticospinal tract neurons via synaptic activity.

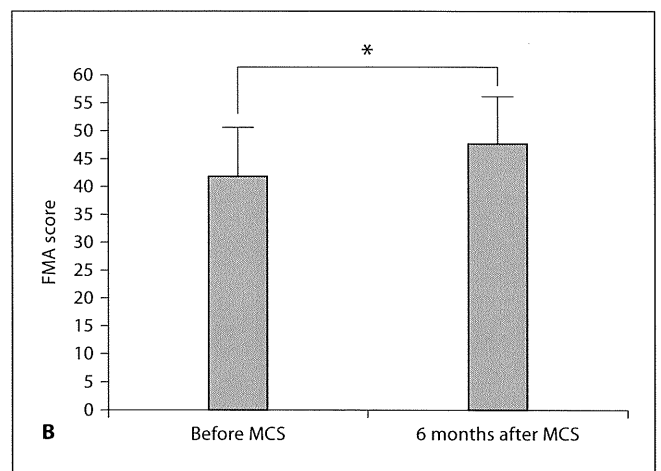
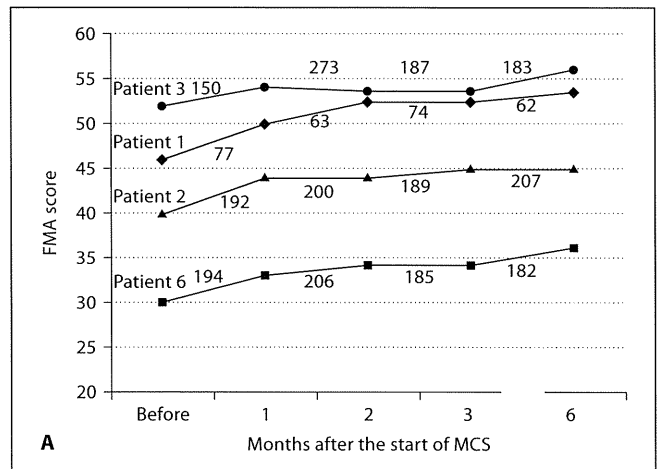


**Fig. 6.** Changes in FMA score one month after the start of MCS. Comparison between daily stimulation period (min) and changes in FMA score showed a negative correlation ( $R^2 = 0.925$ ,  $p = 0.002$ , simple regression).

min. However, the duration of daily stimulation in the 2 patients with decreased FMA scores was 488 and 558 min. Simple regression analysis showed a negative correlation between the duration of daily MCS and FMA score ( $R^2 = 0.925$ ,  $p = 0.002$ ), and about 4 h of daily stimulation seemed to be the critical point that increased or decreased the FMA score under our stimulation condition (fig. 6).

Chronic MCS showed continuous improvement of FMA score until 6 months in the 4 patients who underwent the daily MCS within 4 h. Six months after the start of MCS, the FMA score of the 4 patients increased by 8, 6, 5, and 4 points as compared with before MCS ( $p = 0.007$ , paired t test) (fig. 7A, B). In the other 2 patients whose daily MCS exceeded 8 h and FMA score decreased 1 month after the start of MCS, they recovered their FMA score to be the same levels as those at the start of MCS after their daily MCS was restricted to within 4 h. However, they did not show further improvements 6 months after the start of MCS (fig. 8).

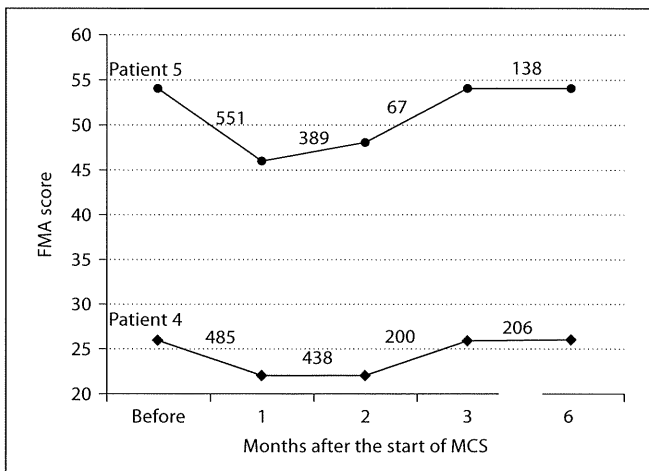
In 4 patients who showed increased FMA scores of the disturbed upper extremity, their forearm supination, finger mass flexion, finger mass extension, and grasp improved. In 2 patients who showed decreased FMA scores, their normal reflex, grasp, finger mass flexion, and finger mass extension deteriorated. Simple regression analysis showed no significant correlation between the increase in FMA score and %VAS reduction ( $\%VAS \text{ reduction} = 100\% - [VAS \text{ after MCS}/VAS \text{ before MCS}] \times 100\%$ ); ( $R^2 = 0.641$ ,  $p = 0.170$ ) (fig. 9).



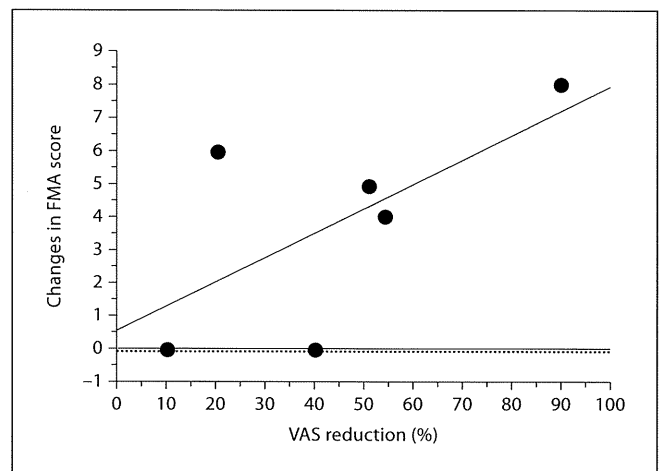
**Fig. 7. A** In 4 patients whose daily MCS period was within 4 h, their FMA scores increased by 8, 6, 5, and 4 points 6 months after the start of MCS compared with their scores before MCS. Numbers shown on the line graph indicate daily MCS duration (min). Number of each case corresponds to the case of table 1. **B** Six months after the start of MCS, FMA score increased significantly as compared with before MCS ( $* p = 0.007$ , paired t test).

## Discussion

The MRI-guided neuronavigation systems makes it easy to identify the central sulcus, precentral gyrus, and precentral knob, which correspond to the hand area, even when the observation is carried out above the dura mater, and it has also become easy to accurately place the stimulation electrode on the precentral gyrus. Even if the electrode is placed on the precentral gyrus, we cannot determine whether that is the best location or how pyramidal tract neurons are stimulated, since we are employing bi-



**Fig. 8.** In 2 patients whose daily MCS durations were 551 and 485 min one month after the start of MCS, their FMA scores decreased by 8 and 4 points compared with their scores before MCS. Their FMA scores returned to the same levels as those before MCS after limiting the MCS duration employing the cyclic mode of the implantable pulse generator. However, these 2 patients showed no further improvements 6 months after the start of MCS. Numbers shown on the line graph indicate daily MCS duration (min).



**Fig. 9.** Comparison between % VAS reduction and increase in FMA score 6 months after MCS. No significant correlation was found ( $R^2 = 0.641$ ,  $p = 0.170$ , simple regression).

polar stimulation. It is reported that the D-wave of corticospinal MEP reflects impulses arising from the direct activation of the axons of corticospinal tract neurons, and the D-wave is recorded only when the primary motor cortex is stimulated [19–21, 25]. Unlike muscle responses to motor cortex stimulation, the D-wave is resistant to surgical doses of anesthetics and is unaffected by muscle relaxants, apart from changes in the excitability of spinal motoneurons, and it is easy to compare the amplitudes related to the site of cortical stimulation [19–21, 25–27]. On the basis of these findings, we carried out D-wave monitoring to select the best location of the stimulation electrode in this study. We were able to record the D-wave in all the patients, and the multiplate electrode was placed parallel to the motor strip, because this placement evoked the highest D-wave amplitude. The multicenter controlled studies used stimulation electrodes with 6 contacts configured in a flexible  $2 \times 3$  element array, in which electrode contacts were 3 mm in diameter and spaced 6 mm apart, and the stimulation electrodes were placed perpendicular to the central sulcus. Further study is required to determine the best location of the MCS electrode for motor recovery.

The well-designed multicenter controlled studies showed that epidural cortical stimulation delivered concurrently with rehabilitation therapy is useful for en-

hancing motor recovery following a stroke [16–18]. In these studies, MCS was continued only for 3 to 6 weeks, and the MCS system was removed after the MCS period. Then, we examined the long-term effects in terms of motor improvement in chronic MCS patients. Our patients continued MCS without special rehabilitation for motor improvement in their daily living. Four patients whose daily MCS was within 4 h showed a marked increase in FMA score within 1 month after the start of MCS. In addition, the increase in FMA score continued until 6 months after the start of MCS, despite the fact that most of these patients had already suffered from motor weakness for several years. We think that these findings are very important in the clinical application of MCS for the improvement of motor function in post-stroke patients. On the other hand, the 2 patients who underwent excessive MCS showed decreased FMA scores 1 month after the start of MCS. After limiting the daily stimulation period employing the cycle mode stimulation, these 2 patients increased their FMA scores. However, these patients did not show further improvement compared with their condition before MCS application.

The pathophysiology of spasticity in post-stroke patients is usually characterized by the injury of cortical motoneurons, the reticulospinal tract, and the corticospinal tract. It shows a decreased inhibitory effect on the



spinal anterior horn, and the increased excitability of alpha and gamma neurons leads to the increase in spasticity. Therefore, we expected that motor cortex stimulation would increase the inhibitory effect on spinal excitability through the corticospinal and reticulospinal tract, and reduce the hyperactivity of the gamma and alpha neurons leading to the improvement of spasticity. Mori et al. [28] proposed the following mechanism underlying spasticity: (1) reduced presynaptic inhibition of Ia afferents from muscle spindle terminals of flexor muscles [29], (2) reduced disynaptic reciprocal inhibition from Ia afferents of antagonist muscles [30], (3) abnormal activity of Ib afferents from Golgi tendon organs (autogenetic Ib inhibition) found to facilitate, instead of inhibit,  $\alpha$  motoneuron activity [31], and (4) impaired recurrent motoneuronal inhibition mediated by Renshaw cells [32]. In addition to these mechanisms, changes in intracortical excitability are also proposed [33, 34]. The increased spasticity caused by excessive MCS probably includes these factors, and further investigation about the excitability of the cerebral cortex and intraspinal neurons is necessary.

We selected 25 Hz for MCS, because from our experience high-frequency MCS tends to induce convulsion. We applied stimulation at an intensity of 80% of motor

movement threshold considering the effects for pain control [3, 12]. However, in the well-designed multicenter studies [16–18], a stimulation intensity of 50% of motor movement threshold was used. We concluded that the daily MCS duration should be limited to within 4 h under our MCS conditions. The limitation of daily MCS duration may differ depending on the stimulation conditions, but we consider that excessive MCS may adversely affect the recovery of motor function.

Our patients were suffering from post-stroke pain with motor weakness. We evaluated the changes in their VAS after MCS. Four of the 6 patients showed over 40% reduction of VAS, but the other 2 patients showed 20 and 10% reductions of VAS 6 months after the start of MCS. There was no significant correlation between %VAS reduction and recovery of FMA score.

### Acknowledgments

This work was supported by the Strategic Research Program for Brain Science (MEXT), a grant from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (C-18591614), and a grant for the promotion of industry-university collaboration at Nihon University.

### References

- 1 Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991;52:137–139.
- 2 Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:131–134.
- 3 Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993 78:393–401.
- 4 Meyerson BA, Lindblom U, Linderöth B, Lind G, Herregodts P: Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;58:150–153.
- 5 Nguyen JP, Keravel Y, Feve A, Uchiyama T, Cesaro P, Le Guerin C, Pollin B: Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex: report of a series of 20 cases. *Acta Neurochir Suppl* 1997;68:54–60.
- 6 Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpentier A, Fontaine D, Brugieres P, Pollin B, Feve A, Rostaing S, Cesaro P, Keravel Y: Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomic data. *Pain* 1999;82:245–251.
- 7 Canavero S, Bonicalzi V: Cortical stimulation for central pain. *J Neurosurg* 1995;83:1117.
- 8 Carroll D, Joint C, Maartens N, Shlugmann D, Stein J, Aziz TZ: Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: a preliminary study of 10 cases. *Pain* 2000;84:431–437.
- 9 Ebel H, Rust D, Tronnier V, Böker D, Kunze S: Chronic precentral stimulation in trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:1300–1306.
- 10 Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, LeBars D, Lonvers P, Mauquiere F, Sindou M, Laurent B: Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999;83:259–273.
- 11 Saitoh Y, Shibata M, Hirano S, Hirata M, Mashimo T, Yoshimine T: Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain. Report of 8 cases. *J Neurosurg* 2000;92:150–155.
- 12 Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T: Post-stroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 1998;89:585–591.
- 13 Adkins-Muir DL, Jones TA: Cortical electrical stimulation combined with rehabilitative training: enhanced functional recovery and dendritic plasticity following focal cortical ischemia in rats. *Neurol Res* 2003;25:780–788.
- 14 Kleim JA, Bruneau R, VandenBerg P, MacDonald E, Mulrooney R, Pocock D: Motor cortex stimulation enhances motor recovery and reduces peri-infarct dysfunction following ischemic insult. *Neurol Res* 2003;25:789–793.
- 15 Plautz EJ, Barbay S, Frost SB, Friel KM, Dancause N, Zoubina EV, Stowe AM, Quaney BM, Udo RJ: Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. *Neurol Res* 2003;25:801–810.
- 16 Brown JA, Lutsep HL, Weinand MW, Cramer SC: Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: A prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* 2006;58:464–473.

- 17 Levy R, Ruland S, Weinand M, Lowry D, Dafer R, Bakay R: Cortical stimulation for the rehabilitation of patients with hemiparetic stroke: a multicenter feasibility study of safety and efficacy. *J Neurosurg* 2008;108:707-714.
- 18 Harvey RL, Winstein CJ: Design for the everest randomized trial of cortical stimulation and rehabilitation for arm function following stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:32-44.
- 19 Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Kakiagi R: Recording of corticospinal evoked potential for optimum placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain – two case reports. *Neurolo Med Chir (Tokyo)* 2007;47:409-414.
- 20 Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, Hirayama T, Yamamoto T: Cortico-spinal direct response in humans; identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:50-59.
- 21 Yamamoto T, Katayama Y, Nagaoka T, Kobayashi K, Fukaya C: Intraoperative monitoring of the corticospinal motor evoked potential (D-wave): clinical index for post-operative motor function and functional recovery. *Neuro Med Chir (Tokyo)* 2004;44:170-182.
- 22 Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Tsubokawa T: Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 1997;72:5-12.
- 23 Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi T, Oshima H, Fukaya C: Drug-challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain. *Pain Research* 2009;24:191-199.
- 24 Twitchell TE: Restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain*, 1951;74:443-480.
- 25 Patton HD, Amassian VE: Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954;17:345-363.
- 26 Zentner J, Hufnagel A, Pechstein U, Wolf HK, Schramm J: Functional results after resective procedures involving the supplementary motor area. *J Neurosurg* 1996;85:542-549.
- 27 Horiuchi K, Suzuki K, Sasaki T, Matsumoto M, Sakuma J, Konno Y, Oinuma M, Itakura T, Kodama N: Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency during surgery of middle cerebral artery aneurysm. *J Neurosurg* 2005;103:275-283.
- 28 Mori F, Koch G, Foti C, Bernard G, Centonze D: The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of spasticity. Verhaagen J (eds): *Progress in Brain Research*, Elsevier, 2009, vol 175, pp 429-439.
- 29 Nielsen J, Peteren N, Crone C: Changes in transmission across synapses of Ia afferents in spastic patients. *Brain* 1995;118:995-1004.
- 30 Nielsen JB, Crone C, Hultborn H: The spinal pathophysiology of spasticity – from a basic science point of view. *Acta Physiology* 2007;189:171-180.
- 31 Delwaide PJ, Olivier E: Short-latency autogenic inhibition (Ib inhibition) in human spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1546-1550.
- 32 Katz R, Pierrot-Deseilligny E: Recurrent inhibition in humans. *Progress in Neurobiology* 1999;57:325-355.
- 33 Blicher JU, Jakobsen J, Andersen G, Nielsen JF: Cortical excitability in chronic stroke and modulation by training: a TMS study. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:486-493.
- 34 Kirton A, Deveber G, Gunraj C, Chen R: Cortical excitability and interhemispheric inhibition after subcortical pediatric stroke: plastic organization and effects of rTMS. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1922-1929.

総説

Review

# 定位・機能神経外科手術 —フレームベースドからフレームレスへ\*

深谷 親\*\*, 山本 隆充\*\*, 片山 容一\*\*

**Key words** deep brain stimulation, frame-based stereotaxy, frameless stereotaxy, multi-tract microrecording

No Shinkei Geka 39(11): 1033 - 1044, 2011

## I. 定位・機能神経外科とは

定位脳手術とは、3次元座標で表した脳内の標的部位に任意の穿頭部位から到達する手術法であり、機能的脳神経外科の発展に大きく寄与してきた。一方、機能的脳神経外科は、外科的な方法にて神経系の機能調整・制御を行う脳神経外科の一分野と定義される<sup>1)</sup>。

定位脳手術と機能的脳神経外科は密接な関係をもちつつ発展してきた。しかし、定位脳手術を用いる手術がすべて機能的脳神経外科の領域に含まれるわけではなく、また逆に機能的脳神経外科治療のすべてが定位脳手術を用いて行われるわけではない。わが国では1963年に日本定位脳手術研究会が発足し、機能的脳神経外科の発展を支えてきたが、こうした状況を受け、1988年に学会名を日本定位・機能神経外科学会と変更している。その後もこうした傾向は、治療技術や手術支援機器の発展と相まって強くなってきている。

また、最近では電気刺激などの方法で神経系の

機能を修正・制御して疾病の治療を行う領域を、「ニューロモデュレーション」と呼ぶことが一般化してきた。この領域の中には脳深部刺激（deep brain stimulation: DBS）や脊髄刺激、体内埋設型ポンプを用いた髄腔内への薬液注入などが含まれる。特に脳深部刺激療法は、既にわが国でも不随意運動の治療を中心に広く普及している。もちろん定位・機能神経外科の中には破壊手術あるいは凝固手術も含まれ、こうした方法は未だ一部の疾患には有用な治療法として認知されているが、本稿では圧倒的多数を占める刺激療法に関する定位・機能神経外科手術について記載する。

いうまでもなく、脳深部刺激療法で用いる電極を脳深部に挿入・留置する際には、定位脳手術の技術が不可欠である。標的部位は対象となる疾患によってさまざまであるが、そのほとんどが皮質-基底核-視床-皮質回路の一部、もしくはこれらと密接な関係をもつ部分である。

脳深部刺激療法には、可逆性と調節性という外科的治療には稀有な特長があるため、従来は治療

\*Stereotactic and Functional Neurosurgery: Frame-based and Frameless

\*\*日本大学医学部脳神経外科・応用システム神経科学, Chikashi FUKAYA, M.D., Ph.D, Takamitsu YAMAMOTO, M.D., Ph.D, Yoichi KATAYAMA, M.D., Ph.D, Department of Neurosurgery, Division of Applied System Neuroscience, Nihon University School of Medicine [連絡先] 深谷 親=日本大学医学部脳神経外科・応用システム神経科学 (〒173-8610 板橋区大谷口上町 30-1)

Corresponding author: Chikashi FUKAYA, M.D., Ph.D, Department of Neurosurgery, Division of Applied System Neuroscience, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, JAPAN

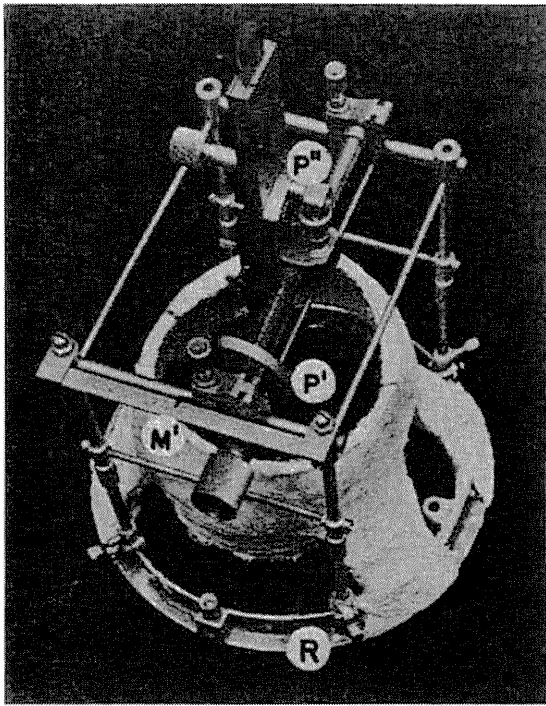


Fig. 1 Stereotaxic frame for humans developed by Spiegel and Wycis (quoted from reference 23).

困難であった疾病に対して「試みる」ということさえもある程度可能となる。さらに施行後には、刺激 on と刺激 off の状態をブラインドで比較することにより、治療効果を正當に評価できる。このため、治療対象となる疾患は日増しに増加しており、最小意識状態<sup>20,26)</sup>、強迫性障害<sup>18)</sup>、うつ病<sup>15)</sup>、トゥレット症候群<sup>22)</sup>、てんかん<sup>21)</sup>、群発頭痛<sup>13)</sup>、認知症<sup>6)</sup>、肥満<sup>5)</sup>、拒食症、薬物依存<sup>4)</sup>、アルコール中毒<sup>3)</sup>などの治療法としての臨床研究も進められている。今後さらなる発展が大いに期待できる領域である。

## II. 脳深部刺激と定位脳手術の歴史

脳深部刺激療法の発想のもととなったのは、Olds と Milner<sup>19)</sup> の「自己刺激と報酬系」の実験とされている。彼らはラット脳の中隔野に電極を留置し、ラット自身がペダルを押すことにより刺激電流が流れる装置につないでおくと、一度学習が成立したラットは飲まず食わずでひたすらペダルを押し続けるということを観察した。そして、こうした現象は刺激により快感のような報酬効果

が得られるためと考えた。この実験と同時期には脳深部刺激に関連するさまざまなユニークな実験が行われている。Delgado らは、電極を闘牛の脳内に埋め込み、刺激スイッチをリモートコントロールし、突進してくる闘牛を直ちに鎮静するという公開実験を行っている (New York Times, Date: 17 May 1965)。

こうした動物実験に基づいた研究成果は、やがて脳深部刺激療法の発想と結びつき、Heath<sup>7)</sup> らによって慢性疼痛やうつ病の治療法としてはじめて臨床応用された。ただし、この時代には体内埋設型の刺激装置はなかったため、かなり大きな体外式の刺激装置を用いて、一定期間のみ刺激療法を行うという方法がとられた。

一方、定位脳手術装置開発の歴史は、脳深部刺激の歴史に比べてさらに古く、1908 年に Horsley と Clarke<sup>12)</sup> がサルを用いた動物実験用の定位装置を開発したことに始まる。この技術は約 40 年の時を経て、Spiegel と Wycis ら<sup>23)</sup> によってヒトの定位脳手術用の装置に応用された (Fig. 1)。彼らは、この時期に既に定位脳手術中の微小電極による脳内電位の記録も開始している。こうした方法により、脳のメカニズムを解明するための重要な手がかりが数多く得られた。現在でも、脳内電位記録は、適切な電極留置部位を確認するための機能的定位脳手術必須の方法であるとともに、システム神経科学に関する重要な神経生理学的知見を提供している。

その後もさまざまな定位脳手術装置が考案された。1948 年にはスウェーデンの Leksell、1949 年にはフランスの Talairach、1951 年にはドイツの Riechert と Wolff および米国の Bailey と Stein が、それぞれ独自の定位脳手術装置を開発している。わが国でも 1951 年に Uchimura と Narabayashi<sup>24)</sup> が、独自の定位脳手術装置を開発した。

Horsley-Clarke 型を臨床応用した Spiegel-Wycis 型では、電極把持器が x, y, z 方向に平行に動く平行操作型であったが、その後 arc-center 理論に基づく同心球平行移動型が考案されると、多くの装置がこの原理を採用するようになった。現在用いられているほとんどの定位脳手術装置は同心球平行移動型に属する装置である。



Fig. 2 MR image with digital atlas superimposed on the basis of the AC-PC line and image of the patient's brain.

最近では、ナビゲーションシステムを用いて頭蓋にロボティックアームで穿頭し、電極を穿刺するロボティック定位脳手術 (neuromate) も試みられている。これとは別に、ディスプレイのデバイスを頭蓋に固定し、ナビゲーションシステムを用いて角度操作にて電極の挿入・留置を行うフレームレス定位脳手術は、米国では既に相当数の手術が行われ、その正確性と安全性に関する一定の見解が得られつつある。われわれの施設でもこのシステムを導入し、その有用性について検討した。その結果については後述する。

### III. 標的座標の決定法

脳深部刺激電極留置のための定位脳手術では、いうまでもなく電極を安全に適切な位置に挿入・留置することが最重要課題となる。標的となる部位は小さく、多くの場合その周辺には重要な神経組織が存在する。したがって手術成績は、適切な

部位に電極を留置できるか否かによって大きく異なってくる。このため、標的部位は解剖学的同定法と神経生理学的同定法の2つの方法にて決定する。これらの点に関しては、フレームベースでもフレームレスでも同様である。解剖学的同定法と神経生理学的同定法のそれぞれの要点を以下にまとめる。

#### 1. 解剖学的同定法

解剖学的同定法とは、MRIやCTなどの画像誘導下に標的部位の座標を決定する方法である。画像で標的座標を可視化し決定する「直接法」と、明瞭に可視化できる構造物と標的部位との位置関係から標的座標を決定する「間接法」がある。

間接法としては、前交連 (anterior commissure : AC) と後交連 (posterior commissure : PC) の可視化が容易であるため、AC-PC線を基準としてSchaltenbrand-Wahrenなどのヒト脳図譜を重ね合わせて座標を決定する方法が用いられる (Fig. 2)。また視床下核の同定では、MRIで明瞭

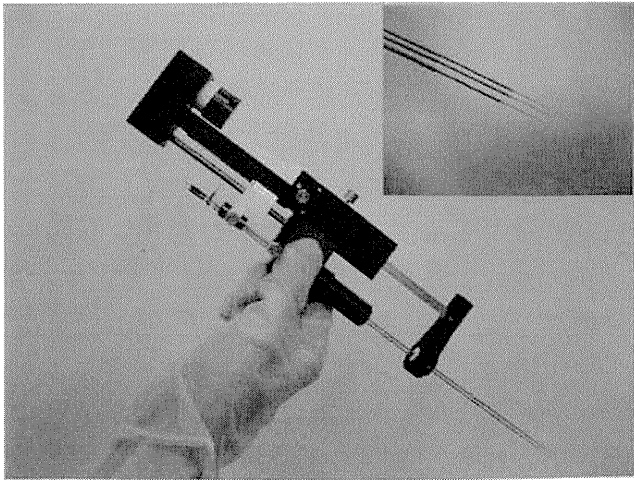


Fig. 3 Multi-tract microrecording (Ben's Gun Method) using 3 microelectrodes. Right upper inset: Tips of microelectrodes.

に描出される赤核を基準とした間接法を用いることも多い。

最近では、撮像技術の進歩により、直接法による標的部位の同定もさかに行われるようになってきた。淡蒼球内節については直接法にて同定可能であるが、視床下核では個々の症例によって間接法との組み合わせが必要となることが多い。視床垂核の標的座標を直接法のみにて決定するのは、今のところ困難である。

T1, T2 強調像のみならず、さまざまなシーケンスを用いての直接法も試みられているが、普遍的に用いることのできるシーケンスはまだ見出されてない。通常は、いくつかの異なるシーケンスによって撮像した画像をプランニングソフトウェアの fusion 機能を用いて重ね合わせ、必要に応じて画像を入れ替え、間接法の結果も加味して標的座標を決定する。

標的座標が決定したら、前頭部の穿頭予定部位からの電極の軌道をシミュレーションし、電極の軌道が重要な組織を通過していないか、あるいは適切な角度で標的組織内に留置できるかを確認する。視床および視床下核内に電極を留置する場合には、内包後脚内に存在する皮質脊髄路の損傷を回避すること、および出血性合併症を回避するため電極が側脳室あるいは側脳室壁を貫通することがないように配慮する。これらを踏まえて穿頭部位を決定する。

## 2. 神経生理学的同定法

神経生理学的同定法では、微小電極記録 (microelectrode recording) と術中試験刺激 (macrostimulation) の2つの方法を併用することが多い。解剖学的同定法により決定された標的座標に向けて微小電極を進めながら細胞外電位記録を行い、電気活動の特徴から標的部位内に電極が入ったことを確認する。最近では数本の微小電極を平行して進める multi-tract microrecording (ベンガン法) が一般的になりつつある (Fig. 3)。ベンガン法を用いると、より詳細に標的部位内のトポグラフィや周辺組織との関係をイメージすることができる。

微小電極記録では、細胞間隙に置いた記録電極と遠隔に置かれた不関電極との間の電位差 (細胞外電位) を測定している。細胞外電位は主に、①細胞体、樹状突起、軸索などを発生源とする活動電位 (action potential) と、②シナプス電位に分けられる。このうち微小電極記録で記録されるのは活動電位である。

記録される活動電位は、単一ニューロンからの活動 (single-unit activity) と複数のニューロンの複合活動 (multi-unit activity) の2つに分けられる。電極の接触面積が小さく (細い)、抵抗が高い電極、すなわち微小電極 (microelectrode) を用いると、single-unit activity を比較的容易に記録できる。反対に、電極の接触面積が広く (太く)、抵抗が小さい電極、すなわち準微小電極 (semimicroelectrode) を用いると、multi-unit activity が主体となる。ただし、これは電極とニューロンの位置関係で微妙に変化し、割合の問題となるので、微小電極でも multi-unit activity は記録されるし、準微小電極でも状況によっては single-unit activity を記録することができる。

脳深部刺激療法で比較的良好に用いられる標的部位である視床下核、淡蒼球内節、視床については、それぞれの部位において記録される電位特性が既に詳しく観察されている。ここでは詳細は省くが、いずれの部位においても、発火頻度や発火パターンの変化、運動感覚に対する反応、あるいは振戦に同期する発火の存在などを参考に、電極位置を類推する。

微小電極記録が終了したら、試験刺激にて刺激効果と副作用の有無を確認し、至適電極留置部位を最終決定する。現在、日本国内で広く用いられている Medtronic 社製の電極は、抵抗値 1.0 M $\Omega$  (1,000 Hz), 10  $\mu$ m の先端部を記録電極とし、電極外筒の先端部分 (長さ 1 mm) を術中試験刺激の刺激電極として用いることができる。

術中試験刺激では、固縮、振戦などの症状が刺激に対し即時的に反応するため、効果を見るよい指標となる。また、刺激の副作用に関しては、視床下核では痙縮や異常感覚、眼球運動障害、視床では痙縮や異常感覚、淡蒼球内節では閃光感覚や痙縮などに注意を払う。

#### IV. フレームベースド定位脳手術

従来から用いられてきたフレームベースド定位脳手術のための装置は、平行操作型、角度操作型、ファントム型、平行 X 線応用型、同心球平行移動型に分類される<sup>16)</sup>。先にも述べたとおり、現在用いられている大多数のフレームは同心球平行移動型に属するものである。実際にわが国で用いられている代表的な定位脳手術装置としては、レクセル型定位装置モデル G, CRW (Cosman-Roberts-Wells) 型定位装置、駒井式定位装置が挙げられる。このうち定位・機能神経外科手術で頻用されているのは前二者である。

ここでは、レクセル型定位装置モデル G を用いたわれわれの施設の定位的脳深部刺激電極挿入・留置術の手技を紹介する。なお、標的座標の決定のための手術支援装置には StealthStation<sup>®</sup> TREON™ neuronavigation system を用い、微小電極記録のデータ集積のためには Framelink v. 4.1 software (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) を用いた。

- 1) 定位脳手術用フレームを頭部に取り付ける。  
最近ではイヤーパーによる外耳道固定は行わずにフレームを固定している。MRI のひずみの問題があるので、装着する際は、フレームの x 軸が頭部水平面に平行かつ顔面正中が中心になるようにし、z 軸が頭部矢状面に平行になるように心掛けるが、多少のズレがあっ

てもソフトウェア上での正中補正が可能であるため、プランニング自体には問題はない。ピンでフレームを固定する際には、トルクレンチで締め具合を確認する。大体 60 cN $\cdot$ m 程度を目安とする。

- 2) 定位脳手術用フレームに MRI 用インジケータを重ねて装着した状態で MRI を撮像する。われわれの施設では T1-Gd と T2 強調像を撮像して適宜使い分けている。撮像し終わったら手術支援システム上で標的部位の座標を計算するため、AC-PC 線と正中を設定し、デジタルアトラスを症例の個々の脳の形状に合わせて重ね合わせる (Fig. 2)。ただし、脳室の拡大した症例などでは、かなり大きな誤差が生じるため、デジタルアトラスの情報は参考程度にするべきである。
- 3) 標的座標と穿頭部位の座標を計算する。直接法と間接法を適宜組み合わせることで標的部位を同定し、適切な角度で標的部位に到達するよう電極の軌道をシミュレートする。なお穿頭部位は、T1-Gd 強調像で直下に脳表静脈や脳溝がないことを確認した上で決定する。電極の軌道はできるだけ脳室および脳室壁を貫通しないようにする。
- 4) 手術体位は、穿頭予定部位をなるべく高く保ち、髄液の流出を防ぐようにする。電極位置の確認には C アームを用いている。レクセル型定位装置には付属の可動式単純写用の定位 X 線装置 (ケー・エックスシリーズ: 朝日レントゲン工業株式会社, 京都) もあるが、微小電極記録がしっかりとできる施設であれば、C アームで十分である。C アームを用いる場合には、頭部固定を厳格に正中位とする意義は少ない。むしろ X 線の入射角がややずれていたほうが左右の電極の区別が付きやすい。
- 5) ドレーピング後、穿頭を開始する。われわれの施設では術中試験刺激の際、透明のドレープを用いて術者からも患者の状態が観察できるようにしている。ドレープにより清潔区域が隔絶されるが、フレームのリング部分だけドレープに小切開を加えて非清潔区域側に出

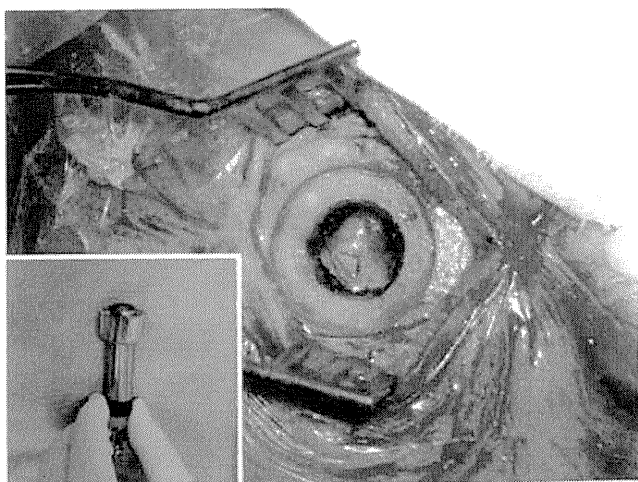


Fig. 4 Dual floor burr hole made using a special drill. Left lower inset: tip of drill.

し、YZ座標は非清潔側にて設定できるようにしている。また、穿頭はdual floorにすることで、頭皮の隆起を目立たないようにしている<sup>29)</sup> (Fig. 4)。髄液流出を最小限にするため、まず穿頭のみ両側とも硬膜を開ける直前まで行ってしまう。

- 6) 硬膜を開け脳表が露出したら、刺入するペンガン法の電極の数と位置に合わせて一辺が2mm程度の皮質切開を加える。標的座標を設定の上、電極カニューレを脳内に挿入する。さらに電極カニューレを通して微小電極を挿入し、記録を行う。
- 7) 標的部位まで電極を進めたところで、Cアームで電極位置を確認する。電極位置が妥当であるかは、フレームリングに取り付けた左右のクロスヘアキットとの位置関係から類推する。ただし、レクセル型用定位X線装置と異なり、Cアームでは正面像での確認は位置をよほど工夫しない限り困難である。透視を使う意義は、神経生理学的方法の結果にて選定されたトラクトに間違いなくDBSリードが入れ替えられたかを確認するためと考えたほうがよい。
- 8) 術中試験刺激を行う。刺激は、微小電極記録に用いた記録装置のリードポイントを刺激用に切り替えて用いることができる。微小電極部にあたる先端10mmを引き抜き、その分

を進めて電極外筒の先端部分に設置されたマクロ電極で定電流刺激を行う。実際の慢性刺激の場合には定電圧刺激を用いるが、おおまかに $1\text{mA}=1\text{V}$ と換算して刺激を行う。ペンガン法を用いている場合は、ワンタッチで刺激する電極を変えられるため、おのおのを比較し、微小電極記録の結果とも合わせて最も適切なDBSリード留置部位を決める。

- 9) 決定した電極トラクトにDBSリードを挿入・留置する。まず入れ替えるべきトラクトの記録電極と電極カニューレのみを抜去してDBSリードと入れ替える。トラクト外に迷入していないかを注意深く透視で観察する。ペンガン法で用いた他の電極カニューレが透視上のよい指標となる。また、これらの電極カニューレが脳を支持してくれるため、シングルのときのように抜去した瞬間に脳がシフトすることもない。
- 10) 適切な部位にDBSリードが留置されたことを確認できたら、バーホールリングの溝の部分で電極を固定しキャップをかぶせる。このときにやや電極が深くなることが多いので、もう一度透視で確認しておいたほうが無難である。リードのもう一端は頭頂後頭部につくった中継点まで皮下を通し、この部の皮下に埋設して一度手術創を閉じる。ここで頭部側の手術は終了とし、その後フレームをはずし、全身麻酔をかけて体位を取り直し、前胸部皮下にパルスジェネレータ (IPG: implantable pulse generator) を埋設する。

## V. フレームレス定位脳手術

近年では、ナビゲーションシステムを用いたイメージガイド手術の発展によって、フレーム固定を必要としない定位・機能神経外科手術システムが登場し、米国を中心に用いられるようになってきた。こうしたシステムは、患者ストレスの軽減や術中タスクの多様化の面から、その有用性に期待がよせられている。



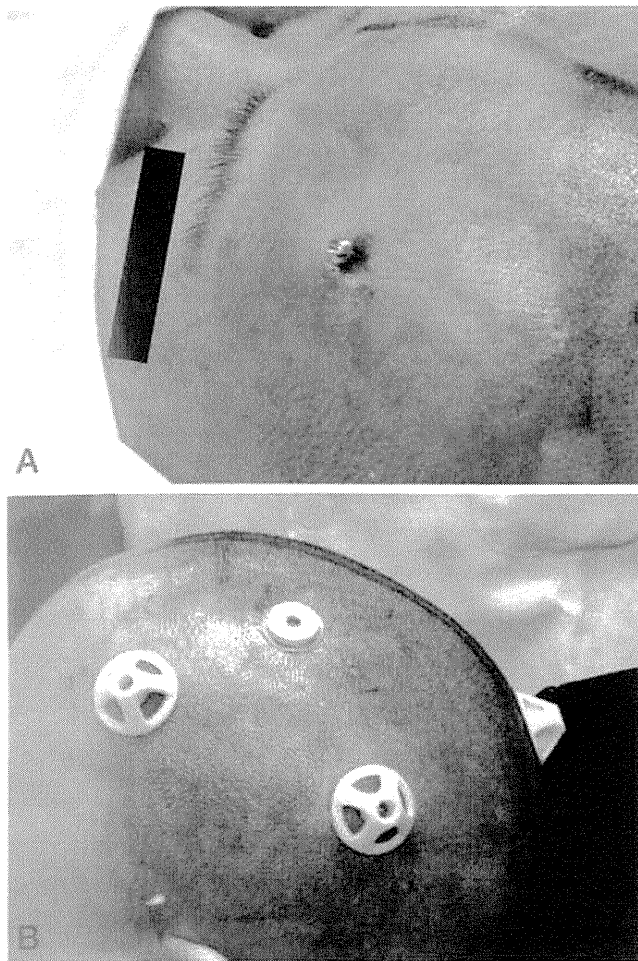


Fig. 5 A: Patient's head with a fiducial. B: Cover for the fiducial.

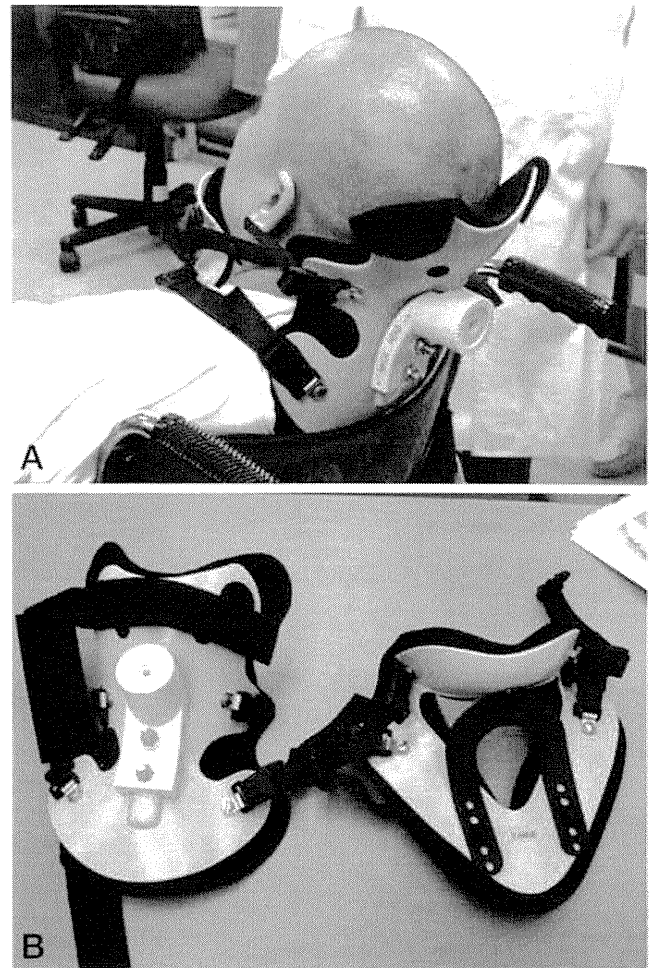


Fig. 6 A: Appearance of passive head rest. B: Parts of the passive head rest. The anterior part of the passive head rest is removable.

### 1. フレームレス定位脳手術の方法

現在、FDAの認可を受け商品化されているフレームレスシステムはNeXframe (Medtronic) とStarFix microTargeting Platform (FHC, Inc., Bowdoin, ME, USA)のみである。ここではNeXframeの使用経験につき記載する。このシステムでは、ディスプレイのデバイス (NeXframe Assembly) を頭蓋穿頭部周囲の骨に固定し、角度操作にて標的部に電極を挿入・留置する。標的座標の計算にはMRIとCT画像を融合して用いる。マーカー (fiducial) を5個程度頭蓋に打ち込み、これを基準にナビゲーションシステム上で標的座標と刺入角度、深さを計算する。具体的な手順を以下に示す。

- 1) 入院後、手術数日前までにまずfiducialを4個以上頭蓋に打ち込む。推奨は5個以上である。Fiducialは、7 mm、10 mm、13 mmのも

のがあり、患者の頭蓋の厚さに応じて使い分ける。

- 2) Fiducialは専用のドライバーにて頭蓋にねじこむが、その際皮膚には局所麻酔を施し、メスにて1~2 mmの切開を加え、直下の骨膜も少しメス先端で切開しておく。位置は必ずしも左右対称にする必要はない。ただし、静脈洞の損傷を警戒し、正中線上は避けるようにする。Fiducialにはカバーを被せて防護しておく (Fig. 5)。
- 3) CTをfiducialの位置がわかるように1~1.5 mmスライスで撮像する。この画像をナビゲーションシステム (StealthStation<sup>®</sup> TREON<sup>™</sup> neuronavigation system) 内の専用プランニングソフト (Framelink v.4.1) 内でMRI画像と融合して標的座標を決定する。

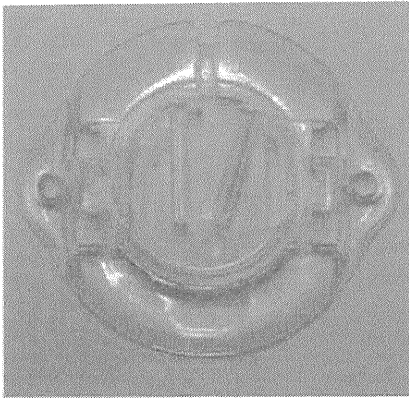


Fig. 7 Appearance of Stimloc.

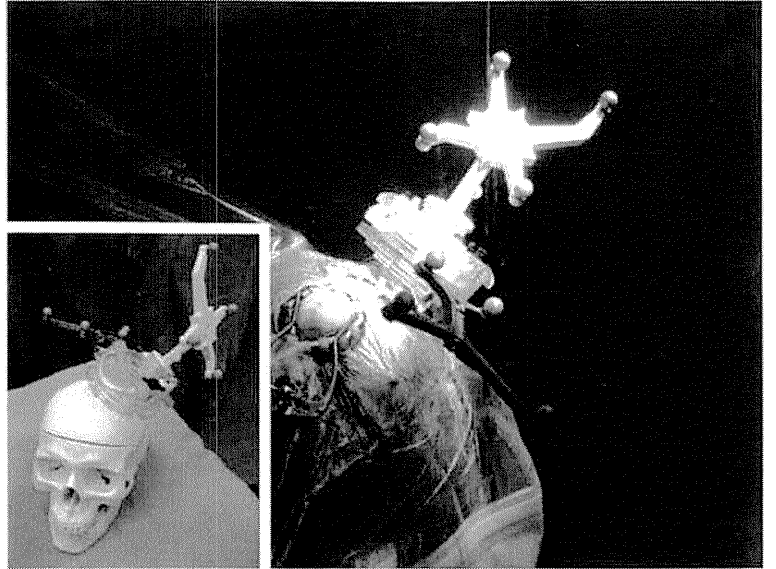


Fig. 8 Tower top on base ring with reference bracket and reference arc.

- 4) プランニングの際は、フレームベースドのときと同様にAC, PCと正中を決定し、直接法と間接法を駆使して標的座標と頭蓋穿頭部位（エントリーポイント）を決定し、それに基づく電極軌道をシミュレーションする。取り込んだCT画像上のfiducialの中心部分を選択し、この位置をstoreすることで実際の位置とプランニングソフト上の座標はリンクするようになる。
- 5) 手術体位はややヘッドアップとして、専用のpassive head restで頸部から後頭部を支える。このhead restはネックカラーと似た構造をしており、前方部分のカラーが取り外し可能となっているため、必要に応じて頸部・頭部に可動性を与えられる（Fig. 6）。穿頭時など患者の体動が危険を及ぼす場合には、カラー固定用のバンドを締め、頸部を強く固定する。
- 6) 体位を固定したら、head-strapを頭部に巻き、ここに取り付けたimage-guided reference frameを基準としてエントリーポイントを決定しておく。決定したエントリーポイントには印を付け、ドレーピングに移る。ドレーピングに際してはCアームの位置を固定し、これを支柱にドレープを張り付けることが多いようである。
- 7) 局所麻酔後、皮膚切開を加える。皮膚切開はフレームベースドのときと比べ、やや大きくなるので、頭壁クリップなどを用いて止血する。穿頭したらStimloc（Medtronic）の外枠をここにネジで固定する。Stimlocは孔が開閉式になっており、簡単な操作でロックすることができるため、電極を固定する際には非常に便利である。このデバイスは、フレームベースド手術においても用いることができる（Fig. 7）。
- 8) 穿頭部周囲の頭蓋にネジでNeXframe base ringを固定する。3カ所ネジでしっかりと固定し、ぐらつきがないかをよく確認したら、tower topをbase ringの上に被せる。さらにreference bracketをナビゲーションカメラの視野に入る方向に取り付け、reference arcを設置する（Fig. 8）。
- 9) プローブを認証した後、fiducialをレジストレーションする。プランニングソフトをセットアップし、標的部位の角度と深さを算定する。Tower topにguidance probeを付けた状態でこの位置に角度を合わせる。つまり、可動性のあるtower top部分を自由に動かして角度と深さを調整し、ナビゲーションシステムが指定した部位に電極を誘導する。

- 10) 角度を合わせたら guidance probe を取り外し、専用の NeXdrive を取り付け、微小電極記録と試験刺激を行う。このドライブは今のところシングルでの使用のみ可能である。適正な位置であることが確認されたら、DBS リードに入れ替える。
- 11) DBS リードは Stimloc で固定し NeXframe を頭蓋から取り外し、皮膚を縫合する。その後はフレームベースのときと同様に、全身麻酔下に IPG を前胸部皮下に埋設し、これに結線して手術を終了する。

以上が NeXframe フレームレス定位脳手術のおおまかな手順である。先述したとおり、フレームベース手術では、複数本の微小電極を平行に挿入するベンガン法が標準的方法として浸透しつつある。しかし、ベンガン法を用いたフレームレスシステムは今のところ普及しておらず、一部独自のシステムを用いた報告があるのみである<sup>2)</sup>。

われわれは、NeXframe フレームレス定位脳手術システムに特殊なアダプターを用いてベンガン用のドライブを取り付け、multi-tract microrecording が可能としたシステム (Fig. 9) を用いて手術を行い、その精度と安全性を検討したので以下に報告する。

## 2. NeXframe フレームレスシステム+ベンガン法の使用経験

本システムの精度を評価するため、従来のレクセル型定位装置と、これに対応したレクセル型用定位 X 線装置を併用し、実際に挿入された電極の留置位置を計測した<sup>3)</sup>。この方法にて求められた電極位置が、本来の留置予定位置とどの程度ずれていたかを計測した。さらに、従来われわれの施設にて行われてきたフレームベースド定位脳手術におけるズレと有意な差があるかを検討した。さらに精度と合わせ、その使用感を総括する。

**対象と方法** 対象は両側の視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS) の施行を予定したパーキンソン病患者 5 例であった。この 5 症例において、10 側の電極挿入・留置術を本システムを用いて行った。症例の内訳は男性 3 例、女性 2 例で、年齢は  $63.2 \pm 5.6$  歳であった。



Fig. 9 Intraoperative view of NeXframe surgery. A: Single-tract recording. B: Multi-tract recording.

NeXframe フレームレス定位脳手術システムに、Ben's Gun multi-tract microrecording device (FHC drive, Frederick Haer Corporation, Brunswick, ME, USA) を用いてベンガン法による記録を試みた。これらに加え、正確な電極の留置位置を同定するため、既存の定位フレームに頭部を固定し、定位 X 線装置を用いて電極位置を計測した。この装置を用いることで、前後左右から単純 X 線写真を一定の入射角で定位的に撮影することが可能であり、三次元座標上で埋め込まれた電極の位置が確認できる (Fig. 10)。

手術数日前にまず fiducial を 6 個、局所麻酔下で患者の頭蓋に埋め込んだ。このマーカーの位置がわかるように撮像した CT 画像と MRI を融合し、この画像上にてプランニングを行った。レクセルフレームは MRI 撮像前に手術室にて患者頭部に取り付けられた。

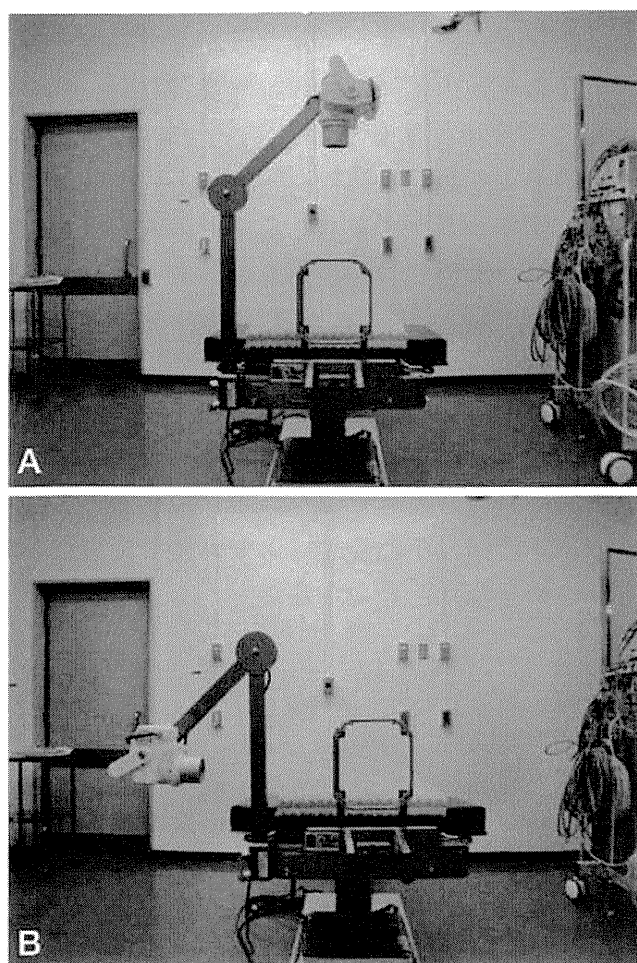


Fig. 10 Stereotactic X-ray system used in this study consisted of a movable X-ray camera. A: Setting of stereotactic X-ray system for evaluation from lateral projection. B: Setting from anteroposterior projections.

一側に3本ずつ微小電極を挿入し記録を行った。微小電極はマイクロドライブの中心部と側方と後方の3カ所を用い、標的部位の座標は中心部の電極に合わせた。微小電極記録は10 mm手前より行った。

DBS リードは model 3387 (Medtronic) を用い、挿入・留置に続いて定位 X 線装置にて前後および側方から座標を確認した。NeXframe を用いたフレームレス手術自体では C アームを用いて電極挿入・留置を行ったが、最終的な位置確認のみ定位 X 線装置にて行った。電極の留置位置は AC-PC 線の中点 (MC point) を基準として x 軸 (側方)、y 軸 (前後)、z 軸 (上下) 上で3次元的に表示し、最終的に確認された電極位置と予定位置とのズレを計算した。

予定位置からのズレは、同時期にわれわれの施設にて通常のフレームベースド定位脳手術を行った症例群 (フレームグループ) と比較した。フレームグループは 20 症例 (40 側) で、フレームレスグループと年齢や脳萎縮の程度、パーキンソン病の重症度に有意差のない症例群であった。有意差の検定には unpaired Student's t-test を用いた。

結果 術中および術後に電極の移動などデバイスに起因する問題が生じた症例はなかった。標的部位は、DBS リードの先端の電極が STN の腹側境界にあたるように設定した。10 本のリードが実際に留置された部位は、正中から側方 (x 軸) に  $12.7 \pm 0.8$  mm, MC から後方 (y 軸) に  $5.6 \pm 1.4$  mm, AC-PC 線の下方 (z 軸) に  $6.3 \pm 1.2$  mm であった。これらの部位と予定位置とのズレは x 軸方向に  $1.3 \pm 0.3$  mm, y 軸方向に  $1.0 \pm 0.9$  mm, z 軸方向に  $0.5 \pm 0.6$  mm であった。またフレームグループ 20 症例 40 側のズレは x 軸方向に  $1.5 \pm 0.9$  mm, y 軸方向に  $1.1 \pm 0.7$  mm, z 軸方向に  $0.8 \pm 0.6$  mm であった。フレームレスグループとフレームグループの間には x 軸、y 軸、z 軸いずれにおいても有意な差は認められなかった。

挿入・留置された DBS リード 10 本中 4 本が中心部の trajectory であった。残りの 6 本中 4 本が側方、2 本が後方の trajectory に埋め込まれた。Multi-tract microrecording はいずれの症例においても円滑に施行でき、記録手技自体には何ら問題はなかった。

しかし電極挿入時には技術的にいくつかの問題があり、それらは術野が非常に狭い点に起因した。複数本の電極カニューレを刺すための大脳皮質領域を凝固するには、本システムで得られる術野は十分といえるものではなかった。特に脳萎縮が高度で術中に髄液が流出し、ブレインシフトが生じている症例では、脳表を視認しつつ十分な領域を凝固するのが困難であった。

術後 UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) を用いて神経学的評価を行い、すべての症例を 6 カ月後まで follow-up することが可能であった。フレームレスグループとフレームグループの間には UPDRS part2, part3 の改善度、L-ドーパ相当投与量の変化に有意な差は認められな