

Conclusion

In conclusion, our study shows that exposure of rats to acute stress leads to a decrease in the expression of DCX in the retrosplenial cortex cells, which may reduce the plasticity potential within the retrosplenial cortex and damage spatial learning and memory functions. Our findings can help in gaining further insights into mechanisms underlying impairment of spatial learning and memory after acute stress exposure in humans.

Acknowledgements

The authors thank Professor T. Ikejima (Shenyang Pharmaceutical University) for proofreading our manuscript.

Conflicts of interest

This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C-20591725) and 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. The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- Bertaina-Anglade V, La Rochelle CD, Scheller DK. Antidepressant properties of rosiglitone in experimental models of depression. *Eur J Pharmacol* 2006; **24**:106–114.
- Hodgson R, Higgins GA, Guthrie DH, Lu SX, Pond AJ, Mullins DE, et al. Comparison of the V1b antagonist, SSR149415, and the CRF1 antagonist, CP-154526, in rodent models of anxiety and depression. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; **86**:431–440.
- Naudon L, Jay TM. Opposite behaviours in the forced swimming test are linked to differences in spatial working memory performances in the rat. *Neuroscience* 2005; **130**:285–293.
- Beiko J, Lander R, Hampson E, Boon F, Cain DP. Contribution of sex differences in the acute stress response to sex differences in water maze performance in the rat. *Behav Brain Res* 2004; **151**:239–253.
- Bruehl-Jungerman E, Davis S, Laroche S. Brain plasticity mechanisms and memory: a party of four. *Neuroscientist* 2007; **13**:492–505.
- Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Computational influence of adult neurogenesis on memory encoding. *Neuron* 2009; **61**:187–202.
- Bloch J, Kaeser M, Sadeghi Y, Rouiller EM, Redmond DE Jr, Brunet JF. Doublecortin-positive cells in the adult primate cerebral cortex and possible role in brain plasticity and development. *J Comp Neurol* 2011; **519**:775–789.
- Nacher J, Pham K, Gil-Fernandez V, McEwen BS. Chronic restraint stress and chronic corticosterone treatment modulate differentially the expression of molecules related to structural plasticity in the adult rat piriform cortex. *Neuroscience* 2004; **126**:503–509.
- Xiong K, Luo DW, Patrylo PR, Luo XG, Struble RG, Clough RW, et al. Doublecortin-expressing cells are present in layer II across the adult guinea pig cerebral cortex: partial colocalization with mature interneuron markers. *Exp Neurol* 2008; **211**:271–282.
- Cai Y, Xiong K, Chu Y, Luo DW, Luo XG, Yuan XY, et al. Doublecortin expression in adult cat and primate cerebral cortex relates to immature neurons that develop into GABAergic subgroups. *Exp Neurol* 2009; **216**:342–356.
- Luzzati F, Bonfanti L, Fasolo A, Peretto P. DCX and PSA-NCAM expression identifies a population of neurons preferentially distributed in associative areas of different pallial derivatives and vertebrate species. *Cereb Cortex* 2009; **19**:1028–1041.
- Maguire EA. The retrosplenial contribution to human navigation: a review of lesion and neuroimaging findings. *Scand J Psychol* 2001; **42**:225–238.
- Garden DL, Massey PV, Caruana DA, Johnson B, Warburton EC, Aggleton JP, et al. Anterior thalamic lesions stop synaptic plasticity in retrosplenial cortex slices: expanding the pathology of diencephalic amnesia. *Brain* 2009; **132**:1847–1857.
- Chen LL, Lin LH, Green EJ, Barnes CA, McNaughton BL. Head-direction cells in the rat posterior cortex. I. Anatomical distribution and behavioral modulation. *Exp Brain Res* 1994; **101**:8–23.
- Vogt BA, Miller MW. Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor, and postsubicular cortices. *J Comp Neurol* 1983; **216**:192–210.
- Cooper BG, Mizumori SJ. Retrosplenial cortex inactivation selectively impairs navigation in darkness. *Neuroreport* 1999; **10**:625–630.
- Cooper BG, Manka TF, Mizumori SJ. Finding your way in the dark: the retrosplenial cortex contributes to spatial memory and navigation without visual cues. *Behav Neurosci* 2001; **115**:1012–1028.
- Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. 'Behavioural despair' in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *Eur J Pharmacol* 1978; **51**:291–294.
- Arunrut T, Alejandro H, Chen M, Cha J, Russo-Neustadt A. Differential behavioral and neurochemical effects of exercise, reboxetine and citalopram with the forced swim test. *Life Sci* 2009; **84**:584–589.
- Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates, compact*. 6th ed. USA: Academic Press Inc.; 2008.
- Schmued LC, Hopkins KJ. Fluoro-Jade B: a high affinity fluorescent marker for the localization of neuronal degeneration. *Brain Res* 2000; **874**:123–130.
- Ichinohe N, Rockland KS. Parvalbumin positive dendrites co-localize with apical dendritic bundles in rat retrosplenial cortex. *Neuroreport* 2002; **13**:757–761.
- Kawaguchi Y, Kubota Y. Correlation of physiological subgroupings of nonpyramidal cells with parvalbumin- and calbindinD28k-immunoreactive neurons in layer V of rat frontal cortex. *J Neurophysiol* 1993; **70**:387–396.
- Nakamura A, Fujiwara S, Ishijima T, Okada S, Nakai Y, Matsumoto I, et al. Neuron differentiation-related genes are up-regulated in the hypothalamus of odorant-inhaling rats subjected to acute restraint stress. *J Agric Food Chem* 2010; **58**:7922–7929.
- Rojas P, Joodmardi E, Perlmann T, Ogren SO. Rapid increase of Nurr1 mRNA expression in limbic and cortical brain structures related to coping with depression-like behavior in mice. *J Neurosci Res* 2010; **88**:2284–2293.

視床知覚中継核の脳深部刺激療法が 幻肢痛と幻肢覚に及ぼす影響

小林 一太／角 光一郎／大高 稔晴／大淵 敏樹／四條 克倫
加納 利和／大島 秀規／深谷 親／山本 隆充／片山 容一

抄 録：【目的】視床知覚中継核 (Vc) の脳深部刺激療法 (DBS) は、幻肢痛に対する治療の選択肢の一つと考えられるが、幻肢痛・幻肢覚の病態ならびに Vc-DBS の効果発現メカニズムには不明な点が多い。そこで術中の微小電極記録・刺激の結果を検討し、幻肢痛の発生と Vc-DBS の効果発現メカニズムを考察した。

【方法】Vc-DBS を行った幻肢痛患者 15 例で、術中刺激により幻肢痛の身体部位に paresthesia が誘発される superposition が得られた。そのうち 7 例で末梢の感覚刺激に応答する受容野と、微小刺激にて paresthesia が誘発される身体部位を調べた。

【結果】視床 Vc 核では、末梢刺激に対して受容野のないニューロンが多数検出され、これらのニューロンは過剰な神経活動を呈していた。この領域を刺激すると、幻肢に相当する身体部位に paresthesia を起こす部位が含まれていた。視床 Vc 核の刺激によって幻肢痛が軽減しても、幻肢覚が変化することは稀であった。

【考察】末梢からの入力 that 失われた後に、投射野に異常な活動が起こることが幻肢痛の一つの機転と考えられる。視床 Vc 核の刺激は末梢からの失われた入力の代替として作用することにより幻肢痛を改善させていると考える。

索引用語：幻視痛；Deep brain stimulation

日本大学附属病院 ニューロモデュレーションセンター

日本大学医学部 脳神経外科学系 神経外科学分野

日本大学医学部 先端医学系 応用システム神経科学分野

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 / Tel.03-3972-8111 / Fax.03-3972-8292

機能的脳神経外科 50 (2011) 192-195

背 景

四肢の切断後にその失われた四肢の感覚が残存することがあり^{8,10)}、幻肢覚 (Phantom sensation) と呼ばれる。

幻肢覚は末梢からの感覚入力 that 失われた後も残存する身体イメージであると考えられている。多くの症例では残存した身体イメージは自然経過によって修正されていき、それとともに幻肢覚も消失していくが、一部の症例では、幻肢覚が残存する。さら

にこうした症例の中には、幻肢覚の残存と共に幻肢部位に難治性の疼痛 (幻肢痛 phantom pain) が出現する。幻肢痛は幻肢覚に伴って存在するので、幻肢痛は幻肢覚に属する性質の一つである。幻肢痛に対し薬物療法をはじめ様々な治療が行われるが奏効する治療がないのが現状である。そうした中で、視床知覚中継核 (Vc) の脳深部刺激療法 (DBS) は、幻肢痛に対する治療の選択肢の一つと考えられる^{5,6,7)} が、幻肢痛・幻肢覚の病態ならびに Vc-DBS の効果発現メカニズムには不明な点が多い。

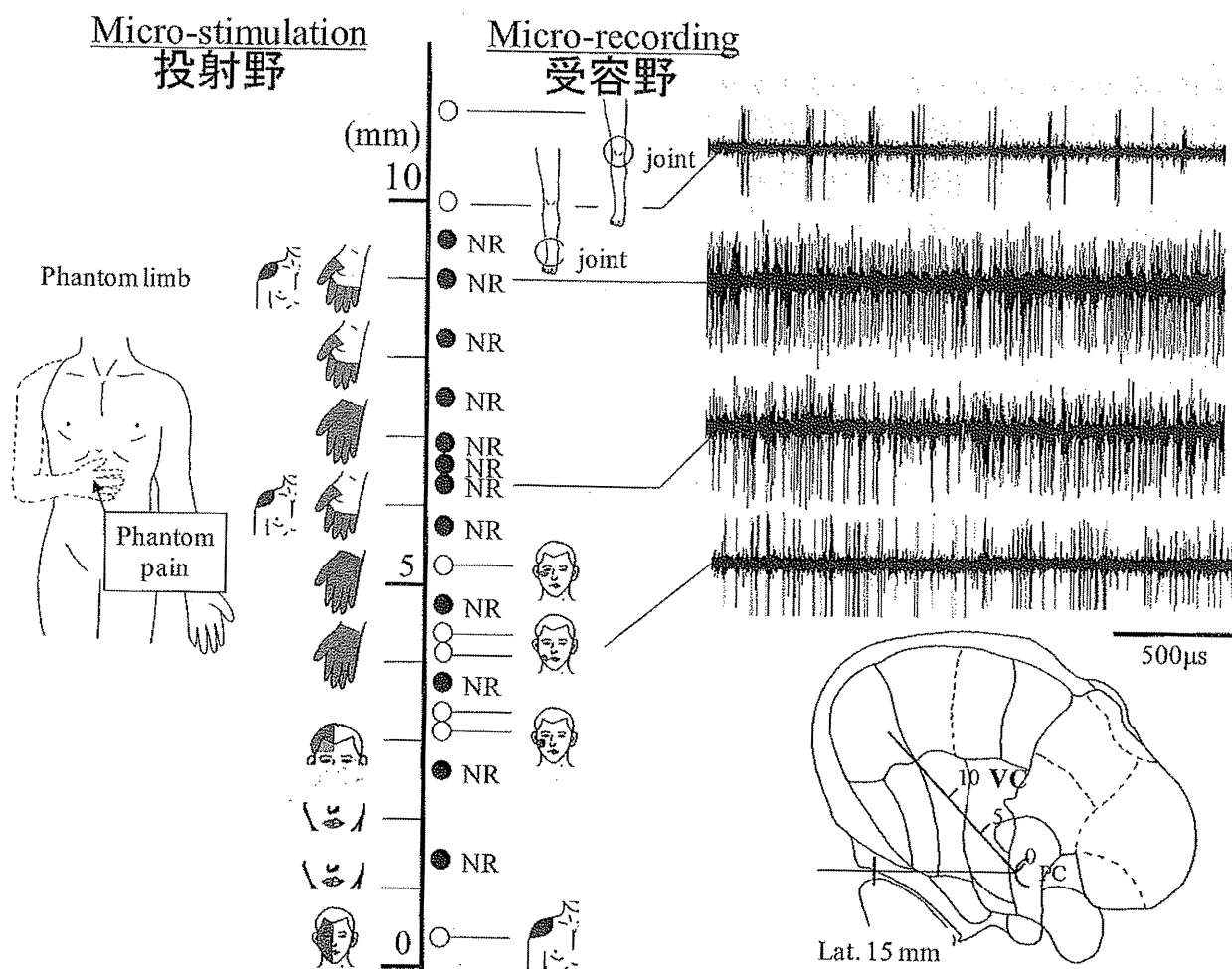


Fig.1 Distribution of the receptive and the projected field along the track.

NR: No response

そこで術中の微小電極記録と、術中刺激の結果ならびに Vc-DBS が幻肢痛と幻肢覚に及ぼす影響を検討し、幻肢痛の発生と Vc-DBS の効果発現メカニズムを考察した。

長期電気刺激によって幻肢覚の telescoping や fading がみられるか評価した。

結 果

(1) マイクロレコーディング、術中刺激による投射野と受容野の同定

15 例全てで、術中刺激により幻肢痛の身体部位に paresthesia が誘発される superposition が得られた。マイクロレコーディングによる受容野の同定が試みられた 7 例では、視床 Vc 核内で以下の所見が観察された (Fig.1)。① 末梢感覚刺激に対して応答しない、つまり受容野を同定できないニューロンが多数検出され、② この領域に電気刺激を与えると、幻肢に相当する身体部位に paresthesia を起こす部位、つまり幻肢の投射野が含まれていた。③ さらに幻肢の投射野の一部では幻肢に隣接する身体部位の受容野

方 法

Vc-DBS を行った幻肢痛患者 15 例では術中 Macro-stimulation にて paresthesia が誘発される領域、すなわち投射野の同定を、これらの症例の中 7 例では微小電極記録で末梢の感覚刺激に反応する (発火頻度に変化する) ニューロンが記録される領域、つまり受容野の同定を試みた。

さらに慢性刺激を行った 12 例については、長期視床 Vc 核刺激による幻肢覚や投射野への影響を捕えるために、DBS 電極による Vc 核への電気刺激により幻肢痛領域に paresthesia が誘発されるかどうかと

が同定された。④ 受容野を同定できないニューロンは過剰な神経活動を呈していた。さらに断端痛を有する症例では、断端痛部位に触覚刺激を与えて allodynia を誘発すると、過剰な神経活動が誘発された。

(2) 慢性刺激による幻肢覚、投射野への影響

視床 Vc 核の慢性刺激を行った 12 例のほとんどの症例で高い疼痛軽減効果を認めた。幻肢覚や投射野への影響は視床 Vc 核の刺激によって幻肢痛が軽減しても、全例で刺激によって幻肢痛の身体部位に paresthesia が誘発された。一方、幻肢覚の telescoping あるいは fading がみられた症例は僅かに 1 例のみであった。

考 察

今回の検討で視床内において受容野を同定できない領域で幻肢の投射野が同定された。この部位には本来、幻肢の受容野が存在していたと推測できる。一方で、この幻肢の投射野の一部には幻肢に隣接する身体部位の受容野が認めようになっており²⁾、受容野と投射野の不一致が観察された。これは Vc 核内の受容野の不完全なリモデリングを示唆している。一方、幻肢や幻肢痛における一次体性感覚領野では受容野分布の再構成が起き、幻肢の部分に相当する受容野にその隣接身体部位の受容野分布が進入している^{1,3,4)}と考えられており、類似した現象が、視床内にも生じていると言える。

過剰な神経活動が断端痛部位で allodynia の誘発とともに観察されたことは、こうした活動が痛みの発生機転に関連していると考えられ、受容野の同定できない領域で観察された同様の過剰な活動が幻肢痛の病態にも関与していると示唆される。加えて、この過剰な活動が、末梢からの感覚入力代替となり、皮質、視床の再構成を促進させず、身体イメージの修正を不完全なままにしているのかもしれない。一方、Vc-DBS は痛みに関連していると考えられるこの過剰活動に何らかの影響を与え、痛みを軽減させていると推測することができる。

慢性刺激による結果では、Vc-DBS による慢性刺激を行っても、幻肢覚のリモデリングを促進させる

作用はないことを示唆している。

Ramachandran の鏡⁹⁾に代表される幻肢痛に対する鏡療法は、鏡に映った健常手の反転像が幻肢に重なるようにし、これを患者が視覚的に観察し、幻肢をあたかも随意的に動かすことができるように感じる(運動感覚の獲得)ことで幻肢痛が軽減する治療法である。この治療はさらに幻肢痛の改善のみならず telescoping および fading 現象をも引き起こすと考えられている。すなわち、中枢神経系のリモデリングの促進作用を有すると考えられる。一方で、Vc-DBS では幻肢覚の telescoping あるいは fading 現象を引き起こすことは少ない。つまり、鏡療法と Vc-DBS はともに失われた感覚入力の代替としてそれぞれ視覚情報、電気刺激による paresthesia を与えるが、一方はリモデリングを促進、他方は促進させない。こうした違いから Vc-DBS の幻肢覚への作用を考えると、電気刺激が、末梢からの感覚入力の代替となることでリモデリングを促進させず、幻肢覚に影響を与えないのではないかと推定される。

結 語

今回得られた結果から、幻肢痛の発生と Vc-DBS の効果発現メカニズムをまとめると次のように推測することができる。視床 Vc 核の過剰な活動は、幻肢痛の発生に関与しており、視床 Vc 核刺激は末梢からの失われた感覚入力の代替として作用し、幻肢痛を改善させている。一方で感覚入力の代替として作用するため、リモデリングを促進させず幻肢覚を消失させないのではないかと考える。

文 献

- 1) Birbaumer N et al: Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 17: 5503-5508, 1997.
- 2) Davis KD et al: Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature* 391: 385-387, 1998.
- 3) Flor H et al: Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375: 482-484, 1995.
- 4) Flor H et al: Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 119: 205-212, 1998.

- 5) Hosobuchi Y et al: Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. Arch Neurol 29: 158-161, 1973.
- 6) Katayama Y et al: Motor cortex stimulation for phantom limb pain: comprehensive therapy with spinal cord and thalamic stimulation. Stereotact Funct Neurosurg 77: 159-162, 2001.
- 7) Mazars GJ: Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. Surg Neurol 4: 93-95, 1975.
- 8) Melzack R: Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. Trends Neurosci 13: 88-92, 1990.
- 9) Ramachandran VS et al: Touching the phantom limb. Nature 377: 489-490, 1995.
- 10) Sherman RA et al: Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey. Pain 18: 83-95, 1984.

The effect of thalamic sensory relay nucleus stimulation on phantom limb pain and phantom sensation

Kazutaka Kobayashi / Koichiro Sumi / Toshiharu Otake / Toshiki Obuchi / Katzunori Shijyo
Toshikazu Kano / Hideki Oshima / Chikashi Fukaya / Takamitsu Yamamoto / Yoichi Katayama

Neuromodulation Center, Nihon University Hospital

Division of Neurosurgery, Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science, Nihon University School of Medicine

Abstract: *Background;* To investigate the mechanism of phantom limb pain and chronic Vc stimulation therapy for phantom limb pain, we examined particularly reorganization in the thalamic Vc nucleus.

Patients and Methods; The subjects included 15 patients with phantom limb pain underwent thalamic Vc nucleus deep brain stimulation.

Results; Pain-related activity was recorded in the thalamic Vc nucleus in a case with allodynia. Reorganization of receptive field representation has been shown within the thalamic Vc nucleus. The deafferented area of the thalamus is invaded by adjacent areas in receptive field representation, as evaluated by microelectrode recording. Long-term satisfactory pain control was achieved most patients underwent Vc stimulation. No change in the phantom limb sensation was felt in the most patients, while their phantom limb pains were improved.

Conclusion; We found that chronic thalamic Vc stimulation can reverse the invasion when pain is successfully controlled. The effects of stimulation on pain have been accounted for by inhibition of pathways mediating noxious information. However, restoration of the original receptive field representation may better explain the therapeutic effects of stimulation

Keywords: Phantom pain; Deep brain stimulation

受付：2011年11月30日

脳深部刺激療法 (Deep brain stimulation)

深谷 親 山本 隆充 片山 容一

脳深部刺激療法とそのデバイスの基本

神経系に持続的に電気刺激を加えたり薬物を注入し、その機能を制御・修正して疾病の治療を行う領域を最近では neuromodulation と呼ぶ。脳深部刺激療法 (DBS: deep brain stimulation) は脊髄刺激療法とともに neuromodulation の中核をなす治療であり、本邦では主に不随意運動症の治療法として普及している。

現在、DBS が有効な疾患として知られているのは、不随意運動症では、パーキンソン病、本態性振戦、ジストニアやある種の脳血管障害後不随意運動症である、不随意運動

以外にも神経障害性疼痛を中心とした難治性疼痛に有効なことが知られている。最近ではあまり行われなくなったが、かつては遷延性意識障害あるいは最小意識状態 (MCS: minimally consciousness state) の治療法として用いられ、ある程度の効果を上げることが示されている^{1,2)}。その他、諸外国では、Tourette 症候群、強迫性障害、うつ、神経性食欲不振症、肥満、認知症、薬物依存、群発性頭痛、てんかんなどの治療法としての臨床研究も進められている。

DBS では、視床や大脳基底核などの脳深部に細くて柔軟な電極を挿入・留置し、持続的に電気刺激を行う (図 1)。このために用いられる主なデバイスは、脳深部刺激電極

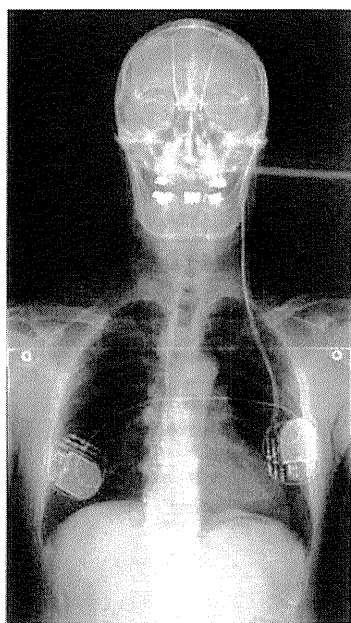


図 1 DBS 施行症例の単純 X 線像

DBS では、視床や大脳基底核などの脳深部に細い電極を挿入・留置し持続的に電気刺激して、異常をきたした脳の機能を制御・修正して疾病の治療を行う。

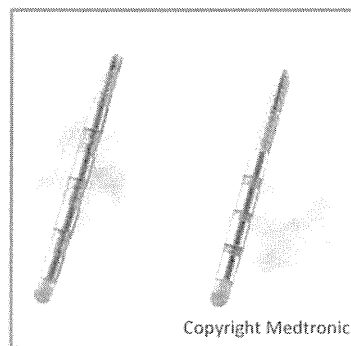


図 2 DBS 電極リード先端の外観

電極リードは、直径 1.27 mm で長さ 1.5 mm の電極が 1.5 mm もしくは 0.5 mm 間隔で 4 個ついている。

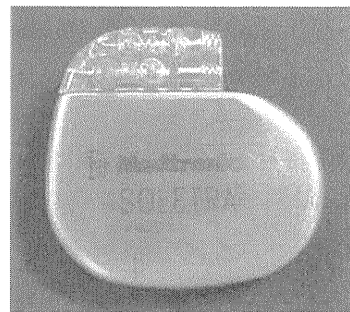


図 3 IPG の外観

現在用いられているのはソレトラといわれるタイプで、心臓ペースメーカーによく似た機構の 49 g の装置である。

ふかや ちかし 日本大学附属病院/ニューロモデュレーションセンター、日本大学准教授/応用システム神経科学
やまもと たかみつ 同 教授
かたやま よういち 日本大学教授/脳神経外科

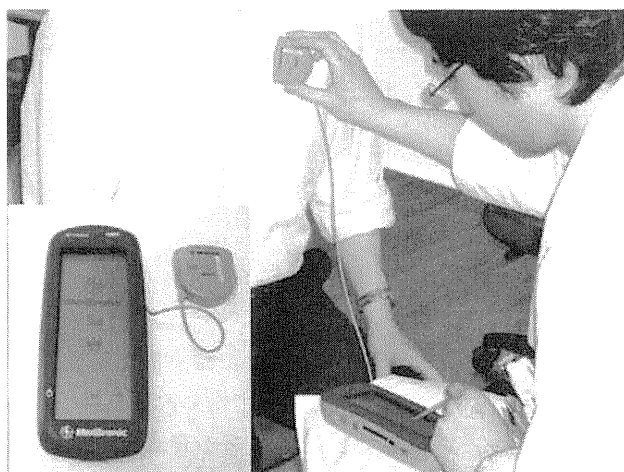


図 4

刺激条件の変更にはエヌビジョンという医師用プログラマーを用いる。変更は、エヌビジョンのプログラミングヘッドを着衣の上から IPG に当て容易に行うことができる。

リードと完全埋設型刺激発生装置 (IPG: implantable pulse generator) である。電極リードは、直径 1.27 mm で長さ 1.5 mm の電極が 1.5 mm もしくは 0.5 mm 間隔で 4 個ついている (図 2)。電極を挿入する際には電極リードには内筒が入っているためある程度の固さがあるが、脳内へ挿入後内筒を抜去すると電極リードは柔軟となり、多少脳の動きがあっても脳に傷害を与えることはない。

IPG は心臓ペースメーカーによく似た機構の 49 g の装置である (図 3)。リチウム電池を内蔵しており、電池の寿命は通常の刺激条件なら 3~5 年程度である。電池がなくなったら、IPG を交換するための局所麻酔下での簡単な手術が必要となる。

DBS の優れた点は、デバイスをすべて埋設した後も、エヌビジョンというプログラマーを用いて、スイッチのオン・オフを切り替えたり、刺激条件の調整を行うことができる点である。つまり、「可逆性」「調節性」という特徴が DBS にはあるため、予期せぬ副作用の出現や、病気の進行に適切に対応することができる。

また、可逆性があるため、状況によっては、効果がまだ定かではない疾患に対する新たな治療法として「試す」ということさえも可能となる。このため、DBS は様々な機能的神経疾患の治療法として発展を続けている。

刺激調整のためのデバイスと方法

刺激条件の変更にはエヌビジョンという医師用プログラマーを用いる。変更は、エヌビジョンのプログラミングヘッ

ドを着衣の上から IPG に当て容易に行うことができる (図 4)。刺激法は大きく単極刺激と双極刺激に分けられる。陰極に設定した部分が主たる刺激点となるが、電極リード 4 極のうち一つを陰極とし IPG を陽極とするのが単極刺激、4 極の電極の中に陰極と陽極の両方を設定するのが双極刺激となる。

単極刺激では刺激強度に依存して広い範囲を刺激でき、双極刺激では刺激強度を上げるとその電極間での電荷密度を上げることはできるが刺激範囲はあまり広がらないという特性をもつ。陰極、陽極は複数個の設定が可能であるため非常にたくさんのバリエーションがある。

刺激のオン・オフ、刺激強度、刺激持続時間、刺激頻度などもエヌビジョンを用いて容易に変更可能である。一般に、神経組織に損傷を与える危険性がある電荷密度は $30 \mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{フェーズ}$ とされており、安全域を超えた刺激が加わる場合、エヌビジョンには警告が現れるようになっていいる。しかし、医師は警告を解除し、これを超えた刺激パラメータを設定することも可能である³⁾。したがって、調整には十分な知識をもってあたらなければならない。

刺激強度は 0~10.5 V まで設定可能だが、3.7 V 以上になると出力コンデンサを 2 個用いる必要が生じるため電池の消耗は著しく早くなる。3.6 V と 3.7 V では電池消耗は 2 倍近い違いとなるため、通常は 3.6 V 以下を治療刺激域としている。

刺激持続時間は一発のパルスの幅のことで、既存のシステムでは 60~450 μsecond まで変更が可能である。先に述べたような理由で 3.7 V 以上の刺激強度が必要となった場合には、パルス幅を上げて対応することが多い。ジストニアのように当初から高い刺激電気量が必要となることが予想される場合などには、はじめからパルス幅の広い刺激を用いることもある。ただし、長いパルス幅では治療効果が得られる閾値と刺激副作用が出現する閾値との選択性が悪くなる。

刺激頻度は 2~185 Hz まで選択可能であるが、ほとんどの場合 130 Hz 以上の高頻度刺激を用いて刺激を行う。最近注目されている脚橋被蓋核の刺激には低頻度の刺激が用いられるがこれは例外的である。高頻度刺激が抑制性に、低頻度刺激が興奮性に働くのか否かは未だ議論の分かれる

ところである。振戦には、より高頻度の刺激が有効な場合が多く、逆に低頻度の刺激では症状の増悪をみる。また、刺激副作用が出現した場合には、刺激頻度を上げることによりフォーカスを絞って対応することができる場合もある。

DBS のメカニズム

DBS の刺激条件は、特殊な例外を除けば高頻度刺激を用いる。高頻度刺激では破壊と近似した効果が得られることから、基本的には機能抑制にあると考えられてきた。このため DBS のもつ効果は可逆性のある破壊効果と解釈され、「機能的破壊」などと表現されてきた。実際に術中のマイクロレコーディング時、高頻度刺激にて発火頻度が低下することを観察した報告もある⁴⁾。

しかし、逆に高頻度刺激によって活動性が高まったということを裏付ける研究も散見される。こうした興奮仮説はマイクロレコーディングや PET の結果に基づき、とくに efferent axon が activate されるということを示している。Hashimoto ら⁵⁾はサルの上野核(STN)の高頻度刺激を行い、淡蒼球内節(GPi)ニューロンの発火頻度が上昇することを観察している。また、Hershey ら⁶⁾は PET study にて STN-DBS 中に淡蒼球の活動が上昇していることを確認している。

一方、発火頻度のみから DBS の効果発現機序を理解するには無理があり、興奮説・抑制説という考え方自体に警鐘をならす意見もある。Tang ら⁷⁾の報告では、症候学的には対極にあるパーキンソン病とハンチントン舞踏病の淡蒼球の発火頻度には差はなかったが、発火パターンに違いがあったということが示されている。

さらに、こうした異常な発火パターンを DBS が修正するという仮説がヒトあるいはラットを用いた実験にて示されている。Local field potential を用いた検討で、Brown ら⁸⁾は STN の高頻度刺激が pallidal beta oscillation を減らし、異常な発火パターンを正常化すると報告している。以上から、不随意運動症に関連した異常な脳深部の発火パターンに高頻度刺激が override してこれを修正するという「発火パターン仮説」あるいは「ニューロモデュレーション仮説」とでもいべき考えが、DBS の作用機序を説明する上で今後重要になってくると考えられる。

DBS デバイス植え込み後の注意点

IPG は磁場の影響を受けるため、植え込み後には注意しなくてはならない点がいくつかある。基本的な取り扱いとは心臓ペースメーカーと同様である。強い磁場の発生する、溶鉱炉、発電施設、レーダー基地、変電所などへの立ち入りは控えるように指導する⁹⁾。また、ジアテルミーというマイクロ波による温熱治療を受けると過剰な電流が流れ、重篤な副作用が発生する可能性があるので注意する。

実際には、これら以外にも DBS システムが影響を受ける可能性のあるものは多数存在する。日常比較的遭遇しやすいものとしては、電気メス、MRI、携帯電話、パチンコなどがあげられる。ただし、これらに関しては、いくつかの注意点を守れば大きな危険はない。

IPG 植え込み症例が何らかの手術を受けることになり電気メスの使用が必要となった場合には、できるだけバイポーラを使用してもらうようにする。どうしてもモノポーラが必要という場合には、対極板と電気メスの間に DBS のデバイスが入らないように設定して使用すれば大きな危険はない。

MRI は、DBS 用の IPG なら実際には撮像してもほとんど問題は生じないようである。製造元のメドトロニック社は取り決められたシークエンス内での撮像を推奨しているが⁹⁾、これではほとんど実用に耐えられない。刺激の設定を 0 V にしてスイッチをオフにした状態で撮れば大きな問題が生じることは稀だが、製造元で認められていないシークエンスでの撮像は個々の担当医師の責任において行うということになる。

携帯電話は 22 cm 以上離すというのが一応の推奨である。実際的には、胸ポケットには携帯電話は入れないようにとだけアドバイスしている。パチンコに関しては様々な装置が製造されており把握しきれないが、基本的には行かないようにとアドバイスするのが賢明であろう。とくにパーキンソン病症例では治療副作用によるギャンブラーのため、パチンコ屋に頻回に出入りしていることがあり注意が必要である。

さらに、家電についても昨今様々なものが製造販売されており、DBS システムに影響を与える可能性のあるものが多数存在すると考えられる。しかし、影響を受けた場合

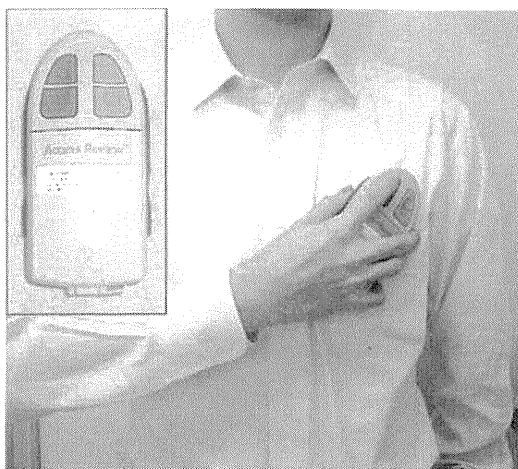


図 5 アクセスレビューの外観

アクセスレビューという患者用プログラマーを用いて患者さん自身がオン・オフの状態を確認し、切れていた場合にはオンにすることも可能である。

にもほとんどはスイッチのオン・オフが入れ替わる程度である。過剰な電流が流れ神経損傷がおこるということは極めて少ない。したがって、あまり厳格に日常生活を規制してしまうのも不適切と考えられる。緊急時には、アクセスレビューという患者用のプログラマーを用いて患者さん自身がオン・オフの状態を確認し、切れていた場合にはオンにすることも可能である(図5)。厳格な生活制限よりもアクセスレビューの取り扱いに習熟するよう患者教育をすることの方が重要と考えられる。

以上に加え、もう一点重要なことは、IPG埋設症例の死亡時の対応である。そのまま火葬すると小爆発を生じるため、火葬前にIPGを摘出することを製造元のメドトロニック社は推奨している⁹⁾。しかし、実際に摘出するのは状況によっては容易ではない。現実的な対応としては、小爆発が生じる可能性があるのは800℃以上のため600℃以下で火葬するという方法であり、心臓ペースメーカーと同様の対応を業者に依頼すれば問題ないことがほとんどである。

今後の展望

脊髄刺激ではすでに実用化されている充電可能なIPGのDBSへの導入が望まれる。ただし、現在実用化されて

いる脊髄刺激用のものでも電池の劣化が生じるため、使用期間が10年を超えるとやはりIPG自体の交換が必要となる。症例によっては非常に強い刺激を必要とする脊髄刺激に比べると、DBSが受ける恩恵は少ないかもしれない。

もう一つ望まれる重要な機能は、神経機能をセンシングし、フィードバックあるいはフィードフォワードして刺激条件を変更できる機能であろう。基底核や視床のニューロンは、その活動パターンを極めて迅速に変化させる。DBSが優れた時間的調節性を生かし、さらにその機能を合理化するためには、こうした神経活動のダイナミックな変化に対応する必要がある。脳内シグナルをデコードし、センシングして刺激システムを制御するというプロセスが可能となれば、従来よりも生理的で、よりダイナミックなニューロモデュレーション療法が可能となろう。さらに、一定期間施行されたDBSが神経ネットワークに長期可塑性を誘導するのではないかという推察も最近ではなされており、DBSを中枢神経可塑性誘導型BMI(Brain Machine Interface)と捉える見方もある。

文 献

- 1) Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature*. 2007; 448: 600-3.
- 2) Yamamoto T, Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychol Rehab*. 2005; 15: 406-13.
- 3) 杉山憲嗣. 脳脊髄刺激装置の詳細—大脳皮質・脳深部刺激装置と刺激電極、求心路遮断痛の診断と治療、ペインクリニック、2008; 29 別冊: S160-8.
- 4) Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, et al. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol*. 2000; 84: 570-4.
- 5) Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci*. 2003; 23: 1916-23.
- 6) Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, et al. Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology*. 2003; 23: 816-21.
- 7) Tang JK, Moro E, Lozano AM, et al. Firing rates of pallidal neurons are similar in Huntington's and Parkinson's disease patients. *Exp Brain Res*. 2005; 166: 230-6.
- 8) Brown P, Mazzone P, Oliviero A, et al. Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2004; 188: 480-90.
- 9) メドトロニック. 脳深部刺激療法(DBS)用植込み型脳深部刺激装置及び患者用プログラマー医師用取り扱い説明書(NEU02A-752). 2001.

新たな脊髄刺激装置を用いた疼痛治療

山本 隆 充¹⁾

大 淵 敏 樹²⁾ 加 納 利 和²⁾

小 林 一 太²⁾ 大 島 秀 規²⁾

深 谷 親¹⁾ 片 山 容 一²⁾

¹⁾ 日本大学医学部先端医学系応用システム
神経科学分野

²⁾ 日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野

要 旨

新しく開発された刺激装置では、2本の8極刺激電極を用いることによって、16極の刺激点を自由に選択することが可能となった。また、2本の電極を平行に脊髄硬膜外に留置することによって、dual-lead SCSが可能となり、縦方向のみならず横方向の刺激も可能となった。さらに、複数の刺激点を選択することによって、疼痛部位に局限した paresthesia を誘発するのが容易となった。1本で8極の電極を用いると、頸髄の上位から下位をカバーすることが可能で、電極の留置方法によって、上肢、下肢、体幹に加えて顔面を含む広範囲に脊髄刺激による paresthesia を誘発することが可能となった。これらの新しい脊髄刺激装置を用いることによって、脊髄刺激療法が新たな展開を迎えている。

(ペインクリニック 32: 911-919, 2011)

キーワード：脊髄刺激、刺激装置、刺激電極

はじめに

脊髄刺激は、経皮的に脊髄硬膜外腔に刺激電極を挿入することが可能であるので、脳深部刺激^{1,2)}や大脳皮質運動野刺激^{3,4)}と比較して、容易に試験刺激を行うことができる利点がある。

〈Seminar〉

New spinal cord stimulation system for the treatment of intractable pain

Takamitsu Yamamoto, et al

Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science and Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

脊髄刺激では、疼痛部に刺激による paresthesia を誘発し、非疼痛部には paresthesia を誘発しないように電極を留置するのが最良の方法である⁵⁾。しかし、これを達成するためには、脊髄硬膜外に留置した1本の刺激電極を用いる方法では限界があった。最近の脊髄刺激療法の進歩において特筆すべきは、dual-lead stimulation system の開発である^{6,7)}。これまでの脊髄刺激装置 (アイトレル 3[®]) では、4極の刺激電極 (quad 電極) を1本接続し、最高で4カ所の刺激点を選択することのみが可能であった。

最近になって本邦でも使用可能となった脊髄刺激装置では、1個の刺激装置に2本の電極を

接続することが可能となった。シナジー® 刺激装置 (Synergy®) では、1 本で 4 カ所の刺激点を持つ電極 (quad 電極) を 2 本接続することによって、合計 8 カ所の刺激点を自由に選択することができるようになった。また、陽極と陰極を選択すれば、2 本の電極間での刺激も可能となった。これまでは、電極の挿入方向に一致した縦方向の刺激のみが可能であったが、2 本の電極を平行に挿入することによって、横方向の通電も可能となった。さらに、これまでは不可能であった多数の刺激部位の組み合わせパターンを、疼痛治療に応用することが可能となった。最新のプライムアドバンスト® 刺激装置 (PrimeAdvanced®, メドトロニック) やイオンミニ刺激装置 (Eon Mini™, セント・ジュード・メディカル) を用いて、1 本で 8 カ所の刺激点を持つ電極を 2 本接続することによって、合計 16 カ所の刺激点を自由に選択することができるようになった。さらに、椎弓切除を行って脊髄硬膜外に留置する電極も新しいタイプのものが多数開発され、充電式の脊髄刺激装置も利用可能となっている。

本稿では、これらの最新の脊髄刺激装置を用いた疼痛に対する新たな脊髄刺激療法について紹介したい。

1. 脊髄刺激システムの進歩

1) アイトレル型とエクストレル型

体外から有線で刺激パルスを送るシステムが変わって、1970 年代になって体外のパルスジェネレータによって発生させたパルスを、経皮的に脊髄硬膜外の電極に高周波伝送する刺激システム (エクストレル型) が開発され、慢性刺激が可能となった。これは、脊髄硬膜外の電極を前胸壁皮下あるいは腹壁皮下に植え込んだレシーバー (トランスミッター) に結線し、体外のパルスジェネレータのアンテナをレシーバーが埋設してある部分の皮膚上にテープで固定して、経皮的な刺激を行う方法である。その後、バッテリー内蔵型の刺激装置 (アイトレル型) が開発され、現在ではアイトレル型の刺激

装置のみが使用されている。この方法では、刺激のシステム全体が完全に体内植え込み型となっており、イメージ的には心臓ペースメーカーの刺激電極が、脊髄硬膜外に存在するような形になる。

2) 脊髄刺激電極と刺激装置の変化

約 30 年前に本邦に導入された脊髄刺激電極は、1 本の刺激電極の先端に 1 カ所の刺激点があるもの (PISCES®, Sigma) で、これをエクストレル型の刺激装置に 2 本結線して、それぞれの刺激点と刺激装置の間で単極刺激を行うか、2 本の電極をそれぞれ陰極と陽極にして双極刺激を行うものであった。このような限られた刺激点を用いて、疼痛部位に一致した paresthesia を誘発し、非疼痛部に paresthesia を誘発しないようにするのは困難なことが多かった。さらに、この電極は腰が弱く、最適の留置部位から電極が移動してしまうことも大きな問題であった。その後、腰のしっかりした 4 連の quad 電極が使用可能となり、留置電極の位置移動の問題は解決されたが、電極の方向に沿った刺激しかできないことが、脊髄刺激の効果を十分に発揮できない要因となっていた。

新しく開発された刺激装置 (Synergy® 刺激装置) では、2 本の 4 極刺激電極 (quad 電極) を用いた dual-lead spinal cord stimulation (dual-lead SCS) が可能となり、電極間の刺激あるいは複数の刺激点を選択することによって、疼痛部位に局限した paresthesia を誘発するのが容易となった。また、最新の刺激装置では、2 本の 8 極刺激電極を用いた dual-lead SCS が可能で、合計 16 カ所の刺激点を選択することができるようになった。また、留置後の電極の移動もほとんど認めない (図 1)。

3) 最新の dual-lead SCS システム

16 極の dual-lead SCS が可能な脊髄刺激装置で、現在、本邦で使用可能なものは、プライムアドバンスト® (PrimeAdvanced®) 刺激装置とイオンミニ™ (Eon Mini™) 刺激装置がある。本稿では、われわれの施設で多くの使用

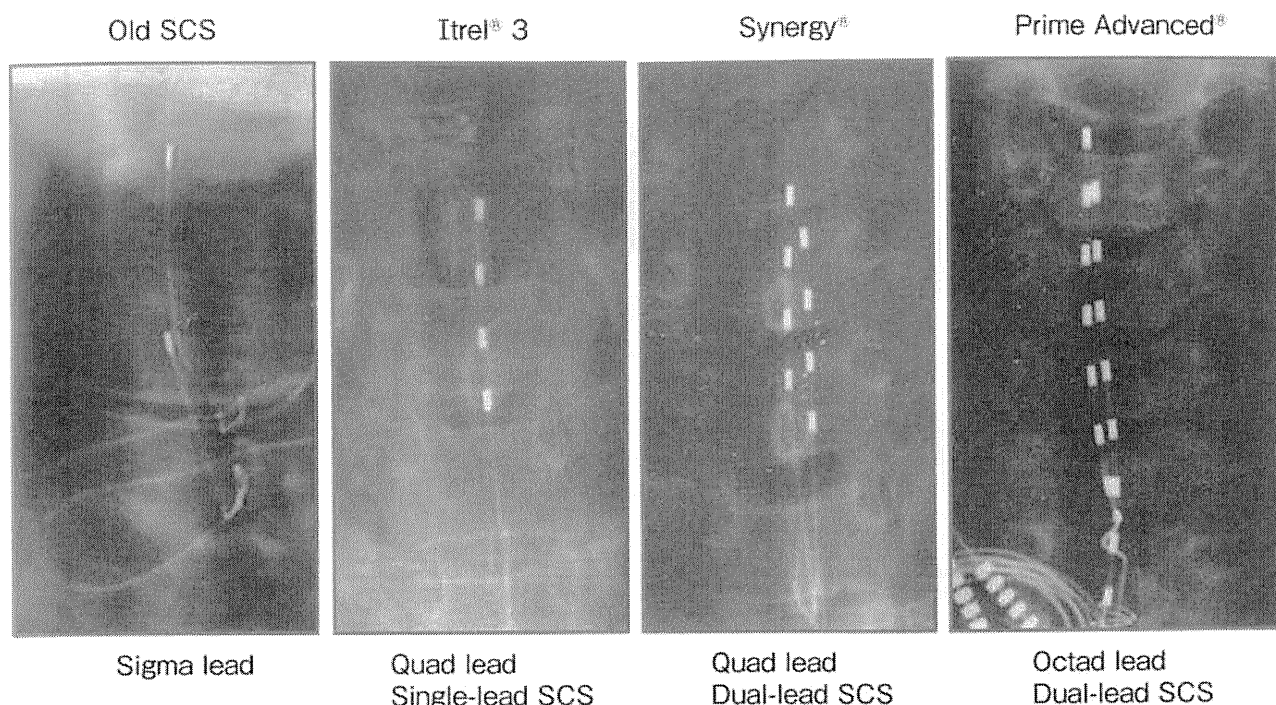


図1 脊髄刺激システムの変化

経験のあるプライムアドバンスト® 刺激装置について紹介する。

プライムアドバンスト® システムの特徴は、16 極の刺激ができることに加えて、多彩なプログラミング機能を用いることができる点にある。シナジーシステムでは4 極の電極が2 本で合計8 極の刺激であったが、プライムアドバンスト® システムでは8 極の電極が2 本で合計16 極の刺激が可能となった。

プログラミング機能としては、シナジーシステムではチャンネル1 とチャンネル2 を設定することが可能で、それぞれのチャンネルで8 極から刺激点の選択（陽極と陰極の複数の選択が可能）、刺激幅、刺激強度を選択することができるが、周波数だけはチャンネル1 とチャンネル2 で同一の設定となる。

一方、プライムアドバンスト® システムでは、チャンネル1 ～チャンネル4 まで、それぞれのチャンネルで16 極から刺激点の選択（陽極と陰極の複数の選択が可能）、刺激幅、刺激強度を選択することができるが、周波数だけはチャンネル1 ～チャンネル4 で同一の設定となる。また、このチャンネル1 ～チャンネル4 の設定をグループ A とすると、刺激をグループ A に

指定することによって、設定したチャンネル1 ～チャンネル4 までの刺激を行うことができる。さらに、同様にグループ A からグループ Z まで26 種類のグループを設定することができる。26 種類全部を設定することはないが、post-stroke pain で広範囲に疼痛を認める症例では、大変に有用である。また、坐位、立位、臥位などで刺激強度が変わる場合にも、それぞれの最適な刺激条件を設定しておくことができる（図2）。

2. Dual-lead SCS の実際

1) シナジー® 刺激装置を用いた dual-lead の留置方法

Dual-lead の留置部については、

① 右上肢の激しい疼痛を訴える post-stroke pain の症例では、頸胸椎移行部の正中中部と右寄りに、平行に2 本の電極を挿入し、選択的に右上肢の疼痛部に paresthesia を誘発することができた（図3a）。

② 両下腰痛を訴える failed-back pain の症例では、下位胸椎部に2 本の電極を挿入し、両下肢の疼痛部に paresthesia を誘発することがで

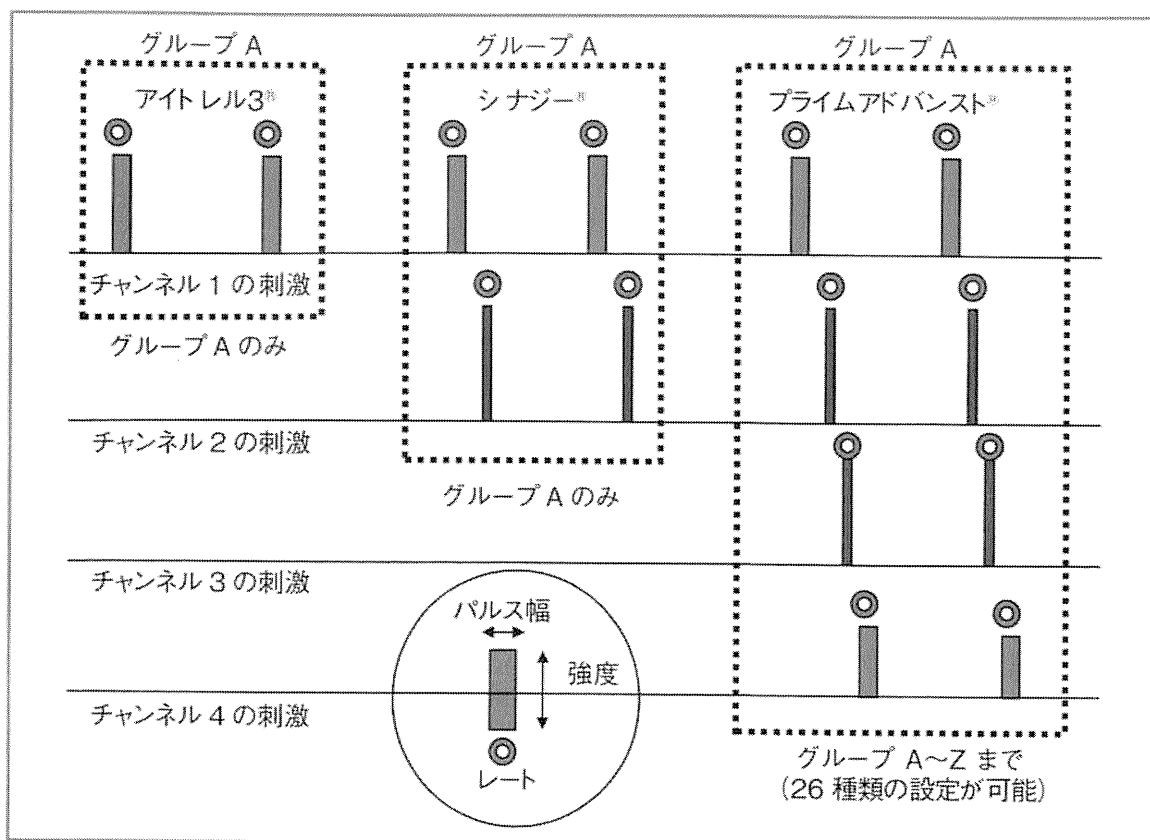


図2 各種脊髄刺激装置におけるプログラミングの特徴

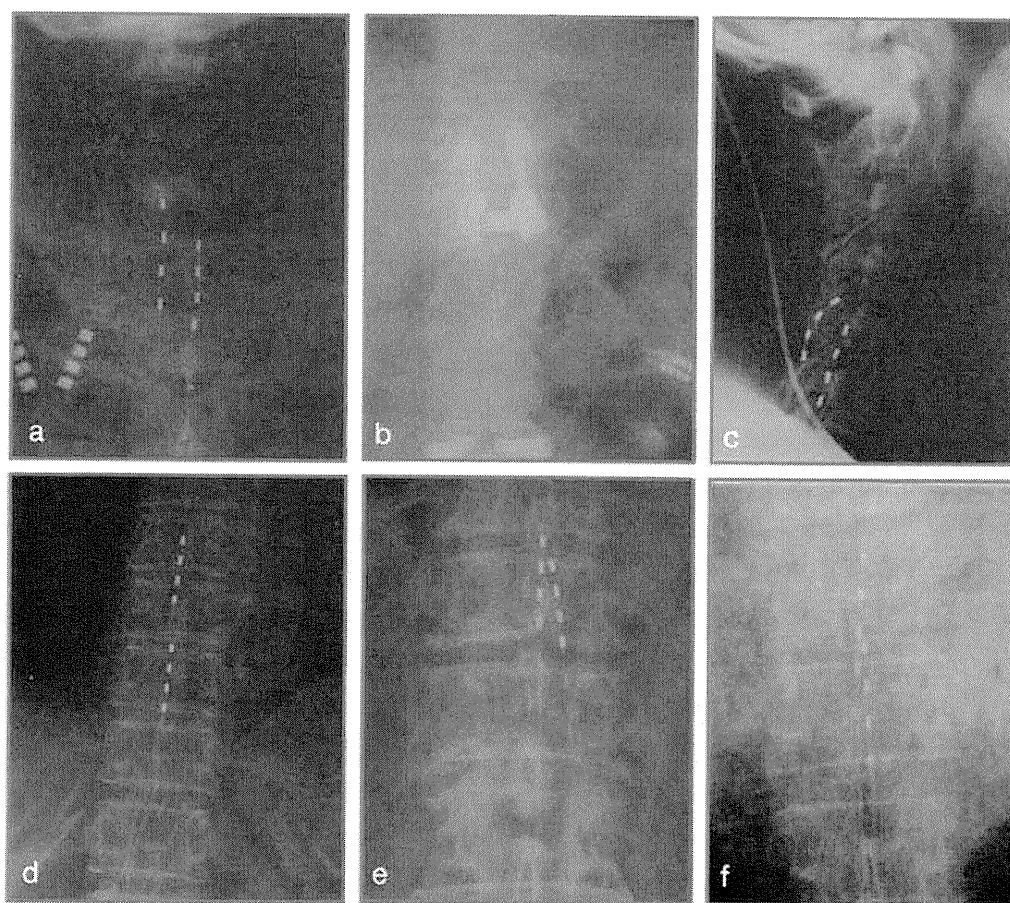


図3 Synergy® 刺激装置を用いた dual-lead SCS

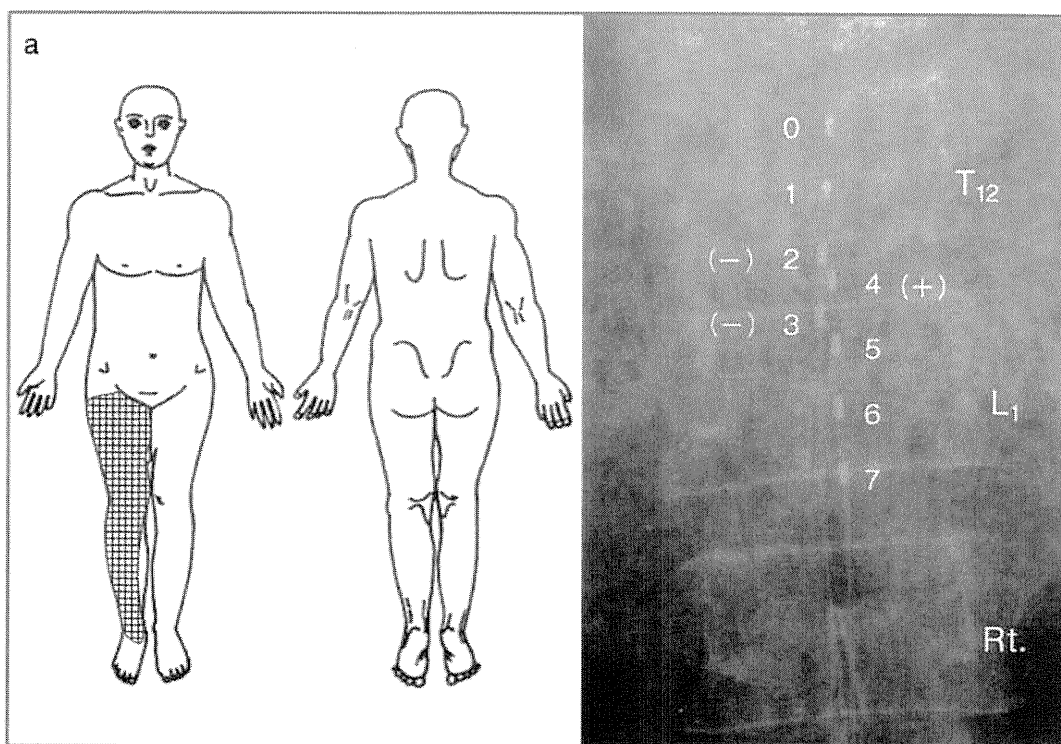


図4a 刺激部位と paresthesia が誘発される部位 (Synergy[®] 刺激装置)
 下肢の前面に paresthesia が誘発される (チャンネル1の刺激)

きた (図3b)。

③ 右上腕神経叢の引き抜き損傷による右上肢の幻肢痛症例では、脊髓を挟むように2本の電極を脊髓の前面と後面に挿入して、電極間の刺激を行うことによって、幻肢の部位に paresthesia を誘発することができた (図3c)。

④ 両下肢の CRPS と腰痛を訴える症例では、2本の電極を第8胸椎から第10胸椎まで連続的に留置し、腰部と両下肢に paresthesia を誘発することができた (図3d)。

⑤ 右下肢の足底から下腿に激しい疼痛を主訴とする症例に対しては、第10から11胸椎レベルに2本の刺激電極を挿入し、疼痛部に paresthesia を誘発することができた (図3e)。

⑥ 脳卒中後に右下肢全体の疼痛を訴える症例では、第12胸椎から第1腰椎レベルに2本の刺激電極を挿入し、両方の電極から最適の刺激点を選択することにより、下肢の前面と後面に paresthesia を誘発することができた (図3f)。

シナジー刺激装置は、チャンネル1とチャンネル2の刺激を交互に連続して行うことができる。また、周波数は同じとなるが、チャンネル

1と2でそれぞれ最適の刺激強度と刺激幅を選択することができる。図4aはチャンネル1の刺激部位と paresthesia が誘発される部位、図4bはチャンネル2の刺激部位と paresthesia が誘発される部位を示している。シナジー刺激装置を用いて dual-SCS を行うことによって、これまでは困難であった下肢の前面と後面に同時に paresthesia を誘発することも可能となった (図4c)。

2) プライムアドバンスト[®] 刺激装置を用いた dual-lead の留置方法

プライムアドバンスト[®] を用いた dual-lead SCS の刺激電極には、刺激点の幅が3mmで、刺激点の間の距離が6mmのものと4mmのものを、刺激する範囲の選択によって使い分ける必要がある (図5)。

左半身の激しい疼痛を主訴とする post-stroke pain 症例に対して、経皮的穿刺法を用いて脊髓硬膜外に2本の刺激電極を挿入した。プライムアドバンスト[®] 刺激装置では、グループAからグループZまで26種類の刺激グルー

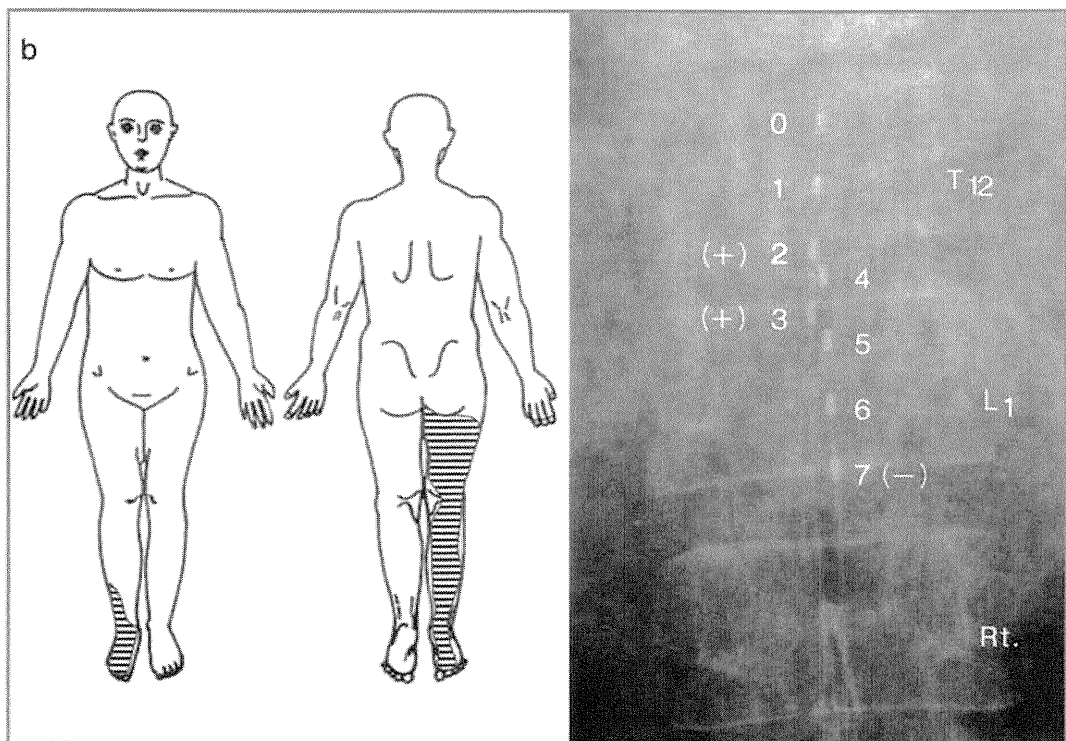


図4b 刺激部位と paresthesia が誘発される部位 (Synergy® 刺激装置)
 下肢の裏面、足の先端部に paresthesia が誘発される (チャンネル 2 の刺激)

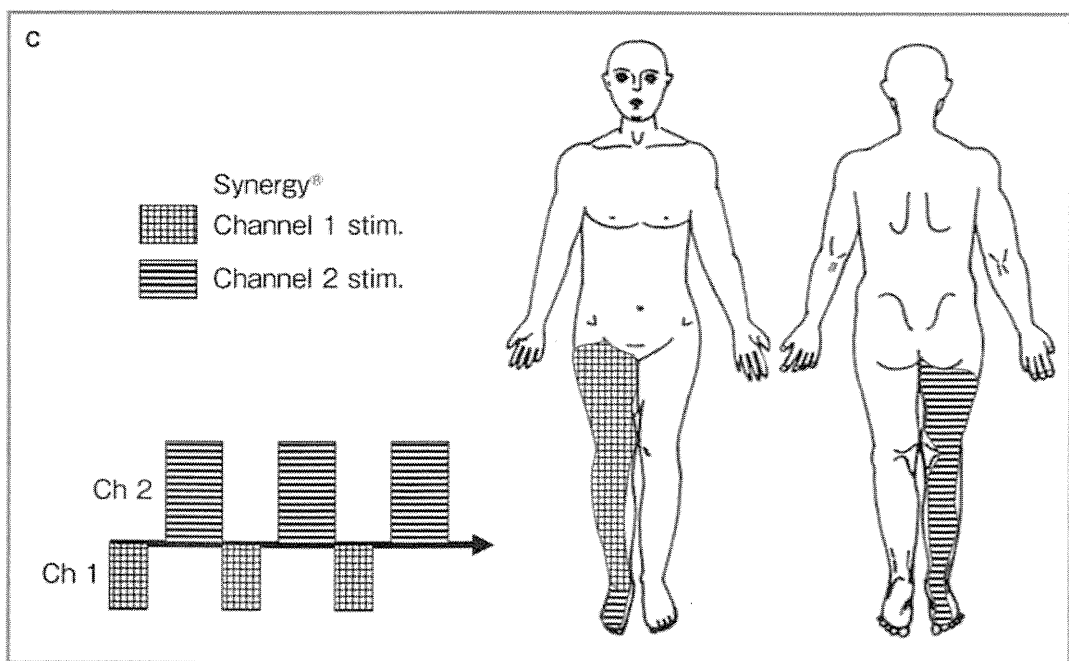


図4c 刺激部位と paresthesia が誘発される部位 (Synergy® 刺激装置)
 Synergy® 刺激装置ではチャンネル 1 とチャンネル 2 の刺激を交互に行うことができる

プを選択することができるが、グループ A では左上肢、グループ B では左下肢、グループ C では左脇腹に刺激の paresthesia を誘発する

ように刺激点の選択を行った。また、各グループともに最適の周波数、刺激強度、刺激幅を選択することができるので、疼痛部位に局限した

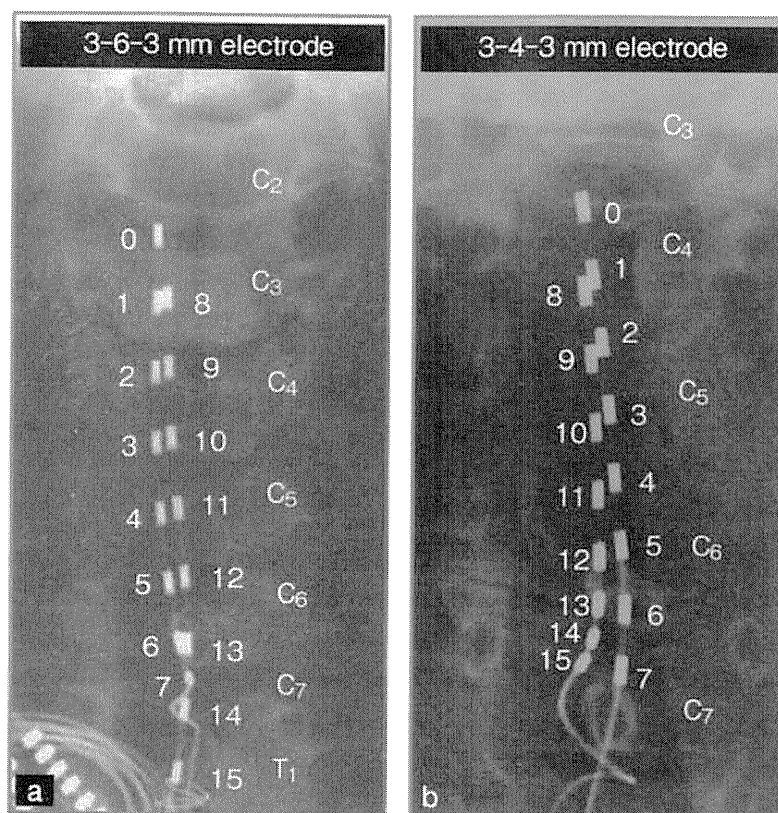


図5 プライムアドバンス[®]刺激装置に使用する刺激電極
a: 電極間距離が6mmのもの, b: 電極間距離が4mmのもの

paresthesiaを誘発するのが容易となり、十分な除痛効果を得ることができた(図6)。

また、顔面を含む左半身の疼痛の症例においては、C₂レベルに存在する刺激点を陰極で刺激すると、1.0Vの刺激では右肘部、1.6Vでは右肘から前腕、2.1Vでは左顔面から左上肢にparesthesiaが誘発された。これまで脊髄刺激では、顔面の疼痛には対応できないものと考えられていたが、post-stroke painのように、顔面を加えた半身に疼痛が存在する症例においては、四肢のみならず顔面部の疼痛に対しても同時にparesthesiaを誘発することができる(図7)。また、脊髄硬膜外針を用いた経皮的な電極の挿入のみならず、椎弓切除後に脊髄硬膜外に留置するためのplate型電極も8~16極のものが開発されている。さらに、疼痛に対する脊髄手術終了時に、経皮的に挿入可能な電極を脊髄硬膜外に留置し、疼痛が改善したら電極をそのまま引き抜き、疼痛が残存した場合には刺激を行う方法も臨床応用されている。このような刺激装置の進歩ならびに使用法の拡大によっ

て、脊髄刺激療法は新たな展開を迎えている。

3. 脊髄刺激と薬物の併用療法

これまで、疼痛に対する脊髄刺激療法の有効例はfailed-back pain, CRPS, 四肢の血流障害などに限られることが多かった⁵⁾。しかし、新たに使用可能となったdual-lead SCSを行うことによって、post-stroke painや幻肢痛症例においても疼痛部位を完全にカバーしながら、非疼痛部位にはparesthesiaを誘発しない刺激を行うことができるようになった。ドラッグチャレンジテストの結果に基づく薬物の併用療法は、脊髄刺激の効果を高めることができる。抗うつ薬、抗不安薬、プレガバリンなどに加えて、ketamine-sensitiveな症例に対しては、low-dose ketamine点滴療法を併用することによって、多くの症例で十分に満足できる結果が得られた^{7,8)}。Dual-lead SCSと各種薬物の併用は、新たな神経障害性疼痛の治療法として発展が期待されている。

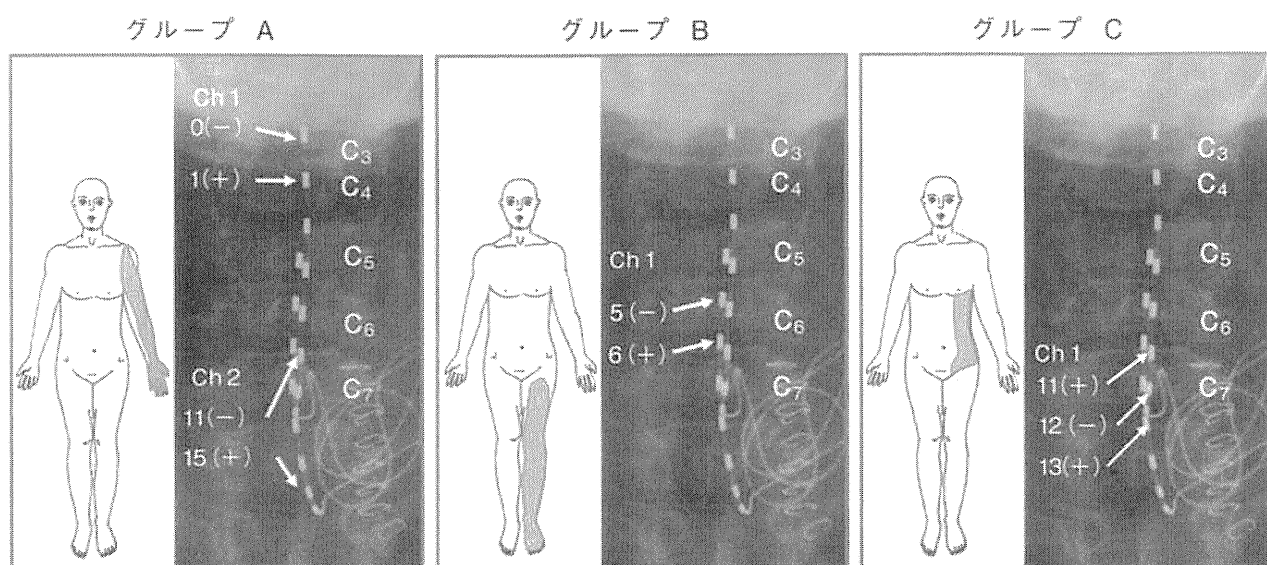


図6 Post-stroke pain に対する dual-lead SCS (PrimeAdvanced[®] 刺激装置)

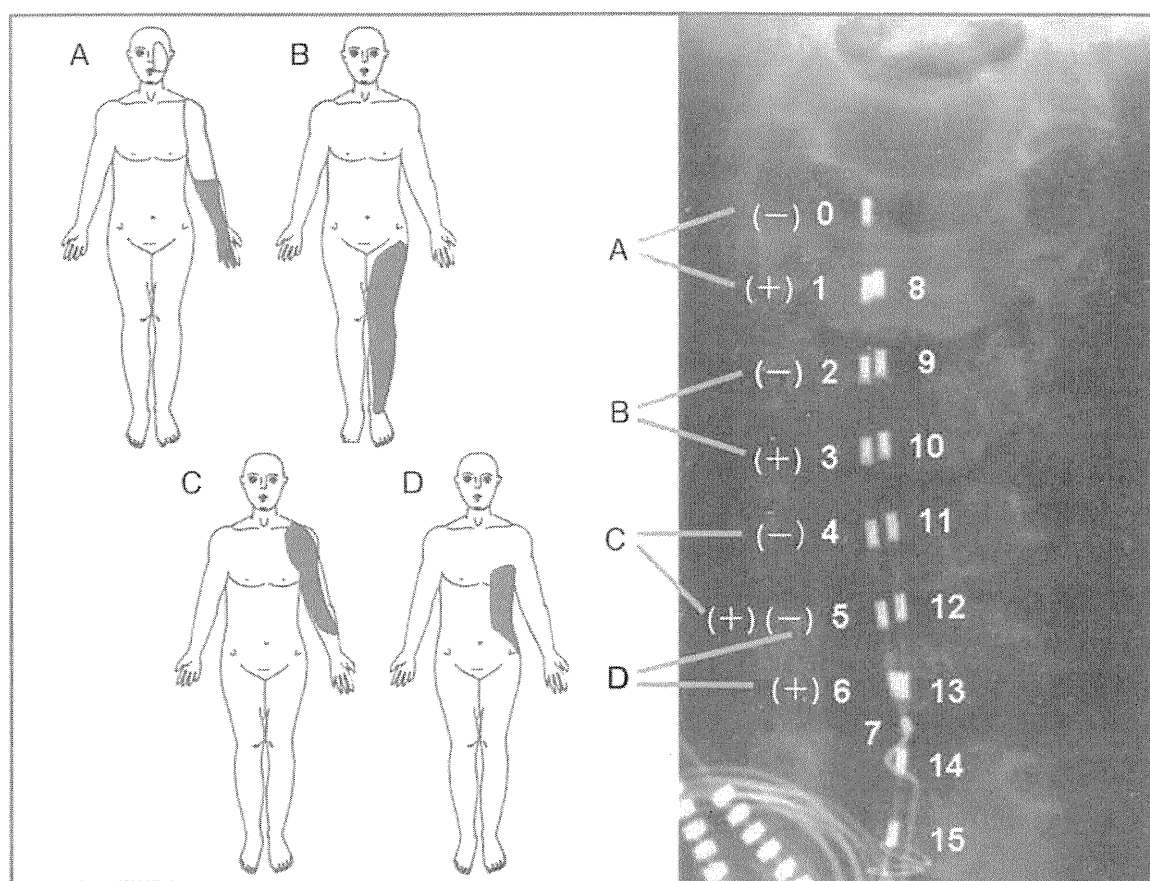


図7 顔面を含む半身の post-stroke pain に対する dual-lead SCS (Prime Advanced[®] 刺激装置)
A のパターンで刺激すると、1.0 V の刺激では右肘部、1.6 V では右肘から前腕、2.1 V では左顔面から左上肢に paresthesia が誘発された

文 献

- 1) Mazars GJ: Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. Surg Neurol 4 : 93-95, 1975
- 2) 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 : 885-893, 1987
- 3) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. J Neurosurg 78 : 393-401, 1993
- 4) Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, et al: Pharmacological classification of central post-stroke pain: Comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. Pain 72 : 5-12, 1997
- 5) Kumar K, Toth C, Nath RK, et al: Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain: Some predictors of success: A 15-year experience. Surg Neurol 50 : 110-121, 1998
- 6) Holsheimer J, Nuttin B, King GW, et al: Clinical evaluation of paresthesia steering with a new system for spinal cord stimulation. Neurosurgery 42 : 541-549, 1998
- 7) 山本隆充, 大淵敏樹, 加納利和, 他: 神経障害性疼痛に対する Dual-lead を用いた脊髄刺激療法と low-dose ketamine 点滴療法の併用効果. Pain Research 24 : 9-15, 2009
- 8) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al: Drug-challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain. Pain Research 24 : 191-199, 2009

※

※

※

特集 神経内科疾患の新規治療

機能神経外科の現在と未来*

● 山本隆充** / 深谷 親** / 片山容一***

Key Words : deep brain stimulation, spinal cord stimulation, motor cortex stimulation, functional neurosurgery

はじめに

機能神経外科として、本邦では不随意運動^{1) 3)} (Parkinson病, ジストニア, 各種の振戦), 疼痛^{4) 6)} (脳卒中後疼痛や四肢痛などの神経因性疼痛), 遷延性意識障害^{7) 9)} (植物症, 最小意識状態) に対して脳脊髄刺激療法が臨床応用されている。また, 神経機能のマッピングやモニタリング¹⁰⁾ も日常の手術で広く利用されている。さらに, 痙縮に対する髄腔内へのバクロフェン持続注入, てんかんに対する迷走神経刺激や焦点切除術などの手術療法も行われている。一方, 精神疾患^{11) 12)} (強迫性障害, うつ病), 薬物中毒¹³⁾, 神経性食欲不振症, 肥満¹⁴⁾, 痴呆¹⁵⁾ などに対する脳深部刺激療法を用いた臨床研究が外国では行われているが, 本邦では行われていないのが現状である。

本邦では, 1992年に疼痛, 2000年に振戦(不随意運動)に対する脳脊髄刺激療法が保険適応となっ
てから, 脳脊髄刺激療法を行う施設と手術数が劇的に増加している。本稿では, 脳深部刺激療法と脊髄刺激療法について紹介するとともに, 本邦で世界に先駆けて開発された大脳皮質運動野刺激^{4) 6)}と遷延性意識障害の刺激療法^{7) 9)}につい

て報告する。さらに, 今後の機能神経外科で重要な役割を担うと考えられるオン・ダイヤモンド型の脳脊髄刺激療法についても紹介したい。

脳深部刺激療法

現在用いられている脳深部刺激のシステムは, 4個の刺激点を有する刺激電極を定位脳手術によって脳内の目標部位に留置し, 前胸壁皮下に埋設したImplantable Pulse Generator (IPG) と皮下で結線し, 刺激パルスを送るものである。IPG埋設後もプログラマーを用いて経皮的に刺激条件(刺激強度・刺激持続時間・刺激頻度)や刺激活性点の変更を行うことができる。また, 刺激電極を4連の多連円盤電極にして, 大脳皮質運動野の硬膜上に留置することで大脳皮質運動野刺激を行うこともできる(図1)。

刺激は1本の電極に存在する4つの刺激点から陰極と陽極を選び双極刺激にするか, 脳内電極の刺激点を陰極, IPGを陽極とする単極刺激が一般的である。また, 双極刺激において陰極の前後を陽極で挟むような刺激を行うと, 限局した範囲の刺激を行うことができる。さらに, 単極刺激では複数の刺激点(陰極)を選択することによって異なった部位の刺激を同時に行うことができる。

2本の刺激電極を約2 mm間隔で平行に挿入

* Functional neurosurgery : present and future.

** Takamitsu YAMAMOTO, M.D., Ph.D., Chikashi FUKAYA, M.D., Ph.D. & ***Yoichi KATAYAMA, M.D., Ph.D.: 日本大学医学部応用システム神経科学, ***脳神経外科[☎173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1]; Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science, and Department of Neurological Surgery, Nihon University, School of Medicine, Tokyo 173-8610, Japan.

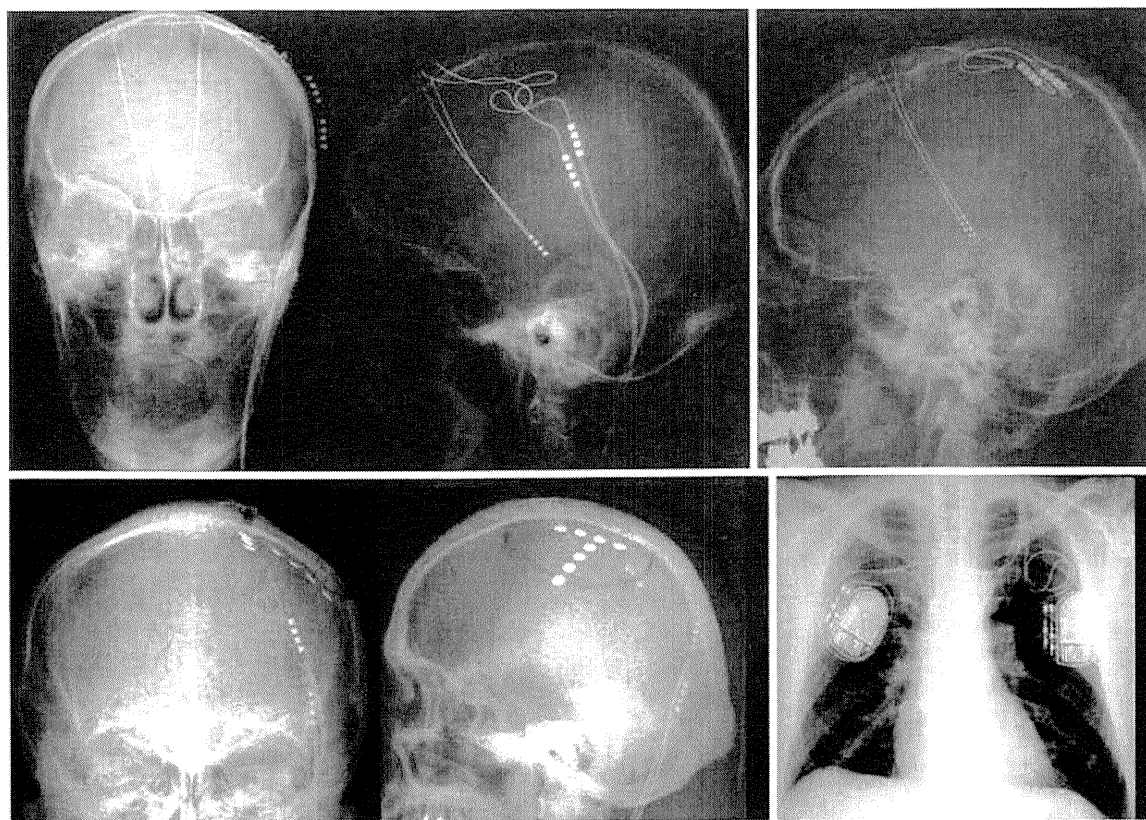


図1 脳深部刺激療法と刺激装置

上段左：両側視床下核刺激。上段右：片側視床のdual-lead 刺激。下段左：大脳皮質運動野刺激(手の領域と足の領域)。下段右：前胸部皮下に植込んだ刺激装置。

し、それぞれの電極または2本の電極間で刺激を行う方法(dual-lead stimulation)も有効である¹⁶⁾(図1)。それぞれの電極で双極刺激を行うことにより2本の電極間の電化密度を増やすことができる。また、2本の電極間の刺激を選択することによって刺激電流の方向を電極の挿入方向に対して直角の方向に変えることもできる。以前には、難治性疼痛や不随意運動症の治療として定位的破壊術が盛んに行われた時代があった。破壊術は破壊を行う範囲の機能を根こそぎ除去して不可逆的な損傷を加えるものであり、破壊の範囲を最小限に止めなければならなかった。しかし、脳深部刺激療法では破壊術のもつ問題を克服するいくつかの作用機序が提唱されており、これによって定位・機能神経外科の可能性を飛躍的に広げることができた。

脳深部刺激療法の作用機序

図2は振戦を主症状とするParkinson病患者に対する視床腹中間核・腹尾側核(Vim核/Vop核)刺激において、刺激に用いる周波数の違いによ

る振戦制御の効果を比較したものである。刺激がOFFの状態では渦巻き型の図形を描くことは困難であるが、刺激をONにして刺激頻度を漸増していくと80Hz以上の高頻度刺激によって振戦を完全に制御し、渦巻き型の図形をきれいに描くことができる。

振戦抑制には視床腹中間核(Vim核)の破壊が有効であることが以前から報告されており、同じ部位の高頻度刺激が破壊術と似た効果を及ぼすことから、脳深部刺激の効果はしばしば「機能的破壊」と考えられてきた。しかし、各種の不随意運動に対する脳深部刺激療法の効果について検討すると、脳深部を破壊したのと同様の効果のみならず、刺激部位とその周辺を通過する神経線維を刺激する効果も重要な役割を担っているものと考えられ、以下のような説が提唱されている。

①Jamming効果：神経伝達の情報処理機能を障害(jamming)する。異常な活動を起こしている神経回路に異なる刺激が付加されたことで回路の混乱が生じる。その結果、異常な神経活動の