

図2 Parkinson病の振戦に対する視床刺激の効果  
振戦は80Hz以上の高頻度刺激によって完全に制御された。

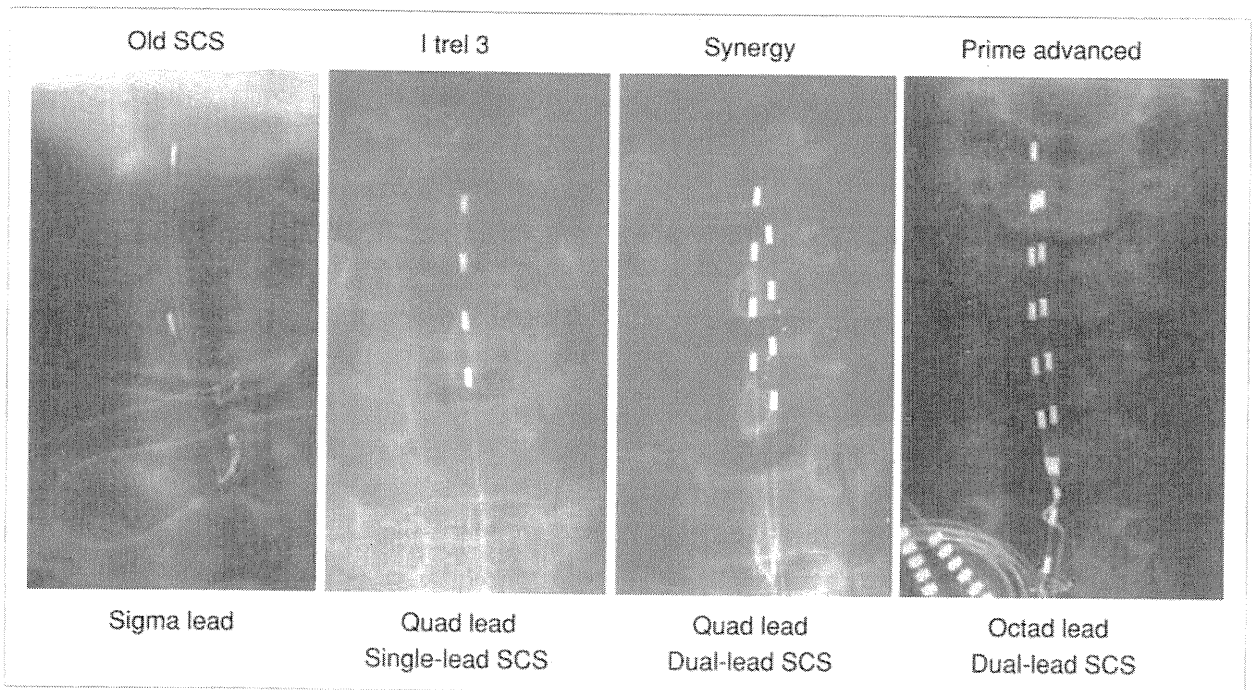


図3 脊髄刺激装置の進歩

単極の電極が4極の電極となり、dual-lead刺激が可能となった。現在は、8極の電極を2本使用することができる16チャンネルの刺激装置が使用可能となった。

伝達が阻害され、症状が改善する。②抑制系の賦活：高頻度刺激により、賦活されたGABA作動性の抑制性作用により膜レベルでの活動電位の発生を抑制する。③Depolarization block：ニューロンあるいは軸索が高頻度の刺激により活動電位を発生できないような脱分極の状態に維持される。④Antidromic activation：入力線維が逆行

性に刺激され、上流の神経組織を興奮させ、下行性のスパイクとcollisionを起こし標的ニューロンがブロックされる。⑤神経伝達物質の枯渇：持続的な刺激によりシナプス間隙での神経伝達物質が欠乏し、神経伝達が阻害される。これらの機序に加えて慢性的に刺激をつづけることが、神経回路および介在するニューロンの神経伝達

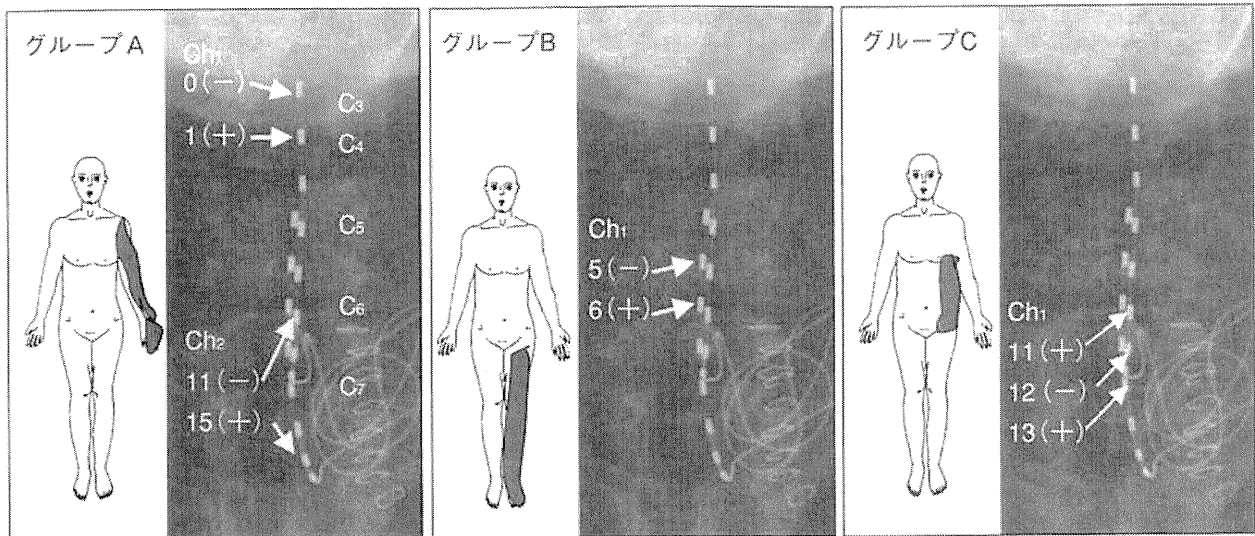


図4 脳卒中後に左半身の疼痛を認める症例

8極の電極を2本頸椎硬膜外腔に挿入し、慢性植込みを行った。グループA：Ch<sub>1</sub>とCh<sub>2</sub>を使用し、左手のparesthesiaを誘発(各グループでは、それぞれCh<sub>1</sub>からCh<sub>8</sub>まで設定することができる)。グループB：Ch<sub>1</sub>を使用して左下肢のparesthesiaを誘発。グループC：Ch<sub>1</sub>を使用して左体幹のparesthesiaを誘発。グループA, B, Cの選択ならびに刺激条件の調整は、患者用のコントローラーで患者自身が行うことができる。

物質の放出やシナプス効率に影響を及ぼし、結果的に神経回路の働きそのものを変化させていく可能性も報告されている。

### 脊髄刺激療法

脊髄刺激は疼痛の治療に用いられることが多い。局所麻酔下に脊髄硬膜外針を用いて経皮的に脊髄硬膜外腔に刺激電極を挿入することができるので、容易に試験刺激を行うことができる利点がある。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。しかし、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。初期の電極は腰が弱く、最適の留置部位から移動してしまう問題があった。その後4連のQuad電極が使用可能となり、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。新しく脊髄刺激用に開発された刺激装置では、2本の刺激電極を用いた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限局したparesthesiaを誘発するのが容易となった<sup>17,18)</sup>。また、最新の刺激装置では16カ所の刺激点を選

択できるので、刺激点が8カ所ある電極を2本、刺激装置と結線することができる(図3)。

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髄硬膜外に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、疼痛部位に限局した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4)。このような刺激装置の進歩によって脊髄刺激療法は新たな展開を迎えようとしている。

### 本邦で開発された脳脊髄刺激療法

1. 遷延性意識障害に対する脳脊髄刺激療法
  - a. 遷延性意識障害の電気生理学的評価

いわゆる植物症の概念は、1972年に Jennett & Plum<sup>19)</sup>によって最初に報告された。その後、1994年に Multi-Society Task Force on PVS<sup>20,21)</sup>によって植物症の神経学的な評価方法が検討され、一般に用いられるようになった(表1)。また、植物症から明確に区別できる状態として、最小意

表1 Vegetative StateとMinimally Conscious Stateの定義

<p>■ Vegetative State (Multi-Society Task Force on PVS)</p> <p>1) 自己ならびに周囲を認識していると判断できる所見を認めず、意思の疎通性もない</p> <p>2) 視覚、聴覚、触覚、侵害刺激に対して、持続的で再現性があり、意味のある自発的な行動を認めない</p> <p>3) 言語を理解したり、言語を使用することができない</p> <p>4) 睡眠-覚醒サイクルに伴う覚醒反応を認める</p> <p>5) 医療行為や看護によって、生存できるだけの視床、脳幹機能が残存している</p> <p>6) 便、尿失禁を認める</p> <p>7) 脳神経反射、脊髄神経反射が部分的に保たれている</p>
<p>■ Minimally Conscious State (recommended by the American Academy of Neurology)</p> <p>・持続的ではないが、なんらかの意志を示す動作を確認できる。</p> <p>・昏睡状態、植物症とは明確に区別できる。</p>

表2 日本脳神経外科学会(1972年)の植物症の定義

<p>1) 自力移動不可能</p> <p>2) 自力摂取不可能</p> <p>3) 糞尿失禁状態にある</p> <p>4) たとえ声は出しても意味のある発語は不可能</p> <p>5) 「目を開け」、「手を握れ」などの簡単な命令にはかろうじて応じることもあるが、それ以上の意志の疎通は不可能</p> <p>6) 眼球はかろうじて物を追っても認識はできない</p>
<p>・ Useful lifeを送っていた人が脳損傷を受けた後で上記に述べる6項目を満たすような状態に陥り、ほとんどが改善がみられないまま、満3カ月以上経過したもの。</p>

識状態(Minimally Conscious State)<sup>22</sup>の概念(表1)がアメリカ神経学会から提唱されており、遷延性意識障害の長期的な機能予後や治療効果を比較するには植物状態と最小意識状態を明確に区別して論議する必要がある。また、1972年に日本脳神経外科学会が作成した植物症の定義(表2)は、植物状態のみならず最小意識状態も含んでいるので、とくに注意が必要である。また、わが国で広く用いられている大田の植物症分類では完全植物症、不完全植物症、移行型植物症に分類されているが、移行型植物症が最小意識状態に相当するものと考えられる。植物症においてなんらかの意思の疎通性が認められるまで回復すれば植物状態から脱却したと定義される<sup>20,21</sup>。さらに物を認識して使用する(クシを手にとり、頭にもっていく)ことができれば最小意識状態から脱却と定義される<sup>22</sup>ので、各種の治療効果を比較するには正確な神経症状の把握が必須となる。

聴性脳幹反応では脳幹機能の評価、体性感覚誘発電位では視床から大脳皮質機能の評価、脳波連続周波数分析では脳幹と大脳皮質の関連に

ついての評価、痛み関連電位では高次脳機能を評価し、残存する脳機能全体を客観的に評価することを意図している<sup>23</sup>。これらの電気生理学的評価によって神経学的に同様の症状を呈しても残存する脳機能を客観的に評価することができるので、意識の回復を目的とした脳脊髄刺激療法<sup>24</sup>の適応を決定するのに有用である。

脳波連続周波数分析でアルファ波帯域での周波数変動を認め、潜時が遅延しても聴性脳幹反応のV波と体性感覚誘発電位のN20を認め、pain-related P250が7 $\mu$ V以上で記録される症例では、視床正中中心核(CM-pf complex)を標的とする脳深部刺激療法によって植物症から脱却することが期待できる。われわれは、107例の植物症に対して電気生理学的評価を施行してきたが、電気生理学的評価で上記の条件を満たす症例は107例中16例(14.9%)であった。しかし、植物症から脱却してもベッド上生活の症例が大部分であり、早期から運動機能の改善を目的とした特殊なりハビリテーションを開始する必要がある<sup>25</sup>。一方、最小意識状態と神経学的に評価された患者では、電気生理学的評価で前述の条件を満たす症例が

表3 遷延性意識障害に対する脊髄刺激療法と脳深部刺激療法

	脊髄刺激 (C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> )	脳深部刺激 (CM-Pf complex)
・激しい覚醒反応	誘発できない	誘発できる
・Muscle twitch	誘発できる	誘発できない
・脳血流(刺激中)	増加する	激しい増加
・刺激(frequency)	5 Hz	25 Hz
・刺激強度	Muscle twitchを認める(最低強度)	覚醒反応を認める(最低強度)
・刺激時間	5 min ON, 25 min OFF(9時から18時の間)	30 min ON, 60 min OFF(9時から18時の間)
・対象	Minimally conscious state	Vegetative state(適応は電気生理学的評価で決定する)

21例中15例(71.4%)であり、植物状態と比較して残存脳機能が保たれている症例が高率に存在することが明らかになった。また、最小意識状態の症例は脳脊髄刺激療法後の機能回復も良好であり、脳脊髄刺激療法の良い適応と考えられる<sup>23)</sup>。

われわれは、植物状態には脳深部刺激療法を行っているが、最小意識状態の患者に対しては脊髄刺激療法を行っている。表3は脳深部刺激と脊髄刺激の方法を比較したものである。脳深部刺激では脳血流、脳代謝の増加とともに激しい覚醒反応を誘発できるのが特徴であり、脊髄刺激では脳血流増加と四肢の運動(muscle twitch)を誘発することができるのが特徴である。

#### b. 脳脊髄刺激療法の効果

われわれは、脳損傷後3カ月(90日)以上経過した植物状態患者107例に対して電気生理学的評価を行った。脳波連続周波数分析でアルファ波帯域での周波数変動を認め、潜時が遅延しても聴性脳幹反応のV波と体性感覚誘発電位のN20を認め、pain-related P250が7μV以上で記録される症例について比較すると、脳深部刺激療法を施行した症例が10例、脳深部刺激療法を施行しなかった症例が6例であった。また、脳深部刺激療法を行うか否かは家族の希望で決定した。その結果、脳深部刺激療法施行例では10例中8例が植物症から脱却して意思の疎通性が認められるまでに回復したが、非手術例の6例では自然回復した症例はなかったので、脳深部刺激療法の有効性を明らかにすることができた( $p < 0.01$ , Fisher's Exact Probability Test)<sup>9)</sup>。以上の結果から電気生理学的評価によって手術適応を決定すれば、脳深部刺激療法は遷延性意識障害に対する有効な治療法となるものと考ええる。

## 2. 大脳皮質運動野刺激療法

### a. 疼痛に対する大脳皮質運動野刺激の方法

Post-stroke painに対する刺激療法ではdual-leadを用いた脊髄刺激の有用性も明らかとなってきたが、これまでに多くの有効例が報告されているのは大脳皮質運動野刺激である<sup>1)~6)24)~26)</sup>。残存する運動機能がMMTのIV-Vで、運動機能が比較的保たれている症例に有効例が多い<sup>5)</sup>。また、ラボナールを用いたドラッグチャレンジテストによって入眠の直前まで疼痛が変化しないような症例は手術の適応外とすることができる。さらに、NMDAレセプターのブロッカーであるケタミンが有効な症例が約半数存在するので、術前のドラッグチャレンジテストは、とくに重要である<sup>5)27)</sup>。これまでの多くの報告では、大脳皮質運動野刺激を行ったpost-stroke painの長期的有効例は約50%の症例であると報告されている<sup>1)24)~26)</sup>。しかし、ドラッグチャレンジテストを用いた大脳皮質運動野刺激の適応決定ならびに低用量ケタミン点滴療法の併用によって大脳皮質運動野刺激の効果を高めることができる。さらに、電極の留置部位で比較すると刺激によって誘発されるcortico-spinal motor evoked potential (cortico-spinal MEP)のD-waveの振幅とVASの減少率に相関を認めたことから、解剖学的な電極留置部位の決定のみならず運動誘発電位を用いた電極留置部位の決定によって、これまで以上に治療成績を向上させることができるものと考ええる。

### b. 大脳皮質運動野刺激による除痛機序

大脳皮質運動野刺激によって脊髄後角の侵害受容ニューロンが抑制されることが実験的に報告されている。またPeyronら<sup>31)</sup>は、post-stroke



painでは障害側視床の血流低下がみられるが、大脳皮質運動野刺激によって血流低下が改善することをpositron emission tomography (PET)を用いた検査によって明らかとした。また彼らは、anterior cingulate gyrusやorbitofrontal cortexで血流が増加することに加えて、中脳中心灰白質からの下行性痛み抑制系の関与についても報告している。これらの事実から、障害側視床の血流改善、脊髄後角レベルでの疼痛抑制に加えてanterior cingulate gyrusやorbitofrontal cortexなど情動反応に関与する部位への影響などの除痛機序が、個々の症例で複雑に絡み合っているものと考えられている。

#### c. 大脳皮質運動野刺激による運動機能回復

われわれは、80例以上のpost-stroke pain症例について除痛を目的とした大脳皮質運動野刺激を行い、運動機能の回復する症例のみならず、かえって痙性と固縮が増悪する症例が存在することを経験している<sup>6</sup>。そこで、どのような要因が運動機能に関係するかを明らかにする目的で、以下のような検討を行った。

対象は、脳卒中発症後すでに1年以上経過している6例で、全例で四肢の疼痛と運動麻痺を認めた。これらの症例はいずれもドラッグチャレンジテストにおけるケタミンテストで、Visual Analogue Scale (VAS)が40%以上減少する症例である<sup>5,27</sup>。大脳皮質運動野刺激にはMR imagingを用いた画像誘導装置と、cortico-spinal MEPを用いて電極の留置部位を決定した。刺激電極にはメドトロニック社製のRESUME電極を大脳皮質運動野硬膜外に植込み、慢性刺激を行った。

刺激条件は、刺激強度3~6V(運動誘発閾値の80%の強度)、刺激頻度25Hz、刺激幅0.210 msに統一した。また、術前と刺激開始後1, 2, 3, 6カ月の各時点で運動機能(Fugl-Meyer検査、運動速度など)の変化について検討し、その期間の実際の刺激時間数との比較を行った。実際の刺激時間数については患者の記録を参考にしながら、外来受診時にimplantable pulse generatorに記録された刺激時間数を確認して1日の刺激時間数を算出した。

6カ月間の大脳皮質運動野の慢性刺激では、6例中4例で上肢のFugl-Meyer Scaleが4から

8点増加し運動機能の改善を認めた。また、この4例では1日の刺激時間は2時間から3時間半であった。一方、1日の刺激時間が9時間と8時間に及んだ2例では逆にFugl-Meyer Scaleが著しく減少し運動障害が増悪したが、Fugl-Meyer Scale減少後の早い時期に刺激時間を強制的に制限することで術前に近いレベルまで回復した。この1日の刺激が長時間に及んだ2例では刺激による除痛が得られたものの、あまりafter effectが得られないため長時間の刺激を避けられなかった症例であった。そこで、刺激装置をcontinuous modeからcycle modeに変更し長時間の刺激を行わないようにしたところ、運動機能の回復を認めた。この2例から明らかなように、VASの減少率と運動機能の改善には明らかな相関は認めなかった。

運動機能回復を目的とした大脳皮質運動野刺激の多施設共同研究が報告が行われているが、これらの報告は3週あるいは6週間のリハビリテーションと同時に大脳皮質運動野刺激を行い、その後に刺激装置を抜去するもので、長期間の慢性刺激についての検討はされていない<sup>28-30</sup>。われわれの研究では、6カ月以上の運動野の慢性刺激で運動機能が改善することが明らかとなった。しかし、刺激条件の設定が重要であり、持続的に長時間の刺激を行うと逆に運動機能を悪化させることが明らかとなった。これらの事実から運動機能の回復を目的とした大脳皮質運動野刺激では、われわれの使用した刺激条件では1日の刺激を3時間程度に制限する必要があると結論された。

### オンデマンド型の脳脊髄刺激装置と機能神経外科の今後の展望

脳卒中後の運動機能回復を目的とした大脳皮質運動野刺激においては、1日の刺激時間を制限する必要があると結論された。そこで、運動機能の回復を目的とした最善の刺激方法として、運動時のみに大脳皮質運動野刺激のスイッチがONとなり、非運動時にはOFFとなるシステムを開発した。さらに、動作時振戦の症例において個々の患者の前腕筋から記録した振戦の筋電図をフーリエ変換し、瞬時に患者の振戦と同じ周

波数の活動を認めたとときに脳深部刺激装置がONとなり、筋電図を検出している間は脳深部刺激装置の刺激ON状態が持続し、筋電図が記録されなくなった時点で脳深部刺激装置がOFFとなるシステムを開発した。このようなオン・デマンド技術の進歩がさらなる脳脊髄刺激療法の進歩をもたらすものと期待される。また、BMI (brain machine interface) への応用を視野に入れた脳脊髄刺激電極や刺激装置の開発も今後の機能神経外科の重要課題であると考えられる。

神経ネットワークに発生する生理学的な情報をモニターするとともに必要な情報を選択し、それに対応した複雑な刺激条件を遂行しうる機能を備えた体内埋設型の刺激システムが開発されれば、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が可能となり、機能神経外科領域のさらなる発展をもたらすものとする。

## 文 献

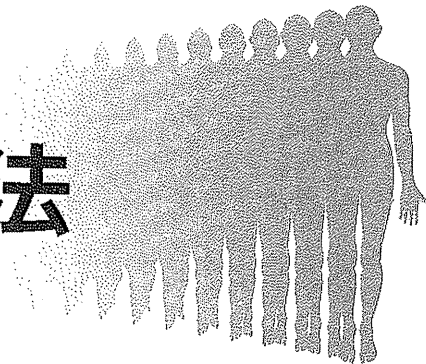
- 1) Yamamoto T, Katayama Y, Kano T, et al. Deep brain stimulation for the treatment of parkinsonian, essential, and post-stroke tremor : a suitable stimulation method and changes in effective stimulation intensity. *J Neurosurg* 2004 ; 101 : 201-9.
- 2) Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1105-11.
- 3) Krauss JK, Pohle T, Weber S, et al. Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* 1999 ; 354 : 837-8.
- 4) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993 ; 78 : 393-401.
- 5) 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* 1997 ; 72 : 5-12.
- 6) Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T, et al. Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation : neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 1998 ; 89 : 585-91.
- 7) Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y. Prediction of outcome of prolonged coma associated by brain damage. *Brain Injury* 1990 ; 4 : 329-37.
- 8) Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007 ; 448 : 600-3.
- 9) Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, et al. Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci* 2010 ; 32 : 1145-51.
- 10) Yamamoto T, Katayama Y, Nagaoka T, et al. Intraoperative monitoring of the corticospinal motor evoked potential (D-wave) : Clinical index for post-operative motor function and functional recovery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004 ; 44 : 170-82.
- 11) Nuttin B, Cosyns P, Demeulmeester H, et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999 ; 354 (9189) : 1526
- 12) Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005 ; 45 : 651-60.
- 13) Gao G, Wang X, He S, et al. Clinical study for alleviating opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003 ; 81 : 96-104.
- 14) Halpen CH, Wolf JA, Bale TL, et al. Deep brain stimulation in the treatment of obesity. *J Neurosurg* 2008 ; 109 : 625-34.
- 15) Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol* 2008 ; 63 : 119-23.
- 16) Yamamoto T, Katayama Y, Fukaya C, et al. New method of deep brain stimulation therapy with two electrodes implanted in parallel and side by side. *J Neurosurg* 2001 ; 95 : 1075-8.
- 17) 山本隆充, 大淵敏樹, 加納利和, ほか. 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* 2009 ; 24 : 9-15.
- 18) Sankarasubramanian V, Guitenweg JP, Holsheimer J, Veltink P. Electrode alignment of transverse

- tripoles using a percutaneous triple-lead approach in spinal cord stimulation. *J Neural Eng* 2011 ; 8 : 016010.
- 19) Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. *Lancet* 1972 ; 1 : 734-7.
- 20) The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspect of the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1499-508.
- 21) The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspect of the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1572-8.
- 22) Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state : Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002 ; 58 : 349-53.
- 23) Yamamoto T, Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychol Rehabil* 2005 ; 15 : 406-13.
- 24) Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, et al. Electrical stimulation of pre-central cortical area in the treatment of central pain : Electrophysiological and PET study. *Pain* 1995 ; 62 : 275-86.
- 25) Nguyen JP, Keravel Y, Feve A, et al. Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex : Report of a series of 20 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1997 ; 68 : 54-60.
- 26) Saitoh Y, Shibata M, Hirano S, et al. Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain : Report of eight cases. *J Neurosurg* 2000 ; 92 : 150-5.
- 27) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al. Drug-challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain. *Pain Res* 2009 ; 24 : 191-9.
- 28) Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, Cramer SC. Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke : A prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* 2006 ; 58 : 456-73.
- 29) Levy R, Ruland S, Weinard M, et al. Cortical stimulation for the rehabilitation of patients with hemiparetic stroke : a multicenter feasibility study of safety and efficacy. *J Neurosurg* 2008 ; 108 : 707-14.
- 30) Harvey RL, Winstein CJ, Everest Trial Group. Design for the Everest randomized trial of cortical stimulation and rehabilitation for arm function following stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2009 ; 23 : 32-44.

\* \* \*

【テーマ③】

# 慢性疼痛と刺激療法



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

山本隆充<sup>1)</sup>, 深谷 親<sup>1)</sup>, 片山容一<sup>2)</sup>

## はじめに

外科的に痛覚伝導路を破壊する方法は、主としてがん性疼痛などの侵害受容性疼痛の治療に用いられてきた。しかし、経口オピオイド療法の開発や神経ブロック療法の進歩によって、侵害受容性疼痛の治療を目的とした神経伝導路の破壊術や神経刺激療法の頻度は激減している。一方、脳卒中後疼痛、幻肢痛、腕神経叢や各種末梢神経損傷などが含まれる神経障害性疼痛に対しては、経口オピオイドや神経ブロックの効果が不十分であることが多いので、脳脊髄刺激療法が選択されることが多い。

刺激療法としては、脊髄刺激療法<sup>1)</sup>、脳深部刺激療法<sup>2)</sup>、大脳皮質運動野刺激療法<sup>3,4)</sup>、などが選択されている(図1)。脳深部刺激療法は、定位脳手術を用いて刺激電極を視床知覚中継核(視床 Vc 核)に刺入し、疼痛部に刺激の感覚を誘発する方法で、幻肢痛や神経根損傷などを代表として、末梢神経に損傷を認める症例に用いられることが多い。大脳皮質運動野刺激は、大脳皮質運動野の硬膜上に4連の多連円盤電極を留置する方法で、脳卒中後疼痛など中枢神経に損傷を有する症例に対しても有効であることが、多くの研究者によって報告されている<sup>5,6)</sup>。また、刺激によって運動機能の改善を認める症例が多く報告されていることから<sup>7,8)</sup>、新たな展開が期待されている。本稿では、刺

激装置ならびに刺激電極の進歩が著しく、今後の発展が期待される新たな脊髄刺激療法について紹介したい。

## ドラッグチャレンジテスト

手術適応の決定にあたっては、ドラッグチャレンジテストによって痛みの薬理学的背景を明らかにすることが重要であり、ドラッグチャレンジテストで有効な薬物を術後に併用することもできる<sup>5,9,10)</sup>。われわれは、モルヒネ、ケタミン、チオペンタールを用いているが、脳卒中後疼痛では、チオペンタールテストによって入眠直前まで痛みが変化しない症例が約20%存在した。このような症例は脳脊髄刺激療法にも抵抗性であり、刺激療法の適応を決めるためにもドラッグチャレンジテストは有用である。

## 脊髄刺激の方法

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、脳深部刺激や大脳皮質運動野刺激と比較して、容易に試験刺激を行うことができる利点がある。脊髄刺激では、疼痛部に刺激による

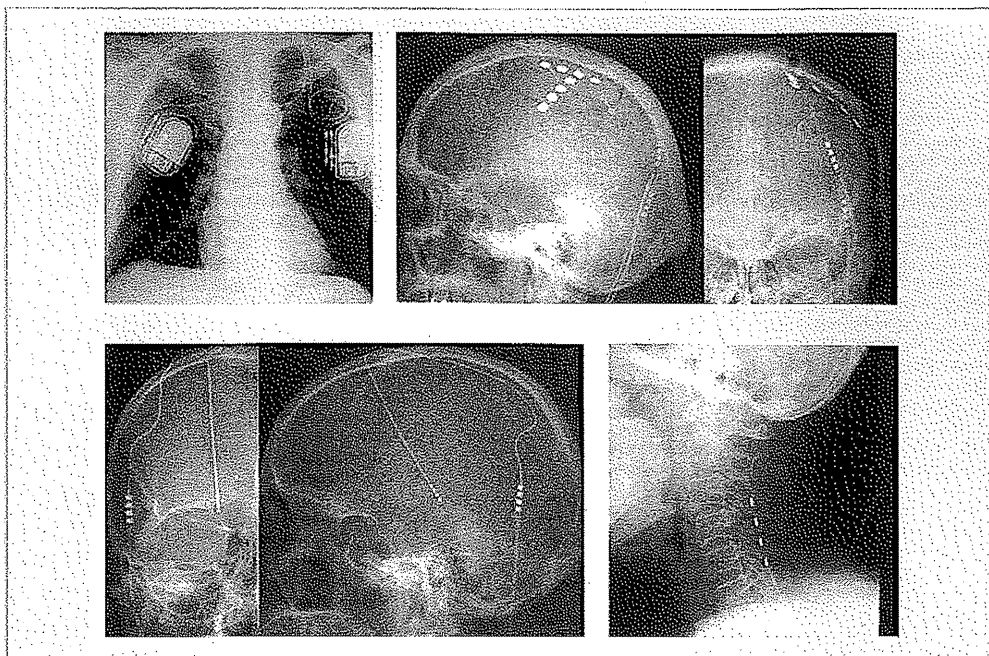


図1 各種の刺激電極と刺激装置

上段左：慢性植え込み型刺激装置  
 上段右：大脳皮質運動野刺激  
 下段左：脳深部刺激(視床 Vc 核)  
 下段右：脊髄刺激

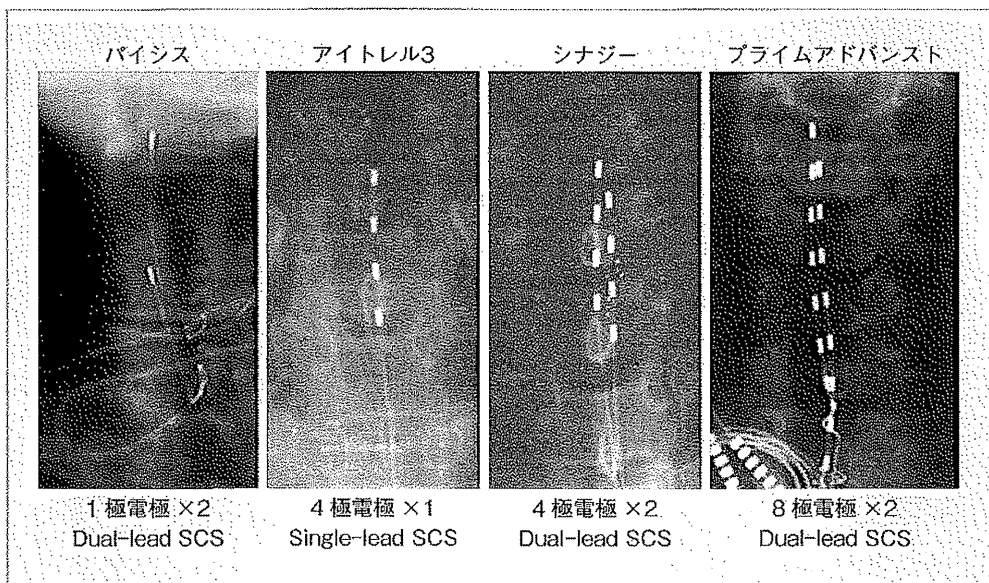


図2 脊髄刺激装置と刺激電極の進歩

感覚を誘発し、非疼痛部には刺激による感覚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。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個の刺激装置に複数の刺激点を有する2本

の電極を接続することが可能となった。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(図2)。



### 脊髄刺激装置と刺激電極の進歩

最新の刺激装置では、8極の刺激電極を2本用いた Dual-lead Spinal Cord Stimulation (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。本稿では、われわれの施設で多くの使用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。チャンネル 1~4 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 1~4 で同一の設定となる。また、このチャンネル 1~4 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 1~4 までの刺激を同時に行うことができる。さらに、同様にグループ A~Z まで 26 種類のグループを設定す

ることができる。通常は 3 グループ程度の設定で十分であるが、脳卒中後疼痛で広範囲に疼痛を認める症例では、多くのグループを設定できる点は大変有用である。

左半身の激しい疼痛を主訴とする脳卒中後疼痛症例に対して、経皮的穿刺法を用いて脊髄硬膜外に 2 本の刺激電極を挿入した。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感覚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、疼痛部位に限局した刺激の感覚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 3)。

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、1.0 V の刺激では右肘部、1.6 V では右肘~前腕、2.1 V では左顔面から左上肢に刺激感覚が誘発された(図 4)。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、脳卒中後疼痛のように顔面を加

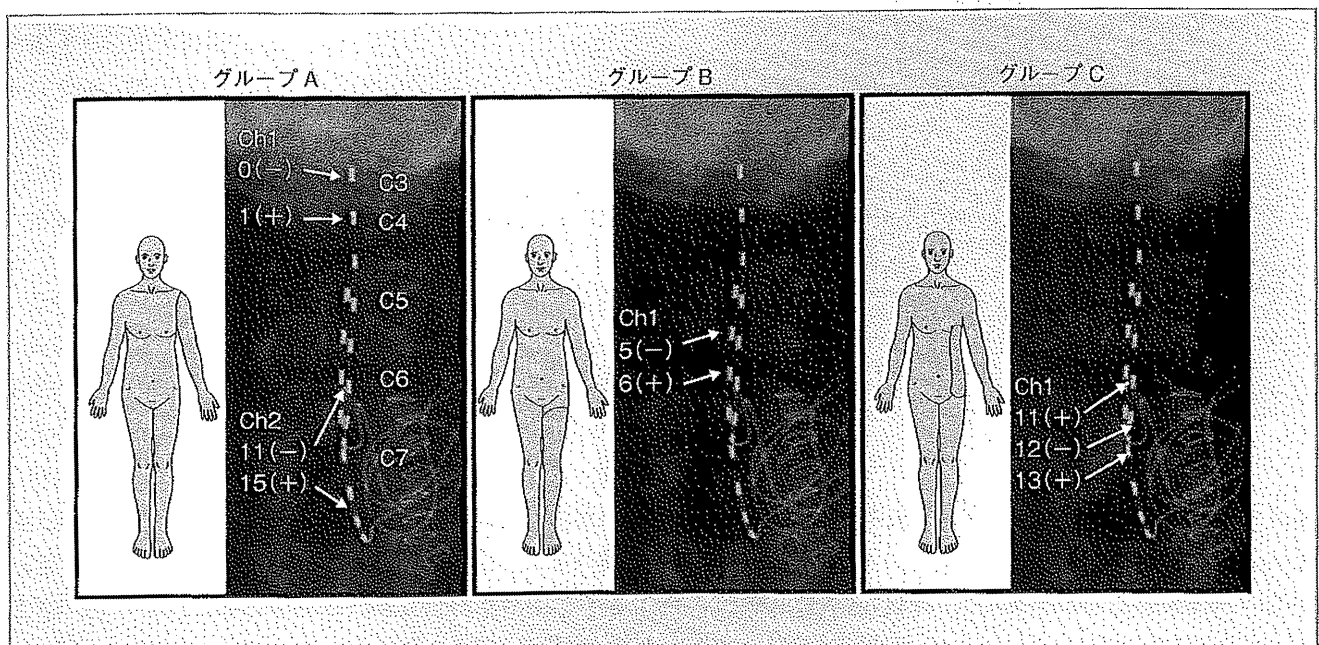


図 3 脳卒中後疼痛に対する Dual-lead SCS

8 極の電極を 2 本、脊髄硬膜外に留置。刺激点 0~7 と刺激点 8~15 の 2 本の電極から疼痛部位に一致した刺激感覚を誘発する部位を選択した。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感覚を誘発することができる。

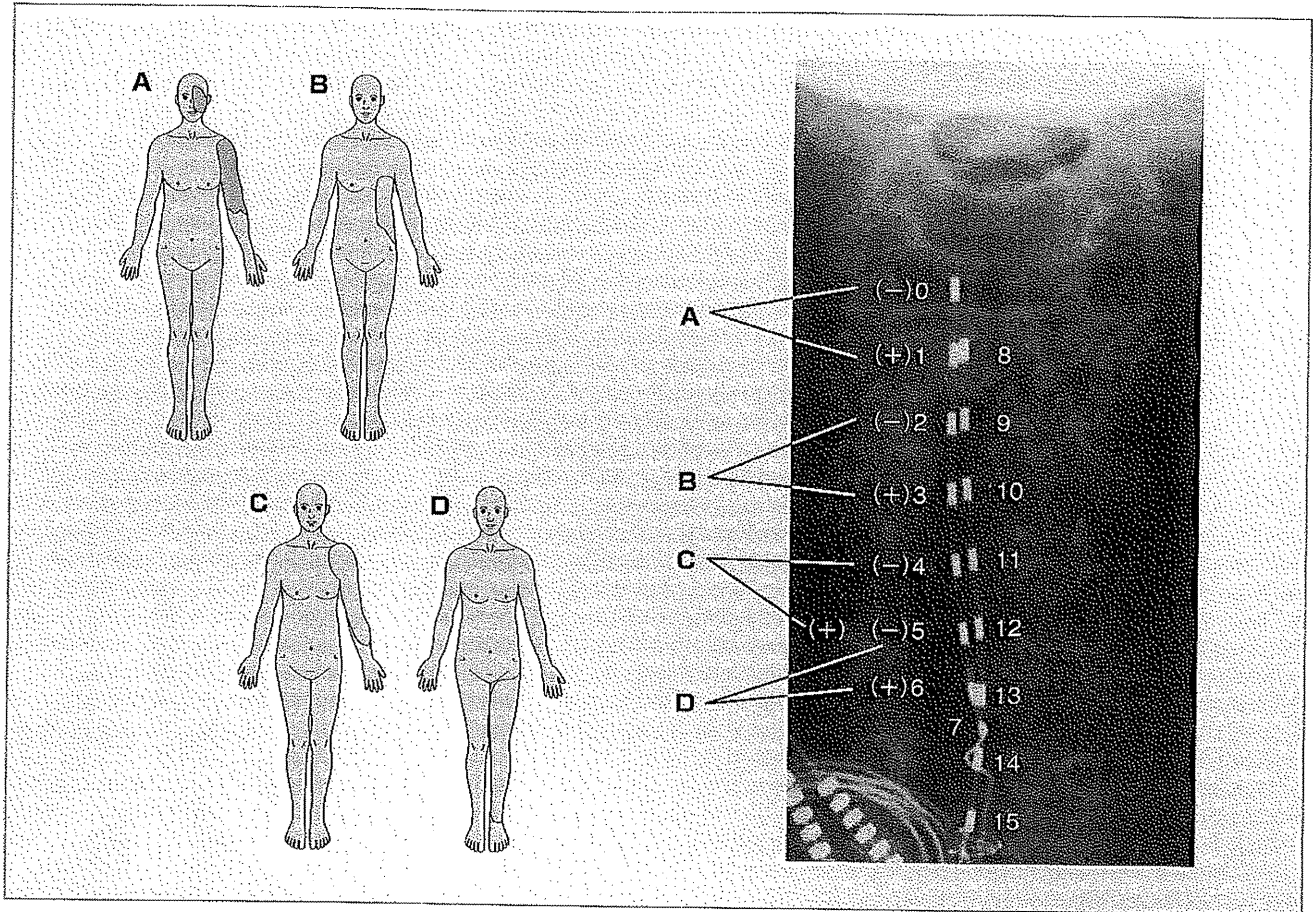


図4 顔面を含む半身の脳卒中後疼痛に対する Dual-lead SCS

グループ A~D で刺激の感覚が誘発される部位と刺激点。C2 レベルに存在する刺激点を陰極で刺激すると、2.1 V では左顔面から左上肢に刺激感覚が誘発された。

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、同時に刺激感覚を誘発することができる。

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プレート型電極も、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、慢性植え込みを行って刺激する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。

## Dual-lead SCS の効果

これまで疼痛に対する脊髄刺激療法の有効例は failed-back pain, 複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome ; CRPS), 四肢の血流障害などに限られることが多かった。しかし、新たに使用可能となった Dual-lead SCS を用いることによって、脳卒中後疼痛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。ドレッジ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

表1 Dual-lead SCS の効果

原因疾患	慢性植え込み/ テスト刺激	長期効果		
		excellent	good	poor
post-stroke pain	17/22 例	4	8	5
failed-back pain	4/5 例	1	2	1
CRPS	3/3 例	2	1	
post-myelitis	1/1 例		1	
phantom limb pain	1/1 例		1	
peripheral nerve injury	4/4 例	2	2	
parkinson's disease	1/1 例		1	
合計	31/37 例 (84%)	9	16	6
		25/31 (81%)		6/31 (19%)

37 例にテスト刺激を行い、31 例 (84%) で慢性植え込みを行った。6 カ月後の評価では、excellent と good の合計が 81%、poor が 19% であった。  
 excellent: visual analogue scale (VAS) が 60% 以上減少  
 good: VAS の減少が 30~59%  
 poor: VAS の減少が 30% 未満

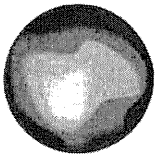
薬、抗不安薬、プレガバリンなどに加えて、ketamine-sensitive な症例に対しては、低用量ケタミン点滴療法を併用することによって、多くの症例で十分に満足できる結果が得られた<sup>9,10</sup>。表1は、われわれが経験した Dual-lead SCS の効果で、テスト刺激後に慢性植え込みに移行する症例が多く認められ、長期効果も良好であった。この理由は、

- ① Dual-lead SCS を用いていること
- ② ドラッグチャレンジテストにて主に ketamine-sensitive な症例を選択し、チアミラルで入眠直前まで痛みが変化しない症例を除外していること
- ③ 刺激のみで十分な効果が得られない症例には、低用量ケタミン点滴療法を併用していることが大きな要因と考えられる。

References

- 1) Kumar K, Toth C, Nath RK et al : *Surg Neurol* 50 : 110-121, 1998
- 2) Levy RM, Lamb S, Adams JE : *Neurosurgery* 21 : 885-893, 1987
- 3) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T et al : *J Neurosurg* 78 : 393-401, 1993
- 4) Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Tsubokawa T : *Pain* 72 : 5-12, 1997
- 5) Nguyen JP, Keravel Y, Feve A et al : *Acta Neurochir(wien)* 68 : 54-60, 1997
- 6) Peyron R, Garcia-Larrea L, Deliber MP et al : *Pain* 62 : 275-286, 1995
- 7) Brown JA, Lutsep HL, Weinand MW, Cramer SC : *Neurosurgery* 58 : 464-473, 2006
- 8) Levy R, Ruland S, Weinand M et al : *J Neurosurg* 108 : 707-714, 2008
- 9) 山本隆充, 大淵敏樹, 加納利和 ほか : *Pain Research* 24 : 9-15, 2009
- 10) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T et al : *Pain Research* 24 : 191-199, 2009

今月のテーマ 経頭蓋磁気刺激



## 遺伝性脊髄小脳変性症への経頭蓋磁気刺激治療法

*Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on hereditary spinocerebellar ataxia*

阪本 光 中村 雄作\*  
SAKAMOTO Hikaru NAKAMURA Yusaku

遺伝性脊髄小脳変性症に対する経頭蓋磁気刺激治療法では臨床病型に応じて、刺激部位、刺激頻度や強度の検討が必要である。SCA3（多系統障害型）に対しては低頻度経頭蓋小脳磁気刺激法、純粋小脳失調症（SCA6, 16q-ADCCA）に対しては高頻度経頭蓋運動野磁気刺激治療法が有効であると考えられた。

**KEY WORDS** 遺伝性小脳失調症, SCA3, SCA6, 16q-ADCCA, 小脳磁気刺激, 運動野磁気刺激

はじめに

■ ■ ■ はじめに

1985年に Barker らが頭部に磁気刺激を与え、手の筋から誘発電位を記録することに成功し Lancet に報告した<sup>1)</sup> ことから、経頭蓋磁気刺激法 (Transcranial Magnetic stimulation, TMS) は非侵襲的な神経系の検査法として臨床応用されるようになった。刺激機器の開発などにより反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) が可能となり、従来の脳機能評価のみならず、さまざまな疾患に対する治療法が開発応用されている。現在、うつ病を初めとする精神疾患、不随意運動、てんかんなどで治療的応用が検討されつつある。

脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar degeneration, SCD) は進行性の難病であり、大きく遺伝性

と非遺伝性に分けられ、いずれも小脳失調症状や錐体路・錐体外路症状、自律神経症状などを呈する。本邦の主な遺伝性 SCD には、進行性の小脳失調のみを呈する遺伝性脊髄小脳変性症 6 型 (以下 SCA6) および第 16 番染色体関連小脳失調症 (以下 16q-ADCCA)、小脳失調に加え錐体路症状などの症状がみられる遺伝性脊髄小脳変性症 3 型 (以下 SCA3) などがある。SCA3 (Machado-Joseph 病) は、10 歳代若年発症などジストニアや小脳症状による歩行障害、痙性歩行が認められ、多系統の障害が認められる。発症早期より、下肢に強い歩行障害が見られ、ADL および予後は比較的不良である。

一方、SCA6 の臨床症状は、主に 50 歳代発症の純粋小脳型で、体幹失調、歩行失調である。進行すると歩行不能になり ADL は低下するが、生命

近畿大学医学部堺病院神経内科 \*教授

Address/SAKAMOTO H: Dept. of Neurology, Sakai Hospital, Kinki University School of Medicine, 2-7-1 Harayamadai, Minami-ku, Sakai city, OSAKA 590-0132

予後は良好である。16q-ADCCAは、最近石川らにより報告された新しい純粋小脳型遺伝性小脳変性症である。発症年齢がSCA6より高齢で症状はより軽い。

遺伝性SCDは病型により臨床症状が異なるため臨床症状に対応したTMSの検討が必要である。本稿では、TMSによる運動障害治療であるため、遺伝性SCDの中の多系統障害型のSCA3と純粋小脳型のSCA6および16q-ADCCAについて述べる。



## ■ ■ SCA3に対する低頻度小脳TMS



### 1. 対 象

当院に通院しているSCA3患者11名（男性10名、女性1名）を対象患者とした。いずれも遺伝子検査を施行し確定診断を得られた症例である。発症時平均年齢はSCA3で $37.0 \pm 9.2$ 歳。磁気刺激治療開始時平均年齢は $44 \pm 14.0$ 歳であった。

### 2. 方 法

#### 1) 刺激の方法

小脳刺激の際は、刺激コイルの電流は、下向き方向とした。小脳刺激部位は、外後頭隆起と外耳孔を結ぶ線上で、外後頭隆起より3cm外側、使用コイルはダブルコーンコイルとした（写真1）。小脳刺激の刺激強度は、小脳自体の運動閾値が測定できないため、大後頭孔レベルでの錐体路閾値を測定するか運動野閾値を用いた。治療に用いる磁気刺激の刺激強度は80%大後頭孔運動閾値、刺激頻度は1Hzとした。刺激期間は週に5日間で2週間、計10日間とした。

#### 2) 評価方法

小脳症状の総合的評価には、International Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS) を用いることが多い。この評価基準は、純粋小脳型小脳変性症の重症度と治療効果判定のために設計されたScoreであり、ICARSはPosture and gait disturbances 34点、Kinetic functions 52点、Sp-

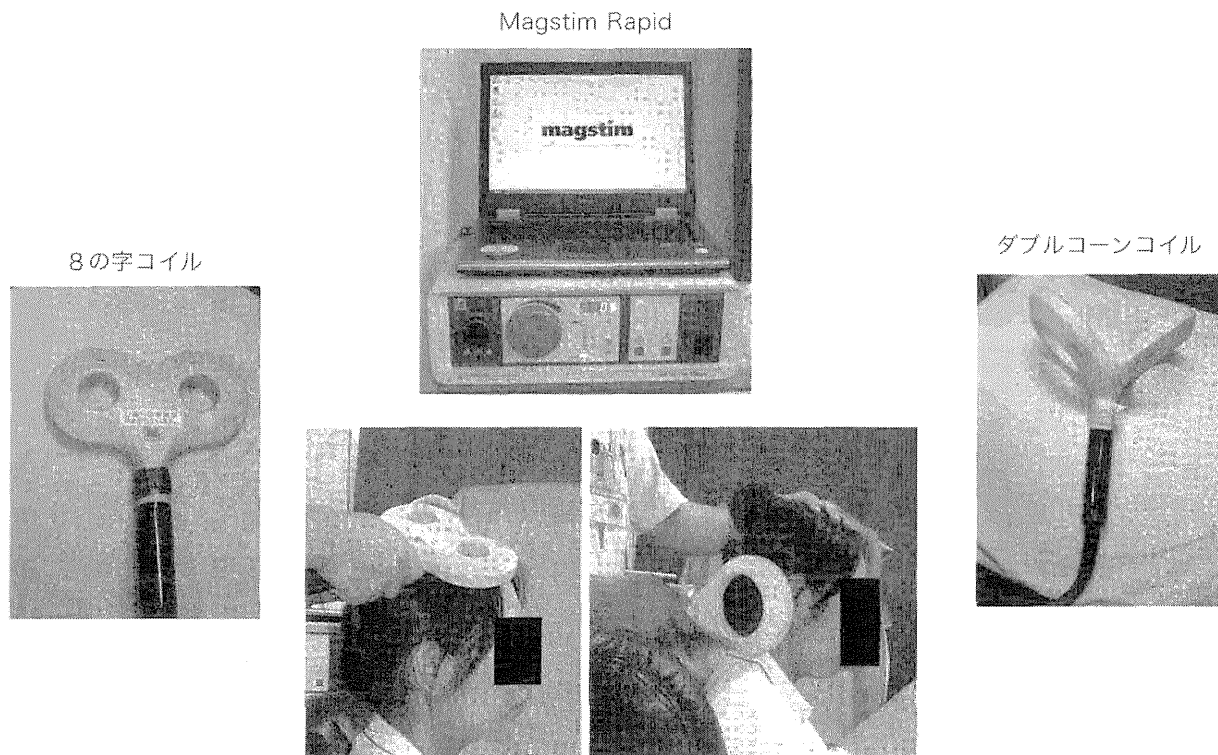


写真 1

経頭蓋磁気刺激の実際

左：運動野磁気刺激

右：小脳磁気刺激



eech disorders 8点, Oculomotor disorders 6点で, 合計100点で評価する. 脊髄小脳変性症だけでなく, 多系統萎縮症の評価にも有用であることが報告されている. われわれも ICARS を用いて磁気刺激前後の短期的治療効果と長期効果を検討している. 刺激前後に ICARS による評価を行った. この刺激法を約半年ごとに数回行った.

回磁気刺激治療効果としては, 治療前の平均 ICARS が  $46.8 \pm 16.5$  であったが, 治療後には  $35.1 \pm 14.7$  と有意差をもって改善した (図 1). また, 4 回終了前後までの ICARS の結果を図 2 に示す. 約 2 年間の治療成績であるが, 4 回目治療前 ICARS  $43.8 \pm 6.6$  で, 治療開始前と変化なく, また終了後  $34.5 \pm 9.8$  と有意に改善しており, 少なくとも ICARS 上, 悪化は認められなかった.

### 3. 結 果

SCA3 に対する低頻度小脳磁気刺激治療では初

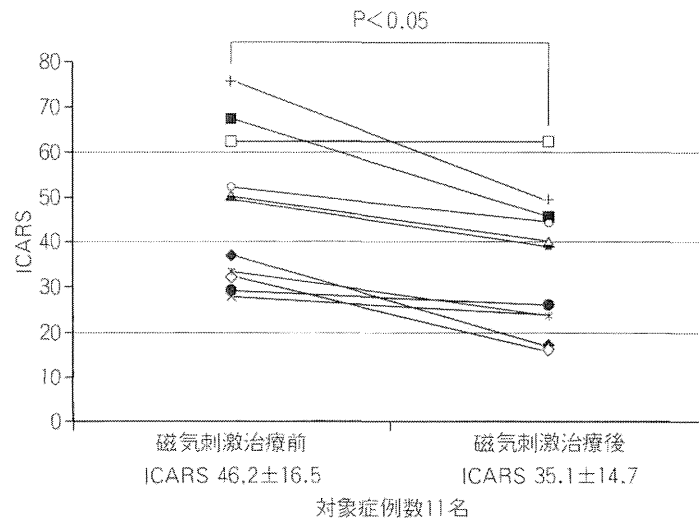


図 1 SCA3 に対する小脳 rTMS 治療の初回治療効果

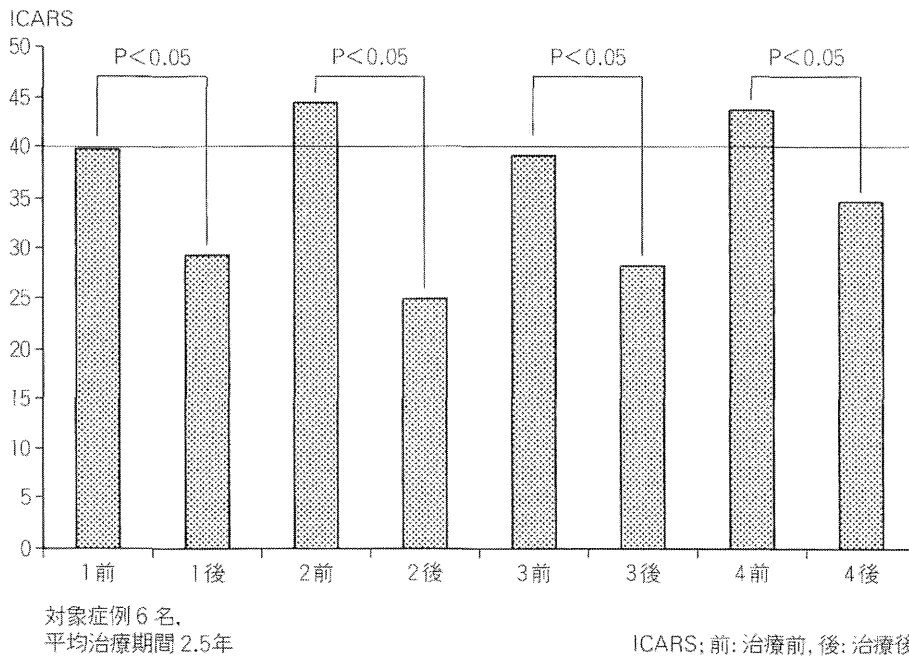
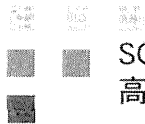


図 2 SCA3 に対する小脳 rTMS 治療の長期治療効果



## SCA6および16q-ADCCA に対する 高頻度運動野磁気刺激治療

### 1. 対 象

当院に通院している SCA6患者11名（男性6名，女性5名），16qADCCA患者3名（男性1名，女性2名），いずれも遺伝子検査を施行し確定診断を得られた症例である。発症時平均年齢は SCA6で $48.5 \pm 14.4$ 歳，16qADCCAで $58.7 \pm 7.1$ 歳，磁気刺激治療開始時平均年齢は SCA6で $58.0 \pm 12.5$ 歳，16q-ADCCAで $65.7 \pm 6.1$ 歳であった。

### 2. 方 法

SCA6患者および16q-ADCCA患者に対して，経頭蓋的に運動野を刺激する方法を試みた。運動野刺激は刺激方向 P→A とした。コイルは約45度外側に回旋し手の運動野周囲を左右前後に1cmごとに動かして，誘発された M 波振幅がもっとも大きくなる点を最適刺激点とした。刺激点を固定するために赤いマーカペンにより頭皮などにマーキングした。

運動閾値は振幅 $50 \mu V$ 以上の M 波が50%以上の確率で出現する刺激強度とし，運動野の最適刺激点で，十分な大きさの M 波が導出される強度から刺激強度の1～2%ごとに下げ運動閾値を決定した。活動時運動閾値は第1骨間筋などの対象筋に30%程度の持続的筋収縮下に，振幅 $100 \mu V$

以上の M 波が50%以上の確率で出現する刺激強度である。刺激頻度は，一般的に1 Hz以下の刺激頻度で刺激する場合，低頻度刺激と定義され，一方5 Hz以上を高頻度刺激としている。運動野刺激の場合，低頻度刺激では抑制され，高頻度刺激では促進される。本研究では5 Hz高頻度刺激を選択した。

刺激機器は Magstim Rapid，刺激コイルは8の字コイルを使用した（写真1）。刺激部位は左右の手の運動野で刺激回数はそれぞれ500回，計1,000回/日とした。刺激強度は90%活動時運動閾値，刺激頻度は5 Hzとした。刺激期間は，週に5日間で2週間，計10日間とした。刺激前後に ICARS による評価を行った。これらの刺激法を約半年ごとに行った。

### 3. 結 果

SCA6および16q-ADCCAに対する高頻度運動野磁気刺激治療でも初回磁気刺激治療効果としては，治療前の平均 ICARS が $41.6 \pm 11.5$ であったが，治療後には $31.9 \pm 7.8$ と有意差をもって改善した（図3）。また，長期的にみても，5回目の治療前の平均 ICARS が $39.7 \pm 16.2$ で治療後が $32.0 \pm 13.9$ と改善しており半年ごとの磁気刺激のたびに有意差をもって ICARS が改善した（図4）。また，SCA6および16q-ADCCA患者のうち6名が過去に低頻度小脳磁気刺激治療を行って

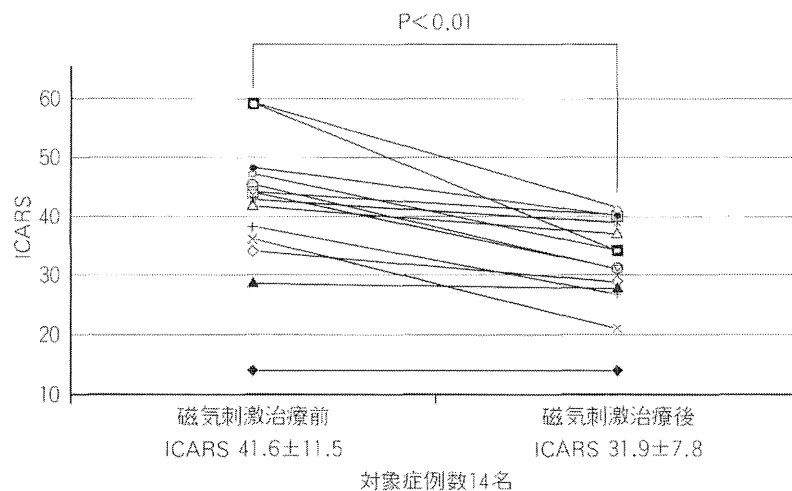


図3 純粋小脳失調症に対する運動野 rTMS 治療の初回治療効果

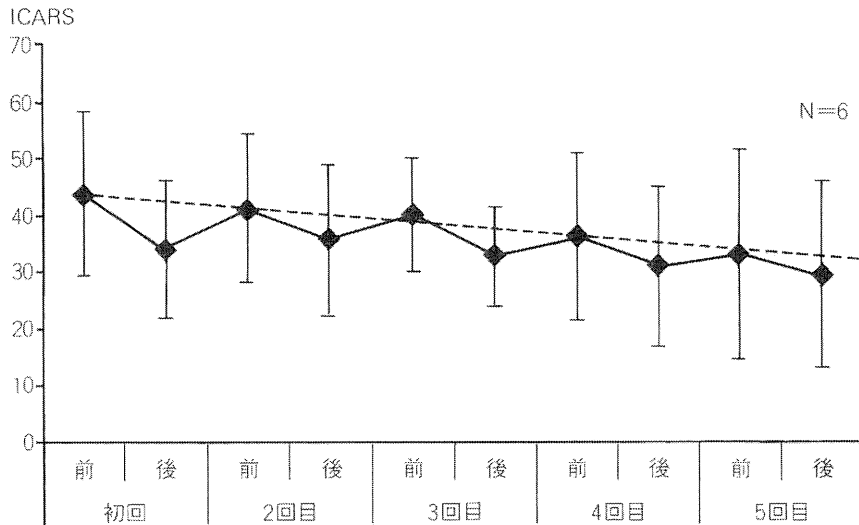


図4 純粋小脳失調症に対する運動野 rTMS 治療の長期治療効果

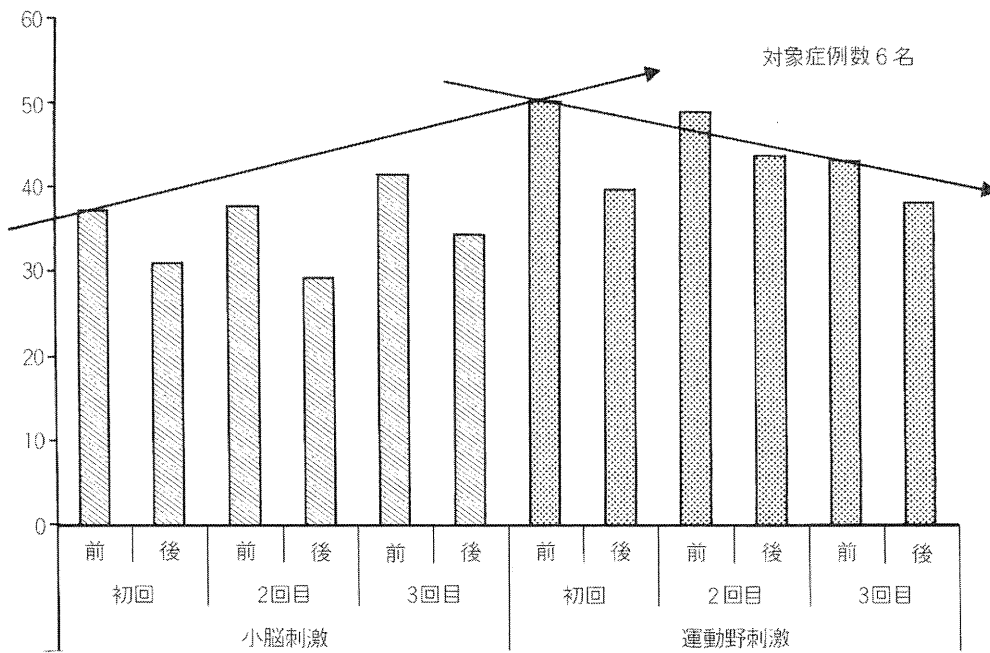


図5 小脳磁気刺激治療から運動野刺激治療への移行症例の検討

いた経験があるが、小脳磁気刺激治療を行っていた時期（初回治療前平均 ICARS $37.3 \pm 11.5 \rightarrow$  3 回目治療前平均 ICARS $41.5 \pm 9.0$ ）よりも高頻度運動野磁気刺激治療を行っていた時期（初回治療前平均 ICARS $50.2 \pm 11.4 \rightarrow$  3 回目治療前平均 ICARS $43.0 \pm 1.4$ ）のほうが、病状の進行が抑えられている傾向が見られた（図5）。

観察  
考

磁気刺激の方法は、刺激部位（運動野、小脳、末梢神経など）、刺激頻度（1 Hz 以下の低頻度刺激、5 Hz 以上の高頻度刺激）、刺激強度や刺激回数などにより得られる効果は異なる。これまでの SCD への TMS 治療は、主に純粋小脳型（SCA6）に対して、8 の字コイルを用いて小脳低頻度刺激

を行う研究が主であり、小脳を刺激閾値以上の強度で刺激し、小脳自体の活動性を高めることを期待した治療であった。1999年 Shimizu ら<sup>2)</sup> が遺伝性 SCD に対し単発の磁気刺激治療を行い症状の改善を報告し、2002年 Shiga ら<sup>3)</sup> が、同方法を用いて純粋小脳失調症患者群と多系統萎縮症患者群に対し小脳刺激群とシャム刺激群の比較検討し、純粋小脳失調症患者群に磁気刺激治療の有用性が高いことを報告した。その後、2002年厚生労働省「脊髄小脳変性症の画期的診断・治療に関する研究班」が、SCA6患者群に対し低頻度磁気刺激治療の研究を行ったが、小脳刺激で期待した有意な結果は得られず、運動野刺激群のみ有意に症状が改善した。SCD への TMS は、刺激方法や刺激部位について未だ確立したものはなく、刺激方法の開発途上にあると言える。そのため、本研究では、これまでの治療成績から、対象疾患群別に刺激方法を検討した。

### 1. SCA3に対する低頻度小脳磁気刺激による治療効果

われわれは、種々の SCD に対してダブルコイルを用いた小脳 TMS による治療を試み、SCA6よりも SCA3あるいは OPCA などの錐体路症状を有する患者において、より改善を示すことを報告してきた<sup>4)5)</sup>。OPCA では、自律神経症状などにより ADL および生命予後が不良であり、そのため本研究では SCA3のみを検討した。SCA3では、小脳 TMS により、急性効果として歩行の安定などが得られ、長期的にも ICARS 上の点数の悪化はなかった。小脳 TMS では運動野刺激によって発生する M 波が抑制される。これは小脳プルキンエ細胞が不活化された結果、大脳皮質運動野-錐体路が抑制されたものと考えられる。また、小脳 TMS では CSP (Cortical silent period) の短縮をもたらすことから、大脳皮質運動野の抑制系自体も抑制すると考えられる。以上の結果から小脳 TMS は運動野促通系と抑制系の両者に働き、運動野-錐体路系への効果を表すと考えられる。こうした機序により SCA3の錐体

路症状への効果をもたらした可能性が示唆された。

### 2. SCA6に対する高頻度経頭蓋的磁気運動野刺激による効果

当初、小脳 TMS は SCA6などの純粋小脳型に有効であると報告されたが、われわれの研究では、小脳 TMS は純粋小脳型では効果が低いことを報告してきた。その後厚生労働省班会議での報告でも小脳 TMS で有意な結果が得られなかった。一方、厚生労働省研究班の報告から、純粋小脳失調症に対しては運動野刺激のほうがより高い効果を示しており、SCA6、16q-ADCCA の2疾患に対しては運動野刺激を施行した。運動野 TMS で有意に ICARS は改善し、2年にわたる治療成績でも進行はなかった。小脳 TMS から運動野 TMS に移行した症例では、運動野 TMS のほうがより ICARS の改善を認め、有効であると考えられた。

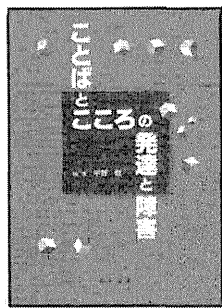
運動野 TMS の SCD への治療効果の機序を検討する。正常対照では、小脳磁気刺激によって運動野刺激による M 波は抑制される(小脳抑制)が、純粋小脳失調症では、小脳抑制は消失している。また、CSP は純粋小脳失調症では延長している。従来の経頭蓋磁気刺激による報告から、小脳-歯状核-視床-運動野回路の機能が低下し、CSP が延長することから運動野抑制系の増強、あるいは抑制系への脱抑制が疑われる。

本研究で用いた 5 Hz 高頻度経頭蓋運動野磁気刺激によって、正常対照では MEP 振幅は変化せず、運動野促通系や抑制系に効果を有しなかった。

一方、純粋小脳失調症では 5 Hz 高頻度経頭蓋運動野磁気刺激によって安静時、筋収縮時ともに MEP 振幅が増大することにより運動野促通系および抑制系への効果を有すると考えられた。そのため、5 Hz 高頻度経頭蓋運動野磁気刺激により、純粋小脳失調症では、小脳-歯状核-視床-運動野回路の機能の低下による運動野抑制系の増強あるいは抑制系への脱抑制が是正される可能性が考えられた。

文 献

- 1) Barter AT, Freeston IL et al : Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of human brain. Lancet 1(8493) : 1325-1326, 1986.
- 2) Shimizu H et al : Therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation of hereditary spinocerebellar degeneration. Tohoku J Exp Med 189 : 203-211, 1999.
- 3) Shiga Y et al : Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72 : 124-124, 2002.
- 4) 中村雄作, ほか : 低頻度小脳連続磁気刺激による脊髄小脳変性症への治療. 臨床脳波 44 : 518-523, 2002.
- 5) Nakamura Y et al : Effect on cerebellar ataxia by repetitive transcranial magnetic stimulation over the cerebellum. Muscle & Nerve Supplement 12 : S186, 2003.



# ことばとこころの発達と障害

編著 宇野 彰 筑波大学大学院 准教授

言語・こころ・脳の発達とその障害について、研究あるいは臨床の第一線で活躍する著者らが、最新の知識をわかりやすく詳解したことばとこころの教科書。

「発達編」、「障害編」、「トピックス」からなり、典型的な発達を知ったうえで障害および障害に対するアプローチを学べるように構成。まず言語とこころの密接な関係の基盤となる大脳の発達とその損傷によって生じる障害について学び、構音、音声言語、文字言語、運動、人間関係などについて、難解と思われる言語学や脳科学でも容易に理解できるよう興味深く解説している。

B5判 330頁 定価 7,350円 (本体 7,000円+税 5%) ISBN 978-4-8159-1787-6

- I 大脳の発達過程と障害
  - 大脳の構造と神経細胞
  - 中枢神経系の発達過程
  - 大脳の発達過程における障害
  - 発達過程で生じる中枢神経系の障害
- II 発達編
  - 話しことばの発達
  - 読み書き能力の発達過程
  - 聴覚の発達
  - 視覚の発達

- 構音障害と構音の発達
- 対人関係の発達
- コミュニケーションの発達
- 運動の発達
- III 障害編
  - 話しことばの発達の遅れ
  - 知的障害、特異的言語発達障害を中心として
  - 読み書きの発達とその障害
  - 機能性構音障害
  - 器質性構音障害
  - 聴覚障害

- 自閉症とアスペルガー症候群
- 注意欠陥/多動性障害 (ADHD)
- 吃音
- 場面緘黙
- 小児失語
- IV 検査の認知神経心理学的解釈
  - 検査の役割について
  - 一般的な知能検査
  - 言語検査
  - 視覚認知機能検査
  - 記憶機能検査

- V トピックス
  - 視覚障害児・者の点字認識はどこで行われているのか
  - 自閉症スペクトラムとミラーニューロン
  - ADHDの薬物療法
  - てんかんと大脳機能
  - てんかんと手術
  - 薬物乱用と脳
  - 発達性ディスレクシアと脳
  - 調音の進化



永井書店

〒553-0003 大阪市福島区福島8丁目21番15号 電話 (06) 6452-1881/Fax (06) 6452-1882  
<http://www.nagaishoten.co.jp> E-mail : hanbai@nagaishoten.co.jp 振替 00980-7-121482



# 脳波でPSDを呈したMELASの一例

山田郁子 桑原基 阪本光 中村雄作

遺伝子診断でミトコンドリア遺伝子3243変異をみとめ、脳卒中様症状を伴うミトコンドリア脳筋症 (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes, MELAS) と診断され、脳卒中様発作の再発、軽快を繰り返した症例である。脳波異常が続き、フェニトイン内服を続けていたが、2008年12月再発し、頭部MRIでは右側頭葉などに多発する新たな病変をみとめ、脳波では同期性周期性放電 (PSD) をみとめた。経過とともに、脳波でのPSDは改善した。



## 症例

患者: 27歳 女性

主訴: 歩行障害、頭痛

現病歴: 元来頭痛もち。2004年2月言葉がでにくくなり、行動異常、視野欠損あり。3月当科初診、頭部MRI上多発性病変認め、精査行い、MELAS3243ミトコンドリアDNA変異あり、MELASと診断。その後も再発、軽快を繰り返し、脳波異常が続き、フェニトインを内服していた。2008/10/6より頭痛、歩行時ふらつきあり、症状改善しないため、10/9当科受診し、頭部MRIで再発認め、入院となった。

既往歴: 21歳右顔面神経麻痺。23歳頭痛と視力障害あり。27歳卵巣嚢腫手術。

家族歴: 母、姉に低身長あり。脳梗塞、てんかんの家族歴はない。



## 入院までの経過

1回目(2004/3): 主症状; 同名半盲、主病変; 左後頭葉、治療; エダラボン点滴、CoQ10 450mg/日内服。

2回目(2004/5): 主症状; 痙攣重積、主病変; 右側頭葉、治療; デカドロン点滴、L-アルギニン点

滴、CoQ10 990mg/日内服。

3回目(2004/6): 主症状; 構音障害、主病変; 左側頭葉、治療; L-アルギニン点滴、CoQ10 540mg/日内服。

4回目(2007/12): 主症状; 痙攣重積、主病変; 左側頭葉、治療; L-アルギニン点滴、アルギU 4.0g/日内服。

5回目(2008/6): 主症状; 右手しびれ、主病変; 左側頭葉、治療; L-アルギニン点滴、アルギU 8.0g/日内服。

一般内科的所見: 身長142cm、体重32kg。胸腹部異常なし。多毛あり。

神経学的所見: 意識レベルI-1。失見当あり。失算、失語、失行あり。構音障害なし。眼球運動制限はなく、衝動性、眼振みとめず。右顔面神経麻痺、右片側顔面痙攣あり。難聴あり。嚥下障害なし。腱反射は正常で病的反射なし。明らかな麻痺はみとめず。指鼻試験、膝踵試験では異常ないが、体幹失調あり、失調様歩行であった。

入院時検査所見: 血清乳酸 32.5mg/dl (3.0-17.0)、血清ピルビン酸 2.09mg/dl (0.30-0.94)、髄液乳酸 37.9mg/dl、髄液ピルビン酸 1.17mg/dl。