

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<br>(C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> ) | 脳深部刺激<br>(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ヵ月(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7 $\mu$ V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られる。

## 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>4) - 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レセプターのプ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>4) 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られる。

### 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>24)</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例から明らかのように、VASの減少率と運動機能の改善には明らかな関連は認めなかった。

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できれば、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考えられる。

#### 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 postoperative 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, Weinard 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.

\* \* \*

## 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<sup>1,2)</sup>。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。

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

0289-0585/11/¥500/論文/JCOPY

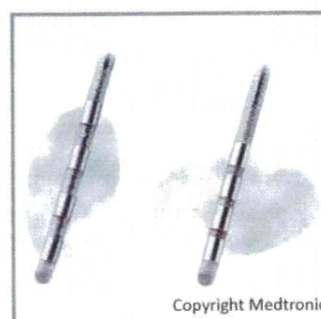


図 2 DBS 電極リード先端の外観

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。





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が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  $30 \mu\text{クーロン}/\text{cm}^2/\text{フェーズ}$  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<sup>3)</sup>。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  $\mu\text{second}$  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流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で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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>はサル視床下核 (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<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>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」とでもいうべき考えが、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はいくつかある。基本的な取り扱いはい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<sup>9)</sup>。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ため注意する。

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<sup>9)</sup>、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プリングのため、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<sup>9)</sup>。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) 杉山憲綱. 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.



## ジストニアに対する脳深部刺激療法の長期成績

深谷 親／下田 健太郎／渡辺 充／森下 登史／角 光一郎／大高 稔晴／大淵 俊樹  
加納 利和／小林 一太／大島 秀規／山本 隆充／片山 容一

### Long-term effect of deep brain stimulation for primary dystonia

Fukaya C / Shimoda K / Watanabe M / Morishita T / Sumi K / Otaka T / Obuchi T  
Kano T / Kobayashi K / Oshima H / Yamamoto T / Katayama Y

**Abstract:** *Introduction;* In the study, we reported the long-term results of primary dystonia patients who had more than 5-year follow-up with detailed neurological evaluation.

*Material and Method;* Subjects were 9 patients with primary generalized dystonia who underwent the bilateral GPI-DBS in our institute. Neurological evaluation was performed using the Burke-Marsden-Fahn's Dystonia Rating Scale (BMFDRS) on preoperative state, within 1 week, 6 month, 1 year after the surgery and after that the evaluation were done continuously every year.

*Results;* The efficacy of GPI-DBS for generalized dystonia was good enough to improve patient's activity of daily life remarkably. Preoperative movement scale of BMFDRS in these patients was  $47.9 \pm 17.19$  and disability scale was  $13.8 \pm 5.0$ . The mean improvement ratio at 5-year follow-up was 82.3% in movement scale and 80.6% in disability scale and these ratio were statistically significant [ $p < 0.01$ ].

*Discussion;* The gradual improvement of the dystonic symptoms were observed in the patients with GPI-DBS. Although majority of such improvements were noted within 6 months, follow-up data suggested continuous improvements more than 2 years. Previous report also mentioned gradual appearance of the GPI-DBS effect.

*Conclusion;* Both of the GPI-DBS for generalized dystonia was effective treatment and their long-term effects, more than 5-year, were also promising

**Keywords:** Dystonia; GPI; Deep brain stimulation; Long-term effect

日本大学附属病院ニューロモデュレーションセンター, 日本大学医学部応用システム神経科学・脳神経外科  
(Neuromodulation Center, Applied System Neuroscience and Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine)

機能的脳神経外科 50(2011)28-29

### 目 的

ジストニアに対してDBSが有効な治療法であることはすでに明らかである。しかし長期的な効果発現パターンや長期予後予測因子などまだ明らかになっていない点も存在する。本研究では、DBS後5年以上継続的な観察が可能であった一次性ジストニア症例を対象に長期的な効果発現パターンや長期予後予測因子を検討した。

### 対 象

対象は、当院にてDBSを施行し5年以上の継続的なfollow-upが可能であった一次性ジストニア14例である。このうち9例は全身性もしくは分節性ジストニアの症例で両側のGPI-DBSが施行されていた。他の5例は局所性上肢ジストニアで片側の視床Vo/Vim-DBSが施行されていた。

今回は全身性もしくは分節性ジストニアの9例についての結果を報告する。これらの症例の平均follow-up期間： $89.2 \pm 26.6$ ヵ月（最長152ヵ月）、平均年齢は40.44  $\pm$  15.07歳、平均罹病期間は16.77  $\pm$  14.17年、平均のBMFDRSのmovement scaleは47.94  $\pm$  17.19、disability scaleは13.78  $\pm$  4.97でtotalは61.72  $\pm$  20.45であった。

### 方 法

神経学的評価はBMFDRSを用いて行った。評価は術前、術直後、術後3ヵ月、術後6ヵ月、術後1年、その後は1年ごとに行った。その結果をもとに長期的な改善率（全体、身体部位ごと）、効果発現のパターン、長期予後を予測する因子について解析した。

### 結 果

BMFDRS total scale, movement scale, disability scaleのいずれも有意な改善が長期的（5年）に維持されていた。Total scaleとmovement scaleは術後3ヵ月程度の早期より有意な改善がみられたが、disability scaleはやや遅れて1年目程度から改善は有意となった。比較的急速な改善が1~2年以内にみられたがそれ以降もゆるやかな改善がみられた。

四肢、体幹のmovement scaleは早期から著明な改善がみられたが、頭部の改善はこれより遅れさらに改善の程度も劣る傾向がみられた。ただし、いずれのscaleも5年時に有意な改善が保たれていた。

口部、発語/嚥下のscaleの改善は不良で有意なアイゼンは認められなかった。5年目の改善率と相関する因子

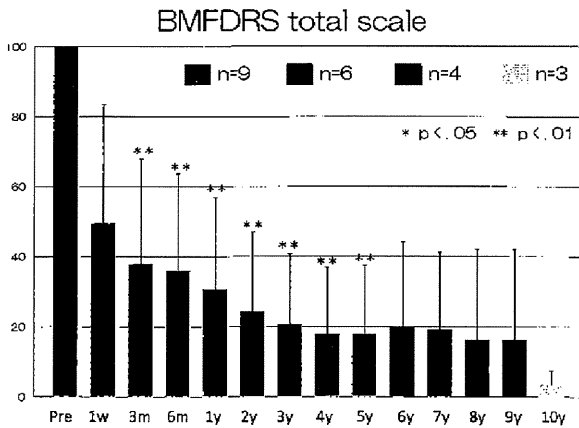


Fig.1 Long-term clinical course after GPI-DBS in the patients with primary generalized dystonia evaluated by BMFDRS total scale.

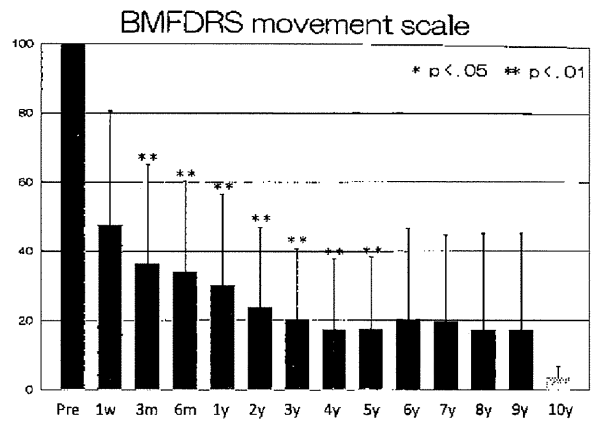


Fig.2 Long-term clinical course after GPI-DBS in the patients with primary generalized dystonia evaluated by BMFDRS movement scale.

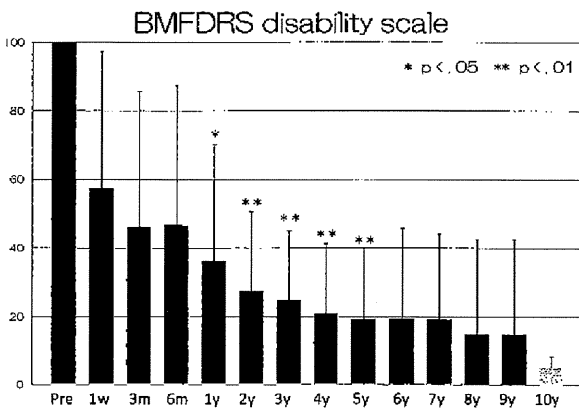


Fig.3 Long-term clinical course after GPI-DBS in the patients with primary generalized dystonia evaluated by BMFDRS disability scale.

は口部、発語/嚥下のスケールであった。これらの scale が術前高いものは長期成績も不良な傾向があった。一方、発症年齢、罹病期間、手術時年齢、術前の頸部、四肢、体幹および total scale と 5 年目の改善率との間に有意な相関関係は見出せなかった (スピアマン順位相関係数)。重回帰分析を用いた検討でも同様に 5 年目の改善率と有意な相関を示したのは口部、発語/嚥下の scale であった ( $p=0.033$ )。また、5 年目の改善率と有意な相関を示すのは 1 年目以降の改善率であった (スピアマン順位相関係数)。

## 結 語

- 一次性の全身性/分節性ジストニアに対する GPI-DBS は長期的にみても非常に有効な治療であった。
- 口部の症状、発語/嚥下障害が高度な症例には注意が必要である。
- 効果判定には少なくとも 1 年以上の follow-up が必要と考えられた。

