

## 脊髄刺激療法を用いた minimally conscious state の治療

山本隆充<sup>1)</sup>, セデキ・ジャンウフル<sup>1)</sup>, 深谷 親<sup>1)</sup>, 渡辺 充<sup>2)</sup>, 角光一郎<sup>2)</sup>,  
四條克典<sup>2)</sup>, 大淵敏樹<sup>2)</sup>, 加納利和<sup>2)</sup>, 小林一太<sup>2)</sup>, 大島秀規<sup>2)</sup>, 吉野篤緒<sup>2)</sup>, 関口真一<sup>3)</sup>

### Spinal cord stimulation for minimally conscious state

Takamitsu YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Sidikejiang WUPUER<sup>1)</sup>, Chikashi FUKAYA<sup>1)</sup>, Mitsuru WATANABE<sup>2)</sup>,  
Koichiro SUMI<sup>2)</sup>, Katsunori SHIJO<sup>2)</sup>, Toshiki OBUCHI<sup>2)</sup>, Toshikazu KANO<sup>2)</sup>,  
Kazutaka KOBAYASHI<sup>2)</sup>, Hideki OSHIMA<sup>2)</sup>, Atsuo YOSHINO<sup>2)</sup>, Shinichi SEKIGUCHI<sup>3)</sup>

#### 要旨

私立大学戦略的基盤形成支援事業の研究拠点を形成する研究（ニューロモデュレーションセンターの構築と医療連携）において、脳神経外科学系で行なっている minimally conscious state (MCS) に対する脊髄刺激療法について報告する。いわゆる MCS に頸髄レベルで脊髄刺激療法を行い、10 例中 7 例が MCS から回復した。回復例は、脳幹電位の第 V 波と体性感覚誘発電位の N 20 が記録され、Pain-related P250 が  $7 \mu V$  以上の大きさに記録され、脳波連続周波数分析で速波化する周波数変動を認めた症例であった。MCS からの回復例は機能予後も良好であり、MCS は脊髄刺激療法の良い適応であると考えられる。

#### 1. はじめに

私立大学戦略的基盤形成支援事業の研究拠点を形成する研究（ニューロモデュレーションセンターの構築と医療連携）では、慢性植込み型脳脊髄刺激装置、植込み型髄腔内薬液注入ポンプ、高頻度経頭蓋磁気刺激装置などを用いたニューロモデュレーション技術を用いて、難治性疼痛、不随意運動、運動麻痺、意識障害、痙縮、癲癇などの治療に臨床応用している。さらに、ニューロモデュレーションセンターを構築し、新たな脳脊髄機能制御・再建のための研究拠点を形成することを目的としている。このため、脳神経外科学系応用システム神経科学分野と神経外科学分野、神経内科学分野、ペインクリニック分野、リハビリテーション医学分野、精神医学分野、泌尿器科学分野などの研究者が連携して研究をおこなっている。

重症脳損傷後に、救命はされても意識障害が遷延

し、いわゆる植物状態（vegetative state）<sup>1-3)</sup> となる患者も少なくない。また、vegetative state (VS) から明確に区別できる状態として、minimally conscious state (MCS) <sup>4)</sup> の概念がアメリカ神経学会から提唱されている（表 1）。私どもは、VS には脳深部刺激療法、MCS には脊髄刺激を主に選択している<sup>5-7)</sup>。本稿では、脳神経外科学系で行なっている脊髄刺激療法を用いた minimally conscious state (MCS) の治療について報告する。

#### 2. 方法

##### 1) 対象

対象は脳損傷後 3 か月を経過しても MCS の状態を呈した 10 例で、頭部外傷 6 例、脳炎 1 例、血管疾患 3 例の合計 10 例に脊髄刺激をおこなった。性別は男性 8 例、女性 2 例で、年齢は 16 歳～67 歳（平均  $32 \pm 15.9$ ）であった（表 2）。

1) 日本大学医学部脳神経外科学系 応用システム神経科学分野

2) 神経外科学分野

3) 医学研究支援部門医用電子系医用電子室

山本隆充：yamamoto.takamitsu@nihon-u.ac.jp

表 1 植物症と minimally conscious state の定義

A: Multi-Society Task Force on PVS (1994) による植物症の定義

- 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。
- 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。
- 3) 言語を理解したり使用することができない。
- 4) 睡眠-覚醒サイクルに伴う覚醒反応を認める。
- 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。
- 6) 便, 尿失禁を認める。
- 7) 脳神経反射, 脊髄神経反射が部分的にたもたれている。

B: Minimally Conscious State の定義 (アメリカ神経学会)

- 持続的ではないが、何らかの意志を示す動作を確認できる。
- 昏睡状態, 植物症とは明確に区別できる。

Minimally Conscious State から脱却の定義

- 機能的な相互の意思疎通が可能
- 異なった2つの物を機能的に使用することができる

補足

- 機能的な意思疎通とは、1) あなたは椅子に座っていますか？ 2) 私は天井を指していますか？のように、基礎的な状況判断を必要とする項目で、2つの関連する項目を評価できるような質問において、6問中6問をイエス・ノーで、明らかに正答できる。
- 2つの物の機能的使用とは、1) くしを手に取り、頭に持って行く、2) 鉛筆を手に取り、紙の上に持って行くなど、最低でも2つ以上のものを目的に合った形で使用することができる。

表 2 対象症例一覧  
症例 7, 9, 10 を除く 7 例が MCS から回復した。

Case No.	Age/ Sex	Cause of brain injury	Start of chronic SCS after initial brain injury	Positive Elector physiological items	Long-term follow-up results after SCS
1	36 M	Head Injury: cerebral contusion	9 Months	EEG, ABR, SEP, Pain-related P250	Recovered from MCS Use wheelchair by himself
2	35 M	Head Injury: cerebral contusion acute subdural hematoma	9 Months	EEG, ABR, SEP, Pain-related P250	Recovered from MCS Use wheelchair by himself
3	16 M	Head Injury: diffuse brain injury	3 Months	EEG, ABR, SEP, Pain-related P250	Recovered from MCS Walk by himself
4	23 M	Head Injury: diffuse brain injury	3 Months	EEG, ABR, SEP, Pain-related P250	Recovered from MCS Use wheel chair by himself
5	28 M	Head Injury: diffuse brain injury	3 Months	EEG, ABR, SEP, Pain-related P250	Recovered from MCS Use wheelchair by himself
6	53 M	Head Injury: cerebral contusion acute subdural hematoma	3 Months	EEG, ABR, SEP, Pain-related P250	Recovered from MCS Difficult to use wheelchair by himself
7	19 F	Inflammatory acute disseminated encephalomyelitis	53 Months	EEG, ABR, Pain-related P250	Consciousness level: MCS Conscious but inconsistent
8	57 M	Vascular intracerebral hemorrhage	8 Month	EEG, ABR, SEP, Pain-related P250	Recovered from MCS Difficult to use wheelchair by himself
9	67 F	Vascular subarachnoid hemorrhage	13 Months	EEG, ABR, SEP, Pain-related P250	Consciousness level: MCS Conscious but inconsistent
10	50 M	Vascular rupture of cerebral AVM	11 Months	EEG, ABR, SEP,	Consciousness level: MCS Conscious but inconsistent

2) 電気生理学的検査の記録法

聴性脳幹反応の記録は、90dBのクリック音を用いて両耳刺激を行い、頭頂正中部 (Cz) に探查電極、耳朶に基準電極を配置し、前頭極正中部に接地電極

した。低周波フィルターを10Hz, 高周波フィルターを3KHzとして2000回の加算をした。

体性感覚誘発電位は手関節部で正中神経刺激を行い、低周波フィルター5~50Hz, 高周波フィルター

1.5～3.0KHzで記録した。接地電極を刺激の中枢側に置き、刺激と反対側上肢の体性感覚野付近に探查電極、刺激と反対側の耳朶に基準電極を配置した。両側のErb点に探查電極と基準電極を配置して同時記録を行なった。

痛み関連電位はリング電極を用いて指尖部に逃避反射を認める刺激強度の痛覚刺激を与え、C3, C4, Czで両耳朶結合を基準として単極導出し、低域フィルター0.5Hz、高域フィルター500Hzとして16回の加算を行なった。

脳波連続周波数分析は、脳波を頭頂部と耳朶との間の単極導出として連続記録し、ファーストフーリエ変換を用いてcompressed spectral arrayとして表示した。

### 3) 電気生理学的評価法

MCSにおいては、神経学的評価のみで残存する脳機能評価を行なうことは困難であり、電気生理学的な残存脳機能の評価が重要である。電気生理学的評価法としては、聴性脳幹反応(ABR)、体性感覚誘発電位(SEP)、脳波連続周波数分析、Pain-related P250(痛み関連電位)を記録した<sup>5-8)</sup>。ABRでは第V波、またSEPではN20が記録されるか否かに

ついて検討した。Pain-related P250では、指先に与えた疼痛刺激の約250msecに出現する陽性波の振幅が7 $\mu$ V以上の振幅で記録されるか否かについて検討した。脳波連続周波数分析では、速波化する周波数変動の有無について検討した。

### 4) 脊髄刺激療法

脊髄刺激電極には、4極～8極のメドトロニック社製シリンダー型脊髄刺激電極セットを用いた。また、このセットに含まれる脊髄硬膜外針を用いて電極の挿入を行った。レントゲン透視下に腹臥位で、第7頸椎棘突起と第1胸椎棘突起の間から脊髄硬膜外針を用いて、脊髄刺激電極を頸髄硬膜外に挿入し、第2から第4頸椎レベルに留置した(図1)。

刺激は、遷延性意識障害患者の関節拘縮や筋の廃用性萎縮を防ぐ目的で、5Hz程度の低頻度刺激を用いて上肢のmuscle twitchを誘発する程度の刺激強度を選択した<sup>6)</sup>。

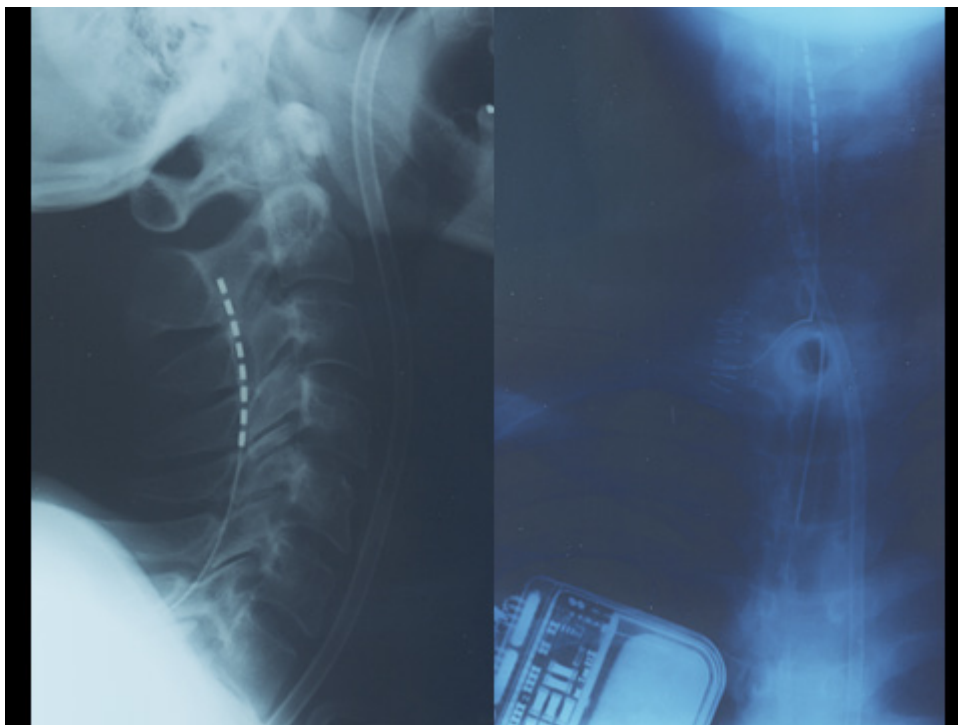


図1 脊髄硬膜外刺激電極  
頸部X-Pの側面像(左)と前後像(右)

### 3. 結果

#### 1) 5Hz 脊髄刺激の効果

8例で施行したSPECTでは、脊髄刺激がOFFの状態に比較して脊髄刺激がONの状態では、平均で22.2%脳血流が増加した ( $p < 0.01$ , paired t-test) (図2)。

MCSの症例に対して5Hz脊髄刺激を頸髄レベルで施行した10例中8例でABRの第V波、SEPのN20が記録され、Pain-related P250が $7\mu V$ 以上の振幅で記録され、脳波連続周波数分析では、速波化する周波数変動を認めた。また、この8例中7例がMCSから回復した。

MCSから回復した7例中1例は独歩可能となったが、6例は刺激開始後12ヶ月の時点でも車椅子生活で、歩行のためのリハビリテーションを継続中であつた。しかし、6例ともに上肢の運動機能回復は著しく、下肢の運動機能回復とは明らかな差を認めた。これは、5Hzの上位脊髄刺激によって上肢の muscle twitch を連日誘発したことによって、運動機能を回復させたものと考えられた。

#### 4. 考察

MCSにおいては、神経学的評価のみでは残存する脳機能評価を行なうことが困難であるので、電気

生理学的評価が重要である<sup>8,9)</sup>。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の評価することを意図している。また、意識の回復を目的とした脳脊髄刺激療法の適応を決定する方法<sup>7,10-14)</sup>としては、最も重要であると考えている。

私どもは、これまでのVSに対する脳深部刺激療法の結果から、1) 脳波連続周波数分析で周波数変動と速波化(脱同期化)を認め、2) 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、3) Pain-related P250が $7\mu V$ 以上で記録される症例を、脳深部刺激療法の適応としている<sup>5)</sup>。このような条件に一致する症例は、これまでの検討では、VSで107例中16例(15%)、MCSで21例中15例(71%)であつた。

MCSに対する脊髄刺激療法の方法について決まった方法はなく、各施設で独自の方法を用いている<sup>7,10-14)</sup>。私どもは、遷延性意識障害患者の関節拘縮や筋の廃用性萎縮を防ぐ目的で、5Hz程度の低頻度刺激を用いている<sup>7)</sup>。5Hz程度の低頻度刺激であれば muscle twitch を誘発することができるが、15Hzでは muscle contraction を誘発してしまうため

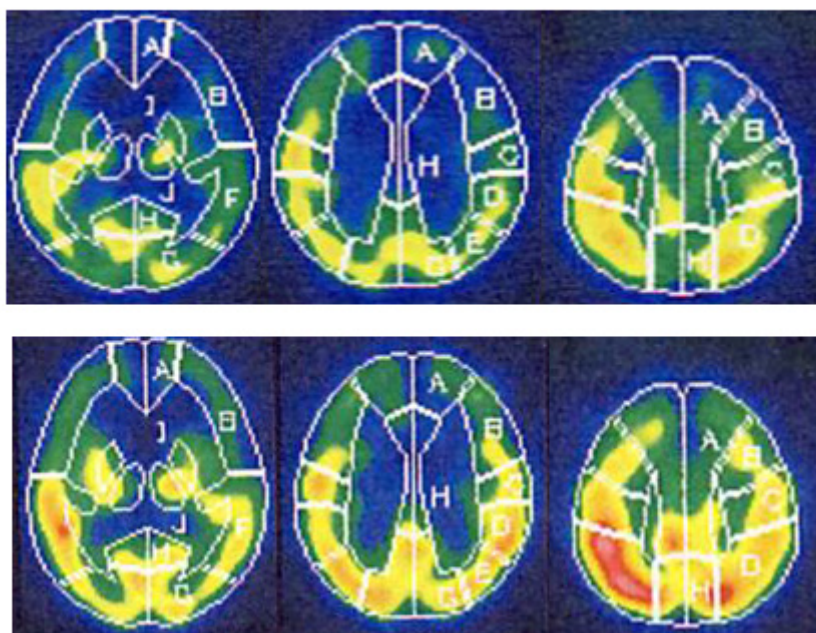


図2 SPECT検査  
SCSの刺激OFF時(上段)と刺激ON時(下段)の比較

である。また、脊髄刺激では脳深部刺激療法のような激しい覚醒反応を誘発することはできないが、今回の検討で刺激中に脳血流が22.2%増加することが明らかとなった。

私どものこれまでの経験では、VSに対する脊髄刺激療法の有効例は僅かであるが、MCSに対しては有効な治療法となると考えられる。10例中7例がMCSから回復し、1例は独歩可能となったが、6例は刺激開始後12ヶ月の時点でも車椅子生活で、歩行のためのリハビリテーションを継続中であった。しかし、車椅子生活を強いられていた6例全例で上肢の運動機能回復は著しく、下肢の運動機能回復とは明らかな差を認めた。これは、5Hzの上位脊髄刺激によって上肢のmuscle twitchを連日誘発したことによって、運動機能を回復させたものと考えられ、5Hzでmuscle twitchを誘発する脊髄刺激の方法は、新たな神経リハビリテーションとして期待される。

#### 文 献

- 1) Jennett B, Plum F: Persistent vegetative state after brain damage. *Lancet* **1**: 734-737, 1972
- 2) The Multi-Society Task Force on PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state. (First of two parts). *N Engl J Med* **330**: 1499-1508, 1994
- 3) The Multi-Society Task Force on PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state. (Second of two parts). *N Engl J Med*. **330**: 1572-1579, 1994
- 4) Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al: The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology*. **58**: 349-353, 2002
- 5) Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, et al: Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci* **32**: 1145-1151, 2010
- 6) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al: Deep brain stimulation for vegetative state and minimally conscious state. *World Neurosurg* **80**: S30.e1-9, 2013
- 7) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al.: Spinal cord stimulation for treatment of patients in the minimally conscious state. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **52** : 475-81, 2012
- 8) Yamamoto T, Katayama Y: Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychological Rehabilitation* **15**: 406-413, 2005
- 9) Yamamoto T, Katayama Y, Oshima H, et al: Deep brain stimulation therapy for a persistent vegetative state. *Acta Neurochir (Suppl)* **79**: 79-82, 2002
- 10) Fujii M, Sadamitsu D, Maekawa T, et al: Spinal cord stimulation therapy at an early stage for unresponsive patients with hypoxic encephalopathy. *No Shinkei Geka* **26**: 315-321, 1998 (Jpn, with Eng abstract)
- 11) Funahashi K, Komai N, Ogura M, et al: Effects and indications of spinal cord stimulation on the vegetative syndrome. *No Shinkei Geka* **17**: 917-923, 1989 (Jpn, with Eng abstract)
- 12) Kanno T, Morita I, Yamaguchi S, et al: Dorsal column stimulation in persistent vegetative state. *Neuromodulation* **12**: 33-38, 2009
- 13) Liu JT, Tan WC, Liao WJ: Effects of electrical cervical spinal cord stimulation on cerebral blood perfusion, cerebrospinal fluid catecholamine levels, and oxidative stress in comatose patients. *Acta Neurochir Suppl* **101**: 71-76, 2008
- 14) Matsui T, Asano T, Takakura K, et al: Beneficial effects of cervical spinal cord stimulation (cSCS) on patients with impaired consciousness: a preliminary report. *Pacing Clin Electrophysiol* **12** : 718-725, 1989