

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09387

研究課題名(和文) 脳深部刺激術におけるclosed-loop systemの応用と脳機能解析

研究課題名(英文) Closed-loop deep brain stimulation therapy and its application to the analysis of brain function

研究代表者

谷 直樹 (Tani, Naoki)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：20598370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：35症例のパーキンソン病患者、5症例のジストニア患者にclosed-loop systemを応用した脳深部刺激療法(adaptive DBS)が可能な刺激装置の植え込みを行った。10症例ではadaptive DBS開始後半年以上が経過し、MDS-UPDRS、PDQ-39で評価を行い、効果を評価した。次に、パーキンソン病すくみ足のbiomarkerを明らかにするため、ポータブル脳波計、歩行解析装置、動画撮影を用いた解析をパーキンソン病患者11症例で行った。結果、すくみ足のbiomarkerとして大脳皮質運動野でのphase-amplitude couplingが有用であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DBSは進行期パーキンソン病の治療としては欠かせない治療法であるが、近年開発されたAdaptive DBSは従来のDBSと比べ刺激装置バッテリー消費の低減、刺激誘発性不随意運動や構音障害などの刺激副作用を軽減することが期待されている。Adaptive DBSは現在、日本でのみ臨床使用が可能であり、臨床効果を明らかにすることは世界的に求められている課題である。本研究成果は限られた症例による短期結果の報告であるが、世界に先駆けた貴重な報告である。またすくみ足は進行期パーキンソン病患者の最も治療困難な症状の一つであり、biomarkerを明らかにすることは治療法の開発につながる重要な成果である。

研究成果の概要(英文)：Thirty-five patients with Parkinson's disease and five patients with dystonia were implanted with a stimulator capable of deep brain stimulation with a closed-loop system (Adaptive DBS). The efficacy of adaptive DBS was evaluated using MDS-UPDRS and PDQ-39 in 10 patients who had received adaptive DBS treatment for more than 6 months. 6 months after the start of adaptive DBS, some UPDRS part III scores were improved compared with those before the start. PDQ-39 was slightly worse.

Next, the gait of 11 Parkinson's disease patients was analyzed using a portable electroencephalograph, gait analyzer with accelerometer, and videography to look for biomarkers of the freezing of gait. The results showed that phase-amplitude coupling in the motor cortex does not decrease before the start of gait in patients with the freezing of gait.

研究分野：Epilepsy, Movement Disorders

キーワード：Deep Brain Stimulation, Closed-loop system, Parkinson's disease, Local Field Potential, Beta oscillation, Adaptive DBS

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

運動異常症は基底核を中心とした脳機能不全であり、電気生理学、遺伝子解析、脳機能画像により一部の病態生理が解明されている。特にパーキンソン病(PD)は患者数の多い疾患であるが、様々な研究により病態理解が進み、レボドパ、DBSなどの治療法も確立されている。しかしながら歩行障害、嚥下障害など一部の症状は治療抵抗性であり、進行期パーキンソン病患者のADL低下の主な原因となっている。

PDに対する脳深部刺激療法(DBS)は視床下核(STN)等の特定の基底核に対し一定の周波数で持続的な電気刺激を行うことにより運動症状の改善をもたらす。特にPDの代表的な症状である固縮、振戦に対しては非常に優れた治療効果を有しているが、歩行障害、嚥下障害などの症状に対しては効果が弱い。近年、脳神経活動解析分野の進歩が著しく、PDの運動症状と運動野や視床下核における神経活動 oscillation、特に Beta oscillation との関係が明らかになりつつある。

Beta oscillation とは脳波測定から計算される local field potential (LFP)の Beta 帯域での power 増強を捉えたものであるが、パーキンソン病では beta oscillation が強く出現する際に運動症状が悪化することが知られている。closed-loop system を搭載した脳深部刺激装置 (implantable pulse generator; IPG)では beta oscillation をパーキンソン病運動症状の biomarker として測定し、その強度により刺激強度を増減させることが可能であり、新たな治療装置として期待されている。本邦では Closed-loop system を搭載した IPG (以下 closed-loop IPG とする)の利用が、2021 年秋から世界に先駆けて使用が可能となっている。実臨床において closed-loop IPG を用いた DBS が今まで使用されてきた慢性的な刺激を使用した DBS と比べより有効であるのか検証する必要がある。

さらに PD における電気生理学的知見として運動野および STN における Beta oscillation が寡動症の出現と同期するということが明らかにされているが、歩行障害など他の症状と関連する電気生理学的な biomarker は明らかにされていない。今後 closed-loop IPG の sensing 機能を利用し、寡動症以外の運動症状に対する biomarker が存在するのかを明らかにすることは、closed-loop IPG の有効性を十分に発揮するためには必須であると考えられる。

2. 研究の目的

Closed-loop system を応用した新たな調節性脳深部刺激 (adaptive DBS)の臨床効果を明らかにする。またパーキンソン病歩行障害の biomarker を探索する。

3. 研究の方法

Adaptive DSB の臨床効果評価

対象患者；脳深部刺激電極留置後半年以上が経過し、adaptive DBS が可能な脳深部刺激装置 (Percept PC)が体内に留置されたパーキンソン病患者
評価方法；従来の脳深部刺激から adaptive DBS に切り替える前、切り替え半年後にパーキンソン病運動機能を MDS-UPDRS で、日常生活レベルを PDQ-39 で評価する。

歩行障害の biomarker 探索

対象患者；歩行可能なパーキンソン病患者

検査方法；ポータブル脳波計で脳波計測下に自由歩行を行い歩行中の脳波変化とすくみ足の関係を解析する。歩行中には動画撮影を行い、歩行評価に用いる。

4．研究成果

現在、35 症例のパーキンソン病患者、5 症例のジストニア患者に closed-loop system を応用した脳深部刺療法 (adaptive DBS) が可能な刺激装置の植え込みを行った。そのうちパーキンソン病患者 20 症例で aDBS の臨床効果研究登録に同意を得た。

登録された患者のうち 10 症例では adaptive DBS 開始後半年以上が経過したため、adaptive DBS 開始半年後の臨床症状、日常生活の質 (activity of daily life; ADL) の変化を短期効果としてまとめた。本研究での短期効果は adaptive DBS の忍容性、adaptive DBS 開始前後での MDS-UPDRS、PDQ-39 で評価を行ったものである。この結果は、国際学会で発表を行い (AASSFN 2023/4)、また国際学術雑誌に投稿すべく、論文化を進めている。さらに、現在も adaptive DBS 開始後の運動機能評価、ADL 評価は継続して行っており、今後はより多数症例での adaptive DBS の中長期効果を明らかにする予定である。

次に、パーキンソン病すくみ足の biomarker を明らかにするため、ポータブル脳波計、歩行解析装置、動画撮影を用いた解析をパーキンソン病患者 11 症例で行った。本解析ではすくみ足の biomarker として大脳皮質運動野での phase-amplitude coupling が有用であることを明らかにした。本研究結果に関しても現在、国際学会での発表を予定し、論文化を進めている。なお本研究科に関しては現在記録を進めている視床下核 local field potential のデータ解析を追加し、大脳皮質で得られた結果が local field potential に応用可能か検討する予定としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 谷 直樹、押野 悟、細見 晃一、Khoo Hui Ming、貴島 晴彦	4. 巻 49
2. 論文標題 特集 定位・機能神経外科の基礎と臨床 定位・機能神経外科手術の対象となる主な疾患 振戦に対する定 位的外科治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 760～768
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1436204454	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kishima Haruhiko, Oshino Satoru, Tani Naoki, Hosomi Koichi	4. 巻 30
2. 論文標題 Indication of MR Image-guided Focused Ultrasound	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 519～526
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7887/jcns.30.519	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 TANI Naoki, YAEGAKI Takahide, KISHIMA Haruhiko	4. 巻 8
2. 論文標題 A Case Report: Hemorrhagic Venous Infarction after Deep Brain Stimulation Surgery Probably Due to Coagulation of Intradural Veins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NMC Case Report Journal	6. 最初と最後の頁 315～318
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/nmccrj.cr.2020-0305	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Masataka, Yanagisawa Takufumi, Fukuma Ryohei, Tani Naoki, Oshino Satoru, Mihara Masahito, Hattori Noriaki, Kajiyama Yuta, Hashimoto Ryota, Ikeda Manabu, Mochizuki Hideki, Kishima Haruhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Magnetoencephalography detects phase-amplitude coupling in Parkinson's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1835
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-05901-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khoo Hui Ming, Fujita Yuya, Tani Naoki, Oshino Satoru, Kagitani-Shimono Kuriko, Kishima Haruhiko	4. 巻 94
2. 論文標題 Mystery Case: Parietal lobe epilepsy with ictal manifestation of Gerstmann syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e430 ~ e433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000008841	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Khoo Hui Ming, Fujita Yuya, Tani Naoki, Shimokawa Tetsuya, Zazubovits Natalja, Oshino Satoru, Gotman Jean, Kishima Haruhiko	4. 巻 無し
2. 論文標題 Reliable Acquisition of Electroencephalography Data during Simultaneous Electroencephalography and Functional MRI	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 無し
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/62247	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 橋本 洋章、山本 祥太、クー ウイミン、谷 直樹、藤田 祐也、柳澤 琢史、押野 悟、平田 雅之、貴島 晴彦	4. 巻 29
2. 論文標題 頭蓋内電極留置術イラスト作成の工夫	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経外科ジャーナル	6. 最初と最後の頁 216 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7887/jcns.29.216	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tani N, Oshino S, Hosomi K, Hattori N, Mihara M, Yanagisawa T, Khoo HM, Kanemoto M, Watanabe Y, Mochizuki H, Kishima H	4. 巻 164
2. 論文標題 Altered Thalamic Connectivity Due to Focused Ultrasound Thalamotomy in Patients with Essential Tremor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Neurosurg	6. 最初と最後の頁 e1103-e1110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2022.05.113.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka M, Yanagisawa T, Fukuma R, Tani N, Oshino S, Mihara M, Hattori N, Kajiyama Y, Hashimoto R, Ikeda M, Mochizuki H, Kishima H	4. 巻 12
2. 論文標題 Magnetoencephalography detects phase-amplitude coupling in Parkinson's disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05901-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計15件(うち招待講演 5件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 谷直樹、押野悟、細見晃一、柳澤琢史、Khoo Hui Ming、藤田祐也、江村拓人、木本優希、松橋崇寛、何馨、AbdiReza、貴島晴彦
2. 発表標題 PERCEPTM PC から取り出した視床下核Local Field Potential
3. 学会等名 第35回日本ニューモデュレーション学会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷直樹
2. 発表標題 機能脳神経外科の魅力とその限界, 将来
3. 学会等名 第41回日本脳神経外科コンgres総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷直樹、押野悟、Khoo Hui Ming、藤田祐也、三浦慎平、江村拓人、貴島晴彦
2. 発表標題 外視鏡 ORBEYE を用いたてんかん手術
3. 学会等名 第54回日本てんかん学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷直樹、押野悟、細見晃一、Khoo Hui Ming、藤田祐也、江村拓人、三浦慎平、木本優希、松橋崇寛、何馨、RezaAbdi、柳澤琢史、貴島晴彦
2. 発表標題 Adaptive deep brain stimulationの初期経験
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷直樹
2. 発表標題 脳卒中後てんかんに対する薬物治療
3. 学会等名 第33回大阪血管内治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷直樹、押野悟、Khoo Hui Ming、細見晃一、平田雅之、藤田祐也、三浦慎平、江村拓人、木本優希、松橋崇寛、岩田貴光、柳澤琢史、貴島晴彦
2. 発表標題 非内側側頭葉てんかんに対する海馬温存焦点切除術
3. 学会等名 第45回日本てんかん外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷直樹
2. 発表標題 BrainSenseどうすんねん？ - Percept PCのセンシング設定方法とTips
3. 学会等名 第61回日本定位機能神経外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷直樹
2. 発表標題 SenSight directional leadとPercept PC - DBSにどのような変革をもたらすか？
3. 学会等名 第61回日本定位機能神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷直樹、押野悟、細見晃一、クーウイミン、山本祥太、柳澤琢史、服部憲明、望月秀樹、貴島晴彦
2. 発表標題 Altered thalamic connectivity due to FUS thalamotomy for Essential Tremor Patients
3. 学会等名 第43回 日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷直樹、押野悟、細見晃一、Khoo Hui Ming、藤田裕也、三浦慎平、貴島晴彦
2. 発表標題 術後合併症低減を目的とした高齢者パーキンソン病患者に対する二期的脳深部刺激術
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第79回学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷直樹、押野悟、Khoo Hui Ming、藤田祐也、三浦慎平、江村拓人、貴島晴彦
2. 発表標題 Key Points of Epilepsy Surgery Using Surgical ORBEYE
3. 学会等名 第44回 日本てんかん外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷直樹、押野悟、細見晃一、Khoo Hui Ming、藤田祐也、三浦慎平、江村拓人、貴島晴彦
2. 発表標題 Dat scan SBR値とパーキンソン病脳深部刺激術の有効性に関する検討
3. 学会等名 第60回 日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷直樹、江村拓人、藤田祐也、細見晃一、押野悟、木本優希、松橋崇寛、Khoo Hui Ming、柳澤琢史、貴島晴彦
2. 発表標題 パーキンソン病運動症状の biomarker としての LFP と Adaptive DBS への応用
3. 学会等名 第52回日本臨床神経生理学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoki Tani, Satoru Oshino, Koichi Hosomi, Hui Ming Khoo, Yuya Fujita, Takuto Emura, Shinpei Miura, Yuki Kimoto Takahiro Matsuhashi, Xin He, Abdi Reza, Takufumi Yanagisawa, Haruhiko Kishima
2. 発表標題 A Report from Japan on Initial Experiences with Adaptive Deep Brain Stimulation Therapy for Patients with Advanced Parkinson's Disease
3. 学会等名 International congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷直樹、江村拓人、細見晃一、押野悟、木本優希、松橋崇寛、藤田祐也、三浦慎平、何馨、Khoo Hui Ming、岩田 貴光、小野田祐司、石内崇勝、柳澤琢史、貴島晴彦
2. 発表標題 パーキンソン病運動症状のbiomarkerとしてのLFPと Adaptive DBSの現状における有用性と課題
3. 学会等名 第81回日本脳神経外科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 谷直樹、貴島晴彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 金芳堂	5. 総ページ数 48
3. 書名 16章 機能脳神経外科, 2運動異常症	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	貴島 晴彦 (Kishima Haruhiko) (10332743)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	福間 良平 (Fukuma Ryouhei) (20564884)	大阪大学・大学院医学系研究科・特任助教(常勤) (14401)	
研究分担者	山本 祥太 (Yamamoto Shota) (20795728)	大阪大学・医学系研究科・招へい教員 (14401)	
研究分担者	森 信彦 (Mori Nobuhiko) (20833924)	大阪大学・大学院医学系研究科・特任研究員(常勤) (14401)	
研究分担者	藤田 祐也 (Fujita Yuya) (20839097)	大阪大学・大学院医学系研究科・特任研究員(常勤) (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	押野 悟 (Oshino Satoru) (40403050)	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	橋本 洋章 (Hashimoto Yousho) (50770674)	大阪大学・国際医工情報センター・招へい研究員 (14401)	
研究分担者	三浦 慎平 (Miura Shinpei) (50869716)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	
研究分担者	細見 晃一 (Hosomi Kouichi) (70533800)	大阪大学・大学院医学系研究科・特任講師（常勤） (14401)	
研究分担者	クー ウイミン (Khoo Hui Ming) (70591022)	大阪大学・大学院医学系研究科・特任助教（常勤） (14401)	
研究分担者	枝川 光太郎 (Edatawa Kotarou) (40722806)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター（臨床研究支援センター）・脳神経外科・副部長 (84432)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関