

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09099

研究課題名(和文) 視床破壊術後の上肢近位筋の振戦に対する経皮的電気刺激療法の開発

研究課題名(英文) Electrical stimulation therapy for residual proximal upper limb tremor after thalamotomy

研究代表者

押野 悟 (Oshino, Satoru)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40403050

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では外科治療後に再燃した難治性振戦の病態評価と補助療法として上肢近位筋の電気刺激の可能性を確認した。小型加速度センサーを用いて振戦に伴う手背、前腕、上腕での回転運動パワーを算出し、作業肢位での振戦では上腕の、書字での振戦では前腕のパワー変化が臨床スコアと強く相関することを確認した。また再燃例では筋電図で振戦の周波数が低下し、収縮周期が延長していることを見出した。電気刺激では腕橈骨筋などの収縮閾値以上刺激で自覚症状が改善と上記のパワーが低下する例があり、肢位保持筋の持続収縮を支持する刺激の有効性が示唆された。コロナ禍で脳磁図は少数となったが、運動感覚誘発磁界に治療による変化が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

振戦は頻度の高い不随意運動で、進行すると日常生活動作まで障害される。近年集束超音波治療等の外科治療の効果が再認識されているが、高齢者を中心に再燃例が一定数存在する。本研究ではそれらの病態評価と補助療法として電気刺激の可能性を検討した。当初想定した近位筋の電気刺激のみでは効果はなかったが、肢位支持筋の収縮を補助する刺激で自覚的にも回転運動パワーにおいても振戦が改善する例がみられた。また再燃例の筋電図解析で、筋の持続収縮維持能の低下が示唆される所見も得られた。これらの成果から次の科研では、治療による筋特性の変化と肢位を支持する電気刺激の効果を検証し、低侵襲かつ有効な補助療法の開発を目指したい。

研究成果の概要(英文)：We investigated the pathophysiology and the potential effect of electrical stimulation to recurrent tremor. The rotational motion power of the hand, forearm, and upper arm during tremor was calculated using with small accelerometers and the changes in power of the upper arm during postural tremor, and in the forearm during writing tremor correlated with rating scale of tremor. We also found decreased frequency and prolonged contraction period on electromyography in recurrent tremor. For electrical stimulation, some patients subjectively felt improvement of tremor with decreased the above-mentioned power during the stimulation on brachial radius or other muscles above the contraction threshold, suggesting the effectiveness of stimulation to support keeping the limb position. Because of COVID-19 pandemic, magnetoencephalography could be measured in a few cases, but some changes were suggested in the motor or sensory related magnetic fields between treated and non-treated hand movement.

研究分野：Functional Neurosurgery

キーワード：振戦 機能神経外科 電気刺激療法

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

振戦は頻度の高い不随意運動で、症状が進行すると書字や食事などの基本的な日常生活動作にも支障をきたす。そのような重度の振戦に対しては薬物の効果も乏しく、古くから定位脳手術、2000年ころからは深部脳刺激(DBS)の有効性は報告されていたが、ごく少数の重症例に検討されるのみで一般的には周知されていなかった。しかし、2016年に集束超音波(FUS)による視床破壊術が保険認可されたことを機に、定位脳手術による視床破壊術と合わせてその治療効果と安全性が再認識されつつあり、実際、両治療件数は139件(2017年)から702件(2021年)と飛躍的に増加している(定位・機能神経外科学会ニュースレター, Aug. 2023)。どちらの治療も局所麻酔下の手技で高齢者にも適用できるため、今後も薬剤抵抗性の振戦に対する治療の中心的な役割を担うと考えられる。

これらの外科治療では、振戦のある手と反対側の視床腹側中間核(Vim核)を同定し熱凝固する。この神経核には筋の固有核が入力するとされ、多くの例で凝固したと同時に振戦が抑制される。しかし、どのような振戦にも効果がある訳ではなく、外科治療後も振戦が残存する例や、経過とともに再燃する例が高齢者を中心に一定数存在する。それらに対し、再手術を検討することもあるが、これまでのDBSの経験からはVim核を広範囲に破壊しても効果は頭打ちで、むしろ様々な副作用が生じる恐れがある。そのため実際に再手術に至る例は少なく、有効な補助療法の開発が期待されている状況であった。

一方、視床破壊術後の再燃例に観察される振戦には特徴があり、その一つに肢位による振戦の増強が挙げられる。つまり、視床破壊術後は肘を伸展したまま上肢を挙上した際の姿勢時振戦は多くの例で消失したままだが、そこから肘を曲げ、手が顔の前にくる肢位(作業肢位)になると、粗大な振戦が出現し増強してしまう例が多い。これらの経験から、上肢近位筋の緊張状態が振戦の出現、悪化に関与していること、そしてその緊張状態を調整することで振戦が軽減できるのではないかと考え、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、上肢の振戦が肢位によりどのように変化するかを解析すること、そして肢位に関与する近位筋の緊張状態を電気刺激で調整することで振戦の抑制効果が得られるかを確認することであった。そのため、まず振戦の定量解析法の開発、特定の肢位で振戦が誘発される際の脳活動の脳磁図計測、近位筋の電気刺激による振戦の抑制効果の検討、の3つ研究課題を設定した。

3. 研究の方法

大阪大学医学部附属病院脳神経外科で診療中の振戦に対する外科治療前後の患者のうち、書面で研究参加の同意が得られた例を対象とした。本研究計画と手法については大阪大学医学部倫理委員会の承認を得て実施したが、外来通院患者が主な対象だったことから、コロナ禍の影響で2021年12月から、2023年度からの実施となった。

振戦の定量評価については、当初動画解析を想定していたが、種々の検討の結果、小型の慣性・回転加速度センサー(Movella社; Xsens MVN Awinda)を用いる手法を採択した。各センサーを手背、前腕、上腕に装着することで、各部位ごとの動きを評価することが可能となり、それらが振戦の際にどのように変化するかを解析した。脳磁図計測は、検査室のコロナ対応の問題

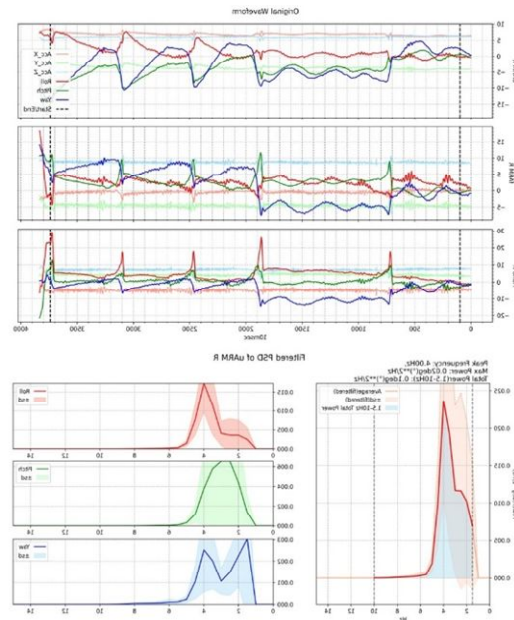
で 2023 年度からの実施となったため、計画を変更し、手指のタッピング課題での運動関連磁界と正中神経刺激による感覚誘発磁界の計測、解析とした。では誘発筋電図計を用いて三角筋や上腕二頭筋、上腕三頭筋、腕橈骨筋を経皮電気刺激し、振戦がどのように変化するかを臨床スコアと の加速度センサーを用いて評価した。刺激強度は筋が収縮する閾値以下と以上の 2 パターンに設定した。

4 . 研究成果

では平面型のセンサーを用い、その面に対して 3 軸(Yaw, Pitch, Roll)の加速度が記録されたため、手背、前腕、上腕の各部位でオイラー角を算出し、その経時変化をグラフ化した(右図)。次にその波形から振戦を示す加速度の反転部分を同定し、その周波数帯域(2-8Hz)の回転運動のパワー(deg*2/Hz)を各軸で算出した(右下図)。解析ついでには試行錯誤の結果、3 軸の回転運動のパワーの総和を振戦の強さの指標と設定し、それらと外来担当医が評価した振戦の臨床スコア(CRST; Clinical Rating Scale of Tremor)との関連を 15 例で検討した。

その結果、作業肢位での姿勢時振戦では上腕の回転運動パワーと CRST のサブスコア(Part A)との間に有意な相関が($R = 0.60, p < 0.05$)、作業肢位での描画時には上腕と前腕の回転運動パワーと CRST (Part B) に有意な相関($R = 0.68, P < 0.01, R = 0.66, P < 0.05$)がみられた。一方、振戦が軽微な肢位では各部位での回転運動パワーと CRST との有意な関連はみられず、CRST の総合スコアと最も相関したのは手背の回転運動パワー($R = 0.80, P < 0.01$)とその周波数($R = 0.55, P < 0.05$)だった。また書字での振戦は手背ではなく、前腕と上腕の回転運動パワーが各々 CRST の書字スコアと相関した(前腕 $R = 0.64$, 上腕 $R = 0.63, P < 0.05$)。書字は日常生活に重要な動作だが、手とペン先が接地することで動きが制限されるため、従来の筆跡の評価では重症度が必ずしも反映されなかったが、本手法では定量的に評価できることが示された。以上より、肉眼所見で評価する CRST の総スコアには主に手の動きが反映されているが、部位別に解析すると肉眼的には捉えにくい上腕や前腕の小刻みな動きを鋭敏に検出でき、想定通り再燃例の振戦には近位筋が強く関与していることが示された。また、書字では前腕の長軸方向の微細な回転、つまり回内、回外の動きが関与していると考えられ、振戦の客観的な指標として応用できることが示された。本研究成果は 2024 年 2 月の第 63 回日本定位神経外科学会で発表した。

の脳磁図はコロナ禍が落ち着いた 2023 年 5 月から計測を開始したが、研究期間の関係から既に計測法が確立していたタッピング課題での運動関連磁界(MRF; 2 例)と感覚誘発磁界(SEF; 10 例)を計測した。外科治療前後で計測できたのは 2 例のみだったが、いずれも SEF 波形には変化がなく、1 例で MRF では運動後の 帯域の脱同期現象が治療後より増強している結果が得られた。その他は主に治療後の例での計測となり、SEF で N20 の振幅の低下が疑われた 2 例では、Vim 核破壊に伴う失調が振戦症状に混在している可能性が示唆された。また、SEF の加算波形でのピークが第 6 波まで続く例が複数見られ、通常よりもやや多い印象であった。振戦が刺激を機に筋の律動収縮が繰り返される病態と考えるとこの感覚反応は興味深く、2024 年度からの科研



の研究課題でも継続して計測、評価することとした。

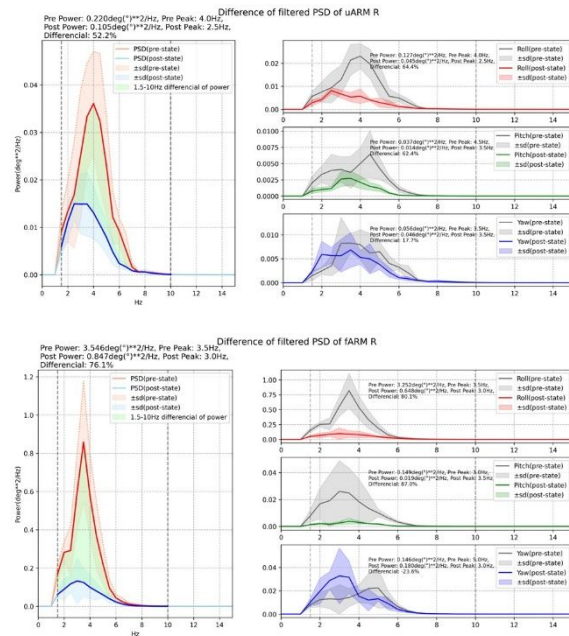
は 15 例で誘発筋電図による電気刺激の効果を確認した。まず再燃 15 例の筋電図を検討すると、再燃後の振戦の周波数は前腕、上腕、三角筋のいずれの部位でも治療前と比べて有意に低下し、筋緊張の一周期も延長していた。この所見は Vim 核破壊の効果と推察され、第 82 回日本脳神経外科学会、および第 63 回日本定位神経機能外科学会で発表した。

姿勢時と書字動作での振戦を臨床スコアと

の回転運動パワーで検討したところ、想定した近位筋での筋収縮閾値以下の刺激では、振戦の抑制効果は確認されなかった。次に筋収縮閾値以上での刺激を腕橈骨筋や上腕二頭筋に与えると 5 例で字が書きやすいという感想があり、著効例では上腕と前腕の回転運動パワー、特に前腕の回内、回外方向のパワーが 80.1%減少していた(右図上が上腕、右図下が前腕の刺激前後のパワー変化)。

以上の所見から、再燃性の振戦例では筋の持続収縮維持能が障害され、それを電気刺激で支持することで振戦が軽減した可能性が示唆された。これは、筋力が低下している高齢者に再燃例が多いことと合致する所見と考えられる。本研究成果から、次の科研では視床破壊術による筋の活動特性の変化を計測し、肢位支持筋を補助する電気刺激での振戦抑制効果を検討する方針となった。

頻度の高い振戦を、低侵襲で制御することは高齢化社会で自立した生活を維持するうえで重要である。今後も外科治療でみられる振戦の抑制メカニズムを解明しつつ、低侵襲で効果的な補助療法の開発を目指したい。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tani Naoki, Oshino Satoru, Hosomi Koichi, Hattori Noriaki, Mihara Masahito, Yanagisawa Takufumi, Khoo Hui Ming, Kanemoto Manabu, Watanabe Yoshiyuki, Mochizuki Hideki, Kishima Haruhiko	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 Neurosurgery	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 He Xin, Oshino Satoru, Hosomi Koichi, Kanemoto Manabu, Tani Naoki, Kishima Haruhiko	4. 巻 93
2. 論文標題 Characteristics of Pain During MRI-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 358 ~ 365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1227/neu.0000000000002420	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 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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 押野悟
2. 発表標題 不随意運動障害の治療 現在～未来
3. 学会等名 回復期リハビリテーション病棟協会第43回研究大会in熊本（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 藤永貴大、押野悟、江村拓人、松橋崇寛、木本優希、三浦慎平、Khoo Hui Ming、細見晃一、谷直樹、貴島晴彦
2. 発表標題 視床腹側中間核凝固術後の振戦再発例での筋電図の変化
3. 学会等名 第63回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 押野悟、鐘本学、谷直樹、細見晃一、何馨、松橋崇寛、江村拓人、貴島晴彦
2. 発表標題 振戦に対するMRガイド下集束超音波治療の基本手技
3. 学会等名 第63回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 三浦慎平、押野悟、江村拓人、松橋崇寛、木本優希、Khoo Hui Ming、細見晃一、谷直樹、貴島晴彦
2. 発表標題 振戦の客観的評価指標としての加速度センサーの有用性
3. 学会等名 第63回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 三浦慎平、押野悟、江村拓人、木本優希、松橋崇寛、藤永貴大、Khoo Hui Ming、細見晃一、谷直樹、貴島晴彦
2. 発表標題 振戦の外科的治療におけるBrainLab Elementsを用いた後方視的評価
3. 学会等名 第82回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤永貴大、押野悟、江村拓人、松橋崇寛、木本優希、三浦慎平、Khoo Hui Ming、細見晃一、谷直樹、貴島晴彦
2. 発表標題 視床腹側中間核凝固術後の振戦再発例での筋電図の変化
3. 学会等名 第82回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoru Oshino, Naoki Tani, Koichi Hosomi, Xin He, Manabu Kanemoto*, Takuto Emura, Takahiro Matsushashi, Yuki Kimoto, Shinpei Miura, Khoo Hui-Ming, Haruhiko Kishima
2. 発表標題 Clinical outcome of focused ultrasound and radiofrequency thalamotomy for tremor
3. 学会等名 13th Scientific meeting of Asian Australasian Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 押野悟、鐘本学、何馨、江村拓人、松橋崇寛、細見晃一、谷直樹、貴島晴彦
2. 発表標題 MRガイド下集束超音波治療の実際と工夫点
3. 学会等名 第5回日本経頭蓋MRガイド下集束超音波治療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 押野悟
2. 発表標題 ふるえに対する外科的治療の進歩
3. 学会等名 第62回日本定位機能神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 何馨、押野悟、鐘本学、細見晃一、谷直樹、望月秀樹、貴島晴彦
2. 発表標題 集束超音波治療における頭痛の特徴
3. 学会等名 第81回日本脳神経外科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 XIN HE ,Satoru Oshino, Koichi Hosomi, Manabu Kanemoto, Naoki Tani, Haruhiko Kishima
2. 発表標題 Characteristics of Pain during MRI-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy
3. 学会等名 WSSFN 2023 World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 押野悟
2. 発表標題 ふるえに対する外科的治療
3. 学会等名 第41回日本脳神経外科コンgres総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 押野悟、谷直樹、細見晃一、何馨、鐘本学、Khoo Hui Ming、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 振戦に対する凝固術の再興と課題
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 何馨、押野悟、細見晃一、谷直樹、鐘本学、貴島晴彦
2. 発表標題 集束超音波治療中の痛みの特徴
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

〔図書〕 計1件

1. 著者名 押野悟、貴島晴彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 金芳堂	5. 総ページ数 52
3. 書名 16章 機能脳神経外科, 1 てんかん	

〔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	谷 直樹 (Tani Naoki) (20598370)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (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	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)	
研究分担者	何 馨 (He Xin) (40895273)	大阪大学・大学院医学系研究科・特任研究員 (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 Koichi) (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	江村 拓人 (Emura Takuto) (70891505)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	
研究分担者	木本 優希 (Kimoto Yuki) (10889645)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	
研究分担者	小野田 祐司 (Onoda Yuji) (10945348)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	

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
---------	---------