

平成 22 年 5 月 21 日現在

研究種目：基盤研究（A）  
 研究期間：2006～2009  
 課題番号：18209046  
 研究課題名（和文） ヒト姿勢時振戦の非拘束下ニューロン活動記録とオンデマンド型脳深部刺激による制御  
 研究課題名（英文） Microrecording of Neural activity with frameless stereotaxy and on-demand stimulation system  
 研究代表者  
 片山 容一（KATAYAMA YOICHI）  
 日本大学・医学部・教授  
 研究者番号：00125048

研究成果の概要（和文）：フレームレス定位脳手術は次世代の脳深部刺激電極挿入・留置手術を担う新たな手法として注目されている。しかし既存のシステムでは、複数本の微小電位記録を同時に行うベンガン法ができないなどの問題点もあった。我々はベンガン法を可能としたフレームレスシステムを導入し、その精度、安全性、操作性などを既存のフレーム定位脳手術と比較した。その結果、精度に関しては信頼性の高いものと考えられた。ただし、構造上十分な手術視野を確保することが困難であり、電極刺入部位の凝固・止血操作がしばしば煩雑となった。この点が改良されなければ本システムの普及は望めないと考えられた。

研究成果の概要（英文）：The development of image-guided systems rendered it possible to perform frameless stereotactic surgery for deep brain stimulation (DBS). As well as stereotactic targeting, neurophysiological identification of the target is important. Multi-tract microrecording is an effective technique to identify the best placement of an electrode. This is a report of our experience of using the Nexframe frameless stereotaxy with Ben's Gun multi-tract microrecording drive, and we study the accuracy, usefulness and disadvantages of the system. As a result, the accuracy of this system is similar to that of frame-based stereotaxy. However, the narrow surgical field is a disadvantage for multiple electrodes insertion. Thus far, we do not consider that this technology in its present state can replace conventional frame-based stereotactic surgery.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	13,000,000	3,900,000	16,900,000
2007 年度	12,000,000	3,600,000	15,600,000
2008 年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2009 年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
年度			
総計	35,600,000	10,680,000	46,280,000

研究分野：脳神経外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳深部刺激療法，フレームレス定位脳手術，マルチトラクト微小電位記録，パーキンソン病，視床下核

### 1. 研究開始当初の背景

脳深部刺激療法 (DBS) は、不随意運動や難治性疼痛などの薬剤抵抗性の機能的神経疾患の有効な治療法として知られている。DBS 電極リードの挿入・留置手術は、DBS の導入以来定位フレームを用いた手法を用いて行われてきた。しかし、こうした局所麻酔下で定位装置に頭部を固定して行われる手術ではしばしば患者ストレスやタスク遂行の制限が問題となってきた。

一方、最近のナビゲーションシステムを用いたイメージガイド手術の発展によって、フレーム固定を必要としない定位・機能神経外科手術システムが登場し用いられるようになってきた。DBS 手術では、刺激標的部位に正確に電極を挿入留置することが、刺激副作用を減らし最大効果を引き出す上で重要である。このため MRI などの画像を用いた解剖学的同定に加え微小電位記録を用いた神経生理学的同定法が用いられる。最近では複数本の微小電極を平行に挿入する multi-tract microrecording (ベンガン法) が多くの施設で用いられるようになり、標準的方法として浸透しつつある。しかし、ベンガン法を用いたフレームシステムは今のところ普及していない。

### 2. 研究の目的

本研究では、すでに有用性と安全性が確認され米国にてすでに普及しつつある Nexframe フレームレス 定位脳手術システムに特殊なアダプターを取り付けベンガン法によるマルチトラクト微小電位記録を可能とした新たなシステムの使用経験を報告する。とくに本研究では、このシステムをパーキンソン病患者に対する視床下核 (STN) への電極挿入・留置手術に用いた。

本システムの精度を評価するため従来型のフレーム定位手術と併用しこれに適合した定位レントゲン装置を用いて挿入された電極留置位置を計測した。求められた電極位置が本来の予定位置とどの程度ずれていたかを計算した。さらに、同時期に我々の施設にて行われてたフレーム定位手術による電極位置の誤差と有意な差があるかを検討した。また、使用感や手術手技の煩雑さなどについても検討を加えた。

### 3. 研究の方法

対象は両側の STN-DBS の施行を予定したパーキンソン病患者 5 例 10 側である。内訳は男性 3 例、女性 2 例で、年齢は  $63.2 \pm 5.6$  歳であった。

我々が用いたシステムは、Nexframe フレームレス 定位脳手術システム (Image-Guided Neurologics, Melbourne, Fla., USA) であり、ターゲティングのための手術支援装置には Stealth Treon neuronavigation system (Medtronic, SNT, Louisville, Colo., USA) を用いた。また微小電位記録のデータ集積のためには Framelink v. 4.1 software (Medtronic, Minneapolis, Minn., USA) を用い、Ben's Gun multi-tract microrecording device (FHC drive, Frederick Haer Corporation, Brunswick, Me., USA) にてベンガン法によるマルチトラクト微小電位記録を行った。

これらに加え、正確な電極留置位置を把握するため、既存の定位フレームを併用し定位レントゲン装置 (Elekta-Fujita Ika Kogyo, Tokyo, Japan) を用いて電極位置を計測した。この装置をもちいることで前後左右から単純レントゲン写真を一定の入射角で定位的に撮影することが可能であり、三次元座標上で電極位置が確認できる。定位フレームは Leksell G-frame (Elekta AB, Stockholm, Sweden) を用いた。

手術数日前にまずフィディシャルマーカーを局所麻酔下で患者の頭蓋に 6 個埋め込み、このマーカーの位置がわかるように撮像した CT 画像を MRI 画像とナビゲーションシステム内で融合しこの画像を用いてターゲティングを行った。レクセルフレームは手術室にて患者頭部に取り付けられ、その後 MRI を撮像した。MRI は MAGNETOM Symphony (1.5T scanner, Siemens, Erlangen, Germany) を用いた。造影 T1 強調画像を 3D ボリュームにて 1mm スライスで撮像しこれを 2mm スライスで撮像した T2 強調画像と融合した。ターゲットとエントリーポイントはこれらの画像上で求められ、トラジェクトリーが適切な脳回から静脈を避け刺入され脳室を貫通しないように設定された。

設定されたエントリーポイント上に皮膚切開を加え穿頭した。穿頭部位周囲に Nexframe のタワーを固定し、これにマルチトラクト可能なマイクロドライブを取り付け一側 3 トラクトずつの微小電位記録を行った。微小電極はマイクロドライブの中心部、側方、後方の 3 か所を用い、標的部位の座標は中心部の電極先端に合わせた。微小電位記録は 10 mm 手前より行い、これにより求められた神経生理学的所見に術中試験刺激の結果を加味して最終的な DBS 電極リード留置位置を決定した。

DBS 電極リードは model 3387 (Medtronic,

Minneapolis, Minn., USA) を用い、挿入・留置に続いて定位レントゲン装置で前後および側方から座標を確認した。留置位置は AC-PC line の中点 (MC point) を基準として x 軸 (側方)、y 軸 (前後)、z 軸 (上下) 上で 3 次元的に表示し予定位置との誤差を計算した。DBS 電極リード留置術後、直ちに CT を撮像し出血等の術後合併症がないことを確認した。

予定位置からの誤差は、我々の施設にて行われた通常のフレーム定位手術症例における誤差と比較した。フレーム定位手術症例は本研究を施行した 2008 年 1 月から 11 月にフレームを用いた通常の定位脳手術にて電極の挿入・留置を行なった 20 例 (40 側) で、同様に定位レントゲン装置を用い位置を計測した。フレームレス定位手術症例との差を検討するための統計処理には unpaired Student's t-test を用いた。

なお、本研究は我々の施設の臨床研究検討委員会の承認を得、被験者に十分な説明をした後、紙面による承諾を得て行った。

#### 4. 研究成果

ベンガン法を併用した Nexframe フレームレスシステムを用いて 5 症例 10 側に 10 本の DBS 電極リードが埋め込まれた。脳内出血や感染などの手術合併症はみられなかった。また、術中術後を通して電極の移動などデバイスに起因する問題も生じなかった。

リードが実際に留置された部位は、正中から側方 (x 軸) に  $12.7 \pm 0.8$  mm、MC から後方 (y 軸) に  $5.6 \pm 1.4$  mm、AC-PC 下方 (z 軸) に  $6.3 \pm 1.2$  mm であった。これらの部位と予定位置との誤差は、x 軸方向に  $1.3 \pm 0.3$  mm、y 軸方向に  $1.0 \pm 0.9$  mm、z 軸方向に  $0.5 \pm 0.6$  mm であった。またフレーム定位手術 20 例 40 側の誤差は、x 軸方向に  $1.5 \pm 0.9$  mm、y 軸方向に  $1.1 \pm 0.7$  mm、z 軸方向に  $0.8 \pm 0.6$  mm であった。両群間には x 軸、y 軸、z 軸のいずれの方向においても有意な差は認められなかった。また、実際に挿入留置されたリードは、10 本中 4 本が中心、4 本が側方、2 本が後方のトラジェクトリーであった。

マルチトラクト微小電位記録自体は、いずれの症例においても円滑に施行でき記録のためのデバイスには何ら問題はなかった。しかし電極挿入時には術野が非常に狭いことに起因するいくつかの問題があった。つまり複数本の電極カニューレを刺入するための皮質領域を凝固するためには、本システムで得られる術野は充分とはいえなかった。とくに術中髄液が流出し高度なブレインシフトが生じている症例では脳表を視認しつつ十分な領域を凝固することは困難であった。また、バーホール内の刺入点を術者の判断で決定できるフレーム定位手術と異なり、本フレ

ームレス定位手術では自動的に刺入点が決定されてしまうことも狭い術野での作業をより困難とした。

すべての症例について術後 6 ヶ月の時点で UPDRS を用いた神経学的評価を行ったが、フレームレス症例とフレーム症例の間には UPDRS 改善度、L-ドーパ相当投与量の減量度に有意な差は認められなかった (Mann-Whitney-U-test)。

本研究では、マルチトラクトマイクロレコーディングを併用した Nexframe フレームレスシステムの使用経験を世界で初めて報告した。我々の検討結果では本システムの精度は従来から用いられているフレーム定位手術システムと変わりなく、その精度は今までの報告通り高いものといえよう。しかし、十分な術野が確保できない点は安全性の上でも問題であり、今後改善されるべき必要があると考えられた。

従来のフレームレスシステムのようにシングルトラクトのみの記録に限れば、電極カニューレ挿入部の凝固止血はさほど困難ではないと考えられるが、複数本の電極カニューレの挿入が必要なベンガン法では少なからずリスクを伴うと考えられた。先述のとおり刺入点を術者が選択できないことも相まってしばしば手術手技は煩雑となった。この点に関するシステムの改善がなければ従来のフレーム定位手術に代わって本システムが普及することは考えにくいであろう。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

1. Fukaya C, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y. Nexframe frame stereotaxy with multitract microrecording: accuracy evaluated frame-based stereotactic X-ray. *Stereotact Funct Neurosurg* 88: 163-168, 2010 (査読有)
2. Obuchi T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Direction and predictive factors for the shift of brain structure during deep brain stimulation electrode implantation for advanced Parkinson's disease. *Neuromodulation* 11: 302-310, 2008 (査読有)
3. Shijo K, Katayama Y, Yamashita A, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: c-Fos expression after chronic electrical stimulation of sensorimotor cortex in rats. *Neuromodulation* 11: 187-195, 2008 (査読有)
4. Oshima H, Katayama Y, Fukaya C, Kano T, Kobayashi K, Yamamoto T, Suzuki Y. Direct

- inhibition of levodopa-induced beginning-of-dose motor deterioration by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson disease. *J Neurosurg* 108:160-163, 2008 (査読有)
5. Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Kakigi R: Recording of corticospinal evoked potential for optimum placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47: 409-414, 2007 (査読有)
  6. Fukaya C, Katayama Y, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T: Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* 107: 977-982, 2007 (査読有)
  7. Nagaoka T, Katayama Y, Kano T, Kobayashi K., Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Changes in glucose metabolism in cerebral cortex and cerebellum correlate with tremor and rigidity control by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: A positron emission tomography study. *Neuromodulation* 10: 206-215, 2007 (査読有)
  8. Kano T, Katayama Y, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Detection of boundaries of subthalamic nucleus by multiple-cell spike density analysis in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir Suppl* 99: 33-35, 2006 (査読有)
  9. Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Feed-forward control of movement disorders by on-demand type stimulation of the thalamus and motor cortex. *Acta Neurochir Suppl* 99: 21-23, 2006 (査読有)
  10. Fukaya C, Otake T, Obuchi T, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K., Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Pallidal high-frequency deep brain stimulation for camptocormia: an experience of three cases. *Acta Neurochir Suppl* 99: 25-28, 2006 (査読有)
  11. Fukaya C, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Treatment of dyatonia with chronic deep brain stimulation: Effect and patient selection. *IFES* 11: 69-70, 2006 (査読有)
  12. Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: Thalamic sensory relay nucleus stimulation for the treatment of peripheral deafferentation pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 84: 180-183, 2006 (査読有)
  13. Katayama Y, Oshima H, Kano T, Kobayashi K, Fukaya C, Yamamoto T: Direct effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced peak-dose dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 84: 176-179, 2006 (査読有)
- [学会発表] (計 20 件)
1. 深谷 親, 渡辺 充, 森下登史, 角光一郎, 大淵俊樹, 大高稔晴, 四條克倫, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: DBS 電極留置術への Frameless with multi-tract microrecording system の導入. 第 49 回日本定位・機能神経外科学会, 大阪, 2010.1.23
  2. Fukaya C, Watanabe M, Sumi K, Toshiharu O, Toshiki O, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Dopamine dysregulation syndrome with l-dopa reduction after STN-DBS. International Neuromodulation Society 9<sup>th</sup> World Congress, Soul, 2009.9.12
  3. Fukaya C, Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, Oshima H: (Invited) Recording of corticospinal MEP for placement of motor cortex stimulation electrode. World Congress of Neurological Surgery 2009, Boston, 2009.9.3
  4. Fukaya C, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Treatment of dystonia with chronic deep brain stimulation: effect of patients selection. World Congress of Neurological Surgery 2009, Boston, 2009.9.2
  5. Fukaya C, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Surgical procedure for STN-DBS. World Congress of Neurological Surgery 2009, Boston, 2009.9.1
  6. Yamamoto T, Sumi K, Otake T, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Katayama Y: Cerebrospinal stimulation therapy combined with low-dose ketamine drip infusion therapy for the treatment of neuropathic pain. AASSFN / CSSFN / BRAUN 2009 Conjoint Meeting, Hong Kong, 2009.1.8
  7. Fukaya C, Watanabe M, Sumi K, Otake T, Obuchi T, Nagaoka T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Dopamine dysregulation syndrome after aubthalamic nucleus stimulation. AASSFN / CSSFN / BRAUN 2009 Conjoint Meeting, Hong Kong, 2009.1.8
  8. Fukaya C, Shijo K, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Cortical and subcortical D-wave mapping for tumor surgery. The 2<sup>nd</sup> Catholic-Nihon Neurosurgery Friendship Conference, Tokyo, 2008.7.12

9. Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y: Deep brain stimulation for Parkinson's disease. 6<sup>th</sup> International Parkinson's Disease Symposium in Takamatsu, Takamatsu, 2008.4.4
  10. Fukaya C: Surgical Treatment for Campyocoma. Asia Pacific Activa DBS Leaders Forum, Minneapolis, 2007.12.1
  11. Fukaya C: Deep brain stimulation for functional diseases. World Federation of Neurosurgical Societies, 13<sup>th</sup> Interim Meeting / The 12<sup>th</sup> Asian-Australasian Congress of Neurological Surgeons, Nagoya, 2007.11.20
  12. Fukaya C, Shijo K, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Subcortical-mapping for corticospinal tract using D-wave. First Congress of the International Society of Intraoperative Neurophysiology, Lucerne, 2007.11.15
  13. Katayama Y, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Direct effect of the subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia (LID) in patients with Parkinson's disease. 2nd Congress of International Society of Reconstructive Neurosurgery. 5th Scientific Meeting of the WFNS Neurorehabilitation Committee (Taipei, Taiwan). 2007.9.14
  14. Yamamoto T, Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: Thalamic stimulation for the treatment of various kinds of tremor and writer's cramp. The 6<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery (Mt. Fuji, Japan), 2007.5.22
  15. Yamamoto T, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Katayama Y: Recording of corticospinal MEP for placement of motor cortex stimulation electrodes in the treatment of post-stroke pain. The 6<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery (Mt. Fuji, Japan), 2007.5.22
  16. Fukaya C, Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T: Psychiatric changes in Parkinson disease patients receiving STN-DBS. Avison Biomedical Symposium 2007 "Future of Neuromodulation in Clinical Neuroscience", Yonsei University college of Medicine, Brain Korea 21 Project for Medical Science (Soul, Korea), 2007. 1.13
  17. Fukaya C, Katayama Y: Deep Brain Stimulation for Involuntary Movements. Annual Scientific Meeting of Indonesian Society of Neurological Surgeons in conjunction with The World Federation of Neurosurgical Societies (Bali. Indonesia), 2006.11.23
  18. Yamamoto T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Katayama Y: Thalamic stimulation for the treatment of various kinds of tremor and writer's cramp. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Kyoto, Japan), 2006.10.30
  19. Fukaya C, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Treatment of dyatonia with chronic deep brain stimulation: Effect and patient selection. 11th Annual conference of the International Functional Electrical Stimulation Society (Miyagi-Zao), 2006.9.15
  20. Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Feed-forward control of movement disorders by on-demand type stimulation of the thalamus and motor cortex. 11th Annual conference of the International Functional Electrical Stimulation Society (Miyagi-Zao), 2006.9.15
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
片山 容一 (KATAYAMA YOICHI)  
日本大学・医学部・教授  
研究者番号：00125048
  - (2) 研究分担者  
山本 隆充 (YAMAMOTO TAKAMITSU)  
日本大学・医学部・教授  
研究者番号：50158284
  - 酒谷 薫 (SAKATANI KAORU)  
日本大学・医学部・教授  
研究者番号：90244350
  - 深谷 親 (FUKAYA CHIAKSHI)  
日本大学・医学部・准教授  
研究者番号：50287637