

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462219

研究課題名(和文) 脳深部刺激術における局所フィールド電位測定に基づく刺激プログラミング法の開発

研究課題名(英文) Development of DBS programming based on local field potential analysis

研究代表者

梅村 淳(Umemura, Atsushi)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・先任准教授

研究者番号：00244567

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病(PD)に対する視床下核刺激療法(STN DBS)においてSTN内の局所フィールド電位(LFP)を解析して術後の至適刺激パラメーター設定に役立てることを目的に研究を行った。術中微小電極からのLFP記録で β -band activityの増加(β -oscillation)を認めた。この異常神経活動はSTNの背側から腹側まで基底核の広い範囲で同調して認められた。さらに運動タスクによる筋固縮の誘発は β -bandのピークパワーの有意な増加を引き起こし、PDの固縮を反映する特徴的所見であった。研究は継続中で、さらにデータ収集を行い今後LFP記録に基づく刺激調整法確立について検討する。

研究成果の概要(英文)：Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) has been performed for medically refractory Parkinson's disease (PD). The aim of this study was to investigate local field potentials (LFPs) from STN during surgery and use it for optimal programming of DBS. The power-spectra analysis of LFPs in the STN of each patient showed a distinct peak in the power within the low beta band (β -oscillation). In most of the patients, this peak was detected as well in the dorsal and ventral areas to the STN. The repetitive hand movement induced a significant increase in the peak power. These results suggest that neuronal activity is abnormally synchronized in the beta band not only in the STN but also widely in the basal ganglia, and it is a pathophysiological feature which reflects rigidity in PD patients. This study is still on-going. Development of new programming method based on the LFPs analysis will be next subjects.

研究分野：機能的脳神経外科学

キーワード：パーキンソン病 脳深部刺激療法 視床下核 局所フィールド電位

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は、振戦、固縮、寡動、姿勢反射障害などの運動症状を主徴とする進行性の神経難病で、わが国には約 12 万人もの患者がいる。根本的な治療法はなく運動症状の改善のためにドパミン作動性薬剤が使用されるが、薬物療法で症状コントロールが困難な症例に対しては脳深部刺激療法 (DBS) が考慮される。特に視床下核刺激療法 (STN DBS) は、欧米でのランダム化比較試験において圧倒的な有効性が示されている。しかし我が国において DBS はまだ十分に普及していないのが実状である。その理由として、脳外科手術の特殊性の他、術後の刺激調整が煩雑で経験を積んだ医師が少ないことも挙げられる。

研究代表者は機能的脳神経外科を専門とし、これまでに 300 例以上の STN-DBS 治療を行った。その結果、適切な適応患者に DBS を導入すれば確実な効果が得られると確信しているが、実際のところ術後の刺激調整に難渋し、一筋縄ではいかない症例にも遭遇する。通常は術後に電極の留置位置や患者の症状をチェックしながら試行錯誤的に刺激パラメーターを決めていく。プログラミングではまず刺激電極および刺激方法 (単極または双極) の選択が重要で、その他のパラメーターについてはほぼ一定の調整法で対処できるが、歩行障害などの症状により刺激周波数の微妙な調整を必要とする例や、ジスキネジアのコントロールについては刺激が抑制的に働く例もあれば悪化させる例もあり、単純に症状のみからは計り知れない病態もあると思われ、刺激調整が非常に難しい症例も存在する。

DBS の正確な作用メカニズムはまだ十分に明らかとなっていない。PD の病態においては黒質からのドパミン欠乏によって基底核の間接路で STN は過興奮状態になっており、その電気刺激は STN を機能的に抑制して効果を発揮 (jamming) すると考えられていた。しかし最近の研究によれば DBS で刺激した STN の発火は抑制されるが、その下流の GPi の activity は増加するという矛盾が明らかになり、DBS は電極近傍の neuron の activity は抑制するが、そこから出る axon は直接的に activate することが明らかとなった。その結果、DBS は STN からの何らかの pathological activity を打ち消して regular pattern に置き換えることで効果を発揮すると考えられる。

最近脳内に留置した DBS 電極より局所フィールド電位 (LFP) 記録して PD の病態解析に役立てようとする研究が行われている。LFP は電極周囲のニューロン、シナプス、アクソン、グリアなどの集合体の活動を反映すると思われ、LFP 記録により STN およびその周辺構造の神経リズムに関する情報を得ることができる (Brown 2001, Levy 2002)。最近の研究では PD では STN からの LFP 記録におい

て、(4-10 Hz) および (11-30 Hz) band activity の増加 (-oscillation) が運動症状の悪化と関係しており、(31-100 Hz) band が運動症状の改善と関係していることが報告されている。従って DBS では刺激によりこうした pathological な および -activity を打ち消して regular pattern である -band activity に置き換えることで効果を発揮している可能性がある。また、こうした STN から記録された 3 band の peak frequency は患者により多様であることから、この違いが個々の患者における STN DBS における指摘刺激パラメーター設定に利用できる可能性がある。

2. 研究の目的

今回の研究目的は術中に DBS 電極より記録した局所フィールド電位 (LFP) を解析して術後の至適刺激パラメーター設定に役立てることである。すなわちこれまで多くは経験に基づいて試行錯誤的に行われていた刺激電極の選択、刺激周波数の選択などの DBS 刺激プログラミングを、術中 LFP 記録からみた病態に基づいて客観的にテイラーメイドに行う方法を開発することである。さらに未だ十分に明らかにされていない DBS の作用機序の解明にも迫りたい。

具体的に今回の研究では、DBS 後の刺激パラメーターの選択において、特に以下の点について明らかにし、個々の病態に基づいた客観的な刺激調整法を確立したい。

オフ時にみられる -band activity の増加が、単極および双極記録において最も顕著にみられる記録電極を DBS 刺激時の active contact に選択することの是非。

通常は >100Hz の高頻度刺激が使用される刺激周波数について、運動症状の改善と関連する -band 周波数を DBS 刺激周波数に使用することの是非。

LFP 記録に基づくマルチプログラミング法またはグループ設定機能活用の可能性。

レボドパ誘発性ジスキネジアの病態における、LFP 記録の結果に基づく刺激調整法の開発。

3. 研究の方法

本研究は当大学附属病院で STN DBS 手術を受ける PD 患者の STN から局所フィールド電位 (LFP) を記録して解析する臨床研究である。そのためにまず DBS 手術時に STN からの LFP を記録して収集する。次いでそのデータをもとにオフラインでの波形分析を行う。

研究の科医師にあたりまずは順天堂大学の病院倫理委員会の承認を受けた。

1) 術中 STN からの局所フィールド電位記録

STN DBS 手術は従来から行っている方法で行う。すなわち、患者は局所麻酔覚醒状態で MRI ガイド下でのターゲティングおよび微小電極記録により STN を同定して刺激電極

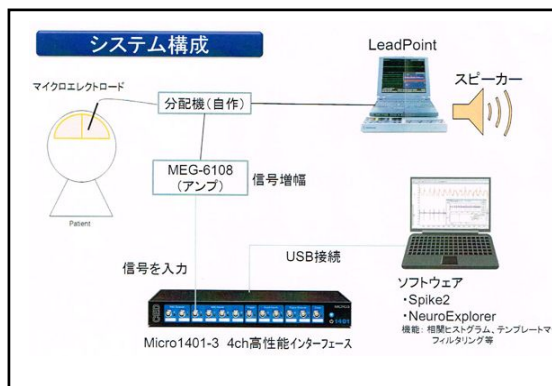
(Medtronic 3389)を留置し、各電極において試験刺激を行い効果および副作用閾値の確認を行う。その後このDBS電極より局所フィールド電位(LFP)を記録する。記録はDBS電極の4つのコンタクトよりそれぞれ単極4パターン(0,1,2,3電極) 双極6パターン(0-1,1-2,2-3,0-2,0-3,1-3)の導出で安静状態(薬剤オフ時)でベースラインの記録を5分間にわたって行う。さらに運動タスク(手の開閉、手の回内回外動作)を30秒ずつ繰り返し行なわせその間のLFP記録を行った。記録データはADコンバーターを介してPCに保存した。術後は従来の方法で刺激内服薬調整を行いフォローアップする。

2) LFP 記録データの解析

記録したLFPデータはオフラインで解析した。解析用ソフトウェアは当初はLabChartを使用した。安静時(オフ時)および運動時の各導出記録についてパワースペクトラム解析を行い、 β -band を特定した。この結果を最終的な従来の経験に基づく至適刺激パラメーター設定との関係について検討する。特に、1) オフ時の β -band activity が最も増加している導出またはオフ時から運動時に β -band activity の変化が最も大きい導出が実際の active contact の選択と一致しているかどうか、2) 運動時の β -band activity の周波数と実際の刺激周波数との関連について検討した。

3) 微小電極からの LFP 記録

当初はDBSリードからのLFP記録を行っていたが後述するように症例毎にピーク周波数のばらつきが大きかった。データのばらつきの原因として、術中のDBSリードからの局所フィールド電位記録ではリードを挿入した途端に微小破壊効果により症状が改善することがしばしばあり、病態が修飾されている可能性があり、それにより症例毎のばらつきがみられたとも考えた。そこでこうした微小破壊効果による変化を排除するために、術中の細胞外電位記録測定のための微小電極記録時に同時に微小電極からLFPを記録して解析する方法に切り替えて記録システムを再構築した。解析用ソフトウェアはSpike2およびNeuroExplorerを使用して解析中である。最終的なシステム構成を下に示す。



4. 研究成果

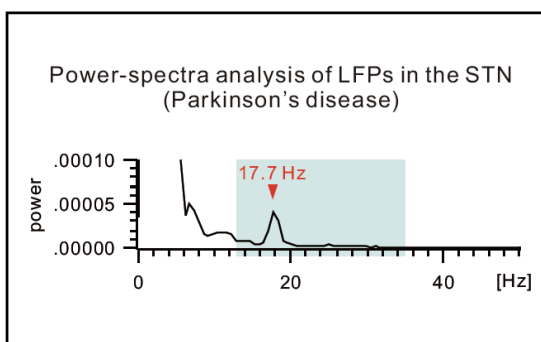
1) DBS リードからの LFP 記録解析

実際の手術におけるデータ収集については順天堂大学の倫理委員会の承認を受けていること、およびその主旨をよく説明した上で患者からの同意書を得た上で行った。

STN DBS手術において最終的にDBSリードを留置した後にリードからLFP測定を行った。当初リードからのデータ収集を行ったのは23症例46例であり、それぞれ安静時および手の開閉、手の回内回外動作による運動負荷時に約1分間の記録を行った。収集したLFPデータを解析ソフト(LabChart)を用いてオフラインで周波数解析を行った。その結果、いくらかの記録において15-30Hzにピークを持つ β -band activity の増加が観察された。当初の計画通り術後の至適パラメーターとの関係について比較検討を行ったが、症例毎にピーク周波数のばらつきが大きく、術後最終的な刺激設定における電極選択との有意な相関関係を得ることができなかった。データのばらつきの原因として、術中のDBSリードからの局所フィールド電位記録ではリードを挿入することで微小破壊効果により症状が改善することがしばしばあり、病態が修飾されている可能性があり、その程度が症例毎に異なるために症例毎のばらつきがみられたと考えた。

2) 微小電極からの LFP 記録解析

DBSリード挿入による微小破壊効果の影響を排除するために、術中の微小電極記録時に同時に微小電極からLFPを記録した。この場合記録はSTNのターゲットより15mm上方から、視床-不確帯-視床下核-黒質と連なるトラクトにおいて1mm毎に行った。その際、運動負荷による変化も記録した。こうして新たなシステムを使用して17症例で術中記録を行なった。まずは視床下核内で安定した β -oscillation が記録できるようにすることを確認した。下にSTN内で記録した β -oscillation の1例を示す。



最近になって以上のようにほぼ安定した β -band activity の増加が記録できるようになった。現在も研究は継続しており、引き続き術中データ収集を行っている。

3) PDの基底核における band activity
微小電極から記録したLFPについて安定した記録が得られた初期の5症例について検討した。LFPのパワースペクトラム解析は8~30Hzの周波数帯で行った。

その結果、いずれの患者においても視床下核内で明確な band のピークを認めた [16.5±3.1 (mean±SD) Hz]。ほとんどの患者においてこのピークは視床下核の背側および腹側部分、すなわち lenticular fasciculus や黒質網様部にも及ぶ範囲で観察された。このように PD 患者における異常神経活動 (-oscillation) は STN のみならず基底核の広い範囲で同調して起こっていることが示唆された。

さらに手の開閉タスクによる筋固縮の誘発は、 band のピークパワーの有意な増加を引き起こし (122 ± 93 % increase, p=0.009)、パーキンソン病の固縮を反映する特徴的所見であると思われた。

4) 今後の研究の方向性と展望について

本研究の目的は術中に記録した局所フィールド電位 (LFP) を解析して術後の至適刺激パラメーター設定に役立てることであったが、これまで安定したLFP記録を得るのに試行錯誤を繰り返し、やっとそれが可能になった段階であり、研究の達成までにはまだまだもう少し時間を要する。

現在も研究は継続しており、引き続きデータ収集を行っている。今後も引き続きLFP記録に基づく刺激調整法確立に向けた研究を進める。微小電極記録からのLFP測定に変更したことから、より細かな領域毎の解析が可能となった。術後の至適パラメーターとの関係について検討するとともに、 -band activity が最も増加する部位を active contact に設定する、LFP 記録において検出された運動時の -band activity の周波数を実際の刺激周波数に設定するなどの検討も行う予定である。

<引用文献>

Brown P, et al: Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. J Neurosci 21: 1033-1039, 2001

Levy R, et al: Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. Brain 125: 1196-1209, 2002

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計15件)

Umemura A, Oyama G, Shimo Y, Nakajima M, Nakajima A, Jo T, Sekimoto S, Ito M, Mitsuhashi T, Hattori N, Arai H: Current topics in deep brain

stimulation for Parkinson disease. Neurol Med Chir (Tokyo) 56: 613-625, 2016

Umemura A, Miyata M, Oka Y, Okita K, Oyama G, Shimo Y, Hattori N: Five-year outcomes of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Japanese patients with Parkinson's disease. Advance in Parkinson's Disease 4: 21-27, 2015

Tsukada R, Oyama G, Shimo Y, Sekimoto S, Jo T, Nakajima A, Umemura A, Arai H, Hattori N: Interleaving stimulation with a combination of bipolar and monopolar configurations for secondary failure of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Neurol Clin Neurosci 5: 32-33, 2017

梅村淳, 下泰司, 岩室宏一, 大山彦光, 服部信孝, 新井一: パーキンソン病に対するDBSの作用機序と技術的進歩. 脳神経外科 45: 5-14, 2017

梅村淳, 大山彦光, 下泰司, 服部信孝: 進行期パーキンソン病の治療 手術療法. 日本臨床 75: 83-88, 2017

[学会発表](計38件)

Umemura A, Oyama G, Shimo Y, Nakajima A, Jo T, Nakajima M, Ishii H, Arai H, Hattori N: Usefulness of interleaving programming in pallidal stimulation for Parkinson's disease. 1st International Brain Stimulation Conference, 2015.3.2, Singapore

Umemura A: Deep brain stimulation for Parkinson disease. Peking University - Juntendo University Joint Symposium on Brain Disease. 2015.11.19, Beijing

梅村淳, 中島円, 大山彦光, 下泰司, 中島明日香, 城崇之, 関本智子, 中村亮太, 伊藤賢伸, 岩室宏一, 服部信孝, 新井一: パーキンソン病に対する淡蒼球内節刺激術後のすくみ足の悪化. 社団法人日本脳神経外科学会 第75回学術総会 2016.9.29 福岡

梅村淳, 中島円, 大山彦光, 下泰司, 中島明日香, 城崇之, 関本智子, 伊藤賢伸, 服部信孝, 新井一: パーキンソン病に対するDBS適応判定におけるEARLYSTIMULUSの有用性. 社団法人日本脳神経外科学会 第74回学術総会 2015.10.14 札幌

梅村淳, 中島円, 大山彦光, 下泰司, 中島明日香, 西川奈津子, 城崇之, 石井尚登, 服部信孝, 新井一: パーキンソン病に対するDBSターゲットの選択 STN vs GPi. 社団法人日本脳神経外科学会 第73回学術総会 2014.10.11 東京

〔図書〕(計4件)

梅村淳, 中島円: 定位脳手術のデバイスと手術手技. 伊達勲(編)デバイスとITを使いこなす脳神経外科手術 器具・機器を知ってテクニックに生かす(Medical View) pp 92-101, 2017

梅村淳: パーキンソン病に対する脳深部刺激療法のタイミングは? 井関雅子(編)臨床に役立つ神経障害性痛の理解(文光堂) pp 264-265, 2015

大山彦光, 下泰司, 梅村淳, 服部信孝: 脳深部刺激療法の適応・合併症. 荒木信夫(編)パーキンソン病外来(Medical View) pp 140-147, 2016

梅村淳: 意外と知らない人が多いパーキンソン病の外科手術. 服部信孝(著)順天堂大学が教えるパーキンソン病の自宅療法(主婦の友インフォス情報社) pp 99-110, 2014

6. 研究組織

(1)研究代表者

梅村 淳 (Umemura, Atsushi)
順天堂大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 00244567

(2)連携研究者

下 泰司 (Shimo, Yasushi)
順天堂大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 70286714

大山 彦光 (Oyama, Genko)
順天堂大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 00407256

服部 信孝 (Hattori, Nobutaka)
順天堂大学・医学研究科・教授
研究者番号: 80218510

(3)研究協力者

岩室 宏一 (Iwamuro, Hirokazu)
中島 円 (Nakajima, Madoka)
中島 明日香 (Nakajima, Asuka)
城 崇之 (Jo, Takayuki)
関本 智子 (Sekimoto, Satoko)