

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：34419  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22591624  
 研究課題名（和文）パーキンソン病に対する皮質脳波フィードバック型脳深部刺激の開発  
 研究課題名（英文）Feed-back system based on cortical electrogram during deep brain stimulation in Parkinson disease.  
 研究代表者  
 中野直樹（NAKANO NAOKI）近畿大学・医学部・講師  
 研究者番号：60258027

研究成果の概要（和文）：頭蓋内脳表電極を用いて、基底核を刺激した際の大脳皮質の反応をとらえた。計画書にのっとり、全身麻酔下での脳深部刺激例に対し、脳表電極から、深部刺激中の反応を測定した。【方法と対象】進行性パーキンソン病に対し、全身麻酔下で脳深部刺激術を施行した。【結果】視床下核例では、運動野に留置された電極から、130Hz-160Hz 刺激により 20Hz での波形の増大をえた。刺激部位の違いも患側され、視床下核の背側の方がより 20hz のパワーが高かった。刺激開始から、500msec での反応がもっとも認められ、この反応は、同側運動野、対側運動野にも観察することができた。淡蒼球例では、一定の特徴を得ることができなかった。視床下核の刺激が、一次運動野への神経ネットワークがあることが前年度のデータと比較しても、揺るがない結果であった。計画書では、オンラインでの慢性脳波記録を麻酔下なしで行う予定であったが、症例がなく、計測、結果がえられなかった。しかし、これまでのデータを、オフラインで、脳波の再解析を行った、時間周波数変化だけでなく、皮質脳波から、適切な刺激によると DC shift を示唆する結果を得た。

研究成果の概要（英文）：It disclosed significant increase in the power of 20Hz frequency band in the primary motor cortex with high frequency (over 100Hz) of STN stimulation. This power increase became more prominent as the stimulation point moved from ventral portion to dorsal portion of STN, which also correlated with improvement of motor symptom of the patients. Our study suggested that 20-Hz oscillatory brain activity in primary motor cortex evoked by stimulation of subthalamic nucleus might become a objective index for optimization of stimulation parameter in STN DBS therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：脳神経外科学

科研費の分科・細目：リハビリテーション科学・福祉工学

### 1. 研究開始当初の背景

脳深部刺激療法では電気刺激の条件により、刺激効果が異なることが判明している。その刺激条件とは刺激電圧、刺激頻度、刺激パルス幅時間、刺激部位（電極）の4パラメータの選択である。各々の刺激条件のなかに効率のもっともよい最適刺激条件が存在する。最適刺激条件を決定する方法は、振戦の消失、動作緩慢の改善、オンオフ現象の軽快、ジスキネジアの軽減など症状の変化を観察して判定できる。しかし、生活の一場面、とくに起床安静時の症状をターゲットとした感覚的な調整であり、脳全体の活動を指標とした調整とはなっていない。したがって、運動開始、運動継続、運動停止、さらに就寝など生活の場面、場面に対応したものではなく、さらに、経時的な刺激-脳反応の変化にも対応していない。

脳深部刺激療法の中でも刺激電極留置部位である視床下核での刺激の場合と、その周辺構造物（フォレル野、不確帯）を刺激した場合では、効果に違いがあることが知られている。この理由としては、不随意運動の神経ネットワークに大脳基底核が重要な位置を占めていることは明白であるが、さらに随意運動の調整においても大脳皮質-大脳基底核間の神経ネットワークが関与している。近年、大脳皮質の脳波から随意運動や言語活動の運動企図、運動プログラミングを解読し、その内容まで推察するブレイン-コンピュータ・インターフェイスの研究が推進されている。私どもは、主に皮質脳波の解析により、数が限られた課題ではあるが、運動内容や言語表出についてヒトの企図を解読することに成功している。さらに、予備的研究では脳深部刺激の最適刺激中、20-40Hz周波数帯の皮質脳波の賦活が得られた。これは脳全体の神経回路の調和の指標につながる可能性がある。そこで、これらの成果を応用し、脳深部刺激患者において、皮質脳波ならびに脳深部神経核脳波を解析すれば、患者の活動に適應できるフィードバック機能をもつ脳深部刺激が可能ではないかと考え、その実現に思い至った。

### 2. 研究の目的

脳深部刺激電極例における脳波解析の報告は少なく、深部刺激による大脳への影響を頭皮の脳波から解析している。これらの頭皮脳波の問題点としては、記録電極の間に頭蓋骨、頭皮があるため、脳波は大脳皮質からの電流の10分の1に減弱されてしまうことや、電流源の局在性に乏しいことという問題点がある。一方、頭蓋内脳表電極は侵襲的であるが、手術例では、脳表を観察する必要があるため、一時的に留置することが可能である。そこで、頭蓋内脳表電極を用いて、基底核を刺激した際の大脳皮質の反応をとらえる。

### 3. 研究の方法

予備的な我々の研究では、基底核（視床下核）の刺激中の大脳皮質の脳波測定例から時間的周波数解析をおこなうと、20Hzから40Hzの周波数の同期をとらえることができた。これは脳のSteady-state responseと考えられ、これが脳活動の調和と相関する可能性がある。さらに、症例数を重ねて、以下の点を明らかにする。(A)患者の様々な生活場面において、最適刺激を決定するために刺激条件を調整し、その時の皮質脳波ならびに脳深部神経核脳波を計測する。(A)最適刺激を決定するために刺激条件のなか、刺激頻度100Hz以上、10Hzの場合、陰極の設定などの条件を変えておこなう。予備的実験から、最適条件下で、20-40Hz周波数帯の賦活が得られている。これが調和的な脳活動の指標、すなわち最適な刺激条件の指標となる可能性があり、これが実証できればこの分野に与えるインパクトは大きい。

(B)これらの脳波は、BESA法やSupport vector machineなど、高度な数学的信号処理を駆使して最適刺激が脳波にどのような変化をもたらすのか、その特徴を解析する。

(C)視床下核、淡蒼球や視床への深部電極留置例においても同様に刺激中の脳波活動を測定する。当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義；頭蓋内脳表電極は侵

襲的であるが、手術例では、脳表を観察する必要があるため、一時的に留置することが可能である。そこで、頭蓋内脳表電極を用いて、基底核を刺激した際の大脳皮質の反応をとらえる。

#### 4. 研究成果

頭蓋内脳表電極を用いて、基底核を刺激した際の大脳皮質の反応をとらえた。全身麻酔下での脳深部刺激例に対し、脳表電極から、深部刺激中の反応を測定した。

【方法と対象】進行性パーキンソン病に対し、全身麻酔下で脳深部刺激術を施行した。【結果】視床下核例では、運動野に留置された電極から、130Hz-160Hz刺激により20Hzでの波形の増大をえた。刺激部位の違いも患側され、視床下核の背側の方がより20Hzのパワーが高かった。刺激開始から、500msecでの反応がもっとも認められ、この反応は、同側運動野、対側運動野にも観察することができた。淡蒼球例では、一定の特徴を得ることができなかつた。視床下核の刺激が、一次運動野への神経ネットワークがあることが前年度のデータと比較しても、揺るがない結果であった。計画書では、オンラインでの慢性脳波記録を麻酔下なしで行う予定であったが、症例がなく、計測、結果がえられなかつた。しかし、これまでのデータを、オフラインで、脳波の再解析を行った、時間周波数変化だけではなく、皮質脳波から、DC shiftを示唆する結果を得た。以上、結果成果を国際学会、学術研究に報告した。

#### 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11件)

- ① Nakano N, Tanada M, Watanabe A, Kato A; Computed Three-Dimensional Atlas of Subthalamic Nucleus and Its Adjacent Structures for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. ISRN Neurology 2012 doi:10.5402/2012/592678 (査読あり)
- ② Nakanishi K, Nakano N, Uchiyama T, Kato A; Hemiparesis caused by cervical spontaneous spinal epidural hematoma; Report of 3 cases. Advances in orthopedics. 2012. DOI:10.4061/2011/516382 (査

読あり)

- ③ Uchiyama T, Nakanishi K, Fukawa N, Yoshioka H, Murakami S, Nakano N, Kato A; Neuromodulation Using Intrathecal Baclofen Therapy for Spasticity and Dystonia Neurol Med Chir (Tokyo) 2012 52;463-469 (査読あり)
- ④ Nakanishi K, Uchiyama T, Nakano N, Fukawa N, Yamada K, Yabuuchi T, Iwakura N, Kato A; Spinal syringomyelia following subarachnoid hemorrhage. J Clin Neurosci 2012 19:594-597 (査読あり)
- ⑤ 中野直樹, 森田淑文, 二宮智宏, 朝井俊治, 加藤天美; 脳神経外科における症候性局在性関連てんかんに対するトピラマートの効果 脳神経外科ジャーナル 2012 21 236-243 (査読あり)
- ⑥ 中野直樹, 加藤天美; 外科治療 迷走神経刺激術 脳 21 2012 15 : 307-313 金芳堂 (査読無し)
- ⑦ 中野直樹, 加藤天美; 迷走神経刺激 (VNS) 療法 LISA 2012 19 : 604-607 メディカルサイエンスインターナショナル (査読無し)
- ⑧ 野田俊彦, Pan Yi-Li, 田川礼人, 小林琢磨, 笹川清隆, 徳田崇, 畠中由美子, 中野直樹, 加藤天美, 塩坂貞夫, 太田淳; 脳深部刺激手術用 in situ イメージングプローブの開発 電学論 E 2011 131;427-428(査読有り)
- ⑨ Honda N, Matuoka T, Sawada Y, Nakano N, Suwen L, Higashimoto Y, Fukuda K, Ohgi S, Kato A; Reorganization of sensorimotor function after functional hemispherectomy Studied using near-infrared spectroscopy: a case report. Pediatric Neurosurgery 2010 46; 313-317(査読有り)
- ⑩ 池田純起, 柴田智広, 露口尚弘, 中野直樹, 原嘉信, 岡田理恵子, 池田和司, 加藤天美; ヒト皮質脳波からの黙読母音の判別に関する研究. 電子情報通信学会技術研究報告. NC, ニューロコンピューティング 2010 110 ; 45-50 (査読有り)
- ⑪ 中野直樹, 住井利寿, 内山卓也, 森田淑文, 中西欣弥, 岡田理恵子, 柴田智広, 加藤天美; パーキンソン病の脳深部刺激における前頭葉の脳波解析日本定位・機能神経外科学会機関誌 49. 18-19 (2010) (査読無し)

[学会発表] (計 3 件)

- ① Nakano N. The 20-Hz oscillatory brain activity evoked by high-frequency stimulation of subthalamic nucleus in the patients with Parkinson's disease. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology. 2010/10/29 Kobe
- ② 中野直樹; 脊髄刺激療法におけるオンデマンド刺激調節法 第 51 回日本定位機能外科学会 2012/1/21 東京
- ③ 中野直樹; パーキンソン病に対する tailored neuromodulation とその予後 第 51 回日本定位機能外科学会 2012/1/21 東京

[図書] (計 1 件)

- ① 中野直樹; ニューロモデュレーションに使用する機器 3. 脳深部刺激装置と刺激電極. ペインクリニック 33 .2012 [査読無し]

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kindai.ac.jp/nouge/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中野直樹 (NAKANO NAOKI)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号: 60258027

### (2) 研究分担者

加藤 天美 (KATO AMAMI)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号 00233776