

## 体内植え込み機器を用いたパーキンソン病に対する治療



医療と技術

貴島晴彦\*

Deep brain stimulation for Parkinson's disease

Key Words : Deep brain stimulation, Parkinson's disease, Implanted pulse generator

### 要旨

完全体内植え込み機器は、心臓のペースメーカーがよく知られている。その他にも、最近では、聴力障害者に対して使用される人工内耳も広く普及している。さらに、人工視覚装置の開発も進められている。脳神経外科領域でも、複数の疾患に対して体内植え込み型の装置を用いた治療法がすでに用いられている。本稿ではこれらの治療法の今後の発展について、特にパーキンソン病に対する脳深部刺激療法を中心に紹介する。

### 1. 脳神経外科領域での完全体内植え込み型の機器を用いた治療法

最も知られているのは、パーキンソン病などの運動異常症に対して行う脳深部刺激療法である。これは、脳の深部核を電気刺激することにより、症状の緩和を図る治療であり、根治治療ではない。パーキンソン病は罹患者数が多いことから、日本でも数多くの施設で実施されている。同様に、電気刺激を行う治療法として、神経障害性疼痛に対して行われる脊髄刺激療法が挙げられる。この治療法はその歴史も古く、比較的低侵襲の治療として知られている。試験刺激を行い治療効果を確認してから体内刺激装置 (IPG) を植え込むことができるため、適応を十分に検討すればその有効性は高い。その他には重症の

痙性麻痺に対する髄腔内バクロフェン投与療法が挙げられる。これは、体内植え込み型の電動ポンプを用いて持続的にバクロフェンを髄腔内に投与することにより、痙縮を軽減させることを目的とする治療法である。全身投与と比較するとごく少量の薬剤量で効果を発揮するとともに、副作用を軽減することができる治療法である。日本では体内植え込み型ポンプを用いた投与薬剤としてはバクロフェンのみが認められているが、諸外国ではその他の薬剤の投与にも使用されている。その他には、薬剤抵抗性の特んかんに対して迷走神経刺激療法が導入され、本邦でも急速に広まっている。

### 2. パーキンソン病に対する脳深部刺激療法 (DBS)

#### 1) 歴史的背景と概要

パーキンソン病に対する外科治療は古く、1930年代の脳基底核の切除術や1950年代の前脈絡動脈の閉塞による梗塞巣の作成にさかのぼることができる。1947年に定位脳手術が初めて行われ、さらに1960年には定位的淡蒼球破壊術が開発され、パーキンソン病に対する外科治療の有効性が注目されている時期があった。その後、内服薬であるL-Dopaの出現により外科治療は一時期低迷したが、薬物治療にも限界があることが判明し、再び外科的治療にも目を向けられるようになった。1987年にDBSの報告が最初になされ<sup>1)</sup>、この治療法は瞬く間に世界に普及した。最近では、植え込み機器の改良もあり、重症パーキンソン病に対する治療方法として重要な役割を果たしている。現在でも、パーキンソン病に対する治療の第一選択は薬物治療に変わりないが、薬物治療で十分な治療効果が得られない時に、DBSが考慮される。

DBSによるパーキンソン病治療の電極刺入目標部位は、視床下核 (STN) や淡蒼球内節 (GPi) が代



\* Haruhiko KISHIMA

1967年3月生  
大阪大学 医学部卒 (1991年)  
現在、大阪大学大学院 医学系研究科  
脳神経外科 教授 医学博士  
脳神経外科  
TEL : 06-6879-3652  
FAX : 06-6879-3659  
E-mail : hkishima@nsurg.med.osaka-u.ac.jp

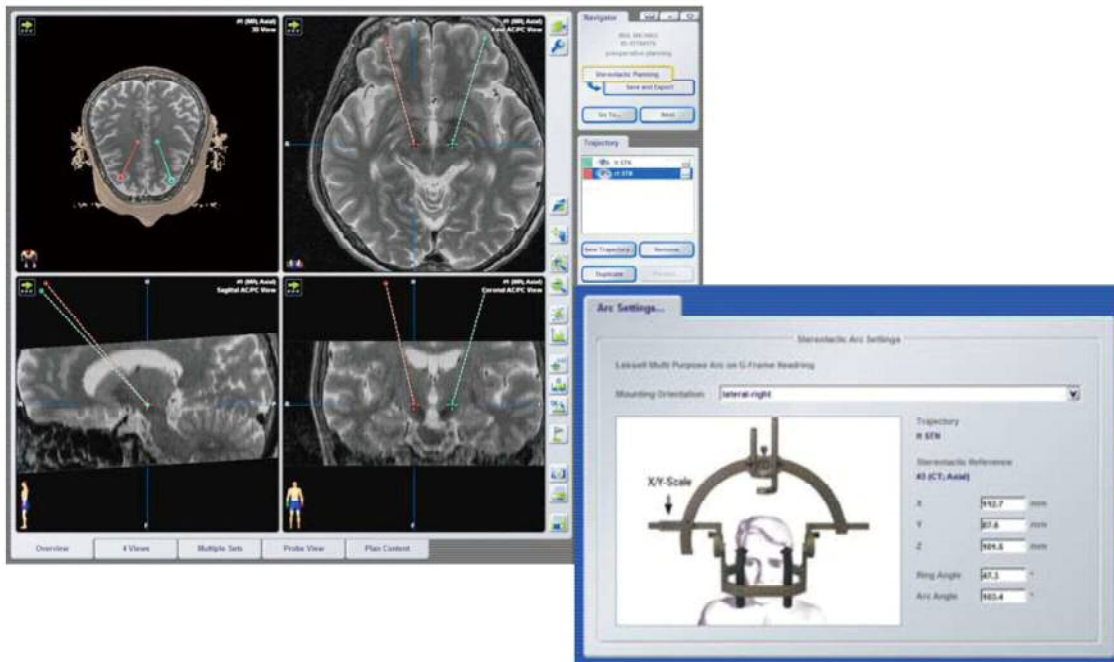


図1 定位脳手術のプランニング。MRI上でターゲット位置を決定すると(左)座標が表示される(右)。

表的であるが、振戦に対しては視床中間腹側核 (Vim) に電極を留置し刺激を行う。

## 2) 脳深部刺激療法の手術手技

### ターゲット座標の決定

#### 解剖学的な位置による決定

脳深部をターゲットとした定位的機能手術は、患者の頭部に定位手術用のフレーム(ステレオ装置)を装着することから始まる。その後MRIを撮像し、その画像からコンピューター上でターゲットの座標を決定している(図1)。MRIで前交連と後交連上での位置を決定し、ターゲットを決定する方法、直接目的とする神経核の位置を測定する方法、それらをコンバインした方法が施設により選択されている。MRIの普及前は、脳室に造影剤を注入する脳室造影と空気を注入する気脳写を用いて前交連と後交連を描出していた。MRIの撮像条件はそれぞれのターゲットの描出に適した条件が様々に報告されている。

#### 電気生理学的なターゲットの決定

解剖学的なターゲットに向けてまずマイクロエレクトロードあるいはセミマイクロエレクトロードを挿入し、神経活動を観察する。電極は1本のみ挿入す

る方法と、2-4本を同時に挿入する方法がある。いずれにせよ、視床下核をターゲットとした場合はターゲット周辺の5mm以上の範囲で過活動のSTNの電位が観察されると、ほぼ正確に目標の神経核が捉えられていると評価される。また、さらに深部では黒質の神経活動が捉えられる(図2)。その後、多くの場合は前胸部にIPGを植え込み、頭蓋内の刺激電極と接続する。(図3)。

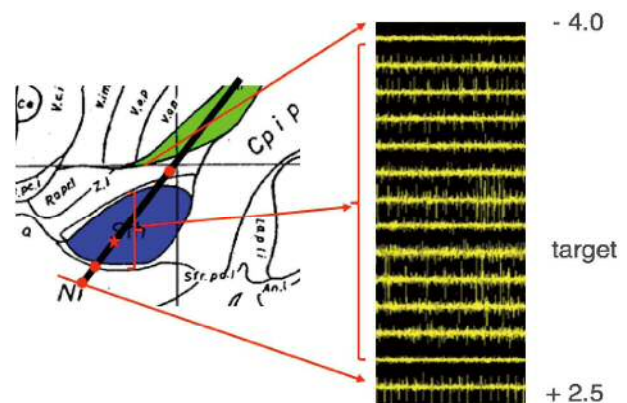


図2 電極挿入時の頭蓋内脳波測定。視床下核を通過する時に高い電位を認める。

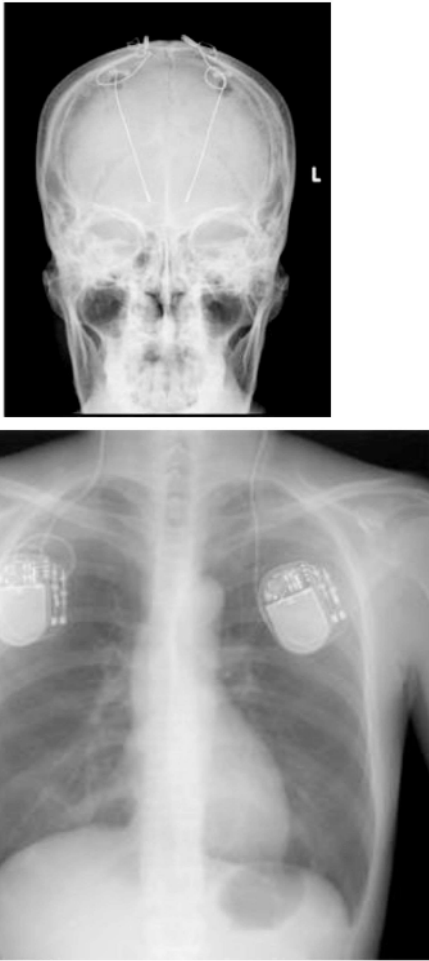


図3 頭蓋内電極(上)と胸部に植えこまれたIPG(下)のレントゲン画像。

### 3) 深部脳刺激導入後の刺激条件の調整(プログラミング)

刺激のパラメーターは①刺激部位、②刺激強度(V)、③刺激幅( $\mu\text{S}$ )、④刺激頻度(Hz)で決定される。刺激部位とは、設置された電極リードには複数の刺激電極(通常4個)が埋め込まれている。その中のどれを用いて刺激するかを選択することができる。また、頭蓋内電極と刺激装置の間(単極)で刺激するかあるいは電極間(双極)で刺激するかを選択する。STN-DBSの場合はSTNの背外側を刺激することが多い。GpiはSTNより核の体積が大きいため、広範囲の刺激が必要となる。そのため、挿入される電極も電極間隔の広いものが多い。刺激幅はSTN-DBSでは60から90 $\mu\text{S}$ 、Gpi-DBSでは90 $\mu\text{S}$ 以上が選択されることが多い。刺激周波数はいずれも130Hzから185Hz程度で行われる。一般的にはGpi-DBSはSTN-DBSよりも高エネルギー

(高刺激幅)が必要であることが多い。我々は、STN-DBSで60Hz程度の低頻度刺激がその体軸症状に有効であると報告している<sup>2)</sup>。

### 4) 最近の進歩 手術技術の改良

脳深部に正確に電極を挿入する定位脳手術装置はその歴史も古くこれまでも、国産品を含めても様々な種類のものが開発されている。このような装置にとって変わるものとしていくつかの新しい方法が導入されている。代表的であるのは、ロボットを使った手術の試みである。日本ではNeuromate<sup>®</sup>(Renishaw Inc.)がすでに薬事承認を受け、臨床データが蓄積され報告されている<sup>4)</sup>。ロボットアームが計画通りの刺入点から目標に向けて、電極を挿入するシステムである。その特徴は、従来のマニュアルのフレームガイドでは最も注意すべき問題であるhuman errorが低減できること、穿刺する経路の変更が容易であることなどが挙げられるが、頭部を固定する必要があることには変わらない。その他にもRosa<sup>®</sup>(Medtech)や頭部に直接機器を固定するNexframe<sup>®</sup>(Medotronic)などが新たな電極植込みを目的とした機器として報告されている。これらは、その侵襲性、正確性、仕様の簡便さ、コストなどが今後の発展の左右するものと考えられる。

術中にMRIを使用して、電極を留置する方法も報告されている。術中MRIの使用により、早期に出血などの合併症の発見や、術中の脳の偏位(ブレインシフト)を把握し修正できることが可能となるが、手術手技は煩雑になることが予想される。術中の脳内からの電位測定は、MicroelectrodeやSemi-microelectrodeを用いて、単一神経活動あるいはLocal field potential(LFP)を計測する方法が用いられるが、その結果では従来は視覚的なもので判別されていた。最近では周波数解析を行い、任意の周波数帯域でのパワーベクトラムを解析し、 $\beta$ -oscillationなどからSTNを見出す手法などが開発されている<sup>3)</sup>。

### プログラミングの進歩

至適電極刺激条件の決定には、ある程度の指標があるものの<sup>26)</sup>、それぞれの電極を順番に刺激し、最も症状が改善しかつ副作用のない電極を検索するとい

うトライアンドエラーで行う方法が一般的に用いられている。しかし、すべての条件を網羅して正確に症状を評価するには相当な時間を要する。さらに、最近では上述したような低頻度刺激の効果なども報告されているため従来の方法ですべてを網羅するには時間的な限界がある。さらに、後述するような電極数の増加の可能性や刺激装置の改良とともに、これまでにない多くの刺激条件が考えられている。また複数の刺激条件を組み合わせる使用すれば、症状の改善につながるという報告もある。そこで、電極位置をもとに、刺激電流が及ぶ範囲を正確に画像上に表示しプログラミングに役立てる方法が報告されている<sup>27</sup>。刺激電極とそれぞれの刺激電流の配分から刺激部位の体積をシュミレーションし、任意刺激条件を作成できるようなIPGとプログラマーも使用できるようになっている<sup>28,29</sup>。

#### IPG、刺激電極の進歩

DBSで使用する機器はこれまでは海外の一つの会社のみであったが、近年にはその他にも2社が参入し、選択の幅が大きく広がっている。それぞれの製品には特徴がある。刺激電極、IPGと合わせて、撮像条件は限られるがMRI対応している機器がすでに使用可能となっている。また、昨今は充電式が主流となりつつあるが、その充電方法や使用期間にもそれぞれに特徴がある。これまでの電圧依存の刺激から、電流依存あるいは電極毎に電流設定が可能なIPGも開発されている。

深部の脳波の測定や記録の可能なIPGの開発により、近未来にはClosed loopのDBSが使用可能となることが期待されている<sup>4</sup>。

#### 脳深部刺激療法の適応の拡大

パーキンソン病では、最近では重症化する以前の手術が有効であると報告されている<sup>5</sup>。パーキンソン病以外では、本態性振戦やジストニア症にも適応が認められている。その他にも、諸外国では強迫神経症

やうつ病にも脳深部刺激療法が施行されており、その効果についての報告が散見される<sup>6</sup>。また、難治性てんかんに対しては視床前角の脳深部刺激が有効であったと報告されている。

#### 参考文献

1. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, et al.: Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50:344-6 (1987).
2. Khoo HM, Kishima H, Hosomi K, Maruo T, et al.: Low-frequency subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: A randomized clinical trial. *Mov Disord* (2014).
3. Kajita Y, et al. Installation of a Neuromate Robot for Stereotactic Surgery: Efforts to Conform to Japanese Specifications and an Approach for Clinical Use-Technical Notes. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 55, 907 – 914, 2015.
4. Telkes I, et al. Spatio-spectral characterization of local field potentials in the subthalamic nucleus via multitrack microelectrode recordings. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015, 5561 – 5564, 2015.
5. McIntyre CC, et al. Engineering the Next Generation of Clinical Deep Brain Stimulation Technology. *Brain Stimul*, 2014.
6. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, et al.: Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 368: 610 – 622 (2013).
7. Fasano, A. & Lozano, A. M. Deep brain stimulation for movement disorders: 2015 and beyond. *Curr. Opin. Neurol.* 28, 423 – 436, 2015.