

173. 脳深部刺激による脳活動部位と電気生理学的変化の解明

森下 登史

福岡大学 医学部 脳神経外科学講座

Key words : パーキンソン病, 脳深部刺激療法, 脳神経回路, 脳可塑性, ニューロモデュレーション

緒言

パーキンソン病は神経伝達物質であるドーパミンが欠乏し、脳神経回路内の活動に異常を起こすことで寡動や固縮といった症状を引き起こし、時間の経過とともに症状が進行してゆくことが知られている。そのため、脳深部（特に基底核部）に電極を留置し、体内に埋め込んだ刺激装置より持続的に電流を流すことで脳神経回路内の異常活動を制御しようとする治療法である脳深部刺激療法が進行期パーキンソン病に対して用いられる。ただし、脳深部刺激療法がどのように脳神経回路内のネットワークに影響を及ぼすかについては依然として不明な部分が多い。これを明らかにするには脳活動を計測することが必要となるが、その代表的手法である Magnetic Resonance Imaging (MRI) を行うことは体内に金属を埋め込まれた患者においては困難となる。磁場を用いた検査方法である MRI 撮影では、頭蓋内電極によるアーチファクトや磁場の影響による発熱などの安全面の問題が生じる。そこで、本研究では MRI と比較して安全かつ簡便に脳活動を計測する機器である near infrared spectroscopy (NIRS) を用いてパーキンソン病患者における脳深部刺激療法前後での脳活動変化を計測することとした。NIRS は脳皮質における酸素化ヘモグロビン (oxyhemoglobin: HBO) 濃度や脱酸素ヘモグロビン (deoxyhemoglobin: HHO) 濃度の変化を計測する機器であり、近赤外光を用いるために脳深部刺激電極などの金属による影響を受けずに脳活動変化を計測することができるという利点がある。一方で、脳皮質の活動しか計測できないという短所はあるが、多チャンネル型の NIRS は比較的高い空間解像度を有していることから functional MRI (fMRI) になぞらえ functional NIRS (fNIRS) と呼ばれている。

脳局所における神経活動には酸素消費を伴うため、同部位での脳血流増加が起きると考えられており、このメカニズムを神経血管カップリングと言う。脳局所内の酸素消費を反映して HBO 濃度上昇と HHO 濃度低下（もしくは変化しないこと）が同時に起きることが神経活動上昇を示す指標とされている。我々のグループではパーキンソン病患者においてこの機能が障害されているのではないかという仮説を立てた。そして、その障害は脳深部刺激療法によって改善されるのではないかと考え、手術前後での脳活動変化 NIRS を用いて調べた。

方法および結果

片側淡蒼球内節への脳深部刺激電極植込みを受けた 6 人（男性 2 名、女性 4 名；右利き 5 名、左利き 1 名）の患者を対象とした。平均年齢は 66.8 ± 4.0 歳で平均罹病期間は 12.2 ± 7.6 年だった。手術側は右半球 1 例で左半球 5 例だった。脳深部刺激療法の効果判定のため、術前と術後一ヶ月および半年の時点で抗パーキンソン病薬を 12 時間以上内服していない状態にて Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor score を用いて臨床評価を行った。この臨床評価スケールは 108 点満点で重症度を表すもので、点数が高いほど重症であることを示している。UPDRS motor score は術前 48.5 ± 11.1 だったのに対し、術後一ヶ月と半年では 23.0 ± 9.8 ($p < 0.05$) と 26.0 ± 16.2 ($p < 0.05$) であり、治療において臨床的に有意な効果が認められた。

術前と手術後 1 ヶ月の時点で fNIRS 機器 (FOIRE-3000、島津製作所製) を用いて脳活動を計測した。fNIRS のプローブを左右それぞれ 16 極 (吸光プローブ 8 極と光源プローブ 8 極) ずつ計 32 極を配置した。これらのプローブにより、左右 24 チャンネルずつの脳マッピングを行った。fNIRS 実験では手術側脳半球の反対側の手の掌握運動と安静を繰り返すブロックデザインという手法を用いた。各症例ごとの解析では MRI 画像から作成した脳三次元画像上での

HBO/HHO の経時的变化を NIRS 機器に備え付けのソフトウェアを使用して解析した。集団解析には NIRS-SPM (KAIST, South Korea) というソフトウェアを使用した (Fig. 1)。

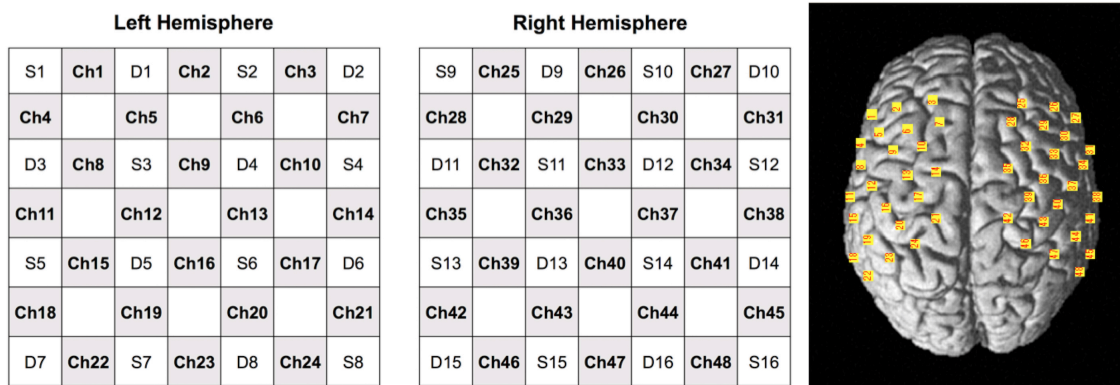


Fig. 1. Probe position on the head and estimated channel position on the model brain
 Estimated channel position (yellow squares) on the model brain based on the Montreal Neurological Institute coordinate system. D = Light Detector, S = Light Source, and Ch = channel.

fNIRS 実験の結果、課題遂行時に脳深部刺激療法を受けた側の脳半球前頭葉の HBO 濃度上昇が起きていることが明らかとなった (Fig. 2)。

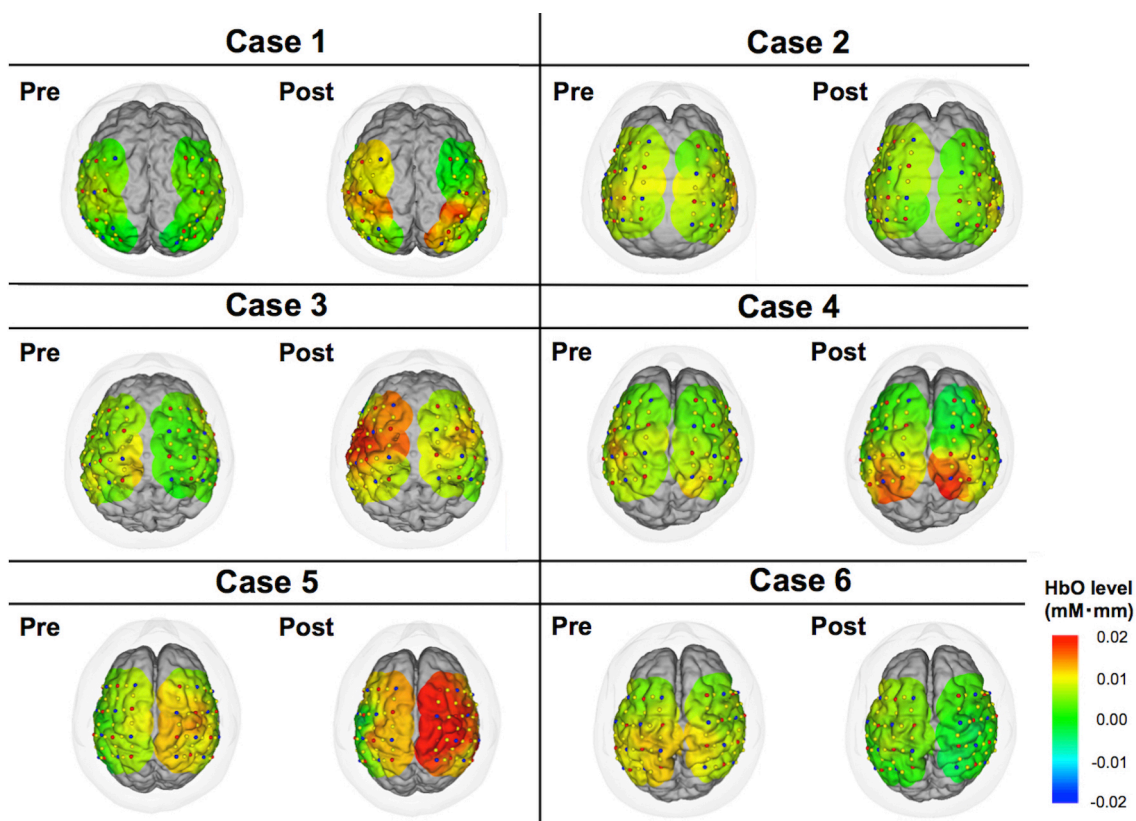


Fig. 2. Color map of HbO levels in individual analysis
 These images indicate cortical activities at 15 seconds from the start of motor task. Relative changes compared to the status at 0 second are demonstrated in this figure.

特に運動野において術前よりも脳活動の活性化が認められた。HHb 濃度については得に変化を認めなかった (Fig. 3)。

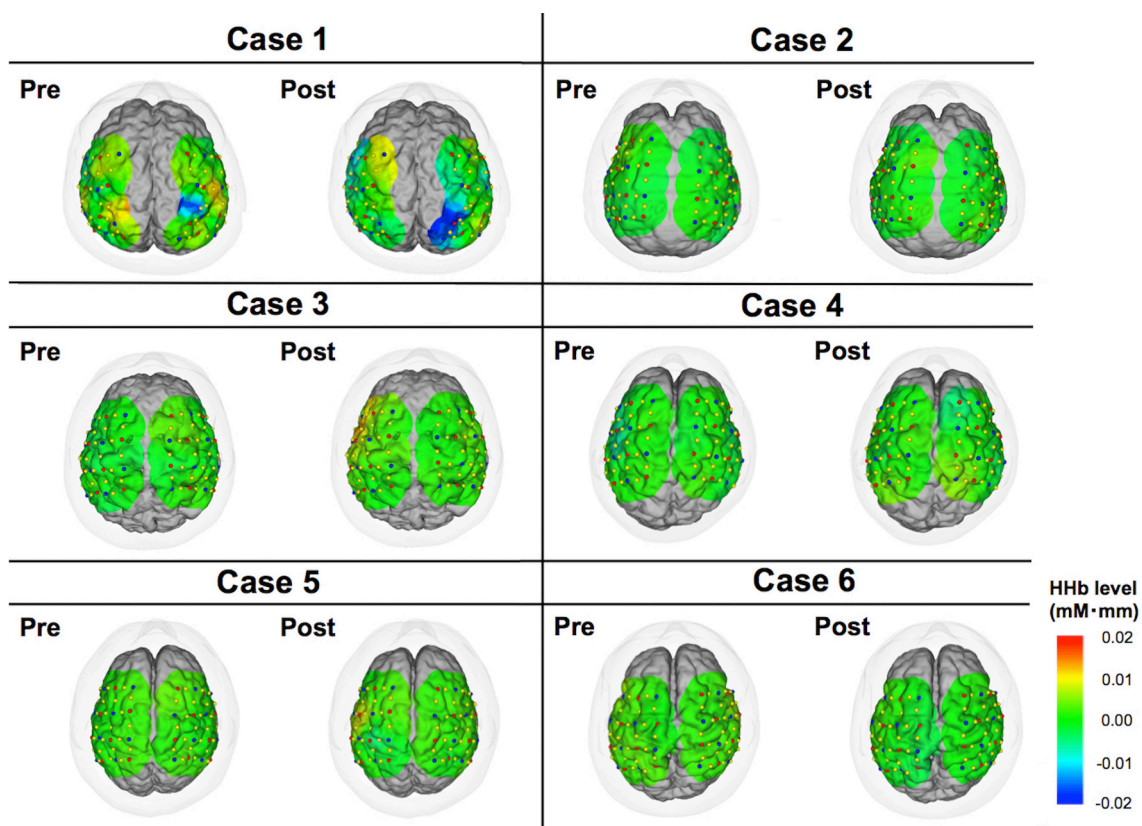


Fig. 3. Color map of HHb levels in individual analysis

These images indicate cortical activities at 15 seconds from the start of motor task. Relative changes compared to the status at 0 second are demonstrated in this figure.

この結果は個人解析および集団解析の双方で同様に認められ、臨床的な症状改善に関係しているものと考えられた。

考 察

近年、電気生理学的な研究から基底核の一部である視床下核と運動野との間に異常な神経活動同期が認められたという報告があり¹⁾、脳深部の刺激による脳皮質の活動変化は注目を浴びている。その理由の一つには、次世代の脳深部刺激装置として脳皮質などの活動を感知し、その状態に応じて刺激条件が変化するシステム開発が進められていることが挙げられる。脳皮質活動を計測するには、NIRS は非常に簡便かつ安全性の高い研究モダリティであるが、過去に NIRS を用いて脳深部刺激療法前後での脳活動変化を計測した研究は一つしか報告されていない²⁾。同報告では本研究のような多チャンネル型 NIRS は用いられておらず、単チャンネル型 NIRS を用いて前頭葉の経時的脳血流変化を計測するのみであった。本研究では多チャンネル型 NIRS を用いることで空間解像度が遙かに改善され、個々の症例における局所の脳血流変化や集団解析による普遍的な所見が得られるようになった。

共同研究者

本研究の共同研究者は福岡大学医学部神経内科の坪井義夫とリハビリテーション部の斉田和哉である。また、脳神経外科教授の井上亨から本研究についての指導を賜った。最後に本研究にご支援いただいた上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) De Hemptinne, C., Swann, N.C., Ostrem, J.L., Ryapolova-Webb, E.S., San Luciano, M., Galifianakis, N.B., and Starr, P.A. Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2015;18, 779-786. PubMed PMID: 25867121
- 2) Sakatani, K., Katayama, Y., Yamamoto, T., and Suzuki, S. Changes in cerebral blood oxygenation of the frontal lobe induced by direct electrical stimulation of thalamus and globus pallidus: a near infrared spectroscopy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67, 769-773. PMID: 10567495