神経機能外科の現状と近未来

貴島 晴彦

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科

Functional Neurosurgery : Current Status and the Future

Haruhiko Kishima, M.D.

Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

Functional neurosurgery, including deep-brain stimulation (DBS), stereotactic surgery, and epilepsy surgery, have entered a new era in the 21st-century following the development of technology and investigation in neuroscience. In particular, advances in surgical techniques and devices are essential for the evolution of functional neurosurgery. In this century, magnetic resonance imaging (MRI)-guided targeting for stereotactic surgery has become a common method. The implantable stimulation device (IPG) and stimulus electrode for DBS and spinal cord stimulation have greatly progressed. A rechargeable IPG and directional electrodes have already been used. MRI-guided focused ultrasonography is one of the minimally invasive methods to visualize brain lesions and has been applied to control essential tremor. In addition, implantable drug delivery pump has been used as an intrathecal baclofen therapy for spasticity, and vagus nerve stimulation has become a possible therapy for epilepsy. The advancement and introduction of these devices contribute not only to better therapeutic effect but also to the expansion of indication. The development of computational technology leads to progression in neuroscience. With this progression, the evolution of functional neurosurgery is expected to contribute to a wide range of patients with dementia and mental illness. (Received September 10, 2018 ; accepted October 10, 2018)

Key words : functional neurosurgery, neuroscience, technical development, future
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 28 : 58-64, 2019

はじめに

定位脳手術、脳破壊術、てんかん外科などを行う機能外科は現在では脳神経外科領域では重要な地位を占めている。その歴史は古いものの、紆余曲折を経て現状に至っている。大阪大学では、機能外科は1922年にドイツより赴任したヘルテル教授の三叉神経痛に対するガッセル氏神経節アルコールブロックに遡る。その後、全国的には不随意運動症やてんかんに対する破壊術が脳神経外

科領域の重要なテーマであったが、1968年のパーキンソン病に対するL-DOPAの出現や社会的な背景もあり、機能外科ならびにてんかん外科は低迷した。しかし、L-DOPAの治療にも限界があること、さらにMRIや治療機器を含めたさまざまな技術的な進歩により、1990年代後半になり再び脚光を浴びるようになり、現在では脳神経外科領域の中で重要な役割を果たすべき分野となっている。

21世紀を迎え工学的な技術の躍進を背景にした機器

連絡先：貴島晴彦，〒565-0871 吹田市山田丘2-2 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科

Address reprint requests to : Haruhiko Kishima, M.D., Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

Fig. 1 Classification of general presentations by diseases in each year from 2016 to 2018 presented during the annual meeting of Japan Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery
 PD : Parkinson's disease, DYS : dystonia, ET : essential tremor, Pain : neuropathic pain, SP : spastic paraplegia, MI : mental disease

開発や神経科学の隆盛による脳機能の解明により，機能外科は新時代に入ったといえる．本稿では機能外科の最近の進歩と今後の可能性について総説する．

機能外科の現状

日本定位・機能神経外科学会の会員数は500人を超え，過去3年間の機能的定位脳手術症例登録数が18例以上の基準を満たす機能的定位手術認定施設は45施設となっている（2018年）．会員数，認定施設とも増加傾向にあり，この分野の発展，拡大がみられる．また，抄録集の演題から日本定位・機能神経外科学会の年次集会で取り扱われる疾患を分類すると，この3年間ではパーキンソン病，ジストニア症，本態性振戦が全体の70%程度を占めており，これらの疾患が主要な対象疾患であることがわかる（Fig. 1）．そのほかにも，難治性疼痛，痙性対麻痺，精神疾患に関わる発表もなされている．疼痛，痙性麻痺は機能外科による改善が期待される疾患である．また，強迫神経症やうつ病に代表される精神疾患に対する外科治療は本邦ではいまだなされていないが，この分野に対する導入を求める機能外科医の熱意の表れであると考えられる．精神疾患にまつわる発表は海外での現状や日本の準備状況を報告するものであり，精神疾患に対する外科治療が暗く長いトンネルを抜けて再開されることが近いのかもしれない．

機能外科で用いる手法では，定位脳手術が代表的である．フレームを装着して行う定位脳手術は容易にみえる面もあるが，エラーなく繰り返し遂行すること，あるいは

はエラーがあった場合に適切な対応をすることが必要であり，一朝一夕にエキスパートになれるものではない．定位脳手術には脳深部刺激療法（DBS）のための電極留置と破壊術（凝固）が挙げられるが，最近の学会での発表はDBSに関するものが過半数を占めており，この分野での最近の発展性が示されている．凝固術に関する報告は5～7%である（Fig. 2）．しかしイメージングなどの技術革新により定位脳手術の正確性がきわめて向上していることや，機器植え込みを必要としないことから，最近では凝固術も見直されている．特に，職業性ジストニアに対する視床のVo thalamotomyの高い効果が報告されている⁴⁾．その他に機能外科に用いられている手法としては，脊髄刺激療法（SCS）が挙げられる．SCSは主として神経障害性疼痛に対して使用されることはよく知られている．従来は末梢性神経障害に有用であるとされていたが，最近では脳神経外科医も日常的に経験する脳卒中後疼痛にも有用性を示す報告がある¹⁾．また，SCSは意識障害の改善目的や下肢の血流障害にも使用され，その効果が報告されている¹⁸⁾．髄腔内バクロフェン持続投与療法（ITB療法）もその導入から10年が経過し，機能外科領域でも重要な地位を占めている．これは，痙性を改善させることにより運動機能や日常生活動作を改善させる治療法である．ITB療法はその原因となる疾患は問わないが，脊髄損傷，脳卒中，痙性対麻痺などが代表的な対象疾患であり，さらに小児の脳性麻痺にも使用されている．さらに，ITB療法により呼吸障害を改善させると報告されている⁵⁾．

MRガイド下集束超音波治療機器（MRgFUS）が本邦

Fig. 2 Classification of general presentations by interventions in each year from 2016 to 2018 presented during the annual meeting of Japan Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery

DBS: deep brain stimulation, SCS: spinal cord stimulation, lesioning: stereotactic lesioning, ITB: intrathecal baclofen treatment, FUS: MR guided focused ultrasound, TMS: transcranial magnetic stimulation, BMI: brain machine interface

にも導入され昨年に薬事承認を受けている。本態性振戦に対する臨床研究が多施設でなされ、MRgFUSの有効性が報告されている³⁾。これを反映し3年前からMRgFUSに関する報告が散見されている。これらに加え、疼痛の緩和やリハビリテーションの機能回復促進をめざす経頭蓋磁気刺激療法(TMS)についての演題やbrain machine interface(BMI)に関する演題、さらに遺伝子治療に関する演題などもみられ、機能外科の新たな展望が垣間みられる。

機能外科に貢献する最近の技術

① 定位脳手術における targeting

MRIが導入される以前は、脳室造影と気脳写から、前交連と後交連を描写し、その位置を基準とし目標とするターゲットを決定していた。また、試験刺激による臨床症状の改善、あるいは微小電極からの電位(microelectrode recording: MER)を参考に目標点をmm単位で移動させるという方法がとられた。現在では、MRI画像の重要性が報告されており⁶⁾、MRI画像から視床下核(STN)や淡蒼球内節あるいは視床をターゲットにする方法がとられている。多くは、3 TeslaのMRIが一般的に用いられているが、7 TeslaのMRIを用いる報告もある¹¹⁾。さらにMRIの撮像シーケンスでも、視床下核がより描出されやすい方法も報告されている²⁾。電極植え込みの術中にMRIを使用するという報告もある¹³⁾。術中MRIにより、出血などの合併症を早期に捉えることや、

術中のいわゆるブレインシフトを修正できることが期待されている。

MERの解析では、目視によりスパイク数や振幅の変化を観察するだけでなく、リアルタイムに周波数解析を行い、パワーベクトラムを解析し、 β 帯域のoscillationなどからSTNを見出す手法などが報告されている¹⁶⁾。さらに、3D-brain atlasにMERのデータを重ね合わせ、その正確性を検証する手法も報告されている⁸⁾。生理学的な領域では、DBSの電極から得られる脳波や皮質脳波のデータを解析し、高周波の波と β 帯域の波の関連性や、STNと前頭葉の θ 帯域の波の関連性など、パーキンソン病の電気生理学的特徴が報告されている⁷⁾²⁰⁾。

② DBS 電極、刺激装置、プログラミングの進歩

この10年間でも、脳深部刺激や脊髄刺激のための植え込み型刺激装置(IPG)や刺激電極が大きく進化している。第一に、これまではほとんどすべての機器がMRIに対応していなかったが、条件付きではあるが、MRI撮影に対応する機器が導入されている。MRIを撮像できないことから手術適応について躊躇するケースが少なからず存在していたが、これによりその適応が拡大される。

DBSの刺激電極はこれまで先端に4極のものが主流であったが、IPGの制御できる極数の増加により、電極の横断面に3方向の方向性をもつ電極(directional leads)(Fig. 3)が開発された。これにより、目的の部位以外に電気刺激が及ぶために生じる副作用の軽減が期待される。

また、IPGは充電可能なものが出現しすでに広く使わ

れている。これまでの電圧値依存の刺激から、電流値依存の刺激もできるようになり、抵抗の変化があっても安定した刺激が送れるようになっている。加えて、複数の刺激条件を同時にプログラミングできるようにもなっている。対応する電極数も、従来は4極をコントロールするもののみであったが、最大32極までの電極をコントロールすることが可能なIPGも登場した。これは、神経障害性疼痛に対するSCSを施行する際に大きな効果を発揮している。DBSではそれぞれの電極を独立した電位で刺激することが可能となり（multiple independent current control）、任意の形状の電位マップが作成できるようになった。

まだ日本には導入されていないが、深部の脳波電位のsensingと記録が可能なIPGも開発され、すでに報告されている¹²⁾¹⁵⁾。深部脳波が測定記録されると、患者の行動や運動による深部脳の電位の変化の観察が可能となり、パーキンソン病でのダイナミックな神経活動の動きが記録される。この変化に対応して、刺激条件を変化させることのできる、closed loop システムのIPGの導入が期待される。また、このclosed loop の刺激条件は機械学習により選択させることが予想される¹⁰⁾ (Fig. 4)。

③ MRI ガイド下集束超音波治療 (MRgFUS)

超音波を用い脳に破壊巣を作成するというアイデアは1950年代からあり、てんかん患者に対して臨床応用もされていた歴史がある。しかし、MRIのない当時では開頭

し脳に直接超音波を照射するという手法であった。MRIを用いて、相対的ではあるが温度測定が可能となったことと、約1,000カ所からの超音波を経頭蓋的に照射し1点に収束させることのできる技術を組み合わせることにより、脳深部に凝固巣を作成できる治療機器であるMRgFUSが本邦にも導入された (Fig. 5)。視床中間腹側核 (Vim) の凝固あるいは電気刺激により本態性振戦やパーキンソン病の振戦症状が軽減することはよく知られているが、MRgFUSによるVimへの凝固巣の作成に関して、その有効性、安全性についての臨床研究が行われ

Fig. 3 Electrodes for deep brain stimulation
A : Conventional electrodes.
B : Directional electrodes.

Fig. 4 A schema of the closed loop deep brain stimulation system

Fig. 5 Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasonography (MRgFUS)

A : Overview of the MRgFUS system.

B : An image of focused ultrasound beam exposure.

た³⁾。MRgFUSの最大のメリットは、フレイムさえ装着すれば、まったくの観血的な処置をせずに脳内に凝固巣が作成され、ただちに効果を発揮することにある。しかし、頭蓋骨の性状によっては、超音波が反射屈折し凝固巣が作成できない場合もあることに留意しなければならない。MRgFUSによる凝固巣作成技術は、パーキンソン病やジストニア症にも応用され、いくつかの臨床研究が開始されている。また、超音波照射により、血液脳関門を破綻させることができ、種々の薬剤を局所に到達させることが可能になる¹⁴⁾。

機能外科のみらい

まずは適応疾患の拡大が期待される。すでに諸外国では種々の精神疾患に対して機能外科が適応されている。一方、日本では精神疾患に対する外科治療のハードルが高いこともあり、臨床応用には難渋していることは否めない。認知症はわが国の抱える重要な課題のひとつとなっており、分子生物学的な研究が進んでいるが、これに対する機能外科的なアプローチは大いに期待されているところである。海外では認知症に対する脳深部刺激療法もすでに臨床応用されている¹⁷⁾。MRgFUSやTMS、あるいは後述するニューロフィードバックなどの低侵襲のニューロモデレーションの手法が開発あるいは発展普及すれば、これらは脳血管障害、脊髄障害なども含めた多くの疾患に適応される可能性を秘めている。また、ITB療法のようなドラッグデリバリーシステムを用いた新たな薬剤の投与や定位脳手術の技術を生かした細胞移植や遺伝子治療も、近い将来には脳神経外科医にはなじみのない疾患も含め広く活用されるものと期待される。

神経科学の進歩はめざましく、分子生物学的な手法や生理学的な手法など多方面からのアプローチを用いて、細胞単位のマクロレベルから脳全体をシステムとしてとらえるマクロレベルまでの解析が行われている。特に、脳内の情報処理機構の解明が進んでおり、脳の多領域が相互に干渉する機能的結合、あるいはループとしての脳活動が解明されている。これらの神経活動の解明は、神経疾患の病態に大きく関連し、手法や局在などの点により有効な治療介入ができる。

ニューロフィードバックは神経活動の可塑性を利用する治療法である。計算技術の発達により、神経疾患に特徴的、あるいはその疾患の重症度を反映するような生理学指標や情報処理機構の違いが発見されている。このような生理学指標を個人の意思で正常あるいは目的の方向に変化させることができれば失われた神経機能の改善が期待される (Fig. 6)。具体的には、脳波、脳磁図、近赤外光イメージング (NIRS) などを用いて生理学的な指標を抽出し、それらの変化をリアルタイムで図形などの単純化したもので被験者に提示する。被験者はその図形を特定の方向に変化させる (大きくするなど) ように試みる。このようなトレーニングで脳の可塑性を促し機能的な改善や補完をめざすものである⁹⁾。時間空間分解能の高い脳磁図や頭蓋内脳波を用いることで、より鋭敏な生理学指標が開発され、それらが利用される可能性がある¹⁹⁾。

まとめ

機能外科は、神経科学の基盤に基づき、工学的あるいは生物学的な技術革新に牽引され前進している。昨今の

Fig. 6 Neurofeedback
Neurofeedback induces brain plasticity and then brings functional improvements.

計算技術のめざましい発達で脳機能の解析は急速に進んでいる。特に機械学習により、生理学的な疾患の特徴的な変化の抽出が可能となり、各種の刺激療法や破壊術さらに、前述したニューロフィードバックに大きく貢献している。また、脳を全体として捉えた脳活動の解明や脳の情報処理過程の解析により、本稿では多くは触れなかった brain machine interface の技術が急速に進むことが考えられ、これがめざましく発達する人工知能と相乗的に働き、機能改善に大きく寄与することが期待される。

著者は日本脳神経外科学会への COI 自己申告の登録を完了しています。本論文に関して、開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Aly MM, Saitoh Y, Hosomi K, Oshino S, Kishima H, Yoshimine T : Spinal cord stimulation for central poststroke pain. *Neurosurgery* 67 (3 Supple Operative) : ons 206-212 ; discussion ons 212, 2010.
- 2) Dimov AV, Gupta A, Kopell BH, Wang Y : High-resolution QSM for functional and structural depiction of subthalamic nuclei in DBS presurgical mapping. *J Neurosurg*, doi : 10.3171/2018.3.JNS172145.[Epub ahead of print]
- 3) Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen K, Lozano AM, Shah BB, Huss D, Dallapiazza RF, Gwinn R, Witt J, Ro S, Eisenberg HM, Fishman PS, Gandhi D, Halpern CH, Chuang R, Butts Pauly K, Tierney TS, Hayes MT, Cosgrove GR, Yamaguchi T, Abe K, Taira T, Chang JW : A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 375 : 730-739, 2016.
- 4) Horisawa S, Taira T, Goto S, Ochiai T, Nakajima T : Long-term improvement of musician's dystonia after stereotactic ventro-oral thalamotomy. *Ann Neurol* 74 : 648-654, 2013.
- 5) Kishima H, Yanagisawa T, Goto Y, Oshino S, Maruo T, Tani N, Khoo HM, Hosomi K, Hirata M, Yoshimine T : Respiratory function under intrathecal baclofen therapy in patients with spastic tetraplegia. *Neuromodulation* 19 : 650-654, 2016.
- 6) Lozano CS, Ranjan M, Boutet A, Xu DS, Kucharczyk W, Fasano A, Lozano AM : Imaging alone versus microelectrode recording-guided targeting of the STN in patients with Parkinson's disease. *J Neurosurg*, 2018.[Epub ahead of print]
- 7) López-Azcárate J, Tainta M, Rodríguez-Oroz MC, Valencia M, González R, Guridi J, Iriarte J, Obeso JA, Artieda J, Alegre M : Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. *J Neurosci* 30 : 6667-6677, 2010.
- 8) Luján JL, Noecker AM, Butson CR, Cooper SE, Walter BL, Vitek JL, McIntyre CC : Automated 3-dimensional brain atlas fitting to microelectrode recordings from deep brain stimulation surgeries. *Stereotact Funct Neurosurg* 87 : 229-240, 2009.
- 9) Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Hino T, Miyai I : Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims : a pilot study. *Stroke* 44 : 1091-1098, 2013.
- 10) Parastarfeizabadi M, Kouzani AZ : Advances in closed-loop deep brain stimulation devices. *J Neuroeng Rehabil* 14 : 79, 2017.
- 11) Patriat R, Cooper SE, Duchin Y, Niederer J, Lenglet C, Aman J, Park MC, Vitek JL, Harel N : Individualized tractography-

- based parcellation of the globus pallidus pars interna using 7 T MRI in movement disorder patients prior to DBS surgery. *Neuroimage* **178** : 198-209, 2018.
- 12) Quinn EJ, Blumenfeld Z, Velisar A, Koop MM, Shreve LA, Trager MH, Hill BC, Kilbane C, Henderson JM, Brontë-Stewart H : Beta oscillations in freely moving Parkinson's subjects are attenuated during deep brain stimulation. *Mov Disord* **30** : 1750-1758, 2015.
 - 13) Starr PA, Martin AJ, Ostrem JL, Talke P, Levesque N, Larson PS : Subthalamic nucleus deep brain stimulator placement using high-field interventional magnetic resonance imaging and a skull-mounted aiming device : technique and application accuracy. *J Neurosurg* **112** : 479-490, 2010.
 - 14) Stavarache MA, Petersen N, Jurgens EM, Milstein ER, Rosenfeld ZB, Ballon DJ, Kaplitt MG : Safe and stable non-invasive focal gene delivery to the mammalian brain following focused ultrasound. *J Neurosurg* 2018.[Epub ahead of print]
 - 15) Syrkin-Nikolau J, Koop MM, Prieto T, Anidi C, Afzal MF, Velisar A, Blumenfeld Z, Martin T, Trager M, Bronte-Stewart H : Subthalamic neural entropy is a feature of freezing of gait in freely moving people with Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* **108** : 288-297, 2017.
 - 16) Telkes I, Ince NF, Onaran I, Abosch A : 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.
 - 17) Xu DS, Ponce FA : Deep brain stimulation for dementias. *Neurosurg Focus* **45** : E8, 2018.
 - 18) Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yoshino A : Spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state : changes in consciousness level and motor function. *Acta Neurochir Suppl* **124** : 37-42, 2017.
 - 19) Yanagisawa T, Fukuma R, Seymour B, Hosomi K, Kishima H, Shimizu T, Yokoi H, Hirata M, Yoshimine T, Kamitani Y, Saitoh Y : Induced sensorimotor brain plasticity controls pain in phantom limb patients. *Nat Commun* **7** : 13209, 2016.
 - 20) Zavala B, Tan H, Ashkan K, Foltynie T, Limousin P, Zrinzo L, Zaghoul k, Brown P : Human subthalamic nucleus-medial frontal cortex theta phase coherence is involved in conflict and error related cortical monitoring. *Neuroimage* **137** : 178-187, 2016.

要 旨

神経機能外科の現状と近未来

貴島 晴彦

定位脳手術、脳破壊術、てんかん外科などを行う機能外科は、工学的な技術の躍進を背景にした機器開発や脳機能の解明により、新時代に入ったといえる。この10年間でも、脊髄刺激や脳深部刺激のための植え込み型刺激装置や刺激電極が大きく進化した。まったく新しい手法として、MRIガイド下集束超音波による振戦の治療が開始された。その他にも、ITB療法や迷走神経刺激療法が可能となっている。このように機器の進歩や導入により、治療効果の改善のみならず、その適応範囲も拡大している。また、計算技術を用いた脳機能の解明が急速に進んでいる。今後は、これまでの対象疾患だけでなく精神疾患から認知症などの幅広い患者に寄与することが予想される。

脳外誌 **28** : 58-64, 2019