

定位脳手術時の術中評価法の検討

[分担研究者(班員)] 大本堯史 岡山大学脳神経外科教授

研究要旨 定位脳手術を行ったパーキンソン病患者の上肢の運動症候を、前腕回内回外運動を自作の装置にて記録し、定量評価することを試みた。これにより、手術中の刺激や凝固の効果をリアルタイムに総合的かつ客観的に判断できた。

A. 研究目的

パーキンソン病患者の内科的および外科的治療効果の評価法としてUPDRS、Hoehn & Yahr stage、Schwab & England ADL scale、four timed motor tests、video 撮影などが用いられているが、定位脳手術において試験刺激や凝固の効果の判定には迅速性及客観性が必要である。われわれは術中、術後の効果判定の指標として上肢運動機能を定量化する方法を検討した。

B. 研究方法

上肢運動機能の評価は、前腕の回内回外反復運動を患者にハンドルを持たせて行わせ、ハンドルの軸に接続した可変抵抗器を介して電圧に変換され、A/D コンバータを介してコンピュータに記録した。前腕の回内回外運動はこれによりコンピュータ画面上にサインカーブ状の曲線として表示される。患者には回内回外反復運動を自分のペースでできるだけ大きい振幅でかつできるだけ早く、10 または 20 往復行わせた。記録は電極刺入前、試験刺激中、凝固巣作成後に行い、その振幅と反復頻度を計測し解析した。

この検査はごく短時間に行うことが可能

ぼさずに、運動機能を客観的に評価できることを患者に十分説明し了解を得て検査を行った。対象は pallidotomy13 例と thalamotomy6 例の、計 19 例のパーキンソン病患者である。患者の Yahr stage は pallidotomy 群では 2-4/3-5 (drug on/off)、thalamotomy 群は 1-3/1-3 (drug on/off) であった。

手術目標点は、第三脳室造影に基づき微小電極法にて神経細胞活動を確認し設定した。凝固針にて試験刺激を 2, 50, 200Hz で行った後、70°C、60 秒の高周波熱凝固により凝固巣を作成した。

C. 研究結果

pallidotomy において 200Hz の試験刺激により 13 例中 10 例で運動の振幅が術前より 10-300% (平均 78%) 増加した。運動の反復頻度は 7 例で 19-280% (平均 77%) 増加した。このうちの 6 例は振幅と反復頻度の両方が増加した。凝固により 7 例で振幅はさらに増加した。最終的に pallidotomy では 13 例中 12 例において振幅が 26-390% (平均 134%) 増加し、反復頻度も 12 例で 20-280% (平均 77%) 増加し、このうちの 10 例は振幅と反復頻度が増加した。術後臨

床症状は全例において固縮、寡動は UPDRS motor score で 1-2 段階改善し、L-dopa 誘発 dyskinesia は消失した。Thalamotomy では 200Hz 試験刺激は 1 例のみに行った。この症例では振幅は 40%、反復頻度は 110% 増加し振戦は完全に消失した。凝固巣作成後にはさらに振幅と反復頻度の増加を認めた。残りの thalamotomy の 5 例では凝固針の刺入のみで安静時振戦と固縮が消失したため 200Hz の試験刺激は行わなかった。凝固巣作成後は 6 例中 3 例において振幅が 120-350% 増加し、1 例で不変、2 例で減少（平均 71%）した。反復頻度は 3 例で 130-350% 増加、1 例で不変、2 例で減少（平均 88%）した。振幅と反復頻度の両方が増加したのはこのうちの 2 例であった。Thalamotomy の全ての症例で振戦と固縮は術後消失した。なお振戦のある例では振戦は 4・6Hz の低振幅の曲線として表され、回内回外運動とは振幅と頻度で識別可能であった。

D. 考察

振戦に対する thalamotomy ではその消失が手術の目標であり、術中の効果判定は比較的容易である。一方、pallidotomy ではその評価対象が固縮や寡動であり、特に手術中の到達目標が不明瞭であり、手術効果の評価が難しい。また手術では患者は臥位または半座位をとっているため姿勢歩行障害などの躯幹四肢の機能の評価は不可能である。今回評価に用いた前腕の回内回外運動は、罹患上肢の固縮や寡動のみならず、交互変換運動における相反性支配障害や運

動のリズム障害など多くの要素を含んでいる。

固縮や寡動により罹患肢の運動量は少なくなり速度も遅くなるため、前腕の回内回外運動の記録では振幅と反復頻度が小さくなる。手術前後の本検査の記録結果は、患者自身の自覚する症状改善、および術者の診察した結果に相関していた。術中の効果判定においては、他の方法よりもより鋭敏で客観性があった。

さらに、この記録において運動の開始の合図から実際の運動の開始までの時間の延長は無動を、振幅と反復周期の変動は運動の円滑さやリズムの障害なども評価できる可能性があり、今後検討して行くつもりである。以上より前腕回内回外運動の記録からパーキンソン病の運動症候を総合的に定量評価できるものと思われる。今後、下肢についても同様の運動の定量化をする方法を検討して行くべきかと考えている。

E. 結論

今回われわれが用いた前腕回内回外運動の定量化は、上肢の運動機能の評価において客観性に優れ、これを術中評価に用いることにより刺激や凝固の効果を実タイムに判断できるという点で有用であった。

F. 研究発表(論文、学会)

パーキンソン病に対する定位脳手術における術中評価の工夫. 機能的脳神経外科 38:44-45, 1999

(第 38 回 日本定位・機能神経外科学会にて発表)

MR I と微小電極法による我々の定位脳手術法

分担研究者、共同研究者：谷口 真¹⁾、高橋 宏¹⁾、横地房子²⁾、沖山亮一²⁾、
浜田生馬³⁾、長谷川有美³⁾

東京都立神経病院 ¹⁾脳神経外科、²⁾神経内科

³⁾東京都神経科学総合研究所 神経生理学部門

研究要旨

定位的脳手術では、意図した目標点を正確に破壊ないし刺激出来る技法が十分に確立していることが前提になるが、少なくとも我々の過去の手法はこの条件を完全に満たしていなかった。今回はMR Iによる目標点の設定法と微小電極法の導入が与えた影響を報告する。

A：研究目的

我々は過去4年間、パーキンソン病に対する定位脳手術症例全例で術後にMR I検査を行い、実際の破壊巣と、当初所期した目標とのズレを検証してきたが、必ずしも全例で満足できる結果を得たわけではなかった。本班会議の目標である「どのような病態にどの術式を選択するのが適当か」という問題に結論を出すためには、その大前提として、それぞれの手術で意図した目標点を正確に破壊ないし刺激出来る技法が確立していることが前提になるが、少なくとも我々の過去の手法はこの条件を完全に満たしていなかった。このため、現在まで術式に種々改良を加えてきたが、今回はこのうちMR Iと微小電極法の導入が与えた影響を報告する。

B：研究方法

手術法の改良は、視床手術、視床下核手術にても同様に行われているが、今回は、術後の破壊巣の位置がMR Iで検証し易かった淡蒼球手術について主に報告する。1996年より1999年11月までにパーキンソン病に対して45例47回（両側手術例1，再手術例1）の定位的淡蒼球破壊術、1例1回の淡蒼球内節刺激術が行われた。

【目標点の解剖学的設定法】

最初の23例では脳室造影により目標点を設定、続く24例ではMR Iを用いて行われた。MR I導入直後の4例では脳室造影を併用した。脳室造影による目標点設定の時代は、まずAC-PC lineを決定し、その中点より5ミリ下2ミリ前方で、正中より20ミリ外側を基本として患者の第3脳室の幅により恣意的な調整を加味した。MR Iの導入後は、まずMR I正中矢状断面を撮影してAC-PC lineを描出し、中点より5ミリ下2ミリ前方ないし5ミリ直下の点と電極の刺入予定点を含む冠状断面（つまり実際に電極が通過する平面）を作成し、この画像上に実際に描出された患者の視索と淡蒼球の位置から側方座標を決定した。通常視索の背側の頂点を目標点とし、電

極が正中矢状断にほぼ平行な角度で刺入される様にした。この後、電極が淡蒼球内節のどの部分を通ずるかを実際の冠状断面上で検討して恣意的な調整を加味した。電極の通過する冠状面を作成するためには、MR I撮像時に電極の刺入点があらかじめ決まっている必要性があり、MR I導入以降はこれを常に冠状縫合の上に穿頭部を置くことにした。

【目標点の機能的決定法】

微小電極を用いて得られる機能的情報には、単純な局所の細胞活動の記録と電気刺激にたいする誘発反応記録の二種がある。後半の28例では、微小電極を用いた細胞活動の記録を行った。またこのうち25例では電気刺激・運動誘発による内包の位置の同定が加わり、また10例では視索の位置を電気刺激の効果によって同定した。

手術では、解剖学的目標点の設定後に、凝固電極の挿入に先立ち、自作の細胞活動記録用電極（先端半径50 micro mのテフロンコーティングしたタングステン線を二本平行に内径450 micro mのステンレス筒に入れて固定したもの、相互の電極間抵抗が0.8-1.5 M Ohm）を用いて二本の電極間での双極誘導と、電極の一本のみを関電極とする単極誘導の両方で記録した。不関電極は、皮膚の開窓器に取り付けた養虫クリップを用いた。アンプの感度は50 micro V/DIV、フィルターを150-3,000 Hzに設定した。アンプよりの出力はオシロスコープ上に表示するだけでなくスピーカーに接続して音声としても手術室で再生した。記録電極は、油圧式のマイクロステップモーターにて移動させた。記録トラックそのものを移動させる必要が生じたときは、1回の移動について前後ないし左右の一方向にのみ平行移動した。各記録トラックでの測定結果をSchaltenbrand & Wahlenのアトラスと照合して最も整合性をもって記録所見が説明できる部位を電極の位置と決定した。得られる情報のうち淡蒼球手術で評価の対象にしたのは、1)各電極位置での細胞

活動の密度、2) 単一ユニットがつかまったときはその発火パターン、3) 運動に関連して活動するユニットの有無、4) 光刺激に対する視索活動電位等であった。

電気刺激による反応の誘発は、先のタングステン線の一本を刺激電極(陰極)とし上記の養虫クリップを陽極として行った。日本光電製生体用電気刺激装置 SEN-7103 とアイソレーター SS-104J を組み合わせて、矩形波のトレイン、300 Hz, 150 pulses (0.5 秒間)、duration of each pulse 0.2 ms, intensity 20-1,000 micro A の条件で刺激を行った。刺激は各トラック上で1ないし2ミリ間隔で行い、徐々に出力をあげながら数秒間隔で繰り返した。刺激中には自覚的な光覚誘発の有無、運動反応の誘発の有無について神経内科医による観察が行われた。運動反応ないし光覚が誘発されたときはその反応閾値を測定した。電極の位置と反応閾値の関係をグラフ上にプロットし、光覚の誘発閾値が 100 micro A 以下の時は視索と電極が直接接しているものと判定した。1,000 micro A までの刺激で反応が見られない時は刺激を中断した。運動閾値はこの他に下記 Radionics 社製の凝固電極を用いた macrostimulation でも再度確認し、duration 1 ms, 5.0 or 2.0 Hz の constant voltage stimulation にて運動反応の反応閾値が 1.5V 以上であることを安全圏とした。

【凝固巣の作成】

凝固巣作成に当たっては、1,000 micro A までの刺激強度で光覚の誘発できない領域、666 micro A までで運動反応の誘発されない領域を安全圏として Radionics Graphics RF Lesion Generator System Model RFG-3CF と直径 2.2mm の電極の組み合わせで 70°C で 70 秒間の通電を行った。

(倫理面への配慮)

本手術に使用された機器類は全て薬事法にて医療用具として認可を受けており、使用された刺激パラメーター類も全て過去に文献報告された範疇のものである。各患者には、術前に電気刺激等の使用について説明しその同意を得ている。

C: 結果

MRI による目標点の設定は、頭位や基底核の大きさの個人差による影響を除外して淡蒼球の一定の位置に凝固巣を作成するために有用であった。淡蒼球内節の位置を MRI で確認しつつ側方座標を決定した症例のうち、最も内側より座標が設定されたものは正中より 19 mm であり、外側のものは 25 mm であった、この両極端の 2 症例で第三脳室の幅はほとんど違いが無く、我々が過去行ってきたように解剖学的座標の決定を脳室造影のみで行いしかも側方座標を 20 mm に固定していた場合には、このよう

な極端な症例に当たった場合は淡蒼球内節を正確に破壊することはきわめて困難であったと想像された。

MRI と脳室造影を併用して目標点を決定した 4 症例で相互の手法で独立に定めた目標点の相互のズレは、前後、左右方向に各 1mm 以内、上下方向に 1.4mm 以内であった。

術後の運動麻痺は 2/47 例 (4.3%) で発生した、いずれも凝固の最中に変化はなく、術後数日以内に出現した。この 2 症例の手術時期には、既に微小電極による細胞活動記録はされていたが、刺激による内包の位置の確認はされていなかった。従って、電気刺激による内包の同定が行われる前の麻痺の発生率は 2/22 例 (9.1%)、一方電気刺激による内包の位置確認後の運動麻痺発生は皆無である。視野欠損は 2/47 例 (4.3%) で発生した。すべて微小電極記録を行う前の症例で、従ってこの生理所見に頼らず解剖学的指標のみを指標にしていた群の視索障害率は 2/19 例 (11%) であった。一方微小電極の導入以後は視野欠損も発生していない。

D: 考察、E: 結論

少なくとも定位的淡蒼球手術の場合、MRI により目標点を直視出来るため、従来の脳室造影によるよりもはるかに正確に目標点を設定することが出来た。特に個人の頭の大きさや基底核の大きさに影響を受けなくなった点で貢献が大きい。地場のゆがみにより実用に支障を来すような目標点のずれは経験されなかった。微小電極による細胞活動の記録は、MRI で得られた解剖学的所見を機能面から再検証して電極の位置を確認するのに有効であった。しかし、凝固により起こる神経障害を防ぐには、活動電位記録のみでは不十分で、これに加えて電気刺激により内包・視索の位置を正確に同定し、反応閾値を測定することで安全圏を確立することが重要と思われる。

F: 研究発表

1, 論文発表

横地房子、沖山亮一、谷口 真、高橋 宏、長谷川有美、浜田生馬: パーキンソン病に対する定位的淡蒼球破壊術一標的部位と臨床効果の関連について一、機能的脳神経外科 38, 26-27, 1999

沖山亮一、横地房子、平井俊策、谷口 真、高橋 宏、長谷川有美、浜田生馬: 定位脳手術における淡蒼球・視床下核の MRI-based localization、機能的脳神経外科 38, 52-53, 1999

谷口 真、高橋 宏、沖山亮一、横地房子、長谷川有美、浜田生馬: 定位淡蒼球破壊手術時の我々の視索同定法、機能的脳神経外科 38, 40-41, 1999

2, 学会発表

谷口 真、高橋 宏、沖山亮一、横地房子、長谷川有美、浜田生馬: 定位淡蒼球破壊術の際の種々の視索同定法の比較、第 8 回関東機能的脳外科カンファレンス 1999, 4, 3

厚生科学研究特定疾患対策研究事業

分担研究報告書

パーキンソン病及び振戦の症状別の外科的治療部位と治療方法に対する研究

分担研究者 田代邦雄 北海道大学医学部 神経病態学講座神経内科学分野 教授

澤村 豊 北海道大学医学部 神経病態学講座脳神経外科学分野 講師

村田 純一、北川まゆみ 札幌麻生脳神経外科病院

研究要旨 パーキンソン病に対する定位脳手術の適応となる症状とその治療部位、ならびに治療方法（破壊術もしくは脳深部電極埋め込み術）の選択基準を明らかにし、特に治療部位の精度の向上をもたらす手術手技の確立を目的とした。パーキンソン病に伴う下肢振戦、歩行障害には淡蒼球背側部の破壊術が有効であった。激しい近位筋優位の上肢の姿勢時振戦には対側の視床下部（不確帯）の脳深部刺激術が有効であった。治療至適部位の設定には術中の神経活動電位、刺激による神経症状の改善の確認と解剖学的位置の同定が重要である。

パーキンソン病定位脳手術研究班

班員：田代邦雄、澤村豊

所属施設：北海道大学神経内科、脳神経外科、

札幌麻生脳神経外科病院

A. 研究目的

パーキンソン病に対する定位脳手術の適応となる症状とその治療部位、ならびに治療方法（破壊術もしくは脳深部電極埋め込み術）の選択基準を明らかにし、特に治療部位の精度の向上をもたらす手術手技の確立を行う。

B. 研究方法

研究対象者は、内科的治療に抵抗する運動障害を呈するパーキンソン病患者1名及び難治性振戦患者2名である。術前、神経症状をビデオならびに表面筋電図による電気生理学的解析を行った。穿頭術に伴う疼痛による患者の精神的負担が大きいため、我々の施設では1日目に穿頭術のみ全身麻酔下で行い、2日目に局所麻酔下でフレームを装着、MRI、CTを1mm sliceで撮像、両者をImage FusionTMを用い融合させ、AC-PC lineを用いtargetを設定、AtlasPlanTMを用いSchaltenbrand-Wahrenの解剖アトラス上で位置を確認、修正した。targetの設定は術中の微小電極による細胞活動電位の記録、刺激による神経症状の改善を重視した。

（倫理面への配慮）ビデオ撮影は基本的に顔から下のみとし、顔を撮影する必要がある場合、患者の了解を得た。治療部位は術中に患者自身に治療効果が最も高く、副作用がないことを確認してもらい、治療法の選択も患者の合意の上で行った。

C. 研究結果

歩行障害、姿勢反射障害、下肢の振戦を主症状としたパーキンソン病患者では従来より背側の淡蒼球破壊術が著効した(図1、2)。近位筋優位に激しい上肢姿勢時振戦を呈した2例の本態性振戦患者では、従来の視床Vim核の術中刺激では効果がなく、視床

下部（不確帯）の刺激で振戦が著明に改善したため、ここに脳深部電極を埋め込んだところ、140Hz、3Vの刺激により1例で刺激の対側の振戦の消失、1例で著明改善を認めた(図3、4、5)。後者では振戦に伴っていたジストニアも改善した。

D. 考察

近年パーキンソン病の歩行障害、また下肢の振戦には淡蒼球背側の破壊もしくは深部電極刺激が有効であるという報告がなされている。近位筋優位の振戦は従来より視床Vim核の破壊術の効果が少ないことが報告されている。視床下部不確帯は小脳一赤核一視床路、淡蒼球遠心性線維、皮質遠心性線維等が密集している場所であり、そのため1960年代には最も小さい破壊巣で種々の運動障害に対し有効な結果を得られる場所と考えられていた。しかし当時の技術では、片麻痺、動眼神経麻痺、バリスム、意識障害などの合併症が多かった。この部位での脳深部刺激は周波数、刺激強度を調節することで目的とした不随意運動のみを軽減し、他の神経機能障害を呈さないようにすることが可能であった。

E. 結論

パーキンソン病に伴う下肢振戦、歩行障害には淡蒼球背側部の破壊術が有効であった。激しい近位筋優位の上肢の姿勢時振戦には対側の視床下部（不確帯）の脳深部刺激術が有効であった。targetの設定には術中の神経活動電位、刺激による神経症状の改善と解剖学的位置の同定が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表：Neurology in press
2. 学会発表 第65回日本神経学会北海道地方会

G. 参考文献

Velasco FC, Molina-Negro P, Bertrand C, Hardy J. Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. J. Neurosurg 1972; 36: 184-191.

図1：下肢振戦に有効な淡蒼球凝固部位



ジスキネジアに特に有効とされている従来の淡蒼球凝固部位はAC-PC中点より2.3mm前、18~19mm外側、4mm下とされており、本症例はそれより背側のAC-PC中点より2.3mm前、18.5mm左、4.2mm上が下肢振戦に有効であった。

図2：右筋固縮、寡動に有効な淡蒼球凝固部位



この部位はAC-PC中点より1.8mm前、18.5mm左、0.9mm下であり、本症例の凝固巣の再下端にあたる。図1から図2の範囲の凝固巣により歩行障害、姿勢反射障害も改善したと考えられる。

図3：右上肢を挙上し、肘を屈曲した状態を保持することによって生じる激しい近位筋優位の姿勢時振戦が視床下部深部刺激開始より70秒程で完全に消失している。（単位；縦軸=mV、横軸=秒）

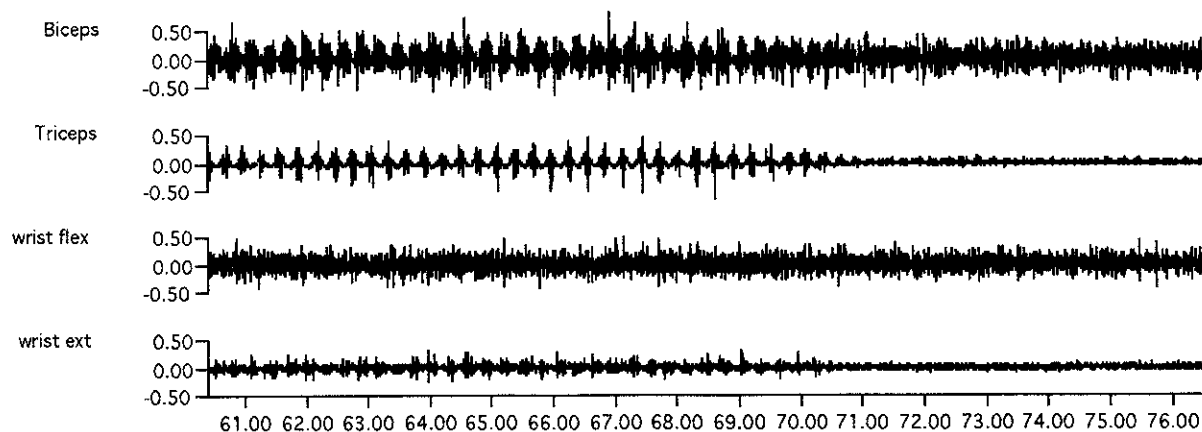


図4：視床下部脳深部電極埋め込み術のシエーマ

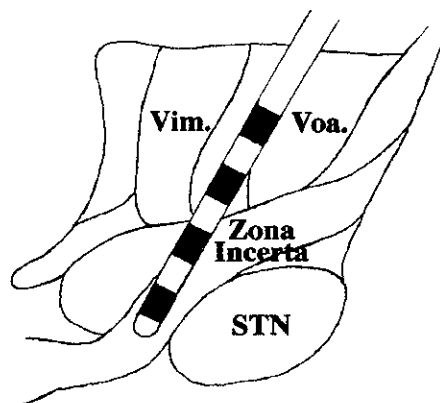


図5：著明な近位筋優位の姿勢時振戦を呈した症例の視床下部脳深部電極埋め込み後のCT



最も振戦に有効であった刺激部位のスライスである。電極は図4に示すZona incertaと思われる部位に挿入されている。

パーキンソン病に対する胸部交感神経節の脳内移植

分担研究者 板倉 徹
和歌山県立医科大学脳神経外科教授

研究要旨 最近、われわれは自家交感神経節移植の成績をさらに向上させるために、複数個の神経節採取が可能な胸部交感神経節をドナーとして選択し、従来の移植部位である尾状核と被殻前方に加えてPD病でドーパミンの枯渇が強い被殻後方にも移植することとした。本論文ではこの新しいプロトコルに準じて行った交感神経節移植術を紹介し、その臨床効果について報告する。胸部交感神経節移植を行い、術後3～6ヶ月を経過した3例のPD患者を対象とした。全身麻酔下に内視鏡的に右第3、4、5胸部交感神経節を切除し、これらを尾状核および被殻に定位的に移植した。術前にHoen&Yahr、Unified Parkinson's disease Rating Scale(UPDRS)、Schwab & Englandによる重症度評価やFour-timed testによる運動機能評価をon phase, off phaseで行い、術後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月にも同様の評価を行った。抗パーキンソン病薬の投与量は術前後で一定とした。術後、"best on"または"worst off"での各種スコアは術前と比較して有意な変化を認めなかった。しかし、全例に術後1ヶ月からレボドーパの発現時間の短縮、持続時間の延長を認め、同効果は6ヶ月後も持続していた。神経節細片の組織学的検索では多数のTH陽性細胞すなわちカテコラミン含有ニューロンを認めた。今後、この移植によるレボドーパ薬効増強効果の長期フォローを続けていくと同時に、その発現機序を検討していかなくてはならない。

I 目的

われわれは1991年から1998年まで50例の特発性パーキンソン病(PD)患者に対して自家頸部交感神経節の脳内移植を行った。長期観察の結果、50%の症例でレボドーパ(L-DOPA)の薬効onの持続時間の延長やoff時における歩行障害や寡動の改善をもたらし、結果的にL-DOPAの減量が可能であった(1)。最近、われわれは自家交感神経節移植の成績をさらに向上させるために次の2点を中心に移植手技の変更を行った。すなわち、(1)移植細胞数を増やすために複数個の神経節採取が可能な胸部交感神経節をドナーとして選択し、(2)従来の移植部位である尾状核と被殻前方に加えてPD病でドーパミンの枯渇が強い2)被殻後方にも移植する。また、移植効果の機序をより明確にするために移植前後で抗PD薬の種類、投与量は一定とした。本論文ではこの新しいプロトコルに準じて行った交感神経節移植術を紹介し、その臨床効果について報告する。

II 対象・方法

対象は胸部交感神経節移植を行い、術後3～6ヶ月を経過した3例のPD患者である。これらのPD

患者に対して術前に少なくとも12-18時間抗パーキンソン病薬を中止した状態でsingle dose of L-DOPA testを行い、L-DOPによって運動機能の有意な改善があることを確認した。

(1)移植手術 局所麻酔下で駒井式ステレオリングを装着し、CTにて片側の尾状核および前、中、後部被殻の合計4カ所に移植部位を設定した。全身麻酔後左側臥位とし内視鏡的に右第3、4、5胸部交感神経節を切除した。これらの神経節を約1mm大に細片し、定位的に上述した4カ所のターゲットに移植した。また、胸腔内操作が終了した時点で胸腔ドレーンを留置し、術後24時間低圧持続吸引を行った。

摘出した神経節の細片の一部にtyrosine hydroxylase(TH)免疫染色を行い交感神経節のTH陽性細胞の密度を定量した。さらに、ドーパミンの生合成、貯蔵、取り込みに関係する蛋白であるaromatic amine decarboxylase (AADC)、vesicular monoamine transporter-2 (VMAT-2)、dopamine transporter (DAT)などの交感神経節細胞における発現、局在を免疫染色で調べた。

2.臨床評価 抗パーキンソン病薬の種類、投与量は

手術の少なくとも3ヶ月前から変更せずに、また移植後も一定とした。術前にHoen&Yahr、Unified Parkinson's disease Rating Scale(UPDRS)、Schwab & Englandによる重症度評価やFour-timed testによる運動機能評価をon phase、off phaseで行った。また、術後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月にも同様の評価スケールを用いて移植効果を判定した。さらに、運動機能に関する情報を患者の自己申告から得て一日に占めるoff phase (%off)やon phaseにおけるdyskinesiaの持続時間の割合を算出した。

II 結果

内視鏡下神経節切除および脳内移植による重篤な合併症は認めなかった。全例に右側の手掌を中心とした上肢の発汗消失～減少をきたした。腹部や背部に代償性発汗が認められたが患者の強い愁訴にはならなかった。気胸、肺炎などの呼吸器合併症はみられなかった。

移植後1ヶ月目から、薬効の持続時間の延長を認め、術後3-6ヶ月には一日に占めるoff phaseの時間すなわち%offが約40-50%減少した。症例1と症例3では、特に午後からのfluctuationが減少しADLの向上に貢献した。一方、症例2は%offの減少を示しているものの依然fluctuationを認め、予期せぬ時にoff phaseが出現した。また、症例1と症例3では術前on phaseに上肢のdyskinesiaを認めたが、術後3ヶ月目からその程度、持続時間の短縮を認めた。術後3～6ヶ月での各症例の"on"、"off"それぞれのUPDRSなどの臨床評価スコアには術前と比較して有意な変化を認めなかった。

神経節細胞の組織学的検索では多数のTH陽性細胞すなわちカテコラミン含有ニューロンを認め、その細胞密度は200～300/mm²であった。AADCやVMAT-2免疫染色ではTH陽性細胞とほぼ同数の陽性細胞を認めた。一方、DAT免疫染色では細胞体は検出できず、免疫陽性線維のみ認めた。

III 考察

(1) 胸部交感神経節脳内移植：ドナーとして胸部交感神経節を用いることにより複数個の神経節を採取することができ、従来われわれが行ってきた頸部交感神経節移植に比べてより多くの神経節細胞を移植することができる。ドナー組織を増やすことによって被殻への移植もより広範囲に行うことができ、特にPD病で黒質由来ドーパミン神経終末の変性が強い被殻後方へのドーパミン供給が期待できる。内視鏡的胸部交感神経節切除術に関してはすでに多汗症に対する応用例が多数報告されており、その安

全性は確立されているとあってよい(2)。実際、われわれの症例でも重篤な合併症は経験していない。

(2) 臨床効果発現機序：移植後1～3ヶ月から認められた明らかな臨床効果としてはL-DOPAの効果持続時間の延長による%offの減少とon phaseでのdyskinesiaの減弱である。一方、on phaseやoff phaseにおける寡動を主とする運動機能障害の有意な改善は認められなかった。これらの知見は、移植神経節細胞はL-DOPA効果を増強することはできるが、脳内のL-DOPAレベルが低下しその薬効が途絶えてしまった状態では効果を発揮できないということを示している。交感神経節は大部分はノルアドレナリン細胞からなるが、一部ドーパミン細胞(SIF細胞)も含有しており自律的なドーパミン放出も期待できる。しかし、本症例の結果から交感神経細胞からのドーパミン放出量は神経機能に影響を及ぼすレベルに達していないことが推察される。それでは、移植後どのような機序でwearing offやdyskinesiaの改善がもたらされたのだろうか。L-DOPAが投与されると線条体のドーパミン神経終末でAADCによりドーパミンに代謝される。また、神経終末のドーパミンはVMAT-2によってvesicle内に貯蔵される。PD病の進行にともなうドーパミン神経終末の減少はこれらの機能を減弱させ、その結果wearing offやon phaseでのdyskinesiaが生じると考えられている。交感神経節細胞はAADCやVMAT-2を豊富に含有しており、L-DOPAからドーパミンへの代謝、さらにその貯蔵を行える必要条件是そろっている。すなわち、移植神経節細胞がホストのドーパミン神経終末に代わってドーパミンへの代謝やその貯蔵の場を提供することにより、L-DOPAの持続時間の延長やdyskinesiaの減弱がもたらされた可能性がある。

IV 結論

交感神経自家移植はL-DOPAの持続時間の延長やdyskinesiaの減弱をもたらし、PD患者のADL改善に貢献した。今後、この臨床効果についての長期follow-upが必要である。

V 文献

- 1) Itakura T, et al: Transplantation of autologous sympathetic ganglion into the brain with Parkinson's disease. Long-term follow-up of 35 cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 69:112-115, 1997.
- 2) Lee KH, et al: Video endoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis. *J Neurosurg* 84: 484-486, 1996.

定位的放射線外科治療のパーキンソン病への応用と問題点

分担研究者 大槻泰介 国立精神神経センター武蔵病院脳神経外科部長

研究協力者 大友 智¹⁾、金子 裕¹⁾、石川修一²⁾、城倉英史²⁾、吉本高志²⁾

1) 国立精神神経センター武蔵病院脳神経外科、2) 東北大学脳神経外科

研究要旨 放射線外科的手法による機能的脳神経外科手術の可能性が注目されている。今回、脳内の標的部位破壊に要する至適線量とその形成過程を知ることを目的として、ラットを用い高線量局所単回放射線照射後のMRIと組織像を検討した。その結果、200 Gy照射では、照射2週後に全例に放射線壊死を認め、100 Gy、75 Gy、50 Gy、25 Gy照射では、それぞれ照射4カ月後で75%、25%、25%、0%。1年後で100%、100%、75%、33%に壊死巣の形成を認めた。本研究から、照射後1年以内に、目標の神経組織を直径4 mm程度の範囲にわたり、確実に破壊しうる最小線量は75 Gyであることがわかった。

今後ガンマナイフによる機能的脳手術の有用性が広く認知されるためには、適正線量とtarget localizationに関してなお検討の余地があるものの、コンピューター脳地図の応用など新しい方法論を取り入れることにより良好な結果を期待することも可能と考えられる。

A. 目的

放射線外科的手法による機能的脳神経外科手術の可能性が注目されている。今回、脳内の標的部位破壊に要する至適線量とその形成過程を知ることを目的として、ラットを用い高線量局所単回放射線照射後のMRIと組織像を検討した。

B. 方法

雄性SDラット(270-300 g)に対し、ネブプタール麻酔下にラット専用フレームに固定し、ガンマユニット(エレクタ、スウェーデン)を用い4 mmコリメータにて、左扁桃核を中心とした単回局所照射を施行した。照射線量は、200 Gy、75 Gy、50 Gy、25 Gyの4群とし、照射後経時的にMRIを撮像したのち組織学的に検討した。照射後の観察期間は、急性期群(22匹)は16週まで、慢性期群(11匹)は照射1年後まで追跡した。

C. 結果

その結果、200 Gy照射では、照射2週後に全例に放射線壊死を認め、100 Gy、75 Gy、50 Gy、25 Gy照射では、それぞれ照射4カ月後で75%、

25%、25%、0%。1年後で100%、100%、75%、33%に壊死巣の形成を認めた。

またMRIを経時的に撮像し、組織所見と対比したが、その結果、MRI上のT1低信号・T2高信号域は、組織学的には壊死巣で、高線量照射でより早期に出現し、範囲も広い傾向があった。また、照射後早期に壊死巣の周囲に認められるT1等信号・T2高信号域については、その広がりには線量に相関し、組織学的には浮腫、脱髄、反応性のastrocyte増殖を示すと考えられた。一方、照射後2カ月後に照射野に一致して出現したT1等信号・T2高信号域については、いずれも不可逆的に壊死巣へと移行し、T1等信号・T2高信号域は必ずしも可逆的変化のみを表すものではないことが示された。また、組織学的にGFAP陽性所見は、MRI上のT2高信号域と、出現時期及び広がり相関する傾向があり、照射1年後のT2高信号域が壊死巣に局限する時期には、GFAP陽性所見も壊死巣周辺に局限していた。

D. 考察

本研究から、照射後1年以内に、目標の神経組織

を直径 4 mm 程度の範囲にわたり、確実に破壊しうる最小線量は 75 Gy であることがわかった。従って、これまで臨床例では 160 Gy から 200 Gy の照射が試みられてきたが、今回の結果からは、臨床例においても 75 Gy 以上 100 Gy 以下程度の、より少ない線量でも標的神経組織を選択的に破壊できる可能性があることが示唆された。しかし一方、50 Gy あるいは 25 Gy 照射でも、1 年の長期観察では壊死巣を形成する可能性があることから、脳の部位によっては、これまで考えられていたより低い線量で単回局所放射線照射による放射線壊死の発生がありうるものと考えられた。

E. 症例

症例は 63 歳男性で、1987 年春より右手の振戦が出現し、その後某神経内科にて L-ドーパ、抗コリン剤などの投薬を受けるも次第に振戦は増悪し、薬剤増量で幻覚も出現するようになり、1991 年 9 月手術を目的として当科紹介となった。神経学的には、pill-rolling tremor (rt>>lt), hypokinesia, cogwheel rigidity, masked face, mild dementia, orthostatic hypotension を認め Hoehn-Yahr Stage III の状態であった。1992 年 4 月、左視床 Vim 核を target とし 4 mm コリメーターで 200 Gy (max) の照射をおこなった。target は、あらかじめ IBM power station 上で Shaltenbrand and Wahren Atlas を 2 mm スライスで撮像した MRI に fitting することで Vim 核の位置を推定したうえで AC-PC 座標系での座標を定め、次いでガンマナイフ施行時にフレームの座標系に座標変換して求めた。

治療後 1 週目より振戦は一時改善、4 週目以降再び振戦を認めたが薬剤の減量は可能で、その後治療 7 ヶ月ころに至り振戦の著名な改善傾向をしめた。8 ヶ月以降は振戦はほぼ完全に消失し現在に至っている。MRI 上目的部位に lesion は作成されており (図 1)、これまで特に合併症は認めていない。



図 1 : 左 Vim 核 200 gy 照射 1 年後の MRI. 振戦は消失し、目標に一致した造影剤増強効果を認める。

F. 結論

今後ガンマナイフによる機能的脳手術の有用性が広く認知されるためには、適正線量と target localization に関してなお検討の余地があるが、本症例のごとくコンピューター脳地図の応用など新しい方法論を取り入れることにより良好な結果を期待することが可能と思われる。

G. 文献

- 1) Ishikawa S, Otsuki T, Kaneki M, Jokura H, Yoshimoto T: Dose-related effects of single focal irradiation in the medial temporal lobe structures in rats -magnetic resonance imaging and histological study-. *Neurol Med Chir* 39: 1-7, 1999
- 2) Otsuki T, Jokura H, Takahashi K, Ishikawa S, Yoshimoto T, Kimura M, Yoshida R, Miyazawa T: Stereotactic gamma-thalamotomy with a computerized brain atlas. *Neurosurgery* 35:764-768, 1994

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
分担研究報告書
淡蒼球破壊術の長期予後 (L-dopa test による検討)

分担研究者 久野貞子 国立療養所宇多野病院臨床研究部
武内重二 京都きづ川病院脳神経外科

研究要旨：一側後腹側淡蒼球破壊術を行なったパーキンソン病患者 8 名に、手術前後および手術後平均 20.5 カ月(12-32 カ月)経過の後、single-dose L-dopa test を行なった。後腹側淡蒼球破壊術は off 時の運動症状を改善させ、この効果は平均 20.5 カ月経過後も残存した。後腹側淡蒼球破壊術は長期的にみても有効と考えられた。

A. 研究目的

パーキンソン病治療において、L-dopa を初め薬物治療はかなり進歩したが、それに伴って薬効の動揺・不随意運動など問題症状が出現し、長期治療の問題点となっている。近年定位脳手術治療が活発に行われるようになったが、その長期効果については十分検討されていない。そこで、該当症例に single-dose L-dopa test を行ない、後腹側淡蒼球破壊術の長期効果を確認することを目的とした。

B. 研究方法

国立療養所宇多野病院にて後腹側淡蒼球破壊術を行なったパーキンソン病患者 8 名に、手術前後および手術後平均 20.5 カ月(12-32 カ月)経過の後、single-dose L-dopa test を行なった。single-dose L-dopa test は前夜より絶食・服薬中止とし、午前 8 時に L-dopa/DCI 100mg を服用させ、服用前と服用後 30・60・120・180 分に UPDRS Part 3 に従って運動症状の判定を行なった。手術・検査の前には、その目的・方法・危険

性などについて説明し、同意を得た。

C. 研究結果

L-dopa 服用前の運動症状は後腹側淡蒼球破壊術により有意に改善し、平均 20.5 カ月後でもその効果は維持されていた。L-dopa 服用による on 時の運動症状は手術前後および長期経過後も変化がなかった。

(表)

D. 考察

パーキンソン病患者に対する一側後腹側淡蒼球破壊術は wearing-off の改善・dyskinesia の減少などの効果を持つが、その長期効果については検討が十分なされていない。今回我々は、手術後 1 年以上経過した症例について運動症状の評価を行い、L-dopa の作用 on 時については、手術は効果がなく、off 時については、長期経過後も改善効果が維持されていることを明らかとした。

表.single-dose L-dopa testの結果

	前	30分	60分	120分	180分
手術前	46.3±15.7	33.5±18.7	25.0±21.9	22.5±20.0	34.5±20.6
手術後	30.6±16.7*	26.3±18.4*	19.3±15.9	18.8±13.1*	25.0±13.2
長期経過	36.5±9.7*	32.3±11.1	18.3±4.7	23.5±5.4	34.0±9.6

p<0.05

E. 結論

後腹側淡蒼球破壊術は off 時の運動症状を改善させ、この効果は平均 20.5 カ月経過後も残存した。後腹側淡蒼球破壊術は長期的にみても有効と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

久野貞子. パーキンソン病の薬物治療の現状と問題点. 内科 83:464-468,1999
Mogi M, Togari A, Kondo T, Mizuno Y, Komure O, Kuno S, Ichinose H, Nagatsu T. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. Neurosci Lett

270:45-48, 1999

Yasuda M, Kawamata T, Komure O, Kuno S, D'Souza I, Poorkaj P, Kawai J, Tanimukai S, Yamamoto Y, Hasegawa H, Sasahara M, Hazama F, Schellenberg GD, Tanaka C. A mutation in the microtubule-associated protein tau in pallido-nigro-luysian degeneration. Neurology 53:864-868, 1999

G. 知的所有権の取得状況

なし。

研究協力者

水田英二、山崎俊三 (国立療養所宇多野病院神経内科)、斎木英資 (京都大学医学部神経内科)。

淡蒼球凝固術の高次大脳機能への影響
-WRAIS-R、WMS-Rを用いての検討-

(分担研究者) 安藤肇史 国立療養所宮城病院脳神経外科

(研究協力者) 久永欣哉²⁾、仁村太郎¹⁾、吉本高志³⁾

1) 国立療養所宮城病院脳神経外科、

2) 国立療養所宮城病院神経内科

3) 東北大学医学部脳神経外科

研究要旨 後腹側淡蒼球凝固術はパーキンソン病に対し有効な治療方法であるが症例によっては術後に高次大脳機能の低下をきたすことが報告されている。そこで術前後にWAIS-R、WMS-Rを行い高次大脳機能の変化について検討した。14例につき検討した結果、大多数の症例で後腹側淡蒼球凝固術は高次大脳機能を低下させないが、高齢者の重症例の優位側手術、両側の凝固手術例では低下を来すこともあり注意が必要と考えられた。

A. 研究目的

後腹側淡蒼球凝固術はパーキンソン病の諸症状に対する有効な治療手段であるが、症例によっては術後に高次大脳機能の低下をきたすことが報告されている。そこで術前後に Wechsler Intelligence Scale-Revised(以下 WAIS-R)、Wechsler Memory Scale-Revised(以下 WMS-R) を行い高次大脳機能の変化を検討した。

B. 研究方法

対象は術前術後に WAIS-R、WMS-R を行い後腹側淡蒼球凝固術を施行した14例。一側手術は13例(右6例、左7例)、両側手術は1例。男性9例、女性5例、年齢は45歳から73歳である。Hohen&Yahrの重症度分類(以下 H&Y)では stage III 5例、IV 5例、III/IV 2例、III/V 1例、IV/V 1例である。WAIS-R、WMS-Rは術直前、及び術後3カ月以上経過した時点で行った。(倫理面への配慮) WAIS-R、WMS-Rの検査は重症のパーキンソン病患者にとっては時間的に負担がかかるため、術後に高次機能の低下を来す可能性がある旨を説明し、患者同意のもと検査を行った。

C. 研究結果

術前検査で WAIS-R は IQ111-55 (平均 83.3)、WMS-R は 95-56 (平均 77.0) であった。術後の WAIS-R では IQ112-56 (平均 82.4) とほぼ術前と同様の点数であり有意に低下した例は無かったが、WMS-R は 99-58 (平均 76.5) で、2例で有意に低下した。低下した2例の具体例を示す。

症例1 67歳男性。発症17年目のパーキンソン病。術前の状態は H&Y stage III/V であった。先ず右の淡蒼球凝固術を行い H&Y stage III/IV に改善した。その時点で WAIS-R、WMS-R に著変は無かった。3カ月後に左の淡蒼球凝固術を行い H&Y stage III/III に改善した。しかし、初回入院時の WMS-R は 95 であったものが両側術後3カ月目には 84 に低下していた。WMS-R の項目別でみると verbal memory のうち logical memory が 44 点から 26 点になったことが、術後の WMS-R の低下につながっていた。

症例2 68歳男性。発症9年目のパーキンソン病。左の淡蒼球凝固術を行い、術前 H&Y stage IV/V が術後は III/IV に改善した。しかし、WMS-R は術前 90 から術後 70 に低下していた。特に verbal memory が 97 から 69 と低下して

おり、logical memory が 42 点から 28 点になったことが verbal memory の低下につながっていた。

D. 考察

パーキンソン病の高次大脳機能については、記憶障害に関していえば、記憶の貯蔵には障害がないものの、その再生に障害をきたすものが多く、言語性記憶と比較して視覚性記憶でより障害が強く 2)、とくに前頭葉の機能障害が関与するといわれている 4)。一方、後腹側淡蒼球凝固術は、術後に記憶力障害が出現するという報告が最近散見される。杉山らによれば、術後早期では優位側手術において 57% の症例で高次大脳機能検査の悪化を認め、非優位側手術と比較して明らかに高率に出現しており、淡蒼球凝固術の留意すべき点であると報告している 3)。今回我々の検討では結果的には 2 例において WMS-R の低下を認めた。WMS-R は verbal memory と visual memory からなるが、2 例とも特に verbal memory のうち logical memory の低下が著明であった。logical memory の障害はより高次の記憶活動の障害に関与するといわれており、前頭葉の障害が示唆された。前頭葉の障害の原因としては、淡蒼球凝固術後の PET による脳の糖代謝の検討で術後長期にわたり手術側の前頭頭頂葉で代

謝が低下するという報告があり 1)、このことが今回の結果に関係する可能性がある。

高次大脳機能に変化を及ぼす要因について WMS-R の低下した 2 例と他の症例とを比較検討してみると、両側手術、優位側手術、高齢、術前の重症度が術後の変化に関与している可能性がある。高次大脳機能の面からみると両側手術の場合、一側は刺激術も考慮すべきと考えられた。また、優位側手術は適応をより慎重にするべきと考えられた。

E. 結論

後腹側淡蒼球凝固術は術後に高次大脳機能が低下する例も存在する。特に高齢者の重症例、あるいは両側の凝固手術を行う場合には注意が必要と考えられた。

F. 文献

- 1) 平戸政史, 他: パーキンソン病後腹側淡蒼球手術例における前頭葉皮質, 基底核機能, および術後変化. 機能的脳神経外科 35: 32-39, 1996.
- 2) Sagar HJ, et al: Brain 111: 185-206, 1988.
- 3) 杉山憲嗣, 他: 後腹側淡蒼球手術後の高次大脳機能障害. 機能的脳神経外科 35: 109-110, 1996.
- 4) Taylor AE: Brain Cong 28: 281-296, 1995.

パーキンソン病における淡蒼球内節破壊術による高次脳機能への影響について

(分担研究者) 丸山哲弘 リハビリテーションセンター鹿教湯病院神経内科医長

(研究協力者) 片井 聡 1)、橋本隆男 2)、多田 剛 3)、池田修一 2)

1) リハビリテーションセンター鹿教湯病院、

2) 信州大学医学部第三内科、3) 信州大学医学部脳神経外科

A. 研究目的

パーキンソン病では運動障害の他に認知機能障害も呈することが明らかにされており、その解明は大脳基底核の認知機能への関わりを知るうえで重要である。今日パーキンソン病治療として外科的治療の一つである淡蒼球内節破壊術が普及してきている。淡蒼球内節の破壊が運動症状を改善する機序については次第に解明されてきているが、認知機能に与える影響については不明な点が多い。

昨年度の本研究会で淡蒼球破壊術の認知機能に及ぼす影響について評価時期による変化を検討した結果、術後1ヶ月以内では手術侵襲などの影響により注意、記憶、遂行機能が低下する傾向を認め、術後1ヶ月あけて評価したほうがよいことを強調した。そこで今回は術後1ヶ月あけて淡蒼球破壊術前後で神経心理学的評価を行い、本手術法による高次脳機能への影響について検討したので報告する。

B. 研究方法

当科で淡蒼球破壊術を受けたパーキンソン病の連続症例で術前と術後1ヶ月あけて神経心理学的所見を評価できた患者10例(全例右利き)である。患者の内訳はすべて特発性パーキンソン病で男性6例、女性4例である。淡蒼球破壊術は全例が左側であった。術前に全例ともDSM-IV基準で痴呆を呈さず、術後明らかな意識障害を認めなかった。また、全例が手術当日以外は抗パーキンソン病薬を内服し、調査中の経過を通じて投与量や投与回数の変更はなかった。

手術方法は、前頭部に径約3cmの開頭術を施行し外径0.9mmのガラスコートエルジロイ微小電極を2-4トラック刺入してマッピングを行う。その後、外径1.2mmの凝固電極を2-4回刺入して淡蒼球内節の凝固を行う。凝固による壊死体積は感覚運動領の50-75%である。なお、CTガイドを併用するため脳室造影は行わない。

認知機能の評価方法は、それぞれの患者に全般的知能機能検査(mini-mental state examination: MMSE)、Raven colored progressive matrices: RCPM)、言語機能(token test: TT, SHORT WAB: S-WAB)、注意機能

検査(auditory span: AP, visual span: VP, simple reaction time: SRT, choice reaction time: CRT, trail making test (A & B): TMT-A & TMT-B)、遂行機能検査(Wisconsin card sorting test: WCST, odd-man-out test: OMOT, Tower of London test: TOLT, verbal fluency task (category + initial letter): VF, 5-point task: 5P)、記憶機能検査(Wechsler memory scale: WMS, auditory verbal learning test: AVLT)を施行した。

C. 研究結果

手術前後における運動症状の変化は、UPDRSの運動スコアで統計学的に有意に術後に改善を示した($P < 0.01$)。また、術後合併症としての視野障害、構音障害、嚥下障害は1例も認めなかった。手術前後における認知機能の比較では、全般的知能検査のMMSEは不変であったが、RCPMで有意な改善を認めた($P < 0.05$) (図1)。言語機能であるTTおよびS-WABには変化がみられなかった。注意機能は、APおよびVPには有意差を認めなかった。また、SRTおよびCRTにも改善傾向を認めなかった。遂行機能はWCST, OMOT, TOLTおよび5Pには有意な変化を認めなかったが、流暢性検査であるVFは術後において有意な低下を認めた(図2) ($P < 0.05$)。記憶検査はWMSおよびAVLTとも有意な変化を認めなかった。

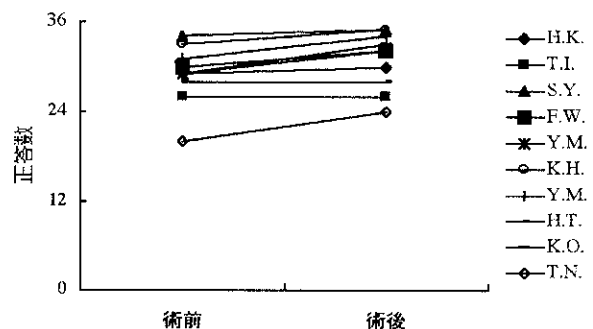


図1. Raven colored progressive matrices

D. 考察

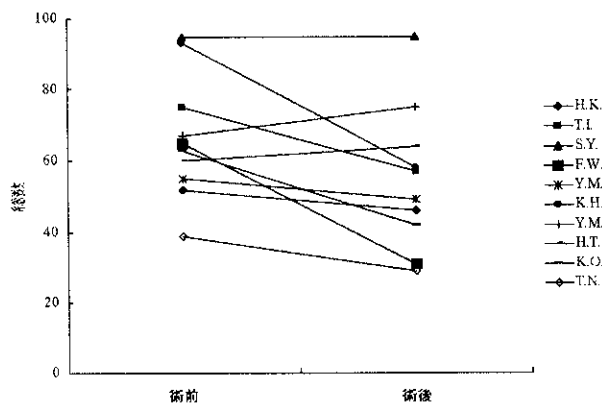


図2. verbal fluency task

近年、パーキンソン病患者における淡蒼球内節破壊効果として振戦、筋固縮、寡動などの主として運動症状が改善することが報告されている。この効果発現機序として、これらの症状が運動回路である基底核-視床-大脳皮質系における淡蒼球内節の機能的異常、すなわち黒質緻密部のドパミン神経の脱落によって生じる淡蒼球内節細胞の活動の亢進に起因していると考えられ、破壊による抑制効果が脳皮質運動野の活動を高めることにあるといわれている。

一方、淡蒼球内節破壊術による認知機能障害への効果についてはほとんどよく知られていない。Alexanderらの提唱した3つ認知回路、すなわち背側前頭前野回路、外側前頭眼窩回路、前部帯状回回路はそのままヒトの精神的活動においてもよく参考にされているが、パーキンソン病では背側前頭前野回路と前部帯状回回路の障害が推定されている。興味深いことは、この2つの回路はともに淡蒼球内節を連絡していることである。しかし、これらの回路のなかでの各部位を連絡する神経伝達物質については明らかではなく、細胞単位での興奮性や抑制性については不明である。以上の理由から、淡蒼球内節破壊術はパーキンソン病の認知機能障害に対して有益なのか、あるいは不利益なのかを神経心理学的に検討することは重要である。

われわれの微小電極を用いて神経活動を記録し破壊巣を決定する手術方法では淡蒼球破壊術の認知機能への悪影響は言語流暢性機能のみであった。すなわち、本手術の認知機能への安全性については破壊巣が正確に同定されていればほとんど問題はない。このことはVitekら(1998)の淡蒼球の機能局在マッピングが示すように、破壊部位が感覚運動領域に限定されていれば認知機能には影響しないと考えられる。本手術(左側アプローチ)で認めた言語流暢性機能低下の原因について3つの可能性が考える必要がある。言語流暢性の機能局在は左前頭前野の背外側部(第2前頭回)にあるBrodmann 46野および9野と内側部にある補足運動野にあることが最近のニューロイメージングで明らかにされている。特に46野は言語性作業記憶中枢として注目されている領域である。まず

第1にこれらの皮質への直接的ないし間接的侵襲が考えられる。しかし、刺入した記録電極や凝固電極は前頭前野の内側面を貫通し、これらの領域からは隔てた位置にあることから直接的侵襲の可能性は考えられない。第2の可能性として基底核-前頭葉回路としてとらえた場合、前頭前野背外側部は淡蒼球内節の背内側部から視床を介して線維連絡を受けている。内節破壊が背内側部にわずかに及んだとすれば向神経性に前頭前野機能低下を招来させた可能性が考えられる。しかし、この考察では同じ遂行機能であり同領域が関与すると考えられているWCSTやTOLTが不変であることを支持することはできない。第3の可能性として左淡蒼球内節の感覚運動野自体に語流暢性機能が存在する可能性である。しかし、元来パーキンソン病では語流暢性機能低下を呈しやすいことから淡蒼球内節の異常興奮は病因であり、同部位の破壊によりむしろ改善する可能性が高いと考えられる。今回の検討した症例は10例のためこの問題について結論づけるのはまだ尚早であり、今後症例を増やして検討してなければならぬ。また、抽象的思考を評価するRCPMで改善を認めた原因についても第1種過誤の可能性があり今後十分に検討しなければならない。

最後に今回検討した対象は全例が左淡蒼球破壊術症例であり、右側症例での認知機能への影響や左右による影響の違いについてもさらに詳しく検討する必要がある。

E. 結語

パーキンソン病における左側pallidotomyの認知機能に及ぼす影響について手術前後で各種認知機能検査を用いて検討した。

1. 全般的知的機能、言語機能、注意機能、遂行機能、記憶機能のなかで、語流暢検査のみが手術後に低下した。
2. 一方、術後に回復した認知機能は全般知能検査のRaven colored progressive matricesであった。
3. 語流暢性機能の低下について大脳皮質機能局在、前頭葉-基底核回路などの点から考察した。
4. Raven colored progressive matricesの改善については検討した症例数が少なく、結論づけるには時期尚早である。

F. 研究発表

1. 論文発表
丸山哲弘：パーキンソン病における顕在記憶の神経心理学的研究—聴覚性および視覚性課題における再生記憶及び再認記憶の系統的評価—。信州医誌 45: 159-175, 1997
2. 学会発表
丸山哲弘ら：パーキンソン病における認知速度の研究、日本神経学会総会、東京、1999年5月

G. 知的所有権の拾得状況

なし

パーキンソン病に対する淡蒼球慢性刺激術の臨床評価

分担研究者 板倉 徹

和歌山県立医科大学脳神経外科教授

研究要旨

パーキンソン病に対して淡蒼球内節の刺激術を施行し、その効果について検討した。16例のパーキンソン病に対して淡蒼球内節慢性刺激術を施行した。男性9例、女性7例で、年齢は平均57.5歳である。刺激効果の評価は手術前後のH&Y staging scale、UPDRS、timed motor testsで行った。H&Yでは16例中7例で1 stageの改善がみられ、UPDRSでは0~68.5% (平均27.6%)の改善が得られた。症状別にみると固縮やL-dopaによるdyskinesiaの改善が顕著であり、振戦、歩行障害の改善がみられた。刺激部位に関しては、筋固縮、振戦、dyskinesiaは淡蒼球内節腹側刺激で、すくみ足などの歩行障害は背側刺激でより効果的な傾向が認められた。さらに腹側刺激では歩行障害が悪化する例が認められた。右刺激と左刺激による症状の改善度には、明らかな差異は認められなかったが、歩行障害に関しては片側刺激より両側刺激で効果が大きかった。

手術ターゲットの選択は個々の症例の神経症状により考慮すべきであり、淡蒼球内節腹側刺激術はdyskinesiaを伴う固縮、振戦が主体の例、背側刺激術は歩行障害が主体の例に適応があると考えられる。

【研究の目的】パーキンソン病に対する淡蒼球内節刺激術の有効性、安全性について調査することが目的である。

【方法】16例のパーキンソン病に対して淡蒼球内節慢性刺激術を施行した。男性9例、女性7例で、年齢は42~77歳(平均57.5歳)である。刺激側は右刺激3例、左刺激6例、両側刺激7例である。刺激効果の評価は手術前後のH&Y staging scale、UPDRS、timed motor testsで行った。追跡期間は1~41か月、平均17.3か月であった。

【倫理面での配慮】患者およびその家族に対して十分なインフォームドコンセントを行い、所定の同意書に署名、捺印するものとする。

【結果】H&Yでは16例中7例で1 stageの改善がみられ、UPDRSでは0~68.5% (平均27.6%)の改善が得られ、4例で40%以上の改善が認められた。症状別にみると固縮やL-dopaによるdyskinesiaの改善が顕著であり、振戦、歩行障害の改善がみられた。刺激部位に関しては、筋固縮、振戦、dyskinesiaは淡蒼球内節腹側刺激で、すくみ足などの歩行障害は背側刺激でより効果的な傾向が認められた。さらに腹側刺激では歩行障害が悪化する例が認められ右刺激と左刺激による症状の改善度には、明らかな差異は認められなかったが、歩行障害に関しては片側刺激より両側刺激で効果が大き

かった。

【考察】MPTPを用いたサルのパキンソン病モデルにより、パーキンソン病における大脳基底核の機能構築の変化が知られるようになり、現在、パーキンソン病ではGPIおよびSTNのhyperactivityが出現し、このため視床の過抑制が起こっていると考えられている。これをもとにLaitinenらがLeksellの淡蒼球内節後腹側の破壊術を再導入して良好な結果を報告した。一方脳深部電気刺激が中枢性疼痛や振戦に対して行われ、その安全性、可逆性が認識されつつあり、これをパーキンソン病の陰性徴候に対して治療の試みがなされてきた。SiegfriedらはGPIに対して、BenabidらはSTNに対して、それぞれ高頻度刺激を行うことでパーキンソン症候が改善したと報告している。症状改善のメカニズムについては、今だ明らかではないが、破壊術と同様の効果が同様の部位でもたらされることから、高頻度刺激による過分極が起こっているためと考えられている。最近、淡蒼球内節の刺激部位により症状改善に差がみられることが報告されている。今回の結果でもその傾向が認められ、淡蒼球内節のトポグラフィーの存在が示唆された。また淡蒼球内節腹側刺激によって歩行障害がかえって悪化する例がみられ、今回でも同様の例が認められた。Tronnierら(6)はこれをfreezing episodeとして紹介しているが、なぜ

出現するかについては言及していない。われわれの結果から、歩行障害のない例では、腹側刺激をおこなっても歩行障害が出現することがないことから、単なる錐体路への影響とは考えがたく、現在のところどのようなメカニズムで起こっているかは明らかでない。

【結論】手術ターゲットの選択は個々の症例の神経症状により考慮すべきであり、淡蒼球内節腹側刺激術は dyskinesia を伴う固縮、振戦が主体の例、背側刺激術は歩行障害が主体の例に適応があると考えられる。

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
（分担）研究報告書

パーキンソン病の自験手術成績

（分担）研究者 清水貴子、渥美哲至 聖隷浜松病院神経内科

宮嶋裕明 浜松医科大学第一内科

杉山憲嗣、横山徹夫 浜松医科大学脳神経外科

パーキンソン病に対する定位脳手術の適応と手術時期、手術方法の選択に関してはまだ不明確な点が残されている。この点を明確にするため定位脳手術を施行された個々の症例で手術前後の症状を分析した。今回研究に参加した症例では視床破壊術、淡蒼球破壊術とも短期的にはおおむね運動機能の改善に効果がみられ高次機能に対する影響が少なく、治療法として有効な一手段であることが確かめられた。

A. 研究目的

パーキンソン病に対する定位脳手術は薬物療法の限界を補う治療方法として確立されつつあるが症例の適応と手術時期、手術方法の選択に関してはまだ不明確な点が残されている。この点を明確にするためには定位脳手術を施行された個々の症例で手術前後の症状を分析することが必要である。症例の適応や手術時期の基準を得るために手術効果を検討する。

球破壊術で左右はそれぞれ2例ずつであった。罹病期間は2年6ヶ月から8年7ヶ月、治療はl-dopa内服が3例で300～450mg、dopa agonist2例、抗コリン剤1例、アママンタジン3例であった。いずれの症例も手術前半年以内に薬剤の変更または増量はされていないかった。

各々の症例で定位脳手術前後における運動機能、高次機能等を各バッテリーによって評価した。

B. 研究方法

対象症例（表1）は十分な説明の上本班研究に参加されることに同意された5例（男1、女4）平均年齢60.4歳（37～77歳）、1例は左視床破壊術(Vim)、4例が後腹側淡蒼

C. 研究結果（表2、3）

運動機能については、HYS-M、UPDRS総点、UPDRS運動試験ともに3ヶ月後には4例で術前より改善していたが1例では術直後に一旦改善したものの3ヶ月後にはむ

表1 対象症例

症例	年齢	性	罹病期間	主症状	術式	術前内服薬
1	37	女	2年6ヶ月	右上肢振戦	左Vim	なし
2	59	男	4年1ヶ月	右<左振戦	右PVP	l-dopa 450mg bromocriptine 12.5mg amantadine 150mg
3	72	女	8年7ヶ月	四肢固縮	右PVP	bromocriptin 5mg trihexyphenidyl 4mg
4	77	女	7年	歩行障害 日内変動	左PVP	l-dopa 300mg amantadine 150mg
5	60	女	4年6ヶ月	右上下肢振戦 日内変動	左PVP	l-dopa 300mg amantadine 150mg

Vim：視床破壊術 PVP：後腹側淡蒼球破壊術

表2 運動機能

症例	HYS-M			術前	UPDRS			UPDRS (運動試験)		
	術前	直後	3ヶ月後		術前	直後	3ヶ月後	術前	直後	3ヶ月後
1	1	1	1	21	19	3	10	10	2	
2	3	3	1	84	72	12	50	38	6	
3	2.5	1.5	1	50	16	16	20	9	10	
4	3	2	3	44	25	55	21	11	26	
5	4	3	2	88	83	45	44	45	27	

表3 高次機能

症例	WAIS-R			術前	MMSE			HTSD		
	術前	直後	3ヶ月後		術前	直後	3ヶ月後	術前	直後	3ヶ月後
1	96	--	103	30	--	30	4	--	1	
2	97	--	94	25	27	27	5	--	12	
3	83	--	--	28	23	--	4	4	5	
4	--	90	98	28	25	29	13	5	8	
5	77	--	--	28	--	27	30	--	17	

しろ悪化していた。淡蒼球破壊術を施行した4例では手術側が右の症例の方が運動機能の改善が良く術直後から効果がみられる傾向にあった。術後悪化した症例も左側手術例であった。薬物療法を行っていた4例でl-dopaを含め薬剤の減量ができなかったが、日内変動が顕著だった2症例のうち1例(症例5)では術後に変動の幅の改善が認められた。

高次機能はバッテリー上で術直後に悪化した症例もみられたがその後は術前に復していた。視床破壊術の1例で術直後に軽度の理解力低下を示したが3ヶ月後には改善、また2例が術直後に多幸傾向を呈した(症例2、4)がその後HTSD上では悪化した。運動機能と高次機能との関連は明らかでなく、運動機能が悪化した症例においても高次機能についてはほぼ不変であった。

D. 考察

自験5例で見る限り、神経症状特に運動機能に対しては定位脳手術の効果が認められた。特に片側振戦が顕著で術前無治療の症例1では十分な効果が得られたと考える。ただし手術直後ということもあって症例によっては変動が大きく、より長期的な観察が必要である。また今回検討した症例

は自発的な手術希望例が多く術前の重症度はHYS-M 2~3、薬物量も常用量の範囲であって重症例が少なかったが、もっと重症例での手術効果や長期予後を検討する必要もあると考えられた。手術側による効果の相違の原因は文献的な報告もなく不明であるが、今回は症例数も少ないため多数例での比較が不可欠である。

さらにまた、手術適応の基準を得るためには、今後罹病期間や薬物療法に対する反応性、重症度をマッチさせて手術を施行した場合としない場合での比較も重要であると考えられた。

E. 結論

定位脳手術は視床破壊術、淡蒼球破壊術とも短期的にはおおむね運動機能の改善に効果がみられ高次機能に対する影響が少なく、治療法として有効な一手段であることが確かめられた。

F. 文献

1) De Bie RMA et al. : Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: A randomised, single-blind, multicentre trial. Lancet, Vol. 354 : 1665-1669, 1999