

201024171A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ジストニア脳アトラスによる

淡蒼球内節機能異常の検索と新規ターゲティング法の確立

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23 年 (2011) 3 月

主任研究者 宮 城 靖

目次

I. 班員構成員名簿

II. 総括研究報告

ジストニア脳アトラスによる

淡蒼球内節機能異常の検索と新規ターゲッティング法の確立に関する研究

九州大学大学院医学研究院心臓血管病態制御学講座

医療法人貝塚病院 機能神経外科

宮城 靖

III. 分担研究報告

ジストニア脳アトラスによる

淡蒼球内節機能異常の検索と新規ターゲッティング法の確立に関する研究

熊本大学大学院生命科学研究部形態構築学

福田 孝一

ジストニア脳アトラスによる

淡蒼球内節機能異常の検索と新規ターゲッティング法の確立に関する研究

東京女子医科大学 脳神経外科

平 孝臣

ジストニアに対する淡蒼球内節刺激の長期効果に関する研究

日本大学医学部 脳神経外科

深谷 親

ジストニア脳アトラスによる

淡蒼球内節機能異常の検索と新規ターゲッティング法の確立に関する研究

熊本大学医学部附属病院 機能神経外科先端医療寄附講座 山田 和慶

ジストニア脳アトラスによる

淡蒼球内節機能異常の検索と新規ターゲッティング法の確立に関する研究

：遺伝性ジストニアに対する脳深部刺激療法

都立神経病院 脳神経内科

横地 房子

IV. 研究成果の発刊に関する一覧表

V. 平成22年度研究成果に関する刊行物

I. 班構成員名簿

ジストニア脳アトラスによる
淡蒼球内節機能異常の検索と新規ターゲティング法の確立
研究班

平成22年度 班員

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	宮城 靖	九州大学医学研究院 循環器内科 医療法人貝塚病院 機能神経外科	共同研究員 部長
研究分担者	福田孝一	熊本大学大学院 生命科学部 形態構築学分野	教授
	平 孝臣	東京女子医科大学 脳神経外科	准教授
	横地房子	東京都立神経病院 脳神経内科	医員
	山田和慶	熊本大学医学部附属病院 機能神経外科先端医療寄附講座	特任准教授
	深谷 親	日本大学医学部 脳神経外科	准教授
研究協力者	飛松省三	九州大学医学研究院 臨床神経生理学	教授
	諸岡健一	九州大学システム情報科学研究院 実世界ロボティクス講座	准教授
	岡本 剛	九州大学医学研究院 先端医療医学部門	准教授
事務局	徳間博倫	九州大学医系学部等学術協力課研究戦略係 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1 TEL 092-642-6780 FAX 092-642-6776 e-mail ijksenryaku@jimu.kyushu-u.ac.jp	係長
経理事務 担当者	藤川眞一	九州大学医系学部等財務課経理第一係 TEL 092-642-6006 FAX 092-642-6022 e-mail ijzkeiril@jimu.kyushu-u.ac.jp	係長

II. 総括研究報告

ジストニア脳アトラスによる
淡蒼球内節機能異常の検索と新規ターゲッティング法の確立に関する研究

主任研究者 宮城 靖 九州大学大学院医学研究院心臓血管病態制御学講座 共同研究員
医療法人貝塚病院 機能神経外科 部長

研究要旨

全身性ジストニアは難治性の大脳基底核疾患で、局所や全身の筋緊張異常や不随意運動を呈する。有効な治療薬はなく、定位的淡蒼球内節手術が唯一の有効な治療法であるが、その成績は、著効から無効まで多様性に富むため、その原因究明と手術手技の確立が急務である。本研究では、ジストニア患者の脳局所解剖および機能局在の特殊性に着目し、開発中の日本人専用定位脳手術アトラスを用いて、ジストニア患者の大脳基底核、特に淡蒼球内節の高精度医用画像と定位脳手術で得られた電気生理学データを解析し、手術成績を左右する脳内構造の個体差・疾患特異性を明らかにして、治療に有効な治療計画法を確立する。

分担研究者

福田孝一

熊本大学大学院生命科学研究部
形態構築学分野・教授

平 孝臣

東京女子医科大学脳神経外科学・准教授

深谷 親

日本大学医学部脳神経外科・准教授

横地房子

東京都立神経病院脳神経内科・医員

山田和慶

熊本大学医学部付属病院 機能神経外科
先端医療寄附講座・特任准教授

研究協力者

諸岡 健一

九州大学大学院システム情報科学研究院
実世界ロボティクス講座・准教授

岡本 剛

九州大学大学院医学研究院
先端医療医学部門・准教授

飛松 省三

九州大学大学院医学研究院
臨床神経生理学・教授

A. 研究目的

本研究では、脳形状・局所解剖および機能局在の個体差に着目し、我々が開発中の日本人専用定位脳手術アトラスを用いて、ジストニア患者の大脳基底核、特に淡蒼球内節の高精度医用画像と定位脳手術で得られた電気生理学データを解析し、手術成績を左右する脳内構造の個人差・疾患特異性を明らかにして、手術に有効な標的座標決定（新規ターゲッティング法）を確立する。

B. 研究方法

国内の多施設の協力を得て、淡蒼球内節手術（凝固および刺激術）を経験した日本人ジストニア患者の手術用 3D-MRI 脳画像データ、刺激部位、術中電気生理学データと術後成績を収集する。正常ヒト大脳組織標本から淡蒼球内節の機能分画を明らかにするとともに、ジストニア患者脳 MRI 画像をもとにジストニア三次元脳モデルを作成し、標準（日本人脳で作成した定位脳手術用）アトラス上に投影し、脳内刺激部位とその手術成績（刺激効果）、微小電極記録法で得られた淡蒼球内節の発火パターンのデータベースを構築する。さらに個々の施設におけるジストニア手術の治療経験をもとに、より有効な刺激部位を算出し、安全かつ確実な淡蒼球内節

ターゲティング法を追求する。MRI は個人情報情報を削除し匿名化して解析する。

したがって本研究は以下の3要素より構成される。1) ジストニア症例の画像データを収集してジストニア特異的標準脳モデルを作成し、より安全・確実なターゲティング法を確立する。2) 各分担研究施設における個々のジストニア手術症例から得られる知見を統合し、術中の電気生理学的検査から淡蒼球内節内の機能異常およびその座標を推定しアトラスへ登録する。3) ジストニア定位脳手術の標的となるヒト淡蒼球内節の機能分画および周囲神経核との関係を明らかにし、淡蒼球内節内でも特に刺激に有効な部位を解剖学的に推定する。2) および3)の詳細については各分担研究報告に記す。

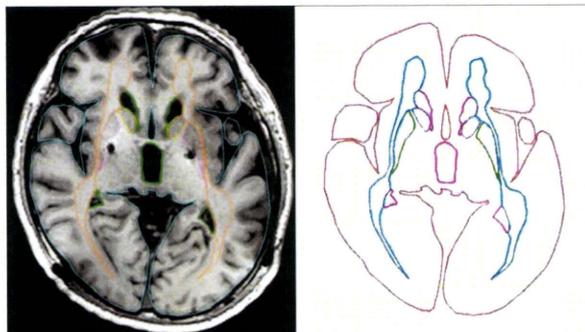
(倫理面での配慮)

ジストニア患者の形状データ検証のための医用画像および手術成績のみを用い、被験者の基礎情報は符号化し、個人情報情報を特定できる付帯情報は扱わない。

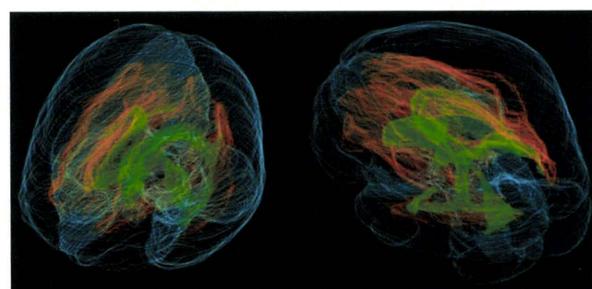
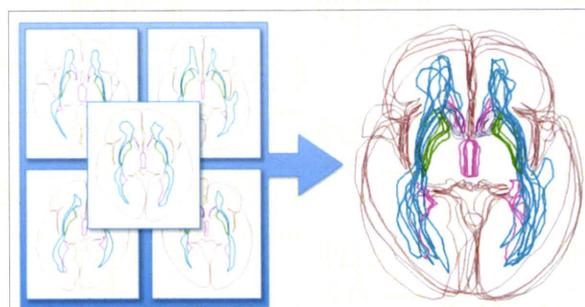
シミュレーション結果を定位脳手術で検証する際も、術後の計算のみで検証可能なため、新たな手術侵襲が加わる可能性は全くない。

C. 研究結果

初年度は貝塚病院に加え全身性・分節性ジストニア手術の多い国内4施設の協力(熊本大学、日本大学、東京女子医科大学、都立神経病院)を得て、淡蒼球内節手術を経験した日本人ジストニア患者の手術用3D-MRI脳画像データ(DICOM形式)、刺激部位と術後成績を13例収集した。さらに対照として脳疾患のない日本人成人健常者の3D-MRI脳画像データを19例収集した。それぞれについて神経再構築ソフトウェア(NeuroLucida)を用い、脳表、脳室、線条体(尾状核・被殻)、白質、脳梁など、高解像度MRIで同定可能な構造を手動的に抽出している。



個々の3D脳モデルは標本数が整い次第(N=20)、各分画を平均化し、ジストニア脳および成人健常者脳について局所変形率を算出する予定である。



D. 考察

ジストニアは種々の遺伝子異常に関連して大脳基底核機能異常を生じ、局所や全身の筋緊張異常により生じる不随意運動疾患の症候群である。治療薬が豊富にあるパーキンソン病とは異なり、ジストニアに有効な中枢神経作動薬はない。そのために多くの患者が大量の抗精神病薬や抗パーキンソン病薬が漫然と投与されている。局所性ジストニアではボツリヌス毒素療法が有効であるが、罹患部位が広範囲に渡る全身性～分節性ジストニアの場合QOL改善には全く無力である。現在唯一有効とされるのは定位的淡蒼球内節手術であるが、その治療成績は著効から無

効までさまざまであり、その原因究明と手術手技の確立が急務である。

全身性ジストニアの場合、小児発症例では正常の発育成長が妨げられ、正常な知能にも関わらず重度運動障害のために特殊学級への入学を強いられ、成人発症例では社会復帰が妨げられる。局所性ジストニアはアメリカの小規模疫学調査で人口 10 万人当たり 29.5 人とされ、日本国内にも 2 万人はいると推定 (難病情報センター:ジストニアの診断及び治療方法の更なる推進に関する研究班) されている。しかし全身性～分節性ジストニアの場合、外科治療の有効性が知られていないため社会から隔離されていることも多く、正確な有病率は分かっていない。ちなみに 2000-2008 年の貝塚病院手術例ではパーキンソン病 550 例に対し全身性～分節性ジストニアは 45 例であった。

唯一有効とされる治療は定位的淡蒼球内節手術である。しかしその有効性は欧米の報告でも著効から無効まで成績はさまざま (Houeto et al. 2007)、刺激有効例と無効例の淡蒼球内節内の刺激部位はかなり重複する分布を示しており (Starr et al. 2006)、いまだ至適刺激部位は確定されていない。これは、全身性ジストニアそのものが単一疾患単位ではなく、第三脳室の拡大や非対称などで脳形状の個人差が大きくなり、淡蒼球内節の座標分布が、大きくバラつくためと考えられる。そのため定型的かつ一般的な標的決定では有効性や安全性が期待できない。

手術対象となる全身性～分節性ジストニアは単一施設では十分な解析ができないため、国内多施設の協力を結集して手術データや脳画像を解析し、ジストニアに特化した脳座標アトラスを開発しなければならない。23 年度は貝塚病院を含めた主要 5 施設に加え、より多くの研究協力施設を募り一例でも多くのジストニア手術データを集める必要がある。

E. 結論

日本人全身性・分節性ジストニア患者の手術用 3D-MRI 脳画像データ、刺激部位と術後成績を収集し、同時に個々の 3D 脳モデルを作成中である。当初より想定されたこ

とではあるが、手術に至るジストニアの症例数が少ないため、研究班を組織する主要手術施設から随時データを収集しても結論が出るまでには至っていない。23 年度はさらにジストニア手術データを収集し、標本数が整い次第、ジストニア特異的変形パラメータを算出するとともに至適治療部位を統計的に決め、新規ターゲティング法を確立する予定である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

宮城 靖, 福田孝一, 諸岡健一, 陳 献, 早見武人, 岡本 剛, 砂川賢二, 飛松省三, 吉浦敬: デジタル画像処理技術を用いた脳座標アトラス作成法. 機能的脳神経外科 49(1): 82, 2010

宮城 靖 他: 視床下核刺激後の薬物療法: 進行期パーキンソン病非運動性症状の観点から. 機能的脳神経外科 49(1):54, 2010

宮城 靖, 福田孝一, 諸岡健一, 陳 献, 早見武人, 岡本 剛, 砂川賢二, 飛松省三, 吉浦 敬: ヒト脳座標アトラス作成におけるデジタル画像技術の応用. 機能的脳神経外科 49(2):136-141, 2010

Fukuda T, Morooka K, Miyagi Y: A simple but accurate method for histological reconstruction of the large-sized brain tissue of the human that is applicable to construction of digitized brain database. *Neurosci Res* 67(3): 260-265, 2010

Miyagi Y, Morooka K, Fukuda T, Okamoto T, Sunagawa K: Construction of Brain Simulator System for Computer-Aided Diagnosis and Therapy: Progress Overview FY2010. The Second International Symposium on the Project Computational Anatomy, March 2011

2. 学会発表

宮城 靖: DBS の刺激部位と臨床神経生理. 第 40 回日本臨床神経生理学会学術大会 (岡山) 2010 年 11 月

宮城 靖, 石橋秀昭, 古賀広道, 上加世田和文: 脳深部刺激療法における回路の短絡に

ついて. 第 192 回日本神経学会九州地方会
(鹿児島) 2010 年 12 月

宮城 靖, 諸岡健一, 福田孝一, 倉岡晃夫,
砂川賢二, 岡本 剛, 吉浦 敬, 陳 献, 早見
武人, 飛松省三: ジストニアやパーキンソ
ン病の定位脳手術支援のための脳座標アト
ラス. 平成 22 年度日本生体医工学会九州支
部学術講演会 (福岡) 2011 年 1 月

Miyagi Y: Application of digital imaging tec
hnique for the construction of stereotactic h
uman brain atlas. Interactive poster presenta
tion. The second international symposium o
n the project computational anatomy, Nago
ya, March 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 分担研究報告

ジストニア脳アトラスによる
淡蒼球内節機能異常の検索と新規ターゲティング法の確立に関する研究

福田孝一 熊本大学大学院生命科学研究部形態構築学 教授

研究要旨

日本人の脳の一側全体を組織標本化する過程をほぼ完了した。組織像の三次元トレースに基づく非常に正確な脳構造のデータベースを作成しつつある。特にジストニア治療に決定的に重要な、淡蒼球内節とその内部区分の精細な位置座標データが得られた。組織構築の観察から、内節内部の区分を再検討する手がかりとなる所見を得た。

A. 研究目的

全身性ジストニアに対し唯一有効な治療法である深部脳刺激療法(DBS)は淡蒼球内節を標的とするが、刺激有効例と無効例の刺激部位はかなり重複する分布を示しており、治療上の大きな問題となっている。その要因の一つとして、ヒト淡蒼球内節の内部構造が十分には明らかになっていないことがあげられる。そのため作業仮説的に内節内部の位置を区分し、刺激効果判定がなされているが、目印となる位置座標は、実質上 Schaltenbrand & Wahren によるアトラスの数枚の断面図に求められるのみである。しかも若いドイツ人の脳に基づくこのアトラスを本邦患者の MRI 画像に適用すると、しばしば位置が大きすぎてしまい、現状では淡蒼球内節の小さなサイズの中で有効な刺激部位を決定することには依然として困難が伴う。我々は DBS 一般においても問題となるこれらの点を解決するために、日本人の脳全体から完全連続切片を作成し、得られる組織学標本に基づくデジタルアトラスを開発中である。このデジタルアトラスは、患者の脳形態に合わせて自由変形を行う機能を盛り込む計画である。本研究課題では、(1) 組織標本に基づくデジタルブレインアトラスを作成し、特に正常ヒト淡蒼球内節および周囲の神経核の詳細な位置座標データを得ることと、(2)淡蒼球

内節の内部区分の存在と位置を組織学的に検討することを目的とする。

B. 研究方法

① 日本人脳座標アトラスの作成

医学部解剖学教育のために献体されたご遺体(59才男性：神経系疾患の既往なし)の脳を用い、遺族の同意の下に組織学標本を作成した。左側大脳半球の全体と脳幹の大部分を含む厚さ 100 μ m の完全連続切片を作成し、4枚ごとに Nissl 染色を行った。スキャナーにより得た組織標本画像を、三次元画像解析ソフト(Neurolucida)を用いてトレースし、脳座標アトラスの作成を行った。特に淡蒼球を含む基底核の位置に関するデジタルデータの取得を行った。

② 淡蒼球内節内部構造の探索

ヒト淡蒼球内節の解剖学的内部構造について文献的にはごく簡単な記載しかないが、そこで言及されている副内髄板を境界とする medial part と lateral part の同定を組織標本で試み、さらに Neurolucida によりそれぞれの部位の位置座標データを得た。次に組織標本の観察に基づく、部位による細胞構築の違いの有無を、内節内部で検討した。

③ 簡易脳スライス作成法の開発

上記の組織標本に基づくアトラス作成は、非常に正確なデジタルデータが得られ

る反面、膨大な時間と手間を要する。そこで多数の脳から3~5mm厚の正確なスライスを作成する簡便な方法を開発し、①と②のデータを補完する方法を検討した。

④免疫組織化学

淡蒼球内節の内部における未知の亜核区分を見いだす目的で、いくつかの物質に対する免疫組織化学をヒト脳切片で試みた。ただしヒトの脳標本ではやむをえないことであるが、実験動物標本に比べて最適な染色条件を得られにくく、結果の解釈を難しくする可能性がある。そこで平行してネコの組織切片における免疫組織化学染色を行い、淡蒼球内部の染色パターンの多様性を検討した。

(倫理面への配慮)

脳デジタルアトラス作成に用いた脳は、生前の意思に基づき医学教育・研究のために献体されたご遺体からの脳であり、さらにそこから組織学切片を作成することについて遺族に説明し、納得いただいた上で書面による同意を得ている。ネコの脳は明治国際医療大学解剖学の熊本賢三教授から固定された脳標本として提供を受けた。

C. 結果

A 日本人脳座標アトラスの作成

組織標本の作成は、大脳半球後頭極を残して全体のほぼ9割を達成した。脳実質の萎縮や脳室拡大はなく、また組織学的に顕著な病変は今のところ認めていない。現在トレース作業を続行中であるが、我々が開発した標本作成法では切片作成に伴う変形がほとんどなく (Fukuda, Morooka and Miyagi, *Neurosci Res* 67:260-265, 2010)、レンダリングやスケージング等の画像操作を加えなくても非常に滑らかな三次元的トレースが得られている (図1)。

B 淡蒼球内節内部構造の探索

淡蒼球周囲のトレースを図1に示す。DBSで標準的に用いられているSchaltenbrand & Wahrenアトラスと比較した場合、かなり近い座標が得られている。ただしそれとは若干の位置の違いも認められ

るが、これはヒトの脳の形態に個体差があるので当然生じるべき差違である。

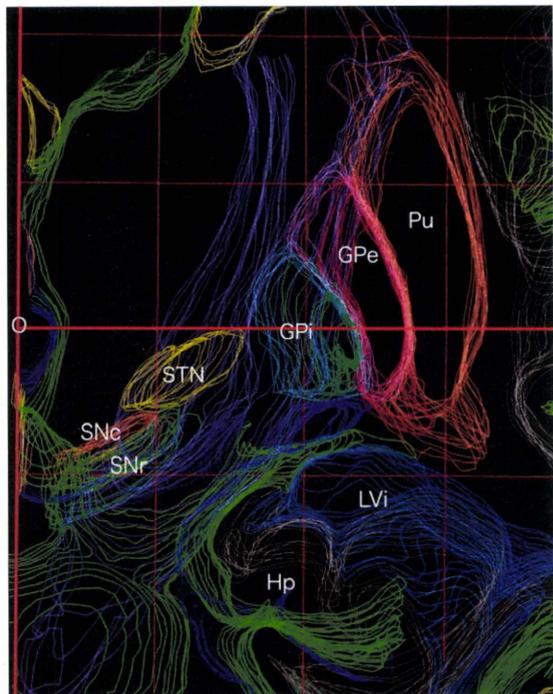


図1 淡蒼球内節(GPi)周囲のトレース。

副内髄板の同定はNissl染色の目視によってもある程度可能であったが、さらにスキャンした画像を画像処理し、染色性をカラーコード化することで、客観的な線引きを実現した。

各断面における副内髄板は、レンズ核ワナの走向に従い淡蒼球内節の腹側へと向かっているが背側方向へは伸びておらず、そのため副髄板を境界とみなして内節をmedial partとlateral partの二つに区分する場合、背方では二区分が連続していることが判明した。細胞構築上もmedial partとlateral partとの間に明らかな差は認められず、両者は背方で連続的に移行していた。

一方、内節の最尾側領域において、内髄板・副内髄板に平行な向きに配列する紡錘状のニューロンの集団の存在に気づいた (図2)。これらのニューロンは内節の外側寄りに位置していたが、この尾側レベルでは副内髄板が不明瞭化するため、この集団がmedial partとlateral partのどちらに位置するのかは今後の検討を要する。ただし、より吻側のレベルでmedial partとlateral partが明瞭な場所では、このような紡錘状ニューロンの集合は認められなかった。従って、

未知の第3の区分に相当する可能性も考えられる。

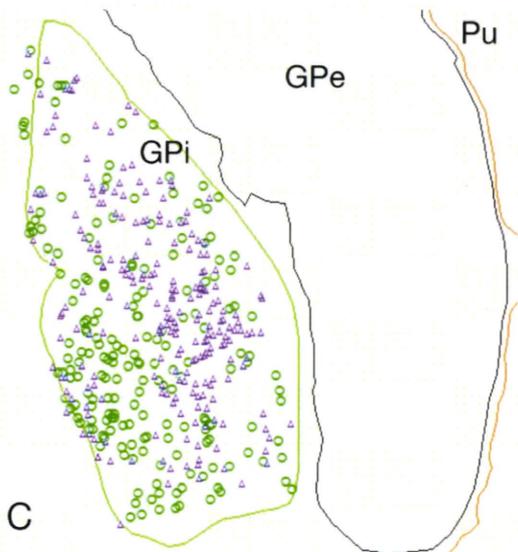
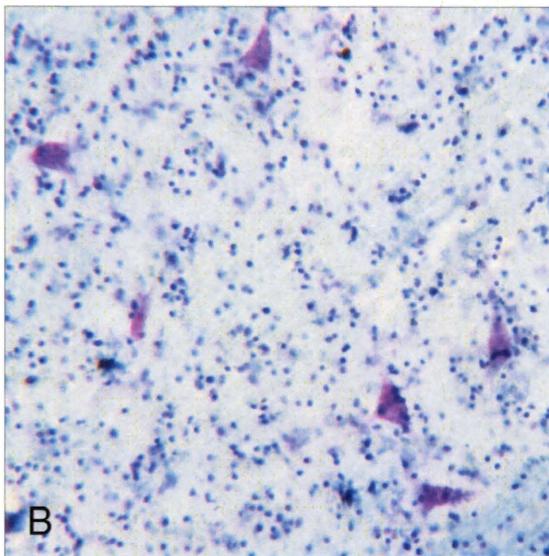
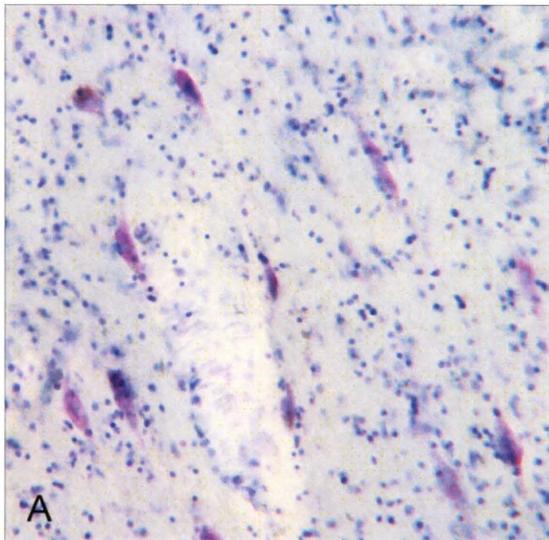


図2 淡蒼球の細胞構築。

(A)淡蒼球内節最尾部に存在し、副内髄板に平行に配列する紡錘状ニューロンの集団。(B)内節で一般的に見られるニューロン。(C)△はAで示すタイプのニューロンの淡蒼球内節における分布。○はそれ以外。

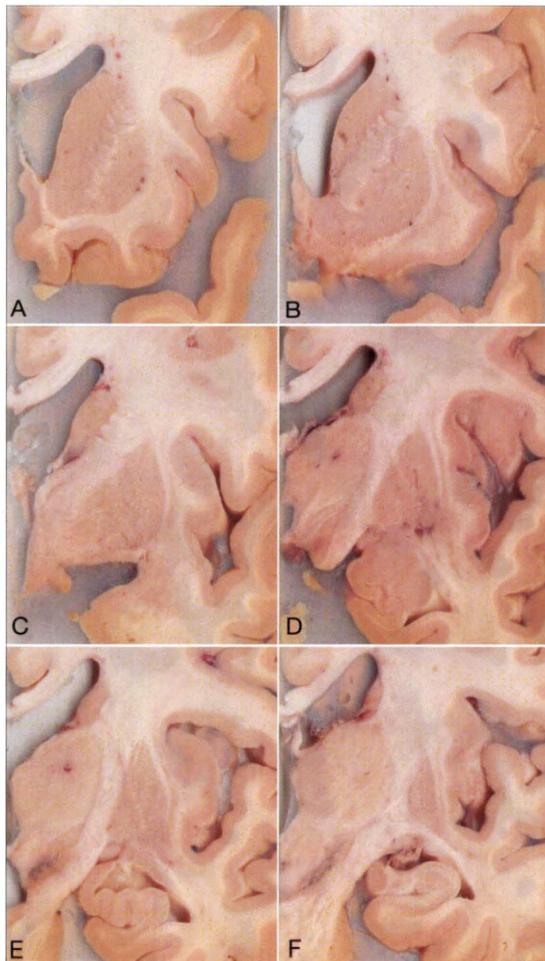


図3 組織アトラスを補完する脳スライス。

寒天に包埋し3~5 mmの厚さで作成。表面の構造がよく保たれており、直接スキャンした像を示す。

③簡易脳スライス作成法の開発

組織アトラス作成により得られるデータを補完する目的で、脳を3~5mmの厚さで正確に裁断する方法を開発した。

一側の脳全体を寒天に包埋し、これまで用いてきた脳切断機 (Visceracut VC-600) に改良を加え、良好なスライスを得た。また包埋時に真空ポンプを用いて脳室内部に残存する空気を除去し寒天をすみずみまで充填することが有用であった。図3にスラ

イス断面を直接スキャンした画像を示す。組織切片と同様にNeurolucidaを用いれば、間隔は粗くても正確な三次元デジタルデータが脳全体から得られる。さらにこれらのスライスから100 μ mの連続切片を作ることも可能であり、肉眼的スライスから得る脳全体の位置座標マップの中に、淡蒼球内節近傍の詳細な組織アトラスを組み込むことを、多数の脳で計画している。

④免疫組織化学

淡蒼球の主となる出力ニューロンは、大型のGABA作動性ニューロンである。一般的にGABAニューロンはさまざまな化学物質を含有し、この共存物質の多様性を利用してGABAニューロンの分類や、ある領域の細区分が可能となる。淡蒼球GABAニューロンではカルシウム結合蛋白の一つであるparvalbumin (PV)が、もっとも重要な共存マーカー分子として知られている。今回デジタルアトラス作成を行っている脳の切片に免疫組織化学を適用し、PVの特異的染色を得ることに成功した。また淡蒼球外節を描出するエンケファリンの免疫染色も得られた。しかしその他の化学物質マーカーについては、実験動物で良好な染色が得られている条件ではうまくいかなかったため、引き続き検討を行っている。

一方、淡蒼球内節の細区分の可能性を追究する目的で、ネコの脳組織を材料として用いた(図4)。Entopeduncular nucleus (ENP:ヒトの淡蒼球内節に相当)には多数のPVニューロンが分布していたが、それ以外にNOSおよびcalbindinを共に発現している別のニューロンが存在し、これらとPVニューロンの分布は異なっていた。またPV陽性ニューロンでは、別のカルシウム結合蛋白であるcalretinin (CR)の共存が見られたが、PVとCRのいずれにおいても、ENPの外側部から内側部へ向けて、細胞数と染色性が小さくなる勾配が認められた。

D. 考察

我々が開発した標本作成法では切片作成に伴う変形がほとんどなく、今回の結果でも、元の脳の形を忠実に反映する三次元位置座標データが得られている。最終的な

位置座標の検証と補正は、切片化する前に取得してある脳全体のMRIデータを参照して行う予定である。

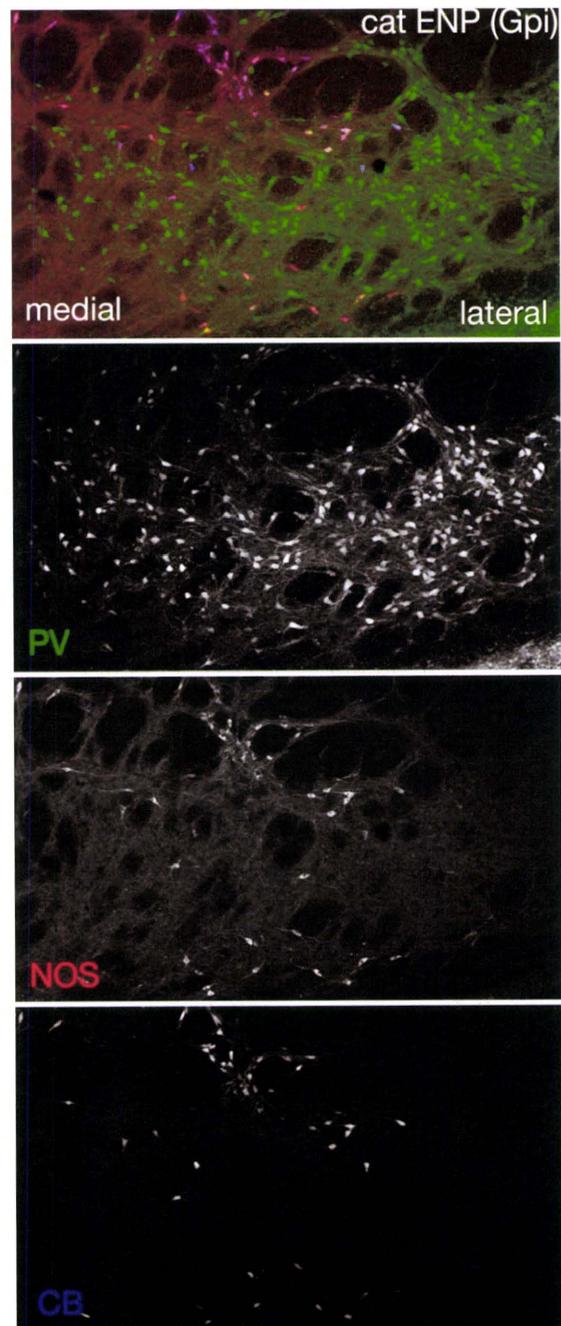


図4 ヒトの淡蒼球内節に相当するネコのentopeduncular nucleusの三重免疫蛍光染色像。

また各神経核の位置はSchaltenbrand & WahrenアトラスやPaxinosアトラスにおけるものと矛盾なく得られており、標準的なこれらのアトラスに匹敵するデジタルデータベースの作成が十分期待できる。個々の神

経核の詳しい位置座標は、これらのアトラスと多少異なっているが、頭蓋骨や脳の形に個体差があるヒトでは必然的なことである。本来我々は、この個体差の問題を乗り越えるために、このデジタル脳組織アトラス作成に取り組んでいる。すなわち研究の順序として、まず標準的な脳座標データを、クオリティの高い組織学標本を出発点として脳全体から取得し、脳のデジタルアトラスを作成する。平行して患者の脳の形に合わせてテラーメイド変形する手法を開発し（研究協力者：九州大学工学部諸岡健一准教授）、最終的に両者を融合して実際の手術に応用することになるが、第1のステップであるデジタルアトラス作成は、平成22年度の研究により達成が確実となった。

このデジタルアトラスのさらなる利点は、必要に応じて問題とする領域を顕微鏡で詳細に観察し、得られる新しい所見をアトラスにいつでも追加で書き込むことが可能なことにある。また脳「全体」を、400 μ m間隔という細かさでデジタルデータ化することも既存のアトラスよりも優れている点である。さらに元々100 μ m間隔で作成した連続切片の4枚に1枚を選んで染色し、残りは未染色で保存してあるので、免疫組織化学染色等を実施し、その結果をアトラスに組み込むこともできる。特にPVなどの免疫染色結果を、淡蒼球内節の細区分に用いることを予定している。

Nissl染色による細胞構築観察では、副内髄板を境界とする lateral partとmedial partに明瞭な違いは認められず、また背方で両者の移行がみられた。しかしサルの実験では、線条体からの投射線維が内節の両区分に相当すると思われる二箇所別々の終末分枝叢を形成するなど(Parent and Hazati, Brain Res Rev 20: 91-127, 1995)、この二区分の妥当性を推測させる根拠となる報告がある。それゆえ、副内髄板の詳細な位置情報をデジタルブレインアトラスに組み込むことは有意義であると考えている。また最尾側領域に認められた紡錘型ニューロンの集合領域について、これが第3の区分である可能性を、免疫組織化学所見も取り入れながら、今後追究していく計画である。

E. 結論

日本人の脳の一侧全体を組織標本化し、デジタルブレインアトラスを作成するプロジェクトは順調に進行しており、非常に正確な脳組織データベースが得られつつある。特にジストニア治療に決定的に重要な、淡蒼球内節とその内部区分の精細な位置座標データが得られた。組織構築の観察から、内節内部の新たな区分の可能性を示唆する所見が得られ、今後免疫組織化学の所見も組み込みながら、淡蒼球内節内部の構造と正確な位置座標の探求に取り組む計画である。

以上のように、本研究助成により開始した研究課題は、当初の目的に向けて着実に進行を示している。

F. 健康危険情報

(総括報告書に記載)

G. 研究発表

すべての研究内容が、他に例を見ない新しい内容であるため、この1年間では発表には至っていないが、現在も鋭意続行中の研究結果も併せて、今年度は学会および論文発表を予定している。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ジストニア脳アトラスによる
淡蒼球内節機能異常の検索と新規ターゲティング法の確立に関する研究

平 孝臣 東京女子医科大学 脳神経外科 准教授

研究要旨

全身性あるいは分節性のジストニアに対して淡蒼球内節(GPi)の脳深部刺激を行った症例で、通常のGPiに電極をおいた場合と、その前内側3mmのところにおいた電極のどちらが症状や副作用の点から良好であったかを検討した。その結果20%の例で前方の電極がより有用であった。その内訳は、後方電極では内包への刺激による副作用が出やすいこと以外に、前方電極の方が有効であった例では下半身にも症状がみられ、この改善率が良好であったことによるものであった。

A. 研究目的

全身性あるいは分節性のジストニアに対しては淡蒼球内節(GPi)の脳深部刺激(DBS)が第一選択の治療として考えてよい段階になっている。しかしGPi内の体局在分布、内包・視索などとの関係は必ずしも明確ではなく、刺激至適部位が確立されているとは言い難い。GPi-DBSを行った症例で、電極の部位と症状の変化を検討することで刺激至適部位を見いだすことを目的とした。

B. 研究方法

GPi-DBSは当施設では、AC-PC線の midpoint から2mm前方、4mm下方、正中から外側へ20mmの部位を仮のターゲットとしている。MRI画像によりこの点が内包に接近しすぎていると考えられる場合、視索の外側上縁と大きくずれている場合にはlateralityをこれらにしたがって調整する。ただしAC-PC線の midpoint から2mm前方をさらに移動させることはない。このようにして選んだ刺激点に電極を挿入し、さらにその前内側（矢状面から30度内側）3mmのところにもう一本の電極をおく。これらの電極の様々な組み合わせを2-3週間一定の刺激条件で試験刺激し、症状のビデオ撮影を行い、これらを盲検化してもっともよい臨床効果の得られ

る部位を検討した。患者の倫理面には規定にしたがって十分な配慮を行った。

C. 研究結果

10例のジストニア患者の内8例では通常の後方部位の刺激が良好であったが、2例では前方電極を使用した。1例は後方電極では内包への刺激波及閾値が低かったため、1例は下半身の症状により有効であったためであった。2本の電極を用いることで副作用などの点で患者に不利になることは見いだせなかった。

D. 考察

大多数のジストニアでは通常のGPi刺激部位で満足のいく効果が出るが、内包への刺激波及閾値が低い場合には刺激部位をより外側にするか、前方にするかの判断が困難となる。GPi内では前方が下半身、後方内側が上半身を支配するという考えが強いが、これはHasslerの体局在分布図とは相反する。GPi-DBSでは正中から外側へどの程度の距離をとるかということが決定しづらく、視索との関係が真に有用であるかどうかも確立されていない。このような状況で2本の電極を用いる有用性を確認できたものと考えられる。

E. 結論

ジストニアに対するGPI-DBSで一側に2本の電極を留置し至適刺激部位を探ることは、より高い臨床効果を得るために有用であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Thobois S, Taira T, Comella S, Moro E, Bressman S, Albanese A: Pre- and post-operative evaluation of dystonia. *Movement Disorders* In press

Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, Merello M, Marks W, Albanese A, Bressman S, Moro E: Pre-operative inclusion and exclusion criteria for deep brain stimulation in dystonia *Movement Disorders* In press

平 孝臣: ジストニアの治療 その他の外科治療 *Clinical Neuroscience* 28:802-805, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ジストニアに対する淡蒼球内節刺激の長期効果に関する研究

深谷 親 日本大学医学部脳神経外科 准教授

研究要旨

一次性ジストニアに対するGPi-DBSの5年以上の長期効果を検討した。結果として効果は多くの症例で5年以上にわたって良好であったが、口部の症状、発語/嚥下障害が高度な症例では、効果は不十分なことが多かった。また効果は徐々に出現してくるため、判定には少なくとも1年以上のfollow-upが必要と考えられた。

A. 研究目的

ジストニアに対してDBSが有効な治療法であることはすでに明らかである。しかし長期的な効果発現パターンや長期予後予測因子などまだ明らかになっていない点も存在する。本研究では、DBS後5年以上継続的な観察が可能であった一次性ジストニア症例を対象に長期的な効果発現パターンや長期予後予測因子を検討した。

B. 研究方法

対象は、当院にてDBSを施行し5年以上の継続的なfollow-upが可能であった一次性ジストニア14例である。このうち9例は全身性もしくは分節性ジストニアの症例で両側のGPi-DBSが施行されていた。他の5例は局所性上肢ジストニアで片側の視床Vo/Vim-DBSが施行されていた。今回は全身性もしくは分節性ジストニアの9症例についての結果を報告する。これらの症例の平均follow-up期間: 89.2±26.6カ月(最長152カ月)、平均年齢は 40.44±15.07 歳、平均罹病期間は16.77±14.17年、平均のBMFDRSの movement scale は 47.94 ± 17.19、disability scale は 13.78 ± 4.97 で total は 61.72 ± 20.45 であった。

神経学的評価はBMFDRSを用いて行った。評価は術前、術直後、術後3ヶ月、術後6ヶ月、術後1年、その後は1年ごとに行った。その結果をもとに長期的な改善率（全

体、身体部位ごと）、効果発現のパターン、長期予後を予測する因子 について解析した。

（倫理面への配慮）

脳深部刺激療法自体は保険適応となっている診療行為であり、手術は研究目的ではなく純然たる診療行為の一部としてインフォームドコンセントを患者本人および患者家族に対し行い紙面による承諾を得ている。術前後の評価についても基本的には刺激条件の調整等のための判断材料を得る目的で行っており、診療行為の一部と解釈でき倫理的問題は全くないと考える。ただし、統計処理に用いた患者データは匿名化を徹底し、患者情報の漏洩には最大限の注意を払った。

C. 研究結果

BMFDRS total scale, movement scale, disability scaleのいずれも有意な改善が長期的(5年)に維持されていた。Total scaleと movement scaleは術後3カ月程度の早期より有意な改善がみられたが、disability scaleはやや遅れて1年目程度から改善は有意となった。比較的急速な改善が1~2年以内にみられたがそれ以降もゆるやかな改善がみられた。

四肢、体幹の movement scaleは早期から著明な改善がみられたが、頸部の改善はこれより遅れさらに改善の程度も劣る傾向が

みられた。ただし、いずれのscaleも5年時にも有意な改善が保たれていた。

口部、発語・嚥下のscaleの改善は不良で有意な改善は認められなかった。5年目の改善率と相関する因子は口部、発語・嚥下のスケールであった。これらのscaleが術前高いものは長期成績も不良な傾向があった。一方、発症年齢、罹病期間、手術時年齢、術前の頸部、四肢、体幹およびtotal scaleと5年目の改善率との間に有意な相関関係は見出せなかった(スペアマン順位相関係数)。重回帰分析を用いた検討でも同様に5年目の改善率と有意な相関を示したのは口部、発語・嚥下のscaleであった($p=0.033$)。また、5年目の改善率と有意な相関を示すのは1年目以降の改善率であった(スペアマン順位相関係数)。

D. 考察

口部、発語・嚥下への効果は四肢に比べ不十分であったが、罹患部位に対応した適切な刺激部位の設定が必要ではないかとの考えもある。GPi内の刺激部位と罹患部位ごとの改善率について検討した報告によると、上肢や体幹は後腹側部が前背側部に比べ有意に有効であったが、下肢の改善に関しては後腹側部と前背側部の間に違いはなかったと報告している。ただし口部、発語・嚥下への改善に有利な刺激部位に関しては一定の意見はない。

また、最近ではGPi-DBSの効果を予測する因子についての研究も散見される。Isaiasらは39症例の一次性ジストニアの罹病期間、発症年齢、手術時年齢、重症度、DYT-1変異の有無などと運動機能の改善度との相関を検討した結果、罹病期間のみが有意な予後予測因子であったと報告している。我々の検討では罹病期間は有意な予後予測因子ではなかったが、この点についてはさらに症例数を蓄積して検討を重ねる必要があると考えている。一方、Vasquesらの検討では、術前のBFMDRS、手術時年齢に加え特殊な方法にて算定したGPi volumeが予後予測因子として重要であった。

E. 結論

一次性の全身性/分節性ジストニアに対するGPi-DBSは長期的にみても非常に有効な治療であった。口部の症状、発語・嚥下障害が高度な症例には注意が必要である。効果判定には少なくとも1年以上のfollow-upが必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Fukaya C, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Nexframe frameless stereotaxy with multitract microrecording: Accuracy evaluated by frame-based stereotactic X-ray. *Stereotact Funct Neurosurg* 88: 163-168, 2010

Nishikawa Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y, Ogawa A, Ogasawara K: Direct relief of levodopa-induced dyskinesia by stimulation in the area above the subthalamic nucleus in a patient with Parkinson's disease--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50: 257-259, 2010

Kobayashi K, Katayama Y, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Nagaoka T, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Thalamic deep brain stimulation for the treatment of action myoclonus caused by perinatal anoxia. *Stereotact Funct Neurosurg* 88, 259-263, 2010

2. 論文発表

深谷 親, 下田健太郎, 渡辺 充, 森下登史, 角光一郎, 大高稔晴, 大淵俊樹, 加納利和, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (シンポジウム) ジストニアに対する脳深部刺激療法の長期成績. 第50回日本定位・機能神経外科学会, 広島, 2011年1月

深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (プレナリーセッション) 不随意運動症に対する脳深部刺激療法. 第30回脳神経外科コンGRESS, 横浜, 2010年5月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし