

さらにニューロン一般を描出するマーカー物質として、AMPA型グルタミン酸受容体1型(GluR1)に対する抗体を、PVおよびSPに対する抗体と組み合わせた三重染色を実施した。図9に示すように、PVニューロンに乏しいEPN周辺領域に、GluR1で同定できるPV陰性ニューロンが確かに存在しており、Nissl染色での観察所見と一致する結果を得た。

以上から、淡蒼球内節に相当するマウスのEPNは、免疫組織化学的に少なくとも2つの亜区域からなることが明らかになった。

D. 考察

前年度に作成したヒト大脳半球完全連続切片を用い、輪郭と内部構造を三次元トレースしてデジタルデータを得る作業を実行した。標本の数とサイズの大きさから、作業は現在も継続中であるが、今年度の研究過程を通じて、基底核を含む脳の各部分で良好なデータが得られている。ジストニアの脳深部刺激療法において中心となる淡蒼球内節は、大脳半球全体と比較してかなり小さな標的であり、その他の理由もあって、治療が奏効する適正な位置への電極留置が容易ではない。我々が取り組んできた顕微鏡標本に基づく正確なデジタルアトラスの作成と、それを個々の患者脳に適合させるテーラーメイドアトラスの実現は、ジストニア治療の前進に大きな貢献をすることが期待される。

前年度の研究では、Nissl染色による細胞構築観察で、副内髓板を境界とする lateral part と medial part の位置情報をデジタルデータとして得た。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検討を加え、これが第3の区分である可能性を示唆した。しかしながら、これらはNissl染色に基づく推定であるため、やはり免疫組織化学所見を取り入れた、より客観的な区分を行う必要がある。そこで今年度は、ヒト脳における免疫組織化学染色に取り組んだ。平行して、実験条件を最適化できるマウスの脳を用いて、未解明な部分が多い淡蒼球内節(マウスではEPN)の内部構造を、免疫組織化学的に詳細に検討した。

これまで淡蒼球を構成する主ニューロン

は、PV陽性の大型GABAニューロンがその大部分であると考えられてきた。マウスでの検討により、淡蒼球外節では確かにそうであるが、EPNではPVニューロンがEPN内部に一様に分布しているわけではないことが明らかになった。すなわち、PVニューロンはEPNの中心部にクラスター状に集まっているが、周辺部ではPV陰性ニューロンが主な構成要素となっていた。さらにこの中心部と周辺部の二つの境界は、ENPに投射する線条体直接路ニューロンの軸索終末に含まれるSPの染色性の違いに基づく区分と一致していた。したがってマウスEPNは少なくとも二つの亜区域に分けられることが明らかとなった。

同時に検討したヒトの脳切片標本における免疫組織化学では、PV、SP、GADの比較的良好な染色を得る方法論を確立した。すなわち、今年度マウスにおいて追究し得られた淡蒼球内節の構造に関する新しい発見を、直ちにヒトの脳組織標本に適用することが可能な段階に達している。

今後の研究の具体的なロードマップとして、まず陽性領域を明瞭に描出するSPの免疫染色(図5)を、淡蒼球内節を含む連続切片に適用することで、ヒト脳における内節の広がり全体像を知ることができ、さらにその精細な位置情報をデジタルアトラスに書き込むことが可能となる。次にPVの免疫染色をヒト標本で実施し、淡蒼球内節をマウスと同様に二つの亜区域に分けることが可能かどうかを検証する。さらにDARPP32、Enkその他種々の免疫染色を組み合わせ、それ以上の亜区域が存在する可能性を探る。また免疫染色により同定される亜区域と、前年度観察した副内髓版を境界とする二区分や紡錘型ニューロンの分布領域との関係を追究する。これらの成果を、本研究課題で集積したジストニアの手術部位と治療成績との相関の解析に活用する。

E. 結論

淡蒼球内節内部の亜区域の存在をマウスで初めて実証し、その成果を直ちにヒト脳組織に応用するための方法論も確立した。さらに組織標本観察に基づいてヒト淡蒼球内節

の広がりを見極め、その三次元位置情報をデジタル脳アトラスに書き込むことも達成確実な段階に達した。以上のように、ジストニア治療の前進に向け着実な成果が得られ、当初の目的を達成した。

F. 健康危険情報

(総括報告書に記載)

G. 研究発表

この 1 年間では発表には至っていないが早期に論文投稿を行う予定である。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

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刺激
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 臨床教授

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)の脳深部刺激においては、ターゲットを視索背側に設置するのが通常であるが、視索と淡蒼球内側の関係が常に一定であるかどうかはわかっていない。視索と淡蒼球、内包との関係を明らかにするため、ターゲットの外側座標、内包への刺激波及閾値を検討した。この結果、視索外側背側縁を指標にしても内包との位置関係は必ずしも一定でないことが示唆された。

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い。GPi DBSを行った症例で、電極の部位と内包への刺激波及を検討し、GPi、内包、視索の関係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線の中点から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前額断画像によりこの点を参考に、視索の外側上縁直上を実際のターゲットに設定している。ただしAC-PC線の中点から2mm前方をさらに移動させることはない。この部位の術中マクロ刺激により、内包への刺激波及がどの程度の刺激強度で生じるかを検討した。刺激は脳深部刺激電極の0-1+を用い185Hz、パルス幅210マイクロ秒で行った。全例完全な局所麻酔下で検討した。

C. 研究結果

7例のジストニア患者で、左右を合計した14部位で、正中からの外側座標は19-23mm(平均20.5mm)、左右間の差は平均1.2mmであった。左右どちらが大きいかは一定の傾向はなかった。14カ所の内包への刺激閾値(呂律障害、上肢筋緊張)は、2.5-5.0V(平均4.2V)であった。この閾値が3.0V以下の場合には、外側座標を2mm外側におきなおした。

D. 考察

GPiへの電極留置では視索との関係からターゲットを設定することが多いが、この方法によっても必ずしも内包への影響を避けられるとは限らない。実際仮のターゲットの外側座標は患者によって19-23mmと範囲が大きく、また、視索外側を参考にしても刺激によって内包への波及が見られる場合が少なくない。閾値が小さい場合には刺激電極を1-2+のようにならずすることも必要であった。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は困難である。Coubesらは視索などとの関係を無視し、直接淡蒼球の形態から判断してターゲットを設定しており良好な結果を得ている。今後さらに高解像度のMRI画像でGPiをさらに良好に描出し、画像のみからのGPiのターゲット決定と、視索などから判断する方法との差異を見いだすことが、よりよい治療効果に結びつくものと考えられる。

E. 結論

GPiの外側座標、視索、内包は必ずしも一定の関係にないことが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Taira T: [Update on multimodal neurosurgical management of dystonias].

脳と発達 43-3, 183-8, 2011

Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, et al: Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. Mov Disord 26(Suppl 1):S5-16, 2011

Thobois S, Taira T, Comella C, et al: Pre-operative evaluations for DBS in dystonia. Mov Disord 26(Suppl 1):S17-22, 2011

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淡蒼球内節刺激（GPi-DBS）が有効な治療法であることはよく知られているが、本研究では長期予後に影響を及ぼす因子として口部・構音／嚥下のスコアが重要であることを明らかにした。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が必要であることもわかった。

A. 研究目的

昨年に引き続き、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予後に関する検討を行った。これまでの検討から包括的にみた場合、一次性ジストニアには長期的にもGPi-DBSは良好な効果を示すが、その中に効果が不十分な症例も存在することがわかった。そこで、本年度はとくに長期予後に影響と与える術前の因子についての解析を詳細に行った。

B. 研究方法

対象は、昨年度と同様に、当院にてGPi-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9例で、これらの症例は全身性もしくは分節性ジストニアの症例であった。全例に両側のGPi-DBSが施行されている。これらの症例の平均follow-up期間: 89.2 ± 26.6 ヶ月(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。

これらの評価結果を基に、長期予後に関連すると考えられる因子について、スぺアマン順位相関係数を用いて検討を行った。対象とした因子は、5年目の全体の改善率と、発症年齢、罹病期間、手術時年齢、術前の

BMFDRS 頸部、両上肢、両下肢、四肢、体幹、全体 scale である。

さらに長期的な予後を予測するためにはどの程度のfollow-up期間が必要なのかを明らかにするため、5年目の改善率と相関を示すfollow-up期間についても検討を行った。

（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、診療行為の一部としてインフォームドコンセントを紙面にて得た上で行っている。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、診療行為の一部であり倫理的問題はないと考える。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. 結果

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（スぺ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（ $p=0.033$ ）。したがって口部・発語／嚥下の症状が術前高度な症例では、長期的に良好な機能予後が期待できにくいと考えられた。

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（スぺアマン順位相関係数）。したがって、長期的な効果判定には、少なくとも1年以上経過を観察

すべきであると考えられた。

D. 考察

GPi-DBSが一次性ジストニアに対する有効な治療であることはすでによく知られた事実である。しかし、その長期的な効果については未だ不明な点も存在し、予後は必ずしも一様ではない。また、一部には十分な改善がみられない症例が存在することも事実である。

効果を予測する因子についての研究としていくつかの報告がなされている。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、DYT1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、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。

また、長期効果に関してもいくつかの検討結果が報告されている。Mehrkensらは、小児一次性全身性ジストニアの5症例を、平均73カ月間follow-upし、その改善率を報告している。CifらのDYT1ジストニア26例の報告ではうち2例が10年以上の経過を経た症例であった。さらに、Cacciolaは、頸部ジストニア10症例を平均37.6カ月follow-upし長期成績を報告している。これらの報告では、いずれもGPi-DBSの長期効果が、包括的には良好であることが示されている。

E. 結論

一次性ジストニアに対するGPi-DBSは長期的にみても有効な治療法である。ただし、効果は徐々に進行性に出現するため、効果判定を行うには1年以上のfollow-upが必要である。また、術前の口部・発語／嚥下の障害が高度であることは、長期的に良好な機能予後を維持することが困難であることを示す指標となるので注意が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山本隆充、深谷 親、片山容一：機能神経外科の現在と未来. 神経内科 76: 563-571, 2011
- 2) 深谷 親、山本隆充、片山容一：脳深部刺激療法 (Deep brain stimulation) . Clinical Neuroscience 29: 415-418, 2011
- 3) 深谷 親、山本隆充、片山容一：パーキンソン病に対する視床下核 DBS . Neurosurgery NOW 機能的脳神経外科手術の基本 (寺本 明、新井 一、塩川芳昭、大畑建治 編)、pp12-23、メジカルビュー社、東京、2011

2. 学会発表

- 1) Fukaya C, Shimoda K, Watanabe M, Morishita T, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kano T, et al: Long-term effect of deep brain stimulation for primary dystonia. International Neuromodulation Society 10th World Congress, London UK, 2011.5.23
- 2) Kano T, Shimoda K, Watanabe M, Morishita T, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y: Dorsal-ventral transverse spinal cord stimulation for treatment of chronic neuropathic pain due to brachial plexus avulsion. International Neuromodulation Society 10th World Congress, London UK, 2011.5.24
- 3) Kobayashi K, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y: Dual-electrode deep brain stimulation for treatment of Holmes' tremor. International Neuromodulation Society 10th World Congress, London UK, 2011.5.24
- 4) Fukaya C, Watanabe M, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Shijo K, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Cortical mapping and functional recovery in eloquent area. The meeting of International Society of Reconstructive Neurosurgery & World Federation of Neurosurgical Society Neurorehabilitation Committee, Jeju, Korea, 2011.6.14
- 5) (Invited) Fukaya C, Shimoda K, Watanabe M,

- Morishita T, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, et al: Long-term effect of deep brain stimulation for primary dystonia. The 8th Scientific Meeting for the Asian Australasian Society of Stereotactic & Functional Neurosurgery, Jeju, Korea, 2011.15-18
- 6) Kano T, Shimoda K, Watanabe M, Morishita T, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y: A new stimulation method of spinal cord stimulation for treatment of post-brachial plexus avulsion pain. The 8th Scientific Meeting for the Asian Australasian Society of Stereotactic & Functional Neurosurgery, Jeju, Korea, 2011.6. 15-18
- 7) Oshima H, Morishita T, Sumi K, Otaka T, Kobayashi K, Suzuki Y, Fukaya C, Yamamoto T and Katayama Y: Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to Parkinson's disease: a year follow-up result. The 8th Congress of Asian Australian Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery, Jeju, Korea, 2011. 6. 15-18
- 8) Obuchi T, Watanabe M, Sumi K, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y: Drug challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain. The 8th Congress of Asian Australian Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery, Jeju, Korea, 2011. 6. 15-18
- 9) Fukaya C, Sumi K, Shijo K, Kobayashi K, Oshima H, et al: Corticospinal descending direct wave elicited by subcortical stimulation. The 3rd Congress of International Society of Intraoperative Neurophysiology, Barcelona, Spain, 2011.9.15-17
- 10) Oshima H, Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, Otaka T, Sijyo K, Kano T, Kobayashi K, Fukaya C, et al: Functional reorganization of thalamic sensory relay nucleus in patients with phantom limb pain. The 3rd Congress International Society of Intraoperative Neurophysiology. Barcelona, Spain, 2011. 9. 14
- 11) 深谷 親 (講演) パーキンソン病に対する脳深部刺激療法—その適応と実際—. 第6回城西北 PD フォーラム, 東京, 2011.7.21
- 12) 深谷 親 (講演) パーキンソン病に対する脳深部刺激療法. 埼玉医科大学神経内科勉強会, 川越, 2011.7.27
- 13) 深谷 親 (講演) 脳深部刺激療法の実際—パーキンソン病を中心に—. Neurostudy by the side of Sanshiro Pond, 東京, 2011.9.28
- 14) 深谷 親 (講演) パーキンソン病に対する脳深部刺激療法—その実際と問題点—. 京滋神経変性疾患研究会, 京都, 2011.10.20
- 15) 深谷 親: (ランチョンセミナー) 脳深部刺激療法 痛み、不随意運動、それから・・・ 第31回日本脳神経外科コンgres総会, 横浜, 2011.5.8
- 16) 深谷 親: (医療従事者講演会) 脳深部刺激療法の応用. 第25回日本ニューロモデュレーション学会, 東京, 2011.5.21
- 17) 深谷 親, 杉山健嗣, 梅村 享, 山本隆充: (Pharma Medica 座談会) 「パーキンソン病治療ガイドライン2011」における手術療法の位置づけと DBS を受けた患者さんのアンケート調査結果について. 東京, 2011.9.24
- 18) 深谷 親: (イブニングセミナー) パーキンソン病に対する脳深部刺激療法. 第70回日本脳神経外科学会総会, 横浜, 2011.10.13
- 19) 深谷 親: (教育講演) DBS 周術期管理 薬物療法を中心に. 第3回脳神経外科医のための PD 薬物治療フォーラム, 東京, 2011.11.26
- 20) 深谷 親: (トレーニングコース講師) パーキンソン病. Leksell Stereotactic Workshop 第一回 DBS のための定位脳手術トレーニング, 東京, 2011.11.30
- 21) 深谷 親: (ハンズ・オン講師). 刺激調整・術後管理. Leksell Stereotactic Workshop 第一回 DBS のための定位脳手術トレーニング, 東京, 2011.12.1
- 22) 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, 2011.1.22

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。

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

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

研究要旨

ジストニア症例に対する淡蒼球内節刺激を施行し、ターゲッティングに用いたデータを蒐集し、刺激条件とその効果について検討した。

A. 研究目的

日常臨床において遭遇するジストニア症例に対して、確立された治療法である淡蒼球内節 (globus pallidus internus; GPi) 脳深部刺激 (deep brain stimulation; DBS) 術を施行し、刺激条件およびその効果を評価する。手術に必須の過程である、ターゲッティングのデータを蒐集し、本研究事業の目的に資するものとする。

B. 研究方法

① 研究対象

平成23年度に熊本大学医学部附属病院脳神経外科を受診し、GPi-DBSの適応になった患者を対象とした。

② 症状評価方法

術前術後の重症度を Burke-Fahn-Marsden (BFM)スコアにて評価した。頸部ジストニア (cervical dystonia; CD) 症例について Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)によって評価した。

③ 手術方法

- 1) 全身麻酔の導入
- 2) レクセル式定位脳手術フレーム装着
- 3) CT撮像
- 4) FrameLinkシステムによりMRI画像と上記CT画像を融合し、前交連-後交連線を基準に、その中点より2mm前方、20mm外側、3mm腹側の点を仮想目標とした。この際3D-FLAIR画像において低信号に描出されるGPiを直接法において同定し、仮想目標の修正を行った。

- 5) 術中に電気生理学検査を行い、GPiの腹側境界を同定した。
- 6) 術中レントゲンを参考にDBS電極(model 3387)を正確に挿入した。
- 7) 一期的にパルス発生装置を前胸部皮下に埋め込んだ。

④ ターゲッティングデータの蒐集

手術のターゲッティングに用いた3D-MRIとCTのDICOMデータをCD-ROMで取得し、術前MRIとfusionすることにより電極位置を同定することにした。

⑤ 刺激条件の記録

治療に用いた電極、刺激幅、刺激頻度、刺激強度を記録した。

(倫理面への配慮)

この研究はジストニアに対して確立された治療法であるGPi-DBSの過程で生じる臨床データをもとに行うものであり、研究により対象者の不利益が増大することはない。

手術には、脳出血、感染など一定のリスクを伴うため、手術に当たってはインフォームドコンセントを行い文書による承諾書を得ている。

熊本大学では、MRIにより誘発され得るDBS電極周囲の脳損傷を防ぐため、術後のMRIは施行せず、CTと術前MRIのfusionによる電極位置の評価を行う方針としている。

C. 研究結果

①平成23年度の症例

1) 60歳 男性

脊髄小脳変性症を基礎疾患にもつ。頭部の

振戦様ジストニアを呈した。

2) 29歳 女性

統合失調症を基礎疾患にもつ。抗精神病薬の副作用と考えられる遅発性ジストニアで全身性であった。

3) 44歳 男性

統合失調症の既往があるが、特発性頸部ジストニア(CD)と考えられた。

4) 21歳 女性

広汎性発達障害、統合失調症の基礎疾患がある。抗精神病薬の副作用による遅発性ジストニアであると考えられ、全身性であった。

手術による神経学症状の悪化などの合併症なし。症例1は術後15日目に、他院転院の後、急死した。原因不明との報告であったが、吐物が上気道を閉塞していたとのことであった。GPi-DBSとの直接の因果関係が存在するとは考えにくい。

②症例3はCDであり、TWSTRSによって評価した。TWSTRS severity, disability, およびpainの各subscoreは、術前21, 22, および12であったが、術後それぞれ5, 4, および0に低下し、その改善率は、それぞれ76.2, 81.8, および100%であった。症例1,2そして4は局所性あるいは全身性ジストニアであり、BFMスコアにより評価した。BFMスコアの平均は術前38.3点から術後1ヶ月(症例1)のみ術後14日で15.0点に改善した(改善率65.5%)。症例1を除き、その効果は最終観察時も持続している。

③刺激電極

全ての症例で最も腹側のcontact 0と1のdouble contacts が使用された。

④刺激条件

すべての電極の平均で表すと、

| | 右 | 左 |
|-------|-------------|--------------|
| パルス幅: | 450.0±0.0μ秒 | 450.0±0.0μ秒 |
| 頻度: | 95.0±40.4Hz | 112.5±35.0Hz |
| 刺激電圧: | 2.2±0.4V | 2.2±0.5V |

であった。

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(スピ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)。したがって口部・発語/嚥下の症状が術前高度な症例では、長期的に良好な機能予後が期待できにくいと考えられた。

⑤術後に評価したcontactの位置や刺激条件と改善効果の関係については、主任研究者とともに検討した。

⑥術中電気生理学所見

Vitekらにより報告された”grouped discharge”が、GPeからGPiにかけて、今回用いたmultiunit recordingにおいても確認できた。

D. 考察

平成23年度の症例は、脊髄小脳変性症、統合失調症、広汎性発達障害などを基礎疾患にもつ症例ばかりであった。症例3は特発性CDと考えられたが、他の3例は二次性ジストニアであった。精神疾患を基礎にもつ遅発性ジストニアはGPi-DBSのよい適応とされるが、心因性運動障害(psychogenic movement disorders)との鑑別が重要である。

ジストニアのGPi-DBSには腹側刺激が有効であることはよく指摘されることである。平成23年度の症例においても最も腹側のcontact 0が使用され、刺激範囲拡大のためcontact 1が追加された。

熊本大学のGPi-DBSは長い刺激幅、即ち210μ秒あるいは450μ秒を用いることが多く、平成23年度症例に関しては、全例450μ秒であった。これは術後の条件調整過程において長い刺激幅がより有効であることから必然的に導かれた結果であるが、刺激幅を重要視しない研究もある。一般に長い刺激幅は、電力消費が大きく、バッテリー寿命が短くなるとされるが、実際は電圧上昇に限度があるため、パーキンソン病に用いられる90μ秒の条件に比べて、それほど差異はない。それでもジストニアでは2年弱でパルス発生装置交換を要する例が多く、パーキンソン病の4-5年と2倍以上の開きがある。

今後、挿入電極位置の解析と刺激条件および効果についての検討が本研究事業により推進されることには大きな意義があると考

えられる。

術後15日で急死した症例1は脊髄小脳変性症を基礎疾患にもち、構音障害、嚥下障害が少なからず存在した。吐物による窒息の状態であったとのことであるが、原因不明である。術後振戦様ジストニアが軽減し、死亡前日まで喜んでいたので残念であった。GPi-DBSとの因果関係は薄いですが、二次性ジストニアの場合、原疾患の予後も併せて考慮すべきことが示唆された。

E. 結論

GPi-DBSは二次性ジストニアに対し、安全で有効な治療法である。適応決定に際しては、原疾患の予後を吟味する必要があるが、日常生活動作および生活の質の向上に寄与し得る。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada K, Sakurama T, Soyama N, Kuratsu J: GPi-pallidal stimulation for Lance-Adams syndrome. *Neurology* 76: 1270- 1272, 2011
- 2) 山田和慶、長谷川 雄、倉津純一：不随意運動症に対する定位脳手術とその治療ターゲット② *脳神経外科速報* 21:56-63, 2011

2. 学会発表

- 1) 山田和慶：慢性難治性疼痛に対する機能神経外科治療の長期予後評価におけるPainVision®の意義. 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011.1.21-22 広島
- 2) 山田和慶、浜崎 禎、長谷川 雄、倉津純一：高齢パーキンソン病症例に対する両側視床下核刺激術の効果と問題点. 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011.1.21-22 広島
- 3) 長谷川 雄、山田和慶、植川 顕、浜崎 禎、倉津純一：心因性振戦の除外診断と手術適応決定において coherence entrainment test が有意義であった一例. 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011.1.21-22 広島
- 4) 浜崎 禎、山田和慶、今村純一、河井浩志、

鶴川俊洋、倉津純一：大脳皮質運動野刺激術後上肢の二次性ジストニアに改善が見られた1例. 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011.1.21-22 広島

- 5) 山田和慶、長谷川 雄、倉津純一：レボドパ抵抗性片側パーキンソン症候群に対する視床刺激術. 第19回九州・山口機能神経外科セミナー 2011.7.9-10 福岡
- 6) 山田和慶、長谷川 雄、倉津純一：特発性頸部ジストニアに対する両側淡蒼球内節刺激術の長期効果. 第70回日本脳神経外科学会総会 2011.10.12-14 横浜

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。

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

横地房子 都立神経病院脳神経内科 医員

研究要旨：

遺伝性ジストニアである早期発症捻転ジストニア(DYT1) に対して施行した淡蒼球脳深部刺激療法による症状改善に及ぼす罹病期間や症状の影響について検討した。

A. 研究目的

薬剤による治療が困難である早期発症捻転ジストニア (DYT1) に対して、淡蒼球内節脳深部刺激療法 (pallidal DBS) は非常に有効な治療法で、DYT1 罹患患者の社会性の改善に寄与することが報告されている。ジストニア改善に影響する要因、症状や罹病期間などが検討されている。我々の施設で罹病期間が非常に長い DYT1 患者を経験したので、pallidal DBS の効果をその他の患者と比較検討した。

| pt. | age at OP. (yo) | sex | onset age (yo) | illness dur. (yrs) |
|-----|--------------------|-----|-------------------|-----------------------|
| 1 | 12 | m | 6 | 6 |
| 2 | 24 | m | 7 | 17 |
| 3 | 10 | f | 7 | 3 |
| 4 | 31 | m | 7 | 24 |
| 5 | 29 | m | 8 | 21 |
| 6 | 14 | f | 9 | 5 |
| 7 | 31 | m | 10 | 21 |
| 8 | 16 | m | 11 | 5 |
| 9 | 26 | f | 18 | 8 |
| 10 | 39 | m | 8 | 30 |

B. 研究方法

これまでに pallidal DBS による治療を施行した DYT1 患者 10 例について経時的にジストニアの症状評価を行った。

C. 研究結果

①患者特性を表に示す。男/女；6/4、手術時平均年齢 23.2±9.7 才、平均発症年齢 9.1±3.5 才、平均罹病期間 14.0±9.7 年で、手術時年齢は 12 才～39 才、罹病期間は 3 年～30 年とばらつきが大きかった。罹病期間が 20 年以上であった 3 例の手術時年齢は 29 才、31 才、39 才であった。

②ジストニア症状の分布：8 例が全身性、1 例が体幹優位な律動的不随意運動、1 例が分節性であった。

③Burke-Fahn-Marsden Scale (BFMS)による術後ジストニア症状の経時的評価：8 患者では術後 6 ヶ月から 12 ヶ月でジストニアは著明に軽減し、日常生活は自立した。しかし 1 患者(罹病期間 24 年、手術時 31 才)では術前 BFMS 89 で、症状軽減に 1 年を要した。手術時 39 才(罹病期間 30 年)も術前 BFMS 69 で、術後 6 ヶ月を経ているがジストニア症状改善はまだ乏しい。一方、罹病期間 21 年、手術時 29 才であった患者のジストニア症状は体幹の律動的な不随意運動が主体であり、

症状は数ヶ月で著明に改善した。改善がなかなか得られなかった 2 患者は罹病期間が長いのみでなく、側彎に加えて両下肢の筋萎縮(下腿>>大腿)と下肢関節拘縮が強かった。両患者とも発症年齢は 7 才、8 才で、発症後数年で下肢鉤状肢位、下腿筋萎縮、下肢変形が強くなった。罹病期間が長くなったために下腿筋萎縮や変形が悪化したわけではなく、発症初期からこれら症状が出現した。

D. 考察

DYT1 の早期発症例でもジストニア症状は多様である。一般的に 10 才以下の早期に発症する時には全身性捻転性症状をとり、成人発症では書痙などの症状をとることが報告されている。早期発症患者の症状も捻転ジストニア、体幹の律動的な不随意運動、あるいは下腿の萎縮や変形が非常に強い例などがある。

E. 結論

DBS 後の症状改善は、罹病期間よりも下腿の筋萎縮や強い関節変形など症状の違いによる影響が強いと考えられる。DYT1 は単一遺伝子異常によって発症することが知られているが、症状の多様性は遺伝子異常以外の要因があることを示唆している可能性がある。

G. 研究発表

学会発表 : Yokochi F, et al., Surgical treatment for neuroacanthocytosis, 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June, 2011

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

平成23年度研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 書籍著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------|-----|------|---------|
| 深谷 親、 山本隆充、 片山容一 | パーキンソン病に対する視床下核DBS | 寺本 明、 新井 一、 塩川芳昭、 大畑建治 編 | Neurosurgery NOW 機能的脳神経外科手術の基本 | メジカル ビュー社 | 東京 | 2011 | pp12-23 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|---|--------|-----------|------|
| Miyagi Y, Morooka K, Fukuda T, Okamoto T | Three-dimensional reconstruction of human brain histological section and the development of digital brain atlas of the Japanese. | Proceedings of the 3rd International Symposium on Digital Manufacturing | | 153-158 | 2011 |
| Taira T. | [Update on multimodal neurosurgical management of dystonias]. | 脳と発達 | 43-3 | 183-8 | 2011 |
| Bronte-Stewart H, Taira T, Valdeoriola F, Merello M, Marks WJ Jr, Albanese A, Bressman S, Moro E. | Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. | Movement Disorders | 26(S1) | S5-16 | 2011 |
| Thobois S, Taira T, Comella C, Moro E, Bressman S, Albanese A. | Pre-operative evaluations for DBS in dystonia. | Movement Disorders | 26(S1) | S17-22 | 2011 |
| Yamada K, Sakurama T, Soyama N, Kuratsu J | GPI-pallidal stimulation for Lance-Adams syndrome | Neurology | 76 | 1270-1272 | 2011 |

| | | | | | |
|--|----------------------------------|-----------------------|-------|---------|------|
| 山田和慶、長谷川雄、倉津純一 | 不随意運動症に対する定位脳手術とその治療ターゲット② | 脳神経外科速報 | 21 | 56-63 | 2011 |
| 山本隆充、深谷親、片山容一 | 機能神経外科の現在と未来 | 神経内科 | 76 | 563-571 | 2011 |
| 深谷 親、山本隆充、片山容一 | 脳深部刺激療法 (Deep brain stimulation) | Clinical Neuroscience | 29 | 415-418 | 2011 |
| 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 | ジストニアに対する脳深部刺激療法の長期成績 | 機能的脳神経外科 | 50(1) | 28-29 | 2011 |

IV. 研究成果の刊行物・別刷

パーキンソン病に対する 視床下核DBS

深谷 親
山本隆充
片山容一

日本大学医学部脳神経外科・応用システム神経科学
日本大学先端医学系応用システム神経科学分野
日本大学医学部脳神経外科学系神経科学分野

本術式の特徴

適応病態

第一にパーキンソン病であることが重要である。パーキンソン症候群に対しては、本治療は今のところ有効ではないとの一定の見解が得られている。パーキンソン病と確定するためにはL-dopaに対する反応性をみるのが比較的簡便で有力な方法である。症候群でも一時的には反応がみられる症例があるが、まったくL-dopaに反応がない場合はパーキンソン病である可能性はきわめて低い。少なくともDBS (deep brain stimulation) による手術利益がもたらされる症例ではないと判断できる。最近用いられている手術適応決定に際してのdopa反応性の判定方法は、L-dopaを1回通常投与量の150%程度投与し、UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part IIIの改善が33%以上の場合に手術適応ありと判定する。もちろんこの一つの因子で適応を決定するわけではないが、まず第一に押さえておかなければならないポイントである。

手術戦略

手術のポイントは、いかに正確に安全に視床下核 (subthalamic nucleus ; STN) に電極を挿入・留置するかということである。視床下核の同定のためにはMRIなどの画像誘導による解剖学的同定法とマイクロコーディングの結果に基づく神経生理学的同定法がある。

刺激副作用をできるだけ小さくし、運動症状に対する効果を最大とするためには視床下核内でも背外側部分に存在する運動系ループをできるだけ選択的に刺激できるよう電極を留置する。さらに視床下核上部に存在する淡蒼球視床路の刺激はジスキネジアや振戦などの運動亢進症状には有効であるため、この部をも含め刺激できるよう電極を留置するのが得策である。

最も重要な手術合併症は脳内出血であり、1～2%に生ずるといわれている。これを回避するためには、電極軌道をターゲティングで決定する際に造影MRIを用い脳表の静脈を避け、脳室壁を貫かないようにする。

手術所要時間

- ① フレーム装着+MRI撮像+ターゲティング：1～2時間
 - ② 脳深部刺激電極リード挿入留置術：2～4時間 (マイクロコーディング時間による)
 - ③ 全身麻酔+IPG埋設：1～2時間
- 計約4～8時間

STN-DBS手術の要点

手術は、脳深部にDBSリードを挿入留置する手技と、胸部皮下に完全埋設型刺激発生装置（implantable pulse generator；IPG）を埋設する手技の2つの段階からなる（図1）。パーキンソン病に対する視床下核刺激術（STN-DBS）の場合には、ほとんどの症例で両側の刺激が必要となる。このためDBSリードを両側の視床下核へ挿入・留置し、IPGを両側の前胸部皮下もしくは筋膜下に埋設し各々を結線する。

以上の手技には、すべてを一期的に行う方法と段階的に行う方法がある。かつてはDBSリードの留置のみをまず行い、その後1週間程度の試験刺激期間を設け効果を確認した後にIPGを埋設することが多かったが、最近では保険取載の問題もあり、以上の手技をすべて一期的に行う施設が増えているようである。手術侵襲を軽減することを目的に片側ずつDBSリードとIPG埋設を行う施設もあるが、両側同時手術による合併症は破壊手術と異なり決して大きなものではない。

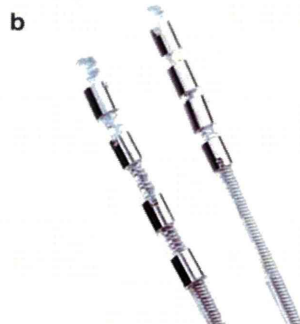
図1 DBS手術

手術は、脳深部にDBSリードを挿入留置する手技と胸部皮下に完全埋設型刺激発生装置（IPG）を埋設する手技の2つの段階からなる。

a：X線写真

b：DBSリード。直径1.27mmで1.5mmの電極が4個設置されている。

c：IPG



（日本メドトロニックより提供）

ここがポイント

手術の第一段階である視床下核へのDBSリードの挿入・留置は基本的には局所麻酔下に行う。この第一段階では、いかに正確に視床下核を同定し、正確にその部位にリードを留置するかということが重要となる。詳しくは後述するが、このためには解剖学的同定法と神経生理学的同定法を用いる。解剖学的同定には患者頭部にフレームを装着した状態で撮像されたMRI画像を用いることが多く、この画像上で標的部位の三次元座標を決定する。その後、神経生理学的方法として微小電極記録と術中試験刺激を行い、ねらい通りの位置に微小電極が留置されているかを確認した後、DBSリードに入れ替え固定する。リードは頭皮下に一時埋設しておき頭部側の手術を終了する。

その後、フレームをはずし、全身麻酔をかけIPGの埋設を行う。通常は前胸部にポケットを作成しそこにIPGを埋設する。左右のIPGからエクステンションを頭部側まで皮下を通しDBSリードと結線する。IPGは、刺激条件によってかなり差があるが、3～5年でバッテリーが切れるので、交換のための局所麻酔下での簡単な手術が必要となる。

視床下核の同定

本手術では、正確に標的部位を同定しえたかどうか非常に重要となる。同定法としては解剖学的同定法と神経生理学的同定法があり、この2つをうまく融合して最終的なDBSリードの留置位置を決定する。

解剖学的同定法

MRIやCTなどの画像誘導下に標的部位の座標を決定する方法である。画像で目標座標を可視化し決定する「直接法」と、明瞭に可視化できる構造物と標的部位との位置関係から目標座標を決定する「間接法」がある。

間接法としては、前交連（AC）と後交連（PC）の可視化が容易であるため、AC-PC線を基準としてSchaltenbrand-Wahrenなどのヒト脳図譜を重ね合わせ座標を決定する方法が用いられる（図2）。またSTNの同定では、MRIで明瞭に描出される赤核を基準とした間接法を用いることも多い（図3）。

最近では撮像技術の進歩により直接法による標的部位の同定も盛んに行われるようになってきた。淡蒼球内節については直接法にて同定可能であるが、STNでは個々の症例によって間接法との組み合わせが必要となることが多い。視床下核の標的座標を直接法のみにて決定するのは今のところ困難である。

T1、T2強調像のみならずさまざまなシーケンスを用いての直接法も試みられているが、普遍的に用いることのできるシーケンスはまだ見出されていない。通常はいくつかの異なるシーケンスによって撮像した画像をプランニングソフトウェアの融合機能を用いて重ね合わせ、必要に応じて画像を入れ替え、間接法の結果も加味して標的座標を決定する。

図2 解剖学的同定法（画像誘導下定位脳手術）

ターゲットの同定は、前交連（AC）と後交連（PC）の可視化が容易であるため、AC-PC線を基準として標準的なヒト脳図譜をMRIに重ね合わせ座標を決定する方法が用いられることが多い。図はSurgiPlan®（ELEKTA）のもの。

