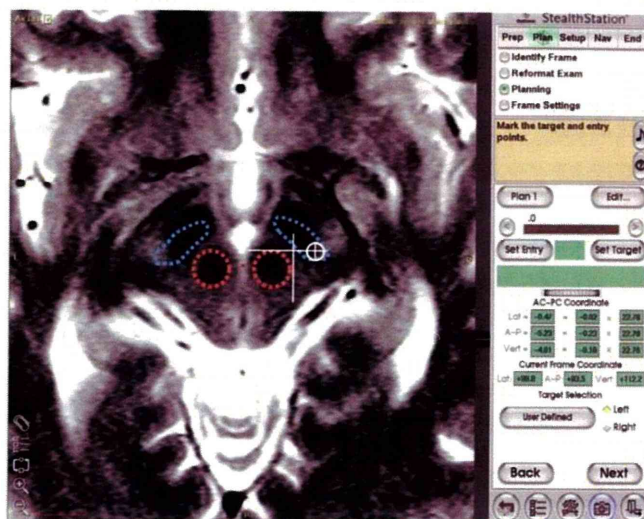


図3 STNの同定（直接法と間接法）

T2などのシーケンスにて直接STNを同定する直接法と、MRIで明瞭に描出される赤核を基準とした間接法を組み合わせる用いることが多い。赤核基準の間接法では、赤核がみえる2mm下のスライスで赤核の前縁に沿って外縁から3mmの点をターゲットとする方法がよく用いられる。

…… : STN, …… : 赤核, 白十字 : 仮のターゲット



!! 注意

標的座標が決定したら前頭部の穿頭予定部位からの電極軌道をシミュレーションし、電極の軌道が重要な組織を通過していないか、あるいは適切な角度でSTN内に留置できるかを確認する。内包後脚および大脳脚内に存在する皮質脊髓路の損傷を回避すること、また出血性合併症を回避するため電極が脳室壁を貫通することがないように配慮し、穿頭部位を決定する。

神経生理学的同定法

微小電極記録と術中試験刺激の2つの方法を併用する。解剖学的同定法により決定された標的座標に向け微小電極を進めながら細胞外電位記録を行い、電気活動の特徴から標的部位内に電極が入ったことを確認する（図4）。最近では数本の微小電極を平行して進めるmulti-tract recording（ベンガン法）が一般的になりつつある（図5）。ベンガン法を用いると、より詳細に標的部位内のトポグラフィや周辺組織との関係をイメージすることができる。

微小電極記録では、細胞間隙に置いた記録電極と遠隔部に置かれた不関電極との間の電位差（細胞外電位）を測定している。細胞外電位は主に、①細胞体、樹状突起、軸索などを発生源とする活動電位と、②シナプス電位、に分けられる。このうち微小電極記録で記録されるのは活動電位である。

記録される活動電位は、単一ニューロンからの活動（single-unit activity）と複数のニューロンの複合活動（multi-unit activity）の2つのパターンに分けられる。電極の接触面積が小さく（細い）、抵抗が高い電極、すなわち微小電極を用いると、single-unit activityが比較的容易に記録できる。反対に、電極の接触面積が広く（太く）、抵抗が小さい電極すなわち準微小電極を用いるとmulti-unit activityが主体となる。

!! 注意

ただし、電極とニューロンの位置関係で記録される活動電位は微妙に変化し、割合の問題となるので、微小電極でもmulti-unit activityは記録されるし、準微小電極でも状況によってはsingle-unit activityを記録することができる。

図4 微小電極記録

解剖学的同定法により決定された標的座標に向け微小電極を進めながら細胞外電位記録を行い、電気活動の変化から標的部位内に電極が入ったことを確認する。STN内に入ると旺盛な神経活動が記録できる。図は標的座標10mm手前から記録を開始し標的座標(±0)を2mm通過したところまで記録を行っている。

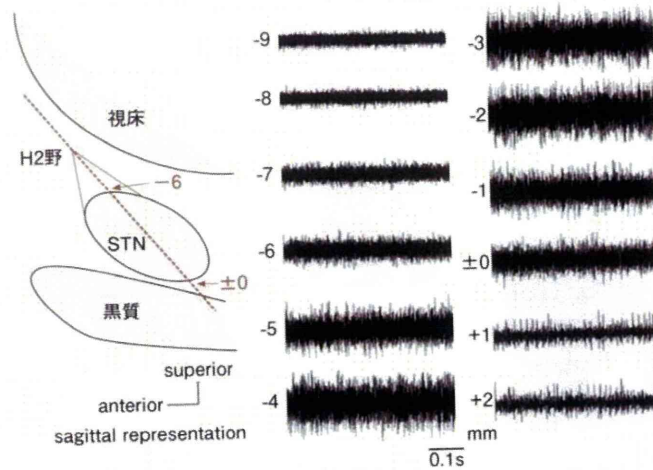
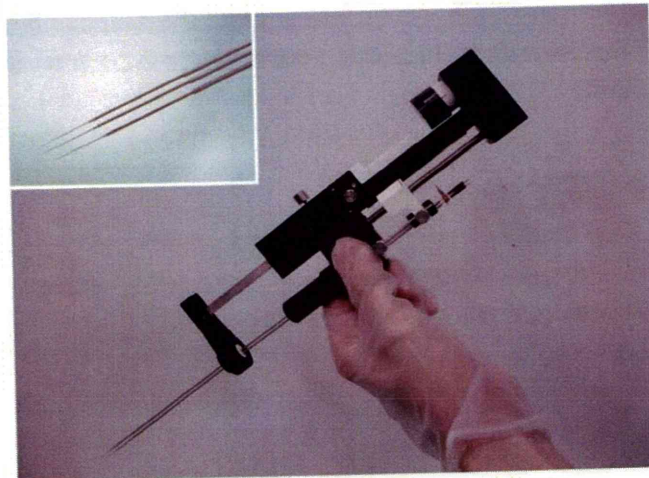


図5 ベンガン法

最近では数本の微小電極を平行して進めるmulti-tract recording (ベンガン法) が一般的になりつつある。ベンガン法を用いると、より詳細に標的部位内のトポグラフィーや周辺組織との関係をイメージすることができる。
 左上：ベンガン法での電極先端、右下：ベンガン法をセットアップしたマイクロドライブ。筆者らの施設では3本同時記録を行うことが多い。



DBSで比較的良好に用いられる標的部位であるSTN、淡蒼球内節、視床については、それぞれの部位において記録される電位特性がすでに詳しく観察されている。本項では詳細は省くが、いずれの部位においても、発火頻度や発火パターンの変化、運動感覚に対する反応あるいは振戦に同期する発火の存在などを参考に電極位置を類推する。

微小電極記録が終了したら、試験刺激にて刺激効果と副作用の有無を確認し至適電極留置部位を最終決定する。現在日本国内で広く用いられている日本メドトロニック製の電極は、抵抗値1.0M Ω (1.000Hz)、10 μ mの先端部を記録電極とし、電極外筒の先端部分(長さ1mm)を術中試験刺激の刺激電極として用いることができる。

術中試験刺激では、固縮、振戦などの症状が刺激に対し即時的に反応するため、効果を見るよい指標となる。また、刺激副作用に関しては、STNでは構語障害、痙縮、異常感覚、眼球運動障害などに注意を払う。

手術手技

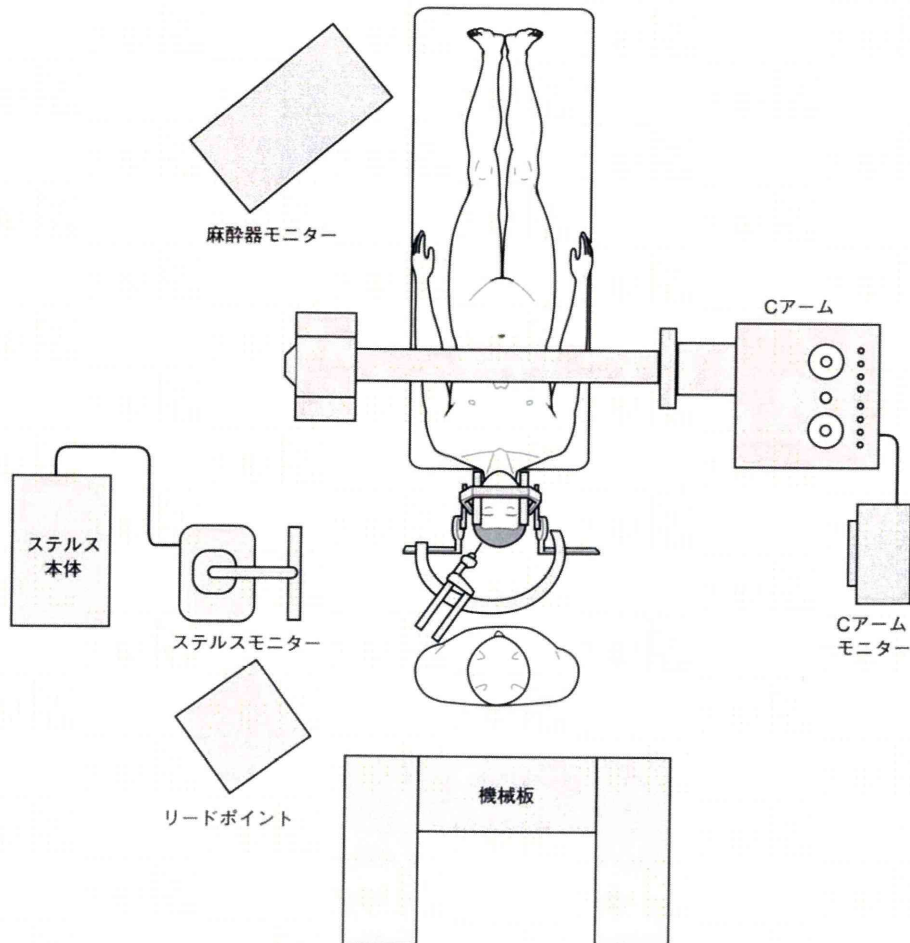
術前準備

ターゲッティングのためのワークステーション、微小電極記録と術中試験刺激のための装置、Cアームなどが手術には必要となる。これらの機器からの情報と患者の状態を術者が見渡せるような合理的な配置を事前に考えておくべきである。例として筆者らの施設での機器の配置を図6に示す。

手術に際して用いる局所麻酔薬は、フレームピン固定部位、皮切部位いずれにも1%キシロカインE[®]と1%アナベイン[®]を混合したものをを用いている。作用時間が長く、かつ量が節約できるように注意を払う必要がある。フレームを手術台に固定した後にプロポフォルの持続投与を開始するようにしている。鎮静下にてフォーリーカテーテルを入れ、術中は微小電極記録と試験刺激のとき以外は軽い睡眠状態にしている。

図6 手術機器の配置

ターゲッティングのためのワークステーション、微小電極記録と術中試験刺激のための装置、Cアーム、バイタルモニターなどからの情報と患者の神経学的所見を術者が一望できるように機器は配置する。図は筆者らの施設での例。



ここにこだわり

- 本手術を行う際、事前に用意しておくとし便利なものとして以下のものがあげられる。
- ・透明のドレープ (図7)：術者が試験刺激中の患者の状態や神経症候の変化を観察できる。
 - ・Dual floor用穿頭器 (図8)：二重底のバーホールを作成するとリングの固定がしっかりとできる。また頭皮の出っ張りをなくすことができ美容上も有利である。
 - ・トルクレンチ：フレーム固定時のピンの締め具合を一定にすることができる。余分な力が加わらないためフレームの歪みを防ぐことができる。

図7 透明ドレープと手術室の様子

透明ドレープを用いると術者が試験刺激中の患者の状態や神経症候の変化を観察できる。合わせて周囲に配置されたステルス、リードポイント、Cアームなどからの情報も把握することができる。

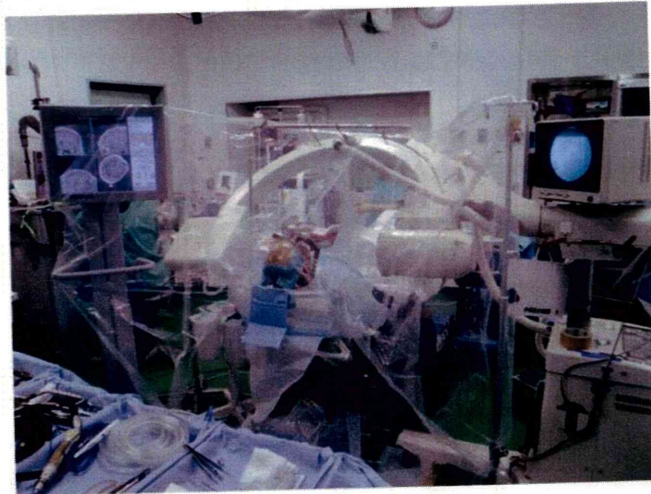
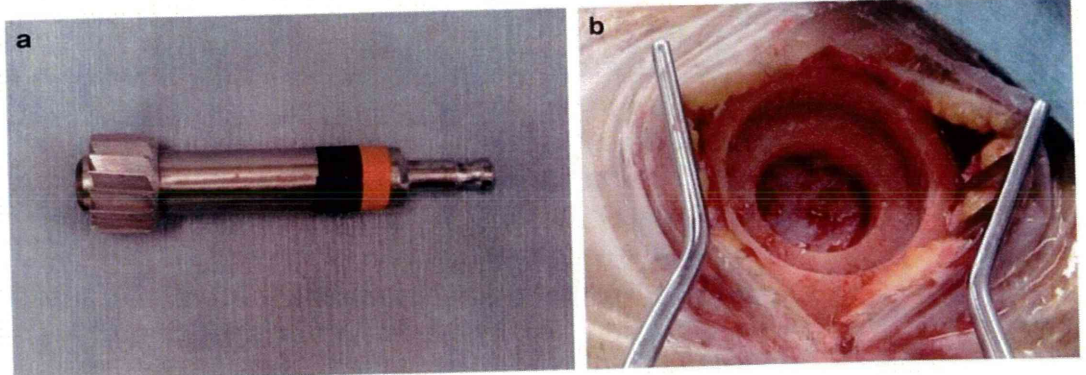


図8 Dual floor用穿頭器

二重底のバーホールを作成するとリングの固定がしっかりとできる。また頭皮の出っ張りをなくすことができ、美容上も有利である。

a：Dual floor用のドリル先端、b：作成されたdual floor burr hole



手術手技

本項では、レクセル型定位装置モデルGを用いた筆者らの施設の定位的脳深部刺激電極挿入・留置術の手技を紹介する。なお、ターゲッティングのためのワークステーションにはステルス (Stealth Treon neuronavigation system) を用い、微小電極記録のデータ集積ならびに術中試験刺激にはリードポイント (Framelink v. 4.1 software : Medtronic, Minneapolis, MN., USA) を用いた。

① 定位脳手術用フレームを頭部に取りつける。MRIのひずみの問題があるので装着する際は、フレームのx軸が頭部水平面に平行かつ顔面正中が中心になるようにし、z軸が頭部矢状面に平行になるように心がけるが、多少のずれがあってもターゲッティング自体にはソフトウェア上での正中補正が可能であるため問題は生じない。ピンでフレームを固定する際には、トルクレンチで締め具合を確認する。大体60cN・m程度を目安とする。

Master Technique

イヤーパーによる外耳道固定は行わずにフレームは固定する。局所麻酔の量と苦痛を減らすためである。

② 定位フレームにMRI用インジケータを重ね装着した状態でMRIを撮像する。筆者らの施設ではT1-GdとT2を撮像して適宜使い分けている。撮像し終わったらステルス上で標的部位の座標を計算するため、AC-PC線と正中を設定し、デジタルアトラスを症例の個々の脳の形状に合わせて重ね合わせる (図2)。

!! 注意

ただし、脳室の拡大した症例などでは、かなり大きな誤差が生じるため、デジタルアトラスの情報は参考程度にするべきである。

③ 標的座標と穿頭部位の座標を計算する。直接法と間接法を適宜組み合わせ標的部位を同定し、適切な角度で標的部位に到達するよう電極軌道をシミュレートする。なお穿頭部は、T1-Gd画像で直下に脳表静脈や脳溝がないことを確認したうえで決定する。電極軌道はできるだけ脳室および脳室壁を貫通しないようにする。

④ 手術体位は、穿頭予定部位をなるべく高く保ち髄液の流出を防ぐようにする。

!! 注意

しかし、高すぎると空気塞栓を起こしやすくなるので注意が必要である。

⑤ 電極位置の確認にはCアームを用いている。レクセル型定位装置には附属の可動式単純写真用の定位X線装置 (ケー・エックスシリーズ : 朝日レントゲン工業株式会社, 京都) もあるが、微小電極記録がしっかりとできる施設であればCアームで問題ない。Cアームでは神経生理学的方法にて決定したトラクトにDBSリードが確実に入れ替えられていることを確認する。

Level Up Technique

したがって、Cアーム使用にて行う場合には頭部固定を厳格に正中位とする意義は少ない。むしろX線の入射角がややずれていたほうが左右の電極の区別が付きやすい。

- ⑥ドレーピング後、穿頭を開始する。筆者らの施設では透明のドレープを用いて術中試験刺激の際、術者からも患者の状態が観察できるようにしている（図7）。

ここにこだわり

ドレープにより清潔区域が隔絶されるが、フレームのリング部分だけドレープに小切開を加え非清潔区域側に出し、yz座標は非清潔側にて設定できるようにしている。また、穿頭はdual floorにすることにより頭皮の隆起が目立たないようにしている。髄液流出を最小限にするため、まず穿頭のみ両側とも硬膜を開ける直前まで行っておく。

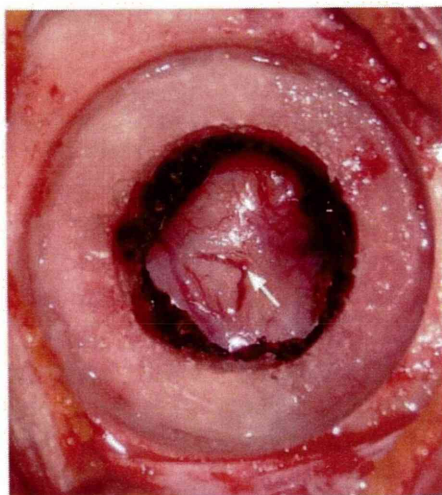
- ⑦硬膜を開け脳表が露出したら凝固し、一辺が2mm程度の皮質切開を刺入するベンガン法の電極の数と位置に合わせて加える（図9）。
標的座標を設定のうえ、電極カニューレを脳内に挿入する。さらに電極カニューレを通して微小電極を挿入し記録を行う。

ここにこだわり

てんかん発作の発生防止のために皮質凝固は最小限とする。

図9 脳表の電極刺入部位

脳表に一辺が2mm程度の皮質切開を、刺入するベンガン法の電極の数と位置に合わせて加える。筆者らの施設ではcenter, lateral, posteriorの3本で刺すことが多いため逆L字型の皮質切開を加えている。



- ⑧STN内に電極が入ると旺盛な神経活動が記録できる。パーキンソン病ではSTNの活動は亢進しており、single-unit activityは30～40Hzとされている。また、通常、白質から細胞密度の高いSTN内に入るため、multi-unit activityであっても神経活動の変化は明瞭に捉えられることが多い。

Level Up Technique

電極の入口となるSTN前背外側部には運動系ループの構成要素が存在するため、運動による発火頻度の変化を確認し、その部位にDBSリードの電極があたるように留置すれば、より確実な効果が期待できる。

- ⑨ 標的部位まで電極を進めたところで、Cアームで電極位置を確認する。電極位置が妥当であるかは、フレームリングに取りつけた左右のクロスヘアキットとの位置関係から判断する。ただし、レクセル用定位X線装置と異なり、Cアームでは正面像での確認は位置をよほど工夫しない限り困難である。
- ⑩ 術中試験刺激を行う。刺激は微小電極記録に用いたリードポイントを刺激用に切り替えて用いることができる。微小電極部にあたる先端10mmを引き抜き、その分を進めて電極外筒の先端部分に設置されたマクロ電極で定電流刺激を行う。実際の慢性刺激の場合には定電圧刺激を用いるが、おおまかに $1\text{mA}=1\text{V}$ と換算して刺激を行う。ベンガン法を用いている場合は、ワンタッチで刺激する電極を変えられるため各々を比較し、微小電極記録の結果とも合わせて最も適切なDBSリード留置部位が決められる。
- ⑪ 決定した電極トラクトにDBSリードを挿入・留置する。まず入れ替えるべきトラクトの記録電極と電極カニューレのみを抜去してDBSリードと入れ替える。トラクト外に迷入していないかを注意深く透視で観察する。

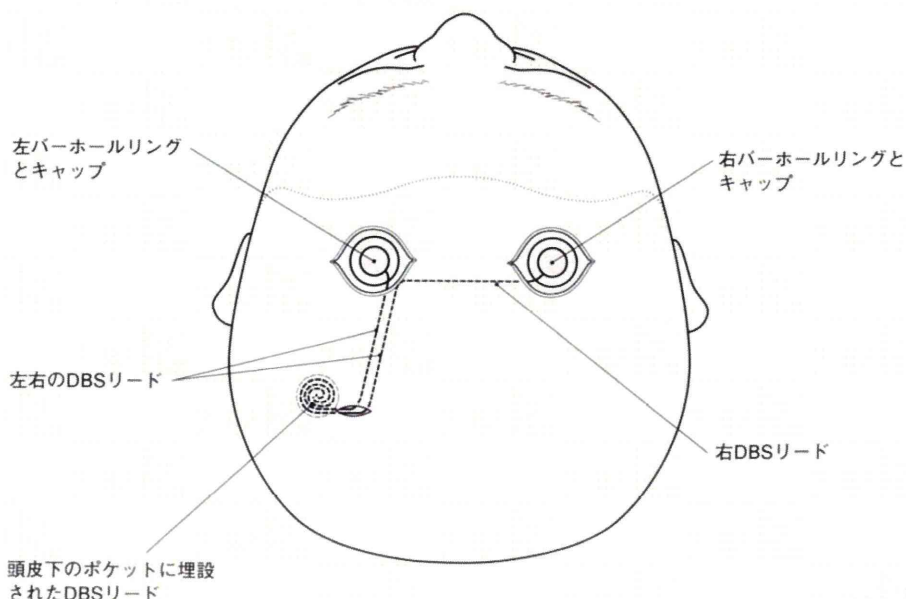
Master Technique

ベンガン法で用いた他の電極カニューレが透視上のよい指標となる。また、これらの電極カニューレが脳を支持してくれるため、シングルのときのように電極カニューレを抜去した瞬間に脳がシフトすることもない。

- ⑫ 透視にて適切な部位にDBSリードが留置されたことが確認できたら、バーホールリングの溝の部分で電極を固定しキャップを被せる。このときにやや電極が深くなることが多いので最後にもう一度透視で確認しておいたほうが無難である。リードのもう一端は頭頂後頭部に作った中継点まで皮下を通し、この部に一時埋設しておき手術創を閉じる(図10)。ここで頭部側の手術は終了となる。
- ⑬ その後フレームをはずし、全身麻酔をかけ体位を取り直し、前胸部にIPGを埋設する。

図10 電極固定とリードの一時埋設

透視にて適切な部位にDBSリードが留置されたことが確認できたら、バーホールリングの溝の部分で電極を固定しキャップを被せる。リードのもう一端は頭頂後頭部に作った中継点まで皮下を通し、この部に一時埋設しておき手術創を閉じる。その後前胸部に埋設したIPGにこれを結線する。



ここにこだわり

筆者らの施設ではIPG埋設のためのポケットは両側の大胸筋膜下に作成し、エクステンションリードは両側とも左側を通し結線するようにしている。

- ⑭皮膚切開は前胸部か腋下に加える。腋下のほうが美的には優れているが、IPG交換の際、やや手技が煩雑となる。筆者らの施設では、その旨話をして患者自身に選択してもらっている。
- ⑮両側のポケット作成の際の脂肪切開にはモノポラーを用いている。電気メスと対極板の間にDBSリードがなければ問題はない。大胸筋膜を切開し筋膜下を剥離しポケットを形成する。形成したポケットにはボスミン[®]ガーゼを詰めておく。
- ⑯下から上へとエクステンションリードを通していく。つまり右のポケット→左のポケット→頭部の中継点→DBSリード埋設部、とキャリアーを使って引き上げていく。中継点は耳介後部におくことが多い。

!! 注意

この場合、リードはなるべく深い層を通すように心がける。浅い層を通すとリードが押し出され露出してくることがある。

- ⑰ポケットでIPGとエクステンションを、DBSリード埋設部にてエクステンションとDBSリードを結線し、すべてのシステムを埋設して皮膚を縫合する。

手術合併症と刺激副作用

手術合併症は手術手技そのものに起因する有害事象で、刺激副作用とは刺激により生じる有害反応である。この2つは明確に区別して考えるべきである。手術の合併症としては頭蓋内出血と感染が重要である。わが国にて457症例を基に行われた多施設間研究の結果では、手術合併症の発生率は6.4%であった。その内訳は頭蓋内出血1.75%、感染2.8%、デバイストラブル0.4%、その他1.3%で、その他には頭皮の潰瘍やリード線の露出などが含まれていた。

!! 注意

これに加え術中には、空気塞栓や分泌物による気道閉塞を生ずることがある。空気塞栓は術中に患者が咳をしはじめたら要注意である。酸素飽和度に加え呼気中の二酸化炭素濃度をモニターできれば早期発見に役立つ。dual floor作成時の板間静脈の露出には骨ろうを用いて注意深く対処する。

気道の閉塞は、附属の定位X線装置を用いた場合に、下顎を引き過ぎた状態での固定となり生ずることがある。メイフィールドにフレームを固定する場合には頸部の位置はかなり自由度が高くなるのでリスクは低い。

頭蓋内出血のリスクを減らすためには、ターゲティングの段階で刺入点を脳表静脈や脳溝にあたらないよう設定し電極軌道は脳室内や脳室壁を貫通しないようにする。感染は十分な清潔操作に加え、抗生物質の投与を3時間おきに術中は行い、術後の使用は極短期間とする。手術時間が3時間を超えたら手袋を交換するようにしている。潰瘍やデバイスの露出もしばしば経験される合併症だが、これはできるだけ深いところにデバイスを埋設することでリスクを軽減できる。IPGは大胸筋膜下、リード線は頭部では骨膜下を通すよう努力する。

刺激副作用としては、精神症状、感覚障害、構語障害、四肢の痙縮、眼球運動障害などさまざまなものがあげられる。しかし、これらの有害反応のほとんどは刺激を際限なく上げていけば、いずれは周囲の神経組織に刺激が波及して発生してしまうものである。むしろ、精神症状以外の有害反応は、電極留置位置が適切であれば、パーキンソン症状を改善する刺激閾値以下では出現せず適切な調整にて対応可能なことが多い。精神症状については、視床下核の前背側部に存在する運動領域を特異的に刺激することと抗パーキンソン病薬の減量を慎重に行うことが対策上重要となる。

Three-dimensional Reconstruction of Human Brain Histological Section and the Development of Digital Brain Atlas of the Japanese

Yasushi MIYAGI¹, Kenichi MOROOKA², Takaichi FUKUDA³,
Tsuyoshi OKAMOTO⁴, Kenji SUNAGAWA⁵, Xian CHEN⁶, Takehito HAYAMI⁷

¹ Collaborative Researcher, Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, 515 Biomedical Research Center, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582; PH 81-926426693; FAX 81-926426693; email: yamiyagi@digital.med.kyushu-u.ac.jp

² Associate Professor, Real World Robotics, Department of Advanced Information Technology, Faculty of Information Science and Electrical Engineering, Kyushu University, 744 Motoooka, Nishi-ku, Fukuoka, 819-0395; PH 81-928023615; FAX 81-928023615; email: morooka@ait.kyushu-u.ac.jp

³ Professor, Department of Anatomy and Neurobiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Kumamoto, 860-8556; PH 81-963735038, FAX 81-963735038; email tfukuda@kumamoto-u.ac.jp

⁴ Associate Professor, Digital Medicine Initiative, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582; PH 81-926426740; FAX 81-926426740; email: okamoto@digital.med.kyushu-u.ac.jp

⁵ Professor, Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582; PH 81-926425360; FAX 81-926425374; email: sunagawa@cardiol.med.kyushu-u.ac.jp

⁶ Professor, Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Yamaguchi University, 2-16-1 Tokiwadai, Ube, 755-8611; PH 81-836859146; FAX 81-836859146; email xchen@yamaguchi-u.ac.jp

⁷ Associate Professor, Division of Industrial Innovation Sciences, Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University, 1-1-1 Tsushima-naka, Kita-ku, Okayama, 700-8530; PH 81-862518057; FAX 81-862518057; email hayami@iims.sys.okayama-u.ac.jp

ABSTRACT

The aim of this study is to develop a complete stereotactic brain atlas of the Japanese, using the novel histological technique and digital imaging technique. A whole surere traced and re-constructed into 3D model. The morphological accuracy of the 3D model from histological sections of human hemisphere was validated by the smooth surface of the Japanese brain was scanned by a 3D-digitizer before cutting the hemisphere into small blocks or slicing into histological sections. After the histological sections were scanned and converted into digital data, the contours of the neural structures wrface of the complicated cortical gyration and complete stereological matching to the reference 3D model from range images of the original hemispheric shape. Our method achieved the successful use of formalin-fixed brain specimen of the Japanese with preservation of 3D-consistency and the high quality of histological images suitable for the observation of area-specific cytoarchitecture of entire human brain.

INTRODUCTION

In spite of the recent explosive increase in deep brain stimulation surgery, there have been only a few classical human brain atlases that can be applied to neurosurgical planning software (Schaltenbrand et al., 1977), (Talairach et al., 1988). To register the atlas to the individual brain, Talairach's proportional grid system has been applied to the electronic version of brain atlas (Nowinski et al., 1997). However, because the sagittal, frontal, and horizontal microscopic series were obtained from three different cerebral hemispheres of two individuals, the loci with the same ACPC (anterior and posterior commissures) coordinates does not show exact anatomical correspondence and the horizontal sections are 7° oblique to the actual ACPC plane (Niemann et al., 1994), (Niemann et al., 1999). To date, several atlases including histological sections are developed for thalamus (Morel et al., 1997), brainstem (Niemann et al., 1999) and whole hemisphere (Mai et al., 1997). The development of stereotactic atlases of a human brain requires a still time-consuming work and requires special instruments, environments, skills and human power. The creation of stereotactic human brain atlas using donated brains in formalin and novel methods in histological and digital imaging techniques has been started in Kyushu University since April 2007. The toughest problem has been how to preserve spatial consistency, morphological accuracy and histological quality, at once, of such a large and soft organ as human brain.

METHODS

The cadaver brain was taken from the cranium of an 89-years-old male Japanese, which was donated to the Faculty of Medicine, Kyushu University by the donation scheme of cadavers. The body was perfused with 10% formalin through femoral artery within 3 hours after death and further immersed in alcohol before its use in the gross anatomy practical course for medical students in Kyushu University. After the immersion for one year, the brain was carefully extracted and used in the practical course of anatomical education and stored in 10% formalin. The specimen was handled in full consent to his family.

The whole surface of hemisphere was digitally scanned by a 3D-digitizer (VIVID910, Konica Minolta Inc. Japan) from different views in three stages; namely the whole brain, hemisphere and tissue blocks (Fig.1). The 3D-digitizer consists of a digital camera and a laser-slit projector. The sensor projects the laser onto an object putting in front of the sensor and the laser reflected from the object surface is acquired by the digital camera. Then, the 3D positions of the points on the projected laser are calculated by use of the relationship between the projection angle of the laser and the positions of the points on the image. Moving the laser, the 3D-digitizer measures the surface shape of the object. The multiple range images acquired from different views were registered to convert them into a unified coordinate system. The iterative closest point (ICP) algorithm was used to find the relationship between two different coordinates. To produce a seamless and non-redundant model, the images were integrated by using the method described elsewhere (Morooka et al., 2006), (Morooka et al., 2008). Multiple histological images were reconstructed and validated by the surface model of the original block and multiple tissue blocks were reconstructed and

validated by the original surface model of the left hemisphere.

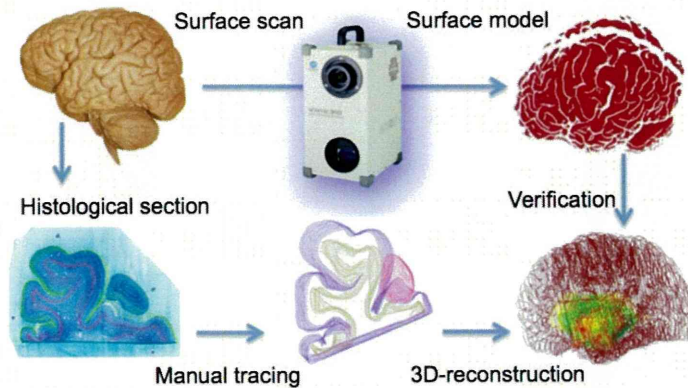


Fig.1 Outline of constructing human histological brain atlas.

After the first scanning, the whole brain was separated into hemispheres at the midline. The surface of the left hemisphere was scanned again by a 3D-digitizer, the hemisphere was embedded in agar and the ventricles were also filled with agar and fixed in order to minimize the mechanical deformation during brain cutting. The hemisphere with agar was further cut into 1 cm-thick parallel blocks. After removing the surrounding agar, the surface of each block (<50x50x10mm) was further scanned by a 3D-digitizer. The blocks were made as small as it can be mounted on the tissue holder (70x70mm) of blade-oscillation microslicer (DTK-3000W, Dosaka-EM, Japan).

The brain blocks were put in warm gelatin solution and placed in the vacuum to remove air bubbles remaining in the deep cerebral sulci. After the gelatin was fixed in room temperature, the entire blocks with solid gelatin were post-fixed in formaldehyde overnight in order to stabilize the gelatin frame. Four parallel registration lines were made in the gelatin frame by penetrating vertically with a black ink-filled needle and stereotactic manipulator. The blocks were further sliced into serial 100 μm -thick sections with a microslicer and stained with Nissl-Before Nissl- and myelin-staining.

The histological sections were scanned and converted into bitmap format. After co-registering the four fiducial markers in gelatin frame of section image of slices within a block, the surface contours, ventricles and subcortical neural structures in the images were manually traced using 3D neuron reconstruction software, NeuroLucidaTM (MicroBright Field, Inc., Fig.2).

RESULT

The mean 3D resolution of the range image was 0.456 mm. The mean registration error distance was 0.157 mm. The 3D resolution of a MR image was 1.12 mm when the spatial resolution of the image was 0.5 mm with a slice thickness of 1 mm; therefore, the accuracy of our model was considered to be much better than those of model constructed by MR images. The average resolution of all the images was 0.55mm. Finally, the coefficients of variation in distances between fiducial markers were less than 0.01; therefore, the mechanical stress and deformation associated with

microslicing was ruled out.

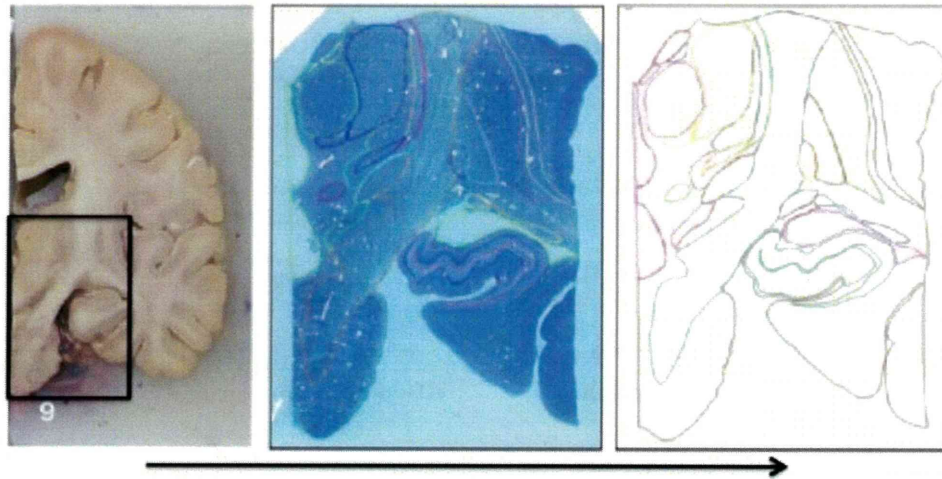


Fig.2 Manual tracing of histological section.

Histological sections included in this partially reconstructed brain atlas provided the excellent preservation of histological features and area-specific cytoarchitecture of cerebral cortex; Brodmann area 32 was discriminated by the presence of large pyramidal neurons (arrows) in deep layer III in cadaver brain (Fig.3).

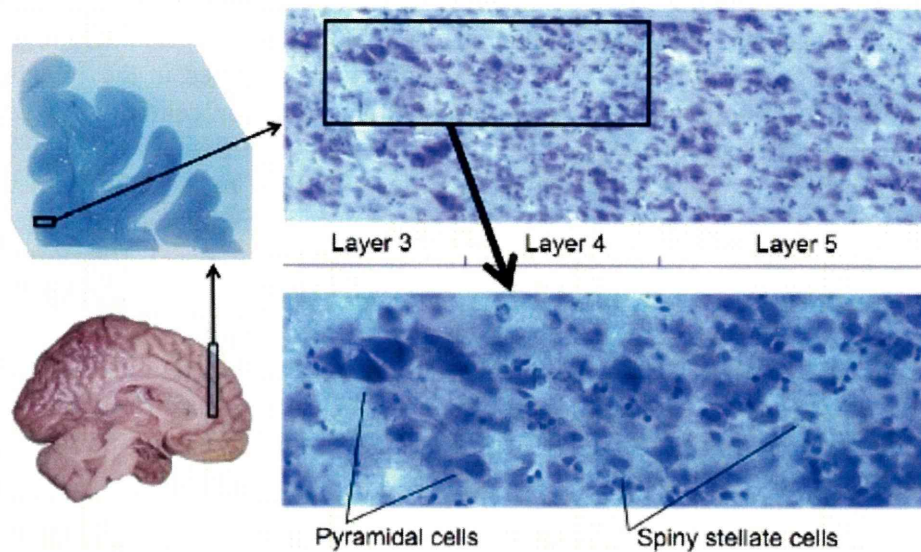


Fig.3 Cytoarchitecture in the histological brain atlas.

DISCUSSION

A S-W brain atlas (Schaltenbrand et al., 1977) combined with Tarailach's proportional grid in the stereotactic planning software (SurgiPlan™ and FrameLink™) is the most popularly available atlas for neurosurgeons. However, there has been always one simple question in Japan; is the atlas suitable for all human brains beyond

racers? East Asian has wider and more spherically shaped skull than Whites and Blacks in U.S. Army data (Rushton 2003). In addition, brain is abundant in morphological variation, such as interindividual variation (age, gender, disease, etc.) and intraindividual variation (asymmetry). Therefore, a simple scaling along three orthogonal axes is not enough to deform S-W atlas to correspond to individual brain image. To represent the averaged brain shape, it is important to get morphological data from multiple brain models but the classical method to construct human brain atlas requires a considerable time for dehydration procedures lasting weeks to months for large blocks, and also requires special instruments, environments, skills and human power.

The resolution of range images was almost equal or superior to that of the medical images acquired by the latest MR and CT imaging. The quality of the extracted model depends strongly on threshold setting and accuracy in extracting the organ from the images. On the other hand, our surface model includes no data of subcortical structures such as thalamus, putamen and red nucleus, which MR imaging can clearly visualize. Therefore, the surface data should be used only to validate an accuracy of co-registration of histological slices and blocks or reconstructed 3D models in our method.

So far, the most of histological sections of human brain had been made by slicing frozen blocks with a large microtome (Schaltenbrand et al., 1977), (Mai et al., 1997), (Yelnik et al., 2007) and a few used a formalin-fixation (Morel et al., 1997), (Chakravarty et al., 2006). Deformation is a major problem to be overcome in constructing stereotactic brain atlas at various stages from human hemisphere (macroscopic) to histological section (microscopic). Fresh human brain immediately extracted after death is soft enough to be easily deformed by gravity and freezing human hemisphere is not appropriate to preserve a histological quality, such as cytoarchitecture. In our method, the brain was taken from the cranium of cadaver after a long-term formalin fixation *in situ*; therefore, almost no deformation was considered during brain extraction. Brain cutting after embedding brain in agar and slicing brain blocks with microslicer after embedding in gelatin successfully preserved both the macroscopic and microscopic qualities of histology. Using this method, the stereotactic human brain atlas is now under construction using a Japanese brain. This atlas will achieve 3D consistency, however, it consists of one hemisphere of Japanese male.

CONCLUSION

We have applied a digital graphic technique and blade-oscillation microslicer to the construction of stereotactic histological brain atlas of human. Our method achieved the spatial consistency and the successful preservation of cytoarchitecture from whole brain to a microscopic level. The stereotactic brain atlas for the Japanese is now being constructed in this method.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was partly supported by Kyushu University Interdisciplinary Program in Education and Projects in Research Development, Suzuki Memorial Foundation, and Grant-in-Aid for Scientific Research (C) JSPS Kakenhi (21591873), Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas “Computational Anatomy for Computer-aided Diagnosis and Therapy: Frontiers of Medical Image Sciences” MEXT (22103510), and Grant-in-Aid from Ministry of Health, Labour and Welfare (201024171A), Japan.

REFERENCES

- Chakravarty, M. M., and Bertrand, G. (2006), The creation of a brain atlas for image guided neurosurgery using serial histological data. *NeuroImage* 2006, 30: 359-376.
- Mai, J. K., Assheuer, J., and Paxinos, G. (1997), *Atlas of the Human Brain*. Academic Press, San Diego.
- Morel, A., Magnin, M., and Jeanmonod, D. (1997), Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *J Comp Neurol* 387: 588–630.
- Morooka, K., and Nagahashi, H. (2006), A method for integrating range images with different resolutions for 3-D model construction, 2006 IEEE International Conference on Robotics and Automation, 2006, 3070-3075.
- Morooka, K., Fukuda, T., Miyagi, Y., Hayami, T., Okamoto, T., and Chen, X. (2008), 3D Human brain modeling for constructing Japanese brain database. Fourth International Workshop on Medical Imaging and Augmented Reality, 2008.
- Niemann, K., Naujokat, Ch., Pohl, G., Wollner, C., and van Keyserlingk, D. (1994), Verification of the Schaltenbrand and Wahren stereotaxic atlas. *Acta Neurochir (Wien)* 129: 72-81.
- Niemann, K., and van Nieuwenhofen, I. (1999), One atlas - three anatomies: Relationships of the Schaltenbrand and Wahren microscopic data. *Acta Neurochir (Wien)* 141: 1025-1038.
- Niemann, K., Van den Boom, R., Haeselbarth, K., Afshar, F. (1999), A brainstem stereotactic atlas in a three-dimensional magnetic resonance imaging navigation system: first experiences with atlas-to-patient registration. *J Neurosurg* 90: 891–901.
- Nowinski, W. L., Bryan, R. N., and Raghavan, R. (1997), *The electronic clinical brain atlas. Multiplanar Navigation of the Human Brain*. Thieme, New York.
- Rushton, J. P., and Rushton, E. W. (2003), Brain size, IQ, and racial-group differences: Evidence from musculoskeletal traits. *Intelligence* 31: 139–155.
- Schaltenbrand, G., and Wahren, W. (1977), *Atlas for stereotaxy of the human brain*. Thieme, Stuttgart.
- Talairach, J., and Tournoux, P. (1988), *Co-planner stereotactic atlas of the human brain*. Thieme, New York.
- Yelnik, J., Bardinet, E., Dormont, D., Malandain, G., Ourselin, S., Tandé, D., Karachi, C., Ayache, N., Cornu, P., and Agid, Y. (2007), A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage* 34: 618–638.

= 総 説 =

ジストニアの治療の最前線

平 孝 臣

要旨 ジストニアの外科治療は近年脳深部刺激の出現により長足の進歩をとげた。しかし、ジストニアは単一の疾患ではなく、局所から全身まで広い症候を呈し、発症年齢も小児から老年期まで様々であるので、ジストニアの外科治療として脳深部刺激だけを扱うのでは、この難問の解決にはいたらない。書痙や痙性斜頸などの局所ジストニアから、全身性までの多様な症状、二次性の病因など多くの要素を考慮しながら、どのように外科治療を選択するのかという姿勢が重要である。ここで紹介するジストニアの様々な外科治療の効果を考えた場合、多くのジストニアは少なくとも治療に関しては脳神経外科の疾患であるとも言える時代に入っている。

見出し語 ジストニア, 脳深部刺激, 視床核手術, 末梢神経遮断術, 髄腔内 baclofen

はじめに

ジストニア (dystonia) は中枢神経系の機能異常による不随意で持続的な筋収縮にかかわる運動障害の総称であり、姿勢異常や、全身あるいは身体の一部が捻れたり硬直したりするものである。ジストニアは決して単一の疾患群ではなく、表1に示すように大きく一次性 (原発性) と二次性 (続発性) に分類され、それぞれに多くの異なった病型や原因が含まれる。診断には、症状の常同性、感覚トリック、動作特異性、早期改善効果などに注意して診察、問診すれば困難はない。しかし、全身性ジストニアなど病態が進行した場合には感覚トリック、動作特異性、早期改善効果などが見られなくなる場合もあり注意を要する。ジストニアはまれな疾患と思われるが、Parkinson 病、本態性振戦について多い不随意運動疾患で、発症率は 10 万人あたり数十人とされ、プロの楽器奏者の 5% が動作特異性局所ジストニアで悩んでいるというデータもある。

近年ジストニアの治療には長足の進歩が見られている。これはボツリヌス毒素注射 (botulinum toxin ; BTX) による眼瞼けいれんや痙性斜頸の治療、脳深部刺激 (deep brain stimulation ; DBS) による全身性ジストニアの治療など、新しい治療法が導入され、かつては十分効果的な治療のなかったジストニアというものが治療可能になってきたためと考えられる。また、BTX や DBS における医療経済的波及効果も大きく関係している。しかし、ジストニアは上述したように症候

的に幅が広く、BTX や DBS だけでは対処困難な場合も少なくない。本稿では様々な病型のジストニアに対する外科治療の経験に基づいて対ジストニア治療を紹介したい。紙面の関係ですべての参考文献を記載できないが、キーワードで検索すれば多くの論文や情報が得られると思うので、参照していただければと思う。

I 歴史的背景

ジストニアは全身性の捻転症状を呈する疾患として、Oppenheim が 1911 年に *dystonia musculorum deformans* (DMD) という言葉で、おそらく現在の遺伝性 DYT1 ジストニアについて記載したのが始まりである。これは疾患名としてのジストニアであるが、書痙などの上肢の動作特異性局所ジストニアや頸部ジストニアとしての痙性斜頸が、ジストニアであるという考えに至る過程には長い道のりがあり、これらを含めて様々な症状としてのジストニアという概念が確立されたのは、1980 年代以降と言っても過言ではない。ただし、痙性斜頸についてはギリシャ時代から記載され、多種類の外科的治療が行われてきたし、書痙に関しては 1800 年代に Bell が記載してから Duchenne などにより Faradic treatment という電気刺激治療なども試みられてきたという背景がある。

1960 年代になり機能的定位脳手術が広く不随意運動疾患に対して行われるようになると、DMD を中心に淡蒼球や視床の破壊術が数多く行われるようになった。しかし、その効果は一定せず、両側性の症状に対して両側の視床核破壊術を行うと重篤な副作用が生じることから、1980 年頃までにはほとんど行われなくなった。1993 年に Laitinen が Parkinson 病の諸症状が淡蒼球内節 (globus pallidus interna ; GPi) の凝固術で劇的に改善することを見いだした。特に Parkinson 病にともなう dyskinesia や dystonia に有効であったことから、1990 年代後半から一次性全身性ジストニアに対しても GPi の凝固術

東京女子医科大学脳神経外科

連絡先 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

東京女子医科大学脳神経外科 (平 孝臣)

E-mail: ttaira (a) nij.twmu.ac.jp

(受付日: 2010. 10. 23)

表1 ジストニアの種類

一次性ジストニア	Triosephosphate isomerase def
若年発症	Vitamin E deficiency
DYT1 generalized dystonia	Biopterin deficiency
Non-DYT1 generalized dystonia	Sphingolipidoses
Paroxysmal dystonia & dyskinesias	Niemann-Pick disease
Dopa-responsive dystonia	Ceroid lipofuscinosis
Myoclonic dystonia	Homocystinuria
Rapid-onset dystonia-parkinsonism	Hartnup disease
X-linked dystonia-parkinsonism	Methylmalonic aciduria
成人発症	Tyrosinaemia
Blepharospasm	Lesch-Nyhan syndrome
Cervical dystonia	Rett's syndrome
Embouchure dystonia	Pelizaeus-Merzbacher disease
Oromandibular dystonia	Dystonia-deafness syndrome
Laryngeal dystonia	MERRF
Hand dystonia (writer's cramp)	MELAS Leber's disease
二次性ジストニア	Leigh's syndrome
Medications, trauma, toxins, infections	Neuroacanthocytosis
Stroke	Intranuclear inclusion disease
Perinatal cerebral injury	Haemochromatosis
Viral encephalitis	Progressive supranuclear palsy
SSPE	Multiple system atrophy
AIDS	Corticobasal degeneration
Creutzfeldt-Jakob disease	Dentatorubropallidolusian atrophy
Kernicterus	Glutaric academia
Huntington's disease	Methylmalonic academia
Parkinson's disease	Homocystinuria
Spinocerebellar ataxias	Metachromatic leukodystrophy
HARP syndrome	Neuronal ceroid lipofuscinosis
Familial frontotemporal dementias	Primary antiphospholipid antibody
Familial basal ganglia calcifications	Gangliosidoses
Wilson's disease	Hallervorden-Spatz disease
Juvenile parkinsonism	Multiple sclerosis
Ataxia-telangiectasia	Atlantoaxial subluxation

(太字は筆者が外科治療の経験のあるもの)

(GPI pallidotomy)が行われるようになり、その有効性が確認された。一方で凝固術ではなく慢性刺激電極を用いたDBSは難治性疼痛の治療法として1970年代後半から行われていたが、Benabidらが振戦などの不随意運動の治療にも有用であることを1990年頃から見だしていた。このため2000年頃から調節性があり、両側同時手術が可能なDBS(図1)が、全身性ジストニアの治療としてGPI pallidotomyにとってかわることとなり、その後全身性ジストニアだけでなくMeige症候群、向精神薬の使用にともなう tardive dystonia、先天性代謝異常にともなうジストニアなど多くのジストニアに有効なことが示され、現在にいたっている。

II 淡蒼球内節脳深部刺激術 (GPI DBS)

GPI DBSの適応でもっともよいものは、遺伝性DYT1全身性ジストニアであるとされているが、本邦では比較的少ない。しかし、若年発症で一側の下肢から発症し、全身性に移行するような場合には、必ず本症を疑う必要があり、また、様々な不全型があることも忘れてはならない。筆者の施設では常にこの遺伝子診断ができるように体制を整えている。DYT1

全身性ジストニアと同様にGPI DBSが良い効果を示すもの(図2)には、成人発症の一次全身性あるいは分節性ジストニア、顔面や頸部の分節性ジストニアであるMeige症候群、複雑な不随意運動をともなう頸部ジストニア、ミオクローニックジストニアなどがあげられる。また、まれには嚥下障害や発語障害を呈する咽頭喉頭ジストニアに対しても奏功する場合がある。二次性ジストニアでは、鉄代謝異常に関連したpantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)あるいはHallervorden-Spatz症候群¹⁾、Lesch-Nyhan症候群²⁾などの代謝異常に関連したもの、向精神薬に関連した遅発性ジストニアなどは、運動症状としてのジストニアのコントロールには有用であるが、基礎疾患の程度と進行が予後を決定すると考えるのが適切である。一方で、脳性麻痺や脳血管障害などの脳の器質的、形態的異常をともなっている場合には、一般的にはGPI DBSの効果は少なく第一選択とはしない。適応の基本的考え方としては、現在ではGPI DBSは比較的低侵襲で重篤な副作用も少ないので、筋骨格系の器質的異常が出現するような段階まで外科治療をおくらせることなく、保存治療に固執しないで積極的に外科治療を考慮すべきである。

Ⅲ 頸部ジストニアに対する選択的末梢神経遮断術 (selective peripheral denervation ; SPD)

頸部ジストニアあるいは痙攣性斜頸ではまず BTX 治療が第一選択である。しかし、十分量かつ十分な期間の BTX 注射で満足のいく効果がない場合に、SPD を考慮する。この手術は BTX が化学的に異常収縮筋の神経遮断を目的とするのと同様に、外科的に神経遮断するものであり、有効かつ安全な治療としてヨーロッパ神経内科学会や英国のガイドラインにも明記されているものである³⁾⁴⁾。

SPD は一般的には副神経末梢の胸鎖乳突筋枝と脊髄神経後枝を硬膜外の末梢において C1-C6 まで遮断するもので、脊髄神経前肢の支配する上肢や肩などに影響をあたえず、後頸筋に対して選択的かつ広範囲の神経遮断が可能である(図3)。かつて行われていた硬膜内での脊髄神経前根遮断とはまったく異なるものとして認識しておく必要がある。すなわち、上位脊髄神経の神経根を硬膜内で遮断する場合には、C3-4 支配である横隔膜神経や C5-6 の上腕支配筋への影響を避けるために、C1-3 ないし C4 までの遮断しかできない。しかし、頸部ジストニアに關与する板状筋や半棘筋などの後頸部の筋群は C1-7 の後枝からの支配を受けているため、硬膜内アプローチでは効果が不十分となる。手術は腹臥位で後頸部正中の切開で、頭半棘筋と頸半棘筋との間から、脊髄神経後枝に達し、神経を電気刺激しながら切離していく。副神経の神経遮断は耳介後部の胸鎖乳突筋後縁で約 2 cm の皮膚切開から行う。

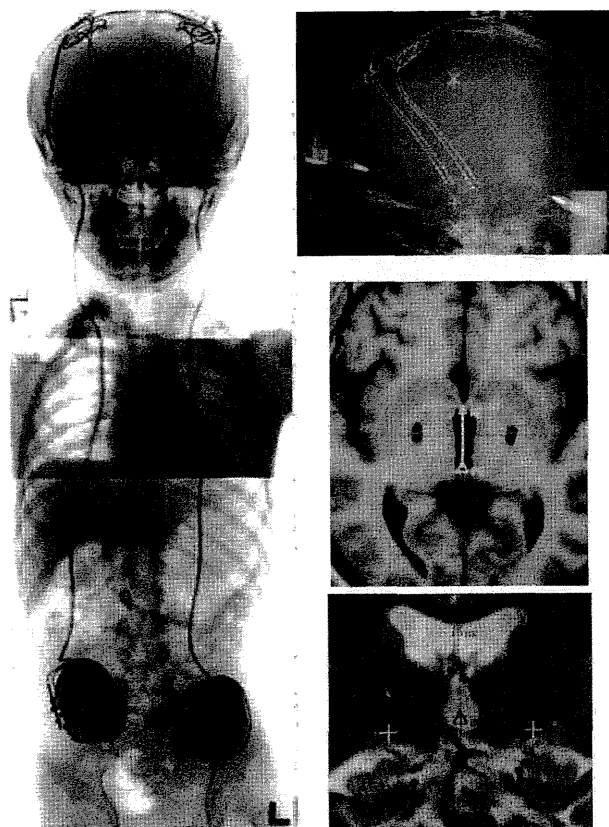


図1 淡蒼球内節脳深部刺激術の概要

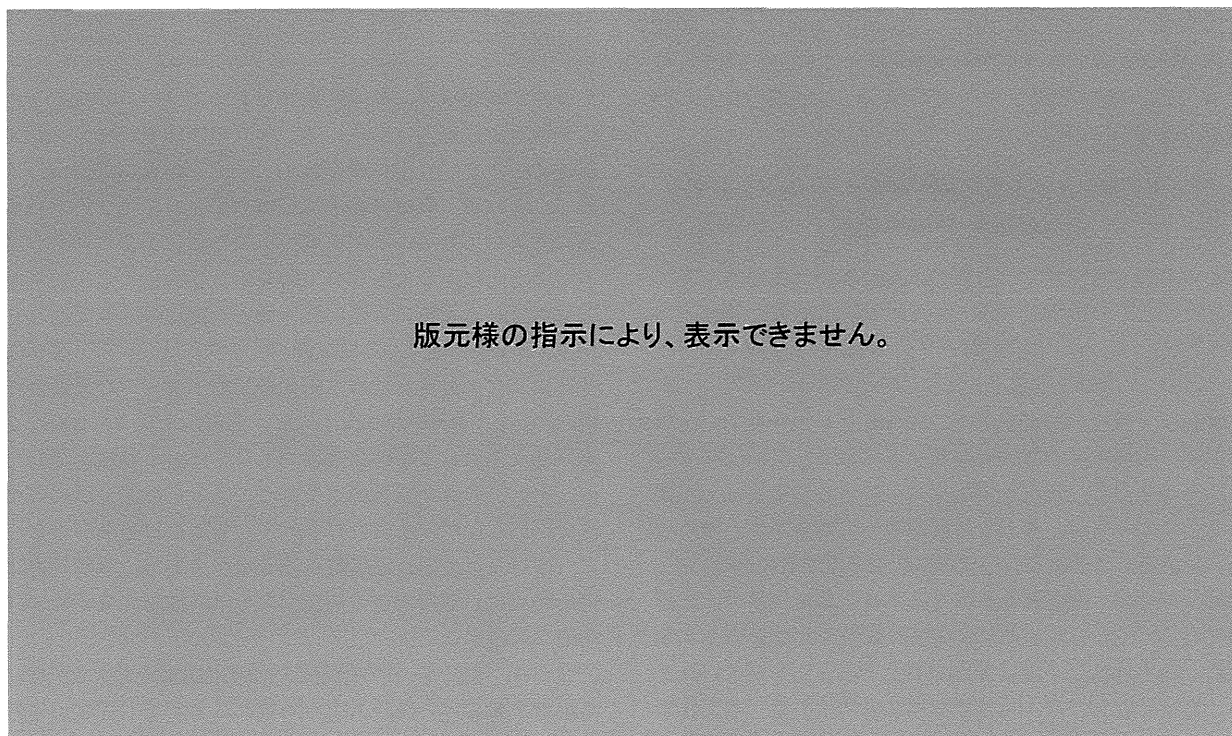


図2 淡蒼球内節脳深部刺激術の手術効果の例

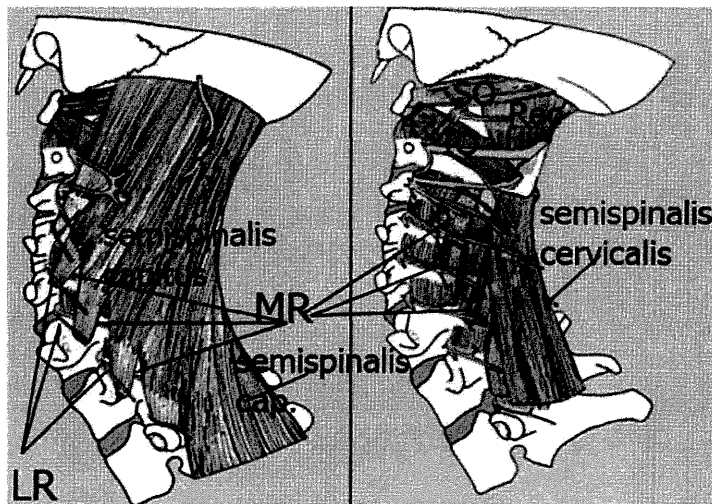


図3 頸部ジストニアに対する選択的末梢神経遮断術の神経遮断部位 (MR, LR) と術前 (左) 術後 (右) の例

版元様の指示により、
表示できません。

これら両者を含めて手術時間は3時間あまりで出血量も100 ml以下である。術後は翌日から頸部カラーなどを用いずに歩行可能である。SPDは歴史的にも国際的にも頸部ジストニアに対してもっとも多く行われている外科的治療であり、対症療法ではあるものの完治と呼べる状態になる場合も少なくない。ジストニアは一般に対症的に対処した場合でも、脳内機序が改善することがあり、末梢を含めた神経ループが発症に関与していることを示唆するものである。頸部ジストニアの中には広範に頸部筋の異常収縮が生じ、激しい不随意運動を呈する場合があります。このような場合には、やはり淡蒼球内節のGPI DBSが適応となる。また、Meige症候群のように頸部以外の症状がある分節性ジストニアの場合にもGPI DBSを選択する⁵⁾。しかし、頸部ジストニア全体からみた場合は、このような例は少数である^{6)~8)}。

Ⅳ 書痙を代表とする動作特異性局所ジストニアに対する定位的視床Vo核凝固術

書痙や楽器奏者クランプなどの上肢動作特異性局所ジストニア⁹⁾に対する選択的視床Vo核遮断術の効果に関しては2000年以前は数少ない症例報告¹⁰⁾¹¹⁾が散見されるのみであったが、この10年でほぼ確立されたといつてよい^{12)~15)}。しかし、現在でも多くの書痙患者が心因性として扱われている現状や、正中神経や尺骨神経の除圧などの整形外科的治療を受けている場合など、書痙を局所ジストニアとしてとらえ治療することについては、まだまだ医療者への啓蒙が不十分なのが実情である。このような症状は書痙や楽器奏者のみならず、理髪師、美容師、調理師などにもみられることが多い。楽器奏者では20人に1人と非常に高率にこのようなジストニアが生じ、職業的自然予後は極めて不良であることが知られている。書字に際してのみ出現する純粋書字振戦や、本態性振戦に関しては局所ジストニアと十分区別して議論する必要が

ある。本邦ではボツリヌス毒素による治療が書痙などの上肢への使用が認められておらず、現存する保存的治療の限界は患者自身がかもっともよく認識している。

書痙に代表される手の局所ジストニアは、同一の動作を繰り返すことによって、大脳運動野、淡蒼球、視床、大脳運動野という皮質基底核視床回路 (cortico-basal ganglia-thalamic loop) に促通経路が形成され、これがある動作によって発振してしまう結果、生じると考えると理解しやすい。やはり、皮質基底核視床回路での淡蒼球内節からの投射を受ける視床Vo核 (図4左) の凝固術が著効することを著者らは90例以上で経験して、最長で9年の経過観察で効果が持続している¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

手術に先立って、多くの患者はある動作以外ではまったく症状のない健康人であるので、本人や家族を交えてお互いが納得のいくまで説明をかさねる。これまで重篤な副作用は認めていないが、出血による片麻痺や生命の危険性などにも明確に言及しておく必要がある。このために手術に費やす以上の時間をかけることもまれではない。手術は完全に局所麻酔下で、MRIとCTによる計測を用いた定位脳手術で行う。手術はParkinson病などの定位脳手術と大差はないが、症状の変化を確実にとらえるために定位脳手術フレームの装着から手術の最後まで鎮静剤は使用しない。医療スタッフの会話によってリラックスして手術を受けてもらうという態度が重要である。手術自体は2時間程度であり、実際に症状を引起す動作を観察しながら手術を行うので、筆記具は当然のこと、ギターや琴などを手術室に持ち込む場合もある。術後の書字の例を図4に、楽器奏者の局所ジストニアに対する手術の風景を図5に示す。

ときに、視床Vo核の脳深部刺激と凝固術の選択が問題になる場合がある。一侧の上肢の局所ジストニア (書痙) や書字時のみの振戦 (書字振戦) の多くは、手の症状以外には神経

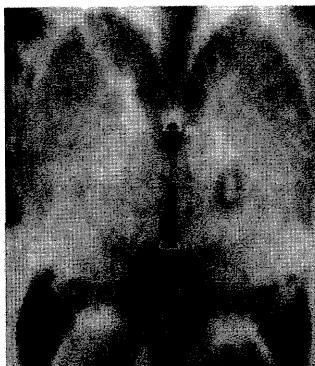
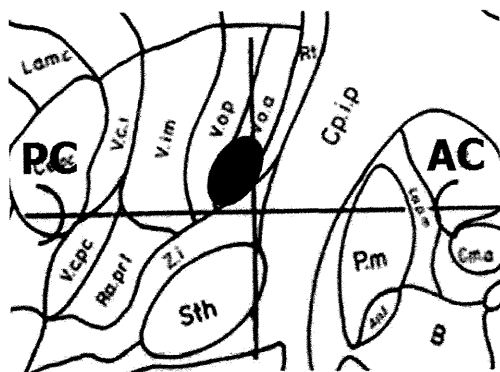


図4 書痙(局所上肢ジストニア)に対する視床 Vo 核凝固術の凝固巣(左上下)と手術効果の1例(右)

この度は病気を治して頂いて、本当に
 ありがとうございます。先生のおかげで
 こんな手紙を書けるようになりました。
 高校生の時からずっと悩み続け、試験
 のために何度も悔しい思いをしてきた事が
 嘘のようです。

これからは今まで諦めていた資格の勉強
 に励み、好きな仕事に就いて自分らしく
 生きていこうと思います。

先生に出会えて本当に良かったです。今後も
 ますますのご活躍をお祈りしています。

本当にありがとうございます。

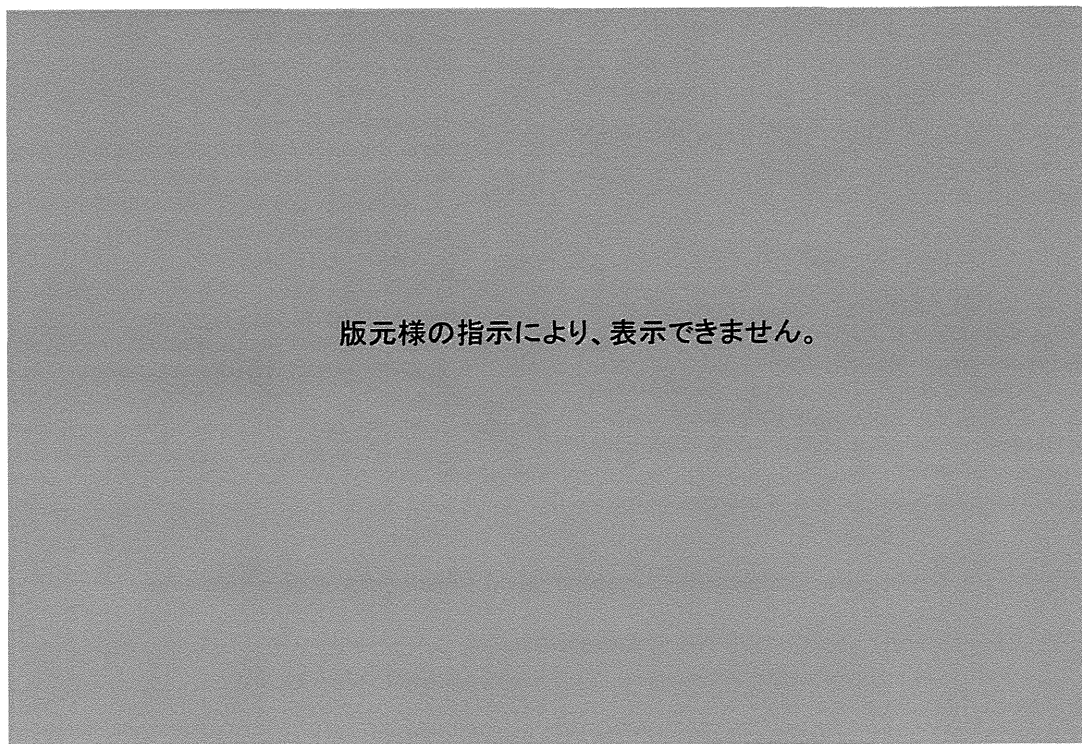


図5 書痙や楽器奏者の上肢局所ジストニアに対する手術風景

学的異常はなく、患者の多くが20歳代から30歳代で、職業
 もある。体内に機器を入れ、数年ごとに交換を要するという
 のは彼らにとって社会的ハンディにもつながる。また、動脈

硬化や高血圧といった問題が少なくなく、手術にともなう出
 血の可能性は高齢者よりも低い。万が一凝固術で軽度の麻痺
 が出現したとしても、高齢者よりも回復が期待できる。この