

図8 淡蒼球内節の広がり客観的に知るためのマーカー物質の探索。マウス線条体ニューロンが持つDARPP32が淡蒼球内節と外節において軸索終末として免疫反応性を示す。外節におけるEnk含有軸索終末の分布と内節に置けるSP含有軸索終末の分布がDARPP32陽性領域にほぼ一致する。

が、Enk陽性領域（緑色の境界線内部）で示される淡蒼球外節では、PVニューロンがほぼ全体に均等に分布していることがわかる。ところがSP陽性領域（青色の境界線内部）で示される淡蒼球内節（EPN）では、PVニューロンの不均一な分布が明らかであった。PVニューロンはEPNの中心部分にクラスター状に存在していたが、周辺部分では少数の細胞体しか確認できなかった。

しかしながら、EPNの中でPVニューロンに乏しい周辺領域は、元々ニューロンが存在していない場所にすぎない可能性もある。そこで隣接切片のNissl染色像を確認すると、この周辺領域にもニューロンの特徴を示す細胞が多数存在していた。

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

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。また各神経核の位

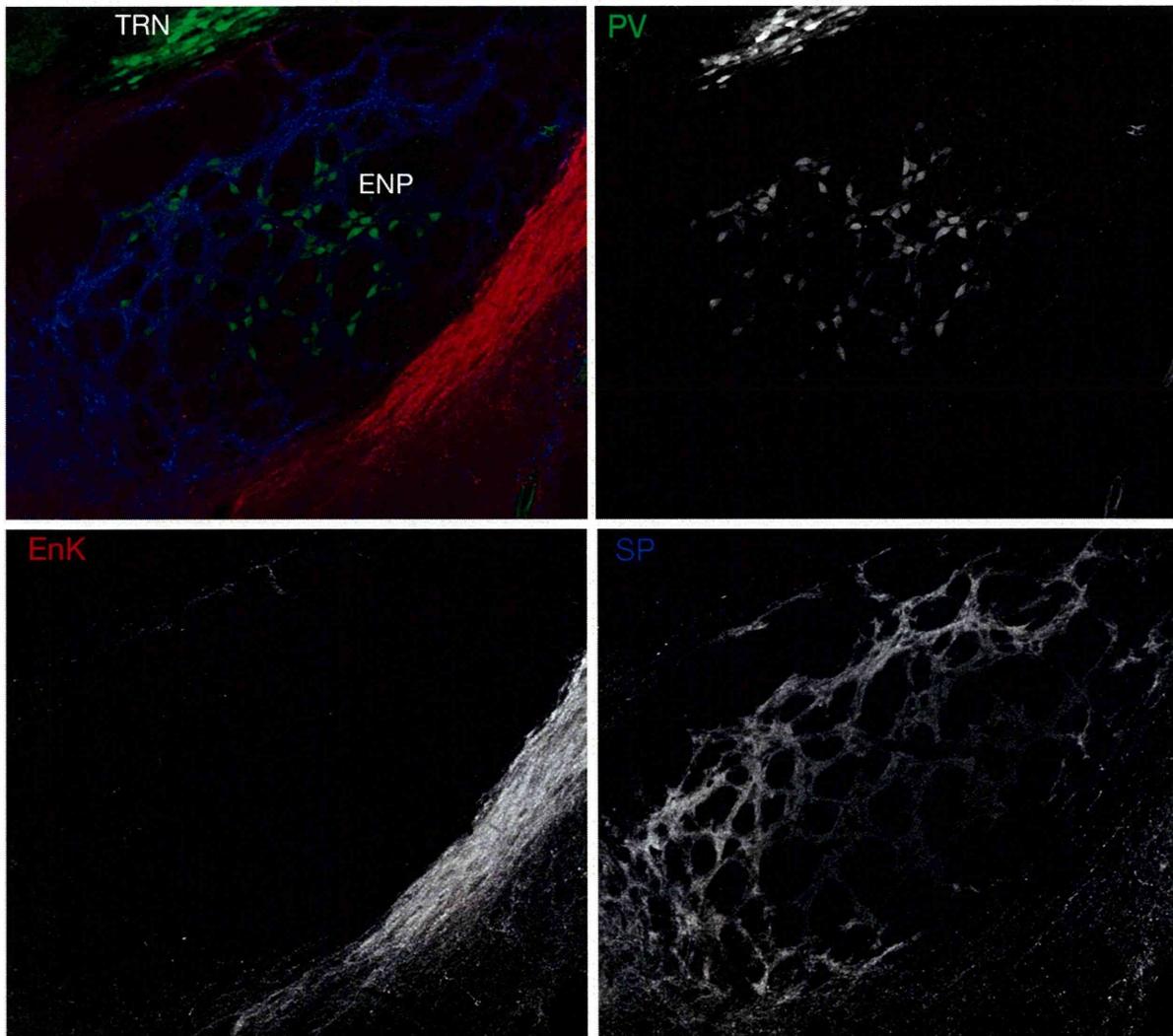


図9 マウス淡蒼球内節（ENP）内部の不均一性。PV陽性ニューロンは中心部にクラスター状に分布する。PVニューロンが乏しい周辺領域ではSPの染色性がむしろ高く、SP含有軸索終末を受けるPV陰性ニューロンの存在を示唆する。

置はShaltenbrandアトラスやPaxinosアトラスにおけるものと矛盾無く得られており、標準的なこれらのアトラスに匹敵する日本人脳デジタルデータベースの作成は確実なものとなった。

ジストニアの深部脳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。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。

初年度の研究では、Nissl染色による細胞構

築観察で、DBSの臨床で目印となる副内髄板を境界とする 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。そこで二年目は、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

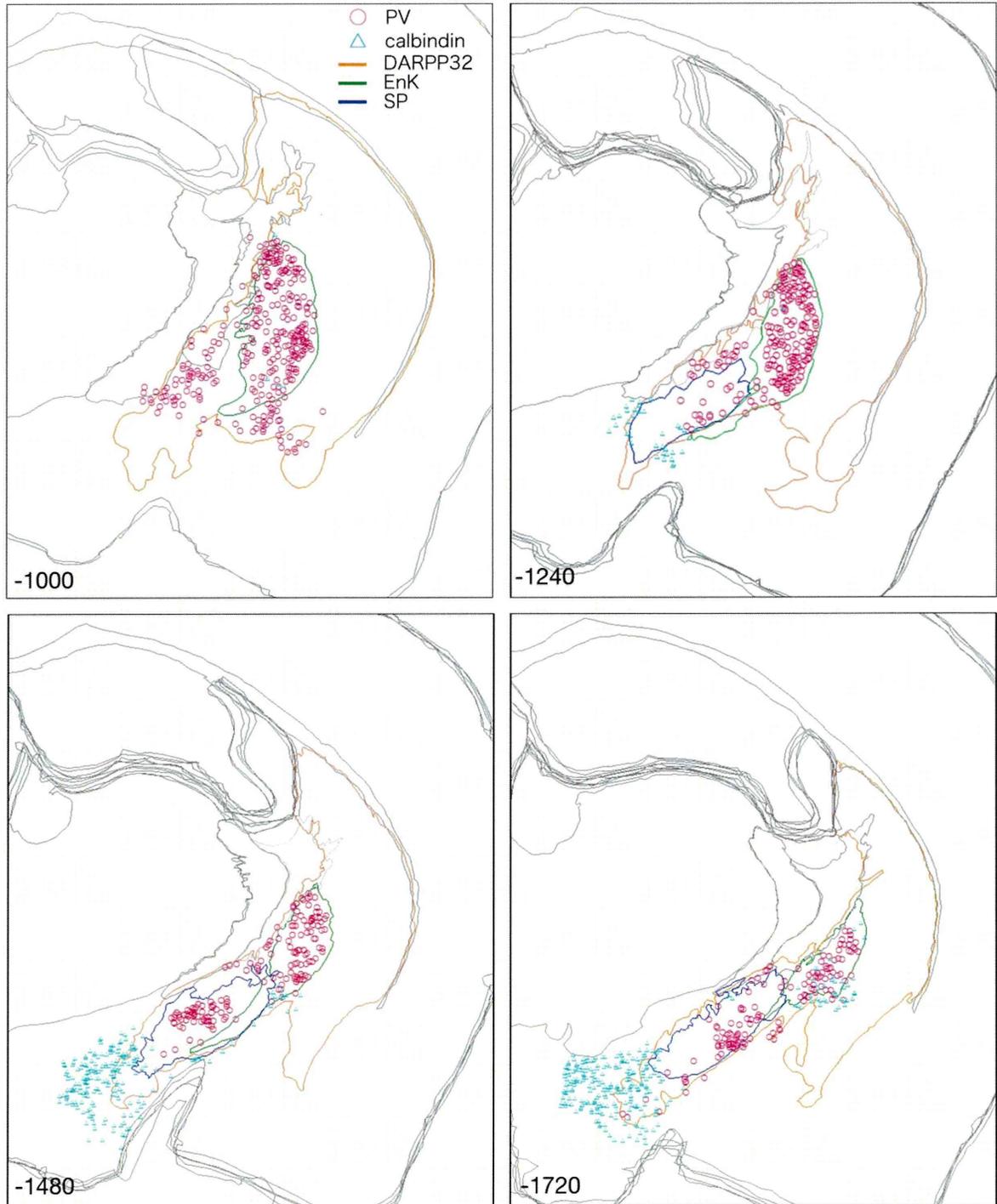


図10 マウス淡蒼球におけるPV陽性ニューロンの分布。数字は前交連から後方への距離をミクロン単位で示す。EnK陽性領域として同定できる淡蒼球外節ではPVニューロンがほぼ均等に分布している。一方SP陽性領域として同定できる淡蒼球内節 (entopeduncular nucleus) ではPVニューロンは主として中心領域にクラスター状に集積している。

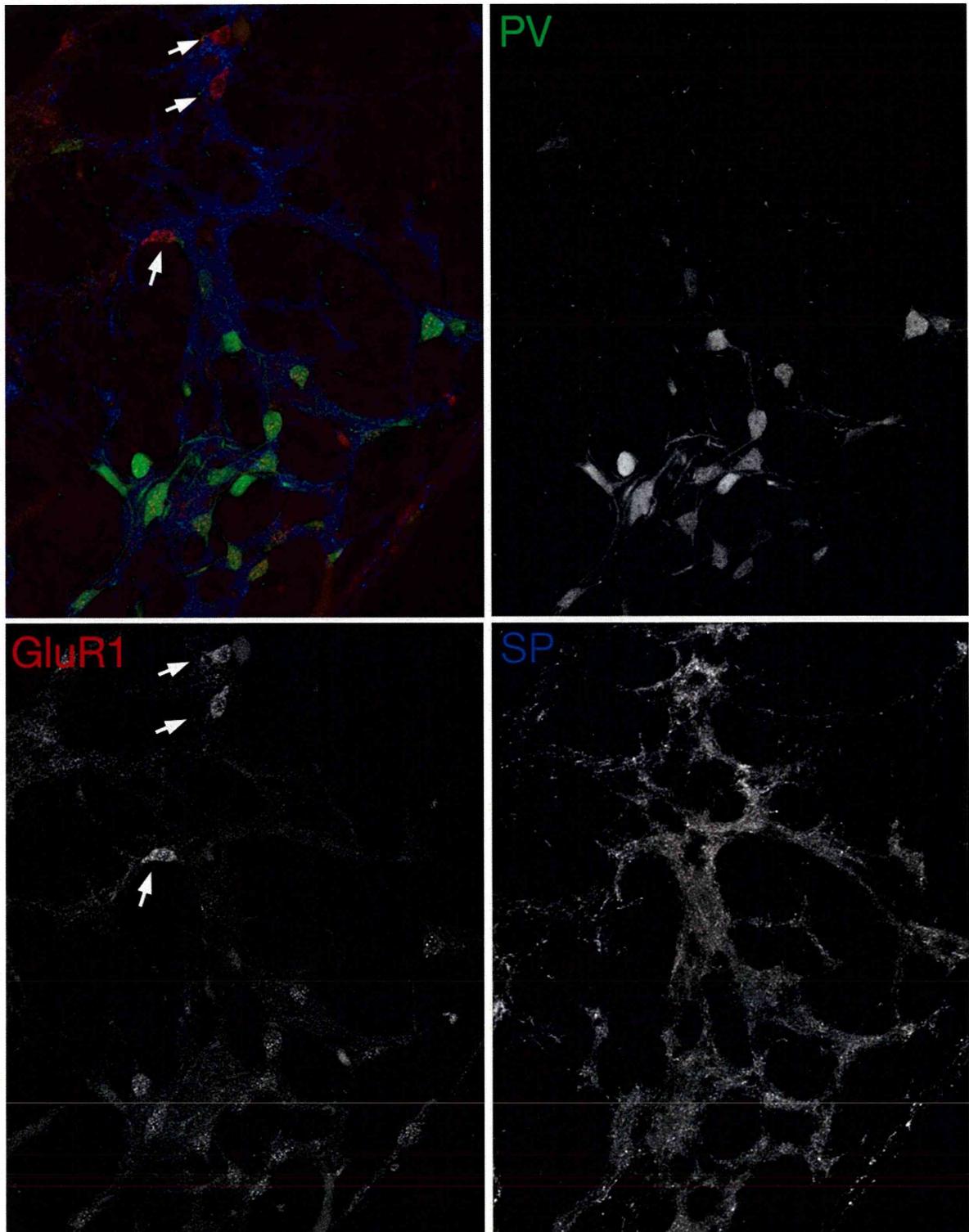


図11 マウス淡蒼球内節(EPN)に見いだされた二つの亜区域。中心部分ではPV陽性ニューロンがクラスター状に分布しているのに対し、周辺領域ではGluR1で同定されるPV陰性のニューロン（矢印）が存在している。後者の周囲にもEnk陽性の染色が認められ、線条体直接路ニューロンの投射を受ける淡蒼球内節に属していることが分かる。

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、EPN 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、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7)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、初年度に観察した副内随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

手術部位と治療成績との相関の解析に活用する。

E. 結論

日本人の脳の一側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、淡蒼球内節の精細な位置座標データが得られた。マウス脳の免疫組織化学の観察から、これまで均一と考えられていた内節内部に亜区域を見いだした。この結果をヒト脳組織に直ちに応用するために必要となる、ヒト脳組織での良好な免疫組織化学染色を得る方法論の確立を終了した。以上のように、ジストニア治療の前進の基盤となる形態学的研究において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

すべての研究内容が、他に例を見ない新しい内容であることと、ヒト脳組織という膨大な作業量を要する研究内容であることから、この2年間では発表には至っていないが、可及的速やかに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、実際行われているGPiの刺激部位が真に最適な刺激部位であるかはよくわかっていない。またその刺激部位を決定する方法も施設によって一定ではない。本研究では淡蒼球内に設置した2本の電極での臨床効果の差異、視索を基準にしたターゲットと内包との位置関係などを検討し、ジストニアにおけるGPi DBSに関しての至適刺激部位に関して検討した。

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、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。またこれらの電極の3mm前方に設置した電極で臨床効果を検討した。

C. 研究結果

7例の患者で、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。

10例のジストニア患者のうち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

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。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。Coubesらは視索などとの関係を見直し、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。今後このような方法と、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。また、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

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

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, 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

両側淡蒼球内節刺激療法(GPi-DBS)は、長期的にみても一次性ジストニアに対する有効な治療法であった。ただし、口部の症状、発語／嚥下障害に関しては効果が不十分なことが多く、さらにこれらの症状は長期予後が不良であることを予測する唯一の要因であった。また効果は徐々に出現してくるため、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。

A. 研究目的

ジストニアに対してGPi-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、効果の発現パターンや長期予後の予測因子などについては、まだ明らかになっていない。

我々の施設では1998年以来ジストニア症例に対しDBSを施行している。70例に対してはGPi-DBSを、5例に対してはVo/Vim-DBSを行っている。今回、5年以上継続的に神経学的所見の観察が可能であった一次性ジストニア症例を対象に、DBSの長期効果ならびに効果予測因子について検討を行った。

B. 研究方法

当院にてDBSを施行し5年以上のfollow-upが可能であった一次性ジストニアは14例であった。9例は全身性もしくは分節性ジストニアの症例でGPi-DBSを施行した。5例は上肢局所性ジストニアで視床Vo/Vim-DBSを施行した。今回の検討では、全身性もしくは分節性ジストニアで両側GPi-DBSを施行した9症例について検討を行った。

神経学的評価はBMFDRSを主体に行った。評価は術前、術直後、術後6ヶ月、術後1年、その後は1年ごとに行っている。Follow-up期間は 89.2 ± 26.6 カ月で最長は152ヶ月であった。手術時の年齢は 40.44 ± 15.07 歳、罹病期間は 16.77 ± 14.17 年であった。術前のBMFDRS movement scaleは 47.94 ± 17.19 、disability scaleは 13.78 ± 4.97 、total scaleは 61.72 ± 20.45 であった。

これらの症例を基に、

- ① 長期的な改善率(身体部位ごと)
- ② 効果発現のパターン
- ③ 長期予後を予測する因子について検討した。

(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家族に対し行い、紙面による承諾を得ている。

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. 結果

BMFDRS totalの結果では、術後の改善率は長期的にも良好であった。統計処理に用いたのは、術後5年目までのfollow-upが可能であった症例群で、症例数は一律9例である。術後約6カ月の間には比較的急速な改善が得られ、その後も緩徐な改善がみられる傾向があった。統計学的には、3ヶ月目ですでに有意な改善が得られた (repeated measure ANOVA: $p < 0.01$)。その後も有意な改善は維持され、術後3年～4年目にかけてもわずかずつながら、さらに改善率は高くなる傾向が捉えられた。

Movement scaleの結果もtotal scaleとほぼ

同様であった。Disability scaleの結果はtotal scaleやmovement scaleと異なり、効果がやや遅れて出現する傾向がみられ、統計学的に有意な改善が認められるようになるのは1年目以降であった(repeated measure ANOVA: $p < 0.01$)。しかし、その後は他のscaleと同様に4年目以降もわずかずつながら改善率の上昇が続いた。

また、体部位ごとにも経時的なUDRSの改善率を検討した。四肢の症状については、非常に早期から高度な改善が認められた。体幹に関するscaleもほぼ同様であったが、個々の症例でみると個体差が比較的大きいようであった。特に、体幹主体のcamptocormiaといわれる前傾姿勢をとる腹部ジストニアでは、早期より高度な改善がみられた。

これに比較して頸部のscaleは、四肢や体幹に比べ改善が不良であった。また頸部のscaleでは、有意な改善率がみられるようになる時期も四肢、体幹に比べ遅い傾向にあった。さらにmouth、とspeech/swallowingのscaleを合わせてmouth/speech/swallowingとして解析したが、このscaleに関しては有意な改善が認められなかった。これは、今回検討した体部位ごとのscaleで唯一有意な改善が検出できない部位であった。

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) 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

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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) 深谷 親、渡辺 充、森下登史、角光一郎、大高稔晴、大淵敏樹、四條克倫、小林一太、大島秀規、深谷 親、山本隆充、片山容一：(シンポジウム) DBS 電極留置術へのFrameless with multi-tract microrecording system の導入. 第 49 回日本定位・機能神経外科学会、大阪、2010.1
- 2) 深谷 親、渡辺 充、角光一郎、大淵俊樹、大高稔晴、小林一太、大島秀規、山本隆充、片山容一：(シンポジウム) フレームレスシステムとベンガン法を用いた DBS 電極留置術. 第 24 回日本ニューロモデュレーション学会、東京、2010.5
- 3) 深谷 親、山本隆充、片山容一：(第 25 回生体・生理工学シンポジウム) 脳深部刺激による不随意運動の治療。計測自動制御学会 2010、岡山、2010.9
- 4) 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
- 5) 深谷 親: (講演会) 脳深部刺激療法の実際ーパーキンソン病を中心にー. 杏林大学神経内科勉強会, 東京, 2010.2
- 6) 深谷 親: (講演) パーキンソン病に対する脳深部刺激療法の問題と展望ー手術適応と術後調整ー. ベーリンガーTL meeting, 東京, 2010.11
- 7) 深谷 親: (講演) 脳深部刺激療法の実際ーパーキンソン病を中心にー. 秋田県立脳血管センター講演会, 秋田, 2010.12
- 8) 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (教育セミナー) 視床下核刺激療法 (STN-DBS) -手術手技の実際ー, 第 39 回日本定位・機能神経外科学会, 大阪, 2010.1
- 9) 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gres, 横浜, 2010.5
- 10) 深谷 親: (ランチョンセミナー) 脊髄刺激療法の適応とシステム. 第 39 回日本慢性疼痛学会, 東京, 2010.2
- 11) 深谷 親: (座談会) パーキンソン病治療の変遷ー内科治療と外科治療の融合ー. グラクソ パーキンソン病座談会, 東京, 2010.3
- 12) 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (ハンズオンセミナー) 脳深部刺激療法. 第 30 回脳神経外科コンgres, 横浜, 2010.5
- 13) 深谷 親: (教育講演) 脳深部刺激療法の臨床と応用. ニューロモデレーション学会立会業者向け講演会, 東京, 2010.5
- 14) 深谷 親, 山本隆充, 片山容一: (教育講演) 脳神経外科術中マッピング・モニタリングの基本. 第 13 回日本病院脳神経外科学会, 釧路, 2010.7
- 15) 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (研究会講師) 意識障害の評価と治療: 特に Neuromodulation 療法について. 玉川大学脳科学研究所「脳科学リテラシー」部門 第 8 回研究会, 東京, 2010.10
- 16) 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (招待演者) DBS 後の薬物療法と刺激調整について-日本大学の実験ー. 第一回脳神経外科医のための PD 薬物療法フォーラム, 東京, 2010.11
- 17) 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (招待演者) パーキンソン病 20 年治療-DBS: adaptation and post therapyー. パーキンソン病 20 年を見据えた治療研究会, 東京, 2010.11
- 18) 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (特別講演) パーキンソン病に対する脳深部刺激療法の実際ーとくに STN-DBS を中心にー. 第 11 回北海道機能神経外科学研究会, 札幌, 2010.12
- 19) 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
- 20) Kano T, Shimoda K, Watanabe M, Morishita T, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, et al: Dorso-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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) (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

- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 深谷 親 (講演) パーキンソン病に対する脳深部刺激療法ーその適応と実際ー. 第 6 回城西北 PD フォーラム, 東京, 2011.7.21
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 深谷 親 (講演) 脳深部刺激療法の実際ーパーキンソン病を中心にー. Neurostudy by the side of Sanshiro Pond, 東京, 2011.9.28
- 36) 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
- 37) 深谷 親 (講演) パーキンソン病に対する脳深部刺激療法ーその実際と問題点ー. 京滋神経変性疾患研究会, 京都, 2011.10.20
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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

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 22-23 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22-23年度の症例

1) 53歳 男性

原因不明の特発性ジストニアで全身性で

ある。ジストニア性振戦を主症状としたが、左側上下肢は拘縮傾向になり、右上肢と体幹の不随意運動を主徴とした。

2) 35歳 女性

うつ病、解離性同一性障害の既往をもつ全身性ジストニアである。遅発性ジストニアか、特発性かは判断が困難であった。

3) 17歳 女性

統合失調症の既往あり。右のみに生じる激しい発作性のジストニア運動である。意識を失うことはなく、てんかん発作とは鑑別される。Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia (PNKD)と診断した。

4) 35歳 男性

統合失調症を基礎疾患にもつ。頸部と顔面のジストニアである。特発性と考えても矛盾ないが、遅発性ジストニアの可能性もある。

5) 74歳 男性

頸椎症術後の既往があるが、特発性頸部ジストニア(CD)である。

6) 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。

7) 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。

8) 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。

9) 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。

片側症状を呈した症例1と3は反対側側のGPi-DBSを施行したが、他の7例は両側手術を行った。手術による神経学症状の悪化などの合併症なし。症例6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5および8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、術前平均19.5, 21.0および6.1であったが、術後それぞれ8.0,

10.0および0に低下し、その改善率はそれぞれ57.5, 50.9および100%であった。他の7例は、BFMスコアにより評価した。BFMスコアの平均は術前36.4点から術後1ヶ月(症例6は術後14日)で13.0点に改善した(64.5%改善)。症例6を除き、その効果は最終評価時にも持続している。

③刺激電極

CDの症例は2例(症例5および8)とも、最も腹側のcontact 0が使用され、さらにcontact 1が追加されていた。ただし、副作用(錐体路症状)のため、症例8の右側のみcontact 1の追加がなかった。他の7例も同様に多くは、contact 0と1のdouble contactsがほとんどであった。ただし、やはり効果と副作用のバランスにより、症例1(左のみの片側刺激)はcontact 1単独、症例2の右側は、contact 1と2による刺激であった。

④刺激条件

すべての電極の平均で表すと、

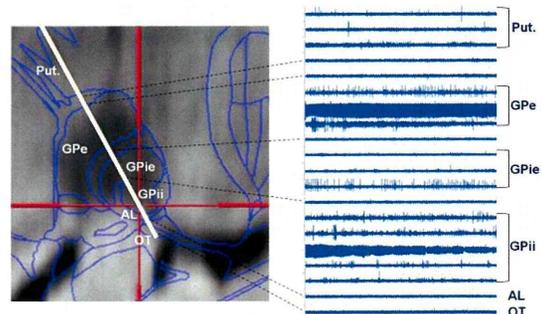
	右	左
パルス幅:	450.0±0.0μ秒	450.0±0.0μ秒
頻度:	101.4.0±35.8Hz	115.6±28.7Hz
刺激電圧:	2.0±0.5V	1.9±0.6V

であった。

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

下図は、症例3の術中電気生理学所見(左)である。左はFramLinkシステムにより3D-FLAIR画像とSchaltenbrand-Wahrenの脳アトラスをsuperimposeした画像で、淡蒼球内節のhypo-intensity areaがアトラスと良く一致している。白線は電極の刺入路である。



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る。(AL: レンズ核ワナ、GPe: 淡蒼球外節、GPi: 淡蒼球内節、GPie: 淡蒼球内節外側部、GPii: 淡蒼球内節内側部、OT: 視索、Put: 被殻)

D. 考察

この研究で、経験した症例は、脊髄小脳変性症、統合失調症、頸椎症、広汎性発達障害などを基礎疾患にもつ患者がほとんどであった。症例1、4、および5は特発性と考えられたが、他の症例は、抗精神病薬の副作用としての、遅発性ジストニア、または神経変性疾患に続発するもので、二次性ジストニアと考えられた。遅発性ジストニアはGPi-DBSのよい適応とされるが、精神疾患を基礎にもつため、心因性運動障害 (psychogenic movement disorders)との鑑別が重要である。二次性ジストニアは一般に、一次性に比べて、GPi-DBSへの反応が悪いとされる。今回の症例はほとんどが二次性ジストニアであったが、60%程度のスコア改善率を認め、ADLやQOL改善に有意な効果を示したと考えられる。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。今回の研究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が追加された例が大多数であった。しかし錐体路症状の副作用と効果により、contactの数や位置が、少数例で異なっていた。

熊本大学のGPi-DBSは長いパルス幅、即ち210 μ 秒あるいは450 μ 秒を用いることが多く、研究期間に経験した9例は全例、450 μ 秒が選択されていた。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、実際は電圧上限が低くなるため、パーキンソン病に用いられる90 μ 秒の条件に比べて、大きな差異はない。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6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、二次性ジストニアの場合、原疾患の予後や内在するリスクも併せて考慮すべきことが示唆された。

E. 結論

GPi-DBSは一次性のみでなく、薬剤副作用や神経変性疾患に続発する二次性ジストニアに対しても、安全で有効な治療法である。適応決定に際しては、心因性運動異常症との鑑別 (あるいは心因性要素の程度の見極め) や原疾患に内在するリスクや、そ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。刺激条件に関して、今回の研究では、腹側のcontact (0あるいは1)を用いた長い刺激幅(450 μ 秒)による高頻度刺激(60-130Hz)が有効であったが、文献上異なる意見もあり、今後の検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamasaki K, Yamada K, Hamasaki T, Kuratsu J: GPi-pallidal stimulation to treat generalized dystonia in Cockayne syndrome. *Mov Disord* 25:656-658, 2010
- 2) Hamasaki T, Yamada K, Hirai T, Kuratsu J: A positive correlation between fractional white matter volume and the response of Parkinson disease patients to subthalamic stimulation. *Acta Neurochir* 152:997-1006, 2010
- 3) Yamada K, Shiraishi S, Hamasaki T, Kuratsu J: Cardiac 123I-MIBG scintigraphy as an outcome-predicting tool for subthalamic nucleus stimulation. *Acta Neurochir* 152: 2063-2068, 2010

- 4) Yamada K, Sakurama T, Soyama N, Kuratsu J: GPI-pallidal stimulation for Lance-Adams syndrome. *Neurology* 76: 1270- 1272, 2011
- 5) 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① *脳神経外科速報* 20:1405-1411, 2011
- 6) 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、白石慎哉、等 泰之、浜崎 禎、倉津純一: 心筋 123I-MIBG シンチグラフィはパーキンソン病における視床下核刺激術の治療効果を予測する. 第 49 回日本定位・機能神経外科学会 2010.1.22-23 (大阪)
- 2) 櫻間智孝、山田和慶、曾山直宏、等 泰之、高島大輝、倉津純一: 虚血後ミオクロノス(Lance-Adams 症候群)に対する淡蒼球内節刺激術. 第 49 回日本定位・機能神経外科学会 2010.1.22-23 (大阪)
- 3) 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18回九州・山口機能神経外科セミナー 2010.8.21-22 (福岡)
- 4) 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69回日本脳神経外科学会総会 2010.10.27-29 (福岡)
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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：

一次性遺伝性ジストニアに対する淡蒼球脳深部刺激療法の効果について検討した。

A. 研究目的

淡蒼球内節脳深部刺激療法(pallidal DBS)はジストニア症状の改善に有効であることが報告されている。当院で施行したジストニア患者の中、一次性ジストニアに対するpallidal DBSの効果について検討した。

B. 研究方法

当院において2001年から2011年の10年間にジストニアに対するpallidal DBSを施行した患者の中、二次性ジストニア、fixed dystonia、神経変性疾患を除く、一次性ジストニア28患者のpallidal DBS後の症状改善について検討した。一次性ジストニア28患者の内訳は次の様であった。性別：男/女14/14、手術時平均年齢28.1(15.7)才、平均罹病期間11.4(8.7)年であった。患者を、a群：遺伝性一次性ジストニア13患者、b群：小児期発症7患者、c群成人発症8患者の3群にわけた。

C. 研究結果

①各群の特性：a群には11例のDYT1、2例のnon-DYT1が含まれ、13例中12例が全身性ジストニア、1例が局所性ジストニアであった。b群7例は全例が全身性ジストニアで、1例は聴覚障害、3例は構音障害を伴った。c

群8例中6例は全身性ジストニア、2例は分節性ジストニアであった。

②臨床効果：DYT1を含む遺伝性一次性ジストニアを主体とするa群の臨床効果は程度の差はあるがいずれもpallidal DBSでジストニア症状が改善した。遺伝歴を有しないb群はいずれも小児期発症かつ全身性ジストニアで、聴力障害、構音障害を合併する例でその効果がやや劣るものの全般的にpallidal DBSでジストニア症状は改善した。DYT1例に劣らない改善効果が得られた例もあった。c群は30-50才台発症の全身性あるいは分節性ジストニアで、全身性ジストニアの改善効果が分節性ジストニアより優れていた。

D. 考察

Pallidal DBSによる改善効果は全身性遺伝性ジストニア例で最も高かった。成人発症例中全身性ジストニア例では社会的活動に復帰できた例もあった。分節性ジストニア、特に頸部ジストニアが中心の例では改善が得られるまでに時間を要した。

E. 結論：

Pallidal DBSが最も有効性が高いのは遺伝性であるが、その他の一次性ジストニアの治療にも有効である。

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22年度研究成果の刊行に関する一覧表

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
宮城 靖, 福田孝一, 諸岡健一 他	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)	82-83	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	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)	82-83	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.	Neuroscience Research	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	1	136-139	2011
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.	Stereotactic and Functional Neurosurgery	88	259-263	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.	Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)	50	257-259	2010
Hamasaki K, Yamada K, Hamasaki T, Kuratsu J	GPI-pallidal stimulation to treat generalized dystonia in Cockayne syndrome	Movement Disorders	25	656-658	2010
Hamasaki K, Yamada K, Hirai T, Kuratsu J	A positive correlation between fractional white matter volume and the response of Parkinson disease patients to subthalamic stimulation	Acta Neurochirurgica	152	997-1006	2010
Yamada K, Shiraishi S, Hamasaki T, Kuratsu J	Cardiac 123I-MIBG scintigraphy as an outcome-predicting tool for subthalamic nucleus stimulation	Acta Neurochirurgica	152	2063-2068	2010
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①	脳神経外科速報	20	1405-1411	2010
川崎 隆、辛 正廣、谷口 真、高橋 宏、横地房子、沖山亮一、浜田生馬、海津敬倫、石塚典生、塩川芳昭	ヒト脚橋被蓋核の解剖学的検討: PPN-DBS は可能か?	機能的脳神経外科	49	152-156	2010