

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 1日現在

機関番号：74314

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591625

 研究課題名（和文） 脳深部刺激療法とトラクトグラフィーによる大脳皮質大脳基底核
機能的神経回路の解析

研究課題名（英文）

Analyzing corticobasal network with deep brain stimulation and diffusion tensor imaging

研究代表者

戸田 弘紀（TODA HIROKI）

公益財団法人田附興風会・医学研究所 第5研究部・研究員

研究者番号：80414118

研究成果の概要（和文）：

我々はパーキンソン病患者に対する脳深部刺激療法(DBS)を通じて、ヒト脳の大脳皮質基底核回路の機能解剖を解析した。まず磁気共鳴画像から皮質基底核を結ぶ神経線維を病出した。次に DBS の効果を機能系統毎に分類し、神経回路画像と刺激部位を照合した。これにより運動系および睡眠や精神症状に関わる大脳辺縁系に関わる機能回路を可視化した。本研究は DBS の作用機序を示すと共にヒト脳神経回路の新たな機能解析法を示した。

研究成果の概要（英文）：

We have established a novel functional analyzing method by integrating anatomical and electrophysiological information from diffusion tensor imaging, fiber tractography, and deep brain stimulation in patients with advanced Parkinson's disease. We clearly demonstrated the fiber tracts for pyramidal, extrapyramidal, spinothalamic, and thalamocortical networks in patients with deep brain stimulation. By mapping the electrical stimulation effects on the fiber tractography and diffusion tensor imaging data, we generated functional neuroanatomical atlases were in each case. Also non-motor effects of deep brain stimulation were analyzed on the map of tractography, neuronal networks involved in sleep and psychiatric symptoms in advanced Parkinson's disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：機能脳神経外科学

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は治療のすすんだ近年においても難治性疾患であることに変わりがなく、進行期には内科的治療と並んで外科的治療が選択肢に含まれる。現在外科的治療の

中心は視床下核（STN）に電極を埋め込み高頻度刺激を加える脳深部刺激療法（DBS）であるが、この STN-DBS については有効性が確立されている一方で、その作用機序が明らかでなく、また治療に伴う合併症の危険性も

抱えてその発生機序も不明な部分がある。そのため DBS は治療法として使用されつつ、未だ研究の対象ともされている。

パーキンソン病治療に関わる最近の話題は運動症状とならび現れる非運動症状の管理であり、とくに衝動制御障害に代表される行動異常や精神症状は患者およびその介護者の生活の質や日常生活動作にも影響を与え、大きな問題として捉えられている。さらにこれらの非運動症状が DBS 治療後に悪化することもしばしば経験されており、その発生要因を理解することが重要である。

パーキンソン病病態生理の中心を形成する大脳皮質基底核回路は、運動調節に支障を来すほかに認知機能や報酬に基づく動機付け、学習や行動にも重要な役割を果たすことが明らかとなっている。

パーキンソン病の進行期に見られる行動異常にも皮質大脳基底核回路の障害が一因となっていることが示唆されているがその詳細は不明である。また DBS 後に悪化するこれら行動異常の発生機序については詳しい研究がされていない。

神経回路の研究には生理学的検討と解剖学的検討を併せ持つことが重要であるが、その侵襲性ゆえにヒトで検討することは困難であるが、最近の磁気共鳴画像(MRI)装置を用いた機能神経画像検査では非侵襲的に神経回路機能の検討を行うことが可能となった。また DBS 治療時に得られる多くの電気生理学的情報の解析によりヒト脳の大脳皮質基底核回路機能の詳細を検討することが可能である。

機能神経画像検査と DBS データ解析を組み合わせればそれぞれで得られた神経機能情報を互いに照合しその妥当性を検討することが可能である。またヒト脳における機能回路の検討は他の研究では得られない知見が得られる可能性があり、本研究を進める経緯となった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、進行期パーキンソン病の大脳皮質基底核回路について、MRI 拡散強調画像 (DWI) をテンソル解析した拡散テンソル画像(DTI)データと DBS の際に得られる電気生理学的データをもとに詳細な解析を行い、病態理解を深めることである。また治療効果が得られる部位を、機能解剖学的データの上に展開し、神経回路上の治療標的を算出することを目的とした。

これらのデータをもとに進行期パーキンソン病における大脳皮質基底核回路の変調が

来す影響を検討することを計画した。また DBS が影響を与える部位を計測し、その作用機序を検証し、安全な刺激治療計画立案への応用を検討した。

3. 研究の方法

我々は、進行期パーキンソン病に対して DBS 手術を受けた患者 20 名を対象に説明と同意の上で、術前に DWI を含む MRI を行い、症例ごとに DTI を行った。

DBS 手術と刺激部位決定は手術当日 Leksell G 定位脳手術フレームを局所麻酔下に患者頭部に装着し、頭部 CT 撮像の後、術前に撮影した MRT2 強調画像、造影 T1 強調画像と重ねて前交連後交連中点(MCP)や赤核など指標となる構造をもとに目標点を決定した。両側前頭に穿頭し視床下核目標点に向けて 2mm 間隔に配列された 3-4 本の記録用微小電極を同時に挿入するマルチトラックレコーディングを行い、目標点の 10mm 上から MER を開始し、細胞外活動電位記録を行った。発火パターンが生じた際には四肢感覚刺激および他動運動を行い、領域内の神経細胞の体性機能局在性を推定した。さらに刺激点の候補が決定されると試験刺激を行い、臨床効果および副作用発現の危険性を判断した。治療に有効な場所が確認されると刺激用電極を留置した。術後の刺激条件設定で 4 つの電極すべてを刺激し、臨床効果、副作用症状を記録した。

撮像および術中術後データ解析は以下の様に行った。

(1)大脳皮質-大脳基底核回路を含む神経回路の可視化:

Philips Achieva Quasar 3.0Tesla で撮像された 32 軸 DWI を用いて DTI 解析を行った。DTI 解析は神経束画像 (トラクトグラフィ; FT) 作製と確率論的テンソル画像解析(pDTI) を用いた。FT は Diffusion Toolkit, TrackVis (Massachusetts General Hospital, Boston, MA) を用いて計算描出した。

pDTI は FMRIB's Diffusion Toolbox ソフトウェアを用いて 1 ボクセルあたり 25,000 streamline のサンプルを計算し確率論的トラクトグラフィによる multi-fiber model を作成した。

(2) 拡散テンソル画像解析結果の妥当性検討

術後 MRI、CT 撮像を行い、前交連-後交連に平行な平面で MCP と各電極間の座標軸上の距離を測定した。

また Matlab imaging toolbox を用いて DTI 画像

データと解剖学的 MRI データを癒合せた。DBS 手術および刺激導入時に得られた神経活動データおよび刺激による効果・合併症を運動系、感覚系、非運動・非感覚神経徴候に分類した。被刺激回路の有する機能との照合を行い、画像解析の妥当性を検討した。電極が通過する部位を region of interest として FT および pDTI を検討した。視床下核、淡蒼球、視床、さらに pDTI では運動前野、運動野、背外側前頭野、前帯状回などの大脳皮質への投射パターンから運動系、辺縁系、連合系回路を弁別した。さらに電極部位のマルチトラックレコーディングと電極刺激による生理学的データを照合し、DTI 画像解析の妥当性を確認した。

(3) DBS 目標点決定への応用

10 名の DBS 術前症例において機能的神経回路像を参考にした DBS 電極留置目標点を決定し、機能的神経回路像の臨床的有用性を検討した。DTI に基づく計測で電極が運動系回路を横断するか否かを検討し、また辺縁系・連合系回路に近いと予測された場合にはできるだけ辺縁系/連合系回路を避けることとした。ただし通常の解剖学的目標点と DTI 解析を考慮した目標点が 2mm 以上はなれている際には通常の目標点を優先した。

(4) そのほか

パーキンソン病非運動症状として衝動制御障害と睡眠障害について DBS の影響および神経回路解析を行った。

4. 研究成果

(1) 拡散テンソル画像解析結果 その 1 : FT 画像は錐体路の一部・脊髄視床路を明瞭に描出し電極との位置関係より刺激副作用の予測に有効であった。

各症例で DTI 解析を行わず FT 画像解析を行った。対象とした回路は錐体路、視床皮質路、脊髄視床路を対象とした。全例で描出可能であったが錐体路に関しては foot 領域に関する錐体路の描出は全例で可能であったが、hand 領域の錐体路描出ができない症例を認めた。刺激電極位置と錐体路の距離を最短部位で計測すると 2.6-6.9mm となり刺激閾値の推定に有効であった。また脊髄視床路の描出は全例で可能であり、刺激電極位置と脊髄視床路の最短値は 4.3-8.2mm となりやはり刺激閾値の推定に有効であった。脊髄視床路の距離と試験刺激時の異常感覚誘発には弱い相関を認めた。

FT 画像の視床下核通過線維をその通過部位

より運動感覚系、連合系、辺縁系に有意に分離することはできなかった。

(2) 拡散テンソル画像解析結果 その 2 : pDTI 画像は大脳皮質視床路の投射より運動関連亜核と感覚関連亜核の描出に有効であった。大脳皮質-視床下核の投射についてはハイパー直接路の投射を示唆する結果を得た。

本研究に用いるシステムの妥当性を確認するため、確率論的テンソル画像解析(pDTI)をまず大脳皮質視床間の投射に用いた。大脳皮質は運動前野、運動野、感覚野を選択し、視床への投射を検討した結果を、術中電気生理モニタリングと照合した。術中に視床外側腹側核(腹側中間核)を決定した症例で、モニタリング上の前腹側核、外側腹側核、後外側腹側核の境界と境界と検証すると pDTI の誤差は 2mm-6mm であった。特に hand 領域の投射誤差は 2-4mm であった。

以上より pDTI の皮質視床連絡の検討は視床腹側核の亜核分類に近似する結果を示した。次に視床下核において同様に皮質からの投射を計測したところ、視床下核運動感覚領域への投射確立の高い部位が存在し、これはハイパー直接路を介する経路が示されたと考えた。

(3) 拡散テンソル画像解析結果その 3 : 精神症状を来した症例での刺激電極部位は内側前脳束を刺激していた可能性がある。

STN-DBS 症例のうち 7 症例では一過性を含めて衝動制御障害と判断される行動異常を認めた。これらの症例において電極挿入部位と FT 画像解析データを参照したところ内側前脳束が刺激された可能性が示唆された。これまでのところ内側前脳束の刺激が明らかに衝動制御障害を来すという報告はなく、高頻度刺激以外に薬物療法の変化など他の要因を検証する必要があるが、パーキンソン病における精神症状の悪化機序となっている可能性が示唆された。

(4) 画像融合データの解析

拡散テンソル画像解析は DICOM 画像から Nifti 画像フォーマットに変換され、データ抽出計算の後に Nifti 画像上で可視化した。その画像を他の解剖学的画像と融合させる作業は Matlab imaging analysis toolbox を用いて行ったが、融合精度は撮像時のわずかな motion artifact により大きく左右された。したがって刺激部位を正確に同定するためには現時点では同一画像内の明らかな解剖学的指標が必要で、前交連、後交連を主たる指標

として電極位置の相対的座標を計測した。またこの技術的な問題のために拡散テンソル画像解析の結果のみで最適な刺激目標点の同定は困難であると判断された。

(5) DBS の睡眠障害への効果と睡眠に関わる回路についての解析

STN DBS 症例のうち睡眠障害改善例を認め、DBS が睡眠制御に直接作用する可能性を検討するために中脳、橋への投射回路を検証したが、電極位置から明らかな睡眠制御回路への投射は同定できなかった。

(6) 成果のまとめと今後の展開

本研究より、従来の DBS 治療計画にテンソル画像解析を加えることで治療効果予測の可能性を示した。

また DBS に伴う合併症の一つである精神症状のうち、重篤な結果を招きうる衝動制御について内側前脳束刺激が関係している可能性が示唆された。

一方で現時点では画像データと生理学的データの照合には技術的な問題点が生じることが示された。今後の展開には画像解析技術の進歩が不可欠である。現在電気生理学的情報は 1mm 以下の精度で収集されている一方で画像データは 1-2mm のスケールで解析されているために情報の解像度は画像データが劣る。しかし回路機能の評価などより大きなスケールの評価には画像データが不可欠で、今後も画像データと機能データの照合あるいは機能評価が可能な画像データの精度向上をすすめ大脳皮質基底核回路のより詳細な検討を計画する。

本研究は侵襲性を高めずに行いうるヒト脳内の機能的神経回路解析法であり、実験的大脳基底核研究の知見を検証しうる可能性も示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

戸田弘紀 パーキンソン病に対する脳深部刺激療法 の 目標点決定法 脳神経外科 査読有 39(1) 2011 25-35

Nishida N, 他 Toda H. (corresponding author) Subthalamic nucleus deep brain stimulation restores normal rapid eye movement sleep in Parkinson's disease. Mov Disord. 査読有 26(13) 2011 2418-22.

[学会発表] (計 10 件)

戸田弘紀 Validating diffusion tensor imaging of the thalamus with intraoperative microelectrode recording. XXth European Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery conference 2012/9/28 リスボン (ポルトガル)

戸田弘紀 脳深部刺激療法で記録される大脳基底核・視床の神経活動 神経オシレーションカンファレンス(招待) 2012/7/13 岡崎

戸田弘紀 Validating diffusion tensor imaging of the thalamus with intraoperative microelectrode recording. 2012 American Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery meeting 2012/6/4 サンフランシスコ (アメリカ)

戸田弘紀 拡散テンソル画像・神経線維束画像の視床脳深部刺激療法への応用 第 51 回日本定位機能神経外科学会 2012/1/21 東京

戸田弘紀 Approaching Surgical Target for Movement Disorders. World Federation of Neurological Surgeon Educational Course (招待) 2012/11/3 ドバイ (UAE)

戸田弘紀 Deep Brain Stimulation Therapy in Parkinson's Disease. 5th International Congress of Emirates Neuroscience Society(招待) 2012/11/6 ドバイ (UAE)

戸田弘紀 Neuroimaging and Functional Neurosurgery for Movement Disorders 国際定位機能神経外科学会 Interim Meeting (招待) 2011/11/22 ケープタウン (南アフリカ)

戸田弘紀 Neuroimaging and Functional Neurosurgery for Movement Disorders World Federation of Neurological Surgeon 教育講演 (招待) 2011/12/10 ハノイ (ベトナム)

戸田弘紀 拡散テンソル画像・神経線維束画像の視床脳深部刺激療法への応用 第 51 回日本定位機能神経外科学会 2011/1/21 東京

戸田弘紀 Reaching the target in DBS 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (招待) 2010/6/14 ブエノスアイレス(アルゼンチン)

6. 研究組織

(1)研究代表者

戸田 弘紀 (TODA HIROKI)

公益財団法人田附興風会・医学研究所
第5研究部・研究員
研究者番号：80414118

(3)連携研究者

澤本 伸克 (SAWAMOTO NOBUKATSU)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：90397547