

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 18 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592112

研究課題名(和文) 上行性感覚信号賦括によるヒト随意運動神経回路網機能再建についての研究

研究課題名(英文) Study on the functional reconstructive treatment for the human voluntary movement system in the brain due to activating the ascending motor-related sensory impulses

研究代表者

平戸 政史 (HIRATO, MASABUMI)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00173245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)： 視床腹中間核凝固術前後の本態性振戦例の機能画像解析より、上行性運動感覚信号は末梢より視床腹中間核最外側部を經由し、皮質中心溝底部の3a、4の領域に投射すること、この視床腹中間核手術巣の部位、大きさのわずかな差が大きく症状の出現、変化に關与すること、中枢性脳血管障害後疼痛例では視床病変の位置、大きさのわずかな違いが視床での上行性運動感覚信号伝達に大きく影響する事が明らかとなった。すなわち、症例個々の脳内病態によって上行性感覚信号は大きく変化し、上行性感覚信号賦括による機能再建を考える上で症例ごとの詳細な病態把握が必要であること、本法による機能再建の困難な症例が存在することが示唆された。

研究成果の概要(英文)： Our functional imaging study of cases with essential tremor revealed that the ascending motor-related sensory impulses go via the spino-thalamic pathway, pass through the most lateral part of thalamic Vim nucleus and project to the bottom of central sulcus corresponding to cortical 3a and 4 area. Our surgical study showed that the little difference of the location and size of therapeutic thalamic Vim lesion markedly affected the development and change of symptoms. Also that of thalamic CVD lesion in patients with central post-stroke pain accompanying hemiparesis definitely affected the conduction of the ascending motor-related sensory impulses on the thalamus. It was suggested that individual meticulous functional study was needed to understand the cerebral pathophysiological conditions in applying the functional reconstruction surgery to the patients and unfortunately there existed a difficult case for applying this treatment.

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：脳神経疾患 機能神経外科学 機能再建外科治療 上行性感覚信号 随意運動神経回路

1. 研究開始当初の背景

近年、寡動症状の強い Parkinson 病例など運動異常症に対し脳深部電気刺激療法が行われ、その著しい効果により外科治療による随意運動機能再建への道が開かれつつあるが (Benabid, A.L., et al. *Comptes rendus biologies* 328:177-186, 2005)、一方でその高い侵襲性、危険性が故に、とくに合併疾患のある症例、高齢の症例ではその適応が見送られてきた。最近、大脳皮質運動野刺激によるパーキンソン病症状回復例の報告 (Tani, N., et al. *Mov Disord* 22:1645-1649, 2007)、脊髄後索に対する硬膜外電気刺激療法によるパーキンソン病モデルマウス、ラットでの移動運動障害の改善の報告 (Fuentes, R., et al. *Science* 323:1578-1582, 2009) により、より低侵襲での大脳基底核系ニューロモジュレーションに基づく随意運動機能再建への道が模索されている。とくに後者の報告は随意運動神経回路網の再建における上行性感覚信号賦括の重要性を示すとともに、今後の運動異常症外科治療の方向性を考える上で我々に重要な示唆を与えている。一方、片麻痺に対する錐体路系ニューロモジュレーションに基づく随意運動機能再建については、ヒト神経幹細胞を中心とした細胞移植治療についての困難さ (Kondziolka, D., et al. *J Neurosurg* 103:38-45, 2005)、磁気刺激装置を用いた非侵襲的皮質運動野刺激による片麻痺回復促進効果 (Mansur C.G., et al. *Neurology* 64:1802-1804, 2005) などの報告により、随意運動系 (錐体路系) ニューロモジュレーションによる随意運動機能再建への期待が高まっている。近年、随意運動系において錐体路を制御する上行性感覚信号の重要性が理解され (Stein, R.B., et al.: *Trend Neurosci* 28:518-524, 2005)、リハビリテーションの効果も合わせ上行性感覚信号賦括による片麻痺回復促進の可能性が推察されている。上行性感覚信号賦括を考える上で脊髄刺激、末梢神経刺激は手術手技の容易さ、安全性の面から魅力的な方法であるが、すでに脊髄刺激は難治性疼痛に対する治療手段として確立されており、さらに、末梢神経刺激による脳機能のモジュレーションについては、迷走神経刺激によるてんかん治療が実用化されている。

2. 研究の目的

脳深部電気刺激療法により開かれた外科的随意運動機能再建研究を進展させ、治療目的で行われる脳内の様々な部位での電気刺激効果と脊髄、末梢での上行性感覚信号賦括 (電気刺激) による効果とをヒト脳において比較、解析し、上行性感覚信号の賦括による大脳基底核系、錐体路系ニューロモジュレーションの効果の程度、及びその実用性について検討することを目的としている。さらに、これらの解析結果を踏まえ、脊髄、末梢神経での上行性感覚信号賦括を用いた、より低侵襲での上行性感覚信号賦括による随意運動神経回路

網機能再建外科治療の可能性について推察する。

3. 研究の方法

(1) 運動異常症患者に対する脳深部刺激、及び脳深部構造自発神経活動の解析

脳深部刺激治療を行うパーキンソン病寡動例 (視床下核刺激術)、振戦例 (視床運動感覚核刺激術) 及び本態性振戦例 (視床運動感覚核刺激術)、ジストニア例 (淡蒼球刺激術) において、術中、微小電極法により 2本の電極 (3mm 間隔、矢状面に平行、同時記録) を用い脳深部構造 (視床、視床下核、淡蒼球) での自発神経活動を記録する。次いで、同深部構造内の任意の点において、一方の電極を刺激、他方の電極を記録電極とし、脳深部構造電気刺激時、末梢神経 (正中神経) 刺激時の自発神経活動を記録する。術後、データプロセッサを用い (off line) 記録された自発神経活動の local field potential (LFP) を周波数帯域別 (、 など) に解析すると共に、同深部構造刺激時、末梢神経刺激時の自発神経活動 LFP の周波数帯域別の変化を検討する。

(2) 運動異常症患者に対する脳深部刺激術、及び脳深部構造、末梢神経刺激による随意運動神経回路網の機能解析

(1) の運動異常症患者において、脳深部刺激術後、視床、淡蒼球、視床下核に埋め込んだ刺激電極を用い慢性電気刺激により治療を行うと共に、同深部構造刺激時、末梢神経刺激時に脳深部構造を中心とする随意運動神経回路網に生ずる機能変化について PET (FDG) による機能画像法を用いて解析する。

(3) 片麻痺を呈した脳血管障害後振戦例、中枢性疼痛広範痛例に対する脳深部刺激術、及び脳深部構造自発神経活動の解析

皮質下 (視床、被殻) の小病巣に起因し症状を呈した脳血管障害後振戦例 (視床運動感覚核刺激術)、中枢性疼痛症例 (視床感覚核刺激術) において、術中、2本の電極を用いた微小電極法により視床での自発神経活動を記録する。ついで、視床内任意の点において、一方の電極を刺激、他方の電極を記録電極とし、視床刺激時、末梢神経 (正中神経) 刺激時の自発神経活動を記録する。術後、データプロセッサを用い、記録された自発神経活動 local field potential (LFP) の周波数帯域別の変化を検討する。

(4) 片麻痺を呈した脳血管障害後振戦例、中枢性疼痛広範痛例に対する脳深部刺激術、及び脳、脊髄、末梢神経刺激による随意運動神経回路網の機能解析

(3) の片麻痺を呈した脳血管障害後振戦例、中枢性疼痛例において、脳深部刺激術後、視

床の刺激電極を用い慢性電気刺激治療を行う。さらに、視床刺激時、末梢神経刺激時に大脳皮質を中心とする随意運動神経回路網に生ずる機能変化について機能画像法を用いて解析する。これとは別に、脊髄後索-内側毛帯系の機能保存が示唆されている中枢性疼痛局所痛例(脊髄硬膜外刺激術)において、脊髄刺激により治療を行うと共に、脊髄刺激時、末梢神経刺激時に、脳深部構造、大脳皮質を含む随意運動神経回路網に生ずる機能変化について同様の解析を行う。

(5) 上行性感覚信号賦括による大脳基底核系ニューロモジュレーション、錐体路系ニューロモジュレーションに基づく随意運動神経回路網の機能再建の可能性、機能再建外科治療への応用についての検討

1) 大脳基底核系ニューロモジュレーションに基づく随意運動神経回路網再建の検討

運動異常症患者において、脳深部構造(視床下核、視床、淡蒼球)直接刺激による同構造自発神経活動の変化が末梢神経刺激によっても同様に生じうるかどうかについて解析する。次に、視床下核刺激による視床下核自発神経活動の変化と他疾患群(パーキンソン病振戦群、本態性振戦群、ジストニア群)視床、淡蒼球刺激による視床、淡蒼球自発神経活動変化の比較、解析から、視床、淡蒼球の刺激によっても視床-基底核、基底核内線維連絡を介する刺激効果の伝播により、視床下核において視床下核刺激と同様の効果を生じうるかどうかについて検討する。パーキンソン病寡動例においては、脳深部刺激による大脳基底核低周波神経活動の軽減が寡動症状改善に寄与することが指摘されており、末梢神経刺激、脊髄刺激によっても同様の効果を期待しうるかどうか解析の中心となる。次に、パーキンソン病寡動群視床下核刺激時と、他疾患群脳深部構造、及び末梢神経刺激時に随意運動神経回路網内に生ずる機能(画像)変化を比較、解析する。これらの脳深部構造、脊髄、末梢神経刺激時に脳深部構造に生ずる自発神経活動の変化、及び随意運動神経回路網に生ずる機能変化の解析結果より、上行性感覚信号賦括による随意運動神経回路網再建の可能性について検討する。

2) 錐体路系ニューロモジュレーションに基づく随意運動回路網再建の検討

脳血管障害後片麻痺の回復期においては、視床を通過する運動感覚信号の増加が大脳皮質運動感覚野を中心とする運動関連構造神経活動の回復を促し、片麻痺の改善に寄与することが示唆されている。脳血管障害後振戦例、及び中枢性疼痛例において、術中、末梢神経、及び視床刺激時に生ずる視床自発神経活動の変化、及び末梢神経、脊髄後索、視床刺激時に随意運動神経回路網に生ずる機能(画像)変

化を比較、解析する。そして、末梢神経、脊髄、視床電気刺激時に大脳皮質を中心とする随意運動神経回路網に生ずる機能変化の解析結果より、上行性感覚信号賦括による随意運動神経回路網再建の可能性について検討する。

以上の検討より、より低侵襲での随意運動回路網再建外科治療の可能性について検討する。

4. 研究成果

(1) 本研究課題の一つである上行性運動感覚信号について、いくつかの検討を行った。

a) 上行性運動感覚信号の中継点である視床腹中間核(VIM 核)における手術操作の影響について、本態性振戦例(ET 群)25例、パーキンソン病振戦優位例(PD 群)16例を対象として検討した。振戦の評価は modified Fahn-Tolosa-Marin 振戦スケールを用い7項目(4点×7=28点)で行ない、片側手術例、両側手術例初回側(片側例)では、ET 群で術前 15.2 ± 5.9 、術後 1.5 ± 2.3 ($p < 0.0001$)(0-1点 17/25例)、PD 群で術前 11.8 ± 4.8 、術後 0.5 ± 0.6 ($p < 0.0001$)(0-1点 15/16例)と著明な改善を認めた。ET 群では1ヶ月後1例、1年後に3例で、PD 群では1ヶ月、1年後にそれぞれ1例でごく軽度の振戦増悪を認めたが、以後ETで11.6年、PDで14.1年までの追跡で増悪は認められなかった。一方、片側例ET 群1例で片麻痺を認め、一過性であるがET 群2例、PD 群3例に筋力低下、ET 群1例に構音障害、PD 群1例に平衡障害を認めた。以上、本態性振戦、パーキンソン病振戦優位例視床運動感覚核凝固術例において、術中の視床の電気生理学的解析、手術後の症状解析により、手術巣の部位、大きさのわずかな差が大きく症状の出現、変化に関与するとともに、術後1年以上経過するとほぼ症状に変化が認められないことが明らかとなった。

b) 脳血管障害後中枢性疼痛例における上行性運動感覚信号の中継点となる視床感覚核病態について解析した。微小電極法を用い定位的視床手術を施行した中枢性脳卒中後疼痛例9例、非視床病変群(n-TH 群)5例、視床病変群(TH 群)4例において、視床自発神経活動はn-TH 群で外側>内側視床3例、外側=内側視床(低活動)2例、TH 群では外側≤内側視床3例、外側=内側視床(低活動)1例であった。パースト放電はn-TH 群で外側視床4例、内側視床4例、TH 群で外側視床1例、内側視床3例に認め、特にTH 群の1例では内側視床で頻発していた。外側視床での末梢自然刺激反応はn-TH 群で2例、TH 群で1例に認め、視床微小電気刺激反応はn-TH 群で外側視床4例、内側視床1例、TH 群で外側視床2例、内側視床2例に認められた。中枢性脳卒中後疼痛例では視床感覚核において異常神経活動を認めるが、視床病変例では内側視床活動の残存(亢進)、機能変化が著明であった。すなわち、脳血管障害後中枢性疼痛例、特に広範痛例では脊髄視床路は保存されているものの内

側毛帯系機能の低下が著しく、視床腹外側部軽-中等度障害例で視床感覚核機能異常、視床病変周囲で burst 放電頻発を認め、重度障害例では外側感覚核機能が失われても内側視床髄板内核部の機能は保存され、時に亢進が認められた。すなわち、病変の位置、大きさのわずかな違いによって病態が大きく異なり、随意運動を行う上で重要な上行性運動感覚信号の伝達も視床のレベルにおいて大きく変化している事が示唆され、片麻痺患者において麻痺の改善を意図し上行性運動感覚信号を賦活する際に考慮すべき重要な問題と思われた。

c) 本態性振戦例における視床腹中間核手術（凝固術）結果より、視床、大脳皮質における投射領域を含む種々の解剖、生理学的検討を行った。FDG-PET を用いた研究により、本態性振戦患者右手振戦例 6 例において患側上肢手関節の受動的屈曲・伸展を行うと、左側大脳皮質中心溝部が賦括されることが明らかとなった。さらに、振戦の治療として、微小電極法により視床腹中間核最外側部において上行性運動感覚信号を捉え、記録部位を含んで最小の凝固巣を形成すると、術後大脳皮質中心溝底部、対側小脳半球で賦括の程度が減弱することが明らかとなった。これは、我々が fMRI を用いて行った研究結果と一致するものであり、fMRI を用いた血流変化を捉える方法と比較して、FDG を用いた神経細胞代謝、すなわち神経活動を捉えたという点でより直接的な結果とあると考えられる。すなわち、患側上肢手関節の受動的屈曲・伸展課題では、患側上肢からの固有知覚性、及び表在知覚性信号が皮質中心溝部に伝えられ、これによりローランド皮質は広く賦括されているものと思われる。一方、視床腹中間核の凝固により視床において固有知覚入力断たれたため、術後、大脳皮質中心溝底部における賦括が減弱し大脳皮質中心溝付近においてギャップを伴う賦括パターンとなったことが推定される。これらの結果より、随意運動を行う上で重要な上行性運動感覚信号は、末梢より視床腹中間核最外側部を経由し、皮質中心溝底部の 3a、4 の領域に投射していることが更に明らかとなった。

(2) 末梢神経刺激時の脳深部構造における自発神経活動の変化、随意運動神経回路網に生ずる機能変化についての機能画像解析については散発的施行に終わり、系統的検討による有意な結果を導くことはできなかった。

(3) 留置電極を用いた慢性刺激による随意運動神経回路網に生ずる機能変化についての機能画像解析についても散発的施行に終わり、運動関連構造、大脳基底核、視床などで明確な機能変化は捉えられなかった。又、病変の存在した大脳基底核、視床では血流、代謝の変化が大きく、機能変化そのものを捉えることができなかった。

(4) 上行性運動感覚信号についての視床、皮質を中心とする生理学的、病的所見が明らかとなり、今後の研究につながる結果と思われる。

今回の研究では、随意運動神経回路網において、安全、効率的に筋活動を賦括できる至適刺激部位、刺激条件について明らかにはできなかったが、症例個々の脳内病態によって上行性感覚信号は大きく変化し、上行性感覚信号賦括による機能再建を考える場合、個々の症例ごとの詳細な病態把握を基に治療を考える必要のあることが明らかとなった。又、症例個々の脳内病態によっては上行性感覚信号賦括による機能再建の難しい症例が存在することも示唆された。現在、他の研究者より、脊髄、末梢神経レベルでの上行性運動感覚信号賦括による運動機能再建の報告は散見されており、同部刺激による機能再建外科治療を考える上で今回の検討結果は極めて有用であったと思われる。

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 8 件)

1) 平戸政史: 中枢神経障害痛 (Central neuropathic pain) 神経症候群 VI -その他の神経疾患を含めて- 第2版 XV 頭痛 4. Painful cranial neuropathies and other facial pains. 日本臨床 2014; (印刷中) (査読無)

2) 平戸政史: 痛みの画像検査ならびに誘発電位 4. PET 『痛みのマネージメント update』 II. 痛みの診断・評価法. 日本医師会雑誌 2014;S10-S11. (査読無)

3) 平戸政史: 第 35 回日本疼痛学会印象記: 臨床. Pain Res 2013;28:241-242. (査読無)

4) 平戸政史: 脳神経外科における疼痛治療. 日本運動器疼痛学会誌 2012;4:6-8. (査読無)

5) 平戸政史: 慢性植込み型大脳皮質運動野刺激装置と刺激電極. ペインクリニック 2012;33:S41-S46. (査読無)

6) Hirato M, Watanabe K, Yoshimoto Y: Spinal cord stimulation and thalamic surgery for the treatment of central post-stroke pain Pain Res 2011;26:145-155. (査読有)

7) 平戸政史, 渡辺克成, 好本裕平: 脳深部小病変に対する微小電極法を用いた定位的生検術. 機能的脳神経外科 2011;50:38-39. (査読無)

8) 平戸政史, 渡辺克成, 好本裕平: パーキンソン病振戦、本態性振戦例に対する微小電極法を用いた選択的視床腹中間核凝固術の長期成績. 機能的脳神経外科 2011;50:18-19. (査読無)

[学会発表](計 13 件)

1) 平戸政史, 宮城島孝昭, 好本裕平: 本態性振戦、パーキンソン病振戦優位例に対する微小電極法を用いた選択的視床腹中間核凝固術. 第 53 回日本定位・機能神経外科学会、

2014.2.8、大阪国際会議場（大阪府大阪市）
2) 平戸政史、宮城島孝昭、好本裕平：本態性振戦、パーキンソン病振戦優位例に対する選択的視床腹中間核凝固術。日本脳神経外科学会第72回学術総会、2013.10.16、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
3) 平戸政史、宮城島孝昭、好本裕平：中枢性脳卒中後疼痛例における視床感覚核病態と疼痛性状との相関。第35回日本疼痛学会、2013.7.12、大宮ソニックシティ（さいたま市大宮区）
4) Hirato M, Miyagishima T, Yoshimoto Y: Stereotactic thalamic Vim-Vcpc stimulation for the treatment of cases with central post-stroke pain. The 16th Quadrennial Meeting of the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery. 2013.5.29, Hotel Nikko Tokyo (Tokyo, Japan)
5) 平戸政史、宮城島孝昭、好本裕平：中枢性脳卒中後疼痛における視床（腹中間核、髄板内核）病態と治療成績。第52回日本定位・機能神経外科学会、2013.1.19、岡山コンベンションセンター（岡山県岡山市）
6) 平戸政史、宮城島孝昭、本徳浩二、好本裕平：視床記録、視床刺激による病態解析に基づいた中枢性脳血管障害後疼痛に対する視床手術。第71回日本脳神経外科学会学術総会、2012.10.19、大阪国際会議場（大阪府大阪市）
7) 平戸政史、宮城島孝昭、好本裕平：中枢性脳卒中後疼痛における視床（腹中間核、髄板内核）病態。第34回日本疼痛学会、2012.7.20、熊本市国際交流会館（熊本県熊本市）
8) 平戸政史、宮城島孝昭、好本裕平：振戦の神経機序 - ヒト視床手術所見を中心に。第27回日本大脳基底核研究会（招待講演）、2012.6.30、東京・晴海グランドホテル（東京都中央区）
9) 平戸政史、渡辺克成、好本裕平：視床記録、刺激、PET study による病態解析に基づいた脳血管障害後疼痛に対する視床刺激術。第51回日本定位・機能神経外科学会、2012.1.21、東京ステーションコンファレンス（東京都千代田区）
10) 平戸政史、渡辺克成、好本裕平：局所ジストニアに対する微小電極法を用いた選択的視床腹中間核-腹吻側核凝固術。第51回日本定位・機能神経外科学会、2012.1.20、東京ステーションコンファレンス（東京都千代田区）
11) 平戸政史：微小電極法を用いた視床諸核の同定。第41回日本臨床生理学会学術大会（招待講演）、2011.11.11、グランシップ（静岡県静岡市）
12) 平戸政史、渡辺克成、好本裕平：パーキンソン病、本態性振戦、局所ジストニアに対する微小電極法を用いた選択的視床腹中間核-

腹吻側核)凝固術の長期成績。第70回日本脳神経外科学会学術総会、2011.10.13、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
13) 平戸政史、渡辺克成、好本裕平：脳血管障害後疼痛の視床-皮質病態 - 視床記録、刺激、PET study による解析 -。第33回日本疼痛学会、2011.7.20、愛媛県民文化会館（ひめぎんホール）（愛媛県松山市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平戸 政史 (HIRATO MASABUMI)
群馬大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：00173245

(2) 研究分担者

渡辺 克成 (WATANABE KATSUSHIGE)
群馬大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：10312886 (H23 H24)
宮城島孝昭 (MIYAGISHIMA TAKAAKI)
群馬大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：40625365 (H24 H25)

(3) 連携研究者