

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：74314

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462224

研究課題名(和文) 拡散テンソル画像と微小電極記録による視床腹部の3次元機能解剖解析

研究課題名(英文) Stereotactic analysis of subthalamus using 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・研究主幹

研究者番号：80414118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病や振戦などの不随意運動疾患に対する脳深部刺激療法(DBS)では、中枢神経系の主要な制御回路を標的とするため、正確な標的の同定が重要だが従来のMRI画像では精緻な認識が難しい。

本研究では、DBS治療例のMRIによる形態・拡散テンソル画像(DTI)解析、及び電気生理学的解析を行い、視床・大脳基底核の機能解剖を調べた。その結果、拡散テンソル画像解析による大脳皮質の視床への投射解析が視床腹中間核(Vim)同定に有用で、またVim腹側にある視床腹部(SA)にも振戦抑制効果が高い領域があることを示した。本研究で用いたDTI解析が安全で有効なDBS治療の確立に有用な手法となりうる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Deep brain stimulation (DBS) is effective treatment for movement disorders as Parkinson's disease and tremor. The targets locate in the main regulatory pathways of the central nervous system. Thus, the accurate targeting is important, however, conventional magnetic resonance imaging has limitation to visualize the DBS targets clearly.

We investigated the accuracy of diffusion tensor imaging (DTI)-based targeting in patients who underwent DBS. The DTI results were analyzed with intraoperative electrophysiological studies. We demonstrated cortico-thalamic projection from DTI analysis was accurate to localize ventral intermediate nucleus of the thalamus (Vim) and the subthalamus beneath the Vim is an effective target for tremor. DTI-based targeting may be useful to perform safe and effective DBS surgery.

研究分野：脳神経外科

キーワード：subthalamus deep brain stimulation thalamus tremor Parkinson's disease

1. 研究開始当初の背景

運動の制御に関わるヒト視床腹部は脳深部刺激療法の刺激点として不随意運動の治療に用いられる領域である。この視床腹部は視床・皮質・大脳基底核の運動系回路だけでなく、前頭前野系回路や辺縁系回路の中樞神経系の主要な制御機構が含まれる領域であるが、複雑な構造と多機能性のために機能解剖学的解明には未知の部分も多い。

2. 研究の目的

本研究では、脳深部刺激療法の治療例を対象として、各例での検査ならびに治療結果を元に機能解剖学的解析を行い、ヒト視床腹部の機能別構造を明らかにし、運動・非運動機能に果たす視床腹部の役割の解明を目的とした。

3. 研究の方法

パーキンソン病および振戦の治療として脳深部刺激療法を受けた患者の CT/MRI 画像、術中微小電極記録、治療効果と副作用、治療前後の神経・精神機能評価結果を匿名化データベースにした。

MRI 画像は 3 テスラ撮像装置を用いて手術前に撮像した。手術計画用に撮像された Gd 造影 T1, T2, 磁化率、拡散の各強調画像を DICOM 形式で保管した。また術後の結果確認として撮像した CT 画像も保管した。これらの画像を nifti 形式に保管し匿名化データベースとした。

拡散テンソル画像は nifti 画像データから解析した。この拡散テンソル画像については決定論的手法と確率論的手法に基づく解析を行った。決定論的テンソル画像解析では anisotropy 解析、神経束画像解析を diffusion toolkit を用いて行い、また確率論的テンソル画像解析では皮質、視床、大脳基底核に関心領域を設定した投射路解析を行った。

拡散テンソル画像解析結果と T1 画像との重ね合わせ作業を Matlab imaging processing toolbox および wavelet toolbox さらに FSL のソフトウェアを用いて行い、3 次元画像を構成した。

また視床腹部の機能解析は微小電極記録結果に対して生体信号解析ソフトウェア (Leadpoint) を用いて行った。

以上のデータを統合して視床腹部内の機能マッピングを行い、その際に STN、不確帯、Forel H1/H2、小脳視床路、淡蒼球視床路の描出能力を検討し、解剖学的指標となりうるかを検証した。また 3 次元構造の中で視床腹部各部の機能同定を試みた。

上記解析結果を標準的的定位脳手術指標である正中線、前交連、後交連、さらに赤核の辺縁を基準とした 3 次元座標内に投射し、統計学的手法を用いて、解析結果の標準化を行った上で、実際の症例における刺激点決定法への応用が可能かを検討した。

4. 研究成果

今回の研究では、テンソル画像解析の中でも確率論的テンソル画像解析による皮質視床投射回路の解析結果が脳深部刺激療法の刺激点同定に有用であることを示すことができた。また皮質視床投射回路解析の結果を基にした視床腹部領域の解析が視床腹部における運動系回路の局在を示唆し、臨床的にも有用な刺激点予測に役立つ事を示すことができ、臨床応用が可能な研究成果であることが示唆された。これらの成果に至る結果を順に列記する。

まずテンソル画像解析に対して決定論的手法と確率論的手法に基づく検証したが、決定論的手法に基づく anisotropy 解析や神経束画像解析は錐体路や脊髄視床路など比較的大きくまた白質の走行もそれほど入り組んでいない解剖学的特徴を持つ構造の解析には有効であったが、構造がより複雑な視床腹部では有効な検証結果を示すことができなかった。おそらくは視床腹部における白質走行は複雑な走行形態をとっており、2mm 四方のテンソル画像の voxel 内に複数の方向性が混在していることが決定論的手法では解析が困難となった理由と考えられた。そこでテンソル画像解析としては確率論的手法を用いた解析を主とすることと、隣接する視床腹側核と視床腹部の関係性に着目して、二段階的な検証を行った。すなわち視床のテンソル画像解析を用いて、その結果をもとに視床腹部の解析を行うこととした。

確率論的テンソル画像解析では voxel 単位あるいはより広い範囲に関心領域を作成することで関心領域間の投射を計算することが可能である。ここでは、確率論的解析の代表例である皮質視床解析を行った。その結果、大脳皮質の運動前野からの視床への投射計算結果が振戦に対する脳深部刺激療法の刺激点として用いられる視床腹中間核の位置と、立体画像上において極めて近似することが示された。さらに視床腹中間核の腹側に位置する視床腹部の領域は小脳歯状核および中脳赤核から投射を受ける運動系回路の通過位置であることが示された。この部位を一般的な定位脳手術の指標である正中線、前交連、後交連、および赤核の辺縁を基準に計測すると、正中線から 11-12mm 外側、前交連と後交連の midpoint から 5.5-7mm 後方、前交連と後交連を含む水平面の 3-5mm 下方に位置することが計測された。以上の結果より視床腹部の運動系回路の通過領域は上記のような定位脳基準点をもとにした 3 次元座標内に位置することが示された。

実際に手術が行われた症例を後方視的に検証すると、視床腹部の上記の領域を通過する電極を用いて、この領域に限局的に加えた高頻度刺激が振戦や固縮などの不随意運動を効果的に抑制することが確認された。また併せて術中の微小電極記録結果の信号

解析を行うと視床では視床腹側核群に位置する運動ニューロンが視床腹中間核とその前方の同腹外側核に集積しており、電気生理学的に同定されたこれらの核はそれぞれテンソル画像における運動前野と前頭前野の投射部位と一致することが示された。また視床腹中間核の腹側に隣接する視床腹部ではニューロン発火が疎らとなり白質構造主体の神経束が中心の構造となるが、同部位を試験刺激した結果からも上記の手術結果の通り運動系回路に属することが示された。

また視床腹部の重要な構造である視床下核とその近傍の機能解剖については同部位から視床および淡蒼球への投射をテンソル画像解析を用いて描出することを試みた。上記の視床腹中間核腹側に隣接する視床腹部の解析と同様に、決定論的テンソル画像を用いた解析は視床下核近傍の白質走行を示すには限界があり、確率論的テンソル画像解析法を用いて検討を行った。この視床下核の組織学的な特徴は、鉄分子の高い含有率であり、そのため、磁化率の高さからテンソル画像に歪みを来しやすい。従って、皮質視床間の投射と比較して、視床下核とその他の大脳基底核および視床との間の連絡をテンソル画像解析手法により検証する際には、視床下核の磁化率の高さが支障となる。このため、確率論的テンソル画像の解析計算結果については、術中電気生理学的検査と治療中の効果・副作用の出現によって検証し、運動系回路、辺縁系回路の鑑別を行った。また近傍を走行する錐体路、脊髄視床路との画像上の鑑別を要する部分に対しても治療中の副作用出現の程度によって判別した。以上の総合的な判断により視床下核上外側に運動系回路が偏在し、内下側には辺縁系回路と関連を持つことが示された。

実際の症例においても電極位置の内側下方への偏位により刺激が精神機能や高次機能の悪化を示す例があり、視床下核の局在がDBSの副作用発現と相関していることから、視床腹部の視床下核内についても機能別に構造が構築されていることが示唆された。

このように視床腹部の脳深部刺激療法術前のテンソル画像解析を用いた投射解析は視床腹部の機能局在を推察するのに有用である可能性が示された。特に確率論的テンソル画像解析法による皮質視床投射回路の解析を元にした視床腹部内での機能解剖学的検証が視床腹部内での機能領域同定に有用であることが示され、視床・視床腹部の運動系回路の可視化し、正確な刺激点の決定に有用であるという仮説を導いた。

そこで後方視的ではあるが実際に手術が行われた症例において、上記の確率論的テンソル画像解析による視床腹側核、視床腹部の同定の有用性を実際の手術過程とは独立した

手順で検証した。この視床腹側核および視床腹部の関係性の検証では、実際に臨床で用いられる視床DBSの刺激点の同定を、運動前野からの投射解析により決定し、また、視床腹側核に隣接する視床腹部の標的を座標上に決定した。この二つの標的を一本の線で貫くように刺激電極を留置する計画を検証したところ、実際に視床腹側核・視床腹部の同軸刺激の手法の妥当性を機能解剖学的な視点から支持する根拠を示すことができた。

以上より、テンソル画像解析を用いた投射解析は視床腹部の機能局在を推察するのに有用である可能性が示された。現時点では解像度や解析法などの技術的な制限により描出能力に制限はあるものの、視床腹部の機能解剖解析が可能であることが示唆された。なお最近では脳深部刺激療法の技術的進歩により多面性を高めた電極などが開発され、さらに領域特異性の高い局所刺激が可能となったり、超音波集束療法や経頭蓋磁気刺激に代表される非侵襲的なニューロモデュレーションの開発が進み、不随意運動に対する外科的治療の機会増加が予測される。従って治療効果と安全性の高い治療の提供が求められるが、本研究のような画像解析法の進歩による解剖学的正確性の向上と精緻な機能解剖の理解は今後のニューロモデュレーション治療に不可欠である。本研究で検討した機能解剖情報の蓄積により、安全な定位機能神経外科手術を可能とする定位脳アトラスの構築など視床・大脳基底核の機能解剖への貢献が期待される。

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 2件)

Hiroki Toda, Namiko Nishida, Koichi Iwasaki. Coaxial interleaved stimulation of the thalamus and subthalamus for treatment of Holmes tremor. Neurosurg Focus 42, 2017: 10.3171/2017.4.FocusVid.16510

戸田弘紀 齋木英資 吉岡千波 藤本心祐 上田敬太 パーキンソン病に対する脳深部刺激療法の認知機能への影響 Dementia Japan 30: 236-244, 2016

[学会発表](計 12件)

Hiroki Toda Imaging and Targeting for Deep Brain Stimulation Surgery 2017 Association of American Neurological Surgeon Annual Meeting 2017年4月22日

ロスアンゼルスコンベンションセンター
(アメリカ合衆国)

戸田弘紀 脳深部刺激療法の現状と展望
第 19 回日本ヒト脳機能マッピング学会
2017 年 3 月 10 日 京都大学百周年時計台記
念館 (京都市左京区)

戸田弘紀 振戦に対する視床・視床腹部
の脳深部刺激療法の治療効果 第 56 回日本
定位・機能神経外科学会 2017 年 1 月 27 日
大阪コングレコンベンションセンター (大
阪市)

戸田弘紀 不随意運動疾患に対する脳深
部刺激療法の手術合併症回避と管理 第 75
回日本脳神経外科学会学術総会 2016 年 9 月
29 日 マリンメッセ福岡 (福岡市)

戸田弘紀 齋木英資 吉岡千波 上田敬太
藤本心祐 西田南海子 岩崎孝一 治療効果
と合併症危険性を考慮したパーキンソン病
に対する脳深部刺激療法 第 55 回日本定位・
機能神経外科学会 2016 年 1 月 23 日 江陽
グランドホテル (仙台市)

戸田弘紀 脳深部刺激術 - 手術の実際
- 第 55 回日本定位機能神経外科学会 教育セ
ミナー 2016 年 1 月 22 日 江陽グランドホ
テル (仙台市)

戸田弘紀 DBS Targets for Movement
Disorders 1st Middle Eastern Conference
for Stereotactic & Functional
Neurosurgery 2016 年 1 月 17 日 Jumeirah
Emirates Towers Hotel, ドバイ (UAE)

戸田弘紀 Image acquisition, merging
of various data sets, planning, pitfalls
in technique WSSFN 2015 interim meeting

2015 年 9 月 3 日 グランドハイアット ムン
バイ(インド)

戸田弘紀 齋木英資 奥村亮介 西田南
海子 松本禎之 岩崎孝一 Coaxial
Single-Electrode Deep Brain Stimulation
of Ventral Thalamic Nuclei and Posterior
Subthalamic Area for Tremors 19th
International Congress of Parkinson's
Disease and Movement Disorders 2015 年 6
月 15 日 マンテェスターグランドハイアッ
ト サンディエゴ (アメリカ合衆国)

戸田弘紀 視床腹側中間核・posterior
subthalamic area 同軸刺激の不随意運動に対
する治療効果 第 54 回日本定位・機能神経
外科学会 2015 年 1 月 16-17 日 都市センタ
ーホテル(東京)

戸田弘紀 パーキンソン病の認知障害と
脳深部刺激療法 第 33 回日本認知症学会
2014 年 11 月 29 日-12 月 1 日 パシフィコ横
浜(横浜市)

戸田弘紀 パーキンソン病に対する脳深
部刺激療法の刺激部位選択 - 拡散テンソル
画像の複雑な刺激計画への応用-第 73 回日本
脳神経外科学会学術総会 2014 年 10 月 9-11
日 グランドプリンスホテル新高輪(東京)

{ 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 }

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・研究主幹

研究者番号 : 80414118

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

齋木 英資 (SAIKI, Hidemoto)

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：90378688

奥村 亮介 (OKUMURA, Ryosuke)

公益財団法人田附興風会・医学研究所 第
7 研究部・部長

研究者番号：90185554

(4)研究協力者

藤本 心祐 (FUJIMOTO, Shinsuke)

吉岡 千波 (YOSHIOKA, Chinami)