

主論文

Efficacy of Fiber Tractography in the Stereotactic Surgery of the Thalamus for Patients with Essential Tremor

(本態性振戦患者に対する定位視床手術におけるファイバートラクトグラフィの有用性)

[緒言]

1950年代にパーキンソン病患者における振戦治療の標的として視床腹側中間核が有効であると報告されて以来、定位脳手術による振戦抑制を目的とする手術では視床腹側中間核 (ventro - intermedius nucleus (Vim)) が標的とされてきた。しかし、最近では視床腹側吻側後側核 (ventro - oralis posterior nucleus (Vop))や後側視床下領域 (posterior subthalamic area (PSA)) の電気刺激も難治性の振戦の抑制に有効と報告されている。

現在、ほとんどの症例において、前交連と後交連の中心点からの距離に基づいた間接的な標的決定法が用いられている。

解剖学的には、Vim は小脳から神経線維を受け、一次運動野 (primary motor area (M1)) に神経線維を出す。また Vop は淡蒼球から神経線維を受け、運動前野 (premotor area (preM)) に神経線維を出す。これらの神経線維を可視化できれば、視床内の核を同定することが可能かもしれない。

拡散強調画像 (diffusion tensor imaging (DTI)) は magnetic resonance imaging (MRI) の一種であり、脳内の神経線維の軸索を描くことが可能である。DTI を基にした fiber tractography (DTI - FT) を用いることにより、個々の神経線維を可視化できる。DTI - FT により、視床における神経線維の可視的な解析を行えば、振戦抑制の有効な標的を決定できる可能性がある。

この研究の目的は、DTI - FT を用いて定位脳手術における適切な標的を検討することである。

[対象と方法]

対象

2011年5月から2013年11月までの間に、定位脳手術を行った10名の本態性振戦患者 (視床凝固術が6名、脳深部刺激療法が4名) を対象とした。手術時年齢の中央値は71.5歳 (range: 45 - 76) であった。平均罹病期間は 9.5 ± 4.6 年 (range: 3 - 26) であった。症状が片側であれば片側視床凝固か片側脳深部刺激療法を、症状が両側であれば両側脳深部刺激療法を選択した。

MRI

手術前に、ステレオフレームを装着せずに MRI を施行した。MRI は 3T MRI システム (GE, Signa Horizon 3.0) を使用した。今回の研究では、T2 強調画像、3 方向 T1 強調画像、拡散強調画像を撮影した。T2 強調画像の撮影条件は以下の通りである。repetition time, 4800 ms; echo time, 92 ms; field of view, 220 mm; matrix, 512×256; slice thickness, 2 mm; number of excitations, 3。T-1 強調画像の撮影条件は以下の通りである。repetition time, 700 ms; echo time, 1.5 ms; flip angle, 12; field of view, 220 mm; slice thickness, 1.6 mm; matrix, 512×256; number of excitations, 1。拡散強調画像の撮影条件は以下の通りである。Repetition time, 4800 ms; echo time, 86 ms; field of view, 260 mm; matrix, 128×128; b-value, 1000 s/mm²; directions, 20。

Computed tomography (CT)

術前に、320 列の多検出スキャナー (Aquilion One ViSION Edition, Toshiba) を用いて、定位脳手術用の CT 画像を撮影した。撮影条件は以下の通りである。Tube voltage, 120 kV; tube current, 300 mA; collimation, 80×0.5; tube rotation time, 1.0 s; PF, 0.673; matrix, 512×512; slice thickness, 2 mm; increment, 1 mm。

定位脳手術

局所麻酔下に患者の頭部にステレオフレーム (Leksell model G) を装着した。ステレオフレームは、概ね患者の Reid's base line に平行に装着した。その後 CT を撮影し、画像データを FrameLink 5.0™ ワークステーション上で、術前 MRI データ (T1 強調画像、T2 強調画像) に重ね合わせた。前交連、後交連を同定後、仮標的は前交連後交連を結んだ線の 13 mm - 17 mm 外側、後交連の前方 5 mm - 6 mm、前交連後交連平面の 0 mm - 3 mm 上方に設定した。刺入点は血管、脳溝、側脳室を避けるように設定した。バーホールはブレグマの 15 mm - 20 mm 前方、35 mm - 40 mm 側方に穿った。2 あるいは 3 トラックのマルチトラックのマイクロレコーディングを行い、振戦関連細胞の発火あるいは運動感覚反応により視床腹側内側核を同定し、触覚反応により視床腹側尾側核を同定した。振戦抑制効果と有害事象を調べるために微小電気刺激 (frequency, 130 Hz; pulse width, 60 - 90 μs; amplitude < 6 - 7mA) を行い、標的を決定した。視床凝固術の症例では、Elekta™ を用いて、40 °C、60 秒で試験的凝固を行い、神経学的異常が出現しないかを確認した。最終的に 70 - 80°C、20 - 60 秒で凝固を行った。脳深部刺激療法の症例では、C - arm を用いて適切な位置に刺激電極 (Medtronic 3389) の挿入を行った。全身麻酔下に刺激装置を前胸部に設置した。

臨床的評価

振戦の重症度評価には、Fahn - Tolosa - Marin tremor rating scale の 3 項目 (上肢振戦、

線引き B、書字) を用いた。術前と術後 3 ヶ月で振戦の重症度評価を行った。

術後の有害事象も調査した。

平均値、パーセンテージ、標準偏差の計算には Microsoft Excel 2010 software を使用した。Wilcoxon 符号付き検定は StatView software を使用した。

ファイバートラクトグラフィ

DTI - FT は、StealthViz™ DTI software application のワークステーション上で描出した。条件は以下の通りである。Fractional anisotropy level, 0.2; minimal fiber length, 5mm; seed density, 3.0; maximal directional change, 150°。

すべての神経線維は T1 強調画像あるいは T2 強調画像上で 3 個の関心領域 (voxels of interest (VOI)) を設定して描出した。今回の研究では 4 経路の神経線維を描出しようと試みた。運動前野の神経線維 (cerebello - thalamo - premotor cortical fiber tract (C - T - preM))、小脳 - 視床 - 一次運動野の神経線維 (cerebello - thalamo - primary motor cortical fiber tract (C - T - M1))、脊髄 - 視床 - 一次感覚野の神経線維 (spino - thalamo - somatosensory cortical fiber tract (Sp - T - S1))、錐体路 (pyramidal tract (Py)) の 4 経路である。VOI はそれぞれ以下のように設定した。C - T - preM は、上小脳脚、前交連後交連平面の視床、PreM。C - T - M1 は、上小脳脚、前交連後交連平面の視床、M1。Sp - T - S1 は、内側毛帯、前交連後交連平面の視床、S1。Py は大脳脚、内包、M1。

神経線維と視床凝固術での凝固巣、脳深部刺激療法での活動電極の関係

視床凝固術を行った患者は術後 3 ヶ月で MRI を施行し、脳深部刺激療法を行った患者は術後 3 ヶ月で CT を施行して、その画像を術前の DTI - FT に重ね合わせた。これにより神経線維と凝固巣、活動電極の位置を調べた。視床凝固術の 2 例に関しては、術後にも DTI - FT を作成し、術前の DTI - FT と比較を行った。

[結果]

振戦抑制

全例で有意な振戦抑制が得られた。

上肢振戦の平均スコアは術前が 3.4 ± 0.51 、術後が 0.29 ± 0.47 であった。平均スコアの改善率は 92% であった。

書字の平均スコアは術前が 3.7 ± 0.50 、術後が 0.22 ± 0.44 であった。平均スコアの改善率は 94% であった。

線引き B の平均スコアは術前が 3.4 ± 0.50 、術後が 0.29 ± 0.47 であった。平均スコアの改善率は 92% であった。

有害事象

頭蓋内出血や脳虚血、感染などの永続する有害事象は1例もなかった。視床凝固術の1例で凝固巣の反対側に上下肢のトーヌス低下を認めたが、3ヶ月後には完全に症状が消失した。もう1例の視床凝固術症例で構音障害を認めたが、3ヶ月後には完全に症状が消失した。脳深部刺激療法の1例で、電気刺激による一過性の感覚異常を認めた。

ファイバートラクトグラフィ

C-T-preMは、小脳から上小脳脚を通り、赤核、視床の腹側外側を經由してpreMに到達する神経線維として描出された。C-T-M1は、上小脳脚を通り、赤核、視床の腹側外側を經由してM1に到達する神経線維として描出された。Sp-T-S1は、第四脳室の前を通り、中脳の外側、視床の腹側外側をS1に投影する神経線維として描出された。錐体路は、M1から内包後脚を經由し大脳脚へ通る、太い神経線維として描出された。

C-T-preMとC-T-M1は小脳から赤核までは、はっきりと区別できなかった。しかし、赤核から視床の腹側外側に至る間に徐々に分かれて行き、視床腹側外側からははっきりと区別でき、平行してpreMとM1に投影した。これら2経路の神経線維は白質内をPyの内側に走行した。Sp-T-S1は上小脳脚付近でC-T-preM、C-T-M1の2本の神経線維に近づき、そこから橋外側に進路を取った。中脳レベルにおけるPSAで再度C-T-preM、C-T-M1の2経路の神経線維に近づき、視床の腹側外側に投影し、最終的にはC-T-preM、C-T-M1に並走してS1に至った。

視床凝固術の凝固巣、脳深部刺激療法の活動電極の位置

視床凝固術は6例全例で、C-T-preM上に凝固巣があった。術後DTI-FTを施行した2症例では、C-T-preMの描出がなかった。C-T-M1も術前と若干異なっていた。

脳深部刺激療法の症例では、活動電極は6側でC-T-preM上にあり、2側でC-T-preMとC-T-M1の境界にあった。

[考察]

手術による振戦抑制効果と有害事象

Electrode recordingなど、安全技術の向上により、90%以上の患者が症状の改善を得られるようになったが、それでも13%の患者が永続的な合併症を起こしたという報告がある。パーキンソン病あるいは本態性振戦に対するVimへの電気刺激が報告され、88%の症状改善を認めたという報告もある。

当科での手術では10名全ての患者で90%以上の症状改善率を示した。一過性の有害事象はあったものの、術後3ヶ月での合併症はなかった。振戦抑制効果が高く有害事

象は少なかったと評価できる。

DTI - FT の妥当性

今回使用した StealthViz™ DTI software application は決定論的なファイバートラクトグラフィー (deterministic fiber tractography) の手法を採用している。水分子は軸索と平行の方向に運動しやすく、垂直方向には運動しにくい。この様に水分子の異方性はある voxel における軸索の方向性を意味する。deterministic fiber tractography は隣り合う voxel で異方性の向きをつなぎ合わせて行くことにより神経線維を描出する。

交差する神経線維や接する神経線維の問題もあり、ファイバートラクトグラフィー作成時に術者の主観が入る余地がある。

振戦抑制の標的

長年、Vim が振戦抑制の標的として適切と考えられてきたが、最近では、後側不確帯 (zona incerta) や PSA の有用性も報告されている。DTI - FT の発達により、視床内の核だけでなく、振戦と関連する神経線維も標的になり得ることが明らかになっている。小脳 - 赤核 - 視床の神経線維が振戦抑制に有効との報告もある。今回の研究では C - T - preM への凝固、電気刺激が振戦抑制に有効であった。

将来の方向性

現在、振戦抑制の標的決定は、前交連後交連との位置関係による間接的なものであるが、将来的には目的とした神経線維を直接的に標的とする決定方法も可能かもしれない。

[結論]

C - T - preM が振戦抑制の有効な標的であると考えられる。DTI - FT で個々の神経線維を描出でき、標的決定が可能になれば、より強い振戦抑制効果が得られ、有害事象の件数を減らせられると期待される。