

## 機能神経外科から ニューロモジュレーションへ —機能神経外科の過去、現在、未来—

医療法人輔仁会 輔仁クリニック・脳神経外科

沖縄赤十字病院・機能神経外科 山城 勝美



近年、パーキンソン病や脳卒中後の疼痛患者さんの治療法として、脳内や脊髄硬膜外に微小電極を埋め込んで電気刺激を行ったりするということをテレビなどで見たりしたことがあると思います。このような方法を用いて病気を治す脳神経外科の一領域があります。

治療対象疾患も当初はパーキンソン病に代表される不随意運動症、痛み（難治性疼痛）、てんかんなどでしたが、最近では国外で強迫性障害、うつなどの精神疾患、アルツハイマー病などの認知症に対する治療などが始まっています。工学、脳生理学と結びついた領域（ブレイン・マシーン・インターフェース、ロボットスーツなど）、また遺伝子や細胞移植などの再生医療手法とも結びついた新しい治療方法、新しい治療機器の開発に伴い新領域への展開が急速に進行中の分野です。

この領域は、沖縄県内ではまだあまり知られていませんが、本土や国外ではかなり進んでいます。その機能神経外科について、過去から現在までの簡単な歴史や治療法を概観し、今後の展開について述べることにします。

### I. 機能神経外科とは

いろいろな外科的な方法で神経回路の機能調整・制御あるいは機能再建を行う脳神経外科の一分野です（片山容一、脳神経外科学体系 10 定位・機能神経外科 2005）<sup>1)</sup>。

### II. 機能神経外科 —歴史と手術機器の開発—

機能神経外科の歴史は 1853 年に Trousseau が三叉神経痛に対して Gasser 神経節切除術を提唱した 19 世紀半ばまで遡ることができます。その後、錐体路や錐体外路の遮断により不随意運動を軽減する手術も行われていました。

しかし、脳内の目標とする部位に正確に到達するための方法が必要でした。

1907 年 Horsley と Clarke が動物の定位脳手術装置を考案し、1947 年に Spiegel と Wycis によりヒトでの定位脳手術が報告されました。その後、スウェーデン、フランス、西ドイツ、アメリカなど世界各地で種々の定位脳手術装置が開発されました。我が国でも 1951 年に榎林博太郎教授（東京大学、順天堂大学）が定位脳手術装置を開発したのに続き、名古屋大学の杉田虔一郎教授の杉田式定位脳手術装置が開発されました。これらは X 線撮影装置を用いて目標点を決定する手術装置です。

正確に脳内の目標部位に到達できる定位脳手術装置の開発は機能神経外科を飛躍的に発展させました。

初期の定位脳手術の対象は、難治性疼痛が多く、痛みの求心路遮断や痛みの情動的要素の除去が目的でした。不随意運動では、ハンチントン舞踊病に対して淡蒼球と内側視床核破壊術が行われました。てんかんや攻撃的行動、強迫神経症などの精神障害に対しても、様々な試みが行われました。

この頃は定位脳手術 (Stereotactic Neurosurgery) = 機能神経外科の様相を示していましたが、1972年イギリスで頭部 CT (computed tomography) 撮影装置が発表され、CT を用いた定位脳手術装置が出現しました。

駒井則彦教授らの駒井式CT定位脳装置は機能神経外科疾患以外の脳腫瘍や脳出血治療にも広く使用されています (Fig.1)。

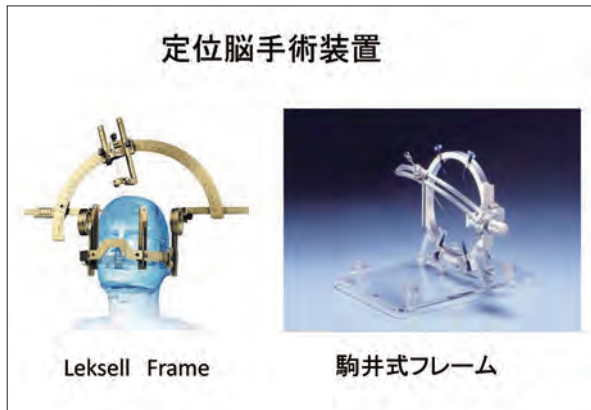


Fig.1  
2つの定位脳手術装置を示す。  
左はレクセルフレーム、右は駒井式フレームである。  
いずれも CT と MRI に対応して使用できる。

さらに 1980 年代には 3 つの二次元平面の描出に優れた MRI (magnetic resonance imaging) の出現により、画像誘導定位脳手術へと発展しました。

その後、コンピュータシステムの発展でコンピュータワークステーションが導入され、脳フレームのない、frameless stereotactic system が開発され、機能神経外科以外の脳腫瘍や血管障害などの手術へも応用が広がっていきました。

### III. 機能神経外科の新しい治療

1) Melzack と Wall (1965) による痛みの Gate control theory (ゲートコントロール理論) が発表され、電流刺激という手法が広まりました。Wall と Sweet (1967) は眼窩下神経への刺激が支配領域の無痛をひきおこすことを報告し、Shealy ら (1967) は脊髄後索への刺激が身体の知覚を誘発し、その領域に疼痛の軽減が起こる事を報告しました。この事から刺激用の埋め込み電極と体内埋

め込み型刺激装置の開発が進みました。

また、動物実験によって、中脳水道周囲灰白質の刺激が痛みの抑制をもたらすことで、内因性疼痛抑制系の概念が確立し、1977年 Richardson と Akil (1977) はヒト中脳水道周囲灰白質を刺激し、難治性疼痛に有効であったと報告しています。

脳内刺激は脳深部刺激療法 (Deep Brain Stimulation, DBS) と呼ばれています。

1980 年代に入って、DBS は難治性疼痛ばかりでなく、不随意運動症の治療にも用いられるようになり、振戦、パーキンソン病、ジストニアなどの治療に使用されています (Fig.2)。

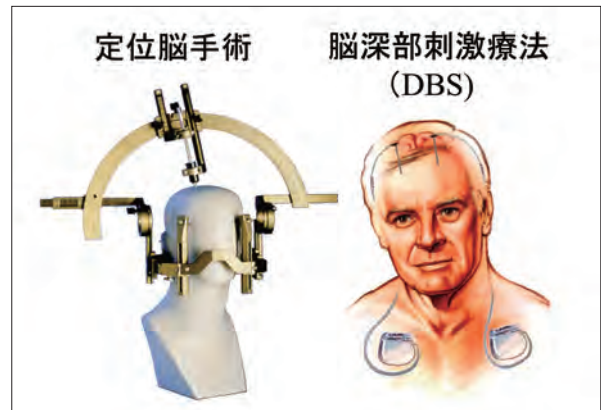


Fig.2  
左：定位脳手術装置で脳の目標部位に電極などを刺入する。  
右：両側脳内の目標部位に刺入された電極に、両側前胸部皮下の刺激装置を接続した図である。導線はいずれも皮下を通る。

- 2) 同じく 80 年代には、薬剤の持続局所注入のための体内型埋設ポンプが導入され、モルヒネの脊髄髄腔内への注入により難治性疼痛の治療が可能となりました。また薬剤をバクロフェンに変えることで痙縮への治療も進展しました。
- 3) 体内埋設型ポンプは脳室内や脳内注入も可能で、様々なニューロンに対して細胞死を抑制する効果があり、ドーパミン産生ニューロンの生存や形態的分化、ドーパミン取り込みを促進する神経活性因子である glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF) の被殻への注入でパーキンソン病の症状が改善したとの報告があります (Gill ら, 2003)。

4) 神経系細胞あるいは神経系組織の脳内移植

Backlund ら (1985) は患者の副腎髄質を尾状核に移植し、パーキンソン病症状を改善させる試みを報告しましたが、効果については懐疑的で次第に行われなくなりました。

Lindvall ら (1989) は胎児の黒質細胞 (ドーパミンを産生する) の移植を行いました。

機能神経外科は、局所の破壊、切除、切断などの機能除去のみでなく、神経刺激、薬剤の局所持続注入、神経細胞や神経組織の移植などの外科的方法で機能を追加する手段も得ました。

以上のような方法で神経回路の機能調整・制御から機能再建まで行うようになりました。このように治療手段の拡大に伴い、機能神経外科はニューロモジュレーション (ニューロ=神経の働きを、変える (modulate, モジュレートする) の外科へと発展してきています。

IV. 放射線、磁気、収束超音波を用いた治療

1) ガンマナイフ治療法

ガンマ線を用いて、開頭手術をすることなく、脳病巣をナイフで切り取るかのようにコントロールする治療法で、1953年 Leksell により三叉神経痛に対して初めて報告されました。パーキンソン病や三叉神経痛、顔面痙攣などの治療を行うことができます。他に脳腫瘍、脳動静脈奇形などの治療にも使用されます。

2) 反復性経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation) <sup>2),3)</sup>

磁気パルスを用いて、頭皮上から脳表を刺激する装置を用いて、非侵襲的に、痛みを伴わずに様々な疾患に対し、ニューロモジュレーション (神経調節) を期待する治療法です。パーキンソン病、ジストニア、てんかん、難治性疼痛、脳卒中後片麻痺、うつ病などが治療対象となります。

3) 経頭蓋MRガイド下集束超音波治療 (MRgFUS)

超音波集束装置でMRIを見ながら標的部位に超音波を集中して照射する治療法。対象は本態性振戦。

血液脳関門 (BBB) を開く働きもあり、今後薬剤の投与などでの応用が期待されています。

V. 未来の治療法

1) iPS細胞から得られた細胞移植によるパーキンソン病の治療 <sup>4)</sup>

患者自身の細胞から作製した iPS 細胞を、ドーパミンを分泌する神経の幹細胞にまで分化させ、安全性を検証した上で、患者の脳に移植して行う。

京都大学では 2017 年度には臨床応用が開始される予定。

2) ブレイン・マシーン・インターフェース (Brain-machine Interface : BMI)

脳情報を利用することで、脳 (ブレイン) と機械 (マシン) を直接つなぐ技術 (インターフェース) のこと。ロボットアームや運動リハビリなどに応用が始まっています <sup>5),6)</sup>。

文部科学省では身体機能代替グループ、脳・身体機能回復促進グループ、精神・神経疾患等治療グループの3つの研究体制で研究が進行中です。

3) 光遺伝学 (optogenetics、オプトジェネティクス)

光遺伝学とは、光によって活性化されるタンパク分子を遺伝学的手法を用いて特定の細胞に発現させ、その機能を光で操作する技術です。光 (opto) と遺伝学 (genetics) を組み合わせたことから光遺伝学と呼ばれています。

光遺伝学の開発により、特定の神経の活動を高い時間精度で正確に操作することが初めて可能となりました。このことにより神経活動と行動発現とを直接繋げることが可能となりました <sup>7)</sup>。ヒトへの応用はまだですが、今後の発展が期待される新しいニューロモジュレーションの手法の一つです。

VI. てんかんに対する外科的治療

てんかんは、大脳の神経細胞群に突然起こる一過性の同期した過剰な電氣的活動が反復する

慢性の脳疾患で、その発作症状、病因、予後は多彩です。薬剤治療抵抗性てんかんに対する外科的適応症例の選択は、病歴、発作型、脳波、画像などを総合的に用いて、てんかんの解剖学的基盤と病因を明らかにしなければなりません。

現在、手術で治療可能なたんかんは、内側型側頭葉てんかん、限局性病変を伴う大脳皮質てんかん、乳幼児の難治てんかん、脱力発作を主症状とする症候性てんかんとなります<sup>1)</sup>。以下の手術法があります。

側頭葉切除術 (temporal lobectomy)  
Penfield(1950)により手術法が発表されました。その後、改良が加えられ以下の3つの手術法へ発展しました。

- 1) 前部側頭葉切除術  
(anterior temporal lobectomy) ,
- 2) 選択的扁桃体海馬切除術  
(selective amygdalo-hippocampectomy) ,
- 3) 前内側側頭葉切除術  
(anteromedial temporal lobectomy) .

その他の手術法

- 皮質焦点切除術
- 脳梁離断術、機能的半球切除術

- 軟膜下皮質多切術
- 迷走神経刺激
- 脳深部刺激
  - 1、小脳電気刺激法
  - 2、視床電気刺激療法
  - 3、視床下核電気刺激療法

参考文献

1. 脳神経外科学大系 10 定位・機能神経外科. 2005年；中山書店
2. Morgante.F et al. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. Brain 2006; 129: 1059-1069
3. Shirota Y et al. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study. Neurology 2013; 80: 1400-1405
4. 高橋 淳、IPS細胞を用いたパーキンソン病治療に向けて. 脳神経外科ジャーナル 2016; 25: 489-496
5. Ramos-Murguialdy,A et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation:A controlled study. Ann Neurol 2013; 74: 100-108
6. 長谷川良平、ニューロサイエンスからニューロテクノロジーへ -ニューロコミュニケーターを用いた脳情報の解読と活用-. 脳神経外科ジャーナル 2016; 25: 497-503
7. Deisseroth K, et al. Next-generation optical technologies for illuminating genetically targeted brain circuits. J Neurosci. 2006; 26 (41) :10380-386

原稿募集

プライマリ・ケアコーナー (2,500字程度)

当コーナーでは病診連携、診診連携等に資するため、発熱、下痢、嘔吐の症状等、ミニレクチャー的な内容で他科の先生方にも分かり易い原稿をご執筆いただいております。  
奮ってご投稿下さい。

随筆コーナー (2,500字程度)

随時、募集いたします。日常診療のエピソード、青春の思い出、一枚の写真、趣味などのほか、紀行文、特技、書評など、お気軽に御寄稿下さい。  
なお、スポーツ同好会や趣味の会(集い)などの自己紹介や、活動状況報告など、歓迎いたします。