

CONTENTS

※クリックすると各記事に移動します

| | |
|--------------------------------------|--------|
| 第62回日本定位・機能神経外科学会 | 藤井 正美 |
| てんかん・機能外科への道を振り返って ～フランス留学から現在まで～ | 堀 智勝 |
| 施設紹介「徳島大学」 | 森垣 龍馬 |
| 新人機能外科医紹介 はじめまして！ 及川です！ | 及川 公樹 |
| 機能外科で活躍する女性医師 | 平田 幸子 |
| 脳内細胞移植と定位脳手術 | |
| 安原 隆雄 佐々木 達也 伊達 勲 | |
| 機能神経外科との出会い | 森 信彦 |
| 学会予定 | 旭 雄士 |
| 編集後記 | 佐々木 達也 |

第62回 日本定位・機能神経外科学会
開催のご挨拶

藤井 正美 先生 MASAMI FUJII

第62回日本定位・機能神経外科学会
会長 藤井正美



この度、第62回日本定位・機能神経外科学会の会長を拝命いたしました山口県立総合医療センターの藤井正美です。伝統のある本学会を山口県において開催させていただきますことを大変光栄に存じております。開催にあたりご挨拶申し上げます。

私は長年、山口大学脳神経外科に所属して診療・研究を行なってまいりました。当初大学にはこの領域を専門とする医師がおられませんでしたので、1990年から2年間米国留学で脳波・筋電図を研究したことを契機にてんかん外科及び定位機能神経外科の分野に傾倒することになりました。この分野を始めた当時は、まだまだ若造でしたので(今は老齢の身ですが)、国内外においてその道のエキスパートと呼ばれる先生の施設に赴き勉強させていただきました。お陰で多くの先生方と知り合いになれたことは、私の人生にとって得るものが多かったと思っています(人は宝です)。

さて、本学会のテーマは「多様協創 -Diversity and Collaboration-」です。定位・機能神経外科で扱う疾患は、不随意運動、頭痛、痙縮、てんかん、精神疾患など多領域に拡大しています。また人工知能(AI)を活用した脳内ネットワーク機構の解明やブレイン・マシーン・インターフェイス(BMI)を用いた脳機能再生など新たな分野の研究や技術革新が進んでいます。このように定位・機能神経外科分野が包括する基礎研究や疾患・治療法は時代を経て多様化しています。そこで、これから更に多様化するニーズに対し、様々な領域の専門家と多職種医療従事者が協働して次世代の定位機能神経外科を創成していくことができればという思いから今回のテーマとしました。

また今回は、私が長年にわたり両学会に関わってきたことから、同時期開催の第46回日本てんかん外科学会会長も兼任させていただきます。前例のない大役を仰せつかり、身の引き締まる思いであります。荒木千里先生が会長をされた1963年の記念すべき第1回日本定位脳手術研究会では不随意運動に加え、てんかんや精神障害も研究テーマとして取り上げられています。その後1978年からは日本てんかん外科学会(当時はペンフィールド記念懇話会)とは別々の研究会としてそれぞれの道を歩んでおります。しかし近年、両学会が共有する分野は広がっています。そこで今回両学会をお世話させていただくことを契機に、両学会の多様性を融合させた新たな形態の大会が運営できればと考えています。

通常、大会初日は午後からの開催となりますが、今回は参加者の皆様には午前中の日本てんかん外科学会から参加できるようにいたします。両学会に興味を持っていただける研究者および医療従事者が増えることを期待しているところです。

最後に、本学会では山口大学脳神経外科(令和2年教授就任)の石原秀行先生に副会長を引き受けていただき、「オール山口」で運営いたします。昨今の社会情勢を鑑み、大会はハイブリッド開催(現地およびWeb開催)を想定しています。COVID-19の状況が2023年1月にどうなっているかわかりませんが、是非山口県にお集まりいただき、熱い議論の後には、地元の美味しい酒と肴を堪能していただき、世の中を変えた幕末の時代に想いを馳せていただければ幸いです。多くの皆様の参加を心よりお待ちしております。

第62回日本定位・機能神経外科学会
会長 藤井正美



Japan Society for Stereotactic and
Functional Neurosurgery
Founded in 1963

日本定位・機能脳神経外科学会

< 事務局 >

日本大学医学部脳神経外科学教室
〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1
TEL: 03-3972-8111 (内線: 2481)
FAX: 03-3554-0425
med.teii@nihon-u.ac.jp

< ニューズレター編集部 >

jssfn-newsletter@googlegroups.com
東京女子医科大学 平 孝臣
聖マリアンナ医科大学 太組一朗
金沢脳神経外科病院 旭 雄士
東京都立神経病院 上利 崇
自治医科大学 中嶋 剛
近畿大学 内山卓也
日本大学 小林一太
済生会松山病院 田中寿知
大阪大学 谷 直樹
岩手医科大学 西川泰正
福岡大学 森下登史
札幌麻生脳神経外科病院 笹森 徹
国立病院機構西新潟中央病院 福多真史
岡山大学 佐々木達也
北野病院 西田南海子



てんかん・機能外科への道を振り返って ～フランス留学から現在まで～



堀 智勝

TOMOKATSU HORI

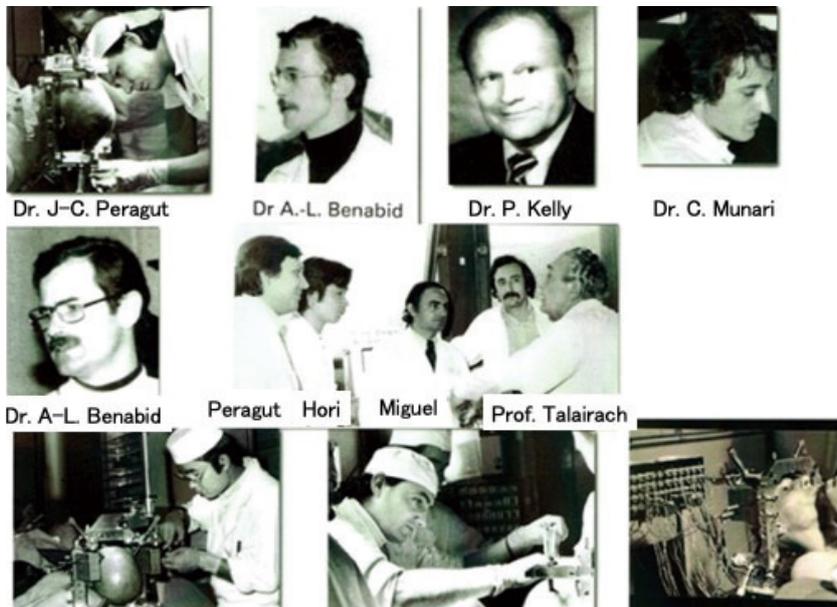
森山脳神経センター病院院長

私は脳機能・外科・治癒という3つの魅力を持った機能外科に興味を持って東京大学脳神経外科教室に入りました。私の卒業年度は昭和43年で、医学部の紛争の発端になった年代になります。もともと、紛争の発端が東大脳外科のてんかん手術にまつわる事でしたので、てんかん手術は佐野圭司先生が行った側頭葉てんかんの切除術に助手として2回ほど参加させて戴いただけでした。

紛争もあり、東京警察病院のレジデントになったわけですが、丁度石島武一先生が米国より帰国されて、警察病院の脳外科に赴任され、定位脳手術を始められたので、石島先生から手ほどきを戴き、特にてんかん外科に興味を持った次第です。一番印象に残っていたのは30歳代の男性で左後頭葉にてんかん焦点が疑われる恐らくFCD Type IIbの患者さんで3cm程度の焦点と思われる皮質を摘出したところ、発作は完全に消失し

ました。摘出の際に石島先生がてんかん焦点の神経細胞の活動を記録しようという事で、電極作りからご指導戴き、非常にきれいな細胞外発射が記録できました。その一部は、Hori T, Hirakawa K, Ishijima B, Sekino H, Yoshimasu N, Fukushima T, Sano K: Fine structure of human epileptogenic foci. -Preliminary report- Neurologia medico-chirurgica 13:59-70, 1973. ヒトてんかん焦点の電顕的検索と Ishijima B, Hori T, Yoshimasu N, Fukushima T, Hirakawa K, Sekino H: Neuronal activities in human epileptic foci and surrounding areas. EEG Clin Neurophysiol :39:643-650, 1975 ヒトてんかん焦点における神経活動の記録と分析という論文に掲載されています。

その後2022年5月に逝去された眞柳佳昭先生、佐野圭司先生の御推挙でパリ・サントアンヌ病院にINSERMの外国人研究者として最初の1年、外国人レジデントとして2年目もTalairach先生にてんかん外科のコンセプト、SEEGのテクニック、その所見に基づいた外科的切除を勉強させて頂きました。また直接の神経解剖のご指導はSzikla先生に懇切丁寧にご教示戴き、その仕事の一部は、Szikla G, Bouvier G, Hori T, Petrov V: Angiography of the human brain cortex. Atlas of vascular patterns and stereotactic cortical localization. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977. というアトラスに結実しました。3年目の滞在もTalairach教授にお勧め戴きましたが、専門医や学位の事も気になり2年間の留学で楽しいフランスパリの生活も終わりを告げ



フランス留学時代、共に過ごした先生方と定位脳手術装置によるSEEG術中風景



ました。私の留学していたサントアンヌ病院にはフランスの国内留学生や欧米からの見学者が多数来られて学際的な議論も行われましたが、なにせフランス語は学生の時にも勉強しておらず、買い物などは不自由なくこなせるのですが、細かなニュアンスになると理解できないことが多く、語学の才能がもう少しあれば、フランスの脳外科医になっていたかもしれません。私の留学期間には機能外科で最も有名な先生であるA-L Benabid先生をはじめ、P. Kelly先生、C. Munari先生などが来訪されていましたが、その後のA. L Benabid先生の輝かしい業績は言うまでもなく素晴らしいものとなっています。その他にはマルセイユからJ-C Peragut先生、マドリッドからM. Miguel先生などが来られて同年代だったので6か月ほどお付き合いいただき楽しい思い出が残りました。J-C Peragut先生のお弟子さんがJ Regis先生です。

日本に帰国して間もなく鳥取大学に赴任する事になり、夢中で一般脳外科を研鑽しました。てんかん外科の実現は非常に困難でしたが、側頭下アプローチによる側頭葉てんかんの手術法をHori T, Tabuchi S, Kurosaki M, Kondo S, Takenobu A, Watanabe T: Subtemporal amygdalohippocampectomy for treating medically intractable temporal lobe epilepsy. Neurosurgery 33:50-56, 1993. という形で報告する事が出来ました。1996年にはコンgresを松江で開催する事ができ、そのメインテーマはてんかん外科と覚醒下開頭でした。多くの会員に御参集戴き大変うれしく思いました。2007年には東京で脳神経外科学会を開催し、A-L Benabid先生にもご参加戴き、祝辞を賜りました。

東京女子医大を退任後、2022年にはてんかん外科学会でSubtemporal Amygdalotomy with Hippocampal Transection for Medial Temporal Lobe Epilepsy of Language Dominant Side. を海馬硬化の無い症例に、Hippocampal Transection with Subiculum-CA 1 disconnectionを海馬硬化症のある患者さんそれぞれ1例ずつに行い、手術成績も術後の高次機能も改善していたので報告しました。最終的に長期予後が報告できれば英語論文にしたいと思っております。

現在はFUS治療に興味を持って取り組んでおり、少しでも機能的脳神経外科に寄与したいと老骨に鞭打って働いております。

施設紹介「徳島大学」



森垣 龍馬

RYOMA MORIGAKI

徳島大学 先端脳機能研究開発分野

徳島大学の森垣と申します。この度は施設紹介の機会をいただき、感謝申し上げます。徳島大学脳神経外科は初代松本圭蔵教授のもと、1974年に開設致しました。松本教授は精力的に機能外科の研究、臨床を行われていたと伺っております。第20回定位脳機能外科学会を開催され、機能外科の発展に大いに貢献されました。津田敏雄先生(現津田ブレインクリニック)、七條文雄先生(現鈴江病院)を始め、多くの医局員をトロント大学の機能外科へ留学派遣されました。医局にはその業績を集結した「わが定位脳手術」「続・わが定位脳手術」が残されています。

1997年、永廣信治教授が就任されました。2000年には徳島大学神経内科設立に伴い梶龍児教授が着任され、ジストニア患者さんが全国から集まるようになりました。当時、鳴門で平孝臣先生が講演されたのを拝聴して、入局したてであった私は、すごい手術があるもんだと驚いたのを思い出します。2006年、後藤恵先生が熊本大学より特任教授として着任され、徳島大学病院におけるレクセルフレームを用いた定位機能手術が本格化しました。最初の数症例の手術には、山田和慶先生も熊本からかけつけて戴きました。懇親会でお二人



最近の定位脳手術の様子



が楽しそうに機能外科の魅力をお話されるのをお聞きして、機能外科にさらに興味を抱いたのを覚えています。

後藤先生は分子神経科学においても素晴らしい知見と実績を持たれていましたので、神経内科、脳神経外科とも共同してパーキンソン病、ジストニアの基礎研究を始められました。私も含め、現在でもこの領域で治療を行っている佐光亘先生(現順天堂大学)、小泉英明先生(京都府立心身障害者福祉センター付属リハビリテーション病院)、大北真哉先生(現香川おとなとこどもの医療センター)など、多くの大学院生が後藤研究室で基礎研究を行いました。後藤先生の発見されたDYT 3-TAF 1ジストニアに関しての病理所見は、Annals of NeurologyやBrainといった雑誌にも掲載され、徳島大学からフィリピンパナイ島へのフィールドスタディは現在まで計4回に亘っております。現在も基礎研究を平行して行っております。

臨床においては、後藤先生が徳島大学病院に設立されたパーキンソン病・ジストニア治療研究センターを中心に加療が行われております。手術加療に関しましては、後藤先生と5名の定位機能外科認定医による加療が続けられてきましたが、後藤先生の退官、長い間機能グループを率いて戴いた牟礼英生先生(現倉敷平成病院)の異動などもあり、現在は私と三宅一央先生の二人を中心に、丁寧な治療を心掛けて行っています。徳島大学ではジストニア手術がパーキンソン病手術より多い状態が続いておりましたので、ジストニアに慣れている医師、看護師、理学療法士が多いのが特徴と思います。近年は、パーキンソン病や振戦の症例が多くなってきております。

学内では神経内科、精神科、放射線科、リハビリテーション科と良好な関係を保ち、「脳科学サークル」と

いう勉強会を月1回開催して知見を深め、チーム医療を実践しております。2016年牟礼先生の呼びかけで、クローズドミーティング(中四国機能神経外科談話会)も開催されるようになり交流の楽しみも増えました。また2017年高木康志教授が着任され、パーキンソン病患者の交流の場を社会実装したり、新規デバイス治療の可能性を模索したりと新たな試みも行っております。徳島大学は今後もこの分野の発展に尽力していきたいと考えております。今後ともご支援ご鞭撻を賜りようお願い申し上げます。

新人機能外科医紹介 はじめまして！ 及川です！



及川 公樹

KOHKI OIKAWA

岩手医科大学脳神経外科

岩手医科大学脳神経外科の及川公樹(おいかわ こうき)と申します。この度、機能外科の新人医師という事で寄稿の貴重な機会を賜り御礼申し上げます。

私は2021年に専門医を取得させて頂いたばかりの若輩者ですが、ご一読いただければ幸いです。

まず初めに簡単に所属施設の紹介をさせていただきます。私は岩手医科大学脳神経外科学講座に所属しております。当大学は以前、岩手県盛岡市内にありましたが2019年9月に矢巾町という緑豊かな隣町に移転致しました。大学の理事長は小川彰先生、病院長は小笠原邦昭先生と、両人とも脳神経外科医ということもあり、我々脳神経外科若手医師の教育には日々多大なご指導、ご高配を頂いております。

当講座は血管障害、腫瘍、小児、機能、脊髄・脊椎、外傷のサブスペシャリティがあり、機能分野は西川泰正先生がグループチーフをされております。機能分野は主にDBS、SCS、ITBを行っており、当院神経内科と連携しながら診療を行っております。

次に私の生い立ちを説明させていただきますと、出身地は歌手の新沼謙治(代表曲：嫁に来ないか)の故郷であり、リアス式海岸で有名な岩手県大船渡市。高校



2019年、フィリピンパナイ島にてフィリピンの医師、医療従事者と。



はかつてラグビーで有名であった釜石にあります釜石南高校に進学し、岩手医科大学に入学。卒業後の平成25年に岩手医科大学脳神経外科に入局させていただきました。機能外科に興味を持ったのは研修医時代にDBSやSCS症例の周術期に携わらせていただき劇的な治療効果に興味をもった事、学問としての奥深さを感じたことがきっかけです。

現在は機能外科分野の手術手技や刺激調整を勉強させて頂いております。機能外科手術を受けられる方の術前後においてご家族を含めた肉体的・精神的なケア、長期的な機能を見据えた調整など手術以外にも身につけなければならない事は多く、携わる症例が増えるごとに患者と人生を共に歩む覚悟がなければ務まらない分野であると感じます。機能外科のスタートラインに立ったばかりですが、日々鍛錬を続けていきたいと思えます。どうぞよろしくお願ひいたします。



移転後の岩手医科大学附属病院



手術風景(左：西川先生、右：及川)

機能外科で活躍する女性医師

平田 幸子

SACHIKO HIRATA



出身地：東京都杉並区
 出身大学：埼玉医科大学(2010年卒)
 専門分野：てんかん、脳神経減圧術(MVD)、定位機能神経外科
 趣味：読書、絵を描くこと
 座右の銘：たゆまざる 歩みおそろしカタツムリ

埼玉医科大学病院脳神経外科の平田幸子と申します。この度はこのような大変貴重な寄稿の機会を賜り、森下登史先生、佐々木達也先生をはじめ編集委員の先生方に、心より感謝申し上げます。

本学の脳神経外科では、藤巻教授が「働く女性医師の夫の会」を立ち上げていることもあり、過去10年間、常勤の女性医師が途切れずに勤務しております。そのため私も、機能外科で活躍する多くの先輩女性医師の背中を見ることが出来ました。しかしながら一般には、脳神経外科における女性の割合は6.61% (2020年時点)と少なく、まして機能外科に携わる女性医師はまだ“ケースレポート”です。日本定位・機能外科学会ニューズレターに「機能外科で活躍する女性医師」のコーナーを作って頂いたことに、女性医師の一人として深く感謝申し上げます。またこの度は誠に僭越ではありますが、そのような機能神経外科医の一員としてお声がけ頂いたことを、大変に嬉しく思います。

「脳外科に女性医師は必要か?という疑問へのこたえ」

女性医師であれば、このように悩んだことも一度や二度ではないでしょう。一般的に与えられる答えは、「女性特有の柔軟なものの考え方や、きめ細やかな配慮が患者さんに役に立つ」というものですが、私自身はそれだけでは納得できませんでした。たとえば、日本最初の女性医師として知られる荻野吟子さんは、「男性医師の診察に羞恥心を覚え、受診を行わないために命さえ落とす女性がいる」ことから、医師を志したという話は、彼女の出身地である埼玉県では有名な話です。このように、産婦人科や乳腺腫瘍科では、女性医師特有の付加価値が存在します。では、長時間手術や、時に長期の周術期集中治療を要すことを特徴とする脳神経外科ではどうでしょうか。むしろ不利な面ばかりが気にかか



ってしまうのです。

散々付加価値を考え抜いた挙句、私がたどり着いた答えは、脳外科が女性医師を必要とするのではない、私が脳外科を必要としているのだ、という事です。体力や器用さや、配慮に長けた性格などは、そもそも男女の違いではなく個性ですし、そこにとらわれている事自体が間違いであると気が付きました。むしろ、脳外科を専攻しようとしている医師が、男性であっても女性であっても、その門戸を開いてあげられる、ことが平等なのだという事に気が付きました。

「機能外科の世界は、若手の瞳にどう映るのか」

私が脳外科の魅惑的な世界に衝撃を受けたのは、医学部2年生の骨学実習の時でした。埼玉医大の解剖学教授(永島雅文先生)はもともと脳神経外科医です。はじめての骨学実習の日、永島先生はごろんと転がっていた頭蓋骨の上の部分のパットはずして、「ここが視神経の穴、ここがさん、よん、ごの一、ろくの穴、ここが顔面神経と聴神経、ここが九、十、十一のあな」と言いました。ものすごくカッコよかった。私もその呪文が唱えられるようになりたい、神経を勉強したい、と思うようになりました。この日に、将来は脳外科か神経内科医になろうと決めました。

次の出会いは医学部4年生の時に訪れました。まだ実習が始まっていませんでしたが、夏休みには神経内科に見学に行っていました。ちなみ脳外科医局の方には夕方から顔を出して、飲み連れに行ってもらっていました。この頃から、どちらかという“勝手にうごいてしまう病気”に興味があったと思います。パーキンソン病や不随意運動などを扱う、Neurologistへの道を歩み始めていました。そんな時、脳外科の講義にいらっしゃったのが当時帝京大学で准教授をされていた藤巻高光先生でした。脳神経の授業でした。手術ビデオの透明な液体に浮かぶベージュの脳神経は、解剖実習で見たそれとは違い、震えるほど美しい物体でした。ああ、脳外科医になったら、この景色を何十年も見られるだろうか。私は卒業したら帝京大学に行って脳外科医になろうと決意しました。その1年後に、藤巻先生が埼玉医大に赴任されることになろうとは、その時は予想もしなかったことです。

2012年に埼玉医大の脳外科に入局を決めたのは、小林先生がパーキンソン病の手術をされると知ったからです。なあんだ、神経内科じゃなくても、パーキンソン病が見られるじゃない！と小躍りました。藤巻先生と小林正人先生が赴任されて3年目の春でした。

後期研修中には、当時都立神経病院にいらした森野



埼玉医科大学脳神経外科の集合写真
左から氏原匡樹先生、小林正人先生、脇谷健司先生、藤巻高光先生、高畠和彦先生、筆者



道晴先生から、てんかん診療の面白さを教えて頂きました。恥ずかしながら、それまでてんかんに外科治療がある事を知りませんでした。海馬をとるなんて！脳を半分きりとるなんて！てんかん診療は最大の興味事項となりました。てんかん患者さんとの関わりは奥深く、てんかん患者さんが心を開ける医師像を目標としました。画像に見えないてんかん焦点を探す診断技術、難治なてんかんを根治する手術技術にも感銘を受けました。そうして、てんかん外科をサブスペシャリティーとする事にしました。

「機能的脳外科に女性医師を呼び込むにはどうするか」

埼玉医大の2km先には、埼玉医大国際医療センターがあり、脳卒中や脳腫瘍を一手に引き受けてくれます。そのお陰で、当院はMVD、定位機能外科、てんかん外科等の「機能的脳神経外科」に特化した大学病院として存在しています。現在は、週1-2件のMVD、週1件のDBSあるいは定位的生検術に加え、ちらほらとてんかん外科も増えており、activeな機能外科チームです。

私は2020年に出産後、2021年より同職場に復帰させて頂きました。学位の取得は育休中に叶いました。復帰後1年間は、当院初の頭蓋内電極留置術を施行したり、論文執筆や講演会を行ったりと、充実した1年となりました。一方で、子供は12回/年の風邪を引き、急な休みやら早退やら、医局の先生方には大変ご迷惑をおかけしております。後ろ髪を引かれる思いで帰宅する私には、上司から温かいメールが届きます。「チーム医療なので気にしないで！」「お嬢さんお大事に。」また出勤できなくなった平日には、「自宅で論文執筆を勧めましょう」と適度な発破と期待をかけて下さります。私は都内住まいで通勤に往復4時間かかります。夫は同業ではありませんが、繁忙期には帰宅が遅くなります。それでも埼玉の職場で働き続けたいと思うのは、上司や仲間が作ってくれる、職場の雰囲気がとても良いからです。

厚生労働省の発表によると、医師が子育てと勤務を両立するために必要なものの圧倒的第一位は「職場の雰囲気・理解」だそうです。制度や環境も大事かもしれませんが、「雰囲気」が良ければ、その他は些細なことなのかもしれません。

私が今もこうして機能神経外科医を続けられるのは、職場の先生方の支えがあるからです。これからは私もこの医局の戦力となり、後輩の脳外科人生を応援できる先輩に成長していきたいです。

脳内細胞移植と定位脳手術



安原 隆雄

YASUHARA TAKAO

岡山大学 脳神経外科



佐々木 達也

SASAKI TATSUYA

岡山大学 脳神経外科



伊達 勲

ISAO DATE

岡山大学 脳神経外科

このたびは、歴史ある日本定位・機能神経外科学会ニューズレターに寄稿の機会をいただき、ありがとうございます。岡山大学の安原隆雄と申します。昨年の本ニューズレターの岡山大学施設紹介(佐々木達也先生)にもありますように、岡山大学は定位脳手術の歴史が長く、2019年には伊達勲教授、佐々木達也先生を中心に、中外医学社から「ここが知りたい定位脳手術・電気刺激療法Q&A」として、私たちの本領域に関するエッセンスを出版させて頂いております。本コラムでは、脳内細胞移植と定位脳手術をテーマにしようと思えます。

岡山大学の基礎研究では、古くから移植・ステレオグループとして一緒に研究班で活動してきております。基礎研究において、中枢神経系疾患モデルに対する細

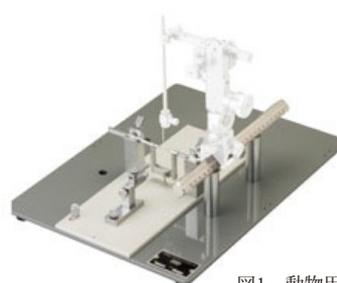


図1 動物用脳定位固定装置



胞治療・遺伝子治療・電気刺激治療・薬物治療・リハビリテーション治療等を行ってきており、グループの多くが主にナリシゲの脳定位固定装置を用いて様々な研究に取り組んでいました(図1)。私の学年は、私が移植グループで上利崇先生(現・東京都立神経病院)がステレオグループでした。「パーキンソン病モデルラットに対するカプセル化VEGF(血管内皮成長因子)産生細胞株移植の神経保護効果」が私の学位論文です¹⁾。学位取得後、2005年から2年間ポスドクとして、アメリカジョージア医科大学のCesario V. Borlongan教授の神経移植再生研究ラボに留学させていただきました。様々な企業との共同研究にも携わり、その中にSanBioという当時カリフォルニアの一ベンチャー企業との共同研究がありました。SanBioのSB623は2004年に出澤真理先生(現・東北大学)が発表されたヒト骨髄由来間葉系間質細胞にNotch 1細胞内ドメインの発現ベクターを導入して作製された細胞です²⁾。私は慢性期脳梗塞モデルラットにラット由来・ヒト由来の同細胞を脳内移植し、行動学的・組織学的改善が得られることを報告しました³⁾。

2007年に帰国後、岡山大学の研究室で大学院生の研究指導をしつつ、脳神経外科専門医を取得し、2010年から2年間北九州の新小文字病院で脊椎脊髄診療の修行をさせていただき、2012年に岡山大学に復職しました。そのような中で、10年ぶりにSanBioの方とお話することになったのが、TBI-01試験です。SanBioは2011年に米国で慢性期脳梗塞の運動機能障害に対するSB623の脳内細胞移植の治験を開始し、2016年に有効性を報告しました⁴⁾。それに次いで、慢性期頭部外傷患者の運動機能障害に対する国際共同研究として行われたのが多施設共同無作為化二重盲検偽手術対照のTBI-01試験です。この試験の最大の特徴は、細胞移植群以外に、頭蓋骨表層までの穿頭にとどめる偽手術群が対照として設定されたことでした。日本国内では、2016年4月に5大学(北海道、東京、横浜市立、大阪、岡山)とSanBioによるキックオフミーティングが行われました。書類手続きやトレーニングを経て、2017年1月に治験で求められた細胞調製のプロセスを院内で問題なく実施できることを確認できました(図2)。また、これと同時に患者選定を行いました。患者選択基準として、18-75歳、画像上で確認できる脳内局所病変を有する、受傷後12カ月以上経過している、中等度から重度の運動機能障害を有すること等を要件としました。患者選定後に、治験であること、有効性があるか分か

らないこと、合併症など安全性の問題がありえること、偽手術群に割り付けられる可能性があること、細胞治療の意義を未来に向けて示すことができるかもしれないことなど、時間をかけて複数回、同意説明をしました。本研究は、double blind study(二重盲検)なので、細胞調製や細胞移植を担当する医師以外の医療従事者・患者さんには、どの群に割り付けられたかを知られてはいけません。盲検性を担保するためにカルテ記載などの情報管理を徹底しました。手順・物品の確認を術前から行い、定位的脳内細胞移植に向かいました。移植部位は運動機能に寄与すると考えられる損傷部位の周囲



図2 TBI-01試験 細胞調整チームのメンバー

Sanbio 外傷に対する幹細胞移植手術

| 工程番号 | 時間 | 細胞チーム(CPC) | 手術チーム (細胞を待たさないように) 馬所麻酔、桂鏡下手術 |
|------|--------|--------------------------|--------------------------------------|
| 1 | 8:00 | 割り付け確認 | |
| 2 | 8:45 | 準備開始 | |
| 3 | 9:30 | ■■■■、細胞移送 作業開始・細胞解凍開始 | |
| 4 | 10:00 | 細胞洗浄・遠心10分① | 手術室入室・レクセル装着 |
| 5 | 10:10 | 細胞洗浄・遠心10分② | |
| 6 | 10:30頃 | 細胞数カウント①提出 | OP室→CT |
| 7 | 10:50 | 細胞数カウント①結果報告 | CT撮像開始 |
| 8 | 11:10 | 細胞遠心10分③ | CT→OP室 |
| 9 | 11:20頃 | グラム染色提出 青江さん | CT-MRIフュージョン・ナビゲーション |
| 10 | 11:30 | 細胞数カウント②提出 | 手術開始 |
| 11 | 12:00 | 細胞数カウント②結果報告 | ナビゲーション |
| 12 | 12:10頃 | グラム染色結果通知 | フレーム装着開始 |
| 13 | 12:10 | 無菌・エンドトキシン提出 馬越先生 | |
| 14 | 12:30 | エンドトキシン結果報告 | |
| 15 | 12:40 | 細胞搬出 | フレーム装着終了・OP開始 |
| 16 | 13:00 | 細胞OP室到着 | 癒着剥離など丁寧に |
| 17 | 16:00頃 | | OP終了 |

図3 SB623移植当日のタイムスケジュール



とし、術者の裁量で決定して良いことになっていました。1つの孔から、3トラックに刺入できるようにデザインし、1つのトラックに細胞溶液(1か所あたり20 μ L)を5か所、5mm間隔で移植するプロトコールでした。細胞調製に時間がかかるので、細胞調製チームと移植手術チームとで予めシミュレーションして時間割を組んでおきました(図3)。結果として、安全確実に細胞調製・細胞搬出、細胞移植まで、予定通りに行うことができました。最終的に、米国・日本・ウクライナの3国、合計61例が治験完遂し、primary endpointとした、24週後のFugl-Meyer Motor Scaleスコアが、細胞移植群で偽手術群と比べて有意に上昇し、運動機能障害が改善することが示されました。昨年、北海道大学の川堀真人先生が筆頭著者としてNeurology誌に成果を報告されました⁵⁾。

私は、10年以上前にアメリカで基礎研究を行った細胞を用いて、定位的脳内細胞移植の臨床研究に参加する素晴らしい機会を得ました。細胞調製も定位脳手術も計画が立てやすいものであり、関係部署との連携と十分なシミュレーションにより、安全確実に実施できました。臨床研究のこれからとしては、川堀先生を中心に、移植した部位と損傷領域の距離関係を解析することで、より有効性が期待できる移植部位を検討中です。私たちの基礎研究としては、脳梗塞モデルに対するカプセル化細胞移植と脳内直接細胞移植の治療効果を比較し、メカニズムを検討しています。2022年2月現在、

SB623は再生医療等製品として「先駆け審査指定制度」に基づく「先駆け総合評価相談」を終了し、国内での製造販売に係る「承認申請」に向かっています。脳内細胞移植の一連の手技については、医療従事者が行う医療行為でありながら、現在のところ適切な保険点数が存在しません。このため、SB623の承認プロセスに並行して、細胞調製や移植手技に係る正しい保険点数が得られるよう努力していく必要があると考えています。脳内細胞移植が、頭部外傷患者に対する新しい医療として患者さんの福音となる日が来ることを願っています。そのためにも、正しい手術適応判断、細胞調製技術・定位的脳内細胞移植技術が担保される仕組みが重要だと考えています。皆様、どうぞよろしくご協力のほど、お願いいたします。

参考文献

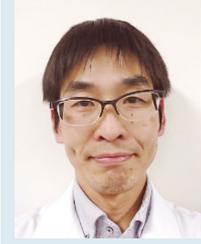
- 1) Yasuhara T, Shingo T, Kobayashi K, Takeuchi A, Yano A, Muraoka K, Matsui T, Miyoshi Y, Hamada H, Date I. Neuroprotective effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) upon dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 19 (6): 1494-504, 2004.
- 2) Dezawa M, Kanno H, Hoshino M, Cho H, Matsumoto N, Itokazu Y, Tajima N, Yamada H, Sawada H, Ishikawa H, Mimura T, Kitada M, Suzuki Y, Ide C. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J Clin Invest.* 113 (12): 1701-10, 2004.
- 3) Yasuhara T, Matsukawa N, Hara K, Maki M, Ali MM, Yu SJ, Bae E, Yu G, Xu L, McGrogan M, Bankiewicz K, Case C, Borlongan CV. Notch-induced rat and human bone marrow stromal cell grafts reduce ischemic cell loss and ameliorate behavioral deficits in chronic stroke animals. *Stem Cells Dev.* 18 (10): 1501-14, 2009.
- 4) Steinberg GK, Kondziolka D, Wechsler LR, Lunsford LD, Coburn ML, Billigen JB, Kim AS, Johnson JN, Bates D, King B, Case C, McGrogan M, Yankee EW, Schwartz NE. Clinical Outcomes of Transplanted Modified Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Stroke: A Phase 1/2a Study. *Stroke.* 47 (7): 1817-24, 2016.
- 5) Kawabori M, Weintraub AH, Imai H, Zinkevych L, McAllister P, Steinberg GK, Frishberg BM, Yasuhara T, Chen JW, Cramer SC, Achrol AS, Schwartz NE, Suenaga J, Lu DC, Semeniv I, Nakamura H, Kondziolka D, Chida D, Kaneko T, Karasawa Y, Paadre S, Nejadnik B, Bates D, Stonehouse AH, Richardson RM, Okonkwo DO. Cell Therapy for Chronic TBI: Interim Analysis of the Randomized Controlled STEMTRA Trial. *Neurology.* 96 (8): e1202-14, 2021.



図4 SB623移植の様子



機能神経外科との出会い



森 信彦

NOBUHIKO MORI

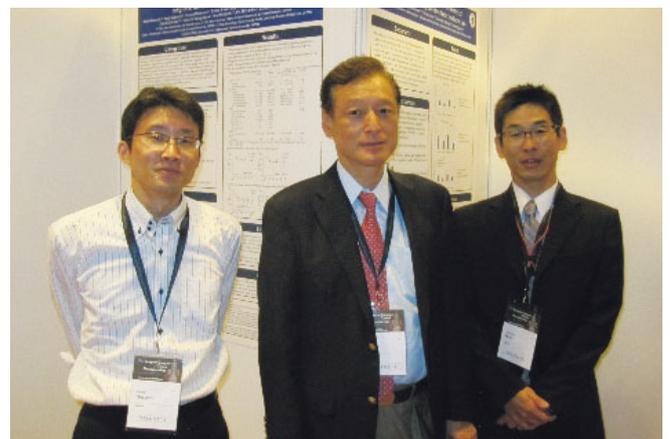
大阪大学大学院
医学系研究科脳神経外科

この度は貴会への寄稿の機会をお与え頂き、誠にありがとうございます。私は理学療法士として病院で長年リハビリテーション業務に携わっておりましたが、2018年8月1日から特任研究員として大阪大学脳神経機能再生学講座(脳神経外科学講座兼務)で勤務することになりました。同講座の齋藤洋一特任教授の退官に伴い、2021年4月1日から脳神経外科学での勤務になっています。本稿へ私如きが寄稿させていただくことに大変恐縮ではございますが、私のこれまでの経緯と現在の業務についてご紹介させていただきます。

私は小学生の頃にサッカーを始め高校3年生で腰痛(腰椎椎間板ヘルニア、分離症)を患い、病院で初めて理学療法を受けたことがこの職業を知るきっかけになりました。私は、ずっとスポーツの領域に携わりたいと思っていましたが、最初に就職した榊原白鳳病院(三重県)で脳血管障害患者や神経疾患患者の症状が奥深く、興味を抱くことになりました。そこでは、H反射、F波そしてSEPなど誘発電位の検査や痙性斜頸、ジストニアへのボトックス治療後の患者さんをみさせてもらう機会があり、日々勉強になりました。結婚を転機に、2007年から地元である和歌山へ戻り病院で勤務していましたが、もっと神経生理学を学びたいと思うようになり、2011年に大阪府立大学大学院総合リハビリテーション学研究所(指導教官:平岡浩一先生)へ社会人入学で進学しました。大学院では主に、H反射やTMSを用いてヒトの運動制御について学び修士(保健学)を取得しました。その当時、近畿大学医学部附属病院脳神経外科から私が勤務していた病院に非常勤で来られていた吉岡宏真先生から、神経生理学や脳血管障害に興味を持っていた私に同大学(当時近大堺病院)の内山卓也先生をご紹介いただいたことが機能的脳神経外科との出会いになりました。内山先生からは、主に痙縮に対するボツリヌス治療やITBなどの治療を学ばせていただき、このような画期的な治療があるのかと衝撃を受けま

した。ボトックスは、2010年10月から痙縮に対し保険適応になっていましたが、私が勤務していた和歌山の病院では残念ながら無縁のものでした。内山先生のご厚意で、2017年2月に近畿ITBカンファレンスへ出席させていただき、そこでの発表や質疑の内容に感銘を受けました。カンファレンス後の懇親会で、大阪大学脳神経外科の細見晃一先生と初めてお会いし、細見先生の臨床や研究について伺いました。特に、神経障害性疼痛に対するrTMSの臨床研究は、電気生理学やTMSに興味を持っていた私にはセンセーショナルな内容でした。私は、すぐに勉強させて欲しいですと希望を伝えたところ、快く受け入れていただき同年4月頃から隔週火曜日に研究へ参加させてもらえるようになりました。ここでの初めての研究は、神経障害性疼痛患者の皮質機能再構築(運動機能領域の変化)について、ナビゲーションガイド下にTMSを行い、運動野をマッピングすることでした。これと同時に、神経障害性疼痛に対するrTMSやtDCSの臨床研究にも携わせてもらいました。そして、2018年8月から大阪大学脳神経機能再生学(齋藤洋一特任教授)に研究員として雇用していただき、大変さもありますが、日々多くのことを学べる環境で勤務させていただけることに感謝しています。

私は幸いにも3つの特定臨床研究、①線維筋痛症に対するrTMSの国際共同試験、そして②神経障害性疼痛に対するrTMSの長期介入試験、③アルツハイマー型認知症患者へのrTMSの探索的臨床試験に携わらせてもらっています。臨床研究においては、研究の質の担保が重要であり、そのために必要なデータマネージメントやモニタリングなどの慣れない用語に悪戦苦闘しながら取り組んでいます。10月初旬において、上記の2つの特定臨床研究(神経障害性疼痛・線維筋痛症に対する



2019年6月 ポーランドでの欧州臨床神経生理学学会
左から、細見晃一先生、齋藤洋一先生、森



rTMS研究)は、新型コロナウイルス感染症の流行により、対象者のリクルートに難渋する時期もありましたが、関連施設や近隣の医療機関の先生方のご協力により、なんとか終わりが見えてきており、サポートしてくださっている関係各所に感謝いたします。上記の研究以外に、阪大病院脳神経外科へ脊髄刺激療法(SCS)トライアルを目的として入院される難治性疼痛患者さんの疼痛、心理、そして活動量などの運動機能の評価にも携わっています。SCSだけでなく、DBSにおいても、デバイスの開発が目覚ましく、刺激のパラメータは多様となり、限られた診療時間内での効果判定には難渋することもあってはならないかと感じています。そのためにも、難治性疼痛に対するSCSトライアル(治療)の効果判定には疼痛強度だけでなく多面的な評価が必要だと考えています。そして、院内のデジタル化に向けてタブレット端末を用いた問診システムの構築にも関わらせてもらい、今春よりこの問診システムを用いた疼痛評価も開始しています。その他、主に疼痛のMRI研究等の臨床データの収集や整理していく中で、臨床評価や疾患についての知識を学びながら、臨床研究における統計解析を学んでいます。そして、学会発表の機会をいただき、2019年には人生で初めての国際学会(ポーランドでのEuropean Congress of Clinical Neurophysiology)で発表し、2020年にはオランダでの国際疼痛学会で発表する気満々でしたが、残念ながら新型コロナウイルス感染症の流行に伴い録画での発表になりました。新型コロナウイルス感染症が終息すれば、人生2度目の国際学会を経験したいと思っています。論文の執筆は苦手ながらも先生方のご指導のお陰で、疼痛学会誌に掲載していただいた論文は優秀論文賞をいただきました。さらに、神経障害性疼痛に対するrTMSの臨床研究も2編を国際誌に受理され、最近では当院を中心に実施した神経障害性疼痛に対するrTMS研究についてメタアナリシスした論文も受理されました(Accepted on 29/10/2021)。学会発表や論文投稿には、特に細見先生の多大なご指導を賜り、心から感謝申し上げます。上記以外には、当院脳外科の機能系グループの臨床と研究のカンファレンスに参加させてもらうことで、疾患の基礎知識、治療方針や最新の研究の知見など常に多くのことを学ぶことができています。臨床と研究は、それぞれが個別に実施されていることもあるかと思いますが、大阪大学脳神経外科学では貴島教授の方針の1つである「臨床の視点を持った研究、研究の視点を持った臨床を推進する」を実践すべく、臨床と研究がシームレスに

実施されているので日々の業務が楽しく充実しています。さらに、単施設だけではなく多施設共同研究など様々な研究が実施されていることや、当科には医師だけではなく、医療資格を有さない研究者や海外からの研究員、留学生などが多く在席しており活気ある教室です。

以上、私の拙い文章で誠に申し訳ございませんが、私のこれまでの経緯に絡めて現在の業務内容などを紹介させていただきました。私ができることは微々たるものですが、私に与えていただいている臨床・研究に邁進し、少しでも臨床に役立つ結果を見出し、医療の発展に寄与できるように精進して参りたいと思っております。今後ともご指導ご鞭撻の程、何卒よろしくお願い申し上げます。



電気生理学検査の風景
左から西麻哉先生(被験者)、森、細見 晃一先生



国内学会開催予定

(今後、予定が変更になる可能性がありますので、最新の情報をご確認ください)

- 2022/8/27-28 第28回
九州・山口機能神経外科セミナー 熊本
<http://www.k-yfns.jp/>
- 2022/9/10 第53回
関東機能的脳外科カンファレンス 東京
<http://kanki.umin.jp/conference.html>
- 2022/9/28-10/1 第81回 日本脳神経外科学会総会 横浜
<http://jns2022.jp/>
- 2022/11/2-4 第40回 日本神経治療学会総会 福島
<https://www.congre.co.jp/jsnt2022/>
- 2022/11/24-26 第52回
日本臨床神経生理学会学術大会 京都
<https://www.c-linkage.co.jp/jscn2022/index.html>
- 2023/1/26-27 第46回 日本てんかん外科学会 山口
<https://www.kwcs.jp/essj2023/>
- 2023/1/27-28 第62回
日本定位・機能神経外科学会 山口
<https://www.kwcs.jp/stereo2023/>
- 2023/4/1 第54回
関東機能的脳外科カンファレンス 東京
<http://kanki.umin.jp/conference.html>
- 2023/4/22 第37回
日本ニューロモデュレーション学会 東京
<http://www.japan-neuromodulation.org/index.html>

国際学会開催予定

(今後、予定が変更になる可能性がありますので、最新の情報をご確認ください)

- 2022/9/4-7 The 19th Biennial Meeting of the World Society for Stereotactic & Functional Neurosurgery
Incheon, Korea
<http://www.wssfn2022.org/congress/>
- 2022/9/15-18 International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders
Madrid, Spain
<https://www.mdscongress.org/>
- 2023/1/12-15 26th North American Neuromodulation Society Annual Meeting
<https://neuromodulation.org/Meetings/2023NANSAnnualMeeting.aspx>
Las Vegas, USA
- 2023/9/27-9/30 XXV Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery
Stockholm, Sweden
https://essfn.org/en/congress-courses/essfn_congress
- 2023/4/28-29 13th Meeting of the Asian-Australasian Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery
Osaka, Japan

編集後記

2022年も6月に入り、まだ完全に元の日常に戻ったわけではありませんが、コロナ禍の話題もかなり少なくなっていることと存じます。

今号も多くの先生方にご協力いただき、発刊の運びとなりましたことを心より感謝申し上げます。

はじめに第62回日本定位・機能神経外科学会会長の藤井正美先生(山口県立総合医療センター)より、挨拶文を頂戴しました。学会のテーマを「多様協創-Diversity and Collaboration」とされ、機能神経外科領域で話題となっている多様化するニーズ、多機能デバイス、多職種連携の重要性など、をすべて網羅する素晴らしいテーマであると存じます。藤井先生におかれましては、同時開催のてんかん外科学会会長も務められ、体ご多忙の中であると存じますが、我々も会を盛り上げるように、ぜひ現地で関連な議論を交わしたいと思います。堀智勝先生(森山脳神経センター病院)からは、先生ご自身の機能神経外科の関わりから留学体験談、そして現在の活動をご寄稿いただきました。本邦におけるてんかん外科の長年の経験をもつ先生から歴史を語っていただくことは、私のような若手の機能神経外科医にとっては大変勉強になることと存じます。

森垣龍馬先生には徳島大学の施設紹介をいただきました。徳島大学は伝統ある施設ですが、豊富なジストニア症例、新たなデバイスの開発など、特色のある臨床・研究活動は非常に刺激になる内容でした。また中四国の機能神経外科の勉強会で一緒にできることを楽しみにしております。及川公樹先生には自己紹介と移転後の岩手医科大学の紹介をいただきました。脳神経外科の中で機能的神経外科に興味を持って下さる先生は貴重です。ぜひこの領域と一緒にのめり込んでいきましょう。平田幸子先生(埼玉医科大学)には機能的脳神経外科分野で働く女性医師として、寄稿文をいただきました。平田先生の脳神経外科に対する熱い気持ちがよくわかる文章で、機能神経外科を目指す女性医師のロールモデルとなってくれるのではないかと期待しています。短い期間でしたが、東京都立神経病院で一緒に働くことができ、懐かしい気持ちで読ませていただきました。

安原隆雄先生(岡山大学)には脳疾患に対する移植再生の基礎研究から慢性頭部外傷に対するSB623の臨床研究のお話をいただきました。私も手術のときにお手伝いさせていただきましたが、萎縮した脳に対して複数のトラクトを製作し移植を行いました。細胞移植の臨床研究には細胞調整なども含め、多大な労力が必要であると感じました。保険収載へ向けて、現在活動されておられますが、この手術は精密な定位脳投与が要求されますので、我々も協力できることがある領域であると思います。

森信彦先生には大阪大学でのご活動をご寄稿いただきました。臨床研究から論文発表まで精力的に活動されており、感銘を受けました。

本ニューズレターでも諸先生方の貴重な寄稿文を頂戴し、内容の濃いニューズレターが完成いたしました。多様化がすすむ本領域にふさわしく各施設のユニークな活動を知ることができ、私自身刺激をいただきました。また学会員の皆様方と学会でお会いできることを楽しみにしております。(岡山大学脳神経外科 佐々木達也)



委員会(web)で談笑している様子