

ISSN 0007-4705

Bulletin Médical Franco-Japonais

日仏医学

T44

N1

mars • 2023

日 仏 医 学

Bulletin Médical Franco-Japonais
Tome 44, No.1, mars 2023

目 次

巻頭言	ポストコロナ時代の学会運営と学術集会.....	安西尚彦.....	1
特別寄稿	フランスとの私的交流記 « La Belle Mort. Vivre sa mort à domicile au Japon » のことなど.....	小堀鷗一郎.....	4
	「優しさを伝えるマルチモーダル・コミュニケーション・ケア技法：ユマニチュード」の有効性の検討および人工知能を用いたシミュレーション教育システム開発.....	本田美和子.....	9
	低侵襲大動脈治療の功罪～フランスと心臓血管外科医.....	和田秀一.....	29
	三叉神経痛に対する定位放射線治療：1ショットの美学.....	林 基弘.....	39
	「Gif-sur-Yvette と Strasbourg から始まり、扁桃体シナプス伝達、そして痛覚変調性疼痛に至った神経生理研究 30 年」.....	加藤総夫.....	54
	日仏筋ジストロフィーワークショップを巡って.....	武田伸一.....	74
	フランスとイタリアの民族精神医学（第 15 回京都メンタルセミナーを踏まえて）.....	三脇康生.....	92
	デカルトの「3つの夢」と娘フランシーヌ.....	加藤 敏.....	103
書評	カミーユ・エマニュエル著 『跳ね返りとトラウマ—そばにいるあなたも無傷ではない』 (吉田良子訳、柏書房、2022 年).....	阿部又一郎.....	119
	編集後記.....		124
	投稿規定.....		126

編集発行：日仏医学会

三叉神経痛に対する定位放射線治療：1 ショットの美学
Radiochirurgie stéréotaxique pour la névralgie du trijumeau :
Esthétique one -shot

林 基弘*

Motohiro HAYASHI

2022年5月26日、学校法人東京女子医科大学
理事会内教授選考会議にて、全国大学医学部脳神
経外科学講座初となる「定位放射線治療部門」設
立及び同部門教授として正式に承認された。つま
り、メスを持たない外科医が正式に大学脳神経外
科学分野教授としての存在が許された歴史的変遷
であることも意味している。私自身、29年間本治
療に専従してきたことがようやく一つの形として



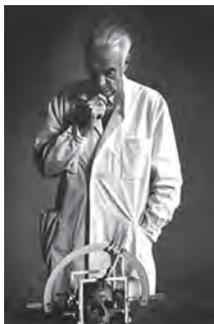
認められた瞬間であり、かつこれからの定位放射線治療をどのように未来
医療に繋げていくのかという責務を同時に負うべく覚悟も芽生えた。

定位放射線治療とは何か？医師の中でもまだ聞きなれない治療ではある
と思われるが、それは読んで字のごとく、「位置を定めて正確に照射治療
する」というものであり、その代表格としてガンマナイフがある。ガン
マナイフは1951年にスウェーデンの定位機能脳神経外科医・Lars Leksell
教授により開発された治療機である。Leksell フレームという専用の枠を
頭部4か所に局所麻酔の下装着することで、治療時現状システムにおいて0.1
ミリ単位で照射仕分けることのできる「超ピンポイント照射」が可能となっ
ている。192か所に放射性同位元素コバルト 60が同心円上半円球上に配

※ 東京女子医科大学 脳神経外科学分野 定位放射線治療部門 教授

Professor, section of stereotactic radiosurgery, department of neurosurgery, Tokyo women's medical university

置され、そこから常にガンマ線が放出され唯一点で収束する。一本一本は非常に弱く生体に対して何ら影響を及ぼさないが、192本が収束する一点に限っては非常にエネルギーが高く、まるで太陽光線を虫眼鏡で集光させ紙を燃やしてしまうようなイメージで、腫瘍細胞DNAを切断し遅発性腫瘍細胞死をもたらせる。一方で、血管内被細胞に対してはさらなる高エネルギー下で細胞壁肥厚を生じさせることが知られており、2から3年の経過で内腔が硝子化変性を起こして閉塞してしまうことが病理組織学的変化として認められている。つまり、本治療において脳腫瘍、とくに髄膜腫などの良性腫瘍が縮小する過程として、後者変化に伴う栄養血管閉塞にて惹起される腫瘍壊死が主因となっている一方、脳動静脈奇形が本治療の適応疾患となっているゆえんでもある。最近では、単に高線量一括照射に伴う組織破壊的变化のみならず、比較的低線量照射にて組織変化をほぼもたらさず、脳神経機能異常を正常化させてしまう神経修飾作用もトピックスとして注目されており、難治性の疼痛・てんかん・運動異常などの脳機能性疾患治療に応用され始めている（すでに薬剤抵抗性三叉神経痛に対しては国内で保険適応となっている）。実は Lars Leksell 教授はいかに三叉神経痛を低侵襲で治せるか？を目指しガンマナイフを開発したと言いつたに伝えられている。まさに、「Ishotの美学」の歴史的原点であると言える。

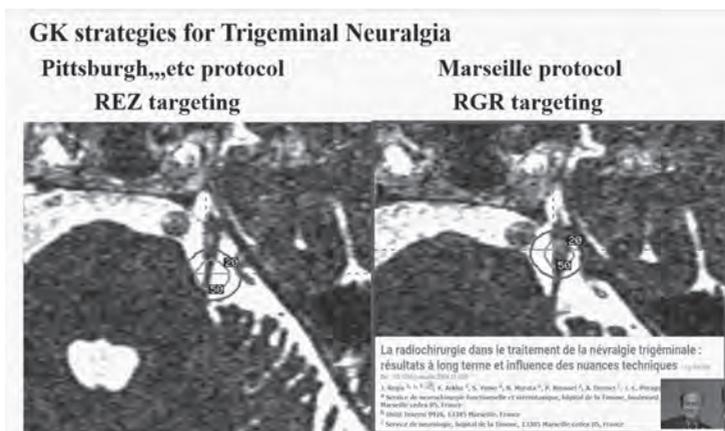


Lars Leksell 教授



ガンマナイフ・パーフェクション機

私は1999年1月から3月と同年10月から2001年11月までの都合2度、計2年半に亘る海外臨床留学を縁あって、Hôpital de la Timone, CHU Marseilleで行った。その目的は唯一つ、「日本人の三叉神経痛をガンマナイフできちんと治せるようになりたい！」であった。ガンマナイフを始めた当初はそのメッカであるPittsburg university (USA)に海外留学するつもりでいた。なぜならば、将来的な国際人を目指すならば、英語論文を数多く輩出し、英語環境で鍛え上げたい。かつ、同施設が主としていた器質性疾患(脳腫瘍・AVMなど)に対する臨床研究に関わりたいたいと考えていたからである。日本人は米国で留学するというのがまさにファッションでもあった。しかし、何といても神経学といえばフランス医学であるということ。そして1997年当時三叉神経痛治療には世界的に二法あると言われており、実に「Marseille protocol」と「Pittsburgh protocol」が双璧をなしていた時に、やはり理にかなった治療指針で行っている「Marseille protocol」を体得したいという気持ちが非常に強く、あえて米国留学を選ばずフランス留学を決意した。合理的な治療ではなく、「1 shotの美学」を追求した治療体系に魅せられたからである。



三叉神経痛における二大治療計画 (右が当方の治療法)

暁星高校出身とは言えどもフランス語は第二外国語選択であったため、臨床から日常生活まで言葉での苦労は本当にきつかった。しかし、喋れなければ喋れないなりに本来の意味での“communication (コミュニケーション)”は何たるかを自で経験することができた二年半でもあった。朝5時45分に bloc opératoire に入り一日が始まり、帰宅すると22時を回る生活。幸か不幸か interne より始まった留學生活において、もはや語学学校に通う時間もお金もなかった。単語や文法などは勉強できず、皆の会話をすべて自身のノートにカタカナで書いては繰り返し毎日練習した。患者さんに頭部フレーム装着時、“Ne vous inquiétez pas (心配しないでください)”と心して話しかけたが、私の発音が悪く返って心配させてしまったことも日常茶飯事であった(笑)。日本とはすべてが違う言語・習慣・環境の中でも、ガンマプラン(ガンマナイフ治療計画専用コンピュータ)に毎日向かう時だけは気持ちがスッと集中できた。「専門には国境はない!」と感じる瞬間であり、母国語で医療がやれる幸せを帰国時にとっても感じていた。こんな自分でも留學途中で *diplome d'AFSA de Neurochirurgie* (脳神経外科専門医師資格) を取得することができ、最後の一年間はフランス人脳外科医と同等の仕事が与えられ、看護師・麻酔科スタッフも患者も全てフランス人という中で一人日本人が手術執刀したという今では懐かしい経験も積むことができた。



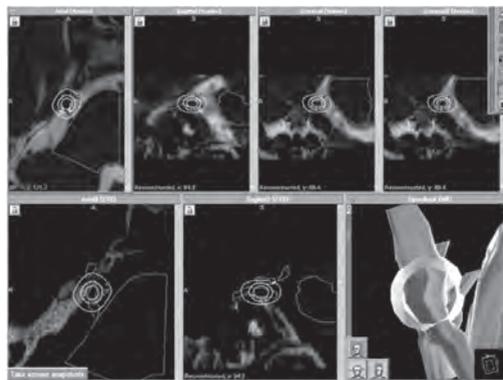
Diplome d'AFSA de Neurochirurgie



留學時、職場の仲間たちと

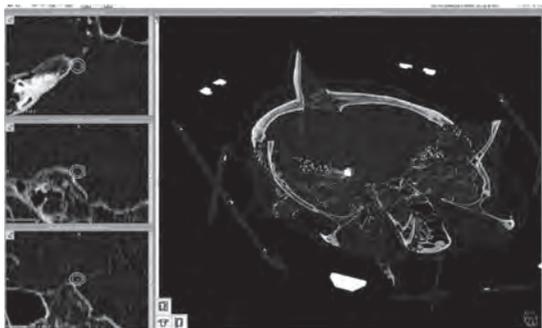
Diplome 申請するための私が準備した *Mémoire* (論文) は、まさに最初の1年でまとめ上げた三叉神経痛110症例の臨床研究に関する短期調査結

果（Radiochirurgie Gamma Knife pour le Nevralgie Faciale : Experience de 110 patients）であった。三叉神経痛治療は病側三叉神経に対して4mm 径の球状照射野を一つ用いてシンプルに最大線量 90Gy を当てきる治療なっている。ただし問題は三叉神経そのものが幅 3mm で厚みが 1.5mm 平均しかない神経組織であるゆえ、CT 上で visualization することは困難であり、thin slices MRI（たとえば 3D heavily T2）においてのみ detection し得る。一方で、治療で使う MRI は磁場の影響で distortion（ゆがみ）を伴う可能性を個々の患者毎に持っており、visualization は良好であっても位置的信頼度が低いという難点があった。一方で X 線ベースの CT では visualization 不可であっても位置的正確性が極めて高くずれがない。よって、双方の合成画像を用いて 0.1mm 単位で XYZ 軸それぞれの方向にて正確に位置補正してから治療を実施せねばならなかった。CT とくに bone CT にて 1mm 幅の錐体骨三叉神経切痕を同定し、目には見えない三叉神経の走行を同じく 0.1mm 単位で想定できるセルフトレーニングをかなり積んだ者のみが許される疾患治療であると臨床留学を通して感じた。専門としたい、すべきと考えて渡仏を決め、苦労に苦労を重ねて体得した三叉神経痛ガンマナイフという「1 shot の美学」治療哲学に魅せられ、それを完遂することこそ私の医師人生において最大の目標となった。



三叉神経痛治療計画：1shot の美学

帰国後、まさにこの治療技術が発揮された症例を経験した。くも膜下出血・クリッピング手術が既往にある72歳女性。とても厳しい三叉神経痛であった。当時は、三叉神経痛テグレトール不応症例は基本手術（MVD: 微小神経血管減圧術）とされていた時代で、患者さんは偶然手に取った新聞で私のことを知り外来へいらした。フランスおよび帰国後の治療経験数もある程度十分に達し個人的にはだいぶ手応えを感じていたときであった。当然のことのよう、「治します」と外来で話を終えた後に、ある衝撃的な事実を知った。頭蓋内にある脳動脈瘤クリップが磁性体であったのだ（現在は非磁性体・チタン製クリップ）。つまり、MRIを撮ることが許されないということの意味した。もう手術を受けたくないと、最後の砦と期待し外来にいらした患者さんは痛みと絶望に打ちひしがれた。それでも勇気を振り絞り、私は笑顔で、「大丈夫。治せますよ。」と答えた。CTおよびbone CTにて、見えない三叉神経を想定し、0.1mm単位でうち射止める技術に自信を持っていたからだ。そして、その患者さんは治療後まもなく、嘘のように痛みから解放された。あれから15年となり、外来に久しぶりにいらした。若干の顔面しびれは残るものの日常生活に大きな違和感なく、肝心の激痛発作は一度も再燃していないと笑顔であった。そして、仰った「いまでも私の部屋の壁には先生と一緒に撮った写真が貼ってあります。」と。「1 shotの美学」は人々に間違いなく笑顔をもたせる賜物であった。



照射箇所 の 3DCT 画像 : 球状照射野 1 shot にて仕留めた

フランス留学時代も含めて、三叉神経痛患者さんにとって福音とも言えるガンマナイフ治療にはまだ解決せねばならない問題が二つあった。一つはなぜ効くのか？という治癒メカニズムがいまだ不詳のままであるということ。そしてもう一つは非常に厳しい顔面しびれと言った重症治療後遺症が決して無視はできない割合で存在することであった。「1 shot の美学」を実践啓蒙するためには必ずや解決せねばない問題であった。

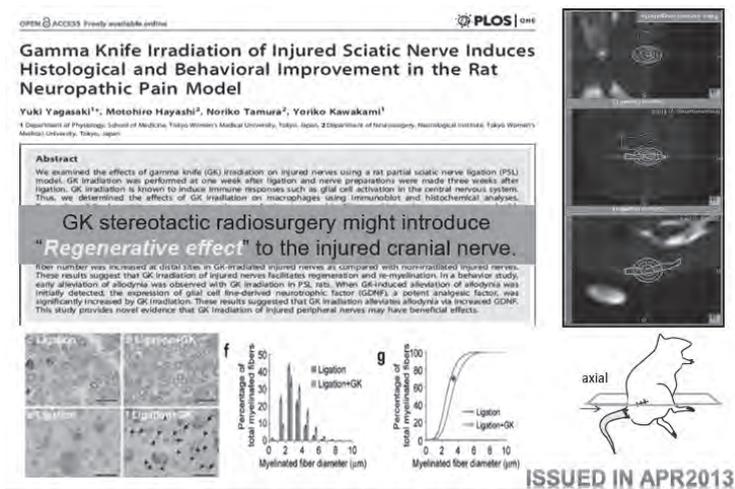
私はマルセイユに都合二度渡った。最初の留学は自主的なビザ無しでの visitor 留学であった。しかし、日々の業務密度がとても濃く言葉もわからず、普通留学の少なくとも3倍に感じるほどのとても厳しい90日であった。その際に、Prof.REGIS よりとてもありがたいことに一旦帰国後、再度年単位で渡仏するよう勧められたが、“Oui”とは即決して言えるほど生活は生易しくなかった。本音はむしろ早く帰国しもう二度と戻りたくはなかった。しかし、なぜ、二度目留学を決意したかという理由の一つに、「ラット専用ガンマナイフ照射フレーム」を日本に持ち帰りたいと強く思ったことがあった。初回留学中に、マルセイユ大学の基礎研究者とともに「脊髄損傷ラットに対するガンマナイフによる患部高線量一括照射」に一員として加えてもらった経験があった。なぜこのような照射実験を行っていたのか？実は1900年代初頭にスペインの放射線治療医が脊損患者にX線による高線量一括照射を行い神経症状が改善したという報告があったとのことから証明実験の一つとして行っていたらしい（結果が出るまでに帰国してしまったが、風の便りで照射後対麻痺改善ラットが存在したとか？）。初回留学にて、機能的脳疾患に対するガンマナイフは器質性脳疾患に対するものとは異なり作用機序が異なるものと教わっていた。それは神経可塑性をベースとした修飾作用（neuromodulation）が存在するはずだという信念がマルセイユでは根強くあった。なので、私は日本に是非持ち帰り、帰国後にまず三叉神経痛ガンマナイフ治療における治癒機序解明のための基礎研究を立案実行し、治癒機序を証明し自信をもって多くの三叉神経痛患者さんたちをガンマナイフで治したいと強く思っていた。これが私にとっての「1 shot の美学」へのこだわりであった。



ラット専用ガンマナイフ照射フレームを用いた基礎研究

実際に、在任中 Prof.REGIS の協力を頂きながら、INSERM（フランスにおける健康研究所）許認可の下、日本へ「ラット専用ガンマナイフ照射フレーム」を輸出することに成功。帰国直前に本学第一生理学教室の川上順子教授ともコンタクトを取り、具体的に本研究の必要性和方法論についてメールベースで協議を行いながら、帰国後スムーズに研究に入れるよう準備して頂いた。アメリカへ研究留学した先輩や友人から、帰国後臨床を行いながらの基礎研究はなかなか具体的に続かないと聞かされていた。なので、フランス人特有の「セクショナリズム」を活用させて頂き、基礎研究教室とわれわれガンマナイフ室との役割分担をしっかりと決め、互いに負荷がかからぬよう、それぞれのメリットを重視しながらワンチームで行うことを最初から目指した。定期的な基礎臨床カンファレンスを開き、臨床の実際とくに「なぜこのような現象や効果が見られるのか？」を中心に徹底的に討議した。そして、なるべく基礎研究者たちのモチベーションが上がるようその重要性を必死に伝えた。それを具現化していくことで、第

一生理学教室は数多くの公的競争資金獲得に成功した。そして、臨床家のわれわれには多くの発見と驚きをフィードバックして頂けた。数々の関連論文を輩出し、10年経った2013年にPlos One誌に世界初の偉業を掲載することが出来た。論文タイトルは“Gamma knife irradiation of injured sciatic nerve induces histological and behavioral improvement in the rat neuropathic pain model.”。つまり human の三叉神経の径に極めて近い径のラット坐骨神経を選択し、neuralgia モデルを作成することに成功。その後、human 同様の治療システムにて坐骨神経へガンマナイフ高線量一括照射を施行。Human 臨床と極めて近い臨床結果を得たことを確認した後に基礎的手法によるアセスメントを施した。結果、ガンマナイフによる高線量一括照射は神経に対する破壊性変化ではなく、むしろ神経修飾作用をもたらし得るという「Regeneration effect」を世界で最初に報告できたのである。具体的に三叉神経痛の治癒機序がこの研究のみでは解決にはまだ至ってはいないが、ガンマナイフによる機能的脳疾患治療応用に対して大きな期待を抱けるようになった。ラットたちからも「1shotの美学」の礎を教えて頂いた瞬間であった。



ラット坐骨神経痛照射モデルに対する基礎研究

三叉神経痛は高齢者に多い疾患として知られており、特効薬はテグレトールであるというのは学生でも良く知られているほどポピュラーな疾患であると考えている。とはいえでも本当に難しいのは外来臨床レベルで、「あなたは三叉神経痛です！」と言い切れる神経診断学につきる。実際に顔が痛いというだけでは三叉神経痛とは言えない。渡仏前に、帯状疱疹後三叉神経障害性疼痛にガンマナイフ治療を行ったところ、全く効かなかった経験がある。いま思えば、良く知らなかった、ということでは済まされない治療適応行為であったと深く反省をしている。さて、皆さんはなぜテグレトールが三叉神経痛の特効薬なのだろうか？と一度でも考えたことがあるであろうか？多くの患者のみならず、実に多くの医師がいわゆる痛み止め感覚でテグレトールを処方し服用させている。各食後、疼痛時のみ、、など。最初は多少効くのだが、平均6年経つと地獄の苦しみに変わってくるというのが私の経験であった。

まず私は本疾患のネーミングが単純に悪いと思っている。三叉神経痛と聞くと疾患カテゴリーは「痛み (nociceptive pain)」とってしまう。しかし、三叉神経痛の真の病態生理は「発作 (sporadic pain)」であり、三叉神経痛発作もしくは三叉神経発作痛と名付けておけばこれだけ多くの患者が苦しまなくて済んだのではないかとさえ思っている。実際は、上小脳動脈・前下小脳動脈・錐体静脈などのどれかが主因となって三叉神経と強く接触し、ある時を境に通常の顔面への刺激感覚がすべて極形の「電撃痛」となって、発作的に大脳感覚野に伝わり患者はそのように訴えるというイメージである。間歇期には、顔面しびれや異常感覚など何の症状もなく、発症期にのみ少しの顔面もしくは口腔内刺激で「電撃痛」がバリバリと走る。一方で、帯状疱疹その他三叉神経自体が損傷を受けた状態の顔面痛は非典型的な顔面痛と言われ、間歇期がなく常にしびれ痛さのような強い疼痛が存在し、大概にして顔面感覚異常を伴う。当然のことながらテグレトールは無効である。これらを臨床上必ず見分ける必要が三叉神経痛治療医には必須とされている。

Clinical indication for essential trigeminal neuralgia

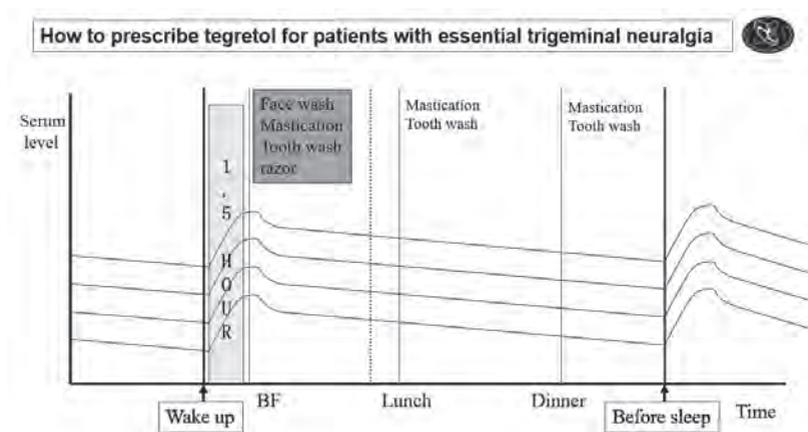
- 1) Unique topography
- 2) Pain should be "electric discharge". Sporadic, but no continuous pain
- 3) No other type of pain
- 4) No sensory disturbance on face when no discharge
- 5) Pain must be triggered by facial stimulation (mastication/tooth & face wash/ face touch/ speech etc)
- 6) Carbamazepine(CBZ) is/was very effective to control pain

TGN should be *the attack like "epilepsy"*

三叉神経痛診断のための6箇条

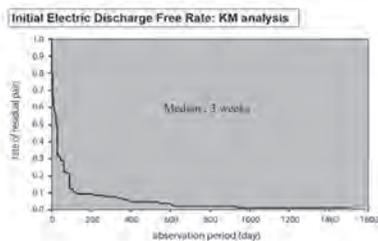
治療法に関して、われわれは外来にてまず「カルバマゼピン (=商標名: テグレートール) 至適投与法」を推奨している。基本、三叉神経発作痛はてんかん発症と同様なので、発作時に抗てんかん薬を使用してもてんかんが改善しないことは臨床医の常識である。通常てんかんであれば、救急外来にてまずジアゼパムを投与しまず症状を治めるのが最初であり、その後血中濃度を早急に上げるべく、点滴静注にて抗てんかん薬を投与し、意識回復安定した後に経口の抗てんかん薬をアドオンしていく。つまり、三叉神経痛もてんかんと同様と考えれば、カルバマゼピン投薬後の血中濃度を意識した服用法が必要になると思われる。三叉神経痛臨床から、朝食・歯磨きなどで激痛発作を訴える患者がほとんどであることから、この時間帯に血中濃度が一日の中でも MAX となるよう予防的に服薬指導すべきで、私は起床時・睡眠前投薬を推奨し、かつ朝食>歯磨き>洗顔の順で起床時服用後最低1時間半はこれら顔面口内刺激行為をしないよう合わせて注意喚起を促している。薬学の正書にて、カルバマゼピンは服用後2時間値が血中濃度の上で最大値となると後学として学んだ。患者さんたちは、食後服薬では効かなくなり、服用回数を増やしたり、疼痛時に増量したりして一

日合計量を一定に保ちながら服用して外来にいらっしやることが多く、これは有効血中濃度の観点で絶対に効かない。治療後もカルバマゼピン継続が基本一定期間必要なので、私見で三叉神経痛ガンマナイフ治療 220 症例の患者さんに対して、治療後本至適投与法へ変更するように指導したところ服薬必要期間が有意に減少した。そして、その結果をもとに初診外来にて800人以上の三叉神経痛患者さんに対して本法を伝え実践頂いたところ、実に70%を超える患者さんにおいては、そのまま服薬のみで疼痛コントロールが可能となったのだ。せっかくマルセイユで磨きをかけたテクニクも商売あがったりの状況となってしまった(笑)。よって「1 shotの美学」を発揮する機会は減ってしまったが、患者さんにとってはまずは一番の笑顔に繋がったのでそれで良いと感じている。また、ペインクリニック学会などで幾度か招聘され、脳外科医の私がペインクリニシヤンに投薬の仕方を講義するという、なんとも不思議な光景もあったが、いまでも世にあまり普及しきれていない。ぜひ明日の臨床からお試しあれ。

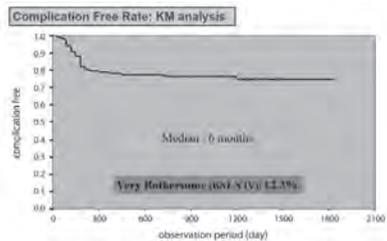


カルバマゼピン至適投与法による時間と血中濃度の関係

ガンマナイフによる三叉神経痛治療に関してだが、脳腫瘍などとは異なり保険適応となったのは5年ほど前のことである。基本、「日帰り治療」が可能で、照射時間もコバルトの状況にもよるが長くとも1時間ほどで終了してしまう。しかも、初期疼痛発作率は85%を超え、今までは外科手術(微小血管神経減圧術 /Micro Vascular Decompression:MVD)しか根治させる術がなかったところ、とくに全身麻酔下手術がとかく困難な高齢者に対しては非常にありがたい治療として注目されるようになった。しかし、前述の通り、問題が一つ残る。それは、いまだきちんとした長期成績が世に出ていないことであった。いったん疼痛発作フリーとはなっても、どのくらいの率で再発するのか？そして、最も懸念されている、治療後合併症としての三叉神経障害(=顔面しびれ)に関して、中等度以上が実に全体の25%に、そして精神まで病んでしまうほどの重症合併症 (very bothersome) が実に全体の12.5%に認められている。疼痛発作が完治してもこの強い顔面しびれにて、結果として満足度が非常に低くなってしまった患者さんが実在することも事実となっている。その合併症の比率および程度が長期フォローしたときにどのようになるのか？以上から、当科としても三叉神経痛治療適応については、ガンマナイフは「最後の砦」として位置づけ、MVDが可能な患者に関してはそちらを優先させてきたほどかなり慎重に検討してきた経緯がある。だからこそ、線量選定に関しては70-90Gyというレンジの中で、われわれは一貫として最も高い90Gyを選択してきた。「1 shotの美学」において失敗は許されない。

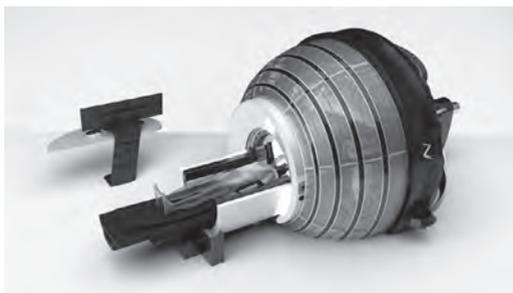


ガンマナイフ後電撃痛の推移



ガンマナイフ後顔面しびれの推移

そして渡仏から実に24年経った今、ようやく世界で初となる“真の意味”での長期成績（同一治療戦略下100症例以上、10年以上のフォローアップ患者に対する検証結果）が2023年1月「World Neurosurgery 誌」にて掲載が叶い世の中に輩出することができた。最終治療効果としての疼痛発作消失率は、従来中期報告とはほとんど変わらず60%であった。一方で、特記すべきは合併症に関してであり、とくに重症合併症は短中期報告にて12.5%もったものが、長期報告ではわずか2.9%まで下がっていたことであった。つまり、経時的に重症合併症は緩解してくることが判明し、今まではその発症を危惧して最後の砦としてのガンマナイフ適応に対してかなり厳格に絞っていたが、今後はもう少し若い患者さんや希望者などにも門戸を拓けてもよいのではないかという判断に達することがようやくできた。フランス医療に身を投じほぼ四半世紀、三叉神経痛に対するガンマナイフ（定位放射線治療）はようやく日本人患者さんに自信をもって提供できるようになった。今後、ガンマナイフ次世代機として昨年米国より日本に初導入された新しい定位放射線治療機器 ZAP-X（従来ガンマナイフで行われていたピン固定が無くなり、マスク固定でも1mm以下の照射精度が保たれているスーパーマシン）が稼働している。私もすでに宇都宮脳脊髄センター・シンフォニー病院（国内1号機を搭載）にて、3例の三叉神経痛治療に携わり、いずれも好結果を得ている。まさに「痛くなく、痛みを治せる治療」が世の中に出てきたのである。



新しい定位放射線治療機器 ZAP-X

「1 shot の美学」はまさに「たかが1ショット、されど1ショット」の esprit につきる。今後は三叉神経痛治療に留まることなく、がん性疼痛に対する脳下垂体照射、ふるえに対する視床手術及びてんかん外科の代替、精神疾患への応用、糖尿病二次性合併症進行抑止の可能性、そして頭蓋底腫瘍への顕微鏡下微小解剖を駆使した治療の応用に必ずや役立ち必要となるであろうと考えている。まだ、出来立てほやほやのわれわれ新部門ではあるが、どこの施設所属であってもその敷居をなくし、これからの定位放射線治療を目指す若手医師たちへ「1 shot の美学」を継承していきたいと強く願っている。



東京女子医科大学脳神経外科学分野 定位放射線治療部門スタッフ一同 (2022.12)