特集 パーキンソン病

パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS)

深 谷 親 片 山 容 一

Subthalamic Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease

by
Chikashi Fukaya, M.D., and Yoichi Katayama, M.D.
from

 Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine ;
 Division of Applied System Neuroscience, Nihon University Graduate School of Medical Science

Over the last several years, STN-DBS has gained acceptance and become the neurosurgical treatment of choice for PD. To ensure a successful outcome, however, it is important to select appropriate candidates. The ideal candidate has idiopathic PD, suffers from complications of chronic levodopa therapy despite optimal medical management, and has no cognitive impairment or active psychiatric issues. In addition, a good preoperative response to levodopa predicts a good outcome after STN-DBS. Two advantages of STN-DBS were identified. Firstly, the stimulation can supplement a reduced action of levodopa during the off-period. It thus improves the patient's daily activities performance through the attenuation of motor fluctuations. Secondly, the stimulation can replace part of the action of levodopa during the on-period. It thus attenuates dopa-induced dyskinesia through a reduced dose of medication. More importantly, the stimulation improves the daily activities performance in dopa-intolerant patients who are only administered a small dose of levodopa because of unbearable side effects. On the other hand, there is accumulating evidence that STN-DBS may result in adverse non-motor outcomes. Therefore the effect of STN-DBS on the mood state in PD, and antidepressant, depressant, and mania-induced effects were also reported. However, from our experience, the average depression scale score of patients was improved by STN-DBS. Although there was a limitation in our study attributable to varied results, it was suggested that, in general, STN-DBS had an antidepressant effect in PD.

(Received July 8, 2006 ; accepted August 8, 2006)

Key words : DBS, STN, Parkinson disease, depression, motor function

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 15 : 749-755, 2006

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson disease ; PD) の治療法として、脳深部刺激療法 (deep brain stimulation ; DBS) を中心とした定位・機能神経外科が注目されている。従来から視床破壊術や淡蒼球破壊術が行われ、一定の効果のあることは認知されていたが、破壊手術はしばしば不可逆

的な副作用の出現をみることがあったため、より副作用の少ない DBS に外科的治療の主体は移っていった。DBS では、視床、淡蒼球内節、視床下核 (subthalamic nucleus ; STN) が主な刺激部位となる。ここでは、近年、最も注目されている視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS) に焦点を絞って記載する。

日本大学医学部脳神経外科・大学院医学研究科応用システム神経科学／〒173-8610 板橋区大谷口上町 30-1〔連絡先：深谷 親〕
 Address reprint requests to : Chikashi Fukaya, M.D., Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine ;
 Division of Applied System Neuroscience, Nihon University Graduate School of Medical Science, 30-1 Oyaguchi Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

Fig. 1 DBS electrodes are implanted in the STN bilaterally and connected to pulse generators implanted in the anterior part of chest subcutaneously.

STN-DBS の効果と適切な手術適応

PD に対する STN-DBS の効果の特徴として重要なことは、「off-period の底上げ効果」と「on-period の肩代わり効果」の2つに整理できる。通常、進行期 PD では薬の効いている状態 (on-period) と効果が切れている状態 (off-period) を交互に繰り返し、on-period の時にはしばしばドパ誘発性ジスキネジア (dopa induced dyskinesia; DID) を伴う。

STN-DBS が、off-period の時の状態を on-period と同程度の状態まで引き上げる効果を「off-period の底上げ効果」と呼んでいる。また、「on-period の肩代わり効果」とは、STN-DBS がドパの作用の「肩代わり」をするという効果である。つまり、副作用のためドパの十分な内服ができていない症例では、この不足分を補い ADL をアップする。あるいは「肩代わり」により薬を減らし、副作用を軽減することができる⁵⁾⁹⁾。したがって、「off-period の底上げ効果」により、運動症状の日内変動が軽減し、「on-period の肩代わり効果」により、ドパの減量が可能となり副作用が軽減する³⁾⁴⁾⁹⁾。

こうした STN-DBS の効果の特徴は、手術適応と密接に関係してくる⁶⁾。厚生労働省特定疾患調査研究事業

「パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究」班 (班長: 湯浅龍彦, 2001 年) の手術適応の指針によると、適切な手術適応の運動症状の程度は Yahr stage で示すと、on-period で stage I ~ III, off-period では stage III ~ V とされている。つまり、off-period ではいくら悪い状態でも適応外とはならず、on-period で III までの状態にあることが要点となる。Stage III とは、おおまかにいうと症状はあっても身体的には自立している状態である。

また、もう一つの重要な手術適応は、ドパの副作用が高度なため、減量により状態の改善が期待できる症例である。同様に、副作用のため十分量のドパが内服できない症例もよい適応となる。

STN-DBS の方法

DBS は、脳深部に刺激電極を挿入・留置し、これを完全埋設型のパルスジェネレータ (implantable pulse generator; IPG) に結線し、慢性的に刺激を行い、疾病の治療を行う方法である (Fig. 1)。刺激システムをすべて埋設した後も、プログラマー (エヌヴィジョン) で、適宜、刺激条件を調整することができる。具体的な手術の手順を以下に記載する。

1) 定位脳手術用フレームを頭部に取り付ける。イヤバーを外耳道内に挿入しフレームを固定するが、この際には疼痛を伴うので外耳道内に局所麻酔を注入しておくといふ。麻酔薬をあまり大量に注入すると顔面神経麻痺が一過性に出現するので注意が必要である。ピンでフレームを固定する際には、トルクレンチで締め具合を確認する。大体 60 cN・m 以上を目安とする。ピンが締め終わったところでイヤバーを外す。

2) 仮の穿頭部位は、ブレグマから 35 mm 前方で側方に 25 mm の位置とし、この部にマーカーを貼付した状態で MRI を撮像する。MRI にてマーカーの直下に脳溝がないか、脳室を経由しないかといった点を考慮のうえ、真の穿頭部位を決定する。造影 MRI を用いて静脈を描出する方法も有用である。

3) MRI は、われわれの施設では T1 強調画像と T2 強調画像両方を撮像して、適宜使い分けている。撮像し終わったら手術支援システム上でターゲットの座標を計算する。AC-PC (anterior commissure-posterior commissure) line と正中を設定後、デジタルアトラスを症例の個々の脳の形状に合わせて重ね合わせる (Fig. 2)。ただし、脳室の拡大した症例などでは、かなり大きな誤差が

Fig. 2 A tentative target was determined on the basis of MR imaging using the human brain atlas that was superimposed using brain atlas software. This software can tailor the human brain atlas to an individual brain volume of a patient using proportional grids.

Fig. 3 T2-weighted MR image for direct targeting. The STN is identified as a low-intensity mass at the anterior of red nuclei.

生じるため、デジタルアトラスの情報は参考程度にすべきであろう。

4) われわれの施設では、基本的にはできるだけ長く STN を貫けるようにターゲットを設定している。標準的な形状の脳であれば、MC (mid commissure point) posterior 4.5 mm, inferior 5.5 mm, lateral 11.5 mm あたりに電極先端がくるように設定することが多い²⁾。T2 強調画像で STN を可視化したダイレクトターゲッティングも用いているので、適宜この情報も参考にして補正を加える。症例によって明瞭さは異なるが、T2 強調画像では STN は赤核の前方に low intensity で描出される (Fig. 3)。

5) 手術体位は、約 30 度上体を起こし、穿頭部位をなるべく高く保ち髄液の流出を最小限に抑えるようにする。体位決定後、X 線を撮り、単純写上の座標を決定する²¹⁾。X 線の管球は稼動式になっており、正面・側面両方向から撮影する。決定した XYZ 座標は手術支援システム上の MRI の座標と合致するようになっている。

6) 穿頭を開始する。われわれの施設では、バーホールを dual-floor することにより頭皮の隆起を目立たないようにしている²²⁾ (Fig. 4)。穿頭が終了するまでに、ターゲットの座標を決定する。穿頭が完了したらフレームの XYZ 座標を設定し、外筒を脳内に刺入する。刺入部位の脳表は凝固し、尖刃で 2 mm 程度の切開を加えておく。

7) 微小電極を外筒から挿入し、微小電位記録を行う。STN に入ると旺盛な神経活動が記録できる。ターゲットは STN の後腹側部に設定しているため、先述した穿頭部

Fig. 4 Photographs showing a new perforator (A), dual-floor burr hole (B) and burr hole ring fitted into a dual-floor burr hole (C).

位からだ 5~6 mm 程度 STN を横切れる計算となる。

8) 標的部位まで電極を進めたところで X 線を撮り、電極の位置を確認する。X 線上で電極のトラクトが計算どおりであることを確認した後、慢性刺激用の DBS 電極に入れ替える。

9) DBS 電極が入ったら術中試験刺激を行う。DBS 電極をスクリーナ (体外式の刺激装置) に結線する。電極がずれた場合には、刺激による副作用の出現パターンでどちらの方向にずれたかが推測できる。STN の前方と側方には皮質脊髄路が存在するので、筋収縮の閾値が低ければ電極は前方もしくは側方にずれていると推測できる。また、後方には内側毛帯があるので異常感覚が出現すれば後方に、内側には核上性の動眼神経線維が存在するので眼球運動障害がみられれば内側にずれていると推測される。

10) 以上の方法にて適切な部位に DBS 電極が留置されたことが確認できたら、バーホールリングをバーホールにはめ込み、リングの溝の部分で電極を固定しキャップをかぶせる。電極をテスト刺激用エクステンションに接続し、端を頭皮上に露出させ皮膚を縫合し手術を終了する。

DBS 電極留置後、約 1 週間の試験刺激を行っている¹⁰⁾。通常、試験刺激は両側同時刺激が可能な体外式の刺激装置デュアルスクリーナにて行う。このスクリーナを、頭皮に露出したテスト刺激用エクステンションと結線する。約 1 週間の試験刺激で効果が確認されたら、全身麻酔下で前胸部皮下に IPG を植え込む。

STN-DBS の効果

PD に対し STN-DBS が有効であることはすでによく知られた事実なので、ここでは、われわれの施設において術後 5 年以上を経過した 33 例を対象として検討を行った長期効果の結果を示す。

平均年齢は 61.9±9.2 歳、発症から手術までの期間は 117±61 カ月、手術時のドパ相当投与量は 622±338 mg、手術前の UPDRS は、part II が on: 10.7, off: 22.1 で、part III が on: 21.5, off: 37.4 であった。

まず、UPDRS-II の off-period での変化を Fig. 5 に示す。術後みられた有意な改善は、3 年目くらいまではよく維持されていたが、それ以降やや効果は減弱した。しかし、術前と比較すると 5 年後においても有意な改善が維持されていた ($p<0.001$; Dunnett's test, Friedman's χ^2 test)。UPDRS-II の on-period での結果は、術直後から

3 年目まで効果は維持されていたが、それ以降効果は減弱し、4 年目、5 年目では術前に比べ有意な改善はみられなかった (Fig. 6)。On での改善度なので全体として ADL に与える影響は大きくないものの、このスコアの変動が PD 本来の病状の進行に相関していると考えられた。

また、UPDRS-III の結果では、off-period スコアは、やはり術直後より有意な改善を認め、非常に良好な効果が術後 1 年の評価では維持されていた。術後 2~5 年でも、それまでの効果と比較するとやや減弱する傾向を認めるものの、術前に比較し有意なスコアの改善が維持されていた ($p<0.001$; Dunnett's test, Friedman's χ^2 test) (Fig. 7)。この傾向は on-period でも同様で、5 年後の評価でも有意な改善が維持されていた ($p<0.001$; Dunnett's test, Friedman's χ^2 test) (Fig. 8)。

以上の結果から、総じて効果の減弱はみられるものの、on-period の ADL スコア以外は 5 年経過した後でも術前よりはよい状態が維持されており、STN-DBS は長期的にも有効な治療といえると考えられた。

また、うつと認知機能のスコアの変化に関しては、Hamilton depression scale には有意な改善がみられ、この有意な改善は 5 年以上持続されていた ($p<0.001$; Dunnett's test, Friedman's χ^2 test)。また、長期経過中に、有意な mini mental state examination のスコアの悪化は認められず、認知機能に対する影響は長期的にみても少ないと考えられた。

Rodriguez-Oroz ら¹⁵⁾の 4 年間の follow-up の結果でも、UPDRS motor スコア、ADL スコアともに有意な改善が維持され、STN-DBS は術後 4 年目であっても有意な抗パーキンソン効果を維持できると述べている。こうした長期的な効果は、multicentre study でも同様に確認されている¹⁶⁾。Schupbach ら¹⁷⁾は、37 例の 5 年の follow-up の結果を示し、STN-DBS の効果は 5 年後でも有意であったと述べている。Vingerhoets ら²⁰⁾の 20 例の 2 年間の follow-up の結果では、UPDRS motor スコアは off-medication で 45%改善し、この値は大体術前の on-medication に一致していたと述べている。

STN-DBS の手術合併症

われわれの施設での手術合併症は、脳内出血が 2/202 例 (1.0%)、感染が 2/202 例 (1.0%)、潰瘍形成が 1/202 例 (0.5%) であった。文献的にいわれている一般的な出血性合併症の発生率は 1~6%である¹⁾⁸⁾¹³⁾¹⁹⁾。システム植え込みに関する合併症は 9~26%で、潰瘍形成と感染

Fig. 5 Graph showing long-term change in ADL score evaluated using UPDRS-2 during off-period (worst) neurological condition.

Fig. 6 Graph showing long-term change in ADL score evaluated using UPDRS-2 during on-period (best) neurological condition.

Fig. 7 Graph showing long-term change in motor score evaluated using UPDRS-3 during off-period (worst) neurological condition.

Fig. 8 Graph showing long-term change in motor score evaluated using UPDRS-3 during on-period (best) neurological condition.

が多い⁸⁾¹¹⁾¹²⁾。

また、刺激による有害反応としては、精神症状、感覚障害、構語障害、ジスキネジアの悪化、めまい・頭痛、眼球運動障害などが挙げられる。これらの症状は、基本的には刺激強度を上げていくことにより多くの症例で生じる。ただし、電極留置位置が適切であれば、ほとんどはこうした副作用が出現する閾値以下でPD症状の改善が得られる。

これらの刺激副作用のうちでも、最近しばしば問題視されるのは精神症状である。われわれの施設で以前検討した精神症状の既往のない65例の結果では、かなり軽微な一過性のものまで含めると、17%に出現がみられた。ただしほとんどが一過性で、経過観察あるいは刺激と内服の調整で改善し、永続的となった症例はなかった。

しかし、ドパ減量によっても十分な改善がみられない精神症状の既往のあった症例、つまりドパ誘発性と確定診断できなかったものでは6例中4例が不変もしくは悪化という結果で、改善した2例でも幻覚妄想を完全には消失させることはできなかった。したがって、ドパ誘発性ではない精神症状を持つ症例には十分な注意が必要と考えられた。

Takeshitaら¹⁸⁾の22文献のシステマティックレビューによると、moodに関しては、抗うつ効果が16.7~76%でみられ、うつ状態になった症例が2~33.3%、躁状態になった症例が4.2~8.1%で、抗うつ効果を示したとの報告が多かった。全体としては、平均うつスコアは改善か変化なしが多かった。一方、Funkiewiezら⁷⁾は77例の検討から、うつ傾向はよくなったが、apathyとthought disorderは悪化したと報告している。しかし、1年目、3年目の全般的認知機能低下は認められず、行動変化は比較的稀でしかもほとんどが一過性であったと述べている。20症例にてドパon/offで刺激on/offの4つのパターンで精神機能について検討した結果では、いずれも有意差は検出されなかった¹⁴⁾。

まとめ

1) STN-DBSは、運動症状の変動が大きく、on-periodでADLが自立している症例、あるいは内服治療の副作用による問題が生じている症例に高い効果が期待できる。

2) STN-DBSの効果の特徴は、「off-periodでの底上げ」と「on-periodでの肩代わり」である。

3) 適切な手術適応症例であれば、5年以上の長期的な効果の持続が期待できる。

4) 刺激副作用としてしばしば問題となる精神症状はコントロール可能なことが多いが、術前よりドパ減量に反応しない精神症状のある症例では注意が必要である。

文 献

- 1) Deep brain stimulation for Parkinson's disease study group: Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345: 956-963, 2001.
- 2) 深谷 親, 片山容一: 視床下核刺激術. *No Shinkei Geka* 32: 887-893, 2004.
- 3) 深谷 親, 片山容一: Parkinson病に対する脳深部刺激療法. *医のあゆみ* 208: 578-582, 2004.
- 4) 深谷 親, 片山容一: 定位・機能神経外科的治療. *増刊 脳の科学* 26: 341-345, 2004.
- 5) 深谷 親, 片山容一: 脳内植え込み電極を用いた機能再建神経外科. *臨脳波* 47: 153-157, 2005.
- 6) 深谷 親, 片山容一: 機能的脳神経外科疾患 Parkinson病・振戦・不随意運動. 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫編: EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針. 東京, メジカルビュー社, 2006, pp.289-291.
- 7) Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, Chabardes S, Foote K, Benabid AL, Pollak P: Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 834-839, 2004.
- 8) Hamani C, Richter E, Schwab JM, Lozano AM: Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: A systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 56: 1313-1321, 2005.
- 9) Katayama Y, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Ogawa K, Mizutani T: Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson disease: benefits observed in levodopa-intolerant patients. *J Neurosurg* 95: 213-221, 2001.
- 10) 片山容一, 深谷 親: 脳深部刺激療法. 山浦 晶編: 脳神経外科大系第10巻: 定位・機能神経外科. 東京, 中山書店, 2005, pp.197-206.
- 11) Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, Pahwa R: Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: A series of 160 procedures. *Neurology* 63: 612-616, 2004.
- 12) Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM: Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery* 50: 1268-1274, 2002.
- 13) Palur RS, Berk C, Schulzer M, Honey CR: A metaanalysis comparing the results of pallidotomy performed using microelectrode recording or macroelectrode stimulation. *J Neurosurg* 96: 1058-1062, 2002.
- 14) Perozzo P, Rizzone M, Bergamasco B, Castelli L, Lanotte M, Tavella A, Torre E, Lopiano L: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Comparison of pre- and postoperative neuropsychological evaluation. *J Neurol Sci* 15: 9-15, 2001.
- 15) Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA: Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1382-1385, 2004.
- 16) Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J,

- Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N: Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* **128**: 2240-2249, 2005.
- 17) Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, Czernecki V, Maltete D, Hartmann A, Mallet L, Pidoux B, Dormont D, Navarro S, Cornu P, Mallet A, Agid Y: Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: A 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**: 1640-1644, 2005.
- 18) Takeshita S, Kurisu K, Trop L, Arita K, Akimitsu T, Verhoeff NP: Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: Evaluation of previous facts and problems. *Neurosurg Rev* **28**: 179-186, 2005.
- 19) Terao T, Takahashi H, Yokochi F, Taniguchi M, Okiyama R, Hamada I: Hemorrhagic complication of stereotactic surgery in patients with movement disorders. *J Neurosurg* **98**: 1241-1246, 2003.
- 20) Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J: Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: Two-year follow-up. *Neurology* **12**: 396-401, 2002.
- 21) Yamamoto T, Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: Deep brain stimulation for the treatment of parkinsonian, essential, and poststroke tremor: A suitable stimulation method and changes in effective stimulation intensity. *J Neurosurg* **101**: 201-209, 2004.
- 22) Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: Dual-floor burr hole adjusted to burr-hole ring and cap for implantation of stimulation electrodes. Technical note. *J Neurosurg* **99**: 783-784, 2003.

要 旨

パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS)

深谷 親 片山 容一

視床下核の脳深部刺激療法 (STN-DBS) は、現在、パーキンソン病に対する外科治療の中心的役割を担っている。手術のよい適応としては、①運動症状の変動が激しい症例で、特に on-period では ADL が自立している症例、②副作用のためドパが十分に内服できない症例、③ドパ誘発性ジスキネジア (DID) が激しい症例、などが挙げられる。運動症状の変動が激しい症例では、off-period を改善し「底上げ」することにより病態を改善する。ドパが副作用のため十分に内服できない症例に対しては、ドパの効果を STN-DBS が「肩代わり」する。DID に関しては、ドパを減量することによる二次的な効果だけでなく、直接作用も有すると考えられる。また、情動に関する検討では、運動症状の改善には依存しないで、うつが改善することがしばしば観察された。精神症状や認知機能障害の多くはコントロール可能で、出現しても一過性であった。5 年以上の follow-up が可能であった自験例のほとんどで、こうした効果は維持されていた。

脳外誌 15: 749-755, 2006