不随意運動に対する脳深部刺激療法

深谷 親 小林 一太 大島 秀規
山本 隆充 片山 容一

Deep Brain Stimulation for Movement Disorders

by

Chikashi Fukaya, M.D., Kazutaka Kobayashi, M.D., Hideki Oshima, M.D.,
Takamitsu Yamamoto, M.D., and Yoichi Katayama, M.D.

from

Division of Applied System Neuroscience and Department of Neurological Surgery,
Nihon University School of Medicine

Deep brain stimulation (DBS) is rapidly expanding the therapeutic domain of neurosurgery and has dramatically changed the landscape of neurosurgery. It has been speculated that DBS modulates local neuronal activity and influences regions associated with the dysfunctional anatomic circuits and structures that have been regarded as potential targets with reversibility. Overall, the technique consists of the delivery of current into a deep brain site such as the thalamus or basal ganglia through implanted electrodes. It is estimated that more than 80,000 patients worldwide have received DBS, with the rate of accrual currently approaching 8,000 to 10,000 new patients per year. The appropriate operative indications for DBS is mainly movement disorders and intractable pain. Movement disorders, particularly, Parkinson disease, dystonia, and essential tremor, are frequently treated by DBS. Severe motor fluctuation and dopa-induced dyskinesia in Parkinson disease are successfully treated by subthalamic or pallidal stimulation. Dramatic improvement is often shown after the pallidal stimulation in patient with primary generalized dystonia. In addition, essential tremor is also expected to immediately improve after thalamic stimulation. On the other hand, recently, applications of DBS beyond movement disorders include the treatment of epilepsy and neuropsychiatric disorders.

(Received September 10, 2010 ; accepted September 29, 2010)

Key words : deep brain stimulation, stereotactic surgery, Parkinson disease, dystonia, essential tremor

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 20 : 80-86, 2011

はじめに

薬物療法のみでは治療困難なさまざまな不随意運動に対し、脳深部刺激療法 (DBS: deep brain stimulation) が有効であることが知られている。不随意運動に対する保険適応は本邦では 2000 年に認められ、その後症例数は

急速に増加しつつある。すでに世界的には 80,000 症例以上が DBS を受けており、その効果と安全性については一定の社会的評価を得ているといえる。

不随意運動症の中でも、その効果が確立しているのは、パーキンソン病 (PD)、本態性振戦、ジストニアである。不随意運動症以外では難治性疼痛の治療としてもしばし

日本大学医学部応用システム神経科学・脳神経外科／〒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., Division of Applied System Neuroscience and Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

Fig. 1 Technique consists of the delivery of current into a deep brain site such as the thalamus or basal ganglia through implanted electrodes.

ば用いられており、特に求心路遮断痛あるいは神経障害性疼痛がよい適応とされている。もちろん疾患あるいは症候によって刺激のための標的部位は異なっている。脳内のさまざまな部位を刺激することによって、さまざまな効果が期待できる。最近では、てんかん、不安神経症、トゥレット症候群、うつ病、肥満、拒食症、薬物依存、認知症などの治療法としての臨床研究も進められている。

DBS には、以下のような利点がある。

1) 可逆性: 電極挿入のみでは神経組織に損傷を与えることはほとんどないため、問題が生じた場合には刺激を随時中止し、元の状態に復することが可能である。ただし、長期的持続刺激にて何らかの変化が神経ネットワークにもたらされることも予測されている。

2) 調節性: 刺激電極は DBS リードに 4 個設置されており、これらのうちから刺激活性点を選択できる。また刺激強度、刺激頻度、刺激持続時間を適時変更することも可能である。これらの操作によって刺激の影響が及ぶ部位や範囲を適宜調整できる。

3) 選択性: 破壊手術と異なり、刺激範囲の機能をすべて抑制してしまうわけではなく、刺激条件によっては、ある程度目的とする神経機能だけに影響を及ぼし、それ

Fig. 2 Tip of DBS electrode. There are two types of electrode; the distances between electrodes are 1.5 mm or 0.5 mm.

Fig. 3 Implantable pulse generator (IPG). The weight of IPG is about 50 g.

以外の機能を維持することができる。

以上の利点により、DBS は病期の進行や刺激副作用の出現に対し適切に対応することができる。また、理論的根拠が明確であれば、従来適切な治療法がなかった疾患に対して「試してみる」ということへの許容度も高い。

DBS のシステムとその管理

DBS のシステムは、脳深部刺激電極リードと完全埋設型刺激発生装置 (IPG: Implantable Pulse Generator) よりなる (Fig. 1)。電極リードは、直径 1.27 mm で長さ 1.5 mm の電極が 1.5 mm もしくは 0.5 mm 間隔で 4 個設置されている (Fig. 2)。IPG は、心臓ペースメーカーによく似た機構の約 50 g の装置である (Fig. 3)。リチウム電池を内蔵しており、電池の寿命は通常の刺激条件なら 3~5 年程度である。電池がなくなったら IPG を交換す

Fig. 4 Even after the implantation of IPG for DBS, stimulation parameters can easily be re-programmed using N'vision.

るための局所麻酔下で行える簡単な手術が必要となる。刺激条件は、エヌビジョンという専用のプログラマを用い、このプログラマのプログラミングヘッドを服の上から IPG に当て簡単に変更することができる (Fig. 4)。

IPG は磁場の影響を受けるため、植え込み後には注意しなければならない点がある。基本的な扱いは心臓ペースメーカーと同様であり、ほとんどの家庭用電化製品、オフィス内の機器類が IPG に影響を及ぼすことはない。ただし、強い磁場の発生する溶鉱炉、発電施設、レーダー基地、変電所などへの立ち入りは控えるように指導する。

日常生活上で比較的遭遇しやすいものとして注意が必要なのは、携帯電話、パチンコ、電気メス、MRI などである。これらの機器類に接触する場合には、いくつかの注意点を守る必要がある。携帯電話では 22 cm 以上離して使用することが推奨されている。電気メスではモノポーラよりバイポーラの使用が望ましい。また万が一の場合には、アクセスレビューという患者用プログラマを用いて患者自身がオン/オフの状態を確認し、切れていた場合にはこれをオンに戻すことも可能である (Fig. 5)。

DBS の手術と合併症・刺激副作用

電極リードの挿入・留置は定位脳手術にて行う。一般に手術は軽い鎮静化で局所麻酔にて行う。脳内電位記録と術中試験刺激の間は鎮静を解き、状態をよく観察するようにする。手術の最も重要なポイントは、標的部位を正確に同定し、そこに電極リード先端を留置することで

Fig. 5 Access review. Patients can easily confirm whether the pulse generator is turned on or off and they can also easily turn on the generator if it is turned off.

ある。不随意運動症の治療としてよく用いられるターゲットは視床下核 (STN)、淡蒼球内節 (GPi)、視床中間腹側核 (Vim) もしくは外側腹側核 (Vo) である。

手術の手順は、まず定位フレームを患者の頭部に装着し、その状態で撮像した MRI 画像を、ターゲッティングのための手術支援装置に取り込む。前交連 (AC)-後交連 (PC) 線を画像上に設定し、これを基準にターゲットの位置を決定する。実際には、単純な座標設定のみではなく、患者個々の脳の形状に合わせて重ね合わせた脳図譜を目標設定の参考としたり、画像上で視認が容易な周辺構造物を基準として決定することが多い。

また、標的部位によっては、T2 強調画像や特殊なシークエンスを用いてターゲット自体を可視化できるため、これらの画像を融合し基準画像として用いることも多い。しかし、MRI 画像には多少のゆがみが生じること、また穿頭後には髄液流出による脳の移動が生じることから、最終的なターゲットの位置確認には神経生理学的方法が必要となる。

神経生理学的同定法では、マイクロレコーディングとマクロスティムレーションを行う。マイクロレコーディングは、通常、先端径 10 μ m 程度の微小電極を用い、細胞外活動電位記録を行う。最近ではベンガン法を用いた multi-tract 記録が主流になりつつある。これは、複数本の記録電極を平行に刺入し、最も良好な記録ができた tract に電極リードを留置する方法である (Fig. 6)。

マイクロレコーディングに引き続き、術中マクロスティムレーションによる効果と刺激副作用の確認を行う。PD の場合には固縮に対する効果は比較的即効性の

ため、よい指標となる。振戦に対する効果も同様の理由でよい指標となりやすい。刺激副作用では、いずれのターゲットでも知覚運動系の症状が出現しやすい。電極が皮質脊髄路に近接しすぎていれば低い閾値にて痙縮がみられる。内側毛帯に近ければ同様に paresthesia が誘発される。STN では眼球運動に関する刺激副作用にも注意しなければならない。GPi の場合には、視索に刺激が波及することにより刺激反対側の視野内に閃光が誘発されることがあり、注意を要する。こうした刺激副作用が、治療のための刺激強度内で出現しないことを確認し電極リードの最終電極留置位置を決定する。

定位・機能神経外科手術に伴う一般的な手術合併症として最も深刻なものは、脳内出血であり 1~6% に起こるとされている。しかしその半分以上は無症候性である。また、感染や縫合不全など、システム植え込みに関する合併症がしばしばみられる。特にジストニアでは、激しい不随意運動によりリードの断線や装置の故障などの頻度が、他の疾患の場合に比べ高いとされている。

脳深部刺激療法が有効な疾患

① パーキンソン病

PD は、神経変性疾患の中でも最も頻度の高いものの一つであり、有病率は 10 万人当たり約 100~150 人といわれている。発症後 5 年くらいの間はドーパ補充療法にて良好な状態が維持されることが多いが、その後、L-ドーパの効果持続時間が短くなり on-period と off-period を繰り返す wearing-off 現象や L-ドーパ誘発性ジスキネジア、幻覚などの副作用がみられるようになる。こうした状態の進行期 PD 患者に対しては DBS が有効である³⁾。

PD の治療のためターゲットとしては、Vim、GPi、STN が挙げられる。ただし、Vim-DBS は振戦に対しては非常に有効であるが、他の PD 症状に関しては GPi や STN に劣るため、用いられるのは特殊な症例に限られる。GPi と STN のどちらが優れているかはいまだ結論は出ていないが、安定した効果と減薬の利点から STN が選択されることが多い。いずれにしても、基本的には効果が期待できるのは、L-ドーパに対する反応性が残存している症例である。

また、PD に対する DBS の効果の特長は「底上げ」と「肩代わり」と大まかには表現できる。「底上げ」効果とは、wearing-off の off-period の部分が術後 on-period まで「底上げ」された状態になる効果をいう。つまり、手術と調整が適切に行われれば、術後には on-period の状

Fig. 6 Multitract recording is performed by Ben's Gun method. The most appropriate trajectory can be selected after the microrecording and macrostimulation.

態を終日維持することが可能となる。したがって、on-period の状態が良好に保たれ off-period との差が大きいほど、手術による利益が期待できる。

もう一つの特長の「肩代わり」効果は、抗 PD 薬の作用の「肩代わり」をするという意味である。このため、副作用で十分量の抗 PD 薬が内服できていない症例に利益が期待できる。同様の作用により、抗 PD 薬の減量が可能となるため、高度な副作用に耐えながら内服を続けている症例もよい適応となる。

比較的最近のエビデンスレベルの高い報告でもその有効性は確認されている。German Parkinson Study Group⁴⁾ の randomized trial では、STN-DBS による治療を行った群は、薬物単独にて治療を続けた群に比べ有意に経過がよかった。脳内出血などの致命的な治療合併症は STN-DBS 群にのみみられたが、全体としての合併症は薬物治療単独群に多かった。Weaver ら¹⁶⁾ は、STN-DBS に関する 31 文献に GPi-DBS に関する 14 文献も加え metaanalysis を行っている。その結果によると、術後運動症状は STN-DBS で 54%、GPi-DBS で 40% の改善がみられた。この点に関しては、統計学的有意差は見出せなかったが、薬剤の減量は STN-DBS のみで有意であった。

また、4~5 年の長期予後を検討した報告も散見される。Krack ら¹⁰⁾ によって比較的早期に発表された 5 年間の follow-up の結果では、5 年後でも off-period では motor score で 54%、ADL score で 49% の改善が維持されていた。しかし、on-period では術後 1 年でジスキネジア以外に対する効果はなくなり、5 年後にはほとんどの症例で術前に比べ悪化していたと報告している。他の

長期 follow-up に関する報告でも同様の結果を示すものが多い¹⁷⁾。ただし、術前の ADL を妨げる要因の多くは off-period にあるため、長期的にも患者が本治療から得る利益は決して矮小なものではない。また、刺激を off にした時の症状の悪化から、かなり病期が進行した症例でも刺激効果自体は維持されていることが確認できる。

② ジストニア

ジストニアは筋緊張の異常を意味し、動作特異性、常同性、知覚トリックなどを共通の特徴とする比較的広い疾患概念である。さまざまな病態が含まれるが、特に一次性（特発性）の全身性ジストニアに対して GPi-DBS の高い効果が期待できる¹⁴⁾。これに対して、さまざまな疾患や外傷に続発する二次性（続発性）は有効性が低いと考えられている。しかし、二次性でも抗精神病薬の副作用として出現する遅発性ジストニアのように高い有効性が報告されているものもあり²⁾、それぞれの基礎疾患ごとに適応を検討すべきであろう。最近では脳性麻痺に続発した dystonia-choreoathetosis に対する両側 GPi-DBS の multicentre prospective pilot study の良好な結果が示されており注目されている¹⁵⁾。

一次性ジストニアでは、特に DYT 1-positive の症例に有効と考えられてきたが、小児期発症の一次性全身性ジストニアは、DYT 1-positive でなくとも高い有効性が期待できるというのが、最近の一般的見解のようである。成人発症がほとんどの頸部ジストニア（痙性斜頸）に対しても長期的によい効果が期待できることが報告されている⁷⁾。

また、最近では GPi-DBS の効果を予測する因子についての研究も散見される。Isaias ら⁸⁾は 39 症例の一次性ジストニアの罹病期間、発症年齢、手術時年齢、重症度、DYT 1 変異の有無などと運動機能の改善度との相関を検討した結果、罹病期間のみが有意な予後予測因子であったと報告している。一方、Vasques ら¹²⁾¹³⁾の検討では、術前の BFMDRS、手術時年齢に加え特殊な方法にて算定した GPi volume が予後予測因子として重要であった。

ジストニア治療の中心は GPi-DBS だが、特殊な病型には視床や STN の刺激も試みられている。特に書痙などの上肢の局所性ジストニアには、視床 VL 核の破壊⁶⁾あるいは VL/Vim-DBS⁵⁾が効果的である。STN の刺激に関しては、全身性ジストニアや頸部ジストニアに有効であったとの症例報告はあるが¹⁾、GPi とどのように使い分けるかはいまだ明らかではない。

③ 本態性振戦

本態性振戦は基本的には震えのみの疾患で、通常、それ以外の神経症状は認められない。PD 振戦との違いは、安静時ではなくむしろ姿勢時や動作時に出現・増悪することが多い点である。発生頻度は非常に高く、40 歳以上の有病率は 6%程度といわれている。ただし、日常生活を高度に障害するケースはそれほど多くはない。日常生活動作を高度に侵害してしまう場合、あるいは社会的な問題につながり、患者が多大なストレスに苦しんでいる場合には DBS を検討する。

ターゲットは視床 Vim が有効である。振戦は不随意運動の中でも、比較的早くから DBS のよい適応として認知されてきた。このため長期的な効果が比較的是っきりと把握されている。Rehncrona ら¹¹⁾は、6 年以上にわたり本態性振戦と PD 振戦の経過を follow-up し、良好な振戦制御効果が持続していたと報告している。しかし、Yamamoto ら¹⁸⁾は、15 例の 2 年間の follow-up 中、効果は維持されていたが、制御のための刺激閾値が 46.9%上昇したと報告しており、本態性振戦が他の振戦に比べ治療抵抗性となりやすい性質を秘めていることを示唆している。

本態性振戦は、不随意運動の病態生理と DBS の作用機序を考えるうえでも興味深い疾患である。以前より、視床や基底核には振戦に同期して活動するニューロンが存在することが知られており、この細胞群の存在する部分の破壊によって振戦が消失すると考えられてきた。DBS でもこうした部位を同定し、合理的に刺激することが最大効果を引き出すためには重要と考えられている⁹⁾。

おわりに

DBS のように神経系に電気刺激を加え、神経機能を修飾あるいは制御し、機能的神経疾患の治療に応用するという手法は、ニューロモデュレーションと呼ばれ新たな領域を構築しつつある。神経を電気刺激することにより起こる変化や現象には、いまだ十分に解明されていない部分が数多く存在するが、これを利用した治療法が臨床の場においてはしばしば患者に多大な利益をもたらすことはよく知られている。

治療困難なことの多い不随意運動治療に DBS は一石を投じたといえる。本稿では、PD、ジストニア、本態性振戦の 3 つを取り上げたが、これ以外の不随意運動症にも、DBS の効果が期待できる病態が少なからず存在する。先にも述べたとおり DBS には可逆性があるため、

今後、適応となる不随意運動症もさらに増え、機能的神経疾患の治療法として欠くべからざるものとなるであろう。

文 献

- 1) Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH: Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. *Mov Disord* **20**: 377-380, 2005.
- 2) Damier P, Thobois S, Witjas T, Cuny E, Derost P, Raoul S, Mertens P, Peragut JC, Lemaire JJ, Burbaud P, Nguyen JM, Llorca PM, Rascol O: French Stimulation for Tardive Dyskinesia (STARDYS) Study Group: Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* **64**: 170-176, 2007.
- 3) 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.
- 4) Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J: German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section: A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* **355**: 896-908, 2006.
- 5) Fukaya C, Katayama Y, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T: Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* **107**: 977-982, 2007.
- 6) Goto S, Tsuike H, Soyama N, Okamura A, Yamada K, Yoshikawa M, Hashimoto Y, Ushio Y: Stereotactic selective Vo-complex thalamotomy in a patient with dystonic writer's cramp. *Neurology* **49**: 1173-1174, 1997.
- 7) Hung SW, Hamani C, Lozano AM, Poon YY, Piboolnurak P, Miyasaka JM, Lang AE, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Moro E: Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology* **68**: 457-459, 2007.
- 8) Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M: Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: The role of disease duration. *Brain* **131**: 1895-1902, 2008.
- 9) Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Difference in surgical strategies between thalamotomy and thalamic deep brain stimulation for tremor control. *J Neurol* **252**(Suppl 4): IV17- IV22, 2005.
- 10) Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P: Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* **349**: 1925-1934, 2003.
- 11) Rehnacrona S, Johnels B, Widner H, Törnqvist AL, Hariz M, Sydow O: Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord* **18**: 163-170, 2003.
- 12) Vasques X, Cif L, Hess O, Gavarini S, Mennessier G, Coubes P: Prognostic value of globus pallidus internus volume in primary dystonia treated by deep brain stimulation. *J Neurosurg* **110**: 220-228, 2009.
- 13) Vasques X, Cif L, Gonzalez V, Nicholson C, Coubes P: Factors predicting improvement in primary generalized dystonia treated by pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* **24**: 846-853, 2009.
- 14) Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tézenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destée A, Pollak P: French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group: Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* **352**: 459-467, 2005.
- 15) Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, Fraix V, Grabli D, Thobois S, Burbaud P, Welter ML, Xie-Brustolin J, Braga MC, Ardouin C, Czernecki V, Klinger H, Chabardes S, Seigneuret E, Mertens P, Cuny E, Navarro S, Cornu P, Benabid AL, Le Bas JF, Dormont D, Hermier M, Dujardin K, Blond S, Krystkowiak P, Destée A, Bardinet E, Agid Y, Krack P, Broussolle E, Pollak P: French SPIDY-2 Study Group: Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: A prospective pilot study. *Lancet Neurol* **8**: 709-717, 2009.
- 16) Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M: Deep brain stimulation in Parkinson disease: A metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg* **103**: 956-967, 2005.
- 17) Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ: Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* **14**: 114-119, 2008.
- 18) 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.

要 旨

不随意運動に対する脳深部刺激療法

深谷 親 小林 一太 大島 秀規
山本 隆充 片山 容一

急速に普及しつつある脳深部刺激療法は、脳神経外科領域に新たな局面をもたらしたといえよう。脳深部刺激療法は、異常をきたした神経ネットワークに可逆性をもって働きかけ、修飾・制御し病態を改善させると考えられている。不随意運動症と難治性疼痛が主たる対象疾患である。特に不随意運動症では、パーキンソン病、ジストニア、本態性振戦に対する効果は確立しているといえる。パーキンソン病では、運動症状の日内変動が著しい症例や激しいL-ドーパ誘発性ジスキネジアがみられる症例に高い効果が期待できる。ジストニアでは一次性的全身性ジストニアが最もよい適応である。また、本態性振戦にも古くから用いられ即効性のあることが知られている。最近ではこうした疾患以外にも精神疾患やてんかんなどの治療法としての臨床研究も進められており、その適応範囲は今後ますます拡大していくものと考えられる。

脳外誌 20 : 80-86, 2011