パーキンソン病・不随意運動症に対する DBS のアップデートと将来展望

山田 和慶¹⁾²⁾, 篠島 直樹¹⁾²⁾, 浜崎 禎²⁾

1) 熊本大学医学部附属病院機能神経外科先端医療寄附講座, 2) 同 脳神経外科

Perspective of DBS for Parkinson's Disease and Involuntary Movements

Kazumichi Yamada, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Naoki Shinojima, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, and
Tadashi Hamasaki, M.D., Ph.D.²⁾

1) Department of Functional Neurosurgery, Kumamoto University Hospital, 2) Department of Neurosurgery, Kumamoto University Hospital

Deep brain stimulation (DBS) is an indispensable technique in the current treatment strategy for Parkinson's disease (PD) and involuntary movements. Here, we discuss the future prospects of DBS for treating movement disorders, based on the results of studies conducted so far.

[Parkinson's disease]: It is currently difficult to decide whether the subthalamic nucleus (STN) or the globus pallidus internus (GPI) is better as the target for DBS treatment. The decision should be based on each patient's symptoms. DBS is generally ineffective for levodopa-unresponsive motor symptoms, but the pedunculopontine nucleus (PPN) is expected to be a target that can improve levodopa-resistant axial symptoms. Its side effects may be reduced by directional (current) steering that can control current diffusion to neighboring structures in the brainstem. [Dystonia]: The effect of GPI-DBS has been established statistically, but the postoperative improvement varies across patients and studies. The patient characteristics that predict their treatment outcomes are discussed. [Essential tremor]: The thalamic ventrointermediate (Vim) nucleus is the major target for DBS and conventional radiofrequency thalamotomy. A new incisionless technique called "transcranial ultrasound surgery (FUS)" facilitates reevaluation of ablation surgery. However, because of possible side effects such as irreversible dysphagia or dysarthria, bilateral FUS is not recommended at present. [Rare involuntary movements]: DBS theoretically can be applied for rare involuntary movements including Lance-Adams syndrome, a metabolic neurodegenerative disease, ballismus, and Holmes' tremor, but its use for these conditions has only been reported in relatively few case reports.

In conclusion, adaptive optimization based on disease and patient properties is necessary while promoting development of DBS through introduction of new technology.

(Received July 24, 2017; accepted August 9, 2017)

Key words: deep brain stimulation, dystonia, essential tremor, movement disorders, Parkinson's disease
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 26: 873-881, 2017

はじめに

パーキンソン病 (PD)・不随意運動症に対する deep

brain stimulation (DBS) には、多くのエビデンスが蓄積されており、DBS は、運動異常症の治療アルゴリズムにおいて重要な一角を占めている。DBS の現状を整理し、

連絡先: 山田和慶, 〒860-8556 熊本市中央区本荘 1-1-1 熊本大学医学部附属病院機能神経外科先端医療寄附講座
Address reprint requests to: Kazumichi Yamada, M.D., Ph.D., Department of Functional Neurosurgery, Kumamoto University Hospital, 1-1-1 Honjo, Chuo-ku, Kumamoto-shi, Kumamoto 860-8556, Japan

Fig. 1 Schematic drawing of a basal ganglia-thalamo-cortical circuit in PD

Thick arrows and dashed arrows indicate elevated or decreased projection activity, respectively. Decreased dopaminergic output induces inhibition of D1 neurons and activation of D2 neurons in the putamen, which results in hyperactivation of the STN and the GPi.

DA : dopamine, GABA : gamma-aminobutyric acid, GPe : globus pallidus externus, GPi : globus pallidus internus, PD : Parkinson's disease, PPN : pedunculo-pontine nucleus, SNc : substantia nigra pars compacta, STN : subthalamic nucleus

コンセンサスを確認しつつ、未解決問題と、その解決策について考察したい。

本論に入る前に、陥りがちな誤解を解決しておきたい。ほとんどの運動異常症は、60~160 Hz の高頻度刺激によって治療されるが、これは神経核活動を抑制する。「刺激」という用語から機能賦活を連想しがちであるが、この理解だと、DBS が神経回路網に及ぼす効果が正反対になってしまうので注意したい。

パーキンソン病 (PD)

獲得目標・キーポイント

- ①DBS の適応について理解する。
- ②治療ターゲットについて理解する。

未解決の問題

- ①PD に対する STN- と GPi-DBS の優劣。
- ②PD のレボドパ抵抗性体軸症状の克服。

今後の展望

- ①Directional (current) steering (電流拡散制御技術) の導入による副作用回避。

- ②脚橋核 (pedunculo-pontine nucleus : PPN)-DBS によりレボドパ抵抗性体軸症状の改善が期待される。

PD において、視床下核 (subthalamic nucleus : STN) は病的な過剰興奮状態に陥っている¹⁰⁾ため、DBS の抑制性高頻度刺激が有効である (Fig. 1)。

STN-DBS による運動症状改善効果は、術前のレボドパ反応性に依存する²⁶⁾⁵⁵⁾。言い換えると、STN-DBS の目的は、運動症状の日内変動の改善であり、OFF 期症状を底上げすることにある。OFF 期症状改善の結果、抗 PD 剤の減量が可能となり、peak-dose dyskinesia が軽減される。適切な抗 PD 剤の使用、より厳密にはレボドパチャレンジテストによって運動症状が改善しない (レボドパ反応性の欠如) 例には、DBS の適応はない⁵⁶⁾。[ただし、振戦のみに症状を限定すれば、レボドパ反応性がなくても、振戦の治療として、視床腹中間 (Vim) 核-DBS の適応が生じる⁵²⁾⁵³⁾。]

PD において、大脳基底核出力核である淡蒼球内節 (globus pallidus internus : GPi) も過剰興奮に陥っており、DBS の標的神経核として理論的整合性をもつ (Fig. 1,

Fig. 2 An axial slice of Schaltenbrand and Bailey's atlas at 3.5 mm ventral to the mid-commissural point
Tentative target points for DBS are marked as red spots.
CP: cerebral peduncle, GPe: globus pallidus externus, GPi: globus pallidus internus, PPN: pedunculopontine nucleus, RN: red nucleus, STN: subthalamic nucleus

2)¹⁰⁾. STN-と GPi-DBS の優劣については、いくつかの比較試験がある¹¹⁾³⁵⁾が、結論は出ていない⁴⁴⁾。ただし、最新の報告では、OFF 期運動症状改善において、STN-DBS 有利の結果が出ていることには、注意を向けておきたい³⁵⁾。GPi-DBS は、直接的にジスキネジアを抑制するが、大幅な薬剤減量は期待できない。一方、STN-DBS は薬剤減量が可能である¹¹⁾³⁵⁾⁴⁴⁾が、刺激条件によってはジスキネジアを悪化させる。それぞれの標的神経核の特徴に基づいて、症例ごとに使い分けていく必要があると思われる。

レボドパ抵抗性の体軸症状（姿勢保持障害・歩行障害・すくみ・転倒）は、内科的にはもちろん、DBS によってもその改善は困難であり、非ドパミン系を制御する新たな標的神経核が模索されてきた⁴⁷⁾。2005 年の最初の報告以来、脚橋核（pedunculopontine nucleus: PPN）がその候補として期待されてきた〔STN や GPi と異なり、PPN-DBS には（賦活性）低頻度刺激が用いられる³²⁾〕。しかし、PPN は脳幹長軸に細長く分布しているため¹⁷⁾、一定した仮想目標点が確立されていない。また、適応基準が不明確であり、効果の一定性や持続性が疑問視されている³³⁾³⁴⁾³⁹⁾⁴²⁾。これには、眼振、ミオクローヌス、睡眠の誘発など、治療継続を断念させざるを得ない副作用¹⁸⁾が影響している可能性がある。電流拡散の制御により、STN-DBS の副作用を軽減させる current (directional)

steering 技術⁶⁾²⁰⁾が、PPN-DBS に応用されれば、その有効性がさらに高まるかもしれない。

EARLYSTIM-study³⁸⁾は、従来 5 年とされていた（STN-）DBS 導入の罹病期間を、4 年に短縮した。いたずらに手術時期を早めるのは慎むべきであるが、罹病期間が短くても、適応基準を満たし、患者の ADL が大きく損なわれている場合、DBS 導入を否定する理由はないと思われる。

ジストニア

獲得目標・キーポイント

- ①ジストニアの分類と症候を理解する。
- ②DBS の治療ターゲットについて理解する。

未解決の問題

- ①GPi-DBS 術後のジストニア改善率の予測因子。

今後の展望

- ①Directional (current) steering（電流拡散制御技術）の導入による副作用回避。
- ②Adaptive (closed-loop) stimulation により、最小電力消費による的確な DBS が可能になる。
- ③ジストニアに対する DBS の効果予測因子を明らかにし、適応の最適化を図る。

Table 1 Classification of dystonia based on three axes (modified from Albanese et al²⁾)

By cause (etiology)	
Primary (or idiopathic)	e. g. DYT1 dystonia
Dystonia plus	e. g. myoclonus-dystonia (DYT11)
Heredodegenerative	e. g. Wilson's disease
Secondary	e. g. due to a brain tumour, off-period dystonia in PD
Paroxysmal	PKD (DYT9), PED, PNKD (DYT8), PNKD and spasticity (DYT10)
By age at onset	
Early onset (variably defined as ≤ 20 -30 years)	
Late onset	
By distribution	
Focal : single body region (e. g. writer's cramp, blepharospasm, cervical dystonia)	
Segmental : contiguous body regions (e. g. craniofacial = Meige's syndrome)	
Multifocal : non-contiguous body regions (e. g. upper and lower limb)	
Generalized : both legs and at least one other body region	
Hemidystonia : half of the body (usually secondary)

Fig. 3 An axial slice of Schaltenbrand and Bailey's atlas at 1.5 mm dorsal to the mid-commissural point

Tentative target points in the Vo-complex and Vim for functional surgery are marked as red spots.

Vim : ventrointermediate (nucleus), Vo : ventralis oralis, Voa : ventralis oralis anterior, Vop : ventralis oralis, posterior

ジストニアに対する GPi-DBS には多くのエビデンスがあり、ガイドラインにも収載されるに至った³⁾。その効果は統計学的には確立しているといえるが、ジストニアのタイプや患者特性によって、成績は異なる。

ジストニアにはいくつかの分類法があるが、定位脳手術を行うにあたっては、一次性か二次性か、罹患筋群の広がり、そして遺伝的要因（特に DYT1 であるか否か）による分類が重要で、治療ターゲットの選択と手術効果の予測に有用である (Table 1)²⁾。

GPi (Fig. 2) は、近位筋群を支配する脚橋核-脳幹系に対する投射線維をもつため、淡蒼球手術は顔面・体軸の近位筋群のジストニアに対して有効である。具体的には、DYT1 ジストニアをはじめとする全身性ジストニア⁷⁾、頸部ジストニア⁹⁾²³⁾²⁸⁾⁵⁰⁾、Meige 症候群²⁴⁾³⁷⁾などである。一方、視床腹吻側 (ventralis oralis : Vo) 核 (Fig. 3) は、遠位筋群のジストニアである書痙に特に効果を発揮する治療ターゲットである¹²⁾¹⁴⁾。書痙を含む職業性クランプに対する Vo 核手術は、DBS¹²⁾および凝固術¹⁴⁾²²⁾⁴⁰⁾

ともに有効である。

一般に、二次性ジストニアは一次性のものに比べて GPi-DBS に対する反応が悪い。これは、二次性ジストニアの多くが脳卒中や外傷といった大脳の広範な器質的病変を伴っていることに基因する⁴⁸⁾。ただし、抗精神病薬の副作用として発症する遅発性ジストニアは例外である。薬剤性であるため二次性には違いないが、構造的異常は伴わない³⁶⁾。基礎疾患のため心因性 (psychogenic) ジストニア⁴²⁾とみなされがちだが、GPi-DBS によく反応するため、鑑別が重要である²⁾³⁶⁾⁴⁸⁾⁵⁶⁾。

ここで、頸部ジストニア (cervical dystonia: CD) について、その手術 (GPi-DBS) 成績を検討したい。Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) による評価が可能な文献は 10 報以上あるが、改善率は 35~94% と開きがある。また自験例 8 例の平均改善率は 70.2% であったが、範囲は 32~94% に及んでいた。われわれは、自験例および 4 文献を含んだメタ解析を行い、CD に対する GPi-DBS の効果予測因子として、罹病期間が挙げられることを見出した⁵¹⁾。罹病期間が予後に与える影響は、全身性ジストニアについても指摘されており、長期に及ぶ異常神経活動が運動ループに異常可塑的变化を起こし、DBS 抵抗性になったことが示唆される²⁵⁾。これらの情報は、治療の最適化と適切なインフォームド Consent のために有用である。

ジストニアでは、phasic movement に同期した GPi の特徴的活動があり、これを DBS によって抑制することにより症状が改善することがわかっている⁴⁾。PD 同様³⁰⁾、植え込んだ電極により local field potential を測定し、周波数解析の結果をフィードバックすることにより最適な刺激条件を設定する closed-loop stimulation が、ジストニアに応用できるかもしれない。

本態性振戦

獲得目標・キーポイント

①経頭蓋超音波治療 (focused ultrasound surgery: FUS) という新しい治療法があることを理解する。

未解決の問題

- ①Vim 核以外の有効な治療ターゲット。
- ②DBS と FUS の選択基準。
- ③両側 FUS の可能性。

今後の展望

①Adaptive (closed-loop) stimulation により、最小電力消費による的確な DBS が可能になる。

本態性振戦 (essential tremor: ET) の主要な治療ターゲットは、視床腹中間 (ventrointermediate: Vim) 核である。古くから凝固術は確立していたが、両側凝固による嚥下障害や構音障害の合併症への懸念もあり、最近の趨勢は DBS に移行していた。しかし、ここ数年 FUS の登場 (保険未収載) により、凝固術が再評価されつつある¹⁾。

FUS は、1,024 個のトランスデューサより超音波を照射し、経頭蓋的に脳内の 1 点に集束させ、熱凝固巣を作成する技術である。頭皮切開やニードル刺入は不要で、外表的にはほとんど非侵襲である。MRI により定位的にターゲットを決定し、脳内温度をリアルタイムにモニターする。10~20 回の超音波照射ごとに可逆的局所脳温 (42~50°C) から治療域 (永久凝固巣作成) 温度 (54~58°C) まで、エネルギーを上げていく。定期的に症状の改善と有害事象を評価しつつ mapping を行い、集束部位を修正する (Fig. 4)。ET や PD などの運動異常症が主たる対象疾患であるが、海外では神経性疼痛や精神疾患にも臨床応用されている。特に ET に対する Vim 核手術に関しては、無作為比較試験による高いエビデンスレベルの研究が最近発表された⁸⁾。筆者らも 2015 年に ET 10 例の FUS-Vim 凝固術の臨床研究を終了し、現在 PD の GPi 凝固術の臨床研究に取り組んでいる。国内では、ジストニアに対する視床 Vo-complex 手術、てんかんの海馬手術などにも応用されつつある。FUS は、脳腫瘍や塞栓性脳血管障害、脳内血腫などの治療にも期待がもたれている。一方で、照射条件の変更による非温熱性・非破壊性効果も注目されている¹⁾。ここでは詳述しないが、マイクロバブルとの併用による血液脳関門の一時的開放効果は、drug delivery を効率化するだけでなく、免疫系細胞の脳組織移行制御を可能とする。

現時点では、副作用の観点から、両側 FUS は推奨されていない。両側手術の場合、一側は FUS、他側は DBS を選択するのが安全である。しかし、ET に対して両側 cerebellothalamic tract (CTT)-FUS を治療した報告¹³⁾がある。新たな治療ターゲットの開発・評価とともに、両側 FUS の妥当性について、慎重に検討すべきであろう。

ET は典型的には、安静時には出現しない。このため、従来の持続 DBS (open-loop system) は、電力の浪費をしていることが指摘されている。筋電図や加速度計の変化に反応して、DBS の作動を制御する closed-loop system が臨床応用されており¹³⁾⁵⁷⁾、バッテリー消費の低減が期待されている。効果の不安定性と外部装置着脱の煩雑性が克服されなければならない。随意運動時の特異的な脳波 (beta-band desynchronization) をトリガーとする

Fig. 4 Exablate Neuro system for ultrasound surgery (permission to reproduce obtained from INSIGHTEC)

A : Transducer and mechanical positioning unit.

B : Schematic drawing of electrical focusing of ultrasound beams.

C : Each brief sonication is monitored with magnetic resonance thermometry.

完全植え込み型システムは、この問題を解決し得るが、最大効果を得るためには、トリガー精度向上の課題がある。

まれな不随意運動症

獲得目標・キーポイント

まれな不随意運動症にも、DBSは有効であることがある。

未解決の問題

症例数が少なく、エビデンスが確立されていない。

今後の展望

最適化された研究によりエビデンスを確立する。

まれな不随意運動症に対するDBSは、エビデンスが確立しておらず保険収載もなされていないものがあるため、臨床に適用する場合注意が必要である⁵⁶⁾。

基礎疾患は多岐にわたっても表現型として振戦を呈する場合、Vim核手術は有効である。GPi凝固術とVim-DBSを併用することで、心肺蘇生後の頸部振戦を伴うHolmes振戦が改善した報告がある¹⁵⁾。

Pantothenate kinase-associated neuro-degeneration (PKAN)⁵⁾、Cockayne症候群¹⁹⁾、そしてLesch-Nyhan症候群⁴¹⁾などは、ジストニアを呈する神経変性疾患であり、限定的効果ながら、GPi-DBSが有効である。発作性ジスキネジアは、てんかん発作と類似するが、意識減損がなく、ジストニア運動を主体とする。遺伝性のものがあるが、孤発例もある。Vim-DBSの1例報告³¹⁾があるが、筆者らは、GPi-DBSが著効した1例を報告⁴⁶⁾し、同様のもう1例の著効例を経験している。Meige症候群は、顔面頭蓋のsegmental dystoniaであり、ジストニアの項で記載したように、GPi-DBSのエビデンスがある²²⁾²⁴⁾³⁷⁾。報告は少ない⁵⁴⁾が、部分症状としての眼瞼痙攣(blepharospasm)が、focal dystoniaとして出現して

も、理論上 DBS は有効なはずである。

ヘミバリズムに対する機能神経外科手術のターゲットとして、Vo-complex, zona incerta²⁷⁾、そして GPi⁴⁵⁾が知られているが、いずれの部位が最適であるのかについてのコンセンサスはない。

ミオクローヌスに関しては、ジストニアを伴う遺伝性症例に対する GPi-および視床-DBS の報告がある¹⁶⁾²⁹⁾。筆者らは、純粋なミオクローヌスを呈する Lance-Adams 症候群に対して GPi-DBS が著効した例を経験している⁴⁹⁾。

おわりに

新技術導入による機能神経外科の発展を推進する一方で、疾患および患者特性に基づいた適応の最適化（患者の絞り込みや効果の限界の提示）が必要である。

COIの開示：著者全員は日本脳神経外科学会への COI 自己申告の登録を完了しており、筆頭著者が昨年 1～12 月において本論文に関して開示すべき COI は下記のとおりです。

社会医療法人北斗 北斗病院からの寄付による大学の寄付講座の代表者（年間合計 200 万円以上）。

文 献

- 1) Abe K, Taira T : Focused ultrasound treatment, present and future. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **57** : 386-391, 2017.
- 2) Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoiardo M, Valls-Solè J : A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes : report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* **13** : 433-444, 2006.
- 3) Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filipini G, Gasser T, Kraus JK, Nardocci N, Newton A, Valls-Solè J : EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* **18** : 5-18, 2011.
- 4) Barow E, Neumann WJ, Brücke C, Huebl J, Horn A, Brown P, Krauss JK, Schneider GH, Kühn AA : Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. *Brain* **137** : 3012-3024, 2014.
- 5) Castelnau P, Cif L, Valente EM, Vayssiere N, Hemm S, Gannau A, Digiorgio A, Coubes P : Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* **57** : 738-741, 2005.
- 6) Contarino MF, Bour LJ, Verhagen R, Lourens MAJ, de Bie RMA, van den Munchhof P, Schuurman PR : Directional steering. A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology* **83** : 1163-1169, 2014.
- 7) Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B : Treatment of DYT1-generalized dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* **355** : 2220-2221, 2000.
- 8) Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen K, Lozano AM, Shah BB, Huss D, Dallapiazza RF, Gwinn R, Witt J, Ro S, Eisenberg HM, Fishman PS, Gandhi D, Halpern CH, Chuang R, Butts Pauly K, Tierney TS, Hayes MT, Cosgrove GR, Yamaguchi T, Abe K, Taira T, Chang JW : A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *New Engl J Med* **375** : 730-739, 2016.
- 9) Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Poon YY, Moro E, Lang AE, Lozano AM : Pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia : clinical outcome in four cases. *Can J Neurol Sci* **31** : 328-332, 2004.
- 10) DeLong MR : Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* **13** : 281-285, 1990.
- 11) Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ : CSP 468 Study Group : Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* **362** : 2077-2091, 2010.
- 12) 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.
- 13) Gallay MN, Moser D, Rossi F, Pourtehrani P, Magara AE, Kowalski M, Arnold A, Jeanmonod D : Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor : cerebellothalamic tractotomy. *J Ther Ultrasound* **4** : 5, 2016.
- 14) Goto S, Tsuiki 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.
- 15) Goto S, Yamada K : Combination of thalamic Vim stimulation and GPi pallidotomy synergistically abolishes Holmes' tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75** : 1203-1204, 2004.
- 16) Gruber D, Kühn AA, Schoenecker T, Kivi A, Trottenberg T, Hoffmann KT, Gharabaghi A, Kopp UA, Schneider GH, Klien C, Asmus F, Kupsch A : Pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus-dystonia. *Mov Disord* **25** : 1733-1743, 2010.
- 17) Hamani C, Aziz T, Bloem BR, Brown P, Chabardes S, Coyne T, Foote K, Garcia-Rill E, Hirsch EC, Lozano AM, Mazzone PA, Okun MS, Hutchison W, Silburn P, Zrinzo L, Alam M, Goetz L, Pereira E, Rughani A, Thevathasan W, Moro E, Krauss JK : Pedunculopontine nucleus region deep brain stimulation in Parkinson disease : surgical anatomy and terminology. *Stereotact Funct Neurosurg* **94** : 298-306, 2016.
- 18) Hamani C, Lozano AM, Mazzone PA, Moro E, Hutchison W, Silburn PA, Zrinzo L, Alam M, Goetz L, Pereira E, Rughani A, Thevathasan W, Aziz T, Bloem BR, Brown P, Chabardes S, Coyne T, Foote K, Garcia-Rill E, Hirsch EC, Okun M, Krauss J : Pedunculopontine nucleus region deep brain stimulation in Parkinson disease : surgical techniques, side effects, and postoperative imaging. *Stereotact Funct Neurosurg* **94** : 307-319, 2016.
- 19) Hamasaki K, Yamada K, Hamasaki T, Kuratsu J : GPi-pallidal stimulation to treat generalized dystonia in Cockayne syndrome. *Mov Disord* **25** : 656-658, 2010.
- 20) Hariz M : Deep brain stimulation : new technique. *Parkinsonism Relat Disord* **20** Suppl 1 : S192-S196, 2014.

- 21) Herron JA, Thompson MC, Brown T, Chizeck HJ, Ojemann JG, Ko AL : Chronic electrocorticography for sensing movement intention and closed-loop deep brain stimulation with wearable sensors in an essential tremor patient. *J Neurosurg* **127** : 580-587, 2017.
- 22) Horisawa S, Taira T, Goto S, Ochiai T, Nakajima T : Long-term improvement of musician's dystonia after stereotactic ventro-oral thalamotomy. *Ann Neurol* **74** : 648-654, 2013.
- 23) Hung SW, Hamani C, Lozano AM, Poon YY, Piboolnurak P, Miyasaki JM, Lang AE, Dostrovsky JO, Huthison WD, Moro E : Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology* **68** : 457-459, 2007.
- 24) Inoue N, Nagahiro S, Kaji R, Goto S : Long-term suppression of Meige syndrome after pallidal stimulation : A 10-year follow-up study. *Mov Disord* **25** : 1756-1758, 2010.
- 25) Isaías 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.
- 26) Kliener-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G : Subthalamic nucleus deep brain stimulation : summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* **21** Suppl 14 : S290-S304, 2006.
- 27) Krauss JK, Mundinger F : Functional stereotactic surgery for hemiballism. *J Neurosurg* **85** : 278-286, 1996.
- 28) Krauss JK, Phole T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder JM : Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* **354** : 837-838, 1999.
- 29) Kurtis MM, San Luciano M, Yu Q, Goodman RR, Ford B, Raymond D, Pullman SL, Saunders-Pullman R : Clinical and neurophysiological improvement of SGCE myoclonus-dystonia with GPi deep brain stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* **112** : 149-152, 2010.
- 30) Little S, Pogossyan A, Neal S, Zavala B, Zrinzo L, Hariz M, Foltynie T, Limousin P, Ashkan K, FitzGerald J, Green AL, Aziz TZ, Brown P : Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol* **74** : 449-457, 2013.
- 31) Lohr TJ, Krauss JK, Burgunder JM, Taub E, Siegfried J : Chronic thalamic stimulation for treatment of dystonic paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* **56** : 268-270, 2001.
- 32) Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, Peppe A, Stefani A : Implantation of human pedunculo-pontine nucleus : a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* **16** : 1877-1881, 2005.
- 33) Mestre TA, Sidiropoulos C, Hamani C, Poon YY, Lozano AM, Lang AE, Moro E : Long-term double-blinded unilateral pedunculo-pontine area stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* **31** : 1570-1574, 2016.
- 34) Morita H, Hass CJ, Moro E, Sudhyadhom A, Kumar R, Okun MS : Pedunculo-pontine nucleus stimulation : where are we now and what needs to be done to move the field forward? *Front Neurol* **5** : 243, 2014.
- 35) Odekerken VJJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figee M, van den Munckhof P, Schuurman PR, de Bie RMA : NSTAPS study group : GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease : Three-year follow-up. *Neurology* **86** : 755-761, 2016.
- 36) Sako W, Goto S, Shimazu H, Murase N, Matsuzaki K, Tamura T, Mure H, Tomogane Y, Arita T, Yoshikawa H, Nagahiro S, Kaji R : Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in tardive dystonia. *Mov Disord* **23** : 1929-1931, 2008.
- 37) Sako W, Morigaki R, Mizobuchi Y, Tsuzuki T, Ima H, Ushio Y, Nagahiro S, Kaji R, Goto S : Bilateral pallidal deep brain stimulation in primary Meige syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* **17** : 123-125, 2011.
- 38) Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G : EARLYSTIM Study Group : Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *New Engl J Med* **368** : 610-622, 2013.
- 39) Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepe D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, Mazzone P : Bilateral deep brain stimulation of the pedunculo-pontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* **130** : 1596-1607, 2007.
- 40) Taira T, Hori T : Stereotactic ventro-orals thalamotomy for task-specific focal hand dystonia (writer's cramp). *Stereotact Funct Neurosurg* **80** : 88-91, 2003.
- 41) Taira T, Kobayashi T, Hori T : Disappearance of self-mutilating behavior in a patient with Lesch-Nyhan syndrome after bilateral chronic stimulation of the globus pallidus internus. *J Neurosurg* **98** : 414-416, 2003.
- 42) Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, Wang YP, Li JP, Li YJ : Deep brain stimulation of pedunculo-pontine nucleus for postural instability and gait disorder after Parkinson disease : a meta-analysis of individual patient data. *World Neurosurg* **102** : 72-78, 2017.
- 43) Williams DT, Ford B, Fahn S : Phenomenology and psychopathology related to psychogenic movement disorders. *Adv Neurol* **65** : 231-257, 1995.
- 44) Williams NR, Foote KD, Okun MS : STN vs. GPi deep brain stimulation : translating the rematch into clinical practice. *Mov Disord Clin Pract* **1** : 24-35, 2014.
- 45) Yamada K, Harada M, Goto S : Response of postapoplectic hemichorea/ballism to GPi pallidotomy : progressive improvement resulting in complete relief. *Mov Disord* **19** : 1111-1114, 2004.
- 46) Yamada K, Goto S, Soyama N, Shimoda O, Kudo M, Kuratsu J, Murase N, Kaji R : Complete suppression of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia by globus pallidus internus pallidal stimulation. *Mov Disord* **21** : 576-579, 2006.
- 47) Yamada K, Goto S, Hamasaki T, Kuratsu JI : Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on levodopa-unresponsive axial symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* **150** : 15-22, 2008.
- 48) 山田和慶, 長谷川雄, 倉津純一 : 不随意運動症に対する定位脳手術とその治療ターゲット②. 脳外速報 **21** : 56-63, 2011.
- 49) Yamada K, Sakurama T, Soyama N, Kuratsu J : GPi-pallidal stimulation for Lance-Adams syndrome. *Neurology* **76** : 1270-1272, 2011.
- 50) 山田和慶 : 3-2 痙攣性斜頸. 頸部ジストニア (痙攣性斜頸) の外科治療. 片山容一, 伊達 勲, 栗栖 薫, 齋藤洋一,

難波宏樹監：定位・機能神経外科治療ガイドライン 第2版，協和企画，東京，2012，pp.40-42.

- 51) Yamada K, Hamasaki T, Hasegawa Y, Kuratsu J: Long disease duration interferes with therapeutic effect of globus pallidus internus pallidal stimulation in primary cervical dystonia. *Neuromodulation* **16**: 219-225, 2013.
- 52) Yamada K, Hamasaki T, Kuratsu J: Thalamic stimulation alleviates levodopa-resistant rigidity in a patient with non-Parkinson's disease parkinsonian syndrome. *J Clin Neurosci* **21**: 882-884, 2014.
- 53) 山田和慶：ふるえの治療—外科的治療，治療 **96**: 1643-1647, 2014.
- 54) Yamada K, Shinojima N, Hamasaki T, Kuratsu J: Pallidal stimulation for medically intractable blepharospasm. *BMJ Case Rep*, doi 10.1136/bcr-2015-214241, 2016.
- 55) Yamada K, Shinojima N, Hamasaki T, Kuratsu J: Subthalamic nucleus stimulation improves Parkinson's disease-associated camptocormia in parallel to its preoperative levodopa-responsiveness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **87**: 703-709, 2016.
- 56) 山田和慶，篠島直樹，浜崎 禎：パーキンソン病・不随意運動症に対する DBS—false-negative indication の回避を目指して—，脳外誌 **26**: 280-286, 2017.
- 57) Yamamoto T, Katayama Y, Ushiba J, Yoshino H, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: On-demand control system for deep brain stimulation for treatment of intention tremor. *Neuromodulation* **16**: 230-235, 2013.

要 旨

パーキンソン病・不随意運動症に対する DBS のアップデートと将来展望

山田 和慶 篠島 直樹 浜崎 禎

パーキンソン病 (PD)・不随意運動症の治療アルゴリズムにおいて重要な一角を占める DBS について，現状を整理し，近未来を展望する。

【PD】視床下核 (STN) と淡蒼球内節 (GPi) DBS の総合的な優劣はつけ難い。むしろ使い分けの議論が必要であろう。一般にレボドパ反応性の欠如は，DBS 除外基準であるが，薬剤抵抗性体軸症状を改善させ得るターゲットとして，脚橋核 (PPN) が期待されている。Directional (current) steering により，近傍脳幹構造への電流拡散が制御できれば，副作用が低減されるであろう。【ジストニア】GPi-DBS の効果は統計的に確立しているが，成績は均質ではない。DBS 効果の予測因子について考察する。【本態性振戦】経頭蓋集束超音波 (FUS) 治療が登場し，視床腹中間 (Vim) 核凝固術が再評価されている。ただし副作用の観点から，両側 FUS は現時点では推奨されない。【その他の不随意運動症】Lance-Adams 症候群，代謝性神経変性疾患，バリズム，Holmes 振戦など，まれな不随意運動症も理論上 DBS の適応になり得るが，比較的少数の症例報告にとどまる。

新技術導入による DBS の発展を推進する一方で，疾患および患者特性に基づいた適応の最適化が必要である。

脳外誌 **26**: 873-881, 2017