特集

「最近の脳科学」

脳深部刺激療法 (DBS)

深谷 親 小林 一太 大島 秀規 山本 隆充
片山 容一

日本大学附属病院ニューロモデュレーションセンター
日本大学医学部応用システム神経科学・脳神経外科

Deep Brain Stimulation

Chikashi FUKAYA, Kazutaka KOBAYASHI, Hideki OSHIMA,
Takamitsu YAMAMOTO and Yoichi KATAYAMA

*Neuromodulation Center, Nihon University Hospital
Department of Neurological Surgery and Division of Applied System Neuroscience,
Nihon University School of Medicine*

Deep brain stimulation (DBS) is an important component of the therapy for movement disorders and intractable pain. In Japan, the first case of DBS for controlling central pain syndrome was experienced in 1979 and DBS of the thalamic nucleus ventralis caudalis and periaqueductal gray matter have been used for pain control for many years. Neurosurgeons also initiated a clinical trial of DBS for controlling movement disorders, such as tremor, Parkinson's disease (PD) and dystonia. Our government approved DBS to be covered by the public insurance system for pain control in 1992 and for movement disorders in 2000. In particular, DBS for subthalamic nucleus (STN) is currently the most common therapeutic surgical procedure for patients with PD. The long-lasting beneficial effects of STN-DBS on motor function have now largely been acknowledged. However, behavioral and/or psychiatric changes have been demonstrated in certain case reports and case series. DBS is also a successful therapeutic option for patients with primary dystonia and tremor syndrome who do not respond sufficiently to conservative therapies. The most common target of DBS in patients with dystonia is the internal region of the globus pallidus (GPi). GPi-DBS leads to long-lasting and remarkable improvement of dystonic movements in majority of patients. In Parkinson's tremor or post-stroke movement disorder, the intermediate ventral nucleus of the thalamus (Vim) and the subthalamic region have proven to be promising targets for DBS electrodes. Especially in patients with essential tremor, Vim-DBS leads to an acute reduction of the tremor. In addition, DBS is beginning to be used as a new therapeutic procedure for psychiatric diseases, such as depression and obsessive-compulsive neurosis in many countries. We will summarize our experiences and previous reports, and discuss the mechanism and future perspectives for DBS in the management of central nervous system disorders.

Key words: involuntary movement, pain, basal ganglia, thalamus

不随意運動, 難治性疼痛, 大脳基底核, 視床

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2011; 70 (3): 162–166)

I. 脳深部刺激療法とは

神経系に持続的に電気刺激を加えその機能を制御・修正して疾病の治療を行う領域を最近では Neuromodulation と呼ぶ。脳深部刺激療法 (DBS: Deep Brain Stimulation) は脊髄刺激療法とともに Neuromodulation の中核をなす治療であり、本邦では 1979 年、難治性疼痛の治療法として日本大学脳神経外科にてはじめて導入された。その後、1992 年に難治性疼痛の治療法として、2000 年には不随意運動症の治療法として保険収載されている。

現在、DBS が有効な疾患として知られているのは、不随意運動症では、パーキンソン病、本態性振戦、ジストニアやある種の脳血管障害後不随意運動症である。不随意運動以外にも神経障害性疼痛を中心とした難治性疼痛に有効なことが知られている。最近ではあまり行われなくなったが、かつては遷延性意識障害あるいは最小意

識状態 (MCS: minimally consciousness state) の治療法として用いられ、ある程度の効果を上げることが示されている^{1,2)}。その他、欧米、中国、韓国などでは、Tourette 症候群、強迫性障害、うつ、神経性食欲不振症、肥満、痴呆、薬物中毒、群発性頭痛、てんかんなどの治療法としての臨床研究も進められている。

II. DBS のためのデバイスと方法

DBS では、視床や大脳基底核などの脳深部に細くて柔軟な電極を挿入・留置し持続的に電気刺激を行う (Fig. 1)。このために用いられる主なデバイスは、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) である。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 個ついている (Fig. 2)。電極を挿入する際には電極リードには内筒が入っているためある程度の固さがあるが、脳内

Fig. 1 System for deep brain stimulation.

Fig. 2 Appearance of electrode lead for deep brain stimulation.

へ挿入後内筒を抜去すると電極リードは柔軟となり、多少脳に動きがあっても脳を損傷することはない。

IPG は、心臓ペースメーカーによく似た機構の 49 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 年程度もつ。電池がなくなったら、IPG を交換するための局所麻酔下での簡単な手術が必要となる。

DBS の優れた点は、デバイスをすべて埋設した後も、エヌビジョンというプログラマーを用いて、スイッチのオン・オフを切り替えたり、刺激条件の調整を行うこと

Fig. 3 Appearance of implantable pulse generator for deep brain stimulation.

Fig. 4 Appearance of N'vision and programming of stimulation parameter.

ができる点である。つまり、「可逆性」、「調節性」、という特長が DBS にはあるため、予期せぬ副作用の出現や、病気の進行に適切に対応することができる。

また、可逆性があるため、状況によっては、効果がまだ定かではない疾患に対する新たな治療法として、「試す」ということさえも可能となる。このため DBS は様々な機能的神経疾患の治療法として発展を続けている。

刺激条件の変更にはエヌビジョンという医師用プログラマーを用いる。変更は、エヌビジョンのプログラミングヘッドを着衣の上から IPG にあて容易に行うことができる (Fig. 4) 。刺激法は、大きく単極刺激と双極刺激に分けられる。陰極に設定した部分が主たる刺激点となる

が、電極リード4極のうち一つを陰極としIPGを陽極とするのが単極刺激、4極の電極の中に陰極と陽極の両方を設定するのが双極刺激となる。

単極刺激では刺激強度に依存して広い範囲を刺激でき、双極刺激では刺激強度を上げるとその電極間での電荷密度をあげることができるが刺激範囲はあまり広がらないという特性をもつ。陰極、陽極は複数個の設定が可能であるため、刺激パターンには非常にたくさんのバリエーションができる。

刺激のオン/オフ、刺激強度、刺激持続時間、刺激頻度などもエヌビジョンを用いて容易に変更可能である。一般に神経組織に損傷を与える危険性がある電荷密度は $30\mu\text{クーロン}/\text{cm}^2/\text{フェーズ}$ とされており、安全域を超えた刺激が加わる場合、エヌビジョンには警告が現れるようになっている。しかし、医師は警告を解除し、これを超えた刺激パラメータを設定することも可能である³⁾。したがって調整には十分な知識をもってあたらなければならない。

III. DBSの有効な疾患

パーキンソン病(PD): 選択される代表的な刺激標的部位としては、淡蒼球内節(GPi)と視床下核(STN)が挙げられる。GPi, STNのいずれにしても、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。これはパーキンソン症候群との鑑別という点からも重要である。

DBSの効果の特長は主に「底上げ」と「肩代わり」と表現される。「底上げ」とは、wearing-offのoff-periodの部分が術後on-periodまで「底上げ」できる効果をいう。つまり、手術と調整が適切に行われれば、術後にはon-periodの状態を終日維持することが可能となる。「肩代わり」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も利益が期待できる。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手術適応となる。

ジストニア: 一次性(特発性)の全身性もしくは分節性ジストニアに対しては、GPi-DBSの高い効果が期待できる。これに対して、様々な疾患や外傷に続発する二次性は一次性に比して一般に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発生する遅発性ジストニアのように有効性が高いものもあり、二次性の場合には、それぞれの基礎疾患ごとに適応を検討すべきである。

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⁴⁾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、DYT1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。

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視床下核(STN)の刺激も試みられている。とく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⁵⁾あるいはVL/Vim-DBS⁶⁾が効果的である。

本態性振戦: 本態性振戦に対しては視床Vimの刺激が有効である。Rehncronaら⁷⁾は、6年以上にわたり本態性振戦とパーキンソン振戦の経過を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。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でも同様にこうした部位を同定し刺激することが治療上重要と考えられている。

脳血管障害後不随意運動症: 小脳性振戦・Holmes振戦に対しDBSはしばしば有効である。DBSの良好な効果を引き出すためには、視床Vimないしその下方(sub-thalamic area)までを含めた広い刺激が必要となることが多い⁸⁾。また、視床出血や梗塞後にヒョレア様運動が発生することがあるが、これに関してもDBSが有効である。視床腹側部ないし運動領野の刺激により70%以上の症例でヒョレア様運動を軽減することができたと報告されている⁹⁾。

ヘミバリスムスは視床下核や被殻の出血や梗塞が原因となり発症することが多い。通常は発症後数カ月以内に自然寛解するが、長期にわたって遷延するヘミバリスムスに対し、視床Vim核のDBSが有効であった症例が報告されている¹⁰⁾。

難治性疼痛: 現在、難治性疼痛に対するDBSの刺激部位として最も多く選択されているのは、視床知覚中継核(尾側腹側核: Vc)である。Vcを中心とした視床への刺激は神経障害性疼痛に対しての有効性が知られている。侵害受容性疼痛に対してはPAG(中脳水道周囲灰白質: periaqueductal central gray matter)やPVG(第3脳室周囲灰白質: periventricular gray matter)の刺激がかつては行われたが、侵害受容性疼痛にはオピエートによる治療が有効なため、今日行われることは少なくなった。

神経障害性疼痛とは、神経組織そのものが傷害を受けて発生する痛みである。知覚求心路を介する痛覚情報伝達が遮断された後、その障害部位より中枢側の知覚ニューロンに異常な活動が生じることが知られており、こうした現象が発生機序と密接に関係していると考えられる。痛みに対するニューロモデュレーション療法の適応や刺激部位の選択に関しては普遍的に用いることのできる判断基準はないが、一般的に視床Vc核のDBSの適応となる病態としては、幻肢痛や腕神経叢引き抜き損傷後疼痛など末梢から脊髄レベルの神経障害性疼痛が挙げられる¹¹⁾。

IV. DBS の手術合併症と刺激副作用

手術合併症として最も重要なのは電極挿入時の脳内出血である。施設によってかなり差があるが1–6%程度と考えられる。ただし、出血の半分以上は無症候性である。システム植込みに関する合併症は潰瘍形成と感染が多い。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、他の適応疾患に比べ高いとされている。

また、刺激による有害作用としては、刺激標的部位によっても様々だが、精神症状、感覚障害、構語障害、ジスキネジアの悪化、眼球運動障害などがあげられる。ただし、精神症状以外は、電極留置部位が適切であれば、副作用の出現閾値以下で不随意運動症状のコントロールが可能である。

STN-DBS 後には精神症状がしばしば問題となる。不穏、うつ、アンヘドニア、躁症状などがみられ、かつてはかなり問題視されたが、最近のまとまった検討では多くは一過性で ADL を長期にわたって侵害することは少ないと報告されている。Funkiewiez ら¹²⁾ や Okun ら¹³⁾ の検討では、刺激部位が適切であれば、精神症状・認知機能障害がおこることは希であり、抑うつに関してはむしろ改善する傾向にあると報告している。

GPI-DBS の刺激副作用としては、構語障害、痙縮、閃光などがみられるが、電極留置部位が適切なら刺激条件の調整により対応可能なことが多い。情動・認知機能などの精神機能に対する影響は少ないようだが、一方で Wisconsin Card Sorting Test のエラーが術後有意に増加したとの報告もあり注意を要する¹⁴⁾。

V. DBS のメカニズム

DBS はその有効性が臨床の場で高く評価されているにもかかわらず、作用機序に関しては未だ不明な点が多い。DBS の刺激条件は、特殊な例外を除けば高頻度刺激が用いられる。高頻度刺激では破壊と近似した効果が得られることから、基本的には刺激の効果は機能抑制にあると考えられてきた。このため DBS のもつ効果は可逆性のある破壊効果と解釈され、「機能的破壊」などと表現されてきた。実際に術中のマイクロレコーディング時、高頻度刺激にて発火頻度が低下したことを観察した報告もある¹⁵⁾。

しかし、逆に高頻度刺激によって活動性が高まったということを裏付ける研究も散見される。こうした興奮仮説はマイクロレコーディングや PET の結果に基づき、とくに efferent axon が activate されるということを示している。Hashimoto ら¹⁶⁾ はサル視床下核 (STN) の高頻度刺激を行い淡蒼球内節 (GPi) ニューロンの発火頻度が上昇することを観察している。また、Hershey ら¹⁷⁾ は PET study にて STN-DBS 中に淡蒼球の活動が上昇している

ことを確認している。

一方、発火頻度のみから DBS の効果発現機序を理解するには無理があり、興奮説・抑制説という考え方自体に警鐘をならす意見もある。Tang ら¹⁸⁾ の報告では、症候学的には対極にあるパーキンソン病とハンチントン舞踏病の淡蒼球の発火頻度には差はなかったが、発火パターンに違いがあったということが示されている。

さらに、こうした異常な発火パターンを DBS が修正するという仮説がヒトあるいはラットを用いた実験にて示されている。Local field potential を用いた検討で、Brown ら¹⁹⁾ は STN の高頻度刺激が pallidal beta oscillation を減らし異常な発火パターンを正常化すると報告している。以上から、不随意運動症に関連した異常な脳深部の発火パターンに高頻度刺激が override してこれを修正するという「発火パターン仮説」あるいは「ニューロモデュレーション仮説」とでもいうべき考えが、DBS の作用機序を説明する上で今後重要になってくると考えられる。

VI. 今後の展望

今後の DBS は、神経機能をセンシングしフィードバックあるいはフィードフォワードして刺激条件を変更できる機能をもつことが期待される。DBS が優れた時間的調節性を生かし、さらにその機能を適正化するためには、神経活動のダイナミックな変化に対応する必要がある。脳内シグナルをデコードしセンシングして刺激システムを制御するというプロセスが可能となれば、従来よりも生理的でよりダイナミックなニューロモデュレーション療法が可能となろう。さらに、一定期間施行された DBS が神経ネットワークに長期可塑性を誘導するのではないかという推察も最近ではなされており、DBS を中枢神経可塑性誘導型 BMI (Brain Machine Interface) と捉える見方もある。

文 献

- 1) Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007; **448**: 600–603.
- 2) Yamamoto T, Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychological Rehabilitation* 2005; **15**: 406–413.
- 3) 杉山憲嗣. 脳脊髄刺激装置の詳細 大脳皮質・脳深部刺激装置と刺激電極. ペインクリニック特集号 求心路遮断痛の診断と治療. 2008; **29**: S160–168.
- 4) Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain* 2008; **131**: 1895–1902.
- 5) Goto S, Tsuki H, Soyama N, et al. Stereotactic selective Vocomplex thalamotomy in a patient with dystonic writer's cramp. *Neurology* 1997; **49**: 1173–1174.
- 6) Fukaya C, Katayama Y, Kano T, et al. Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* 2007; **107**: 977–982.

- 7) Rehncrona S, Johnels B, Widner H, et al. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord* 2003; **18**: 163–170.
 - 8) Kitagawa M, Murata J, Kikuchi S, et al. Deep brain stimulation of subthalamic area for severe proximal tremor. *Neurology* 2000; **55**: 114–116.
 - 9) Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T. Control of poststroke involuntary and voluntary movement disorders with deep brain or epidural cortical stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; **69**: 73–79.
 - 10) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T. Control of persistent hemiballismus by chronic thalamic stimulation. Report of two cases. *J Neurosurg* 1994; **82**: 501–505.
 - 11) Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, et al. Motor cortex stimulation for phantom limb pain: comprehensive therapy with spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; **77**: 159–162.
 - 12) Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 834–839.
 - 13) Okun MS, Green J, Saben R, et al. Mood changes with deep brain stimulation of STN and GPi: results of a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**: 1584–1586.
 - 14) Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, et al. Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. *Neurology* 2006; **66**: 1556–1558.
 - 15) Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, et al. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *Neurophysiol* 2000; **84**: 570–574.
 - 16) Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 2003; **23**: 1916–1923.
 - 17) Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, et al. Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology* 2003; **23**: 816–821.
 - 18) Tang JK, Moro E, Lozano AM, et al. Firing rates of pallidal neurons are similar in Huntington's and Parkinson's disease patients. *Exp Brain Res* 2005; **166**: 230–236.
 - 19) Brown P, Mazzone P, Oliviero A, et al. Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004; **188**: 480–490.
-