特集

「近年における精神医学の進歩 生物学的な側面から」

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

日本大学医学部脳神経外科学系応用システム神経科学分野

DBS: Deep Brain Stimulation

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

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

Deep brain stimulation (DBS) has been recognized as an effective therapy for involuntary movements. As DBS has become more widely used, it has sometimes been observed that psychiatric symptoms and personality changes are induced by DBS. Such phenomena are associated with the close cooperative function of motor, associative and limbic circuits in the cortico-basal ganglia-thalamic-cortical (CBTC) circuit, which is often selected as a target for DBS. On the other hand, clinical studies of DBS by stimulating the CBTC circuit for depression and obsessive compulsive disorder are being conducted in Western countries. The reversibility of DBS allows it to be used as a new therapeutic method for psychiatric disorders, epilepsy, aggressiveness, obesity, and cluster headache, among others. However, apprehension due to the history of abuse of psychosurgery delays the development of this field. The neurologist Egas Moniz is regarded as the founder of psychosurgery. He performed the first prefrontal leukotomy in 1935. His interventions on the brain substance caught great attention worldwide and led to the Nobel Prize in 1949; an award that remains highly controversial today. However, DBS for psychiatric diseases differs greatly from previous psychosurgery because of the reversibility of the process. The prospects and ethical and social issues of DBS for psychiatric diseases should be discussed.

Key words: DBS, Psychiatric diseases, CBTC circuit, Neuromodulation, reversibility

脳深部刺激療法, 精神疾患, 皮質 基底核 視床 皮質回路, 神経制御, 可逆性

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2012; 71 (6): 405-409)

I. DBS とは

脳深部刺激療法 (DBS: Deep Brain Stimulation) は, 1.27 mm の細くて柔らかい電極を脳深部に挿入・留置し, 持続的に電気刺激を送り, 異常をきたした脳の機能を修正・制御して疾病の治療を行うものである (Fig. 1). このため最近では, こうした領域は脊髄刺激療法や大脳皮質刺激療法と合せニューロモデュレーションと呼ばれている.

DBS の優れた点は, デバイスを全て体内に埋設した後でも, 専用のプログラマーを用いて容易に刺激の on-off を切り替えたり, 刺激条件を調整したりすることができることである (Fig. 2). つまり DBS には, 外科的治療としては稀有な「可逆性・調節性」という特長がある. この特長を有することによって, 病態の変化や予期せぬ副作用に対応することが可能となり, 場合によっては, 今まで適切な治療法がなかった疾患に対する新たな治療法として試みるということさえも可能となる. さらに, その治療効果を刺激の on-off を患者と評価者にブラインドにした状態で検討することで, 正当に評価することができる.

実際, 欧米では精神疾患をはじめとする新たな適応疾

患に関する臨床研究が積極的に進められている. しかし, かつての精神外科の歴史を想起し, こうした傾向に警鐘を鳴らす声も少なくない. 本稿では, 精神外科の歴史から DBS の新たな適応に関する臨床研究を概観し, その可能性と問題点を議論したい.

II. 精神外科の歴史

精神外科 psychosurgery という言葉は神経科医エガス・モニスによりはじめて用いられた. エガス・モニスは 1935 年に精神疾患に対し前頭葉を切截する外科的治療法 frontal leucotomy, 通称ロボトミーを考案した. 彼は苦悶性の強いうつ病や神経症の患者 20 症例を対象に手術を行い, 1937 年までに 9 編の論文と 1 冊の単行本を出版し, その功績により, 1949 年ノーベル医学生理学賞を受賞する. しかし, この 20 症例の臨床研究以降, 精神外科に関する積極的な研究はあまりなされなかったようで, この領域に関する研究業績は, 上記以外にはほとんど見当たらない.

精神外科をむしろ世に広く普及せしめたのは, ウォルター・フリーマンとされている. 彼はより簡便な経眼窩的ロボトミーを考案し, この方法で約 2,600 例の手術を行った²⁰⁾. フリーマン自身は比較的適応には慎重であっ

Fig. 1 System for deep brain stimulation (DBS): A DBS lead is implanted at a deep brain site and electrical pulse stimulation is used to modulate the abnormal brain function. Tip of the DBS lead (upper right) and implantable pulse generator (lower right).

Fig. 2 In the neuromodulation field, on/off of the stimulation could be switched readily, even after the implantation of all devices using a dedicated programme (lower left).

たともいわれるが、この簡便な手術法と公的病院内にて精神外科治療が盛んに行われるようになり、その手術適応は徐々に混乱していった。やがて、精神外科は犯罪者や反社会的行動の抑制としても用いられるようになり、これが後に強い批判をあびるようになる。

日本国内では、1975 年日本精神神経学会が、「精神外科とは、人脳に不可逆的な侵襲を加えることを通して人間の精神機能を変化させることをめざす行為である。かかる行為は、医療としてなされるべきではない。」と宣言し、精神外科を否定する決議がなされた。これ以降、日本国内では精神疾患の治療を目的とした外科治療は全く行われていない。

世界的にも精神外科への批判はなされ手術件数は激減したが、日本国内程極端ではなく、その後も今日に至るまで細々ながら特定の施設では行われている。現在まで

続けられてきた術式は、主に定位脳手術による、帯状回切截術、内包前脚切截術、尾状核下切截術、辺縁系白質切截術などでロボトミーに比較すると侵襲性の小さなものである。強迫性障害やうつの治療として行われている。包括的にみた有効率は、うつ、強迫性障害ともに 50% 程度で手術死亡や恒久的な手術合併症は決して高くはないようである¹⁾。

ただし、欧米で行われている精神外科手術では、過去の精神外科の歴史を繰り返さないよう、厳格な規制が整備されている。米国において豊富な精神外科手術の経験をもつハーバード大学マサチューセッツ総合病院では、院内に専門の組織が設けられ、第三者による施術と術後ケアに関する管理体制がとられている。また、英国とオーストラリアでは、精神医療法に基づき、精神外科手術を法定の実施条件に従わなければ行えない特別の治療として規制している¹⁾。

こうした厳しい管理下での施術ではあるが、その有効性に対する肯定的な意見も少なくない。米国にて行われたアンケート調査の結果では、精神科医の 65% が強迫性障害に対する内包切截術を効果的と考え、75% が難治な患者に対しては外科の治療を考慮すると回答している。一方、これを「あまりにリスクの大きい治療」と考えている精神科医は 24% と少数であった²⁾。

III. DBS による精神への影響

DBS はパーキンソン病 (PD: parkinson disease) に対する有効な治療法であることがすでに広く認知されているが、その副作用として最も問題視されたものが、精神症状であった。DBS のスイッチを入れると世界破滅感のような、強烈なうつに襲われ泣き出すという、Bejjani ら³⁾ が 1999 年に報告した一例はとくに印象深く、DBS と精神症状に関する数多くの研究が行われるきっかけとなった。ただし、この論文で取り上げられた症例の刺激は、実際の標的部位 (視床下核) より深い黒質の一部の刺激となっていた。このことは論文にも明記されていたが、脳深部への刺激がヒトの情動を激しい変化させるということ自体に高い関心が寄せられた。

その後、視床下核刺激術後に出現した精神症状を観察した論文が多数報告されたが、興味深いことに同じ視床下核の刺激であっても全く逆の精神症状を示す報告がしばしばみられた。Krack ら⁴⁾ は刺激依存性に躁状態となり、過剰な刺激では高度な躁状態となり笑いが止まらなくなったという 2 症例を報告している。一方、Burkhard ら⁵⁾ は DBS 後に自殺が多発することを報告している。DBS を施行した 140 症例のうち 6 症例 (4.3%) が自殺した。その後の大規模調査にて Burkhard らが報告した程ではないが、わずかながら自殺率が DBS 手術後には上昇することが確認されている⁶⁾。

Takeshita ら⁷⁾ のシステムティックレビューによると、

Fig. 3 Cortico-basal ganglia-thalamocortical (CBTC) circuits, which are frequently selected as a DBS target, involving motor, associative and limbic circuits. Such circuits cooperatively function (modified from refs. 9).

視床下核の刺激によって抗うつ効果が認められたとの報告が 16.7–76% , うつの発生率が 2–33.3% , 躁の発生率が 4.2–8.1% で報告者間での差が非常に大きかった . この理由の一つとして刺激部位が報告者によって微妙に異なっているということが考えられた . その後の研究で運動症状の改善に関しては , 視床下核の前背外側部の motor component の刺激が最も効果的であることが明らかになっている⁸⁾ . それより深部にあたる視床下核の腹内側部分は情動面との関係が深く , また視床下核より深い黒質の一部にあたる部分を刺激すると , Bejjani らの論文に示されたように激しいうつが出現することがある³⁾ .

視床下核内の小さな領域には , 上述のごとく様々な機能が含有されていると考えられている . しかも , こうした脳深部の機能解剖学的構築は , 視床下核に限ったことではなく , DBS のターゲットとなる皮質 基底核 視床 皮質回路全体にも同様の傾向がみられる . この回路の中には , motor, associative, limbic の回路が隣接して存在し密接な関係を保ちながら , それぞれ運動 , 認知 , 情動に関与するという見方が最近の趨勢である (Fig. 3)⁹⁾ . したがって , これらの機能は完全に独立して作動することではなく , どのサーキットが主に障害されるかによって疾病としての表現型も変わってくると考えられている¹⁰⁾ .

以上の推論より , DBS の精神面への影響を治療に応用できないだろうかという考えもある . 事実 , 強迫性障害 , Tourette 症候群 , うつ病などの治療としては , すでにかかなりの数の臨床研究がなされており , 精神疾患関連の治療ターゲットとして 20 か所ちかくの部位の刺激が試

みられている .

IV. DBS による精神疾患治療の現状

世界的にみて , DBS による治療実績が最もあるのは , 強迫性障害と考えられる . 米国では , すでに強迫性障害に関しては有効性要件の適応を受けない HDE (Humanitarian Device Exemption : 人道使用医療機器適用除外) として食品医薬品局 (FDA: Food and Drug Administration) の承認を受けている . DBS ではないが , うつに対する外科的治療としては迷走神経刺激療法が FDA の承認を受けている . また欧州でも , 強迫性障害に対する DBS は , CE マーキングの適合を受け必要安全要求事項を満たしていることが承認され , 公に認められた治療となっている .

強迫性障害に関しては , 内包前脚や帯状回を中心とした切截術による長い外科治療の歴史がある . これらの手術は先述のとおり , 精神外科への厳しい批判がなされた後も細々ながら特定の施設で行われ続けている . 切截に代わって DBS を用いる方法では , 様々な標的部位への刺激が試みられている . 最も多く用いられている刺激標的部位は内包前脚で¹¹⁾ , その他には側坐核や尾状核を標的とした報告も散見される^{12, 13)} .

強迫性障害以外では , DBS はうつや Tourette 症候群に対する治療としても臨床研究が進められ , 一定の効果が得られることが報告されている . とくに , うつに対する DBS 治療で大きな注目を浴びたのは , Lozano らのグループによる Area 25 の刺激である^{14, 15)} . 彼らは薬剤抵抗性の難治性うつ病に対し area 25 の刺激を 20 症例に行っ

ている¹⁵⁾。結果として1カ月で35%に反応があり10%が寛解した。術後6カ月目には効果はさらに高くなっており、60%に反応がみられ30%が寛解した。こうした効果は12カ月目のfollow-upでも維持されていたと報告している。さらに彼らは、PETを用いて刺激後3カ月目と6カ月目の糖代謝と血流の状態も検討している。その結果、前頭葉眼窩面、前頭葉内側部、前頭前野背外側皮質、後部帯状回で糖代謝と血流の低下が観察された。上部帯状回では糖代謝の変化はわずかであったが、血流は広範に低下していたと報告している。

さらに、最近では側坐核のDBSによるうつ病の治療も試みられている¹⁶⁾。対象は電気痙攣療法を含む他の治療に反応のなかった重症うつ病患者10例でHamilton Depression Rating Scaleにて評価は行われている。結果として12カ月で5例に50%以上のスコア改善が認められたと報告している。やはり彼らもFDG-PETを用いた評価を行っており、上部帯状回、前頭葉眼窩面を含む前頭前野、後部帯状回に糖代謝の低下を観察している。さらに治療に反応した症例とそうでない症例の違いは、扁桃体の糖代謝低下の有無であったと報告している。これら以外にも、数は少ないが下視床脚を刺激標的部位とした検討も行われている^{17, 18)}。

Tourette症候群はチック、自傷行為、強迫性障害など多彩な症状を呈するため、何を目的として治療を行ったかが明確でないとその有用性を判定することが難しい。この疾患に関しては、日本国内でも少数ながら、チックに対する治療として行われ、良好な治療効果があげられている¹⁹⁾。刺激標的部位は、視床CM-Pf核もしくはGPiが用いられることが多い。これまでに多くの治療経験が報告されているが²⁰⁻²²⁾、そのうちの多くは、チックに対する効果を検討したものである。精神症状もしくは行動異常の改善について言及しているものに関しては、こうした症状に対しても有効であったとの報告が多い^{22, 23)}。

上記以外にも、DBSは精神内容を変容せしめる可能性のある治療として、様々な疾患の治療法として用いられている。中国では、麻薬中毒²³⁾やアルコール中毒²⁴⁾の治療として用いられている。しかも、実際にはこれらの症例の多くは刺激ではなく破壊手術として行われている。同様に、中国では神経性食欲不振症や統合失調症の治療としての臨床研究も進められているが、倫理面への配慮が危惧される。また、欧米では認知症²⁵⁾、遷延性意識障害²⁶⁾に対する治療としての試みもなされている。遷延性意識障害に関しては、かつて日本大学にて世界に先駆け先進的な臨床研究行われた経由があり、この際に得られた知見が大きな推進力となっている^{27, 28)}。

おわりに

精神疾患を中心とした新たなDBSの適応は急速な広がりを見せ、世界的にも大いに注目されている。残念なが

ら本邦では、こうした領域の臨床研究は全く行われていない。しかし、逆にやってよいかどうかの法的規制もなく、施設なりの倫理委員会等で認められれば、本来は制約なく施行可能ということになる。これはむしろ社会の認知度の低さと政府機関の関心の低さに起因するところであろう。

いずれにしても精神疾患に対するDBSは、国際的な情勢からも倫理的な面からも、十分な検討を要すべき時期ではないかと考える。その際、念頭におかなければならない重要なことは、精神疾患に対するDBSは「可逆性」を有するという点においてかつての精神外科とは大いに異なるものであるということ、有効であるかもしれない治療を前に何もしていないことに付帯する責任はないのか、という2点であると考えらる。

文 献

- 1) 棚島次郎．精神外科と脳研究の過去と現在．臨床評価，2008；**36**：85-114．
- 2) Mathew SJ, Yudofsky SC, McCullough LB, et al. Attitudes toward neurosurgical procedures for Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; **11**: 259-267.
- 3) Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1476-1480.
- 4) Krack P, Kumar R, Ardouin C, et al. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2001; **16**: 867-875.
- 5) Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Berney A, et al. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* 2004; **63**: 2170-2172.
- 6) Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008; **131**: 2720-2728.
- 7) Takeshita S, Kurisu K, Trop L, et al. Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems. *Neurosurg Rev* 2005; **28**: 179-186.
- 8) Saint-Cyr JA, Hoque T, Pereira LC, et al. Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2002; **97**: 1152-1166.
- 9) Krack P, Hariz MI, Baunez C, et al. Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends Neurosci* 2010; **33**: 474-484.
- 10) Wichmann T, DeLong MR. Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron* 2006; **52**: 197-204.
- 11) Gabriëls L, Cosyns P, Nuttin B, et al. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 2003; **107**: 275-282.
- 12) Tass PA, Klosterkötter J, Schneider F, et al. Obsessive-compulsive disorder: development of demand-controlled deep brain stimulation with methods from stochastic phase resetting. *Neuropsychopharmacology* 2003; **28** Suppl 1: S27-34.
- 13) Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg* 2004; **101**: 682-686.

- 14) Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; **45**: 651–660.
 - 15) Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008; **64**: 461–467.
 - 16) Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010; **67**: 110–116.
 - 17) Velasco F, Velasco M, Jiménez F, et al. Neurobiological background for performing surgical intervention in the inferior thalamic peduncle for treatment of major depression disorders. *Neurosurgery* 2005; **57**: 439–448.
 - 18) Jiménez F, Velasco F, Salín-Pascual R, et al. Neuromodulation of the inferior thalamic peduncle for major depression and obsessive compulsive disorder. *Acta Neurochir Suppl* 2007; **97**: 393–398.
 - 19) Kaido T, Otsuki T, Kaneko Y, et al. Deep brain stimulation for Tourette syndrome: a prospective pilot study in Japan. *Neuromodulation* 2011; **14**: 123–128.
 - 20) Diederich NJ, Kalteis K, Stamenkovic M, et al. Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Mov Disord* 2005; **20**: 1496–1499.
 - 21) Houeto JL, Karachi C, Mallet L, et al. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**: 992–995.
 - 22) Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, et al. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg* 2007; **107**: 1004–1014.
 - 23) Gao G, Wang X, He S, et al. Clinical study for alleviating opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; **81**: 96–104.
 - 24) Wu HM, Wang XL, Chang CW, et al. Preliminary findings in ablating the nucleus accumbens using stereotactic surgery for alleviating psychological dependence on alcohol. *Neurosci Lett* 2010; **473**: 77–81.
 - 25) Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2010; **68**: 521–534.
 - 26) Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007; **448**: 600–603.
 - 27) Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y, et al. Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state: follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Inj* 1990; **4**: 315–327.
 - 28) Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, et al. DBS therapy for a persistent vegetative state: ten years follow-up results. *Acta Neurochir Suppl* 2003; **87**: 15–18.
-