症例報告

新規デバイスにより振戦の制御が向上した本態性振戦の一例

青木 宏之 大島 秀規 渡辺 充
小林 一太 深谷 親 吉野 篤緒

日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野

**Exchange of a Stimulator with a New Conductive Device to Control Tremor Capability
in an Essential Tremor Patient Treated by Thalamic Deep Brain Stimulation**

Hiroyuki AOKI, Hideki OSHIMA, Mitsuru WATANABE,
Kazutaka KOBAYASHI, Chikashi FUKAYA and Atsuo YOSHINO
Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

Deep brain stimulation (DBS) has become the treatment of choice for medically refractory essential tremor. Although there have been many reports on the effectiveness of this treatment, some patients require further increased stimulation with progression of the disease. In such cases, the occurrence of stimulation-induced side-effects often limits the potential to increase stimulation further. Herein, we report a case of a 53-year-old man with medically-refractory essential tremor, who underwent thalamic DBS. His symptoms improved after surgery, but gradually deteriorated a few years later. We exchanged the stimulator with a new conductive device, and introduced a new program of stimulation. The tremor was then controlled. In recent years, new devices and programs have been developed, and we should consider using more beneficial treatments by selecting the devices and stimulation programs that can improve movement disorders effectively.

Key words: deep brain stimulation, essential tremor
脳深部刺激療法, 本態性振戦

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2020; 79 (1): 15–18)

要旨 脳深部刺激療法 (DBS) は薬剤抵抗性の本態性振戦に対する外科治療として確立している。その優れた振戦抑制効果について多数の報告があるが、疾患の進行に伴いより高い刺激強度が必要となり、それによる副作用を生じる症例も存在する。今回、従来の DBS デバイスでは振戦の制御が困難であった症例に対し、新規デバイスの交換により良好な治療効果が得られた一例を経験したため報告する。

はじめに

1987 年に Benabid らにより初めて振戦に対する視床の腹中間核 (Nucleus ventralis intermedius: Vim) の脳深部刺激療法 (deep brain stimulation: DBS) が臨床応用されて以来¹⁾、その優れた有効性から、Vim の DBS は薬剤抵抗性の本態性振戦に対する標準的な治療として確立している。Schuurman ら²⁾ はその有効性を報告しているが、長期には疾患の進行に伴い、より強い刺激強度が必要となる。また、刺激強度の増強に伴う副作用のため、振戦の制御が不十分となることがある^{3,4)}。我々は、そのような副作用のため、振戦の制御や書字機能の改善が不十分

となった症例において、新規刺激デバイスへの変更により良好な振戦のコントロールと書字機能の改善が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

初診時 53 歳の男性。30 歳代より右上肢の振戦が出現し、37 歳時に近医にて本態性振戦と診断された。その後、複数の病院で投薬加療を受けたが改善せず、手術加療を目的に当科を受診した。振戦は右上肢優位の 7~11 Hz の両上肢姿勢時振戦であった。筋強剛や自律神経障害などの症状はみられなかった。Serial sevens テストや digit span テスト施行時に振幅は増大した。また、近位筋優位であるため、上腕を体幹に押し当てるか左手で押さえることで字書や食事を行っていた。書字は拙劣で字書のスピードも極めてゆっくりであり、漢字 7 字 (総画数 26) に 60 秒以上を要した (Fig. 1)。

200X 年に左視床 Vim から前方の腹側吻側核後部 (Nucleus ventralis oralis posterior: Vop) にかけて 2 本の電極を留置した。使用した電極はいずれも Medtronic 社製 DBS リード (型番 3387-28) を用いた。1 本目は、微小

電極記録にて振戦に同期した神経活動が最も旺盛に記録された部位に留置した。同部位は、微小電極記録と微小電極を用いた刺激により確認された Vim と知覚中継核である腹側尾側核 (Nucleus ventralis caudalis: Vc) との境界より 2.5 mm 吻側の Vim 内に先端の電極が位置するように留置した (Fig. 2)。術中の試験刺激において、振戦の制御は優れていたが、刺激強度 2.0 V (刺激頻度 130 Hz, 刺激幅 60 μ sec) で上肢の paresthesia が誘発された。治療に要する刺激強度と副作用 (paresthesia) の出現する刺激閾値が近いため、2 本目の電極を 1 本目より 2.5 mm 吻側 (2.0 mm 内側) に留置した (Fig. 2)。電極留置

後に 1 週間の試験刺激を行い、振戦に対する有効性を評価した。試験刺激の結果は、Vc 寄りに留置した尾側の電極を用いた場合の刺激が、吻内側に留置した電極に比較して同一パラメータの刺激による振戦の改善効果は優れていた。電極留置から 1 週間後に刺激装置の植込みを行い、尾側に留置した DBS リードを IPG (アイトレル II, 型番 Medtronic 7426) に接続し、吻内側のリードは結線せずに皮下に埋設した。術後は振戦の著明な改善がみられたが、書字の改善は不十分であった。その後の外来フォローアップで徐々に効果の減弱を認め、刺激強度を強めた (Table 1)。それに伴い、右上肢と顔面のしびれ (刺激誘発性 paresthesia) を自覚ようになった。200X+7 年に IPG の交換時に、振戦の改善効果の向上と右上肢と顔面の paresthesia の改善を図るため、刺激装置をマルチ・プログラミングが可能な Activa SC (型番 Medtronic 37602) に交換して interleaving stimulation を試みた。Interleaving stimulation に変更することにより (Table 1), 書字は従前に比較してわずかに改善を認め (Fig. 1), paresthesia も刺激をオンにした際に一過性に出現する程度まで軽減した。64 歳時に、定期検診で腓膵胞性病変を指摘され、腹部 MRI による精査の必要性が生じた。その時点での植え込みデバイス (Table 1) は全身の MRI 撮像が薬事上未承認であった。全身 MRI 検査対応の刺激システムへ変更するため、余剰リードの接続が可能な Activa RC に刺激装置を変更するとともに 2 本の DBS リード (型番 Medtronic 3387-28) を MRI 撮像可能な延長リード (型番 Medtronic 37086) に交換した (Fig. 3)。術後に、独立した 2 本のリードによるマルチ刺激 (Table 1) を行うことにより、振戦および書字の更なる改善が認め

DBS 導入前
(200X 年)

日本大学医学部

DBS 導入後
(200X+7 年)

日本大学医学部

2 回目手術後
(200X+7 年)

日本大学医学部

3 回目手術前
(200X+12 年)

日本大学医学部

3 回目手術後
(200X+12 年)

日本大学医学部

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Table 1

	1 回目術後 (X 年)	2 回目術前 (X+7 年)	2 回目術後 (X+7 年)	3 回目術前 (X+12 年)	3 回目術後 (X+12 年)
電極	1 (-) , 3 (+)	1 (-) , 3 (+)	① 2(-), 3(+) ② 2(-), 3(+)	① 2(-), 1(+) ② 2(-), 3(+)	① 2(-), 1(+) ② 2(-), 3(+) ③ 8(-), 10(+)
振幅 (μsec)	60	90	① 90 ② 90	① 90 ② 90	① 90 ② 90 ③ 90
頻度 (Hz)	130	130	① 125 ② 125	① 125 ② 125	① 125 ② 125 ③ 125
強度 (V)	3.2	3.7	① 2.5 ② 3.6	① 3.0 ② 2.5	① 3.0 ② 2.5 ③ 3.3
使用デバイス					
リード	3387- 28	3387-28	3387- 28	3387-28	3387-28 (2 本)
延長リード	型番 7482	型番 7482	型番 7482	型番 7482	型番 37086
IPG	Solettra (Itrel II) (型番 7426)	Solettra (Itrel II) (型番 7426)	Activa SC (型番 37602)	Activa SC (型番 37602)	Activa RC (型番 37612)

られた (Fig. 1).

考 察

1987 年に Benabid ら¹⁾ により初めて振戦に対する視床の DBS が臨床応用されて以来, その有用性に関して多くの症例報告がなされている. 2000 年に Schuurman ら²⁾ による RCT で薬剤抵抗性の振戦に対する DBS は凝固術

と同等の効果を示し, 術後の副作用も少ないと報告された. また, 2003 年には Rehnckrona ら⁵⁾ により術後 6-7 年間の長期的有効性も報告されている. 山本ら⁴⁾ は DBS を施行した本態性振戦, パーキンソン病, 脳卒中後振戦の症例ごとに, 術後 1ヶ月から 24ヶ月までの最低有効刺激強度を追跡している. 同研究では, 本態性振戦に対する DBS において最低有効刺激強度は術後 1ヶ月と

術後24ヶ月で比較した際に46.9%の症例で増加を示しており、パーキンソン病(24.2%)や脳卒中後振戦(21%)の刺激強度と比較し著明に増加していることが明らかになった。これにより本態性振戦の進行に伴い治療効果の継続のためには刺激強度の増量が必要であることが報告された。本症例も視床をターゲットとしたDBSを行い、術後は振戦の著大な改善がみられたものの、徐々に効果の減弱を認め、刺激強度の増強を行わざるを得なかった。術直後(刺激強度:3.2 V)から術後6年(刺激強度:3.72 V)にかけて刺激強度の増強を行い、それに伴って、上肢のparesthesiaを自覚するようになった。

Interleaving stimulationとは1つ目の刺激プログラムの休止時に2つ目の刺激を実行しそれらを交互に実行する刺激プログラムである⁶⁾。2014年にはじめてMedtronic社から同条件の設定が可能である刺激デバイス(アクティバSC/RC)が上市された。従来の刺激デバイスでは電極を複数個使用する場合も刺激条件は共通となり、一方の刺激条件で副作用が発生した場合、他方も含め刺激を減弱せざるを得なかった。しかしながら、interleaving stimulationは異なる複数の刺激条件を設定可能であり、複数の部位に異なる刺激を行うことで症状の改善が見込める症例や、副作用のため刺激強度を増加できない症例に対し有効であると報告されている^{4,7)}。本症例も書字の改善が不十分であったが、1回目のIPG交換でActiva SCを導入しinterleaving stimulationを行うことで書字の改善がみられた。

山本ら⁴⁾は本態性振戦に対し視床をターゲットとし同側2本の電極刺激により、症状改善を認めた2症例を報告している。本症例も64歳時のIPG交換の際に2本のリードを刺激に用いたことで症状の改善がみられている。これは本態性振戦に対するDBSは視床周囲の構造に広範な刺激を行うことが有用であることを示唆している。

本態性振戦では視床周囲を広範囲にある程度強い刺激強度で刺激を行うことが症状改善に必要であると考えられ⁴⁾、2本のリードで、interleaving stimulationを組み合わせることは、空間調節性および刺激強度の両者を担保することができ症状改善に有用であると考えられた。近年のデバイス進歩は著しく、今後は前述の条件を満たす様な刺激が可能な新規デバイスの導入も期待される。

また、近年、本態性振戦に対して不確帯(Zona incerta: Zi)を主なターゲットとするposterior subthalamic area (PSA)のDBSの有効性が報告されている^{8,9)}。

Sandvikらは本態性振戦に対するターゲットとしてPSA群とVim群を比較した際に、PSA群の方が優位に振戦および手機能の改善を認めたと報告している(PSA群で88.3%, Vim群で56.8%)¹⁰⁾。その他にもPSAの有効性は少なからず報告されているものの、その長期予後

やPSAとVimの有効性、安全性に関するRCTは未だなされていない¹¹⁾。刺激部位の選択も含めて今後より一層の検討が必要となる。

結 語

DBS術後の本態性振戦の患者に対し、新規刺激デバイスへの変更により、従前よりも良好な振戦のコントロールと書字機能の改善が得られた症例を経験した。治療抵抗性の本態性振戦においては、デバイスの選択や刺激部位を含めさらなる検討が必要である。

本研究に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied neurophysiology* 1987; **50**: 344–346.
- 2) Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *The New England journal of medicine* 2000; **342**: 461–468.
- 3) Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, et al. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2008; **23**: 1146–1153.
- 4) Yamamoto T, Katayama Y, Kano T, et al. Deep brain stimulation for the treatment of parkinsonian, essential, and poststroke tremor: a suitable stimulation method and changes in effective stimulation intensity. *Journal of neurosurgery* 2004; **101**: 201–209.
- 5) Rehnrcrona S, Johnels B, Widner H, et al. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2003; **18**: 163–170.
- 6) 大島秀規, 吉野篤緒. 脳深部刺激療法(DBS)デバイスおよびシステムの進歩. *脳神経外科* **46**: 435–447.
- 7) Miocinovic S, Khemani P, Whiddon R, et al. Outcomes, management, and potential mechanisms of interleaving deep brain stimulation settings. *Parkinsonism & related disorders* 2014; **20**: 1434–1437.
- 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) Kitagawa M, Murata J, Uesugi H, et al. Two-year follow-up of chronic stimulation of the posterior subthalamic white matter for tremor-dominant Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2005; **56**: 281–289; discussion 281–289.
- 10) Sandvik U, Koskinen LO, Lundquist A, et al. Thalamic and subthalamic deep brain stimulation for essential tremor: where is the optimal target? *Neurosurgery* 2012; **70**: 840–845; discussion 845–846.
- 11) Chopra A, Klassen BT, Stead M. Current clinical application of deep-brain stimulation for essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; **9**: 1859–1865.