

＜シンポジウム (2)—6—1＞パーキンソン病のDBS治療における神経内科医の役割

脳深部刺激療法の適応 (脳神経外科医の立場から)

深谷 親¹⁾ 小林 一太¹⁾²⁾ 大島 秀規¹⁾²⁾ 山本 隆充¹⁾ 片山 容一²⁾

(臨床神経 2012;52:1095-1097)

Key words : 脳深部刺激療法, パーキンソン病, 視床下核, 淡蒼球内節, ドパ反応性

DBSの適応

パーキンソン病に対する脳深部刺激療法の刺激標的部位としては、視床 Vim (中間腹側核), GPi (淡蒼球内節), STN (視床下核) があげられる。振戦に対しての Vim-DBS の効果は、パーキンソン振戦のみならず本態性振戦や他の様々な振戦に対しても期待できる。ただし、パーキンソン病に関しては、振戦以外の症状にはあまり効果は期待できないため、パーキンソン病の治療としてもちいられるのは特殊な症例に限られる。

GPi-DBS の特徴は、ドパ誘発性ジスキネジアに高い効果を示すことである。対側の振戦、固縮、無動にも効果がある。ただし、GPi は比較的大きな構造物のため、GPi 中での刺激部位によってもしばしば効果に違いがみられる。Bejjani らは¹⁾、GPi 腹側部の刺激は、固縮とドパ誘発性ジスキネジアを改善したが、歩行障害と無動を悪化させ、背側部(GPe との境界)の刺激は、歩行障害、無動を改善したが、ドパ誘発性ジスキネジアには効果がなかったと報告している。

STN-DBS も、振戦、固縮、無動のすべてに効果を示す。ドパ誘発性ジスキネジアに対しては、ドパの必要量を減らすことができるためこれを改善すると考えられてきたが、最近では直接効果の存在も指摘されている²⁾。現時点では、パーキンソン病に対するDBSの刺激標的部位としてはもっとも多くもちいられている。STN-DBS の効果そのものについてはエビデンスレベルの高い論文が数多く報告されており、有効性に関しては一定の認識がえられているといえるが、GPi との効果の比較に関しては明確な結論は未だみいだされていない。

以前からSTN-DBS と GPi-DBS を比較した報告はなされていたが、ジスキネジアの改善や抗パーキンソン病 (PD) 薬の減量にははっきりとした差が検出されたものの、運動症状の改善には有意な差はみいだせなかった。その後におこなわれた比較的大規模な研究でも結果は大まかには同様である。

Weaver ら³⁾ の STN-DBS 31 studies と GPi-DBS 14 studies を対象としたメタ解析の結果では、ともに有意な運動症状の改善がみられたが、刺激部位の違いによる差はみいだせな

かった。抗パーキンソン病薬に関してはSTN-DBSでのみ有意な減量がなされていた。Follett ら⁴⁾ は、GPi 152 例とSTN 147 例の予後を比較したが、運動症状、QOL、認知機能には差はみられなかった。抗PD病薬の減量に関しては、STN-DBSのみが有意であったが、視覚運動とうつが悪化する傾向がみられた。しかし24カ月後に評価された有害事象全体としては両群間に差はみとめられなかった。

両者間の手術予後に差をみいだしている報告も散見される。Scotto Di Luzio ら⁵⁾ は、両側STN-DBS (9例) と両側GPi-DBS (5例) の効果を比較し、STNの方が有効であったと結論している。Off-period時間の短縮、ジスキネジアの改善、L-ドパの減量率のいずれもSTNの方がすぐれていた。Anderson ら⁶⁾ はSTN-DBS と GPi-DBS 10 症例ずつをランダムに分類し盲目的に評価し、その効果と安全性について検討している。12カ月後の評価ではともに有意な運動症状の改善がみられたが、寡動については有意にSTN-DBSで効果が高い傾向にあった。薬物減量についてはSTN-DBSでのみ有意であり、ジスキネジアの改善は双方ともにみられた。認知機能障害や行動異常はSTN-DBSでのみみとめられたと報告している。一方、Zahodne ら⁷⁾ はGPi とSTNともに片側刺激の症例のQOLの改善度を検討し、GPi-DBSの方が有意にすぐれていたと報告している。これら以外にもSTNとGPiの効果比較を検討した研究は少なからず存在するが明確な差が検出されたとするものはむしろ少数派である。

上述のようにGPiとSTNのどちらがすぐれているかについては未だ結論はでていないが、本邦では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。ただし、抗パーキンソン病薬を減量する必要がなく精神症状の出現のリスクが高い高齢の症例や高度なジスキネジアに早急に対応する必要がある場合にはGPiがよい適応であろう。

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-ドパに対する反応性が存在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。このため術前にはドパ反応性テストが必須となる。通常、テストはCAPSIT (Core Assessment Program for Surgical Intervention Therapies) のプロトコル⁸⁾に基づいておこなわれる。これは一定時間の休薬後L-ドパを投与しUPDRS

¹⁾ 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 [〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1]

²⁾ 同 医学部脳神経外科学系神経科学分野

(受付日: 2012年5月24日)

PartIII の改善率をみるもので、投与後 33% 以上の改善があれば反応性ありと判定する。

また、DBS の効果の特長は「底上げ」と「肩代わり」という表現をもちいと理解しやすい。「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」された状態となる効果をいう。つまり、手術と調整が適切におこなわれれば、術後には on-period の状態を終日維持することが可能となる。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。

さらに予後予測をする上で、ドパ反応性、手術時の年齢、罹病期間が重要であることが近年示唆されている。ドパ反応性は、手術適応を検討する上でもっとも重要な因子と考えられることが多く、反応性の程度と予後が相関するともいわれている。ただし、これは短期的な効果予測因子としてであり、長期的な予後予測因子には必ずしもなりえないとの報告もある⁹⁾。

また、手術時の年齢が若く、罹病期間が短い方が良好な効果が期待できる傾向がある。Off 時間が 10~20% の早い時期に手術をおこなった方が、進行期 (off 時間が 40% 以上) におこなったばあより有意に予後が良好で、医療経済的にも有利であったと報告されている¹⁰⁾。一方、高齢で認知機能の低下した症例は良好な予後が期待できにくく、脳内出血などの重大な手術合併症も多くなる傾向がある。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Bejjani B, Damier P, Arnulf I, et al. Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? *Neurology* 1997;49:1564-1569.
- 2) Katayama Y, Oshima H, Kano T, et al. Direct effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced peak-dose dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006;84:176-179.
- 3) Weaver F, Follett K, Hur K, et al. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg* 2005;103:956-967.
- 4) Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al; CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077-2091.
- 5) Scotto di Luzio AE, Ammannati F, et al. Which target for DBS in Parkinson's disease? Subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *Neurol Sci* 2001;22:87-88.
- 6) Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:554-560.
- 7) Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol* 2009;256:1321-1329.
- 8) Defer GL, Widner H, Marié RM, et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14:572-584.
- 9) Tsai ST, Lin SH, Chou YC, et al. Prognostic factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a comparative study between short- and long-term effects. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87:241-248.
- 10) Espay AJ, Vaughan JE, Marras C, et al. Early versus delayed bilateral subthalamic deep brain stimulation for parkinson's disease: a decision analysis. *Mov Disord* 2010;25:1456-1463.

Abstract**The indication of DBS in Parkinson's disease (from a neurosurgical standpoint)**Chikashi Fukaya¹⁾, Kazutaka Kobayashi¹⁾²⁾, Hideki Oshima¹⁾²⁾,Takamitsu Yamamoto¹⁾ and Yoichi Katayama²⁾¹⁾Division of Applied System Neuroscience, Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine²⁾Division of Neurological Surgery, Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

It is obvious that deep brain stimulation (DBS) is one of the useful treatment choices for progressive Parkinson disease (PD). The main targets for DBS for PD are the thalamic Vim nucleus, globus pallidus interna (GPi), and subthalamic nucleus (STN). Vim-DBS is useful for tremor but not very effective for other Parkinson symptoms. Therefore, presently, STN and GPi are the common targets for DBS for PD. Diminishing the dose of anti-PD drugs is possible usually only after STN-DBS. However, no evident differences in the effect between STN-DBS and GPi-DBS are noted in the majority of studies. Appropriate indication should be decided on the basis of individual target's feature. Dopa responsiveness is a very important factor when considering the operative indications for both STN-DBS and GPi-DBS. CAPSIT protocol is usually used to evaluate the dopa responsiveness. DBS is considered to be characterized by the bottom-up and substitution effects. The disappearance of wearing-off is expected owing to the bottom-up effect and the disappearance of the side effects of anti-PD drugs is expected owing to the substitution effect. Age at surgery, duration of PD, and degree of dopa responsiveness are important factors for outcome prediction. On the other hand, the rate of complications such as cognitive decline, psychosis, and intracranial hemorrhage is relatively high in elderly patients.

(Clin Neurol 2012;52:1095-1097)

Key words: Deep Brain Stimulation, Parkinson Disease, STN, GPi, dopa-response
