

## 運動症状の非薬物治療

### CQ3-1

#### 手術療法の適応基準は何か

##### 推奨

- 1) パーキンソン病で薬物治療にて改善が不十分な主要運動症状ならびに運動症状の日内変動とジスキネジアに対しては、両側視床下核刺激術と両側淡蒼球刺激術が推奨される。視床下核刺激術のほうが淡蒼球刺激術より全般的な効果は高い傾向がある。L-ドパに対する反応性がよく、手術時年齢が若いほど手術効果も高い傾向がある（**グレードB**）。
- 2) 上記に加えさらに薬剤量の減量を目的とする場合には両側視床下核刺激術が推奨される（**グレードB**）。
- 3) 一側の主要運動症状ならびに運動症状の日内変動とジスキネジアの軽減を目的とする場合は、症状の強い側と反対側の視床下核刺激術、淡蒼球刺激術、淡蒼球破壊術が推奨される（**グレードB**）。
- 4) 薬物治療にて改善が不十分なパーキンソン病の振戦の抑制については、視床破壊術・刺激術、淡蒼球破壊術・刺激術、視床下核刺激術が推奨される（**グレードB**）。

#### 背景・目的

##### 1. 歴史

ヒトの定位脳手術は1940年代に始まった。パーキンソン病に対する初期のターゲットは淡蒼球内節やレンズ核ワナの破壊術であったが、手術合併症の頻度が高かった。1950年代になり視床腹中間核破壊術が取って代わり、振戦に高い有効性が得られるとともに安全性も高まった。1960年代にL-ドパが開発され、以後薬物治療が中心となるにつれて手術療法は頻度が減っていった。L-ドパ治療の時代がしばらく続くうちにwearing offやジスキネジアなどの治療の運動合併症が問題となってきた。1990年代初めに後腹側淡蒼球破壊術の効果が再検討され、パーキンソン病の主要運動症状とともにジスキネジアも改善することが明らかとなった。これをきっかけにパーキンソン病に対する定位脳手術が再興した。ほぼ同じ時期に、大脳基底核運動回路の機能解剖構造が明らかとなり、視床下核もパーキンソン病手術のターゲットとして注目された。視床下核の破壊術は合併症としてパリスムを生じることが問題であった。そこで、すでに疼痛治療で用いられていた電気刺激

療法が視床下核に応用され、安全で高い治療効果が得られた。これ以後、定位脳手術は刺激術を中心として爆発的に増加した。

## 2. ターゲット

視床腹中間核、淡蒼球内節、視床下核の三つがある。これらのほかに、視床腹中間核の前方にある基底核からの出力を受ける吻側腹側核群、視床下核の後背側に位置する不確帯、脳幹の脚橋核など新しいターゲットも効果が検討されてきている。

## 3. 手術方法

凝固術（破壊術）と脳深部刺激術とがある。

凝固術の基本手技は、穿頭後に凝固針をターゲットに刺入して先端の熱凝固を行う。凝固針は直径 1.2 mm 前後で先端の部分が高周波により温度が上がるようになっている。凝固針には温度計が内蔵されており先端温度と凝固時間により凝固巣の大きさがコントロールできる。

脳深部局所の電気刺激療法を脳深部刺激術（deep brain stimulation; DBS）と呼ぶ。刺激装置は、現在わが国で使用可能なものはメドトロニック社製の刺激装置であり、電極リード先端 10.5 mm または 7.5 mm に 4 極をもった径 1.27 mm の柔らかい電極リードをスタイレットを用いてターゲットに刺入、留置する。心臓ペースメーカーと同様のパルス発生装置を胸部または腹部の皮下に植え込む。電極はパルス発生装置と皮下を通したリード線で接続する。刺激は、単極刺激、双極刺激、刺激電極の位置を自由に選択できる。刺激のパルス頻度、パルス幅、電圧などが調節可能であり、刺激のスイッチは患者自身で入れたり切ったりできる。

ターゲット位置の座標を決める方法は、脳室造影と単純 X 線を用いた計測法があり、最近では CT や MRI で決める方法が普及してきている。マイクロレコーディングは、電極抵抗の高いマイクロ電極やセミマイクロ電極を用いて脳深部のニューロン活動の記録をとり、ターゲットと周辺のオリエンテーションを正確に得る方法である。

## 4. 凝固術と刺激術の違い

治療効果は破壊術と刺激術とで類似している。両側淡蒼球刺激の代わりに一側淡蒼球破壊術＋対側淡蒼球刺激術も同等の効果と考えられる。破壊術と比較した刺激術の利点は、組織破壊が少なく、効果を刺激のパラメーターの変更により調節でき、両側手術の安全性が高い。一方、破壊術と比較した刺激術の欠点は、異物を植え込むことによる合併症（装置の破損、感染、疼痛、美容上の問題、MRI 撮影が難しくなる、外部電磁波による干渉など）、4～5 年ごとのバッテリー交換、刺激と薬物の調節の煩雑さ、などが挙げられる。近年、凝固術が減り刺激術が主流となっている最大の理由は、脳組織破壊が少なく両側手術の安全性が高いこと、刺激の調節が可能であることによる。

## 5. 定位脳手術がパーキンソン病の運動症状を改善する機序

運動回路は大脳皮質→基底核→視床→大脳皮質で構成されている。パーキンソン病における黒質線条体ドパミン神経の変性脱落により、運動回路内で神経活動に異常が起こる。神経活動の異常とは、活動レベルや活動パターンの異常を指すが、それらが運動症状を引き起こす機序はまだ不明な点が多い。破壊術や刺激術は、ターゲット部位で異常神経活動

をブロックすることにより症状を改善すると考えられている。

## 6. 手術効果の基本的事項

手術はパーキンソン病の主要運動症状と治療の運動合併症に対して効果がある。自律神経症状、認知機能、精神症状、睡眠障害に対しては、効果がない。運動症状も、構音障害や嚥下障害に対しては効果が少なく悪化させる場合もある。手術は、ドパミン神経の変性を止めるものではないので、多くの症状は術後も緩徐に悪化する。

## 7. 基本的除外項目

淡蒼球と視床下核手術では、特発性パーキンソン病以外の疾患、高齢（およそ75歳以上だがケースごとに評価する）、高度の認知機能障害、高度の脳萎縮、高度のうつ、on状態でも重症、手術に支障となる身体疾患がある、などであり、振戦の治療を目的とした視床手術では、高度の認知機能障害、高度の脳萎縮、手術に支障となる身体疾患などである。それぞれの除外項目の程度については基準値の根拠となるエビデンスはない。薬剤性の幻覚・妄想については除外項目としてのエビデンスはない。

## 解説・エビデンス

パーキンソン病運動症状ごとの手術療法の有効性について、パーキンソン病治療ガイドライン2002と合わせてまとめ、手術効果の特徴について解説した(表1)。視床下核破壊術は視床下核刺激術と同等の効果が報告されているが、施行施設が限られており技術的に解明すべき点が残っているため現時点では推奨には入れなかった。術式は、各施設の経験、専門的意見、患者の特性、合併症の頻度を勘案して最終的に決定されるべき性

表1 パーキンソン病主要症状と手術効果一覧(パーキンソン病治療ガイドライン2002と合わせて有効性をまとめた)

		症状に対する有効性						
術式		振戦	筋強剛	寡動	歩行・姿勢障害	症状の変動	ジスキネジア	薬剤減量効果
破壊術	視床破壊術	○	△	×	×	×	—	×
	淡蒼球破壊術	○	○	○	○	○	○	×
	視床下核破壊術	△	△	△	△	△	△	△
刺激術	視床刺激術	○	×	×	×	×	—	×
	淡蒼球刺激術	○	○	○	○	○	○	×
	視床下核刺激術	○	○	○	○	○	○	○

一つ以上のエビデンスレベルⅠあるいはⅡの試験で有効性が証明された手術法 ○

エビデンスレベルⅣまたはⅢの試験で有効性が証明された手術法 △

エビデンスレベルⅣ以上の試験で無効と証明された手術法 ×

エビデンスなし —

質のものである。文献の引用はパーキンソン病治療ガイドライン 2002 のものを含むが、記載は 2001 年以後のもののみとした。

## 1. 振戦

一つのエビデンスレベル II 試験と多くのエビデンスレベル IVa 試験<sup>1,9)</sup>に基づき、視床破壊術と視床刺激術は有効である。Schuurman ら (2008)<sup>9)</sup>のエビデンスレベル IVa の比較試験に基づいて、視床刺激術のほうが視床破壊術よりやや効果は高い。淡蒼球破壊術は複数のエビデンスレベル II 試験<sup>2)</sup>と複数のエビデンスレベル IVa 試験に基づいて有効。淡蒼球刺激術は複数のエビデンスレベル II 試験<sup>12,13)</sup>と複数のエビデンスレベル III, IVa 試験<sup>10,11,22)</sup>に基づいて有効。視床下核破壊術は複数のエビデンスレベル IVa 試験<sup>3~8)</sup>に基づいて有効。視床下核刺激術は複数のエビデンスレベル II 試験<sup>12,13,15~18)</sup>と多くのエビデンスレベル III, IVa 試験<sup>10,14,19~22)</sup>に基づいて有効。

## 2. 筋強剛

視床破壊術は一つのエビデンスレベル IVa 試験<sup>1)</sup>に基づいて有効。視床刺激術はエビデンスレベル IVa 試験<sup>9)</sup>によればおそらく無効。淡蒼球破壊術は複数のエビデンスレベル II 試験<sup>2)</sup>と複数のエビデンスレベル IVa に基づいて有効。淡蒼球刺激術は複数のエビデンスレベル II 試験<sup>12,13)</sup>と複数のエビデンスレベル III, IVa 試験<sup>10,11,22)</sup>に基づいて有効。視床下核破壊術は複数のエビデンスレベル IVa<sup>3~8)</sup>に基づいて有効。視床下核刺激術は複数のエビデンスレベル II 試験<sup>12,13,15~18)</sup>と多くのエビデンスレベル III, IVa<sup>10,14,19~22)</sup>に基づいて有効。

## 3. 寡動

視床破壊術・刺激術はエビデンスレベル IVa 試験<sup>1,9)</sup>に基づいて無効。淡蒼球破壊術は複数のエビデンスレベル II 試験<sup>2)</sup>に基づいて有効。淡蒼球刺激術は複数のエビデンスレベル II 試験<sup>12,13)</sup>と複数のエビデンスレベル III, IVa 試験<sup>10,11)</sup>に基づいて有効。視床下核破壊術は複数のエビデンスレベル IVa 試験<sup>3~8)</sup>に基づいて有効。視床下核刺激術は複数のエビデンスレベル II 試験<sup>12,13,15~18)</sup>と多くのエビデンスレベル III, IVa 試験<sup>10,14,19~22)</sup>に基づいて有効。

## 4. 歩行・姿勢障害

視床破壊術・刺激術はエビデンスレベル IVa 試験<sup>1,9)</sup>に基づいて無効。一側淡蒼球破壊術は一つのエビデンスレベル II 試験<sup>2)</sup>に基づいて有効であるが効果は 2 年で消失。淡蒼球刺激術は複数のエビデンスレベル II 試験<sup>12,13)</sup>と一つのエビデンスレベル III 試験<sup>10)</sup>に基づいて有効。視床下核破壊術は複数のエビデンスレベル IVa 試験<sup>3~8)</sup>に基づいて有効。視床下核刺激術は複数のエビデンスレベル II 試験<sup>12,13,15~18)</sup>と多くのエビデンスレベル III, IVa 試験<sup>10,14,19~22)</sup>に基づいて有効。

## 5. 症状の変動

視床破壊術・刺激術は試験がなくおそらく無効。一側淡蒼球破壊術は一つのエビデンスレベル II 試験<sup>2)</sup>と複数のエビデンスレベル IVa 試験に基づいて有効。淡蒼球刺激術は複数のエビデンスレベル II 試験<sup>12,13)</sup>と複数のエビデンスレベル III, IVa 試験<sup>10,11)</sup>に基づいて有効。視床下核破壊術は複数のエビデンスレベル IVa 試験<sup>3~8)</sup>に基づいて有効。視床下核刺

激術は複数のエビデンスレベルⅡ試験<sup>12,13,15-18)</sup>と多くのエビデンスレベルⅢ,Ⅳa試験<sup>10,14,19-22)</sup>に基づいて有効.

### 6. ジスキネジア

視床破壊術・刺激術は有効であった症例報告がある以外判定する根拠がない. 一側淡蒼球破壊術, 淡蒼球刺激術は複数のエビデンスレベルⅡ試験<sup>2)</sup>に基づいて有効. 淡蒼球刺激術は複数のエビデンスレベルⅡ試験<sup>12,13)</sup>と複数のエビデンスレベルⅢ,Ⅳa試験<sup>10,11,22)</sup>に基づいて有効. 視床下核破壊術は複数のエビデンスレベルⅣa試験<sup>3-8)</sup>に基づいて有効. 視床下核刺激術は複数のエビデンスレベルⅡ試験<sup>12,13,15-18)</sup>と多くのエビデンスレベルⅢ,Ⅳa試験<sup>10,14,19-22)</sup>に基づいて有効.

### 7. 薬剤減量効果

視床破壊術・刺激術は無効. 一側淡蒼球破壊術, 淡蒼球刺激術は複数のエビデンスレベルⅡ試験<sup>12,13)</sup>に基づいて無効. 視床下核破壊術は複数のエビデンスレベルⅣa試験<sup>3-8)</sup>に基づいて有効. 視床下核刺激術は複数のエビデンスレベルⅡ試験<sup>12,13,15-18)</sup>と多くのエビデンスレベルⅢ,Ⅳa試験<sup>10,14,19-22)</sup>に基づいて有効.

### 8. 視床下核刺激術と淡蒼球刺激術の効果の比較

表2に両側視床下核刺激術と両側淡蒼球刺激術の効果と比較した1群10件以上の試験を挙げた<sup>12,13,22)</sup>. off時でのUPDRS-Ⅱ総点, UPDRS-Ⅲ総点, 振戦, 筋強剛, 寡動, 歩行, 姿勢, ジスキネジア, off時間の改善率をみると, 差の大きさを別にすれば, 淡蒼球のほうが良好であったのは, 2001年のDeep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group試験結果のジスキネジアだけであり, その他のすべてで視床下核のほうが改善率は高かった. また, 術後の薬剤減量では視床下核が34~38%減量されたのに対して淡蒼球では減量はない. 結論としては, パーキンソン病の主要運動症状すべてについて視床下核刺激術のほうが淡蒼球刺激術より有効性が高い傾向がある. ジスキネジアについては, 両方法の優位性は未確定である. 薬剤投与量は術後6か月から1年では視床下核刺激術では平均30%以上減量できるのに対して淡蒼球刺激術では減量できない.

### 9. 視床下核刺激術と一側淡蒼球破壊術の比較

EsselinkらによるエビデンスレベルⅡ試験<sup>17)</sup>によれば, 1年後の評価で, off時では

表2 両側視床下核刺激術と淡蒼球内節刺激術の有効性の比較

両側 STNDBS と GPiDBS の有効性の比較 (改善度を % で表す)														
報告	時期	on/off	ターゲット	UPDRS-Ⅱ	UPDRS-Ⅲ	振戦	筋強剛	寡動	歩行	姿勢	体軸	ジスキネジア	off時間	薬剤量
DBSPDSG, 2001, Level Ⅲ	6か月	off	91STN	44	52	79	58	42	56	50	—	58	61	37
			36GPi	36	33	59	30	26	35	36	—	67	35	-3
Anderson, et al. 2005, Level Ⅱ	12か月	off	12STN	28	48	89	48	44	—	—	44	88	—	38
			11GPi	18	39	79	47	33	—	—	40	67	—	3
Rodriguez-Oroz, et al. 2005, Level Ⅲ	12か月	off	49STN	50	57	82	65	46	52	54	—	57	—	34
			20GPi	32	44	76	40	40	40	39	—	53	—	-32

—: 評価なし

STN: 視床下核, GPi: 淡蒼球内節

UPDRS-Ⅲ総点、振戦、筋強剛で視床下核刺激術のほうが有意に有効性が高く、寡動と歩行・姿勢では視床下核刺激術のほうが有効性が高かったが $p=0.6$ であった。UPDRS-Ⅱとジスキネジアでの有意差はなかった。薬剤量の減量は視床下核刺激術で29%、一側淡蒼球破壊術で10%であったが有意差はなかった( $p=0.17$ )。

## 10. 手術効果を予測する術前因子

複数のエビデンスレベルⅣa試験<sup>20,21)</sup>に基づいて、手術効果は手術時の年齢と負の相関があり、L-ドパに対する反応性と正の相関がある。一つのエビデンスレベルⅣa試験<sup>23)</sup>では、発症年齢が若いほうがより高い効果があった。

## 11. 合併症

脳への電極操作に関連して発生する手術合併症、手術後に埋め込んだリード線、接続ワイヤ、バッテリーに関連して発生する装置関連合併症、刺激の副作用、認知機能・精神機能合併症とに分けられる。

### 1) 手術合併症

手術合併症の頻度と内容は、手術年度や手術方法、検出方法、検出感度などによりばらつきが大きい。あえて大まかな数字を挙げると、視床破壊術と淡蒼球破壊術<sup>1,24,25)</sup>では永続的な合併症は10%前後に発生し、死亡率は1%以下である。視床下核破壊術の合併症は例数が増えると明らかになってくると思われるが、パリスムあるいはジスキネジアの発生が特徴的である<sup>3~8)</sup>。刺激術は破壊術より手術合併症が少なく、持続的な合併症は3%前後で死亡率は0.6%以下である。電極刺入による脳出血の頻度は2~20%と報告により差が大きい<sup>26~30)</sup>。出血の検出の感度、刺入回数、標的部位など様々な要因がある。出血例の約半分が症状を伴う<sup>27)</sup>。

### 2) 装置関連合併症

刺激術の合併症の特徴は、装置関連合併症と刺激の副作用があることである<sup>31~33)</sup>。約10%に埋め込まれた刺激装置の感染、破損、位置不良などが起こり再埋め込みが必要になることがある。

### 3) 刺激の副作用

刺激の副作用は、しびれ、構音障害、ジスキネジア、眼瞼けいれんなどあるが、刺激の調節で消失する。

### 4) 認知機能・精神機能合併症

術後の認知機能・精神機能の変化を起こす要因は、脳刺激の直接効果、薬物の変更、疾患の進行、環境の変化などがある。手術による全般的認知機能低下はあってもADLに支障をきたすほどではなく、薬物治療との比較試験で差はなかったとする報告がある<sup>34,35)</sup>。一方、認知機能の各要素に関しては、淡蒼球破壊術・刺激術と視床下核刺激術では、記憶障害、言語障害が多く報告されている<sup>36~43)</sup>。特に言語の流暢性障害は、薬物治療との比較試験で有意差が出ている<sup>35)</sup>。ADLに支障をきたす全般的認知機能障害は少ない。精神機能障害では抑うつ頻度が多く、その他の精神障害は頻度は少ない。淡蒼球破壊術・刺激術と視床下核刺激術のランダム化比較試験では、認知障害と精神障害の合併症は視床下核刺激術で多い傾向が出ている<sup>13,43)</sup>。また視床下核刺激術で、わずかではあるが術後に自

殺の発生が有意に増加することが報告されており<sup>41)</sup>、術前の適応検討と術後のフォローには注意が必要である。

## 推奨を臨床に用いる際の注意点

手術療法はそれぞれの治療アルゴリズムの最後に位置しているのをみてわかるように、十分な薬物治療を行っていることが手術適応を検討する前提である。各症状に対して有効な術式は複数あり、最終的な術式の選択は各施設の経験をもとにして決められることが多い。

## 文献

### 視床腹中間核破壊術

- 1) Valálik I, Sági S, Solymosi D, et al. CT-guided unilateral thalamotomy with macroelectrode mapping for the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001; 143(10): 1019-1030.

### 淡蒼球内節破壊術

- 2) Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003; 53(5): 558-569.

### 視床下核破壊術

- 3) Alvarez L, Macias R, Guridi J, et al. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001; 16(1): 72-78.
- 4) Su PC, Tseng HM, Liu HM, et al. Subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2002; 97(3): 598-606.
- 5) Vilela Filho O, da Silva DJ. Unilateral subthalamic nucleus lesioning: a safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60(4): 935-948.
- 6) Su PC, Tseng HM, Liu HM, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by subthalamotomy: one-year results. *Mov Disord*. 2003; 18(5): 531-538.
- 7) Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, et al. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain*. 2003; 126(Pt 5): 1136-1145.
- 8) Alvarez L, Macias R, Lopez G, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain*. 2005; 128(Pt 3): 570-583.

### 視床刺激術

- 9) Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, et al. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord*. 2008; 23(8): 1146-1153.

### 淡蒼球内節刺激術

- 10) Krause M, Fogel W, Heck A, et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70(4): 464-470.
- 11) Rodrigues JP, Walters SE, Watson P, et al. Globus pallidus stimulation in advanced Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2007; 14(3): 208-215.

### 視床下核刺激術

- 12) Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001; 345(13): 956-963.
- 13) Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005; 62(4): 554-560.
- 14) Piboolnurak P, Lang AE, Lozano AM, et al. Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22(7): 990-997.
- 15) Peppe A, Pierantozzi M, Bassi A, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus compared with the

- globus pallidus internus in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2004; 101(2): 195-200.
- 16) Weaver F, Follett K, Hur K, et al. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg.* 2005; 103(6): 956-967.
  - 17) Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: one year follow-up of a randomised observer-blind multi centre trial. *Acta Neurochir (Wien).* 2006; 148(12): 1247-1255.
  - 18) Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(9): 896-908.
  - 19) Katayama Y, Kasai M, Oshima H, et al. Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson disease: benefits observed in levodopa-intolerant patients. *J Neurosurg.* 2001; 95(2): 213-221.
  - 20) Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology.* 2002; 59(6): 932-934.
  - 21) Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, et al. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2003; 99(3): 489-495.
  - 22) Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.* 2005; 128(Pt 10): 2240-2249.
  - 23) 大高稔晴, 森下登史, 角光一郎, 他. 若年発症性パーキンソン病における視床下核刺激療法の利点. *機能脳神外.* 2007; 46(1): 54-55.
- 手術・装置関連合併症**
- 24) Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med.* 2000; 342(7): 461-468.
  - 25) de Bie RM, de Haan RJ, Schuurman PR, et al. Morbidity and mortality following pallidotomy in Parkinson's disease: a systematic review. *Neurology.* 2002; 58(7): 1008-1012.
  - 26) Terao T, Takahashi H, Yokochi F, et al. Hemorrhagic complication of stereotactic surgery in patients with movement disorders. *J Neurosurg.* 2003; 98(6): 1241-1246.
  - 27) Binder DK, Rau G, Starr PA. Hemorrhagic complications of microelectrode-guided deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003; 80(1-4): 28-31.
  - 28) Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, et al. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *J Neurosurg.* 2005; 102(5): 888-896.
  - 29) Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006; 66(7): 983-995.
  - 30) Beric A, Kelly PJ, Rezai A, et al. Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001; 77(1-4): 73-78.
  - 31) Oh MY, Abosch A, Kim SH, et al. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery.* 2002; 50(6): 1268-1274.
  - 32) Umemura A, Jaggi JL, Hurtig HI, et al. Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients. *J Neurosurg.* 2003; 98(4): 779-784.
  - 33) Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, et al. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology.* 2004; 63(4): 612-616.
- 認知機能・精神機能合併症**
- 34) Aybek S, Gronchi-Perrin A, Berney A, et al. Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22(7): 974-981.
  - 35) Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2008; 7(7): 605-614.
  - 36) York MK, Levin HS, Grossman RG, et al. Neuropsychological outcome following unilateral pallidotomy. *Brain.* 1999; 122(Pt 12): 2209-2220.



- 37) Green J, McDonald WM, Vitek JL, et al. Neuropsychological and psychiatric sequelae of pallidotomy for PD: clinical trial findings. *Neurology*. 2002; 58(6): 858-865.
- 38) Temel Y, Kessels A, Tan S, et al. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006; 12(5): 265-272.
- 39) Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006; 355(9): 896-908.
- 40) Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology*. 2006; 66(12): 1830-1836.
- 41) Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*. 2008; 131(Pt 10): 2720-2728.
- 42) Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005; 62(4): 554-560.
- 43) Gironell A, Kulisevsky J, Rami L, et al. Effects of pallidotomy and bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. A controlled comparative study. *J Neurol*. 2003; 250(8): 917-923.

### 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 3 月 3 日)

((("Parkinson Disease/surgery"[MAJR])) AND (((((((pallidotomy)) OR (thalamotomy)) OR (subthalamotomy)) OR ((("Deep Brain Stimulation" [MAJR])) AND (subthalamus))) OR ((("Deep Brain Stimulation" [MAJR]) AND (globus pallidus))) OR ((("Deep Brain Stimulation" [MAJR])) AND (thalamus))) AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1983"[DP]:"2008"[DP])

検索結果 72 件

医中誌 (検索 2009 年 3 月 3 日)

(((((脳深部刺激/TH or 脳深部刺激/AL)) and (((視床下核/TH or 視床下核/AL)) or ((淡蒼球/TH or 淡蒼球/AL)) or ((視床/TH or 視床/AL)))) or ((淡蒼球破壊術/TH or 淡蒼球破壊術/AL)) or ((視床破壊術/TH or 視床破壊術/AL)) or ((視床下核/TH or 視床下核/AL) and 破壊術/AL))) and ((Parkinson 病/TH or parkinson 病/AL) or (Parkinson 病/TH or パーキンソン病/AL))) and (LA = 日本語, 英語 and PT = 症例報告除く, 原著論文, 総説 and CK = ヒト)

検索結果 199 件

## CQ3-2

## リハビリテーションは運動症状改善に有効か

## 推奨

- 1) 運動療法が、身体機能、健康関連 QOL、筋力、バランス、歩行速度の改善に有効である（**グレード A**）。
- 2) 外部刺激、特に聴覚刺激による歩行訓練で歩行は改善する（**グレード A**）。また、音楽療法も試みるとよい（**グレード C1**）。
- 3) 運動療法により転倒の頻度が減少する（**グレード B**）。

## 背景・目的

パーキンソン病は、内服薬や外科的治療を用いて最適な医学的マネジメントを行っても、症状の進行を抑えることはできない。リハビリテーションは、内科的かつ外科的な治療に加えて行うことで、症状のさらなる改善が期待できる治療法である。また、患者本人が参加できる治療法であり、患者やその家族の関心も高い。したがって、適切なリハビリテーションを提供するために、治療目標やリハビリテーションの治療方法の項目を明らかにして、エビデンスを集積する必要がある<sup>1)</sup>。

## 解説・エビデンス

パーキンソン病の運動障害には、パーキンソン病そのものによる振戦、筋強剛、無動、姿勢反射障害などの一次的な機能障害と、これらによる低活動性のために、進行に伴い出現する廃用症候群を中心とした二次的な機能障害がある。リハビリテーションのエビデンスとしては、パーキンソン病の進行を抑えることはできないとの報告や、一次的機能障害を改善する訓練方法はないとのレビューがある<sup>2,3)</sup>（エビデンスレベル I）。しかし、これはリハビリテーションの有効性を否定するものではなく、二次的な、あるいは複合的な機能障害に対するエビデンスは多数みられる<sup>4)</sup>。4週間の理学療法で UPDRS の運動機能と日常生活動作が有意に改善した報告<sup>5)</sup>や、上肢の機能的なリーチ（手を伸ばして物をつかむ動作）に有意な改善がみられた報告<sup>6)</sup>、トレッドミルによる歩行訓練の有効性<sup>7)</sup>などである（エビデンスレベル II）。また、後述する外的刺激を用いた歩行訓練の有効性も多数の報告がある（エビデンスレベル I）。14論文のメタ解析の結果では、運動療法が、身体機能、健康関連 QOL、筋力、バランス、歩行速度の改善に有効であることが示されている<sup>4)</sup>（エビデンスレベル I）。また、転倒に対する運動療法にて転倒の頻度が減少する<sup>8)</sup>（エビデンスレベル II）。

パーキンソン病はその重症度によって症状や障害の程度がかなり変化する疾患であり、重症度ごとにリハビリテーションの目標と、実際にどのように介入するか、その治療方法

が異なる<sup>7)</sup>。軽症の場合やパーキンソン病の診断がなされたばかりの時期には、パーキンソン病という疾患に対する理解が必要である。パーキンソン病だからといって、運動や生活を制限しないように、活動量の低下を予防し、転倒への恐怖を取り除き、身体能力の向上に努めるように教育することが大切である。中等症の場合では、転倒の予防、移動、姿勢、手を伸ばしてつかむ運動、バランス、歩行などの項目に分けて、理学療法や作業療法を取り入れる必要があり、日常生活動作の中で具体的な目標を立てることも推奨される。重症の場合には、呼吸や嚥下などの生命活動の維持、褥瘡や関節拘縮の予防を行う<sup>9)</sup>（エビデンスレベルⅥ）。

パーキンソン病では外部刺激により運動が改善する矛盾性運動（kinésie paradoxale）がみられるが、それを利用した治療方法がある。特に歩行に関して、視覚刺激や音刺激を利用した歩行訓練が有効との報告がある<sup>10-13)</sup>（エビデンスレベルⅢ）。リズム刺激（聴覚・視覚・触覚の合図を含む）の検討では、聴覚によるリズム刺激が最もパーキンソン病患者の歩行障害に対して効果的であったとされている<sup>14)</sup>（エビデンスレベルⅠ）。外部刺激として音刺激を用いた音楽療法の有効性も報告されている。パーキンソン病患者に対して3週間のRESCUEトライアルでリズム刺激を主とした理学療法のホームプログラム（合計9回）を実施したところ、歩行速度・歩幅・バランスの向上と転倒回数の減少を認め有効性が示された<sup>15)</sup>（エビデンスレベルⅡ）。さらに、持越効果として訓練終了3週間後も効果が継続していたことから、定期的な適切なリズム刺激がADL改善に重要であるとしている。歩行障害を示すパーキンソン病患者に対してテンポ120 bpmに設定したリズム刺激を聞かせるだけの音楽療法（毎日最低1時間、計3~4週間、自宅で聞くだけ）では、歩行速度が有意に向上し、うつの有意な改善がみられた<sup>16,17)</sup>（エビデンスレベルⅤ）。

また、運動症状の改善という質問項目とはやや異なるが、作業療法と呼吸訓練に関して追記する。作業療法では、エビデンスレベルの高い有効性のある報告は少ないが、運動機能やQOLに対して有効を示唆する報告もあるので推奨される（エビデンスレベルⅣ）<sup>18,19)</sup>。また、呼吸訓練が呼吸機能や歩行能力にも効果があるとの報告があり<sup>20)</sup>、呼吸筋の伸展訓練や前傾姿勢の矯正を行う呼吸訓練も推奨される（エビデンスレベルⅣ）。

## 推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病患者に対するリハビリテーションの治療方法は、個々の重症度や症状に応じて異なってくるが、これに加えて重要なことは患者からの要望に応じることであり、患者ごとにその内容を選択・構成して実施することが大切である<sup>21)</sup>。

外部刺激、特に音刺激を用いた介入方法が有効である。リハビリテーションで重要なことは継続性であり、身体的なアプローチによるサポートのほかに精神的なサポートの面を有すること、さらに精神的なアプローチは患者のQOLに大きく影響することを踏まえて行う。そのためには、患者の意欲を保ち、楽しく取り組めるようにすることが必要となる。

## 文献

- 1) Keus SH, Munneke M, Nijkrake MJ, et al. Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges. *Mov Disord.* 2009; 24(1): 1-14.
- 2) Deane KH, Jones D, Playford ED, et al. Physiotherapy for patients with Parkinson's Disease: a comparison of techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (3): CD002817.
- 3) Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2006; 13(11): 1170-1185.
- 4) Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, et al. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2008; 23(5): 631-640.
- 5) Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, et al. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology.* 1994; 44(3 Pt 1): 376-378.
- 6) Schenkman M, Cutson TM, Kuchibhatla M, et al. Exercise to improve spinal flexibility and function for people with Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 1998; 46(10): 1207-1216.
- 7) Kurtais Y, Kutlay S, Tur BS, et al. Does treadmill training improve lower-extremity tasks in Parkinson disease? A randomized controlled trial. *Clin J Sport. Med.* 2008; 18(3): 289-291.
- 8) Ashburn A, Fazakarley L, Ballinger C, et al. A randomised controlled trial of a home based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78(7): 678-684.
- 9) Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, et al. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord.* 2007; 22(4): 451-460; quiz 600.
- 10) Morris ME, Iansak R, Matyas TA, et al. Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(12): 1532-1534.
- 11) Dam M, Tonin P, Casson S, et al. Effects of conventional and sensory-enhanced physiotherapy on disability of Parkinson's disease patients. *Adv Neurol.* 1996; 69: 551-555.
- 12) McIntosh GC, Brown SH, Rice RR, et al. Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(1): 22-26.
- 13) Pacchetti C, Aglieri R, Mancini F, et al. Active music therapy and Parkinson's disease: methods. *Funct Neurol.* 1998; 13(1): 57-67.
- 14) Lim I, van Wegen E, de Goede C, et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2005; 19(7): 695-713.
- 15) Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78(2): 134-140.
- 16) Ito N, Hayashi A, Lin W, et al. Music therapy in Parkinson's disease: improvement of Parkinsonian gait and depression with rhythmic auditory stimulation. In: Nakada T, editor. *Integrated Human Brain Science: Theory, Method, Application(music)*. Amsterdam: Elsevier Science B.V.; 2000. p. 435-443.
- 17) 林 明人. 神経疾患と音楽療法; Parkinson 病と音楽療法. *神経内科.* 2007; 67(3): 236-242.
- 18) Dixon L, Duncan D, Johnson P, et al. Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3): CD002813.
- 19) Rao AK. Enabling functional independence in Parkinson's disease: update on occupational therapy intervention. *Mov Disord.* 2010; 25(Suppl 1): S146-151.
- 20) Köseoğlu F, Inan L, Ozel S, et al. The effect of a pulmonary rehabilitation program on pulmonary function tests and exercise tolerance in patients with Parkinson's disease. *Funct Neurol.* 1997; 12(6): 319-325.
- 21) Jain SS, Francisco GE. Parkinson's disease and other movement disorders. In: Delisa JA, et al, editors. *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 1035-1056.

**検索式・参考にした二次資料**

PubMed (検索 2008 年 10 月 28 日)

"Parkinson Disease/rehabilitation"[MAJR] AND "Physical Therapy Modalities"[MAJR] AND (English [LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[DP]:"2008"[DP]) AND "humans"[MH]

検索結果 75 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

## CQ3-3

## 教育，カウンセリング，食事などの非薬物療法は運動症状改善に有効か

## 推奨

- 1) 教育と健康増進プログラムは運動する頻度を増加させ，運動症状改善に有効である（**グレード C1**）。
- 2) 将来に希望を与える病気の説明がよりよい QOL の維持に関与する（**グレード C1**）。

## 背景・目的

パーキンソン病に対する教育，支援，カウンセリング，生活指導，食事指導は，薬物治療，外科手術，リハビリテーションとともに，患者の QOL 維持のために大きな役割を果たす<sup>1)</sup>（エビデンスレベルⅢ）。すなわち，日常生活活動の低下を招かないよう予防し，身体能力を維持あるいは改善するように努め，転倒への過度の不安を取り除くなど，パーキンソン病であること自体に起因する不安を取り除くことが重要である。そのためには，日常生活の中で，ホームエクササイズなど運動を習慣づけたりすることや，患者本人だけでなく，配偶者や介護者を含めて，病気への正しい取り組み方の情報を提供することが精神的なサポートの意味からも重要である。

## 解説・エビデンス

## 1. 教育・支援・カウンセリングについて

パーキンソン病の教育は，患者のみならず，家族や介護者，あるいは一般社会に行うことがパーキンソン病の理解につながる。その意味で，患者や家族のシンポジウム，パーキンソン病に関係した患者・家族のための教育的な図書やインターネットのホームページ上での啓蒙も有用である<sup>2)</sup>（エビデンスレベルⅥ）。しかしながら，誤った情報や病期にそぐわない過剰な情報に配慮すべきである。患者には常に患者の病期に適した正しい情報を伝えることが，パーキンソン病を専門とする医師の責務である（エビデンスレベルⅥ）。

パーキンソン病に対する支援，援助は，精神的にも経済的にも必要である。患者の病気への偏見（stigma），家族・介護者にかかる精神的・身体的あるいは経済的な負担に対して，心理的なサポートやカウンセリングを行うことにより，不安を減らすことができる<sup>3)</sup>。経済的負担に対しては，特定疾患医療受給者証の交付，身体障害者手帳の交付，介護保険の認定などについて助言する必要がある。また，パーキンソン病の支援・自助団体として，全国パーキンソン病友の会の組織が積極的に活動しており，各都道府県に支部があるので，それについての情報を提供する。

運動症状の改善に関する非薬物療法としては，リハビリテーションの果たす役割が大きい〔本章 CQ3-2「リハビリテーションは運動症状改善に有効か」の項（139 頁）参照〕。

そのほかに、教育や食事などが運動症状の改善に関係したとする報告があるので記載する。

パーキンソン病は病期により重症度が異なるので、初期の情報提供が不安を増強させるだけにならないように配慮し、病期に応じた適切な情報提供を心がける。運動症状の改善に関係する教育と健康増進プログラムの有効性については、290人を対象にして行われたランダム化比較試験の報告がある<sup>4)</sup>（エビデンスレベルⅡ）。教育的情報と主治医への適切なアドバイスも含めた健康増進プログラムを提供したグループのほうが、有意に運動する頻度が増加し、パーキンソン病のスコアの悪化が抑えられたとしている。この報告以外にはエビデンスレベルの高いものはないが、リハビリテーションを含めてさらに様々な教育をすることが推奨される（エビデンスレベルⅥ）。

## 2. 食事・栄養指導について

パーキンソン病でみられる運動の日内変動にL-ドパの吸収障害が関与していると考えられる。吸収を妨げる要因として、胃酸濃度の低下、胃の中の大量の食物の存在、胃排出時間の延長が挙げられる。これらのことから、運動症状の改善のためにL-ドパの吸収をよくする方法として、錠剤を砕いての服用、空腹時での服用、レモン水など酸性飲料での服用が挙げられる。また、逆に吸収を悪くする要因には、消化の悪い食事の後の服薬、制酸薬や牛乳と同時の服薬、消化管の運動低下を引き起こす薬剤との服薬などが挙げられるので、食事指導が必要である。また、海外では、蛋白再配分療法はL-ドパの吸収を良くし、症状が改善、特にwearing offに有効とする報告がある<sup>5)</sup>（エビデンスレベルⅢ）。しかし、日本人の食生活では、低栄養にならないように十分に注意が必要である。なお、サプリメントに関して、有効性の高いエビデンスを示す報告はない。

## 推奨を臨床に用いる際の注意点

教育、支援、カウンセリング、食事・栄養指導に関するエビデンスは少ないが、パーキンソン病の診療には重要である。

## 文献

- 1) Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord.* 2002; 17(1): 60-67.
- 2) 大熊泰之. カウンセリング, 精神療法など薬物以外の治療. 日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン」作成小委員会編. パーキンソン病治療ガイドライン—マスターエディション. 東京, 医学書院. 2003. p. 301-307.
- 3) Macht M, Gerlich C, Ellgring H, et al. Patient education in Parkinson's disease: Formative evaluation of a standardized programme in seven European countries. *Patient Educ Couns.* 2007; 65(2): 245-252.
- 4) Montgomery EB Jr, Lieberman A, Singh G, et al. Patient education and health promotion can be effective in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PROPATH Advisory Board. Am J Med.* 1994; 97(5): 429-435.
- 5) Tsui JK, Ross S, Poulin K, et al. The effect of dietary protein on the efficacy of L-dopa: a double-blind study. *Neurology.* 1989; 39(4): 549-552.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 29 日)

(((((("Parkinson Disease"[MAJR])) NOT ("Parkinson Disease/drug effects"[MAJR] OR "Parkinson Disease/drug therapy"[MAJR] OR "Parkinson Disease/surgery"[MAJR]))) AND (((("Counseling"[MAJR])) OR (non-pharmacologic treatment)) OR ("Patient Education as Topic"[MAJR])) OR ("Psychotherapy"[MAJR])) OR (education OR support OR exercise OR nutrition)))) AND ("Dyskinesias"[MAJR] AND ("1983"[DP]:"2008"[DP]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (Meta-Analysis[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT] OR Clinical Trial[PT] OR Review[PT]))

検索結果 89件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。