

## Benign tremulous parkinsonism で両側視床下核－深部脳刺激術が有効であった1例

深江 治郎<sup>1)2)\*</sup> 深谷 親<sup>3)</sup> 大島 秀規<sup>3)</sup> 石井 賢二<sup>4)</sup>  
坪井 義夫<sup>2)</sup> 片山 容一<sup>3)</sup> 服部 信孝<sup>1)</sup>

要旨：症例は62歳の男性である。安静時振戦および姿勢時振戦を両上肢にみとめ、筋強剛はなく無動はごく軽度であった。 [<sup>11</sup>C]CFT-PET 所見では線条体ドパミン神経のシナプス前機能の低下がみとめ、 [<sup>11</sup>C]RAC-PET 所見ではシナプス後機能はわずかに亢進していた。 Benign tremulous parkinsonism (BTP) と診断し内服薬による加療を開始したが効果がみられず、振戦は徐々に増悪し QOL の低下がみられた。そのため、両側視床下核－深部脳刺激術 (subthalamic nucleus-deep brain stimulation; STN-DBS) を施行したところ、振戦は消失し経過は良好である。 BTP で難治性の振戦は STN-DBS の適応になると思われる。

(臨床神経 2014;54:511-514)

Key words : benign tremulous parkinsonism, 振戦, 深部脳刺激術, PET

### はじめに

Benign tremulous parkinsonism (BTP) はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) のサブタイプの一つと考えられている<sup>1)~4)</sup>。 BTP の診断基準は5つの項目よりなる。 1) 初発症状として安静時振戦が出現し、全経過で主症状としてみられる、2) 振戦以外のパーキンソン症候は軽度である、3) 腕の振りの低下や軽度な前傾姿勢を除いて歩行障害はない、4) 振戦以外の進行がごく緩徐である、5) 振戦による障害以外はない<sup>1)2)</sup>。 BTP の振戦は時にいちじるしく日常生活を障害し、L-dopa の反応も乏しいことより治療に難渋することがある。われわれは BTP と診断した症例で両側視床下核－深部脳刺激術 (subthalamic nucleus-deep brain stimulation; STN-DBS) が有効であった症例を報告する。

### 症 例

症例：62歳、男性

主訴：振戦

既往歴：虫垂炎。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2006年11月(59歳)より左足および右手に振戦

を自覚した。近医の神経内科を受診し本態性振戦 (essential tremor; ET) と診断され、βブロッカーを内服したが症状は改善しなかった。2007年(60歳)に米国を訪れた際に神経内科を受診した。振戦に加え軽度な筋強剛がみとめられたことより PD の可能性があるとして診断され、L-dopa 剤の内服を開始したが、振戦は増悪し内服を中止した。その後も振戦が徐々に悪化し上肢は左優位になった。2009年3月(62歳)に当院に入院した。

入院時現症：血圧140/80 mmHg, 脈拍88/分・整, 体温36.6°C。一般身体所見に異常はなかった。意識は清明で、高次脳機能および認知機能は正常であった。脳神経に異常はなく、運動麻痺、感覚障害、運動失調、病的反射などはなかった。パーキンソン症候は Unified Parkinson's disease Rating scale (UPDRS) にて評価した。安静時振戦は両上肢で左優位にみとめられた(右2/4, 左3/4)。両下肢に1/4の安静時振戦をみとめた。姿勢時振戦も左優位で両上肢にみとめられた(右1/4, 左2/4)。姿勢をとった後に約10秒の潜時あり、ふたたび振戦が出現する re-emergent tremor であった。筋強剛はなく、無動は仮面様顔貌を1/4程度みられたのみであった。歩行障害はなかった。

検査所見：血算、生化学、凝固機能は正常。代謝内分泌では甲状腺機能をふくめ正常範囲内であった。尿検査、髄液検査も正常であった。

\*Corresponding author: 福岡大学神経内科 [〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1]

<sup>1)</sup> 順天堂大学脳神経内科

<sup>2)</sup> 福岡大学神経内科

<sup>3)</sup> 日本大学脳神経外科

<sup>4)</sup> 東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム

(受付日：2013年4月30日)

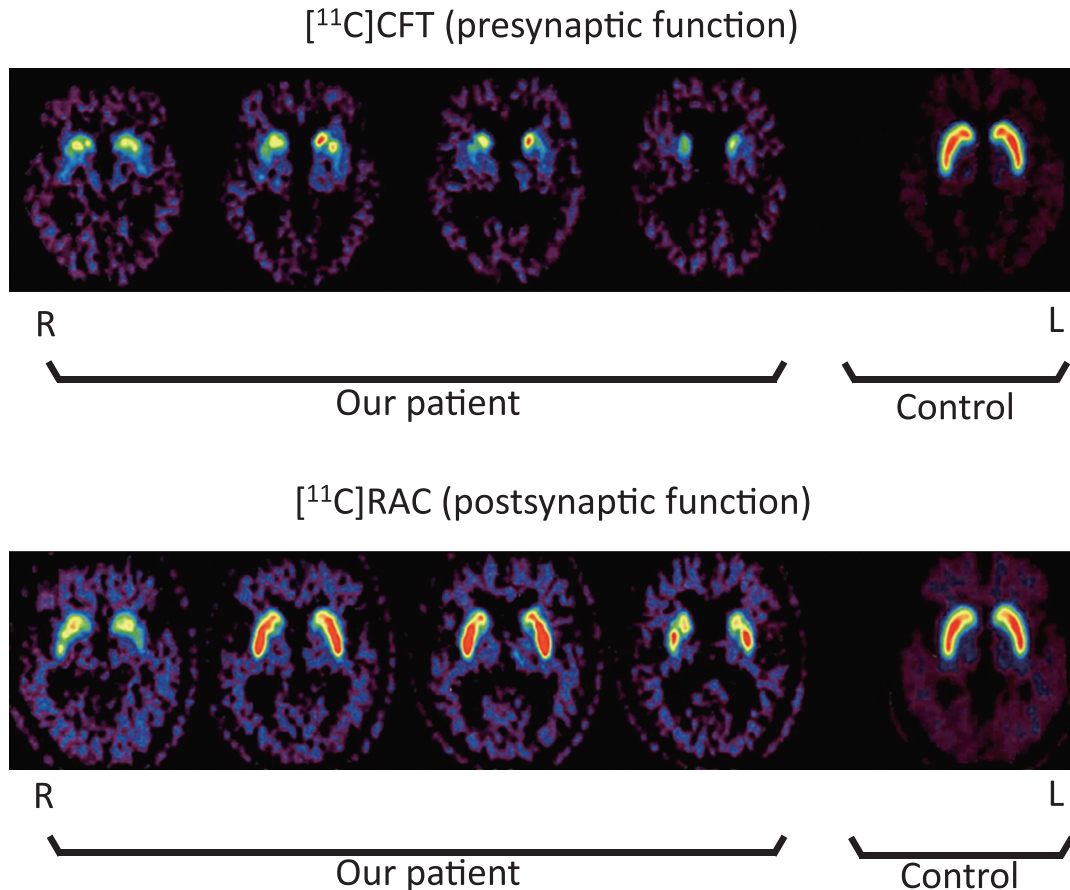


Fig. 1. Dopamine PET findings of the patient.

The upper part of the figures shows [<sup>11</sup>C]2β-carbomethoxy-3β-(4-fluorophenyl)-tropane ([<sup>11</sup>C]CFT) positron emission tomography (PET) image that give information of dopaminergic presynaptic function. The lower part of figures shows [<sup>11</sup>C]raclopride ([<sup>11</sup>C]RAC) PET give information of postsynaptic function (D2 receptors). Compared with normal control, [<sup>11</sup>C]CFT uptake was reduced in the caudate nucleus and putamen (right dominant). [<sup>11</sup>C]RAC was slightly increased in the bilateral putamen.

頭部 MRI は正常範囲内であった。MIBG 心筋シンチグラフィでは H/M 比は早期相で 1.78、遅延相では 1.74 (カットオフ値 : 1.45) であり、MIBG 集積の低下はなかった。ドパミン神経の機能を評価するために PET を施行した。ドパミン神経終末の機能評価は [<sup>11</sup>C]2β-carbomethoxy-3β-(4-fluorophenyl)-tropane ([<sup>11</sup>C]CFT) をもちい、D2 受容体結合能の評価には [<sup>11</sup>C]raclopride ([<sup>11</sup>C]RAC) を使用した。[<sup>11</sup>C]CFT の取り込みが右被殻優位に低下をしており、D2 受容体結合能は両側に亢進している状態であった (Fig. 1)。

治療経過 : 本症例は BTP の診断基準を満たし、PET の結果より黒質線条体の変性が明らかであることより BTP と診断した。入院時より L-dopa 製剤を 600 mg/日まで投与したが、振戦は増悪し減量中止とした。振戦をおさえ仕事ができる範囲になりたいとの希望があり抗コリン剤の投与で振戦が軽度改善し、仕事が可能となり退院となった。その後、振戦が進捗し抗コリン剤の増量では口渴が強く対応が難しくなった。そのため、プラミペキソールに変更したところ振戦は軽減し

たが、増量すると眠気が強くなった。徐々に薬剤では振戦の調整が困難になり、振戦が悪化して食事を取ること、字を書くことも難しくなった。薬剤にて難治性であることより両側 STN-DBS をおこなう方針となった。術中に電極を挿入したあと試験刺激 (2.5 V 以上、60 μ 秒、130 Hz) で振戦が数秒内で消失したことを確認し、DBS 電極 (メドトロニック社、ミネアポリス、米国) の電極 0 が STN 下端に来るように留置した。電極 0、1 は STN 内、電極 2 は STN 境界、電極 3 は不確帯 (Zona incerta; Zi) に配置された。術後は単極刺激で弱い強度から刺激の強度を調整し、術後 12 ヶ月したところで振戦は完全に消失した (Table 1)。

## 考 察

振戦の原因は中枢神経細胞の異常発火が原因と考えられている<sup>5)</sup>。安静時振戦が主たる PD は基底核-視床-皮質ループ、姿勢時振戦が主たる ET では小脳-視床-皮質ループ内

Table 1 Clinical course of this patient.

	Pre-operative	Post-operative (1 month)	Post-operative (6 months)	Post-operative (12 months)
Unified Parkinson's disease rating scale (part 2)				
Tremor	2	1	0	0
Unified Parkinson's disease rating scale (part 3)				
Resting tremor				
Neck	0	0	0	0
Right upper limb	2	0	0	0
Left upper limb	3	0	0	0
Right lower limb	1	0	0	0
Left lower limb	1	0	0	0
Posture tremor				
Right upper limb	1	1	0	0
Left upper limb	2	1	1	0
Deep brain stimulation parameters				
Right Monopolar:		2- C <sup>+</sup>	2- C <sup>+</sup>	2- 3- C <sup>+</sup>
Volts		1.8	2.4	2.5 2.0
Hz		135	135	125 125
Duration (μsec)		60	60	60 60
Left Monopolar:		2- C <sup>+</sup>	2- C <sup>+</sup>	2- C <sup>+</sup>
Volts		1.8	2.4	2.5
Hz		135	135	135
Duration (μsec)		60	60	60
Anti-parkinsonian medications				
pramipexole	1.5 mg/day	1.5 mg/day	3.0 mg/day	3.0 mg/day
amantadine	150 mg/day	150 mg/day	150 mg/day	150 mg/day
zonisamide	100 mg/day	100 mg/day	100 mg/day	100 mg/day

の異常発火が関連していると示唆されている<sup>5)</sup>。本症例の振戦は安静時と姿勢時の要素をふくんでいることより、両方のループ内で振戦のリズムが発生していたと推定される。本症例では L-dopa の投与で振戦が悪化したが、これは L-dopa で基底核-視床-皮質ループによる振戦のリズムがおさえられ、小脳-視床-皮質ループによる振戦が強くなり振戦のリズムや振幅が変化したためと推測される。

振戦の手術療法としては視床腹側中間核 (ventral intermediate nucleus; Vim)-DBS, STN-DBS の両方とも有効である。BTP 患者の DBS の報告では長期にわたり振戦に抑制の効果を示し、Vim と STN の部位による差はなかった<sup>2)</sup>。Vim-DBS の中長期的な成績では振戦に対して良好な効果を示すが、無動、筋強剛、姿勢反射障害には効果が乏しい<sup>6)</sup>。本症例の ADL の低下は振戦によるものであったが、PET により黒質線条体系の変性が明らかであり神経変性が進行すると無動、筋強剛などが出現すると予想された。実際に BTP 患者では一定期間は振戦のみであるが、急速に進行し筋強剛や無動が出現する症例があることが報告されている<sup>7)</sup>。本症例は振戦に対し

Vim-DBS をおこない、無動や筋強剛が出現した際に薬剤で対応する方法もあったが、本症例では薬剤に対する副作用が強く病期が進行すると薬剤治療に難渋する可能性があった。STN-DBS に関しては振戦、筋強剛、無動のすべての症状に効果がある<sup>8)</sup>。そのため、振戦以外の運動障害が進行したばあいには刺激パラメーターの変更をおこない、薬剤の調整が最小限になる可能性がたかい STN-DBS の方が本症例に適していると判断した。

Zi は STN の背側後方に位置する神経核である<sup>5)9)10)</sup>。Zi は基底核-視床-皮質ループと小脳-視床-皮質ループの両方と結合しているため、Zi をターゲットとした DBS により振戦が抑制された報告がある<sup>5)9)10)</sup>。本症例でも Zi の近傍にある電極 3 の刺激を開始したところ振戦が抑制された。おそらく Zi への刺激が振戦の抑制効果を上げた可能性があると思われる。STN-DBS は BTP の難治性振戦の治療法になると思われる。

※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) Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Benign tremulous parkinsonism. *Arch Neurol* 2006;63:354-357.
- 2) Savica R, Matsumoto JY, Josephs KA, et al. Deep brain stimulation in benign tremulous parkinsonism. *Arch Neurol* 2011;68:1033-1036.
- 3) Leventoglu A, Baysal AI. Benign tremulous Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2008;108:48-52.
- 4) Selikhova M, Kempster PA, Revesz T, et al. Neuropathological findings in benign tremulous Parkinsonism. *Mov Disord* 2013;28:145-152.
- 5) Plaha P, Khan S, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:504-513.
- 6) 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.
- 7) Russell DS. Benign tremulous parkinsonism. *Arch Neurol* 2006;63:1346.
- 8) 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;345:956-963.
- 9) Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, et al. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain* 2006;129:1732-1747.
- 10) 村田純一, 北川まゆみ, 上杉春雄ら. 難治性振戦に対する posterior subthalamic area の深部刺激療法. *Neurol Surg* 2007;35:355-362.

## Abstract

**Successful treatment with bilateral deep brain stimulation  
of the subthalamic nucleus for benign tremulous parkinsonism**

Jiro Fukae, M.D.<sup>1)2)</sup>, Chikashi Fukaya, M.D.<sup>3)</sup>, Hideki Oshima, M.D.<sup>3)</sup>, Kenji Ishii, M.D.<sup>4)</sup>,  
Yoshio Tsuboi, M.D.<sup>2)</sup>, Yoichi Katayama, M.D.<sup>3)</sup> and Nobutaka Hattori, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Departments of Neurology, Juntendo University School of Medicine

<sup>2)</sup>Departments of Neurology, Fukuoka University

<sup>3)</sup>Departments of Neurosurgery and Division of Applied system Neuroscience, Nihon University School of Medicine

<sup>4)</sup>Diagnostic Neuroimaging Research, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

A 62-year-old man complained of resting tremor and posture tremor. In spite of presence of the tremor, other parkinsonian component was very mild. [<sup>11</sup>C]2β-carbomethoxy-3β-(4-fluorophenyl)-tropane ([<sup>11</sup>C]CFT) PET showed asymmetrical reduction of the uptake and [<sup>11</sup>C]raclopride PET showed slightly increased uptake in the striatum. Although he was diagnosed as having benign tremulous parkinsonism (BTP), anti-parkinsonian medications, including anti-cholinergic agent, dopamine agonist and L-dopa, were not effective for his tremor. His tremor gradually deteriorated enough to disturb writing, working, and eating. Because his quality of life (QOL) was disturbed by the troublesome tremor, deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) was performed. After STN-DBS, his tremor was dramatically improved. According to clinical course of our patient as well as previous reports, STN-DBS should be considered as a therapeutic option for BTP patients with severe tremor.

(Clin Neurol 2014;54:511-514)

**Key words:** benign tremulous parkinsonism, tremor, deep brain stimulation, PET