

＜教育講演 (3)-1＞

## 神経内科医に必要な脳深部刺激療法に関する最新知識

梅村 淳<sup>1)</sup> 大山 彦光<sup>2)</sup> 下 泰司<sup>1)2)</sup> 服部 信孝<sup>2)</sup>

要旨：近年種々の運動障害疾患に対して脳深部刺激療法（DBS）が行われている。パーキンソン病（PD）には視床下核（STN）または淡蒼球内節（GPi）のDBSが行われ、その有効性や長期成績が示されている。DBSはPDの全般的な運動症状を改善し、STN刺激ではドパミン作動性薬剤が大幅に減量できる。DBSと薬物治療との併用でより長期的な症状の進行に対処可能となる。難治性振戦には視床Vim核のDBSが行われるが、最近posterior subthalamic area（PSA）も注目されている。また全身性ジストニアにはGPi DBSが有効である。薬物で症状改善が困難な運動障害疾患に対してDBSを検討すべきである。

（臨床神経 2013;53:911-914）

Key words：脳深部刺激療法、運動障害疾患、パーキンソン病、難治性振戦、全身性ジストニア

### はじめに

運動障害疾患に対する機能外科治療の歴史は長く、以前は脳局所破壊による治療が行われたが、近年では脳深部刺激療法（DBS）が広く行われている。DBSは脳内に留置した電極からの電気刺激により脳局所の神経機能を修飾（neuromodulation）して神経疾患を治療する方法であり、その施行にあたっては最初にFig. 1に示すように先端に4極電極を有するリード、連結ワイヤー、刺激発生装置を外科手術により体内に設置する必要がある。刺激部位は疾患の病態に基づいて決定される。一般に一側性の症状に対しては症状の



Fig. 1 体内に設置されたDBS装置

対側脳の刺激をおこない、両側性や体幹の症状に対しては両側脳の刺激が必要となる。DBSは可逆的で非侵襲的に刺激パラメーター（刺激電極の選択、刺激方法、電圧、パルス幅、刺激頻度）の調節が可能である。対象となる運動障害疾患は、パーキンソン病（PD）、本態性振戦をはじめとする様々な難治性振戦、ジストニアなどである。本稿では運動障害疾患に対するDBS治療の最新情報について解説する。

### パーキンソン病に対するDBS

PDに対する機能外科治療の歴史は古く、本邦では1950年代より楢林らにより淡蒼球破壊術（pallidotomy）が行われた。1960年代にL-dopaが導入され、その後種々の薬剤の開発によりPDの治療は薬物療法が主体となった。1990年代になり難治例に対してふたたびpallidotomyが見直されるとともに、脳破壊を必要とせず、より安全性の高いDBSがフランスの脳外科医Benabidらにより導入された。

PDに対するDBSの作用はFig. 2に示すような大脳基底核における神経回路網の機能的な異常を調整することである。この回路において過剰に興奮したGPiやSTNがDBS治療のターゲットになる。当初DBSは高頻度電気刺激によりGPiやSTNの過剰興奮を機能的に抑制（jamming効果）することで効果を発揮すると考えられていたが、その後の研究でその作用機序はそれほど単純ではないことが明らかとなっていった。すなわちDBSは電極近傍のニューロン活動は抑制するが、そこから出る軸索は直接的に興奮させることが示され、DBSはburstingやoscillationなど刺激ターゲットからのirregularでpathologicalな活動を打ち消してregularなパターンに置き換えることで効果を発揮すると考えられている<sup>1)</sup>。

STN、GPiをターゲットとするDBSではいずれも振戦、

<sup>1)</sup> 順天堂大学運動障害疾患病態研究・治療講座〔〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1〕

<sup>2)</sup> 順天堂大学脳神経内科

（受付日：2013年5月31日）

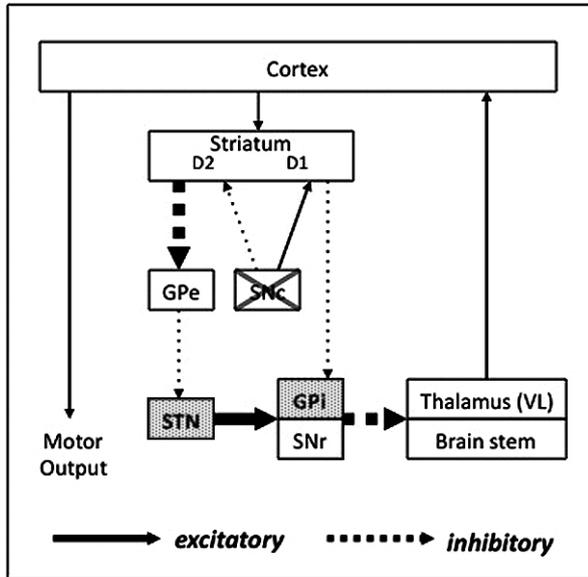


Fig. 2 パーキンソン病における大脳基底核神経回路網の機能的異常

固縮、寡動など PD の全般的な運動症状や QOL の改善が期待できる。初期の比較研究で運動症状の改善効果や薬剤減量効果における STN の優位性が示されたことからその後世界中で STN DBS が主流として行われてきた<sup>2)</sup>。その有効性は欧米でのいくつかのランダム化比較試験 (RCT) により実証されており<sup>3)</sup>、長期成績についても明らかにされている<sup>4)</sup>。DBS のもっともよい適応は、ドパミン作動性薬剤による運動合併症 (ウェアリングオフ、ジスキネジア) のため ADL が障害された患者である。STN DBS はオフ時の運動症状を劇的に改善し、薬剤の減量によりジスキネジアを軽減する。その結果、患者は症状の日内変動がなくなり、1 日を通して安定した状態になることができる。長期的には、STN DBS により術後早期に得られた薬剤オフ時の ADL、運動症状スコアの改善、日内変動・ジスキネジアの改善、薬剤服用量の減少などの効果は 5 年後でも維持される。一方、薬剤オン時の言語障害、歩行障害、姿勢不安定などの治療抵抗性の体軸症状は病気の進行にともなって徐々に悪化する。PD の長期治療においては DBS を薬物治療と組み合わせることで従来よりもさらに長期的な症状の進行に対処可能となる。

DBS の導入時期についてはこれまで明確な指針がなく、十分な薬物療法をおこなった後の最後の手段と考えられていた。しかし最近より早期での導入を推奨するエビデンスが示されている。欧州多施設で行われた EARLYSTIM study では、年齢 60 才以下、運動合併症が出現して 3 年以内の早期 PD 患者 251 名 (平均 52 才、平均罹病期間 7.5 年) を DBS 導入群と薬物療法単独群に割り付けて 24 ヶ月後の PDQ-39、運動症状を比較した。その結果、QOL、運動症状の改善とも DBS 導入群は薬物療法群に比べて優っており、有害事象の発生は両群とも同程度であり、運動合併症出現早期での DBS 導入の妥当性が示された<sup>5)</sup>。

PD に対する DBS 治療ターゲットに関して STN と GPi の優位性を検証した最近の大規模な RCT によれば、運動機能、QOL の改善において両群間に有意差をみとめなかった<sup>6)</sup>。一方 STN 刺激では GPi に比べて術後ドパミン作動性薬剤の服用量を著明に減量できる。また STN、GPi 刺激ともジスキネジアを著明に改善するが、STN では薬剤の減量による間接的な効果、GPi では刺激による直接的な効果であると考えられている。治療合併症として STN 刺激では認知機能に対する影響 (とくに前頭葉機能) や精神神経行動学的合併症 (気分変化、衝動性の亢進など) がしばしば問題となる。したがって現状ではどちらのターゲットがすぐれているかを結論づけることはなかなか難しく、患者の精神状態や認知機能、薬物療法上の問題点を考慮して症例に応じてターゲットを選択すべきだと思われる。STN を選択すべきは、薬物治療が複雑化している症例や、幻覚などの副作用のため薬剤の減量を必要とする症例である。また GPi を選択すべきは、少量の薬剤でジスキネジアやジストニアが起りやすい症例や高齢者、認知機能低下例など精神神経学的合併症の危険性が高い症例である。

動物実験により歩行中枢であると考えられている脚橋被蓋核 (PPN) のニューロンが PD 患者において著明に欠如しており、パーキンソン病の歩行障害に PPN の関与が推測されている。この観点からすくみ足などの歩行障害に対する PPN DBS が検討されているが、現状では症例により効果がまちまちで未だ十分なエビデンスがない。

### 難治性振戦に対する DBS

振戦の機序はまだ十分に明らかになっていないが小脳視床路の関与が推測されており、難治性振戦に対しては古くから視床腹中間核 (Vim 核) をターゲットとした外科治療が行われてきた<sup>1)</sup>。PD にともなう振戦、本態性振戦、多発性硬化症による振戦、頭部外傷後振戦、脳卒中後振戦などに対する Vim DBS の効果が報告されている。とくに本態性振戦に対する DBS は報告も多く、その効果は長期的にもおおむね良好であるが、刺激に対する“慣れ”や病気の進行に対して刺激強度の段階的な増強が必要となることが多い。

近年 MRI ガイド下手術の発展により振戦に対する posterior subthalamic area (PSA) をターゲットとした DBS も行われている<sup>7)</sup>。PSA は小脳から視床への線維束が細く密集する領域で、Vim よりも近位筋、遠位筋、体幹の広い領域に効果的に作用し、振戦に対する高い効果が報告されており、今後 Vim に取って代わる治療ターゲットになると思われる。

### ジストニアに対する DBS

ジストニアに対しては薬物治療が有効でないことが多く、とくに全身性ジストニアに対しては以前より機能外科手術が試みられてきた。PD にともなうジストニアに対しても pallidotomy が有効であったことから、原発性全身性ジスト

ニアに対して両側 GPi DBS が行われるようになり, sham 刺激群を対象とした RCT でもその有効性が示されている<sup>8)</sup>. メタ解析によれば, とくに罹病期間の短い例, 術前症状が軽い例, DYT1 遺伝子陽性ジストニアに対して GPi DBS の効果が高い<sup>9)</sup>. また, PD や振戦に対する効果とことなり, ジストニアに対する DBS では効果の発現までにかなり時間を要することもある.

その他, 十分なエビデンスはないものの, 遺伝性ジストニア (DYT 3, DYT 11), 続発性ジストニア (パントテン酸キナーゼ関連神経変性症や遅発性ジストニア), 頸部ジストニア, Meige 症候群, 職業性ジストニアなどに対する DBS の有効性も報告されており, 症例によっては考慮してもよいと思われる.

### おわりに

我が国において DBS の臨床応用は運動障害疾患にとどまっているが, DBS は薬物とことなり脳局所機能を直接的に調整できる治療法であり, 理論的には病態が明らかになれば様々な神経疾患の治療に応用できると考えられる. 欧米ではすでに種々の精神疾患 (強迫神経症, うつ病, 薬物中毒など), トゥレット症候群のチック症状, てんかん, アルツハイマー病の記憶力障害, 群発頭痛などへの応用も始まっており<sup>10)</sup>, 今後の発展が期待される治療技術であるといえる.

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体  
寄附講座：日本メドトロニック株式会社, グラクソスミスクライン株式会社, ノバルティスファーマ株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 協和発酵キリン株式会社, キッセイ薬品工業株式会社

### 文 献

- 1) Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, et al. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol* 2013;70:163-171.
- 2) The 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.
- 3) 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;355:896-908.
- 4) Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year followup of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-1934.
- 5) Schuepbach WMM, Knudsen RK, Volkman J, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610-622.
- 6) Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077-2091.
- 7) Blomstedt P, Sandvik U, Fytagoridis A, et al. The posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders: past, present, and future. *Neurosurgery* 2009;64:1029-1042
- 8) Kupsch A, Benecke R, Müller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978-1990.
- 9) Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, et al. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A meta-regression of individual patient outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1383-1389.
- 10) Lozano A, Lipsman N. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron* 2013;77:406-424

**Abstract****Update on deep brain stimulation for movement disorders**

Atsushi Umemura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Genko Oyama, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>,  
Yasushi Shimo, M.D., Ph.D.<sup>1)2)</sup> and Nobutaka Hattori, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Research and Therapeutics for Movement Disorders, Juntendo University

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine

Deep brain stimulation (DBS) has been widely performed for various medically refractory movement disorders. For Parkinson disease (PD), target of DBS is subthalamic nucleus (STN) or globus pallidus internus (GPi). There are some evidences to demonstrate its effectiveness on motor function and QOL. DBS effectively improves levodopa-responsive motor symptoms, and significantly reduces dyskinesia and motor fluctuations. STN DBS particularly decreases the need for dopaminergic medication. A combination of medical treatment and DBS would provide longer relief of motor symptoms than medical treatment only. Currently new evidence supporting early introduction of DBS for better future outcome is published. DBS of Vim thalamus has been indicated for intractable tremor with various etiologies. Recently posterior subthalamic area (PSA) is introduced as an alternative target to Vim for tremor. GPi DBS is also effective treatment option for generalized dystonia.

(Clin Neurol 2013;53:911-914)

**Key words:** deep brain stimulation, movement disorders, Parkinson's disease, intractable tremor, generalized dystonia

---