

＜シンポジウム (2)-2-3＞パーキンソン病の非薬物療法とエビデンス

パーキンソン病に対する DBS 療法－当施設での取り組み－

佐藤 澄人¹⁾ 滝山 容子²⁾ 荻野 裕³⁾ 渡辺 克成⁴⁾
 寺尾 亨⁵⁾ 松本 千尋¹⁾ 知見 聡美⁶⁾ 南部 篤⁶⁾
 西山 和利²⁾ 隈部 俊宏¹⁾ 藤井 清孝¹⁾

要旨：パーキンソン病に対する DBS 療法には主として STN-DBS と GPi-DBS があるが、どちらを選択するかについては意見がわかかれるところである。われわれは術前の認知機能を評価し、術後の認知機能低下のリスクが高いと判断した患者には GPi-DBS を選択している。DBS 手術は局所麻酔でおこなうのが原則であるが、長時間のストレスに耐えられない患者に対しては全身麻酔下の手術も有用である。サルをもちいた実験により、STN の最内側部に辺縁皮質から入力を受ける領域が存在していることが確認され、STN-DBS の際に内側部へ刺激が波及すると情動に影響を与えることが考えられた。DBS の作用メカニズムとして、出力核である GPi における異常な信号の伝達を遮断することにより効果を表すことが示唆された。

(臨床神経 2013;53:1053-1055)

Key words：脳深部刺激療法，視床下核，淡蒼球，認知機能

はじめに

パーキンソン病の DBS 療法の主たる術式は、視床下核 (STN)-DBS および淡蒼球内節 (GPi)-DBS である。両者を比較した多数例のランダム化比較試験¹⁾が報告されているが、総じて運動機能の改善効果は同等か、STN-DBS の方が薬剤の減量や刺激強度が小さくて済む分優位と考えられている。一方、認知・情動機能に対する副作用の面では、差が無いとする報告もみられるが、GPi-DBS の方が概ね安全と捉えられている。

当施設では、2004 年 10 月より神経内科と共同で DBS 療法を開始し現在にいたっている。これまでの臨床経験と生理学研究所との基礎的な共同研究をもとに、DBS 療法に関する知見について述べる。

臨床的検討

われわれは術前の認知機能評価として、知的機能 (WAIS-R, MMSE)、記銘力 (脳研式)、遂行機能 (WCST, TMT, 語流暢性)、皮質下機能 (Japan HIV dementia scale; JHDS) をおこなっている。JHDS は、HIV 脳症による皮質下認知症を評価するために考えられたスケール²⁾で、記憶、注意、精神

運動速度、構成力の 4 つのタスクで構成されている。当施設で 2004 年 10 月～2010 年 6 月に STN-DBS をおこなったパーキンソン病患者 15 例のうち、術後に認知機能の低下をみとめた 4 例 (D 群) と、みとめなかった同年齢層の 4 例 (C 群) を比較した。D 群は 66～69 歳 (男 3, 女 1), C 群は 65～68 歳 (男 1, 女 3) であった。術前の認知機能検査では、知的機能および記銘力は両群に差はみられず、C 群と比較して D 群で低成績がめだっていたのは、WCST (達成カテゴリー・保続性誤反応)、TMT (Part B)、音韻性語列挙、JHDS (注意・精神運動速度) であった³⁾。これらの検査項目を STN-DBS

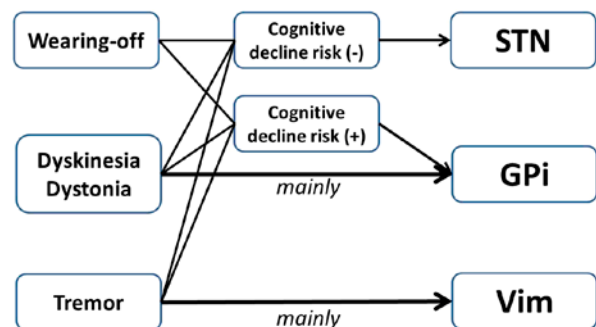


Fig. 1 Target Selection.

¹⁾ 北里大学医学部脳神経外科 [〒 252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1]

²⁾ 北里大学医学部神経内科

³⁾ 国立病院機構箱根病院神経内科

⁴⁾ 東京都立松沢病院脳神経外科

⁵⁾ 厚木市立病院脳神経外科

⁶⁾ 生理学研究所生体システム研究部門

(受付日：2013 年 5 月 30 日)

術後の認知機能低下の予測因子と考え、低成績であったばあいは GPi-DBS を選択するようにしている (Fig. 1).

DBS 電極留置のための定位脳手術は原則的には局所麻酔下でおこなっている。覚醒下での微小電極記録と臨床所見の観察が可能で、術中に刺激の効果や副作用を確認できる利点がある。しかし、両側同時に DBS 電極を留置するばあいは、手術も長時間におよび患者の精神的・肉体的苦痛が少なくない、不穏をきたした際にフレームを装着している状態での過鎮静は危険をとまなう、すでに全身麻酔の手術で良好な長期成績がえられたという報告⁴⁾もみられることから、当施設では患者の希望に応じて全身麻酔下での DBS 電極留置をおこなっている。麻酔方法は propofol と remifentanyl をもちい、導入後にフレームを装着する。われわれの 6 例の経験では、微小電極記録による神経核の同定は可能で、臨床的效果も良好であった。しかしながら、術中に試験刺激による副作用の確認ができないことや、微小電極記録において四肢の他動運動に反応するニューロンを確認しがたいことなど、電極配置の精度をより高めるには限界がある。

基礎的検討

STN-DBS の情動面での副作用は、STN の辺縁系領域への刺激の波及が一因であると考えられている⁵⁾。大脳皮質-大脳基底核-視床-大脳皮質回路における、辺縁系ループに参与する STN ニューロンの機能を解明する目的で以下の実験をおこなった⁶⁾。

ニホンサルの辺縁皮質 (32 野)、一次運動野および補足運動野の上肢支配域に刺激電極を埋め込み、覚醒下に STN ニューロンの細胞外ユニット記録をおこなった。STN ニューロンは、一次運動野、補足運動野、辺縁皮質のそれぞれの刺激に反応するニューロンに大別された。各群の自発発射パターン、平均発射頻度に差はみとめられなかった。皮質刺激に対する応答は、各群において早期興奮・後期興奮の二相性パターンが観察され、潜時および持続時間は、一次運動野、補足運動野、辺縁皮質の順に長くなる傾向がみられた。一次運動野の刺激に反応するニューロンは STN の外側部に、補足運動野の刺激に反応するニューロンは中央部に、辺縁皮質では最内側部に存在していた。

STN ニューロンの一次運動野刺激に反応する早期興奮は大脳皮質からの直接入力、後期興奮波は大脳皮質-線条体-淡蒼球外節を介した脱抑制 (間接路) に由来する⁷⁾ことが明らかとなっている。辺縁皮質刺激に誘発される STN ニューロンの早期興奮および後期興奮も、一次運動野刺激の際と同様の経路であることが推察され、最近 Haynes ら⁸⁾による順行性トレーサーをもちいた研究で、辺縁皮質から STN 内側部に直接投射することが確認された。したがって、STN の内側部への刺激の波及は辺縁系ループに影響を与える可能性があると考えられる。

DBS のメカニズム

DBS の作用機序については未だ不明な点も多い。知見⁹⁾は、刺激用の電極とその近傍のニューロン活動を記録できる電極を組み合わせ、さらに薬物を注入するためのカニューレも備えた装置を開発し、正常なサルの GPi における局所微小刺激の効果についてしらべた。GPi を局所的に 100 Hz で刺激したところ、その近傍のニューロンの自発発射は抑制された。その抑制効果は GABA アンタゴニストの gabazine の注入によってなくなるため、GABA を介した抑制効果であることが示唆された。また、GPi の高頻度刺激下では皮質刺激に対する GPi の応答もブロックされることも示された。大脳基底核の出力核である GPi において、高頻度刺激による GABA を介した強い抑制により、PD の病態にかかわる異常な信号がその先に伝わるのをブロックする機序が示唆された。

一方、橋本ら¹⁰⁾は MPTP によるパーキンソン病モデルサルの GPi ニューロンを記録し、発射頻度が STN の刺激に応じて増加し、刺激に同期した規則的な発射パターンとなることを示した。この発射パターンが規則的に変化することが、DBS の効果発現に関与しているのではないかと考察している。GPi ニューロンの発射頻度が下がるにせよ、上がるにせよ、大脳基底核の出力核において病態にかかわる異常な信号伝達を遮断することが、DBS の作用メカニズムに寄与しているものと考えられる。

むすび

パーキンソン病に対する DBS 療法において、患者の運動症状のみならず認知機能にも目を向けた適切な術式選択が重要と考える。さらに正確な電極留置と患者の苦痛が少ない手術方法を目指す必要がある。今後も臨床的知見を積み重ねていくとともに、基礎研究による DBS のメカニズムのさらなる解明が求められる。

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

文 献

- 1) Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:37-44.
- 2) Power C, Selnes OA, Grim JA, et al. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:273-278.
- 3) 滝山容子, 佐藤澄人, 荻野 裕ら. パーキンソン病における STN-DBS 後に発症する認知精神機能障害の予測因子の検討. *臨床神経* 2011;51:1353.
- 4) Harries AM, Kausar J, Roberts SA, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for advanced Parkinson disease using general anesthesia: long-term results. *J Neurosurg*.

- 2012;116:107-113.
- 5) Mallet L, Schupbach M, N' Diaye K, et al. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:10661-10666.
 - 6) 佐藤澄人, 知見聡美, 眞木二葉ら. 辺縁皮質から入力を受ける視床下核ニューロンの神経生理学的特徴. *臨床神経* 2012;52:1435.
 - 7) Nambu A, Tokuno H, Hamada I, et al. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 2000;84:289-300.
 - 8) Haynes WI, Haber SN. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci* 2013;33:4804-4814.
 - 9) Chiken S, Nambu A. High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. *J Neurosci* 2013;33:2268-2280.
 - 10) Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 2003;23:1916-1923.

Abstract

DBS therapy for Parkinson's disease—Our approach—

Sumito Sato, M.D., Ph.D.¹⁾, Yoko Takiyama, M.D., Ph.D.²⁾, Yutaka Ogino, M.D., Ph.D.³⁾,
 Katsushige Watanabe, M.D., Ph.D.⁴⁾, Tohru Terao, M.D.⁵⁾, Chihiro Matsumoto, M.D.¹⁾,
 Satomi Chiken, Ph.D.⁶⁾, Atsushi Nambu, M.D., Ph.D.⁶⁾, Kazutoshi Nishiyama, M.D., Ph.D.²⁾,
 Toshihiro Kumabe, M.D., Ph.D.¹⁾ and Kiyotaka Fujii, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine

²⁾Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine

³⁾Department of Neurology, National Hakone Hospital

⁴⁾Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital

⁵⁾Department of Neurosurgery, Atsugi City Hospital

⁶⁾Division of System Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences

It is controversial whether the STN or the GPi, the main targets of DBS therapy in patients with Parkinson's disease, is the appropriate target. We select GPi-DBS in patients judged by our cognitive function test battery to be at high-risk for cognitive decline after STN-DBS. While DBS surgery is usually performed under local anesthesia for the precise placement of DBS electrodes, general anesthesia might be useful in patients intolerant of long-lasting surgical stress. Our monkey experiments revealed that the most medial part of the STN receives direct input from the limbic cortex, suggesting that the spread of stimulation to these limbic territories may elicit adverse emotional effects. Other monkey experiments on the physiological mechanism of DBS suggest that high-frequency GPi stimulation disrupts information flow through the GPi.

(*Clin Neurol* 2013;53:1053-1055)

Key words: DBS, STN, GPi, cognitive function