

臨床トピックス

進行期パーキンソン病に対する 視床下核脳深部刺激療法

齋木 英資*

はじめに

脳深部刺激療法は、脳の特定の神経核を刺激することによって神経症状を軽減する対症療法であり、定位脳手術の一つである。進行期パーキンソン病(PD)の運動合併症に対して、両側視床下核脳深部刺激療法(deep brain stimulation: DBS)は顕著な運動症状改善効果をもたらす。その機序としては、電気刺激によって異常な神経活動(13~20Hzの β バンド)が抑制されると考えられている¹⁾。DBSによって日常生活動作(ADL)を改善するためには、効果とリスクの適切な予測が極めて重要であり、脳神経内科医と脳神経外科医の緊密な連携が必須である。

I. PDの進行と運動合併症

PDの初期段階ではL-dopaやドパミンアゴニストなどのドパミン補充療法により運動症状が改善して日常生活にそれほど支障なく過ごせる期間が数年間得られ、これはハネムーン期と呼ばれる。その後、ドパミン神経の変性脱落が進むにつれて薬剤の効果は短縮する。L-dopa製剤を1日3回以上十分に服用しても薬効に切れ目が生じることをウェアリング・オフと言い、十分に薬が効いて

いる状態をオン、薬が切れている状態をオフと言う。また、ウェアリング・オフの出現と前後して薬の服用と関連して舞踏様の不随意運動が生じることが増え、これはジスキネジアと呼ばれる。初期にはオン時に出現して、ピークドーズ・ジスキネジアと呼ばれる。さらにPDが進行した状態では、薬の効きかけや切れかけにも出現するようになり、バイフェイジック・ジスキネジアと呼ばれる。オフやジスキネジアは、患者のADLや生活の質(QOL)を大きく低下させる。これに対してL-dopa製剤の回数を増やした服用(頻回投与)やドパミンの代謝を阻害する薬剤の追加、ドパミンアゴニストの増量、非ドパミン系製剤の併用が有用であるが、症例によっては十分改善できない。

II. DBSの臨床効果

DBSは、オフ時の運動症状とADLを改善する。オフ時間を短縮してオン時間を延長するが、オン時の運動症状はほぼ変わらないか、改善してもわずかである。理想的な症例では、DBS後にオフがほぼ消失して症状変動がわからなくなる。96例についてDBS前と6カ月後を比較した研究²⁾では、オフ時のADLと運動症状の全てが顕著に改善した。オン時のADLは改善せず、運動症状は有意に改善したものの、全般にオフ時よりも乏しく、振戦・固縮・動作緩慢に比べて歩行と姿勢安定性の改善はやや劣っていた。患者日誌による症状変動の評価では、DBS前と比べてジスキネジアのないオン時間が約2.7倍に延長し、オフ時間

—Key words—

パーキンソン病, 運動合併症, DBS

* Hidemoto Saiki: 愛知医科大学病院パーキンソン病総合治療センター

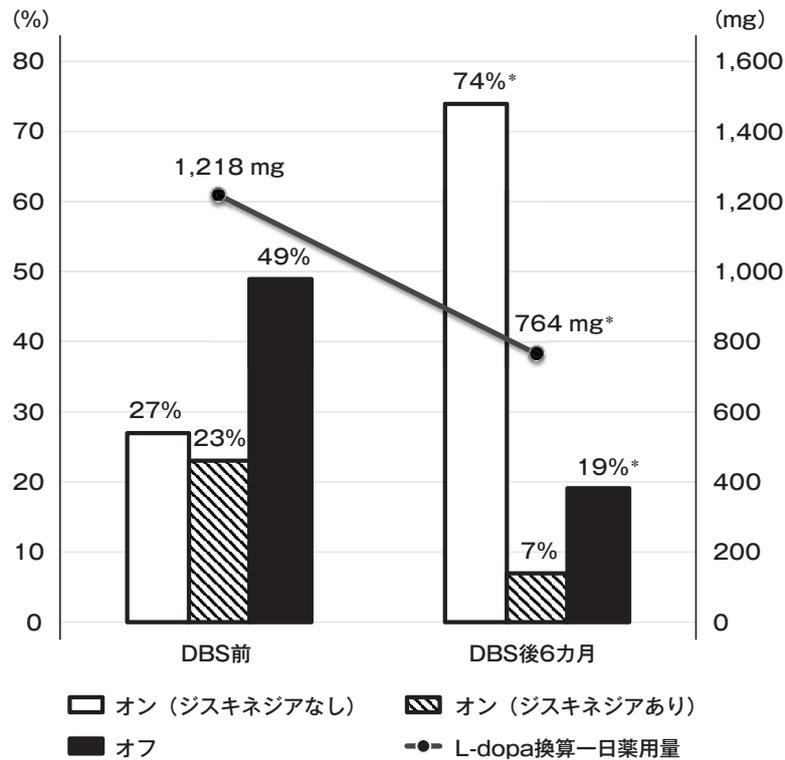


図1 DBS 前後の症状変動の変化(患者日誌による)

オン時間(ジスキネジアなし)が2.7倍に延長, オフ時間が40%に短縮していた。L-dopa換算薬用量は63%に減量され, ジスキネジア改善に寄与していると考えられる。

* $p < 0.001$ (DBS前とDBS後6カ月を比較)

(文献2より引用改変)

は約39%に短縮, L-dopaで換算した薬用量は約63%に減量された(図1)。ジスキネジアを伴うオン時間はDBS前の約30%に短縮し, ジスキネジア抑制効果は主としてDBSによる薬剤の肩代わり効果によって薬剤が減量されたことによると考えられている。

DBSによる運動症状改善効果は術前のL-dopa反応性と比例し, 年齢と反比例した³⁾。年齢層別の検討⁴⁾では, 60歳代ではDBSによってオフ時の運動症状が30%以上改善した。一方, オン時の運動症状は不変であったが, 60歳未満ではオフ時が60%, オン時が20%改善した。これに対して, 70歳以上ではオフ時の改善が20%で60歳未満の1/3に留まり, オン時はDBS導入前よりも20%超の悪化となった(図2)。このため, 多くのDBS実施施設で70歳程度をDBS適応検討

の際の目安としている。運動合併症が生じてからDBSを導入するまでの期間は, 多くの臨床研究で10年程度である^{5,6)}。十分にオン時の症状を改善させるために, 60歳代の中央値として65歳近辺でDBSを導入するならば, 55歳頃から運動合併症をきたした症例が適応と考えられる。ハネムーン期は通常数年のため, DBSの有用性はおおむね50歳代前半もしくはそれ以前に発症した患者が高くなると推定できる。この推定は, 病理で確認したPD発症から15年以上幻視や頻回転倒がない経過をたどる患者の発症年齢は平均して53歳以下であったとする研究⁷⁾とも合致する。

また, 若年で発症したPD患者は高齢で発症した患者に比べて早期から運動合併症が出現し, その重症度も高い⁸⁾ことを考えると, 若くして発症したPD患者ではDBS導入に適してもいるだけ

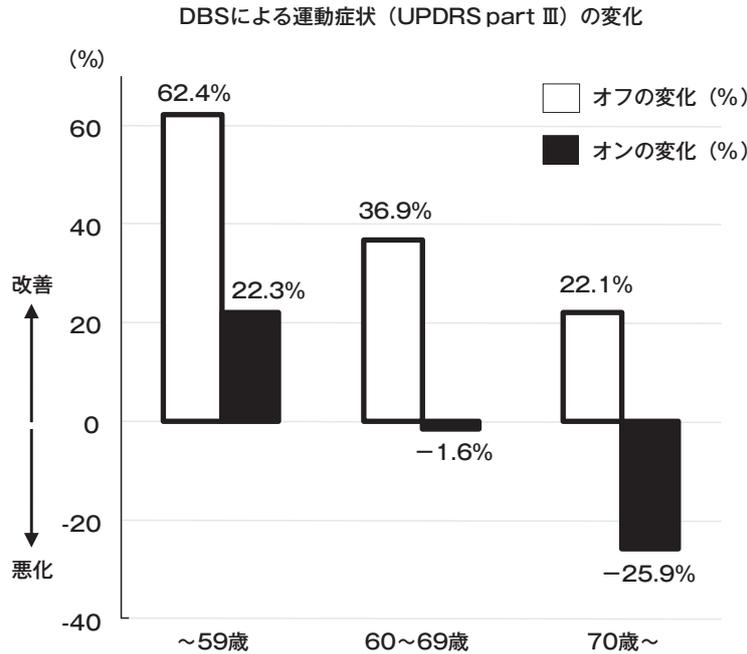


図2 手術時年齢別の STN-DBS による運動症状の変化

60~69歳では術後にオフ時の UPDRS part III が 30% 以上改善したが、オン時は変わらなかった。~59歳ではオフ時が 60% 改善し、オン時も 20% 改善した。70歳~ではオフ時の改善が 20% にとどまり、オン時は 20% 以上増悪した。高齢者ではオフ時が若年者の 1/3 しか改善せず、オン時が悪化するため、術前よりも悪化する可能性がある。

(文献 4 より引用改変)

でなく、必要性・有用性も高いことがわかる。実際に、251 例の若くして発症した PD 患者(平均年齢 52 歳, 平均罹病期間 7.5 年)を DBS + 薬剤もしくは薬剤治療のみに無作為割付して 2 年間追跡した。その研究⁹⁾では DBS 群で問題のあるジスキネジアを伴わないオン時間の長さ, オフ時の ADL スコア (UPDRS part II), オン時の運動症状スコア (UPDRS part III), オフ時の UPDRS part III, 運動合併症評価スコア (UPDRS part IV), L-dopa で換算した。その結果抗 PD 薬用量が有意に改善しただけでなく, QOL も有意に改善し, 24 カ月後までの追跡期間においてその差を保っている。若くして発症した PD 患者は, 運動合併症発現時期が社会的・家庭的にも, 人生のステージにおいても多忙で重要な役割を果たす時期と重なるため, 長期間を見通した戦略的治療の重要性が高い。50 歳代以前に発症した PD 患者に対しては, なるべ

く早期に DBS 治療の効果と有用性, リスクに関する十分な知識を伝え, 十分に考慮検討する時間を与えることが必要である。

Ⅲ. DBS の長期効果

DBS 後の長期効果を 5 年間追跡した研究¹⁰⁾では, 術前のオフ時の UPDRS part III は平均 55.7 と日常生活全般に介助が必要なレベルであった。1 年後は 19.0 と日常生活が不自由なく過ごせるレベルまで改善し, その後は緩徐に増悪したが, 5 年後も 25.8 であり, 術前に比べて有意な改善を保っていた(図 3)。これに対してオン時の UPDRS part III は術前の 14.3 が 1 年後は 11.4 とほとんど変わらず, 以後ゆるやかに増加して 5 年後は 21.1 であった。ADL についても運動症状と同様の経過であった。1 年後以降の緩徐な悪化は PD の進行によるものと考えられることより,

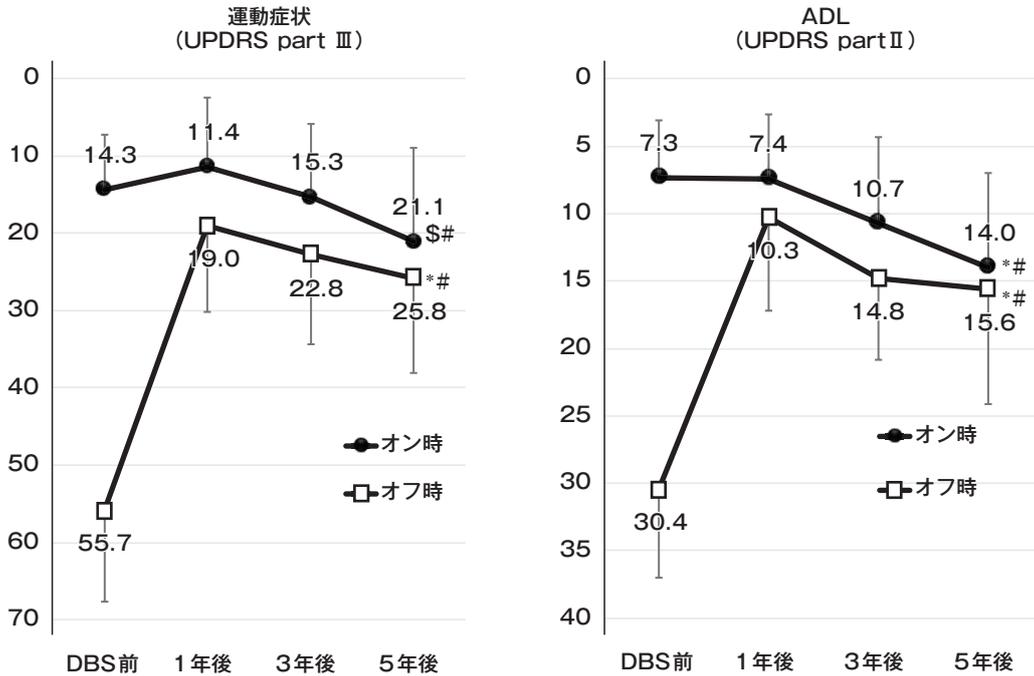


図3 49例についてSTN-DBS後5年間の経過を検討した研究よりデータをグラフ化

オン時のUPDRS part IIIとpart IIはDBS1年後も術前とほぼ変わらず、その後はPDの進行に伴って緩除に悪化した。オン時のUPDRS part IIIとpart IIはDBS1年後に顕著に改善し、その後はPDの進行に伴って緩除に悪化した。DBS前と比較して顕著な改善を保っていた。

\$p=0.003 (DBS前と比較), *p<0.001 (DBS前と比較), #p<0.001 (DBS1年後と比較)

(文献10より引用改変)

DBSはオン時の運動症状は変えずにオフを改善し、その効果は5年以上にわたって持続することがわかる。DBSを施行した患者を「DBSの適応はある」と判断されたものの、希望撤回などの病態と無関係な理由で施行しなかった患者と比較した研究¹¹⁾では、6年後のオン時のUPDRS part II、オン時とオフ時のUPDRS part IIIはDBS施行群と非施行群に有意差なく、オフ時のUPDRS part IIとUPDRS IV、ジスキネジアの時間と程度、オフ時間がDBS施行群で有意に良好であった。

さらに長期の経過としては10年後の報告¹²⁾があり、追跡し得た症例は術前と比べて10年後もオフ時の運動症状は良好に保たれている。DBS後10年経過した症例を治療状態にブラインドで評価したところ、薬剤の効果よりもDBS刺激の効果がより多くの症状に対して有効であった。フォロー中のUPDRS part IIIも刺激あり/薬剤オフでのスコアは術前よりも低くとどまっているの

に対して、刺激なし/薬剤オンでのスコアがDBS1年後、5年後、10年後と次第に悪化していた。10年後の罹病期間が平均約23年であることより、DBSの効果そのものは長期にわたって持続的である一方、進行期の薬剤不応性症状が次第に顕在化していると考えられる。ひとたびDBSを導入すると、その後も病態は進行するものの、運動合併症に対する効果は持続し、術前の顕著なウェアリング・オフやジスキネジアは再発しづらと考えられる。薬剤治療と薬剤にDBSを併用した患者において、生存を比較した研究では有意差を認めないという報告¹³⁾とDBS併用群の方が、有意に生存率が高いとする報告¹⁴⁾がある。DBSの運動合併症に対する効果が長期にわたって継続され臥床状態に陥る時期が先延ばしされることによって2次的に生存期間の延長がもたらされていることが推測される。

IV. DBS のリスク

DBS の主要なリスクは手術合併症と刺激合併症に大別され、臨床的に問題となるのは後者である。そのうち最も問題となるのは、DBS に伴う認知機能への悪影響である。機序としては電極挿入の影響、大脳皮質基底核神経回路の認知機能関連領域への刺激の波及、薬剤減量の影響などの複合的要因が考えられている。DBS 後には抑うつや不安、非運動症状の日内変動は改善¹⁵⁾するが、言語流暢性や遂行機能の低下が見られる¹⁶⁾。薬剤治療とDBS 併用療法とのランダム化比較試験でも、DBS 群において遂行機能や前頭葉認知機能の低下が見られ、高齢や体幹症状と関連していた。DBS 後のQOL の変化は術前の認知機能、抑うつ、言語機能と関連があり、これらが低い場合には十分な改善が得られない^{15, 17)}。認知、精神機能に十分な予備能があることが、DBS 後の長期予後を良好に保つために重要である。ADL に支障がなくても潜在的な認知機能障害があると術後に顕在化する恐れが高く、抑うつや不安は術後の精神症状発現リスクとなるため、運動症状が改善したとしても患者と介護者の満足度を低下させることになる¹⁸⁾。脳血流単一光子放射型コンピュータ断層撮影(SPECT)や脳波検査で局所的な大脳機能異常の有無をスクリーニングしておくことは、術前評価として必須である。顕著な嗅覚障害は近い将来の認知機能障害のリスクであり¹⁹⁾、匂い識別覚検査もDBS の適応を検討する上で有用と考えられる。

V. DBS の適応検討の実際

DBS の適応検討に当たっては、①臨床的にPD と診断され、他のパーキンソニズムの原因となる疾患が否定でき、②L-dopa による運動症状改善が十分に期待でき、③リスクが十分低いことを確認する必要がある。このうち、②の運動症状改善効果は日常治療下での症状変動の客観的評価だけでなく、L-dopa test によって潜在的な治療の余地も含めて客観的な評価が必要になる。また、患者の主要な問題点がL-dopa 投与により短時間で

もよいので十分改善し得るものであることの確認が必要である。症状変動全般が改善しても患者の主訴が改善しないようであれば、アンメットニーズとなるためである。

③のリスク評価が最も重要であり、多岐にわたる検討が必要である。脳血流シンチグラフィや脳波による生理学的な検討はもちろんのこと、詳細な神経心理学的評価を行って潜在的な認知機能障害の存在を推定する。精神症状の把握はリスク評価だけでなく、DBS 後のフォローアップの点からも重要である。衝動制御障害はリスクでもある一方でDBS によって薬剤を減量することで改善もできる²⁰⁾が、患者によって自発的に訴えられることは稀である。スクリーニングとしてQuestionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)日本語版は有用であるが、衝動制御障害の疑いがある場合にはその詳細の把握のために注意深い問診が必要である。DBS に際して全くリスクのない症例は皆無であり、周術期管理と術後フォローアップ、精神合併症が生じた際の速やかな対処のために本人・家族の意思や協力体制も確認が必要である。筆者の施設ではこれらを網羅的に確認するためにDBS のためのチェックリストを用いており、A～D の適合度で判定を行っている。この適合度はあくまで目安であり、実際にはDであってもDBS を導入する方が望ましいと判断される場合もあり、BやCであっても導入しない方がよいと考えられる症例も存在する。類似の評価方法はDBS 施行施設によって多少異なっているものの、本質的には同一の概念に基づいて行われている。

これらの評価方法は、思い込みを排して医療者が客観的な判断を行って患者と家族により具体的な説明を行い、冷静に考えてもらうためのツールである。適合度と症例固有の病態を踏まえてターゲットの選択ならびに推奨度を検討してDBS を導入した場合の予想される術後の状態を具体的に説明し、最終的な希望を患者と家族から聴取する。

おわりに

臨床医としては、薬剤で治療できない症状をほ

かの手段で改善したいのが本当のところである。しかしながら、現状では PD における薬剤不応性の症状を DBS で改善させることはできない。また、PD と類似した非典型的パーキンソン症候群に対しては、DBS は効果がない。これらの問題点は今後の課題である。一方、本稿では割愛したが機器の進歩によって脳内の β バンドを検出して刺激強度を調整することも可能となっており、より効果的でリスクの少ない DBS が普及しつつある。他方で、オフ時の運動障害の薬剤コントロールが難しくなり DBS を考えたいところではあるが、時に進行とともに認知予備能が不十分でリスクが高くなってしまう場合もある。最終的に DBS を選択するかどうかは患者と患者家族の意思次第である。十分有用性があるうちに検討できるよう、若くして PD を発症した多くの患者へ正しい情報が届くように願って知識の普及に努めている。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Karas PJ, et al : Deep brain stimulation : a mechanistic and clinical update. *Neurosurg Focus* 2013 ; 35 : E1.
- 2) 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) Charles PD, et al : Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002 ; 59 : 932-934.
- 4) Rusmann H, et al : Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 2004 ; 63 : 1952-1954.
- 5) Follett KA, et al : Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2077-2091.
- 6) Odekerken VJ, et al : Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study) : a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2013 ; 12 : 37-44.
- 7) Kempster PA, et al : Relationships between age and late progression of Parkinson's disease : a clinico-pathological study. *Brain* 2010 ; 133 : 1755-1762.
- 8) Kempster PA, et al : Patterns of levodopa response in Parkinson's disease : a clinico-pathological study. *Brain* 2007 ; 130 : 2123-2128.
- 9) Schuepbach WM, et al : Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 610-622.
- 10) Krack P, et al : Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1925-1934.
- 11) Merola A, et al : Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease : a different long-term outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 ; 85 : 552-559.
- 12) Castrioto A, et al : Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease : a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2011 ; 68 : 1550-1556.
- 13) Lilleeng B, et al : Progression and survival in Parkinson's disease with subthalamic nucleus stimulation. *Acta Neurol Scand* 2014 ; 130 : 292-298.
- 14) Ngoga D, et al : Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 ; 85 : 17-22.
- 15) Witt K, et al : Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease : a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 605-614.
- 16) Fasano A, et al : Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010 ; 133 : 2664-2676.
- 17) Floden D, et al : Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 2014 ; 83 : 1627-1633.
- 18) Lewis CJ, et al : Parkinson's disease patients with subthalamic stimulation and carers judge quality of life differently. *Parkinsonism Relat Disord* 2014 ; 20 : 514-519.
- 19) Baba T, et al : Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease : a 3 year longitudinal study. *Brain* 2012 ; 135 : 161-169.
- 20) Amami P, et al : Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation : *de novo* cases and 3-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86 : 562-564.