

Pallidotomy 後のパーキンソン病患者中脳 MR 画像の定量的検討

分担研究者：加藤丈夫 山形大学医学部第三内科

Parkinson 病患者における後腹側淡蒼球凝固術(PVP)後の大脳脚を観察し、術後慢性期において術側の中脳の萎縮を認めた。術前及び術後 MRI を用いて経時的に両側の大脳脚を計測した結果、術後 1 年以内および 1～2 年では萎縮は明らかではなく、術後 2 年以上の慢性期において術側の大脳脚の萎縮が認められた。この萎縮は PVP に伴う transsynaptic degeneration が関与している可能性がある。

安達真人 山形大学医学部放射線科

A. 研究目的

凝固術後の MRI を長期にわたって観察した結果、慢性期中脳の変化を認めた。本研究の目的はこの中脳の形態的变化を定量的に評価することである。

B. 方法

対象；術後 MRI にて長期観察がなされた一側の後腹側淡蒼球凝固術が施行されたパーキンソン病患者 17 例（男性 7 例、女性 10 例）。得られた MRI の内訳は術前が 11 例、術後 1 年以内（平均 4.8 ヶ月）が 12 例、術後 1～2 年（平均 18.8 ヶ月）が 4 例、術後 2 年以上（平均 41.9 ヶ月）が 8 例。T2 強調像に着目し、大脳脚の内側縁の中点における大脳脚の幅をモニター上で計測した。本研究において倫理上の問題はないと判断した。

C. 研究結果

術前 MRI における右側の大脳脚幅 (n=11) の平均は 14.0 ± 1.5 mm, 左側 (n=11) は 14.1 ± 1.1 mm で両者の間に有意差は認めなかった ($p=0.863$) (Figs. 1 & 2a)。術後 MRI では、1 年以内では凝固術側 (n=12) の平均は 13.6 ± 1.4 mm、非凝固術側 (n=12) 13.8 ± 1.4 mm で両者の間に有意差は認めなかった ($p=0.777$) (Fig. 1)。1～2 年でも凝固術側 (n=4) の平均は 12.7 ± 2.1 mm、非凝固術側 (n=4) 13.4 ± 1.8 mm で両者の間に有意差は認めなかった ($p=0.626$) (Fig. 1)。術後 2 年以上では、凝固術側 (n=8) の平均は 12.6 ± 1.6 mm、非凝固術側 (n=8) 14.3 ± 1.4 mm で明らかな有意差を持って凝固側の縮小傾向が認められた ($p=0.038$) (Figs. 1 & 2b)。

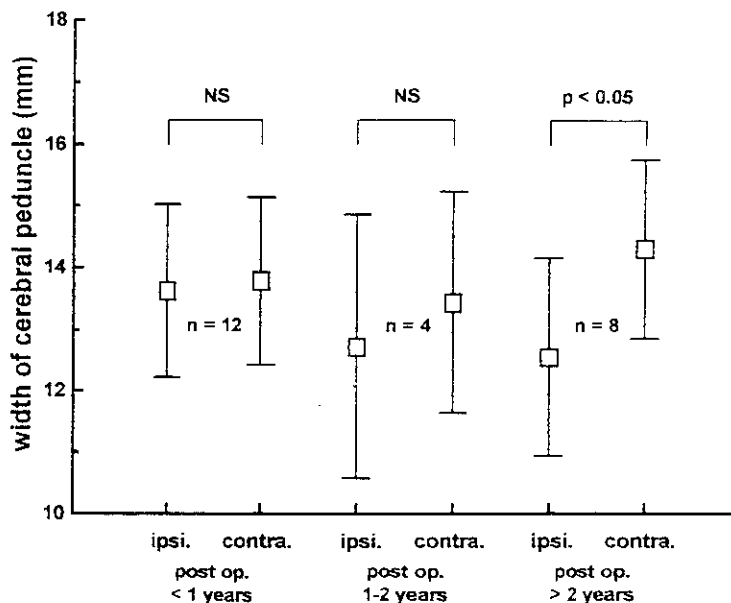


Fig. 1 Comparisons in the width of the cerebral peduncle between ipsilateral and contralateral sides in follow-up MR images.

a



b

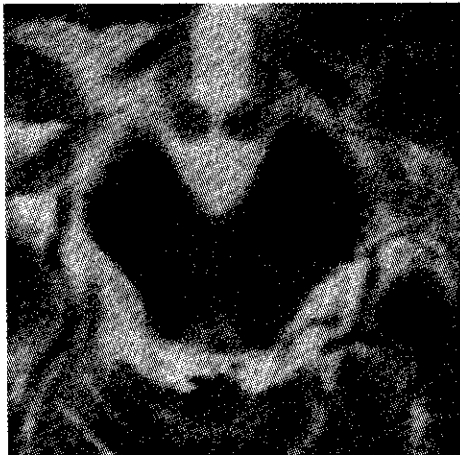


Fig. 2

a: 71-year-old man with Parkinson's disease (Hoehn and Yahr scale, 3). On a T2-weighted preoperative image, no atrophy of the cerebral peduncle is seen.

b: On a T2-weighted image 46 months after right PVP, the right cerebral peduncle is reduced in size. There are no abnormal signal changes in the midbrain

D. 考察

中脳の萎縮、特に大脳脚の萎縮は投射線維(皮質脊髓路、皮質橋路など)の障害による wallerian degeneration が知られている。しかし、脳幹部 wallerian degeneration では、脳出血・梗塞発症後 10 週を過ぎると T2 強調像で投射路が高信号になることが報告されており¹⁾、本研究の症例ではこのような異常高信号は指摘できなかった。一方、被殻梗塞では抑制性線維である線条体黒質線維の障害により黒質の過剰興奮がおこり黒質網様部の萎縮が報告されている²⁾。後腹側淡蒼球凝固術においても線条体黒質線維が障害をうけている可能性があり、術後慢性期の大脳脚の萎縮は transsynaptic degeneration を反映している可能性がある。

E. 結論

後腹側淡蒼球凝固術後 MRI による長期観察の結果、2 年以上の症例では同側の大脳脚の萎縮が生じていると考えられた。

文献

- 1) Inoue Y, Matumura Y, Fukuda T, Nemoto Y. MR imaging of wallerian degeneration in the brain stem, temporal relationship. AJNR Am J Neuroradiol 1990;11:897-902.
- 2) Tamura A, Kirino T, Sano K, Takagi K, Oka H. Atrophy of the ipsilateral substantia nigra following middle cerebral artery occlusion in the rat. Brain Research 1990; 510;154-157.

パーキンソン病に対する視床下核一側刺激の限界

分担研究者 島 史雄 九州大学大学院医学系研究科脳神経病研究施設臨床神経生理助教授
飛松省三 九州大学大学院医学系研究科脳神経病研究施設臨床神経生理教授

研究要旨：パーキンソン病患者95例に対して視床下核（STN）手術を行ったが、そのうち21例に一側電気刺激を行った。術後6-19ヶ月観察した18例のうち、著効例は2例（11%）に過ぎなかった。本研究は、両側刺激群、対側の淡蒼球またはSTN凝固術併用群を含む研究のうち、STN一側刺激群の結果のみを記載した。

A. 研究目的

パーキンソン病（PD）に対する定位脳手術のうち、視床下核（STN）が、現在、もっとも重要な標的構造である。通常、両側性に脳深部刺激（Deep Brain Stimulation, DBS）が行われるが、煩雑性、感染率の増加、経済的負担から両側刺激は適応に限界がある。われわれは2年半前から一側刺激と対側の淡蒼球またはSTNに凝固術を併用してきた。本研究では、一側STN刺激に止めた症例の結果のみ報告する。

B. 研究方法

95例のSTN手術のうち、一側DBSは21例であるが、そのうち、術後比較的長期（6-19ヶ月）に経過観察した18例を検索の対象とした。各症例とも寡動を主徴とした難治例でHoehn-Yahr 3-4期の症例である。

レクセル式定位脳手術装置を用い、CT-MRI誘導法により手術部位の解剖学的同定を行った。さらに微小電極法を用いてSTNを生理学的に同定し深部電極（メドトロニック社製）の植え込みを行った（図）。3-4日後、前胸部皮下に刺激信号の発生装置（Xtrel system）を植え込み、側頭部頭皮下で深部電極と接続した。刺激側は、症状がより顕著な側の対側、症状が対象的な場合は非優位半球側とした。慢性刺激（150-180Hz, 60microsec, 2.5-3.5 Am）を行い、その効果は、神経内科医により、統一PD評価値、Hoehn-Yahr重症度、Schwab ADL重症度、定量的上下肢機能（pegboard test, 椅子からの立ち上がり時間、360度回転時間、10m歩行および走行時間、5m後方歩行時間、姿勢反射）、高次神経機能について経時的に判定した。

C. 研究結果

電極の挿入後、対側肢の固縮、振戦、および寡動、すくみ足歩行が軽減し、この電極挿入効果は1-2週間持続したが、その後再燃した。この頃から、電気刺激効果が明らかになり、対側肢の固縮と振戦、寡動、歩行障害が改善された。しかし、一側刺激だけでは、通常、2-3ヶ月で刺激効果は減衰し、長期間著効が持続した例は2例（11%）に過ぎなかった。STN刺激は、一般に上肢の高度な振戦には効果が少ないが、比較的広く分布する振戦は軽減することが多かった。また、ジスキネジアは刺激することで発現ないし増悪することは少なく、術後、レボドパ量を減少できた症例では二次的にジスキネジアは減少した。

D. 考察

STNは淡蒼球外節からGABA作動性の抑制線維を受け、淡蒼球内節や黒質網様帯などの大脳基底核出力構造にグルタミン作動性の促進線維を投射し、いわゆる大脳基底核内の間接路を形成している。PDでは淡蒼球内節や黒質網様帯などとともに、STNは過剰な活動を示し、前者の異常興奮の一因として重視されている。

高頻度電気刺激は、脳深部では破壊的に作用すると考えられているが、われわれの経験でもSTN刺激は凝固手術とほぼ同様の効果がみられた。高頻度電気刺激が、なぜ破壊的效果を示すかという疑問には、まだ実証的な回答はない。高頻度刺激による脱分極ブロックは短期間で慣れ現象が起こるため可能性は少ない。適正刺激パルスは高頻度（150-180Hz）で、幅（60 microsec）が極めて狭く、細胞体よりも軸策刺激の可能性が考えられる。前述のようにSTNは淡蒼球外節からGABA作動性抑制線維を受けるが、その終末部の刺激によりグルタミン作動性促進細胞の働きが抑制されるとの機序が

考えられる。さらに最近では、電気刺激により淡蒼球細胞の群化放電が増加するため、この部の情報伝達を遮断する効果ではないかというパターン説も報告されている。

STNの手術効果は、淡蒼球のそれより効果的でより永続するとされているが、これは淡蒼球手術は内節後腹側部に限局しているのに対し、STNは淡蒼球だけではなく黒質網様帯にも広く線維を投射しているためと考えられる。

長期的な観察では、一側STN刺激例は有効例が少なかった。対側淡蒼球凝固術の既往がある症例や、新たに対側の淡蒼球またはSTN凝固術を併用した症例では、長期的にも有効例が多くみられた。通常、STN刺激は、両側性に行われることが多く、本構造の機能は左右依存性が強いと考えられる。対側手術は、必ずしもSTN手術である必要はなく、淡蒼球手術でもよい。われわれはジスキネジアがみられる症例では一側淡蒼球凝固術と対側のSTN刺激を併用している。また、ジスキネジアがみられないものは対側STNの部分凝固術と併用している。これらの両側手術例については次回報告する。われわれのシリーズではSTNの両側刺激例は少ないが、Itrel IIシステムが使用できる環境が整えば実施したいと考えている。

DBSは、低侵襲で可逆性、可変性に富み、破壊手術と比較して手術効果の持続性に富む印象がある。従って、原則的には破壊手術に先行して適応するのが望ましい。しかし、他方、破壊手術と比較して一般に効果がやや弱く、感染率、経済性に問題がある。個々の症例に合わせて手術法を選択する必要がある。

E. 結論

STNは一側刺激では著効例が得難く、通常、対側に凝固術または電気刺激が必要になると思われる。その際、手術部位はジスキネジアの有無により淡蒼球内節またはSTNが選択される。

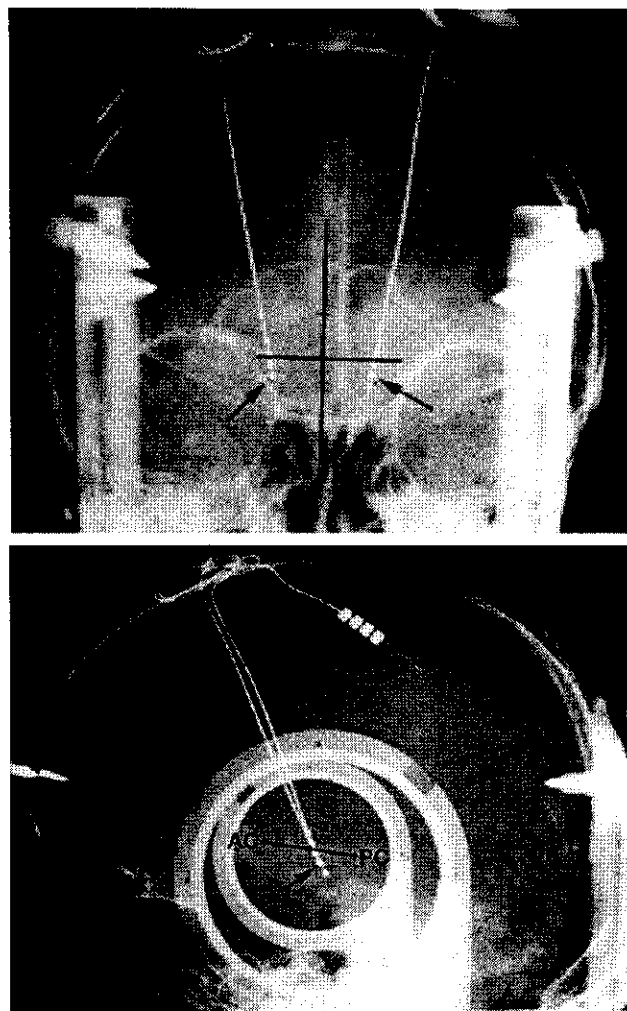
F. 研究発表

1. 論文発表

島史雄：不随運動に対する脳深部刺激療法の特徴と限界。臨床脳波 41: 155-158, 1999

2. 学会発表

島史雄、飛松省三、石堂克哉：パーキンソン病に対する視床下刺激の限界。厚生省重点研究班会議、市川市、1999年12月16日



図。両側視床下核に刺激電極を挿入した術中レントゲン写真(上：前後、下：左右)。矢印は刺激点を示す。AC: anterior commissure, PC: posterior commissure.

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

（分担）研究報告書

パーキンソン病に対する視床下核刺激の効果に関する研究

（分担）研究者 片山容一 日本大学医学部脳神経外科学講座 教授

山本隆充、深谷 親、水谷智彦*、小川克彦*

日本大学医学部脳神経外科学講座

日本大学医学部神経学講座*

STN刺激はoff-periodに認められるlevodopaの作用低下を補うことができ、症状の変動を減少させることから患者の運動面での日常生活を改善することができる。またon-periodであってもlevodopaの投与量が制限される症例ではこれを補い、症状を改善することができる。しかし、大量のlevodopa投与に対しても反応しなくなった症例では、十分な効果は期待できない。

A. 研究目的

進行したパーキンソン病では運動機能の変動が激しく、on-periodには運動機能は比較的保たれ、dopa-induced dyskinesia (DID) が認められることもあるが、off-periodでは運動機能が著しく低下する。このような運動機能の変動を抑制することはこれまでの薬物療法では困難であった。そこで、それぞれの症例に最適の薬物療法を続けた状態で、視床下核刺激が日常の運動機能に及ぼす効果を二重盲検評価で検討した。

B. 研究方法

今回の二重盲検評価の説明を十分に行ない、患者ならびに家族の承諾が得られたのは11例で、Hoehn and Yahr ステージはoff-periodでIII-V、on-periodでII-IVであった。

手術法は、これまでに報告した方法と同様であり、MRI、脳室造影、タングステン微小電極を用いた単一神経活動記録ならびに刺激の効果から視床下核を同定した。前頭部からの電極の刺入角度はAC-PC lineに対して50-60度であった。微小電極の刺入路に沿って刺激を行ない、振戦、固縮に対する効果ならびに副作用の出現する刺激強度を調べた。メドトロニック社製脳深部刺激電極を用い、4極ある刺激点の中で最先端の刺激部位を視床下核の腹側に留置したが、それぞれの刺激点は1.5mmの長さであり、連続的に1.5mm間隔で配列している。両側刺激が8例、左側のみの刺激が3例であった。また片側のみの刺激を行なった症例は固縮が片側に強い症例で、反対側の刺激を行なっている。刺激電極の

留置部位は術中の電気生理学的データならびに術後のMRIによって判定した。また7日間のテスト刺激後に慢性植え込みを行なった。刺激は全例で双極刺激を用いて日常の運動機能を改善する最適の刺激条件を選択するとともに、術後のフォローアップ期間中に可能な範囲でエルドーパの減量を行なった。

評価法にはHoehn and Yahr Stage, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Schwab and England Scale, Hamilton Depression Scale, Mini-mental State Examinationならびに各種のtimed testを含み、on-periodとoff-periodの差については運動機能を表すUPDRS (Part III) を比較した。日中の最高と最低のスコアをon-period scoreならびにoff-period scoreとしたが、早朝の起床時の状態は評価に含めなかった。また患者には症状の変化についての患者日記を記入してもらい、30分毎のon-periodならびにoff-periodの変化についても検討した。Hoehn-Yahr stageのIVまたはVをoff-periodとして、患者の覚醒時間中に占めるoff-periodの割合を比較した。抗パーキンソン病薬の投与量はtotal levodopa equivalent dose (the regular dose of levodopa + carbidopa + 0.75 × the dose of controlled release levodopa + 10 × the dose of bromocriptine + 100 × the dose of pergolide) で表した。データはmean ± S.D.とし、統計学的な検討にはWilcoxon signed rank testを用いた。またparametric dataにはpaired t testを用い、p-valueが0.05以下のものを有為の変化とした。

C. 結果

levodopa equivalent dose は術前が 0-990 (438.0±345.3) mg/day、二重盲検評価時には 0-875 (396.4±293.5) mg/day で、統計学的に有為の差は認められなかった。しかし、今回の11例中6例は術前の投与量が 0-400 mg/day であり、これらの症例ではエルドーパの投与によって嘔気、嘔吐、起立性低血圧、精神症状などのために投与量もともと制限されていたので、術後の投与量は減少していない。しかし、500-990 mg/day と比較的投与量の多い他の5例中3例では、115-200 mg/day の減量が行なわれている。刺激条件は、刺激強度が1.0-2.5 V、刺激頻度が120-150 Hz、刺激幅が0.1-0.2 ms であった。

二重盲検評価では、total motor score (Part III; 0-108点) は刺激によって off-period (31.5 ± 10.1 vs. 22.3 ± 10.8; -29%; p<0.004) のみならず on-period (24.5 ± 9.8 vs. 18.2 ± 11.4; -26%; p<0.005) も統計学的に有為な減少を認めた。このような運動機能の改善は、エルドーパの小量投与を行っていた6例に著明に認められ、off-period で (28.2 ± 10.7 vs. 15.7 ± 6.9; -44%; p<0.03)、on-period で (20.7 ± 9.4 vs. 13.5 ± 10.6; -35%; p<0.05) であった。一方、比較的多量のエルドーパを投与していた5例では、off-period で (35.4 ± 10.1 vs. 30.2 ± 10.8; -15%; p<0.05)、on-period で (29.0 ± 10.4 vs. 23.8 ± 12.0; -18%; p<0.05) であった。刺激中の on-period と off-period の運動機能の比較では有為の差を認めなかった (7.0 ± 4.8 vs. 5.4 ± 4.0; -23%; NS) が、off-period の割合は減少した (43.2 ± 38.9% vs. 28.8 ± 45.9%; -33%; p<0.01)。刺激を行っても Hoehn-Yahr state IV 以上に改善しなかった症例が3例存在した。この3例を除くと off-period の割合は著しく減少した (21.9 ± 16.0% vs. 2.1 ± 3.8%; -90%; p<0.005)。

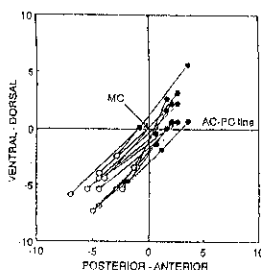


Fig-1 Schematic illustration (sagittal plane, lateral 8-14 mm) of the stereotactic co-ordinates of contacts used for bipolar stimulation

術前に比較的多量のエルドーパ (800-900mg/day) を投与していた3例では2-3点 (Part IV の item 33; 0-4点) と評価される DID が on-period に認められた。術後の評価時には 600-875 mg/day に減少し、非刺激時には DID のスコアが 0-1点に減少したが、刺激時のスコアは術前と変わらなかった。ほとんどの症例が最も深部の刺激点0を陰極とし、対側の刺激点3を陽極とする刺激を選択したが、刺激点1を陽極として刺激点3を陰極とした症例ならびに刺激点0を陰極として刺激点1を陽極とした症例がそれぞれ1例存在した。これらの陰極として選択した刺激点の位置は、AC-PC line の中点から 2-7 mm 腹側、1-7 mm 後方、8-14 mm 外側で、視床下核の位置に一致していた (Fig-1)。

D. 考察と結論

STN刺激療法は off-period のエルドーパの減弱した効果を補うことができるので、運動機能の変動を減少させることによって患者の日常生活を改善することができる。また on-period でもエルドーパの効果を部分的に補うことができるので、エルドーパの投与量が減ることによって DID を抑制する。副作用のためにエルドーパの投与量が制限されている症例では、刺激によって十分な日常の運動機能の改善が認められる。しかし、エルドーパの大量投与によっても効果を認めなくなった例では、刺激を行っても日常の運動機能の改善を得ることはむずかしい。

E. 研究発表

1. 論文発表

片山容一、小林一太、笠井正彦、大島秀規、深谷親、山本隆充：パーキンソン病に対する視床下核刺激療法。機能的脳神経外科 38 : 22-23, 1999

Katayama Y, Kasai M, Ohshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Mizutani T: Double blind evaluation of the effects of pallidal and subthalamic nucleus stimulation on daytime activity in advanced Parkinson's disease.. Parkinsonism & Related Disorders (in press)

2. 学会発表

片山容一、小林一太、笠井正彦、大島秀規、深谷親、山本隆充：パーキンソン病に対する慢性視床下核刺激療法。シンポジウム<パーキンソン病の治療>、第38回日本定位・機能神経外科学会 (東京) 1999年10月

F. 知的所有権の取得：なし

視床下核手術後の高次脳機能に関する研究

(分担)研究者 横山徹夫 浜松医科大学脳神経外科助教授

研究要旨：パーキンソン病視床下核慢性刺激治療のための視床下核手術が及ぼす高次脳機能への影響を明らかにするため11症例において検討した。全症例においては、高次脳機能検査各評価スケール・スコアは手術前の値に比して術後（6ヶ月以上）は統計上の優位の差は見られなかった。しかし、術後一過性精神症状（混乱、幻覚）を呈した3例（27.2%）、うち2例は術中記録電極に沿う前頭葉皮質下に脳浮腫を合併、では各評価スケール・スコアの低値が認められた。これら症例では術中の視床下核同定のための神経活動記録が6～9回によっており、記録電極による前頭葉皮質下の障害が精神症状の出現のみならず高次脳機能低下に深く関与していることが示唆された。

A. 研究目的

進行性パーキンソン病患者における視床下核慢性刺激電極設置のための手術後に精神症状（混乱、幻覚）が約30～40%の頻度で発生し¹⁾、視床下核手術に伴う極めて特異な症状である。本研究では、視床下核手術がおよぼす高次脳機能への影響および精神症状との関連を明らかにするものである。

B. 研究方法

対象は、視床下核刺激手術を施行した11例（男性3例、女性8例、平均年齢 64.4 ± 8.8 歳）、右側刺激5例そして両側刺激6例である。右側刺激例のうち3例は以前に左側に淡蒼球手術を受けていた症例であった。手術前後のADLと運動機能評価はUPDRSにて行い、そして高次脳機能検査各評価スケールは、見当識、5単語即時想起、5単語5分後再生、動物名想起、7シリーズ、類似問題、数唱問題、数唱学習、仮名ひろい（無意味つづり）、仮名ひろい（物語）、そしてMini Mental State test (MMS) よりなり、手術前（一ヶ月）と術後6ヶ月以上（平均 8.2 ± 1.2 ヶ月）

の各スコアを比較検討した。

視床下核刺激治療は、浜松医科大学倫理委員会の承認のもとに、手術前に患者および家族よりインフォームド・コンセントを得て施行された。

C. 研究結果

全症例における手術後のUPDRSの各サブスケール・スコアは術前に比し優意な改善（Wilcoxon test, $p < 0.01$ ）が認められ、レボドパー一日必要量は手術前 550.0 ± 92.1 mgより 400.0 ± 126.4 mgと統計上優意（Student t-test, $p < 0.01$ ）に減量することができた。高次脳機能評価スケールにおいては、記憶に関係する5単語即時想起、5単語5分後再生が60%から75%の症例において不変あるいは改善がみられ各平均スコアの増加が認められた。その他のスケールでは、33.3%から66.6%の症例に低下がみられ各スコアの平均は低下した。これらは、側頭葉機能に関係する即時想起、短期間記憶機能の改善がそして前頭葉機能としてのword fluencyおよびworking memoryの低下が見られる傾向を示したが、各スコアの手術前後の統計

比較では優位の差はなかった。全症例中の3例(27.2%)に術後に精神症状がみられ、そのうちの2例は術後MRIにて電極に沿う前頭葉を中心とした皮質下に脳浮腫が認められた。これら症例では、即時想起、短期間記憶機能を除く全てのスコアの高度な低下がみられ、術中の神経活動記録は6~9回と他の症例の記録回数(4.5±1.4回)に比し頻回に及んでいた。

D. 考察

視床下核手術がおよぼす高次脳機能への影響に関しては Grenoble group より唯一報告されているが、手術に伴う高次脳機能への全般的な影響は無いとされている²⁾。われわれの今回の検討では、高次脳機能への全般的には影響が無いという点では一致するが、3例の精神症状を呈した症例では高度の機能低下が見られ、視床下核手術は潜在的に高次脳機能障害を来す危険性を有していることが示唆された。手術後の精神症状は、他の手術(視床および淡蒼球手術)では極めて稀であり、視床下核手術に伴う特異な合併症であるが、これは、視床下核が視床より下方にそして淡蒼球よりは内側に位置している解剖学的な差が原因として考えられる。精神症状および脳浮腫の合併が頻回の神経活動記録を行った患者に見られていることより、これら合併症は前頭葉の内側下方深部に向う電極による皮質下損傷によるものと考えられる。

視床下核手術に伴う高次脳機能低下は、前頭葉皮質下あるいは視床下核の連合野³⁾の障害が考えられるが、むしろ前者の関与の方が大きいと考えられる。これは、われわれの症例のように前頭葉皮質下に脳浮腫を合併した症例により高次脳機能低下が著

しいこと、そして視床下核あるいは淡蒼球を問わず最も顕著な障害は word fluency であることによる^{4,5)}。視床下核手術においては、精神症状および高次脳機能低下の合併症を防ぐために神経活動記録のための電極による脳穿刺回数は少なくとも4~5回以下に留めるべきと考えられる。

E. 結論

視床下核刺激は、進行性パーキンソン病患者に優れた臨床効果をもたらすが、視床下核への手術侵襲は潜在的に高次脳機能低下をもたらす危険性を有しており、これを防ぐためには術中の記録電極による脳穿刺回数は4~5回以下に留めることが肝要である。

F. 参考文献

1. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New Eng J Med* 1998; 339: 1105-1111
2. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: A consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999; 46: 217-223.
3. Levy R, Hazrati LN, Herrero MT, et al. Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and parkinsonian states. *Neurosci* 1997; 76: 335-343
4. Trrepanier L, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang E. Neuropsychological consequences of posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51:207-215.
5. Yokoyama T, Imamura Y, Sugiyama K, et al. Prefrontal dysfunctions following unilateral posteroventral pallidotomy. *J Neurosurg* 1999; 90: 1005-1010

研究者 長谷川一子，楠 淳一，坂井文彦（北里大学東病院 神経内科）
福山嘉綱，植松美帆，北島正人（北里大学東病院 総合相談部）

パーキンソン病の定位脳手術後の心理学的検討（1）

研究要旨 視床手術（Vim thalamotomy: Vim-Th）を行い、術後 6 ヶ月以上経過した 2 症例について術前後の知的機能および情動的側面から検討した。WAIS-R では、2 症例ともに長期予後では初回術前に比較して緩徐な IQ の低下傾向を示した。MMPI では、術後 2 週では、抑うつ傾向の低下が認められたが、長期予後では、術前を上回る抑うつ、心気傾向、不安・緊張、社会的引きこもり傾向がみられた。低位脳手術が知的機能・情動機能に何らかの影響を与えているのかなどについて長期予後の検討が必要である。

A. 研究目的

パーキンソン病の運動症状および A DL の改善を意図した定位脳手術が行われるようになり、これらが改善したとの報告もみられるようになっていくが、高次脳機能への影響に対する評価は術式（posterovental pallidotomy: PVP, Vim thalamotomy: Vim-Th）の相違によって異なっている。

また評価時期も異なっていることが多いようである。今回、我々は視床手術（Vim thalamotomy: Vim-Th）を行い、術後 6 ヶ月以上経過した 2 症例について術前後の知的機能および情動的側面から、視床手術の長期予後について検討する。

B. 研究方法

症例は視床手術による定位脳手術を施行した男性 2 例（症例 1: 68 歳、R-Vim-Th、症例 2: 61 歳、L-Vim-Th）である。知的機能の評価は、Wechsler adult intelligence scale-revised

（WAIS-R）、情動的側面の評価は Minnesota multiphasic personality inventory (MMPI) を用いた。

症例 1 の評価時期：平成 10 年 9 月手術施行。評価は、術前 1 週間 ②術後 2 週 ③術後 1 年である。

症例 2 の評価時期：平成 10 年 11 月および平成 11 年 2 月の 2 回手術施行。評価は、①初回術前 1 週間 ②術後 2 週 ③ 2 回目術前 1 週間 ④ 2 回目術後 6 ヶ月である。

なお、術前に本研究の意義・目的および研究方法（術前後の検査内容、再施行について）説明し、同意を求めた。

C. 研究結果

1 知能検査（表 1）

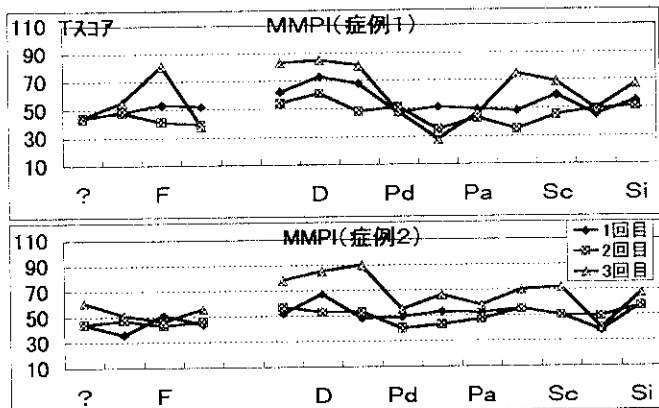
症例 1: ①初回術前: T I Q 119 ②術後: T I Q 125 ③術後 1 年: T I Q 110 であり、術後 2 週目では変化がみられなかったが、1 年後では全体的な機能低下がみられた。下位検査で変動がみられたのは、算数問題であり、術前に比較し評価点で 4、また配列・積木・組合せで 3 の低下がみられた。

症例 2: ①初回術前: T I Q 105 ②初回術後: T I Q 99 ③ 2 回目術前: T I Q 86 (④ 2 回目 6 ヶ月後: T I Q 96 であり、2 回目術後 6 ヶ月で 2 回目術前より回復を示すが、初回術前に比較すると低下傾向を示している。初回術前と 2 回目術後 6 ヶ月の比較では下位検査で最も大きな変動がみられたのは積木で、評価点で 6、類似では 5 の低下がみられた。

2 MMP I (図 1)

症例 1: ①初回術前: H s 62、D 73、H y 81 の 3 尺度で高値を示したが、他の臨床尺度は T スコア 40-60 の範囲内にある。②術後: D 61 でやや高く、M f 35、P t 35 でやや低い得点を示した以外は T スコアで 40-60 の範囲内にある。③術後 1 年: H s 82、D 85、H y 81、P t 75、S c 69 と高値を示し、M f では 28 と低値を示した。極端な変化を示したのは無応答で、術前後で 0 であったのが、1 年後では 97 と増大した。症例 2: ①初回術前: T スコアで D が 68 と高値を示したが、他の臨床尺度は T スコア 40-60 の範囲にある。②初回術後: 全ての

図 1



WAIS-RによるIQ				
		全検査IQ	言語性IQ	動作性IQ
症例1	1回目(術前)	119	125	111
	2回目(術後2W)	125	129	117
	3回目(術後1Y)	110	117	100
症例2	1回目(術前)	105	105	104
	2回目(術後2W)	99	102	93
	3回目(2回目術前)	86	87	84
	4回目(2回目術後)	96	95	97

表 1

尺度がTスコア 40-50 の範囲にあり、D尺度の低下が大きい。③2回目術後6ヶ月：Hs78、D85、Hy90、Pt70、Sc72の尺度でTスコアの上昇が目立った。

D. 考察

WAIS-Rによる知的機能の評価では、症例1は術後2週に、TIQ119(VIQ125, PIQ111)からTIQ125(VIQ129, PIQ117)に上昇を示し、症例2では、TIQ105(VIQ105, PIQ104)からTIQ99(VIQ102, PIQ93)に低下を示した。しかし、2症例ともに長期予後では初回術前に比較して緩徐な低下傾向を示した。下位検査評価点で共通に低下を示したのは、積木であり、症例1では配列・組合せでの低下傾向もみられており、視空間認知能力の低下がうかがわれる。L-Vim-Thである症例2では類似で大幅な低下を示しており、抽象概念的思考力の低下が認められる。症例1が言語機能に顕在化する問題を示さないのに対し、症例2にこれが認められることは、左のPVPが言語機能の低下を来すという報告にみられるようにVim-Thでも術部位による差を反映している可能性があり、Vim-Thにおける左右の術部位の差に関して症例を増して検討する必要性があるものと考えられる。

MMPIによる情動的側面の評価では、術後2週では、2症例ともに抑うつ傾向の低下が認められるが、長期予後では、術前を上回る抑うつ、心氣的

傾向、不安・緊張、疎外・孤立感、社会的引きこもり傾向がみられた。従来の報告では、術前後1ヶ月程度の比較的短期間での知的機能、情動傾向について検討が行われてきたが、我々の今回の経験ではMMPIの結果を通覧すると2症例とも長期予後では抑うつ気分、心気傾向などが高まっている傾向が認められた。抑うつ気分の存在は作業課題に取り組む意欲や思考テンポ、記憶にも影響を与えるものであり、知的機能の低下傾向が生じたゆえに抑うつ傾向が随伴したものか、抑うつ状態によって知的機能が一時的な低下をきたしたのか、また低位脳手術が情動機能に何らかの影響を与えているのかなどについてさらに詳細な検討を要するものと考えられる。

E. 結論

Vim-Thを受けた症例のうち長期に観察し得たの2例の知的機能および情動的側面について検討を行った。Vim-Thでも術部位による差異が存在する可能性がある。また長期予後では緩徐に機能低下を来す可能性があること、情動的側面でも抑うつ、心気傾向、社会的引きこもりなどが生じていることについて指摘した。今回報告した知的機能の低下が低位脳手術によるものか、抑うつ気分の高まりに見られるような情動的側面の影響によるものかなどめて長期的な視点から慎重に検討する必要があるものと考えられた。

「mECT 前後でのパーキンソン症状の変化」に関する研究

研究者 川井 充 国立精神神経センター武蔵病院神経内科部長

研究要旨 薬物抵抗性を示すパーキンソン病およびパーキンソン症候群患者に対し通電療法（ECT：electroconvulsive therapy）を施行し、パーキンソン症状の改善に対するその有用性を検討した。症例は73才女性、65才右手、右足の振戦出現。抗パーキンソン病薬服用し有効であったが、73才時より幻覚出現し、日常生活に支障をきたすようになったため当院入院。抗パ剤減量により徐々に幻覚は消失したが、無動増悪した。精神科にコンサルトし薬物治療困難と判断されたため、患者本人からの自発的な意思決定による同意を書面にて取得し、通電治療を施行することとした。治療前後で比較すると体幹、四肢の固縮の改善、姿勢反射、動作緩慢、歩行障害の改善とそれに伴うねがえりや起立動作の改善がみられた。また治療後は無動時間が減少した。知能検査では治療前後で有意と思われる点数の差は認めなかった。パーキンソン症状に対して ECT 治療は有効であり、薬物治療に限界があるパーキンソン病およびパーキンソン症候群患者に対して治療の選択枝の一つになりうると考えられた。

〔分担研究者(班員)〕川井 充

所属：国立精神神経センター武蔵病院神経内科

職名：第2病棟部部长

〔研究協力者〕

氏名：1) 重藤寛史, 小川雅文, 大矢 寧, 丸山健二, 吉岡雅之, 大石健一, 山本敏之 2) 本橋伸高 3) 松田博史, 大西 隆 4) 小川賢一

所属：1) 国立精神神経センター武蔵病院神経内科 2) 同精神科 3) 同放射線診療部 4) 同麻酔科

A. 研究目的

長期抗パーキンソン病薬（抗パ薬）投与により抗パ薬の効果が減弱あるいは不安定となったり、幻覚、妄想が出現したりして抗パ薬服用によるコントロールが困難ないわゆる薬物抵抗性を示すパーキンソン病あるいはパーキンソン症候群の患者はしばしば臥床、介助生活を余儀なくされ著しく生活を制限されている。パーキンソン病に対する通電療法（ECT：electroconvulsive therapy）の有効性は1959年に最初に報告され、1970年代には欧米でパーキンソン病に対して有効であることが認められ、1990年のアメリカ精神医学会のガイドラインにも通電療法の対象としてパーキンソン病が認められている。薬物抵抗性のパーキンソン症状に対しては定位脳手術という選択枝もあるが、手術は薬物の効果減弱時（off）の改善を主眼とするものであり、薬物効果がある状態（on）を改善するものではない。これに対し通電療法は on の状態をより改善できることが期待され、また薬物抵抗性のパーキンソン病にしばしばみられる鬱や幻覚、妄想の改善も期待されるため、精神面も含めた生活の改善が期待される。そこで今回薬物抵抗性を示すパーキンソン病およびパーキンソン症候群患者に対し ECT を施行し、パー

キンソン症状の改善に対するその有用性を検討した。

B. 研究方法

対象患者：1) 幻覚妄想などの精神症状を示し、抗パ薬の開始あるいは増量によりパーキンソン病の改善をみこめないパーキンソン病患者。以下の場合を含む。1) パーキンソン病を発症した精神分裂病患者。2) パーキンソン病を発症した鬱病患者。3) 抗パーキンソン病薬の投与により重大な精神症状を発現したパーキンソン病患者。2) 消化器症状、薬疹などの副作用により抗パーキンソン病薬による通常の治療が困難なパーキンソン病患者。3) パーキンソン症状に対しての効果が発現すると考えられる量の抗パーキンソン薬を投与しても効果の得られないパーキンソン症候群の患者。頭蓋内圧亢進患者は絶対禁忌として除外した。また以下の患者は相対禁忌とした。1) 痴呆のため本治療法についての説明が十分に理解できない患者。2) 全身麻酔が危険と考えられる患者。3) 著明な高血圧を有する患者（ただし薬物治療によりコントロールされていればよい）。4) 危険な不整脈を有する患者。5) 脳出血をきたす危険性のある患者。6) 網膜剥離のある患者。7) 過去に通電治療を施行して無効果であった患者。なお、妊娠患者、てんかん患者、家族にてんかん患者のいる患者に対しては慎重施行とした。

治療・研究方法：対象患者にはあらかじめ、心電図、一般生化学検査、血算、検尿など一般的な身体検査を行う。また、頭部 MRI、心交感神経シンチグラフィ、脳血流シンチなどパーキンソン病の診断に有用な検査や、UPDRS-M (Modified Unified Parkinson's Disease Rating Scale)、FTT (Four Timed Testing)、ビデオ撮影などパーキンソン症状の評価に必要な検査を行う。また精神症状がある場合

は精神科医にコンサルトし、ECT 施行に関し共同で検討する。

ECT 施行後のジスキネジア予防のため抗パ剤は半減し、抗コリン剤や amantadine 等は中止しておく。治療は手術場で麻酔科医立ち合いの元で行う。麻酔薬 (Propofol) 筋弛緩剤 (Succinylcholine) を静注し無痙攣にて施行する。通電はサイン波に比べ有害作用 (一過性の健忘、記憶力低下、頭痛、頭重、ふらつき、脳波異常、施行後短期間の不整脈、血圧上昇) の出現が低いと思われる短パルス波定電流治療器にて行う。週 2 回施行するが 6 回目までに効果が見られない時は中止する。治療後は抗パ薬を元の量にもどす。通電療法の効果減弱によるパーキンソン症状の増悪が見られた時は維持療法として週 1 回から月 1 回の維持通電療法を行う。

以上のような、期待される治療効果、副作用、治療期間、他の治療の選択も可能なことの説明に加え、短パルス波定電流治療器を使用することを文書および口頭にて患者本人また患者家族に説明し、患者本人また患者家族からの自発的な意思決定による同意を書面にて取得する。(国立精神神経センター倫理委員会武蔵地区部平成11年11月2日承認)

C. 研究結果

症例は73才女性。65才右手、右足の振戦出現。66才より抗パ薬服用し有効であった。67才より前屈、小刻み歩行出現。71才ものにつまずき転倒しやすくなった。抗パ薬を服用しても効果は安定せず、しばしば臥位から坐位への移動も困難となった。73才時より幻覚(虫、人、おぼけなど)出現し、日常生活に支障をきたすようになったため当院入院。抗パ薬減量により徐々に幻覚は消失したが、無動増悪したため精神科コンサルトの上、通電治療を施行することとした。ECT 治療前後の抗パーキンソン病薬の投薬はレボドパ 300mg、メシル酸ベルゴリド 750 μ g であった。33日間に計6回の ECT 治療を施行した。ECT 施行時の一過性の血圧上昇(収縮期血圧 200 以上)を認めたがカルシウム拮抗剤投与により数分で高血圧の改善ができた。治療前後でのパーキンソン症状の変化、知能検査の結果は以下の如くである。

1) パーキンソン症状

[治療前]

HY (Modified Hoehn & Yahr Stage) Best 3, Worst 4.
SES (Schwab & England Scale) Best 50%, Worst 30%.
UPDRS-M Best 72, Worst 93. FTT Pronation
Supination Test Best 12/13 (=right/left), Worst 13/13.
Hand / Arm movement Best 14/14, Worst 14/15. Finger
Dexterity Best 27/29, Worst 27/29. Stand Walk Sit Best
19sec, Worst 不可.

[治療後]

HY Best 2.5, Worst 4. SES Best 100%, Worst 50%.
UPDRS-M Best 34, Worst 86. FTT Pronation
Supination Test Best 12/14, Worst 13/16. Hand / Arm

movement Best 16/18, Worst 16/18. Finger Dexterity
Best 23/25, Worst 25/25. Stand Walk Sit Best 15sec,
Worst 不可.

2) 知能検査

[治療前]

MMSE (Mini-Mental State) 27/30. Paired word E=6-6-6-, H=0-1-3. Delayed Pair word 9/10

[治療後]

MMSE 29/30. Paired word E=6-6-6-, H=2-4-4. Delayed
Pair word 10/10

3) HRSD (Hamilton Rating Scale of Depression)

[治療前] 9点 [治療後] 6点

UPDRS の下位項目を治療前後で比較すると Best 時の体幹、四肢の固縮の改善、姿勢反射、動作緩慢、歩行障害の改善とそれに伴うねがえりや起立動作の改善がみられた。Worst 時の改善は Best 時程は目立たなかった。治療前はほとんど無動状態であったが、治療後は On 時間が 4 時間と増加した。知能検査では治療前後で有意と思われる点数の差は認めなかった。HDS の点数の変化は入眠、熟眠障害の改善によるものであった。

D. 考察

患者は抗パ薬の投与により幻覚をきたし日常生活に支障をきたしたため抗パ薬を減量せざるをえなかった症例である。幻覚を抑える薬物の投薬がパーキンソン症状の悪化を招くおそれがあるために抗精神薬の投与にも困難をきたした。そこで精神科にコンサルトの上 ECT 治療を行った。ECT 治療によりパーキンソン症状の改善を認め、特にベスト時の改善がみられた。また On 時の Off は治療後にもみられたが、On 時間が増大した。治療後 6 週間経過した時点で治療効果の減退は認めていない。知能検査、主に短期記憶に変化はなかった。嚙は治療前から認められず、今回の ECT による治療効果は嚙の改善によるものとは考えにくかった。通電中に血圧上昇がみられカルシウム拮抗剤で対処できたが、高血圧を有する患者には注意が必要と考えられた。

E. 結論

パーキンソン症状に対して ECT 治療は有効であり、薬物治療に限界があるパーキンソン病およびパーキンソン症候群患者に対して治療の選択枝の一つになりうると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
無し
2. 学会発表
無し

G. 知的所有権の取得状況

無し

鬱病を合併する家族性パーキンソン病：次にどのような治療が可能か

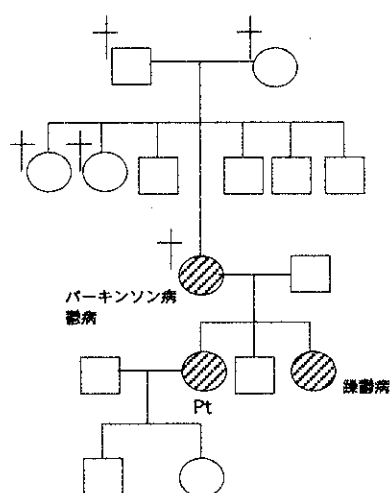
分担研究者 湯浅龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

鬱病を伴うパーキンソン病患者に修正電気痙攣療法（mECT）を施行した。鬱症状の改善とともにパーキンソン症状も軽快したが本例の場合9ヶ月後から再び鬱症状の再発を認めた。パーキンソン病の鬱症状にmECTは有効であるがその適応は限られる。そのような場合磁気刺激も検討する意味があると考えられる。

研究協力者 黒川克朗¹⁾、根本英明¹⁾、
吉野 英¹⁾、西宮 仁¹⁾、
榎本哲郎²⁾、塚田和美²⁾
所属 国立精神・神経センター
国府台病院神経内科¹⁾
同精神科²⁾

び痛みの訴えあり。

家系図（図1）



A. 研究目的

鬱病を合併するパーキンソン病患者に対し修正電気痙攣療法(mECT)を試み、それによる高次機能検査を含めた改善度の評価とともに今後の治療につき検討する。

B. 症例報告

症歴：56歳女性（NCNP 18-8025）

主訴：歩行障害

家族歴：図1に示す

現病歴：29歳育児ノイローゼ、鬱病発症も軽度で軽快。平成5年右肩痛あり、某病院受診、パーキンソン病指摘も放置。平成8年9月急に食欲不振、罪業妄想、抑鬱状態、体の動き悪くなる。平成8年9月～平成9年2月まで当院精神科入院。退院後も前記症状続く。平成10年5月6日歩行障害の訴えで当科初診。平成10年7月2日～8月31日第1回入院。鬱病を伴う家族性パーキンソン病と診断。精神科薬剤中止し、レボドパ500mg/日、ドロキシドパ300mg/日でADL改善、独歩可能となり退院。平成10年10月27日経口摂取不能、無動、無口になり救急車で来院、入院。レボドパ点滴するも症状改善無く、平成10年11月2日mECT目的に精神科入院mECT9回施行。会話も可能となり、自由に歩けるようになり、表情も良くなった。レボドパ300mg/日、ドロキシドパ300mg/日で退院。今回入院時所見：masked face、上肢に軽度歯車様固縮、postural tremor、四肢のしびれ及

C. 結果

H-Y stage 施行前3 → 施行後2

Hamilton Depression Scale

施行前26 → 施行後7

パーキンソン徴候の改善および鬱症状の著明な改善を認めた。表情も仮面様症状から笑顔をとやさないようになった。

高次脳機能結果を表1に示す。(5)のWisconsin Card Sorting Test、(6)のModified Stroop Test、(7)のWord Fluency Testといった前頭葉機能に改善が見られた。記憶力の検査でも改善が見られた。また神経心理検査でも全面的に著しい改善が見られた。

表 1

	施行前		施行後	
(1) WAIS-R			82	
(2) 7WLT			5.0	
(3) RAVLT	直後再生	3	5.8	
	干渉後	不可	4	
	30分後	不可	3	
	再認課題	不可	6	
(4) RCF	模写	不可	32/36	
	直後再生	不可	4/36	
	30分後	不可	0/36	
(5) WCST	I	II	I	II
	CA	不可	2	5
	PEN	不可	3	0
	DMS	不可	4	1
(6) MST		誤、秒	誤、秒	
	Part1	0、21s	0、22s	
	Part2	0、26s	0、42s	
	Part3	0、29s	4、67s	
(7) WFT	Phon.	12	12	
	Semn.	16	25	
(8) MMS			23/30	
(9) 臨床的印象		全面的改善		

その後の経過：

身体の疼痛の訴えが増悪し、また食事摂取も低下し、今回平成11年9～10月にかけてmECTを6回施行後、再び劇的に鬱症状は改善した。磁気治療が維持療法に有用かを検討中である。

D. 考察

パーキンソン病の精神症状としておよそ40%にdepression stateを伴うとされている。薬剤の副作用の点からしばしば鬱とパーキンソン病の治療は相反し、治療困難なcaseが多い。このようなcaseにもmECTは有効な治療法である。しかしその効果は永続的なものではない。

今回の症例では、これまでの報告にあるように^{1) 2) 3)}、鬱病とパーキンソン症状にmECTが著効を示した。その後9ヶ月経過し(平成11年8月現在)、再び心気症的訴えが増強してきている。mECTの適応は①身体的または精神科的理由により、迅速に症状を改善する必要がある

場合、②薬物療法では避けがたい副作用がありmECTの方が安全性が高いと考えられる場合、③他の治療法が無効であった場合とされ⁴⁾、確実に効果はあるものの、維持療法として軽症例への適応は困難と思われる。本例の場合もmECTの適応となるには症状は軽度であると思われる。今後このようないったん軽快した鬱症状の維持療法としてパーキンソン病自体の治療効果も期待されている磁気刺激療法⁵⁾も有用ではないかと思われる。

E. 結論

- ①鬱病を伴う家族性のパーキンソニズムの一例を報告した。
- ②鬱病とパーキンソン症状にmECTが効果を示した。
- ③現在mECT後9ヶ月経過し、パーキンソン症状は比較的よくコントロールされているが、再び心気的訴えが増強している。
- ④維持療法として磁気治療を行うことも有効ではないかと考えられた。

文献

- 1) Ehud Klein, MD et al, : Therapeutic Efficacy of Rapid Prefrontal Slow Repeptive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression. Arch Gen Psychiatry. 1999;56:315-320
- 2) 藤田 憲一ら：単発経頭蓋磁気刺激の坑うつ効果について. 臨床脳波 Vol. 41 No.9 (1999:9)
- 3) 塚田 和美ら：修正電気痙攣療法の Parkinson病への効果. 医学のあゆみ Vol. 186 No. 1 1998. 7. 4
- 4) 湯浅 龍彦ら：パーキンソン病に対するmECTの適応について. 「パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する他施設共同研究」平成10年度研究報告書
- 5) 島本 宝哲ら：Parkinson病の経頭蓋磁気刺激. 神経内科, 51 : 419-425, 1999

線条体黒質変性症に対する修正電気痙攣療法 (mECT) の効果

分担研究者 中野今治 自治医科大学 神経内科 教授

研究要旨 線条体黒質変性症 (SND) 患者 2 例に対する修正電気痙攣療法 (mECT) の効果を検討した。1 例では精神症状、パーキンソニズムとも改善し、日常生活動作が著しく改善した。もう 1 例では筋トーヌスの低下や姿勢時振戦の減弱を認めたが、随意運動はむしろ困難となり、日常生活動作は改善しなかった。症例を選べば mECT は他に治療法が無い SND に対する有効な治療手段になる可能性がある。

A. 研究目的

線条体黒質変性症 (SND) はパーキンソニズムを呈する変性疾患であるが、ドーパミン受容体の存在する線条体病変が主であるため、L-DOPA の効果は限られ、外科的治療の対象からも除外されている。有効な治療法がないため、発症後数年で寝たきりになることが多い。近年うつ病や重症パーキンソン病に対する治療法として、修正電気痙攣療法 (mECT) が注目されている¹⁾。そこで SND に対する mECT の有効性を検討した。

B. 研究方法

対象は発症後 3 年半経過した 53 歳女性と発症後 8 年経過した 63 歳女性で、Hoehn-Yahr V 度相当である。本人および家族の同意を得た後、mECT を施行した。mECT は麻酔科医の立ち会いのもとに精神科の医師が施行した。まずラボナール 125 mg にて静脈麻酔し、マスクで人工呼吸を行いながらサクシン 30 mg を静脈投与して筋弛緩を計った。この際に左大腿にマンシレットを巻いて阻血してサクシンの到達を防ぎ、痙攣持続時間を確認した。100 V の交流正弦波を 6 秒間通電した。mECT は週 2-3 回のペースで症例 1 は計 8 回、症例 2 は計 7 回施行した。

症例 1 : 53 歳女性

50 歳 : 左半身の動作緩慢で発症。51 歳 : 当初抗パーキンソン病薬 (抗バ薬) は有効だった。52 歳 : 精

神症状が発現したため抗バ薬を休薬し、向精神薬を使用したところ無動状態となり、当院へ紹介転院した。転院後 3 ヶ月間薬物療法を試みたが無効だった。

現症 : 常時臥床。四肢の関節は拘縮していた。幻覚を認め、怯えて奇声を発した。表情に乏しく、構音嚥下障害がみられた。鉛管用筋強剛が強く、両側 Babinski 反射陽性。経管栄養、尿道カテーテル留置状態。UPDRS の運動スコアは 81 / 108 点だった。

症例 2 : 63 歳女性

55 歳 : 左下肢より発症、抗バ薬は無効だった。61 歳 : 歩行不能となる。63 歳 : 随意運動が全面的に困難となり入院した。

現症 : 失調症状が強く坐位保持は困難だった。体幹の筋強剛が強かった。会話不能で、病的泣き笑いを認めた。四肢の協調運動障害、膀胱直腸障害を認め、両上肢には myoclonus を認めた。UPDRS の運動スコアは 65 / 108 点だった。

C. 研究結果

症例 1

第 1 回目の mECT で筋トーヌスが低下し振戦が減少した。第 2 回で小声ながら会話が可能となった。第 3 回で経口摂取が可能となり、第 4 回で車椅子に座り自分で食事を口に運ぶようになった。精神症状も著明に改善し、第 6 回では雑誌を読み、絵を描くようになった。第 8 回終了時には UPDRS の運動

スコアは81点からは51点に改善し、ADLもSchwab & England scaleで治療前の0%から40%に改善した。

症例 2

表1に治療効果を示す。UPDRSの運動スコアは治療前の65点から治療直後には59点になり、改善している。しかしこの改善は表情や姿勢時振戦の減弱、筋トーヌスの低下によるもので、この患者にとってより重要な構音障害は悪化し、嚥下障害も出現した。随意運動の遂行がより困難となり、無為無欲となったため、mECTは予定の8回まで行わず、7回で中止した。表1に示すように、mECT終了3週間後の評価では、構音・嚥下障害や四肢の随意運動は元に戻り、UPDRSの運動スコアは55点に改善したが、ADLに関してはSchwab & England scaleで一貫して10%であり、全く効果を認めなかった。

D. 考察

症例1ではmECTが著効を示したのに対して、症例2は明らかな効果を認めなかった。そこで症例1と症例2の症状の違いを検討した。症例1は発症後経過の短い症例で、筋強剛や無動などの錐体外路症状が前景に立っており、錐体路、小脳、自律神経症状は認めなかった。一方症例2は発症後長期間経過した症例で、錐体外路症状に加えて錐体路、小脳、自律神経症状が顕著だった。症例2においても、mECTによって筋強剛や振戦などの錐体外路症状には改善を認めた。一方発語や嚥下、四肢の随意運動が困難になるなど、錐体路を介する運動能力は悪化した。少数例での結果なので推測の域を出ないが、mECTは錐体外路症状には有効だが、錐体路に対しては抑制的に作用するのかもしれない。

SNDに対する電気痙攣療法の報告はこれまでに2例ある。ともにうつ病を合併した症例で、Ruxin²⁾はうつ病は良くなったが、パーキンソン症状には無効だったと報告している。一方Hooten³⁾はうつ症状、パーキンソン症状ともに軽快したと報告している。

表1 症例2の治療効果

	治療前	治療直後	3週後
UPDRS (運動)	65	59	55
Schwab & England	10%	10%	10%
構音障害	3	4	3
表情	3	1	1
姿勢時振戦	2	0	0
首のトーヌス	4	2	2
結んで開いて	3	4	3

E. 結論

SNDに対するmECTの効果は1例で著効、1例で無効だった。無効例でも錐体外路症状は軽快した。少数例での検討なので、推測の域を出ないが、SNDの錐体外路症状に対して、mECTは一定の効果があるかもしれない。症例を選べばmECTは他に治療法が無いSNDに対する有効な治療手段になる可能性がある。SNDに対する電気痙攣療法の報告は少ないので、今後慎重に検討すべき課題である。

引用文献

1. 池口邦彦: Parkinson病の経頭蓋電気刺激による運動効果. 神経内科 51, 413-418, 1999.
2. Ruxin RJ and Ruedrich S: Case report and review; ECT in combined multiple system atrophy and major depression. Convulsive Therapy 10, 298-300, 1994.
3. Hooten WM, Melin G, and Richardson JW: Response of the parkinsonian syndroms of multiple system atrophy to ECT. Am J Psychiatry 155, 1628, 1998.

Parkinson 病の高次認知機能の評価 — mECT 前後の比較 — 第 2 報：施行の反復と効果の低下について

波多野和夫，四方田博英（国立精神神経センター精神保健研究所），
湯浅龍彦（国立精神神経センター国府台病院）

要旨：平成 10 ～ 11 年度に国府台病院神経内科で，数カ月以上の間隔を
おいて修正電気けいれん療法 (mECT) を 2 回施行された症例は 1 例（症例
YK）あった。またこの期間内に，2 度目の mECT を受けた症例が 1 例あっ
た（症例 SS）。この 2 例について，術前術後に行われた高次神経機能の検
査成績を比較検討した。その結果，個々の下位検査項目については多少の
変動があるものの，概ね，第 2 回目 mECT によるの高次機能の改善は，第
1 回目の改善に比べて，その効果に低下傾向が認められた。mECT の施行
の反復に対する，ある種の「耐性」が生じている可能性が示唆された。

A. 研究目的

Parkinson 病の高次認知機能に対する修
正電気けいれん療法 (modified
electro-convulsive therapy, mECT) の効
果について検討した。今回は特に，mECT の
施行の繰り返しによる高次認知機能面に対す
る効果の変化をテーマとして取り上げた。

B. 研究方法

平成 10 ～ 11 年度に国立精神神経センタ
ー国府台病院神経内科において mECT を，受
け，その術前術後に高次認知機能の心理学的
検査が可能であった Parkinson 病患者は全
部で 3 例あった。このうち，数カ月以上の時
間的間隔をおいて 2 回の mECT の施行を受け
た例は，症例 YK の 1 例のみであった。症例 SS
もこの 3 例の中に含まれるが，この時の mECT
は第 2 回目で，これに先立つ 14 ヶ月前にも，
同様の mECT を受けていた。ただし第 1 回目
の mECT の時には，高次認知機能検査を受け
ていなかったため，今回は参考例とした。

施行した高次認知機能検査は以下の通りで
ある。

- (1) 7WLT (Seven Words Learning Test)
- (2) RAVLT (Rey's Auditory Verbal Learning Test)
- (3) RCF (Rey's Complex Figure)
- (4) WCST (Wisconsin Card Sorting Test Keio-Version)
- (5) MST (Modified Stroop Test)
- (6) WFT (Word Fluency Test)
- (7) MMS (Mini-Mental State)
- (8) HDS-R (Hasegawa's Dementia Scale-Revised)
- (9) MPA (Miyake's Paired Associate)
- (10) HDS (Hamilton Depression Scale)

検査の方法はそれぞれの定式的な方法に従
って行なわれたが，一部，慶応大学神経心理
学グループの方法に準じた。これらの検査を，
まず術前に行ない，術後は意識障害や通過症
候群などの mECT に由来する精神症状の消退
を待って，可能な限り早期に施行した。

表 1 症 例

Case mECT	Case YK		Case SS
	1.op.	2.op	2.op
Age	78	79	62
Sex.	Female		Female
Duration (year)	4	5	1.5
Yahr (pre/post)	3/3	2/2	4/3
Interval of mECT	12months		14months

表 2 検査結果

Case mECT Test	Case YK				Case SS	
	1.op.		2.op.		pre.	post.
	pre.	post.	pre.	post.		
(1)7 Word Learn.T.	5.7	5.7(Max7)				3.4(Max4)
(2)Rey's Audit. Verb. Learn.T.						
recall, immediate			5.2	8.4	refused	4.0
after list B			8	3	refused	0
after 30 min.			6	8	refused	0
recognition			5	3	refused	0
(3)Rey's Complex Figure						
copy	30/36	36/36	30/36	34/36	refused	5/36
recall, immediate	17/36	25/36	20/36	19/36	refused	0/36
after 30 min.			20/36	19/36		
(4)Wisc. Card Sort.T.	I / II	I / II	I / II	I / II	I / II	I / II
CA	3 / 5	6 / 6	3 / 4	4 / 4	refused	0 / imposs
PEN	3 / 3	0 / 0	2 / 2	2 / 2	refused	16 / imposs
DMS	3 / 0	0 / 0	5 / 3	1 / 0	refused	4 / imposs
(5)Modif. Stroop T.	Err/Sec.	Err/Sec.	Err/Sec.	Err/Sec.	Err/Sec.	Err/Sec.
Part 1	0/27s	0/22s	0/24s	0/22s	5/88s	0/139s
Part 2	0/28s	0/24s	0/32s	0/43s	2/72s	1/101s
Part 3	3/43s	2/30s	2/8s	0/21s	14/197s	7/261s
(6)Word Fluency Test (/min.)						
Phon.	4	11	9	17	6	6
Seman.	21	31	2	17	15	4
(7)Mini Ment.S.				24/30	18/30	18/30
(8)Hasegawa DS-R	refused	22/30		24/30	10/30	18/30
(9)Miyake's Paired Associate						
Associated	2-5-8	8-10-10	5-7-8	5-8-8/10		
Non-Assoc.	0-0-0	0-2-2	0-0-1	0-1-1/10		
(10)Hamilton DS	16	4			12	10
(11)Clinical Impression				slightly improved		volitionally improved

C. 研究結果

結果は表 2 に示した。表中, "imposs(ible)"とは, その患者が検査作業を全く行えなかったことを, "refused" は患者が検査を拒否したことを表す。これらは共に, 事実上, 評価点を 0 と見なしてさしつかえないと思われる。

症例 YK についての結果を以下に示す。

1. 全体的に評価した場合, mECT による高次認知機能の改善効果は, 第 1 回目よりも第 2 回目の方が明らかに低い。

2. 第 2 回目の mECT による改善効果がほとんど見られなかった下位検査項目には, (4)WCST, (5)MST, (9)MPA がある。

3. このうち, 第 1 回目に多少なりとも改善を見た検査は, (4)WCST と (9)MPS であり, (5)MST は第 1 回目もさほどの改善効果を示さなかった。

4. (6)WFT は音韻刺激によるものも意味刺激によるものも, 共に, かなりの改善効果を示した。これは第 1 回目と同様である。

参考症例 SS については, 第 1 回目のデータが欠けているので, 厳密な比較はできないが, 臨床的印象からも, 全体的には第 1 回目よりも第 2 回目の方が改善効果が低いという傾向は支持できると思われる。

D. 考察・結論

限られたデータではあるが, これらよりいくつかの結論を得る。

1. Parkinson 病患者に対する mECT の反復施行により, 高次認知機能の改善が低下する傾向が見られる。

2. 反復施行により mECT に対するある種の「耐性」が生じている可能性がある。

3. 高次認知機能には様々な側面があり, それらの改善が一様に低下するのではなく, 改善低下傾向を示すものと, 低下傾向に抵抗を示すものがある。

4. 今後, データを増やしてそれぞれを確認する必要がある。

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

「パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技に関する他施設共同研究」

パーキンソン病の手術療法選択の時期をどうするか

—MAO-Bインヒビターの使用経験から

研究者 湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科部長

研究要旨

レボドパ製剤に対する反応性の良く、wearing-off現象やdopa-induced dyskinesiaの認められる症例は、定位脳手術—淡蒼球内節の破壊術ないし深部刺激療法(DBS)の良い適応と考えられているが、レボドパ製剤に対する反応性の良いことから、レボドパ製剤の効果を増強するMAO-Bインヒビターや、今後入手可能になると思われる、COMT阻害薬により、治療の改善の余地もあると思われる、これらのレボドパ製剤に対する反応性が良い症例3例に対して、MAO-Bインヒビターの併用療法について検討した。3例ともにwearing-off現象の著明な改善を認め、MAO-BインヒビターやCOMT阻害薬の併用を手術に踏み切る前に試みる価値があるものと思われる。

研究協力者：

西宮 仁、黒川克朗、松本暁子、山田滋雄
所属；国立精神・神経センター国府台病院

A.研究目的

パーキンソン病には種々の治療法が存在するが、治療薬の中心がレボドパ製剤の内服であることには異論のないところである。しかし、この治療法の問題点としては、血中半減期が約1時間と短いため、パーキンソン病の進行と共にレボドパ製剤の効果持続時間の短縮(wearing-off現象)や、dopa-induced dyskinesiaの出現を見ることが知られている。これらはレボドパ製剤に対する反応性の良い若年発症者により顕著に認められる。これに対して定位脳手術—淡蒼球内節の破壊術ないし深部刺激療法(DBS)がよい効果を示すことが報告されてきた。さて一方、内服治療薬として、レボドパ製剤以外にも種々の治療薬が存在したが、近年新たなドパミン受容体作動薬の開発、モノアミン酸化酵素B(MAO-B)インヒビターの実用化等、内服治療薬について、より多くの手段を持てるようになった。今回、wearing-off現象やdopa-induced dyskinesiaで、今後の治療をどうすべきか悩んでいる症例について、レボドパ製剤とMAO-Bインヒビターの併用療法について検討した。

B.研究方法

現在我々の施設では、種々の病態のパーキンソン病に新たなドパミン受容体作動薬やMAO-Bインヒビターの併用を試みているが、今回はレボドパ製剤に対する反応性が良く、wearing-off現象やdopa-induced

dyskinesiaを示す症例3例に対して、MAO-Bインヒビターの併用療法について検討した。

C.研究結果

〔症例〕症例1：F.M.58歳、男性、38歳時右手の動作障害で発症。経過20年、レボドパ製剤治療歴19年。MAO-Bインヒビター併用前の抗パ剤、レボドパ/ベンセラジド合剤7T分7、塩酸トリヘキシフェニジル6mg、塩酸アママンタジン300mg、ドロキシドパ600mg、プロモクリプチン7.5mg、ペリゴリド750 μ g、UPDRSスコアon:I-0+II-5+III-9+IV-=-21,追加項目V-19(内dyskinesia 12)計40,off:I-0+II-38+III-49+IV-5=92,追加項目V-24計116

症例2：O.E.50歳、女性、43歳時左下肢のふくらはぎがつかえる感で発症、経過7年、レボドパ製剤治療歴2年、MAO-Bインヒビター併用前の抗パ剤、

レボドパ/カルビドパ合剤5T分5、塩酸トリヘキシフェニジル6mg、プロモクリプチン5mg、ペリゴリド750 μ g、UPDRSスコアon:I-2+II-2+III-6+IV-8=18,追加項目V-30(内dyskinesia 22)計48,off:I-2+II-15+III-22+IV-6=45,追加項目V-13計58

症例3：N.N.46歳、男性、36歳時右手の書字困難で発症。経過11年、レボドパ製剤治療歴9年。MAO-Bインヒビター併用前の抗パ剤、レボドパ/ベンセラジド合剤7T分9、ペリゴリド2000 μ g、UPDRSスコアon:I-4+II-1+III-16+IV-10=31,追加項目V-25(内dyskinesia 19)計56,off:I-4+II-25+III-44+IV-8=81,追加項目V-17計98

3症例ともMAO-Bインヒビターの併用により著明なwearing-off現象の改善—off時のスコアの改善を認め、ADL及びQOLが向上した。また症例1においてはレボドパ/ベンセラジド合剤7T分7内服を、MAO-Bインヒビター3T併用後レボドパ/ベンセラジド合剤6T分6に減量。

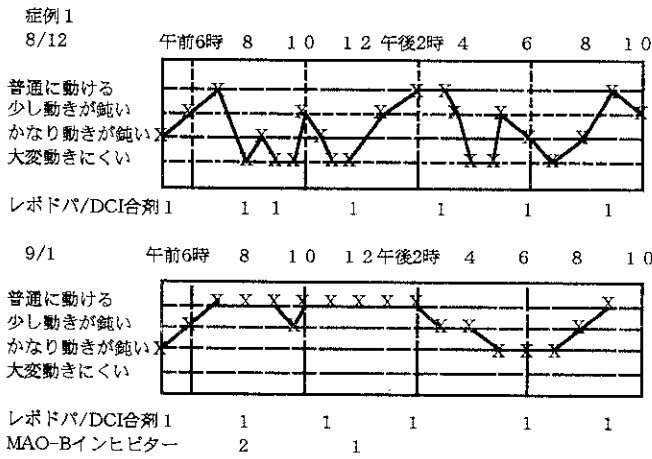


図1；症例1の症状日記

症例2においてはレボドパ/カルビドパ合剤5T分5内服を、MAO-Bインヒビター1T併用後

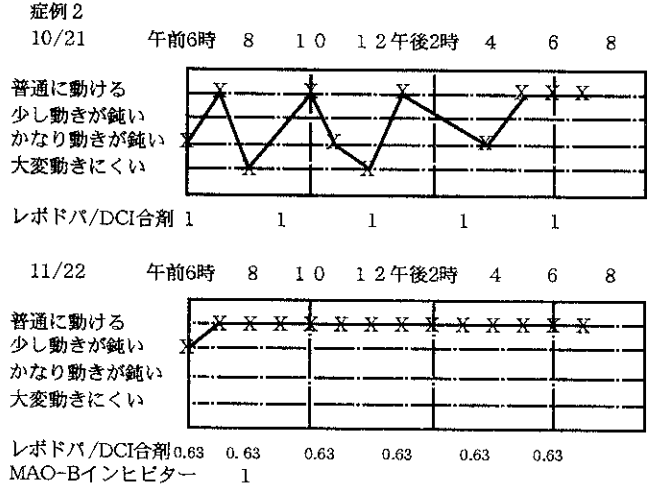


図2；症例2の症状日記

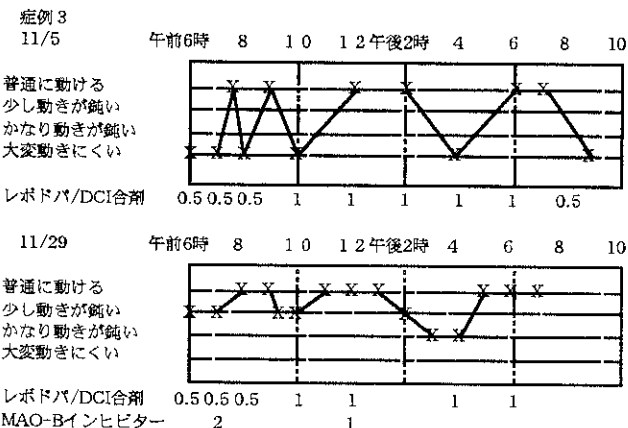


図3；症例3の症状日記

レボドパ/カルビドパ合剤3.8T分6に減量。

症例3ではレボドパ/ベンセラジド合剤7T分9内服を、レボドパ/ベンセラジド合剤5.5T分7にそれぞれ減量し得た。なお dopa-induced dyskinesiaについても、MAO-Bインヒビター併用前と同程度以下にとどめられた。ただし、症例1は、以前にレボドパ製剤による幻覚・妄想の既往を有する症例で、MAO-Bインヒビター併用後幻覚・妄想が出現し、最終的にはMAO-Bインヒビターは減量中止した。

表1；MAO-Bインヒビター前後のUPDRSスコア

	MAO-Bインヒビター投与前		MAO-Bインヒビター投与後		
	UPDRS I-IV	dyskinesia	UPDRS I-IV	dyskinesia	
Case 1	on	21	12	21	
	off	92	0	40	
レボドパ/DCI製剤/MAO-Bインヒビター		7T/0T		6T/3T	
Case 2	on	18	22	18	
	off	45	0	31	
レボドパ/DCI製剤/MAO-Bインヒビター		5T/0T		3.8T/1T	
Case 3	on	31	19	31	
	off	81	0	54	
レボドパ/DCI製剤/MAO-Bインヒビター		7T/0T		5.5T/3T	

E. 結論

レボドパ製剤に対する反応性の良く、wearing-off現象やdopa-induced dyskinesiaの認められる症例は、定位脳手術—淡蒼球内節の破壊術ないし深部刺激療法(DBS)の良い適応と考えられているが、レボドパ製剤に対する反応性の良いことから、レボドパ製剤の効果を増強するMAO-Bインヒビターや、今後入手可能になるとと思われる、COMT阻害薬により、治療の改善の余地もあり、MAO-BインヒビターやCOMT阻害薬の併用を手術に踏み切る前に試みる価値があるものと思われる。

参考文献：

- 1) 村田美穂、金澤一郎： Parkinson病長期治療の問題点. 医学のあゆみ 186：103-106、1998
- 2) 橋本隆男： 定位脳手術1) Pallidotomyを中心に. Progress in Medicine 19：1471-1476、1999
- 3) 横地房子： 定位脳手術2) 定位視床破壊術と脳深部刺激を中心に. Progress in Medicine 19：1477-1480、1999
- 4) 山本光利： 新しい抗パーキンソン病治療薬； New dopamine agonists Derby vs. B型モノアミン酸化酵素阻害薬. Progress in Medicine 19：14631-1466、1999