

婚。24歳の時、右上肢振戦で発症した。翌年パーキンソニズムの診断にて l-dopa を投与され、症状は改善したが、薬剤誘発性の頸部ジストニアが出現し、さらに31歳頃より「すくみ」、症状日内変動、35歳頃より寡動のためADL低下が目立ち、l-dopa 増量がジストニアを誘発するため、今回定位脳手術を希望して当院脳外科に紹介となった。右優位の振戦、固縮、寡動、姿勢反射障害に加え、四肢の腱反射亢進を認めた。parkin 遺伝子の解析では exon10 に C1197T (R366W) の heterozygote の塩基置換を認めた。これは約 2.8%の頻度で見られる多型と報告されているが、homozygote の報告はなく、また Parkin 蛋白がそのアミノ酸配列より、この塩基置換に伴うアミノ酸置換によって α -helix から神経変性疾患の原因になりうる β -sheet 構造に変わると推定されており、またこの疾患が相同遺伝子で変異の異なるいわゆる compound heterozygote によっても発症するという報告もあることより、この AR-JP 様の臨床症状を示す症例に関してはさらに詳細な遺伝子解析を進める必要があると思われる。Hoehn-Yahr 3/5、UPDRS 51/99であったが両側淡蒼球電気刺激療法により Hoehn-Yahr 3/4、UPDRS 49/83 と改善した。特にジストニアの改善と off の時間短縮、振戦、寡動の改善が得られた。「すくみ」に対する効果は明らかではなかった。

症例3は50歳男性で父(30歳頃発症)、姉(69歳頃発症)に類症がある。25歳頃、振戦、歩行障害、左への斜頸で発症した。症状は睡眠により軽減した。41歳頃パー

キンソニズムの診断にて l-dopa を投与され有効であったが、徐々に効果が減退して薬剤量が増え、症状の日内変動も目立ってきた。薬剤誘発性の激しい舞踏病様のジスキネジアと off 時の寡動、両上肢振戦が目立った。parkin 遺伝子の解析にて exon3、4 の欠失を認め、AR-JP (Autosomal Recessive-Juvenile Parkinsonism) と診断された。Hoehn-Yahr 2/4、UPDRS 24/74であったが右側淡蒼球凝固術により Hoehn-Yahr 2/3、UPDRS 24/46 と改善した。左側のジスキネジアはほとんど消失し、右側のジスキネジアも著明に軽減した。左上肢振戦と寡動が改善、固縮は両側で改善した。off の軽減と時間短縮が得られ、ADL は著明に改善した。

D. 結論

AR-JP の症例ではジスキネジアの改善と off 時の短縮、寡動、振戦、固縮の改善が顕著で、著効といえる成績だった。他の2例でもジスキネジア/ジストニアの改善と off 時の短縮はみられたものの、他の主症状である「すくみ」や姿勢反射障害に対する効果が乏しいか一時的であった。

若年性パーキンソニズム、特に遺伝性の症例については病態がそれぞれ異なることも予想され、今後定位脳手術を含めてその治療法を検討する際には、遺伝子解析の情報を含めたより詳細な病型分類が必要であると考えられる。

ジスキネジアのrating scaleについて

分担研究者氏名：湯浅龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

パーキンソン病のジスキネジアには種々のrating scaleが考案されているが、簡便かつ有効なものはない。Peter Hagell らの報告評価法を参考に、多忙な臨床現場に適した簡便な方法を検討した。ここでは、ジスキネジアの部位、強度、種類をマトリックスとして記載する評価尺度を用い、神経内科医及び脳外科医のinterrater、神経内科医のintrarater、non-medical staffのraterでのscoringを評価した。

研究協力者 黒川克朗¹⁾、藤本健一²⁾、
中野今治²⁾

肢のジスキネジアの程度を上記の方にビデオを3回見て頂き、今回作成した評価scaleの記入を依頼した。

所属：1) 国立精神神経センター
国府台病院神経内科
2) 自治医科大学神経内科

[II] 神経内科医・脳外科医でのscoringの比較

- 1) [I] 同様
- 2) rater；班会議に出席した神経内科医26名、脳外科医15名
- 3) [I] 同様

A. 目的

パーキンソン病患者のdrug-induced dyskinesia の rating scaleとしてUPDRS¹⁾では4の項目にジスキネジアの項目は設けられているが、ジスキネジアの持続時間、身体の部位を区別しない日常生活の障害度のみである。また、本研究の改変UPDRSスケールでは、ジスキネジアの現象的記載、部位別記載の項目が無く、これらの情報はもれることになる。AIMS²⁾、CAPIT³⁾などの不随意運動の評価の中にジスキネジアの項目はあるが、繰り返し使用するには煩雑である。

[III] 神経内科医5名でのintraraterのscoringの検討

- 1) [I] 同様
- 2) rater：国府台病院神経内科医4名
- 3) 2日以上の間隔を置き同じジスキネジアのビデオを見て2度scoringし、その前後の違いを評価する。

そこで今回Peter Hagell らの報告⁴⁾を参考に、ジスキネジアの部位、強度、種類をマトリックスとして記載する評価尺度を一部改変して（資料1）応用し、評価した。

B. 方法

- [I] 神経内科医・一般内科医・non-medical staffでのscoringの比較
- 1) 承諾を得たジスキネジアを呈するパーキンソン病患者3例のビデオを作成
 - 2) rater；国立精神・神経センター国府台病院の神経内科医5名、神経内科の研修を受けていない一般内科医5名、non-medical staff 5名
 - 3) 顔、頸部以外の体幹、左右上肢、左右下

C. 結果

[I] 神経内科医、一般内科医、non-medical staffでのジスキネジアスコアの総計を図1及び図2に示す。最もジスキネジアの程度が激しい患者1で神経内科医に比べて一般内科医、non-medical staffの順にスコアは高くなる傾向があるが、どのraterのグループも患者間のジスキネジアの程度の差は相反することはなかった。

最もジスキネジアの激しかった患者1および中等度の患者2の左右上肢を比較した。結果を図3と図4に示した。患者1ではnon-medical staffはいずれのraterも最大の評価をつけているが、中等度の患者2ではraterグループ間での左右差は保たれていた。

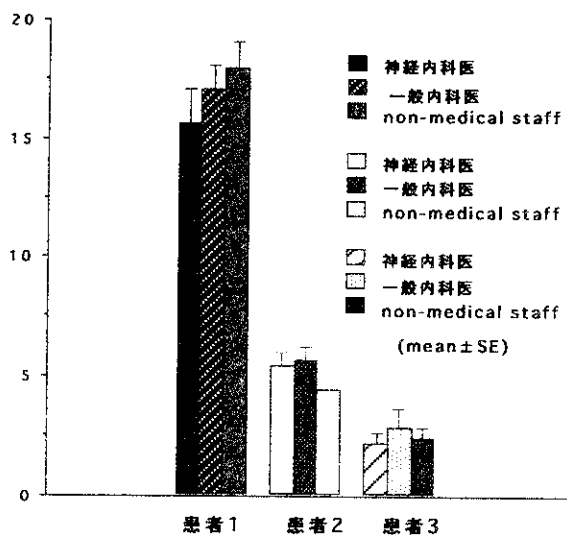


図 1

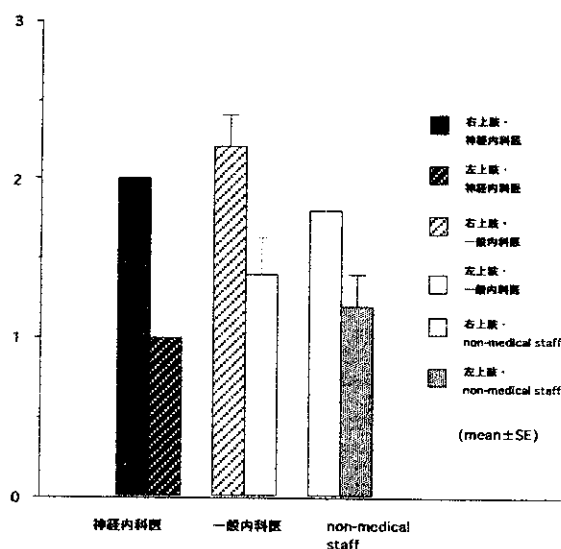


図 4

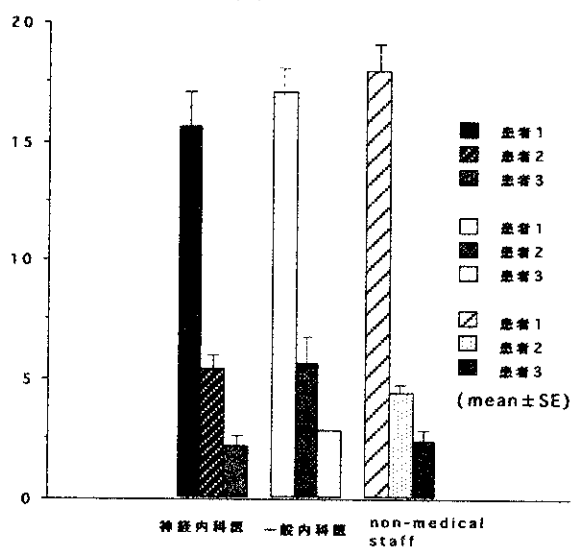


図 2

〔Ⅱ〕神経内科医及び脳外科医でのジスキネジアスコア総計を図5及び図6に示す。神経内科医に比べて脳外科医の方がジスキネジアを軽度にとらえる傾向が認められるが、患者間のジスキネジアの程度の差は相反することはなかった。また図7に示すように患者1及び2での部位別のジスキネジアはほぼ同等に評価されていた。

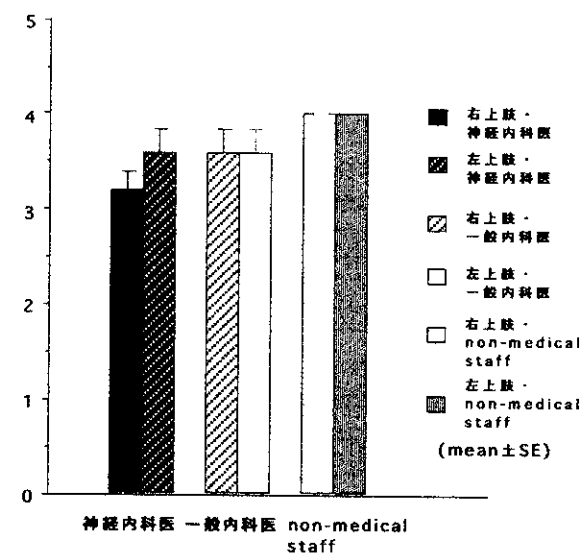


図 3

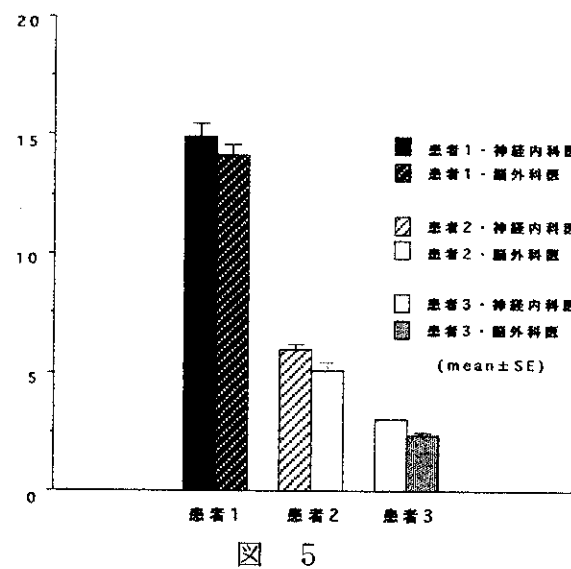


図 5

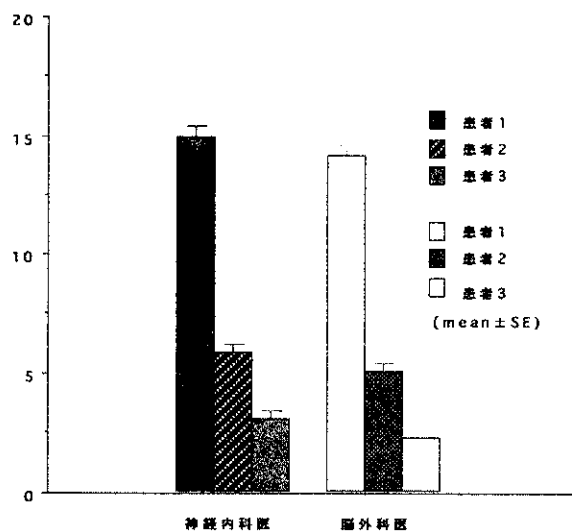


図 6

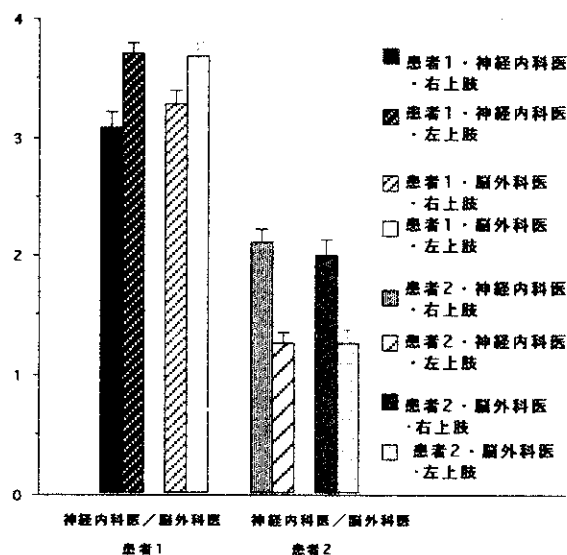


図 7

〔Ⅲ〕 神経内科医 5 名それぞれの 1 回目と 2 回目の scoring では有意な差は認めなかった。

intrarater consistency		
rater No.	ρ	P
rater 1	0.939	0.0004
rater 2	0.862	0.00013
rater 3	0.918	0.0006
rater 4	0.965	0.0003

ρ : Spearman rank correlation coefficient

表 1

D. 考察

本研究の目的として、評価スコアを0、1、2、3、4の5段階に区切り、かつその数字の説明として；なし、軽度、中等度、高度、激しい

との記載にとどめたのみで、raterによりどの程度のばらつきが生じるかを評価することであり、そのばらつきが少なければ評価スケールとして有用であると考えられた。今回の結果では、使用したジスキネジア評価スケールが今後使用されるうえの正当性を多少なりとも支持された結果と考えられる。

non-medical staffのいずれのraterも患者1の両上肢を最も強い4の評価をした一方(図3)、中等度のジスキネジアの患者2では医師と同様の左右差を評価することが出来た(図4)。このことから、医学的教育を受けていない人でも最も激しいジスキネジアの程度を覚えていればその程度を参考に数字を割り付けることが可能であると推察された。

今回作成したジスキネジア評価尺度(資料1)は、簡便に使用でき、部位及び強度を同時に記載でき、また interrater、intra-rater で安定した評価が得られることが出来、ジスキネジアの評価法として有用であると考えた。

参考文献

- 1) Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease rating Scale. In : Fahn S, Marsden CO, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Development in Parkinson's Disease*, vol 2. Florham Park, NJ : MacMillan Health Care Information, 1987 : 153-164
- 2) Guy W, ed. *ECDEU Assessment Manual*. Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare, 1976 : 534-537
- 3) CAPIT Committee: Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. *Mov Disord* 1992 ; 7 : 2-13
- 4) Hagell P, Widner H. Clinical rating of dyskinesia in parkinson's disease : Use and reliability of a new rating scale. *Mov Disord* 1999 ; 14 : 448-455

臨床ジスキネジア評価尺度

No. _____

患者氏名： _____ 検査日時： _____ 年 月 日 時

定位脳手術の既往：（あり・なし） 検者： _____

	身体の部位別に最も強い 不随意運動を評価する	ハイパーキネジア		ジストニア	
		右	左	右	左
	頭部（舌を含む）				
	頸部				
	体幹				
	上肢				
	下肢				
計	上下肢小計				
	総計				

備考	
投薬内容： 量 最終服薬時間	
術後の場合	手術名 (site 右 左)
	手術 年 月 日
コメント	
<input type="checkbox"/> peak-dose dyskinesia	<input type="checkbox"/> ON
<input type="checkbox"/> onset and end of dyskinesia	<input type="checkbox"/> OFF
<input type="checkbox"/> early morning dystonia	
評価スコア	
0 = なし	
1 = 軽度 (随意運動が阻害されない)	
2 = 中等度 (随意運動が阻害されるが最後まで出来る)	
3 = 高度 (随意運動が大きく阻害される)	
4 = 激しい (随意運動が全く出来ない)	

[IV] 小委員会報告

平成 11 年度小委員会構成メンバー表

- (1) 幹事会: 湯浅、片山、葛原、大本、中野(今)
- (2) 定位脳手術基準作成小委員会:
(a) 視床破壊・DBS グループ: 亀山、中野今治、横地、高橋、石川、
長谷川、橋本、丸山
(b) 淡蒼球破壊・DBS グループ: 大本(富田)、久野(水田)、板倉、武内、
田代(北川)、澤村(村田)、阿部、安藤、久永、
(c) 視床下核刺激グループ: 片山(山本)、飛松、島(石堂)、渥美、横山、
大槻、水谷
(D) mECT グループ: 川井、湯浅
- (3) 高次脳機能検討小委員会: 亀山、波多野、丸山
- (4) 画像検討小委員会: 松田
- (5) 疫学・予後調査小委員会: 葛原(内藤)
- (6) プロトコール取り纏め小委員会: 中野今治(藤本)、片山、楠、湯浅
- (7) 文献調査小委員会: 井上、(北川)、湯浅
- (8) 保険適応調査委小員会: 高橋、川井、片山、湯浅
- (9) 内科的治療と定位脳手術の
調和を探る小委員会: 近藤、長谷川、石川、横地
- (10) インフォームドコンセント
/倫理委員会: 渥美、横山
- (11) 基礎および臨床病態研究
グループ: 葛原、加藤、南部、中野勝磨
- (12) 病理検討小委員会: 水谷、葛原、中野今治、加藤
- (13) スーパーバイザー: 楢林、大江、楠
-

「パーキンソン病定位脳手術の対象症候と除外基準」 (登録基準)

厚生省特定疾患「パーキンソン病定位脳手術の 適応と手技の確立に関する多施設共同研究」研究班

基準作成小委員会メンバー

- (A) 視床破壊・視床刺激小委員会:
○亀山茂樹、○中野今治、横地房子、高橋宏、石川 厚、長谷川一子、丸山哲弘
- (B) 淡蒼球破壊・淡蒼球刺激小委員会:
○大本堯史、○久野貞子、○板倉 徹、武内重二、田代邦雄、澤村 豊、阿部康二、
橋本 隆男、安藤肇史、久永欣哉
- (C) 視床下核刺激小委員会:
○片山容一、○飛松省三、島史 雄、渥美哲至、横山徹夫、水谷智彦、大槻泰介
- (D) 非けいれん性通電療法小委員会:
○島本宝哲、湯浅龍彦
- (E) 経頭蓋的磁気刺激法(TMS)小委員会:
○川井充、渡辺 崇、湯浅龍彦

「第一次(登録)基準」報告書目次

I) はじめに

II) 総則

III) 実施要項

(A) 視床手術

(B) 淡蒼球手術

(C) 視床下核手術

(D) 無痙攣通電療法

(E) 経頭蓋的磁気刺激療法

I) はじめに

パーキンソン病の定位脳手術を施行するに当たっては我が国の実情にあった施行基準を設ける必要がある。今回とりまとめた「適応基準と除外基準：第一次基準」は主として本班での研究を推進する際に必要な申し合わせ事項である。最終案は本研究班の研究成績の中から導かれるものである。

II) 総 則 (注-1)

(1)対象疾患：診断基準(本班修正版)を満たすパーキンソン病とする。

(2)インフォームドコンセント：別紙に定める手順に従って内容を十分に説明し、本人、必要に応じて代理人の同意が文書で得られていること。

(3)年齢規定：本研究班では原則20歳以上75歳までとする。

(4)術式選択：神経内科医師と脳神経外科医師との協議によって決定する。

片側あるいは両側の単一術式についての検討をおこなう。

(5)倫理規定：未承認の手技に関しては各施設の実情に合わせて倫理委員会の承認を得ること。

(注-1) 以上は「パーキンソン病の定位脳手術」研究班における規定であり、上記の条件を逸脱する対象や状況にあつては、原則として班研究の枠外である。しかし、これらの技術は未開発の部分を含むことから、注意深く計画された施行例(例えば、①パーキンソン病に対する複数の組み合わせ手術；②脳血管性を除くパーキンソン症候群など)の成績は関連事項として集積し、将来的には施行基準を設けるものとする。

III) 実施要項

(III-A) 視床手術 / 対象症候と除外基準

1. 術式：視床破壊術あるいは視床深部電気刺激療法

2. 対象症候と効果判定 (注-2)

(1) 対象とする症候

- ①振戦 (Yahr の stage を考慮しない)
- ②固縮 (Hoehn & Yahr ステージが On period にて 1~3、Off period にて 4 か 5 のもの。)
- ③ジスキネジア
 - ①②③が重複していてもよい

(2) 期待される効果

- ①振戦の改善
- ②固縮の改善
- ③ジスキネジアの改善

(3) 効果の判定時期:

- ①術後 1 ヶ月、②術後 3 ヶ月、③術後 1 年、④その後 1 年ごと

(4) 効果の判定

- ①運動症状の改善 (UPDRS-M、H&Y、FTT)
- ②ADL の改善 (UPDRS-M、S&E)
- ③神経心理的な変化 (MMS、HRSD、その他)
- ④合併症
- ⑤破壊部位、刺激部位の同定と臨床効果の関係

(注-2) (視床破壊・視床刺激) : 両側性症状を有する症例に対する一期的両側刺激術、一期的一側凝固術+対側刺激術の症例ならびに 2-ステージ手術例はプロトコールに従った記録手続きを実施し、施行理由を報告するものとする。

3. 除外基準

- ①器質的脳病変の存在 (CT、MRI)
- ②重篤な痴呆 (DSM-IV)
- ③著明な脳萎縮 (CT、MRI)
- ④著しい精神症状を呈するもの
- ⑤脳波の基礎律動の徐波化 (θ 波以下の徐波が目立つもの)
- ⑥重篤な全身疾患があるもの

4. 施設基準と技術基準

(1) 施設基準

十分な臨床経験と実績のある施設で施行すること。

(2) 技術基準

- ①定位脳手術は脳室造影、MRI、CT のいずれに基づいた方法でも良いが手術目標点を AC-PC line の中点 (mid-commissural point) からの位置関係で明らかにすること。
 - ② microelectrode もしくは semi-microelectrode による術中の電気生理学的評価がなされることが望ましい。
 - ③深部電気刺激療法は 1-2 週間の試験刺激の後、有効と評価された症例にのみ受信装置の埋め込みを行う。
 - ④凝固および刺激の条件に関する基準は定めない
-

(III-B) 淡蒼球手術 / 手術の対象症候と除外基準

1. 術式：淡蒼球破壊術あるいは淡蒼球深部電気刺激療法

2. 対象症候と効果判定

(1) 対象とする症候 (注-3、注-4)

- ① パーキンソン病の運動症状 (固縮、振戦、無動/寡動、姿勢反射障害) の日内変動
- ② ジスキネジア

(注-3) 適切な抗パーキンソン剤療法に反応を示すものであること。

(注-4) Hoehn & Yahr ステージが On period にて 1~3、Off period にて 4か5のもの。

(2) 期待される効果

- ① パーキンソン病の運動症状全般 (固縮、振戦、無動/寡動、姿勢反射障害)、特に Off period での歩行を中心とした改善
- ② l-dopa 誘発性ジスキネジアの改善
- ③ 姿勢反射障害や無動の改善 (注-5)

(注-5) 淡蒼球内の破壊・刺激部位に依存するため、十分な検討が必要である。

(3) 効果の判定時期:

- ① 術後1ヶ月、② 術後3ヶ月、③ 術後1年、④ その後1年ごと

(4) 効果の判定

- ① 運動症状の改善 (UPDRS-M, H&Y, FTT)
- ② ADLの改善 (UPDRS-M, S&E)
- ③ 神経心理的な変化 (MMS, HRSD, その他)
- ④ 合併症
- ⑤ 破壊部位、刺激部位の同定と臨床効果の関係

3. 除外基準 (注-6)

- ① 器質的脳病変の存在 (CT, MRI)
- ② 重篤な痴呆 (DMS-4)
- ③ 著明な脳萎縮 (CT, MRI)
- ④ 著しい精神症状を呈するもの
- ⑤ 脳波上 θ 波以下の徐波が目立つもの
- ⑥ 重篤な全身疾患があるもの

(注-6) 同時施行した一側の組み合わせ手術例 (たとえば淡蒼球破壊術+視床破壊術) は、検討から除外する。

4. 施設基準と技術基準

(1) 施設基準 十分な臨床経験と実績のある施設で施行すること。

(2) 技術基準

- ① 定位脳手術は脳室造影、MRI、CTのいずれに基づいた方法でも良いが手術目標ること。
 - ② microelectrode もしくは semi-microelectrode による術中の電気生理学的評価がなされることが望ましい。
 - ③ 深部電気刺激療法は1-2週間の試験刺激の後、有効と評価された症例にのみ受信装置の埋め込みを行う。
 - ④ 凝固および刺激の条件に関する基準は定めない。
-

(III-C) 視床下核手術 / 手術の対象症候と除外基準

1. 術式：視床下核深部電気刺激療法

2. 対象症候と効果判定（注-7、注-8）

(1) 対象とする症候

①パーキンソン病の運動症状（固縮、振戦、無動/寡動、姿勢反射障害）の日内変動

②ジスキネジア（注-9）

③精神症状（注-9）

（注-7）適切な抗パーキンソン剤療法に反応を示すものであること。

（注-8）Hoehn & Yahr ステージが On period にて 1～3、Off period にて 4か5のもの。

（注-9）抗パーキンソン病薬による l-dopa 誘発性ジスキネジアや精神症状で、薬の減量による改善が期待される場合など

(2) 期待される効果：

①パーキンソン病の運動症状全般（振戦、固縮、無動/寡動、姿勢反射障害）

②l-dopa 投与量の減量、それによる精神症状や l-dopa 誘発性ジスキネジアの改善。

(3) 効果の判定時期：

①術後1ヶ月、

②術後3ヶ月、

③術後1年、

④その後1年ごと

(4) 効果の判定

①運動症状の改善（UPDRS-M、H&Y、FTT）

②ADLの改善（UPDRS-M、S&E）

③l-dopa 必要量の変化

④神経心理的な変化（MMS、HRSD、その他）

⑤合併症

⑥破壊部位、刺激部位の同定と臨床効果の関係

3. 除外基準

①器質的脳病変の存在（CT、MRI）

②重篤な痴呆（DMS-4）

③著明な脳萎縮（CT、MRI）

④著しい精神症状を呈するもの

⑤脳波上 θ 波以下の徐波が目立つもの

⑥重篤な全身疾患があるもの

4. 施設基準と技術基準

(1) 施設基準 十分な臨床経験と実績のある施設で施行すること。

(2) 技術基準

①定位脳手術は脳室造影、MRI、CTのいずれに基づいた方法でも良いが手術目標

点を AC-PC line の中点 (mid-commissural point) からの位置関係で明らかにすること。

② microelectrode もしくは semi-microelectrode による術中の電気生理学的評価がなされることが望ましい。

③ 1-2 週間の試験刺激の後、有効と評価された症例にのみ受信装置の埋め込みを行う。

④刺激の条件に関する基準は定めない。

(付-D) 無けいれん性通電療法 の対象徴候と除外基準 (案)

1. 適応症状

(1) 施行術：無けいれん性通電療法 (modified electric convulsiv therapy:mECT)

(2) 適応症状と適応状態：

- ①治療が困難なパーキンソン病の精神症状：うつ病、うつ状態、希死念慮、薬剤性を含む譫妄状態、幻覚、妄想状態などである。
- ②精神症状を伴うパーキンソン病の運動障害：運動障害：無動、固縮、wearing-off の順に期待する。
- ③抗パーキンソン薬に対する効果が低下したもの：薬剤効果の不安定、効果の減弱、ジスキネジア、服薬が困難で緊急性を有すもの。
- ④維持療法：前回の施行で効果の得られた症例に対する維持療法(注-8)。
(注-8：1クールの効果の持続は2週間から10ヶ月であり、通常年2回程度の維持療法が実施される)

(3) mECT に期待される効果：

- ①パーキンソン病のADLの改善：パーキンソン病の精神症状、パーキンソン病の運動障害、薬剤効果の不安定性に対して、即効の効果、あるいは、月単位の中期的効果を期待する。
- ②生命予後の改善

(4) mECT 効果の判定時期：

- ①短期/中期効果判定はプロトコールで決められた時期に実施。
- ②生命予後に対する効果判定は、長期の経過観察と予後調査による。

(5) mECT 効果の判定：

- ①術前の症状との比較で行う。
- ②TMS (transcranial magnetic stimulation) の結果と比較する。
- ③他の観血的定位脳手術との比較を行う。
- ④対照としての sham operation は組まない。

2. 除外基準

(1) 絶対的禁忌：①脳圧亢進状態、②重篤な痴呆

(2) 相対的禁忌：

- ①コントロールされていない重度の高血圧、心疾患。
- ②脳出血、重度の脳梗塞、脳動静脈奇形、網膜剥離などの例。
- ③過去に無効であった例、副作用のあった例。

(3) 慎重施行：①てんかん性疾患の合併例、②妊婦

3. 施設基準と技術基準

(1) 施設基準：①相応しい経験と実績のある施設であること。

②チーム医療(救急処置など)の体制が整備されていること。

(2) 技術基準：①すでに十分な臨床経験のあるスタッフが実施すること。

②通電は、100-110V で3~6 sec とする。

③麻酔下(プロポポール麻酔、サクシニールコリン、バグマスクによる調節呼吸)に実施し、全身けいれんを生じないようにする。

(付-E) 経頭蓋磁気刺激療法 (TMS : transcranial magnetic stimulation) の対象徴候と除外基準 (案)

1. 適応症状

(1) 施行術：検討施行術は経頭蓋磁気刺激療法。

(2) 適応症状と適応状態：

- ①薬物療法の効果が減弱、不十分なパーキンソン病例
- ②薬物の副作用により薬物療法の維持困難な症例
- ③精神症状：うつ状態を伴うパーキンソン病

(3) 期待される効果

- ①ADLの改善：パーキンソン病の運動障害、精神障害、薬物効果の減弱・不安定性に効果を期待する。

(4) TMS 効果の判定時期

- ①短期/中期：施行前、1ヶ月、3ヶ月、以後6ヶ月毎
- ②長期効果：臨床効果の長期の観察による（生命予後を含む）

(5) TMS の効果の判定 (UPDRS,Hamilton,MMS,HY,SE など)

- ①本療法施行前との比較
- ②他の定位脳手術との比較
- ③ sham study との比較

2. 除外基準

(1) 絶対的禁忌

- ①脳圧亢進状態、
- ②頭蓋内に金属を有するもの
- ③ペースメーカー埋込み例

(2) 相対的禁忌

- ①てんかん患者およびてんかんを誘発する可能性がある脳疾患患者
- ②心臓疾患患者
- ③妊婦
- ④埋込み式ポンプ使用者

3. 施設基準と技術基準

(1) 施設基準

- ①相応しい経験と実績のある施設であること
- ②チーム医療（神経内科、精神科、内科、麻酔科、救急処置など）の体制が整えられていること。

(2) 技術基準（刺激条件）

- ①単発低頻度刺激を大円コイルにて前頭部に皮膚上から刺激する。
1クール60回（目安）を週一回実施する。

パーキンソン病定位脳手術
「インフォームド・コンセント(IC)」
の手引

厚生省特定疾患「パーキンソン病定位脳手術の適応と
手技の確立に関する多施設共同研究」班

1999

渥美哲至
聖隷浜松病院神経内科

横山徹夫
浜松医科大学手術部脳神経外科

湯浅龍彦
国立精神・神経センター国府台病院神経内科

はじめに

- 1) 新規未承認の治療を実施する際には、各施設毎に必要な応じて倫理委員会の審査を受けること。
- 2) 患者さん並びに家族への説明と同意(インフォームド・コンセント)に当たっては、各施設毎の事情により書式等の変更は可とするが、当研究班の研究事業としては以下の事項を盛り込んで文書による説明を行うものとする。

説明書に盛り込むべき内容：(1) 本研究の目的、(2) 原疾患の診断、(3) 一般的治療法、(4) 本治療法を選択する理由、(5) 他の治療法の有無、(6) 「定位脳手術」の手技と方法、(7) 期待される効果と副作用、(8) 「定位脳手術」の適応基準と除外基準、(9) 研究の流れの説明、(10) 同意後もいつでも撤回でき、それにより差別や不利益を被らないこと、(11) 患者のプライバシーと人権の保護に万全を期すること、(12) 費用負担の有無

A)倫理審査申請書覚書

厚生省特定疾患「パーキンソン病定位脳手術の
適応と手技の確立に関する多施設共同研究」研究班

1.審査対象：「」術によるパーキンソン病の治療研究

2.研究課題名：

3.申請者：各班員

4.背景：以下の研究組織による研究課題の一環であること；

(1)研究課題名：厚生省特定疾患「パーキンソン病定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究」

(2)主任研究者：湯浅龍彦(国立精神・神経センター国府台病院神経内科)

(3)分担研究者と研究組織：瀧美哲至(聖隷浜松病院神経内科)、阿部康二(岡山大学医学部分子神経遺伝学神経内科学)、安藤肇史(国立療養所宮城病院脳神経外科)、石川厚(国立療養所西小千谷病院神経内科)、板倉徹(和歌山県立医科大学脳神経外科)、井上雄吉(富山県高志リハビリ病院内科)、大江千廣(日高病院機能脳外科ガンマーナイフセンター)、大槻泰介(国立精神・神経センター武蔵病院脳神経外科)、大本堯史(岡山大学医学部脳神経外科)、片山容一(日本大学医学部脳神経外科学)、加藤丈夫(山形大学医学部第三内科)、川井充(国立精神・神経センター武蔵病院第2病棟部神経内科学)、亀山茂樹(国立療養所西新潟中央病院脳神経外科)、楠正(日本疫学学会)、葛原茂樹(三重大学医学部神経内科)、久野貞子(国立療養所宇多野病院臨床研究部神経変性疾患・神経薬理学・臨床神経学)、近藤智善(和歌山県立医科大学神経内科)、澤村豊(北海道大学医学部脳神経外科)、島史雄(九州大学医学部脳神経病研究施設臨床神経生理部門)、島本宝哲(久留米大学医学部脳神経外科)、高橋宏(都立神経病院脳神経外科)、田代邦雄(北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野)、武内重二(京きづ川病院脳神経外科)、飛松省三(九州大学医学部脳神経病研究施設臨床神経生理部門)、中野今治(自治医科大学神経内科)、中野勝磨(三重大学医学部解剖学)、榎林博太郎(榎林神経内科クリニック)、南部篤(東京都神経科学総合研究所病態神経生理学研究部門)、橋本隆男(信州大学医学部第三内科)、長谷川一子(北里大学医学部神経内科)、波多野和夫(国立精神・神経センター精神保健研究所)、久永欣哉(国立療養所宮城病院臨床研究部神経内科)、松田博史(国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部)、丸山哲弘(リハビリテーションセンター鹿教湯病院神経内科)、水谷智彦(日本大学医学部神経内科)、横地房子(都立神経病院神経内科)、横山徹夫(浜松医科大学手術部脳神経外科)。

5.研究の概要および必要性

パーキンソン病に対する定位脳手術は、薬物療法の効果が減弱し治療が困難になった慢性症例、あるいはジスキネジアなど難治性の症候を有する症例に行われ、症状の改善が期待される。しかし、症例の選択基準、手術を導入する時期、また内科的治療と比較した有効性については未だ一定の見解は得られていない。この点を明らかにするためには定位脳手術を導入した各症例個々の臨床症状を、手術前後で詳細に比較し検討する必要がある。本臨床研究はわが国におけるパーキンソン病の定位脳手術の基準を策定することを目的に厚生省特定疾患調査研究重点事業の一貫として平成10年度に発足した多施設共同研究である。研究組織は前述の通りであるが、本組織の特色は、手術をする脳神経外科医と評価する神経内科医がペアを組んで一つの研究うところにある。

本研究で採用されるパーキンソン病定位脳手術には視床破壊術・視床刺激術・淡蒼球破壊術・淡蒼球刺激術・視床下核刺激があるが、予め各術式の適応基準と除外基準が研究班基準として定められており、適応範囲を慎重に吟味して実施する。

対象患者の基準も定められており、(1)対象疾患：厚生省の診断基準(本班修正版)を満たすパーキンソン病、(2)インフォームドコンセント：内容を別に定める一定の書式の文章によって十分に説明し、本人の同意を文書で得る、(3)年齢規定：本研究班での施行基準としては原則20歳以上75歳までとし、(4)術式の選択：神経内科医師と脳神経外科医師との協議で決め、本研究班ではまずは単一施行の術式について検討する。(5)倫理規定：未承認の手技に関しては各施設の実情に合わ

せて倫理委員会の承認を得ること。

効果の判定は、パーキンソン病の運動障害、パーキンソン病の精神症状、薬剤効果の不安定性に対する改善効果で判断されるが、その評価のためには、厚生省特定疾患調査研究重点研究事業「パーキンソン病の定位脳手術」研究班によるパーキンソン病治療評価のためのバッテリーを使用する。ここには、UPDRS、Hoehn & Yahr Stage、Schwab & England Scale、Hamilton Rating Scale、Mini-Mental State が含まれる。

効果判定は、各症候について、(a) 術前術後の比較、(b) 医師が手術適応ありと判断して、手術の本人同意の得られなかった患者との比較、(c) 実施された術式と他の定位脳手術との比較、(c) 長期予後調査をもって実施する。

6. 研究等に関する内外の情勢及び研究者の準備状況

平成10年度の研究で、臨床評価のためのプロトコールが作成され、基礎病態生理、臨床病態生理に関する報告がなされている。また参加各施設の視床破壊術・視床刺激術、淡蒼球破壊術・淡蒼球刺激術、視床下核刺激術にたいする治療成績、およびアンケートによる疫学・予後調査が行われている。

また、a)視床破壊術・視床刺激術、b)淡蒼球破壊術・淡蒼球刺激術、c)視床下核刺激術の実施に当っては別に定める適応基準・除外基準(参考資料)に基づき、登録の可否を決定する。

7. 研究等の対象および実施場所

対象は薬物療法では症状改善が困難な例で本研究参加の同意が得られたパーキンソン病患者で、パーキンソン病の診断基準、適応基準・除外基準(参考資料-2)を満たした者で、文書による同意の得られた者を対象とする。

研究の実施場所は、手術は()病院脳神経外科)で行い、手術前後の臨床評価を
当院および()病院)で実施する。
当院では(所属・医師名：)が分担研究者であり、そのペアは
(所属・医師名：)病院)科医師)氏)である。

8. 研究等における科学的及び倫理的配慮について

1) 研究の対象となる個人の人権擁護：

本臨床研究を実施するに当たっては、対象者の人権は何よりも尊重され、参加と不参加の自由性、プライバシーの保護が約束される。

2) 研究の対象になる者に理解を求め同意を得る方法：

患者並びに代理人へは治験説明書をもって十分に説明し、同意書を得る。説明書には以下の事項が含まれる。

(1) 本研究の目的、(2) 原疾患の診断、(3) 一般的治療法、(4) 本治療法を選択する理由、(5) 他の治療法の有無、(6) 「定位脳手術」の手技と方法、(7) 期待される効果と副作用、(8) 「定位脳手術」の適応基準と除外基準、(9) 研究の流れの説明、(10) 同意後もいつでも撤回でき、それにより差別や不利益を被らないことの確約、(11) 患者のプライバシーと人権の保護に万全を期することの確約、(12) 費用負担の有無についてである。

3) 研究等によって生じる個人への影響と医学上の貢献の予測：

定位脳手術による影響には、予測される効果が得られなかった場合の他に、高次認知機能への影響が報告されている。しかし本研究によって、次々と開発されるパーキンソン病の薬物療法とともに新しい治療法の選択肢の一つとしての定位脳手術の適応基準が得られることが期待される。

9. その他 (研究の公表など)

本研究の結果は公式の報告書として報告されるが個人の名前が明らかにされることはない。また、記録されたビデオが本来の医学的目的以外に使用されることはない。

B)患者並びに代理人への説明書 (パーキンソン病定位脳手術用)

厚生省特定疾患「パーキンソン病定位脳手術の
適応と手技の確立に関する多施設共同研究」研究班

(1) 本研究の目的：

パーキンソン病の治療法はあなたがこれまで受けてこられたように、内服薬による治療が中心です。しかし、長年内服を続けていますと、現在まさにあなたがお困りのように、薬の持続時間が短くなったり、効いている時と効かない時の差が激しくなったり、あるいは手足などが自分勝手に動き回るといった予期せぬ運動(ジスキネジアといいます)に悩まされたり、更に幻覚や意識障害を来して治療が困難になる場合があります。このような時には、薬の種類や投与量、薬の組み合わせなどを変えてみたり、新薬を使用するなどいたしますが、それでも難しい場合がしばしばあります。

このような患者さんには、薬物療法以外の治療法を加えることによって症状が軽快する例のあることが知られており、我が国だけでなく諸外国で行われています。それは「パーキンソン病の定位脳手術」と呼ばれますが、脳に細い針を刺して脳の一部を小さく破壊したり、破壊はせずに脳の局所を電気刺激するという2つの方法があります。このような手術をする脳の場所としては現在3つの部位が候補とされます。それらは、視床と呼ばれる脳の部位、淡蒼球といわれる部位、そして視床下核とよばれる部位です。

この定位脳手術による治療法はパーキンソン病の薬が開発される前はこの病気の唯一の治療法であったことがあります。内服薬の発達によって実施されることが少なくなっていたのです。近年この手術が見直されてきた背景は、既にお話した通りです。この定位脳手術の手術方法はすでに確立されており一部は保険診療内でも認められています。しかし、パーキンソン病の治療は昔と違って随分進んだ面も多くありますので、どのような症状の患者さんがどの時期に「定位脳手術」を受けるのが最もよいのか決めて行かなければなりません。

また、「定位脳手術」の効果を短期間あるいは、長期間追跡して効果の判定をすることも必要です。患者さんの手術前の症状、術後の変化をよく観察しなければなりません。今回厚生省が全国的規模で、手術を行う脳神経外科と症状を観察する神経内科とでペアを組み手術に関して検討する事業を行うことになり、当院(選択：神経内科・脳外科)ではこの研究事業に参加し(選択：手術前後の観察・定位脳手術・その他の治療法：)を担当することになりました。

(2) 原疾患の診断：

あなたの病気はパーキンソン病といいます。診断はあなたの症状と経過、そして抗パーキンソン薬に対する効果から確実と思われませんが、厚生省のパーキンソン病の診断基準からも確実です。

(3) 一般的治療法：

パーキンソン病の一般的治療法は、L-ドーパを中心とした薬物療法です。L-ドーパを効率よく脳内にはこぶための工夫がなされた改良薬や、L-ドーパと協同で働く各種の薬が開発されています。新薬の開発も活発ですので、それらを十分行ってみる必要があります。

(4) 本治療法を選択する理由：

長年の薬物療法、また新薬による治療が十分行われた患者さんで、最近薬の効果が減弱したり、あるいは薬の副作用による症状などが出現して日常生活が著しく困難になっている方、また、振戦のみが目立ち是非それを止めたいと強く希望される方では、「定位脳手術」が適応となります。

(5) 他の治療法の有無：

薬物療法や定位脳手術療法以外の治療法としては、うつ状態を伴うパーキンソン病の患者さん、あるいは、薬の効果の減弱した例に対して通電療法や磁気刺激療法がありますが、これらの方法も今のところ確立した方法ではなく、現在同様に治験がなされようとしている所です。

(6) 「定位脳手術」の手技と方法(注)：

パーキンソン病に対する定位脳手術の方法は、現在大きく(a) 定位的脳局所破壊術と(b) 脳深部電気刺激法に分かれます。手術の対象となる脳の局所部位には、視床、淡蒼球、視床下核の3ヶ所があります。視床下核に対しては脳深部電気刺激法のみが選択され、破壊術の適応はありませんが、他の2ヶ所では(a)と(b)の両方が選択されます。それぞれの選択基準に関しましては本研究班では別途定めます。

(a) 定位的脳局所破壊術は、視床、淡蒼球に対してなされます。局所の麻酔のあと頭蓋骨に小さな穴をあけ、細い針を所定の場所に差し込み、約70℃の温度により凝固破壊します。それによりパーキンソン病の諸症状の改善が得られますが、手術部位により改善される症状が少しずつとなります。その詳細は各施設の担当者からお聞きになって下さい。

(b) 脳深部電気刺激法は、所定の位置に挿入された電極により脳の局所を電気刺激する手術であり、現在保険適用はありません。この方法により破壊手術と同様にパーキンソン病の諸症状の改善が得られており、脳の各々の部位別の適応基準は本研究班では別に定めてある。

(7) 期待される効果と副作用：

(a) 定位的脳局所破壊術と(b) 脳深部電気刺激法によ期待する効果はほぼ同等であるが、両者の主な違いは、破壊してより永続的な効果を期待するのか、それとも電気刺激を実施する間に適宜の効果を期待するのかという点にある。前者の利点は、一度手術すれば比較的長期に効果が期待できる点にあり、後者ではその都度の効果が期待できるものの長期に電極と刺激装置を携帯する煩わしさがある。

定位脳手術に期待される効果の概略は、振戦に対しては、視床破壊術と視床刺激術の適応となり、無動とジスキネジアに対しては淡蒼球破壊術や刺激が適応となる。そして、視床下核刺激術はいずれの症状に対しても幅広く適応が期待される。

これらの手術による副作用に関しては、従来文献的には、約20%程度に大小の副作用があるとされていて、大きな事故としては脳出血、感染、電極の抜けなどであり、小さなものとしては効果の減弱などがある。

(8) 「定位脳手術」の適応基準と除外基準：

本研究班ではパーキンソン病に対する各種の定位脳手術法についてそれぞれ適応基準と除外基準を定めています(別資料)。登録された患者さんについてはその取り決めに従って手術の適否が判断されます。

(9) 研究の流れの説明：

さて、手術を希望されますと、(a) 診断の確認、(b) 十分な薬物療法の実施を経た後に、(c) 神経内科・脳神経外科の合同で、手術の適応基準と除外基準の検討がなされ、採用すべき術式と手術部位の第一次案が決められます。(d)以上の結果をあなたと必要なら代理人に十分ご説明致します。そこで、もし手術を行うことに決心されますと、(e)ご本人のご意志を文書で確認させていただきます。

これであなたは手術予定者として当科に登録されたことになり、(f) 術前の評価を受けます。一定の決められた評価を受けた後に、(g) (病院脳神経外科)にて手術を行うこととなります。

もし(e)の段階で、主治医が手術が適当と考えたのにご本人の同意が得られず手術を実施しないことになかった方については、本試験の対照として本研究にご協力頂きたいと願います。これは手術をなさった方となさらなかった方の両方の今後の経過を比較検討したいからです。その場合は手術群と同様の日程(手術2週間前と手術後3ヶ月目および1年毎)で経過観察と評価を行います。

また症状の記録としてビデオを撮影させていただきますことをご了承下さい。

(10) 同意後もいつでも撤回でき、それにより差別や不利益を被らないことの確約：

この研究への参加はあくまでもあなたの自由意志です。また一旦同意された後でも、いつでもそれを取り消すことができます。参加されなかったり、途中で同意を取り消されても、今後の治療に不利益を受けることは一切ありません。

(11) 患者のプライバシーと人権の保護に万全を期することの確約：

経過観察のための診察は日常の診察とほぼ同じものです。あなたのプライバシーと人権の保護に万全を期しますので、本研究に参加したことによる社会的不利益はありません。また、この研究で得られた結果は、研究報告として報告されますが、あなたの名前や身元が明らかになるような情報は決して公表されません。撮影されたビデオもこうした研究報告以外に公開されることはいっさいありません。

(12) 費用負担の有無について：

症状観察のための診察は、保険診療内で行われます。深部脳刺激療法については現状では保険診療外です。それぞれの手術施設で対応が異なりますので、ご確認下さい。

以上(1)~(12)につき順次ご説明致しました。

平成 年 月 日

病院名(科)

説明医師氏名(署名)

(問い合わせ先)

この研究に関して、わからないことや不安に感ずることがありましたら以下のあなたの担当医師におたずね下さい。

(1) 神経内科担当医師(氏名病院住所電話)：

(2) 脳外科担当医師(氏名病院住所電話)：