

出現、その後も wearing-off の off 時間と回数
がやや増加。退院後のことを考えて、9月23
日からイーシードパールを6Tの再増量。と
ころが9月27日に午後2時以降offが就寝時
まで続き、翌28日は服薬と服薬の間に何度と
なくoffが出現するという、2種類のon-off現
象が出現。再度イーシードパールは5Tに減量
しwearing-offはあるものの、onの時間が
70-80%と言った、比較的安定した状態となり、
かつてはイーシードパール7-8Tがこの方の
普段の服用量であったが、現在は5Tがベス
トでそれ以上の服薬ではかえって症状が悪化
するものと思われ、今後の治療として定位脳
手術が適当と考えた。

症例2：O.E.51歳女性、43歳時左下肢
のふくらはぎがつる感で発症、経過8年、
レボドパ製剤治療歴3年。前回入院時著明
なwearing-offと、on時の激しい
dopa-induced dyskinesiaに対して塩
酸セレギリン2.5mgを併用し、抗パ剤は
レボドパ/カルビドパ合剤5T分5から
3.8T分6に減量し、wearing-offと
dopa-induced dyskinesiaの改善を認
めた。しかし、2ヶ月ほどで
dopa-induced dyskinesiaが前回以上
に激しくなり、日中殆どdopa-induced
dyskinesiaが出現していて、疲労感と微
熱を訴え、一方少しでも抗パーキンソン剤
を減量するとwearing-offが強くなり、
これにも患者が耐えられず、定位脳手術に
よる、dopa-induced dyskinesiaを減
少させることが必要と考えられた。

〔考察〕今回症例1と症例2とで定位脳手
術を必要と判断した表面上の基準は異なっ
て見える。症例1ではレボドパ製剤の比較

的大量投与を長期続けたことによって（レ
ボドパ/ベンセラジド合剤7~8T/日）ドー
パミン受容体の感受性の変化が生じ、全体
のレベルの低下とともに、on-off現象が
頻発するようになった。このため今後本例
においてはレボドパ/ベンセラジド合剤で
5T/日を上限として調節するためには、定
位脳手術—視床下核の深部刺激が必要と考
えられた。

症例2ではレボドパ製剤に対する感受性
が極めて良好ではあるが、wearing-off
を本人の希望するところまで減少するべく
調節すると、dopa-induced dyskinesia
が日中の大半の出現するようになり、この
ために疲労・体重減少まできたし、定位脳
手術を患者自ら希望された。手術として、
dopa-induced dyskinesiaの減少を主
に考えれば淡蒼球破壊術となるが、症例2
を手術せずにこのまま治療を続ければ症例
1と同様の状態が出現することも考えられ、
視床下核の深部刺激を今から選択するとい
う事も考えられ、判断に迫られるところ
である。

D. 結論

レボドパ製剤に対して感受性の良い若年
型では一般に種々の内服薬を組み合わせる
ことにより、良い治療効果が得られるが、
長期の治療においては、定位脳手術の併用
を迫られる様な事態も有るものと思われる。
そのことを念頭にレボドパ製剤を出来る限
り少なく投与する事を心がけるべきではな
いかと思われる。

パーキンソン病の定位脳手術 — 新たに始めた当院における経験 —

中野今治¹⁾、藤本健一¹⁾、川上忠孝¹⁾、加藤正哉²⁾、増沢紀男²⁾

1) 自治医科大学神経内科、2) 自治医科大学脳神経外科

はじめに

我々の施設では、これまでパーキンソン病に対する定位脳手術は他の施設に依頼してきた。しかし ADL に制限のある患者にとって、遠方の施設で手術を受けることは大きな負担である。2000 年 4 月より、振戦に対する深部電気刺激治療の保険適用が認められたこともあって、地元で手術を受けたいという要望が患者より寄せられた。そこで神経内科と脳神経外科が協力してパーキンソン病の定位脳手術を開始した。これから定位脳手術を開始する際の参考にしていただくため、我々の経験を披露したい。

症例の選択

症例は振戦を主症状とするパーキンソン病とし、thalamotomy または視床電気刺激を行うことにした。その理由は、①術中に症状の改善が確認できる、②手術適応についてのコンセンサスが得られている、③深部電気刺激は振戦が保険適用である、などである。神経内科において最低 6 ヶ月間は薬物療法を試み、十分な成果の得られない症例を対象に説明会を開催した。説明会は毎月 1 回開催し、

1 回に 2～3 人の患者さんとその家族に集ってもらった。説明会では神経内科医と脳外科医が約 1 時間かけて、①パーキンソン病の歴史と治療法の変遷、②薬物療法の限界とその他の治療法、③定位脳手術のターゲットと効果、④凝固術と深部電気刺激の比較、⑤定位脳手術の実際（ビデオを供覧）、⑥手術成績（手術前後での症状変化のビデオを供覧）について説明した。この説明会に出席したうえで、手術を希望する症例のみを対象とした。表 1 に説明会出席症例を示す。

	歳/性	年	主症状	予定手術	
1	59F	2	右振戦	左視床 DBS	済
2	70F	5	右>左振戦	左視床凝固	済
3	62F	4	右振戦	左視床 DBS	
4	63F	8	右>左振戦	左視床 DBS	済
5	59F	9	左振戦	右視床凝固	
6	56M	8	左振戦	右視床凝固	済
7	62F	6	左振戦	右視床凝固	
8	65F	19	動作緩慢	両 STN-DBS	
9	53M	4	右振戦	左視床凝固	予
10	55F	7	日内変動	両 STN-DBS	
11	56F	4	左振戦	右視床凝固	
12	63F	10	日内変動	両 STN-DBS	予

表 1 定位脳手術説明会参加者

年は罹病期間を示す。済は既に手術を終えた症例、予は手術予定が組まれている症例を示す。

手術手技上の工夫

新たに定位脳手術を開始するには膨大な投資が必要になるが、当院ではなるべく既存の機材を利用するように心がけた。手術には既に脳外科に導入されていた MRI 対応型定位脳手術装置を使用した。目標点の決定にあたり脳図譜の取り込みや CT 画像と MRI 画像の統合を行う手術支援ソフトウェアは用意されていなかったが、定位放射線治療用のシステムを利用して目標点を決めた。Semi-micro recording は最新のニューロパック（日本光電製）を使用して記録した。凝固装置は既存の装置では温度設定の精度に問題があるため、最新機種を導入した。

手術成績

これまでに 4 例の定位脳手術を実施した。手術成績は表 2 に示すが、振戦に関しては著明な改善を認め、患者の満足度は高かった。両側型の症例（Case 3）では症状の強い側の手術を行ったが、手術後に治療した反対側（症状の軽かった側）の症状が気になるとの訴えがあった。今後対側の手術についても検討したい。合併症

に関しては Case 2 において脳内出血に遭遇した。Semi-micro recording にて目標点を決定し、凝固用電極を刺入開始したところ、患者がいきをかきはじめた。至急 CT を撮影したところ、刺入点直下の皮質内に出血を認めた。直ちに血腫除去を行い、その後リハビリテーションに務めたが、右上肢の巧緻運動障害が残った。この症例では長期間に渡るコントロール不良の糖尿病の既往と、術中の安静が守れなかったことが脳内出血の原因と考えられた。

結語と今後の課題

開始前には MRI を用いた目標点の計算がどこまで正確にできるのか不安があった。しかし全例で計算上の目標点と実際の目標点はほぼ一致した。今後は視床以外の目標点へのアプローチについても検討したい。

Case 2 で合併症に遭遇したが、術前に十分な説明を行っていたため、幸いにして患者および家族の納得を得ることが出来た。今後リスクの高い症例の手術は避けるとともに、術前の十分な説明を継続して実施する予定である。

症例	Case 1 59F	Case 2 70M	Case 3 63F	Case 4 56M
手術日	2000.5.31	2000.6.28	2000.7.26	2000.11.29
術式	Lt thalamus-DBS	Lt thalamotomy	Lt thalamus-DBS	Rt thalamotomy
振戦	著明改善		著明改善	著明改善
筋強剛	なし		改善	著明改善
動作緩慢	著明改善		改善	改善
姿勢反射障害	なし		なし	なし

表 2 手術例と結果

パーキンソン病の1亜型としてのびまん性レビー小体病
— 定位脳手術の適応に関する考察 —

分担研究者 久永欣哉 国立療養所宮城病院 臨床研究部長
研究協力者 高橋信雄 2)、神一敬 1)、佐藤信行 1)、望月 廣 1)、安藤肇史 3)、
岩崎祐三
国立療養所宮城病院、1) 神経内科、2) リハビリテーション科、3) 脳神経外科

研究要旨

びまん性レビー小体病（以下 DLBD）はなんらかの要因でレビー小体を含む病変が「びまん性」に広がるパーキンソン病の一つの亜型と考えられる。パーキンソン病患者 114 例を検討したところ、進行性の痴呆症状とその変動、幻視、妄想、一過性の意識障害など DLBD の症状を示した症例は 6 例あった。パーキンソン病患者 27 例の音響分析の結果では、声量低下、氣息性音声、抑揚低下は多くの症例（20 - 22 例）で認められたが、発語開始遅延、発語加速、不自然な途切れ、吸気挿入過多の 4 項目は 4 - 6 例にのみ共通してみられた。このうち 4 症例は DLBD またはその前段階と考える症例であり、これらの 4 項目が DLBD に特徴的な構音障害の所見である可能性が示唆された。DLBD に対する定位脳手術はしばしば痴呆症状や構音障害を悪化させるため、パーキンソン病患者に対して脳外科治療を考慮する際にはこの亜型を念頭におく必要がある。

A. 研究目的・方法

パーキンソン病では振戦、固縮、寡動などいくつかの共通にみられる症状・徴候があるが、一様でない所見も多々観察される。例えば、起立性低血圧など自律神経障害が目立つ症例、痴呆・精神症状が目立つ症例、構音障害・嚥下障害が目立つ症例など、その神経系における障害部位の分布にはかなりの多様性があるものと考えられ、パーキンソン病をいくつかの亜型に分類して、それぞれの治療法を検討していくことも必要であると思われる。我々はパーキンソン病と診断され、加療されている 114 症例のなかに、McKeith ら（文献 1）による診断基準（一部改変）を満たす「レビー小体型痴呆／びまん性レビー小体病（以下 DLBD）」の特徴を有する症例が少なくとも 6 症例認められたことを報告している（文献 2）。この 6 症例のうち 2 例が剖検され、DLBD の診断が確認されている。DLBD ではパーキンソン症状のほかに、痴呆症状、幻視、妄想、運動機能の変動が顕著であることが特徴であり、この一群はなんらかの要因でレビー小体を含む病変が大脳皮質などに広がり「びまん性」になりやすいパーキンソン

病の一つの亜型と考えられる。以前の報告の 6 症例（文献 2）にあらたに 5 症例を加えた計 11 症例の DLBD 患者の検討では、上記の症状および診断基準（文献 1）に示されている一過性の意識障害・失神のほかに、起立性低血圧（7 例）および小声（10 例）が目立っていた。そこで、当院で音響分析（Acoustic Core）を施行された定位脳手術未施行の PD 患者 27 例（上記 DLBD 患者 3 名を含む）につきその検査結果を検討した。症例は平均 66.6 ± 9.4 歳で、発症後の経過年数は 10.1 ± 6.0 年、Hoehn & Yahr 分類では I : 1 例、II : 3 例、III : 14 例、IV : 7 例、V : 2 例（on period）であった。

B. 研究結果

音響分析の結果では、声量低下・氣息性音声（22 例）、抑揚低下（20 例）、声の震え（16 例）、不正確な構音（16 例）が多数の患者に認められた。一方、発語開始遅延、発語加速、不自然な途切れ、吸気挿入過多は 4 ~ 6 例にのみ共通してみられた。これら 4 項目のうち 2 項目以上を認めた 6 症例の要約を表に示す。これらの症例では Hoehn & Yahr 分類でみる限り、とくに重症者に片寄ってはいなかった。3 症例は DLBD の診断基準を満たしていた

(症例1、2、3)。他の1症例(症例5)で軽度の知能低下、起立性低血圧、脳波の徐波化が認められた。4項目のうち、特に「不自然な途切れ」がDLBD3例および疑診例1例に共通していた。この6症例を除く21症例のなかにはDLBDが特に疑われる症例はなかった。

C. 考察

上記の構音障害の特徴のうち、不自然な途切れ、吸気挿入過多は仮性球麻痺によくみられる所見である。これらの構音障害や痴呆症状、起立性低血圧などは、病変が脳幹を越えて「びまん性」に広がっていることを示唆する所見と考えられる。痴呆症状や構音障害が目立つ症例は定位脳手術によりこれらの症状が増悪することが多いため、従来より手術適応外とされる傾向があるが、一過性の意識障害や起立性低血圧を

示す症例については今後、注意を要すると思われる。そのほかのDLBDの特徴として、症状の左右差に乏しい、脳波で汎性徐波を認める、などが報告され

ており、診断上参考となる。痴呆症状や構音障害がまだ目立たない段階で手術をしたことにより、その後出現してくる痴呆症状や構音障害がより高度なものになる可能性もあり、早い段階でDLBDを疑った場合の手術施行は慎重であるべきであろう。今回検した27症例のうち13症例はその後、当院の脳神経外科で定位脳手術を施行されていたが、このうち2症例は上記の特徴ある構音障害を示した6症例に含まれており(1例は右淡蒼球凝固術、もう1例は両側淡蒼球刺激術)、今後の長期間の検討が必要であろう。

〔文献1〕 McKeith IG et al. Neurology 47: 1113-1124, 1996

〔文献2〕 神一敬、他. 臨床神経 40: 329-333, 2000

臨床所見	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
年齢/性	72男	72女	72女	55女	74男	75男
経過年数	16	21	17	23	8	6
MMST	11	20	22	30	23	26
Hohen & Yahr	4	4	5	3	3	4
バ症状の左右差	±	+	±	+	±	±
幻覚・妄想	+++	+++	+++	-	-	-
認知機能の変動	++	-	±	-	-	-
一過性の意識障害	-	++	-	-	-	-
起立性低血圧	-	+	+	-	+	-
脳波の徐波化	++	++	未	-	++	未
発話開始遅延	+	-	+	+	+	+
発話加速	+	+	-	-	-	+
不自然な途切れ	+	+	+	-	+	-
吸気挿入過多	-	+	-	+	+	+

パーキンソン病の定位脳手術における自発性・抑うつ性・強迫性に関する検討～

鹿教湯病院神経内科 丸山 哲弘, 片井 聡
信州大学第三内科 橋本 隆男, 池田 修一

A. 研究目的

パーキンソン病では運動障害のほかに認知機能障害や精神障害を呈することが明らかにされており、その解明は脳基底核の精神機能への関わりを知るうえで重要である。淡蒼球内節破壊術が運動症状を改善する機序については次第に解明されてきているが、認知機能に与える影響については未だ不明な点が多い。

昨年度の本班会議で淡蒼球破壊術の認知機能に及ぼす影響について検討した結果、おおよそ認知機能に影響を与えないが、語流暢性と注意機能において悪影響を及ぼすことが明らかとなった。その成因として淡蒼球内節における連合領域に破壊の影響が及び、前頭葉-基底核系としての認知回路を介して主として前頭前野の障害に至ったと考えられた。

今年度は自発性や感情をはじめとする精神機能について検討した。これらの精神機能は術後のQoLに影響をもたらすものと考えられるため重要と考えられる。したがって、術前後のQoLの変化についても検討した。

B. 研究方法

当科で淡蒼球破壊術を受けたパーキンソン病の連続症例で術前と術後1ヶ月以上あけて精神機能を評価を行った患者15例（全例右利き）であった。患者の内訳はすべて特発性パーキンソン病で男性9例、女性6例であった。淡蒼球破壊術は13例が左側、3例が右側であった。術前に全例ともDSM-IV基準で痴呆を呈さず、術後明らかな意識障害を認めなかった。また、全例が手術当日以外は抗パーキンソン病薬を内服し、調査中の経過を通じて投与量や投与回数の変更はなかった。

手術方法は、前頭部に径約3cmの開頭術を施行し外径0.9mmのガラスコートエルジロイ微小電極を2-4トラック刺入してマッピングを行った。その後、外径1.2mmの凝固電極を2-4回刺入して

淡蒼球内節の凝固を行った。凝固による壊死体積は感覚運動領の50-75%である。なお、CTガイドを併用するため脳室造影は行わなかった。

精神機能の評価方法は、自発性の評価としてMartinらによるapathy scale (MAS)[18項目、4段階評価、最小点18点～最高72点、得点が高いほど意欲や関心がある]、抑うつおよび不安の評価としてZungのSelf-rating depression scale (SDS)およびSelf-rating anxiety scale (SAS)[いずれも20項目、最小点20点～最高点80点、40点以上で抑うつ傾向、不安傾向が強い]、強迫性の評価としてMaudsleyのObsessional compulsive inventory (MOCI)[30項目、有り無し評価、最小0点～最高30点、13点以上は強迫性障害あり、下位項目に確認、清潔、優柔不断、疑惑]を行った。また、MMSEなどの知的機能も併せて評価した。さらに、QoLの評価としてPDQL-37[37項目、5段階評価、最小点37点～最高点185点、得点が高いほどQoLが高い]を用いた。この尺度は、パーキンソン症候(P)、全身症状(SYS)、社会生活(SOC)、情動(E)が下位項目に含まれている。また、運動機能評価にUPDRSの運動スコアを用いた。

C. 研究結果

まず、精神症状について手術前後で比較してみると、自発性は手術前後で有意な変化はみられなかった（対応のあるt検定、 $p = 0.78$ ）（図1）。抑うつについては手術後に有意な抑うつスコアの減少がみられた（ $p = 0.0001$ ）（図2）。不安スコアも術後に有意に減少した（ $p = 0.0001$ ）（図3）。抑うつと不安の手術前と手術後の各々の相関は有意ではなかった（Spearman順位相関係数、術前： $r_s = 0.25$, $p = 0.36$ 、術後： $r_s = 0.34$, $p = 0.28$ ）。強迫性は手術前後で有意な変化はみられなかった（ $p = 0.58$ ）（図4）。しかし、術前に強迫性障害（MOCI-total > 13点）と診断されたのは4例、術後は1例（MOCI =

運動機能は術後に有意に改善した ($p < 0.0001$).

次に, QoL全体の手術前後の比較では, 術後有意にQoLは向上した ($p = 0.001$) (図5). 下位項目で検討すると, 術後に有意に向上した項目はパーキンソン症候と全身症状であり, 社会生活と情動については有意な改善はみられなかった (それぞれ, $p = 0.78$, $p = 0.11$) (図6). ちなみに, 術前, 術後のUPDRSとPDQL-37との相関はそれぞれ有意ではなかった (Spearman 順位相関係数 $rs = 0.32$, $p = 0.15$).

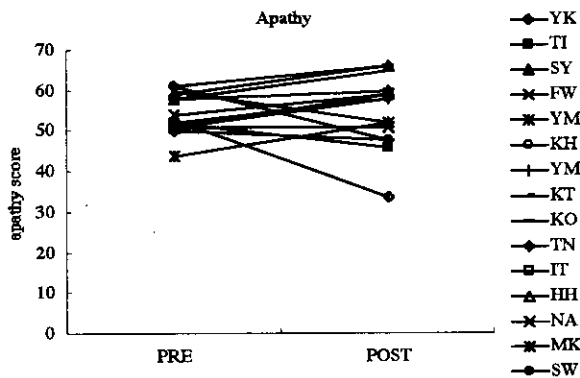


図1. 自発性

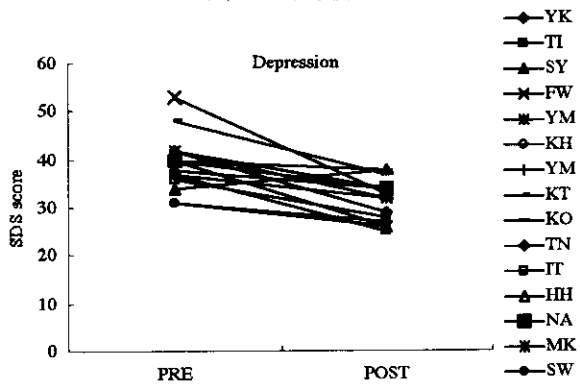


図2. 抑うつ性

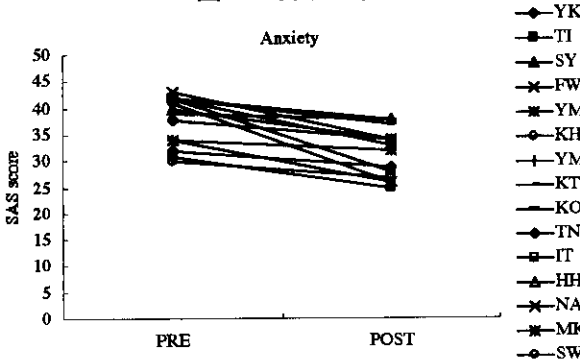


図3. 不安

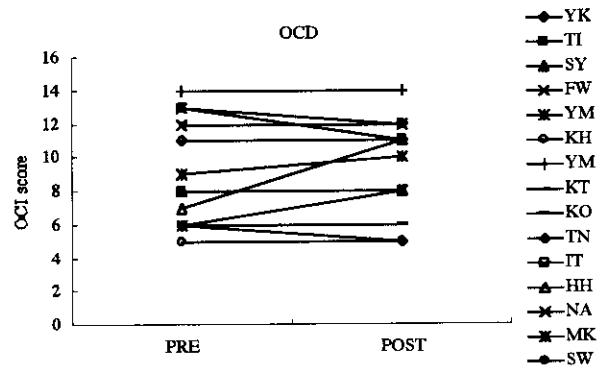


図4. 強迫性

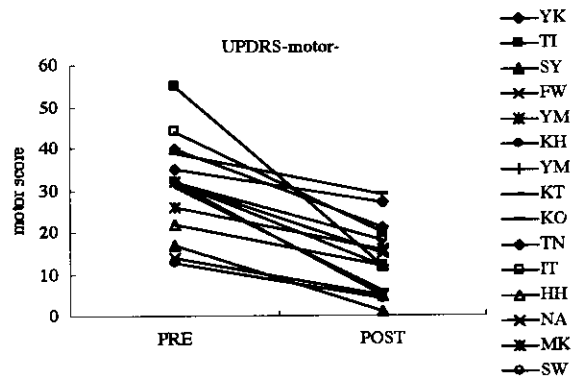


図5. 運動機能

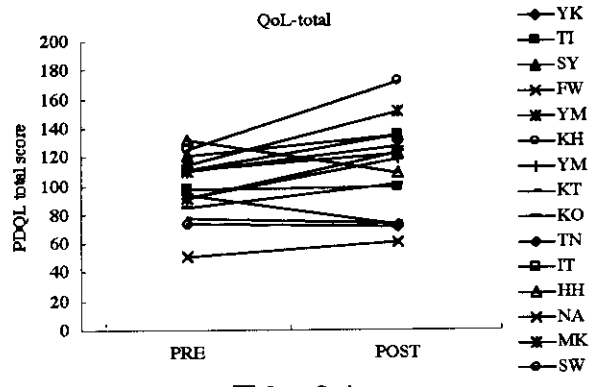


図6. QoL

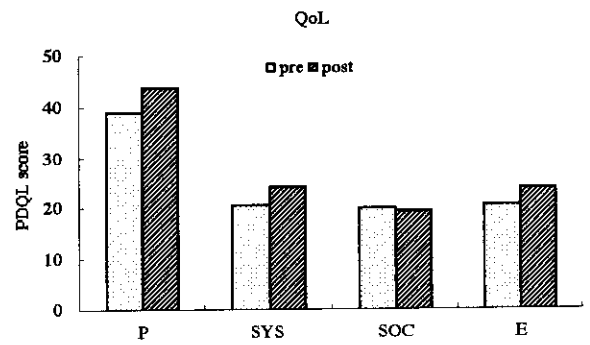


図7. QoL下位尺度

D. 考察

近年、パーキンソン病患者における淡蒼球内節破壊効果として振戦、筋固縮、寡動などの主として運動症状が改善することが報告されている。この効果発現機序として、これらの症状が運動回路である基底核-視床-大脳皮質系における淡蒼球内節の機能的異常、すなわち黒質緻密部のドパミン神経の脱落によって生じる淡蒼球内節細胞の活動の亢進に起因していると考えられ、破壊による抑制効果が大脳皮質運動野の活動を高めることにあるといわれている。

一方、淡蒼球内節破壊術による認知機能や精神機能への影響についてはほとんどよく知られていない。Alexanderらの提唱した3つ認知回路、すなわち背側前頭前野回路、外側前頭眼窩回路、前帯状回回路はそのままヒトの精神的活動においてもよく参考にされているが、パーキンソン病では背側前頭前野回路と前帯状回回路の異常が認知機能障害や精神機能障害の原因であることが推定されている。興味深いことは、この2つの回路はともに淡蒼球内節を連絡していることである。しかし、これらの回路のなかでの各部位を連絡する神経伝達物質については明らかではなく、細胞単位での興奮性や抑制性については不明である。以上の理由から、淡蒼球内節破壊術はパーキンソン病の精神機能に対して有益なのか、あるいは不利益なのかを神経心理学的ならびに精神医学的に検討することは重要である。

Cummingsは基底核に変性をきたすパーキンソン病やハンチントン舞踏病などの精神機能障害の成因としてAlexanderらの提唱した3つ認知回路から考察している。すなわち、抑うつなどの感情障害には背側前頭前野回路と前帯状回回路の異常が、強迫性障害には外側前頭眼窩回路の異常が関与していることを強調し、パーキンソン病では背側前頭前野回路と前帯状回回路の異常が主体であるため抑うつ症状をきたしやすいと強調している。本研究からも術前に抑うつ傾向は約半数にみられたが、強迫性障害は27%と低く、Cummingsの仮説を支持する所見であった。しかし、本疾患の抑うつの原因については、病前性格、内因性うつ病との関連性や相違など議論が多く、責任病巣の解明についてはほとんど進んではない。

われわれが検討した精神機能のなかで手術前後に有意に変化したのは抑うつと不安であった。すなわち、淡蒼球内節破壊術によって有意に改善を示し

た。この2つの精神機能は同じ神経基盤に由来する症状のように見えるが、相関分析では有意な関連性は見いだせなかった。これらの感情や気分が淡蒼球内節術後に改善した理由については、運動機能の改善による反応性の気分改善効果、本疾患の感情や気分障害の原因となっている認知回路の機能障害への直接的な効果が考えられる。また、手術に対する緊張や不安が術後に取り除かれたための結果を反映している可能性も考えられる。本手術の精神機能への影響については症例数が少なく、種々の因子との関連を多変量解析などで検討しなければ解明できないと考えられる。

近年、淡蒼球内節術破壊術をはじめとする定位脳手術の報告は加速的に増加し、その有用性についても十分検討されてきているが、患者の主観的な満足度を調査した報告はほとんどない。その多くはUPDRSに代表されるような医療従事者から客観的に評価されたものであり、その中心はリハビリテーション医学における機能障害と能力障害であるが、もう一つの柱である満足度や社会参加などハンディキャップについての評価にまで及んでいない。今回われわれはPDQL-37というQoL尺度を用いて検討した結果、全体的なQoLは有意に向上していることが明らかになった。しかし、下位項目の社会参加や情動面のQoLはほとんど変化しておらず、パーキンソン症候と全身状態に対するQoLが高くなっていった。すなわちこれまでの報告にあるように運動能力に対する主観的評価は客観的な指標であるUPDRSと同様に改善していることが明らかである。しかし、社会参加や情動面でのQoLを有意に改善していないということは定位脳手術は患者本来の生活レベルに戻すことが可能になるほどの有用性を示していないということをわれわれ医療従事者は改めて肝に銘じなければならないと考える。

今後定位脳手術は技術的に進歩していくと思われるが、運動機能の改善のみならず精神機能やQoLの改善にも配慮していく必要がある。

E. 結論

1. パーキンソン病患者15症例の定位脳手術による自発性、抑うつ・不安、強迫性、QoLへの影響について検討した。
2. 術後、抑うつ尺度と不安尺度に改善効果を認めしたが、自発性および強迫性に関しては有意な変化を認めなかった。

3. QoLはPDQL-37で検討した結果、パーキンソン症状や全身症状に有意な改善を認めたが、社会性や情動面については有意な変化が得られなかった。

4. 以上の結果から抑うつや不安尺度の結果は術前の手術を控えた不安状態から術後の開放的な気分の影響が反映されている可能性があり、結果の解釈に十分注意する必要がある。

5. 定位脳手術は運動機能に対して確実な効果を示すが、社会性や情動面を含めたQoLの改善まで考慮する必要がある。

文献

1. Alexander GE, DeLong MR, and Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 9: 357-381, 1986
2. Cummings JL: Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50: 873-880, 1993
3. Vitek JL, Bakay RAEB, Hashimoto T et al: Microelectrode-guided pallidotomy: technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. *J Neurosurg* 88: 1027-1043, 1998

厚生科学研究特定疾患対策研究事業
分担研究報告書

内科的治療に抵抗する安静時振戦を主とする一側パーキンソニズムに対する
不確帯DBSの治療効果

分担研究者 田代邦雄 北海道大学医学部 神経病態学講座神経内科学分野 教授
澤村 豊 北海道大学医学部 神経病態学講座脳神経外科学分野 講師
村田 純一、北川まゆみ 札幌麻生脳神経外科病院

研究要旨 内科的治療に抵抗する振戦を主とするパーキンソン病に対し、不確帯を含む視床下部白質のDBSの治療効果を従来の視床破壊術と比較した。一側の不確帯のDBSにより、刺激と反対側の振戦、筋固縮、寡動が著明に軽減した。振戦の改善は、上肢、下肢ともほぼ同様であった。また、筋固縮、寡動の改善により、姿勢、歩行も改善した。これらの点は内科的治療に抵抗する振戦を主とするパーキンソン病患者の治療法として視床破壊術、刺激術に比べ、本法がより有用である可能性を示唆していると思われた。

パーキンソン病定位脳手術研究班

班員：田代邦雄、澤村豊

所属施設：北海道大学神経内科、脳神経外科、
札幌麻生脳神経外科病院

A. 研究目的

われわれの施設では、昨年度視床下部不確帯を含む白質部位のDBSが近位筋優位の振戦に対し著効することを報告した。今年度は内科的治療に抵抗する振戦を主症状としたパーキンソン病の治療法としての不確帯DBSの治療効果について、従来の視床破壊術と比較、検討した。

B. 研究方法

研究対象者は、内科的治療に抵抗する安静時、姿勢時振戦を主症状とするパーキンソン病患者4名である。術前、神経症状をビデオならびにUPDRSを用いて評価した。昨年度の報告同様、targetとなる不確帯をVim核下端より3mm腹側とした。患者の苦痛を軽減する目的で、プロポフォールによる全身麻酔下にて穿頭術を行い、ImageFusionTM、Atlas Plan TMを用いて大体のVim核の位置を計測し、さらにmicro electrodeによる神経細胞の活動パターン、macro electrodeによる刺激からVim核下端を同定し、これより下にDBSの電極先端のチャンネル0と1が入るようX線透視下にてDBS電極を埋め込んだ。最も振戦に対する抑制効果が強い部分では手掌に一過性の発汗が認められるため、これもtargetの位置の確認上重視した。この時点で、安静時振戦及び筋固縮は全例消失した。数日後に胸部皮下への発信器の埋め込みを行った。振戦は手術から1週間程で再発した時点で発信器の調整を行った。

(倫理面への配慮) ビデオ撮影は基本的に顔から下のみとし、顔を撮影する必要がある場合、患者の了解を得た。治療部位は術中に患者自身に治療効果が最も高く、副作用がないことを確認してもらい、治療法の選択も患者の合意の上で行った。

C. 研究結果

全例、刺激強度3~4V、パルス幅90~120 μ sec、周波数130~135Hz程度の慢性刺激にて、刺激と反対側の振戦、筋固縮、寡動が改善し、術前姿勢異常(側弯)、歩行障害を呈していた2例ではこれも改善した。すくみ足、姿勢反射障害には効果はなかった。副作用は、刺激開始時の一過性のしびれ感以外は認めず、刺激強度をあげても不随意運動は出現しなかった。

D. 考察

内科的治療に抵抗する振戦を主症状とするパーキンソン病患者の治療法として、従来行われている視床破壊術では、上肢の振戦には著効するが、下肢の振戦、振戦以外の筋固縮、寡動などのパーキンソン症状に対する効果に限界があると報告されている。不確帯を含む視床下部白質は、1960年代には最も小さい破壊巣で種々の運動障害に対し有効な結果を得られる場所と考えられていた。今回、DBSにより、より安全にこの部位の破壊効果が得られたものと思われる。下肢の振戦、筋固縮、寡動に対しても著明な改善を得たことは、従来の従来の視床Vim核に対する凝固術、DBSより有用である可能性があると思われる。

E. 結論

不確帯を含む視床下部白質のDBSは内科的治療に抵抗する振戦を主とするパーキンソン病患者の刺激対側の上下肢の振戦のみならず、筋固縮、寡動をも改善し、今後長期効果について、経過観察が必要と思われた。

F. 研究発表

なし

G. 参考文献

Velasco FC, Molina-Negro P, Bertrand C, Hardy J. Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. J. Neurosurg 1972; 36: 184-191.

振戦に対する視床 VIM 核刺激の有用性

分担研究者

飛松 省三 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設臨床神経生理教授

共同研究者

島 史雄 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設臨床神経生理助教授

石堂 克哉 貝塚病院機能神経外科

谷脇予志秀 貝塚病院神経内科

研究要旨：視床 VIM 核凝固術のうち術後 12 ヶ月以内の再発が 18%であったのに対し、VIM 核刺激（VIM-DBS）では全例再発がなかった。凝固術後に振戦が再発した症例にも凝固部位に DBS を追加することにより振戦をコントロールできた。両側振戦例では一側 VIM 核凝固術に他側 VIM-DBS を複合させることが望ましい。VIM-DBS の最適部位は凝固術と同一部位であり、有効な VIM-DBS には凝固術と同様の高度な技術が要求される。

A. 研究目的

本邦でも振戦の治療に対して深部脳刺激（DBS）が保険適応され広く応用され始めた。本法が従来の視床凝固術と比較してどの程度有用であり、今後それぞれの治療法がどのように選択されるべきであるかを報告する。

B. 研究方法

過去 7 年間に貝塚病院脳神経外科で行なったパーキンソン病の振戦に対する視床 VIM 核凝固術と VIMDBS（以下 VIM-DBS）のうち、3 ヶ月以上の長期観察できた 59 例（63±11 歳、39～82）について両治療法の結果を比較した。

手術は MR と CT 画像誘導により手術予定部位を計測し、微小電極法により電気生理学的に VIM 核を同定した後リードを挿入した。また必要に応じて脳室撮影も追加した。リードの位置はレントゲン写真で確認し、術中テスト刺激により効果と副作用の有無を調べた。凝固術と DBS の target は全く同一部位とした。リード植え込み 3～4 日後、前胸部皮下に刺激発生装置を植え込み、改めて至適刺激部位と条件を検討した。VIM-DBS は初期には Xtrel、最近では Itrel2 を用いた。評価は Unified

Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の resting tremor score を用いて、術前、手術 1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後に行なった。

C. 研究結果

VIM 核凝固術 39 例のうち術後 3 ヶ月以内の振戦の再発は 13%、12 ヶ月では 18%であったのに対し（図 1）、VIM-DBS 20 例では全例効果が持続した（図 2）。その中には凝固術後に振戦が再燃し、同部位の DBS を追加して振戦がコントロールできた 3 例が含まれる。また、頭部や下顎振戦は両側手術が必要であったが、VIM-DBS は同時両側手術（6 例）が可能であった。

D. 考察

振戦に対して VIM-DBS は、高率にしかも長期間有効で、再発率に関しては凝固術の結果に勝る。しかし VIM-DBS では煩雑性、感染率、経済的負担の問題がある一方、経済効率が良く術後何の追加処置も必要としない凝固術で 80%以上の長期有効率が得られたことを考えると、安易に VIM-DBS を第一選択とすることは問題がある。したがって現時点で

は両側振戦例には原則として、一側凝固、他側 DBS を選択するのが妥当と思われる。一方、高齢者、脳萎縮例などには VIM-DBS の積極的な適応が考えられる。凝固後の再発例に対しても、同一部位に追加した DBS が有効であったことは、VIM-DBS の最適部位が凝固手術と同一であることを意味し、VIM-DBS の場合は刺激条件を調節できることにより、より高い治療効果をもたらす。したがって、有効な VIM-DBS を行なうためには、微小電極法など電気生理学的検査を含め、凝固術と同様

の高度な技術を要する。

E. 結論

視床 VIM 核凝固術では、術後振戦が再発することがあるのに対し、VIM-DBS では全例再発がなかった。凝固術後に再燃した症例では凝固部位に DBS を追加して振戦をコントロールすることが可能である。両側振戦例では一側 VIM 核凝固術に他側 VIM-DBS を複合させることが望ましい。

図1 視床VIM核凝固術の長期経過

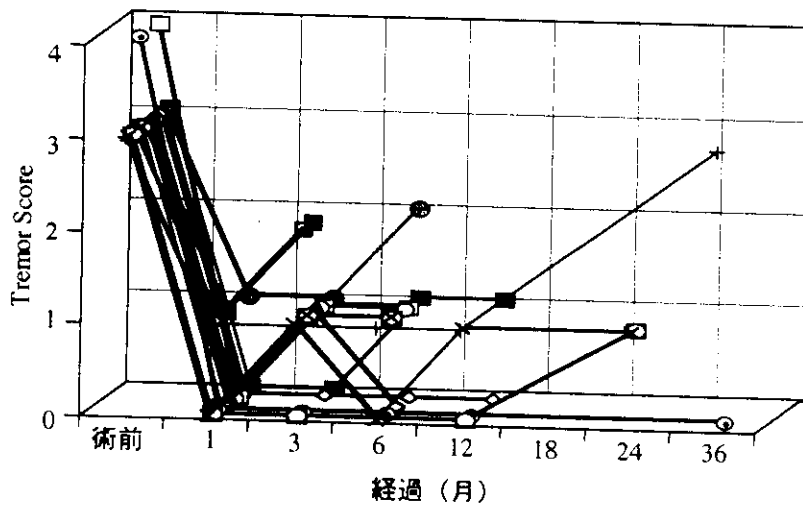
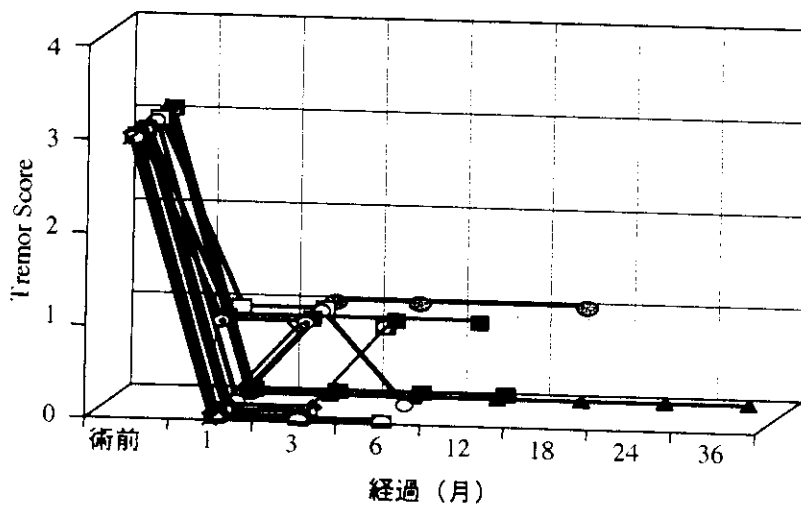


図2 視床VIM核刺激の長期経過



パーキンソン病定位脳手術研究班のプロトコールによる症例の検討

分担研究者 大本堯史 岡山大学脳神経外科

研究協力者 富田 享、伊達 勲、竹内 亮、小林和樹、藤原賢次郎、平下浩司1)

阿部康二、柏原健一2)

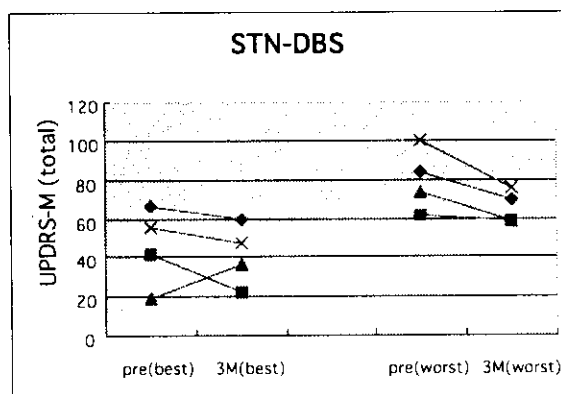
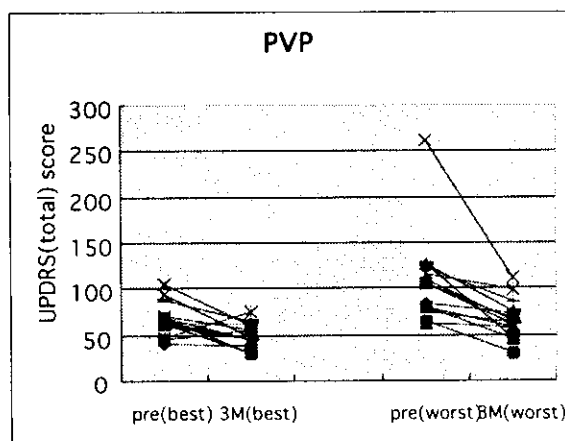
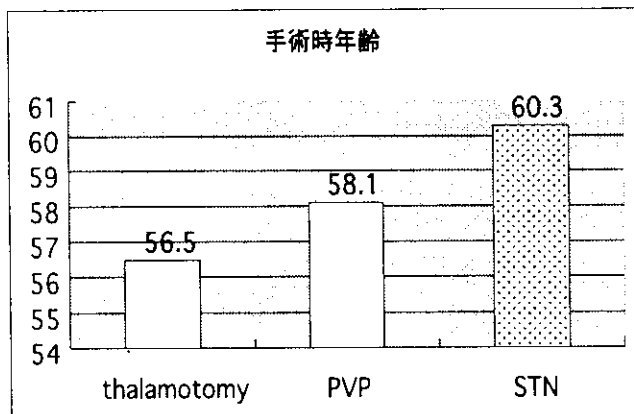
1) 岡山大学脳神経外科、2) 神経内科

研究要旨： パーキンソン病定位脳手術研究班プロトコールの適応基準を満たす27例につき、thalamotomy、PVP、STN-DBS を施行しその手術効果について、当院神経内科による客観的評価をまとめた。これによると、PVP、STN-DBS は、“OFF”時の運動症状を改善し、また、PVP は dyskinesia に著効を示しており、従来の報告を裏付ける結果であった。MMS、WAIS-R では術前後で有意の変化は認めなかった。Hamilton Rating Scale for Depression においては、PVP と STN-DBS では術後改善傾向を呈した。MRI 上手術巣は、予想された位置に作成されており、臨床効果との相関についてはさらに詳細な検討が必要である。

A：研究目的 研究班のバッテリーに基づき、脳神経外科が手術し、神経内科が臨床症状の評価をおこなった。術前と術後3か月目の評価を比較し、それぞれの手術効果について結果を示す。

B:研究方法 パーキンソン病定位脳手術研究班プロトコールの適応基準を満たす症例で、1999年4月から2000年7月までの間に手術を行い、3か月目の評価を施行できた27例についてその結果をまとめた。手術の内訳は、Vim-Vop thalamotomy 9例(R/L=4/5)、posteroventral pallidotomy(PVP) 14例(R/L=8/6)、subthalamic nucleus-DBS 4例(Bi/L/R=3/1)であった。評価項目はプロトコールに順じたが、ここではUPDRS-M、Modified Hoehn & Yahr Stage (HYS-M)、Schwab & England Scale (SES)、Hamilton

Rating Scale for Depression、Mini Mental State (MMS)、WAIS-Rの結果を術前と術後3か月目で比較した。また、MRIにて手術巣の位置、大きさを検討した。



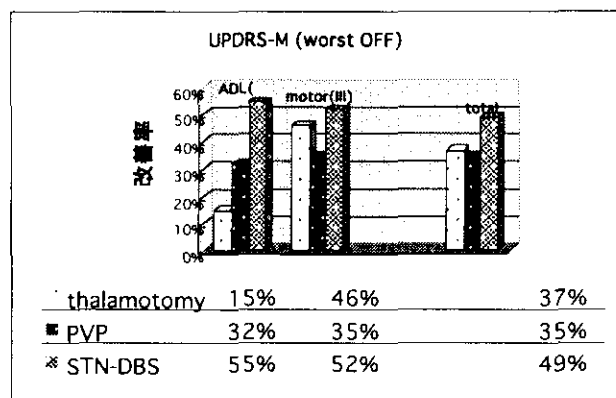
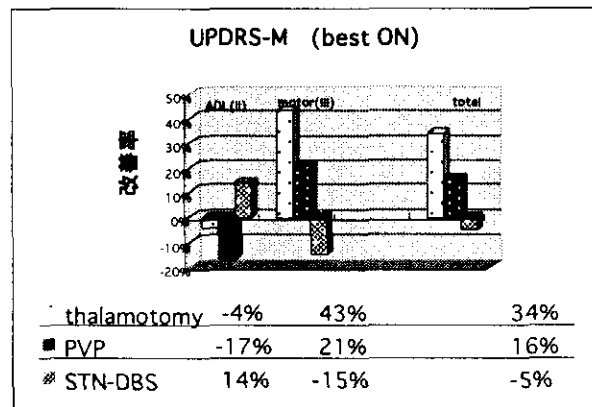
C: 結果 UPDRS-M による評価では全ての手術で改善傾向があるが、PVP と STN-DBS では、“best ON”時の改善に比べ“worst OFF”時の改善率が有意に大きかった。とくに第二項目の ADL と、第三項目の運動機能でその傾向が強かった。Thalamotomy では、振戦が抑制されるため運動機能の項目は高い改善率を呈するが、これに比較し ADL の項目の改善率は低かった。HYS-M、SES においても同様に PVP と STN-DBS では“best ON”時の改善に比べ“worst OFF”時の改善が著明であった。ただし、術前の peak dose dyskinesia により“best ON”にもかかわらず機能的には score の良くない症例以外では、術後の“worst OFF”時の score が術前の“best ON”より良くなることは稀であった。

Thalamotomy を行った症例では症状の日内変動は目立たないが、PVP と STN-DBS を行った症例では“best ON”時と“worst OFF”時の症状の差が大きいことも主訴の一つであり、手術によって主に“OFF”時の症状改善をすることで日内変動が少なくなった。この効果は患者の自信と安心につながり、社会生活の幅が広がった。この結果は Hamilton Rating Scale for Depression に反映されており、PVP と STN-DBS では改善する傾向があった。

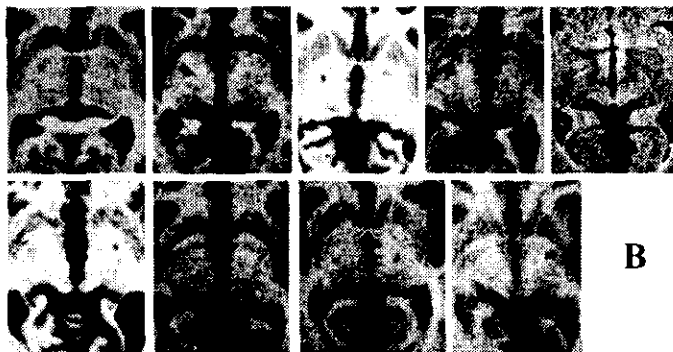
脳波上徐波が目立つ症例は手術適応から除外しているが、術後3か月目の脳波所見が悪化した症例は認めなかった。すべての手術法において MMS、WAIS-R でも、平均すると術前後でほとんど変化を認めなかった。

UPDRS-M、Modified Hoehn & Yahr Stage (HYS-M)、Schwab & England Scale (SES)にて改善率の高い群と、低い群の差については、症状の日内変動、固縮、dyskinesia の強い症例ほど手術による改善率が高い傾向にあった。

A



術後3か月目の MRI (MPRAGE による thin slice 撮影) で、UPDRS-M にて改善率が 30%未満と 30%以上の群に分け、手術巣を検討したが 30%未満の群がすべて左側手術であった以外は、凝固巣の大きさ位置を比較しても明らかな差はないように思われた。手術巣は、予想された位置に作成されており、臨床効果との相関についてはさらに詳細な検討が必要である。



B

A:UPDRS-M にて改善率が 30%未満の群
B:UPDRS-M にて改善率が 30%以上の群

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

パーキンソン病定位脳手術自験手術成績：第2報

〔分担研究者〕 渥美哲至¹⁾、横山徹夫²⁾

1) 聖隷浜松病院神経内科、2) 浜松医科大学脳神経外科

〔研究協力者〕 清水貴子¹⁾、杉浦 明¹⁾、伊藤充子¹⁾、白川健太郎¹⁾、大橋寿彦¹⁾、
杉山憲嗣²⁾、宮嶋裕明³⁾

1) 聖隷浜松病院神経内科、2) 浜松医科大学脳神経外科、
3) 浜松医科大学第一内科

〔研究要旨〕本班会議のプロトコルに登録され手術を施行された8例で、手術前後の運動機能と高次機能を検討した。当院での症例ではいずれの術式でも定位脳手術によって運動機能の改善が認められ、特に視床下核刺激術の症例でL-dopaを減量できた。また1年後まで効果が持続していた。全例で高次機能に対する影響は認められなかった。

A. 研究目的

本研究に登録されたパーキンソン病定位脳手術症例について、プロトコルによる術後運動機能および高次機能の長期予後を評価する。

B. 研究方法

評価項目は運動機能のバッテリーとして modified Hoehn & Yahr Stage (HYS-M)、modified Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-M)、Schwab & England Scale (SES)、高次機能バッテリーとして Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)、Mini-Mental State (MMS)、Wechsler Adult Intelligence Scale-revised (WAIS-R)、浜松方式である。登録症例には研究主旨を充分説明の上、本班研究に参加されることに文書で同意を得た。

C. 研究結果

1999年7月～2000年12月までに登録された症例は12例（男3、女9）で、2例が高度の認知障害のため手術適応とならなかった。手術を施行された10例（男2、

女8）のうち今回は術後3ヶ月以上経過した8例（男1、女7）について検討した。8例の術式は視床下核刺激術（STN-DBS）3例（両側2、右側1）、淡蒼球破壊術4例（右側2、左側2）、左側視床 Vim 破壊術1例であった。年齢は37～77歳（平均60.5±10.7）手術までの罹病期間31～184月（平均103.1±57.9）、術前L-dopa内服量0～600mg（平均337.5±234.1）であった。

運動機能のうち、HYS-Mは術前on period 1～4（平均2.6±0.9）、off period 1～5（平均3.4±1.3）が術後3ヶ月on period 0～3（平均1.4±1.1）、off period 1～5（平均1.9±1.4）に改善した。1年間観察した3例のうち淡蒼球破壊術の2例はoff periodのHYS-Mが、3から1および4から3に改善し、内服治療なく視床破壊術を受けた1例は手術前から1で変化はなかった。UPDRS-M合計は術後3ヶ月では左淡蒼球破壊術の一例を除き7例で改善を示し、また右STN-DBSの一例で著明な効果が得られた。症例全体では術前のoff period時は21～153（平均77.1±41.7）、Part 3の運動試験で10～54（平均34.0±

16.0)、術後3ヶ月のUPDRS-M合計3~134(平均 49.2 ± 25.3 、改善率36.1%)、Part3で2~55(平均 23.7 ± 22.0 、改善率30.3%)であった。また術後3ヶ月ではSTN-DBSの2例でL-dopaを減量できた。術後1年観察した3例ではUPDRS-M合計およびPart3ともに、1年後は3ヶ月より若干悪化した。術前よりは良好だった。UPDRS-Mの各Partごとにみると、改善率が良いのはPart4および5で悪いのは2であったが、これは今回の症例ではPart4、5の中心を占めるジスキネジアやwearing offの少ない症例が多いことが原因と思われる。

淡蒼球破壊術とSTN-DBSにおける術後3ヶ月目の改善率を比較すると、on periodではUPDRS-M合計で58.7%と39.8%、Part3で64.6%と7.7%、off periodの合計で51.1%と22.8%、Part3で48.9%と11.1%であり、淡蒼球破壊術の方が改善率が良い傾向にあった。STN-DBS症例では著明な改善を得た1例以外の2例は術前の重症度が高かったことが、術後の改善率が低くなった原因と考えられる。

一方高次機能ではMMSで術前25~30(平均 27.8 ± 1.8)から術後3ヶ月27~30(平均 28.6 ± 1.5)と変化がなかった。また同様にWAIS-Rおよび浜松方式においてもパフォーマンスに関連したバッテリーで術後の得点の方が良い傾向にあったが、統計学的な有意差は得られなかった。またHRSDによる抑うつ傾向も術前4~35(平均 14.4 ± 11.9)から術後3ヶ月の1~29(平均 11.5 ± 8.5)に軽快したが有意差はなかった。これらはパーキンソン病の運動機能の改善に伴っているものと考えられた。

D. 考察および結論

当院の登録症例では3ヵ月目では8例中7例が全般的な運動機能の改善を示し、特にSTN-DBSの1例で著明な効果が得られた。また術後1年まで効果が持続しており、STN-DBSの症例で術後に内服のL-dopa

を減量できた。定位脳手術はパーキンソン病の運動機能に対する効果は充分期待できる治療法と考えられた。自験例ではこの効果は術前、特に無動の重症度に依存しており、術前の無動が強い症例では効果が充分に得られないこともあるため、十分な投薬によっても無動の改善が得られず手術適応と考えられる症例については、特に時期(ステージ)を失しないようにすることが重要であると考えられた。

高次機能の中では運動機能の改善に伴ってうつ傾向やパフォーマンスバッテリーの改善傾向が見られたが、知能や認知における影響は認められなかった。

ヒト羊膜不死化細胞のカプセル化についての研究

分担研究者：大槻泰介、国立精神・神経センター武蔵病院脳神経外科

【研究要旨】ヒト羊膜不死化細胞を用いて、細胞免疫染色と各種神経伝達物質、神経栄養因子の分泌能測定などの細胞生物学的検討を行った。また、高分子半透膜製の中空系を用いて、同細胞のカプセル化を試みた。カプセル化ヒト羊膜不死化細胞の長期生存と神経栄養因子の分泌が確認され、そのパーキンソン病への応用の可能性が示唆された。

【目的】

Origin-defective SV40 T-antigen をヒト羊膜上皮細胞に導入する事で樹立された不死化細胞は、catecholamine や acetylcholine などの神経伝達物質や、BDNF, NT-3, NGF などの神経栄養因子を産生分泌することが報告されており、パーキンソン病をはじめとした種々の神経変性疾患の細胞移植治療への応用の可能性が考えられる。また移植を試みる場合、免疫反応、腫瘍化を制御するためには、カプセル化が必要である。ヒト羊膜不死化細胞の細胞生物学的検討を行い、カプセル化を試みた。

【方法】

遠山らが不死化したヒト羊膜不死化細胞を用いて、蛍光抗体法による細胞免疫染色を行った。RPMI1640 培地+10%FBS(Fetal Bovine serum)で培養した不死化細胞を、PBS(0.1M リン酸緩衝液, pH7.4)で洗浄。4% paraformaldehyde in PBS で10分間固定した後、PBSで洗浄。5% normal goat serum in PBS で30分間 blocking した後、一次抗体(抗 Vimentin, RC-1, O4, Neurofilament(160kD), MAP2, Galactocerebroside, A2B5, Myelin basic protein, Glial fibrillary acidic protein, Tyrosine hydroxylase, Aromatic amino-acid decarboxylase, Decarboxybutyrate hydroxylase, Choline acetyltransferase) 抗体で処理した。再び PBS にて洗浄した後、

FITC または RITC 標識二次抗体にて2時間処理、PBS にて洗浄して風乾後、FluorSave Reagent(CALBIOCHEM)にて封入し検鏡した。

高分子半透膜製(ポリスルホン)の中空系内腔に0.3%の型コラーゲン(Celmatrix -A, 新田ゼラチン)10%FBSが入ったRPMI 1640 培地に懸濁したヒト羊膜不死化細胞 5×10^5 個を封入し、中空系両端をレジンで閉じてカプセルを作成した。作成したカプセルは、37°C, CO₂5%の条件下にRPMI 1640 培地+10%FBS 中で培養した。カプセル作成から4, 8週後におけるカプセル化細胞の形態をH&E染色で観察し、カプセル化細胞からの神経栄養因子の分泌能(48時間値)を、NGF、BDNF、NT-3 について測定した。また、カプセル化細胞からの各種ライソゾーム酵素活性(α -glucosidase, β -glucosidase, α -galactosidase, β -galactosidase, β -glucuronidase, Hexosaminidase, N-Acetyl-Glucosaminidase, Arylsulfatase A) を測定することでカプセル内細胞の生存確認を試みた。

なお本実験で使用した羊膜不死化細胞は、十分なインフォームドコンセントを施行した正常満期帝王切開例より得られた胎盤から羊膜上皮細胞を採取し、不死化したものである。

【結果】

細胞免疫染色においては Tyrosine hydroxylase と O2A progenitor cell lineage

に発現するとされる Galactocerebroside, A2B5 が陽性であり、中間フィラメントである Vimentin も陽性であった。

カプセル化細胞はカプセル化から 8 週間までカプセル内に生細胞の集簇が確認できた。カプセル化細胞からの神経栄養因子 (NGF:1.59pg/ml, BDNF:12.82pg/ml, NT-3:1.17pg/ml) の分泌が確認され、ライソゾーム酵素活性を測定することでカプセル内細胞の生存を確認することが可能であった。

【考察】

現在、遺伝子治療を応用したカプセル化療法の動物実験が、各種神経変性疾患や、糖尿病、貧血、血友病などで行われており、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、パーキンソン病などの神経変性疾患に対しては、既に臨床応用が報告されている。カプセル化療法に際して、ヒト由来と動物由来のいずれの細胞株を使用するかについては議論があるが、現在使用されている細胞株の殆どは、種々の細胞株が確立されており、入手が容易な動物由来の細胞株である。ヒト由来の細胞株の場合、細胞がカプセル外へ漏れ出した場合の腫瘍化の可能性などの問題はありますが、動物由来細胞からの未知のウイルス感染などの心配がないことなどから、目的に合った適当な細胞株が確立できれば、カプセル化療法への応用は十分可能だと考える。

ヒト羊膜細胞はパーキンソン病モデルラット脳内に細胞移植した場合、症状改善がみられることが報告されている。また、今回検討したヒト羊膜不死化細胞は、神経伝達物質および神経栄養因子を合成、分泌することが報告されており、そのカプセル化細胞も神経栄養因子を分泌していることと、カプセル化細胞の生存が 8 週間確認できた。多能性を持つヒト羊膜不死化細胞を用いた、多目的なカプセル化療法への応用は可能と考える。

【結論】

ヒト羊膜不死化細胞の性質を検討し、カプセ

ル化療法の基礎的研究を行った。ヒト羊膜不死化細胞をカプセル化した場合の長期生存の可能性と神経栄養因子分泌が証明され、そのカプセル化療法への応用が期待できる。

【研究発表】

1.論文発表

Ewan MA and Sakuragawa N, Evidence for synthesis and release of catecholamines by human amniotic epithelial cells. NeuroReport 8: 3435-3438, 1997

Sakuragawa N, Yoshikawa H, Sasaki M., Amniotic tissue transplantation: clinical and biochemical evaluations for some lysosomal storage disease. Brain & Dev.14:7-11,1992

Sakuragawa N, Evidence for active acetylcholine metabolism in human amniotic epithelial cells; applicable to intracerebral allografting for neurologic disease, Neuroscience Letters 232: 53-56, 1997

Tohyama J, Tsunoda H and Sakuragawa N, Characterization of human amniotic epithelial cells transformed with origin- defective SV40 T- antigen gene. Tohoku J. Exp. Med. 182: 75-82, 1997

Uchida S, Inanaga Y, Kobayashi M, Hurokawa S, Araie M, Sakuragawa N, Neurotrophic function of conditioned medium from human amniotic epithelial cells. J Neurosci Res. 62(4):585-90,2000

2.学会発表

第 15 回神経組織の成長・再生・移植研究会、平成 12 年 6 月 11 日、岡山

第 59 回日本脳神経外科学会総会、平成 12 年 10 月 22,23,24 日、福岡

パーキンソン病定位脳手術術後患者の満足度調査

分担研究者 葛原茂樹 三重大学医学部神経内科教授

研究協力者 内藤 寛 三重大学医学部神経内科

研究要旨：パーキンソン病定位脳手術について、患者自身を対象に手術効果と満足度を調査した。

対象と方法：本研究班の班員施設、および日本神経学会認定教育施設、計38施設の術後患者を対象に調査した。項目は、病歴、術式、手術前後の症状変化、効果の持続、効果減弱、自身の満足度である。

結果：回答症例数80例（回収率58.4%）。術式の内訳は、視床破壊術17例、淡蒼球破壊術31例、視床下核DBS12例、その他20例。

振戦、手足の痛み、筋強剛、寡動、wearing off、DIDは、すべての術式で症状の改善を見た。視床下核DBSではこれに加えてすくみ足、No onにも効果が、さらに淡蒼球破壊術では突然のoffや易転倒にも効果が見られた。手術の有効割合（うち効果減弱割合）は、視床破壊術が94%（41%）、淡蒼球破壊術が84%（32%）、視床下核DBSが75%（25%）で、患者の9割が定位脳手術に満足していた。

A. 研究目的

パーキンソン病に対する定位脳手術の有効性と実施上の問題点を探るためには、手術を受けた患者自身を対象とする調査が必要である。これまでに、個々の施設において主治医や施術者の手による独自の患者調査がなされてきた。今回の研究は、主治医や施術者以外の第三者による全国的な調査を行うことで、患者自身の自覚症状に基づいた手術効果の検証と、手術治療に対する患者自身の満足度を調べることを目的とする。

B. 対象と方法

日本神経学会が認定する全国の認定教育施設と教育関連施設の中から、昨年度の本研究班の調査で5名以上の定位脳手術後患者を観察している施設、および本研究班の班員施設、合計38施設に通院している術後患者を対象にした。各施設の主治医が無作為に対象患者を選んだ上で、本調査に対する理解と同意の得られた患者に対して質問票を手渡し記入を依頼した。回答に際して、患者が主治医に対して遠慮することなく真意を伝えることができるように、質問票は無記名とし、患者自身あるいは家人の手で記入し、主治医を経ることなく、直接我々に返送していただいた。

調査項目は、パーキンソン病の病歴、手術を受けた動機、手術時期、術式、手術前後の自覚症状の変化、手術効果の持続期間、効果減弱の有無、患者自身の満足度、他の患者にもすすめるか、についてである。自覚症状については、難解な医学用語を避けて、患者の具体的な訴えに基づいて、手足のふるえ（振戦）・痛み・しびれ、腰の痛み、筋肉のこわばり（筋強剛）、動作が遅い、身体が重い、転びやすい、寝返りができない、足がモゾモゾして眠れない（restless legs）、足がすくむ、薬の効果がすぐ切れる（wearing off）、薬を飲んでも効かない（No on）、突然身体が動かなくなる（突然のoff）、手足が勝手に動いてしまう（ジスキネジア）、の15項目を設定した（カッコ内は

医学的解釈）。それぞれ手術前、術後の最良時、現在の3時期について自己評価をしていただき、3段階のスコアで点数化した。結果の統計学的検定には、各手術群間の検定にはone-way ANOVAを用い、有意であった場合、各群間の差異はFisher's PLSD testで解析した。また、症例ごとの手術前後の比較には、対応のあるt検定を用いた。

C. 研究結果

各医療機関に配布した調査票137部のうち、80症例分が回収された（回収率58.4%）。全体の平均罹病期間は13年、薬物治療歴は12年であった。行われた術式は、視床破壊術が17例、淡蒼球破壊術が31例、STN-DBSが12例、視床DBSが5例、淡蒼球DBSが5例で、わからない患者が10例であった。

手術を受けるまでの罹病期間は、視床破壊術が 6.8 ± 4.3 年（平均 \pm SD）、淡蒼球破壊術が 11.4 ± 7.6 年、STN-DBSが 8.8 ± 4.8 年で、視床破壊術が淡蒼球破壊術に比べて有意に早い時期に実施されていた。STN-DBSは淡蒼球手術に比べて早い時期に実施される傾向にあった。術前の自覚症状の比較では、振戦や筋強剛を反映する自覚症状は全手術群で有意差はなかったが、ジスキネジア、wearing off、No on、突然のoffなどのL-dopa長期治療に伴う諸症状や、すくみ足、転倒などの寡動や姿勢障害に起因する症状は、視床手術群で有意に少なく、淡蒼球やSTN手術群で有意に多かった。以下に、個々の術式別にみた患者の自覚症状に基づいた手術の効果について述べる。

視床破壊術

視床破壊術が有効であったと答えた患者は、17例中16例（94%）であった。手術前後で改善に有意差の見られた自覚症状項目は、15項目の中で振戦、手足の痛み、筋強剛、寡動、wearing off、ジスキネジアであった。7例（41%）の患者は、その後の効果減弱を自覚しているが、その場合でも振戦や筋強剛の悪化はほとんどみられなかった。視床破壊術を受けた患者は術後の観察期間が長い例が多く、疾

患の進行や長期治療に伴う諸問題が露呈して症状が変化したものと考えられた。

淡蒼球破壊術

淡蒼球破壊術が有効であったと答えた患者は、31例中26例（72%）であった。手術前後の比較で、前述の15項目の自覚症状すべてが有意に改善していた。10例（31%）の患者が、その後の効果の減弱を自覚している。術後の長期観察では、とくにすくみ足や転倒、寝返り、突然のoff、No onに有意な悪化が見られた一方で、振戦や筋強剛、wearing off、ジスキネジアの悪化はみられず、ここに淡蒼球破壊術の効果が現れているものと考えられた。

STN-DBS

STN-DBSが有効であったと答えた患者は、12例中9例（75%）であった。手術前後の比較では、15項目の自覚症状のうち、振戦、手足の痛み、筋強剛、寡動、すくみ足、ジスキネジア、wearing off、No onが有意に改善していた。3例（25%）の患者が、その後の効果の減弱を自覚している。STN-DBSは歴史が浅く、術後の長期観察例はまだ少ないが、有効例では振戦や筋強剛、寡動、wearing off、No onの有意な改善が続いている。

患者の満足度

定位脳手術に対する患者自身の満足度は、「極めて満足」と答えたものが31例（39%）、「満足」が41例（51%）、「やや不満」が5例（6%）、「後悔している」が2例（3%）、「どちらでもない」が1例（1%）であった。実に9割もの患者が定位脳手術に満足していることがわかった（図1）。これは前述の手術の有効割合よりも高い数字であることに着目すべきで、手術成績に関係なく、先端的治療を受けられたことに対する満足度があらわれている。また、67例（83%）の患者が定位脳手術を他の患者さんにも勧めたいと答えており、「勧めない」とする患者4例（6%）を大きく上回った。自身の手術成績に関係なく他患にも勧める患者が多いのも特徴的である。

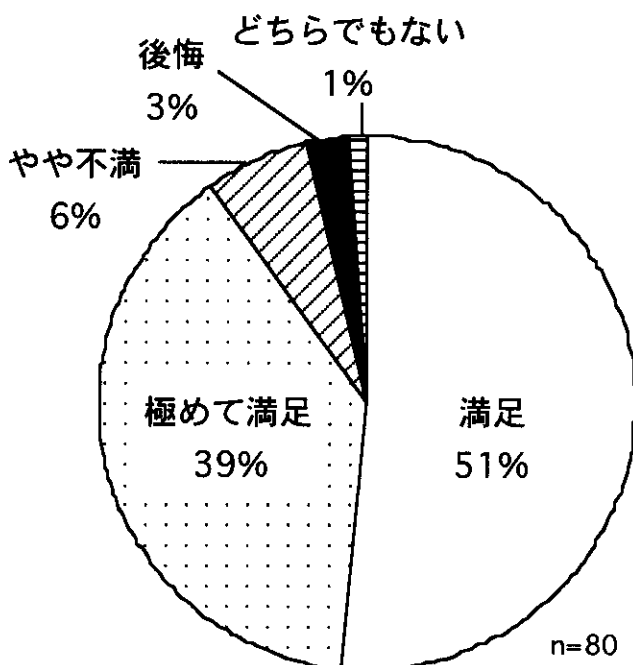


図1：定位脳手術に対する患者自身の満足度

D. 考 察

今回の調査では、患者自身の自覚症状に基づく評価から、パーキンソン病の諸症状に対する定位脳手術の効果が再確認された。視床破壊術は、振戦や筋強剛が主体の患者に対し、比較的早い時期に手術がなされていた。昨年度の報告¹⁾で、視床破壊術の経時的予後が良いとされた理由の一つは、本法がこのような振戦主体の比較的軽症の患者を対象にしていることがあげられよう。

一方、淡蒼球破壊術は、平均12年弱という長期治療例に対して行われており、寡動や姿勢障害など薬剤への反応が悪い症状や、L-dopa長期治療に付随する症状が目立つ症例が多い2にもかかわらず、術後の最良期には自覚症状全般にわたる有意な改善効果をもたらしていた。本法は、昨年度までわが国で最も盛んに行われた術式であり、患者自身の評価もそれを支持するものといえよう。しかし、効果の持続性については課題が残るが、本法が長期治療例を対象に行われていることから、自然経過による疾患そのものの進行は無視できない。視床破壊術と淡蒼球破壊術では、手術までの平均罹病期間に5年もの開きがあることを忘れてはならず、各術式により目的とする症状が異なり、対象患者の症度や罹病期間が異なることから、術式間の単純な比較は難しい。

患者の満足度では、定位脳手術を受けた患者の約9割が手術結果に満足して、さらに他の患者にも勧めたいとしている結果が示された。今回の調査に協力していただいた患者群は、手術後も通院が可能で、調査に協力して回答をしようという好意を抱く患者である。今回の結果は、これらの医師や医療に対する信頼度の高い患者群という背景を考慮しなければならない。患者の多くは、治療手段や効果の持続性についてはさほど問題にはしていない。少しでも今より良くなれば、という願いのもとに、仮に一時期であっても症状の軽減がはかれたこと、最新の治療を最善の施設で受けることができたことに満足されている。このような患者の期待に添えるように、パーキンソン病治療手段としての定位脳手術の確立をめざす必要がある。

F. 文 献

- 1) 内藤 寛, 葛原茂樹: パーキンソン病定位脳手術予後の全国調査. 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の適応と手技に関する多施設共同研究」平成11年度報告書. p15-16, 2000.