

Pallidotomy と視床下核刺激療法の比較

(分担協力者) 横地 房子 (東京都立神経病院神経内科)、
高橋 宏 (東京都立神経病院脳神経外科)

研究要旨 症状の日内変動ないしドーパ誘発性ジスキネジアを有するパーキンソン病に対し、pallidotomy または視床下核刺激療法を施行し、その効果と安全性を比較した。対象は、当院の一側のみでの定位脳手術例の中で、術前に症状の日内変動ないしドーパ誘発性ジスキネジアを有し QOL が著しく低下した症例に限定した。条件を満たす症例は 14 例 (pallidotomy 群 9 例、視床下核刺激療法群 5 例)、効果は UPDRS、ビデオ記録、症状の日内変動表、安全性は臨床症状、心理テスト、CT・MRI で評価した。

Pallidotomy 群では、9 例が日内変動を有し 5 例が著明に改善、8 例で中等度以上のドーパ誘発性ジスキネジアを有し全例著明に軽快した。2 例に恒久的精神症状を、1 例に淡蒼球出血による一過性の片麻痺を認めた。視床下核刺激療法群では、術前 5 例が MF を有し 4 例で著明に改善、3 例で中等度以上のドーパ誘発性ジスキネジアを有し術後全例で軽快した。合併症を生じた例は見られなかった。以上より症状の日内変動への効果、合併症の頻度の点では視床下核刺激療法が優ると考えられる。

(研究協力者) 沖山 亮一 (東京都立神経病院神経内科)、谷口 真 (東京都立神経病院脳神経外科)、浜田 生馬 (東京都神経科学総合研究所システム生理)、長谷川 有美 (東京都神経科学総合研究所システム生理)

A. 目的

パーキンソン病治療の最大の課題は薬物治療の長期問題点の克服である。特に、症状の日内変動 (motor fluctuation: MF) およびドーパ誘発性ジスキネジア (DID) は、長期間の薬物治療や病期の進行とともに、頻度や重篤度も増し患者の QOL を低下させる。パーキンソン病に対する外科治療、特に淡蒼球内節 (GPI)・視床下核 (STN) を標的とした定位脳手術は、これら問題点の対策として注目されている。淡蒼球内節の破壊 (pallidotomy) と深部脳刺激療法 (GPI-DBS)、GPI-DBS と STN-DBS を比較したを報告 (1,2,3) は見られるが、現在全世界で最も広く行われてきている pallidotomy と STN-DBS の比較論文はない。そこでパーキンソン病 (PD) に対する pallidotomy および STN-DBS の、MF と DID に対する効果、両手術の合併症の頻度を比較し、効果の特徴、危険度、適応を知ることがを目的とし本研究を行った。

B. 対象と方法

本研究の対象に含んだ PD 患者の条件は、1. MF ないし DID により、内服治療だけでは QOL が著しく低下していること、2. 標的の決定に MRI と microrecording を用いたこと、3. 一側定位脳手術施行例、の 3 点である。以上を満たす 14 例 (pallidotomy 9 例、STN-DBS 5 例) において、手術効果および合併症の頻度を術前後で検討した。手術効果は UPDRS、ビデオ記録、症状の日内変動表で評価した。全例で手術前および 1 ヶ月後に心理検査を施行し、術後 1 ヶ月において心理検査の結果が悪化した例においてはその後も追跡調査した。手術例全例で手術直後に CT を施行した。Pallidotomy 施行例では手術約 1 ヶ月後に MRI を施行し、破壊巣の位置を確認した。STN-DBS では、最も効果的な刺激条件、刺激部位を模索しその条件で刺激した。

C. 結果

1. Pallidotomy では、術前 9 例が motor fluctuation (MF) を有し、術後 5 例が著明に改善した。8 例で中等度以上の dyskinesia (DID) を有し、術後全例で著明に軽快するか、ないしは消失した。2 例で手術数ヶ月後に精神症状 (1 例せん妄、1 例うつ状態) が、1 例に術中の突然の DID による淡蒼球

出血と、その出血による一過性片麻痺が出現した。

2. STN-DBSでは、術前5例がMFを有し、4例で著明に改善した。3例で中等度以上のDIDを有し、術後全例で軽快した。明らかな合併症を生じた例は見られなかった。

3. 14例中2例が日常生活を著しく阻害するような著明なDIDを示し、これらの例にはpallidotomyを施行し、手術反対側のDIDは消失し、同側のDIDも軽快し、良好な結果が得られた。

D. 考察

当施設の検討の結果、pallidotomyによって術後に十分なMFの改善を得るためにはpallidotomyの破壊巣をある程度大きくすることが重要であると結論している(4)。

DIDを消失させる目的だけでpallidotomyを行うのであれば、GPIの腹側部の視索の近傍に小破壊巣を作製すれば良いと思われるが、DIDが消失しただけでは患者のQOLはさほど改善しない場合が多い。一方、MFの改善のためGPIに十分な大きさの破壊巣を作製しようとすると、精神症状、出血などの合併症の頻度が高くなることが予想される。どこまで大きく破壊すれば良いのかという問題について解決されていない。MFの改善と安全性には上記のようなジレンマが存在する。

GPI-DBSではGPIの中にMFに効果を示す十分な大きさの刺激効果を得ることが困難であることが予想される。PallidotomyとGPI-DBSのランダム化比較試験では、両者の効果や合併症に差は見られないとしている(3)が、結果の解釈としてはpallidotomyの破壊巣が充分大きくなかったためであるとも考えられる。

両側STN-DBSと両側GPI-DBSの比較では、MFに対する効果はSTN-DBSでは一定の効果がえられるが、GPIでは効果があまり一定せず、

STN-DBSの方が優るとしている(2)。一方、両側STN-DBSと両側GPI-DBSのランダム化比較試験では両者の効果に明らかな差は無いとの報告がある(1)。今後さらに大規模なstudyによって結論が待たれるところであるが、これらの論文による結果の相違もGPI内の場所特異性と関連している可能性が推定される。

E. 結論

MFへの効果や合併症の頻度の点ではSTN-DBSが優る。

F. 文献

1. Burchiel KJ; Anderson VC; Favre J; Hammerstad JP: Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1999;45:1375-1382
2. Limousin-Dowsey P, Pollak P, Van Blercom N, Krack P, Benazzouz A, Benabid A. Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 1999;246:42-45
3. Merello M; Nouzeilles MI; Kuzis G; Cammarota A; Sabe L; Betti O; Starkstein S; Leiguarda R: Unilateral radiofrequency lesion versus electrostimulation of posteroventral pallidum: a prospective randomized comparison. *Movement Disorders* 1999;14:50-56.
4. Yokochi F: Pallidotomy. *J. Neurol.* (in press).

パーキンソン病に対する視床下核刺激療法の結果と適応

分担研究者

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

共同研究者

宮城 靖 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：パーキンソン病患者に対する視床下核刺激療法の効果を一側刺激と両側刺激に分けて比較した。一側刺激では対側肢に対する効果から術後ADLが軽度改善したが、多くは一過性であった。一方、両側刺激では効果がより強力で長期に安定した術後ADLの改善が得られた。STN手術には微小電極法による電気生理学的なSTN同定が必須であった。

A. 研究目的

本邦でも重症パーキンソン病に対して視床下核刺激療法（以下STN-DBS）が行われるようになったが、手術適応、刺激法、至適刺激部位についてはまだ確立されていない。前回我々は、一側STN-DBSだけでは多くの例で術後3ヶ月以内に症状が再燃し、限られた症例にだけ長期間有効であることを報告した。今回は両側STN-DBSも含めて、電極の植え込み後比較的長期間観察した症例について分析する。

B. 方法

両側STN-DBSは22例、一側STN-DBSは20例に施行した。3ヶ月以上の長期観察できた例（両側6例、一側13例）について分析した。STN-DBSと同時に他の術式を加えた例は除外した。STN-DBSの適応は、振戦、固縮、weari

ng-offを認めるが、ジスキネジアが無いか比較的軽度な症例で、off-stage 3-4 (Hoehn-Yahr)の難治例を対象とした。評価は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)のADL, motor, full scoreを中心に分析した。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STNを同定し、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。さらに、術直後MRを再検しリードの位置移動の有無を検索した。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。

C. 結果

一側STN-DBS例は、術直後から振戦、寡動、歩行障害、wearing-offの軽減がみられたが、早い例では術後3ヶ月から、半数は術後6ヶ月目から症状の悪化が見られた（図1）。両側DBS例では、長期的に安定した改善が得られ、scoreの再上昇があっても刺激条件を調節することでコントロールが可能になる例が多かった（図2）。構音障害は、半数で何らかの改善が得られ、悪化した症例はなかった。前屈姿勢は両側STN-DBSにより9例中5例に改善があった。四肢の振戦は一側STN-DBSで効果が少なくとも両側STN-DBSで改善する例が多かった。なお、頭部、下顎の振戦は、常に両側STN-DBSで消失した。

D. 考察

一側STN-DBSは対側上下肢の症状に対して有効である。しかし一側症状への効果そのものは持続していても、対側症状の進行などのために、早い例では3ヶ月からscoreが上昇し一側の刺激調節のみではADLのコントロールは困難となってくる。一

方、両側 STN-DBS の効果はより強力で安定し、6ヶ月以上経っても効果が持続している例が多かった。両側 STN-DBS でしかとれない症状（開眼障害、構音障害や下肢の振戦など）や軀幹の症状がより強力に改善されるため、ADL 改善への寄与が大きい。症状が一側優位である場合でも最初から一側 STN-DBS に限るべきではなく、いずれ両側性に進行することを考慮し、初期から同時手術で両側 STN-DBS を開始することも重要と考えられた。

STN 内の至適刺激部位は腹側にあると考えられた。理由は 1) 視床下核の興奮活動が腹側に強いパターンが多かったこと、2) 凝固術の経験から腹側の刺激が最もよい結果が得られた、3) 背側破壊では dyskinesia が生じやすい、4) 術中テスト刺激が腹側でより有効であったなどである。我々は最初の微小電極記録で STN の中心を貫くことを目標とした。その際 STN の範囲が 4mm 以下の場合電極刺入方向が中心から前後方向にずれていると考え、術中 X-P 撮影をもとにリード留置部位を微調整した。視床下核内でも最も活動の強い部位を中心に刺激することが合理的である。この点から微小電極法による電気生理学的な STN の同定は非常に重要であった。特に STN は非常に小さい標的であり、

STN 手術では解剖学的 STN 同定に加え微小電極法による電気生理学的同定が必須であった。

ジスキネジアは、従来から知られているように、術後レポドパが減量できることで二次的に軽減することもある。しかし実際は DBS が調節性に富むため、レポドパを減量する機会は少なかった。STN の破壊ではジスキネジアやバリスムスを生じることが知られている。中等度から高度のジスキネジアのある例は STN-DBS の手術適応からむしろ除外すべきであり、ジスキネジアの治療には後腹側淡蒼球手術が適している。

E. 結論

STN-DBS の適応はジスキネジアがないか比較的軽度な wearing-off 例が最もよい。一側 STN-DBS は原則として一過性の効果しかないことが多く、両側 STN-DBS は長期に安定して有効であった。開眼障害、構音障害や頭部、下顎、下肢振戦は両側 STN-DBS での改善率が高い。最適刺激部位は STN の中部腹側と思われた。STN 手術は電気生理学的同定がより重要なため微小電極法は必須であり安易に省略するべきではない。

図1 一側視床下核刺激の長期経過

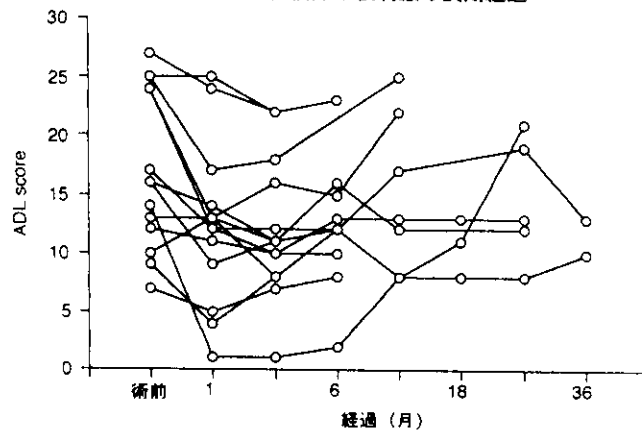
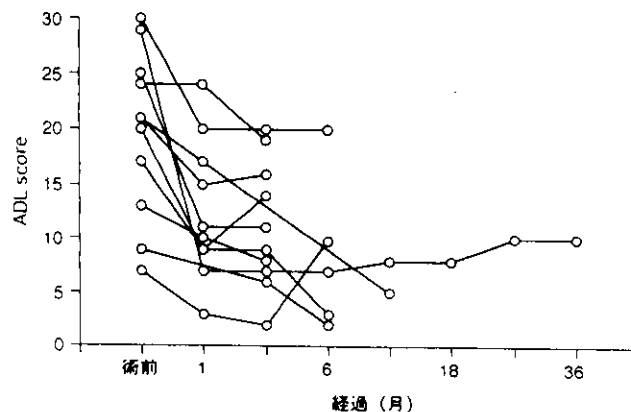


図2 両側視床下核刺激の長期経過



パーキンソン病に対する視床下核刺激療法の長期（2年）成績

分担研究者：片山容一、水谷智彦*・日本大学医学部 脳神経外科、神経内科*
共同研究者：山本隆充、深谷 親、大島秀規、笠井正彦、小林一太、吉橋廣一*
・日本大学医学部 脳神経外科、神経内科

【研究要旨】1) 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。2) 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。またSTN 刺激は、tremor と rigidity に対して病期の進行にかかわらず効果がある。しかし akinesia に対する効果は、病期の進行にともない dopa に反応しなくなるのと軌を一にして失われる。ここにSTN 刺激の限界がある。3) 長期のSTN刺激の効果は、非進行例では日常生活の改善が保たれるが、進行例ではパーキンソン病自体の進行によって日常生活の改善度が減弱する。しかし、パーキンソン病自体が進行しても、刺激のON-OFF によって刺激の効果を確認することができる。

【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、視床下核 (STN) 刺激療法を行なった23例のパーキンソン病のうち14例（両側9例、片側5例）に、6-8カ月経過した時点で Unified Parkinson's Disease Scale (UPDRS) による double- blinded evaluation を実施した。また術後2年以上経過した症例の中で、5例において24か月経過した時点で同様の double- blinded evaluation できたので、6-8カ月での結果と合わせてSTN 刺激の効果を報告する。

【方法】

6-8カ月での評価対象は、副作用のため十分な dopa が投与できない (L-dopa 換算量：0-400 mg/day) stage III-V の症例（1群、7例）と、十分な dopa を投与している (L-dopa 換算量：500-990mg/day) stage III-V の症例（2群、7例）で、このうち24カ月での評価が可能であった症例は1群3例と2群2例であった。いずれも十分なインフォームドコンセントを行ない承諾の得られた症例である。double- blinded evaluationの方法は、前日から刺激を中止し、評価当日の早朝に刺激を開始（または中止のままに）した。患者と評価者には刺激の有無を知らせず、12時間定期的に症状を評価した。起床時を除く最良 score と最悪 score を刺激日と非刺激日で比較した。

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、semimicroelectrodeによるmultiunit recordingによって視床下核を同定した。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。

【結果と考察】

刺激開始後6-8カ月のdouble-blinded evaluationでは、1群(n=7)においては、終日stage IV-Vであった1例を除く6例で、daily activityとtotal motor scoreに著明な効果があり、stage I-IIまで改善した。UPDRSを比較すると、off-periodでは刺激によってPart IIで-29% (p<0.02)、Part IIIで-43% (p<0.02)の減少を認めた。またon-periodでは刺激によってPart IIで-32% (p<0.02)、Part IIIで-32% (p<0.03)、Part IVで-71% (p<0.05)の減少を認めた。2群(n=7)では、症状に日内変動のあった4例が著明な効果を示し、stage II-IVまでの改善がみられた。これらの症例ではdopaが減量されていた。UPDRSを比較すると、off-periodでは刺激によってPart IIで-12% (p<0.03)、Part IIIで-15% (p<0.02)の減少を認めた。またon-periodでは刺激によってPart IIIで-21% (p<0.02)の減少を認めた。さらにlevodopa equivalent dose (LED = regular dose of levodopa plus carbidopa + 0.75 x dose of controlled release levodopa plus carbidopa + 10 x dose of bromocriptine + 100 x dose of pergolide)は術前775.0 ± 157.2から

675.0 ± 124.2 mg/dayと13%

(p<0.02)減少した。両群において終日stage IV-Vであったものは、daily activityとtotal motor scoreに明確な効果を示さずstage IV-Vにとどまった。しかしtremorとrigidity subscoreには明かな改善が検出された。

刺激開始後24カ月でのdouble-blinded evaluationでは、1群の3例ではdaily activityとtotal motor scoreの改善が持続し、UPDRSの比較でも6-8カ月後の評価で認められた効果が持続した。一方、2群の2例ではdaily activityとtotal motor scoreが術後6-8カ月の評価時点よりも悪化した。これは、パーキンソン病自体の増悪によってdaily activityとtotal motor scoreが悪化したものと考えられ、刺激の効果の持続は確認された。これまでの破壊術に比較して、選択性、調節性、可逆性などが脳深部刺激療法の利点として報告されているが、パーキンソン病自体の悪化と手術効果の減弱を別々に評価できる点も脳深部刺激療法の利点として加えることができる。

【研究発表・論文】

- 1) 片山容一：不随意運動症に対する脳深部(視床、淡蒼球、視床下核)刺激療法、臨床脳波 41:149-154, 1999
- 2) 片山容一：Evidence based medicineに基づく治療：定位脳手術・脳深部刺激療法、神経研究の進歩, 44: 629-637, 2000
- 3) Katayama Y: Double blinded evaluation of the effects of pallidum and subthalamic nucleus on daytime activity in advanced Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders 7:35-40, 2001
- 4) Katayama Y: Effects of anterodorsal pallidum stimulation on gait freezing (kinesia paradoxa) in parkinson's disease. Stereotact Func Neurosurg 2001, in press

両側視床下核電気刺激療法後、L-dopa を大幅に減量し得た一例
〔分担研究者〕 横山徹夫 1)、 渥美哲至 2)

- 1) 浜松医科大学脳神経外科
、 2) 聖隷浜松病院神経内科

〔研究要旨〕本例は59歳、女性。14年来のパーキンソン氏病で、約6年前より peak dose dyskinesia および wearing off 現象が出現し増強したため、今回、両側視床下核の電気刺激療法（以下 STN-DBS）を施行した。術前、L-dopa 550 mg, celegilin 7.5 mg, pergoride 1250 μ g, cronazepam 3 mg を内服していたが、術1年後、L-dopa 250 mg, cabergolin 3 mg, cereglin 2.5 mg, clonazepam 0.5 mg に低下させることができた。当院で STN-DBS を施行した18例（片側9例、両側9例）では、片側、両側ともに術後減薬出来た症例数は各々5例であったが、片側例では5例とも L-dopa equivalent doze にして100 mg 以下の減量であったのに対し、両側刺激例では5例中3例に L-dopa equivalent doze にして100 mg 以上の減薬が可能であった。以上、STN-DBS は場合によって術後に大幅な抗パーキンソン氏病薬の減薬が可能な治療法であると思われた。

〔研究協力者〕 杉山憲嗣 1)、 難波宏樹 1)、
清水貴子 2)、 杉浦 明 2)、
伊藤充子 2)、 白川健太郎 2)、
大橋寿彦 2)、 宮嶋裕明 3)、
溝口功一 4)

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

A. 研究目的

本研究に登録されたパーキンソン病に対して STN-DBS を施行した症例で術後に大幅な抗パーキンソン薬の減薬が可能であった例を経験したので報告し、合わせて当科で STN-DBS を施行した症例の術後抗パーキンソン薬の減量の状況を報告する。

B. 症例

症例：59歳、右利き、女性。

現病歴：45歳時に左側上肢の振戦で発症した。某院神経内科でパーキンソン氏病との診断を受け、以降薬物療法を施行していたが、次第に抗パーキンソン薬の内服量が増加し、平成7

年ごろより wearing off 現象が出現。平成9年から dopa-induced dyskinesia が出現した。このため、手術を目的として当科へ紹介、入院となった。

入院時現症：左側に強い振戦、固縮、寡動が存在し、Wearing off 現症、抗パーキンソン薬内服時の peak dose dyskinesia が存在した。一日に約4時間の off が有り、on 時は UPDRS 36点、off 時 92点で、Hoehn & Yahr staging は on 時 III、off 時 IV であった。内服薬は入院の時点で L-dopa (L-dopa+benserazide 合剤) 550 mg、celeglin 7.5 mg、amantadine 150 mg、pergoride 1250 μ g、clonazepam 3 mg であった。

手術所見：1月17日左側視床下核への電極設置術さらに1月24日右側視床下核への電極設置術を施行した。共に Leksell frame を用いて MRI ガイド下に tentative target を mid-commissural line の後方 3 mm、下方 5 mm、側方 12 mm に置いた。Semi-microelectrode で background activity の上昇によって視床下核を同定し、さらに

macroelectrodeによる電気刺激を施行して最適刺激部位を決定した。最終的な電極挿入部位は両側ともに mid-commissural line の後方 5 mm、下方 5 mm、側方 12 mm で、ターゲットからトラクト上 1 mm 上方であった。

術後経過：本症例では術前より L-dopa 500 mg、celegilin 5 mg、pergoride 1250 μ g、clonazepam 1 mg に減量して手術に臨んだが、術後 2 日して hallucination, delusion が出現したため、当院神経内科医、精神科医と相談の上、risperidone 3 mg を投与開始し、celegilin、pergoride を漸減、off とし、さらに L-dopa を 300 mg に漸減した。1 週間後に risperidone から haloperidol に切替えた頃より hallucination, delusion は消退し、約 2 週間で全く消失した。このため、haloperidol 投与は 1 週間で切り上げ、その後、celegilin を漸増して 7.5 mg とし、続いて cabergoline を漸増して 3 mg とした。

視床下核電気刺激条件：celegilin、pergoride を off とし、L-dopa を 300 mg に低下することに伴いパーキンソン症状が著明となり、患者は Hoehn & Yahr IV-V となり、ベッド上の生活となったため、両側視床下核に設置された電極からテスト刺激を施行し、その後連続的な刺激を開始した。両側とも視床下核の外背側に位置する上部二つの電極を使用し（3（+）、2（-））、刺激持続時間 60 μ sec、頻度 170 Hz とし、症状と強い左側の症状改善のため刺激強度は右側 2.8 V、左側 2.5 V とした。以上の刺激条件および内服薬（L-dopa 300 mg、celegilin 7.5 mg、cabergoline 3 mg、clonazepam 3 mg）で 4 月 11 日退院時には wearing off 現症と dyskinesia はほぼ消失し、UPDRS は 38 点であった。

退院後経過：外来にて、clonazepam 3 mg を漸減して 0.75 mg としたが、6 ヶ月後に再度 dyskinesia が出現したため celegilin を減量して 2.5 mg とし、さらに L-dopa をも減量して 250 mg とした。電気刺激条件は左側は 2.5V のままであったが、右側は左上肢に振戦の出現

が見られ、3.2-3.0 V に増強した。以上にて術後 1 年を経過し、UPDRS は 33-40 点を保っている。

C. 考察

以上、両側 STN-DBS 施行後に L-dopa を始めとした抗パーキンソン薬を著明に減薬出来た症例を報告した。

Limousin らは、両側 STN-DBS 後に抗パーキンソン薬の約 60% の減薬が可能であったとし 1)、Rodriguez-Oroz らは 55% の減薬が可能であったとしているが 2)、当院でを施行した 18 例（片側 9 例、両側 9 例）では、片側例 9 例中抗パーキンソン薬を減量できたものは 5 名存在したが、全例とも L-dopa equivalent dose で 100 mg 以下の減薬であった。これに対し、両側施行例 9 例で術後に抗パーキンソン薬を減量できたものは同様に 5 名であったが、その内 3 名が L-dopa equivalent dose で 100 mg 以上の減薬が可能で、両側刺激の有用性が示唆された。一方、抗パーキンソン薬の減量には、主治医および患者が抗パーキンソン薬の減量に積極的であることも減薬の重要な要素と成り得るとの印象を持った。

D. 結論

以上、重度パーキンソン氏病患者に対し両側 STN-DBS を施行した結果、L-dopa を始めとする抗パーキンソン薬を著明に減薬し得た症例を報告した。抗パーキンソン薬の過剰によって種々の問題を抱える重度パーキンソン氏病患者において、本治療が減薬の目的においても有用である事が示唆された。

E. 文献

- 1) Limousin P, Krack P, Pollak P et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 339 1105-1111, 1998
- 2) Rodriguez-Oroz MC, Gorospe A, Guridi J et al. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 55 (Suppl 6) S45-S51, 2000

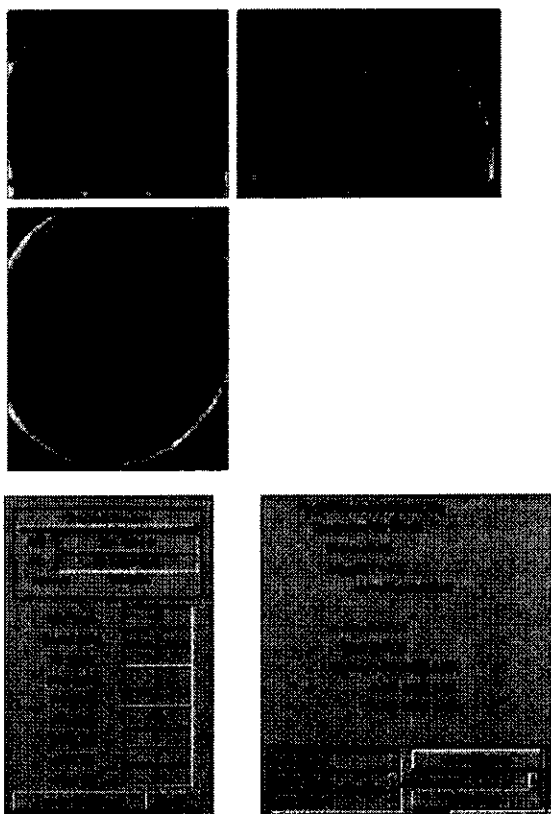
厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

脳形態の標準化によるパーキンソン病の視床および淡蒼球破壊術の評価

国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 松田博史、大西 隆

同 脳神経外科 大槻泰介

パーキンソン病における淡蒼球および視床破壊術において、その破壊部位の位置同定と大きさを測定し、臨床症状の改善程度と対比すれば、破壊術の効果の客観的評価が可能となる。今回は、その予備的実験として、Statistical Parametric Mapping (SPM) 99 年度版を用いて Talairach の標準脳へ変換し、この評価法が可能かどうかを検討した。また、破壊部位の大きさは DICOM viewer である Radworks により測定した。その結果、淡蒼球では若干の部位の差異が認められるがほぼ同一の部位が破壊されており、視床では 1 例でより前方の部位が破壊されていた。また、破壊部位の大きさには、かなりのばらつきがみられた。破壊術の効果が最も良好であった破壊部位の位置が決定できれば、Talairach の図譜から逆変換を行うことにより、個々の患者で最適の破壊部位を推定することができるようになると思われる。



MR 画像の Statistical Parametric Mapping (SPM) 99 年度版を用いた Talairach の標準脳図譜への変換後の破壊部位の検索。標準脳は当院で作成した日本人の標準脳を用いた。X,Y,Z は Talairach 図譜での位置を示す。X は左右半球の正中線からの距離、Y は前交連からの前後方向の距離、Z は前交連—後交連面からの体軸方向の距離をあらわす。

Thalamotomy	Talairach(mm, lesion center)			lesion site	lesion volume(mm3)
	X	Y	Z		
Case 1	11.696	-18.258	2.31	Rt-VPL	60.6
Case 2	13.632	-11.953	-0.885	Rt-VL	79.4
Case 3	-12.504	-16.124	0.924	Lt-VPL	209.5
Pallidotomy	Talairach(mm, lesion center)			lesion site	lesion volume(mm3)
	X	Y	Z		
Case 1	-14.44	-9.819	-0.599	Lt-GPm	96.7
Case 2	16.008	-7.2	-3.368	Rt-GPm	33.4
Case 3	15.48	-10.401	0.779	Rt-GPm	204.4
Case 4	-16.816	-10.886	-4.438	Lt-GPm	432.3
Case 5	-16.288	-10.401	-2.565	Lt-GPm	59.4

資料提供：岡山大学脳神経外科

「Alien hand sign や closing-in 現象を呈した corticobasal degeneration が疑われる 1 例」

分担研究者 井上雄吉 富山県高志リハビリテーション病院内科部長

研究協力者：藤木勇治 富山県高志リハビリテーション病院リハビリ科

A. 研究目的

Corticobasal degeneration (CBD) は、パーキンソン病 (PD) と鑑別すべき重要な疾患であるが、多彩な高次機能障害を呈することが特徴である。今回、alien hand sign (AHS) (他人の手徴候) や closing-in 現象、着衣失行などの高次機能障害を呈し、日常生活動作に著明な障害をきたした CBD の 1 例を経験したので考察を加えて報告する。

B. 研究方法

CBD の 1 例について、その神経所見や高次機能所見、画像所見 (頭部 CT や MRI、脳 SPECT)、神経生理学的所見 (経頭蓋磁気刺激 TMS) などについて検討した。

C. 症例呈示

症例：69 歳、男性。既往歴に 1998 年 6 月脳梗塞 (左後頭葉で右上四分盲)。1997 年頃から徐々に左足の運びが悪くなり、階段昇降が困難となった。1998 年 3 月某院で頸椎症性脊髄症の診断で手術が施行されたが、その後も歩行障害は徐々に進行した。同年夏頃からは左上肢の運動のぎこちなさも出現。同年 11 月から抗パ剤が投与されたが、歩行障害や左上肢の運動の拙劣さは改善なく、緩徐進行性であった。2000 年 1 月 19 日当科紹介受診し、1 月 27 日当科に入院した。

入院時主な神経学的所見：①無動や筋固縮 (左側優位)、姿勢反射障害などのパーキンソニズム、②平衡障害、③歩行は short-step、wide-based で不安定で、すくみ足現象を生じて、独歩不能。④左下肢のジストニーと動作性ミオクローヌス、⑤左手に強制把握反射陽性、⑥右上四分盲などを認めた。眼球運動障害や錐体路徴候はなし。入院時車椅子移動

(移乗介助必要) で ADL も大部分に介助が必要であった。

高次機能障害：左上肢運動拙劣 (肢節運動失行)、左半側空間無視、着衣失行を認めた。図形や文字の模写が困難で、断片的接近現象や closing-in 現象 (手本の上に自分の線を直接重ねて描く現象) などを認めた。ジェスチャー動作や日用品などの道具使用に異常なく、失語はなかった。入院時では AHS は認めなかった。長谷川式簡易痴呆検査 18 点と軽度低下。WAIS-R では、言語性 IQ 97、動作性 IQ 61 と動作性 IQ の低下を認めた。記憶検査では、Wechsler Memory Scale (WMS) では MQ74 と軽度低下し (特に視覚再生が不良)、Benton 視覚記銘力検査 (BVRT) でも正当数 1、誤謬数 17 で視覚性記憶の著明な低下を認めた。三宅式記銘力検査や Rey の Auditory Verbal Learning Test (AVLT) はほぼ正常で、言語性記憶は比較的保たれていた。Trail Making Test や modified Stroop Test などの前頭葉機能検査では著明な異常を認めた。頭部 CT/ MRI では、左後頭葉に陳旧性梗塞を認め、両側前頭葉や頭頂葉のほぼ左右対称性の萎縮を認めた。脳 SPECT (99mTc-ECD) では、右側優位に両側前頭葉～頭頂葉の血流低下 (+)。TMS では、右運動野刺激では両側の短母指外転筋 (APB) に運動誘発電位 (MEP) の導出を認め、右 APB からの MEP の CMCT の延長傾向や MEP/ M 比の低下を認めた。また、cortical stimulation silent period (CSSP) では、右 APB の SP は 212 msec であったが、左 APB の SP は 94 msec と短縮し、右運動野の抑制系の障害が示唆された。

入院後経過：抗パ剤の増量や変更、リハビリ訓練 (起立や歩行訓練、ADL 訓練) などを行ったが、入院後も神経症状や高次機能障害は緩徐進行性であっ

た。特に、失行や前頭葉機能障害が著明で、ある動作をしようとしても、その段取り（運動の planning）がうまくできなかつた。また、入院後に左上肢が自分の意志とは無関係に動いてしまい、それを自分では抑制できないという現象（AHS）も出現した。現在も、外来で経過観察中であるが、症状は緩徐進行性である。

D. 考察

本例は、パーキンソニズム、ジストニーやミオローヌスなどの不随意運動、多彩な高次機能障害、神経症状の左右差、脳 SPECT 所見などを認め、CT や MRI では前頭葉や頭頂葉の萎縮の左右差は明らかではないが、CBD が最も疑われた。また、本例の着衣失行や左空間無視、視覚性記憶障害などの神経症状の発現には、脳 SPECT 所見などから右側により著明な前頭葉や頭頂葉病変の関与が示唆された。CBD では、様々の高次機能障害を伴うことが知られているが、本例では AHS と思われる左上肢の異常行動と凶形模写時の構成障害の一つある closing-in 現象が特徴的であった。

AHS は、Hanna と Doody (2000) によれば①患肢の非自己感覚、②自動運動 (autonomous motor activity)：非目的行為（把握現象や探索反応）と目的行為（道具の強迫的使用や自己破壊的行為）に分けられる、③拮抗運動や鏡像運動、④健肢による自己抑制行為、⑤擬人化 (personification) を中核症状とする異常行動である。CBD の約 50% に認められるが、初発症状は稀で、通常発症 1 年後に出現し、発症 3 年以内では約 30~40% で、発症 3 年後では約 50% の症例にみられるとされている。

本例の左上肢にみられた異常行動は、指鼻試験などのように指標を呈示して、それに左手指をつけるよう指示すると、左手は患者の意志とは関係なく、探索運動を示して、その指標を掴もうとするような動きを呈するが、患者はその行動を抑制できない。左手には病的把握現象陽性であった。拮抗運動や右手による抑制行為、道具の強迫的使用などは認めなかつたが、視覚的探索反応や患肢の非自己（他人）感覚を認め、AHS の範疇に含まれる異常行動と思われた。

CSSP で右側運動野刺激での SP の短縮は、森松ら (1995) も同様の報告をしているが、右運動野の抑制系の障害が示唆され、これは左手の AHS や病的把握反応の発現と関係している可能性があり興味深い。SP の短縮は、パーキンソン病 (PD) でも認めるが、PD では L-Dopa 投与で正常化するが、

本例では L-Dopa 投与でも SP の延長は認めなかつた。構成障害は両側大脳半球の障害で生じるが、左右の半球障害による構成障害に質的な差があることが知られている。通常、closing-in 現象は左半球の障害で生じ、断片的接近現象は右半球の障害で生じるとされている。一方、本例では closing-in 現象の発現には、断片的接近現象と同様に右半球病変の関与が推測された。

このように、closing-in 現象については laterality は不明瞭で、広範囲な脳病変で認めることが多いとする報告もあり (Aguriaguerra ら、Gainotti ら)、その laterality や責任病巣についてはまだ不明の点がある。Closing-in 現象の発現機序は不明であるが、模写の時に手本に重ね書きしてしまうという現象は、一見 AHS でみられたような左手が指標を探索する運動に類似した点もあり、両者の発現には何か共通の機序が存在する可能性もあり、症例を集積しての今後の検討が必要と思われる。

E. 結論

AHS や closing-in 現象など多彩な高次機能障害を呈した CBD が疑われる 1 例を報告し、その発現機序について考察した。本例の左上肢に認めた AHS と凶形模写時の closing-in 現象の発現には何か共通の機序が存在する可能性が推測された。

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

数週間持続するoff状態を繰り返すパーキンソン病の1例

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

易転倒性を認めずに安定して独歩可能な状態から、発熱などをきっかけに、臥床状態・嚥下困難といったYahrVの状態へおちいり、経管栄養などでそれまでと同量の抗パーキンソン剤を投与しても、その状態から回復するのに数週間かかる、という特異な1例を経験し、ビデオとともに提示し、症例検討を行った。

研究協力者：

西宮 仁、山田滋雄、黒川克朗

所属；国立精神・神経センター国府台病院

A.研究目的

易転倒性を認めずに安定して独歩可能な状態から、発熱などをきっかけに、臥床状態・嚥下困難といったYahrVの状態へおちいり、経管栄養などでそれまでと同量の抗パーキンソン剤を投与しても、その状態から回復するのに数週間かかる、という特異な1例を経験し、ビデオとともに提示し、症例検討を行った。

B.研究方法

我々の施設にて治療に難渋している症例の一例として、通常は抗パーキンソン剤が著効しているが、発熱などをきっかけに、抗パーキンソン剤の効果が減弱した状態が数週間持続する特異な一例について検討した。

C.研究結果

〔症例〕症例：72才、男性

平成8年2月、うつ病ということで、某病院精神科を受診。通院治療中、無動症、仮面様顔貌出現。

平成8年11月、某病院神経内科を受診。パーキンソン病の診断で抗パーキンソン剤投薬開始。Yahr IIで、DCI合剤3T3Xから開始、ベルゴリド(250)3T3Xも追加されたが、病状は進行Yahr IVとなり、平成10年10月5日、国府台病院神経内科受診。

平成10年10月22日、国府台病院第1回入院。抗パ剤を増量、ECドパール3T→5Tで動き改善、歩行可能となって11月5日退院。以後外来通院。

平成11年8月5日より、体の動きが少し悪くなっていたが、

平成11年8月11日、37℃代の発熱。薬を口に入れてもうまく飲み込めない状態となり、

平成11年8月12日、朝国府台病院を受診。第2回入院となる。当初嚥下不能→M-tubeより薬を注入、臥床状態であったが、薬の注入により徐々に症状改善。食事・薬の内服可能、介助にて起き上がり→歩行器歩行→独歩可能、と改善。9月18日退院。

平成11年10月12日頃から、再度体の動きが悪くなる。10月15日、嚥下障害で、朝、昼と食事摂取困難。薬は何とか摂取、と訴へて来院。動作のslowness、嚥下障害を認め、入院となる。M-tubeより抗パーキンソン剤を注入し、徐々に動作、嚥下障害改善し、3週間ほどで独歩可能となる。

平成12年5月23日、朝なかなか起きてこず、昼頃起きる。翌24日は何度起こしても傾眠状態で緊急来院。入院。意識障害は低血糖であり、ブドウ糖注射で回復し、その後再出現していないが、5月30日頃より、嚥下困難、起き上がり不能と、前回・前々回と同様の状態となる。今回が最も重症で、嚥下困難から気管切開を考慮する状態であったが、経管で投薬を行い、ゆっくり改善し、約7週間でもとの状態に回復した。この最も抗パーキンソン剤の効果の乏しかったときのドーパ血中濃度は、服薬1時間後で2.7 μg/mlと、十分な濃度に上昇していた。

D.結論

発熱などをきっかけに、抗パーキンソン剤の効果が、血中濃度は充分上昇し、腸管での吸収には異常ないと思われるにもかかわらず、抗パーキンソン剤の効果が減弱した状態が数週間持続する特異な一例について報告をおこなった。

慢性硬膜下血腫の手術治療後に著明な改善を示したパーキンソン病の1例
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

研究協力者：山田滋雄、亀井啓史、黒川克朗
西宮 仁、大原宏夫

慢性硬膜下血腫(SDH)は転倒を契機として発症することが多く、高齢者では高頻度にとめられる。Parkinson病患者は転倒しやすいため、SDHを合併しやすい。軽症のParkinson病にSDHを合併した場合は、Parkinson病の諸症状が増悪し、血腫を除去するとSDH発症以前のレベルまで回復することが報告されている。また、SDH発症後に出現したParkinson病の諸症状が、血腫除去術後に完全に消失した症例も報告されている。しかし我々が調べ得た範囲では、術後の回復はSDHの発症以前のレベルまでにとどまっておらず、SDHのレベルを上回るレベルまで症状が軽減したという報告はない。我々は、Parkinson病の諸症状が血腫除去術後に、SDH出現以前のレベルよりもさらに改善し、いわば超回復ともいふべき経過を示した家族性Parkinson病の1例を経験したので報告する。

症例

症例 74歳男性(NCNP国府台18-5136-4)
家族歴：Parkinson病(父、兄) 既往歴：特記すべきものなし 現病歴：平成6年ごろから動作緩慢、翌年から方向変換時に足がすくむことに気づいた。H8年10月、当科受診。すくみ足、核上性眼球運動障害、axial rigidity、軽度のbradykinesia、軽度の姿勢反射障害、姿勢振戦をみとめたが、安静時振戦はなかった。k抗Parkinson薬にてすくみ足は改善した。翌年に、頸や四肢の固縮およびすくみ足が増悪したため、当院第2回入院。ECドパール6T、ドブス(100)6T、ベルマックス1T、にて退院。その後wearing offが出現し、内服後約3時間で足が前に出なくなるため、平成11年9月に第3回入院。ECドパール8T 6x、エフピー-2T 2x、カバサール0.5mgとしたところ、on時のコントロールは改善しoffの時間も短縮した。31off時のUPDRS=0+2+7+2=11点 Yahr stage 4, on時

のUPDRS=0+10+23+2=25点 Yahr stage 3であった。

本年4/24頃から頭痛と微熱が出現。4/28右耳後方の”びりびり”した痛みを訴えた。4/29、昼寝が長くいつもの2倍程度だった。4/30、朝からすくみ足が強く、昼には嘔吐。15時から19時頃まで昼寝をした後、”そわそわ”して落ち着かず、時間の感覚もおかしく(すでに内服した午前や午後3時の薬を)”のまなくては”と言ったりした。尿失禁もあり様子がおかしかつたので検査治療目的で入院。神経学的には、軽度の意識レベルの低下と見当識障害があったが、呼びかけで開眼し簡単な指示に従うことができた。脳神経領域には異常がなかった。固縮は頸部に高度、手首に中等度みとめたが、他部位にはみとめられなかった。左上肢に中等度の麻痺があり、下肢もほとんど挙上できなかった。感覚系は異常なかった。協調運動は上肢では正常。深部反射は全般に低下していたが病的反射はみとめられなかった。

頭部CTでSDHをみとめたため5/2に脳外科に転科して血腫除去術をしたが、除去できた血腫の体積はわずかに20ml程度だった。術後に一過性の痙攣と血圧低下をきたしてショック状態となった。その後の数日間は話の内容がやや支離滅裂で、夜間にはせん妄が出現した。せん妄の治療のため、エフピー錠とカバサールを中止したところ、約1週間で夜間せん妄は消失した。この頃からパーキンソン症状に顕著な改善がみられ、5月末には、独歩で階段が昇降可能となった。6月にはUPDRS 0+2+1+0=3点、Yahr stage 1.5, Schwab & England Scale 90%,まで改善し(本人の言葉では”昨年春頃の感じ”)となったため、6/8退院。退院約2ヶ月間は同じ状態だったが、8月初旬より、再びすくみ足が悪化しはじめ、11月にはSDH発症直前と同じ状態となった。

考察

本例でSDH血腫除去術後にParkinson病の症状

がSDH出現以前の状態を上回るレベルまでの回復（超回復）をしめた原因としては、1)術後の痙攣、2)術後の shock 状態、3)SDH 自体の影響、などが想定できる。うつ状態を合併した Parkinson 病では、うつ状態に対する電気痙攣療法の結果、Parkinson 病のコントロールも改善することがよくある。本例で術後に一時 shock 状態となったことも痙攣と類似の影響をおよぼした可能性がある。電気痙攣療法の効果は治療終了後数週間しか持続せず、その後は抗 parkinson 薬の増量が必要となるのが普通である。しかし本例では痙攣からの回復後3-5ヶ

月にわたって parkinson 症状の軽減が持続したことから、術後の痙攣や shock のみでは本例における超回復を十分に説明することはできない。3番目の可能性については中止後数週間でははしかし、SDHの術後に本例類似の報告がないことから考えにくい。今後さらに症例を蓄積して検討する必要があると考えられる。

著明な DID と motor fluctuation を認めた若年性パーキンソニズムの一例

（分担研究者） 亀山茂樹 国立療養所西新潟中央病院臨床研究部長

研究要旨 発症後約 50 年を経過し、著明な DID, motor fluctuation (MF), 高度なすくみ足が主症状である若年性パーキンソニズムの一例に両側の淡蒼球刺激療法を施行し、その結果を報告した。DID にはある程度有効であったが、MF, すくみ足は刺激条件を種々変更しても有意な改善は認められなかった。

（研究協力者）

富川 勝, 福多真史, 師田信人, 大石 誠
国立療養所西新潟中央病院 脳神経外科
石川 厚
国立療養所西小千谷病院副院長 神経内科

等に関し充分説明し同意を得た。

A. 研究目的

発症後約 50 年を経過し、著明な DID, MF, 高度なすくみ足が主症状である若年性パーキンソニズム (JP) の一例の両側淡蒼球慢性刺激療法を施行し、それぞれの症状に対する効果を検討した。

C. 研究結果

手術は脳室造影ガイドで semimicrorecording, micro, macrostimulation を併用して行った。UPDRS のジスキネジアスコア (No28) は術前 13 から術後 8 となりある程度の効果が認められたが、MF とすくみ足は刺激条件を種々変更してもほとんど全く改善せず無効であった。

B. 症例

69 歳男性。JP の家族歴なし。18 歳時右下肢履行、右上肢振戦で発症。25 歳時 JP と診断されアーテン内服開始。50 歳時より l-dopa 内服開始。54 歳時より DID, MF, すくみ足が出現し、徐々に増悪。様々な薬物療法を施行するもその後も症状進行し ADL 上大きな問題となったため 69 歳時外科治療目的に当科に紹介された。寡動は軽度であったが、四肢軀幹に激しい choreic dyskinesia があり断薬しても消失しなかった。ウェアリングオフ現象、オンオフ現象が著明であった。また、非常に高度なすくみ足があり ADL を悪化させていた。DID は両側にあり両側手術が必要と考えられること、淡蒼球刺激療法が DID, MF に対し有効であると報告されていること、すくみ足に対する右淡蒼球背側の刺激療法の有効性の報告が散見されることより、外科治療として両側淡蒼球刺激療法を選択した。患者ならびに家族には手術方法、期待できる効果と限界、合併症

D. 考察

本症例は発症後 50 年を経過していたが、無動の要素は軽度であった。主症状は長期 l-dopa 症候群と、l-dopa に反応しない高度なすくみ足であった。残念ながら本症例には両側淡蒼球刺激療法では十分な治療効果は得られなかった。近年 MF, 歩行障害に対する視床下核刺激療法 (STN DBS) の有効性が報告されているが、本症例に対しても STN DBS を試みるべきであった可能性があると考えられた。

E. 結論

発症後約 50 年を経過し、著明な DID, motor fluctuation (MF), 高度なすくみ足が主症状である若年性パーキンソニズムの一例に両側の淡蒼球刺激療法を施行した。DID にはある程度有効であったが、MF, すくみ足は刺激条件を種々変更しても有意な改善は認められなかった。

淡蒼球内節破壊術と視床下核脳深部刺激療法の適応・効果の比較

症例 1. ドーパ誘発性ジスキネジアが軽く、症状の日内変動が目立った症例に
対する一側 pallidotomy の効果

症例 2. ドーパ誘発性ジスキネジアが目立ち、症状の日内変動が比較的軽い症例に
対する一側視床下核刺激療法の効果

研究者 横地 房子 東京都立神経病院神経内科

研究要旨 進行期パーキンソン病の症状の日内変動およびドーパ誘発性ジスキネジアに対する pallidotomy ないし視床下核刺激療法の効果や適応を知る目的で、一側の各手術を施行した計 2 症例について詳細に検討し、その効果を比較した。2 例の経過から、定説とは異なった結果が得られた。症状の日内変動に対し、一側 pallidotomy で両側視床下核刺激療法とほぼ同等の効果が得られる症例が存在する。ただし、そのためにはより大きな破壊が必要である。一方、視床下核刺激療法のジスキネジアに対する効果は L-DOPA 投与量の減少による間接的な効果だけではない可能性がある。従来、直接効果は 'off' dystonia に対してだけが強調されてきたが、peak-dose dyskinesia ないし di-phaseic dyskinesia の一部の成分にも視床下核刺激療法の直接効果が期待できる。

研究協力者

沖山 亮一

所属；東京都立神経病院神経内科

谷口 真、高橋 宏

所属；東京都立神経病院脳神経外科

浜田 生馬、長谷川 有美

所属；東京都神経科学総合研究所システム生理

床下核刺激療法についての効果の比較についての情報は限られている。本研究では、症状の日内変動およびドーパ誘発性ジスキネジアを有する 2 症例に対し各々一側の両手術を施行した例の経過を通じて、問題症状に対する両手術の効果および適応を知る一助とすることを目的とした。

B. 研究方法

ドーパ誘発性ジスキネジアが軽く症状の日内変動が目立った症例の一側 pallidotomy の効果と、ドーパ誘発性ジスキネジアが著明で症状の日内変動が比較的軽い症例の一側視床下核刺激療法の効果を詳細に検討した。

A. 研究目的

パーキンソン病に対する淡蒼球内節、視床下核を標的とした定位脳手術は、症状の日内変動およびドーパ誘発性ジスキネジアの対策として注目され、パーキンソン病の外科治療の中で全世界で最も普及している。一般には、一側のジスキネジアの強い例については一側 pallidotomy を、重度な症状の日内変動を有する例には両側手術が可能であるということもあり視床下核刺激療法がより良い適応になると考えられてきており、今やパーキンソン病の定位脳手術のトレンドは pallidotomy から視床下核刺激療法に移行しつつある。しかし、pallidotomy と視

C. 研究結果

[症例 1] 46 歳女性。1986 年（34 歳）、左半身の動作緩慢で発症。1990 年ごろより症状の日内変動が激しくなり、99/11/14、右 pallidotomy 施行した。手術 2 週間前の所見では、ジスキネジアは on 時にわずかに見られる程度であった。著明な症

状の日内変動を有し、on では正常人と遜色ない歩行が可能だが、off では、小歩、すくみのため、全く歩行できないかあるいは歩行にかなりの介助を必要とした。On・off の持続時間の比率は、on が30%、off が70%程度であった。ジスキネジアが軽度でMF が顕著な本例

に pallidotomy を施行した理由は、淡蒼球内節の後腹側部の内側から外側にかけて大きな破壊巣を作製することで症状の日内変動に対する1年以上の持続的効果が得られた症例をすでに我々が経験していたこと、当時まだ刺激療法の保険適応が無かったことなどであった。予定通り淡蒼球内節の後腹側部から中央部にかけて内側から外側にわたる計5個の破壊巣（1個の破壊巣は直径は約4~5mmの球型である）を作製した。その結果、術前見られたような著明な off 状態は消失し、2000年11月の術後12ヶ月に至

るまで症状の日内変動に対する効果は持続している。内服薬も、術後12ヶ月まで術前と比べ投薬量に変化なく、L-DOPA/DCI 400mg・pergolide 1000 μ g 4分割投与、amantadine 200mg 2分割投与、trihexyphenidyl 2mg 分1（朝）である。

〔症例2〕61歳は女性。1987年（48歳）、左下肢の動作緩慢で発症。1995年より、症状の日内変動、ジスキネジア、すくみ足が出現した。最近特に症状の日内変動、ジスキネジアとも悪化し、2000/4/10、右視床下核刺激療法のための電極埋め込み術を施行した。術前、主に peak-dose に見られる舞踏運動が見られた。ジスキネジアの強い時はジストニア収縮を伴い、著しく発汗し、運動後の関節痛も見られ、ジスキネジアによる消耗が激しかった。On では不自由なく歩行可能であるが、舞踏病様のジスキネ

ジアを伴うことが多く、時にすくみ足が見られる。off では、小歩、すくみのため、全く歩行できないかあるいは歩行に介助を必要とした。On・off の持続時間の比率は、on が60%、off が40%程度であった。手術約8ヶ月後の現在でも効果は持続しており、症状の日内変動は消失し、ジスキネジアも著しく減

少した。投薬は術前の状態では、L-DOPA/DCI 800mg（300-300-200）3分割投与、pergolide 1250 μ g 3分割投与、amantadine 200mg、trihexyphenidyl 4mg 2分割投与で、術直後、同じ投薬量で、左

上下肢のジスキネジアの性状が変化し、激しいジストニア収縮は減弱し舞踏運動が主体になった。さらに投薬量を減少（L-DOPA/DCI 800mg→400mg、pergolide 1250 μ g→1000 μ g、trihexyphenidyl 4mg 中止）することにより、ジスキネジアは著明に軽減している。MFに加えてジスキネジアが目立った症例で pallidotomy という選択枝もあったと思われるが、あえて視床下核刺激療法を施行した経緯は、本例では on/off の両時期にすくみ足が見られ pallidotomy よりすくみ足の悪化を懸念したこと、本例においてはすくみ足が QOL と最も関係があると考えられ dyskinesia が消失しても患者の QOL の改善につながらない可能性が高いことなどであった。

D. 結論

以上2例の経過で従来との定説とは若干異なった現象が見られた。すなわち、

1. 症状の日内変動に対し視床下核刺激療法とほぼ同等の効果が pallidotomy で得られる症例が存在する。ただし、そのためにはより大きな破壊が必要である。
2. 視床下核刺激療法のドーパ誘発性ジスキネジアに対する効果はL-DOPA投与量の減少による2次的な効果だけではない可能性がある。従来は直接効果には'off' dystonia に対してだけが強調されてきたが、peak-dose dyskinesia ないし di-phaseic dyskinesia の一部の成分にも直接効果が期待できる。

今後は手術の効果の検討に加え、安全性も含め検討し手術適応をさらに明らかにしていきたい。

厚生科学研究特定疾患対策研究事業
分担研究報告書

Subthalamus (zona incerta)の深部脳刺激による近位筋優位の粗大な振戦に対する
治療効果について

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 内科的治療にも視床破壊術にも抵抗する近位筋優位の粗大な振戦（難治性本態性振戦、ジストニアを伴う振戦、視床出血後の振戦）に対し、不確帯を含む視床下部白質の脳深部刺激術を行った。これにより、刺激と反対側の振戦は消失もしくは著明な軽減を認め、1例に伴っていたジストニアも改善した。刺激開始時に生じる一過性の手掌のしびれ以外の副作用は認めなかった。本法は難治性の近位筋優位の振戦に対する有効な治療法と思われる。

研究協力者：北川まゆみ、村田純一
所属施設：札幌麻生脳神経外科病院

A. 研究目的

従来の視床破壊術では完治困難、もしくは易再発性のある近位筋優位の粗大な振戦に対する治療法として、不確帯を含む視床下部白質の深部脳刺激の効果と安全性について検討を行った。

B. 研究方法

研究対象者は本態性振戦患者2名、ジストニアを伴う振戦患者1名、視床出血後の振戦患者2名で、いずれの症例の振戦も内科的治療が無効であった。

本態性振戦患者2名はいずれも男性で、右上肢を挙上し、肘を屈曲した姿勢で粗大な振戦を生じ、このため、食事、歯磨きなどの動作が最も障害されていた。

ジストニアを伴う症例は52歳女性、15歳時より右上肢に、22歳時からは左上肢にも強い姿勢時、動作時振戦が生じ、右上肢は日常生活上、廃用肢となった。40歳時より歩行時の右下肢の脱力感を自覚した。神経学的に右優位に著明な姿勢時振戦を認め、軽度のジストニア、jerking movementを伴っていた。また構音障害、右下肢の軽いひきずり歩行を認めた。

視床出血後に振戦を生じた症例は2例とも左Vim核を中心に出血巣があり、発症から2~3ヶ月後に麻痺の改善とはほぼ同じころに粗大な姿勢時、動作時振戦が出現し、物をつかむなどの動作が完全に障害されていた。

術前、神経症状をビデオならびに表面筋電図による電気生理学的解析を行った。穿頭術に伴う疼痛による患者の精神的負担が大きいため、我々の施設では1日目に穿頭術のみ全身麻酔下で行い、2日目に局所麻酔下でフレームを装着、MRI、CTを1mm sliceで撮像、両者をImage FusionTMを用い融合させ、AC-PC lineを用いtargetを設定、AtlasPlanTMを用いSchaltenbrand-Wahrenの解剖アトラス上で位置

を確認、修正した。targetの設定は術中の微小電極による細胞活動電位の記録、刺激による神経症状の改善を重視した。

（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

全例不確帯を含む視床下部白質の刺激にて刺激と反対側の振戦の著明な改善を認めた。本態性振戦患者2名では130Hz、90 μ sec、3V程度の刺激で振戦は完全に消失した。他の症例ではパルス幅は120 μ sec程度が必要であり、振戦は若干残存したが、物をつかむことは可能となり、箸で食事も可能となった。また振戦に伴っていたジストニアも改善した。刺激開始時に伴う一過性の手掌のしびれ以外の副作用は認めなかった。

D. 考察

近位筋優位の振戦は従来より視床Vim核の破壊術の効果が少ないことが報告されている。視床下部不確帯は小脳一赤核一視床路、淡蒼球遠心性線維、皮質遠心性線維等が密集している場所であり、そのため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。この部位での脳深部刺激は周波数、刺激強度を調節することで目的とした不随意運動のみを軽減し、他の神経機能障害を呈さないようにすることが可能であった。

E. 結論

激しい近位筋優位の四肢の姿勢時振戦には対側の視床下部（不確帯）の脳深部刺激術が有効であった。targetの設定には術中の神経活動電位、刺激による神経症状の改善と解剖学的位置の同定が必要である。

[IV] 研究報告書抄録(3年間のまとめ)