

トゥレット症候群の画像評価プロトコールに関する研究

研究分担者 加藤天美 近畿大学医学部脳神経外科 教授

研究協力者 内山卓也 近畿大学医学部脳神経外科 講師

中野直樹 近畿大学医学部脳神経外科 講師

研究要旨

難治性不随意運動症状を伴うトゥレット症候群に対する脳深部刺激の有用性に関する多施設共同研究における先行研究としてトゥレット症候群の脳画像研究についてのレビューを行なった上で、臨床試験実施計画における画像評価項目を設定した。

A. 研究目的

トゥレット症候群の脳画像研究についてのレビューを行い、脳深部刺激の臨床試験実施のための有用な画像撮影法を検討し臨床実施計画における画像評価項目を設定する。

B. 研究方法

トゥレット症候群の関連文献を Pub Med 上から検索を行い、MRI・PET・SPECT などの画像に関連する文献を抽出、レビューを行った上で、脳深部刺激の臨床実施計画における重要となる画像評価項目を設定する。

C. 研究結果と考察

トゥレット症候群の関連文献を Pub Med 上から検索し、3091 の文献を抽出した。過去 10 年の 1787 に絞り、画像関連文献 60 の中から MRI・PET・SPECT 画像関連の 3 つに分類し、MRI 画像文献 35, PET 関連文献 12, SPECT 画像文献 13 のレビューを行った。トゥレット症候群における画像研究は、抗ドーパミン作用薬の本症候群への有効性から、病態においてドーパミン系の過活動が想定されており、大脳皮質-線状体-視床-大脳皮質神経回路に注目し、MRI による形態学的、f-MRI や PET および SPECT による機能的脳画像研究が行われている。

MRI 画像研究は 3D イメージによる形態学的研究が主であり、トゥレット症候群の成人では、正常対照群と比べて、両側の尾状核、レンズ核、淡蒼球の容積が小さいと報告している。さらに、トゥレット症候群の小児・青年では、被殻と尾状核の容積において対照群で見られる左右差(右ききでは左の被殻が大きい)が認められず、多動症候群を合併する場合は左の淡蒼球の容積が小さいという報告がある。また、拡散テンソル画像による tractography を用いた白質線維連絡も検討されており、脳梁を通過する白質線維の減少や前頭葉・頭頂葉皮質の容積異常も指摘している。

一方 PET や SPECT による機能的脳画像研究では、ドーパミン受容体が多い基底核での脳代謝を検討されているが、増加するという報告と減少するという報告がある。また、眼窩前頭皮質・帯状回における代謝減少や、基底核および前頭側頭葉における脳局所血流減少が報告されているが、必ずしも普遍的な結論は得られていない。

D. 結論

トゥレット症候群の脳画像研究は対象症例数が限られており、エビデンスレベルは 4 (分析疫学的研究) のものが大半を占めていた。現在のところ脳深部刺激療法を施行するにあたり、定位脳手術時には CT 撮影が必要であり、術後脳出血など

の合併症を確認するための安全評価、また術後の電極位置の確認に必要であると考えられた。MRIは文献レビューから術前の形態学的評価のためにVoxel based morphometry解析が重要であり、3D-T1強調画像、2-Dプロトン画像、2-DT2強調画像が術前に画像評価として推奨される。機能的画像に関しては様々な核種、モダリティーがあるため技術的な問題もあり手術前後のFDG-PETやSPECTが施行できれば、前頭葉皮質・線状体・視床・頭頂葉皮質を標的に統計的解析が推奨される。

E. 結論

トゥレット症候群に関する脳画像研究をレビューした。臨床試験実施計画における画像評価項目には形態学的評価のためのMRIによるVoxel based morphometry解析が必要と考えられた。

F. 研究発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究年度終了報告書

トゥレット症候群に対する視床刺激術に関する文献的研究

研究分担者 富永悌二 東北大学医学部脳神経外科 教授
研究協力者 永松謙一 国立病院機構宮城病院 脳神経外科
安藤肇史 国立病院機構宮城病院 脳神経外科

研究要旨

<目的>難治性トゥレット症候群に対する視床刺激脳深部刺激手術(DBS)の既報告文献をまとめ、本邦でのエビデンス確立のための多施設共同研究プロトコール作成に寄与する。
<方法>Pubmedにて2009年7月までに報告されたトゥレット症候群に対する視床刺激DBSについての論文を検索・渉猟し、レビューする。<結果>これまでに33症例の視床刺激DBSが報告されており、その全てでチックの減少という有効性が認められ、また重篤な合併症は出現しなかった。<考察>本疾患に対する視床刺激DBSは有効かつ安全な治療法と考えられるが、今後はエビデンスの確立が望まれる。

A. 研究目的

難治性のトゥレット症候群に対する外科治療として、1962年のBakerらの報告以後、60例以上におよぶ様々な部位の破壊術や焼灼術が試みられてきたが、効果が充分でないことも多く、麻痺等の永続的後遺症を残すことも稀では無かった。そのような中で1999年にVandewalleらによって、トゥレット症候群症例に対し視床を標的部位とした脳深部刺激手術(Deep Brain Stimulation DBS)を行った症例が報告された。この報告では難治性のチックが改善し、手術も合併症無く行われた。以後、視床刺激DBSを中心に、淡蒼球刺激DBSや内包前脚刺激DBS等が報告され有効性が指摘されているが、症例報告がほとんどでありトゥレット症候群に対するDBSの有効性・安全性に対するエビデンスが確立しているとは言えない。本邦でのエビデンス確立を目的とした多施設共同研究のプロトコール作成を念頭に置き、これまでに報告された視床刺激DBSの手術方法・有効性・安全性等について文献的データをまとめることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

米国国立医学図書館(The National Library of Medicine)内の米国国立生物学情報センター(National Center for Biotechnology Information)が作成・公開している医学関係文献データベースであるPubmedを用い、2009年7月までに発表されているトゥレット症候群に対する視床刺激DBSに関する文献を検索・渉猟し、情報をまとめる。

C. 研究結果

最初の視床刺激DBSを報告したVandewalleらが、同部位を標的とした根拠として挙げているのが1970年にHasslerらが報告した視床焼灼術を行った3症例の報告である。この中でHasslerらは束傍核を中心とする視床内側を標的とし、合併症無く70%以上のチック改善率を得ており、これを元にVandewalleらは正中中心核・束傍核(Centromedian・Parafascicular nucleus; CM-Pf)を標的とするDBSを考案した。以後、7施設32症例が報告されているが、標的部位は全てVandewalleらの方法を踏襲しており、その座

標も前交連-後交連線(AC-PC)より 5mm 外側、AC-PC 中点より 4mm 後方、AC-PC 平面上と同一となっている。手術は局所麻酔または全身麻酔下で行われ、術中電位記録と局所麻酔下手術では術中刺激が行われているが、術中電位記録所見に関して詳細な記載がされている論文は無い。術後の刺激条件について、刺激電極の単極・双極の別や刺激周波数、パルス幅については報告によって、あるいは同一論文内でも症例によって差異が大きい(65-185Hz, 60-210 μ s, 2.0-4.0V)。刺激条件決定方法について詳細に記載されている Maciunas らの研究では、各電極について単極刺激, 60 μ s, 130Hz で徐々に電圧を上げて Tic 減少の閾値および副作用がある場合はその閾値を記録し、至適な電極を確認。単極での刺激を基本とするが電極により効果の体部位が異なる場合は複数電極刺激を行い、刺激合併症により十分な刺激が困難な場合は双極刺激が行われた。効果については Tic 減少率において 30-90%と程度の差はあるが全症例において奏効したとされる。合併症は創治癒遅延および腹部血腫がそれぞれ 1 例ずつあったが、神経学的後遺症を伴うような合併症は認められなかった。

D. 考察

これまで報告された 33 症例のトゥレット症候群に対する視床刺激 DBS において、全症例で Tic の減少が認められ、重篤な合併症は認められていない。しかしながらそのほとんどは症例報告であり、今後は、有効性・安全性についてのエビデンス確立のためにデザインされた研究が必要である。米国において両側視床刺激 DBS について、フランスにおいて両側淡蒼球刺激 DBS について、フランスおよびドイツにおいて両側視床・淡蒼球刺激 DBS の比較について、それぞれ二重盲検ランダム化比較試験が進行中または近日終了しており、本邦においてもエビデンスを確立が望まれる。

トゥレット症候群に対する DBS の刺激目標に関する研究—淡蒼球刺激—

研究分担者 藤井正美 山口大学医学部附属病院脳神経外科 准教授

研究要旨

トゥレット症候群の難治性不随意運動に対する脳深部刺激療法(DBS)の有効性及び安全性を検証するため、手術手技に関する資料収集を行ない、手術手技の計画立案を行なった。刺激部位は両側視床(正中中心-束傍核複合体)とし、手術計画を立案した。

A. 研究目的

トゥレット症候群の難治性不随意運動に対する脳深部刺激療法(DBS)の有効性及び安全性を検証し、新たな治療法として確立することを目的とする。

B. 研究方法

トゥレット症候群の難治性不随意運動に対する脳深部刺激療法(DBS)の有効性に関する資料の収集を行ない、至適刺激部位および適切な手術手技について検討した。

C. 研究結果

DBS の target として、両側視床(正中中心-束傍核複合体)および淡蒼球内節が報告されているが、視床刺激が一般的に用いられていた。以下に手術手技の実際を記す。方法は定位脳手術装置を装着後、MRI または CT を撮像し、そのデータからナビゲーションソフトを用い標的部位の決定を行なう。暫定標的部位は前交連(AC)と後交連(PC)を結ぶ線(AC-PC line)の 5mm 外側、AC-PC line の中点より 4mm 後方および AC-PC line 平面上に設定する。術中麻酔は静脈麻酔を用いるがチック症状が激しく管理が難しい症例は、全身麻酔管理下に手技を行なう。脳内に留置する電極は同軸 4 連電極を用いる。脳内操作が終了後患者を仰臥位とし、全身麻酔下にパルス発生器を両側前胸部に埋め込み手術を終了する。

D. 考察

Tic に対する効果は視床刺激が有効であり、有害事象として無気力感、嘔気、めまい、不安感などがある。刺激条件は単極刺激、強度 1.5-3.5Hz、頻度 130-185Hz パルス幅 60-210 μ s が用いられていた。至適標的部位および至適刺激条件についてはさらなる検討が必要である。

E. 結論

刺激部位は両側視床(正中中心-束傍核複合体)とし、手術計画を立案する。

F. 参考文献

- 1) Diederich NJ, Kalteis K, Stamenkovic M, Pieri V, Alesch F. Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Mov Disord.* 2005; 20(11):1496-9.
- 2) Ackermans L, Temel Y, Cath D, van der Linden C, Bruggeman R, Kleijer M, Nederveen P, Schruers K, Colle H, Tijssen MA, Visser-Vandewalle V; Dutch Flemish Tourette Surgery Study Group. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: two targets? *Mov Disord.* 2006; 21(5):709-13.
- 3) Houeto JL, Karachi C, Mallet L, Pillon B, Yelnik J, Mesnage V, Welter ML, Navarro S, Pelissolo A, Damier P, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Tourette's syndrome and deep

- brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(7):992-5.
- 4) Welter ML, Mallet L, Houeto JL, Karachi C, Czernecki V, Cornu P, Navarro S, Pidoux B, Dormont D, Bardinet E, Yelnik J, Damier P, Agid Y. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol*. 2008; 65(7):952-7.
- 5) Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P, Vreeling F, Colle H, Hoogland G, Groenewegen HJ, van der Linden C. Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J Neurosurg*. 2003; 99(6): 1094-100.
- 6) Flaherty AW, Williams ZM, Amirnovin R, Kasper E, Rauch SL, Cosgrove GR, Eskandar EN. Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery*. 2005; 57(4 Suppl): E403; discussion E403
- 7) Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, Fernandez HH, Rodriguez RL, Alterman RL, Foote KD. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol*. 2005; 62(8): 1250-5.
- 8) Mink JW, Walkup J, Frey KA, Como P, Cath D, DeLong MR, Erenberg G, Jankovic J, Juncos J, Leckman JF, Swerdlow N, Visser-Vandewalle V, Vitek JL; Tourette Syndrome Association, Inc. Patient selection and assessment recommendations for deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Mov Disord*. 2006 Nov; 21(11): 1831-8.
- 9) Visser-Vandewalle V. DBS in tourette syndrome: rationale, current status and future prospects. *Acta Neurochir Suppl*. 2007; 97(Pt 2):215-22.
- 10) Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, Whitney CM, Schoenberg MR, Ogrocki PJ, Albert JM, Gould DJ. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg*. 2007;107(5):1004-14.
- 11) Ackermans L, Temel Y, Visser-Vandewalle V. Deep brain stimulation in Tourette's Syndrome. *Neurotherapeutics*. 2008; 5(2): 339-44.
- 12) Okun MS, Fernandez HH, Foote KD, Murphy TK, Goodman WK. Avoiding deep brain stimulation failures in Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(2):111-2.
- 13) Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(2):136-42.
- 14) Zabek M, Sobstyl M, Koziara H, Dzierzecki S. Deep brain stimulation of the right nucleus accumbens in a patient with Tourette syndrome. Case report. *Neurol Neurochir Pol*. 2008; 42(6):554-9
- 15) Porta M, Sevello D, Sassi M, Brambilla A, Defendi S, Priori A, Robertson M. Issues Related to Deep Brain Stimulation for Treatment-Refractory Tourette's Syndrome. *Eur Neurol*. 2009; 62(5):264-273.
- 16) Mink JW. Clinical review of DBS for tourette syndrome. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009; 1:72-6.
- F. 研究発表
なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

トゥレット症候群に対する DBS の効果の機序に関する研究

研究分担者 深谷 親 日本大学医学部先端医学系応用システム神経科学部門 准教授

研究要旨

脳深部刺激は高頻度刺激による機能抑制がその主たる作用と考えられてきたが、不明な部分も多い。文献研究からは抑制・興奮という視点のみならず発火パターンの変化が重要な意味をもつと考えられた。

A. 研究目的

脳深部刺激療法の効果発現機序について検討する。

B. 研究方法

関連論文を検索し、我々自身の経験も踏まえて脳深部刺激療法の効果発現機序に関し検討した。様々な仮説の中から妥当と考えられるものを抽出しまとめた

C. 研究結果と考察

DBS の刺激条件は、特殊な例外を除けば高頻度刺激用いる。高頻度刺激は破壊と近似した効果が得られることから、基本的には機能抑制にあると考えられてきた。このため可逆性のある破壊効果と解釈され、「機能的破壊」などと表現されてきた。こうした機能抑制が生じる機序としては、以下のような諸説が報告されている。

- ・ 抑制系の賦活：抑制性入力線維 and/or 抑制性介在ニューロンを賦活する。
- ・ Depolarization block：神経細胞体あるいは軸索の脱分極をブロックする。
- ・ Antidromic activation：入力線維が逆行性に刺激 → 標的ニューロンがブロックされたの同様の効果を生じる。
- ・ 神経伝達物質を枯渇する。
- ・ Jamming 効果：異常な神経伝達の情報処

理機能を阻害する。

また、主にマイクロレコーディングの結果からだが、高頻度刺激にて発火頻度を低下させ機能抑制をかけていることを確認した報告も少なからず存在する。

Dostrovsky らは、GPi の高頻度刺激にて GPi ニューロンの発火頻度が低下したことを観察した。Welter らは STN の高頻度刺激にて STN ニューロンの発火頻度が 7Hz まで低下したと報告している。また、Meissner らは、MPTP サルでも高頻度刺激にて STN ニューロンの発火頻度が低下したことを報告した。

しかし、逆に高頻度刺激によって活動性が高まったということを裏付ける研究も散見される。こうした興奮仮説はマイクロレコーディングや PET の結果に基づき、とくに efferent axon が activate されるということを示している。

Anderson らは Healthy monkey の GPi の高頻度刺激にて抑制系が賦活され視床ニューロンが抑制されたと報告している。Hashimoto らはサルの STN の高頻度刺激を行い GPi ニューロンの発火頻度が上昇することを観察している。また、Hershey らや Windels らは PET study にて STN-DBS 中に GP の活動が上昇していることか確認している。また、昨今のもう一つの傾向として、発火頻度のみから DBS の効果発現機序を理解するには無理があり、興奮説・抑制説という考え方自体に警鐘をならす意見もある。

臨床症状では対極にあるパーキンソン病とハンチントン舞踏病の GP の発火頻度に差はなかったが、発射パターンに違いがあったということが報告されている。

これ以外にも不随意運動症における基底核、視床の異常な発火パターンを記録したという報告は少なからずみられる。異常発火のパターンとしては、burst, low frequency oscillation, irregularity などという表現で示されている。

さらに、こうした異常な発火パターンを DBS が修正するという仮説を示唆する論文がヒトあるいはラットの vitro の実験にて示されている。Local field potential を用いた検討だが、Brown らは STN の高頻度刺激が pallidal beta oscillation を減らし異常な発火パターンを正常化すると報告している。Garcia らはラット STN スライスモデルを用いて高頻度刺激によって異常な burst が減少し安定すること報告している。

以上から、不随意運動症に関連した異常な脳深部の発火パターンに高頻度刺激が override してこれを修正するという「発射パターン仮説」あるいは「ニューロモデュレーション仮説」とでもいうべき仮説が、DBS の作用機序を説明する上で重要と考えられる。このニューロモデュレーション仮説ではどのような modulate が行われるかはまだ不明だが、コンピュータモデルを用いた推察では発火頻度の CV(変動係数)は 90Hz 以上で低下するということが報告されている。また、サルの実験でも STN の高頻度刺激で GPi の ISI のエントロピーが低下するといった報告がある。したがって、大まかな見方としては、高頻度刺激が irregular となった病的発射パターンを regular に restore し機能を正常化している推測される。

D. まとめ

- ・発火パターンは発火頻度と同等かそれ以上に重要な意味を持つ可能性が高い。
- ・高頻度刺激は病的発射パターンに override する。
- ・Efferent axion の活動を regularized firing

に変換し機能を正常化する。

E. 研究発表

1. 論文発表

深谷 親：ここまで進んでいる！脳神経外科の最新治療 脳深部刺激療法. BRAIN NURSING 25 : 94-96, 2009

片山容一、深谷 親：脳深部刺激療法をめぐる脳神経倫理. Brain and Nerve 61 : 27-32, 2009

深谷 親、山本隆充、片山容一：脳深部刺激療法. Bio Industry 26:99-103, 2009

山本隆充、深谷 親、片山容一：パーキンソン病の手術. 総合臨床 58 : 482-483, 2009

山本隆充、深谷 親、片山容一：Motor cortex 刺激. ペインクリニック 30:811-818, 2009

小林一太、大淵敏樹、加納利和、大島秀規、深谷親、山本隆充、片山容一：定位脳手術中の画像診断:MRI 誘導下手術について. ペインクリニック 30:1577-1585, 2009

山本隆充、深谷 親、片山容一：痛みと定位脳手術療法. 日医雑誌 138:1596-1597, 2009

山本隆充、大淵敏樹、加納利和、小林一太、大島秀規、深谷親、片山容一：神経障害性疼痛に対する Dual-lead を用いた脊髄刺激療法と low-dose ketamine 点滴療法の併用効果. PAIN RESEARCH 24: 9-15, 2009

2. 学会発表

深谷 親、大高稔晴、小林一太、大島秀規、山本隆充、片山容一 (Controversy) DBS は早期に行う方が良い Yes. 第3回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS, 東京, 2009.10

深谷 親、山本隆充、片山容一：(シンポジウム：意識障害の機能画像と神経生理) 遷延性意識障害に対する電気生理学的評価の有用性. 第39回日本臨床神経生理学会, 小倉, 2009.11

深谷 親：(シンポジウム：コミュニケーションのあり方について) 紹介医師と DBS センター医師間. DBS 治療検討会, 東京, 2009.11

深谷 親：(講演会) 脳深部刺激療法とは—とくにパーキンソン病に対する視床下核刺激療法を中心

に－昭和大学医学部神経内科講演会、東京、

2009.5

深谷 親（特別講演）最近のニューロモデュレーション治療－DBS と SCS を中心に－横浜市立大学脳神経外科勉強会，横浜，2009.11

脳深部電気刺激療法を行った Tourette's syndrome の 1 例

研究分担者 平林秀裕 奈良県立医科大学脳神経外科 准教授

研究要旨

Tourette syndrome (TS) は、1885 年 Gillesde la Tourette により初めて記載されたチック症の一型で 2 種以上の運動チックと音声チックが一年を超えて出現する疾患である。大脳基底核を含む皮質—線条体—淡蒼球—視床回路とりわけ視床—皮質回路の抑制機構の障害が原因と考えられており、治療は、抗精神薬やペルゴライド等の薬物療法と認知行動療法などの精神療法が行われる。難治例では、外科的治療が試みられている。我々は、薬物療法や精神療法を行ったにも関わらず、激しい運動チックのために ADL が障害されていた症例に、運動チックの改善を目的として脳深部電気刺激療法を行った 1 例を経験したので報告する。

症例は 30 歳男性。6 歳ごろから目をぱちぱちさせたり、咳ばらいをするようになり、13 歳ごろ肩をすくめるような不随意運動が出現。更に 23 歳頃には頸部斜頸様の不随意運動を伴うようになった。薬物療法・精神療法でも改善せず、激しい首の不随意運動のために頭部外傷を負うために、脳神経外科を受診した。術前 Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) は 37 であった。手術は全身麻酔下に、MRI ガイド定位脳手術により施行した。ターゲットとしては、各種文献から、視床 Centromedian-parafascicular 核 (CM-Pfc) 及び淡蒼球後腹側核 (Gpi) とし、試験刺激で良好な結果が得られた核で慢性刺激をすることにした。

手術後は、CM-Pfc と Gpi を 1 日毎に交互に試験刺激した。いずれの刺激においても首を激しく前後に振る不随意運動は改善したが、CM-Pfc の方がより改善したので、CM-Pfc 刺激 lead に刺激装置を接続した。慢性刺激時の刺激条件は、パルス幅 210usec、周波数 135Hz、電圧 2.0-3.0v として刺激した。刺激にて明らかに首を前後に振る激しい不随意運動が減少し、精神的にも安定し、YGTSS は 23 点に改善した。

A. はじめに

Tourette syndrome (TS) は、1885 年 Gillesde la Tourette により初めて記載されたチック症の一型で 2 種以上の運動チックと音声チックが一年を超えて出現する発達性神経精神疾患である¹²⁾。通常は、ドーパミン D2 受容体阻害薬ハロペリドール等の抗精神薬、ペルゴライド等の薬物療法と心理教育や認知行動療法などの精神療法が行われるが、重篤な症例では、特に運動チックなどの不随意運動症状の改善を期待して外科的治療が試みられている。薬物療法や精神療法を行ったにも関

わらず、激しい運動チックのために ADL が障害されていた症例で、運動チックの改善を目的として脳深部電気刺激療法を行った 1 例を経験したので報告する。

B. 症例提示

症例 30 歳男性。

主訴：頸部・肩の素早い動き

既往歴：不眠症

自殺企図 2 回

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：6歳ごろから目をぱちぱちさせたり、咳ばらいをするようになり、13歳ごろ肩をすくめるような不随意運動が出現。更に23歳頃には頸部斜頸様の不随意運動を伴うようになった。当科入院までに投与された薬物は、ハロペリドール1.5mg、リスペリドン2mg、ペルフェナジン4mg、アルプラゾラム0.8mg、クロキサゾラム2mg、パロキセチン20mg、ペルゴリド100 μ g、バルプロン酸100mg、塩酸トリヘキシフェニジル2mg、特に不眠に対してゾピクロン7.5mg、フルニトラゼパム2mg、プロチゾラム0.25mg等で、精神科で認知行動療法も施療されたが改善せず、不随意運動の改善を目的として神経内科・精神科より当科紹介。

入院時現症：意識清明で、不随意運動以外に神経学的脱落症状はない。運動チックは、頭をjerkyに前後に振り、座位にても壁に絶えず頭を打ち付けるような運動を繰り返したり、上肢前方挙上にて手指振戦が出現したりした。尚、頸部後屈、肩甲の挙上と「スッ」という発声チックが同時に生じた。話し方は、いわゆる「どもる」様な話し方で、稀に奇声をあげるが、Coprolaliaは認めなかった。行動異常としては不安神経症があった。術前Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)は、37であった。

血液生化学所見では異常所見は認めなかった。

手術：手術は全身麻酔下に、MRIガイド定位脳手術により施行した。ターゲットとしては、各種文献から、視床Centromedian-parafascicular核(CM-Pfc)及び淡蒼球後腹側核(Gpi)として、試験刺激で良好な結果が得られた核で慢性刺激をすることにした。

全身麻酔後、CRW型フレームを装着し、MRIを撮影。両側CM-Pfc (mid-ACPCから5mm外側、4mm後方、ACPCレベル)、両側Gpi (mid-ACPCから20mm外側、2mm前方、5mm下方)をターゲットとした。手術中は、微小電位を記録した。同軸4連電極(DBSリード、モデル3387、メドトロニック社製)を計4か所に留置した(Fig)。

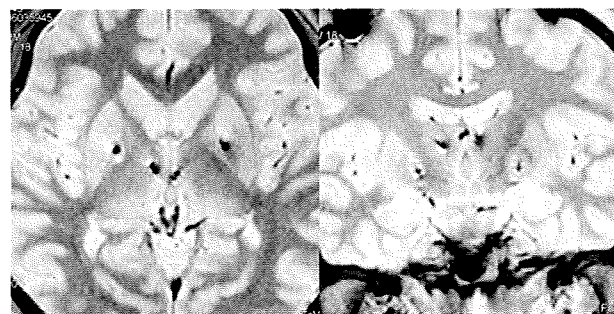


Fig: Localisation of the therapeutic contacts in the Centromedian-parafascicular nucleus of the thalamus and in the pallidum.

術後経過：手術後は、CM-PfcとGpiを1日毎に交互に試験刺激した。いずれの刺激においても首を激しく前後に振る不随意運動は改善したが、CM-Pfcの方がより改善したので、CM-Pfc刺激leadに刺激装置(SOLETRA、メドトロニック社製)を接続した。

慢性刺激時の刺激条件は、パルス幅210 μ sec、周波数135Hz、電圧2.0-3.0vとして刺激した。刺激にて明らかに首を前後に振る激しい不随意運動が減少し、精神的にも安定した。

YGTSSは23点に改善した。その後、経過順調で一人で銭湯にも行っていたが、対人関係でのトラブルがあり、以後、両側前胸部に植え込んだ電池のことをしきりに気にするようになった。

C. 考察

トゥレット症候群(TS)はチック症の一型で2種以上の運動チックと音声チックが一年を超えて出現する発達性神経精神疾患で、多くの症例で前兆があり、典型的にはチックが緩解増悪を繰り返す。約90%の症例で、注意欠陥障害、強迫神経症、自傷行為、うつ病、不安症を伴う¹⁸⁾。

TSの病態生理の詳細は不明であるが、大脳基底核を含む皮質—線条体—淡蒼球—視床回路とりわけ視床—皮質回路の抑制機構の障害が想定されている。元来大脳基底核は、運動と行動のタイミングと連続性の為に、必要なプログラムを選択し、不要なプログラムを抑制する重要な役割を担うことで前頭葉の働きを補助している。またこの基底

核—視床・皮質回路は、視床の興奮性入力の影響を強く受けている。とりわけ視床髄板内核群の尾方にある中心正中核は、淡蒼球の内節から多数の線維をレンズ核ワナの視床束を経て線維を受け取るほかに、運動皮質の第4野からの線維も受けて運動皮質へと投射し、大脳辺縁系—運動系で重要な役割を果たすと核で、運動チックの発現にも強く関わっていると考えられている。一方視床髄板核の吻側部は認知や注意機能に関与すると考えられている。その他前帯状回回路は複雑音声チック、眼窩前頭回路は適切な社会的行動の確立、共感性の発現に関与し、その障害はこれらの行動異常と共に強迫神経症を発現させるとされている^{2,5,6,12-13,15-17,19,21}。

薬物療法としては、ドーパミン受容体遮断薬ハロペリドール、非定型的神経遮断薬リスパダール、注意欠陥多動性障害に対して $\alpha 2$ NE レセプター作動薬クロニジン、D1/D2 レセプター作動薬の少量投与で前シナプスの自己レセプターに作用してドーパミン活動を下げる目的でペルゴライドなどが投与される¹⁾。

本症例においてもこれ等の薬物療法が行われたが、首振り運動などの不随意運動は改善されなかったため、不随意運動の改善を目指して外科的治療を行うことにした。外科的治療のターゲットとしては、大脳基底核の出力系で、ディストニアやパーキンソン病における不随意運動時のターゲットである GPi、TS における視床・皮質間の抑制障害の中心的役割を担う視床髄板核（特に CM-Pfc）や辺縁系—線条体回路と眼窩前頭回—視床内側回路が通る内包前脚などが考えられるが⁴⁾、Hassler や Dieckmann が TS に対する各種破砕術の検討から有用なターゲットとした CM-Pfc を主なターゲットとした⁷⁻⁹⁾。手術方法としては、破砕術と刺激術があるが、ディストニアやパーキンソン病における不随意運動を制御する手術で、脳深部刺激療法は破砕術と同等の効果があることから、手術効果が得られなかったときの可逆性と安全性を考慮して刺激術とすることにした。また文献上、TS において GPi 刺激が有用とする報告が

あり^{3,10)}、これまで著者は、パーキンソン病やディストニアの不随意運動の治療として GPi 刺激術の手術経験があることから視床および淡蒼球の両者を試験刺激用電極を植え込み、より有効な部位に慢性電器刺激装置を埋め込むこととした。

試験刺激の結果では、GPi、CM-pfc いずれの刺激においても運動チックの改善を認めたが、CM-Pfc 刺激の方がより有効として、慢性電気刺激は、両側 CM-Pfc の刺激とすることにしたが、Houeto らも Ce-Pf と GPi の両方ターゲットの試験刺激をしているが、特に精神症状の改善において CM-Pfc が優ったと報告している¹⁰⁾。渉猟しえた範囲では、本邦では本例を含めて4例の TS に対する脳深部刺激療法例の報告があるが²²⁾、いずれも激しい不随意運動（チック）を改善することを目的とし、他の3例のターゲットは両側 Ce-Pf である。また諸外国でも CM-Pfc をターゲットとする報告が多い。

文献上記載の詳細な脳深部刺激療法例 27 例を本例も含めて Table に示す^{3,4,10,20)}。TS 発症年齢は、4~12 歳（平均 7.9 歳）であり、手術までの罹病期間は、8~40 年（平均 21.3 年）であった。28 例中 22 例に何らかの精神症状を伴っていた。脳深部刺激療法は、28 例中 26 例にて視床手術が行われ、内 2 例では淡蒼球手術が併用され、淡蒼球手術、内包前脚手術のみが各 1 例であった。何らかの臨床症状の改善が得られた場合を good、不変を fair、増悪を worse として評価すると 27 例において good で増悪例は無かった。一方手術合併症は、頭蓋内小出血 1 例と頭蓋外合併症 2 例であった。また TS に対する脳深部刺激療法に関する Maciunas らによる 5 例の二重盲検ランダム化クロスオーバーによる臨床試験では、YGTSS では有意差は無かったとしているが、mRVRS テストでは、有意な改善を示したとしている¹⁴⁾。以上の検討から TS に対する脳深部刺激療法、特に CM-pfc 刺激療法は、臨床症状の改善に有効で、リスクも通常の脳深部刺激療法と同等の治療であり、本疾患に対して有用な治療方法と考えられた。

Table Summary of DBS for Tourette's syndrome

Author	Year	Age	Gender	Target	Onset	Motor tic	Phonic tic	Psychological symptom	Effectiveness	adverse effect
Vandewalle et al	2003	42	M	CM-Pfc	5	S&C	S&C	OCB	Good	No
		28	M	CM-Pfc	8	S&C	S&C	OCB	Good	No
		45	M	CM-Pfc	7	S&C	S&C	OCB	Good	No
Houeto et al	2005	36	F	Ce-Pf, Gpi	7	S&C	S&C,corpallia	Depr	Good	No
Diederich et al	2005	27	M	Gpi	8	S&C	S	OCB	Fair	small hematoma
Flaherty et al	2005	37	F	AIC	10	S&C	S	OCB	Good	No
Servello et al	2007	24	M	CM-Pfc-Voa	5	S&C	S&C,corpallia	OCB, aggr,SIB,ADHD	Good	No
		24	M	CM-Pfc-Voa	4	S&C	S&C,corpallia	OCB, aggr,SIB	Good	No
		47	M	CM-Pfc-Voa	7	S&C	S&C,corpallia	OCB, aggr,SIB	Good	No
		37	M	CM-Pfc-Voa	10	S	S	Depr	Good	No
		19	M	CM-Pfc-Voa	10	S&C	S&C,corpallia	No	Good	No
		28	F	CM-Pfc-Voa	12	S&C	S	No	Good	No
		33	M	CM-Pfc-Voa	10	S&C	S&C,corpallia	OCB, aggr,SIB	Good	No
		17	M	CM-Pfc-Voa	6	S&C	S	No	Good	No
		34	M	CM-Pfc-Voa	4	S&C	S&C,corpallia	OCB, aggr,SIB	Good	Wound healing
		30	M	CM-Pfc-Voa	9	S&C	S&C,corpallia	OCB, aggr,SIB	Good	No
		31	F	CM-Pfc-Voa	8	S&C	S&C,corpallia	OCB, aggr	Good	No
		46	M	CM-Pfc-Voa	10	S&C	S	OCB	Good	Abdominal hematoma
		19	M	CM-Pfc-Voa	7	S&C	S&C	No	Good	No
23	M	CM-Pfc-Voa	6	S&C	S	SIB	Good	No		
31	M	CM-Pfc-Voa	7	S&C	S&C	SIB,Depr	Good	No		
30	M	CM-Pfc-Voa	10	S&C	S&C,corpallia	Depr	Good	No		
20	F	CM-Pfc-Voa	7	S&C	S	OCB	Good	No		
18	M	CM-Pfc-Voa	6	S&C	S&C,corpallia	SIB,aggr	Good	No		
Hirabayashi et al	2007	30	M	Ce-Pf, Gpi	6	S&C	S	Anxiety	Good	No
Kaido et al	2008	20	M	CM-Pfc-Voa	11	S&C	S&C	No	Good	No
		21	F	CM-Pfc-Voa	10	S&C	S&C,corpallia	No	Good	No
		19	F	CM-Pfc-Voa	11	S&C	S&C	OCB	Good	No

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; Aggr, aggression; Assoc features, associated features; DBS, deep brain stimulation; DCI, diagnostic confidence index; Depr, depression; Dur'n, duration; Educat'n, education; GTS, Gilles de la Tourette syndrome; OCB, obsessive-compulsive behaviour; SIB, self-injurious behaviours; Tetra, tetrabenazine.

D. 文献

- 1) Anthony E. Lung :Update on the treatment of Tics. Tourette syndrome. *advances in neurology*: 85 :355-367,2001
- 2) Braun AR, Stoetter B, Randolph C, et al: The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET study. I. Regional changes in cerebral glucose metabolism differentiating patients and controls. *Neuropsychopharmacology* 9:277-291, 1993
- 3) Diederich et al: Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Mov Disord* 20: 1496-9.,2005
- 4) Flaherty et al: Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery*57(4 Suppl):E403; discussion E403,2005
- 5) Graybiel AM, Rauch SL: Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron* 28:343-347, 2000
- 6) Graybiel AM, Canales JJ: The neurobiology of repetitive behaviors: clues to the neurobiology of Tourette syndrome. *Adv Neurol* 85:123-131, 2001
- 7) Hassler R: Stereotaxic surgery for psychiatric disturbances, in Schaltenbrand G, Walker AE (eds): *Stereotaxy of the Human Brain*, ed 2. New York: Thieme-Stratton, 1982, pp 570-590
- 8) Hassler R, Dieckmann G: Relief of obsessive-compulsive disorders, phobias and tics by stereotactic coagulations of the rostral intralaminar and medial-thalamic nuclei, in Laitinen LV, Livingston KE (eds): *Surgical Approaches in Psychiatry. Proceedings of the Third International Congress of Psychosurgery*. Cambridge UK: Garden City Press, 1973, pp 206-212
- 9) Hassler R, Dieckmann G: Traitement stereotaxique des tics et crises artérielles ou coprolaliques considérés comme phénomène d'obsession motrice au cours de la maladie de Gilles de la Tourette. *Rev Neurol* 123:89-100, 1970
- 10) Houeto et al: Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76: 992-5,2003
- 11) Jankovic J: Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 345:1184-1192, 2001.
- 12) Lanska DJ. *Handb* :chapter 33 The history of movement disorders. *Clin Neurol*. 2009;95:501-46.
- 13) Leckman JF, Pauls DL, Peterson BS, et al: Pathogenesis of Tourette syndrome. Clues from the clinical phenotype and natural history. *Adv Neurol* 58:15-24, 1992
- 14) Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, Whitney CM, Schoenberg MR, Ogrocki PJ, et al. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg*. 2007 Nov;107(5):1004-14.
- 15) Peterson B, Riddle MA, Cohen DJ, et al: Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology* 43:941-949, 1993
- 16) Rauch SL, Baer L, Cosgrove GR, Jenike MA: Neurosurgical treatment of Tourette's syndrome: A critical review. *Compr Psychiatry* 36:141-156, 1995.
- 17) Rauch SL, Whalen PJ, Curran T, et al: Probing striato-thalamic function in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome using neuroimaging methods. *Adv Neurol* 85:207-224, 2001
- 18) Servello et al: Deep brain stimulation in

18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79:136-42, 2008

19) Singer HS, Butler IJ, Tune LE, et al: Dopaminergic dysfunction in Tourette syndrome. Ann Neurol 12:361-366, 1982

20) Visser-Vandewalle et al: Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. J Neurosurg 99: 1094-100, 2003

21) Wright CI, Peterson BS, Rauch SL: Neuroimaging studies in Tourette syndrome. CNS Spectrums 4:54-61, 1999

22) 開道貴信 他：脳深部刺激療法 トウレット症候群の脳深部刺激療法. 日本脳神経外科学会総会 CD-ROM 抄録集(1347-9040)67回

Page 2D-MS05-05(2008.10)

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究年度終了報告書

トゥレット症候群に対する脳深部刺激療法の先行研究分析と
臨床研究計画書作成に関する研究

研究分担者 開道貴信 国立精神・神経センター病院脳神経外科 医師

研究要旨

トゥレット症候群（Tourette syndrome: TS）の難治性の不随意運動（チック）に対する脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation : DBS）は、1999年に最初の一例が報告されて以来、文献的には63例の報告がある。ADLを極めて損なう本症を緩和させるためには、DBSをできるだけ早く導入することが求められるが、このためには、エビデンスの確立を目的とする臨床研究が必須である。今回、難治性TSに対するDBSの多施設共同研究を実現するために、1）先行研究としての自験例を報告、2）他の先行研究を分析、3）多施設共同研究のための臨床研究計画書作成、を行った。今後は、次年度の研究開始に向けた準備を進める。

A. 研究目的

多くのトゥレット症候群（Tourette syndrome: TS）患者が成人期に寛解する一方、いかなる保存的治療にも抵抗し、チックなどにより日常生活や社会活動に支障を来たす場合が、少ないながら存在する。そのような患者に対し、脳神経外科手術が1955年より試みられてきた（Temel and Visser-Vandewalle 2004）。前頭葉、大脳辺縁系、視床、小脳に対し、2003年までに65例に対し、同部位の破壊術や焼灼術がなされたが、十分な効果が得られないことがしばしばで、また麻痺やジストニアといった神経学的合併症の出現が生じることもあった。

このような背景の中で、1999年に、TSに対する脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation: DBS）がなされた最初の一例が報告された（Vandewalle, van der Linden et al. 1999）。DBSは、パーキンソニズム、振戦麻痺等の不随意運動に、2000年から社会医療保険の適応となっており、これまで多くの患者がこの治療を受けている。DBSには従来の破壊術にはない、可逆性、調節性、選択性という特長がある（片山容一 1998）。これら

の特長を生かし、より安全で効果的な治療が可能となった。

TSに対する視床へのDBSは、過去に視床破壊術にてTSが合併症なく良好な結果が得られた（Hassler and Dieckmann 1970）という結果から考えられたものである。脳深部刺激効果のメカニズムは、不随意運動の原因となっている異常な電気活動を、刺激によって機能的抑制をすることでこのような刺激効果をもたらすものと理解されている（片山容一 1998）。

つまり、この治療法は理論的根拠に基づいた外科的治療の中では比較的低侵襲の治療法であると言えるが、我が国では未だ保険適応となる一般的治療とは言えないため、エビデンスの確立のためには本邦においても臨床研究が急務である。

TSに対するDBSのエビデンス確立には、多数例での、強い研究デザインで設計された、研究倫理に基づいた臨床研究が必要である。

本研究では、TSの難治性不随意運動に対するDBSの有効性と認知・情動への影響を評価するために、多施設共同臨床研究を計画することを目的として、1）自験例について報告し、2）先行研

究について分析した上で、3) 多施設共同臨床研究の研究計画書作成を行うこととした。

B. 研究方法

1. 自験例

平成 19 年の当センター倫理委員会審査後、適応基準を満たす当院加療中 TS 患者に対し、平成 20 年に 3 例の DBS を施行した。全身麻酔下で視床 CM/Pf に刺激電極を留置し、以後脳深部刺激を行った。この自験例は、今後の多施設共同臨床研究の先行研究に位置づけられるので、このことについて報告する。

【症例 1】20 歳男性。11 歳より口内炎で入院を繰り返した。13 歳時、口内炎で某大学病院口腔外科入院。同院精神科でトゥレット症候群と診断。全日制高校進学するも通学困難となり退学。通信制高校に編入し卒業。20 歳時当科外来紹介受診。チック症状重度のため、自転車や電車に乗れない。両腕を組んで胡坐をかく姿勢で自他傷を防ぐ。食事全介助。大声で保続させる音声チックも頻発する。

【症例 2】21 歳女性。10 歳頃咳払い頻回。12 歳時肩挙上、頸ひねり、空咳、鼻すすり、鼻鳴らし、腰をくねらす動作頻回出現。他院でトゥレット症候群と診断。多剤薬剤で難治。中学進学でチック増悪。大声で絶叫する音声チック出現。高校卒業後はアルバイトするが、チックを理由に数度解雇され、パート職員となる。

【症例 3】18 歳女性。乳幼児期発達正常。5 歳頃指叩き、瞬目、鼻すすりが頻回に出現。9 歳頃より頸部前後屈、開閉口の症状出現。他院でチックと診断、経過観察。16 歳呼吸時奇声を発するようになる。17 歳四肢不随意運動出現。アルプラゾラム無効。ハロペリドールで下肢症状軽快。同年当院神経内科紹介受診。頭部 MRI で右帯状回前方の径 1 cm 腫瘍指摘し、摘出。術後チックは著減したが半年後再燃。

2. 先行研究

TS に対する DBS の先行する介入研究を、インターネットで検索した。既報告研究については PubMed にて検索し、文献を読んで調査した。また公的な臨床試験登録機関 (ANZCTR、ISRCTN、ClinicalTrials.gov、UMIN-CTR) のサイトにて終了分、進行分について調査し、分析を行った。

3. 研究計画書作成

研究計画書は、ヘルシンキ宣言および臨床試験に関する倫理指針に基づき、臨床試験 (Clinical Trial) の実施計画書作成の手引き Version 3.20 (国立精神・神経センター病院 臨床研究支援室・治験管理室) を参考に作成した。内容は分担研究者および研究協力者から構成される研究計画書作成委員会によって吟味され、検討された。

C. 研究結果

1. 自験例

3 例とも脳深部刺激療法でチックは著減した。神経心理学的に悪化は認めない。3 例^(開道貴信, 大槻泰介 et al. 2008; Kaido, Otsuki et al. Submitting)は両側視床 CM-Pf をターゲットとし、運動・音声チックのいずれも改善が見られた。この 3 例では、YGTSS チックスコアは術前 42.7 ± 2.7 (平均値 \pm 標準誤差) であったのが、DBS1 ヶ月後 24.3 ± 1.2 、3 ヶ月後 28.3 ± 3.4 、6 ヶ月後 26.7 ± 4.9 、12 ヶ月後 26.0 ± 1.7 と、改善を示した。また永続的な合併症を認めなかった。

2. 先行研究

TS に対する DBS の最初の一例が報告されて以来、これまで過去に 63 例が海外の文献に報告された^(開道貴信, 大槻泰介 et al. 2010)。刺激部位の内訳は、視床のみ 45 例^(Vandewalle, van der Linden et al. 1999; Visser-Vandewalle, Temel et al. 2003; Ackermans, Temel et al. 2006; Maciunas, Maddux et al. 2007; Servello, Porta et al. 2008; Porta, Brambilla et al. 2009)、淡蒼球のみ 5 例^(Diederich, Kalteis et al. 2005; Ackermans, Temel et al. 2006) (van der Linden,

Colle et al. 2002; Shahed, Poysky et al. 2007; Dehning, Mehrkens et al. 2008)、側坐核もしくは内包前脚 4 例(Flaherty, Williams et al. 2005; Kuhn, Lenartz et al. 2007; Zabek, Sobstyl et al. 2008; Servello, Sassi et al. 2009)、視床下核 1 例(Martinez-Torres, Hariz et al. 2009)、複数の標的部位の報告例として、視床および淡蒼球 4 例(Houeto, Karachi et al. 2005; Welter, Mallet et al. 2008)、視床+側坐核 3 例(Servello, Sassi et al. 2009)である。多数例として 18 例報告が 2 報(Servello, Porta et al. 2008; Porta, Brambilla et al. 2009)ある。また第 I 相(Welter, Mallet et al. 2008)、第 II 相(Maciunas, Maddux et al. 2007)臨床試験でも有効性が示された。一方我が国では 1 例(平林秀裕, 本山靖 et al. 2007)と我々の 3 例(開道貴信, 大槻泰介 et al. 2008; Kaido, Otsuki et al. Submitting)の報告があるが、学会報告および論文投稿中である。

既報告研究のうち、デザイン化された臨床研究は 2 報渉猟し得た。

1 報目は淡蒼球と視床を刺激部位としたクロスオーバーで n-of-1 デザインの第 I 相臨床研究である(Welter, Mallet et al. 2008)。Yale Global Tic Severity Scale (YGTS)をエンドポイントとし、3 例で行われ、淡蒼球刺激がチック改善に優れていることが示された。

2 報目は、視床を刺激部位とした左右刺激についてのクロスオーバーデザイン研究である(Maciunas, Maddux et al. 2007)。チックビデオスケールで、左右刺激有無からできる 4 つの組み合わせのうち両側刺激が最もチック改善したことを、5 例の母集団で示した。

この Maciunas ら(Maciunas, Maddux et al. 2007)による 5 例の二重盲検ランダム化クロスオーバーによる第 II 相臨床試験は、難治性トゥレット症候群の患者 10 名のうち、除外基準にある 2 名を除く 8 名から、同意の得られた 5 名について行われたものである。適応基準は、DSM-IV での診断基準を満たし、外来で毎分チックを呈する 18 歳以上のトゥレット症候群で、2 種以上のドパミ

ン阻害剤もしくはカテコラミン枯渇剤で不十分な効果を示し、ADL が低下しているものであった。また除外基準として、画像上顕著な脳の器質的病変を呈す、顕著な認知症、チック発症前に重度な頭部外傷のあるもの、過去に電氣的医療機器の埋め込みをされたもの、過去 24 か月で電気痙攣療法を受けた者、顕著な社会病理学的人格障害、また現在妊娠しているか予定しているもの、であった。両側視床 CM-Pf に脳深部刺激電極留置術を施行し、手術の 17-21 日後に、左右の刺激オン/オフについて、4 通りの組み合わせを、各々 1 週間ごとにランダムになされるクロスオーバー試験であった。クロスオーバーの後、88-92 日間のオープンラベルの観察期間をおいた。この結果、主要評価項目とした mRVRS スコアは、左右刺激オンの時のスコア (12.8 ± 4.5) が、他の 3 通りのスコア (左オフ、右オフ: 15.4 ± 4.6 ; 左オフ、右オン: 15.8 ± 4.8 ; 左オン、右オフ: 14.4 ± 4.0) に比べ、有意に減少した (平均値 \pm 標準偏差) (Friedman test: $P=0.03$)。また二次評価項目である YGTSS は、左右刺激オンの時のスコア (34.8 ± 6.4) は、他の 3 通りのスコア (左オフ、右オフ: 40.6 ± 5.2 ; 左オフ、右オン: 40.8 ± 4.8 ; 左オン、右オフ: 41.6 ± 8.0) に比べ、減少する傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。またオープンラベルの 3 カ月追跡期間後は 28.2 ± 14.3 であった。この臨床試験は、アメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration, FDA)によって、治験医療機器の適用免除 (Investigational Device Exemption) を 5 名に制限された。

臨床研究登録サイトから渉猟し得た、現在進行中の臨床研究は、ClinicalTrials.gov のサイトからフランスでの淡蒼球刺激の平行比較対象試験が 1 件、ISRCTN のサイトからはイギリスでの淡蒼球刺激のクロスオーバー試験が 1 件、それぞれ現在進行中の臨床試験として渉猟された。

3. 研究計画書作成

研究計画書は、関連する指針をすべて満たすように、別紙の如く作成した。構成は、以下の項目

からなる。

略語対照表

1. 計画の概要
 - 1.1. 目的
 - 1.2. 対象
 - 1.3. 試験デザイン
 - 1.4. 試験実施期間
 - 1.5. 介入方法
 - 1.6. 主要評価項目および副次評価項目および評価時期
 - 1.7. 研究協力者数
 - 1.8. 試験実施施設
2. 試験実施計画書本文
 - 2.1. 試験の背景
 - 2.2. 試験の目的
 - 2.3. 介入法の定義および詳細
 - 2.4. 対象患者
 - 2.5. 被検者に説明し同意を得る方法
 - 2.6. 試験の方法
 - 2.7. 割付
 - 2.8. 評価項目
3. 観察および検査項目
4. 有害事象
 - 4.1. 有害事象及び不具合の定義
 - 4.2. 既知の不具合・有害事象
5. 有害事象発生時の取扱
 - 5.1. 有害事象発生時の被検者への対応
 - 5.2. 有害事象の程度
 - 5.3. 重篤な有害事象の報告
 - 5.4. 試験との因果関係
6. 実施計画書からの逸脱の報告
7. モニタリング
 - 7.1. モニタリングの項目
 - 7.2. 施設訪問モニタリング
8. 個々の被検者の中止基準及び中止手順
 - 8.1. 中止基準
 - 8.2. 中止手順
9. 研究の終了、中止・中断、変更
 - 9.1. 研究の終了

- 9.2. 試験の中止、中断
- 9.3. 実施計画書改正/改訂時の承認と通知
- 9.4. 実施計画書の変更
10. 統計解析方法
11. 目標症例数および設定根拠
12. 倫理
 - 12.1. 倫理被検者の保護
 - 12.2. プライバシーの保護
 - 12.3. 臨床試験実施計画書の遵守
 - 12.4. 倫理審査委員会による承認
 - 12.5. 新たな情報の報告
13. 患者の費用負担
14. 健康被害の補償および保険への加入
 - 14.1. 健康被害の補償
15. 記録の保存
16. 研究結果の公表
17. 研究組織
18. 研究資金および利益の相反
19. 付表 Appendix
20. 参考文献、リスト

研究目的は、本研究の目的は、トゥレット症候群の難治性不随意運動に対して脳深部刺激療法（Deep brain stimulation: DBS）の刺激オン時が、刺激オフ時よりも有効性が勝ることを検証し、DBSの安全性に問題がないことを確認することである。

研究デザインは、多施設共同ランダム化二重盲検クロスオーバー試験とした。適格基準を満たし、除外基準にて除外されないトゥレット症候群患者について、説明の上、同意が得られれば登録をする。術前検査ののち脳深部刺激電極埋込術およびパルス発生器埋込術を行う。2週間後より約2週間かけて至適刺激条件を探索し、その後刺激オフとする。術後1カ月でランダム割り付けを行い、ランダム割り付け後1カ月で、刺激オン3か月ーオフ3か月、もしくは刺激オフ3か月ーオン3か月の2群に割りつけて、刺激オンもしくはシヤム刺激を行う。このクロスオーバー期間の後、オープンラベルで刺激オンとし、6ヶ月間追跡する。

主要評価項目は YGTSS チックスコア、副次評価項目は mRVRs、YGTSS 社会機能の障害、SF-36、Y-BOCS、WAIS-III、WMS-R、MMPI、BDI-II と定めた。

監査、モニタリング、割付、データマネジメント、統計解析、報告書作成に要する体制は、品質管理および品質保証に十分配慮した水準のものとする。

こうして、倫理性、科学性、信頼性について高い水準を確保する研究を行うための、実行可能な計画書を作成した。また、臨床研究登録システムの一つである UMIN-CTR に登録した。

D. 考察

視床刺激の際は、髄板内側核群に属する正中中心核 (Centromedian nucleus: CM) と束傍核 (Parafascicular nucleus: Pf) および正中核群に属する室傍核 (Substantia periventricularis: Spv) (平井達夫 2002) が標的とされる (Visser-Vandewalle 2007; Servello, Porta et al. 2008)。

TS の病因として、皮質—線条体—視床—皮質回路の興奮性の異常があるという仮説がある (Jankovic 2001)。これによると、TS の患者においては、ドパミン作動性神経の過活動が生じており、錐体外路系神経回路網 (Alexander and Crutcher 1990) において直接路を活性させ、間接路を抑制し、視床から皮質への過活動を促す。そして、視床から線条体への興奮性のフィードバック回路を介して、この過活動が維持されてしまう。視床のうち、CM は被殻の感覚運動領域に、Pf は尾状核や被殻に、Spv は線条体のうち辺縁系に関係する部に投射する (Visser-Vandewalle 2007)。DBS によりこれらの視床亜核に作用し、チック症状の軽減を図るというのが、この治療の理論における本質である。

淡蒼球内節は、比較的大きな基底核であり、運動に関係する後腹外側部と、辺縁系に関与する前内側部に分けることができる。(Visser-Vandewalle 2007) 後腹外側部は、視床下核が標的となる以前に、パーキンソン病の DBS

ターゲットとして、用いられてきた。この部は、無動への効果は乏しいが、ジスキネジアへの効果は強い。またジストニアの患者にも用いられる。このように、多動症状に対する効果が見られることから、チックも共通する要素があるとされ、この部が TS の DBS に用いられるようになった (van der Linden, Colle et al. 2002)。また、淡蒼球内節の前内側部の DBS も TS のチック軽快効果が見られる (Houeto, Karachi et al. 2005; Welter, Mallet et al. 2008)。この部は後外側部から離れているため、両方を一本の深部電極で刺激することは難しい。

さらに、側坐核および内包前脚を DBS ターゲットとする理論的根拠について触れる (Visser-Vandewalle 2007)。近年 OCD に対しても DBS が始められてきた。この OCD に対する DBS ターゲットとして、この側坐核および内包後脚が用いられている (Sturm, Lenartz et al. 2003)。前述のとおり、OCD は TS と関連があることが関係しており、OCD 症状およびチック症状いずれも改善が見られる。また視床 DBS で強迫症状が残存した患者にこの部の DBS を追加する報告もなされている (Servello, Sassi et al. 2009)。OCD の DBS について、アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) は、2009 年 2 月に、人道主義的理由により承認基準を限定的に免除する医療機器 (Humanitarian Device Exemption: HDE) の適用を承認した (The U.S. Food and Drug Administration 2009)。しかし、関連する TS に対しての DBS は今尚、研究段階である。したがって、適応承認取得への臨床研究が必要となる。

臨床研究のタイプは、観察研究と介入研究に分類し得る。ほとんどの観察研究は探索的な性格を帯び、仮説を形成するに止まっている。介入研究はあらかじめ有した自分の仮説を検証することが目標である。したがって、確認的な性格を有する。もっとも強いデザインとして、ランダム化比較対象試験 (Randomized controlled trial: RCT) があげられる。強いデザインほど得られたデータから