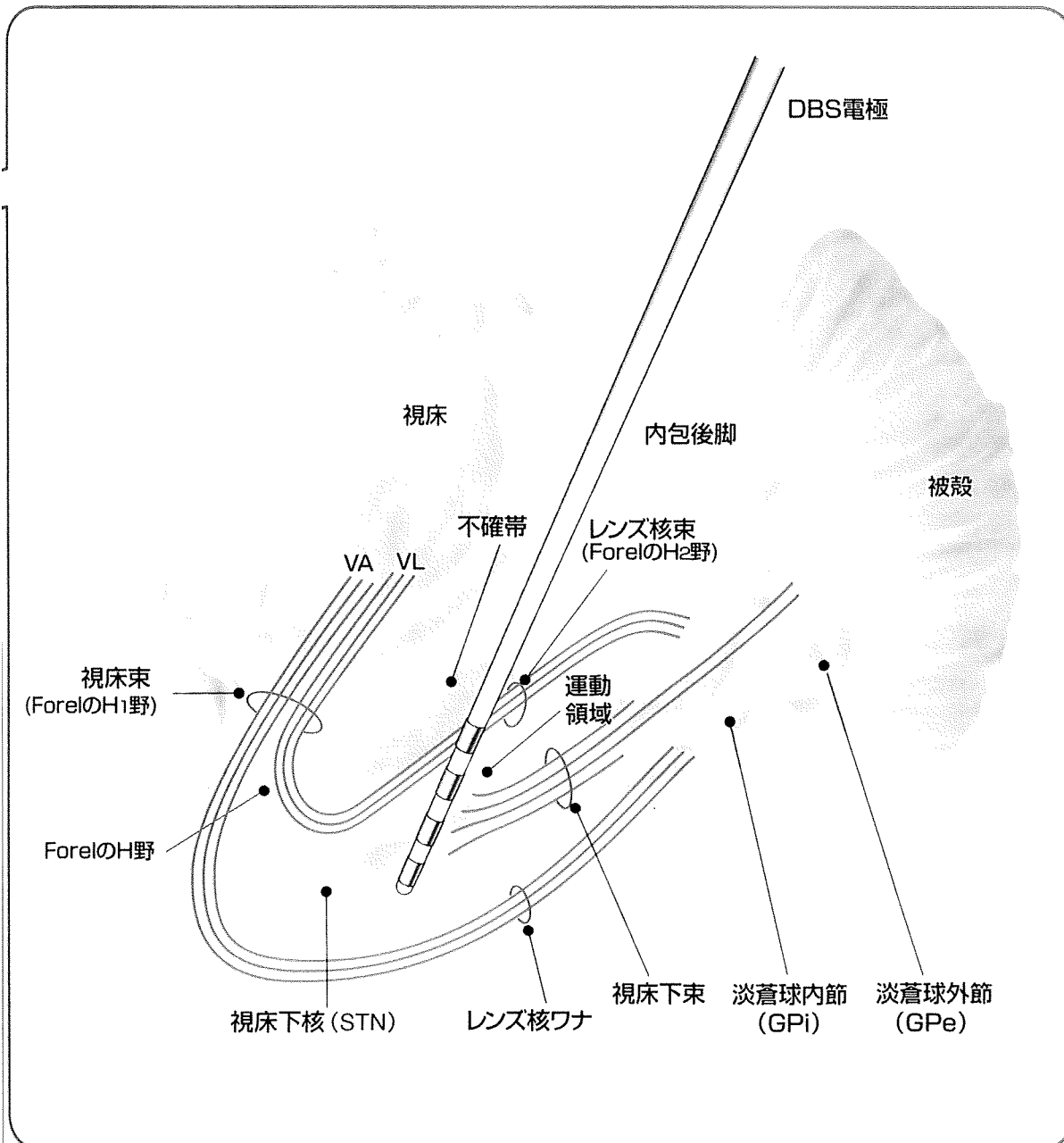


脳深部刺激療法 (DBS)

脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS) では、直径1.27mm の細くて柔らかい電極リードを脳深部に挿入・留置し慢性刺激を行う。視床下核 (STN) の DBS では、長径約10mm 強の STN に、長軸に近い角度で電極リードを挿入する。電極リードには長さ1.5mm の電極が4つ付いており、これらの電極を選択して刺激を行う。運動症状に最も効果があるのは、STN 背外側部の運動領域であり、この部と STN 上部の pallidothalamic tract を含めたレンズ核束 (Forel の H2野) 周囲の刺激が有効と考えられている。



脳深部刺激療法 (DBS)

DBS の特徴

DBSとは、脳深部に細い電極を留置し、前胸部に埋設した刺激発生装置 (IPG) に結線して、慢性的に刺激を行い疾病の治療を行うものである。IPG埋設後も簡単に刺激条件の変更を行うことができる。近年、パーキンソン病やジストニアなどの不随意運動症、あるいは難治性疼痛に対する治療法として急速に普及してきている。DBSの特徴として以下の点があげられる。

可逆性：神経回路に破壊を加えないため、中止しようと思えば随時それが可能である。このため、他の外科治療にはない「試してみる」という選択さえも可能となる。

調節性：刺激条件や活性点を変えることによって、病態の進行や変化に対応することができる。

選択性：刺激する領域の神経機能を非選択的にすべて除去してしまうわけではない。刺激条件によっては、目的とする神経機能だけに作用を及ぼし、それ以外の機能を維持することもできる。

パーキンソン病 (PD) の治療のための刺激部位としては視床 Vim 核、淡蒼球内節 (GPI) および視床下核 (STN) がある。今日最も広く用いられているのは STN である

DBS のシステム

現在用いられているシステムは、4つの電極を配列した電極リードを、定位脳手術によって脳内の目標部位に挿入・留置し、完全埋設型の刺激発生装置 (IPG) に結線して刺激パルスを送るものである (図 1 a)。現在用いられている電極リードは極間が1.5mm のものと0.5mm のものの2種類がある (図 1 b)。脳内に挿入する際にはスタイレットが入った状態で腰があるが、挿入後これを抜去するとリードは柔らかな状態となる。IPG は前胸部皮下もしくは大胸筋膜下に埋設する (図 1 c)。IPG 埋設後もプログラマー (エスビジョン) のプログラミングヘッド

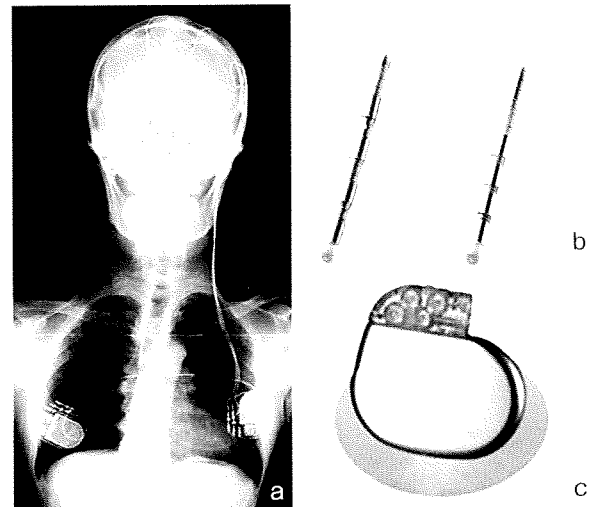


図 1 a. DBS 施行中の症例 b. 電極先端 c. IPG

を IPG 埋設部の上にあて刺激条件や活性点の変更を簡単に行うことができる。

刺激は、4つの電極から2カ所を選択した双極刺激、もしくは脳内電極を陰極、IPGを陽極とした単極刺激とする。刺激条件は、刺激強度 (V)・刺激持続時間 (μsec)・刺激頻度 (Hz) にて規定される

DBS のための定位脳手術

STN に正確に電極を留置できるか否かによって手術成績は大きく異なってくる。通常は解剖学的同定法と神経生理学的同定法を併用し、最終的な電極留置部位を決定する。

解剖学的同定法：定位脳手術の基準となる前交連 (AC) - 後交連 (PC) line を CT ないし MRI の画像上に設定し、これに基づく標準的な脳図譜の座標系と照らし合わせ目標部位を決定する。症例の AC-PC line の長さや第三脳室幅に合わせて、補正を加える必要があるが、最近では個々の脳の形状に合わせてデジタル脳図譜を変形し、画像に重ね合わせ目標設定をすることも多い

また、特殊なシーケンスを用いて MRI 上で STN あるいはその境界の一部を直接的に可視化しようとする試

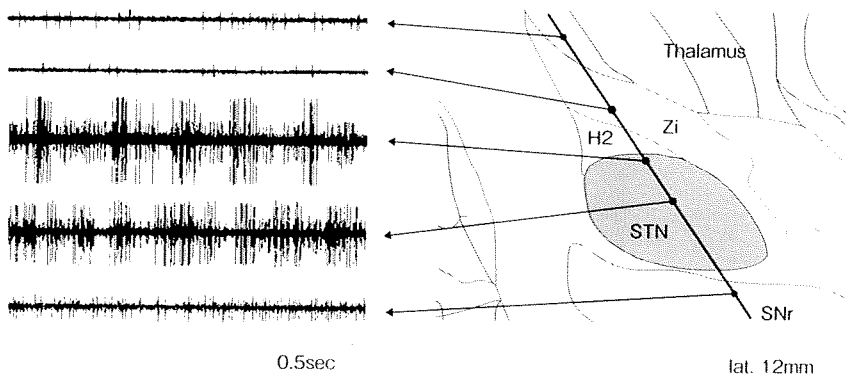


図2 微小電位記録によるSTNの同定

みもなされている。しかし、現時点では確実にSTNを描出するのは困難で、さらに硬膜切開後の髄液流出による脳の移動のことも考慮すれば、やはり解剖学的方法のみでの同定は困難と考えられる。そこで、神経生理学的方法による確認が必要となる。

神経生理学的同定法：解剖学的同定法によってtentative targetとtrajectoryを設定したら、神経生理学的同定法による確認と微調整を行う。微小電位記録は、微小電極もしくは準微小電極を用い、細胞外活動電位を記録するのが一般的である。通常、背景活動の変化によってSTN内に電極が到達したことを確認し、STNを横切った長さによって適切な方向で貫いているかを判断する(図2)。さらに、術中試験刺激(macrostimulation)により有害な反応がでないかを確認し、最終的な電極留置位置を決定する。最近ではBen's Gun法を用いたmulti-tract記録が主流になりつつある。これは、複数本の記録電極を平行に刺入し、最も長くSTNを横断したtractにDBSリードを留置する方法である。

DBSの手術合併症と副作用

手術合併症として最も大きな問題となるのは脳内出血である。施設によってかなり差があるが大体1~6%と報告されているようである^{1) 2)}。システム植え込みに関する合併症は潰瘍形成と感染が多い。また、刺激による有害反応としては、精神症状、感覚障害、構語障害、ジスキネジアの悪化、眼球運動障害などがあげられる。ただ

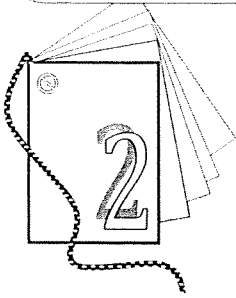
し、電極留置部位が適切であれば、精神症状以外の副作用はほとんどが治療刺激強度以下でコントロール可能なものである。

精神症状についても、その多くが刺激条件と内服薬によってコントロール可能であり、ADLを長期にわたって侵害することは少ないとする報告が多いようである^{3) 4)}。しかし、術前より存在するドーパ誘発性以外の精神症状については、術後、悪化することが多く十分な注意が必要である。

REFERENCES

- 1) Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* **345**, 956-963, 2001
- 2) Hamani C, Richter E, Schwab JM, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* **56**: 1313-1321, 2005
- 3) Palur RS, Berk C, Schulzer M, et al. A meta-analysis comparing the results of pallidotomy performed using microelectrode recording or microelectrode stimulation. *J Neurosurg* **96**: 1058-1062, 2002
- 4) Terao T, Takahashi H, Yokochi F, et al. Hemorrhagic complication of stereotactic surgery in patients with movement disorders. *J Neurosurg* **98**: 1211-1216, 2003
- 5) Takeshita S, Kurisu K, Trop L, et al. Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems. *Neurosurg Rev* **28**: 179-186, 2005
- 6) Funkiewiez A, Ardoain C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**: 831-839, 2004

基礎講座：老年精神医学研究の進め方と発表の仕方



研究デザインの妥当性

国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部 米本直裕, 山田光彦

はじめに

人間を対象とする研究では、細胞や動物での実験とは異なり、倫理的かつ物理的な限界から、繰り返し実験を行うことがむずかしい。なかには、観察のみが可能で試験的な介入を行うことさえむずかしい場合もある。また、研究対象者への介入には限界があり、対象者へのリスクを考え、仮説から検証に向かって段階的に研究を進める必要がある。さらに、ヒトでは、測定指標の個体間、個体内のばらつきも大きく、環境要因などの影響も無視できない。老年精神医学研究もその例外ではない。したがって、より真実に近い研究結果を得るためには、当初から、誤差 (error) の存在を認識し、この誤差をなるべく少なくするためのさまざまな工夫を研究計画に盛り込んでおく必要がある。

I. 偶然誤差と系統誤差

誤差には大きく分けて2つの種類がある。1つは偶然誤差 (random error)、もう1つは系統誤差 (systematic error) である。偶然誤差とは標的となる母集団からサンプリングする際に起こる誤差であり、通常、その研究における対象者数と対象者のばらつきによって影響される。系統誤差は、サンプリングにおいて、何らかのある要因が引き起こす偏りであり、バイアス (bias) と呼ばれるものである。

偶然誤差と系統誤差の違いを簡単に説明してみよう。研究の対象者数を無限大に増やしたとして、ゼロになる誤差が偶然誤差である。一方、系統誤差は、研究の対象者数をいくら増やしても影響を受けずに依然として残る誤差である。系統誤差の存在を十分に認識しておかないと簡単に誤った結論が導き出されてしまう危険性が高い。

〈例1〉高齢男性の平均体重の調査

ごく簡単な例として、ある町の高齢男性の平均体重を調査する研究を考えてみよう。その町は人口100万人で、そのうち高齢男性は10万人いる。そこで、住民票からランダムに抽出した100人の高齢男性を対象に、同一型の体重計を複数用い測定することに決めたとする。これによって、100人の測定値の平均値を用いて、この町の高齢男性の平均体重を推定することが可能になる。この推定値に対する誤差はなにから起こるだろうか。測定値は機器ごとの違い、測定場所、測定を行った時間帯や測定者によって異なるかもしれない。たとえば測定のとくに、どのような場所に体重計を置いていたかは偶然誤差に影響するであろう。この誤差は測定値が高くなることもあれば、低くなることもあるが、誤差を平均すれば高すぎることも低すぎることもないだろう。もしサンプルサイズを100から1,000とか10,000と増やしていけば、このような誤差の影響はほとんどなくなっていく。測定した高齢男性の平均体重と、その町の高齢男性全員の平均体重とを比較してみると、測定サンプルサイズが大きくなればなるほど誤差がゼロになることがわかっている。しかし、サンプルサ

イズを増やしても、影響を受けない誤差もある。たとえば、測定に使用した体重計は、まちがってはじめからマイナス1 kgに設定されており、すべての体重は、実際より1 kg少なく測定されていたかもしれない。この誤差はどれだけ対象者数を増やしたとしても減らすことはできない。また、ある施設では体重計の少数点を切り上げて計測したが、他の施設では切り下げで計測したとする。このような場合に生じる誤差も、対象者数が増えたからといって減らすことができない系統誤差となる。

偶然誤差は統計学的検定、推定によって対処されるが、系統誤差は研究デザインや交絡の調整などの解析により対処することになる。解析の段階での系統誤差への対応はある程度は可能であるが、実際には「後付け」の対応であり、限界がある。したがって、系統誤差をなるべく少なくするための対応は、研究デザイン（データのサンプリング、測定の方法）計画の段階において十分に検討し、実施することが重要となる。

II. 研究デザインの種類

1. 探索的・仮説生成型研究と検証型研究

研究は目的に応じて、探索的・仮説生成型研究と検証型研究がある。探索的・仮説生成型研究とは、新しい仮説を作り出す、もしくは既存の仮説をより強い仮説へと強化する目的の研究である。症例集積 (case series)、後向き研究 (retrospective study) や前向き研究 (prospective study) といった観察研究はこれに当たる。検証型研究とは、ある仮説に対しての検証を行う実験、介入研究であり、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) と呼ばれるデザインがある。それぞれ研究の目的によって研究デザインは異なる。

2. 観察研究

観察研究 (observational study) には、コホート研究 (cohort study)、ケースコントロール研究 (case-control study) などがある。コホートとは

「特定の目的のために選ばれた個人の集団で、ある一定期間追跡されるもの」である。コホート研究は、1つもしくは2つ以上のコホートでの疾患の発症、死亡等の有無を測定する研究で、コホート集団の関心のある曝露 (exposure)、非曝露と疾病の発症、死亡等の有無を比較する。曝露には、喫煙や飲酒、薬剤の投与などの治療もあれば、遺伝子もあるかもしれない。一見単純に思えるコホート研究であるが、だれが追跡対象か、どうやってなにもって疾病等の発症数を数えるのか、など実際はかなり複雑な準備が必要である。

ケースコントロール研究は、あるコホートのうち、疾患を発症した者と、元のコホートから標本抽出されたコントロールとの比較である。コントロールの抽出方法にはさまざまな方法があるが、抽出は曝露状況と無関係に行われなければならない。ケースコントロール研究にも、コホート内ケースコントロール研究 (nested case-control study)、前向きケースコントロール研究、ケースコホート研究 (case-cohort study)、ケースクロスオーバー研究 (case-crossover study) など、さまざまな研究デザインが開発されており、条件さえあえば効率的に研究を行うことができる。発症のきわめてまれな疾患の研究でケースコントロール研究は有効である。ケースコントロール研究では、直接リスク比 (risk ratio) を計算できないため、オッズ比 (odds ratio) を計算するが、ケースコホート研究ではリスク比を推定することも可能である¹²⁾。

3. 介入研究

介入研究は、コホート研究の一種である。コホート研究では曝露の割り当てはランダムではないが、ランダム化比較試験では曝露をランダムに割り当てることとなる。介入研究は、ある疾患の発症や死亡といった患者の予後指標、アウトカム (outcome) に対して、どの治療法がよいかを検証する場合に用いられる場合が多い。ランダム化比較試験を行う前段階の仮説生成型研究として、過去の成績などのヒストリカルコントロールを用

いた（比較群のない）単群の介入試験を行う場合もある。介入研究は臨床試験（clinical trials）と呼ばれる場合もある。

Ⅲ. 研究デザインの妥当性

研究デザインの妥当性には、内的妥当性と、外的妥当性がある。内的妥当性には、比較の妥当性（もしくは比較可能性〈comparability〉）、対象の妥当性、追跡の妥当性、測定の妥当性、解析の妥当性の5つがある。研究デザインは、まず内的妥当性を高めるための十分な検討をすることが必要である。

1. 比較の妥当性

比較の妥当性とは、比較する2つの要因が比較してよい条件に整っているかどうかという妥当性である。たとえば、2つの治療を比較する場合、同じような患者に2つの別の治療をしているとは考えにくい。通常の診療では、治療の適用は、患者の状態、重症度などに関連している決定しているはずであるので、当然2つの治療を受ける患者の背景は異なっている可能性が高い。このような状況で2群を比較することが妥当であろうか。比較をする場合、比較したい要因以外に、2つの対象者の背景が揃っていなければ妥当な比較であるとはいえないだろう。比較の妥当性とは対照群の設定方法の妥当性でもある。この妥当性が担保されない限り、交絡（confounding）と呼ばれるバイアスから逃れることができない。

交絡の定義とは①リスク要因（結果〈死亡、発症〉と関連している）である、②曝露（治療）と関連している要因である、③曝露（治療）と結果（死亡、発症）の時間関係の間にある変数（中間変数）でない、つまり、その要因が曝露の結果ではない、である¹³⁾。

たとえば、「日常の運動の程度の違いがアルツハイマー病の発症に影響するか」を検討する場合、年齢は交絡因子となるだろう。年齢はアルツハイマー病発症のリスク要因であり、日常の運動の程度とも関連しているだろう。日常の運動の程度に

よって、年齢が進むことはあるはずがない。ほかに、遺伝子、食事や肥満度指数（body mass index; BMI）などは交絡因子であるだろうか。

さらに注意すべき点は、その要因が「いつ」の時点で測定されたかである。曝露よりあとの時点で測定されたものは、直接でなくても間接的に曝露の効果による結果を含むものであるかもしれない。このような間接的に曝露の効果を受けている要因は、交絡因子ではなく、中間変数である。中間変数を交絡として調整してしまうと、かえってバイアスの影響を受けた結果になってしまうので注意が必要である。

ランダム化を行わない観察研究においては、交絡がない、ということは保証されない。よって、観察研究の解析においては、多変量解析などによる交絡の調整の解析を行う必要がある。比較の妥当性を確保する研究デザインが、ランダム化比較試験である。ランダム化という操作によって、比較の妥当性を確保しているのである。

ランダム化とは、比較する要因を対象者に対してランダムに割り当てる方法である。割り当ては乱数を用いて行われる。曜日や月、来院の偶数奇数で割り当てることは、乱数ではないのでランダム化ではない。ランダム化は1つのある集団を同一の特性をもつ2つ以上の群に分割することであり、いわばクローンを作るようなものである。ランダム化されてできた群は、それぞれ測定可能な要因も測定不可能な要因も平均的にリスク要因がすべて均等となり、最も比較の妥当性が高い群を作成することができる。ランダム化が最も比較の妥当性を高める理由は、測定されている要因に関しても、未測定の要因に関しても、平均的に要因が揃えられることである。解析では、未測定の交絡要因に関しては対応できない。ゆえに、ランダム化が強力な方法なのである。

ただし、ランダム化を実施さえすれば交絡がないということを保証するわけではない。たとえランダム化を行ったとしてもサンプルサイズが小さければ、群間の不均衡（性別や年齢がたまたま揃

わなないこと) が起こりうる。一方、十分な大きさのサンプルサイズであればその可能性は限りなく低くなる。

交絡の調整を行うデザインには、限定化 (restriction) やマッチング (matching) がある。限定化とは、交絡となる変数が同じ値の人たちだけを対象として限定した研究を実施することである。たとえば、性別で交絡することがすでに明らかなのであれば、女性 (あるいは男性) だけを対象とした研究を実施することである。マッチングは性別や年齢などの条件を揃えてコントロール (比較・対照群) を選定する方法である。マッチングはコホート研究やケースコントロール研究で用いることが可能であるが、それぞれ意味が異なり、解析方法も特別なので、実際にマッチングを用いた研究を実施する場合には十分な注意が必要である¹³⁾。

交絡は、測定されている要因に関しては解析で調整することが可能である。調整の方法には、層別化 (stratification) や回帰モデル (regression model) などがある。近年では傾向スコア法 (propensity score)^{14) 15)} や IPW 法 (inverse probability weight) を用いた調整法も用いられる¹⁶⁾。

2. 対象の妥当性

対象の妥当性とは、研究対象者の適格基準、除外基準と関連している。対象者の選択や研究の参加が系統的に偏ってしまうと、選択バイアス (selection bias) が発生する。選択バイアスがあるかどうかは、研究の対象から外れてしまった者のデータを収集しておかない限り正確に判断することができない。しかし、研究の対象外のデータ収集は実施されない場合が多いため、推測に基づき判断せざるを得ない場合が多い。

また、適格基準や除外基準の定義が不明確であれば、実際の調査対象のなかにそれ以外の者が混ざってしまい、本来調査対象とするべきであった対象者のデータとの間に偏りが生まれることになる。

〈例 2〉高齢者のうつ病の調査

ある町における高齢者のうつ病の有病割合を調査する場合を考えてみよう。まず、パイロット試験として、ボランティアとして公募した住民を対象にうつ病のスクリーニングテストを実施した。この調査で得られた結果は、本来調査したかった「その町でのうつ病の有病割合」を反映しているものであろうか。ここで、選択バイアスの影響について注意する必要がある。ボランティアでうつ病の調査に参加した者は、そうでない者に比べて、メンタルヘルスに関心のある者かもしれない。本人もしくは知人、家族にリスクの高い者がいるかもしれない。調査に参加するだけの意欲と体力のある者かもしれない。このような、実際に調査した対象者の特性の偏りは、影響の程度を正確に評価することは困難であるものの、バイアスとして必ず解析結果に影響を与える。こうした選択バイアスは、調査で使用したうつ病のスクリーニング法の性能とはまったく無関係である。選択バイアスへの対策として、スクリーニング法や診断法の開発研究には、ランダム化比較試験を用いることが推奨され、多くの研究で実施されている¹⁷⁾。

〈例 3〉定期検診データを活用した研究

会社等で実施されている定期検診データを活用した研究を実施する場合にも、選択バイアスの影響に注意する必要がある。ある特定の職域を対象とした研究において、その職域における疾患の発症割合と一般集団の発症割合とを比較した報告がなされることがある。しかし、このような比較は期せずして選択バイアスの影響を受けている可能性があるため注意が必要である。ある職業集団を対象としたデータには、疾病の症状や前駆症状のためにすでに退職してしまった者の情報がもともと除かれてしまっている可能性が高い。つまり、健康で勤務が可能な者だけが、その職業集団に含まれている可能性が高く、これは健康労働者効果 (healthy worker effect) と呼ばれる。このバイアスの影響を避ける一つの方法として、特定の職業と曝露やリスクが異なる別の職業の集団を比較す

る場合がある。健康労働者効果は次の追跡の妥当性の議論においても注意が必要である。

3. 追跡の妥当性

ランダム化比較試験やコホート研究のように、対象者の予後（アウトカム）を調べる場合には、対象者を追跡することになる。対象者を十分な期間追跡することができればよいが、しばしば脱落（drop out）して、追跡不明となってしまう。とくに、状態の悪い者、もしくはよい者だけが追跡できないとすると、それは研究結果に重大な影響を与える。人年法（person-year method）に基づいた研究のデザインでは、特段の理由によらない打ち切り（censoring）であれば許容されるが、状態が悪化した（もしくはよくなった）から脱落するような、情報を伴った打ち切りであれば、その妥当性は担保できないだろう。またあまりに脱落が多く、十分な期間が追跡できていない場合には、当然、追跡の妥当性に疑問が残るはずである。

4. 測定の妥当性

研究対象の測定についても、バイアスが発症する場合がある。これは、情報バイアス（information bias）と呼ばれる。なかでも、カテゴリ尺度で測定した場合の情報の系統的な誤りを誤分類（misclassified）と呼ぶ。分類のまちがいによって、本来曝露している者がそうでない者に、発症している者がそうでない者になってしまう誤りである。誤分類は発症の仕組みの種類として differential と non-differential に分けられる。疾病の発症や曝露の有無と関連して誤分類を起こしているとすれば、differential であり、そうでないならば、non-differential である。

〈例4〉高齢者の食事とうつ病発症についての調査

たとえば、高齢者を対象に、食事における ω 3 脂肪酸の高摂取の有無とうつ病発症について検討する場合を考えてみる。高摂取群か低摂取群かは、摂取量から基準値を設けて、高低の2群に分類することとする。その際に、測定誤差が生じて、どちらかに誤って分類されることが起こりうる。本

当は高摂取でないが、低摂取群になる場合もあれば、低摂取にもかかわらず、高摂取群に分類されることもある。この誤分類がうつ病の発症と関連していなければ、これは non-differential である。non-differential な誤分類は、多くの場合、効果を薄める、つまり、差がないという結果に導く方向にバイアスがいいることが知られている^{12,13)}。

ケースコントロール研究などの後向き研究で起こるのが、思い出しバイアス（recall bias）と呼ばれるものである。これは differential な誤分類である。すでに疾病が発症したあとに、インタビュー調査などで過去の曝露情報を調査する場合に起こる。「疾患を発症した者」は、発症原因や思い当たる背景、曝露について詳しく思い出し、それが疾患の発症と関連して考えるかもしれない。ところが、コントロールである「その疾患が発症していない者」は、過去の曝露状況をそれほど詳しく思い出せないかもしれない。このように思い出し方に違いが生まれるだろうことは容易に想像できる。思い出しバイアスをできるかぎり防ぐために、正確に偏りなく記憶をたどれるように質問法を工夫する、面接調査だけでなく、過去に記録された診療録など別の情報源からも情報から得るという方法もある。このような differential な誤分類は効果を過大評価することも、過小評価することもありうる^{12,13)}。

5. 解析の妥当性

どのような研究であろうと、収集されたデータについて研究デザインにあった解析が行わなければ、妥当な結果を得ることはできない。データの種類、分布等のデータの性質、研究デザインによって解析方法は異なる。たとえば、平均値で比較することが妥当でないデータに対して、平均値の差の比較の解析を行ったとしても、その結果は不適切である。研究デザインと解析方法は常にセットであり、事前に研究計画書に記載するべきである。また、解析も解析計画書を作成してから実施する。近年では、とくに介入研究では、後付けの解析や不都合なデータの隠蔽を防ぐため、臨床試

験登録により、あらかじめ解析するアウトカムを提示する義務があり、また論文投稿の際に、解析計画書の提出を要求する雑誌までみられるようになってきた。収集したデータを事後的に処理し、都合のよい結果のみを創出しようとすることは慎むべきである。

6. 外的妥当性、一般化可能性

一方、内的妥当性が高まったとしても、その結果が現実の臨床場面に適用できなければ意味がない。この妥当性を、外部妥当性、一般化可能性 (generalizability) と呼ぶ。とくに治験等の介入試験では、日常臨床としては適用となるであろう対象者が、リスクが高いため、研究のレベルでは除外される場合も少なくない。うつ病研究でも、希死念慮の高い者を対象者から除外して実施されることが多い。また、研究結果を、ある程度似た他の集団に外挿する必要がある場合もあるであろう。その場合には、研究結果の解釈には十分な注意が必要である。このような研究結果と日常臨床との間にギャップを埋めるため、次のステップとして、日常臨床に近いかたちで実施する実務的 (pragmatic) な試験を実施する必要がある。

7. 研究デザインの種類とエビデンスレベル

研究デザインの種類によって、得られる研究結果の妥当性は異なっている。EBM (evidence based medicine) においてよく語られ、アメリカ AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) や Oxford Centre for Evidence-based Medicine などが提示しているエビデンス (evidence) のレベルとはこれを指しており、多くの場合、バイアスがいえる可能性の程度をもってして示されている。ただし、小規模なランダム化比較試験よりも、適切にデザインされた前向きの数万例の大規模なコホート研究のほうがむしろ真実に近い結果を反映している場合もありうる。そのため、「研究の質」をエビデンスのレベルのみをもってして判断することには限界があり、個々の研究で研究の妥当性を評価する必要がある。

IV. 継時データの研究とデータの欠測

老年精神医学の領域でよく用いられる研究デザインに、継時データの研究がある。これはコホート研究、もしくはランダム化比較試験において、時間経過に伴う変化を評価する研究デザインである。継時データの研究では、個人1人ひとりが、決められた時点ごとに、繰り返しデータ測定 (repeated measures) される。臨床家にとっては、ある期間の患者の健康状態の推移を追跡することが必要である。また、患者に対する治療がたった一度で終了することはまれである。よって、継時データの研究におけるアウトカムに関する情報は、研究開始前および研究期間中のいくつかの時点で測定される必要がある。このような継時データを用いた研究は、精神医学研究の多くの領域で、とくに重要なデザインとなっている³⁾。

しかし、このような研究デザインでは、データの欠測が生じやすい。ある対象者が脱落すればそれ以降のデータはいっさい入手できない。また、すべての対象者を決まった時点で測定できない場合もある。ある1時点のデータが1つでも欠測しているからといって安易に解析対象から除いてしまうことは、対象者数を減らし、さらにバイアスを発生させることになる。たとえば、抗うつ薬の臨床試験の脱落の割合は3か月の治療期間で30~40%以上にもなるといわれている³⁾。脱落や欠測値の数が少なかったとしても、予後の最も悪い者ばかりのデータが脱落・欠測しているとか、逆に予後がよい者ばかり脱落・欠測していれば、最終的な解析結果に大きな影響があるであろう。そのため、欠測値を含むデータの取り扱いには十分な注意が必要である^{2,3,5,6,8-10)}。Rubinは、データの欠測を、その発生仕方によって、完全にランダムな欠測 (MCAR)、ランダムな欠測 (MAR)、無視できない欠測 (non-ignorable missing) に分類した^{3,6)}。患者の脱落やデータの欠測が及ぼす影響については、この分類を基に考えると理解しやすい。

1. 完全にランダムな欠測

完全にランダムな欠測 (missing complete at random; MCAR) は、以前に観察した値にも、欠測の値にも、どちらの値にも依存しない確率で起こる欠測である。結果として、観察された (欠測でない) 値は、全体の対象者の単純なランダムサンプルと同じことになる。ありそうな例としては、実験室での測定で、試験管を落としたために測定できなくなったとか、研究対象者の偶然の事故死、もしくは、別の地域への異動などがある。継時データにおいて、部分的に起こる欠測値、たとえば、患者が一時的な理由 (たとえば、遊びに行ったため) により来院しなかった場合などは、完全にランダムな欠測を考えるのに理にかなった仮定である。この種の欠測は結果にほとんど影響を与えないが、本当にランダムな欠測であるかはどうか、かなり強い仮定である。

2. ランダムな欠測

ランダムな欠測 (missing at random; MAR) とは、欠測が過去に観測されていたアウトカムに依存した確率で起こる種類の欠測である。ここでの欠測は観察されたデータだけに依存する。もし同じ背景要因をもち、特定の時点まで、またそれを含まない時点で、アウトカムが同じであるなら、その時間に残っている対象者の特徴の分布と、特定の時点で脱落した者の特徴の分布は同じはずである。このタイプの欠測の例として、アウトカムが収縮期血圧である降圧薬の例がある。この研究では、対象者の血圧が高くなりすぎたとき、研究から除外するとしている。参加者が脱落するまえに、脱落時点の血圧が観察されている。これは血圧の値に依存しているので、欠測のメカニズムは完全にランダムな欠測ではないが、ランダムな欠測である。観察されたデータの一部だけに依存して欠測しているからである³⁾。もう1つ、BMIを測定した研究の例を紹介する。BMI測定値の欠測は、介入期間に体重が増えたか減ったかどうかにかかわらず、早期に来院した者でBMIが高い者は、面倒くさがって、あとの来院時に測定をしたがらな

かった、と考えたとする。この場合、その欠測はランダムな欠測であるが、完全にランダムな欠測ではない³⁾。

3. 無視できない欠測

最後の無視できない欠測 (non-ignorable missing, しばしば情報をもった欠測といわれる) は、測定していない値に依存した確率で起こる種類の欠測である。これは、患者から観察されたアウトカムが、系統的に通常より高かったり低かったりする場合において、観察データが欠測する場合を指す。現実的には、おそらく対象者の状態が悪くなったり、よくなったりしていることに関連しているであろう。たとえば、低所得者もしくは超高所得者インタビューで個人の収入に関して回答したがない、ということがある。ほかにありそうな例は、対象者の血圧があまりにも高くなったりすると、この値は観察されなくなったり、耐えられないくらいの痛みになると、関連する痛みの値は記録されていなかった、などがある。上で紹介したBMIの例では、最後の外来から体重がさらに増えていたら、対象者が測定をより避けがちになるとすれば、そのデータの欠測は無視できない欠測となる。この種類の欠測値が含まれているデータは扱うことはきわめてむずかしい³⁾。

欠測値の補填に関しては、古くから欠測値の最終観察値で補填する LOCF 法 (last observation carried forward) がよく用いられてきたが、近年、これは推奨されるべき方法ではないと指摘されている⁷⁾。データ欠測の分類等によって、混合効果モデル (mixed effect models) や多重補填法 (multiple imputation)、感度解析 (sensitive analysis) などの解析方法が開発されており、臨床論文でも多く用いられるようになってきている^{3,7,10,13)}。

おわりに

老年精神医学研究にかかわらず、どのような臨床研究にも、その妥当性を損なわせるさまざまなバイアスが入り込む余地がある。そして、このよう

なバイアスは、研究デザインの工夫でしか対処できないものがほとんどである。老年精神医学領域において、質の高い臨床研究成果を生み出すためには、研究デザインの妥当性について事前に入念に検討し、研究計画書や手順書を作成し、その中に盛り込んでおく必要がある。さらに、前述したとおり、脱落や欠測の影響についても事前に十分に検討しておく必要がある。

欧米では、臨床研究をより効率的かつ実務的に実施するため、個別の研究目的に応じた、より複雑な研究デザインが用いられるようになってきた^{4,10)}。研究デザインが複雑になればなるほど、妥当性の検討もデータ解析もより複雑なものとなる。研究計画の立案段階から、臨床研究方法論の専門家、生物統計家らと共同作業することが必要であろう。現在実施を計画している研究デザインの妥当性に疑問がある場合には、それが解決されるまでは研究を開始すべきではないだろう。

文 献

- 1) Bartak A, Spreeuwenberg MD, Andrea H, Busschbach JJ, et al.: The use of propensity score methods in psychotherapy research ; A practical application. *Psychother Psychosom*, **78** (1) : 26-34 (2009).
- 2) Ekstrom D, Quade D, Golden RN : Statistical analysis of repeated measures in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*, **47** (8) : 770-772 (1990).
- 3) Everitt BS, Wessely S : Clinical trials in psychiatry. 2nd edition, Wiley-Interscience, West Sussex (2008).
- 4) Gelenberg AJ, Thase ME, Meyer RE, Goodwin FK, et al.: The history and current state of antidepressant clinical trial design ; A call to action for proof-of-concept studies. *J Clin Psychiatry*, **69** (10) : 1513-1528 (2008).
- 5) Gibbons RD, Hedeker D, Elkin I, Waternaux C, et al.: Some conceptual and statistical issues in analysis of longitudinal psychiatric data ; Application to the NIMH treatment of Depression Collaborative Research Program dataset. *Arch Gen Psychiatry*, **50** (9) : 739-750 (1993).
- 6) Gueorguieva R, Krystal JH : Move over ANOVA ; Progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*, **61** (3) : 310-317 (2004).
- 7) Hamer RM, Simpson PM : Last observation carried forward versus mixed models in the analysis of psychiatric clinical trials. *Am J Psychiatry*, **166** (6) : 639-641 (2009).
- 8) Houck PR, Mazumdar S, Koru-Sengul T, Tang G, et al.: Estimating treatment effects from longitudinal clinical trial data with missing values ; Comparative analyses using different methods. *Psychiatry Res*, **129** (2) : 209-215 (2004).
- 9) Lavori P : ANOVA, MANOVA, my black hen ; Comments on repeated measures. *Arch Gen Psychiatry*, **47** (8) : 775-778 (1990).
- 10) Mazumdar S, Tang G, Houck PR, Dew MA, et al.: Statistical analysis of longitudinal psychiatric data with dropouts. *J Psychiatr Res*, **41** (12) : 1032-1041 (2007).
- 11) Murphy SA, Oslin DW, Rush AJ, Zhu J ; MCATS : Methodological challenges in constructing effective treatment sequences for chronic psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, **32** (2) : 257-262 (2007).
- 12) Rothman KJ : Epidemiology an introduction. Oxford University Press, New York (2002). (Rothman KJ, 矢野栄二, 橋本英樹訳 : ロスマンの疫学 ; 科学的思考への誘い. 篠原出版新社, 東京, 2004)
- 13) Rothman KJ, Greenland S, Lash TL : Modern epidemiology. Lippincott Williams & Wilkins, (2007).

各論—小児期から成人期への臨床経過とその経年的なマネジメント—
精神疾患

チック障害

金生由紀子

Tic disorders

Yukiko Kano

Department of Child Psychiatry, The University of Tokyo Hospital

Abstract

Chronic tic disorders including Tourette syndrome are defined as disorders with tics continuing for over a year. Although a substantial portion of patients with chronic tic disorders have improvement or remission of their tics until adulthood, some of them still have necessity to receive treatment for tic disorders in adulthood. Regardless of age and severity of tics, basic treatment for tic disorders consists of psycho-education and family guidance which encourage patients and people around them to understand, accept and cope with tics appropriately. In most of the adult cases with tic disorders who require aggressive treatment, tics and/or comorbidities including obsessive-compulsive symptoms are so severe that they usually have medication including antipsychotics.

Key words: tic disorders, Tourette's disorder, obsessive-compulsive disorder, comorbidity, adult

はじめに

チックは幼児期の後半から児童期に生じやすく子どもの10-20%が経験するというが、多くの場合で持続期間が1年未満である。持続期間が1年以上の慢性チック障害であっても、成人までにはチックが軽快・消失していることが多い。それにもかかわらず成人期にも引き続いてチック障害の治療を要する場合が一定数存在することも事実である。チックの基本的な特徴を踏まえたうえで、成人期への移行について検討したい。

1. チックの定義と特徴

チックは、突発的、急速、反復性、非律動性、常同的な運動あるいは発声であると定義されている。一般的に抵抗できないものと感じられるが、ある程度の時間であれば制御でき、その時間は様々である。不随意運動とされてきたが、このように部分的でも随意的抑制が可能であることから、「半随意」と考えられるようになっていく¹⁾。

運動チックと音声チックは、それぞれが素早い典型的な単純チックとややゆっくりで目的性があるようにみえる複雑チックに分けられる。単純運動チックは最もよく認められ、そのなか

東京大学医学部附属病院「こころの発達」診療部

でも瞬きなどの目のチックが最も多い。複雑運動チックは体のいろいろな部分が一緒に動くチックである。単純音声チックでは、咳払いが最も多い。複雑音声チックでは、状況に合わない単語や句の繰り返しが一般的である。

チックにはやらずにはいられないという抵抗しがたい感覚を伴い、チックをするとスッキリしたりほっとしたりして、この感覚が軽快・消失することが少なくない。この感覚は、前駆衝動(premonitory urges)または感覚チック(sensory tics)と呼ばれる²⁾。

チックは心理的な影響で変動することが多い。不安や緊張が増大していくとき、強い緊張が解けたとき、楽しくて興奮したときなどに増加しやすい。一方、一定の緊張度で安定しているとき、集中して作業をしているときなどに減少する傾向がある。心理的な理由だけでなく、疲労で増加したり発熱で減少することがある。更に、自然に変動することもしばしばある。

2. チック障害の分類

チックを主症状とする症候群がチック障害である。18歳以下で発症して4週間以上持続するチック障害は、チックの特徴と持続期間から、一過性チック障害、慢性運動性あるいは音声チック障害、Tourette症候群(Tourette syndrome; TS)の3つに分けられる。持続期間が1年以上の場合が慢性とされる。なお、TSについては、Gilles de la Touretteの報告でエコラリア(echolalia, 反響言語:ほかの人の言った言葉などの繰り返し)およびコプロラリア(coprolalia, 汚言症:社会に受け入れられない、しばしば卑猥な単語を言うこと)という複雑音声チックが重要な特徴とされたが、それらは現在では診断に必須ではない。

3. チック障害の併発症

チック障害、とりわけTSには様々な精神神経障害を併発する。以下ではTSを中心に述べるが、慢性チック障害にほぼ共通すると思われる。

a. 強迫性障害(obsessive-compulsive disorder: OCD)および強迫症状

チック障害とOCDや強迫症状とは密接な関連がある。特にTSでは約30%がOCDを併発する。

OCDや強迫症状を伴うTSでは、TS単独と比べて、チックの発症時から複雑運動チックを認める率が高く、チックの発症年齢がやや高く、チックがより重症であるとされる。自傷行為がより高率になるともいう。OCD以外の精神科的併発症の数が多くなるともいう。

また、典型的なOCDでは強迫観念が起こって不安になるのでそれを打ち消そうと強迫行為を行うのに対して、TSとOCDの併発ではこのような不安はあまりなく、強迫行為は自動的に起こる傾向があるとされる。TSにおける強迫症状は、‘まさにぴったり(just right)’にせずにはいられないという知覚に伴って起こるチック様強迫症状であり³⁾、衝動性の統制の悪さで特徴づけられていると思われる。

b. 注意欠陥/多動性障害(attention-deficit/hyperactivity disorder: AD/HD)

AD/HDはOCDと並んでTSに併発する頻度が高く、50%以上に及ぶとの報告すらある。一方、AD/HDにはチックを伴いやすい傾向もあり、チックの頻度はAD/HDの成人(12%)で一般の成人(4%)よりも高いとの報告がある⁴⁾。ただし、TSとAD/HDとの併発例と思われる一部にはチックのためにAD/HD症状を呈している者がいるのではとの指摘もある⁵⁾。TSにAD/HDを伴うと、チックそのものが重症になるとはいえないが、衝動性や攻撃性がかなり増加し、社会適応も障害される⁶⁾。

c. その他

生活に支障をきたす併発症状としては、‘怒り発作(rage attack)’もある。‘怒り発作’とは、状況に比べても過度または不適切にひどく腹を立ててコントロールできなくなることであり、元来の性格には似つかわしくない行動であり、まさに‘きれる’という表現がぴったりである。‘怒り発作’と不安やうつとの関連が示唆されており、治療上は自己評価の低下に配慮が要るだ

ろう⁷⁾。

不安やうつ傾向は TS で健常対照よりも高いとの報告もある⁸⁾。精神科を受診する TS では不登校を呈することもしばしばある。

また、TS に広汎性発達障害 (pervasive developmental disorders: PDD) を併発することもあり、その頻度は 1-9% と報告されている。一方、PDD に TS を伴う頻度は 2.6-50% とされており、調査方法によってかなりの幅があるが、少なくとも一般人口よりは高頻度といえよう⁹⁾。TS と PDD との併発は発達水準にかかわらず起こる。

4. チック障害および併発症の経過

a. チックの経過

チックは 4-11 歳頃に発症することが多く、6-7 歳頃に最もよく認められる。通常は単純運動チックで発症する。複雑運動チックや単純音声チックが出現する場合には、これに次いで平均 9-10 歳頃であることが多い。更に、コプロラリアなどの複雑音声チックの出現年齢については、平均 11-13 歳頃となる。前駆衝動は 10 歳頃から報告されるようになり、14 歳以上で頻度が大きく増加する。

TS が運動チックで発症する場合には上記のとおりであることが多いが、音声チックで発症する場合には運動チックや複雑音声チックへの進展が速かったとの報告もある¹⁰⁾。

TS でも、10 歳から 10 歳代半ば過ぎくらいを極期としてそれ以降はチックが軽快の方向に向かうことが多い。90% が成人期の始まりまでに軽快・消失の方向に転じているとされている。ただし、少数では成人まで重症なチックが続いたり、成人後に再発したりすることがある。そのような場合には、人生のうちで最も激しい症状を成人後に体験することがある¹¹⁾。

b. 併発症の経過

TS に強迫症状を伴う場合は、10-20 歳の間に出現することが多いとされる。TS の追跡研究から、チックが最も重症な年齢の約 2 年後に強迫症状が最も重症となったとの報告もある¹²⁾。チック障害では思春期頃に OCD や強迫症状が発症しやすいと思われる。

一方、AD/HD はチックに先立って発症していることが多いだろう。AD/HD を伴うと、より早く受診してチック障害と AD/HD の併発と診断されやすいかもしれない。

5. 成人期のチック障害の特徴

先述したように慢性チック障害でも成人までにはチックが軽快していることが多いが、一部には成人期も治療を要する場合がある。チック自体の特徴はそれまでと変わらないが、長期の経過に伴って、本人のチック障害に対する構えの変化、筋力の増強、社会の受け入れの問題などのために異なった様相を呈することになる。

自験例では成人チック患者は治療の主な標的に基づいてチックのみ群、チックと併発症群、併発症のみ群の 3 群に分けることができた¹³⁾。チックと併発症群ではチックの最悪時に 3 群中で最もチックが重症で社会適応も最も不良であった。また、経過中の OCD と自傷行為が最も多かった。併発症のみ群は評価時にチックが最も軽症になっているにもかかわらず就労している割合が最低であり、社会適応上の困難を有していた。

音声チックの方が運動チックよりも社会的機能への影響が大きい¹⁴⁾のは想像するに難くない。同時に、動きが激しくかつ頻回であったり全身に及んだりする運動チックは痛みや疲労を引き起こす可能性がある。チックと強迫行為の境界にあるような症状として、壊したくないと思うと余計にものを叩いたり投げつけたりしてしまうとか、傷つけてはいけないと思うと余計に自分の顔面や体を叩いたり壁にぶつかったりしてしまうことが時にあり、大きな苦痛をもたらす。また、チックがかなり軽快しているように見えても、前駆衝動によって落ち着けないことが問題になることもある。

6. 成人期を含めたチック障害の治療

a. チック障害の治療の基本

治療にあたっては、①チック自体の重症度(チックが直接的に生活に支障をきたす度合い)、②チックによる悪影響の重症度(自己評価や社会適応に対するチックの悪影響の度合い)、③

併発症状の重症度(チックと密接に関連して伴いやすい併発症が生活に支障をきたす度合い)の軸から重症度を総合的に評価して、優先順位をつける¹⁴⁾。また、本人および家族をはじめとする周囲の人々がチックをどのように認識しているのかも把握しておく。

重症度にかかわらず家族ガイダンスや心理教育および環境調整を行う。チックや併発症状があっても本人が発達し適応していくことができるように、本人および家族や教師などの周囲の人々の理解と受容を促して適切な対応のための情報を提供する。この枠組みの中でチックや併発症状が重症であれば薬物療法が検討されるが、最近ではその比重がやや軽くなっているようである。

家族ガイダンスや心理教育では、チックは親の育て方や本人の性格に問題があるために起こるのではないと確認したうえで、チックの変動性や経過の特徴について伝えて、些細な変化で一喜一憂せず前向きに生活することを勧める。慢性チック障害であっても変動を繰り返しながら極期を経て軽快に転ずることが多く、チックと上手に付き合っただけで思春期を乗り越えることが大切と話す。治療法としては、限界と副作用はあるものの有効な薬物療法が複数あり、症状を軽減できる可能性があることを必ず伝えておく。

薬物療法は主な標的症状がチックか併発症かで大別される¹⁵⁾。チックに対する薬物の中心は抗精神病薬であり、チックおよびAD/HD症状などの併発症状に対する薬物としてはclonidineがある。併発症状に対する薬物としては抗うつ薬などがある。

アメリカトゥレット協会医療アドバイスカンサイルがエビデンスの程度を加味してまとめた薬物療法のガイドラインによると、我が国で使用できる薬物のなかで、チックに対して十分にエビデンスのある抗精神病薬は、haloperidol, pimozide, risperidoneであり、チックに対して幾らかのエビデンスがある抗精神病薬は、fluphenazine, tiaprideであるとされた。最近では、ドパミン以外の神経伝達物質に作用する非定型抗精神病薬が試みられることが増えており、

特に、ドパミン系とセロトニン系に作用してしかもドパミン系についてはその活動性の水準に合わせて安定化を図るというaripiprazoleが注目されている。非抗精神病薬の中で幾らかエビデンスがあるとされたclonidineは α_2 ノルアドレナリン受容体作動性薬の降圧薬である。抗精神病薬よりも有効性が低く、効果の出現まで数週間かかることがあるとされるが、抗精神病薬よりも副作用が軽度であること、AD/HD症状に有効であることから使用される。

併発症状の中で薬物の標的となり得るものには、強迫症状、AD/HD症状、情動不安定、'怒り発作'を含めた攻撃性などがある。強迫症状やOCDに対しては、セロトニン再取り込み阻害薬(SRI)が使用されることがある。選択的SRI(SSRI)単独よりも少量の抗精神病薬を追加して強迫症状が改善することがある。AD/HD症状に対しては、中枢刺激薬が有効でしかもチックに必ずしも悪影響を及ぼさないと海外の報告があるが、我が国では禁忌である。我が国でも小児のAD/HD治療に使用可能となった選択的なノルアドレナリン再取り込み阻害薬atomoxetineは、チックを増悪させずむしろ幾らか改善させる可能性が示唆されている¹⁶⁾。

最近、薬物療法の限界と副作用がより意識され、前駆衝動とその基盤にある脳機能への関心が高まるにつれて、チックの随意的抑制を目指した認知行動療法的アプローチが改めて注目されている。そのなかでも、チックをしたくなったときに拮抗する運動を行ってチックを軽減させようとするハビットリバーサル(habit reversal)という方法の報告が蓄積されつつある。

慢性のチック障害をもつ本人や家族が孤立感をもたずに前向きに生活するうえで、患者・家族グループの果たす役割も大きい。

b. 成人期の治療へ

成人期の治療への移行の前提として、それまでに本人や周囲の人々がチック障害について適切に理解して受け入れるようにすることが重要である。小児期に受けた説明から成人までにはチックが必ず消失すると思込んでしまい、成人後もチックが持続することに怒りや失望など

を示す人がいる。頻度は少ないものの成人後も重症なチックを有する場合があること、比較的重症であると極期が遅くてむしろ成人してから徐々に軽快していく可能性のあることをあらかじめ確認しておく。

こうして治療を行い、成人までにチックや併発症が生活に支障をきたさなくなったら、再燃時の対応について相談をしたうえでひとまず治療終了できよう。

成人期にも治療を継続する必要が認められたら、一つの節目として治療の標的や目標を再確認するとよいだろう。チックが中等度以上で薬物療法を行っていても、安定した状態が続いたら早期に漸減中止を目指す場合もあれば、持続する重症なチックに対して薬物の調整を含めてより積極的な治療を推進しなくてはならない場合もある。特に後者の場合には、大学を含めた

教育機関、就労支援機関、職場などとの連携をしばしば要し、精神障害者保健福祉手帳などの制度の活用を検討することもある。更に、強迫症状をはじめとする併発症の問題が大きい場合には、精神医学的アプローチがより重要となる。成人期に担当医を引き継ぐ際にはOCDに詳しい精神科医も一つの候補になるのかもしれない。

おわりに

TSの追跡研究から、小児期にチックが重症であると青年期・成人期にチックが重症になるとの報告もあるが²⁾、チックの予後予測はいまだ難しい。どのような場合に成人期も積極的な治療を要するのか、どうしたらその経過を改善できるのか、神経生物学的な観点からの検討を深めると同時に、生涯発達の観点からより幅広い治療や支援の充実を目指す必要がある。

文献

- 1) 金生山紀子：トゥレット障害—「不随意」と「随意」の間—。精神の脳科学(加藤忠史編)。p35-69。東京大学出版会。2008。
- 2) Leckman JF, et al: Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 150: 98-102, 1993.
- 3) Leckman JF, et al: "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 151: 675-680, 1994.
- 4) Spencer TJ, et al: Impact of tic disorders on ADHD outcome across the life cycle: findings from a large group of adults with and without ADHD. *Am J Psychiatry* 158: 611-617, 2001.
- 5) Greimel E, et al: Attentional functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder with and without comorbid tic disorder. *J Neural Transm* 115: 191-200, 2008.
- 6) 金生山紀子：AD/HDとトゥレット症候群。精神科治療学 17: 139-147, 2002。
- 7) Kano Y, et al: Rage attacks and aggressive symptoms in Japanese adolescents with Tourette syndrome. *CNS Spectr* 13: 325-332, 2008.
- 8) Rickards H, Robertson M: A controlled study of psychopathology and associated symptoms in Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry* 4: 64-68, 2003.
- 9) 桑原 齊, 金生山紀子：発達障害としてのチック障害。発達障害医学の進歩 18: 19-28, 2006。
- 10) 山中奈緒子, 星加明德：トゥレット障害小児83例の臨床的検討。小児の精神と神経 45: 331-339, 2005。
- 11) Ohta M, Kano Y: Clinical characteristics of adult patients with tics and/or Tourette's syndrome. *Brain Dev* 25(Suppl 1): S32-S36, 2003.
- 12) Bloch MH, et al: Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160: 65-69, 2006.
- 13) Altman G, et al: Children with Tourette disorder: a follow-up study in adulthood. *J Nerv Ment Dis* 197: 305-310, 2009.
- 14) 金生山紀子：チック障害・トゥレット障害。精神科治療学 23(増刊号): 223-228, 2008。
- 15) Allen AJ, et al: Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 65: 1941-1949, 2005.



脳波・筋電図の臨床

トゥレット症候群に対する脳深部刺激療法

Deep brain stimulation for Tourette syndrome

開道 貴信 大槻 泰介*
KAIDO Takanobu OTSUKI Taisuke

高橋 章夫** 金子 裕
TAKAHASHI Akio KANEKO Yuu

- 1) 難治性トゥレット症候群に対するDBSは、文献的に63例報告されており、本邦においても施行されている。本治療法はチック症状の改善に有効との報告が多い。
- 2) 刺激部位は視床、淡蒼球、内包前脚・側坐核などである。

KEY WORDS

トゥレット症候群, 脳深部刺激療法, チック

はじめに

チックとは、突発的、急速、反復的、非律動的、常同的な運動あるいは発声をいう¹⁾。またトゥレット症候群 (Tourette syndrome : TS) は、多様な運動チックと何らかの音声チックを有する慢性のチック障害である (表1)¹⁾²⁾。かつては汚言 (coprolalia) を伴うものと診断されていたが、TSの概念が広がったことから、アメリカ精神医学会による診断分類DSM-III (1980年) から汚言は診断に必須ではなくなった³⁾。また、チックには、やらずにはいられない、という抵抗しがたい感覚を伴い、チックをするとすっきりしたりほっとして、この感覚が軽快、消失することが少なくない。この感覚は、前駆衝動 (premoni-

tory urges) または感覚チック (sensory tics) と呼ばれ、チックよりも問題になる場合がある³⁾。チックは4~11歳ごろに発症することが多く、平均発症年齢は約7歳である。典型的には、顔面から始まって末梢に症状が広がる。

TSには強迫性障害 (Obsessive-compulsive disorder:OCD) や注意欠陥/多動性障害 (attention-

表1 DSM-IV-TRによる「トゥレット障害」の診断基準¹⁾

- A. 複数の運動性チックと、1つまたはそれ以上の音声チックである。
- B. チックは1日に何度も起こり、1年以上にわたって反復して起こる。この期間中、3ヵ月以上連続してチックが認められない期間はない。
- C. この障害の発症は18歳以前である。
- D. チックはある物質 (例: 精神刺激薬) の直接的な生理学的作用や一般身体疾患 (例: ハンチントン病またはウイルス脳炎後) によるものではない。

国立精神・神経センター病院脳神経外科 *手術部長 **医長
Address/KAIDO T : National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, National Center of Neurology and Psychiatry, Ogawahigashicho 4-1-1, Kodaira, TOKYO 187-8551

deficit/hyperactivity disorder : AD/HD), 状況に不適切にひどく腹を立てる怒り発作 (rage attack) など, 生活に支障を来す障害を併発することがある³⁾⁴⁾.

チックは種類の部位や強さ, 頻度が変動しつつ軽快増悪を繰り返し, 10歳代半ば過ぎで極期を向かえ, 90%が成人期の始まりまでに軽快に転じる³⁾. 治療としては, 家族ガイダンス, 心理教育, 環境調整が基本である. 加えてハロペリドール, ピモジド, リスベリドンなどの抗精神病薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) などの薬物療法や, チックをしなくなったときに拮抗する運動で軽減させようとするハビットリバーサル (habit reversal) などの認知行動療法が必要に応じてなされる⁵⁾.

トゥレット症候群の外科治療

多くの 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す場合が, 少ないながらも存在する. 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⁶⁾. 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.

脳深部刺激療法の報告例

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⁷⁾. その症例は42歳の男性で, 頭を回す, 物を舐める, うなる, 瞬きする, 脚を内転する, などの症状を有していた. 視床内側に DBS がなされ, 新たな神経症状なく, チックが消失した.

DBS とは, 脳に細い電極を入れ, 脳に電気信号を送ることで異常を調節しようとする治療方法

である. この手術は, 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用となっており, 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⁸⁾. 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⁹⁾ 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, 刺激によって直接邪魔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⁸⁾.

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ている (表2). つまり TS に対する DBS が11年間で, 半世紀近くにおよぶ破壊・焼灼手術に迫る報告症例数を示している. 刺激部位の内訳は, 視床のみ45例^{7)10)~14)}, 淡蒼球のみ5例^{12)15)~18)}, 側坐核もしくは内包前脚4例^{19)~22)}, 視床下核1例²³⁾, また複数の標的部位の報告例として, 視床および淡蒼球4例²⁴⁾²⁵⁾, 視床+側坐核3例²²⁾ である.

脳深部刺激療法の刺激部位

TS における DBS には, 上記のように, 視床・淡蒼球・側坐核および内包前方・視床下核が報告されている.

1. 視 床

視床刺激の際は, 髄板内側核群に属する正中中核 (Centromedian nucleus : CM) と東傍核 (Parafascicular nucleus : Pf) および正中核群に属する室傍核 (Substantia periventricularis : Spv)²⁶⁾ が標的とされる¹⁴⁾²⁷⁾.

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⁴⁾. これによると, TS の患者においては, ドパミン

表2 トウレット症候群に対する脳深部刺激療法の文献例

Author	Year	Journal	Number	Target
Vandewalle, V	1999	Lancet	1	視床
Van der Linden, C	2002	Mov Disord	1	淡蒼球
Visser-Vandewalle, V	2003	J Neurosurg	3	視床
Diederich, NJ	2005	Mov Disord	1	淡蒼球
Flaherty, AW	2005	Operatove Neurosurgery	1	内包
Houeto, JL	2005	J Neurol Neurosurg Psychiat	2	視床 + 淡蒼球 1 例, 視床 1 例
Ackermann, J	2006	Mov Disord	1	視床
Shahed, J	2007	Neurol	1	淡蒼球
Maciunas, RJ	2007	J Neurosurg	5	視床
Kuhn, J	2007	J Neurol	1	側坐核・内包前脚
Servello, D	2008	J Neurol Neurosurg Psychiat	18	視床
Zabek, M	2008	Neurol Neurochir Pol	1	側坐核
Dehning, S	2008	Mov Disord	1	淡蒼球
Welter, ML	2008	Arch Neurol	3	視床 + 淡蒼球
Servello, D	2009	J Neurol Neurosurg Psychiat	4	視床 + 側坐核・内包前脚 3 例, 側坐核・内包前脚 1 例
Porta, M	2009	Neurol	18	視床
Martinez-Torres, I	2009	Neurol	1	視床下核

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²⁹⁾において直接路を活性させ、間接路を抑制し、いずれも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²⁷⁾。DBSによりこれらの視床垂核に作用し、チック症状の軽減を図るとするのが、この治療の理論における本質である。

われわれも、上述の文献例に倣って、難治 TS の 3 名に視床 DBS を施行し、チック症状の改善において良好な結果を得ている (投稿中)。

2. 淡蒼球

次に、淡蒼球を標的部位とした際の刺激効果メカニズムについて述べる²⁷⁾。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。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¹⁶⁾。

一方、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²⁴⁾²⁵⁾。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。

3. その他

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²⁷⁾。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²⁹⁾。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²⁹⁾。

視床下核はパーキンソン病に一般的に用いられている DBS ターゲットである。パーキンソン病に合併した重度のチック症状が、視床下核 DBS によって、パーキンソン病の症状とともにチック

も改善した1例が近年報告された²³⁾。視床下核がTSに対するDBSの新たなターゲットとして確立する可能性がある。

倫理的問題

医療倫理の4原則として、自律尊重 (respect for autonomy), 無危害 (nonmaleficence), 善行 (beneficence), 正義・公正 (justice) がある³⁰⁾。これらの原則は、DBSにも当てはめられるべきである³¹⁾。

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³²⁾。HDEは、アメリカで年間4,000人以下というまれな疾患の治療のための医療機器を対象とする。承認を受けるには、装置の安全性と、期待できる有効性などの内容の申請を要する。しかし、関連するTSに対してのDBSは今なお、研究段階である。したがって、研究倫理の上に立った臨床研究が必要となる。

さらに、DBSが脳の機能調節を狙うというこ

とから、その影響が精神にまで及ぼさないかという懸念が生じ、脳神経倫理についての検討がなされるべきである³³⁾。たとえば精神疾患にDBSを適応する場合は、かつてのロボトミーなどの精神外科による副作用や人権侵害への反省や批判のみならず、誰が何のために何を基準にして調整・制御すべきか、ということについて新しい視点からの議論が求められる。

TSは確かにOCDやAD/HDなど精神症状のスペクトラムを有する多彩な症候群である。一方、そのうちチック症状自体は、短い時間に部分的に随意的抑制が効くことがあることから「半随意」とも考えられている³¹⁾⁶⁾。しかしチックは随意的ではなく、精神症状とは区別すべきである。したがって、TSに対するDBSが、チック症状を標的としているかぎり、その治療は不随意運動に対する治療であり、倫理的には受け入れられやすいものとする。本治療法のエビデンス確立には、さらなる多数例での、研究倫理に基づいた臨床研究が必要である。

謝 辞

本稿執筆にあたり、事務的援助をして下さった、国立精神・神経センター病院手術部長室秘書の岡田和枝様、砂川玲子様にご心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル。(高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸, 訳). pp118-124, 医学書院, 東京, 2002.
- 2) The Tourette Syndrome Classification Study Group: Definitions and classification of tic disorders. Arch Neurol 50: 1013-1016, 1993.
- 3) 金生由紀子: 最近注目されている発達障害. その他の関連疾患 Tourette 症候群. 小児科臨床 61: 2575-2580, 2008.
- 4) Jankovic, J: Tourette's syndrome. N Engl J Med 345: 1184-1192, 2001.
- 5) 金生由紀子: トウレット症候群研究と治療の最近の動向. 児童青年精神医学とその近接領域 49: 381-387, 2008.
- 6) Temel Y, Visser-Vandewalle V: Surgery in Tourette syndrome. Mov Disord 19: 3-14, 2004.
- 7) Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ et al: Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. Lancet 353: 724, 1999.
- 8) 片山容一: 脳深部電気刺激. In: 定位脳手術 (駒井則彦, 編). pp194-204, 金芳堂, 京都, 1998.
- 9) Hassler R, Dieckmann G: Stereotaxic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease. Rev Neurol (Paris) 123: 89-100, 1970.
- 10) Porta M, Brambilla A, Cavanna AE et al: Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: Two-year outcome. Neurology 73: 1375-1380, 2009.
- 11) Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P et al: Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. J Neurosurg 99: 1094-1100, 2003.
- 12) Ackermans L, Temel Y, Cath D et al: Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: two targets?