

## 特集 パーキンソン病を極める

## パーキンソン病の外科的治療

総説▶

齋木英資

Hidemoto Saiki

**要旨** パーキンソン病(PD)の外科的な治療として脳深部刺激治療(deep brain stimulation, DBS)がある。DBSは進行期PD患者さんのオフ症状を顕著に改善する。DBSが十分効果をもたらすためには、抗PD剤に対する反応性と手術時の年齢が重要な要素である。また、認知機能障害や精神症状などのリスクが十分低いことが適応の条件となる。比較的早期に発症したPD患者さんはDBSを内服薬と併用することにより、社会生活を大きく改善できる可能性が高い。

**キーワード**▶ パーキンソン病, DBS, オフ症状

## はじめに

PD患者さんに対する外科的な治療としてDBSがあります。DBSとは脳の深い部分に電極を植え込んで弱い電気を流して症状を軽減する治療で、脳深部刺激治療ともいいます。心臓ペースメーカーによく似た治療法のため、「脳のペースメーカー」ともいわれます。脳は右脳と左脳が分かれていますので、DBSの場合は左右の脳に各々電極を植え込んで治療をします(図1)。PD患者さんの場合、DBSで刺激する場所は2通りあります。視床下核(STN)、淡蒼球(GPi)です。この二つは病状に応じて使い分けられます(図2)。

## I. パーキンソン病の進行と病状

PDでは進行に従ってヤール重症度が次第に増えていきます。2度までは日常生活がほぼ支障なく送れますが、3度になると仕事や家庭生活が不自由になり、4度以上になると介助が必要になってきます。この重症度が進む大きな要因が、薬の効果が不安定になることです。薬の効果が不安定になるとオフ症状(飲んでいても薬が切れて動きが悪い)、ジスキネジア(体が勝手にくねくね動く症状)が出現します。オフ症状やジスキネジアが出現すると重症度が進んでしまいます(図3)。

オフ症状やジスキネジアが悪化するのは、PDの進行に伴って「治療の窓」が狭くなってしまうからです(図4)。初期の患者さんの場合、薬を飲んでいないときは動作が鈍

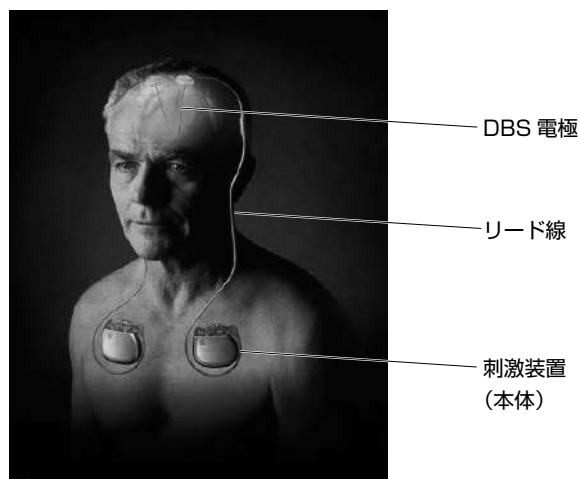


図1 DBS (deep brain stimulation), 脳深部刺激治療の概要  
機器はすべて皮下に植え込まれ、実際には見えることはない。

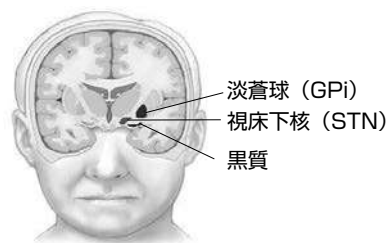


図2 パーキンソン病でDBSが植え込まれるターゲット

く歩きにくいのですが、いったん薬を飲み始めるとオン状態の窓に入ります。1日3回ぐらい薬を服用するとこの窓にとどまり続けられます。これが初期の患者さんで得られ

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経内科

[連絡先] 齋木英資: 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経内科 (〒530-8480 大阪市北区扇町2-4-20)

TEL: 06-6312-1221 FAX: 06-6312-8867 E-mail: saiki@kuhp.kyoto-u.ac.jp

受稿日: 2014年9月29日 受理日: 2014年9月30日

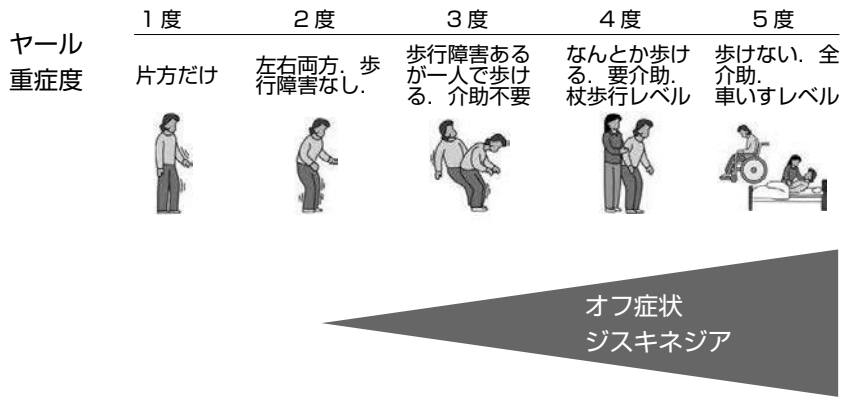


図3 パーキンソン病の重症度とオフ症状・ジスキネジア

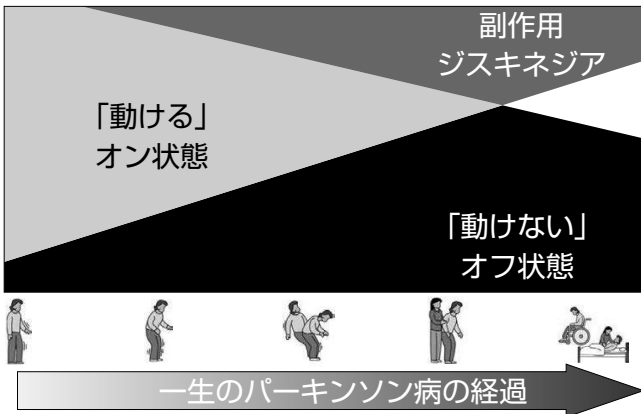


図4 パーキンソン病の経過と「治療の窓」の変化  
横軸は発症してから一生の経過を示す  
オンの状態が得られる「治療の窓」が進行とともに狭くなる

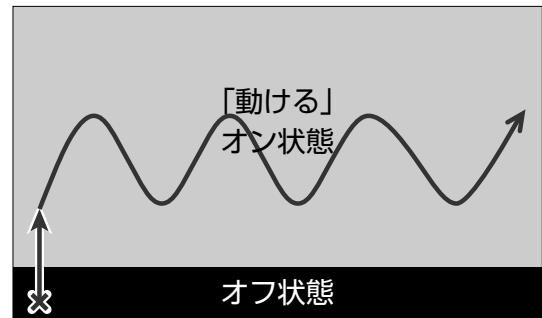


図5 初期の患者さんの病態  
横軸は1日の状態を示す

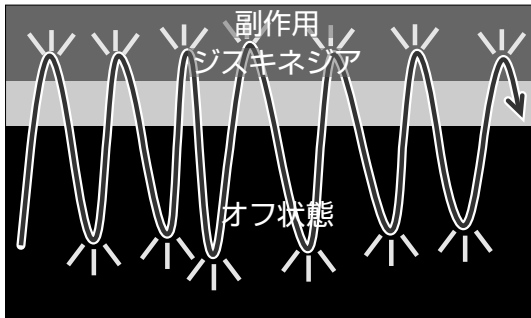


図6 進行期の患者さんの病態  
横軸は1日の状態を示す

る安定期です(図5)。進行期の患者さんの場合は、非常に治療の窓が狭くなっています。薬を飲んででもなかなかオフ状態から抜け出ることができません。やっと効いたかと思うと治療の窓を行き過ぎて副作用やジスキネジアが出る効き過ぎ状態になってしまいます。効き過ぎ状態がおさまっても、治療の窓はすぐ通り過ぎてオフ状態に入ってしまう。1日を通してみるとオフ状態の時間が長くなりますし、このように薬の効きが不安定になると落ち着いた

日常生活を送ることができません。このため、重症度が進行しやすくなってしまいます(図6)。

## II. DBS の効果

STN-DBS を導入すると治療の窓が広がり、少しの薬でも体の動きが良くなります。また、薬を減らすことと併せて副作用やジスキネジアも軽くなります(図7)。STN-DBS を導入すると、治療の窓が狭くなることによるどんづまり状態を回避することができます。一方、いったん広がった治療の窓もだんだんまた狭くなります。DBS は根治療法ではないのでPD が消えてなくなるわけではありません。進行も抑制できないので、また次第に薬が効きづらくなっていきます。ただ、薬の限界を広げて重症化を遅らせることはできます。DBS は薬にとってかわる治療法ではなく、薬を活かす治療法です(図8)。

STN-DBS の前後を比べると、薬が効いているオン時間が3倍に増えて動けないオフ時間は2/5に減ります<sup>1)</sup>(図9)。STN-DBS でオフ時(薬が効いていないとき)の症状や生活活動は大きく改善します。その後、病気の進行につれてまた悪くなっていきます。しかし、ほとんどの症状がSTN-DBS から5年たってもDBS 前の半分以下に抑え

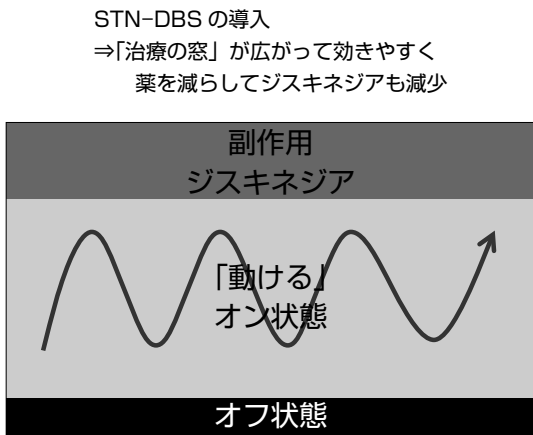


図7 STN-DBS を導入した進行期の患者さんの病態  
横軸は1日の状態を示す

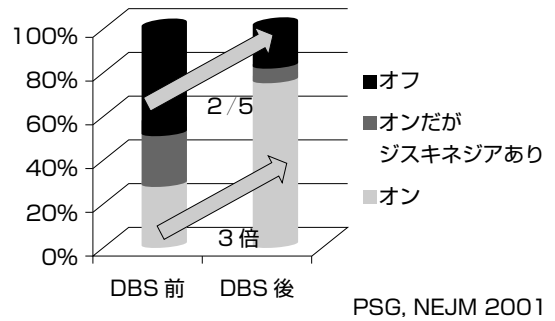


図9 STN-DBS の導入前後の薬効の変化

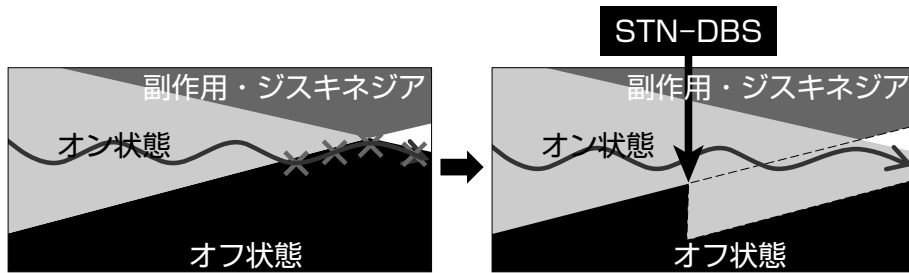


図8 STN-DBS の導入による「治療の窓」の変化

られています<sup>2)</sup>(図10)。オン時(薬が効いているとき)の症状はオフ時と全く異なり、STN-DBSで良くなります。その後、病気の進行で悪化していきます。ただし、不随意運動(ジスキネジア)はDBSで良くなり、その後も安定します(図11)。このことから、DBSはオン時とオフ時の症状の差が激しい患者さんが向いています。たとえば、オン時は働けるがオフ時は働けない、オン時は自立しているがオフ時は介護が必要などです。また、すくみ足もオフ時のすくみはDBSで良くなりますが、オン時にある場合は良くならないので特に注意が必要です。

DBSの効果は薬の効きと強い関係があります。薬がよく効く人ほどDBSもよく効きます。薬が全く効かなくなった患者さんはDBSに向きません。薬が効くけどもすぐ切れる場合や、効くけども不随意運動が出る場合が向いています<sup>3)</sup>(図12)。DBSの効果は年齢とも深い関係があり、若いほど効果が高いことがわかっています。このため、DBSの推奨年齢は一般にSTN-DBSの場合に70歳以下程度、GPi-DBSの場合で75歳以下程度と考えられています(図13)。STN-DBSを受けたタイミングを北野病院で調査したところ、PDになってから10年ちょっとが最も多くなっていました。10年ぐらいでオフ症状が強くなって困った患者さんが受けていることがわかります(図

14)。

### Ⅲ. DBS のリスク

手術のリスクは出血と感染、手術以外のリスクには認知障害、うつがあります。日本の9病院で手術合併症を調査したところ、457人の患者さんのうち頭蓋骨の中の出血が8例(1.75%)でした。このなかには脳の外の出血が2例ありました。最終的に出血で障害が残った患者さんは1例(0.2%)でした。感染は13例(2.8%)でした。てんかんは0で、手術合併症のため死亡された患者さんはいらっしゃいませんでした。

DBSの植込みでは大脳に傷がつきますが、通す電極は直径1.27mmの細くてしなやかなものなので、大脳の機能に与える影響は心配ないと考えられています。PDの患者さんが認知症になる割合は、DBSをしてもしなくても同じと考えられることも報告されています。DBSの後に認知障害を起こしてしまった患者さんの特徴を調べてみると、高齢、うつが強い、植込み前から高度な思考力が低下していたといった特徴があることがわかっています。これらはいずれも潜在的な認知機能低下を示すものと考えられます。また、DBSは判断力に負担をかけやすいこともわ

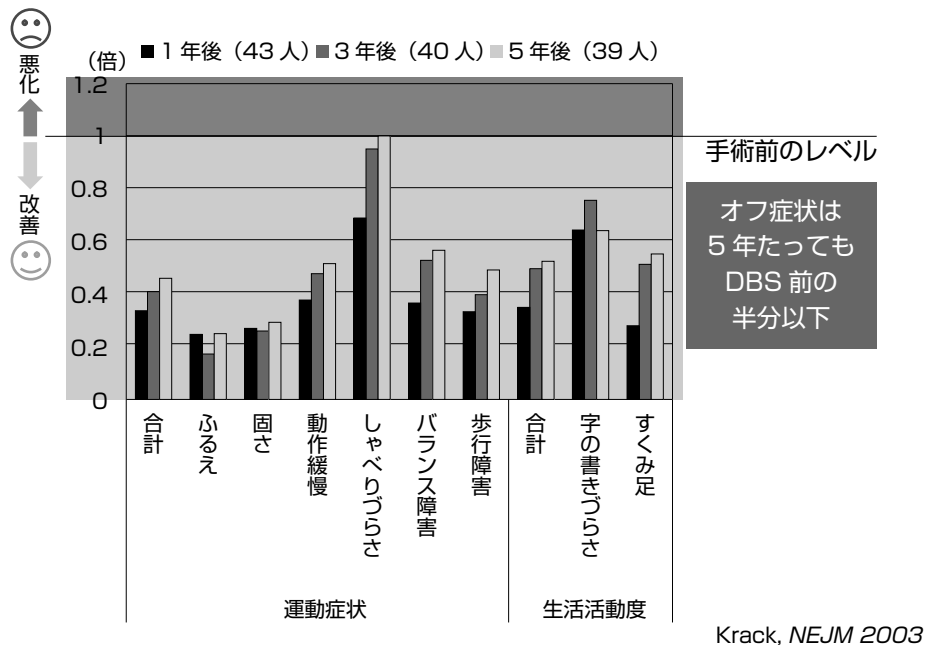


図 10 STN-DBS の導入によるオフ症状の変化

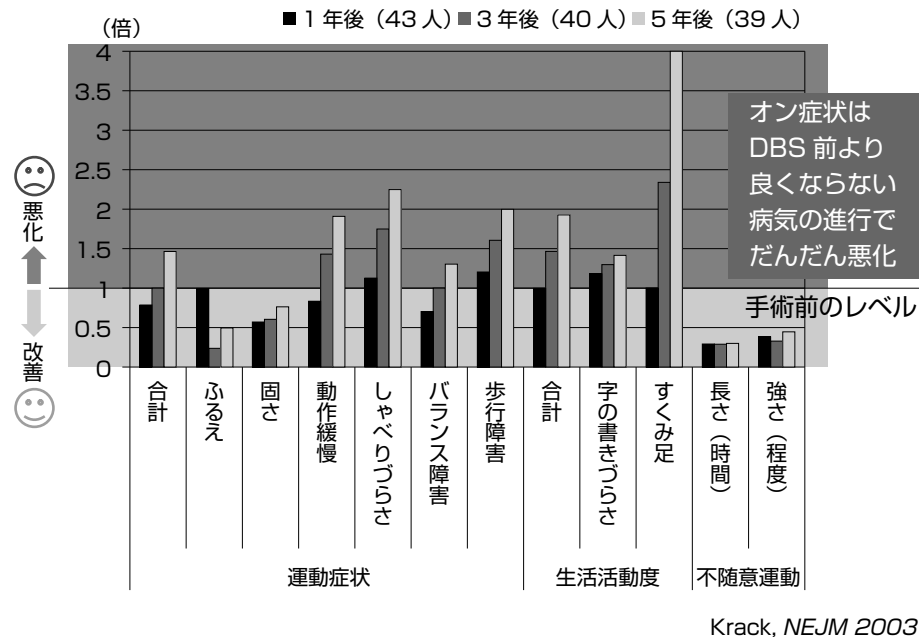


図 11 STN-DBS の導入によるオン症状の変化

かっています。このため、DBSは認知機能に十分な余力がある状態で受けることが大事です。

PDの患者さんは全員軽いうつがあることがわかっています。一部にうつが強い患者さんがいらっしゃいます。DBSをした患者さんはしていない患者さんに比べて自殺率が高いことがわかっています。DBSの後に自殺をしようとする患者さんは、DBSで体の調子は良くなっているのに死にたくってしまうのです。その理由は強いうつと考えられています。DBSの後は感情が不安定になる時

期があり、その時期に自殺が増えます。うつが強い患者さんはDBSに不向きと考えられます。

身体の動きが良くなっても、認知障害やうつが悪化したり、死にたくなくなってしまっは意味がありません。そのようなリスクを避けるためには、高齢にならないうちに、うつをきちんと見極めて、判断力に余力がある状態でDBSを導入することが大事です。また、これらのリスクはSTNと比べてGPIのDBSのほうが少ないとされていることより、病状に応じた使い分けも大事です。

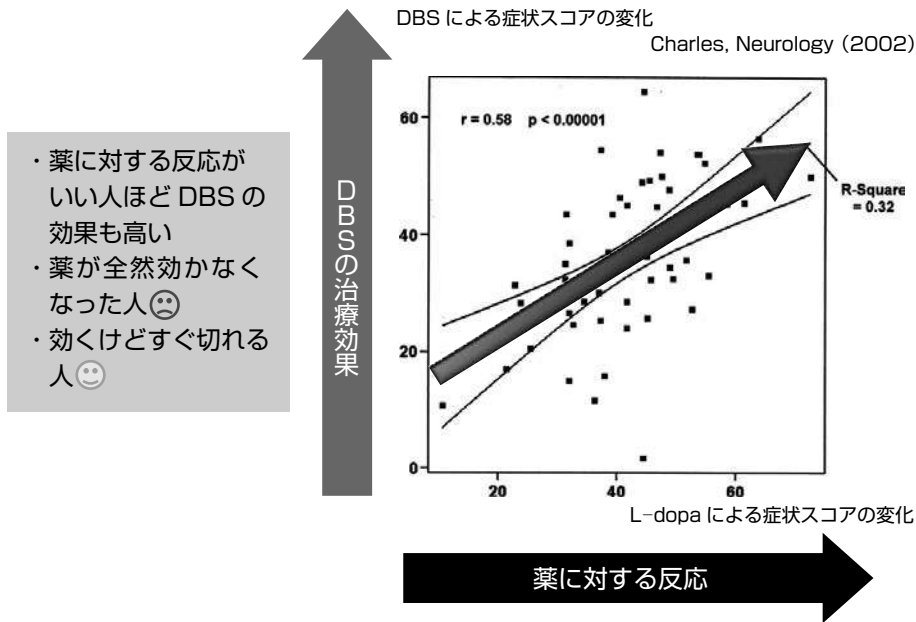


図 12 STN-DBS の効果と術前の抗 PD 薬に対する反応性の関係

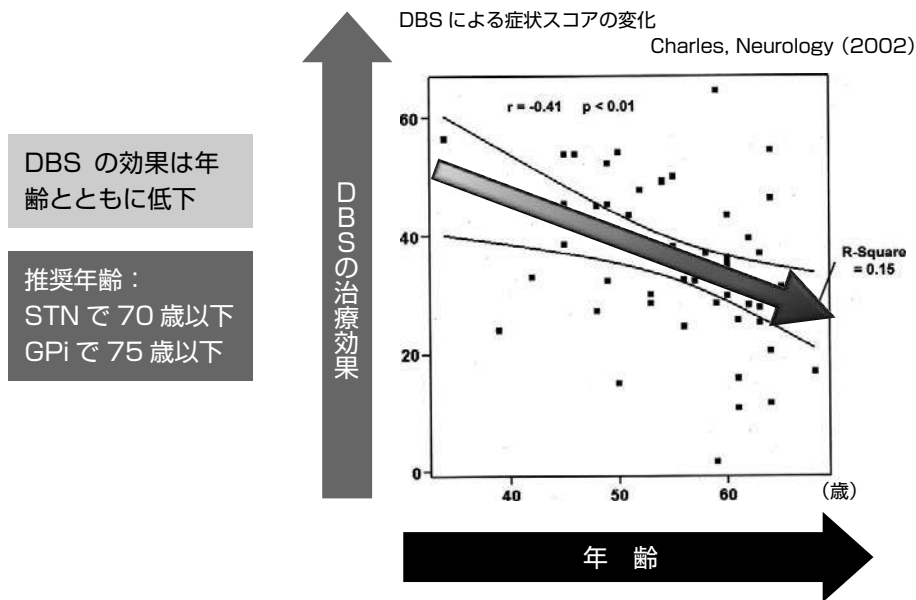


図 13 DBS の効果と手術時年齢の関係

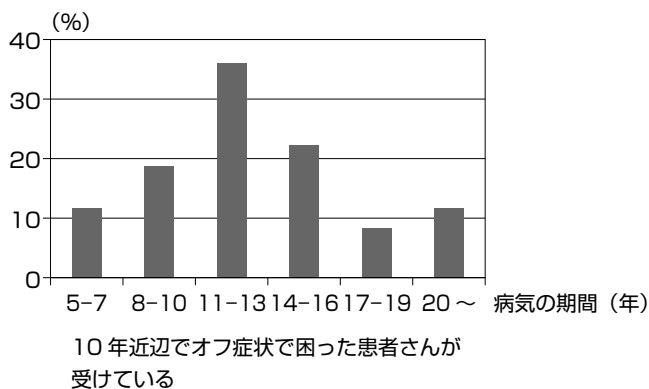


図 14 DBS 施行患者さんの罹病期間別の内訳 (北野病院調べ)

#### IV. 個々の患者さんにおける DBS の有用性

DBS の効果は若いほど高く、リスクは高齢ほど高いので、DBS がどれくらい役に立つかは PD になった年齢によって大きく異なります。PD になったのが 65 歳以降の場合には STN-DBS をする必要はおそらくありません。ジスキネジアでどうしても困る場合だけ、75 歳以前に考えるといいでしょう。55 歳から 65 歳までの間に PD になった場合、お薬治療で十分な可能性が高いですが、10 年以内にオフ症状やジスキネジアで困ってしまってお薬で対応

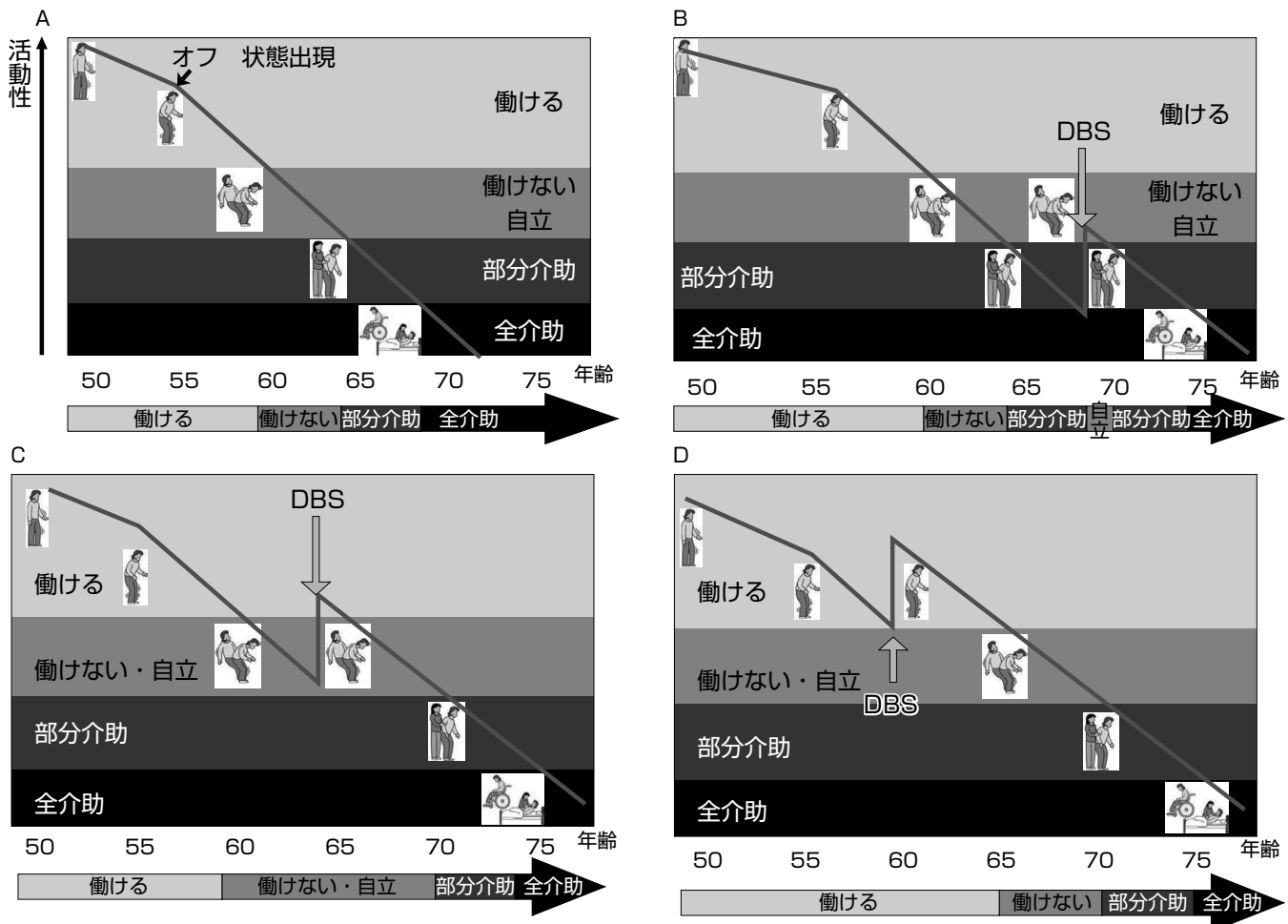


図 15 50 歳発症のモデルケース

- A 内服治療の経過；早期退職→60 歳代前半から要介助    B 進行してからの DBS 併用；いったん介助不要 ⇒ 2,3 年でまた要介助  
 C やや早期の DBS 併用；70 歳過ぎまで介助不要に    D より早い DBS 併用；定年まで勤務できる可能性

困難な場合に考えるといいでしょう。55 歳よりも以前に PD になった場合は DBS が役に立つ可能性が高いので、オフ症状やジスキネジアで仕事や社会生活をあきらめる前に考えるといいでしょう。

50 歳で PD になった患者さんについて考えてみましょう。初めは症状が軽いですが、5 年ぐらいで薬の切れ目が生じてオフ状態が出現してくると想定します。その後症状が進行して 70 歳近辺で全介助が必要になってくるとします。進行してからの DBS の場合、DBS によって症状は大きく軽くなりますので介助が必要になり、その後の進行に伴って悪化しますが、介助の必要度は DBS をしていない場合に比べて低いことがわかります。やや早い DBS の場合、自立しているうちに DBS をすると自立できる期間が長くなります。最終的には介助が必要になりますが、介助を受ける期間は短くなります。さらに早い DBS の場合、働ける程度のうちに DBS をすると働ける期間が延びる可能性があります (図 15)。

PD 治療の基本は DBS をしてもしなくても薬です。

DBS は薬を助ける治療であくまでオプション治療です。手術をしないといけないので DBS に向く人は PD 患者さんのなかでもかなり少数で、全体の 5% 程度と考えられています。ただ、条件が当てはまる患者さんにとっては大きな治療手段になります。生活における必要性については患者さんしかわからないことも多いため、ご自身で必要性を考えていただくことが大事になります。

## 文 献

- 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) Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al : Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med, 349 : 1925-1934, 2003.
- 3) Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al : Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology, 59 : 932-934, 2002.