

大脳基底核疾患に対する脳深部刺激療法 —パーキンソン病手術法の実際—

浦崎永一郎 山川勇造 廣瀬 誠 中根俊成* 宮城 靖**

IRYO Vol. 64 No. 2 (91-98) 2010

要旨

大脳基底核疾患では不必要な運動の抑制や必要な運動のみを遂行させる機能の異常のため不随意運動が生じたり運動の遂行が困難になる。この外科的治療として脳深部刺激療法が最近注目されている。本稿では不随意運動に対する外科的治療の歴史的な変遷を述べ、大脳基底核疾患の代表であるパーキンソン病に対して、われわれの施設における脳深部刺激療法の手術適応、治療前後の流れから実際の手術方法までを紹介した。

キーワード 大脳基底核, 不随意運動, 脳深部刺激, パーキンソン病

はじめに

大脳基底核は不必要な運動を抑制し必要な運動のみを遂行させる機能を有する。この制御が異常になれば滑らかな随意運動が困難になり、不随意運動が生じたり運動の遂行が困難になる¹⁾。本稿では大脳基底核疾患の治療として最近急速に普及してきた脳深部刺激: Deep brain stimulation (DBS) 療法について、それに至るまでの簡単な歴史からパーキンソン病に対する実際の手術法までを概説する。

たとえば大脳皮質由来のてんかんによるけいれん、脳幹部由来の顔面けいれん、脊髄由来のミオクロヌス、筋肉のクランプも随意的な運動ではない。よってこれらの病態との鑑別の意味も含めて、現在では不随意運動とは一般に大脳基底核疾患によって生じる症状の一部を意味することが多い。大脳皮質由来か基底核由来か議論のあった発作性動作時舞蹈病アテトーゼや発作性ジストニア性舞蹈病アテトーゼも現在では大脳基底核由来不随意運動の特殊型として分類されている²⁾。

大脳基底核疾患でみられる不随意運動

「不随意運動」とは「意思に反する運動」であるが、随意ではない運動をすべて含めると混乱が生じ

大脳基底核疾患の外科治療

定位脳手術導入前の外科治療

大脳基底核疾患にはパーキンソン病、本態性振戦、

国立病院機構長崎川棚医療センター・西九州脳神経センター 脳神経外科 *神経内科, **九州大学 デジタルメディシン・イニシアティブ, デジタルペイシャント部門

別刷請求先: 浦崎永一郎 長崎川棚医療センター・西九州脳神経センター 脳神経外科

〒859-3615 長崎県東彼杵郡川棚町下組郷2005-1

(平成21年7月27日受付, 平成22年1月8日受理)

Deep Brain Stimulation Therapy for Basal Ganglia Disorder: Practical Surgical Approach to Parkinson Disease
Eiichirou Urasaki, Yuzo Yamakawa, Makoto Hirose, Shunya Nakane* and Yasushi Miyagi**, Department of Neurosurgery and *Neurology, NHO Nagasaki Kawatana Medical Center, Nishi Kyushu Center of Neurology, **Kyushu University, Digital Medicine Initiative, Division of Digital Patients

Key Words: basal ganglia, involuntary movement, DBS (Deep Brain Stimulation), Parkinson disease

ジストニア、アテトーゼ、舞蹈病（ヒョレア）、バリスムなどがある。1909年にアテトーゼに対して大脳皮質運動野の切除が行われ、その後パーキンソン病の振戦に対して適応された。1930年代からは脊髄の錐体路、錐体外路の切除、その後中脳大脳脚などの切除も行われ、麻痺の出現とひきかえに不随意運動の治療が行われていた。しかし1940年代になって開頭手術による大脳基底核の切除が麻痺の合併なしにパーキンソン病の振戦や固縮を改善させることが示され治療の中心となっていく³⁾。このような外科的治療の変遷が基礎的な脳生理学的知見を基盤としたことは想像に難くない。さらに同時期に脳深部の特定部位に到達することが可能な定位脳手術装置が誕生して大脳基底核疾患の外科的治療は大きく進歩した。

破壊的定位脳手術から DBS 療法へ

治療部位としてさまざまな脳内の場所が検討されてきたが、現在一般的なのはパーキンソン病の場合は視床中間腹側核、淡蒼球内節、視床下核などが、本態性振戦には視床中間腹側核、ジストニアに対しては淡蒼球内節や視床吻側腹側核、ヒョレア・バリスムには視床吻側腹側核前部や淡蒼球内節がターゲットとされることが多い⁴⁾。

ターゲットの凝固破壊術は不可逆的な組織変化を生じ、隣接する重要組織に影響がおよぶ副作用が永続する危険性がある。両側手術の場合はさらに新たな合併症（両側視床手術の場合であれば構音、嚥下障害など）の発生率が高くなるのが問題であった。

1987年 Benabid らは振戦に対して視床中間腹側核の電気刺激術を施行し、従来の凝固術と同様の効果を報告した⁵⁾。電気刺激は可逆的な機能変化を脳に惹起して症状の軽減を図るものである。よって破壊術でしばしばみられた永続的な合併症が回避できるため両側同時手術も可能であり、その調節性と安全性から急速に普及した。とくにパーキンソン病の運動症状の全般に効果的なターゲットである視床下核はわずか $9 \times 7 \times 4 \text{ mm}^6$ （報告で多少異なる）の大きさで間脳に存在するため、両側を同時に手術するには DBS は最もよい選択肢である。

脳深部刺激療法の実際

本稿では大脳基底核疾患の代表であるパーキンソン病に対する視床下核 DBS について、長崎川棚医療センター・西九州脳神経センターでの手術適応と実際の方法について紹介する。われわれの施設での手術患者の選択基準（表1）、手術前後の流れ（図1）はそれぞれ図表に示すごとくである。DBS が奏功するのはパーキンソン病であるため、まず確定診断が必要である。それ以外のパーキンソニズムを呈する疾患を除外するため、また DBS 効果判定を正確に評価するには神経内科との協力は欠かせない。

パーキンソン病でもすでに病期が進行しすぎてレボドパが効果のない場合は手術も無効であるが、薬効があるオンの状態でヤール stage 3 までの改善があれば手術適応になり、視床下核 DBS は進行期パーキンソン病の運動機能と ADL を改善させる⁷⁾。

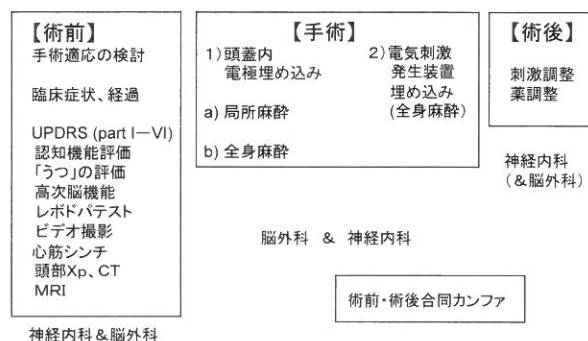


図1 パーキンソン病患者への DBS 治療手順（術前、手術、術後）

脳深部刺激電極埋め込みは原則として局所麻酔下に行い電気生理学的に目標点を確認し、刺激時の症状（主に筋強剛）の変化、あるいは有害事象の発現を観察する。ただし局所麻酔に耐えられないと判断された場合（極度の不安など）は全身麻酔を考慮する。

患者説明では視床下核 DBS は振戦、固縮、無動などの運動症状の改善は期待できるが、パーキンソン病そのものを根治するのではないため、多くの非運動症状（認知症、自律神経症状など）には無効であることを理解してもらう必要がある。最も効果が顕著なのは、急なオフ期の到来で動けなくなるような日内変動を改善する「オフ期をオン期の状態にまで底上げする効果」であり、それまで頻回であった投薬回数も減少する。さらに視床下核 DBS は薬の

表1 長崎川棚医療センター（西九州脳神経センター）におけるパーキンソン病に対する脳深部刺激療法（DBS）の手術適応基準

- 1) レボドパは効く*¹が日常生活困難な運動障害が出現する*²。
- 2) 重篤な認知症、精神症状、全身症状がない。
- 3) MRIにて高度の脳萎縮、白質脳症、多発性脳梗塞の所見がない。

備考

- *1 レボドパ投与テストで運動症状（UPDRS part III）の40%以上改善が望ましい。
- *2 日常生活困難とはヤール重症度では3－5をいうが、強いオン－オフ変動や薬剤性運動障害を含む。ただし振戦はヤール重症度を考慮しない。
- *年齢は70歳までが望ましいが1)－3)の条件をすべて満たせばそれ以上でもよい。

(厚生省班会議2000を一部改変)

表2 パーキンソン病に対する目標点
(症状に応じて視床、淡蒼球内節、視床下核などが選択される)

ターゲット	効果	方法	利点	欠点
視床 (内側腹側核)	振戦（片側性） （両側性）	凝固/DBS DBS	言語障害、認知症をきたしにくい	
淡蒼球内節	ジスキネジア (薬剤誘発性) 固縮、振戦	DBS	精神症状きたしにくい 視床下核より容易	必要レボドパ量は変化しない
視床下核	寡動、歩行 振戦、固縮	DBS	薬剤減量 (薬剤誘発性ジスキネジアの改善)	精神症状 手技が難?
脚橋被蓋核	レボドパ感受性の低い体軸症状（すくみ足、バランス障害）に効果あるとの期待			
大脳皮質 運動野 脊髄?	組み合わせることによって運動症状効果拡大への期待 動物実験－臨床研究段階			

(板倉⁴⁾より改変、追加)

減量も可能になるため薬剤による副作用としての異常運動（ジスキネジア）や精神症状などの改善に役立ち、薬が十分に増量できない場合やレボドパ不耐性の例にも有効である⁷⁾。

視床下核 DBS はパーキンソン病の運動症状の中でも姿勢不安定性やすくみ足には効果が確実でない場合があり、大脳皮質刺激、脚橋被蓋核刺激などの組み合わせが検討されている（表2）。動物実験では脊髄刺激の効果も報告され今後臨床応用される可能性がある⁸⁾。

手術方法

当院での DBS 治療はレクセル式定位脳手術装置、画像処理用のフレームリンクシステム、術中マイクロ記録用リードポイントシステムを用いて行っている。

1. 術前計画 —頭蓋内刺入点と目標点までの経路の検討—

あらかじめ造影 T1 強調画像と T2 強調画像の MRI を撮像し、手術当日までにフレームリンクのコンピュータに取り込んで、脳表血管、脳溝、脳室をさけて視床下核に到達する穿頭部位、脳内の経路

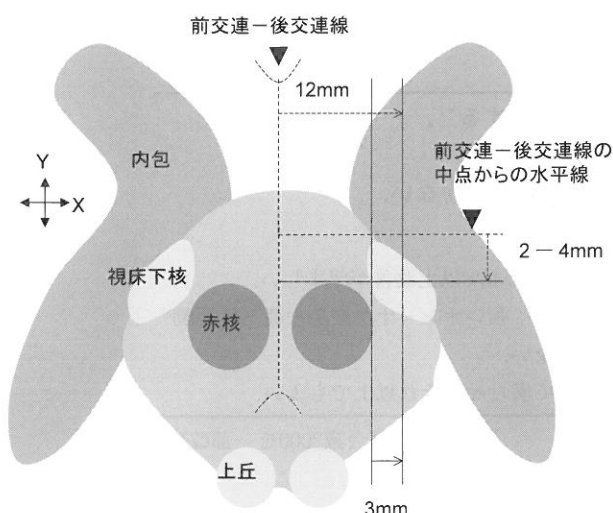


図2 赤核と視床下核の位置関係（水平断面）

視床下核が直接描出されない場合は前交連-後交連線の中点から左右に12mm (X), 後方2-4mm (Y), 下方に4mm (Z) の場所, あるいは水平断にて赤核の前縁 (Y) に沿って赤核外側縁から3mm 側方 (X) とし, 冠状断で赤核上縁から2mm 下方 (Z) を視床下核内と設定する (間接法)。

を十分に検討しておく。視床下核の位置はT1では間接法 (前交連と後交連を結ぶ線から位置を推測), T2では直接法として視床下核が描出される場合もあるが, 描出不良であれば間接法として赤核からの位置を推測する (図2)⁹⁾。

装置が埋め込まれた場合には, 術後MRI撮影は大きく制約され (原則禁忌), 術後の電極の位置も術後CTと術前MRIを合成して評価するため術前

にきれいなMRI画像を撮っておくことが必要である。

2. フレーム装着

患者は車椅子乗車のままで定位脳手術用フレームを頭部に固定する。イアバーを外耳孔内に挿入して左右の深さを均等にするが局所麻酔剤は使用していない。患者側面は眼窩下縁と外耳孔を結ぶ線 (Reid's base line) にフレームが平行に, 患者正面では左右の目を結ぶ線に平行になるように調整し頭部を局所麻酔後ピン固定する (図3)。ごく短時間とはいえイアバーは痛みを訴えるので, 頭部のピン固定後はすみやかに外す。

3. CT撮影と術前MRIの画像融合

CT室に患者を搬送し, インジケータボックスを装着して左右前後に傾かないように注意してCTガントリー角度もゼロ度で撮像する。患者は一旦病室にもどり待機してもらう。CT画像は術前撮影したMRIとフレームリンクシステムで融合する (図4)。これによりMRI画像の欠点であるひずみが補正される。フレーム装着後MRI撮像のみで手術を行う施設もあるが, CTは短時間で撮像でき撮影時間の調整が容易であること, またMRI画像は術前十分に検討する時間を得たいことから, われわれは画像融合の方法を用いている。得られた画像から左右視床下核のX軸, Y軸, Z軸, リング角度, アーク角度, 前交連, 後交連の位置を計測する (図5)。

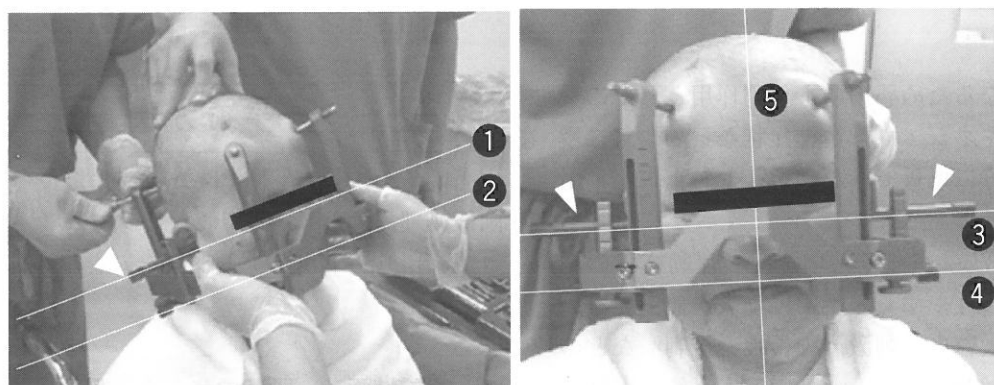


図3 頭部への定位脳手術フレームの装着

頭部の側面では眼窩下縁と外耳孔を結ぶ線 (①Reid's base line) とフレームが平行 (②) であることを確認する。

イアバー (白三角矢印) は左右均等の深さとし患者の正面からみて左右の眼窩を結ぶ線 (③) とフレームが平行 (④), かつフレーム中央は顔の中央 (⑤) に位置するように設定する。

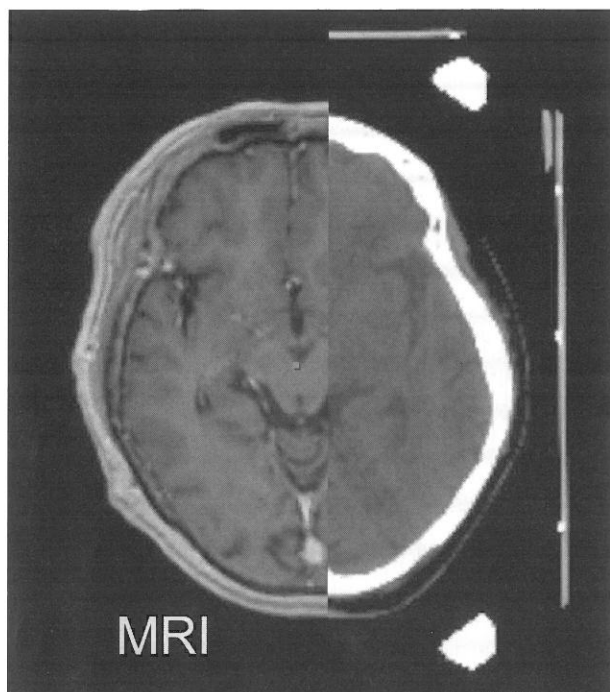


図4 画像融合

術前に撮像しておいたMRI画像（左）と定位脳手術フレーム装着後に撮ったCT画像（右）をフレームリンクシステムで融合する。これによりMRI画像のひずみが補正される。

4. X線写真への目標点の書き込み

患者は手術台にレクセルフレームごと固定し、楽な姿勢になるように後頸部にタオルやスポンジを敷く。髄液流出予防に30度ほど上体挙上を勧める意見もあるが、われわれは水平位で行っている。クモ膜切開後にフィブリン糊を散布すれば、髄液流出や空気侵入は最小限に抑えられる。X線インジケータをフレームに装着して正面、側面像を撮影し前交連、後交連の位置をX線写真に投射し前交連—後交連線を書き込み左右の視床下核の位置をマークしておく。それ以降の手術の基準となるので間違いがないか何度も確認する。

5. 執刀

頭皮を消毒し、局所麻酔後に穿頭する。硬膜切開後くも膜はマイクロ電極ガイド針の先端を用いて回転させながら小さく開く（図6）。針を脳表から2 cmほど進めX線写真を撮り、基準の写真と重ねて、針が真っ直ぐに目標点に向かっていることを確かめる。目標点の手前15mmからリードポイントシステムで微小電極記録を開始する。視床下核に入ると活発な神経活動が記録され、その範囲が5-6 mmあ

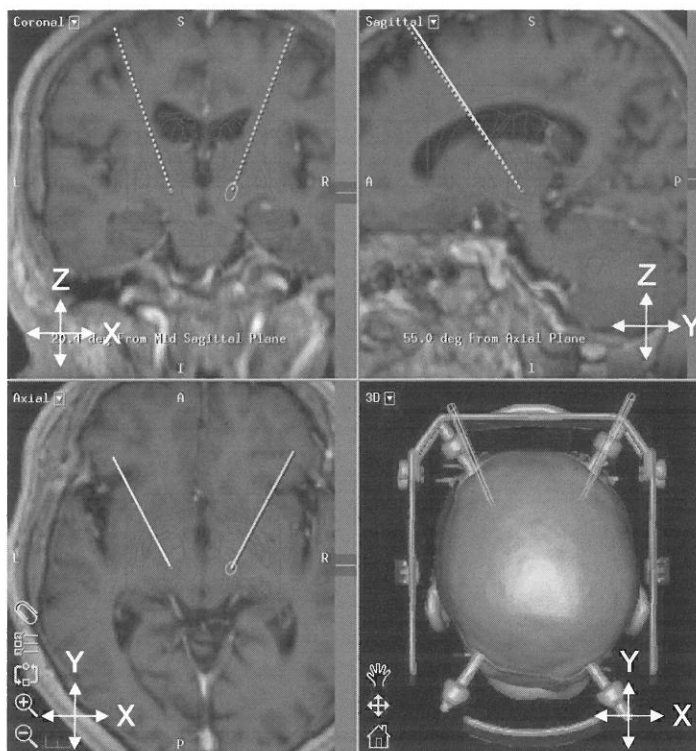


図5 視床下核の位置決定

間接法によって視床下核の位置をMRI上に投射する。図中の線は刺入経路を示す。刺入点、刺入経路に血管、脳溝、脳室がないように設定する。Xは頭部左右軸、Yは頭部前後軸、Zは頭部上下軸。

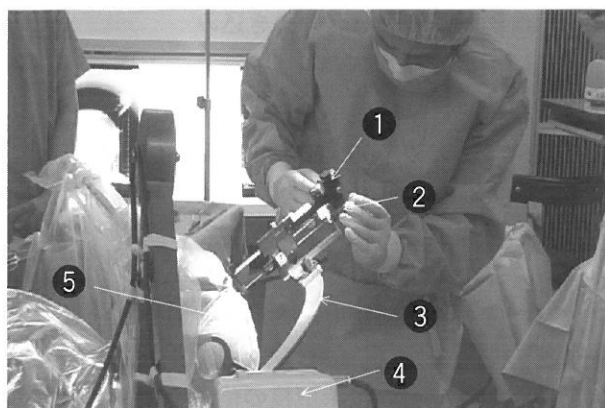


図6 手術の実際

局所麻酔下に頭蓋骨に小孔をもうけ微小電極を目標点の手前に設置する。マイクロドライブ (①)、微小電極ガイド針 (②)、レクセルフレーム (③)、X線撮影装置 (④)、患者頭部 (⑤) を示す。

ることを確認する (図7)。はっきりしない場合は目標点の変更,あるいは試験刺激で強剛改善の有無を評価して適正な設置場所を決定する。

6. DBS 電極設置

透視モニターをみながら DBS 用電極を目標位置

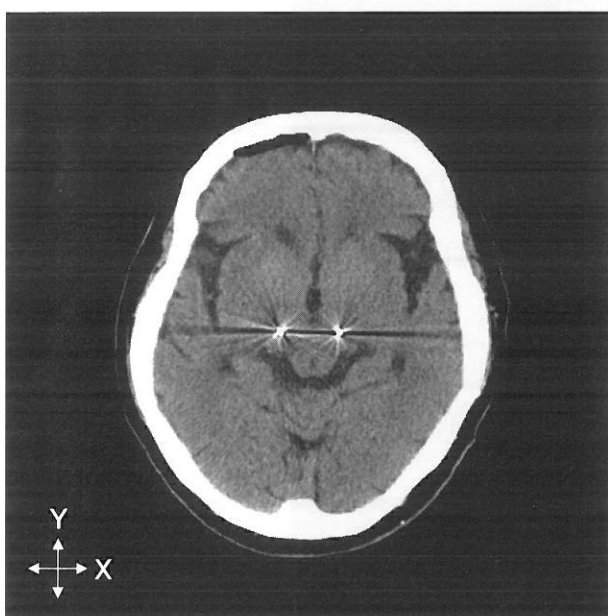


図8 手術直後の頭部 CT

脳内電極を両側に埋め込んだ後に頭部 CT を施行し出血などがおきていないことを確認する。頭蓋内電極は両側視床下核に設置され、頭蓋内への空気の流れも最小限に抑えられている。X は頭部左右軸, Y は頭部前後軸。

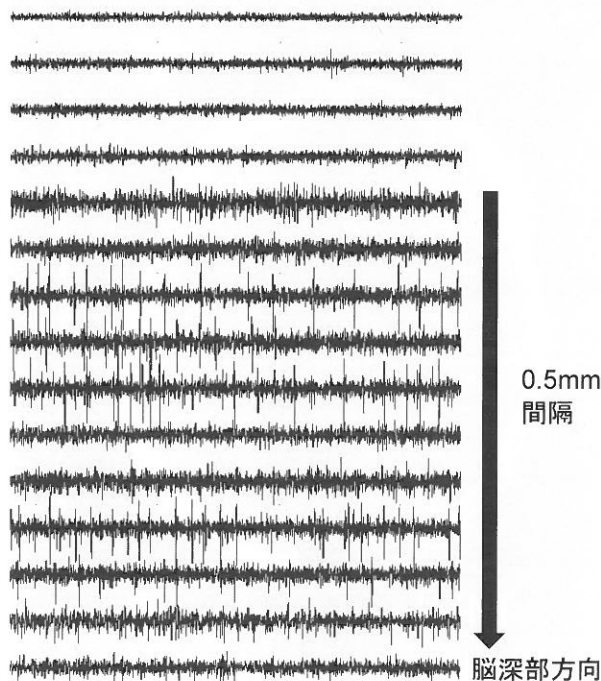


図7 微小電極記録による視床下核の電気生理学的同定

黒矢印の範囲は0.5mm 間隔の記録。矢印の始まりから神経活動が高振幅の放電としてとらえられ、約5mmの範囲は視床下核内と解釈された。

に設置しバーホールキャップをかぶせて動かないようにする。患者を観察しながら電極を試験刺激して有害事象が発生しないことを確かめて電極を皮下に埋没する。両側に刺激電極を埋め込んだ後、フレームをすべてはずして CT をとり電極位置,あるいは出血などが無いことを確認する (図8)。

7. 全身麻酔下でのパルス発生装置埋め込み

同日,あるいは後日,全身麻酔下に両側前胸部にパルス発生装置を埋め込む (図9), (装置のバッテリー寿命は刺激強度により異なるが約4-5年であり,その後入れ替えが必要である)。なお,われわれの施設では感染対策として,術中の抗生剤は4時間毎に点滴しゲンタシンとポリミキシンBでの創部洗浄を頻回に施行している。術中の血圧管理も脳出血予防の上で重要であり,とくに頭蓋内電極設置中に収縮期血圧が150mmHg 以上にならないよう適宜降圧剤を使用する。

頭蓋内空気が完全に吸収されてから CT 撮影を行い,術前 MRI と画像融合して電極位置を確認する (図10)。

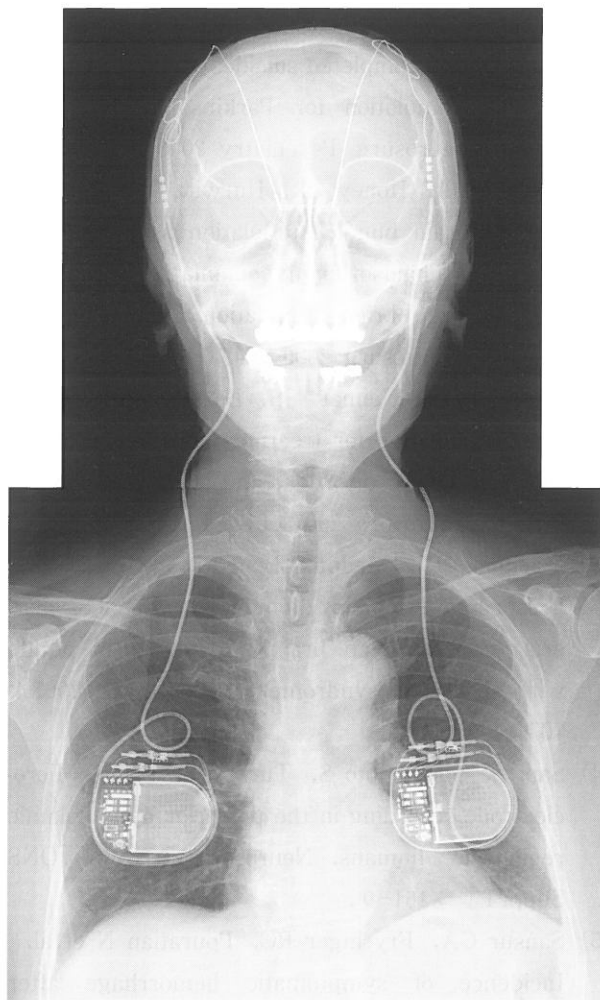


図9 頭部と胸部の単純X線写真

全身麻酔下に両側前胸部にパルス発生装置が埋め込まれている。

8. 術後の調整

約1週間後から刺激を開始する。刺激によりジスキネジアが強く出現することがしばしばあるため、パーキンソン病による薬剤は刺激開始時から漸減する。

ま と め

パーキンソン病に対して視床下核 DBS 装置埋め込み後4-5年間経過観察された報告があり、薬剤の減量効果や有意な臨床効果の持続が示されている⁷⁾。現在までのところ視床下核 DBS は全体的には精神症状にも改善効果の方が多いとされているが、なかには認知機能障害や精神症状が出現する場合、自殺企図などの報告もある¹⁰⁾。大脳基底核は高次脳機能の前頭前野系、情動の辺縁系とも連絡があることから¹¹⁾、認知機能、精神症状については今後も注

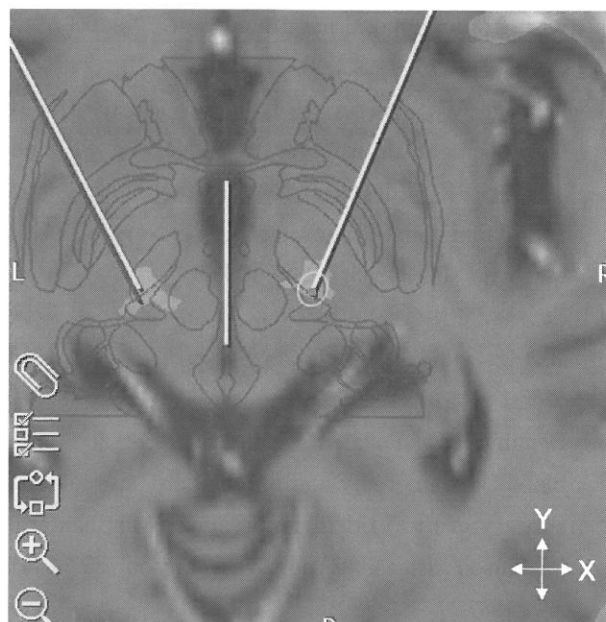


図10 画像融合法による電極位置の確認

DBS 電極埋め込み術後のCTと術前のMRI画像を融合すると電極の位置確認が行える。目標とした視床下核に電極が設置されている。Xは頭部左右軸、Yは頭部前後軸。

目していく必要がある。

DBSは大脳基底核疾患による不随意運動のみならず、難治性疼痛、さらに海外では強迫神経症¹²⁾やトゥレット症候群¹³⁾、群発頭痛¹⁴⁾などの治療にも用いられ適応範囲は次第に拡大してきている。しかしDBSは脳実質をあつかう手術である以上、脳出血¹⁵⁾や感染¹⁶⁾のリスクは決して無視できるものではない。術前に十分にリスクについて説明し、もし合併症がおこった場合にも患者側と医療側は共に協力して対応していける信頼関係の構築は医療全般に共通のものである。DBSはその治療対象が難治性の病態をかかえた患者である。適応と効果、副作用について未知な点もあること、術後も長期的な調整や経過観察が必要なことを理解してもらうのが大切である。

【文献】

- 1) 南部篤. 大脳基底核の神経回路から大脳基底核疾患の病態を理解する. In: 高橋良輔編. 神経変性疾患のサイエンス. 東京: 南山堂; 2007: p156-69.
- 2) Urasaki E, Tokimura T, Genmoto T et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis associated

- with frontotemporal arachnoid cyst. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999 ; 39 : 169-73.
- 3) Parrent AG. Overview of the surgical treatment of movement disorders. In: Gildenberg PL and Tasker RR (Editors). *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. New York : McGraw-Hill ; 1998 : p995-1003.
 - 4) 板倉徹, 田中賢, 西林宏起 ほか. 定位脳手術概要. In: 板倉徹編. *定位脳手術入門*. 東京: 医学書院 ; 2005 : p 1-9.
 - 5) Benabid AL, Pollak P, Louveau A et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50 : 344-6, 1987.
 - 6) Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK et al. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain* 2006 ; 129 : 1732-47.
 - 7) 日本定位・機能神経外科学会ガイドライン作成委員会・実行委員会. *定位・機能神経外科治療ガイドライン*. 東京: 協和企画 ; 2007.
 - 8) Fuentes R, Petersson P, Siesser WB et al. Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease. *Science* 2009 ; 323 : 1578-82.
 - 9) Andrade-Souza YM, Schwalb JM, Hamani C et al. Comparison of three methods of targeting the subthalamic nucleus for chronic stimulation in Parkinson's disease. *Neurosurg [ONS Suppl 2]* 2005 ; 56 : 60-8.
 - 10) Soulas T, Gurruchaga JM, Palfi S et al. Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 ; 21 : 952-4.
 - 11) Coenen VA, Honey CR, Hurwitz T et al. Medial forebrain bundle stimulation as pathophysiological mechanism for hypomania in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurosurg* 2009 ; 64 : 1106-15.
 - 12) Lipsman N, Neimat JS, Lozano AM. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target. *Neurosurg* 2007 ; 61 : 1-13.
 - 13) Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE et al. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg* 2007 ; 107 : 1004-14.
 - 14) Sani S, Shimamoto S, Turner RS et al. Micro-electrode recording in the posterior hypothalamic region in humans. *Neurosurg* 2009 ; 64 [ONS Suppl 1] : 161-9.
 - 15) Sansur CA, Frysinger RC, Pouratian N et al. Incidence of symptomatic hemorrhage after stereotactic electrode placement. *J Neurosurg* 2007 ; 107 : 998-1003.
 - 16) Gorgulho A, Juillard C, Uslan DZ et al. Infection following deep brain stimulator implantation performed in the conventional versus magnetic resonance imaging-equipped operating room. *J Neurosurg* 2009 ; 110 : 239-46.