

両側視床下核刺激後にジスキネジアの制御が困難となったパーキンソン病患者に対して淡蒼球刺激追加し症状の改善がみられた2症例

旭 雄士¹ / 池田 清延¹ / 山本 治郎¹ / 坪野 浩之² / 佐藤 秀次¹

¹ 金沢脳神経外科病院 脳神経外科

² 金沢脳神経外科病院 臨床工学室

抄 録：【はじめに】パーキンソン病 (PD) に対する視床下核刺激 (STN-DBS) は、内服減量によりジスキネジアの改善効果が得られるが、しばしば病状進行とともにジスキネジアの制御が困難となることがある。今回、STN-DBS 術後にジスキネジアが制御困難となった PD 患者に対して淡蒼球内節 (GPi) 刺激を追加し、症状の改善が得られた 2 症例を経験したので報告する。

【症例 1】53 歳、男性。PD との診断で 47 歳時に両側 STN-DBS が施行された。術後、症状の改善を認めていたが、徐々にジスキネジアの悪化がみられていた。内服・刺激調整を行うも、1 日に数回激しいジスキネジアが出現し、日常生活に支障をきたし、休職を余儀なくされていた。STN-DBS の 7 年後に両側 GPi-DBS を追加し、充電式の刺激装置に接続した。STN・GPi 同時刺激にてジスキネジアは消失し、復職が可能となった。

【症例 2】57 歳、男性。PARK2 遺伝子異常をもつ若年発症 PD 患者。49 歳時に両側 STN-DBS を施行し効果がみられていたが、ジスキネジアの制御が困難となり、車椅子生活を余儀なくされていた。術後 8 年で同様の手技で両側 GPi-DBS を追加し、ジスキネジアならびに PD 症状の改善を認め、歩行が可能となった。

【結語】GPi-DBS を追加することでジスキネジアの制御が可能となり、従来の DBS の限界を超えられる可能性が示された。

索引用語：パーキンソン病；ジスキネジア；淡蒼球内節；脳深部刺激療法

はじめに

パーキンソン病 (PD) に対する脳深部刺激療法 (DBS) は、有効性が証明された確立された治療法である⁶⁾。主な刺激部位として、視床下核 (STN) と淡蒼球内節 (GPi) がある。両者とも同等の運動症状の改善が得られ、ジスキネジアの改善効果も示されている^{7,12)}。ジスキネジアの改善に関しては、STN 刺激は内服減量により、GPi 刺激は直接の刺激効果に

よりジスキネジアを抑制するといわれている¹¹⁾。しかし、STN-DBS 後に内服減量でジスキネジアの改善がみられていても、症状進行に伴い内服が増量となり、ジスキネジアの制御が困難となる症例をしばしば経験する。このような症例では内服量を減量すると運動症状の悪化をきたし、増量するとジスキネジアが悪化するというジレンマに陥る。ジスキネジアは、特に若年発症の患者で多くみられ、ジスキネジアの悪化は日常生活・就労に対して長期にわたり重大な支障をきたす⁵⁾。今回、STN-DBS 術後にジス

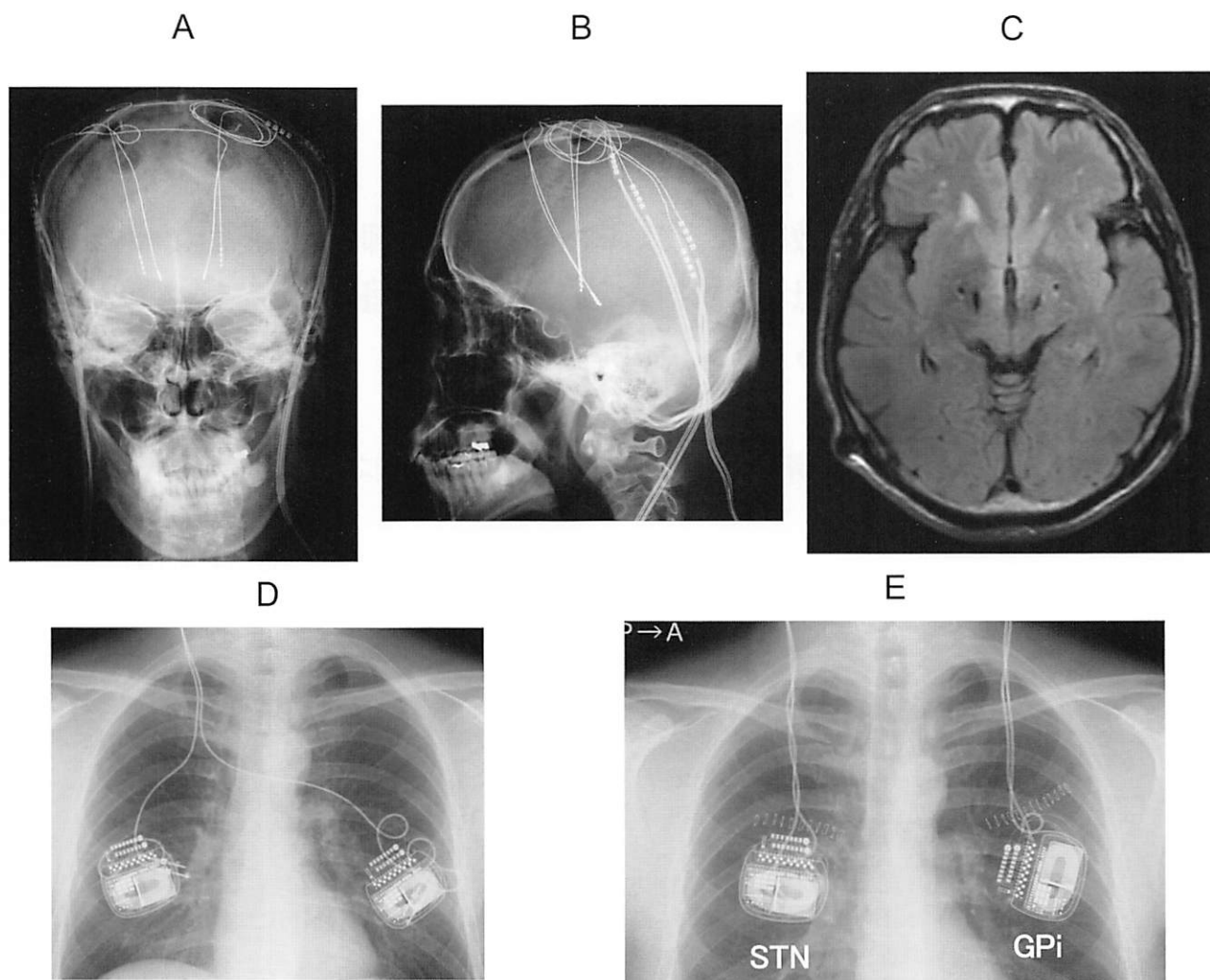


Fig.1 Radiological findings of case 1.

Head X-ray images (A; frontal view, B; lateral view) shows 4 leads inserted in the brain. The leads were inserted in the STN and GPi, respectively on MRI images (C). Chest X-ray images after STN-DBS (D) and after adding GPi-DBS (E). Right IPG is for STN and left IPG is for GPi stimulation.

キネジアの制御が困難となったPD患者に対し、GPi-DBSを追加して症状の改善が得られた2症例を経験したので報告する。

症 例

〔症例1〕

53歳，男性。41歳時に発症し，PDとの診断で加療されていた。症状進行に伴い，47歳時にSTN-DBSを施行された。リードはModel 3389[®]，埋め込み型刺激発生装置 (IPG) はSoretra[®] (Medtronic社) が使用された。術後，症状は著明に改善し復職が可能となった。その後，症状進行に伴い就労困難とな

り，50歳時にActiva SC[®]に交換し，マルチプログラミング機能を用いることで症状の改善がみられ，再び復職が可能となった。電池消耗が早く，52歳時に変換アダプタ (ポケットアダプタ，64001[®]) を介してActiva RC[®]に交換した。充電式にすることで刺激強度を上げることができるようになり，症状の改善を認めていた。しかし，症状進行に伴い徐々にジスキネジアが悪化していった。内服・刺激調整を繰り返し行うも1日に数回，七転八倒するような激しいジスキネジアが生じるようになり，日常生活に支障をきたし，休職を余儀なくされていた。STN-DBSは有効であり，刺激をオフにすると著明な症状の悪化を認めた。このため，54歳 (STN-DBS後7年) 時に，ジスキネジアのコントロール目的で両側GPi-

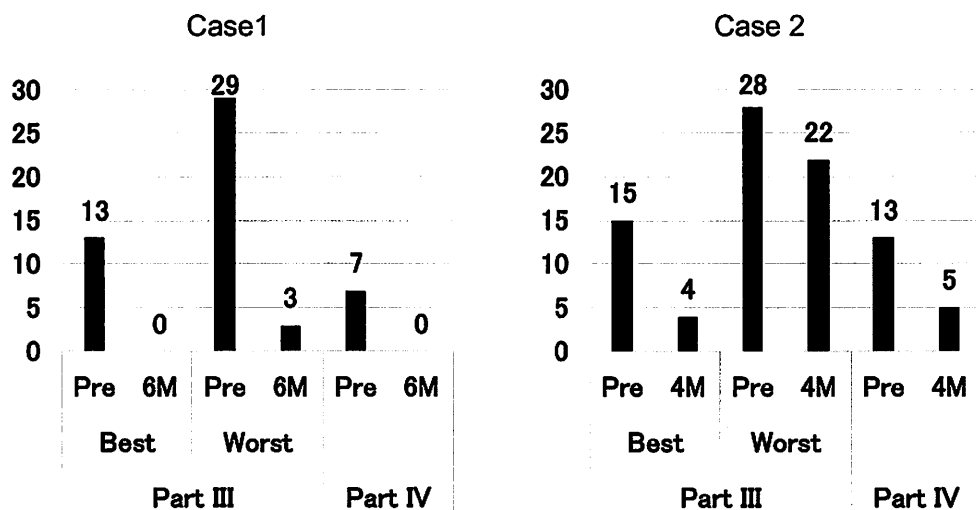


Fig.2 Changes of UPDRS scores (part III and IV).

All scores of two cases were decreased after 6 months (case 1) and 4 months (case 2), respectively.

DBSを追加することとした。この時点での抗パーキンソン病薬の服用は、レボドパ・カルビドパ 175 mg, セレギリン 5 mg, ロチゴチン 4.5 mg であった。

刺激システムがすでに留置されているため、3D-MRI 施行時にはインフォームドコンセントを得た上で実施したが、施行後に IPG の不具合ならびに人体への影響はみられなかった。術当日に 3D-CT を施行し、MRI データと fusion することで GPi の座標を決定した。Burr hole は既存のものとは別の部位に新たに設置し、両側 GPi にリードを留置した。エクステンションは、左耳介後部皮下を經由し左前胸部へ通し、既存の IPG (Activa RC®) へと接続した。次に、右頭部のコネクタに沿って皮膚切開し、コネクタの接続を外し、既存のエクステンションを抜去した。右胸部に新たなエクステンションを通し、リードならびに右胸部の IPG に接続し、閉創した (Fig.1)。

術後、両側 STN・GPi 同時刺激にてジスキネジアは消失した。刺激条件は、STN: 90 μ s, 125 Hz, 右 0+1-2+3- 6.0 V, 左 0+1-2+3- 5.7 V & 1-C+ 1.0 V, GPi: 60 μ s, 130 Hz, 右 0-C+ 7.4 mA, 左 0-C+ 7.3 mA となった。刺激により症状の著明な改善を認めた。Fig.2 に術後 6 ヶ月の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III・IV の変化を示す。ジスキネジア・オフの時間は消失し、縄跳びやスキップができるほどにまでの改善がみられ、復職が可能となった。充電時間は、両者合わせて 1 日 90 分ほど必要であった。内服量は、L-dopa 50 mg $\times$ 3 回から

100 mg $\times$ 3 回に増量となり、ロチゴチンは接触性皮膚炎のため中止となった。

〔症例 2〕

57 歳、男性。15 歳時に左手の振戦で発症し、PARK2 遺伝子異常を伴う若年性 PD と診断されていた。症状進行に伴い、49 歳時に両側 STN-DBS が施行された (リード Model 3389®, IPG Soretra® 使用)。術後、著明な症状改善効果がみられ歩行可能となっていたが、症状の進行とともにジスキネジアのコントロールが不良となり、車椅子生活を余儀なくされていた。刺激をオフにすると著明な症状悪化を認め、STN-DBS の効果は持続していた。このため、57 歳 (STN-DBS 8 年後) 時にジスキネジア改善目的で両側 GPi-DBS を追加することとした。この時点での抗パーキンソン病薬は、レボドパ・カルビドパ 100 mg, アマンタジン 300 mg, プラミベキソール 3 mg, トリヘキシフェニジル 2 mg であった。

手術は症例 1 と同様の方法で行い、両側胸部に IPG (Activa RC®) を留置した (Fig.3)。術後、ジスキネジアならびに PD 症状の改善を認め、歩行が可能となった (UPDRS の変化: Fig.2)。刺激条件は、STN: 60 μ s, 125 Hz, 右 0-1+ 1.8 mA, 左 1-2+ 2.8 mA & 3-C+ 1.3 mA, GPi: 60 μ s, 125 Hz, 右 0-3+ 2.4 mA, 左 0-1+ 4.2 mA & 2-3+ 2.5 mA となった。充電時間は約 50 分/日を要した。内服量の変化はみられなかった。

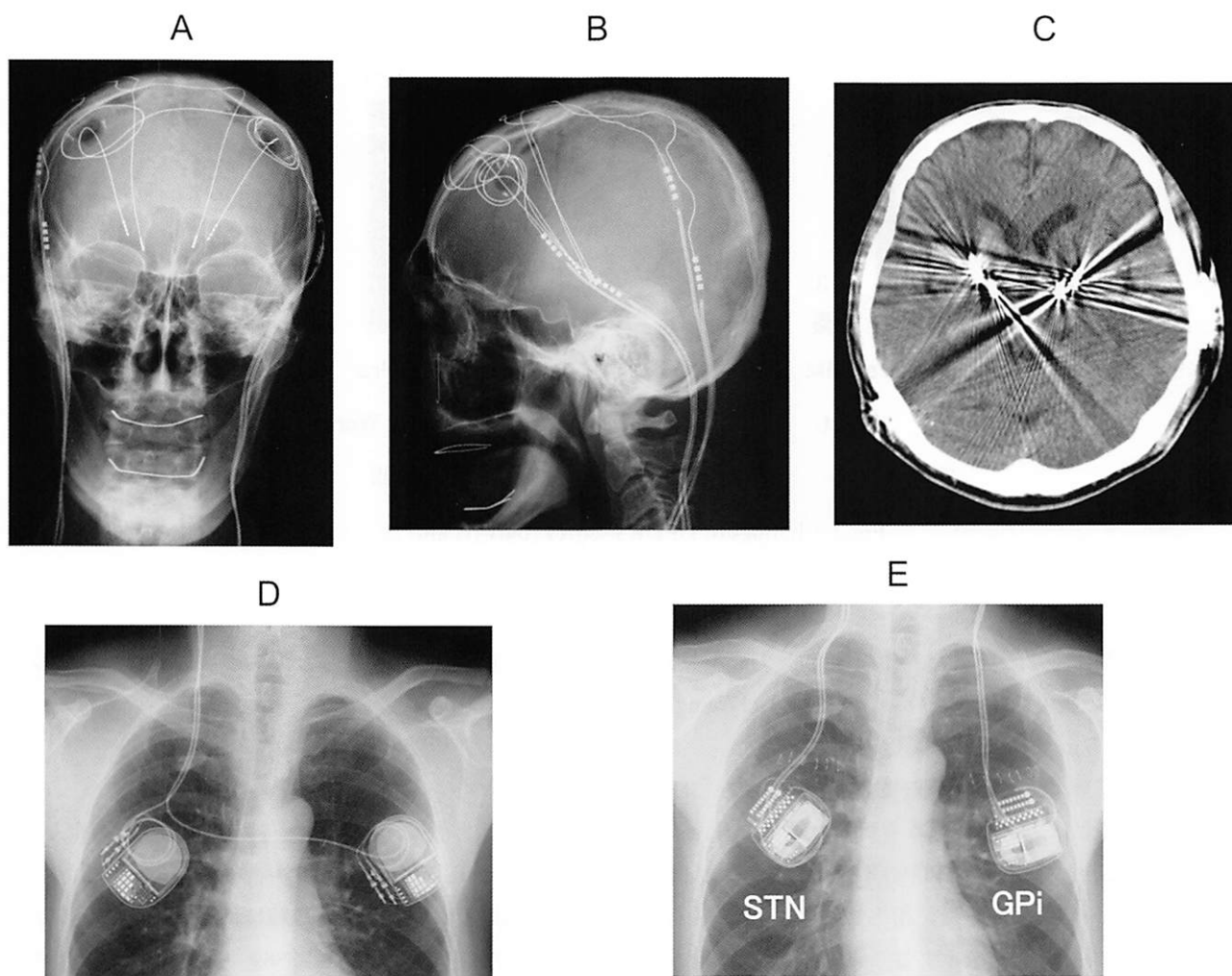


Fig.3 Radiological findings of case 2.

Head X-ray images (A; frontal view, B; lateral view) shows 4 leads inserted in the brain. The leads were inserted in the STN and GPi, respectively on CT images (C). Chest X-ray images after STN-DBS (D) and after adding GPi-DBS (E). Right IPG was for STN and left IPG was for GPi stimulation.

考 察

若年者PDの場合、内服量を減量できることからSTNが刺激部位として選択されることが多い。本症例は、STN-DBSが施行され効果を認めていたが、病状進行とともにジスキネジアのコントロールが困難となった。今回、このような症例に対しGPi-DBSを追加し、著明なジスキネジアならびに歩行などのパーキンソン症状の改善を認めた。GPi-DBSは直接ジスキネジアを抑制する効果があるため、ジスキネジアのコントロールが良好となったものと思われる。さらに、ジスキネジアのみならず、相加効果により運動症状の改善もみられた。さらに症例1では、今

までジスキネジアのために増量できなかったL-dopaを術後に増量することができた。これも症状の改善に寄与したものと思われる。STN上方には淡蒼球や視床への投射線維が存在し、同部位を刺激することでジスキネジアを直接抑制することが可能と報告されている^{2,4)}。しかし、今回は電極間の短いリード(Model 3389[®])を使用していたため、STNの上方を十分に刺激はできなかった。このため刺激や内服の調整を繰り返したが、ジスキネジアのコントロールは困難であった。症例1のように新たな機器に交換し、interleaving stimulationなどを行うことでDBSの効果を高めることが可能な場合もあるが¹³⁾、やはり単独部位(STN)のDBSには限界がある。

STN, GPiの両者同時刺激に関しては、いくつか

の研究が報告されている。Peppe らは、進行期 PD 患者 14 名に対し STN・GPI の両者にリードを留置し、刺激を行った¹⁰⁾。STN の方がやや効果が高かったが、GPI の方がジスキネジアの改善効果は高かった。STN・GPI 同時刺激の相乗効果は少なく、first choice として勧められないが、ジスキネジア等の異常な不随意運動の制御が困難な症例で GPI-DBS を追加することの有用性を示唆している。また、Mazzone らは、PD 患者 13 名に両側 STN・GPI に挿入し、単独刺激ならびに両者同時刺激で症状を評価した⁹⁾。その結果、両者同時刺激の相加効果は小さいながらあり、大部分の患者が両者刺激を選択したとしている。STN-DBS 後に GPI 刺激を追加し、症状改善が得られた症例報告が散見されている^{1,3,8)}。Allert らは、STN-DBS で症状の制御が不能となった PD 患者に対して、STN-DBS 8 年後 (58 歳時) に GPI-DBS を追加し、ジスキネジアと無動の改善を認めた 1 例を報告している¹⁾。Matias らは、両側 STN-DBS 後に四肢体幹のジストニアと衝動制御障害の制御が不良となった PD 患者 1 名に対して、術後 12 年 (53 歳時) に両側 GPI-DBS を追加し、症状の著明な改善を認めた⁸⁾。また、STN-DBS 後に難治性ジスキネジアをきたした患者 2 名 (70 歳女性; PD または本態性振戦, 26 歳男性; 若年発症のパーキンソン症候群) に対して両側 GPI を追加したところ、ジスキネジアが改善し、QOL の改善がみられた症例も報告されている³⁾。これらは、本症例を含め若年例の報告が多く、いずれもジスキネジアまたはジスキネジアといった運動合併症のコントロール目的で GPI-DBS の追加がされている。このように、STN 単独の刺激で限界がみられた患者、特にジスキネジアの制御が困難となった症例では、GPI-DBS を追加することで相加効果を生み出し、DBS の限界を引き上げられることが示唆される。

今回は、新たに burr hole を作製してリードを挿入し、2 つの Aactiva RC[®] に 2 本のエクステンションをそれぞれ接続した。この際、既存のリードに接続されているコネクタを外し、既存のエクステンションを破棄して新たにエクステンションを通しなおした。今回、手術をするにあたり、以下の方法を選択肢として検討した。① 既存のエクステンションを残し、新たなエクステンションを前胸部で交差させて

通す。この方法であれば、既存のエクステンションをそのまま使用できる。しかし、リードとエクステンションが頭部と胸部で大きなループを形成することで磁場の影響を受けやすくなるため、そのような設置を避けるよう IPG の添付文書に重要な使用上の注意として記載されている。② すべての刺激システムを抜去した後に MRI を撮像して座標を決定し、4 カ所同時に埋め込み手術する。この方法は、刺激装置を埋め込んだまま MRI 撮像することでの刺激装置・人体へ影響のリスクがなくなるが、抜去術を含め最低 2 回の手術が必要であり、抜去後から再手術までの患者の状態悪化が予想された。また、4 本のリードを挿入することから手術が長時間となり、感染のリスクも高くなる。③ 非充電式の IPG を 4 個留置する。創部が増えることから感染のリスクが高くなり、術後のメンテナンスも煩雑になると思われる。④ STN 刺激を GPI 刺激に入れ替える。患者は比較的若年であり、GPI 単独刺激では近い将来に刺激の限界がくることが予想された。以上より、われわれは今回の術式を選択した。今回の方法のメリットは、リード挿入が GPI のみであり、患者負担が比較的少ない。デメリットとしては、既存のリード破損・感染のリスクがあった。また、今回、両側とも充電式の IPG を用いたが、1 つの IPG でそれぞれ 2 カ所を刺激するため、電池消耗が早く充電時間が長くなった。症例 2 では充電へのストレスを訴えていた。近年、他社より比較的充電効率のよい IPG も発売されており、そちらを選択するという方法も考慮される。

結 語

両側 STN-DBS 後に両側 GPI-DBS を追加し、ジスキネジアの制御ならびに症状の改善が得られた PD 患者の 2 症例を経験した。GPI-DBS の追加は、リード損傷や感染のリスクもあるが、ジスキネジアの制御が困難な場合の次の一手として、特に余命の長い若年患者では有用な方法と思われる。本症例のように STN-DBS で限界がみられた患者に対して GPI-DBS を加えることで、従来の DBS の限界を引き上げる可能性が示された。

筆者は日本脳神経外科学会へのCOI自己登録を完了しています。本論文の発表に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Allert N *et al* : Failure of long-term subthalamic nucleus stimulation corrected by additional pallidal stimulation in a patient with Parkinson's disease. *J Neurol* 259: 1244-1246, 2012.
- 2) Alterman RL *et al* : Immediate and sustained relief of levodopa-induced dyskinesias after dorsal relocation of a deep brain stimulation lead. Case report. *Neurosurg Focus* 17: E6, 2004.
- 3) Cook RJ *et al* : Globus pallidus internus deep brain stimulation as rescue therapy for refractory dyskinesias following effective subthalamic nucleus stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 93: 25-29, 2015.
- 4) Katayama Y *et al* : Direct effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced peak-dose dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 84: 176-179, 2006.
- 5) Kostic V *et al* : Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 41: 202-205, 1991.
- 6) Krack P *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.
- 7) Liu Y *et al* : Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 121: 709-718, 2014.
- 8) Matias CM *et al* : "Rescue" of bilateral subthalamic stimulation by bilateral pallidal stimulation: case report. *J Neurosurg* 124: 417-421, 2016.
- 9) Mazzone P *et al* : Bilateral implantation in globus pallidus internus and in subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neuromodulation* 8: 1-6, 2005.
- 10) Peppe A *et al* : Stimulation of the subthalamic nucleus compared with the globus pallidus internus in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg* 101: 195-200, 2004.
- 11) Weaver F *et al* : Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg* 103: 956-967, 2005.
- 12) Williams NR *et al* : STN vs. GPi Deep Brain Stimulation: Translating the Rematch into Clinical Practice. *Mov Disord Clin Pract (Hoboken)* 1: 24-35, 2014.
- 13) Wojtecki L *et al* : Interleaving programming of subthalamic deep brain stimulation to reduce side effects with good motor outcome in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 17: 293-294, 2011.

■ 旭 雄士

金沢脳神経外科病院 脳神経外科

〒921-8841 石川県野々市市郷町 262-2

TEL: 076-246-5600 / FAX: 076-246-3914

〔受付：2016年9月21日〕

Improvement of intractable dyskinesia after additional bilateral pallidal stimulation with bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease : 2 case reports

Takashi Asahi¹
Kiyonobu Ikeda¹
Jiro Yamamoto¹
Hiroyuki Tsubono²
Shuji Sato¹

¹ Department of Neurosurgery,
Kanazawa Neurosurgical Hospital

² Department of Clinical Engineering,
Kanazawa Neurosurgical Hospital

Keywords: Parkinson's disease
Dyskinesia
Globus pallidus internus
Deep brain stimulation

Functional Neurosurgery 55: 27-32, 2016

Abstract: Subthalamic deep brain stimulation (STN-DBS) improves dyskinesia of Parkinson's disease (PD) because of the reduction of medications. However, sometimes uncontrollable dyskinesia occurs over a time course. We experienced 2 PD cases improved their intractable dyskinesia after additional bilateral pallidal stimulation (GPi-DBS) onto STN-DBS. Case 1 is 53-year-male PD patient. He had bilateral STN-DBS at the age of 47. His symptoms dramatically improved after initial DBS, however, the symptoms gradually deteriorated, and uncontrollable intractable dyskinesia appeared. Additional GPi-DBS was performed 7 years after initial STN-DBS. Implantable pulse generators were exchanged from Activa SC™ to Activa RC™. The dyskinesia completely disappeared with simultaneous STN and GPi stimulation, and he could return to work. Case 2 is 57-year-old patient with PD. He had bilateral STN-DBS at the age of 49. The DBS had initially improved the symptoms, however, the symptoms gradually aggravated and he was confined to a wheelchair due to uncontrollable dyskinesia. Additional bilateral GPi-DBS was installed after 8 years from initial DBS with the same procedure as case 1. PD symptoms including dyskinesia improved and he could walk again. Additional GPi-DBS could suppress uncontrollable dyskinesia and improve PD symptoms. This procedure should transcend the limitations of a single target DBS.