

パーキンソン病に合併した側弯に対する  
視床下核刺激療法の影響

日本大学大学院医学研究科博士課程  
外科系脳神経外科学専攻

大塚 朋之

修了年 2015 年

指導教員 片山 容一

パーキンソン病に合併した側弯に対する  
視床下核刺激療法の影響

日本大学大学院医学研究科博士課程  
外科系脳神経外科学専攻

大塚 朋之

修了年 2015 年

指導教員 片山 容一

## 目次

1.	概要	1
2.	諸言	7
	a. パーキンソン病の概要	7
	b. パーキンソン病に対する薬物療法	8
	c. パーキンソン病に対する手術療法	9
	1. 手術療法の歴史	9
	2. 視床下核刺激	12
	d. 研究目的	14
3.	対象と方法	14
	a. 対象	14
	b. 手術方法	16
	c. 姿勢の評価	17
	d. 側弯とパーキンソン症候の左右差との関係の評価	19
	e. 統計学的解析	19
4.	結果	20
	a. 脊柱側弯	20
	b. 側弯に与える因子の評価	21
	c. 胸椎後弯	22
	d. 腰椎前弯	22
	e. 安楽立位における脊柱（胸腰椎）前傾角度	22
	f. UPDRS 項目 28（姿勢）の変化	23
5.	考察	23
6.	まとめ	26

7.	謝辭	26
8.	図	28
9.	表	38
10.	引用文献	47
11.	研究業績	52

## 1. 概要

**【緒言】** 姿勢異常は、振戦、筋強剛、無動、姿勢反射障害の4徴とともにパーキンソン病（Parkinson disease: PD）にみられる特徴的な症候であり、PDの重症度が進行にともない発生頻度や日常生活動作に与える影響が大きくなることから、本邦における「パーキンソン病治療ガイドライン」の臨床的・クエスチョンにも取り上げられている。PDの姿勢異常には前傾・前屈姿勢のほか、腰曲り（camptocormia）、側弯症（scoliosis）・斜め兆候（Pisa syndrome）、首下がり（drop head syndrome）が特徴的な症状である。この原因として疾患の進行や薬剤による副作用が原因である可能性があることから、日本神経学会による「パーキンソン病治療ガイドライン」では基本的な抗PD薬の再調整や可動域訓練が推奨されている。しかしながら側弯症（scoliosis）をはじめとする姿勢異常の多くはその原因が明確となっておらず、したがって確立した治療がないのが現状である。

視床下核（Subthalamic nucleus: STN）に対する脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation: DBS）は、今日では進行期のPDの著しい運動合併症を長期に改善する治療として広く普及している。姿勢異常に対する機能外科手術の効果に関しては、STN DBSでPD患者の姿勢が改善した症例報告がなされているが、高いエビデンスによる有効性は現在のところ報告されていない。そこで本研究ではSTN DBS前後でPD患者の姿勢異常がいかに変化するかを、前向きに調査した。

**【対象と方法】** 当施設でSTN DBSを受けた連続するPD患者53例のうち、本研究に参加の同意を得られた51名を前向きに調査した。なお、本研究は臨床研究課題『進行期パーキンソン病患者の腰・背部痛に対するDBSの効果に関する前向き調査』の副次調査項目として臨床研究委員会の承認を受けている

(2009年8月5日)。本研究に参加の同意を得られた51例のうち48例で12ヶ月のフォローアップによる評価が行われた。12ヶ月のフォローアップによる評価が可能であった48例(男性23例、女性25例)の平均年齢は $64.3 \pm 6.6$ 歳、罹病期間は $13.1 \pm 4.8$ 年で、best-on時におけるHoehn-Yahr重症度分類の平均は $2.5 \pm 0.8$ であった。個々の患者において最適な術前および術後の薬物治療を継続した状態での運動症状が最も軽快している時間帯(best-on時)及び運動症状が最も悪化している時間帯(worst-off時)において、日常生活動作(activity of daily living: ADL)、運動機能を評価した。ADLの評価はUnified Parkinson Disease Rating Scale(UPDRS) part IIを用い、運動症状の評価はUPDRS part IIIを用いた。

姿勢の評価は、DBS前後(術前、術後6、12ヶ月)における全脊椎単純撮影(正面および側面像)をもとに、脊柱側弯・胸椎後弯・腰椎前弯の角度を測定し、角度変化を検討した。脊柱側弯、胸椎後弯、腰椎前弯の角度測定方法にはCobb法を用いた。本研究の対象患者における側弯に関しては、脊柱の彎曲が複数あるものは最も彎曲(Cobb角)が大きい部位を測定した。胸椎後弯および腰椎前弯に関しても、Cobb法に準じて算出した。安楽立位における脊柱(胸腰椎)前傾角度については、全脊椎側面単純写真上で、第1胸椎上端前縁と第5腰椎下端前縁を結んだ線と単純写真上の鉛直方向のグリッド線とのなす角を前傾角度とした。本研究での姿勢の評価(全脊椎単純撮影)は、手術前後で同一の薬物条件下で姿勢の評価を行う必要があるため薬物の効果が最大時(best-on時)に安楽立位の条件で行った。また、測定に当たり、全脊椎単純写真をデジタルデータ化しコンピュータに取り込み、photoshop CS2(Adobe Systems Co., Ltd.; Tokyo, Japan)上で分度器(protractor)を用いて高精度で測定した。測定は2人の検者で行い、信頼性の高いデータを採用した。

側弯と PD 症候の左右差との関係の評価に関しては、術前の側弯の左右差と PD 症候の左右差との関係を検討するため、UPDRS part III (項目 22: 筋強剛、23~26: 上下肢の無動/寡動、頸部を除く) の左右のスコアを比較して高値 (より重症) 側と側弯側との相関を検討した。

統計ソフトは IBM SPSS Statistics<sup>®</sup> version 21.0 (IBM; New York US) を用いた。

3 群間の比較にあたり、Kolmogorov – Smirnov test、Shapiro – Wilk test で正規性の検定を行い、正規性がみられた場合には One – factor repeated measures ANOVA を用い、有意差がみられた場合には、その後の検定として Paired – t test を行った。正規性がみられなかった場合には Friedman test を行い、有意差がみられた場合には、その後の検定として Wilcoxon signed – rank test を行った。それぞれ、P 値 0.05 未満を有意とした。2 群間の比較でも、同様に Kolmogorov – Smirnov test、Shapiro – Wilk test で正規性の検定を行い、正規性がみられた場合には Paired – t test を行い、正規性がみられない場合には Wilcoxon signed – rank test を行った。

2 群間の相関については Pearson の相関係数を算出し、相関係数 0.4 以上を相関ありとした。また、Cobb 角、胸椎後弯角度、腰椎前弯角度、脊柱 (胸腰椎) 前傾角度の平均値は、平均値  $\pm$  SD で記載した。

**【結果】** 術前評価では、48 例中 30 例 (62.5%) で、Cobb 角  $10^{\circ}$  以上の側弯を認めた。Cobb 角  $10^{\circ}$  以上の側弯を認めた症例は、STN DBS の術後 6 ヶ月では 25 例 (52.1%)、術後 12 ヶ月では 23 例 (47.9%) に減少していた。Cobb 角が減少した症例は、術後 6 ヶ月で 28 例 (58.3%)、術後 12 ヶ月で 33 例 (68.9%) であった。

Cobb 角の平均値は術前が  $14.2 \pm 12.1^{\circ}$  であったのに対し、術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月でそれぞれ  $12.6 \pm 12.6^{\circ}$ 、 $11.4 \pm 11.1^{\circ}$  であり、3 群間の比較で有意差が

みられたが ( $P < 0.05$ )、術後 6 ヶ月と術後 12 ヶ月の比較では有意な差は認めなかった ( $P = 0.3940$ )。Cobb 角が改善した症例に限ると、角度の減少の平均値は、術後 6 ヶ月で  $4.5 \pm 3.2^\circ$ 、術後 12 ヶ月で  $4.9 \pm 4.5^\circ$  となり、長期的な改善を認めた。Cobb 角の減少の最大値は、術後 6 ヶ月で  $12.7^\circ$ 、術後 12 ヶ月で  $22.6^\circ$  であった。

症例数を比較すると、Cobb 角  $10^\circ$  未満の症例は、術前 18 例に対し、術後 6 ヶ月では 23 例、術後 12 ヶ月では 25 例と増加しており、 $10^\circ$  以上の症例は術前 30 例 (62.5%) であったのに対し、術後 6 ヶ月では 25 例 (52.1%)、術後 12 ヶ月では 23 例 (47.9%) と減少していた。側弯における Cobb 角  $10^\circ$  以上で症候性のものは一般的に脊柱側弯症とされることから、本研究では生理的上限を  $10^\circ$  未満として、 $10^\circ$  以上の症例を抽出して以下の検討を行った。術前に Cobb 角  $10^\circ$  以上であった群 (30 例) における Cobb 角の平均値は、術前  $19.4 \pm 12.6^\circ$  に対し、術後 6 ヶ月では  $16.7 \pm 13.9^\circ$ 、術後 12 ヶ月では  $15.2 \pm 12.3^\circ$  であり、3 群間の比較では有意差がみられたが ( $P < 0.05$ ) その後の検定では術後 6 ヶ月と術後 12 ヶ月の比較では有意な改善はみられなかった ( $P = 0.2844$ )。Cobb 角の改善度の平均値は術後 6 ヶ月で  $2.6 \pm 4.5^\circ$ 、術後 12 ヶ月で  $4.1 \pm 5.3^\circ$  であった。

術前の UPDRS part III の項目 22~26 (頸部を除く) のスコアに左右差を認めた 31 例において、術前の UPDRS part III (項目 22~26、頸部を除く) スコアが高値 (より重症) な側と側弯側との相関分析をおこなった。その結果、症状の強い側と側弯側とに有意な相関はみられなかった。(相関係数: 0.08)。

薬効の best - on の状態で撮像した全脊椎単純撮影を基にした胸椎後弯および腰椎前弯の評価では、術前に比較して術後 6、12 ヶ月では有意な変化は認めず、また安楽立位における脊柱 (胸腰椎) 前傾角度についても有意差はみられなかった。



**【考察】** PD 患者には側弯が合併することが多く、その発生率は 33～95% と報告されている。PD 患者の側弯は、その発生経過から亜慢性型と慢性型の 2 つに分類することができる。亜慢性型の側弯は数ヶ月の間に急速に悪化する経過をたどり、ドパミン受容体作動薬や種々の神経治療薬の使用が誘引となっていることが指摘されている。これらの薬剤が側弯を誘発するメカニズムは明らかとはなっていないが、薬剤誘発性のジストニアがその原因の一つである可能性が指摘されている。慢性型の側弯は、PD 症候の左右差が原因であるという報告もある。しかしながら側弯方向（凹面の向き）は PD 症候の優位側と関連はないとの報告もある。姿勢異常の原因となる筋骨格系のもう一つの要因として、傍脊柱筋のミオパチーが報告されているがその発生機序は明らかとなっていない。これらの筋骨格系の要因以外にも、PD では身体の postural scheme に異常があることが報告されており、垂直・水平位の補正には視覚情報を要することが報告されている。

本研究における運動症状と側弯の左右差に関する分析では、PD 症状の初発した側（運動症状の強い側）と対側に側弯の凹側が多い傾向にあった（対側 19 例、同側 12 例）。しかしながら、統計学的な検討では有意差は検出されなかった（相関係数は 0.08）。この理由として、当該研究の対象患者が長期に様々な薬物を服用した既往がある進行期（平均（SD）罹病期間 13.1（4.8）年）の PD であり、PD 患者における症候の左右差だけでなく、先述した薬物の副作用などの要因に基づく側弯を包含していること、また、薬物治療ないしは疾患の進行による症候の左右差の消失などが考えられる。

姿勢異常に対する有用な治療法は未だ確立されていないのが現状である。日本神経学会による「パーキンソン病治療ガイドライン」では、姿勢異常の原因となるドパミン受容体作動薬や様々な神経治療薬の調整・変更が推奨されてい

るが、その有効性に関する高いエビデンスは無い。姿勢異常に対する機能外科手術の有効性も報告されているが、その多くは両側の STN DBS 後の体軸の前方方向への腰曲り (camptocormia) に対する症例報告ないしはケースシリーズであり、側弯および Pisa 症候群などの体軸の側方方向の姿勢異常に対する DBS の効果に関する報告は渉猟しえた限り Umemura らによる 10 例の後ろ向き研究 (術後 1 ヶ月で 5 例、術後 12 ヶ月では 7 例 (70.0%) で Pisa 症候群が改善) の報告しかない。

本研究結果より、側弯の重症度の指標である Cobb 角は、術前に比べて術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月で有意な改善がみられ、STN DBS は PD 患者の体幹の側姿勢異常 (側弯) の改善効果があることが明確に示された。STN DBS により側弯が改善するメカニズムは明らかとなっていないが、その臨床効果から四肢と同様に筋強剛の改善等を介して体軸の傍脊柱筋の筋緊張の左右差を持続的に是正することにより、術前の best-on を上回る体軸の側方方向の姿勢異常の改善をもたらすと考えられる。

**【まとめ】** 本研究結果より、STN DBS は PD 患者の体幹の側方姿勢異常 (側弯) の改善効果があることが明確に示された。

## 2. 諸言

### a. パーキンソン病の概要

1817年に英国の James Parkinson が、振戦を主症状とし、それに加えて動作緩慢、歩行障害（小走り）、前傾姿勢、姿勢保持障害、小字症の症状を有する 6 例の患者を *shaking palsy*（振戦麻痺）の名称で著書にまとめ最初に報告した<sup>1</sup>。後に、フランスの神経学者 Jean Martin Charcot が、本疾患をパーキンソン病（Parkinson disease: PD）と呼ぶことを提唱するとともに、Parkinson の著書には記載のなかった筋強剛（筋固縮）を本疾患に特徴的なもう一つの症状として報告した。

病理学的研究により、黒質緻密部のメラニン含有細胞の選択的な変性・脱落と Lewy 小体の出現を特徴とし、加えて青斑核や迷走神経背側核などのメラニン含有細胞にも同様な変化を生じることが示された。1979年に合成麻薬精製過程で副次的に生じた 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) の摂取によりパーキンソニズムを発症した事例を契機に、パーキンソニズムの生理学および生化学的な研究が促進された。近年では、PDの原因となる特定遺伝子の変異が多数報告されている。

本邦における有病率は、公益財団法人難病医学研究財団難病情報センターによると人口 10 万人あたり 100～150 人と推定されている（欧米では 150 人～200 人）。わが国でも人口構成の高齢化に伴い有病率は高くなる傾向にある。発症年齢は 50 歳代の後半から 60 歳代が最も多いが、発症率は高齢になるほど増加する。40 歳以下で発症するものは若年性 PD と呼ばれ、この中には遺伝子異常が明らかとなっている症例も含まれる。

PD の病因として、遺伝因子、環境因子、加齢、外因性神経毒素、ミトコンドリア代謝異常など様々な可能性が示唆されているが、単一因子では発症の説明

が困難であり現在では多因子説が有力である。PD で障害される中脳黒質のドパミン細胞内には、Lewy 小体と呼ばれる細胞内封入体が出現する。この Lewy 小体の主な構成要素である  $\alpha$ -シヌクレインは、140 のアミノ酸からなるタンパク質で細胞内の物質輸送に関係している。 $\alpha$ -シヌクレインの構造の変化により細胞膜が障害されることで、ミトコンドリアや小胞体の機能障害や、細胞内の不要な物質の分解が阻害されるなどの仮説が考えられている。また、それらの過程の一部のタンパク質は、家族性パーキンソニズムで同定されている遺伝子異常や、環境因子が関与していることも明らかとなっている<sup>2-5</sup>。

Braak らにより、高齢者の中枢神経系における Lewy 小体の分布が詳細に検討されている。Lewy 小体の出現は、はじめに迷走神経背側核や嗅球に出現し、その後下部脳幹から中脳黒質へと進展し、さらに前脳基底部 (basal forebrain)、側頭葉の中間皮質、大脳の新皮質へと次第に拡大してゆく<sup>6</sup>。これらの進展経過は、PD の様々な臨床症状の出現経過とよく合致することが知られている。

#### **b. パーキンソン病に対する薬物療法**

現在、PD に対して様々な種類の治療薬が使用されている。その中から個々の患者の症候に対して適した薬物を選択し、組み合わせて投薬が行われているが、多くの薬剤が開発された今日でも最も有効な抗 PD 薬は L-ドパ製剤であるため、この L-ドパ製剤を中心とした薬物を組み合わせた投薬加療が行われている。しかしながら、L-ドパ製剤の長期服薬により wearing-off 現象に代表される運動症状の日内変動やドパ誘発性の不随意運動 (ジスキネジア) などの運動合併症が発生するため、それらを可及的に回避・軽減する薬物使用が提唱されている<sup>7</sup>。日本神経学会による「パーキンソン病治療ガイドライン」では発症から早期と進行期を分けた薬物治療が推奨されている。発症から早期の薬物治

療の基本は、L-ドパ製剤とドパミン受容体作動薬からなる。早期の患者ではどちらの薬剤も有効であるが、L-ドパ製剤による運動合併症が特に発生しやすい比較的若年者では、ドパミン受容体作動薬から治療を開始することが薦められている。一方、70歳以上の高齢者や認知症を合併している患者では、L-ドパ製剤から治療を開始しても良いことになっている。高齢者においては若年者に比較して運動合併症の発現が少ないこと、また高齢者においてはドパミン受容体作動薬で幻覚・妄想が誘発されやすいことなどがその理由である。一方で、進行期の薬物治療においては、L-ドパ製剤の効果時間の短縮による wearing-off 現象の出現に際しては、L-ドパ製剤の投与回数を増やす、MAO-B 阻害薬の(セレギリン)を追加、COMT 阻害薬の追加を行うことが薦められている。既にジスキネジアを併発していたり、L-ドパ製剤の投与回数を増やすことでジスキネジアが出現する場合には、L-ドパ製剤の1回量を減らして投与回数を増やすことや、抗ジスキネジア効果を期待してアマンタジンの追加投与を試みる事が推奨されている。

## c. パーキンソン病に対する手術療法

### c.1. 手術療法の歴史

PD に対する外科的治療は、定位脳手術装置が開発される以前より試みられていた。1932年に、Bucy らは一次運動野皮質の除去が振戦麻痺患者の振戦を改善(随意運動も障害)することを報告した<sup>8</sup>。同年には、Putnum により、頸髄後外側の cordotomy による固有知覚の入力の遮断が、振戦と筋強剛の改善に有効であったことが報告されている<sup>9</sup>。その後、運動障害・不随意運動に対する先駆的な外科的治療の多くのを手掛けた Meyers により経脳室的に尾状核頭部の摘出や ansotomy が試みられている<sup>10</sup>。いずれの治療も症状の改善に対しては有

効であったが、その一方で容認できない重篤な合併症のリスクを伴っていた。しかしながらこれらの功績は、その後に低侵襲である定位脳手術の開発・発展を促進した。

Spiegel と Wycis により定位脳手術が臨床応用されて以降は、PD に対する手術治療は定位脳手術法を用いることが主流となった<sup>11</sup>。Hassler らは、定位的な視床外側腹側核破壊術によって PD の諸症状を治療しうることを報告した<sup>12</sup>。Cooper は、大脳脚切断を行っている際に、誤って前脈絡叢動脈を切断した患者が、術後に対側の振戦が改善した経験より、PD 症状を治療するために前脈絡叢動脈の結紮を提唱した<sup>13</sup>。Cooper は、後に前脈絡叢動脈の遮断によって形成された梗塞部位の検討により、淡蒼球の梗塞が PD 症候の改善につながったと結論づけた。

Svennilson らは、Leksell が行った淡蒼球破壊例と、他の術者らによって行われた淡蒼球破壊例の破壊部位を比較した結果から、後腹側部の破壊が PD 症候の改善により有効であると主張した<sup>14</sup>。この後腹側部の淡蒼球破壊は、PD 患者の筋強剛、無動とジスキネジアの改善に効果的であり、1990 年初頭より再び注目を浴びた。しかしながら多くの機能神経外科医らは Hassler と Riechert の導きにより視床を中心とした手術を行うようになっていた。振戦のための最適なターゲットは、視床腹中間核であることが多数の機能神経外科医により確認され、1960 年代の初期には PD に対する淡蒼球手術はほとんど行われなくなった。

1968 年に L-ドパ製剤が臨床で使用開始され、その優れた有効性のために外科手術を受ける PD 患者の数は激減した。しかし、振戦に対しては、外科的治療が最も効果的な治療であったため、薬物抵抗性の振戦を主症状とする一部の患者に対しては定位外科手術が続けられてきた。

その後、L-ドパ製剤の長期使用より、薬剤の反応性の低下やジスキネジアおよび wearing - off 現象などの運動合併症の出現による L-ドパ製剤治療の限界が浮き彫りとなった。この時期に Laitinen らにより定位淡蒼球破壊術が再開された。1987年に、Laitinen らにより始められた淡蒼球後腹側部の破壊術では、筋強剛、無動及びドパ誘発性ジスキネジアが有意に改善されたことが報告された<sup>15</sup>。一方、同時期には有望なもう一つの治療法である脳深部刺激療法 (Deep Brain Stimulation: DBS) が見出された。1982年に、Siegfried らは疼痛の治療を目的に視床に挿入した電極による電気刺激により PD 患者の振戦が改善することを発見した<sup>16</sup>。この観察をうけて、1987年より Siegfried と Benabid らにより PD の振戦に対する DBS が開始されている。視床の電気刺激による振戦の改善効果は劇的であり、また恒久的な破壊術より合併症が少ないことから、高齢者や既に一側の視床破壊術が行われた後に対側に視床手術が必要とされる患者においては DBS が好ましいと考えられるに至った<sup>17</sup>。1980年代後半から2000年代の研究および臨床成績より、淡蒼球内節 (internal segment of the globus pallidus: GPi) と視床下核 (Subthalamic nucleus: STN) に対する DBS の振戦のみならず筋強剛、寡動などの全般的な運動症状に対する優れた効果が確認され、今日広く普及するに至っている。

PD の外科治療の適応を決定する際には、患者の主要症状およびその経過、予後の推測、薬物治療の可能性・限界、現行の薬物治療の問題点 (副作用)、施行する外科治療の利点・欠点などを総合的に判断する必要がある。現在行われている外科的治療は運動症状に対する対症療法であり、疾患そのものの根治治療ではない。そのため、個々の患者の ADL ならびに QOL の悪化の主要因である症状を見極め、同症状に対する外科療法が現行の薬物療法の補完・代替となりうるかを検討する必要がある。

日本神経学会による「パーキンソン病治療ガイドライン」では、手術療法は先述した薬物療法によりコントロールが困難な場合に定位脳手術を考慮するという治療の最終手段として位置づけられている（図1～図3）。PDで薬物治療にて改善が不十分な主要運動症状の日内変動とジスキネジアに対しては、両側STN DBSと両側淡蒼球DBSが推奨されている。STN DBSのほうが淡蒼球DBSより全般的な効果は高い傾向がある。L-ドパ製剤に対する反応性がよく、手術時年齢が若いほど手術効果も高い傾向があり、グレードB（科学的根拠があり、行うよう勧められる）で推奨されている。

上記に加えさらに薬剤量の減量を目的とする場合には両側STN DBSが推奨（グレードB）されている。一側の主要運動症状ならびに運動症状の日内変動とジスキネジアの軽減を目的とする場合は、症状の強い側と反対側のSTN DBS、淡蒼球DBS、淡蒼球破壊術が推奨（グレードB）されている。薬物治療にて改善が不十分なPDの振戦の抑制については、視床破壊術・DBS、淡蒼球破壊術・DBS、STN DBSが推奨（グレードB）されている<sup>7</sup>。

### c.2. 視床下核刺激：STN DBS, STN stimulation

Benabidを中心とするフランスのグルノーブルのグループにより開発され、無動、筋強剛を中心とする著しい運動症状の日内変動を有する患者に両側のSTN DBSが臨床応用された。1994年に最初の1例、1995年に3例の慢性刺激の結果が報告されたことを契機にその優れた改善効果から瞬く間に世界各地で導入された。2000年代初頭には、wearing-off現象などの著しい日内変動を有する進行期PDの外科的治療法の中心となっている<sup>18,19</sup>。

STN DBSの適応となるのは、淡蒼球DBSと同様に、L-ドパ製剤による運動症状の改善効果があり、薬物治療が十分に行われたにもかかわらずADLや



運動能力の障害に著しい日内変動やジスキネジアなどの運動合併症を認める症例である。STN DBS の効果は L-ドパ製剤の効果に類似しているが、L-ドパ製剤の服用とは異なり持続的に治療効果を発現させることができることから、wearing - off 現象やジスキネジアの著しい症例が良い適応となっている。

両側 STN DBS では、抗 PD 薬を中止 (off - medication) した状態での術前と術後 6~12 ヶ月の刺激による比較において、日常生活動作 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale<sup>20</sup>: UPDRS part II) スコアに 44~72%、運動能力 (UPDRS part III) スコアに 52~66% の改善が認められる。個々の症状に対する効果は対側の振戦、筋強剛さらには無動/寡動にも優れた改善効果が報告されている<sup>21-23</sup>。刺激による運動能力 (UPDRS part III) スコアの改善は、術前 L-ドパ製剤による改善効果 (best - on のスコア) とほぼ同程度であるという結果が多く、STN DBS は L-ドパ製剤の効果을 代替ないしは補完するものであるという見解が一般的である。それを裏付ける結果として、多くの報告で L-ドパ製剤およびドパミン受容体作動薬の投与量が著しく減量 (40~80%) された状態においても運動機能の改善された状態が維持できている<sup>22-24</sup>。STN DBS のこのような特徴は、副作用のために十分な薬物療法が行えない症例に対しては有益である。その一方で L-ドパ製剤に反応しなくなるほど進行した PD では、DBS による機能の改善も乏しいことも報告されている<sup>25</sup>。

ジスキネジア に対する効果は、off - period ジストニアに対しては直接的な効果があり、著明に改善する。Peak - dose および二相性ジスキネジアに対しては、一般的には薬物療法の減量による間接的効果と考えられている。

長期効果に関しては、off - medication の評価では術前に比較して運動機能の改善効果は 4~6 年の長期にわたり維持される<sup>23,26-28</sup>。ジスキネジア抑制効果も長期的に維持される。一方、on - medication での評価では術後 5~6 年では術前

と比較して筋強剛以外は有意な改善は認められていない<sup>26</sup>。特に、体軸症状（会話や歩行）は、他の運動症候に比較して早期に悪化する傾向がある。

#### d. 研究目的

PD の ADL を悪化させる体軸症状の一つに、姿勢異常がある。PD の姿勢異常には前傾・前屈姿勢のほかに、腰曲り（camptocormia）、側弯症（scoliosis）・斜め兆候（Pisa syndrome）、首下がり（drop head syndrome）が特徴的な症状である。これらのなかで、前傾・前屈姿勢や一部腰曲りおよび首下がりの症例では、疾患の進行や薬剤による副作用が原因である可能性に加えて、薬物の調整や理学療法により改善する報告があることから、日本神経学会による「パーキンソン病治療ガイドライン」では基本的な抗 PD 薬の再調整や可動域訓練が推奨されている<sup>7</sup>。しかしながら進行期の症例の多くは薬物治療による改善が困難であることが多い。さらに側弯症（scoliosis）・斜め兆候（Pisa syndrome）などの体軸の側方への異常姿勢においては、その原因が明確になっておらず、確立した治療がないのが現状である。

姿勢異常に対する機能外科手術の効果に関しては、STN DBS で PD 患者の姿勢が改善した症例が報告されているが<sup>29</sup>、高いエビデンスによる有効性は現在のところ報告されていない。そこで本研究では STN DBS 前後で PD 患者の姿勢異常がいかに変化するかを、前向きに調査した。

### 3. 対象と方法

#### a. 対象

2009年6月から2011年4月までに当施設で STN DBS を受けた連続する PD 患者 53 例のうち、本研究に参加の同意を得られた 51 名を前向きに調査した。

同意が得られなかった 2 名においては、当施設から遠隔地に居住していたために定期受診が困難なことが本研究に参加しない理由であった。

なお、本研究は臨床研究課題『進行期パーキンソン病患者の腰・背部痛に対する DBS の効果に関する前向き調査』の副次調査項目として臨床研究委員会の承認を受けている（2009 年 8 月 5 日）。

本研究の参加および除外基準を以下に記す。

参加基準：

- ① 発症から 5 年以上経過したパーキンソン病であること。
- ② 薬物治療でコントロール困難な運動合併症（ジスキネジア、wearing-off などの運動症状の日内変動など）を有していること。
- ③ ドパ反応性があること。
- ④ Best-on 時に自立で起立・歩行が可能なこと。
- ⑤ 年齢が 75 歳以下であること。

除外基準：

- ① 認知機能低下（Mini-mental examination status score < 24）。
- ② 未治療またはコントロール不良の精神疾患（大うつ、幻覚・妄想）を有している。

本研究に参加の同意を得られた 51 例のうち 48 例で 12 ヶ月のフォローアップによる評価が行われた。3 例の脱落があり、その内訳は評価スケジュールの許容範囲期間（評価予定日から後 4 週間以内）に来院しなかった症例 2 例と、感染による刺激デバイス抜去による治療中断の症例が 1 例であった。

12 ヶ月のフォローアップによる評価が完遂された 48 例（男性 23 例、女性 25 例）の平均年齢は  $64.3 \pm 6.6$  歳、罹病期間は  $13.1 \pm 4.8$  年であった。Best-on 時における Hoehn - Yahr 重症度分類の平均は  $2.5 \pm 0.8$  で、STN DBS 施行前の抗

PD 薬の服用量 (ドパ換算量: levodopa equivalent daily dose: LEDD) は、平均 834.6 ± 282.6 mg/day であった。

個々の患者において最適な術前および術後の薬物治療を継続した状態での運動症状が最も軽快している時間帯 (best - on 時) 及び運動症状が最も悪化している時間帯 (worst - off 時) において、日常生活動作 (activity of daily living: ADL)、運動機能を評価した。ADL の評価は UPDRS part II を用い、運動症状の評価は UPDRS part III を用いた<sup>20</sup>。UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) は PD を総合的に評価する基準として広く用いられ、part I は精神機能、行動および気分に関する部分 (4 項目)、part II は日常生活動作に関する部分 (13 項目)、part III は運動能力検査に関する部分 (14 項目)、part IV は治療の合併症に関する部分 (11 項目) で構成されている。Part I から part III までは 0、1、2、3、4 の 5 段階、part IV は 5 段階に加え、一部 0、1 の 2 段階評価の項目がある。最高のスコアは、part I は 16 点、part II は 52 点、part III は 108 点、part IV は 23 点、全項目の合計点は 199 点で、症状が重症となるとスコアが高値になるよう構成されている。

## b. 手術方法

DBS 電極の留置は、全例で覚醒下にて行った。局所麻酔下に、定位脳手術用頭部フレーム (Leksell<sup>®</sup> Coordinate Frame G; Elekta Stockholm Sweden) をまず頭蓋に装着した状態で MRI を撮影し、可視化された STN 背外側部の座標を設定した。また硬膜切開後の髄液の流出や手術操作で脳が移動することにより、実際の STN の位置と設定した仮の STN の位置の間に誤差が生じることがあるため、微小記録電極を用いた microrecording による神経生理学的手法による確認を併用して最終の電極留置部位を決定した。Microrecording の方法は、タング

ステン微小電極 (microTargeting™ electrode 291A; Medtronic Minneapolis US, 1.2 MΩ at 1000 Hz) を用いて細胞外電位を記録した。記録部位は、記録電極を前頭葉から内包ないしは視床の前方を通過し、不確帯 (zona incerta: Zi)、Forel H2 野を經由し STN へアプローチする trajectory を設定した。記録電極が STN の背側に刺入すると、STN の細胞密度の高さを反映して、同時に複数のニューロンの自発放電が背景の旺盛な neural noise とともに、振幅の高い 20~50Hz の burstic な活動電位を有する STN に特徴的な単一ニューロン活動が多数確認される部位を STN と同定した。STN の腹側境界を通過すると、背景の neural noise が明瞭に減少した。このような電気生理学的特徴から STN の背側及び腹側の境界を決定した。以上の神経生理学的な特徴により決定した STN 背側部を中心に DBS 電極 (model 3387; Medtronic, Minneapolis US) を留置した。術中に試験刺激を行い、刺激による振戦、筋強剛、四肢の寡動の改善効果および刺激誘発性の副作用の有無を確認することで、DBS 電極が適した位置に留置されているかを判断した。実際には、60 マイクロ秒のパルス幅でかつ 135 Hz の頻度で徐々に電流値を上昇させ、PD 症状の改善に要する刺激電流の閾値以下で、対側の身体の痙縮や側方注視麻痺・共同偏視 (錐体路に近接)、paresthesia (内側毛帯に近接) の出現がないことを確認した。脳深部に DBS 電極を留置した後、全身麻酔を導入してパルスジェネレーター (SOLETRA 7428; Medtronic, Minneapolis US) を前胸部皮下に植え込んだ。

### c. 姿勢の評価

DBS 前後 (術前、術後 6 及び 12 ヶ月) における全脊椎単純撮影 (正面および側面像) をもとに、脊柱側弯・胸椎後弯・腰椎前弯の角度を測定し、角度変化を検討した。脊柱側弯、胸椎後弯、腰椎前弯の角度測定方法には Cobb 法を

用いた<sup>30,31</sup>。Cobb 法とは脊柱の弯曲度測定法であり、側弯においては全脊椎正面単純写真上で最も側方に突出した椎体を頂椎、その上下で傾斜の最も大きな椎体を終椎として、上部終椎の上端の接線および下部終椎の下端の接線のなす角 (Cobb 角) を算出する方法である (図 4)。本研究の対象患者における側弯に関しては、脊柱の弯曲が複数あるものは最も弯曲 (Cobb 角) が大きい部位を測定した。胸椎後弯および腰椎前弯に関しても、Cobb 法に準じて算出した。測定部位は一般的な方法ではないが、胸椎後弯角度については、全脊椎側面単純写真上で第 1 胸椎上端の接線と第 12 胸椎下端の接線のなす角を Cobb 法により測定した (図 5)。腰椎前弯角度は、全脊椎側面単純写真上で第 1 腰椎上端の接線と第 5 腰椎下端の接線のなす角を Cobb 法により測定した (図 5)。安楽立位における脊柱 (胸腰椎) 前傾角度については、全脊椎側面単純写真上で、第 1 胸椎上端前縁と第 5 腰椎下端前縁を結んだ線と単純写真上の鉛直方向のグリッド線とのなす角を前傾角度とした (図 6)。また、測定に当たり、全脊椎単純写真をデジタルデータ化しコンピュータに取り込み、photoshop CS2 (Adobe Systems Co., Ltd.; Tokyo, Japan) 上で分度器 (protractor) を用いて高精度で測定した。コンピュータ上の画像処理にて、時に描出困難な第一胸椎も測定可能な程度に可視化することができた。測定は 2 人の検者で行い、信頼性の高いデータを採用した。

本研究での姿勢の評価 (全脊椎単純撮影) は、薬物の効果が最大時 (best - on 時) に安楽立位の条件で行った。

その理由として、手術前後で同一の薬物条件下で姿勢の評価を行うためである。PD 患者の多くは、薬物動態の変化に伴い姿勢も変化する傾向がある。薬物の効果が最大時 (best - on 時) は、服薬からの時間および患者の自・他覚的な運動機能を評価することにより判断することが容易である。一方で、off 時は服薬

からの時間が同じでも、症候の程度が同一患者においても不均一であることが多いためである。また、薬効が乏しい（off 時）条件では姿勢異常が顕著になる傾向があるが、off 時には起立が困難になる症例も多く、正確な姿勢の評価が困難であるためである。また、撮影時の安楽立位とは、意図的に姿勢を矯正せずに、平時と同様に撮影時の最も安楽な立位姿勢とした。撮影にあたり安楽立位を維持した後に、姿勢を維持した状態で両上肢の支持具把握を行った。

#### d. 側弯とパーキンソン症候の左右差との関係の評価

術前の側弯の左右差と PD 症候の左右差との関係を検討するため、UPDRS part III（項目 22: 筋強剛、23～26: 上下肢の無動/寡動、頸部を除く）の左右のスコアを比較して高値（より重症）側と側弯側との相関を検討した。

#### e. 統計学的解析

統計ソフトは IBM SPSS Statistics<sup>®</sup> Version 21.0 (IBM; New York US) を用いた。3 群間の比較にあたり、Kolmogorov – Smirnov test、Shapiro – Wilk test で正規性の検定を行い、正規性がみられた場合には One – factor repeated measures ANOVA を用い、有意差がみられた場合には、その後の検定として Paired – t test を行った。正規性がみられなかった場合には Friedman test を行い、有意差がみられた場合には、その後の検定として Wilcoxon signed – rank test を行った。それぞれ、P 値 0.05 未満を有意とした。2 群間の比較でも、同様に Kolmogorov – Smirnov test、Shapiro – Wilk test で正規性の検定を行い、正規性がみられた場合には Paired – t test を行い、正規性がみられない場合には Wilcoxon signed – rank test を行った。

2 群間の相関については Pearson の相関係数を算出し、相関係数 0.4 以上を相

関ありとした。また、Cobb 角、胸椎後弯角度、腰椎前弯角度、脊柱（胸腰椎）前傾角度の平均値は、平均値  $\pm$  SD で記載した。

#### 4. 結果

48 例の UPDRS part II、part III、Hoehn & Yahr stage の術前、術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月の変化を（表 1）に示す。術後 6 ヶ月、12 ヶ月では術前に比べて、on-off のスコアの差が著しく低下し、on-off motor fluctuation の改善が認められた。

##### a. 脊柱側弯

術前の側弯における頂椎の部位は、33 例が胸椎、15 例が腰椎であった（図 7）。

術前評価では、48 例中 30 例（62.5%）で、Cobb 角  $10^\circ$  以上の側弯を認めた。Cobb 角  $10^\circ$  以上の側弯を認めた症例は、STN DBS の術後 6 ヶ月では 25 例（52.1%）、術後 12 ヶ月では 23 例（47.9%）に減少していた（表 2）（図 8）。Cobb 角が減少した症例は、術後 6 ヶ月で 28 例（58.3%）、術後 12 ヶ月で 33 例（68.9%）であった。

Cobb 角の平均値は、術前が  $14.2 \pm 12.1^\circ$  であったのに対し、術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月でそれぞれ  $12.6 \pm 12.6^\circ$ 、 $11.4 \pm 11.1^\circ$  であり、変化率の平均値は術後 6 ヶ月で  $-3.4 \pm 55\%$ 、術後 12 ヶ月で  $-11.0 \pm 54.7\%$  と減少していた。3 群間の比較では有意な差がみられたが（ $P < 0.05$ ）、その後の検定で術後 6 ヶ月と術後 12 ヶ月の比較では有意差は認めなかった（ $P = 0.3940$ ）（表 3）。Cobb 角が改善した症例に限ると、角度の平均値は、術後 6 ヶ月で  $-4.5 \pm 3.2^\circ$ 、術後 12 ヶ月で  $-4.9 \pm 4.5^\circ$  と減少し、長期的な側弯の改善が認められた。Cobb 角の減少の最大値は、術後 6 ヶ月で  $12.7^\circ$ 、術後 12 ヶ月で  $22.6^\circ$  であった。

症例数を比較すると、Cobb 角  $10^\circ$  未満の症例は、術前 18 例に対し、術後 6



ヶ月では 23 例、術後 12 ヶ月では 25 例と増加しており、 $10^{\circ}$  以上の症例は術前 30 例 (62.5%) であったのに対し、術後 6 ヶ月では 25 例 (52.1%)、術後 12 ヶ月では 23 例 (47.9%) と減少していた (表 2、図 9、図 10)。

側弯における Cobb 角  $10^{\circ}$  以上で症候性のものは脊柱側弯症とされ<sup>32</sup>、本研究では生理的上限を  $10^{\circ}$  未満として、 $10^{\circ}$  以上の症例を抽出して以下の検討を行った。

術前に Cobb 角  $10^{\circ}$  以上であった群 (30 例) における Cobb 角の平均値は、術前  $19.4 \pm 12.6^{\circ}$  に対し、術後 6 ヶ月では  $16.7 \pm 13.9^{\circ}$ 、術後 12 ヶ月では  $15.2 \pm 12.3^{\circ}$  であり、3 群間の比較では有意差がみられ ( $P < 0.05$ )、その後の検定では術前に比較して術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月ともに有意に改善した ( $P < 0.05$ ) が、術後 6 ヶ月と術後 12 ヶ月の比較では改善はみられなかった ( $P = 0.2844$ ) (図 9、表 4)。Cobb 角の改善度の平均値は術後 6 ヶ月で  $2.6 \pm 4.5^{\circ}$ 、術後 12 ヶ月で  $4.1 \pm 5.3^{\circ}$  であった。

術前に Cobb 角  $10^{\circ}$  未満であった群 (18 例) における Cobb 角の平均値は、術前  $5.6 \pm 3.0^{\circ}$ 、術後 6 ヶ月では  $5.6 \pm 5.0^{\circ}$ 、術後 12 ヶ月では  $5.1 \pm 3.8^{\circ}$  であり、3 群間の比較でも有意差はみられなかった (図 10、表 4)。

#### **b. 側弯に与える因子の評価**

術前の UPDRS part III の項目 22~26 (頸部を除く) のスコアに左右差を認められた症例は 31 例であり、全例が PD 症状の初発した側であった。スコアが高い側 (運動症状の強い側) と側弯の凹側が同側である例は 12 例、凹側が対側である例は 19 例であり、PD 症状の初発した側 (運動症状の強い側) と対側に側弯の凹側がやや多かった。しかしながら、31 例の術前の UPDRS part III (項目 22~26、頸部を除く) スコアが高値 (より重症) な側と側弯側との相関分析では、

症状の強い側と側弯側とに有意な相関はみられなかった。(相関係数: 0.08)。また、17 例では左右いずれかに側弯ないしは脊柱の側屈を認めたものの、手術前の評価では明らかな UPDRS part III (項目 22~26、頸部を除く) スコアの左右差はみられなかった。

#### c. 胸椎後弯

胸椎後弯角度の平均値は、それぞれ術前  $43.4 \pm 17.3^\circ$ 、術後 6 ヶ月で  $45.1 \pm 17.6^\circ$ 、術後 12 ヶ月で  $45.3 \pm 18.6^\circ$  であり、後弯角度はわずかに増大していたが、術前、術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月の 3 群間の比較では有意差はみられなかった (表 5、6)。

術前より胸椎圧迫骨折がみられた症例が 1 例あったが、この症例においても同様に胸椎後弯角度測定を行った。

#### d. 腰椎前弯

腰椎前弯角度の平均値は、それぞれ術前  $23.0 \pm 15.8^\circ$ 、術後 6 ヶ月  $24.1 \pm 18.5^\circ$ 、術後 12 ヶ月  $24.6 \pm 16.8^\circ$  であり、値は胸椎後弯角同様にわずかに増大していたが、術前、術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月の 3 群間の比較では有意差はみられなかった (表 7、8)。

術前より腰椎すべりがみられた症例が 7 例あったが、これらの症例においても同様に腰椎前弯角度測定を行った。

#### e. 安楽立位における脊柱 (胸腰椎) 前傾角度

前傾角度について、平均値は術前  $6.4 \pm 7.6^\circ$ 、術後 12 ヶ月  $6.3 \pm 7.3^\circ$  であり、明らかな変化はみられなかった (表 9)。

#### f. UPDRS 項目 28 (姿勢) の変化

術前の off 時の UPDRS 項目 28 (姿勢) のスコアが L- ドパ製剤服用後の on 時で改善することに加えて、STN DBS 後にも改善がみられた。off 時の UPDRS 項目 28 の平均値は、術前  $1.8 \pm 0.9$ 、術後 12 ヶ月  $0.8 \pm 0.8$  で、on 時の UPDRS 項目 28 の平均値は術前  $1.2 \pm 0.8$ 、術後 12 ヶ月  $0.7 \pm 0.8$  であり、off 時、on 時ともに術前に比較して術後 12 ヶ月で有意に改善した。

術前の UPDRS 項目 28 の平均値は、off 時  $1.8 \pm 0.9$ 、on 時  $1.2 \pm 0.8$  であり、術前の off 時と on 時の比較では有意差がみられた。術後 12 ヶ月で off 時と on 時の値は 97.5% で一致していた。

### 5. 考察

PD 患者には側弯が合併することが多く、その発生率は 33~95% と報告されている<sup>33-35</sup>。PD 患者の側弯は、その発生経過から亜慢性型と慢性型の 2 つに分類することができる<sup>36</sup>。亜慢性型の側弯は数ヶ月の間に急速に悪化する経過をたどり、ドパミン受容体作動薬や様々な神経治療薬（抗精神病薬、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン吸収阻害薬、コリンエステラーゼ阻害薬、リチウム炭酸塩、ベンゾジアゼピン、チアプリドなど）の使用が誘引となっていることが指摘されている<sup>36</sup>。これらの薬剤が側弯を誘発するメカニズムは明らかとはなっていないが、亜慢性型 PD における側弯では傍脊柱筋の非対称性（右凹面の場合、左傍脊柱筋が肥大する）が顕著である症例が多いとする臨床観察から、薬剤誘発性のジストニアがその原因の一つである可能性が指摘されている<sup>37,38</sup>。

慢性型の側弯は、PD 症候の左右差がその原因の一つと考えられており、疾患の進行に伴い緩徐に増悪するため、側弯が高度になっても自覚症状が比較的乏

しいことが報告されている<sup>33,34,36,37</sup>。Duvoisin ら<sup>33,36</sup>の報告では、早期の片側優位の PD 患者で側弯を認めた 19 例中 16 例 (84.2%) は、側弯方向 (凹面の向き) は PD 症候の優位側の対側であったことを報告している。しかしながら、PD 患者における症候の左右差と側弯の左右差の関連はないとの報告もある<sup>35</sup>。Baik ら<sup>35</sup>は、PD 患者における症候の左右差と側弯の左右差の関連はなく、むしろ高齢の女性における腰椎の変性側弯が多く、骨粗鬆症がその潜在的危険因子である可能性を指摘している。

姿勢異常の原因となる筋骨格系のもう一つの要因として、傍脊柱筋のミオパチーが報告されている<sup>39</sup>。Deuschl ら<sup>39</sup>の報告では、腰曲り (camptocormia) の患者の傍脊柱筋に限局性のミオパチーが認められることを報告している。しかしながら、その発生機序は明らかになっていない。

上記の筋骨格系の要因に加えて、PD では身体の postural scheme に異常があることが報告されており、垂直・水平位の補正には視覚情報を要することが報告されている<sup>40</sup>。

本研究における運動症状と側弯の左右差に関する分析では、Devoisin らの報告ほど顕著ではないが<sup>33</sup>、彼らの報告と同様に PD 症状の初発した側 (運動症状の強い側) と対側に側弯の凹側が多い傾向にあった (対側 19 例、同側 12 例)。しかしながら、統計学的な検討では有意差は検出されなかった (相関係数は 0.08)。この理由として、当該研究の対象患者が長年に様々な薬物を服用した既往がある進行期 (平均 (SD) 罹病期間 13.1 (4.8) 年) の PD であり、PD 患者における症候の左右差だけでなく、先述した薬物の副作用などの要因に基づく側弯を包含しているためと考えられる。また、本研究対象症例では左右いずれかに側弯ないしは脊柱の側屈を認めたものの、手術前の評価では明らかな UPDRS part III (項目 22~26、頸部を除く) スコアの左右差を認められなかった症例が

35.4% (48 例中 17 例) 存在しており、薬物治療ないしは疾患の進行による症候の左右差の消失も本研究結果に影響を及ぼしていると考えられる。

姿勢異常は、振戦、筋強剛、無動、姿勢反射障害の 4 徴とともに PD にみられる特徴的な症候であり、PD の重症度の進行に伴い発生頻度や日常生活動作に与える影響が大きくなることから、本邦における「パーキンソン病治療ガイドライン」の臨床的・クエスチョンにも取り上げられている<sup>7</sup>。未治療や発症の比較的早期の PD の姿勢異常に対しては、抗 PD 薬による改善効果がみられることがあるが、進行期においてはその効果は不十分であることが多い<sup>7</sup>。また、姿勢異常の原因となるドパミン受容体作動薬や様々な神経治療薬の調整・変更が推奨されているが、その有効性に関する高いエビデンスは無い<sup>7</sup>。Pisa 症候群を呈する対象患者の傍脊柱筋へのボツリヌス毒素注入の有効性も報告されているが<sup>41</sup>、本邦では保険適応がなく使用が困難な現状である。

PD の姿勢異常に対する機能外科手術の有効性も報告されているが、その多くは両側の STN DBS 後の体軸の前方方向への腰曲り (camptocormia) に対する症例報告ないしはケースシリーズである<sup>29,42-44</sup>。一方で、STN DBS が腰曲り (camptocormia) に対して無効であったケースも報告されており<sup>29,44-46</sup>、その効果は一定ではない。

Pisa 症候群および側弯などの体軸の側方方向の姿勢異常に対する DBS の効果に関する報告は渉猟しえた限り Umemura ら<sup>29</sup>の報告しかない。Umemura ら<sup>29</sup>は、10 例の Pisa 症候群を合併した PD に対して STN DBS を行った結果、術後 1 ヶ月で 5 例、術後 12 ヶ月では 7 例 (70.0%) で Pisa 症候群が改善したことを報告している<sup>29</sup>。本研究結果より、側弯の重症度の指標である Cobb 角は、術前に比べて術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月で有意な改善がみられ、STN DBS は PD の側弯を改善する効果があることが前向き研究で示された。側弯は、術後 6 ヶ

月で28例（58.3%）、術後12ヶ月で33例（68.8%）が改善を示した。PD患者の多くは、薬物動態の変化に伴い姿勢も変化する傾向があるため、薬剤内服後の症候の best-on の状態で撮像した全脊椎単純撮影を基に本評価を行った。この側弯の評価と同時に施行した全脊椎側面像における術前および術後6、12ヶ月の胸椎後弯および腰椎前弯に関しては、術前に比較して術後6、12ヶ月では有意な変化は認めなかった。また、安楽立位における脊柱（胸腰椎）前傾角についても、術前に比較して、術後12ヶ月では有意差はみられなかった。この、胸椎後弯、腰椎前弯および脊柱（胸腰椎）前傾角の結果は、全脊椎単純撮影時の患者の運動症候が意図した best-on の状態で行われたことを証明している結果と考える。STN DBSにより側弯が改善するメカニズムは明らかとなっていないが、その臨床効果から四肢と同様に筋強剛の改善等を介して体軸の傍脊柱筋の筋緊張の左右差を持続的に是正することにより、術前の best-on を上回る体軸の側方方向の姿勢異常の改善をもたらすと考えられる。

## 6. まとめ

本研究結果より、STN DBSはPD患者の体幹の側方姿勢異常（側弯）の改善効果があることが明確に示された。

## 7. 謝辞

本研究の遂行におきまして、懇切な御指導を賜りました日本大学医学部脳神経外科学系 片山容一教授に深く感謝いたします。同様に、本研究の論文執筆におきまして、懇切な御指導を賜りました日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野 吉野篤緒教授に深く感謝いたします。また、研究計画立案、遂行および論文執筆におきまして、御指導を賜りました日本大学医学部脳神経外科

学系神経外科学分野 大島秀規准教授、研究遂行に御協力を賜りました日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野 小林一太准教授、ならびに日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野 渡邊充助教に深く感謝いたします。

8. 図

図1 パーキンソン病初期の治療アルゴリズム (文献7より引用、一部改変)

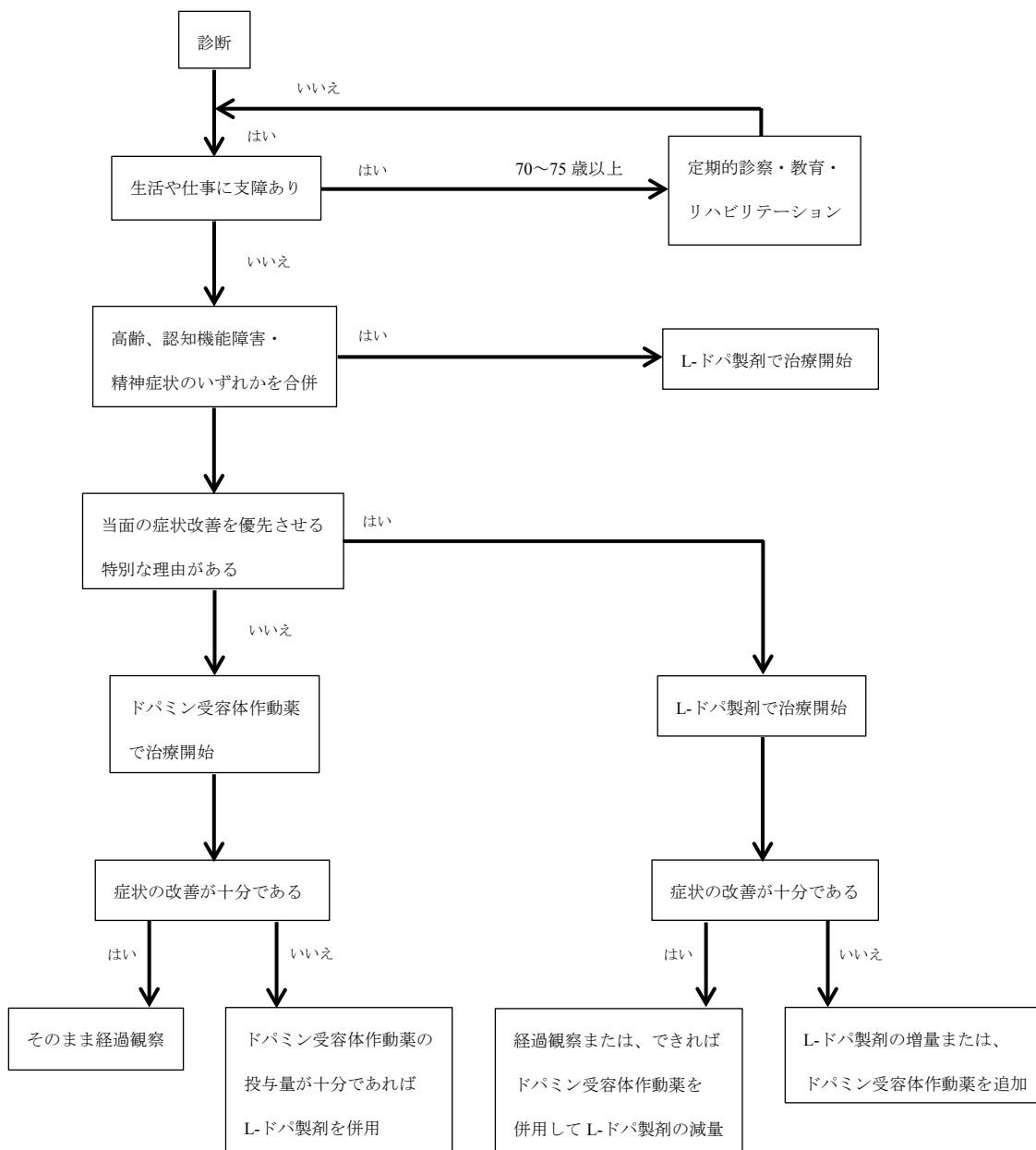




図2 wearing off の治療アルゴリズム (文献7より引用、一部改変)

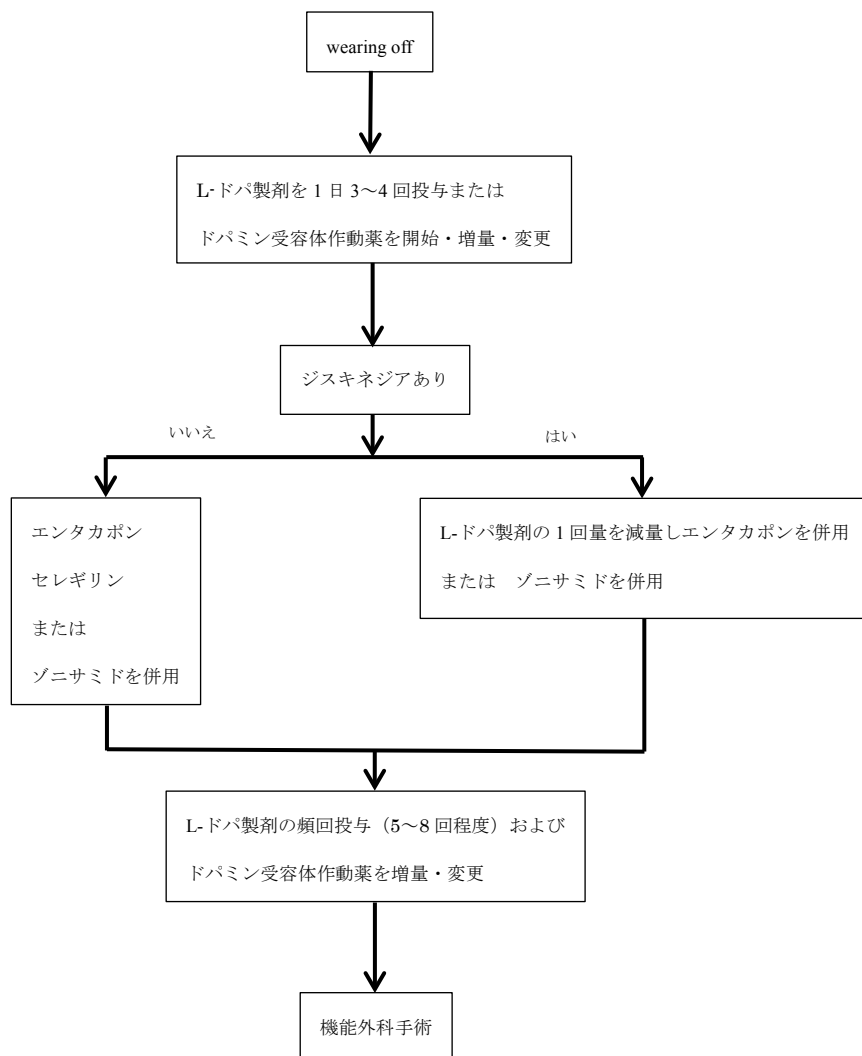


図3 off period ジストニアの治療アルゴリズム (文献7より引用、一部改変)

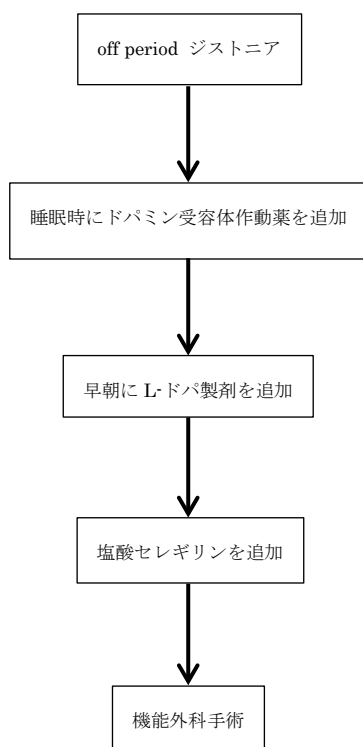
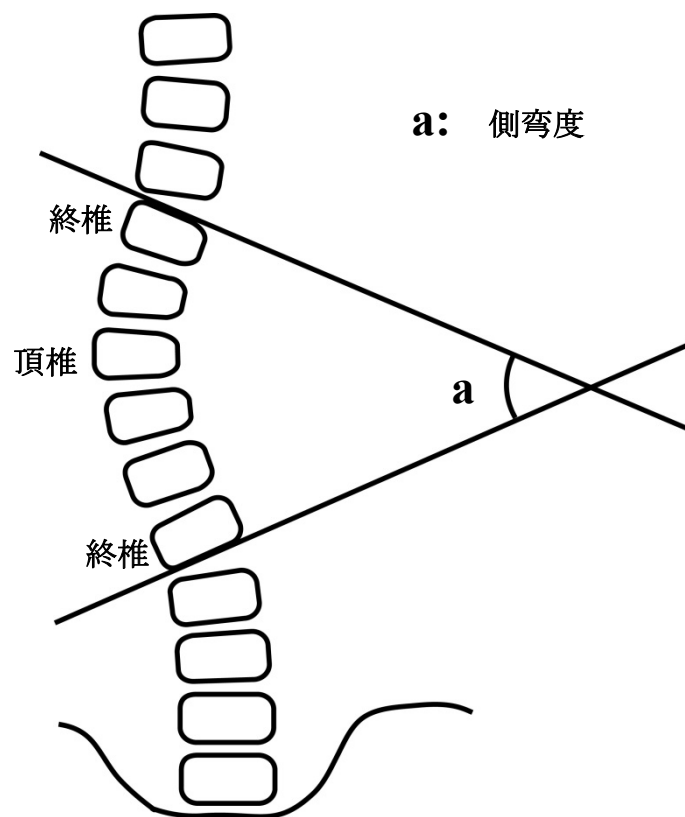
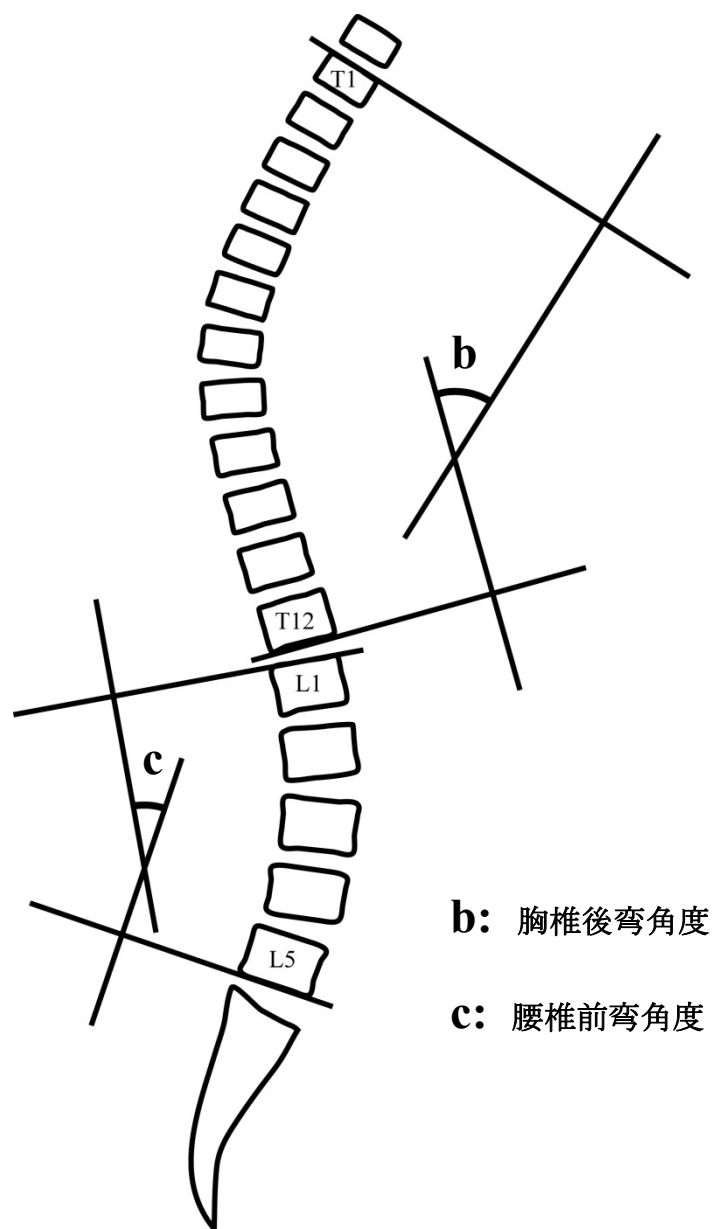


図 4 Cobb 法による側弯度測定法（文献 31 より引用、一部改変）



側弯度は、全脊椎正面単純写真上で最も側方に突出した椎体を頂椎、その上下で傾斜の最も大きな椎体を終椎として、上部終椎の上端の接線および下部終椎の下端の接線のなす角（Cobb 角）を測定した。

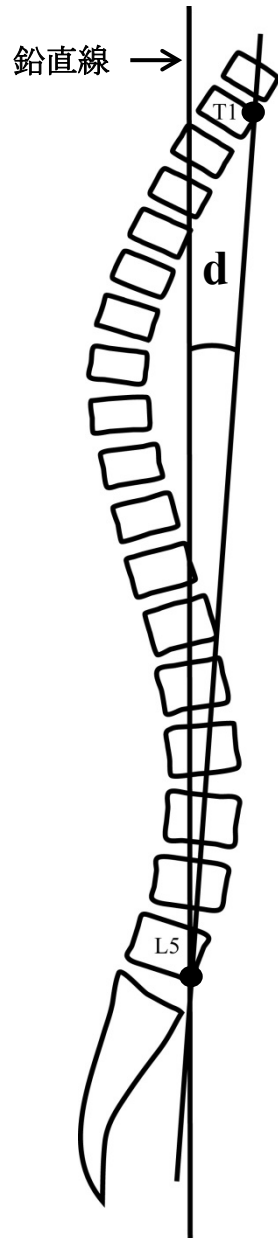
図5 Cobb法による胸椎後弯角度および腰椎前弯角度測定法



胸椎後弯角度は、全脊椎側面単純写真上で第1胸椎上端の接線と第12胸椎下端の接線のなす角をCobb法により測定した。

腰椎前弯角度は、全脊椎側面単純写真上で第1腰椎上端の接線と第5腰椎下端の接線のなす角をCobb法により測定した。

図 6 安楽立位における脊柱（胸腰椎）前傾角度測定法



**d:** 脊柱（胸腰椎）前傾角度

安楽立位における脊柱（胸腰椎）前傾角度については、全脊椎側面単純写真上で、第 1 胸椎上端前縁と第 5 腰椎下端前縁を結んだ線と単純写真上の鉛直方向のグリッド線（図の鉛直線）とのなす角を前傾角度とした。

図7 側弯における頂椎、終椎の分布。

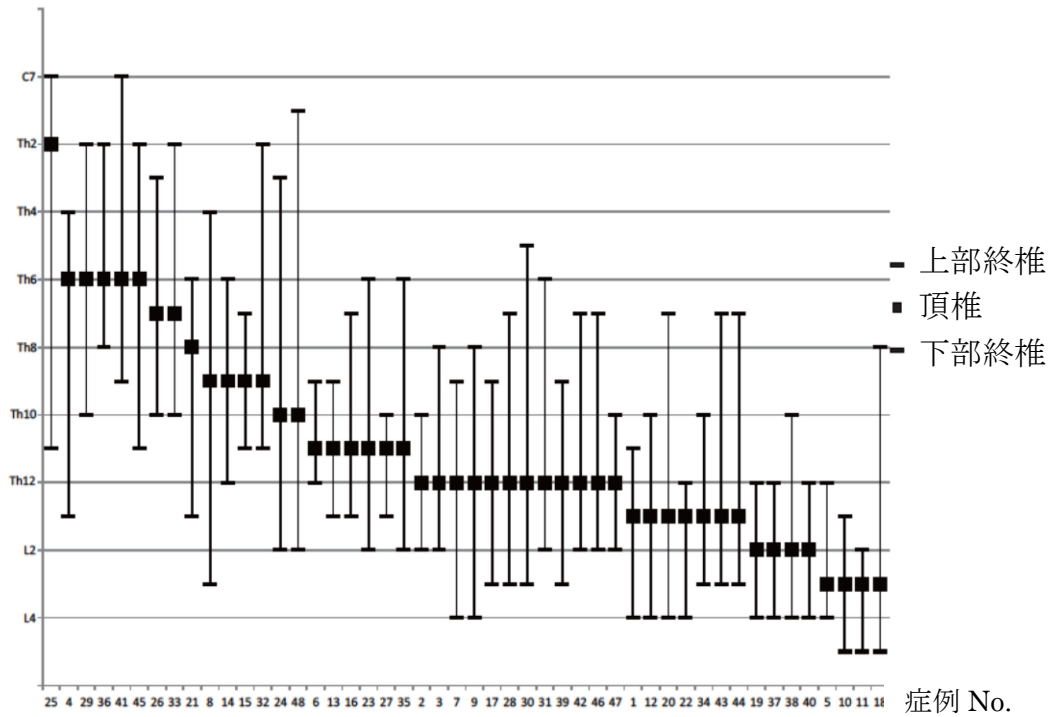
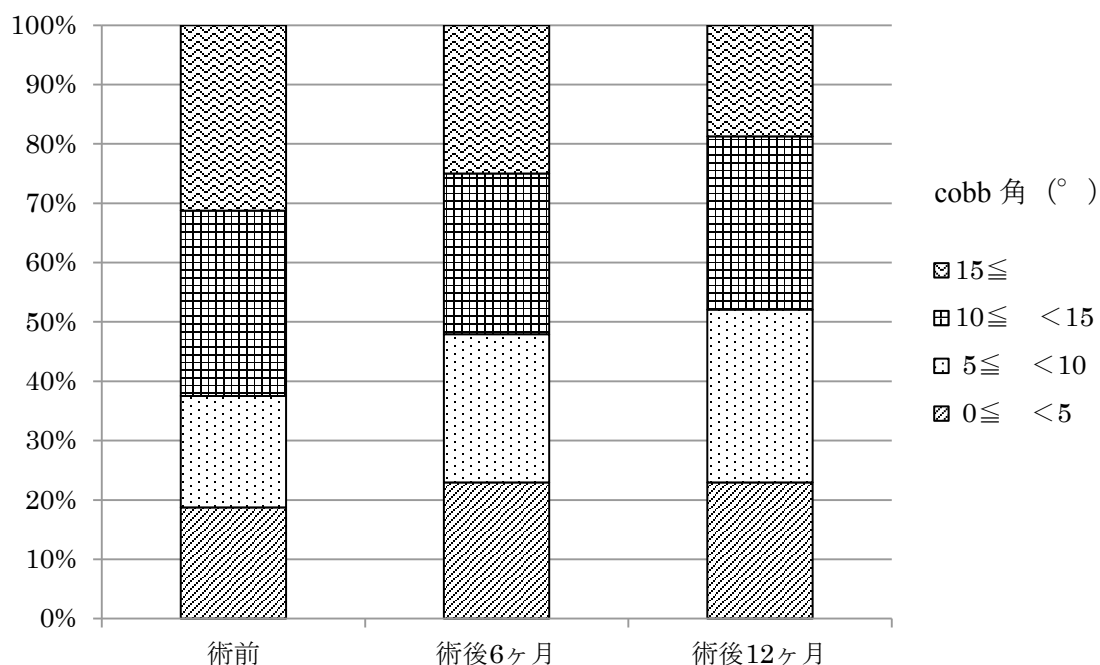
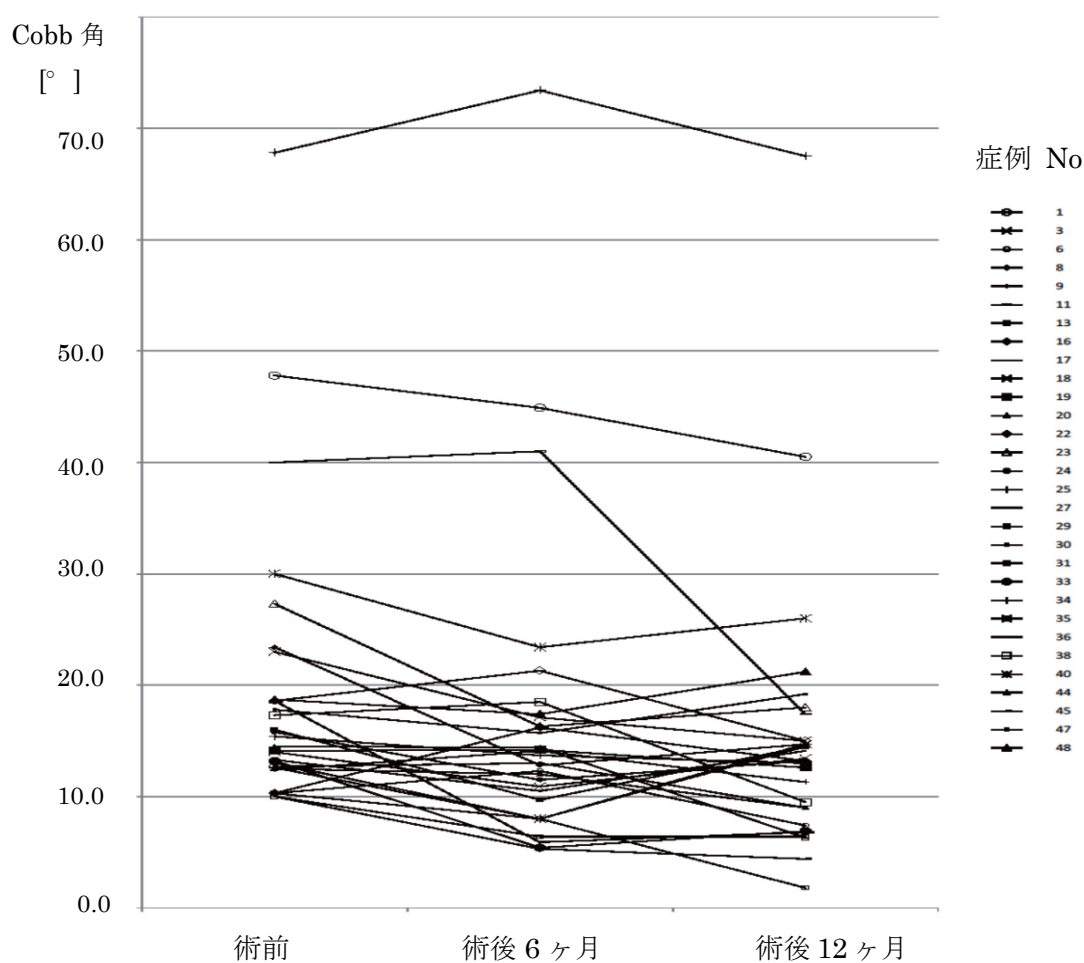


図 8 側弯における術前、術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月の Cobb 角と症例数の占める割合

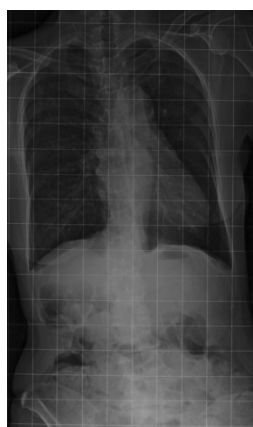


Cobb 角 10° 未満の症例の占める割合は、術前 37.5%、術後 6 ヶ月では 47.9%、術後 12 ヶ月では 52.1%、Cobb 角 15° 未満の症例の占める割合は、術前 68.7%、術後 6 ヶ月では 75.0%、術後 12 ヶ月では 81.2%であり、10° 未満および 15° 未満の症例の占める割合は増加していた。

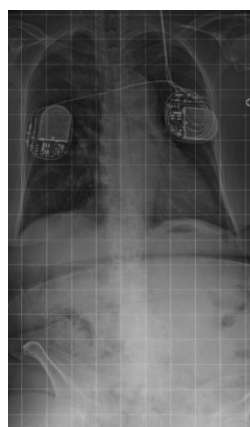
図 9 側弯における Cobb 角 10°以上の症例の Cobb 角の変化。



改善例（症例 48）の全脊椎単純撮影正面像（術前および術後 12 ヶ月）を示す。



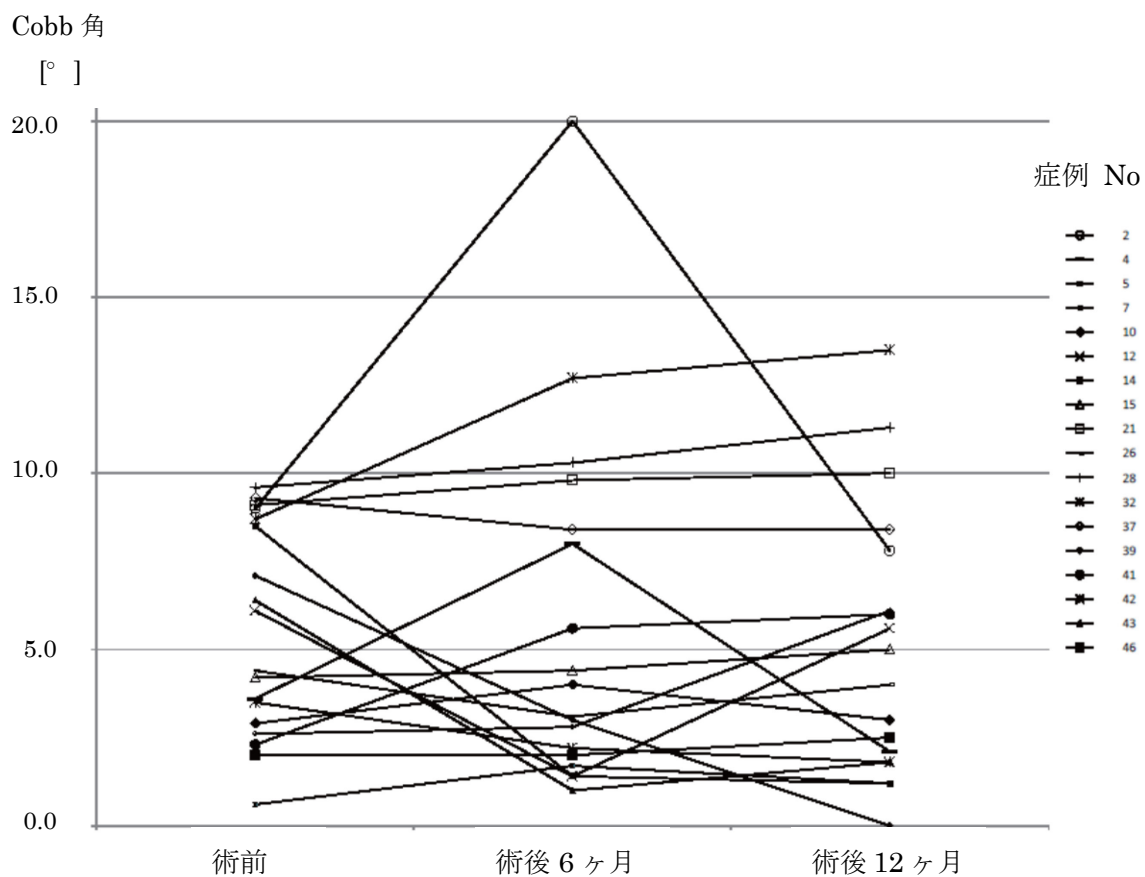
術前 (14.5°)



術後 12 ヶ月 (6.3°)



図 10 側弯における Cobb 角 10°未満の症例の Cobb 角の変化。



## 9. 表

表 1 術前および術後 6、12 ヶ月の運動症候の日内変動の変化

評価項目		術前	術後 6 ヶ月 (改善率)	術後 12 ヶ月 (改善率)
UPDRS part II	on	6.7 ± 5.0	5.5 ± 4.6	5.5 ± 4.5
	off	19.5 ± 7.4	7.7 ± 5.7 <sup>a</sup>	7.4 ± 5.7 <sup>a</sup>
UPDRS part III	on	20.2 ± 11.8	8.8 ± 8.1 <sup>a</sup>	9.0 ± 8.0 <sup>a</sup>
	off	41.6 ± 12.3	9.1 ± 8.3 <sup>a</sup>	9.4 ± 8.4 <sup>a</sup>
Hoehn- Yahr stage	on	2.5 ± 0.8 <sup>a</sup>	1.9 ± 1.2 <sup>a</sup>	2.1 ± 1.0 <sup>a</sup>
	off	3.8 ± 0.9 <sup>a</sup>	2.4 ± 0.9 <sup>a</sup>	2.4 ± 0.9 <sup>a</sup>

a 術前-術後 6 ヶ月、および術前-術後 12 ヶ月の比較 P<0.001

Best-on (on) 時の UPDRS part II (ADL)の術後変化は、術後 6、12 ヶ月における術前との比較において有意な改善を認めなかった。その他の項目 (off の UPDRS part II、UPDRS part III (運動機能) および Hoehn & Yahr stage の on、off のスコア) では、術前に比較して術後 6 および 12 ヶ月では有意なスコアの改善が認められた。術後 6 および 12 ヶ月における on-off のスコアの差は、術前に比して僅少となっており、on-off motor fluctuation が軽快していることが示された。

表 2 側弯における術前、術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月の Cobb 角の度数分布

Cobb 角 (°)	症例数 (%)		
	術前	術後 6 ヶ月	術後 12 ヶ月
0 ≦ < 10	18 (37.5)	23 (47.9)	25 (52.1)
10 ≦ < 20	23 (47.9)	19 (39.6)	19 (39.6)
20 ≦ < 30	3 (6.3)	3 (6.3)	2 (4.2)
30 ≦ < 40	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
40 ≦ < 50	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)
50 ≦ < 60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
60 ≦ < 70	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
70 ≦ < 80	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
合計	48	48	48

**表 3** 側弯における Cobb 角の平均値の変化

	術前	術後 6 ヶ月	術後 12 ヶ月
平均値 ± SD (°)	14.2 ± 12.1 <sup>a</sup>	12.6 ± 12.6 <sup>b</sup>	11.4 ± 11.1 <sup>c d</sup>

a 3 群間の比較 P = 0.0499

b 術前 - 術後 6 ヶ月 の比較 P = 0.0175

c 術前 - 術後 12 ヶ月 の比較 P = 0.0006

d 術後 6 ヶ月 - 術後 12 ヶ月 の比較 P = 0.3940

術前、術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月では平均値に改善がみられ、3 群間の比較でも有意差がみられた(P < 0.05)。術前 - 術後 6 ヶ月および術前 - 術後 12 ヶ月の比較では統計的に有意な改善がみられた ( P < 0.05) が、術後 6 ヶ月 - 術後 12 ヶ月では、平均値の改善はみられるものの、有意な改善はみられなかった。

**表 4** 術前 Cobb 角 10° 以上の群 (30 例) および術前 Cobb 角 10° 未満の群 (18 例) における平均値の変化

平均値 ± SD (°)	術前	術後 6 ヶ月	術後 12 ヶ月
Cobb 角 10° 以上	19.4 ± 12.6	16.7 ± 13.9 <sup>a</sup>	15.2 ± 12.3 <sup>b,c</sup>
Cobb 角 10° 未満	5.6 ± 3.0	5.6 ± 5.0	5.1 ± 3.8 <sup>d</sup>

a 術前 - 術後 6 ヶ月 の比較 P = 0.0041

b 術前 - 術後 12 ヶ月 の比較 P = 0.0001

c 術後 6 ヶ月 - 術後 12 ヶ月 の比較 P = 0.2844

d Cobb 角 10°未満の群 P = 0.777 ( One - factor repeated measures ANOVA)

Cobb 角 10°以上の群では、3 群間の比較で有意差がみられた。その後の検定では、術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月では術前に比較して平均値の改善がみられ、術前 - 術後 6 ヶ月および術前 - 術後 12 ヶ月の比較では統計学的に有意差がみられた (P < 0.05)。術後 6 ヶ月 - 術後 12 ヶ月では、平均値の改善はみられるものの有意差はみられなかった。Cobb 角 10°未満の群では術前、術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月の 3 群間の比較で有意差はみられなかった。

表 5 胸椎後弯角度と症例数の度数分布

胸椎後弯角度 (°)	症例数 (%)		
	術前	術後 6 ヶ月	術後 12 ヶ月
-20 ≧ < -10	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
-10 ≧ < 0	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
0 ≧ < 10	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
10 ≧ < 20	1 (2.1)	2 (4.2)	2 (4.2)
20 ≧ < 30	7 (14.6)	6 (12.5)	4 (8.3)
30 ≧ < 40	6 (12.5)	3 (6.3)	9 (18.8)
40 ≧ < 50	14 (29.2)	17 (35.4)	12 (25.0)
50 ≧ < 60	10 (20.8)	7 (14.6)	6 (12.5)
60 ≧ < 70	6 (12.5)	9 (18.8)	10 (20.8)
70 ≧ < 80	2 (4.2)	1 (2.1)	2 (4.2)
80 ≧ < 90	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
合計	48	48	48

表 6 胸椎後弯角度の平均値の変化

	術前	術後 6 ヶ月	術後 12 ヶ月
平均値 ± SD (°)	43.4 ± 17.3	45.1 ± 17.6	45.3 ± 18.6 <sup>a</sup>

a P = 0.515 (One – factor repeated measures ANOVA)

術後 6 ヶ月、術後 12 ヶ月では、術前に比較して平均値の変化は僅少であった。  
3 群間の比較では、いずれも有意な差はみられなかった。

表 7 腰椎前弯角度と症例数の度数分布

腰椎前弯角度 (°)	症例数 (%)		
	術前	術後 6 ヶ月	術後 12 ヶ月
-40 ≧ < -30	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
-30 ≧ < -20	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
-20 ≧ < -10	2 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.1)
-10 ≧ < 0	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)
0 ≧ < 10	3 (6.3)	5 (10.4)	7 (14.6)
10 ≧ < 20	15 (31.3)	9 (18.8)	9 (18.8)
20 ≧ < 30	8 (16.7)	13 (27.1)	8 (16.7)
30 ≧ < 40	11 (22.9)	8 (16.7)	11 (22.9)
40 ≧ < 50	6 (12.5)	7 (14.6)	8 (16.7)
50 ≧ < 60	1 (2.1)	2 (4.2)	2 (4.2)
合計	48	48	48



表 8 腰椎前弯角度の平均値の変化

	術前	術後 6 ヶ月	術後 12 ヶ月
平均値 ± SD (°)	23.0 ± 15.8	24.1 ± 18.5	24.6 ± 16.8 <sup>a</sup>

a P = 0.615 (One factor repeated measures ANOVA)

3 群間では有意な変化はみられなかった。

表 9 脊柱前傾角度の術前、術後 12 ヶ月の比較

	術前	術後 12 ヶ月
平均値 ± SD (°)	6.4 ± 7.6	6.3 ± 7.3 <sup>a</sup>

a 術前 - 術後 12 ヶ月 の比較 P = 0.719 (paired - t test)

術前に比較して、術後 12 ヶ月での脊柱前傾角度の有意な変化はみられなかった。

## 10. 引用文献

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223-236; discussion 222.
2. Dawson TM, Dawson VL. Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson disease. *J Clin Invest.* 2003;111(2):145-151.
3. Lansbury PT, Jr., Brice A. Genetics of Parkinson's disease and biochemical studies of implicated gene products. *Curr Opin Cell Biol.* 2002;14(5):653-660.
4. Mouradian MM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology.* 2002;58(2):179-185.
5. Steece-Collier K, Maries E, Kordower JH. Etiology of Parkinson's disease: Genetics and environment revisited. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(22):13972-13974.
6. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211.
7. 日本神経学会. パーキンソン病治療ガイドライン 2011. 医学書院. 東京 2011.
8. BUCY PC, BUCHANAN DN. ATHETOSIS. *Brain.* 1932;55(4):479-492.
9. Putnum TJ. Paralysis agitans and athetosis. Manifestations and methods of treatment. *Arch. Neurol. Psychiatry.* 1940;43:170-171.
10. R M. The modification of alternating tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1942;21:602-665.
11. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations

- on the Human Brain. *Science*. 1947;106(2754):349-350.
12. Hassler R, Riechert T. [Indications and localization of stereotactic brain operations]. *Nervenarzt*. 1954;25(11):441-447.
  13. Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements; parkinsonism. *Psychiatr Q*. 1953;27(2):317-319.
  14. Svännilsson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Scand*. 1960;35:358-377.
  15. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 1992;76(1):53-61.
  16. Siegfried J, Lippitz B. Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders: personal experience since 1982. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;62(1-4):71-75.
  17. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344-346.
  18. Benabid AL, Pollak P, Gross C, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;62(1-4):76-84.
  19. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*. 1995;345(8942):91-95.
  20. Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's disease rating scale. In: *Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2*. Fahn S, Marsden CD, Calne DB,

- Goldstein M, Eds. . *Macmillan Healthcare Information*, Florham Park, NJ, 1987:152-163,293-304.
21. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001;345(13):956-963.
  22. Molinuevo JL, Valldeoriola F, Tolosa E, et al. Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2000;57(7):983-988.
  23. 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*. 2003;349(20):1925-1934.
  24. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;51(3):850-855.
  25. Katayama Y, Kasai M, Oshima H, et al. Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson disease: benefits observed in levodopa-intolerant patients. *J Neurosurg*. 2001;95(2):213-221.
  26. Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(5):578-586.
  27. Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(10):1382-1385.
  28. Visser-Vandewalle V, van der Linden C, Temel Y, et al. Long-term effects of

- bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: a four year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(3):157-165.
29. Umemura A, Oka Y, Ohkita K, Yamawaki T, Yamada K. Effect of subthalamic deep brain stimulation on postural abnormality in Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2010;112(6):1283-1288.
  30. 糸満盛憲, 佐藤啓二, 高橋和久, 吉矢晋一. *TEXT 整形外科学第4版*. 南山堂. 東京. 2012.
  31. 日本大学医学部整形外科脊椎班. *脊椎脊髓ハンドブック第2版*. 三輪書店. 東京. 2011.
  32. 日本側弯症学会編. *側弯のしおり改訂版 知っておきたい脊柱側弯症*. インテルナ出版. 東京. 2013.
  33. Duvoisin RC, Marsden CD. Note on the scoliosis of Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1975;38(8):787-793.
  34. Marsden CD, Duvoisin R. Scoliosis and Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1980;37(4):253-254.
  35. Baik JS, Kim JY, Park JH, Han SW, Park JH, Lee MS. Scoliosis in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurol.* 2009;5(2):91-94.
  36. Yokochi F. Lateral flexion in Parkinson's disease and Pisa syndrome. *J Neurol.* 2006;253 Suppl 7:Vii17-20.
  37. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology.* 1982;32(12):1335-1346.
  38. Solla P, Cannas A, Tacconi P, Marrosu MG. Lateral trunk flexion and Pisa syndrome in Parkinson's disease. Are they really always different conditions although denoting similar features? *J Neurol.* 2008;255(3):450-451.

39. Deuschl G, Margraf N, Spuler S, Kupsch A, Schulz-Schaeffer WJ. Camptocormia and myopathy. *Mov Disord.* 2010;25(15):2689-2690.
40. Furukawa T OR, Tsukagoshi H. Oblique sign of Parkinsonism. *Clin Neurol.* 1989;29:1603.
41. Bonanni L, Thomas A, Varanese S, Scorrano V, Onofri M. Botulinum toxin treatment of lateral axial dystonia in Parkinsonism. *Mov Disord.* 2007;22(14):2097-2103.
42. Hellmann MA, Djaldetti R, Israel Z, Melamed E. Effect of deep brain subthalamic stimulation on camptocormia and postural abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(11):2008-2010.
43. Yamada K, Goto S, Matsuzaki K, et al. Alleviation of camptocormia by bilateral subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12(6):372-375.
44. Asahi T, Taguchi Y, Hayashi N, et al. Bilateral subthalamic deep brain stimulation for camptocormia associated with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2011;89(3):173-177.
45. Schabitz WR, Glatz K, Schuhan C, et al. Severe forward flexion of the trunk in Parkinson's disease: focal myopathy of the paraspinal muscles mimicking camptocormia. *Mov Disord.* 2003;18(4):408-414.
46. Azher SN, Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology.* 2005;65(3):355-359.

## 11. 研究業績

大塚朋之

I 発表	① 一般発表	1	
	② 特別発表	なし	
II 論文	① 原著論文	1	( 共 1 )
	② 症例報告	なし	
	③ 総説	なし	
III 著書		なし	

以上



## I 発表

### ① 一般発表

1. 大塚朋之, 朽名伸夫, 高田能行, 星野達哉, 藤原徳生, 村田佳宏, 須磨健, 渋谷肇, 平山晃康, 片山容一 : 術後虚血性脳血管障害に対して血管内治療を行った 2 症例, 第 117 回 日本脳神経外科学会関東支部学術集会, 東京, 2012 年 4 月

## II 論文

### ① 原著論文

1. 朽名伸夫, 大島秀規, 大塚朋之, 江里口隆, 村田佳宏, 須磨健, 平山晃康, 酒谷薫, 片山容一 : 全脳虚血モデルラットにおける前部帯状回皮質の構造可塑性の減弱, *Neurosurgical Emergency* 17 : 139-144, 2012