

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月17日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10373

研究課題名(和文)パーキンソン病に対する脳深部刺激療法の長期予後に影響する因子の検討

研究課題名(英文) Predictive factors for long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson disease

研究代表者

深谷 親 (FUKAYA, Chikashi)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：50287637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病症例に対する視床下核の脳深部刺激療法は一定の効果を示すことが認知されているが、長期予後には症例間でかなりの差がある。そこで、いかなる症例に術後長期的に良好な予後が期待できるのかを検討した。当院にてfollow-upされている症例の中から5年以上の自立生活が可能で症例を選別した。こうした症例の発症年齢、術前の罹病期間、手術時年齢、術前の内服状況、術前のUPDRS、HDS、MMSEの状態を把握し長期的にADLが自立できていなかった群と比較した。結果として発症年齢と手術時年齢がともに若く、認知機能の低下していない症例に、術後長期的なADLの自立が期待できると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の意義は、パーキンソン病治療において脳深部刺激療法をどのような症例に、いかなる時期に用いると、最も大きな手術利益をもたらせるのかを明らかにしたことである。さらに、術後に十分な手術利益を得ることができない可能性の高い症例を事前に検出することが可能となったため、インフォームドコンセントに役立てるとともに、早期よりその対策をたてることもできる。具体的には、発症年齢と手術時年齢がともに若く、認知機能の低下していない症例に長期的にADLの自立が期待できることを明らかにした。逆に高齢で罹病期間の長い症例、認知機能が低下傾向にある症例は脳深部刺激療法後もADLが侵害されやすいことがわかった。

研究成果の概要(英文)：Despite the recognition of the usefulness of subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) for the treatment of Parkinson disease (PD), preoperative predictive factors for the long-term outcome of STN-DBS are not sufficiently established. We performed this study to determine such predictive factors. The subjects were 66 patients who were classified into two groups on the basis of their activities of daily living (ADL) evaluated five years after the STN-DBS surgery: 33 patients were assigned to the independent ADL group (group I) and the remaining 33 patients to the dependent ADL group (group D). We studied the differences in the preoperative state between these two groups. As a results, the PD onset age, age at surgery, preoperative high-level ADL, cognitive function, and axial symptoms are important predictive factors for the long-term outcome of STN-DBS.

研究分野：機能的脳神経外科

キーワード：脳深部刺激療法 パーキンソン病 視床下核 罹病期間 発症年齢 認知機能 長期予後 ADL

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

脳深部刺激療法がパーキンソン病の有力な治療手段の一つであることは、すでに多くのエビデンスレベルの高い研究にて立証されてきた。しかし、症例間でその治療効果に少なからぬ差異が存在することも明らかである。これまで我々はそうした差異の源となる因子は何かということに関心をもっていた。想定される因子としては、術前の薬物療法、主たる神経徴候、術前罹病期間、手術時年齢、発症年齢、術前の認知機能、術前のうつ傾向など挙げられる。

術前に L-dopa が大量に投与されていた症例では、精神症状や体感幻覚などが術後に出現し ADL を低下させることが経験的に知られている。これに関連して、発症年齢や術前の罹病期間も長期予後を左右する重要な因子となると考えられた。

手術時期に関しては、最近 EARLYSTIM Study の結果が報告され、脳深部刺激療法をより早期に導入した方が薬物療法単独よりも機能予後が良好に維持される可能性が示唆されている。この報告以降、脳深部刺激療法の適切な導入時期は論議の的となっている。我々も EARLYSTIM Study とはやや異なる視点から、この問題に対する解答を求めべく検討を行ってきた。その結果、罹病期間 9 年未満の早期に STN-DBS を導入した群の方が、より長い罹病期間を有する群より良好な状態が維持される傾向にあった。従来考えられていたより早期に脳深部刺激療法を導入した方が、その有用性をより高く発揮できると考えられ、この点を明らかにしたいと考えた。

また、脳深部刺激療法の効果の男女差についても注目した。世界的にみるとパーキンソン病は、男性の方が、発生率が高いことが知られている。その理由として、エストロゲンの神経保護作用の関与などが推定されている。しかし、アジアではその男女比は逆転し、とくに日本においては年齢分布の影響を排した緻密な調査研究においても女性の方が、発生率が高いという結果が出ている。こうした男女差の地域特性が、脳深部刺激療法の効果に反映するのかは、明らかにされていない。そこで長期予後に影響を与える因子として男女差についても検討した。

## 2. 研究の目的

本研究の主たる目的は、パーキンソン病治療において脳深部刺激療法をどのような症例に、いかなる時期に、どのような状況で用いると、最も大きな手術利益をもたらせるのかということをも明らかにすることである。さらに、術後に十分な手術利益を得ることができない可能性の高い症例を事前に検出する基準を明らかにし、手術適応の判断やインフォームドコンセントに役立てるとともに、その対策のための手段を確立したいと考えた。

研究期間中に明確にしたい目的を具体的に述べると、(1)術後長期的に有効な症状と効果が期待できない症状、および(2)術後長期に ADL の自立が望める症例の特徴、の二点に集約できるが、研究の過程で補完的に主目的に関連した事項の解析結果もこれに加えた。実際には、日本人における STN-DBS の長期効果の男女差についても検討を行い、その結果が欧米と比べ異なるものなのかも検討した。

## 3. 研究の方法

当施設における約 17 年間のパーキンソン病手術症例 500 症例のデータベースをもとに研究を行った。データベースの内容としては、性別、発症年齢、手術時年齢、罹病期間、術前後の投薬内容、術前後の UPDRS、Hamilton depression scale、Schwab & England および術後に出現した手術合併症・刺激副作用などが記録されている。

これらの情報は術前後に詳細が聴取され、術後 1 ヶ月以内、6 ヶ月、1 年、以後 1 年ごと UPDRS、

Hamilton depression scale、Schwab & England の記録を行っている。さらに問題行動や反社会的行動などが生じた場合には、その旨備考として記録が残されている。

今回の研究では、基本的には5年以上の長期経過を観察した。以下に示す研究を主軸としたが、最終的な目的は、長期的に STN-DBS の利益を得ることができるのは、いかなる特徴を有する症例なのか明らかにすることにあった。

- (1) 術前および術後5年目の UPDRS part ~ のサブアイテムのデータが全て存在している症例をピックアップする。これらの症例の UPDRS の on 時と off 時のそれぞれの改善率を求める。サブアイテムスコアごとに、どの程度の改善がみられていたか、それらが長期的にも維持されていたかを見た。次に、術後5年目の Schwab & England のデータおよび術前の基本データ(発症年齢、手術時年齢、術前罹病期間、UPDRS、MMSE、HDS、Schwab & England など)が全て揃っている症例を抽出し、Schwab & England にて ADL が終日自立している症例群 (worst 80%以上) と自立していない群 (worst 80%未満) の2群に分けた。これら2群間の術前因子にいかなる差異が存在するのかを統計学的に解析した。これらの検討により長期的に良好な改善が得られる症例の特徴を明らかにした。我々は、従来から、より早期に手術を行った方がよりよい効果が得られるとの印象をもっていたため、とくに術前の罹病期間の違いが、機能予後を左右する重要な因子か否かについては詳細な検討をおこなった。
- (2) また、術前にいかなる症状が優位であった場合に長期的予後が不良となるかについても検討した。方法としては、術前の UPDRS part の item を症状別に集計し、自立群と非自立群の相違を検討した。代表的なパーキンソン病症状を item 別に、Tremor (items 20 and 21) Rigidity (item 22)、Bradykinesia (items 23, 24, 25, 26 and 31)、Axial symptoms (items 18, 27, 28, 29 and 30)に分け、自立群と非自立群の違いを検討した。
- (3) STN-DBS の効果の男女差についても検討した。STN-DBS を施行されている57例(男性29例、女性28例)を対象として retrospective study を行った。対象症例は、いずれも術後当科外来にて刺激調整が行われ、5年以上の follow-up がなされている症例とした。STN-DBS 施行直後(1ヶ月以内)と長期 follow-up 後(5年目)の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)のスコアと改善率を検討した。

#### 4. 研究成果

どういったパーキンソン病症例に脳深部刺激療法後の良好な長期予後が期待できるのかといったことを検討した。当施設では視床下核の脳深部刺激療法 (STN-DBS: subthalamic nucleus-deep brain stimulation) を行った症例が圧倒的多数を占めていたため、STN-DBS を施行した患者に絞って臨床研究を進めた。

当院にて follow-up されている症例の中から5年以上の長期にわたり自立生活が可能で症例を選別した。こうした症例のうち、発症年齢、術前の罹病期間、手術時年齢、術前の内服状況、術前の UPDRS、HDS、MMSE が明確に記録されている症例を対象とした。また、選択されたのは、いずれも術前の検査にてドパ反応性が保たれており、当院にて同一の術者にて同一の方法にて手術を施行した症例であった。

まず、上記の症例の長期 follow-up 後の Schwab & England scale をもとに、ADL が終日自立していた群と自立できていない群に分け、術前状態にいかなる相違があったかを検討した。対象となる条件をみたしたのは、66症例であった。発症年齢、罹病期間、手術時年齢、術前の内服状況、術前の UPDRS、HDS、MMSE などについて相違点を検討したところ、有意差の認めら

れたものは、発症年齢 ( $p < 0.05$ ) と手術時年齢 ( $p < 0.01$ ) であった。術前の罹病期間には有意差は検出されなかった。MMSE にも有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。

さらに、UPDRS part の item を症状別に集計し、自立群と非自立群の相違を検討した。代表的なパーキンソン病症状を item 別に、Tremor (items 20 and 21) Rigidity (item 22)、Bradykinesia (items 23, 24, 25, 26 and 31)、Axial symptoms (items 18, 27, 28, 29 and 30)に分け、自立群と非自立群の違いを検討したところ、axial symptoms の off-period のみに有意な差が認められた( $p < 0.002$ )。自立群においては、術前の axial symptoms に関する item の合計スコアが off-period において有意に低かった。

また、上記の単変量解析にて有意差が認められた全ての要因について multiple logistic regression analysis による多変量解析も行った。その結果、手術時の年齢 (odds ratio 1.247, 95%CI: 1.061~1.467)、術前の MMSE スコア (odds ratio 0.754, 95%CI: 0.592~0.96)、術前 S&E の off-period のスコア (odds ratio 1.247, 95%CI: 1.061~1.467)が有意な説明変数であった。

さらに、効果の男女差についても検討を行った。STN-DBS 施行直後 (1 ヶ月以内) と長期 follow-up 後 (5 年目) の Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)のスコアと改善率を用いて検討を行った。結果として術直後の UPDRS total の off 期と part の off 期においては、有意に女性の方が、改善率が良好だった (total:  $p=0.028$ , part :  $p=0.011$ )。長期予後の結果においては、いずれのスコアにも改善率にも有意差はなかった。したがって有意な効果の男女差は術直後には認められたが、長期的には認められず、欧米においていくつかの研究で示されているような明確な男女差は存在しなかった。

#### <引用文献>

EARLYSTIM Study Group: Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 368:610-22, 2013

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 16 件)

深谷 親、渡辺 充、小林 一太、大島 秀規、吉野 篤緒、山本 隆充：ニューロモデュレーション技術の臨床応用、ペインクリニック 39: 785-792, 2018, 査読無

深谷 親、渡辺 充、小林 一太、大島 秀規、吉野 篤緒：脳深部刺激療法による姿勢異常の治療、神経内科 89: 421-426, 2018, 査読無

Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yoshino A: Spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state: Changes in consciousness level and motor function. Acta Neurochirurgica Supplement 124: 37-42, 2017, 査読有

Fukaya C, Watanabe M, Kobayashi K, Oshima H, Yoshino A, Yamamoto T: Predictive Factors for Long-term Outcome of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. Neuro Medico Chir (Tokyo) 57: 166-171, 2017, 査読有

Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yoshino A: Importance of pharmacological evaluation in the treatment of poststroke pain by spinal cord stimulation. Neuromodulation 19: 744-751, 2016, 査読有

Wupuer S, Yamamoto T, Fukaya C: Pathological and clinical management of pain in Parkinson's disease: Differences in efficacy of dopamine agonists and deep brain stimulation. Pain Research 31: 135-146, 2016, 査読有

Fukaya C, Yamamoto T. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: recent trends and future direction. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55, 422-431, 2015 , 査読無

[学会発表](計 75 件)

深谷 親, 青木 宏之, 池田 俊勝, 渡辺 充, 小林 一太, 大島 秀規, 吉野 篤緒, 山本 隆充: 心身相関とニューロモデュレーション(シンポジウム「禅、心理学、脳科学から心身相関のヒントを探る」), 第 130 回心身症学会関東地方会、日本大学病院 5 階大会議室、東京都千代田区, 2019

Fukaya C, Watanabe M, Kobayashi T, Oshima H, Yoshino A, Yamamoto T: Predictive factors for long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. The 11th scientific meeting for the Asian Australasian society of stereotactic and functional neurosurgery, Sun Moon lake, Taiwan, 2018

深谷 親: (特別講演) ニューロモデュレーション刮目相待 - パーキンソン病に対する DBS を中心に - . 第 3 回かんさい機能神経外科研究会 . 協和発酵キリン(株)大阪支店会議室 . 大阪府北区 2018

深谷 親, 青木 宏之, 渡辺 充, 小林 一太, 大島 秀規, 吉野 篤緒: パーキンソン病に対する STN-DBS の現状と問題点 (シンポジウム 29 DBS の現状と諸問題) 第 77 回日本脳神経外科学会学術大会, 仙台国際会議場, 宮城県仙台市, 2018

Fukaya C, Watanabe M, Sumi K, Kobayashi K, Oshima H, Yoshino A, Yamamoto T: Predictive Factors for Long-term Outcome of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. International neuromodulation society 13<sup>th</sup> world congress, Edinburgh, Scotland, UK, 2017

Fukaya C, Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Yoshino A: Influence of duration of Parkinson disease on outcome of subthalamic deep brain stimulation. The 10th scientific meeting for the Asian Australasian society of stereotactic and functional neurosurgery, Cairns, Australia, 2016

Fukaya C and Yamamoto T: (Poster) Subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease: What is the expected long-term beneficial effects on patients? International neuromodulation society 12<sup>th</sup> world congress, Montreal Canada, 2015

Fukaya C and Yamamoto T: (Invited) Deep brain stimulation for involuntary movement. The 4<sup>th</sup> international congress of international society of reconstructive neurosurgery (ISRN) and WFNS neurorehabilitation and reconstructive neurosurgery symposium, Cerveteri (Roma), Italy, 2015

[図書](計 12 件)

深谷 親: 医学書院、パーキンソン病の外科治療 . 今日の治療指針 私はこう治療している 2019 (総編集: 福井 次矢, 高木 誠、小室 一成) pp955、2019

深谷 親: 南江堂、機能的神経外科治療 . 神経疾患 最新の治療 2018-2020 (編集: 水澤 英洋、山口 修平、園生 雅弘). Pp83-86、2018

深谷 親: メジカルビュー社、定位・機能神経外科治療ガイドラインのポイント . 機能的脳神経外科診療ガイドブック (編集: 三国 信啓). Pp15-25、2018

深谷 親, 渡辺 充, 小林 一太, 大島 秀規, 山本 隆充: 日本臨床社、脳深部刺激療法の術式 . パーキンソン病 (第 2 版) - 基礎・臨床研究のアップデート - (編集: 服部 信

孝) pp510-514、2018

深谷 親、山本 隆充：メジカルビュー社、Parkinson 病 . EBM に基づく脳神経疾患の基  
本治療指針代 4 版 (田村 晃、松谷 雅生、清水 輝夫、辻 貞俊、塩川 芳昭、成田  
善孝) . Pp359-362、2016

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：山本 隆充

ローマ字氏名：(YAMAMOTO, takamitsu)

所属研究機関名：日本大学

部局名：医学部

職名：客員教授

研究者番号：50287637

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。