

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500297

研究課題名(和文) パーキンソン病に対する視床下核刺激術：治療成績の向上と医療経済効果の検討

研究課題名(英文) Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson disease : improvement in outcome and assessment of medical economic effect

研究代表者

馬場 康彦 (BABA YASUHIKO)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：50352258

研究成果の概要(和文)：本研究はパーキンソン病に対する視床下核(STN)脳深部刺激(DBS)療法における治療成績の向上と医療経済効果に対して検討を行った。STN-DBSによる運動症状の改善度は術前におけるL-dopaの反応性が最も寄与し、術後の経過に影響を及ぼす精神症状の発現には過度な薬物の減量が関与していると考えられた。また、STN-DBSにより術後の年間薬剤費が約86%削減し得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study evaluated the factor associated with improvement of outcome and the medical economic effect in deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) for Parkinson disease. The results suggested that the preoperative L-dopa response for motor symptoms contributes the postoperative efficacy with STN-DBS. Additionally, excessive reduction of dopaminergic agents after STN-DBS was a factor related to the emergence of neuropsychiatric symptoms. With STN-DBS therapy, the drug cost of dopaminergic agents was reduced by 86% per year after surgery.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	600,000	180,000	780,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：臨床神経科学

1. 研究開始当初の背景

Parkinson病(PD)の運動症状改善に対する治療の第1選択は薬物療法である。一方、PD治療薬の効果が低い症例や副作用により内

服が困難な症例に対して視床中間腹側核(Vim: ventral intermediate of the thalamus), 淡蒼球内節(GPI: internal

segment of the globus pallidus), 視床下核(STN: subthalamic nucleus)をターゲットとした深部脳刺激術(DBS: deep brain stimulation)が行われる。PD に対する DBS のターゲットとして一般的には STN が選択され、STN-DBS TN-DBS によって振戦は 55-90%, 筋固縮・動作緩慢は 52-72%の範囲で改善され、レボドパ 1 日投与量は 40-81%, ジスキネジアは 65-90%の範囲で減少すると報告されているが、その効果は個体間及び施設間で大きく異なり、STN-DBS の治療成績を安定かつ向上させることが今後の課題と言える。

また、DBS 治療の発展を占う上でその医療経済効果を検討することは非常に重要であり、PD 治療薬を保険適応内で最大量投与した場合、1 年間に掛かる医療費は約 150 万円と算出される。一方、両側 DBS 治療に掛かる医療費は約 400 万円である。DBS 術後は運動症状の改善に伴い投与薬剤の減量が可能であり、掛かる薬剤費も著しく減少する。従って、薬物治療のみで毎年計上される医療費を考慮すると、DBS 治療後の長期的な医療費はより低価であり国費負担の軽減につながると考えられる。

2. 研究の目的

- (1) STN-DBS 留置部位と改善される運動症状の関連性をより詳しく検討する。
- (2) DBS 研究報告のメタ分析を行い、本邦における PD 及び DBS 治療の有識者とともに治療ガイドラインを考案する。
- (3) DBS 治療後における医療費の推移を観察し医療経済効果を検討する。

3. 研究の方法

DBS 治療の対象は十分な薬物療法によっても運動症状の管理が困難な PD。全例に両側 STN-DBS を施行し術前と術後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月において臨床症状の評価を施行。

運動症状と日常生活動作の評価としてはそれぞれ UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) と Schwab and England ADL scale を用いた。

STN における電極留置法は頭部 MR 画像をもとに前交連と後交連を結ぶ直線上の midpoint から外側に 12mm, 背側に 3mm, 下方に 3mm の部位を解剖学的に STN と同定した。また、LeadPoint system: microTargeting Drive® による術中同時多トラック細胞外電位記録を行い、生理学的に STN を同定した。解剖学的ならびに生理学的に同定した STN の中心部、外側、腹側、背側の各部位において高頻度刺激を行い、最小刺激で運動症状が最大に改善し、かつ最大刺激でも神経合併症(複視、構音障害、顔面・四肢の運動・感覚障害など)が出現しない部位を同定し DBS を留置した。

DBS に伴う医療経済効果の検討として DBS 治療の前後 1 年間における医療費(薬物療法にかかる医療費)を比較検討した。

4. 研究成果

計 37 例の PD に対して両側 STN-DBS を施行した。治療成績の向上については、(1) 術前の手術適応基準と、(2) 画像学的及び神経生理学的検査により同定した電極留置部位と刺激条件、の両者について術後の臨床経過に対する影響を調査した。結果、運動症状の長期改善効果は電極留置部位や刺激条件などによる影響は低く、術前の薬物治療(レボドパ)に対する反応性の程度が最も寄与する因子であることが判明した。また、STN-DBS の直後から数か月間にわたり、抑うつや高揚感などの精神神経症状が出現することがある。これらの症状は手術による運動症状の客観的な改善効果に反して日常生活動作を著しく低下させる因子である。このような術後の精神神経症状を呈

する症例とSTN内における刺激部位の関連性を検討したところ、STNの腹側に留置した電極から術後に刺激を開始した症例において精神神経症状が最も発現しやすいことが判明した。STNの腹側には情動を司る神経回路の中継核とされる辺縁系領域が存在し、この部位への刺激の波及効果と術後の精神神経症状発現との関連性が高いと考えている。また、STN-DBS後に現れる精神神経症状のうち、アパシー(無気力、無感動、無関心)の出現は精神的無動症を引き起こすため、DBSによる純粋な運動症状改善効果の判定が困難となり、重篤な症例では臥床傾向となるため入院期間の延長が余儀なくされる。我々は、術後に出現するアパシーと術前後の臨床症候との関連性を検討した。結果、術後アパシーの出現は術前における薬剤性不随意運動であるジスキネジアの重症度と関連し、術後の過度な抗PD薬の減量が関与していることを見いだした。この結果は術後管理の向上や入院期間の短縮を図る上で重要であると考えられた。

一方、DBS後にPDの体軸症状と言われる発声、嚥下、姿勢、歩行などが悪化する症例が報告されており、これらは薬物治療や刺激条件の調整による改善効果に乏しく、疾患の進行に伴う治療抵抗性の症状と考えられていた。近年、DBSにより神経伝達物質であるADP/アデノシンが脳内で増加することが報告されたが、これらの物質は神経化学的にPDを悪化させる作用を有することから、術後に悪化する体軸症状との関連性が示唆される。術後に体軸症状が悪化した12例に対してアデノシン受容体拮抗薬である抗コリン薬(トリヘキシフェニル)を投与したところ体軸症状の著明な

改善が認められた。これはPDに対するDBSの影響と術後の薬物管理において重要な見解と考えられた。

更なる治療成績の向上を図る目的で本邦の主要なDBS治療施設における神経内科医、脳神経外科医と連携し、DBS症例のデータベース化によりケースコントロール及びコホート解析を行うための基盤作成を行った。過去10年にMedlineに掲載されたPDのSTN-DBSに関連する研究論文のメタ解析結果と本邦でのDBS治療基準の妥当性について検討を行った。その結果、DBS治療の適応基準の画一化を図る目的で、医療従事者及び患者用の各々に対してDBS治療の適応判定、手順、術後の管理等を掲載したパンフレットの作成を行った。

長期観察が可能であったDBS治療例(17例)における術前後1年間の医療費の比較では、術前の年間平均薬剤費が887,242円であったのに対して、術後の年間平均薬剤費は217,796円であり86%の年間治療費削減が示された。従って、DBS治療費は高額であるものの術後の長期的な観測からは医療費の削減につながる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計17件)

- ① Effect of chronic kidney disease on excessive daytime sleepiness in Parkinson disease/Baba, Y., Higuchi, M., Fukuyama, K., Abe, H., Uehara, U., Inoue, T., Yamada, T. -Eur J Neurol (in press) (査読あり)
- ② Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease: A

- case-control study in Japan/Miyake, Y., Tanaka, K., Fukushima, W., Sasaki, S., Kiyohara, C., Tsuboi, Y., Yamada, T., Oeda, T., Miki, T., Kawamura, N., Sakae, N., Fukuyama, H., Hirota, Y., Nagai, M.; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group—Parkinsonism Relat Disord. (2011, 17:112-6) (査読あり)
- ③ テーラーメイド治療のための治療薬の選択と使用法ガイドライン パーキンソン病/馬場康彦, 山田達夫. Medical Practice (2010, 27:180-186) (査読なし)
- ④ ふるえのメカニズム/馬場康彦—BRAIN NURSING (2010, 26:30-32) (査読なし)
- ⑤ しびれや麻痺のメカニズム/馬場康彦—BRAIN NURSING (2010, 26:25-29) (査読なし)
- ⑥ Alcohol drinking and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan/Fukushima, W., Miyake, Y., Tanaka, K., Sasaki, S., Kiyohara, C., Tsuboi, Y., Yamada, T., Oeda, T., Miki, T., Kawamura, N., Sakae, N., Fukuyama, H., Hirota, Y., Nagai, M.; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group—BMC Neurol. (2010, 10:111) (査読あり)
- ⑦ GST polymorphisms, interaction with smoking and pesticide use, and risk for Parkinson's disease in a Japanese population/Kiyohara, C., Miyake, Y., Koyanagi, M., Fujimoto, T., Shirasawa, S., Tanaka, K., Fukushima, W., Sasaki, S., Tsuboi, Y., Yamada, T., Oeda, T., Miki, T., Kawamura, N., Sakae, N., Fukuyama, H., Hirota, Y., Nagai, M.; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group—Parkinsonism Relat Disord. (2010, 16:447-52) (査読あり)
- ⑧ Dietary glycemic index is inversely associated with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan/Murakami, K., Miyake, Y., Sasaki, S., Tanaka, K., Fukushima, W., Kiyohara, C., Tsuboi, Y., Yamada, T., Oeda, T., Miki, T., Kawamura, N., Sakae, N., Fukuyama, H., Hirota, Y., Nagai, M.; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group—J Neurol Sci. (2010, 288:117-122) (査読あり)
- ⑨ Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan/Miyake, Y., Sasaki, S., Tanaka, K., Fukushima, W., Kiyohara, C., Tsuboi, Y., Yamada, T., Oeda, T., Miki, T., Kawamura, N., Sakae, N., Fukuyama, H., Hirota, Y., Nagai, M.; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group—J Neurol Sci. (2010, 288:117-122) (査読あり)
- ⑩ Active and passive smoking and risk of Parkinson's disease/Tanaka, K., Miyake, Y., Fukushima, W., Sasaki, S., Kiyohara, C., Tsuboi, Y., Yamada, T., Oeda, T., Miki, T., Kawamura, N., Sakae, N., Fukuyama, H., Hirota, Y., Nagai, M.; Fukuoka Kinki Parkinson's disease Study Group—Acta Neurol Scand. (2010, 122:377-382) (査読あり)
- ⑪ Dietary intake of folate, vitamin B6, vitamin B12 and riboflavin and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan/Murakami, K., Miyake,

- Y., Sasaki, S., Tanaka, K., Fukushima, W., Kiyohara, C., Tsuboi, Y., Yamada, T., Oeda, T., Miki, T., Kawamura, N., Sakae, N., Fukuyama, H., Hirota, Y., Nagai, M.; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group—Br J Nutr. (2010, 104:757-764) (査読あり)
- ⑫ Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan/Miyake, Y., Tanaka, K., Fukushima, W., Sasaki, S., Kiyohara, C., Tsuboi, Y., Yamada, T., Oeda, T., Miki, T., Kawamura, N., Sakae, N., Fukuyama, H., Hirota, Y., Nagai, M.; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group—J Neurol Sci. (2010, 293:82-86) (査読あり)
- ⑬ Genotypic Effect of ABCG1 gene promoter -257T>G polymorphism on coronary artery disease severity in Japanese men/Furuyama, S., Uehara, Y., Zhang, B., Baba, Y., Abe, S., Iwamoto, T., Miura, S., Saku, K. — Atheroscler Thromb. (2009, 16:194-200) (査読あり)
- ⑭ Restless legs syndrome を伴うパーキンソン病：視床下核刺激術とプラミペキソールの効果/馬場康彦、樋口正晃、山田達夫—Frontiers in Parkinson Disease (2009, 2:50-51) (査読なし)
- ⑮ テーラーメイド治療を目指した治療薬の選択と使用法ガイドライン Update. パーキンソン病/馬場康彦、山田達夫—Medical Practice (2008, 25:1619-1626) (査読なし)
- ⑯ 脳深部刺激療法；術後薬物治療の最適化/馬場康彦、樋口正晃、山田達夫—Pharma Medica (2008, 2646-51) (査読なし)
- ⑰ ATP-binding cassette transporter G4 is highly expressed in microglia in Alzheimer's brain/Uehara, Y., Yamada, T., Baba, Y., Miura, S., Abe, S., Kitajima, K., Higuchi, MA., Iwamoto, T., Saku, K. —Brain Res. (2008, 1217:239-246) (査読あり)
- [学会発表] (計9件)
- ① 馬場康彦. DBS の適応の判断に苦慮した一例. 第51回日本神経学会総会イブニングセミナー9 (2010, 5.22 東京国際フォーラム)
- ② 馬場康彦. DBS のインフォームドコンセントについて. 第51回日本神経学会総会ランチョンセミナー26 (2010, 5.21 東京国際フォーラム)
- ③ 樋口正晃、馬場康彦、他. STN-DBS 後に出現する apathy : 術前予測因子の検討. 第51回日本神経学会総会 (2010, 5.21 東京国際フォーラム)
- ④ Higuchi M, Baba Y et al. The effect of subthalamic nucleus stimulation on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. WFN XVIII World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders (2009, 12.15. Miami, Florida, USA).
- ⑤ Baba Y, Higuchi M et al. Anticholinergic therapy for management of axial symptoms in Parkinson's disease with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. XVIII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders (2009, 12.15. Miami, Florida, USA)

- ⑥ 樋口正晃、馬場康彦、他. パーキンソン病に対する深部脳刺激術；ドパミン調節異常症候群に対する影響. 第11回福岡神経内科疾患研究会（2009, 4. 24 ANA クラウンプラザホテル福岡）
- ⑦ 馬場康彦、他. パーキンソン病と restless legs syndrome に対する視床下核刺激術. 第49回日本神経学会総会（2008, 5. 16 横浜）
- ⑧ 馬場康彦、他. パーキンソン病の Non-motor Symptoms：STN-DBS 前後の変化について. 第10回福岡神経内科疾患研究会（2008, 4. 18 ホテル日航福岡）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

馬場 康彦 (BABA YASUHIKO)
福岡大学・医学部・講師
研究者番号：50352258

(2) 研究分担者

山田 達夫 (YAMADA TATSUO)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号：50142211

福島 武雄 (FUKUSHIMA TAKEO)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号：10078735