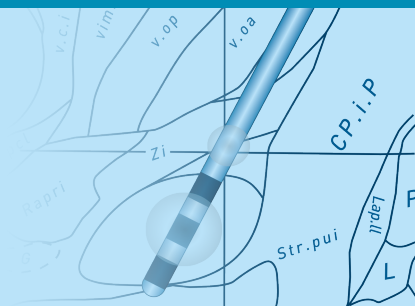


1 パーキンソン病に対する DBS の歴史



脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation: DBS）はパーキンソン病（Parkinson disease: PD）に対する機能的脳外科治療として十分なエビデンスを有し、近年標準的治療として広く行われるようになった。PD に対する機能的脳外科治療の歴史は長く、先達らのたゆまない試行錯誤の結果様々な改良を経て現在に至っている。本稿では PD に対する機能的脳外科治療におけるマイルストーン **表 1** を振り返りその歴史をたどる。

1 運動障害疾患に対する機能的脳外科治療の萌芽

運動障害疾患に対する最初の外科治療は 19 世紀にさかのぼる。1890 年に近代脳神経外科の先駆者である Sir Victor Horsley は、アテトーゼ患者の運動野皮質から異常放電を記録しその皮質切除を行った。その結果アテトーゼは消失したものの患者は著明な麻痺をきたす結果に終わった。その後様々な不随意運動に対して改良を重ねながら大脳皮質、脊髄、神経節、神経根など錐体路に対する直達手術が行われるようになった¹⁻⁴⁾。

1949 年に Walker はヘミバリスムの治療として中脳大脳脚切截術（mesencephalic pedunculotomy）

表 1 パーキンソン病に対する機能的脳神経外科治療の
マイルストーン年表

1817 年	James Parkinson, “An Essay on Shaking Palsy” 発表
1908 年	Horsley & Clarke, 動物実験用に定位脳手術装置開発
1920 年	錐体外路の概念
1940 年	Meyers, 脳室経由前部尾状核切除
1947 年	Spiegel & Wycis, ヒト用定位脳手術装置開発
1949 年	Walker, mesencephalic pedunculotomy
1950 年	Spiegel & Wycis, antero-caudal pallidotomy
1950 年	Hassler, VL thalamotomy
1952 年	Narabayashi, 独自の方法での pallidotomy
1961 年	Guiot, 振戦に対する Vim thalamotomy
1969 年	レボドパ（L-ドパ）の導入
1983 年	Langston, MPTP の神経毒性による PD モデル動物
1987 年	Benabid, PD の振戦に対する Vim-DBS
1989 年	Albin, 基底核の機能解剖に基づく PD の病態生理
1990 年	Bergman, PD モデルサルに対し STN lesioning
1992 年	Laitinen, PD に対する postero-ventral pallidotomy
1993 年	Benabid, PD に対する STN-DBS
1994 年	Siegfried, PD に対する GPi-DBS

について報告した。この手術はその後 PD の治療にも拡大適用された。大脳脚の切截はさまざまな程度で行われ、振戦の軽減は片麻痺の重症度に比例した。一方、筋固縮の改善は得られなかった。麻痺と振戦改善の折り合いが大脳脚切截術の限界であり、十分に満足な結果は得られなかったと思われる⁴⁾。

1920 年代になり錐体外路の概念が提唱されると、線条体、淡蒼球、視床下核、黒質などを含むこの系が種々の運動障害疾患に関わっていることが示唆された。1940 年に Meyers は PD 患者に対して脳室經由で前部尾状核を切除する手術を行い、麻痺をきたさずに振戦や固縮を改善させることに成功した。その後基底核に対して種々の直達手術が開発されたが、こうした手術法は侵襲が大きく死亡率も高かったことからより安全で正確な手術法が望まれるようになり、その後定位脳手術法が開発されることになる²⁾。

一方、1953 年に Cooper は PD 患者に対して大脳脚切截術を行った際に誤って前脈絡動脈を損傷し、やむなく結紮した。手術は中断されたがその後患者は麻痺や感覚障害をきたさずに振戦および筋固縮の完全消失を得た。彼は前脈絡動脈の結紮が淡蒼球の梗塞をきたした結果であると考えた。その後立て続けに前脈絡動脈結紮術を行ったが多くは内包後脚の梗塞により片麻痺をきたす結果に終わった。最初の症例は前脈絡動脈の血管支配のパリエーションにより偶然うまくいったものと思われ、すぐにこの方法は終焉を迎えたが、その後の定位脳手術における淡蒼球破壊術につながる重要な知見であった⁵⁾。

2 定位脳手術法の発展

Horsley と Clarke は 1908 年に動物実験用に定位脳手術装置を開発した。この功績から一般には彼らが定位脳手術の創始者とされている²⁾。定位脳手術とは頭部に金属製のフレームを装着固定し、それを基準として頭部を 3 次元の立体座標としてとらえ、画像診断を組み合わせで頭蓋骨の穿頭孔から脳深部の目標点に穿刺針を正確に刺入して限局的な破壊巣をつくる手術である。

実用的な装置としては 1947 年に Spiegel と Wycis がヒト用の定位脳手術装置を開発した。彼らの装置での最も重要な進歩は、ターゲティングが Horsley-Clark システムで用いられた外部の骨のランドマークに基づく方法ではなく、気脳写で見られる内部のランドマークに基づいて行われることであり、これにより高い精度が実現できた。さらに彼らは最初の定位脳手術用の脳アトラスも開発した⁴⁾。

その後彼らは PD 患者に対して定位脳手術による直接的な淡蒼球破壊術 (pallidotomy) を行った。しかし彼らの成績は期待されるほどではなく、長期的に改善したのは筋固縮のみで、振戦や無動はあまり改善しなかった。これは彼らのターゲットが前背側淡蒼球であったためである。その後 Leksell はターゲットを後腹側淡蒼球に変更することで長期的な振戦や無動の改善も得た。しかしこの画期的な結果は当時あまり注目されず、その後 1990 年代になって Laitinen により日の目を見ることになる^{2,6,7)}。本邦でも 1952 年に植林が PD 患者に対して独自の方法による pallidotomy を行い、振戦や筋固縮の消失に成功した^{8,9)} (コラム参照)。

一方 1950 年に Hassler は視床外側腹側核 (VL: ventral lateral nucleus) をターゲットとする手術を始めた。この視床破壊術 (thalamotomy) は筋固縮よりも振戦に対して効果が高く、pallidotomy に取って代わる手術となった。また 1963 年に Spiegel と Wycis は subthalamic area (zona incerta と prelemniscal radiation) の破壊を提唱した。しかしこの時代のターゲットの正確性には疑問があると思われ、Hassler は視床 VL の破壊を企図した手術を行ったものの死後の剖検で実際には破壊巣が subthalamic area にあったことも報告している²⁾。

定位脳手術の進歩において重要な技術の 1 つとして脳内電位記録がある。Wetzel と Snider は 1958 年に運動障害の定位脳手術において、そのターゲットを神経生理学的に同定する目的で最初に脳内電位記録を行った。1961 年に Guiot らは種々の視床核を鑑別するために微小電極記録を行い PD の振戦に

同期する“tremor cell”を記録した。その結果彼らは最も振戦に関与する細胞は Hassler がターゲットとした VL 核ではなく Vim (ventralis intermedius) 核であることを示し、その後振戦に対する最適ターゲットは Vim 核となった。1960 年代末には微小電極記録は定位脳手術において標準的な手法となった¹⁰⁾。

3 破壊術から DBS へ

運動障害疾患に対する定位脳手術においてターゲットを確認するために破壊前に電気刺激を行うことは標準的に行われていたが、DBS を運動障害疾患の治療に用いるようになったのは 1980 年代になってからである。一方、精神疾患に対する機能外科治療ではすでに 1947 年から、慢性疼痛に対しては 1960 年代から DBS が行われていた¹¹⁾。米国のメドトロニック社は 1970 年代初期に DBS 用のハードウェアの設計を開始した。当初 DBS は慢性疼痛の治療のために開発され、DBS が運動障害の治療に使用されるようになるのは 1980 年代になってからである。

1969 年に L-ドパが導入されると PD に対する定位脳手術の需要は急速に低下し、運動症状に対する定位脳手術は難治性振戦に対する Vim thalamotomy のみとなった。Vim thalamotomy は振戦に対しては非常に高い効果を示したが、両側性に行うと高率に重篤な構音、嚥下障害をきたすことが問題であった。

1987 年に Benabid らは両側性の振戦を示す PD 患者に対して一側 Vim thalamotomy を行った後に対側 Vim-DBS を施行した。Vim-DBS は 200 Hz の高頻度刺激で高い振戦抑制効果を示し、副作用もごくわずかであったが振戦以外の症状に対する効果は乏しかった¹²⁾。その後両側性の Vim-DBS が PD や本態性振戦 (ET) の振戦に対して行われるようになった。DBS は脳を破壊せずに従来の破壊術と同様の効果が得られることから安全性が高く、可逆的でさらに調節性もあるという点が画期的であった。

L-ドパの導入により PD 治療は薬物療法が中心となったが、1992 年に Laitinen らは薬物療法のみでは十分な効果が得られない PD 患者に対して 1960 年に Leksell が発表した後腹側淡蒼球をターゲットとした pallidotomy を復活させた。その結果、振戦、筋固縮、無動といった一般的な PD 症状の改善に加え、L-ドパの副作用である日内変動や dyskinesia、筋肉痛の改善にも成功した¹³⁾。また Laitinen は早期より定位脳手術のターゲティングに MRI を導入し、淡蒼球の視覚化を行うことでアトラスに依存しない患者ごとに個別のターゲティングを行った。その後 pallidotomy は世界中の数千人の患者に行われ、その有効性は高く評価された。こうした結果をもとに 1994 年に Siegfried らは PD 患者に対して両側淡蒼球内節 (GPi) の DBS を行い良好な結果を得た¹⁴⁾。

一方、PD の病態研究に関しては特記すべき事件がある。1982 年にカリフォルニアの学生が自身で合成した麻薬を使用した麻薬常習者たちが次々と短期間で PD になった。Langston らはこれが麻薬合成の際に生じた副産物 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) が PD をひきおこす神経毒であることをつきとめた¹⁵⁾。その結果 MPTP による PD モデル動物の作成が可能となり PD の病態研究が急速に進んだ。

1989 年に Albin らが基底核の機能解剖に基づく運動障害疾患の病態生理を明らかにすると¹⁶⁾、1990 年に Bergman らは MPTP で作成した PD モデルサルに対して視床下核 (STN) の lesioning が運動症状の劇的な改善をきたすことを示した¹⁷⁾。この動物実験の結果をもとに 1993 年に Benabid らは PD 患者に対して STN-DBS を施行して大きな成功を得た¹⁸⁾。その後 2014 年に Benabid は Delong とともに STN-DBS 開発の功績に対して Lasker-DeBakey 臨床医学研究賞を受賞している。

PD に対する DBS では 2001 年に発表された GPi と STN との比較研究において、運動症状に対する効果の高さとドパミン作動性薬剤の減量効果において STN の優位性が示されたことからその後は

STN-DBS が主流として行われるようになった¹⁹⁾。しかしその後行われたランダム化比較試験によりその優劣には疑問が出され、最近では症例に応じてターゲットを選択すべきだと考えられている²⁰⁾。

PD に対する pallidotomy が PD のジストニアも改善したという結果からこれまで有効な治療法がなかった全身性ジストニアに対しても DBS が検討された。Coubes らは 2000 年に DYT1 ジストニアに対して両側 GPi-DBS を行い、その劇的な効果を報告した²¹⁾。

また難治性振戦の治療には Vim-DBS が行われているが、最近 subthalamic area の DBS の方がより効果が高いことが示唆されている²²⁾。しかしこの部位の振戦抑制効果は前述したようにすでに 1960 年代に Spiegel や Hassler らにより示されていた。

4 手術法やデバイスの進歩

こうした定位脳手術の発展を支えてきたテクノロジーの 1 つに画像診断の進歩がある。従来は気脳写あるいは脳室造影を行って脳アトラスに基づいてターゲティングを行っていたが、現在では MRI ガイド下の画像誘導手術に微小電極記録を組み合わせる方法に代わった。さらにコンピュータ技術の進歩により手術プランニング用ソフトウェアも使用できるようになり、手術は従来に比べて格段に容易になり精度や安全性も飛躍的に向上した。

また、DBS についてはデバイスの進歩も重要である。初期の DBS 装置は体外のパルスジェネレーターから前胸部皮下のレシーバーに経皮的に高周波伝送するシステムであった。その後バッテリー内蔵の完全体内植込み型の装置になった。これにより患者の活動性はかなり向上したが 4~5 年ごとに手術によるバッテリー交換が必要となった。最近では充電式のデバイスも開発されバッテリー寿命もずっと長くなっており、症例により選択肢が増えている。刺激方式も定電圧から定電流方式に変わり、組織の抵抗値の変化に左右されない安定した刺激効果が得られるようになった。また多くのデバイスは MRI 対応となった。さらに最近では刺激範囲に 2 次元的な方向性をもたせることが可能で任意の刺激野を形成しうるような電極 (directional lead) も開発され、より巧妙なプログラミングに対応できるようになった¹⁾。

おわりに

今や DBS 治療は運動障害疾患のみならず様々な神経精神疾患の治療へも応用されつつあり今後も神経疾患の治療オプションとしてさらに発展することが期待される。今回 PD に対する機能的脳外科治療の変遷について振り返った。歴史は繰り返すというように、過去に行われたがその後行われなくなった方法が改めて画期的な新しい技術として再評価されることがしばしばみられている。新たな技術を追求する際には常に過去の歴史を振り返りながら進むことも重要であろう。

Column 榎林博太郎先生について^{8,9)}

榎林博太郎（1922～2001）は1946年に東京大学を卒業後、精神科医として医師としてのキャリアを開始した。留学から帰国した同僚から Horsley & Clarke の動物実験用の定位脳手術装置のことを聞き、これをヒトに応用しようと思い立ち1949年に自身で設計した定位脳手術装置を作製した。これを用いて1951年にアテトーゼに対してプロカインオイルを注入する方法で pallidotomy を行った。その後1952年にPD患者に対して pallidotomy を行い、振戦や筋固縮の劇的な改善に成功した。当時榎林は弱冠30歳であった。終戦後で海外からの情報もほとんどないこの時代にこのような快挙を成し遂げたことは驚くべきことである。1956年に榎林が26例のPDに対する pallidotomy について論文発表した際に Spiegel & Wycis は榎林が彼らの業績を引用しなかったことを批判した。これに対して榎林は Spiegel & Wycis の pallidotomy は舞蹈症に対して行われており、榎林が行ったPDに対する pallidotomy は装置もプロカインオイルを用いる方法についても独自のアイデアで行ったものであると反論している。このようにプライオリティーに関する論争はあったものの、榎林はその後定位脳手術の権威として世界から認められるようになった。榎林には rigidity や spasticity の神経生理学的分析についての多くの業績もある。

榎林は1955年に東京大学から順天堂大学へ移籍した。自身で手術を行うために1956年に田園調布の民家に田園クリニックを開院。1958年に中目黒の神経科クリニック Neurological Clinic（「神クリ」と略称）に移転した。その後、神クリは世界における定位脳手術のメッカとなり2001年に榎林が逝去するまで維持された。神クリには基礎から臨床の神経科学者が多数集まり、さながら「神クリサロン」であった。榎林は順天堂大学神経学教室の初代教授であったが、自ら多数の定位脳手術を行っていたためしばしば海外では脳神経外科医だと思われる。自身が手術を行うことについて問われた榎林は「脳外科トレーニングを1年も積めばバーホールを穿つことくらいは誰にでもできる。重要なのはその後で、それこそは神経科学だ」と述べた。

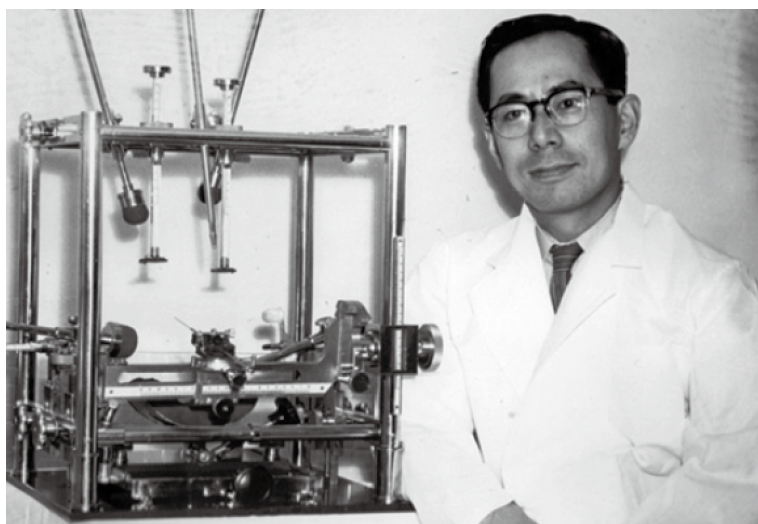


図1 榎林博太郎と自前の定位脳手術装置
（順天堂大学神経学講座 半世紀のあゆみ より）