



日本神経治療学会

標準的神経治療：
Parkinson病の device aided therapy
(デュオドパと脳深部刺激療法の詳細がわかる標準的神経治療)

編集：日本神経治療学会治療指針作成委員会



日本神経治療学会
治療指針作成委員会

緒 言

Human Mortality Databaseによれば、約100年前の1914年生まれ人が100歳まで生きている確率は1%にすぎないが、2007年生まれの子供達の約半数は、100歳以上生きることが推定されている¹⁾。つまり2107年の世界では100歳以上が珍しくないということになる。これらのデータは、加齢が重要な危険因子であるParkinson病の増加を予想させる。現在、本邦のParkinson病の有病率は、10万あたり150前後と言われており、全患者数は20万人あまりと推定されている。世界規模では、2030年までに3,000万人に達すると推定されている。運動障害のみならずうつ、認知症など非運動症状も伴うParkinson病の病態解明及び新規治療法の開発は喫緊の課題と言える。そのような背景を考えると寿命が延び、一般人口と大差ないまでに改善していることを考慮すると発症からの経過が益々長くなることが予想される。Parkinson病は、運動症状のみならずうつ、認知症など非運動症も呈することが分かっており、トータルマネージメントが不可欠である。この運動症状と非運動症状の関連性については、ドパミン投射先の関与が明らかであるが、一方でmulticentric disorderとしてドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン、アセチルコリンの複数の神経伝達物質の低下が明白になっている。運動症状が改善すれば非運動症状も改善することも期待されており、エクササイズなどの運動療法で高いレベルまで改善させることの重要性が唱えられている。進行性疾患であることを考えると全経過を薬物療法のみでは限界があるのは明白であり、そのような点でdevice aided therapyの登場は大きな意味があると言える。脳深部刺激療法（DBS）は、既に1995年頃より開始され20年以上の歴史がある。ターゲットは視床下核、淡蒼球内節がある。このDBSに加えて世界的にはデバイスの選択肢は3つあり、Levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG)、アポモルフィンポンプがある。本邦では、DBSとLCIGの2つの選択肢があり、それぞれの適応を考える必要がある。本標準治療では、Parkinson病のdevice aided therapyの適応、その調整方法をエキスパートの先生に執筆して頂いた。本書を有効に活用して欲しいと切に願っている。

文 献

- 1) Human Mortality Database, University of California, Berkley (USA) and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). Available at www.mortality.org (The 100 year Life Edited by Gratton L and Scott A : 邦訳 : 100年時代の人生戦略 : リンダ・グラットン, アンドリュー・スコット著, 池村千秋訳 東洋経済)

2018年 8月

服部 信孝

日本神経治療学会「標準的神経治療」 エビデンスレベルおよび推奨度について

(2016年6月)

エビデンスレベルの分類は、エビデンスの科学的妥当性の指標となるものであり、わが国では、日本医療機能評価機構の運営するMindsによってまとめられた「Minds診療ガイドライン作成の手引き 2007（以下、Minds 2007と略記）」が、現時点で最も標準的と考えられ、本標準的神経治療ではMinds 2007で示されているエビデンスレベルを採用している (<http://minds4.jcqh.or.jp/minds/glg1/glg1.pdf>)

エビデンス・レベルの分類

- I システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IVa 分析疫学的研究（コホート研究）
- IVb 分析疫学的研究（症例対照研究，横断研究）
- V 記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
- VI 患者データに基づかない，専門委員会や専門家個人の意見

推奨度の分類

- A 強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり，行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが，行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく，行うよう勧められない
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる
- E 行わないように勧められる

* 本稿についてはエビデンスが困難な項目もあるので，エビデンスは部分的な記載に留めている

執筆担当者一覧

緒言 服部 信孝（順天堂大学附属順天堂医院 脳神経内科）

I Device aided therapyの適応と注意点

杉村 容子（仙台西多賀病院 神経内科）

武田 篤（同 上）

II レボドパ/カルビドパ経腸溶剤（LCIG）の作用機序およびその特徴

村田 美穂*（国立精神・神経医療研究センター病院）

III 脳深部刺激療法の作用機序およびその特徴

深谷 親（日本大学医学部脳神経外科）

IV レボドパ/カルビドパ腸溶剤（LCIG）の効果的な調整方法

波田野 琢（順天堂大学附属順天堂医院 脳神経内科）

大山 彦光（同 上）

下 泰司（同 上）

服部 信孝（同 上）

V 脳深部刺激療法の効果的な調節方法

木村 活生（横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科）

岸田 日帯（同 上）

上田 直久（横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学）

田中 章景（同 上）

*村田美穂先生は2018年9月に逝去されました。享年60歳です。本稿はご逝去前に書かれた原稿で遺稿となりました。

標準的神経治療：Parkinson病のdevice aided therapy

緒言

エビデンスレベル

I Device aided therapyの適応と注意点

はじめに

1. DATの適応
 - 1) DATの検討時期
 - 2) LCIG腸管内持続投与の適応
 - 3) DBSの適応
 - a) STN-DBS
 - b) GPi-DBS
 - c) Vim-DBS
 2. DAT導入時の注意
 - 1) LCIG腸管内持続投与の注意点
 - 2) DBSの注意点
 3. 本邦におけるDATの今後の可能性
- おわりに

II レボドパカルビドバ経腸溶剤 (LCIG) の作用機序およびその特徴

はじめに

1. 運動合併症の発現機序
 2. LCIGとは
 3. LCIGの効果と安全性
 4. LCIG導入に際しての注意点
- おわりに

III 脳深部刺激療法 (DBS) の作用機序およびその特徴

はじめに

1. DBSの作用機序
 2. DBSの作用の特徴
- おわりに

IV レボドパカルビドバ経腸溶剤 (LCIG) の効果的な調整方法

はじめに

1. LCIGを用いた治療の実際
 2. LCIGのメリットとデメリット及びトラブルシューティング
- おわりに

V 脳深部刺激療法 (DBS) の効果的な調節方法

はじめに

1. 刺激治療にあたり必要な情報
 2. プログラミングのパラメータ
 3. 刺激導入の考え方
 4. 刺激導入後の長期的な調整の考え方
 - 1) 適切な刺激変更の間隔
 - 2) 外来診療時の準備
 - 3) 刺激強度の強め方
 - 4) 刺激誘発性の有害事象への対応
 - 5) ジスキネジアへの対応
 - 6) 精神症状への対応
 - 7) そのほかの症状への対応
 - 8) 突然の刺激中断を避ける
- おわりに

I Device aided therapyの適応と注意点

はじめに

レボドパを中心とする薬物療法は初期Parkinson病（Parkinson disease：PD）患者では特に有効であるが、長期に経過したPD患者では必ずしも薬効が一定せず、症状の日内変動（ウェアリングオフ）やドパ誘発性ジスキネジアといった運動合併症が出現する。その頻度は薬物治療開始後5年で約50%の患者においてみられるとされる。これらの運動合併症を伴ったPD患者に対しては機器を用いた治療（device aided therapy：DAT）が選択肢となる。

本邦で承認されているDATは2種類あり、レボドパ/カルビドパ腸管内ゲル剤（levodopa continues intestinal gel：LCIG）持続注入と脳深部刺激（deep brain stimulation：DBS）である。海外では他にapomorphineの持続皮下注療法が実用化されている。これらDATは薬物治療で運動合併症のコントロールが難しい症例に対して有効性がみとめられている。さらにうつや意欲低下といった非運動症状に対する改善効果も期待される。しかし一方で、手術を要する等、導入時の侵襲が小さくない点が障壁となる。さらに実施後も種々の合併症や副作用に注意が必要であり、特にDBSにおいては認知機能や嚥下機能に対する影響が問題となる。DATの適応、また導入時の注意点について本稿では解説していく。

1. DATの適応

1) DATの検討時期

経口や貼付剤による適切な薬物治療を行ってもウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症のコントロールが不十分なPD患者に対して検討される。本邦での明瞭な検討時期の基準はないものの、海外の検討では、既存の薬物治療を最適化し、1日の経口内服薬の服用回数が5回を超えるにも関わらず、一日あたりのoff時間が2時間を超える場合、またamantadineなどのジスキネジアに対する薬剤を使用してもコントロール困難なtroublesome dyskinesiaが1時間以上存在する場合が一つの目安として提案されている¹⁾。ただし、DATには導入に伴う合併症や副作用があるため、実際の適応については各機器の特徴を踏まえて決定する必要がある。

2) LCIG腸管内持続投与の適応

LCIGは空腸に直接レボドパを注入するcontinuous drug delivery systemにより、レボドパ血中動態の安定化を可能としている²⁾。レボドパ反応性の運動症状に効果がありオフ時間短縮やレボドパ血中濃度の安定化によるジスキネジア軽減が期待される。胃瘻造設術前にまず経鼻空腸チューブによりトライアルすることで、導入後の有効性を確認することができる。実際の治療効果としてはオフ時間の短縮やジスキネジア改善だけでなく、オン時の運動機能やquality of life（QOL）の改善効果も認められている^{3,4)}。しかし、日々のデバイス管理が必要であり、PD患者または介護者の協力が必須となるため、導入前に認知機能・精神症状といった患者側の要因と介護者の協力のバランスを考慮した検討が必要である。導入後の薬剤コストも高価である。空腸瘻造設時の合併症も少なくなく⁵⁾、事前に胃瘻造設に関するリスク評価は重要である。

3) DBSの適応

DBSは持続的に刺激をおこなうことができるため、効果が持続的である点が大きなメリットである。PDの運動合併症に対する刺激標的部位としては視床下核STNや淡蒼球内節GPiが選択され、本態性

振戦を含む薬剤抵抗性の振戦に対して視床中間腹側核Vimが良いターゲットである。PDに対するSTN-DBSやGPi-DBSの効果は主にレボドパ反応性の運動症状改善にあり、導入によりオフ時の運動症状が改善される一方で、オン時の運動症状や日常生活動作に対する改善効果は小さい。すなわち術前の最良のオン状態を維持する時間の延長が最も期待される効果であるため、オン時の運動機能が保たれている症例に対して特に良好な結果が期待される。実際のDBSによる運動症状の改善効果はレボドパ反応性と正の相関があることから、適応を検討するには事前に良くレボドパ反応性を確認する必要がある⁶⁾。またこのような運動症状改善効果については、より若年の方が効果が高いことも知られている。一方で70歳以上においてはオフ時の運動機能改善が乏しく、またオン時の運動機能が多少悪化する可能性も報告されている⁷⁾。さらにDBSは前頭葉機能低下を主とする認知機能への影響が指摘されている。特に、高齢者や術前の使用レボドパ換算量が多いこと、術前の体幹障害が強い症例ではリスクが高く、そのような潜在的な術後の認知機能低下のリスクを術前に詳細に評価することが重要である⁸⁾。実際の適応判断の際には、年齢による一定の基準はないが、臨床症状やレボドパ反応性や認知機能などを総合的に勘案し判断する必要がある。

上記に加え、DBSはターゲット部位によりそれぞれの効果に特色があり、導入の可否やターゲットを選択する際に重要である⁹⁾。

a) STN-DBS

視床下核刺激療法（subthalamic nucleus-DBS：STN-DBS）ではオフ時間の短縮、また抗PD薬の減量に関して淡蒼球内節刺激療法（globus pallidus pars interna-DBS：GPi-DBS）より優れている一方で認知機能への影響が大きいと指摘されている。オン時の運動症状改善効果は小さいため、オン時の運動症状や認知機能が良好に保たれているPD患者で、薬剤減量が望まれる症例や今後の増量が困難と予想される場合にはSTNの適応となる。

b) GPi-DBS

GPi-DBSはオフ時間の短縮効果がSTN-DBSに比較して小さいと報告されている。一方で、薬剤減量を介さずに直接的にジスキネジアを抑制する効果が期待でき、認知・精神面での合併症が少ない傾向にあるとされる。ジスキネジアが問題となり十分な薬剤増量が難しい症例は特に良い適応となる。またSTN-DBSはリスクが高いと危惧される症例においてGPi-DBSが適応となることもある。またGPi-DBSはジストニアに対する改善効果も期待される。

c) Vim-DBS

視床腹側中間核刺激（ventral intermedius-DBS：Vim-DBS）は難治性振戦を改善する目的で施行される。Vim-DBSについては認知機能への悪影響は少なく、より高齢者であっても適応となる。

近年では運動合併症が出現してから3年以内にDBSを早期導入することでより治療効果が良好である可能性も報告されている¹⁰⁾。運動合併症の出現リスクの高い若年PD患者においては、DBS導入時期について今後も検討を重ねることが必要である。DBSは導入時に侵襲を伴うため適応を慎重に判断すべきであるが、若年での効果と安全性がより高いとされることから適切な時期に導入することが重要である。一般診療の中で判断に迷う場合にも、DBS専門外来受診を提案するなどして、患者がより広い選択肢の中から治療を選択できるように配慮する。

2. DAT導入時の注意

1) LCIG腸管内持続投与の注意点

DBSにて問題となるような認知機能に対する影響はないが、胃瘻造設が必要となるために消化器内科や消化管内視鏡医との連携が必須である。また導入後も患者本人や介護者による専用ポンプを含む機器取り扱いに協力が得られる必要がある。導入時の有害事象として多いのは、チューブ挿入に伴う合併症で、具体的には創部の感染や腹痛である。まれではあるが重症度の高い腹膜炎や消化管穿孔の報告もある。こういった合併症は導入後2週間以内に多い⁵⁾。その後は一般的な胃瘻管理が必要となる。経胃瘻空腸瘻を長期的に管理する上で、空腸チューブの閉塞や先端位置のずれなどにより薬液が注入できなくなることもあり、状況により空腸チューブの交換が必要になることもある。以上のように、胃瘻や空腸チューブなどのデバイスに関連する有害事象は比較的多い。デバイスと直接関連しない合併症としては導入時の肺炎、またLCIG導入後の転倒や高用量のレボドパにより誘発される多発神経炎が指摘されている^{3,11)}。

デバイス導入時のリスクを軽減するために、本人や介護者の理解度を良く確認し、さらに胃瘻造設が可能かどうか腹部CTを含めた事前評価をおこなっておく必要がある。またレボドパ誘発性の多発神経炎に関しては、ビタミンB12の投与が推奨される¹²⁾。

2) DBSの注意点

DBS導入時の合併症として手術に伴うものが多く、術後せん妄や感染、また頻度は低いものの重篤な合併症として頭蓋内出血などが報告されている。感染に関しては術後早期だけでなく、導入後の頭部外傷によりデバイスが露出する可能性や刺激装置埋込み部からの二次的な感染などにも注意する必要がある。またDBS導入後に一般的には抑鬱などの非運動症状の改善が期待される一方で、特にSTN-DBSの導入後には、意欲低下や抑鬱症状の増悪など精神症状が悪化する例があり、まれに自殺などの衝動的行動のリスクが上昇する症例もみられることから、少なくとも術後1年は精神症状に注意する必要がある。リスク軽減のため、術前に精神疾患や自殺企図の既往などについて把握しておく必要がある。このような衝動的な精神状態は術後3年程度で術前の状態に復帰し安定化するといわれている。さらに前頭葉機能を主とする認知機能低下が出現することもあり、術後に患者のactivity of daily living (ADL) やQOLが低下しないようにサポートする必要がある。また運動機能においても姿勢保持障害や嚥下障害の悪化が比較的頻度多く報告されている^{3,13-15)}。

一般的に、認知機能に対してSTN-DBS>GPI-DBS>Vim-DBSの順で悪影響が出やすく、術前に潜在的な認知機能低下のリスクを評価する必要がある。また嚥下障害に関してはSTN-DBS≧GPI-DBS>Vim-DBSの順で悪化しやすいといわれている。

3. 本邦におけるDATの今後の可能性

海外ではapomorphine持続皮下注が既に実用化されている。他、現在実用化に向けて開発中のDATとしてレボドパ/カルビドパ持続皮下注療法がある。米国では試験が進行しており、今後DATの選択肢が広がることが期待される。

おわりに

LCIGとDBSは薬物療法で効果不十分な運動症状の日内変動とジスキネジアを有した症例が適応となる。DATには導入に伴う合併症や副作用があり、実際の適応については各機器の特徴を踏まえて、臨床stageや、年齢や認知機能を含む患者の臨床背景、活動性や介護

者などを含む生活環境によりそれぞれの適応を判断する必要がある。いずれも導入時には実際の手技に伴う合併症や導入後の有害事象の可能性を十分に説明する必要がある。特にDBSにおいては若年にてより大きな有効性と安全性が期待できることから、各症例に適した導入時期を逃さないよう、検討していくことが重要である。DAT導入により運動症状の改善やQOLの改善がはかられることの意義は大きく、薬物治療と併用することで、長期にわたって患者の運動機能やQOLの維持が可能と考えられる。

文 献

- 1) Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT et al : Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease : Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord* 21 : 1133-1144, 2015
- 2) Othman AA, Chatamra K, Mohamed ME et al : Jejunal Infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel versus oral administration of levodopa-carbidopa tablets in Japanese subjects with advanced Parkinson's disease : pharmacokinetics and pilot efficacy and safety. *Clin Pharmacokinet* 54 : 975-984, 2015
- 3) Murata M, Mihara M, Hasegawa K et al : Efficacy and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from a study in Japanese, Taiwanese, and Korean advanced Parkinson's disease patients. 2 : DOI 10.1038/npjparkd.2016.20
- 4) Antonini A, Yegin A, Preda C et al : Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients ; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord* 21 : 231-235, 2015
- 5) Olanow CW, Kieburtz K, Odin P et al : Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease : a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet neurol* 13 : 141-149, 2014
- 6) Charles PD, Van Blercom N, Krack P et al : Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 59 : 932-934, 2002
- 7) Russmann H, Ghika J, Villemure JG et al : Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 63 : 1952-1954, 2004
- 8) Daniels C, Krack P, Volkmann J et al : Risk Factors for Executive Dysfunction After Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease. *Movement Disorder* 11 : 1583-1589, 2010
- 9) Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group, Obeso JA, Olanow CW et al : Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345 : 956-963, 2001
- 10) Schuepbach WMM, Knudsen RK, Volkmann J et al : Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 368 : 610-622, 2013
- 11) Toth C, Breithaupt K, Ge S et al : Levodopa, Methylmalonic

- Acid, and Neuropathy in Idiopathic Parkinson Disease. *Ann Neurol* 68 : 28–36, 2010
- 12) Müller T, van Laar T, Cornblath DR et al : Peripheral neuropathy in Parkinson's disease : levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord* 19 : 501–507, 2013
- 13) Williams A, Gill S, Varma T et al : Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial) : a randomized, open-label trial. *Lancet Neurol* 9 : 581–591, 2010
- 14) Volkmann J, Albanese A, Antonini A et al : Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease : an evidence-based review. *J Neurol* 260 : 2701–2714, 2013
- 15) Tir M, Devos D, Blond S et al : Exhaustive, one-year follow-up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in a large, single-center cohort of Parkinsonian patients. *Neurosurgery* 61 : 297–305, 2007

【COI情報】

杉村容子 なし

武田 篤

講演料：大日本住友製薬株式会社，協和発酵キリン株式会社

原稿料：アツヴィ合同会社

受託研究・共同研究費：Meiji Seikaファルマ株式会社，久光製薬株式会社，ファイザー株式会社

奨学寄付金：大日本住友製薬株式会社，協和発酵キリン株式会社，日本ベーリンガー株式会社

II レボドパ/カルビドパ経腸溶剤（LCIG）の作用機序およびその特徴

はじめに

レボドパ合剤は効果は高いが半減期が短いことから、wearing-off現象の改善にはレボドパの持続投与が効果的であるという考えは古くからあり、1980年代にはレボドパ持続静注での効果も報告されている。1990年代にはスウェーデン Uppsala大学を中心にレボドパ製剤の腸管内持続投与法の開発が進み、レボドパ/カルビドパ経腸溶剤（Levodopa/carbidopa intestinal gel：LCIG，デュオドーパ®）はEUでは2004年に承認された。LCIGは経皮的胃瘻を介した腸瘻を作り、専用のポンプ（CADD-Legacy 1400®）を用いてレボドパ・カルビドパ合剤のゲル状懸濁液（レボドパ20mg+カルビドパ5mg/1ml）を吸収部位である小腸上部に直接持続的に投与するというものである。これにより、レボドパの半減期の短さをカバーし、かつ、嚥下障害や胃排泄能低下についての克服も期待できるようになった。

1. 運動合併症の発現機序

Parkinson病（PD）では黒質ドパミン細胞は運動症状発症後7-8年で正常の20%程度まで低下する。レボドパ出現以前は7-8年で寝たきり、死亡につながったが、レボドパにより生命予後も大きく改善し、一方で長期治療中の運動合併症が大きな問題となってきた。

レボドパとドパ脱炭酸酵素阻害薬との合剤であるレボドパ合剤は極めて効果が高く、副作用も少ない優れた薬剤であるが、半減期が1時間程度と短いことが最大の欠点である。病初期には、残存しているドパミン神経終末でドパミンの再取り込み、保持が可能で、血中ドパ濃度の変動しても脳内ドパミン神経シナプス間隙のドパミン量がある程度維持することが可能である。しかし病態の進行によりこのバッファリング作用が失われると、血中ドパ濃度の変動がそのまま脳内ドパミン量、さらには症状の変動につながり、効果持続時間の短縮によるwearing-off現象やパルス様過剰刺激に伴うジスキネジア等の運動合併症が出現する。臨床的に運動合併症発現のリスクとしては疾患の進行以外には発症年齢が若いこと、過剰なドパミン刺激があげられる。

動物実験では、同様の抗Parkinson効果を得るために1日1回のパルス用投与と持続投与を比較すると、パルス様刺激では効果閾値が高く、しかも早期に運動合併症が出現する¹⁾。これらのことから持続的ドパミン刺激（continuous dopamine stimulation：CDS）の重要性が言われるようになり、長時間作用型のドパミン受容体刺激薬やcatechol-O-methyltransferase（COMT）阻害薬などが開発された。しかしながら、apomorphineを除いては現存のドパミン受容体刺激薬は力価が弱く、ヤール重症度3以上ではレボドパ合剤の併用が不可欠であるために、パルス様刺激をなくすことはできない。COMT阻害薬エンタカポンのレボドパ服用1回あたりの半減期の延長は数十分程度であり、現実の治療においてこれらの薬剤でCDSを完成することは困難である。

また、運動合併症にはレボドパ服薬後効果出現までの時間が1時間以上かかるdelayed onもあるが、この原因の一つは嚥下障害と胃排泄時間の延長と考えられる。レボドパは小腸上部で吸収されるために、薬剤が速やかに小腸上部まで到達しないと適切な効果が得られない。レボドパの腸管での吸収および血液脳関門での脳内移行には同一のアミノ酸トランスポーターシステム（Large Neutral

Amino Acid Transporter：LNAAトランスポーターシステム）が使われる。従って、腸管の吸収部位に持続的にレボドパを投与し、レボドパ血液濃度が維持できれば、脳内にも速やかに移行し、ドパミンに変換されると考えられ、これにより、wearing-off現象やジスキネジア等の運動合併症改善が期待できる。これらを背景として、レボドパ/カルビドパ経腸溶剤腸管内持続投与療法が開発された。

2. LCIGとは

経皮内視鏡的胃瘻造設後、経胃瘻空腸投与用チューブ先端をトライツン帯をこえた空腸に留置し、そこからレボドパ・カルビドパ（4：1）水和物ゲルをポンプを用いて1日16時間持続的に投与するものである。開始時にラインを満たすためとフラッシュ投与、および終了時ライン洗浄のためのフラッシュ投与の他は基本的には1日等量での持続投与となる。日中のフラッシュ投与については1回量（0.5–2ml：レボドパ合剤として10mg–40mg）と最短投与間隔を主治医が決めることで患者自身がポーラス投与をすることが可能で、入浴前後などに使用される。

導入時には使用中の抗PD薬を原則的に経口レボドパ合剤のみに変更し、その投与量を基にマニュアルに沿って起床時の投与量及び持続投与量を決める。ドパミン受容体刺激薬の減量時にはドパミンアゴニスト離脱症候群（dopamine agonist withdrawal syndrome：DAWS）に十分注意する。

1日投与時間の16時間とは、レボドパ24時間連続投与では効果閾値が上昇しやすく、一方で1日16時間投与では効果閾値はむしろ低下することが報告されていることによる²⁾。血中ドパミン濃度は夜間低下し早朝に上昇する生理的日内変動があり³⁾、現実的な治療としても活動量が低い夜間の相対的過剰投与を避けるものである。LCIG導入前は夜間全く動けなかった患者でも開始後は夜間の状態も良く早朝のLCIGの処置も自らできる場合も多い。必要な場合にはrotigotineなど長時間作用型ドパミン受容体刺激薬の併用も可能である。なお、rotigotineは貼付後血中濃度上昇および剥離後血中濃度低下にいずれも5時間程度かかるため、夜間のみでの使用ではなく、24時間使用し、そのうえでLCIG投与量を調節すべきである。

3. LCIGの効果と安全性

LCIGの効果に関する臨床研究は多くはオープン研究であるが、LCIG（37例）と経口レボドパ・カルビドパ治療（LC-O）（34例）とのダブルダミー12週間の二重盲検試験が2014年に報告⁴⁾された。患者日誌によるoff時間は投与前に比較してLCIG：-4.04、LC-O：-2.14時間でその差は1.91時間、troublesome dyskinesia（TD）のないOn時間がLCIG：+4.11、LC-O：+2.24時間と、いずれもLCIG群はLC-O群に比較して有意に改善し、この変化はDBSのオープン研究の結果にほぼ匹敵するとされている。さらにより日常生活の評価に近い、UPDRS IIはLCIG：-1.8、LC-O：+1.3、やquality of life（QOL）の指標であるPDQ39もLCIG：-10.9、LC-O：-3.9とLCIG群はLC-O群に比較して有意な改善を示した。このようなQOLの著明な改善はこれまで脳深部刺激療法（deep brain stimulation：DBS）を除いてはなく、この点からも効果はDBSに匹敵するといえる。

わが国では韓国、台湾とともにアジアの国際共同治験（日本人23例、台湾人4例、韓国人4例）として12週間のオープン試験とその後の長期試験を実施した。その結果標準化した1日当たりの平均オフ時間は7.37時間から12週間後には2.72時間に、TDなしのオン時間

も7.52時間から13.10時間に、いずれも有意に改善した。またQOLについてもPDQ-39の総スコアが有意に改善した⁵⁾。これらの結果はその後の52週間までの長期試験でもほぼ同様に維持されており、この点でも欧米のオープン試験⁶⁾と同様の結果で、人種に関わらず、既存の治療法よりもオフ時間の短縮、TDのないon時間の延長効果は明らかである。わが国での長期効果のデータはまだ1年までであるが、海外では2年以上の有意な改善が報告されている⁶⁾。なお、TDは明らかに減少するが、軽度のジスキネジアについては出現時間が変わらない、あるいは多少増加する場合もある⁷⁾。

運動症状のみならず、非運動症状でもオフ時に出現あるいは増悪する症状についてはLCIGで改善することが期待され、実際Non-Motor Symptom Assessment scale for Parkinson's Disease（NMSS）の改善が多数報告されている。24か月までの大規模長期試験でも、導入直後からのNMSSの改善が24か月まで持続したことが報告されているが、中でも最も改善度が高いのが睡眠/疲労の項目で、気分/認知、消化器症状が次いでいた⁶⁾。夜間投与しないLCIGで睡眠が最も改善度が高いことは興味深い。なお、ドパミン調節異常症候群（DDS）や衝動制御障害（ICD）についてはLCIGで改善することが多いが、新たにDDSが発現した報告もある⁷⁾。

副作用は、ほとんどがデバイスにかかわるものであるが、頻度はかなり多い。Langら⁸⁾の北米での第3相試験の対象者のうち、PEG-Jを設置した395名とLCIGを実施した（open-label LCIG analysis data set：OLAS）412例（PEG-Jの386例を含む）での有害事象の検討ではPEG-J群のうち、何らかのデバイス関連の有害事象は76%（以下かつこ内は重篤な有害事象：17%）に起こり、そのうちデバイス挿入時の合併症が41%（8.4%）、腹痛36%（4.3%）、処置時の疼痛27%、術後の瘻孔感染26%、術部の発赤26%、過剰肉芽22%が主なもので、重篤な有害事象は上記以外にも腹膜炎2.8%、デバイス変位2.3%、腹腔内気腫2.3%などが報告されている。一方、OLASでのデバイスに関連しない有害事象は92%、うちLCIGに関連すると思われるものは70%で、主なものはジスキネジア13%、体重減少12%、血中ホモシステイン高値11%、不眠7.8%、転倒7.5%、便秘10%であった。1244例（平均観察期間15.5か月）の25試験のレビュー⁹⁾でも、ほぼ同様の結果であり、デバイス取り扱いに注意が必要である。デバイスに関連した副作用は術後1週間以内が最も多いが、過剰肉芽形成は徐々に増加する傾向で、デバイスに関連しない有害事象は経過とともにやや増加する傾向にあり、体重減少が造設1年以降も徐々に増加しているため注意が必要である⁸⁾。

LCIGではわが国でもレボドパ換算平均投与量は1000mgを超えており、このレボドパ大量投与に関連すると考えられる副作用に、ニューロパチーがある。PD患者に認めるニューロパチーはPDの重症度や病歴とは関係なく、レボドパ高用量投与、ビタミンB12低値、ホモシステイン高値が関連するとされ¹⁰⁾。LCIGに特異的ではないが、少なくともわが国では1000mgを超えるレボドパを経口で投与することは稀なため、注意が必要である。LCIGに伴うニューロパチーは通常は慢性型といわれる比較的軽症の緩徐進行性感覚性ニューロパチーであるが、頻度は低いもののGuillain-Barré様の急性重症型もある。急性型の発症機序は不明であるが、慢性型では高システイン血症、ビタミンB6、B12低値が関連するとされている。レボドパ合剤大量投与によりCOMTが活性化されることによりホモシステインが大量に生成され、ホモシステインの代謝にビタミンB6、

B12を消費するため、血中ビタミンB6、B12値のモニターとこれらの予防投与やCOMT阻害薬の少量投与が推奨されている¹⁰⁾。

4. LCIG導入に際しての注意点

本療法により高度の運動合併症の改善が期待できる。これまでの筆者らの経験でも、全介助状態になるようなオフはほぼ消失可能であり、TDもかなり改善する。オフが心配で職場はおろか外出もできなかった患者が家族で海外旅行をし、職場復帰もできるようになったり、オフ時にパニックになるために、本人及び家族の負担が非常に大きいためさらにレボドパを服用しさらにジスキネジアがひどくなっていた患者が、パニックがなくなり1日安定した生活を営めることで本人はもちろん家族のQOLが格段に改善したことなども経験している。しかし一方で、胃瘻留置やラインの処置など、医療者側にとっても患者や介護者側にとってもこれまでの治療とは比較にならないほどするべきことが多く、コストもかかる。医療者側の負担としては、神経内科医のみでは実施不可能で、腸瘻造設やチューブトラブルの対応に、消化器外科医または消化器内科医、内視鏡室、透視室、時に手術室等もかかわるため、多職種、多部署との連絡体制の整備が重要で、これらも含めて日常の問題点に対処するためにもLCIGに通暁した看護師の存在は不可欠である。一方患者側にとっては毎日のカセット交換やポンプのセット、チューブ接続などの処置の他、入浴前後の処置等も必要である。これらの処置は比較的若年患者では早朝でも患者自身で可能なことがほとんどであるが、高齢患者では最初から介助者に任される場合も少なくなく、老々介護では介護者の負担感が非常に強くなる。海外でのLCIG治療中止例では介護者の希望での中止が最多と報告されている¹¹⁾。早期の中止は導入後の結果と期待の齟齬が大きな原因と思われる。このように、導入に際しては毎日朝夕の薬剤のセットをだれがするのかを確認しておく必要がある。薬物のセット自体は医療関係者でなくても可能なため、ヘルパーなどが毎日対応してくれば、独居、施設などでも導入は可能である。しかし、すべてのヘルパーが対応可能とは限らず、介護者の確保可能かどうか、適応を決定する一つのポイントになるともいえる。

LCIGの効果はオフ症状の改善、オフ時間の短縮であり、今以上にオンが改善することはない点を医師、患者とも十分理解する必要がある。そのうえで、患者および家族にとっての現在の問題点を明らかにし、それがLCIGで改善可能かどうかを吟味したうえで導入を勧める必要がある。効果持続時間が短くはなっているがレボドパを服用して満足できる症状を得られる時間が比較的規則的にある人ならば、LCIGで適切なレボドパ濃度に合わせることで満足できる時間を延ばすことができる。しかし、長期に不規則に過剰なパルス刺激をしてきた結果、効果出現が極めて不安定になっている場合には、本人が満足できる結果を得られることは少ない。これはレボドパ合剤1回服用後の効果を丁寧にみることである程度予測可能である。規則的に服薬してもなお、効果出現が極めて不安定になっている場合は、DBSでもコントロール困難なことが多く、本来はもう少し早い時期にこれらの治療を導入すべき患者であると思われる。

承認後は腸瘻造設前に経鼻チューブでの導入は必須ではなくなっているが、効果や機器使用の手順が自宅で可能かどうかなどを医師及び患者、家族が確認し、納得して治療を始めるためにも、この手順は必須と考えている。実際我々の施設ではこの経鼻チューブ投与段階で本人の希望とは異なる点があることが判明し、導入に至らな

かった症例も複数経験している。導入前には、すでに導入している患者を紹介し、実際の状態をみてもらうのも患者自身の治療法選択に効果的と思われる。

おわりに

LCIGにより著明なwearing-off現象や高度のジスキネジアを改善し、患者・家族のQOLの格段の改善が期待できる。一方で、コストや様々な手数がかかり、現在のすべての症状が改善するわけではなく、レボドパ反応性の症状のみ改善することを医師、患者・家族とも十分に理解したうえで、導入する必要がある。適切な患者に導入すれば、生活の質の改善が期待できるので、この治療法を上手に利用していくべきと考える。

文 献

- 1) Bibbiani F, Costantini LC, Patel R et al : Continuous dopaminergic stimulation reduces risk of motor complications in parkinsonian primates. *Exp Neurol* 192 : 73-78, 2005
- 2) Cearbaum JM, Silvestri M, Kutt H : Sustained enteral administration of levodopa increases and interrupted infusion decreases levodopa dose requirements. *Neurology* 40 : 995-997, 1990
- 3) Sowers JR, Vlachakis N : Circadian variation in plasma dopamine levels in man. *J Endocrinol Invest* 7 : 341-345, 1984
- 4) Olanow CW, Kieburtz K, Odin P et al : Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease : a randomized, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 13 : 141-149, 2014
- 5) Murata M, Mihara M, Hasegawa K et al : Efficacy and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from a study in Japanese, Taiwanese, and Korean advanced Parkinson's disease patients. *npj Parkinsons Dis* 2 : 16020, 2016
- 6) Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR et al : Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord* 45 : 13-20, 2017
- 7) Catalan MJ, Antonini A, Calopa M et al : Can suitable candidates for levodopa/carbidopa intestinal gel therapy be identified using current evidence? *eNeurologicalSci* 8 : 44-53, 2017
- 8) Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT et al : Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials. *Mov Disord* 31 : 538-546, 2016
- 9) Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D : Levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with Parkinson's disease : a systematic review. *CNS Drugs* 30 : 381-404, 2016
- 10) Uncini A, Eleopra R, Onofri M : Polyneuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's disease : features, pathogenesis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 : 490-495, 2015
- 11) Sensi M, Cossu G, Mancini F et al : Which patients discontinue? Issues on Levodopa/carbidopa intestinal gel treatment : Italian multicenter survey of 905 patients with long-term followup. *Parkinsonism Relat Disord* 38 : 90-92, 2017

【COI情報】

村田美穂 なし

III 脳深部刺激療法（DBS）の作用機序およびその特徴

はじめに

脳深部刺激療法（deep brain stimulation：DBS）は、脳深部に直径1.3mm程度の電極リードを挿入留置し慢性的に電気刺激を送り、神経機能を修正制御して疾病の治療を行うものである。国内では、運動障害性疾患の治療選択肢の一つとして広く認知されているが、海外では認知機能障害や精神疾患、てんかんなどの治療法としての臨床研究も進められている。

様々な疾患に適応が広がるのが期待されるDBSであるが、現状で最も適応となる症例が多いのはParkinson病（Parkinson disease：PD）である。PDに対するDBSに関しては、すでに多くの研究がなされ、運動症状に対する有効性については高いエビデンスがあるが、その作用機序については不明な点が多い。また、これまでの経験からDBSの効果が期待できる症状と期待できない症状も明らかとなりつつある。本稿では、PDに対するDBSの作用機序とその効果の特徴について知見を述べる。

1. DBSの作用機序

DBSで一般的に用いられる高頻度刺激は、標的部位に対して機能抑制的に作用すると考えられてきた。こうした考えは、従来から行われてきた定量的破壊術の効果とDBSの効果が類似していることに由来する。さらに、発火頻度の増減によって神経機能の興奮と抑制を理解するという従来からの見方が、その背景にはあった。

こうしたいわゆる抑制仮説の妥当性を支持する研究結果は、これまで少なからず報告されてきた。視床下核（subthalamic nucleus：STN）への高頻度刺激はSTNニューロンの発火頻度を低下させ¹⁾、淡蒼球内節（internal segment of globus pallidus：GPi）への高頻度刺激はGPiニューロンの発火頻度を低下させることが報告されている²⁾。

しかし、抑制仮説あるいは発火頻度の増減のみでは、DBSの作用機序を十分に説明できないことは、かなり以前より指摘されていた。さらに、抑制仮説に否定的な見解をもたらす研究結果も報告され、それまでの議論では不十分であることが明らかとなった。

Hashimotoらの1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)サルを用いた実験では、STNの高頻度刺激はGPiの発火頻度を増加させた³⁾。STNからGPiへは興奮性の出力があるため、高頻度刺激にてSTNが抑制された結果とは解釈できず、むしろ興奮性を高めた結果と考えられた。こうした結果を支持する神経伝達物質の変化や⁴⁾、糖代謝の変化⁵⁾も報告されている。

McIntyreらは、model-based analysisの結果から、局所における高頻度刺激は、細胞体に対しては抑制的に作用し、軸索に対しては興奮性に働くと推定している⁶⁾。細胞体よりも軸索の方が、閾値が低いいため、DBSで用いる刺激強度では、主たる作用は軸索を興奮させた結果として表出すると考えられる。

また、高頻度刺激によって発生した逆行性活動により、病的な情報伝達が妨害されるjamming効果が提唱され⁷⁾、概念的には広く受け入れられたが、実態は明らかではなかった。これと似た見解として、DBSは情報伝達に特化した破壊巣（informational lesion）であるとの見方も示されている⁸⁾。こうした考えを基に、作用機序を説明する上では、発火頻度よりも発火パターンが重要視されるようになってきた。異常発火パターンによる皮質-線条体-視床-皮質（cor-

tico-striato-thalamo-cortical：CSTC）回路内の情報伝達の障害がPDの病態の要諦を成しており、これをDBSは修正していると推測された。

発火パターンの異常としては、とくにSTNやGPiにて記録される局所電場電位（local field potential）の β 帯域成分の増加（ β -oscillation）が重要視されている⁹⁾。 β -oscillationは、主にSTNやGPiの運動感覚領域で記録され¹⁰⁾、PDの運動症状の悪化と関係しており、レボドパの投与により減弱する¹¹⁾。さらに、STNへの高頻度刺激後には、 β -oscillationの減弱がみられたことが報告されている¹²⁾。高頻度刺激は、 β -oscillationを正常パターンである γ 帯域のoscillationに変換し、PD症状を改善するとされている¹³⁾。さらに、 β 帯域の頻度での刺激では β -oscillationを増強しPD症状を悪化させた¹³⁾。 β -oscillationはSTNのみならずGPiや運動皮質などCSTC回路内の様々な部位で記録され、同調（phase-amplitude coupling）している¹⁴⁾。STNへの高頻度刺激はこうしたGPiや運動皮質の β -oscillationをも抑制することが報告されている¹⁵⁾。

したがって、PDの病的発火パターンは、CSTC回路から脳全体に広く影響を及ぼしていると考えられ、こうした推測はfMRIなどの機能画像による検討結果からも支持されている。Iwamuroらは、STNの高頻度刺激にて同側の前頭葉、大脳基底核、視床のみならず、対側の前頭葉、視床にもBOLD信号の変化がみられたことを報告している¹⁶⁾。DBSの作用機序を考える上では、PDを広範な回路の機能不全を意味する「Circuitopathy」という概念が適切かもしれない。Okunらは、DBSをelectrical neuro-network modulationと呼称し¹⁷⁾、こうした広い回路あるいはネットワークの機能不全による病的発火パターンを修正することにより、DBSは効果を発揮するのではないかと推測している。

DBSでは、異常発火パターンの主軸をなす β 帯域以下のoscillationを低下させ、破壊術では全ての帯域のoscillationを低下させるのかもしれない。 β -oscillationはPDの病態を把握するための新たな指標としても期待されており、 β -oscillationを感知してDBSを駆動するという、より脳状態に順応したモードの試みもなされている¹⁸⁾。

一方、これまでは電位記録による神経生理学的知見に基づく仮説が主体であったが、近年は神経伝達物質の測定などによる神経化学的知見を基にした仮説も注目されている。DBSは、刺激誘発性の活動電位を発生させ、神経伝達物質をreleaseすることが報告されている。ヒトのmicrodialysisを用いた検討では、STNへの高頻度刺激はGPiのグルタミン酸レベルを増加させた¹⁹⁾。DBSにて、グルタミン酸やアデノシンなどの神経伝達物質の放出が促進されるとの報告は他にもあり²⁰⁾、脳内ドパミンレベルが上昇するとの報告もある²¹⁾。

さらに、DBSは、アストロサイトに作用しpropagating calcium waveを引き起こし、グリアを活性化し、神経伝達物質を放出して神経ネットワークを修飾するとの仮説もある¹⁷⁾。このためグリアの関与も最近では注目されており、DBSは、グリアを介して神経化学的变化を引き起こすため、neuroprotectionあるいはneurogenesisを誘導する可能性が高いと推測されている⁹⁾。

現在、様々な視点から様々な仮説が提唱されているが、一元的にDBSの作用機序を説明することはできない。少なくとも機序を考える上では、疾患単位というより症候単位で考えるべきなのであろう。症候ごとに効果が出現するまでに時間差があることから伺えるが、複数の機序が重積してDBSの効果を形成していると考えられる。

2. DBSの作用の特徴

DBSの作用の特徴は、「底上げ効果」と「肩代わり効果」としばしば表現される。この点は、視床下核のDBS (STN-DBS) でも淡蒼球内節のDBS (GPi-DBS) でもほぼ同様である。

底上げ効果は、wearing-offの激しい症例のoff-periodの状態をon-periodまで底上げし、終日onの状態を維持できるようにする効果をいう。肩代わり効果は、副作用が強いため抗PD薬が十分量内服できない症例の薬の肩代わりをして、日常生活動作を改善する効果をいう。肩代わり効果には、副作用に耐えながら抗PD薬の内服を続けている症例の内服量を減らし、副作用を軽減するという効果も含まれるが、この効果はGPi-DBSでは弱い。

いずれにしても作用の主体はoff-periodの改善にあり、レボドパに反応性のある症状か否かが重要となる。ただし、このことは振戦には当てはまらない。薬剤抵抗性の振戦はDBSのよい適応となる。

Off-periodの改善を主体とした効果の特徴は、長期的にみても同様であり、off-periodの改善は比較的長期にわたって維持されるが、on-periodの改善はみられても早期に術前のレベルまで戻り、その後は悪化する傾向を示すことが多い。比較的最近の10~13年の長期効果を検討した研究でも、off-periodの運動症状の改善は有意であり、運動合併症のコントロールも良好であったが、on-periodの運動症状およびレボドパに反応しない症状は有意に悪化していた²²⁾。

レボドパに反応しない症状としてよく問題となるのは、姿勢反射障害、姿勢不安定性、すくみ足などの体軸症状である。こうした症状は、レボドパに対する反応性がある場合には改善が期待できるが、術後時間が経ち病期が進行するに従い、反応性が低下し日常生活動作を低下させる要因となる。

11文献をもとにしたmeta-analysisでは、姿勢不安定性と歩行障害は術後に改善がみられても2年以内に悪化し、術前のレベル以下になってしまう傾向があった²³⁾。STN-DBS群とコントロール群の7年間のfollow-upの結果を比較した報告でも、すくみ足が問題となりやすいことが示されている²⁴⁾。8~10年の長期follow-upの結果でもまず効果が低下してくるのは体軸症状であった²⁵⁾。一方、体軸症状に対してはSTN-DBSとGPi-DBSで作用に差があることを指摘した研究もある。22症例において、GPi-DBS、STN-DBS、コントロールグループを比較した研究では、STN-DBSのみにおいて転倒回数の増加がみられたという²⁶⁾。

おわりに

DBSの作用機序は未だ明らかではないものの、近年の様々な研究の成果からその概観が徐々に垣間見られつつある。新たな見解のポイントは、以下のような点と考える。①細胞体へは抑制性、軸索には興奮性に作用する、②発火頻度のみならず発火パターンが重要、③脳の広範囲に存在する異常発火パターンに広く作用する、④neural tissueのみならずnon-neural tissueも重要、⑤神経伝達物質の放出に影響する。

一方、作用の特徴については臨床の場で得られた経験から、かなり明確なことがいえる段階に達している。今後は、作用機序と作用の特徴を相互補完的にみる研究が期待される。

文 献

1) Filali M, Hutchison WD, Palter VN et al : Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic

nucleus. *Exp Brain Res* 156 : 274-281, 2004

2) Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP et al : Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 84 : 570-574, 2000

3) Hashimoto T, Elder CM, Okun MS : Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 23 : 1916-1923, 2003

4) Windels F, Bruet N, Poupard A et al : Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur J Neurosci* 12 : 4141-4146, 2000

5) Hilker R, Voges J, Weber T et al : STN-DBS activates the target area in Parkinson disease : an FDG-PET study. *Neurology* 71 : 708-713, 2008

6) McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL et al : Cellular effects of deep brain stimulation : model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol* 91 : 1457-1469, 2004

7) Benabid AL, Koudsié A, Benazzouz A et al : Subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Arch Med Res* 31 : 282-289, 2000

8) Grill WM, Snyder AN, Miocinovic S : Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. *Neuroreport* 15 : 1137-1140, 2004

9) McIntyre CC, Anderson RW : Deep brain stimulation mechanisms : the control of network activity via neurochemistry modulation. *J Neurochem* 139 : 338-345, 2016

10) Chen CC, Hsu YT, Chan HL et al : Complexity of subthalamic 13-35 Hz oscillatory activity directly correlates with clinical impairment in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 224 : 234-240, 2010

11) Jenkinson N, Kühn AA, Brown P : γ oscillations in the human basal ganglia. *Exp Neurol* 245 : 72-76, 2013

12) Wingeier B, Tchong T, Koop MM et al : Bronte-Stewart HM. Intra-operative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 197 : 244-251, 2006

13) Eusebio A, Chen CC, Lu CS et al : Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 209 : 125-130, 2008

14) de Hemptinne C, Swann NC, Ostrem JL et al : Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 18 : 779-786, 2015

15) Brown P, Mazzone P, Oliviero A et al : Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 188 : 480-490, 2004

16) Iwamuro H, Franko E, Joly O : FMRI study of electrical microstimulation of macaque subthalamic nucleus. In : 8th FENS Forum 2012 Programme Book (abstr)

17) Okun MS, Oyama G : Mechanism of action for deep brain stimulation and electrical neuro-network modulation (ENM). *Rinsho Shinkeigaku* 53 : 691-694, 2013

18) Little S, Pogosyan A, Neal S et al : Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol* 74 : 449-457, 2013

19) Stefani A, Fedele E, Galati S et al : Subthalamic stimulation

- activates internal pallidus : evidence from cGMP microdialysis in PD patients. *Ann Neurol* 57 : 448-452, 2005
- 20) Tawfik VL, Chang SY, Hitti FL et al : Deep brain stimulation results in local glutamate and adenosine release : investigation into the role of astrocytes. *Neurosurgery* 67 : 367-375, 2010
- 21) Martinez RC, Hamani C, de Carvalho MC et al : Intraoperative dopamine release during globus pallidus internus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 28 : 2027-2032, 2013
- 22) Rizzone MG, Fasano A, Daniele A et al : Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease : from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord* 20 : 376-381, 2014
- 23) St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ et al : A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology* 75 : 1292-1299, 2010
- 24) Muniz AS, Liu W, Liu H et al : Gait initiation evaluation after deep brain stimulation for Parkinson's disease : A 7-year follow-up. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010 : 3650-3653, 2010
- 25) Castrioto A, Lozano AM, Poon YY et al : Ten-Year Outcome of Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease : A Blinded Evaluation. *Arch Neurol* 68 : 1550-1556, 2011
- 26) St George RJ, Carlson-Kuhta P, King LA et al : Compensatory stepping in Parkinson's disease is still a problem after deep brain stimulation randomized to STN or GPi. *J Neurophysiol* 114 : 1417-1423, 2015

【COI情報】

深谷 親 なし

IV レボドパ/カルビドパ経腸溶剤 (LCIG) の効果的な調整方法

はじめに

Parkinson病 (PD) は運動症状が発現してから5から7年の間にドパミン神経細胞の脱落が急激に進行することが知られている¹⁾。この状態になると、高度に脱落したドパミン神経細胞に変わり、セロトニン神経細胞が線条体へhyperinnervationを生じるようになる²⁾。セロトニン神経細胞はレボドパをドパミンへ代謝することはできるが、蓄積する事ができなくなり、補充されたレボドパの血中濃度に依存して症状が変動するようになる²⁾。レボドパの半減期は2時間程度であり、患者の症状はオンとオフで変動が強くなる。また、吸収は腸と脳のアミノ酸トランスポーターを介するため、レボドパの効果は食事の影響を受けやすい。これらの問題点を解決するための治療としてレボドパ/カルビドパ経腸溶剤 (levodopa/carbidopa intestinal gel : LCIG) が開発された。この薬剤は上部空腸までチューブを挿入し、持続してゲル状のレボドパ/カルビドパ製剤を投与する。薬剤の投与量は流入速度で調整し、一日中安定した血中濃度を保つことが可能である³⁾。血中濃度を適した状態に保つ事が出来れば、患者の日内変動は劇的に改善する⁴⁾。一方で、therapeutic windowが狭い症例は治療に難渋することも多い。また、チューブを持続的に留置していることによるトラブルは非常に多く、軽度なものを合わせると70-80%程度と報告されている[エビデンスレベルII]⁴⁻⁶⁾。それ以外にも、ビタミン欠乏症による末梢神経障害⁷⁾、るい瘦⁵⁾などが報告されており、注意する必要がある。本稿では、LCIGの調節の実際と注意点について述べる。

1. LCIGを用いた治療の実際

LCIGの薬剤は2000mg/500mgのレボドパ/カルビドパ水和物を含む100mlのゲルがカセットに梱包されている。レボドパ/カルビドパの比率は25%であり、内服薬の10%とは異なる。この薬剤はポンプを用いて持続的にレボドパ製剤を腸管へ送り出す。一日のレボドパ合計投与量は2000mg (1カセット) 以内で最大投与時間は16時間である。夜間には持続投与が出来ないため、朝は多めに投与してレボドパの血中濃度を立ち上げる必要がある。通常、成人では朝の投与量は5~10mLを10~30分かけて投与する。その後、症状に合わせて、2~6mL/時間で持続投与する。しかし、食事の影響による吸収障害や日中運動することによるレボドパの消費の影響を受けるため、持続的に投与していても症状が変動することがある。その時点で、追加投与が必要になるが、概ね0.5~2.0mLをボーラスで投与する。この薬剤の投与量は症状により適宜増減するが、朝の投与は15mLで持続投与は10mL/時間を超えないこととする。この製剤におけるレボドパ/カルビドパ水和物の濃度は20mg/5mg/mLであるため、例えば朝の投与量が5mL、持続投与が3mL/時間、ボーラス投与が3mLを一日2回とすると、以下の計算式に当てはめ一日の総量は

$$(5\text{mL} \times 20\text{mg}) + (3\text{mL} \times 20\text{mg} \times 16\text{時間}) + (3\text{mL} \times 20\text{mg} \times 2\text{回}) \\ = 100\text{mg} + 960\text{mg} + 120\text{mg} = 1180\text{mg/日}$$

となる (Table 1)。

経口レボドパとLCIGの血中濃度について比較検討した解析が行われており、LCIGでは明らかに血中濃度が安定する³⁾。血中濃度の安定は、運動の日内変動に対して有用である^{4,8)}。一方で、最も効果

Table 1 レボドパ換算量（文献10を改変）とLCIGの一日投与量の計算式

薬剤名	変換倍率
L-dopa	×1
LCIG	×1.11
entacapone	L-dopa×0.33
selegiline	×10
rasagiline	×100
bromocriptine	×10
cabergoline	×66.7
pergolide	×100
pramipexole	×100
ropinirole	×20
rotigotine	×13.3
apomorphine	×10
amantadine	×1

LCIG（レボドパ/カルビドパ水和物の濃度：20mg/15mg/mL）の一日量の計算式：（朝の投与量×20mg）+（持続投与量×20mg×16時間）+（ボーラス投与量×20mg×ボーラスの回数）

がある状態については経口レボドパとLCIGに差は無い⁴⁾。つまり、LCIGを導入する際はレボドパに十分な反応性があり、オン時は日常生活動作（activity of daily life：ADL）が保たれている必要がある。オン時のADLがどの程度保たれているのか、レボドパに有用性があるのかを検討するためにはレボドパチャレンジテストが有用である。レボドパチャレンジテストに決まったやり方は無いが、当院ではレボドパの最終内服から12時間程度間隔を空けてオフ時の状態をunified Parkinson's disease rating scale（UPDRS）運動スコアで評価する。抗PD薬の一日総内服量のレボドパ換算量（L-dopa equivalent dose：LED）（Table 1）をレボドパで内服する回数で割り、1回内服の1.5から2倍程度のレボドパ（ドパストン注[®]）を静脈内投与（最大300mg）し、1時間程度の経過観察後、患者本人が最も効果があると自覚した段階でオンと判断しUPDRS運動スコアで評価する。オン時とオフ時の改善度が30%以上で有効性ありと判断するが、その際に客観的な評価をするため、ビデオで状態を記録しオン時とオフ時の両方を比較する事が大事である。レボドパ製剤に十分な有効性があることを確認できれば、治療の導入を考えるが、経過や鑑別診断、さらにLCIG以外の代わりとなる薬がないかどうかを吟味する必要がある。その際にUK国民保険サービスからLCIGの適応について判断基準が報告されており参考になる⁹⁾。導入を行う場合の判断基準として、①十分な薬物療法がなされていても重度のウェアリングオフもしくはジスキネジアがある、②1日で50%程度オフ症状がある、③レボドパで改善できそうもない障害がない、④PSPやMSAの可能性を除外するために少なくとも5年以上経過している、⑤合併症や後期PDの周辺症状のために他の薬剤の選択がない、⑥apomorphineの持続皮下注（本邦では未承認）が使用できない、⑦脳深部刺激療法の適応がない、もしくは希望しない、⑧経鼻胃管からのLCIGトライアルで有用である、を挙げている。一方で除外基準として、①解剖学的にPEGJチューブを挿入で

きない、②認知症が重篤である、③精神症状が重篤である、④LCIGの良い点を生かせないような重篤な合併症、⑤LCIG導入の禁忌症例、⑥LCIGを維持するための介護が受けられない人、を挙げている⁹⁾。実際に臨床現場で患者にLCIGを導入する際にはどれも重要なポイントである。

LCIGは脳深部刺激療法と異なり、従来の薬物を持続的に投与するため、比較的精神症状や認知機能の増悪などのリスクは低い【エビデンスレベルII】。その一方で、常にチューブとポンプのトラブルに対して注意を払う必要がある。チューブの管理は非常に複雑で、夜間にポンプを外す際にチューブ内に残っているレボドパゲル剤を洗い流さなければならない。洗い流す作業は少し複雑であり、①チューブを外し、②蒸留水（もしくは生理食塩水）で満たされたシリンジ（洗浄用シリンジ）を用意し、③洗浄用シリンジとチューブへつなげるためのコネクターをつなぎ、④洗浄シリンジをコネクターに取り付けチューブを洗浄する。最後にコネクターを外し蓋をするが、慣れていないと一連の作業に5-10分程度時間がかかる。特に洗浄をする際には、強い力でシリンジの洗浄液を押し出す必要がある。また、薬を外してから作業となるためオフになってしまった場合はこの作業はかなり難しくなる。しかし、洗浄が不十分であるとチューブが閉塞する可能性があり、欠かすことはできない。ポンプの取り付けは起床時で取り外しは寝る前であり、これらの理由から、原則介護者がそばにいることが重要である。介護施設ではこの作業への介助は時間と煩雑さが障壁となり困難である場合も多く、それを理由に入所が断られる可能性がある。そのため、本治療法はオンの状態を保つことができれば自宅で生活ができ、さらに介護者がサポートできる環境であることを確認する必要がある。

LCIGの導入するにあたって、まず患者が内服している一日のLEDを計算する。Tomlinsonらの報告しているsystematic review¹⁰⁾を参考に、Abbvie社より推奨された換算量を元に計算する（Table 1）。朝の投与量は経口で内服している量の1.5倍程度を投与する。注意すべきはNJチューブの場合は5mLはチューブを充填する量になるので、その分を追加して投与する。PEGJに変更した場合は3mLになるので、減量する必要がある。

2. LCIGのメリットとデメリット及びトラブルシューティング

LCIGの良い点は、レボドパを持続投与するため、比較的生理的な状況であるcontinuous dopaminergic stimulation（CDS）を実現できる事である¹¹⁾。薬剤に関連する副作用は経口レボドパ製剤と概ね同じであり、ある程度予測がつく¹²⁾。一方で、脳深部刺激療法は導入後精神症状や構音障害が問題になる。そのため認知機能障害や精神症状がある場合は導入しにくい。つまり、高齢者に対して、脳深部刺激療法はリスクがある¹³⁾。また、頭蓋内出血、感染症などの問題もある。

LCIGは、精神症状を経口薬剤以上に悪化させることは少なく、悪化したとしても薬剤調整で改善させることが可能である。また、構音障害のリスクは少ない¹²⁾。そのためデバイスを携帯していることを認識できるようであれば、導入することが可能である。また、LCIGはレボドパ関連の非運動症状に有効性があることが報告されている¹⁴⁾。衝動制御障害やdopamine dysregulation syndromeなど薬剤に関連した精神症状に対しても有効であったとする報告もある【エビデンスレベルV】^{15,16)}。LCIGを導入することで、薬の併用もシンプルになることが期待出来る。Abbvie社は導入する際に全ての抗

PD薬はLCIGに変換すべきであると推奨している。しかし、実際にはレボドパ以外の薬をやめる際には注意が必要である。特にドパミンアゴニストは中止することで、dopamine agonist withdrawal syndrome (DAWS) になるリスクがある[エビデンスレベルIII]⁷⁾。またamantadineをジスキネジアの治療目的に投与されている場合、突然中止することで日常生活に支障をきたすようなジスキネジアが出現する可能性がある[エビデンスレベルII]¹⁸⁾。そのため、薬の調整はLCIGが安定してから行う方が良い場合もある。

一方で、LCIGでは薬剤量を減量することは難しい。経口レボドパの場合は内服することで急峻に血中濃度が上昇し、治療域に達するため患者は有効性を感じるが、LCIGは急峻な血中濃度の立ち上げることはできず、血中濃度を治療域で安定するように調整する。そのためLCIGの力価は経口レボドパより低く、量多く投与する必要がある¹⁰⁾。一方、脳深部刺激療法で視床下核を選択した場合はLEDを下げる事が可能である[エビデンスレベルI]¹³⁾。

また、LCIGの問題点として夜間にレボドパを投与できない事が挙げられる。そのため、夜間症状に対する治療に対しては不十分である。夜間も投与することで、症状が改善したという報告はある¹⁴⁾が、現時点で本邦では夜間の投与についての適応はない。そのため、エビデンスは無いが、寝る前に経口のレボドパ製剤、レボドパ/carbidopa/entacaponeの合剤、ドパミンアゴニストを投与することで調整できる場合もある。

LCIGは先述した通りcontinuous dopaminergic deliveryによるCDSを実現できるが、therapeutic windowがかなり狭い症例については、peak doseジスキネジアとdiphasicジスキネジアが併発し、レボドパによる運動合併症が問題になることがある[エビデンスレベルV]。LCIGではレボドパの量が増えてしまうことに関連している可能性が考えられる。このような症例についてはLCIGの量を不随意運動が出現しない程度にまで持続を下げて、効果が低いと感じたら追加投与を行いレスキューさせる。また、夜間の状態を改善させる事で朝の投与量を減らし、血中濃度の安定化につながる事で症状改善が期待出来る。

チューブ関連の副作用の頻度はとても多く、LCIGの導入で最も困難な問題である。位置の移動、閉塞、食物残渣のチューブへの絡み、ポンプ不良、刺入部の感染、チューブによる潰瘍などが挙げられる⁵⁾。多くは軽微なものであるが、チューブトラブルを疑ったら、まずは腹部単純XPを行い、先端位置の確認が大切である。なお、腹部CTでは先端を確認するのは困難であることは留意する。チューブトラブルの影響でLCIGが使えない場合、経口投与にする必要がある。その際はLED換算表 (Table 1) を参考にLCIGのレボドパと当量の経口レボドパ製剤へ戻す。

LCIGの薬物としての副作用の中で、ビタミンB群の欠乏症状をひき起こすことが問題点として挙げられる。ビタミンB12欠乏に伴う末梢神経障害との関連が報告がされており¹²⁾、時にGuillain-Barré症候群のような症状になることもある⁷⁾。そのためビタミンB12やB6の血中濃度は定期的に確認する必要がある。ビタミンの欠乏は吸収障害や利用障害などによる影響と考えられているが、詳細は不明な点も多い。

おわりに

LCIGの導入及び調整方法、トラブルシューティングについてまとめた。本邦でLCIGが上市されてまだ2年程度であり、導入された症例数に限りがある。今後、症例が蓄積されることで、より効果的な

調整方法や副作用、問題点が浮き彫りになると思われる。DATはデバイスの管理が重要であり、社会的背景が導入に重要である。症例が増えることにより、環境を整えばLCIGの適応は拡大する事が期待出来る。ただし、LCIGはチューブという異物を体内に挿入し生活をしなければならぬため、その点は生活の質を下げる要因になる。今後、より簡便な投与経路が開発できれば生活の質を向上できる治療法になると思われる。

文 献

- 1) Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB et al : Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 136 : 2419-2431, 2013
- 2) Jenner P : Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Rev Neurosci* 9 : 665-677, 2008
- 3) Othman AA, Rosebraugh M, Chatamra K et al : Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Pharmacokinetics : Lower Variability than Oral Levodopa-Carbidopa. *J Parkinsons Dis* 7 : 275-278, 2017
- 4) Olanow CW, Kieburtz K, Odin P et al : Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease : a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 13 : 141-149, 2014
- 5) Udd M, Lyytinen J, Eerola-Rautio J et al : Problems related to levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. *Brain Behav* 7 : e00737, 2017
- 6) Lew MF, Slevin JT, Kruger R et al : Initiation and dose optimization for levodopa-carbidopa intestinal gel : Insights from phase 3 clinical trials. *Parkinsonism Relat Disord* 21 : 742-748, 2015
- 7) Muller T, van Laar T, Cornblath DR et al : Peripheral neuropathy in Parkinson's disease : levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord* 19 : 501-507 ; discussion 501, 2013
- 8) Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D : Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease : A Systematic Review. *CNS Drugs* 30 : 381-404, 2016
- 9) NHS England Clinical Commissioning Policy : Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (LCIG). <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2015/07/d04-p-e.pdf>
- 10) Tomlinson CL, Stowe R, Patel S et al : Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25 : 2649-2653, 2010
- 11) Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F : Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease : scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 5 : 677-687, 2006
- 12) Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT et al : Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials. *Mov Disord* 31 : 538-546, 2016
- 13) Okun MS : Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 367 : 1529-1538, 2012
- 14) Virhammar J, Nyholm D : Levodopa-carbidopa enteral suspension in advanced Parkinson's disease : clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord* 10 : 171-187, 2017

- 15) Catalan MJ, de Pablo-Fernandez E, Villanueva C et al : Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 28 : 2007-2010, 2013
- 16) Todorova A, Samuel M, Brown RG et al : Infusion Therapies and Development of Impulse Control Disorders in Advanced Parkinson Disease : Clinical Experience After 3 Years' Follow-up. *Clin Neuropharmacol* 38 : 132-134, 2015
- 17) Pondal M, Marras C, Miyasaki J et al : Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84 : 130-135, 2013
- 18) Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP et al : Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease : the AMANDYSK trial. *Neurology* 82 : 300-307, 2014

【COI情報】

波田野琢 講演料：ノバルティスファーマ株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 大日本住友製薬株式会社

大山彦光 なし

下 泰司 奨学（奨励）寄付などの総額：ノバルティスファーマ株式会社

企業などが提供する寄付講座：日本メドトロニック株式会社, ポストンサイエンティフィックジャパン株式会社, 協和発酵キリン株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

服部信孝 講演料：アッヴィ合同会社, エフピー株式会社, 大塚製薬株式会社, 協和発酵キリン株式会社

研究費・助成金などの総額：エーザイ株式会社, エフピー株式会社

奨学（奨励）寄付などの総額：アッヴィ合同会社, ノバルティスファーマ株式会社

企業などが提供する寄付講座：大日本住友製薬株式会社, 大塚製薬株式会社, 協和発酵キリン株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 日本メドトロニック株式会社, ポストンサイエンティフィックジャパン株式会社, アッヴィ合同会社

V 脳深部刺激療法（DBS）の効果的な調節方法

はじめに

脳深部刺激療法（deep brain stimulation : DBS）の効果を最大限に高め、刺激誘発性の有害事象を防ぐためには適切な刺激導入と調節が重要である。本稿ではDBS、とくに視床下核脳深部刺激療法（subthalamic nucleus-DBS : STN-DBS）の効果的な刺激導入と調節方法について述べる。

1. 刺激治療にあたり必要な情報

DBSの刺激を導入するためには、標的神経核に対しどのようなDBSリードをもちい、DBSリードの各電極が標的神経核にどのように留置されているのかを把握することが重要である。DBSリード留置術中には神経細胞活動を採取し、標的神経核を同定するのが一般的である。その上でDBSリード留置位置を推定した上で試験刺激を行い、効果、刺激誘発性の症状を評価する。これらを総合しDBSリードの最終的な留置位置が決定される。刺激効果や誘発された症状から標的神経核の位置や周辺の解剖学的構造物を推測し、これらとリード上の電極の位置関係を三次元的に把握することが重要である。

現在、本邦で用いられるDBSデバイスは3社から供給されており、直径約1.3mm、長さ1.5mm幅のRing型の電極を4または8極配置したリードと、刺激の電極水平方向への方向性を設定できるDirectional lead (D-lead) が上市されている。(Fig. 1)¹⁾ D-leadでは、4極のRing型電極リードのように電極が配置されているが、中央の2極が水平方向に3分割され、リード水平面に対し3方向(120°ごと)に刺激を調整できるように設計されている。Medtronic社製のDBSリードには電極が4極配置されており電極間隔の違いで2種類(1.5mm間隔の#3387リードと、0.5mm間隔の#3389リード)が上市されており、各電極に先端から0, 1, 2, 3とナンバリングされている。Boston Scientific社製のDBSリードはリード上に8極の電極が配置されたTwist®リードと4極の電極のうち、先端と近位は従来通りの電極、中央2極がリード水平面方向に3分割されたD-leadリード(Cartesia®リード)が上市されている。それぞれ先端から1, 2, …, 8とナンバリングされており、D-leadでは2-4と5-7がDirectional電極に相当する。アボット社製のInfinity®シリーズでは電極間隔の違いにより2種類のD-leadが上市され、先端から1, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C, 4とナンバリングされており、2A-3CまでがDirectional電極である。左右リードを1つの刺激発生装置に接続した場合、右側の電極は異なる番号が付番されている。各社毎に電極の付番法や呼び方が異なるので設定の際には注意が必要である。

ヒトのSTNはアズキ豆大の大きさの神経核であり、その大きさを考慮するとDBSリード上の電極すべてがSTN内に配置されないことが理解できるであろう。

施設毎にリードの選択やリード上のどの電極をSTNのどの位置に配置するかは様々であり、STNと電極の配置、試験刺激結果を把握した上で刺激導入をはかることが重要である。

2. プログラミングのパラメータ

DBSの刺激は高頻度矩形波である。リード上のどの電極を刺激点として用いるか、どの程度の電流値(電圧)を設定するか、刺激頻度をどうするか、1回の刺激の持続時間(パルス幅)はどうするかといったパラメータを考慮する。(Fig. 2)

刺激を初回導入する際、各電極のスクリーニングを行い、効果の

Fig. 1 本邦で上市されているDBSリード
(文献1 Fig. 3より引用改変)

BSC ; Boston Scientific, STJ ; Abott/St
Jude Medical, MDT ; Medtronic

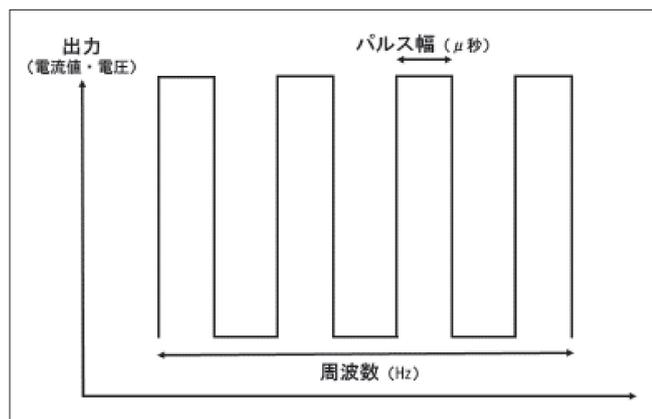
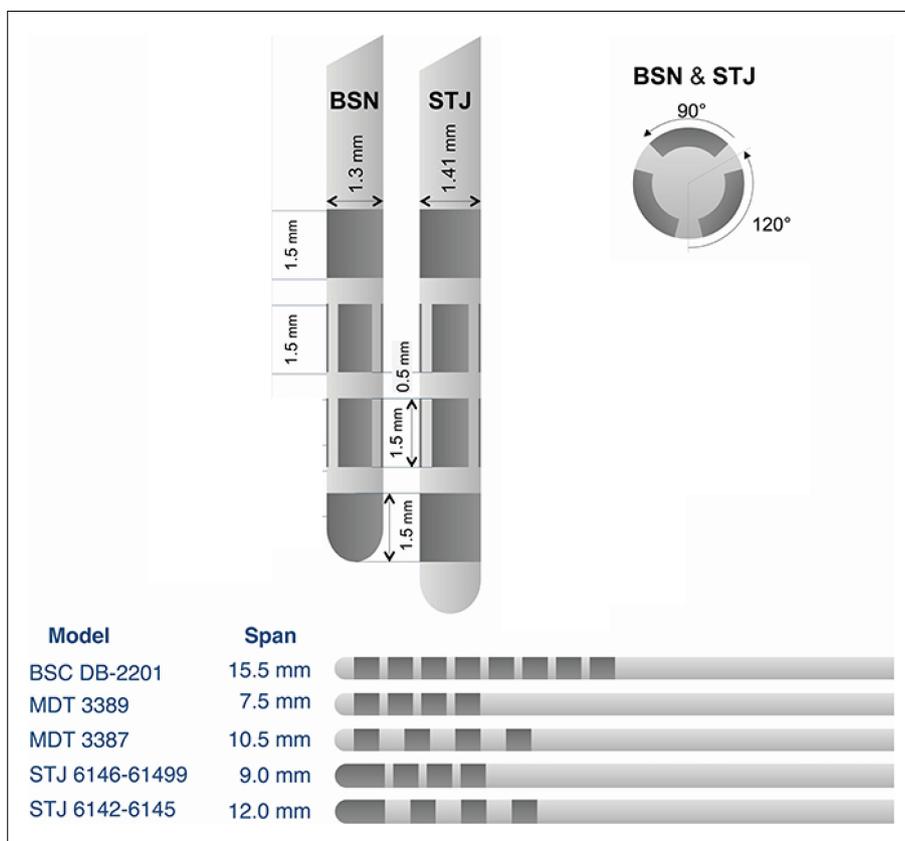


Fig. 2 DBS刺激プログラミングパラメータ

マップを作成しておく、以後の調整の際に有用である。現在上市されているDBS刺激発生装置 (implantable pulse generator : IPG) の中には、各電極の刺激効果記録を保存できるものもあり、初期に入力しておくとその後の調整の際に有用である。スクリーニングは内服薬の効果が無いOff期に行うとわかりやすい。Parkinson病 (PD) の様々な症状に対しDBS刺激は効果があるが、スクリーニングの際は短時間で効果が判定できる固縮をメルクマールにすると良い。(Fig. 3)²⁾ 各電極に対して0.5mAから刺激を開始し、0.5mA刻みで電流値を上昇させ固縮に対する効果を判定する。UPDRS日本語版 Part3 22. 固縮のスコアが1 (軽微) 以下への改善に必要な電流

値を確認すると良い。またさらに刺激を強め、内包症状など有害事象出現閾値を記録し、そのtherapeutic window (TW) を評価し、最良の電極を検索する。STNの中でも特にmotor componentである、背外側部の刺激が有用であることが知られており、通常、この部位の刺激効果が最良であることが多いので、同等の効果が複数の電極でみられた場合には、背外側部の電極を選択すると良い。

スクリーニングに時間を要し外来診療時など施行が難しい場合、1.0~1.5mA程度の定電流設定を各電極に対して行い、刺激効果を比較することで最良の刺激効果が上がる電極を検索してもよい。複数の電極で同等の効果を認めた場合、よりTWの広い電極が最良の電極ということになる。

D-leadをもちいた場合は、刺激方向性の検索も合わせて行う。Ringモードで十分な刺激効果が上がり、TWも広い場合、directionalモードは必要ない可能性もあるが、刺激治療導入長期経過後に発声障害などの有害事象がみられることも知られていることから³⁾、directionalモードでさらなるTW拡大がはかれないか検索すべきである。Directionalモードの検索は、ringモードで刺激効果が上がった電流値設定をdirectional電極の1つに設定し、刺激部位を変化させて効果・TWを評価する。独立定電流設定 (multiple independent current control : MICC) のできるIPGでは刺激を30°毎に連続的に変化させることができる。それほかのIPGでは3方向について検索する。

3. 刺激導入の考え方

DBSの刺激方法であるが、DBSリード上の電極を陰極、IPGを陽極と設定する単極刺激が基本である。そのほか、DBSリード上の電

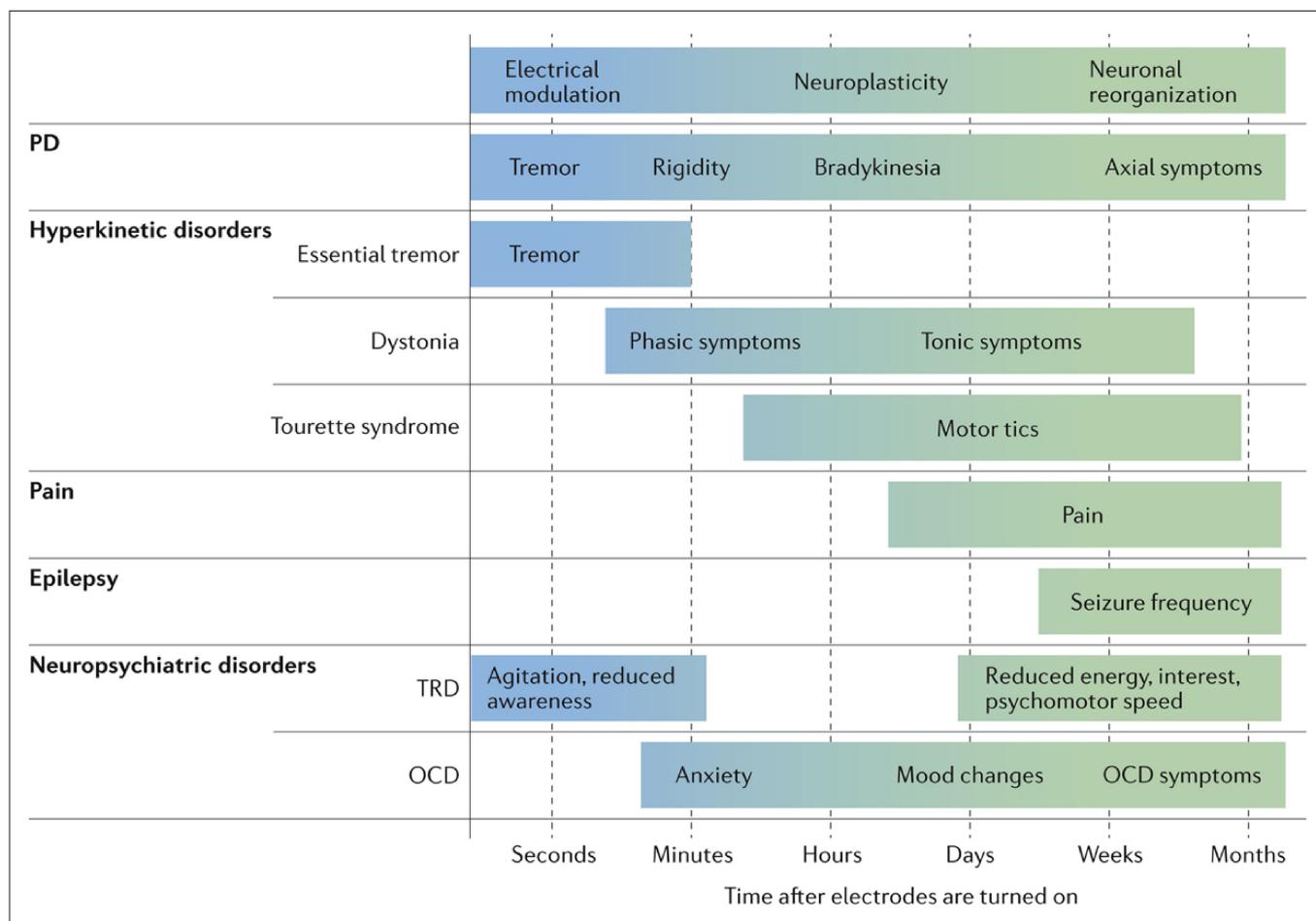


Fig. 3 DBS刺激効果の出現時期（文献2 Fig. 1より引用）

極にそれぞれ陰極と陽極を設定した双極刺激を用いることもある。単極刺激は陰極を中心に線香花火のように放射状に電流が拡散し、刺激強度を高めると刺激の到達領域は拡大するため、周辺の構造物へ刺激波及を招きやすい。それに対し双極刺激では、設定された電極間のより狭い範囲で刺激が行われ、陽極部位で強力に刺激がブロックされることから周囲への刺激波及が懸念される場合に用いる⁴⁾。双方を比較した場合、単極刺激のほうがIPG電池消費は少ない。DBS刺激導入はもっとも低い電流値（電圧）で効果が現れ、もっとも高電流値（電圧）まで刺激誘発性の副作用がみられないTWの広い電極を選択した単極刺激導入が基本である。初回設定の刺激強度は、スクリーニングで検索されたUPDRS日本語版Part3 22.固縮のスコアが1（軽微）以下への改善に必要な電流値よりもやや低い値（0.5-1.5mA）に設定するのがよい。その理由として無動などの症状に対する刺激効果は徐々に現れること、長期的には固縮への効果は高まること、内服薬服用によるpeak doseジスキネジアを避けるためである²⁾。

DBS刺激が効果的である症状に対し、刺激強度を高めると刺激効果は線形的に高まる。しかし、Medtronic社製IPGのSolectra®の場合、3.7V以上の設定時には電池消費が2倍に増加するため3.6Vを設定上限と考えることが多かった。現在新規埋込されているIPGではそうした制限はないが、刺激強度が弱ければ単回使用型IPGの寿命

は延長し、充電式IPGの充電時間は短縮できる。また、刺激周波数と刺激効果の関係は非線形的であるとされており、通常50Hz以上の刺激でParkinson症状に対する効果が現れ、130Hz以上では効果がプラトーになると考えられてきたが、一部振戦などに対しては180Hz程度の高頻度刺激が有用との見解もある^{5,6)}。

残念ながら刺激誘発性の副作用がみられた場合、周辺構造物への刺激波及を抑えるよう双極刺激が選択されるほか、D-leadを用いた場合はDirectional設定を行うことで回避できる可能性がある⁷⁾。また、パルス幅を60μ秒以下へ下げることで刺激波及を軽減することも報告されている⁸⁾。刺激頻度は通常130Hz程度の高頻度刺激が選択されることが多いが、100Hz以下の低頻度刺激では歩行改善効果がみられること、嚥下や発声障害への影響が少ない可能性も報告されている^{5,6)}。

刺激導入の時期に関しては、手術直後から刺激導入し、DBSリード挿入に伴う局所破壊効果消失に合わせ徐々に刺激強度を強める考え方や、術後早期にDBS刺激を開始せず、術後1ヶ月以上経過し局所破壊効果が消失したことを確認してから刺激を導入する考え方がある。術直後から刺激導入することでより早く症状改善効果が得られるが、局所破壊効果消失に伴いこまめな刺激調整を必要とし、また、術直後の導入では一過性の精神症状を生じやすいことも考慮し、症例毎に刺激開始時期を判断する必要がある。

STN-DBSでは強力な内服薬の減量効果^{9,10)}がみられるが、どの内服薬から減量すべきかに関して一定の見解はない。術前に薬剤による有害事象が見られた場合、被疑薬から減量することが望ましい。また、刺激導入後には症状の日内変動は減少することから、entacaponeや補助薬は減量されることがおおい。またレボドパ・アゴニストどちらを優先し減量するかはそれぞれ一方のみの減量で有害事象を招くこともあり、バランス良く減量することが必要と考えられる。術後3ヶ月程度までの間では刺激強度は電極あたり1.0-2.5mA程度であることが一般である。

4. 刺激導入後の長期的な調整の考え方

1) 適切な刺激変更の間隔

前述したとおり、刺激設定後、症状改善効果が十分現れるまでには時間を要するため、連日の刺激設定変更は刺激効果が十分把握できないだけでなく、有害事象発現の可能性も高まるため望ましくない²⁾。十分な刺激効果の観察期間が必要である。

2) 外来診療時の準備

外来診療の際には、まず、DBSシステムのインピーダンスを測定することが重要である。刺激効果不十分、IPG消耗が激しいなどの場合、インピーダンスを測定し回路上のトラブルを除外することが必要である。インピーダンスが単極刺激で2000Ω以上（Directional電極では5000Ω以上）の場合、断線・回路異常の可能性を疑う。また250Ω未満の場合には回路短絡（ショート）の可能性を疑う。異常のある電極を発見した場合、その電極は使用せず、他電極での刺激設定を試みる。異常範囲が大きい場合や不安定な場合は再手術が必要になることもある。

IPG電池残量を確認することも重要である。単回使用型IPGの場合、電池残量が低下し、交換時期が近づくとERI表示となる。ERI表示を確認した時は、早めにIPG交換手術を手配した方がよい。電池切れになるとEOS表示となり、緊急の対応を要することもある。充電式IPGを使用している場合、受診時に充電がきちんと行っているか確認と指導が必要である。とくにMedtronic社製Activa® RCを使用している場合、完全放電を繰り返すと使用不能となり交換手術を要するため注意が必要である。

3) 刺激強度の強め方

術直後から刺激導入開始した場合、局所破壊効果の影響により、刺激導入直後は低電流値（電圧）で良好な症状改善効果を得られる。しかし1-3ヶ月経過し、局所破壊効果が減弱すると刺激調整の必要が生じる。刺激強度を強める際には、固縮に対する効果を参考にすると短時間で症状が変化するため判断しやすく簡便である。急激な刺激強度上昇は精神症状発現のリスクも高めるため、1回の調整あたり、0.1-0.3mA（0.1-0.3V）程度の調整にとどめ、経過を見るのがよい。可能であれば、刺激変更後30分程度は院内にとどまってもらい、症状変化を観察する。局所破壊効果が消失し、十分な刺激設定がなされると、その後はPDの症状進行に合わせ刺激を変化させればよい。症状進行と考えた場合、刺激を強めるべきか、内服薬を増量すべきかを判断する必要がある。刺激導入後は術前と比較し、Off症状の底上げがなされる。症状進行とともにOff症状が再発した、もしくはOff期の症状が強くなった場合、刺激を強めることで効果を高められる可能性がある。全体的なADL低下の場合、並行して内服薬の調整・増量を試みる。DBS刺激治療で改善しやすい、固縮や振戦といったDBSの効果が上がりやすい症状が目立つ際には刺激強度を強

め、レボドパやアゴニストによる非運動症状改善効果が必要な時は、内服薬を増量する。改善させるべき症状をはっきりさせ、治療目標を決めて刺激を強めるべきで、漫然と「よくなりそう」ということで刺激を強めるべきではない。また刺激点の大幅な変更を伴う際は外来診療ではなく、入院の上、調整を試みたほうが良い時もある。刺激設定変更後、有害事象がみられた場合は、それが刺激誘発性のものか判断する。短時間刺激を切ってみて、症状変化を観察し判断する。

4) 刺激誘発性の有害事象への対応

刺激の周辺の構造物への波及のため、複視、しびれなどの異常感覚、痙縮などの症状がみられることがある。刺激強度を弱めるほか、双極刺激への変更、パルス幅を60μ秒以下に下げることが考慮される。D-leadをもちいている場合には刺激の水平方向の向きを調整することで回避できる可能性がある。D-leadを調整する場合、有害事象を起こしにくい方向のみを陰極とするほか、起こしやすい方向を陽極設定とすることで刺激波及をより強力に抑えることができる。

5) ジスキネジアへの対応

刺激を強めたあとにジスキネジアが悪化することがある。または内服後にpeak dose dyskinesiaがみられることがある。軽度の場合は経過観察のみで徐々に軽減することもあるが、activity of daily living (ADL) を損なう場合には刺激調整、もしくは内服薬減量が必要となる。STN上部はレンズ核束を含むForel H2野と呼ばれる部位であり、この部位に配置された電極の刺激を追加することでジスキネジアを抑制できる場合もある。また、刺激のパルス幅や刺激頻度を下げることで軽減できる場合もある。

6) 精神症状への対応

精神症状は刺激調整から遅れて出現することが多い。刺激強度だけではなく、内服薬の種類や量にも応じて出現することに留意し、適切な対応が必要である。いわゆる衝動制御障害（impulse control disorder：ICD）・ドパミン調整異常症候群（dopamine dysregulation syndrome：DDS）による症状がみられた場合、刺激強度低下、内服薬の減量のほか、刺激点をより背側へ移す、STN腹側への刺激波及を抑えるため双極刺激への変更を検討する、刺激頻度を低下させる、パルス幅を下げるといった対処が有効なこともある。

7) そのほかの症状への対応

DBSの治療効果は非常に高いが、PDのあらゆる症状を改善させるわけではない。一部非運動症状への刺激効果が報告されているが²⁾、十分なエビデンスはない。したがって非運動症状の改善目的に刺激変更を試みるのは適切ではないといえる。

8) 突然の刺激中断を避ける

刺激治療開始長期経過後にIPG電池切れなど予期せぬ治療中断を招いた場合、重大な症状悪化を招く例も報告されている^{11,12)}。外来診療時には定期的なIPG電池残量もしくは充電状況のチェックのほか、DBS刺激装置の設定（DBS刺激にもちいられている電極の番号、刺激パラメータ）、計測した指標（IPG電池残量、インピーダンス）、指導内容を診療録に記載し、必要があれば患者手帳にも記載する。このことにより在宅振戦等刺激装置治療指導管理料（810点）が算定可能である。

DBS治療は長期的に効果をしめず、不適切な投薬が不適切な有害症状を招くと同様、不適切な刺激設定は有害事象を招く。刺激調整を行う場合、常に内服薬と刺激設定のバランスを考慮し適切な設

定を行うことが重要である。

おわりに

DBSは進行期PDに対する確立した治療である。とくにSTN-DBSは強力な運動症状改善効果と薬物減量効果をもち、PDに対するDevice aided therapy (DAT) のなかでも中心的な存在である。治療効果を最大限に高め、刺激誘発性の有害事象を防ぐために、適切な時期に適切な刺激設定を行うことが重要である。

文 献

- 1) Rossi P, Gunduz A, Judy J et al : Proceedings of the Third Annual Deep Brain Stimulation Think Tank : A Review of Emerging Issues and Technologies. Front Neurosci 2016
- 2) Ashkan K, Rogers P, Bergman H et al : Nat Rev Neurol 13 : 548-554, 2017
- 3) Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y et al : Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 86 : 856-864, 2015
- 4) Montgomery J, Erwin B : Deep Brain Stimulation Programming : Mechanism, Principles, and Practice. Oxford University Press 2016
- 5) Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juarez M : Low-frequency deep brain stimulation for movement disorders. Parkinsonism Relat Disord 31 : 14-22, 2016
- 6) di Biase L, Fasano A : Low-frequency deep brain stimulation for Parkinson's disease : Great expectation or false hope? Mov Disord 31 : 962-967, 2016
- 7) Steigerwald F, Müller L, Johannes S : Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus : A pilot study using a novel neurostimulation device. Mov Disord 31 : 1240-1243, 2016
- 8) Reich MM, Steigerwald F, Sawalhe AD : Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation. Ann Clin Transl Neurol 2 : 427-432, 2015
- 9) Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ et al : Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study) : a randomised controlled trial. Lancet Neurol 12 : 37-44, 2012
- 10) Williams NR, Foote KD, Okun MS : STN vs. GPi Deep Brain Stimulation : Translating the Rematch into Clinical Practice. Mov Disord Clin Pract 1 : 24-35, 2014
- 11) Vora AK, Ward H, Foote KD et al : Rebound symptoms following battery depletion in the NIH OCD DBS cohort : clinical and reimbursement issues. Brain Stimul 5 : 599-604, 2012
- 12) Neuneier J, Barbe MT, Dohmen C et al : Malignant deep brain stimulation-withdrawal syndrome in a patient with Parkinson's disease. Mov Disord 28 : 1640-1641, 2013

【COI情報】

木村活生 なし
 岸田日帯 なし
 上田直久 なし
 田中章景 なし