

氏名	はやし ゆか 林 優佳		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1950 号		
学位授与の日付	令和 4 年 9 月 13 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Unilateral GPi-DBS Improves Ipsilateral and Axial Motor Symptoms in Parkinson's disease as evidenced by a brain perfusion SPECT study (片側 GPi-DBS 療法による進行期のパーキンソン病患者の同側・体軸症状の改善効果とその裏付けとなる脳血流 SPECT 所見の検討)		
論文審査委員	(主 査) 福岡大学	教授	吉満 研吾
	(副 査) 福岡大学	教授	安部 洋
	福岡大学	准教授	鎌田 聡

## 内 容 の 要 旨

### 【目的】

パーキンソン病 (Parkinson disease: PD) は振戦、筋強剛、運動緩慢、姿勢保持障害などの運動症状に加えて嗅覚障害、自律神経障害、認知機能障害、精神異常、睡眠障害などの非運動症状を呈する進行性の神経変性疾患である。ドパミン補充療法は早期において多くの症例で有効であるが、症状の進行とともに wearing off やジスキネジアなどのレボドパ関連運動合併症が出現し、患者の ADL・QOL は低下する。このような進行期 PD 患者に脳深部刺激術 (deep brain stimulation: DBS) 療法は有効であり、視床下核 (subthalamic nucleus :STN) や淡蒼球内節 (internal segment of the globus pallidus: GPi) の主な 2 つのターゲットを埋め込み型の電極で高頻度に刺激することによって、症状の改善が得られる。これまでに両側の STN や GPi-DBS 療法が標準的治療とされているが、片側 DBS 療法でも両側 DBS 療法に劣らぬ効果が報告されている。片側 STN-DBS 療法の研究では運動・非運動症状の改善効果に関する詳細な報告がされてきたが、片側 GPi-DBS 療法の改善効果に関しての検討は少ない。今回我々は片側 GPi-DBS 療法の有効性を評価するために同療法を施行した患者の術後の運動・非運動症状の変化を詳細に解析しその有用性と至適患者選択の検討を行う。

## 【対象と方法】

本研究は福岡大学病院における単施設の後ろ向き観察研究として行われた。2014年12月1日から2019年9月30日までに当院を受診した343人のPD患者のデータベースから、片側GPi-DBS療法を受けた患者（手術側は左右問わない）で6か月後の評価が可能であった17人を抽出した。運動機能評価はMDS-UPDRS partⅢ、Hoehn and Yahr stage、ジスキネジアの有無のデータを使用し、非運動症状は、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB)、Geriatric depression scale (GDS) で評価した。また内服治療はlevodopa equivalent daily dose (LED) で評価を行った。全ての項目において術前と術後約6か月後（平均は $6.6 \pm 0.7$ か月、範囲は6-8か月）の変化を評価解析した。MDS-UPDRS partⅢは総スコアのみでなく、同側または対側スコア（MDS-UPDRS partⅢの項目20-26における一側の合計スコア）、体軸スコア（項目1, 9, 10, 12, 13の合計スコア）も解析対象とした。さらに年齢、性別、罹病期間、術前MDS-UPDRS partⅢの総スコア、術前のHoehn and Yahr stage（各オン/オフ時）、術前MMSE、術前FAB、術前GDS、術前LED、術前ジスキネジアの有無の項目において、術後反応良好群（MDS-UPDRS partⅢの総スコア $\geq 50\%$ ）と不良群（ $< 50\%$ ）の2群間での比較を行った。また、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD 脳血流 SPECT により術前と術後（平均： $11.1 \pm 9.7$ か月、範囲：6か月-3年6か月）の脳血流分布の変化を評価した。なお本研究に参加した17人のうち3人（Case No. 4, 11, 17）でSPECTデータが欠損しており、14人を対象に評価した。患者群をMDS-UPDRS partⅢの総スコアにおける術後反応良好群（改善率 $\geq 50\%$ ）と不良群（ $< 50\%$ ）と、同側スコアにおける術後反応良好群（改善率 $\geq 50\%$ ）と不良群（ $< 50\%$ ）に分け、それぞれ領域別のZ scoreを術前後で比較した。これらの全ての評価項目において、術前後の比較をpaired t-testを用い、術後反応良好群・不良群の比較をマンホイットニー検定、カイ二乗検定を用いて、解析評価した。 $p < 0.05$ で統計学的有意とし、両側検定で評価した。

## 【結果】

対象とした17例の術前背景は、男女比7:10、平均年齢 $62.2 \pm 5.8$ 歳、平均罹病期間 $11.2 \pm 5.2$ 年、術前平均LED $1033.7 \pm 284.6\text{mg/日}$ 、オフ時の術前/術後の平均Hoehn and Yahr stageは $4.1 \pm 0.2/2.8 \pm 0.8$ であった。MDS-UPDRS partⅢにおける総スコア（ $50.2 \pm 12.3$  vs.  $25.5 \pm 12.2$ 、改善率50.7%、 $p < 0.0001$ ）、対側スコア（ $15.0 \pm 4.8$  vs.  $7.4 \pm 4.1$ 、改善率48.1%、 $p < 0.0001$ ）、同側スコア（ $14.4 \pm 5.5$  vs.  $7.1 \pm 4.9$ 、改善率50.6%、 $p < 0.0001$ ）、体軸スコア（ $10.5 \pm 3.1$  vs.  $4.9 \pm 3.4$ 、改善率53.6%、 $p < 0.0001$ ）でいずれも術後に改善した。術後Hoehn and Yahr stageのon時（ $p < 0.0001$ ）、off時間（ $p < 0.04$ ）で有意に改善した。LEDには変化はなかったが、ジスキネジア陽性者は術前15人（全体の88.2%）から術後9人（52.9%）に減少した。MMSE、FABは変化を認めなかったが、GDS（ $4.5 \pm 2.6$  vs.  $3.2 \pm 2.1$ 、 $p = 0.04$ ）は改善を認めた。術後の反応良好群（ $n = 9$ ）は不良群（ $n = 8$ ）に比べ、術前のMMSEが有意に高かった（ $28.2 \pm 0.8$  vs  $26.9 \pm 1.5$ 、 $p < 0.05$ ）。14人

の  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT における Z score の術前後の評価では反応良好群 (n=8、平均年齢  $62.0 \pm 3.2$  歳、術後改善率  $69.2 \pm 14.5\%$ ) において、両側大脳皮質における術前の脳血流異常は、術後に正常化を示しており、また反応不良群 (n=6、 $62.7 \pm 4.3$  歳、 $27.3 \pm 8.3\%$ ) では両側大脳皮質において術前より術後でさらに正常値から逸脱していた。また同側スコアにおける反応良好群 (n=9、 $61.8 \pm 3.2$  歳、 $74.0 \pm 13.9\%$ ) では対側前頭葉で、術後有意に血流の増加がみられ、また反応不良群 (n=5、 $63.0 \pm 4.6$  歳、 $5.9 \pm 36.0\%$ ) では両側大脳皮質において術前より術後でさらに正常値から逸脱していた。

### 【結論】

進行期の PD 患者における片側 GPi-DBS 療法は、対側だけでなく、同側および体軸の運動症状を改善し、またうつ症状も改善した。認知機能が保たれている患者において、片側 GPi-DBS 療法が特に有用であり、少なくとも術後 6 ヶ月までは両側 GPi-DBS 療法に劣らない十分な治療効果が得られると考えられた。さらに、片側 GPi-DBS 療法により、術前の脳血流異常の正常化と対側前頭葉の血流増加が認められ、同側運動症状の改善に関与する可能性を示唆した。今後さらに片側 GPi-DBS の長期効果や機序の解明を検証する必要があり、同治療が患者の問題症状の長期改善に寄与するのであれば、両側性より侵襲性が低く、バッテリーの消耗の軽減につながり患者の負担軽減や医療経済的効果も示される可能性がある。

## 審査の結果の要旨

本論文は、進行期パーキンソン病 (PD) 患者の内服治療抵抗性の症状に対して有効な治療である脳深部刺激療法 (DBS) において、通常両側で行われる治療を片側の淡蒼球内節 (GPi) -DBS 療法を行った場合における有効性や至適患者選択を検討することを目的とした。当院で片側 GPi-DBS 手術を受けた患者 17 人を対象として、運動症状や重症度、ジスキネジアの有無、認知機能、精神症状、内服薬の量、脳血流 single photon emission computed tomography (SPECT) について、術前後の比較解析を行った。また術後、運動症状の反応良好群と不良群で患者背景の違いについても比較解析を行った。全症例において術後に運動症状の有意な改善があり、手術側の対側・同側・体軸症状に分けての評価でもいずれも有意な改善があった。また重症度の有意な改善もみられた。ジスキネジア陽性者は 40% に改善がみられた。認知機能の変化がなく、抑うつは術後に有意な改善を認めた。内服薬の量の変化はなかった。術後反応良好群 (9 例、平均年齢  $60.3 \pm 5.5$  歳) は不良群 (8 例、平均年齢  $64.4 \pm 5.5$  歳) に比べ、術前の MMSE が有意に高い結果であった。脳血流 SPECT では術前の脳血流異常の正常化と対側前頭葉の血流増加が認められ、同治療により術対側のみならず同側運動症状が改善することの根拠となる可能性を示唆した。以下に本

論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、主な質疑応答の内容についてそれぞれ記載する。

#### 1. 斬新さ

これまでに片側 GPi-DBS 療法についての詳細な有効性についての報告は少なく、運動症状において対側・同側・体軸症状に分けた詳細な評価はほとんどない。本研究で、これらを術前後で解析し、いずれも術後に有意な改善を示した。またこれまでに片側 GPi-DBS 療法による運動症状と脳血流の変化の関連について述べたものはない。本研究で、術後において術前の脳血流異常の正常化と対側前頭葉の血流増加が、同側運動症状の改善に關与する可能性を示した。片側 GPi-DBS 療法の詳細な有効性と、脳血流で評価した点が、非常に斬新な内容である。

#### 2. 重要性

進行期の PD 患者における片側 GPi-DBS 療法は、対側だけでなく、同側・体軸の運動症状を改善し、またうつ症状も改善した。認知機能が保たれている患者において、片側 GPi-DBS 療法が特に有用であり、少なくとも術後 6 ヶ月までは既報告にある両側 GPi-DBS 療法に劣らない十分な治療効果を示した点は重要である。

#### 3. 研究方法の正確性

本研究は当院における単施設で、後ろ向き観察研究である。当院を受診した PD 患者のデータベースから、片側 GPi-DBS 療法を受けた患者で術後の評価が可能であった 17 人を抽出し解析し、データの解析にあたっては適切な統計学的手法が使用されている。Limitation として 17 名と症例数が少なく観察期間が短いこと、比較対象群を設けていないので基本的には descriptive な研究と言わざるをえないこと、臨床効果評価と脳血流評価の時期がずれていることが挙げられる。

#### 4. 表現の明確さ

本研究における統計解析結果の要点を表、もしくは図で示し、重要な点は強調して表記した。またそれぞれに詳細な解説を加えた。表現の明確さは十分確保されている。

#### 5. 主な質疑応答

以上の研究内容に対して、審査員により、研究方法、結果の解釈、臨床的な意義に関する質疑が行われた。下記のような多数の質問があり、活発な討議が行われた。

Q：当院で行った両側 GPi-DBS 療法との直接比較はしているか。

A：今回の研究では直接、両側との比較はしていない。

Q：片側から両側 DBS に移行した症例はあるか。

A：ある。今回は 6 か月の経過をみているが、徐々に症状の進行があるため、全員ではないが対側の DBS を行う方は多い。

Q：術後の高次脳機能の結果に、DBS の左右の違いは影響しているかどうか。

A：今回の研究では、左右の違いについての検討は行えていない。優位半球か否かで影響は受けるものであるとは考えている。ただ今回の症例において、DBS を行った左右が極端に偏っていることはない。

Q：今回の ECD-SPECT の絶対値の評価は難しいのではないか。術前後の比較は正しいか。

A：今回 SPECT の変化として用いたのは、標準脳データとどの程度離れているかをみた Z スコアを用いて、術前後で比較しているため、比較は正しく行えていると考える。

Q：GPi を刺激して対側前頭葉の脳血流が増加する機序は。

A：これまで刺激部位が異なる STN-DBS 療法における報告では本研究結果と同じように術側の対側前頭葉の血流増加と術側と同側運動症状の改善の関連を示した報告がある。大脳皮質・基底核・視床のループにおいて、補足運動野から両側 STN に機能連結が考えられており、本研究における脳血流変化の結果とも合致することから同様の機序が推測される。

Q：治療後の患者の ADL は。

A：今回 ADL のスケールを用いた詳細な評価は行えていない。ただ、ホーンヤールの重症度ではヤール 4 以上で一部 ADL や移動に介助が必要になることから指標になると考える。今回の結果から、術前ヤールの平均が 4 に近い値から、術後 3 未満となっていることから、ADL の明らかな改善はあると考えている。今後の研究にあたり ADL に関する詳細なスケールを用いた評価は重要であると考えている。

Q：決まったプログラムのリハビリテーションはあるか。

A：特別に術前後で集中的に運動療法、例えば HAL、LSVT などを特化したということはない。

Q：今回の片側 GPi-DBS 療法を行った左右の比率は。

A：詳細は覚えていない。特段の左右差はなかった。

Q：左右どちらをターゲットとするかはどうやって決定するか。

A：パーキンソン病は非対称性の症状を呈することが多く、症状が強い側を支配している、対側をターゲットに行うことが多い。

Q：今回の結果からは片側 DBS 療法により両側の症状に差がなく改善していると思うが、どちらをしても変わらないのか。

A：今回の結果からは、そのようなことが考えられるがさらなる検討が必要である。

Q：論文記載の表の順番と今回発表の順番が違うが。

A：その通りである。

Q：症状評価は術後 6 か月だが、SPECT 評価は 42 か月後と差がある。それを結び付けて考えて良いものか。6 か月後以降に症状が悪くなった、もしくは対側 DBS 療法を行った症例もあつただろう。対側 DBS に進んだ症例はあつたか。あるのであれば、それが SPECT に影響しているだろう。直接血流と結びつけることは難しいかもしれない。SPECT を撮った時と同時期の運動症状を評価することが良いのではないか。

A：対側 DBS を行った症例はあつた。その通りで経過とともに症状の変化は起こっている可能性がある。

Q：術後 6 か月の判定は、短期的、中期的な評価になるのか。短期であれば、さらに中期的な評価解析を行うことで、別の因子が影響している可能性が出てくるのでは。

A：短期的である。既報告では、片側 GPi-DBS 療法の 3 か月後が一番最短の評価であつたと思う。多くは 5-6 か月が多い印象で、一般的に術後の状態を評価する際に行われる期間であると考える。今後のさらなる中期的な評価で、また違う因子が影響してくる可能性はある。

Q：MDS-UPDRS part III の総スコアのみでなく、同側スコアの反応良好群で分けて評価しているが、どちらの群も対象となつた患者は一緒なのか。

A：ほとんど同じであるが、全く一致しているわけではない。

Q：ホーンヤールの重症度で、反応良好群・不良群で分けたか。今回反応良好・不良群にわけて患者背景の違いを比較したのは、MDS-UPDRS part III で良好・不良を分けているが、ホーンヤールの重症度の良好・不良で分けた場合には、また違った因子が影響している可能性がある。

A：今回はホーンヤールの重症度で、反応良好群・不良群に分けていない。その通りである。

Q：今回 MMSE が高い人ほど、片側 GPi-DBS 療法が有効であるという結果であつたが、それは機能的、精神的な影響によるものなのか。

A：今回の結果は、良好・不良群どちらでも認知機能が悪いというわけではないが、比べた時に良好群の方が有意に高かつたという結果であつた。この結果について、どういう理由

であるかの十分な考察は行えていない。ただ確かに高次脳機能障害がある場合には、満足度・やる気などに影響するかもしれない。また、今回の研究ではまだ症例数も少ないため、今後さらに症例数を増やし、患者背景の比較を検討していきたい。

以上、申請者は質疑に対して丁寧かつ適正に応答したと判断された。本論文の内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さおよび質疑応答の結果を踏まえ、本論文は学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。