

DBSとパーキンソン病

平林秀裕

# DBS とパーキンソン病

平林秀裕

**Key words**

*parkinson disease, deep brain stimulation, STN-DBS, GPi-DBS, VIM-DBS*

## 1. 定位脳手術

定位脳手術は、頭蓋内の特定の部位にピンポイントにプローブを挿入し、脳を破碎したり刺激する手術で、1947年に Spiegel and Wycisにより行われた淡蒼球手術が最初である<sup>69)</sup>。この手術は、当初からパーキンソン病の振戦や固縮を治療するために利用され、後腹側淡蒼球破壊術 (Leksell 1952年), 視床腹外側核破壊術 (Hassler 1955年), Campotomy (Spiegel and Wycis 1963) などに応用された<sup>65)</sup>。しかし1960年代には、L-ドパによる治療が広がり定位脳手術は廃れた。その後、長期 L-ドパ療法の合併症である on-off 現象や薬剤誘発性ディスキネジアが問題となった。この合併症に対して Laitinen らが、後腹側内側淡蒼球破壊術を行い、ディスキネジアはもとより、寡動、振戦等の諸症状の改善にも有効であることを示し<sup>34,35)</sup>、パーキンソン病に対する定位脳手術が復活した。

ところで Spiegel & Wycis が淡蒼球手術を始めて以来、機能的定位脳手術では、破壊術が専ら行われてきた。特に凝固温度のコントロールにより、凝固巣の大きさをコントロールできる高周波凝固による方法が手術方法の中心であった。この方法は、ピンポイントにターゲットを正確に凝固できれば、その後のメインテナンスも不要で有効な方法である。しかしながら、主

なターゲットが内包に隣接する神経核（淡蒼球・視床）であるパーキンソン病の定位脳手術においては、凝固巣が内包に及べば麻痺や嚥下障害など重篤な合併症をきたすリスクも高く、熟練した技術が要求された。

一方、定位脳手術の黎明期から術中電気刺激が、ターゲットの電気生理学的チェックのために利用されていた。既に 1960 年に Hassler は慢性電気刺激が凝固術と同等の効果があることを指摘していた<sup>25)</sup>。しかしながら、植え込み型刺激装置が必要など技術的な困難から、脳深部刺激療法が実施されることはずつた。その後技術革新もあり、1973 年に Hosobuchi らは、痛みの治療に視床刺激術を行った。脳深部刺激療法 (Deep Brain Stimulation, DBS) の誕生である<sup>27)</sup>。DBS は従来の破壊術と違い、神経核の破壊は最小限であり、刺激部位や刺激条件を変更することにより臨床効果を調節できる、つまり神経の働きを修飾 (modulate) する、ニューロモデュレーション治療である。短所としては体内に異物を入れること、電磁波などの物理的環境の影響を受けること、高価であることなどが挙げられる。その後、DBS はパーキンソン病の治療にも応用され、1987 年には Benabid<sup>8)</sup>、Siegfried<sup>63)</sup> らによる視床刺激術、1992 年には Siegfried による淡蒼球刺激術<sup>64)</sup>、1993 年には Benabid らにより視床下核刺激術<sup>52)</sup> がそれぞれ開発された。

HIRABAYASHI Hidehiro: DBS for Parkinson disease

独立行政法人国立病院機構 奈良医療センター：〒 630-8053 奈良市七条 2-789

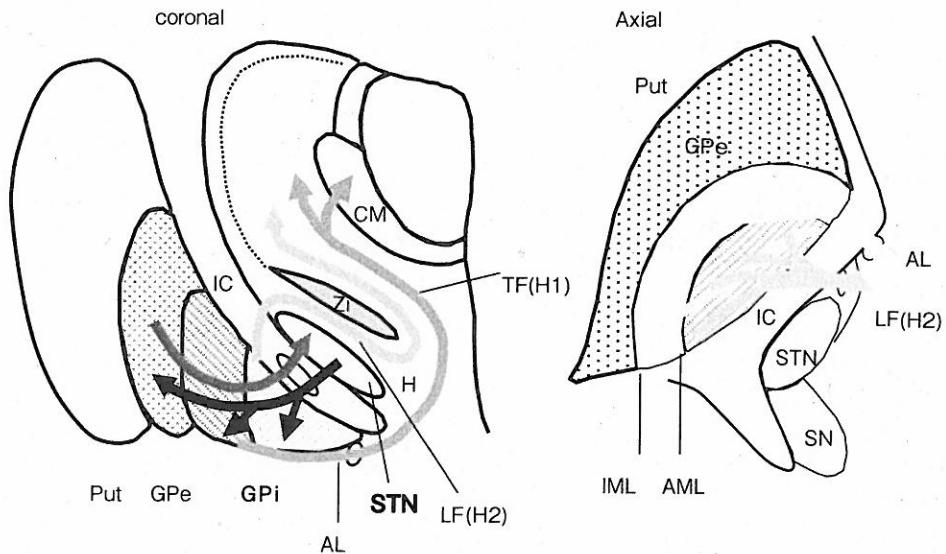


図1 大脳基底核の線維連絡

AL: GPe外側からGPの腹側より内包後脚の内側腹側を回り吻側へと回帰しH野に入る。Forel's H野(赤核前面): Forelスイスの精神科医の名前 H: ドイツ語(Haubenfeld night cap like field) H1とH2によりなす形がコンマやnight capのように見える。LF: GPI内側部から生じGPIの背内側から出て視床下核の吻側部で内包を通り抜け,Ziの腹側を通り内包の腹側部へ向かいH野でALと合流する。TF: Forel H野を出てZi(H1はZiの一部でもある)の背側部を通り視床へと連なる。ここは対側の小脳歯状核からの線維も通る。

## 2. 手術ターゲット

なぜこれらの刺激がパーキンソン病の臨床症状を改善させるのか。この点の理解には、大脳基底核の解剖(図1)とパーキンソン病の病態生理を理解する必要がある。議論はあるが、現在行われている手術の理論的根拠は、Alexanderらの仮説に基づくと理解しやすい(図2)<sup>2,3)</sup>。

健常人においては、黒質-線条体系のドーパミンにより、線条体のD1レセプターをもつspiny cell(type II)は賦活され、D2レセプターを持つspiny cell(type I)は抑制される。spiny cell(type II)はGABA作動性ニューロンであり、直接、淡蒼球内節に投射し、その活動を抑制する(直接経路)。一方、spiny cell(type I)はGABA作動性ニューロンで淡蒼球外節に投射する。通常、ドーパミンにより活動性が抑制されているので、淡蒼球外節に対する抑制効果は弱く、脱抑制状態にある淡蒼球外節の活動性は亢進する。淡蒼球外節から視床下核への投射も、GABA作動性ニューロンであり、視床下核の働きを強く抑制することになる。視床下核から淡蒼球内節への投射は、グルタミン作動性で促通性に作用する。視床下核の活動が抑制されているので、淡蒼球内節に対する促通効果は乏しくなる。この線条体から淡蒼球外節、視床下核経由の投射を間接経路という。結局、淡蒼球内節の活動性は直接経路で抑制され、間接経路による興奮を抑制された状態となり、全体の活動性は低下した状態となる。淡蒼球内節からは、その外側領域からレンズ核ワナ、内側領域からレンズ核束(H1)が出て、フォレーレルH野で合流して、視床束(H2)となり視床外腹側核、前腹側核、腹内側核にGABA作動性に投射する。淡蒼球内節の活動性は抑制されているので、視床の活動性は亢進する。視床から大脳皮質への投射経路は、グルタミン作動性神経であり、視床により促通効果がある。是くして円滑な運動ができるのであるが、パーキンソン病では線条体のドーパミンが減少することで、直接経路の淡蒼球内節抑制効果が減弱し、一方、間接経路では淡蒼球外節の活動が抑制されて、視床下核

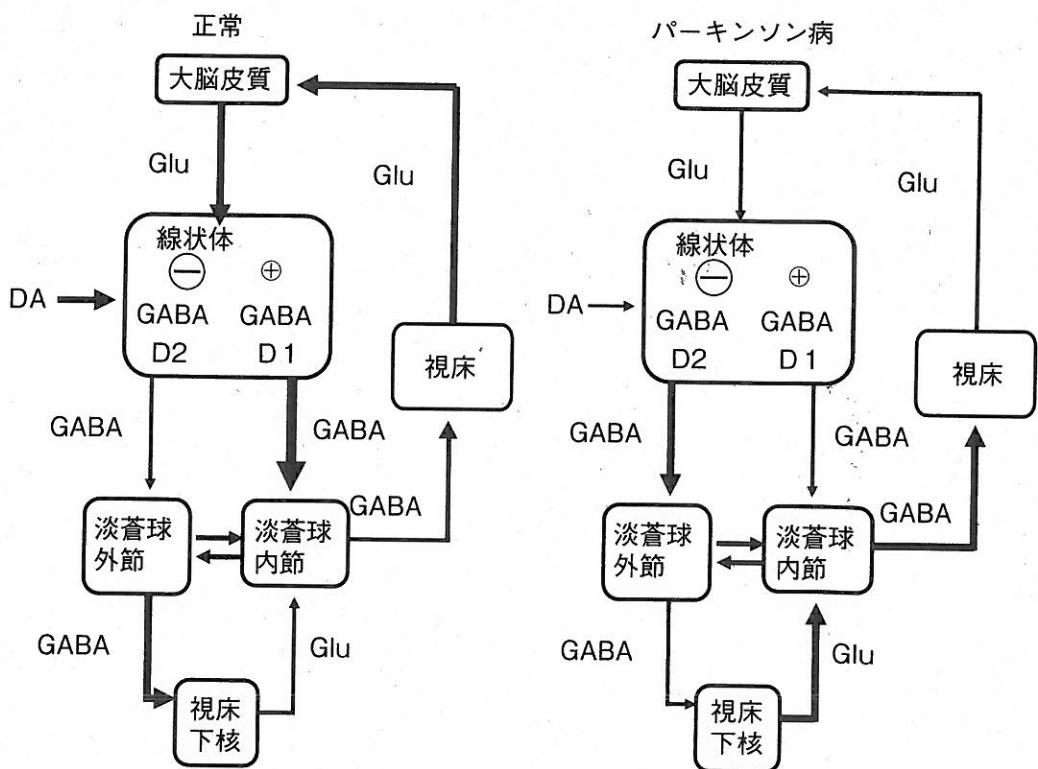


図2 大脳基底核における運動機能の調節  
太線：活動亢進を示す 細線：活動抑制を示す  
Alexander ら改変

が脱抑制状態となり活動が亢進し、淡蒼球内節に促通効果をもたらす。結果、淡蒼球内節の活動性は亢進し、視床に対して抑制をかける。これにより大脳皮質への促通効果が減弱して、寡動や固縮をきたすとされている。この理論では、パーキンソン病の運動症状のうち寡動や固縮については説明がつくが、振戦についての説明は難しい等の問題点もある。

手術の理論的根拠は、パーキンソン病で活動が亢進している視床下核、淡蒼内節および視床腹側の活動を抑制すれば、運動症状が改善されるということになる。実際、これらの部位の破壊術や刺激術により固縮や寡動は改善される。

### 3. DBS療法の作用機序

それでは何故、破壊術と刺激術が同様の効果をもたらすのか。

DBS療法の作用機序については、多くの議論

がなされ、局所の神経細胞を刺激しているのか、抑制しているのか、ニューロンあるいはその軸索の脱分極ブロック、抑制性入力線維や抑制性介在ニューロンの刺激、入力線維の逆行性刺激、neural jammingなどにより脳組織に破壊を加えることなく異常興奮ニューロンの活動を修正させることなどが考えられてきた<sup>7,10,17)</sup>。最近の淡蒼球刺激術の研究では、DBS療法では淡蒼球内節の神経活動そのものを刺激するのではなく、淡蒼球内節に来ている他の神経細胞からのGABAの放出を促して、淡蒼球内節の神経活動をむしろ抑制することで、淡蒼球内節を経由する「情報伝達の遮断」が起きることによって効果が生むと報告されている<sup>14)</sup>。

### 4. DBS手術手技（図3）

手術では局所麻酔または全身麻酔下に、頭部を定位脳手術装置に固定し、MRIやCT上で解

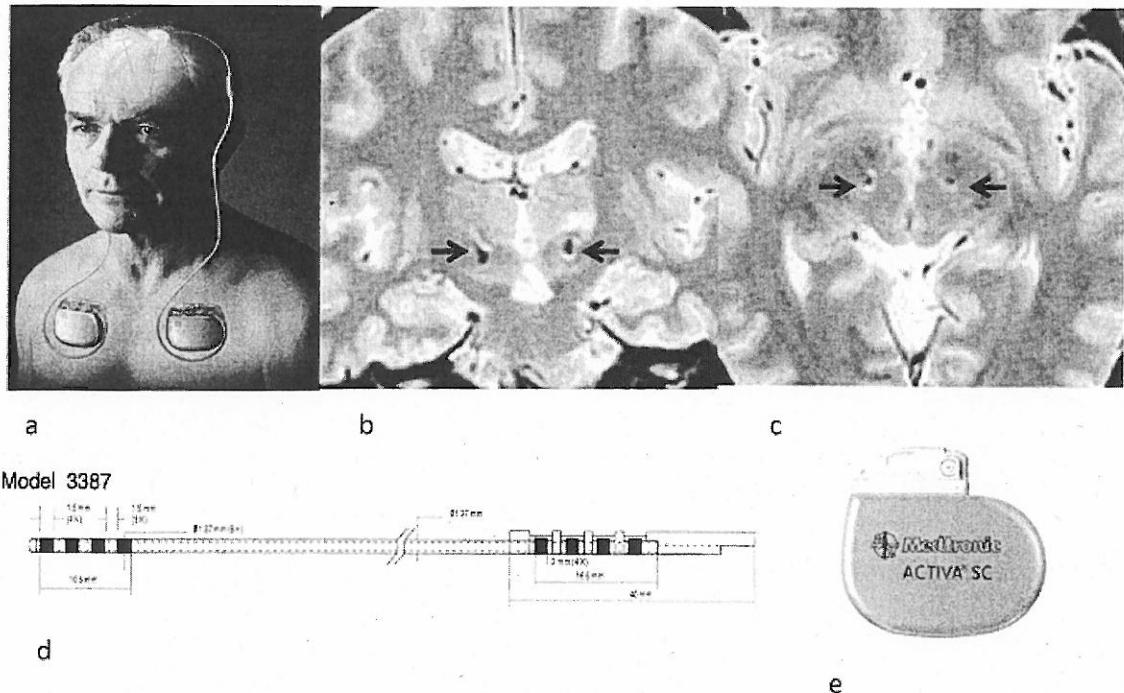


図3 DBS手術

- a: 脳深部刺激療法: 脳内に電極を留置し、前胸部の刺激装置より刺激電流を供給する。この刺激はプログラマーにより体外からコントロール可能で、患者の状態により適時刺激条件を変更できる。
- b: 術後MRI(冠状断)両側の視床下核に電極が留置されている(矢印)。
- c: 術後MRI(軸位断)両側の視床下核に電極が留置されている。
- d: 脳深部刺激電極。先端から4箇所のcontact electrodeがあり、任意の部位より刺激ができる。
- e: 刺激装置。電池タイプと充電型がある。体外からプログラマーで刺激条件を調整できる。

剖学的ターゲットを同定する。撮像後、手術室に戻り、前頭部に穿孔し、透視下に微小電位記録電極を刺入し、術中マイクロレコーディングや局所麻酔の場合は、術中刺激などの電気生理学的手法を用いて生理学的にターゲットを同定し、脳深部刺激電極を刺入する。

脳深部刺激電極には、4カ所のcontact electrodeがあり術後には任意の4カ所を選択して刺激することができる。刺激部位とパルス幅、周波数、電圧を任意に変化させて、臨床症状をコントロールすることができる。これらの組合せは数千通りあり、刺激条件のプログラミングは手術の成否を握る重要なポイントである。

## 5. パーキンソン病治療に用いられるDBS

パーキンソン病には、振戦、寡動、固縮などの運動症状と睡眠障害、便秘などの非運動症状

があるが、手術療法が有効なのは主に運動症状である。さらに薬物療法と同様にパーキンソン病の根治療法ではない。しかしながら、薬物療法の限界が見えた症例で手術により、振戦や歩行障害が年余にわたり改善されるのであれば大変有意義なことである。

パーキンソン病に対するDBSには、視床下核刺激療法(Subthalamic nucleus stimulation, STN-DBS)、淡蒼球内節刺激術(Pallidal stimulation, Gpi-DBS)、視床刺激術(Thalamic stimulation, Vim-DBS)がある。各手術の有効性や問題点、手術手技の選択に関して、定位・機能神経外科治療ガイドライン 第2版に基づいて記述する<sup>88)</sup>。

## 6. STN-DBS

現在最もパーキンソン病に対するDBSとして行われている方法である。通常、両側同時手術

が行われるが、症状の左右差の激しい症例では、片側手術でもある程度の効果は得られる<sup>37)</sup>。

STN-DBS は、進行期パーキンソン病の運動症状を改善し、特に薬物療法によるコントロールが困難になった症例では ADL および QOL を改善する。薬物療法単独治療群との比較を行った大規模な前向き研究において、Deuschel らは 75 歳以下のパーキンソン病患者 156 例を DBS を行った群と薬物療法のみの治療を続けた群に分け、6 カ月後に PDQ-39 と UPDRS で予後を比較したところ、有意に DBS を行った群のほうが良好であったとしている<sup>16)</sup>。Williams らも STN-DBS 群と薬物療法単独群の 1 年後の QOL (PDQ-39) を評価し、STN-DBS 群が有意に優れていたことを報告している<sup>84)</sup>。進行期パーキンソン病に対する STN-DBS の有効性は確立しているが、大量の L-ドバに反応しなくなった末期のパーキンソン病に対しては、手術効果は望めない点を注意する必要がある<sup>30)</sup>。

STN-DBS は、多彩なパーキンソン病の運動症状、特に off-period の改善に有効である。Off の持続時間を有意に短縮することで、Off-period の状態を改善し底上げするので motor fluctuation の著明な症例に特に有効である<sup>28,41,43,51)</sup>。

On-period に対しても無効ではないが、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<sup>43,56,79)</sup>。進行期パーキンソン病では、ほとんどの症例で off-period に問題を抱えていることから本手術は意義深いものといえる。また、抗パーキンソン病薬の副作用のため十分な薬物療法がなされていない場合には、on-period の改善効果も期待できることは特筆すべき点である<sup>30)</sup>。

この手術効果は、3～6 年にわたり持続するとの報告が多いが<sup>43,79)</sup>、なかには 10 年に及ぶとの報告もあり<sup>11,19)</sup>、少なくとも 4～5 年間以上効果は維持される。

STN-DBS 後には、L-ドバ投与量あるいは L-ドバ相当投与量の減量が可能で、その効果は数年にわたることも特徴である<sup>6,43,57,66,72,78)</sup>。これに

より L-ドバ誘発性ジスキネジアの改善が期待でき<sup>4,16,77,81)</sup>、その効果は長期にわたる<sup>56)</sup>。またジスキネジア抑制効果は、STN-DBS の直接効果としても得られるとの報告もある<sup>31)</sup>。さらに薬剤減量効果による医療費の検討では、手術した年こそ 32% 増となったが、2 年目には 54% 減となった。結果として STN-DBS による治療は、術後 2 年目には pay off できると述べられている<sup>40)</sup>。

STN-DBS は、off 時の運動症状の改善に有効であるが、術前の on 時にもみられる、すくみ、姿勢反射障害、不安定性などの体軸症状とこれに関連して起こる歩行障害の改善は困難で<sup>74,83)</sup>、仮に姿勢不安定性と歩行障害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る<sup>70)</sup>。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るとされている<sup>11,19)</sup>。

出血や感染などの周術期の一般的な合併症以外に、STN-DBS では、認知機能障害や行動異常がしばしば出現するので注意が必要である。以前は、認知機能や情動機能に関する合併症は軽微もしくは一過性で、ADL に多大な影響を与えることは少ないと報告が多かったが、最近は STN-DBS 後にはかなり高い頻度で行動異常が生じているとされている<sup>21,33,41,44,50)</sup>。Temel らのシステムティックレビューでは、認知機能の問題が 41% に生じたと報告している<sup>73)</sup>。Daniels らはランダム化した STN-DBS 群と bestmedical treatment 群を比較して、STN-DBS 群に executive dysfunction がより多くみられたと報告している<sup>15)</sup>。さらに STN-DBS 術後症例では自殺率が、一般人口のそれより高くなることや<sup>80)</sup>、自殺した症例では L-ドバの減量が顕著であったことが報告されている<sup>53)</sup>。一方で、薬物治療群との比較で認知機能低下はみられなかった、あるいは一過性で大きな問題は生じなかったとの報告も多い。Witt らのランダム化比較試験では、一部に認知機能の低下を認めたものの over all には問題はなかったとしている<sup>85)</sup>。

STN-DBS の副作用として認知機能の低下や問

題行動が指摘される一方で、情動機能に対しよい影響を及ぼすという報告も少なからずみられる<sup>1,13,39,75)</sup>。Funkiewiez らは、STN-DBS は幸福感と motivation を高め、疲労感や心配、不安感、緊張感を低下させ、3 年間の経過観察でも認知機能障害の悪化はみられず、うつスコアは改善したと報告している。さらに術後の行動変化は比較的稀で、しかもほとんどが一過性であり適切な管理によりコントロール可能であるとしている<sup>22)</sup>。STN-DBS では、薬物治療群に比べて有意に不安感を改善したとの報告もある<sup>85)</sup>。

また STN-DBS 術後には、言語流暢性が低下することが指摘されている<sup>24,46,67,87)</sup>。Parsons らも、適切に施行された STN-DBS は認知機能の面からも安全な治療法であると結論しながらも、言語流暢性の低下については注意が必要であると述べている<sup>23)</sup>。

さて STN-DBS 手術の効果が期待できる症例は、以下の様な症例である。

1) L-ドバ反応性が良好な症例は、良好な効果が期待できる<sup>12,49,68,74,83)</sup>。ただしこれは短期的な効果予測因子であり、長期的な予後予測因子とは必ずしもなり得ないので、注意が必要である<sup>49,74)</sup>。

2) 手術時の年齢が若いほうが、良好な結果が期待できる<sup>12,47,68,74)</sup>。

3) 発症から早期、つまり罹病期間が短いか軽症の時期に手術したほうが経過が良好な傾向がある<sup>18,60)</sup>。Off 時間が 10 ~ 20% の早い時期に手術を行ったほうが、進行期 (off 時間 40% 以上) に行った場合より有意に予後が良好で、医療経済的にも有利と報告されている<sup>18)</sup>。ただし Kleiner-Fisman らのメタアナリシスでは、罹病期間 10 ~ 13 年の群と 14 年以上の群を比較し、有意に運動症状の改善率が、14 年以上の群で良かつたと報告されている<sup>32)</sup>。

4) 高齢者の手術では、認知機能の低下や脳内出血の発生頻度などのリスクが高い。高齢で認知機能の低下した症例は良好な予後が期待できにくい傾向がある<sup>68,83)</sup>。高齢者のほうが、内出血

などの重大な手術合併症は多くなるとの報告もある<sup>47)</sup>。著者の自験例でも運動症状の改善に関しては、高齢者でも若年者なみに改善されるが合併症が多い傾向があった。

## 7. GPi-DBS

Motor fluctuation を有する進行性パーキンソン病に対して GPi-DBS は、wearing off, QOL を改善する。特にジスキネジアに対する改善効果が優れている。DBS 治療群と最適薬物治療群のランダム化比較研究では、6 カ月後 DBS 群で off period の運動機能が有意に改善し、ジスキネジアのない on 時間も著明に延長したと報告されている<sup>82)</sup>。

GPi-DBS による off-period の UPDRS part III の改善率はおよそ 40% 程度であり、1 年以内の短期効果ではすべてのサブスコア（振戦、固縮、無動、歩行、体幹機能、言語）で改善を認め、特にジスキネジアの改善効果に優れており、術前に比べ、概ね 70 ~ 80% の改善を認めている<sup>5,16,54,58,81)</sup>。尚ジスキネジア抑制効果は、L-ドバは減量されないので、刺激の直接作用と考えられている。GPi-DBS による QOL を PDQ-39 にて評価したところ、両側刺激でも片側刺激でも 30% 程度改善したが、運動機能の改善よりもジスキネジア改善と関連しており STN-DBS より優っていた<sup>55,79,86)</sup>。

Off-period における運動機能改善効果は、4 ~ 5 年の長期にわたり維持されるが、on period では効果は減弱する。特に体幹機能障害、発語などの体軸症状は悪化するが、ジスキネジア抑制効果は長期的に持続する。GPi-DBS の長期効果を検討した多施設共同研究グループでは、3 ~ 4 年後、5 ~ 6 年後の長期刺激効果を検討している<sup>43,56)</sup>。それによると Off-period での運動症状は、5 ~ 6 年後でも 36% の改善と効果は持続していた。症状別にみると 3 ~ 4 年後は姿勢障害、発語以外は改善を認めていたが、5 ~ 6 年後では振戦、筋固縮と ADL のみが有意な改善を示した。一方、on-period では 5 ~ 6 年後には motor

UPDRS の改善は認めず、3～4年の時点よりも悪化していた。各運動症状の解析では、ジスキネジアは5～6年後でも75%の改善を保っているが、他の項目は低下しており特に発語の悪化が著しかった。

片側刺激と両側刺激を比較したランダム化コホート研究では、片側DBSの6ヵ月後に対側DBSを追加するかどうかを患者に選択させたところ、片側刺激の効果に満足しており、対側DBSを行わなかった症例が48%であり、術前の運動症状が経度な症例や症状の左右差がある症例では、片側刺激でも長期的（平均3.5年）に有効であり、一方運動症状が重く、症状が左右対称である場合や歩行障害が高度な場合は両側刺激が選択された<sup>71)</sup>。また片側GPI-DBSは、off-periodの運動症状の改善が18%と両側刺激に比べ効果は低いが、ジスキネジアに対する効果は強いので片側のジスキネジア抑制を目的とする軽症例では、片側刺激でもコントロールが可能とされている<sup>54)</sup>。

## 8. STN-DBS vs. GPI-DBS

STN-DBSもGPI-DBSも両者ともにパーキンソン病の運動症状が改善されるが、いずれの方法を選択すべきかについては過去に多くの議論がなされてきた。

Weaverらのメタアナリシスでは、6ヵ月後の運動機能改善（UPDRS part III）は、STN-DBSでは54%，GPI-DBSでは40%であり、有意差は認めなかった。またADLでも両者とも40%の改善を示し有意差は認めなかつたが、GPI-DBSがon-period, off-periodともに改善を認めたのに対し、STN-DBSではoff-periodのみの改善であったとし、一方、薬剤量に関してSTN-DBSは52%減量されたが、GPI-DBSでは減量できなかつたとしている<sup>81)</sup>。

その後のランダム化比較試験でも運動機能、ADL改善効果は両者間で同等に認められたが認知精神機能障害などの副作用はSTN-DBSによ

り多く認められ、GPI-DBSでは認めないかごくわずかであった。薬剤減量に関しても明らかに違いが認められ、いずれの研究においてもGPI-DBSでは薬剤は減量されなかつた<sup>42,26,38,45,46,86)</sup>。

STN-DBSとGPI-DBSの非運動効果を比較したランダム化試験では、GPI-DBSでは、STN-DBSに比べて気分や認知といった精神機能の障害や言語流暢性の低下が有意に少なかつた<sup>46,86)</sup>。また経時的な体重増加についても検討されており、GPI-DBSを受けた70%の症例で平均4.8kg±3.1kgの体重増加をきたしたが、これはSTN-DBSも同様であった<sup>38,59)</sup>。

以上のように、GPI-DBSはL-ドバあるいはL-ドバ相当投与量の減量はSTN-DBSに劣るが、STN-DBSと比べて知的機能障害、精神症状が出現する危険性が少ないといえる。どちらのターゲットを選択するかは、非運動症状の効果で選択すべきであるとの意見もあることから<sup>20)</sup>、GPI-DBSは少量の薬剤量でジスキネジアが起こるジスキネジア閾値の低い症例、精神症状出現の危険性の高い症例ではSTN-DBSに比べて有用性が高く推奨されるということになる。

## 9. VIM-DBS

近年パーキンソン病に対する定位脳手術の治療ターゲットはSTNまたはGPIとなっている。しかし、以前より薬物療法で改善が不十分なパーキンソン病の振戦に対しては、視床腹中間核（Vim核）をターゲットとした凝固手術（Vim thalamotomy）が行われてきた。その歴史は古く、1950年代から行われており、1990年代になって、より非侵襲的、可逆的なVim-DBSが行われるようになった。Vim-thalamotomy、Vim-DBSはともにパーキンソン病の振戦の抑制に有効でその効果は長期的にも持続する<sup>9,29,36,42,61,62)</sup>。

両者を比較したランダム化比較試験によれば、振戦の抑制効果は両者とも同等に有効で、患者の主観的な評価はVim-DBSのほうがより良好であった。また高次脳機能障害、歩行障害、構音

障害、運動麻痺などの副作用や合併症の発生率は Vim-DBS のほうが有意に低く、安全性の点からは DBS のほうが優れていると思われるが、DBS では装置に関連した合併症が発生する可能性がある<sup>62)</sup>。また両側性の振戦に対して両側 Vim-thalamotomy は高率に重篤な構音、嚥下障害をきたすので、両側手術を行う場合には少なくとも片側は DBS にすべきである<sup>61)</sup>。

振戦以外の筋固縮<sup>9,36,42,48,76)</sup>、寡動<sup>9,29,36,42,48)</sup>、ジスキネジア<sup>29)</sup>、薬剤減量<sup>9,29,42,62,76)</sup>に対する効果については意見が分かれている。また姿勢反射障害や歩行障害など、体軸症状に対する効果も期待できない<sup>36,76)</sup>。

## まとめ

定位脳手術の歴史は、パーキンソン病治療への挑戦の歴史といつても過言でないくらいにパーキンソン病の治療において、外科的治療は重要な役割を果たす。1950年代に定位的破碎術という侵襲的な方法で誕生した手術方法はドバミン製剤で一時衰退するが、後腹内側淡蒼球手術で復活し、電子技術の進歩とともに1990年代になると脳深部刺激術が導入され、非侵襲的に脳の働きを修飾(modulate)することで病気を治すようになった(ニューロモジュレーション治療)。

現在ではパーキンソン病に対するDBSには、STN-DBS、GPi-DBS、VIM-DBSが行われ、Vim-DBSは振戦に対して、GPi-DBSは薬剤の運動合併症を有する進行期パーキンソン病に対して、STN-DBSはパーキンソン病の主要運動症状並びに薬物治療の運動合併症に対して有効であるとされている。

## 文献

- 1) Alegret M, Junqué C, Valdeoriola F et al: Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. Arch Neurol.58: 1223-7, 2001.
- 2) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits

linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci. 9: 357-81, 1986.

- 3) Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci. 13: 266-71, 1990.
- 4) Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P et al: Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. Arch Neurol. 62: 554-60, 2005.
- 5) Andrade P, Carrillo-Ruiz JD, Jiménez F et al: A systematic review of the efficacy of globus pallidus stimulation in the treatment of Parkinson's disease. J Clin Neurosci. 16: 877-81, 2009.
- 6) Antonini A, Isaías IU, Rodolfi G et al: A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. J Neurol. 258: 579-85, 2011.
- 7) Ashby P: What does stimulation in the brain actually do? "Movement Disorder Surgery, Prog Neurol Surg, vol 15" ed by Lozano AM, 2000, p236-245, Karger, Basel.
- 8) Benabid AL, Pollak P, Louveau A et al: Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. Appl Neurophysiol. 50: 344-6, 1987.
- 9) Benabid AL, Pollak P, Gao D et al: Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. J Neurosurg. 84: 203-14, 1996.
- 10) Benabid AL, Wallace B, Mitrofanis J et al: A putative generalized model of the effects and mechanism of action of high frequency electrical stimulation of the central nervous system. Acta Neurol Belg. 105: 149-57, 2005.
- 11) Castrizio A, Lozano AM, Poon YY et al: Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. Arch Neurol. 68: 1550-6, 2011.
- 12) Charles PD, Van Blercom N, Krack P et al: Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology. 59: 932-4, 2002.
- 13) Chen CC, Lee ST, Wu T et al: Short-term effect of bilateral subthalamic stimulation for advanced Parkinson's disease. Chang Gung Med J. 26: 344-51, 2003.
- 14) Chiken S, Nambu A: High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. J Neurosci. 33: 2268-80, 2013.
- 15) Daniels C, Krack P, Volkmann J et al: Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord. 25: 1583-9, 2010.
- 16) Deusel G, Schade-Brittinger C, Krack P et al: A randomized trial of deep-brain stimulation for

- Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 355: 896-908, 2006.
- 17) Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP et al: Micro-stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 84: 570-574, 2000.
  - 18) Espay AJ, Vaughan JE, Marras C et al: Early versus delayed bilateral subthalamic deep brain stimulation for parkinson's disease: a decision analysis. *Mov Disord.* 2010 25: 1456-63, 2010.
  - 19) Fasano A, Romito LM, Daniele A et al: Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain.* 133: 2664-76, 2010.
  - 20) Follett KA, Weaver FM, Stern M et al: Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 362: 2077-91, 2010.
  - 21) Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E et al: Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 75: 834-9, 2004.
  - 22) Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P et al: Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 18: 524-30, 2003.
  - 23) Freund HJ, Kuhn J, Lenartz D et al: Cognitive functions in a patient with Parkinson-dementia syndrome undergoing deep brain stimulation. *Arch Neurol.* 66: 781-5, 2009.
  - 24) Gironell A, Kulisevsky J, Rami L et al: Effects of pallidotomy and bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. A controlled comparative study. *J Neurol.* 250: 917-23, 2003.
  - 25) Hassler R, Riechert T, Mundinger F et al: Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain.* 83: 337-50, 1960.
  - 26) Hariz MI, Rehncrona S, Quinn NP et al: Multi-center study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov Disord.* 23: 416-21, 2008.
  - 27) Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B: Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Arch Neurol.* 29: 158-61, 1973.
  - 28) Houeto JL, Damier P, Bejjani PB et al: Subthalamic stimulation in Parkinson disease: a multidisciplinary approach. *Arch Neurol.* 57: 461-5, 2000.
  - 29) Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG et al: Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery.* 37: 680-6; discussion 686-7, 1995.
  - 30) Katayama Y, Kasai M, Oshima H et al: Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson disease: benefits observed in levodopa-intolerant patients. *J Neurosurg.* 95: 213-21, 2001.
  - 31) Katayama Y, Oshima H, Kano T et al: Direct effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced peak-dose dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 84: 176-9, 2006.
  - 32) Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN et al: Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 21 Suppl 14: S290-304, 2006.
  - 33) Kumar R, Lozano AM, Sime E et al: Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology.* 53: 561-6, 1999.
  - 34) Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI: Leksell's posteroverentral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 76: 53-61, 1992.
  - 35) Laitinen LV: Brain targets in surgery for Parkinson's disease. Results of a survey of neurosurgeons. *J Neurosurg.* 62: 349-51, 1985.
  - 36) Limousin P, Speelman JD, Gielen F et al: Multi-centre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 66: 289-96, 1999.
  - 37) Linazasoro G, Van Blercom N, Lasa A: Unilateral subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 18: 713-6, 2003.
  - 38) Locke MC, Wu SS, Foote KD et al: Weight changes in subthalamic nucleus vs globus pallidus internus deep brain stimulation: results from the COM-PARE Parkinson disease deep brain stimulation cohort. *Neurosurgery.* 68: 1233-7; discussion 1237-8, 2011.
  - 39) Martínez-Martín P, Valdeoriola F, Tolosa E et al: Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 17: 372-7, 2002.
  - 40) Meissner W, Schreiter D, Volkmann J et al: Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol.* 252: 218-23, 2005.
  - 41) Molinuevo JL, Valdeoriola F, Tolosa E et al: Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease. *Arch Neurol.* 57: 983-8, 2000.
  - 42) Moriyama E, Beck H, Miyamoto T et al: Long-term results of ventrolateral thalamotomy for patients with Parkinson's disease. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 39: 350-6; discussion 356-7, 1999.
  - 43) Moro E, Lozano AM, Pollak P et al: Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 25: 578-86, 2010.
  - 44) Morrison CE, Borod JC, Perrine K et al: Neuropsychological functioning following bilateral subtha-

- lamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol.*19: 165-81, 2004.
- 45) Nakamura K, Christine CW, Starr P et al: Effects of unilateral subthalamic and pallidal deep brain stimulation on fine motor functions in Parkinson's disease. *Mov Disord.*22: 619-26, 2007.
- 46) Okun MS, Fernandez HH, Wu SS et al: Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol.*65: 586-95, 2009.
- 47) Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Simonetta-Moreau M et al: Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease? *Mov Disord.*22: 1457-63, 2007.
- 48) Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB et al: Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg.*104: 506-12, 2006.
- 49) Piboolnurak P, Lang AE, Lozano AM et al: Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord.*22: 990-7, 2007.
- 50) Pillon B, Ardouin C, Damier P et al: Neuro-psychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology.*55: 411-8, 2000.
- 51) Pinter MM, Alesch F, Murg M et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for control of extrapyramidal features in advanced idiopathic parkinson's disease: one year follow-up. *J Neural Transm.*106: 693-709, 1999.
- 52) Pollak P, Benabid AL, Gross C et al: Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris).*149: 175-6, 1993.
- 53) Rodrigues AM, Rosas MJ, Gago MF et al: Suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Eur Neurol.*63: 176-9, 2010.
- 54) Rodrigues JP, Walters SE, Watson P et al: Globus pallidus stimulation in advanced Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.*14: 208-15, 2007.
- 55) Rodrigues JP, Walters SE, Watson P et al: Globus pallidus stimulation improves both motor and non-motor aspects of quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.*22: 1866-70, 2007.
- 56) Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE et al: Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.*128: 2240-9, 2005.
- 57) Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J et al: Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*75: 1382-5, 2004.
- 58) Rouaud T, Dondaine T, Drapier S et al: Pallidal stimulation in advanced Parkinson's patients with contraindications for subthalamic stimulation. *Mov Disord.*25: 1839-46, 2010.
- 59) Sauleau P, Leray E, Rouaud T et al: Comparison of weight gain and energy intake after subthalamic versus pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.*24: 2149-55, 2009.
- 60) Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL et al: Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology.*68: 267-71, 2007.
- 61) Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM et al: A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med.*342: 461-8, 2000.
- 62) Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP et al: Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord.*23: 1146-53, 2008.
- 63) Siegfried J: Sensory thalamic neurostimulation for chronic pain. *Pacing Clin Electrophysiol.* 10: 209-12, 1987.
- 64) Siegfried J, Lippitz B: Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery.*35: 1126-9; discussion 1129-30, 1994.
- 65) Siegfried Jean, Serge Blond: History: The neurosurgical treatment of Parkinson's disease and other movement disorder, Williams & Wilkins Europe Ltd, London, 1997.
- 66) Simonin C, Tir M, Devos D et al: Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *J Neurol.*256: 1736-41, 2009.
- 67) Smeeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M et al: Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology.* 66: 1830-6, 2006.
- 68) Smeeding HM, Speelman JD, Huizenga HM et al: Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*82: 754-60, 2011.
- 69) Spiegel EA, Wycis HT et al: Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science.*106: 349-50, 1947.
- 70) 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: 1292-9, 2010.
- 71) Taba HA, Wu SS, Foote KD et al: A closer look at unilateral versus bilateral deep brain stimulation: results of the National Institutes of Health COMPARE cohort. *J Neurosurg.*113: 1224-9, 2010.
- 72) Tavella A, Bergamasco B, Bosticco E: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: long-term follow-up. *Neurol Sci.* 23 Suppl 2: S111-2, 2002.

- 73) Temel Y, Kessels A, Tan S et al: Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.*2: 265-72, 2006.
- 74) Tsai ST, Lin SH, Chou YC et al: Prognostic factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a comparative study between short- and long-term effects. *Stereotact Funct Neurosurg.*87: 241-8, 2009.
- 75) Tröster AI, Fields JA, Wilkinson S et al: Effect of motor improvement on quality of life following subthalamic stimulation is mediated by changes in depressive symptomatology. *Stereotact Funct Neurosurg.*80: 43-7, 2003.
- 76) Valálik I, Sági S, Solymosi D et al: CT-guided unilateral thalamotomy with macroelectrode mapping for the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien).*143: 1019-30, 2001.
- 77) Valdeoriola F, Pilleri M, Tolosa E et al: Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's disease: long-term follow-up of patients. *Mov Disord.*17: 125-32, 2002.
- 78) Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P et al: Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology.*58: 396-401, 2002.
- 79) Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J et al: Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.*24: 1154-61, 2009.
- 80) Voon V, Krack P, Lang AE et al: A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain.*131: 2720-8, 2008.
- 81) Weaver F, Follett K, Hur K et al: Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg.*103: 956-67, 2005.
- 82) Weaver FM, Follett K, Stern M et al: Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.*301: 63-73, 2009.
- 83) Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S et al: Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain.*125: 575-83, 2002.
- 84) Williams A et al: Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial). *Lancet Neurol.*9 : 581-91, 2010.
- 85) Witt K, Daniels C, Reijff J et al: Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multi-centre study. *Lancet Neurol.*7: 605-14, 2008.
- 86) Zahodne LB, Okun MS, Foote KD et al: Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol.*256: 1321-9, 2009.
- 87) Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C et al: Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *Mov Disord.*24: 1621-8, 2009.
- 88) 片山容一, 伊達勲, 栗栖 薫ほか: 定位・機能神経外科治療ガイドライン, 第2版, 協和企画, 東京, 2013.
- 89) パーキンソン病治療ガイドライン作成委員会: 第9章, 手術療法, パーキンソン病治療ガイドライン 2011: 45-50, 医学書院, 東京, 2011.