

画像診断により視床腹外側核の破壊が確認されたパーキンソン病手術例の手術成績

——術後10年以上の長期追跡調査結果について——

泉谷 智彦

徳島大学医学部脳神経外科学教室 (主任: 松本圭蔵 教授)

(平成7年9月7日受付)

The 10-year follow-up results after image verified VL thalamotomy for patients with Parkinson disease

Tomohiko Izumidani

*Department of Neurological Surgery, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima
(Director : Prof. Keizo Matsumoto)*

SUMMARY

This paper presents a long-term follow-up study of 107 patients with Parkinson disease (PD) who underwent unilateral or bilateral image verified ventrolateral (VL) thalamotomy in our service between June 1976 and December 1982. Of these 107 patients, 101 received unilateral surgery, and six bilateral surgery. The follow-up periods were at least 10 years from the operation (from the second intervention in cases with bilateral procedures).

In 101 cases (48 males and 53 females) who received unilateral surgery, the mean age at onset was 54.2 years, the mean age at the time of the operation was 59.0 years and the average duration from the onset of the disease to the operation was 4.46 years. Thirty-nine of 101 patients died within 10 years after the operation, but 18 patients died from illnesses unrelated to their PD: five cases with cancer, four with heart failure, three with trauma (not related to PD), two with apoplexy, two with sudden death, one with ileus and one in a traffic accident, respectively. The other 21 patients were thought to have died from the progression of PD.

In the remaining 83 cases of the unilateral group, except 18 patients who died from illnesses unrelated to their PD, there was no progression after surgery in two of five patients classified preoperatively in Grade I, 20 of 44 patients in Grade IIa, 15 of 23 patients in Grade IIb and three of 11 patients in Grade III.

In six cases (three males and three females) who received bilateral surgery, the mean age at onset was 38.8 years, the mean age at the first surgical procedure was 44.2 years and the average duration from the onset of the disease to the first operation was 5.33 years. The average interval between the first and second operations was 4.97 years and the mean age at the second surgical procedure was 49.0 years. Before the first operation, one patient was graded as Grade I, two as Grade IIa and three as Grade IIb. Before the second operation, these cases were classified as five in Grade IIa and one in Grade IIb. Ten years after the second operation, there was no noticeable progression of the disease in two of six patients,

but five of six patients had been in the same condition for nearly 15 years from the time of the first operation, and no patient died.

The older-onset cases (onset at 60 years of age or more) tended to show more rapid progression of the PD. However, there was the same improvement in all cases in the early postoperative stage, but the long-term result of the older-onset cases was worse than that of the younger-onset cases (onset at less than 60 years of age). At the early postoperative stage, Grade III patients demonstrated the same surgical effect as Grade I to IIb patient. However the long-term result of Grade III was not so good as that of Grade I to IIb. Prognosis in the patients who had received L-DOPA therapy preoperatively was worse than that of patients who had no L-DOPA therapy.

VL thalamotomy is effective for improving the motor symptoms of PD and activity of daily living of PD patients, but from our data, indication of surgery should thus be determined carefully in the group of older-onset cases, Grade III cases and L-DOPA treated patients.

(received September 7, 1995)

Key words : stereotaxic surgery, Parkinson disease,
VL thalamotomy, long-term result, statistical review

パーキンソン病（以下 PD）に対する治療として 1960 年代後半に L-DOPA 療法（Cotzias ら, 1969 ; Yahr ら, 1969）が導入され、PD の症状を劇的に改善したため、L-DOPA 療法は PD の基本的治療法として世界的に普及した。しかし、臨床経験が積み重ねられるに従い、L-DOPA 無効の PD 例があること、有効例でも長期連用すれば、治療困難な種々の副作用が出現することなどが判明した。そのため現在では L-DOPA のみに依存する治療は見直され、L-DOPA の登場以前より用いられていた抗コリン剤などの薬剤や定位脳手術などの外科的治療が再評価されつつある。当教室では、1976 年 6 月より PD 患者に対して定位視床腹外側核手術（以下視床手術）を中心とした治療を行っているが、今回は当教室で視床手術を行い、術後に CT (computed tomography) あるいは MRI (magnetic resonance imaging) で正しく視床腹外側核が破壊されたことが確認された PD 患者について、術後 10 年間の経過を追跡調査したので報告する。

対象及び方法

1 対象

1976 年 6 月から 1992 年 12 月までの間に当教室で視床手術を行った PD 患者は 266 例（うち両側手術例

31 例）であった。これらの患者のうち手術後（両側手術例では両側手術後）10 年以上を経過した症例、すなわち 1976 年 6 月から 1982 年 12 月の間に手術が行われた症例は、片側手術例 118 例、両側手術例 8 例の計 126 例であった。この術後 10 年以上を経過した症例を対象に、術後も当科外来を受診している患者については現在および過去のカルテによる追跡調査を、遠隔地の患者は郵送によるアンケート調査を実施した。さらに、アンケートが返送されなかった症例および当科外来を受診していなかった症例で、連絡先が判明していた症例では、直接に患者宅へ電話をかけ、病状の確認を行った。これらの方法により、126 症例中 118 例（93.7%）について術後 10 年の追跡が可能であった。

この追跡可能であった 118 症例のうち、片側手術後 10 年以内に両側（反対側）手術を受け、その両側手術後 10 年を経過していない例など 11 例を除外し、片側手術例 101 例、両側手術例 6 例を対象とし、検討を行った。

2 方法

2・1 手術方法および術後画像診断について (Fig. 1, 2)

視床手術は局所麻酔下に、腰椎穿刺による気脳写 (pneumoencephalogram PEG) あるいは脳室ドレナ

ージによる気脳室写 (pneumoventriculogram, PVG) (Fig. 1) により造影される第3脳室近傍の脳内構造を reference point とし、それらより手術目標点である視床腹外側核 (VL 核) の位置を求める pneumotaxic 法により行った。VL 核の位置 (Fig. 2) は、側面像では midcommisure point の 2~3 mm 後方, 1~2 mm

上方で、前後像では側面像に対応する高さで、正中より 11.5~13.5 mm の点とした。破壊巣は高周波熱凝固法を用い、65°C, 120 秒間の通電を症状の改善度を確認しながら繰り返して作成した。

また、術後の画像診断として過去に当教室より報告されているごとく (松本ら, 1978; 村山ら, 1979;

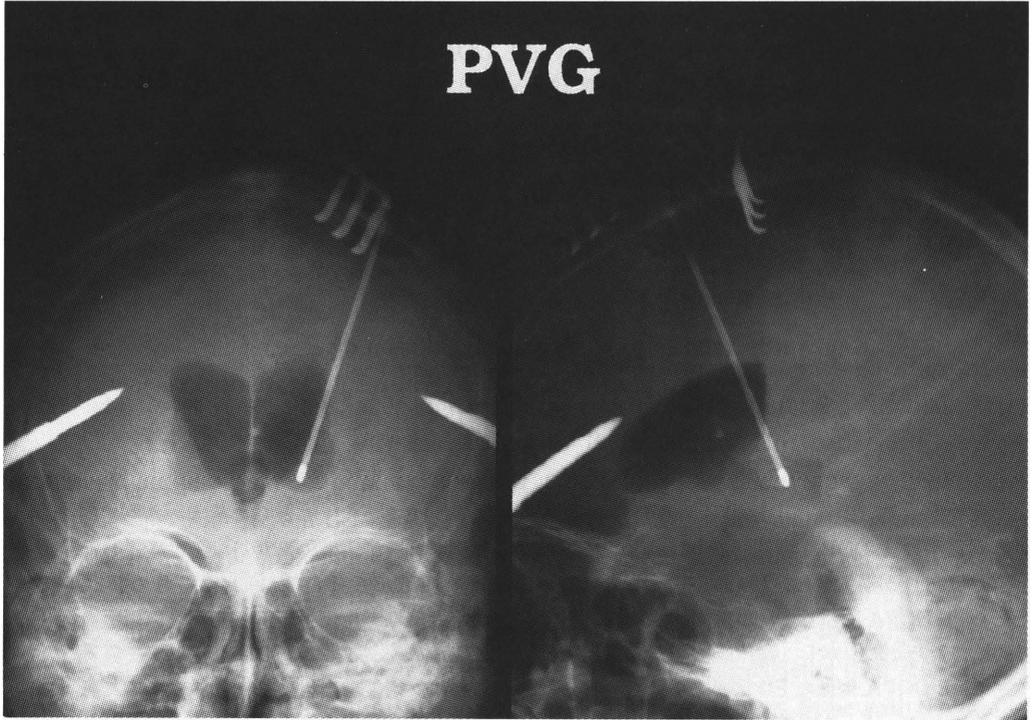


Fig. 1 Intraoperative pneumoventriculogram (PVG), anteroposterior view (left) and lateral view (right). The tip of the probe is seen applied to the target point

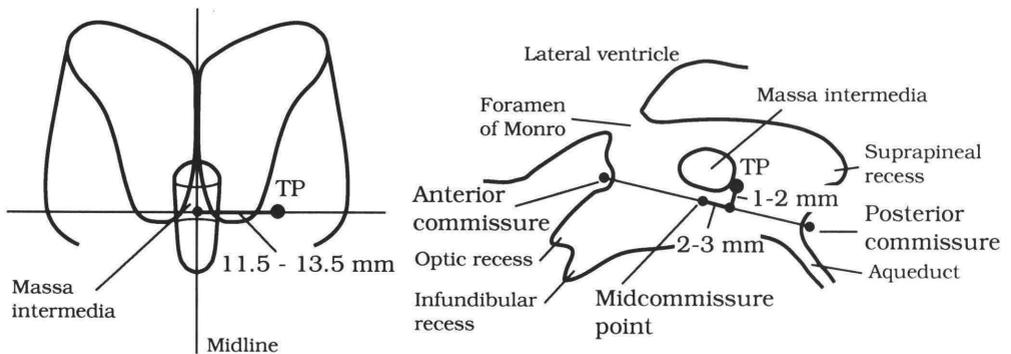


Fig. 2 Schematic presentation of the target point. (TP; ventrolateral nucleus)

Murayama ら, 1982; 戎谷ら, 1989; 松本・戎谷, 1990; 新野, 1992), CT装置の導入(1976年12月)以後の定位視床手術の術後にはCTにより全症例に対して破壊巣の部位および大きさについての検討を行った。なお現在では、全ての手術症例に対してMRIによる画像診断を術前後に施行している。

以上の手術方法は調査期間を通じて基本的には変更することなく、同一の手技で行った。

2・2 患者の評価方法

我々はPD患者の評価には松本の進行度分類(松本

ら, 1971)(Table 1)を用い、PDの進行度をI, IIa, IIb, III, IVの5段階に評価しているが、これは今日よく用いられているHoehnとYahrの分類(Hoehn, Yahr, 1967)のStage 1~5に相当する。

今回の検討では、郵送によるアンケート調査を中心に行ったため、患者および患者の家族により症状の評価を行っていただくために松本の分類を activity of daily living (以下 ADL) を重視して簡素化し調査を行った。すなわち、一側だけに症状を有するものを Grade I, 両側に症状を有するものの一側のみが顕著

Table 1 Grading of patients with Parkinson disease.

Hoehn & Yahr (1967)	Matsumoto, et al. (1971)	Clinical Description
Stage	Grade	
1	I	Unilateral involvement only, usually with no functional impairment
2	IIa	Bilateral involvement, but predominantly on one side; no axial syndrome; self-sufficient in ADL
3	IIb	Moderate bilateral involvement; moderate bradykinesia, positive axial syndrome; restricted in ADL (partially self-sufficient)
4	III	Marked involvement; severely disabled in ADL; patient still able to walk & stand unassisted
5	IV	Confined to bed; marked vegetative & psychological changes; poor risk for surgical procedures judging by other physical conditions

ADL: activity of daily living

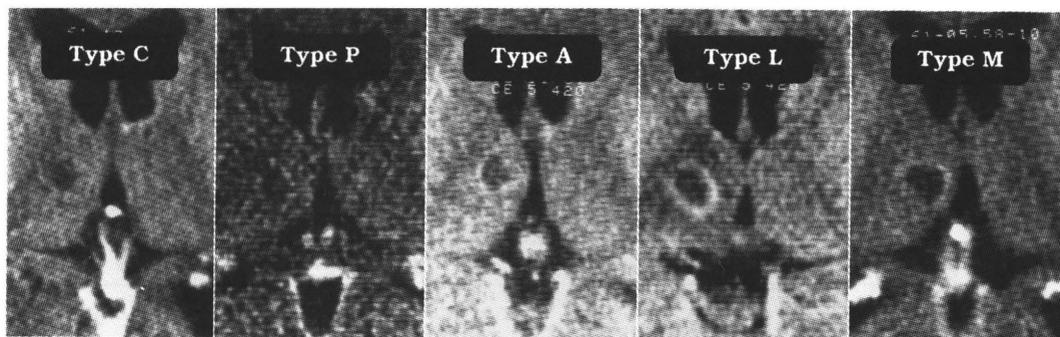


Fig. 3 CT appearance of a thalamic lesion on Day 14 after VL thalamotomy.

- Type C: A central location of the VL nucleus.
- Type P: A lesion located a little posterior to the center of the VL nucleus.
- Type A: A lesion located a little anterior to the center of the VL nucleus.
- Type L: A lesion located a little lateral to the center of the VL nucleus.
- Type M: A lesion located a little medial to the center of the VL nucleus.

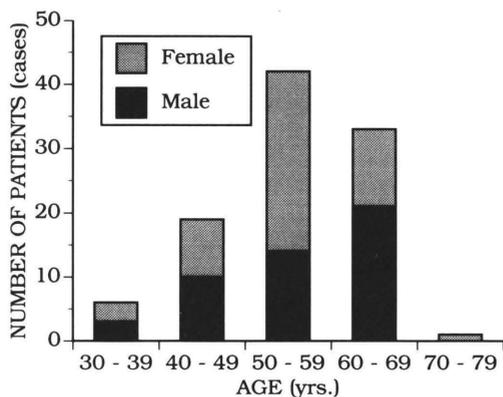
であり、自立生活が可能なるものを Grade IIa, 両側に症状を有し、日常生活に時に介助を要するものを Grade IIb, 症状が進行し、日常生活に介助を要するものを Grade III, そして寝たきりの状態のものを Grade IV として評価した。なお、当科外来受診中の患者では、アンケートによるこの簡素化した分類による患者本人あるいは患者家族の評価とカルテに記載された医師による評価を比較したが、その評価の間にはほとんど差は見られず、今回のアンケートを中心とした調査は十分に評価しうるものと考えられた。手術成績の評価は、術前、術直後(退院時)、術後2年、術後5年、術後10年の時点での患者の状態を判断し、以下のごとき検討を行った。

結 果

1 手術破壊巣の画像診断について (Fig. 3)

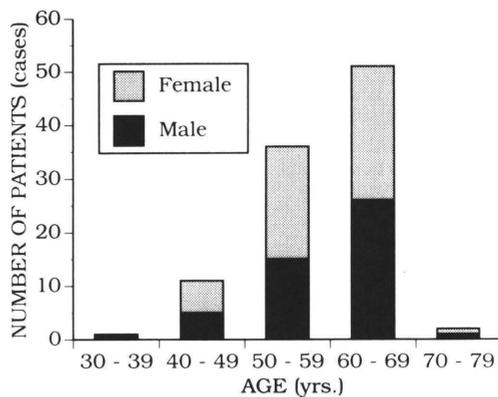
我々は患者の病態に対応して破壊の部位を設定し、患者の症状を観察しながら術中の破壊を進めるいわゆる tailored operation を行っている。

すなわち、振戦が優位の症例に対しては視床腹外側核の中心もしくはやや後方よりの点を手術目標としてまず破壊を行い、さらに振戦が残存する時には偏側凝固針を用いて振戦の状態を見ながら後外側に破壊巣を拡大するという方針で手術を行っており、そのため振戦優位の症例では術後の CT で破壊巣は視床腹外側核の中心部 (Type C; center) あるいは中心部を含めこ



Male	3	10	14	21	0
Female	3	9	28	12	1

Fig. 4 Age distribution of patients at time of onset.



Male	1	5	15	26	1
Female	0	6	21	25	1

Fig. 5 Age distribution of patients at time of operation.

Table 2 Distribution of patient's grade at each of the follow-up period.

	Grade						
	No symptom	I	IIa	IIb	III	IV	Dead
Preop.		5	51	30	15		
Postop. (at discharge)	4	55	33	9			
Postop. 2 yrs.	6	36	38	15	1	2	3 (3)
Postop. 5 yrs.	4	12	38	24	5	3	15 (8)
Postop. 10 yrs.	3	4	25	18	5	7	39 (18)

() : Number of dead cases which had proved no relation to Parkinson disease.
 Number : Number of cases in each grade.

れよりやや後方におよぶ (Type P; posterior) 破壊巣が見られた症例が多かった。

固縮が主体の症例に対しては視床腹外側核の中心部を手術目標とした破壊をまず行い、反側肢運動 (Matsumoto ら, 1963; 松本, 1964 a, b) で明らかな固縮の残存する場合、偏側癱固針で前方に破壊巣を拡大する方針をとっており、術後 CT で破壊巣は視床腹外側核の中心部 (Type C) あるいはそれを含んでやや前方 (Type A; anterior) におよぶ破壊巣が認められた症例が多かった。

また症例によっては、術後 CT において破壊巣が視床腹外側核の中心部よりやや外側 (Type L; lateral) あるいは内側 (Type M: medial) に位置するものも見られたが、いずれも破壊巣が視床腹外側核からはずれているものは見られなかった。

すなわち、全症例において視床腹外側核を中心とした破壊巣が作成されており、Type L においても術直後には CT 上破壊巣周囲の浮腫が内包や時には淡蒼球内節に及んだ例も見られたが、破壊巣自体は視床腹外側核内に止まっており、内包に破壊巣が及んだいわゆる capsular lesion を作った症例はなかった。

2 片側手術例について

2・1 片側手術例の術前状態と術後 10 年の状態 (Fig. 4, Fig. 5, Table 2)

片側のみ手術を行った症例は男性 48 例、女性 53 例の計 101 例であった。発症時の年齢は 30~71 歳で、男性は 60 歳台が最も多く、女性は 50 歳台が最多であり、平均年齢は 54.7 ± 8.7 (Mean \pm S. D., 以下同じ) 歳 (男性 55.1 ± 9.1 歳、女性 54.4 ± 8.3 歳) であった (Fig. 4)。発症から手術までの期間は 1~21 年、平均 4.32 ± 3.83 年 (男性 4.38 ± 3.53 年、女性 4.26 ± 4.13 年) であった。手術時の年齢は 34~73 歳で、男女とも 60 歳台が最も多く、平均年齢は 59.0 ± 7.7 歳 (男性 59.5 ± 8.3 歳、女性 58.6 ± 7.2 歳) であった (Fig. 5)。術前の Grade は、I 5 例、IIa 51 例、IIb 30 例、III 15 例であった。術後 10 年での Grade は、症状なし 3 例、I 4 例、IIa 25 例、IIb 18 例、III 5 例、IV 7 例、死亡 39 例であったが、死亡例のうち 18 例は PD の進行と直接関連のない死因によるもので、その死因は癌 5 例、心不全 4 例、PD の進行とは直接に関係のない外傷後に寝たきりとなったもの 3 例、脳卒中 2 例、突然死 2 例、交通事故とイレウスが各々 1 例であった。他

Table 3 Relationship between sex and postoperative chronological change of the grading.

Sex	Duration from onset to op. (yrs.)	Grade				
		Preop.	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
Male [n=38]	4.66	2.29	1.42	1.55	2.26	3.40
Female [n=45]	4.29	2.64	1.38	1.80	2.76	3.56

* Mann-Whitney U-test; $p < 0.05$

Table 4 Relationship between sex and postoperative chronological change of the improvement score.

Sex	Improvement score			
	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
Male [n=38]	0.87	0.74	0.03	-1.11
Female [n=45]	1.27	0.84	-0.11	-0.91

** Mann-Whitney U-test; $p < 0.01$

の21例は、PDの進行により死亡したと判定したが、それらの患者は発症より4~16年(平均9.24±3.77年)、手術後2~10年(平均6.19±2.52年)で死亡していた(Table 2)。

2・2 片側手術後経過の点数化による検討

松本の進行度分類を以下のごとく点数化し、発症から手術までの期間と併せて症状の経時的変化を検討した。すなわち、術後PDの症状が消失したものを0点、Iを1点、IIaを2点、IIbを3点、IIIを4点、IVを5点、そしてPDの進行により死亡したものを6点とし各評価時での平均点を計算した。また、術直後(退院時)、術後2年、術後5年、術後10年での改善度を、(改善度)=(術前Grade点数)-(評価時のGrade点数)の式により計算し、以下の項目について検討した。なお検討は、前述のPDと関係ない死因で死亡した18例

を除外した83例について行った。

2・2・1 性別 (Table 3, Table 4)

男性症例(38例)は発症から平均4.66±3.74年、平均Grade 2.29±0.77点で、また女性症例(45例)は発症から平均4.29±4.32年、平均Grade 2.64±0.80点で手術を受けていた。発症から手術までの期間には男女間で有意差を認めなかったが、術前Gradeは女性の方が悪く、有意差(p<0.05)が認められた。しかし術後の各評価時点でのGradeはいずれも男女間の有意差は認められなかった(Table 3)。改善度では術直後(退院時)の時点で男性0.87±0.62、女性1.27±0.50と有意(p<0.01)に女性が高かった(Table 4)。そのため術前には女性の方がGradeが悪かったのが、術直後(退院時)のGradeは男女ともほぼ1.4で差がなくなっていた。

Table 5 Relationship between age at onset and postoperative chronological change of the grading.

Age at onset (y. o.)	Duration from onset to op. (yrs.)**	Grade				
		Preop.*	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)*
<50 [n=22]	7.14	2.27	1.23	1.41	1.91	2.55
50-59 [n=34]	4.29	2.77	1.56	1.88	2.65	3.68
≥60 [n=27]	2.48	2.30	1.33	1.67	2.89	4.00

* Kruskal-Wallis test ; p<0.05
 ** Kruskal-Wallis test ; p<0.01
 *** Scheffe's multiple comparison test ; p<0.05
 **** Scheffe's multiple comparison test ; p<0.01

Table 6 Relationship between age at onset and postoperative chronological change of the improvement score.

Age at Onset (y. o.)	Improvement score			
	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)*
<50 [n=22]	1.05	0.86	-0.02	-0.27
50-59 [n=34]	1.21	0.88	0.23	-0.91
≥60 [n=27]	0.96	0.63	0.25	-1.70

* Kruskal-Wallis test ; p<0.05
 ** Scheffe's multiple comparison test ; p<0.05

2・2・2 発症時年齢 (Table 5, Table 6)

手術症例を、発症時の年齢で50歳未満群(22例)、50歳台群(34例)、60歳以上群(27例)の3群に分けて検討した。発症から手術までの期間は50歳未満7.14±5.96年、50歳台群4.29±2.80年、60歳以上群2.48±1.67年と発症年齢が高くなるほど短く、60歳以上群は有意に他の2群より発症から手術までの期間が短かった。術前Gradeは、50歳未満群平均2.27±0.63点、50歳台群平均2.77±0.82点、60歳以上群平均2.30±0.82点と50歳台群が他の2群より有意(p<0.05)にGradeが悪かった。術直後(退院時)、術後2年、術後5年では各群の平均Gradeに有意差は認めなかったが、術後10年では、50歳未満群平均2.55±1.44点、50歳台群平均3.68±1.82点、60歳以上群平

均4.00±1.86点と50歳未満群が他の2群に比し有意(p<0.05)にGradeが良好であった(Table 5)。改善度でも術直後(退院時)、術後2年、術後5年は各群間に有意差は見られなかったが、術後10年では60歳以上群(平均-1.70±1.75)と50歳未満群(平均-0.27±1.45)との間に有意差(p<0.05)が認められた(Table 6)。よって発症年齢の低い症例で良い成績が見られたのは、発症年齢の高い症例に比べPDの進行が遅いのか、あるいは手術の効果がより長く持続しているためと思われた。

2・2・3 発症から手術までの期間 (Table 7, Table 8)

発症から手術までの期間により、2年以内群(31例)、3~5年群(35例)、6~10年群(10例)、11年

Table 7 Relationship between length of preoperative course and postoperative chronological change of the grading.

Duration from onset to surg. (yrs.)	Mean duration (yrs.)	Grade				
		Preop.	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
≤ 2 [n=31]	1.52	2.32	1.39	1.90	2.94	4.00
3-5 [n=35]	3.94	2.49	1.31	1.46	2.31	3.20
6-10 [n=10]	7.90	3.10	1.80	2.00	2.50	3.70
≥11 [n=7]	15.14	2.29	1.29	1.43	1.86	2.29

Table 8 Relationship between length of preoperative course and postoperative chronological change of the improvement score.

Duration from onset to surg. (yrs)	Improvement score			
	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)*	Postop. (5 yrs.)*	Postop. (10 yrs.)*
≤ 2 [n=31]	0.94	0.42	-0.61	-1.68
3-5 [n=35]	1.17	1.03	0.17	-0.71
6-10 [n=10]	1.30	1.10	0.60	-0.60
≥11 [n=7]	1.00	0.86	0.43	0.00

* Kruskal-Wallis test ; <0.05

** Scheffe's multiple comparison test ; p<0.05

以上群（7例）の4群に分けて検討した。Gradeの経過には、各群間に有意差は認められなかった（Table 7）。改善度の経過は、2年以内群は他の3群に比べ、手術による改善も少なく、また改善度も他の群に比べ早く悪化していた。対照的に11年以上群は、改善度の悪化が緩やかで、他の3群に比べ slow progressive で、手術により改善された状態がよく保たれ、術後10年の時点でも術前と同じ状態が保たれていた（Table 8）。

2・2・4 手術時年齢（Table 9, Table 10）

手術時の年齢により、60歳未満群（40例）と60歳以上群（43例）に分けて検討した。発症から手術までの期間は、60歳未満群 4.85 ± 4.57 年、60歳以上群 4.09 ± 3.50 年とやはり高齢者群の方が発症から手術までの期間が短かったが有意差はなかった。術前、術後の経過を通じて60歳未満群の方が60歳以上群より Grade、改善度ともに良好ではあったが有意差はみられなかった。

2・2・5 術前の Grade（Table 11, Table 12）

術前の Grade 別（I 5例, IIa 44例, IIb 23例, III 11例）の検討では、発症から手術までの期間は Grade が悪くなるに従い長くなっており、Grade I が 4.00 ± 4.80 年と最短で、Grade III が 5.18 ± 2.88 年と最も長かったが有意差はみられなかった（Table 11）。術後の改善度では、術直後（退院時）では術前に症状が軽かった Grade I の症例は、術前 IIb および III であった症例に比べ有意に改善度が低かった。またやはり軽症例である術前 Grade IIa の症例も術前 Grade IIb の症例に比べ有意に改善度が低かった。症状の重い術前 Grade III の症例は、手術直後の改善度は高いものの他の群より PD の進行が早く、手術の効果の持続が短かった（Table 12）。

2・2・6 手術側（Table 13, Table 14）

右側手術が31例、左側手術が52例と、左側手術が約 2/3 を占めていた。いずれの比較においても手術側による有意差は認められなかった。

Table 9 Relationship between age at surgery and postoperative chronological change of the grading.

Age at surgery (y. o.)	Duration from onset to op. (yrs.)	Grade				
		Preop.	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
<60 [n=40]	4.85	2.45	1.28	1.63	2.30	3.13
≥60 [n=43]	4.09	2.51	1.51	1.74	2.74	3.81

Table 10 Relationship between age at surgery and postoperative chronological change of the improvement score.

Age at surgery (y. o.)	Improvement score			
	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
<60 [n=40]	1.18	0.83	0.15	-0.68
≥60 [n=43]	1.00	0.77	-0.24	-1.30

Table 11 Relationship between preoperative grading and postoperative chronological change of the grading.

	Duration from onset to op. (yrs.)	Grade				
		Preop.**	Postop. (Discharge)**	Postop. (2 yrs.)**	Postop. (5 yrs.)**	Postop. (10 yrs.)**
I [n=5]	4.00	1.00	0.80	0.80	1.60	2.40
IIa [n=44]	4.21	2.00	1.09	1.34	2.30	3.21
IIb [n=23]	4.70	3.00	1.52	1.87	2.35	3.39
III [n=11]	5.18	4.00	2.64	3.09	4.27	5.27

* Kruskal-Wallis test ; p<0.05
 ** Kruskal-Wallis test ; p<0.01
 *** Scheffe's multiple comparison test ; p<0.05
 **** Scheffe's multiple comparison test ; p<0.01

Table 12 Postoperative chronological change of the improvement score.

	Improvement score			
	Postop. (Discharge)**	Postop. (2 yrs.)*	Postop. (5 yrs.)*	Postop. (10 yrs.)
I [n=5]	0.20	0.20	-0.60	1.40
IIa [n=44]	0.91	0.66	-0.30	-1.21
IIb [n=23]	1.48	1.13	0.65	-0.39
III [n=11]	1.36	0.91	0.27	-1.27

* Kruskal-Wallis test ; p<0.05
 ** Kruskal-Wallis test ; p<0.01
 *** Scheffe's multiple comparison test ; p<0.05
 **** Scheffe's multiple comparison test ; p<0.01

Table 13 Relationship between side of operation and postoperative chronological change of the grading.

Op. side	Duration from onset to op. (yrs.)	Grade				
		Preop.	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
Rt. [n=31]	4.61	2.65	1.42	1.81	2.74	3.65
Lt. [n=52]	4.37	2.39	1.39	1.62	2.40	3.39

2・2・7 術前の L-DOPA 製剤服用の有無 (Table 15, Table 16)

術前には 34 例が L-DOPA 製剤を服用していた。この L-DOPA 服用群 (34 例) と L-DOPA 非服用群 (49 例) の間に手術予後に差があるかどうかを比較検討してみると、発症から手術までの期間は 4.65 ± 3.86 年と 4.33 ± 4.21 年で若干 L-DOPA 服用群の方が長かったが、有意差はみられなかった。しかしながら、術前・

術後の全経過を通じて有意に L-DOPA 服用群では L-DOPA 非服用群に比し Grade が悪かった (Table 15)。手術による改善度の検討では、術直後 (退院時) には 1.06 ± 0.49 と 1.10 ± 0.65 で、手術の効果は両群ともほぼ同等であったが、その後、L-DOPA 服用群の方が改善度は低く経過し、術後 2 年では有意差が認められており、手術の効果の持続も劣っていた (Table 16)。

Table 14 Relationship between side of operation and postoperative chronological change of the improvement score.

Op. side	Improvement score			
	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
Rt. [n=31]	1.23	0.84	-0.10	-1.00
Lt. [n=52]	1.00	0.77	-0.02	-1.00

Table 15 Relationship between preoperative L-DOPA therapy and postoperative chronological change of the grading.

	Duration from onset to op. (yrs.)	Grade				
		Preop.	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
L-DOPA (+) [n=34]	4.65	2.77	1.71	2.27	3.18	3.97
L-DOPA (-) [n=49]	4.33	2.29	1.18	1.29	2.08	3.14

* Mann-Whitney U-test; $p < 0.05$

** Mann-Whitney U-test; $p < 0.01$

Table 16 Relationship between preoperative L-DOPA therapy and postoperative chronological change of the improvement score.

	Improvement score			
	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
L-DOPA (+) [n=34]	1.06	0.50	-0.41	-1.21
L-DOPA (-) [n=49]	1.10	1.00	0.20	-0.86

** Mann-Whitney U-test; $p < 0.01$

2・2・8 術前 Grade I～IIb の症例（軽症例）と術前 Grade III の症例（重症例）との比較（Table 17, Table 18）

手術時の Grade が I～IIb で比較的軽症であった症例（72 例）と III の日常生活に全面介助が必要な比較的重症例（11 例）に分けて術後経過を検討すると、術前、術直後（退院時）、術後 2 年、術後 5 年、術後 10 年のいずれの時点でも III（重症例）は I～IIb（軽症例）に比べ有意（ $p < 0.01$ ）に Grade が悪かった（Table 17）。ただし改善度には両群で差がみられず、

Grade が III の症例でも I～IIb と手術の効果は同程度にみられているが、術前の Grade の差がそのまま 10 年後まで続いていた（Table 18）。

2・2・9 全症例の経過（Table 19, Table 20）

片側手術症例全体での経過は、発症より平均 4.46 ± 4.05 年、平均 Grade 2.48 ± 0.80 点で手術が行われていた（Table 19）。改善度でみると術直後（退院時）には、平均 1.08 ± 0.59 点と手術により Grade は一段階改善していた。術後 5 年の時点で改善度が平均 -0.05 ± 1.37 点となり、ほぼ術前の Grade に戻り、

Table 17 Comparison between grade I to IIb patients and grade III patients (Postoperative chronological change of the grading).

Preop. grading	Duration from onset to op. (yrs.)	Grade				
		Preop.	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
I + IIa + IIb [n=72]	4.35	2.25	1.21	1.47	2.26	3.21
III [n=11]	5.18	4.00	2.64	3.09	4.27	5.27

* Mann-Whitney U-test ; $p < 0.01$

Table 18 Comparison of grade I to IIb patients and grade III patients (Postoperative chronological change of the improvement score).

Preop. grading	Improvement score			
	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
I + IIa + IIb [n=72]	1.04	0.78	-0.01	-0.96
III [n=11]	1.36	0.91	-0.27	-1.27

Table 19 Duration from onset to operation and postoperative chronological change of the grade in cases with unilateral surgery.

	Duration from onset to op. (yrs.)	Grade				
		Preop.	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
Total cases [n=83]	4.46	2.48	1.40	1.69	2.53	3.48

術後10年では、平均 -1.00 ± 1.70 点と術前より一段階 Grade が悪化していた (Table 20).

3 進行例と非進行例 (Table 21)

PD の進行と直接関係のない死因による死亡症例 (18例) を除いた 83 症例について術前に比べて各評価時点で Grade が進行した症例 (進行例) と術前に比べて Grade が改善したままかあるいは同程度のもの (非進行例) について検討した. 術直後 (退院時), 術後2年の時点までは全症例が非進行例であった. 術後5年目になると, 非進行例は術前 Grade I の症例では 40% (2/5), 術前IIa の症例では 72.7% (32/44), 術前IIb の症例では 91.3% (21/23), 術前IIIの症例では 63.6% (7/11) で, 全体では 74.7% (62/83) であった. 術後10年目では, 非進行例は, 術前 Grade I 40% (2/5), IIa 45.5% (20/44), IIb 65.2% (15/23), III 27.3% (3/11) で, 全体では 48.2% (40/83) で50%を下回っていた.

4 重症例 (disabled cases) と死亡例 (dead cases)

介助なしでは日常生活を送ることのできない Grade III, IVの重症例と PD の進行により死亡した症

例の合計 (disabled and dead cases) が全症例の中に占める割合を検討した. 術前および術直後 (退院時) には disabled and dead cases は 0% (全症例が Grade IIb 以下) であったが, 術後2年で 3.6% (3/83), 術後5年で 16.9% (14/83) となり, 術後10年目には 39.8% (33/83) と増加していた.

なお術前にすでに Grade III であった症例 (11例) では術後5年目に 63.6% (7/11) が disabled and dead cases であったのに比べ, 術前 Grade I ~ IIb であった症例 (72例) では disabled and dead cases は 9.7% (7/72) のみで有意差 (χ^2 検定, $p < 0.01$) が見られ, 術後10年になると術前 Grade I ~ IIb の症例では 31.9% (23/72) なのに比べ, 術前 Grade III の症例では 90.9% (10/11) が disabled and dead cases であり, やはり有意差 (χ^2 検定, $p < 0.01$) を認めた.

また術前に L-DOPA を投与されていた群と投与されていなかった群とを比較すると, L-DOPA 投与群では, 術前5年目の時点で disabled and dead cases が 29.4% (10/34) で L-DOPA 非投与群の 8.2% (4/49) との間に有意差 (χ^2 検定, $p < 0.01$) を認めた. 術後

Table 20 Postoperative chronological change of the improvement score in cases with unilateral surgery.

	Improvement score			
	Postop. (Discharge)	Postop. (2 yrs.)	Postop. (5 yrs.)	Postop. (10 yrs.)
Total cases (n=83)	1.08	0.80	-0.05	-1.00

Table 21 Progression of disease after unilateral ventrolateral thalamotomy.

		Postop.	Postop.	Postop.	Postop.
		(Discharge)	(2 yrs.)	(5 yrs.)	(10 yrs.)
I	no progression	5	5	2	2
	progression	0	0	3	3
IIa	no progression	44	44	32	20
	progression	0	0	12	24
IIb	no progression	23	23	21	15
	progression	0	0	2	8
III	no progression	11	11	7	3
	progression	0	0	4	8
Total	no progression	83	83	62	40
	progression	0	0	21	43

Number: Number of cases at each follow-up period.

Table 22 Postoperative chronological change of the grading in cases of bilateral surgery.

	Grade				Grade			
	Time from onset to 1st. op. (yrs.)		Time from 1st. op. to 2nd. op. (yrs.)		Pre 2nd. op.		Post 2nd. op.	
	Pre 1st. op.	Post 1st. op. (Discharge)	Pre 2nd. op.	Post 2nd. op. (Discharge)	Pre 2nd. op.	Post 2nd. op. (5 yrs.)	Post 2nd. op. (10 yrs.)	Post 2nd. op. (10 yrs.)
Total	5.33	2.33	4.97	2.17	0.67	0.67	1.33	2.50
Case 1, F	13	3 [IIb]	3	2 (IIa)	1 [I]	1 [I]	1 [I]	3 [IIb]
Case 2, M	6	1 [I]	7	2 (IIa)	0 [Cure]	0 [Cure]	0 [Cure]	1 [I]
Case 3, M	4	3 [IIb]	3	2 (IIa)	1 [I]	1 [I]	1 [I]	3 [IIb]
Case 4, F	4	2 [IIa]	4	2 (IIa)	0 [Cure]	0 [Cure]	1 [I]	3 [IIb]
Case 5, F	3	3 [IIb]	4	2 (IIa)	1 [I]	1 [I]	3 [IIb]	3 [IIb]
Case 6, M	0	2 [IIa]	8	3 (IIb)	1 [I]	1 [I]	2 [IIa]	2 [IIa]

M : male, F : female

[] : Matsumoto's Grading

Table 23 Postoperative chronological change of the improvement score in cases of bilateral surgery.

	Improvement score			
	Time from 1st. op. to 2nd. op. (yrs.)		Post 2nd. op.	
	Pre 2nd. op.	Post 2nd. op. (Discharge)	Post 2nd. op. (5 yrs.)	Post 2nd. op. (10 yrs.)
From 1st. op.	4.97	0.17	1.67	1.00
From 2nd. op.			1.50	0.83

The follow-up period after the second surgery is indicated in each parenthesis.

10年目では統計学的には有意差は見られないものの、やはり L-DOPA 投与群が 50.0% (17/34)、非投与群が 32.7% (16/49) と術前 L-DOPA 投与群の方が disabled and dead cases の割合が高かった。

5 両側手術例について (Table 22, Table 23)

両側手術例は男性 3 例 (Case 2, 3, 6)、女性 3 例 (Case 1, 4, 5) の計 6 例で、発症時の年齢は 29~51 歳、平均 38.8 ± 8.2 歳 (男性 41.0 ± 0.0 歳、女性 36.7 ± 12.4 歳)、初回手術時の年齢は、32~55 歳、平均 44.2 ± 7.4 歳 (男性 45.0 ± 2.0 歳、女性 43.3 ± 11.5 歳) で、発症から初回手術までの期間は、2~13 年、平均 5.33 ± 3.98 年 (男性 4.00 ± 2.00 年、女性 6.67 ± 5.51 年) であった。初回手術から 2 回目手術までの間隔は、3~8 年、平均 4.97 ± 2.00 年 (男性 6.13 ± 2.40 年、女性 3.81 ± 0.48 年) で、2 回目の手術は、36~59 歳、平均 49.0 ± 7.9 歳 (男性 51.0 ± 3.0 歳、女性 47.0 ± 11.5 歳) で受けていた。初回手術時の術前 Grade は、I 1 例、IIa 2 例、IIb 3 例で、2 回目手術時の術前 Grade は、IIa 5 例、IIb 1 例であった。2 回目手術の 10 年後では、I 1 例、IIa 1 例、IIb 4 例で全例生存していた。両側手術群は症例数が 6 例と少ないためグループに分けての統計学的な検討は行えなかったが、両側手術群全体での経過は、平均 Grade 2.33 ± 0.82 点で初回手術が行われ、手術側の手術効果は持続しているものの、対側の症状が増悪してきた時点で 2 回目の手術が行われており、2 回目の手術時の平均 Grade は 2.17 ± 0.41 点であった。2 回目の手術後の改善度でみると術後 5 年目で平均改善度 0.83 ± 0.98 となり、術後 10 年では平均改善度 -0.33 ± 1.03 であった。ただし、初回手術時からの改善度では 2 回目の手術後 5 年、すなわち初回手術より約 10 年の時点でも平均改善度 1.00 ± 0.89 と初回手術時よりも Grade が一段階良好な状態にあり、2 回目手術後 10 年、すなわち初回手術より約 15 年の時点でも平均改善度 -0.17 ± 0.41 とほぼ術前と同じ状態が保たれていた。また症例数でも 6 例中 5 例 (83.3%) では 2 回目の手術の 10 年後すなわち初回手術後約 15 年の時点でも初回手術時と同じ Grade が保たれていた。

考 察

PD に対する外科的治療は Spiegel ら (1947) のヒトにおける定位脳手術装置の開発に始まり、まず淡蒼球手術が行われ、その後 1953~54 年頃には Riechert, Cooper らにより視床腹外側核手術へと発展し 1950 年代には PD に対する最も有効な治療法として位置づ

けられていた。しかしながら 1960 年前後の佐野 (1960), Ehringer, Hornykiewicz (1960) らによる PD 患者の黒質線条体系の dopamine (DA) 含量の低下の発見とそれに引き続く Cotzias ら (1966), Yahr ら (1969) による L-DOPA 療法の開発により、PD に対する治療の主流は L-DOPA 療法となり、手術症例は激減した。L-DOPA 療法は発症初期には固縮 (rigidity)、運動寡少 (bradykinesia)、振戦 (tremor) などの PD の諸症状を劇的に改善するため、当初はきわめて有効な薬物として脚光を浴びたが、その後臨床経験が積み重ねられるに従い、L-DOPA 服用開始当初の数年間は効果が持続するものの、長期の服用に伴い wearing off 現象や on and off 現象などの薬効不安定、ジスキネジア、精神症状 (幻覚・妄想) など中毒症状と思われる副作用の出現、また L-DOPA の服用中断による悪性症候群などの問題が明らかになり、また当初期待された PD の進行を遅らせたり、停止することは L-DOPA によっても不可能であることが知られてきた。さらに最近の知見 (小川・森, 1992; 小川, 1993) によれば、PD の進行の原因は主にフリーラジカルによるものと考えられているが、PD におけるフリーラジカルの生成が DA の代謝経路で起こるため、既に発症している PD 患者では DA 含量が著しく低いのでフリーラジカルはむしろ産生されにくい状態にあるのが、L-DOPA の過量投与により DA が増えると DA 代謝経路に従ってフリーラジカルの発生が増強し、そのため神経変性が加速されてしまう恐れがあることも指摘されている。このような理由から、現在では L-DOPA 療法は反省の時期に入り、薬物療法としては抗コリン剤や amantadine、それに bromocriptine, pergolide などの DA 作働薬の併用による治療が主体に考えられるようになってきている。また L-DOPA の使用に関しては、病初期には L-DOPA を使用することは避け、L-DOPA の使用は患者が L-DOPA の効果を最も必要とする時期に行うべきであるという意見 (Yahr, 1976) や、L-DOPA の使用開始はできるだけ遅らせた方が良いという意見 (Lesser ら, 1979; Melamed, 1986) も見られている。

さて、このような L-DOPA 療法の見直しとともに近年の急速な CT, MRI などの画像診断の発達も加わり、外科的療法も再び盛んになってきている。外科的療法としては、定位脳手術が一般的であるが、1980 年代後半から新しい治療法として副腎髄質 (Backlund ら, 1985; Madrazo ら, 1987)、胎児腹側中脳 (Lindvall ら, 1990)、頸部交感神経節 (Itakura ら, 1988)

などの移植手術も試みられている。しかしながら移植組織の生着性あるいは拒絶反応の問題などもあり、その効果（特に長期予後）については一定の見解が得られておらず、またこの移植術には倫理上の問題なども残されている。定位脳手術としては、最近 Laitinen ら (1992) が、1950 年代に Leksell らが行っていた後腹側淡蒼球破壊術 (posteroventral pallidotomy) が、振戦や固縮とともに無動をも改善することを報告し注目され始めているが、その効果についてはまだ詳細に検討して行くべき点が残されていると思われる。一方視床手術 (視床腹外側核破壊術) は従来広く一般的に行われてきた手術であり、侵襲は極めて少なく、その効果については術後早期のみならず、遠隔成績においても薬物療法よりも持続する有効性があるとされている。しかし PD に対する視床手術の術後成績について長期 follow-up した報告は少なく (Kelly, Gillingham, 1980; 深見, 1982; Matsumoto ら, 1984, Diederich ら, 1992; 七條ら, 1993), 今回は当施設での定位視床手術例で、画像診断により破壊巣が確実に視床腹外側核に認められた症例でかつ手術後 10 年以上を経過した患者について再度その長期予後の検討を行った。

1 視床手術と L-DOPA 療法 (Fig. 6)

Hoehn (1986) は、PD 患者で、Yahr & Hoehn の重症度分類の Stage 4 または 5 (すなわち松本の進行度分類の Grade III または IV) である重症患者および PD による死亡患者 (disabled and dead cases) が全症例にしめる割合は、発症から 1~5 年では L-DOPA 治療群 9.1%, 非治療群 28.1%, 6~10 年では L-DOPA 治療群 29.4%, 非治療群 61.9%, 11~15 年では、L-DOPA 治療群 55.4%, 非治療群 84.6% と報告している。一方視床手術を行った症例での成績は、Kelly, Gillingham (1980) の、60 例の視床手術患者 (発症より平均 7.7 年で手術、術後 36 例で L-DOPA を使用) の報告によれば、上記の “disabled and dead cases” は、術前には 1.7%, 術後 2 年で 0%, 術後 4 年で 6.7%, 術後 6 年で 10%, 術後 8 年で 18.3%, そして術後 10 年で 35.0% となっている。また過去の当施設からの報告 (深見, 1982; Matsumoto ら, 1984) でも、上記の “disabled and dead cases” は片側手術例では術前 23.4% で、術後 10 年では PD 以外の原因による死亡を除けば 35.8% であった。今回の我々の検討でも、片側手術群では上記の “disabled and dead

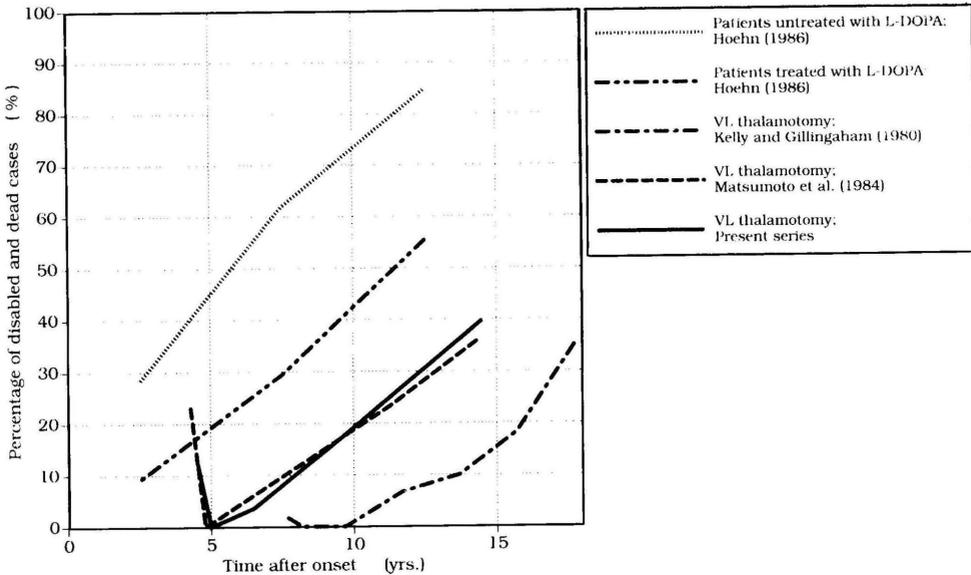


Fig. 6 Disability and death in Parkinson's disease.: Comparison of ventrolateral thalamotomy, L-dopa-treated and untreated patients.

cases”は術前（発症から平均4.5年）は13.3%，術後2年では3.6%，術後5年では16.9%，術後10年、すなわち発症から平均14.5年では39.8%であった。Hoehn (1986)の報告は発症2年以内にPDと診断された症例であり、Kelly, Gillingham (1980)の症例は術前の“disabled”の患者が1.7%と少なく軽症例が多いと考えられるなどこれらの報告は、治療までの期間や重症度、さらに年齢構成などが異なるため単純な比較はできないが、視床手術を行った症例は、L-DOPAのみにて治療した症例に比べ、“disabled and dead”となる時期が遅く、より useful life を送っている印象を受けた。もちろん我々の症例でも視床手術を行った後の症状の進行にあわせて必要であればL-DOPAを含めた薬物療法を行っているわけであり、視床手術のみでPDの症状の進行をコントロールすることは不可能である。しかし先に述べたようにL-DOPAの長期投与による諸問題からもL-DOPAの投与開始はできるだけ遅らせるべきであろう。またStellarら(1970)により指摘されたようにL-DOPAによるL-DOPA induced dyskinesiaが手術を受けた側には出現しないこと、さらに当教室の牧野ら(1985)の報告や後述の今回の検討からもL-DOPAを術前に投与されていた症例は、投与されていなかった症例に比べ手術成績が劣ることなどから、PDの治療にはまず視床手術を行いその後症状の進行にあわせて薬物療法、そして必要であればL-DOPA療法を追加する方がよいと考えられた。さらに前回の予後調査でその有効性を報告した(Matsumotoら, 1984)両側視床手術は、今回の検討では症例が6例と少なく、統計学的な検討は行えなかったが、両側手術後10年すなわち初回手術時より約15年後の時点でも平均改善度は-0.17であり、症例数で見ても6例中5例(83.3%)は初回手術時と同じGradeが保たれており、また従来心配されていた合併症も軽度の構語障害が2例に見られたのみであったことなどから、その有効性は間違いないものと考えられた。また後述するごとく適応のある症例を選んで両側手術を施行することにより、さらにL-DOPAの使用を遅らせることができるものと推測された。同様の見地から、Kelly, Gillingham (1980)もPDの振戦と固縮については視床手術により長期にわたってコントロール可能であり、L-DOPAの効果は多くの症例で3～5年であるので、患者のbradykinesiaが進行した時点で患者がL-DOPAの恩恵を最も受ける時期に使用すべきであると結論している。

2 視床手術の適応について

当教室では1976年10月より下記の治療方針でPDの治療を行ってきた(松本, 1976; 松本, 1985; 松本・戎谷, 1990)。すなわちGrade Iのものは原則的に抗コリン剤を中心とした薬物療法を主体とし、特に固縮や振戦の著しいもののみ視床手術を行う。IIaはまず一侧の手術を行い、術後は抗コリン剤を中心とした薬物療法を行い、その後非手術側の症状が進行した時点で反対側の手術を行う。IIbとIIIの症例は一侧の視床手術を行い、術後薬物療法を行いながら術後の経過を見て反対側の手術を考慮する。またIIIは病態に応じて適宜L-DOPA療法の併用も含めた薬物療法を行う。高齢者(70歳以上)ならびにIVの症例では原則として視床手術の適応はなくL-DOPA療法を主体とした薬物療法を行う。また両側手術の適応は、①前回の片側手術が極めて有効で、固縮と振戦が著しく改善された例であること、②その手術効果が、錐体路症状などの合併症なくそのまま少なくとも12カ月以上維持されている例であること、③今回の手術の対象となる側の上下肢の運動症状にのみ進行が見られる例であること、④前回の手術との間隔は長ければ長い程良いこと(少なくとも1年以上)、⑤著しい体軸症状、自律神経症状のないこと、⑥CT, MRI上前回の手術破壊巣が視床内にとどまり内包に及んでいないこと、などである。今回はこれらの方針に従って行われた視床手術をさらに細かく分析した結果を報告した。

2・1 年齢と手術予後

PDの頻度は全人口では50人/10万人で65歳以上の高齢者では200人/10万人と高齢者に多い疾患であり(厚生省特定疾患・異常運動疾患調査研究班, 1979)、最近では人口の高齢化とともにPD患者の平均年齢も高齢化の傾向にあるとされている(中島ら, 1994)。

今回の検討では、発症時の年齢で50歳未満群、50歳台群、60歳以上群の3群に分けて検討したが、発症年齢が若い群ほど発症から手術までの期間が長く、また術後のGradeおよび改善度も良好であった。すなわち発症年齢の低い症例は発症年齢の高い症例に比べPDの進行が遅く、手術の効果もより長期にわたって持続すると考えられ、視床手術の良い適応があると思われた。“40歳未満に発症し、L-DOPAが著効を示すPD症例”は若年性パーキンソンニズム(JP)として区別されている(横地, 1979)が、JPでは、病気の進行が遅く、L-DOPA療法が著効を示す反面、L-DOPA療法に伴うwearing off現象やL-DOPA induced dyskinesiaなどの副作用が早期から高率に出現する

(Quinn ら, 1987; Kostic ら, 1991) と言われている。今回の検討症例の中にも発症が40歳未満の症例は6例含まれていたが、3例は発症から手術までの期間が11年以上であり、6例とも Grade IIa で手術を行い術後10年の時点で、2例が症状なし、2例が Grade IIa、2例が Grade III であり、術後経過は良好であった。よって特にこれら JP の症例に対しては L-DOPA を使用する前に積極的に手術治療を行い、その後 L-DOPA が必要になった時点で L-DOPA を開始すべきであると思われた。逆に発症時の年齢が高い症例であるが、60歳以上群では、術直後(退院時)、術後2年までは、他の2群とはほぼ同様の Grade および改善度であったが、術後5年、10年になると Grade は悪化し、改善度も低下していた。すなわち発症年齢の高い症例でも、発症年齢の若い症例と同程度に視床手術による症状の改善は見られるものの、PD の進行は年齢の高いほど早く、手術効果の持続が短い傾向にあるため、手術適応の決定に関しては慎重を要すると思われた。手術時の年齢に関しては、我々は原則として70歳未満の症例に対して視床手術を行ってきた。今回手術時年齢により、60歳未満群と60歳以上群に分けて検討したところでは、有意差は見られなかったが、やはり高齢で手術を行った症例の方が若年例に比べて成績は悪い傾向にあり、手術時すなわち PD と診断される年齢が高い症例もやはり手術適応は慎重に検討すべきであると思われた。

2・2 術前の Grade と手術予後

術前の Grade 別に予後を検討してみると、重症の Grade III の症例においても、軽症から中等症の I, IIa, IIb の各群の症例と同程度の手術改善が得られていたが、やはり術前の Grade の悪さが術後も反映され、術後10年後には11例中7例が死亡していた。また手術時 Grade I ~ IIb の軽症 ~ 中等症例全体と手術時 Grade III の比較的重症例を比べてみると、術後10年での“disabled and dead”の症例は I ~ IIb 群では31.9%であったのに対し、III群では90.9%であり、有意($p < 0.01$, χ^2 検定)にIII群は予後が悪く、Grade III の症例に対する視床手術の適応は慎重に検討すべきであろう。

2・3 術前 L-DOPA の服用と手術予後

当教室の牧野ら(1985)は、CT 上手術破壊巣が正しく作成されている症例について術前 L-DOPA 服用群と非服用群の術後3年と5年の時点での手術成績を検討しているがそれによれば、手術の有効性は両群ともに認められたが、L-DOPA 服用群と非服用群の間には

3年、5年とも有意($p < 0.05$)に、前者が劣るとしている。今回の検討でもやはり術前 L-DOPA 服用群では、非服用群に比べ手術成績が劣っており、術前に L-DOPA 服用例では原則として術前3カ月は L-DOPA の服用を中止してから手術を行う方針をとっているが、L-DOPA 服用患者に対する手術効果は長期に見れば劣る。このことは PD に早期に L-DOPA を処方することが不適切であることを示唆していると考えられた。

ま と め

1 1976年6月から1982年12月までに視床手術を行った PD 患者126例(片側手術例118例、両側手術例8例)中、118例(93.7%)で術後10年の追跡が可能であった。そのうち片側手術後10年以内に両側手術を受け、その後、10年を経過していない例など11例を除外した107例(片側手術例101例、両側手術例6例)について術後10年の長期予後を検討した。

2 画像診断装置(CT, MRI)導入以後の全手術症例において手術破壊巣の部位の検討を行ったが、全例視床腹外側核を中心とした破壊巣が作成されており、いわゆる tailored operation にともない個々の症例により破壊巣の位置が多少異なることはあったものの、内包に破壊巣が及んだ症例は見られなかった。

3 片側手術例101例中、術後10年以内に39例が死亡していたが、そのうち18例はPDの進行と直接関連のない死因によるものであった。

4 片側手術例101例中PDと関連しない死因で死亡した18例を除いた83例では、術後5年では62例(74.7%)、術後10年では40例(48.2%)が術前に比べ病期の進行が見られないかあるいは手術により改善された状態が保たれていた。両側手術例は6例と症例数が少ないものの、5例(83.3%)は両側手術後10年(初回手術より約15年)の時点でも、初回手術時と同じ Grade が保たれていた。

5 発症年齢が高い症例(発症年齢60歳以上)では、発症年齢が低い症例(発症年齢50歳未満群および発症年齢50歳台群)に比べPDの進行が早く、術後早期には年齢に関係なく同程度の改善が見られるものの長期になると発症年齢が高い群では予後は悪くなっていた。

6 術前の Grade がIIIの重症例でも、手術直後は I から IIb の比較的軽症例と同等の手術による改善が見られるものの、長期の予後はやはり軽症例に比べ悪かった。

7 術前に L-DOPA を服用していた症例では、服用していなかった症例に比べ、術後早期の手術効果は同程度であったが、長期成績では L-DOPA 服用群の方が非服用群より劣っていた。

8 発症が60歳以上の症例および手術時すでに Grade IIIまで進行した重症例では、手術による一時的な効果は見られるものの長期予後は他のものより劣っており、手術の適応については個々の症例に応じた検討が必要であると思われた。また術前に L-DOPA を投与していた症例でも手術予後が悪い傾向にあるため、安易に術前に L-DOPA を投与することは避けるべきであることが示唆された。

稿を終えるにあたり、終始御指導を賜りました、徳島大学医学部脳神経外科学教室、松本圭蔵教授に深甚の謝意を表します。またアンケート調査などで御指導・御協力いただきました当教室の七條文雄講師に深謝いたします。

文 献

- 1 Backlund, E.-O., Granberg, P.-O., Hambeger, B., Knutsson, E., Mårtensson, A., Sedvall, G., Seiger, Å. and Olson, L. (1985): Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. *J. Neurosurg.*, 62, 169-173
- 2 Cotzias, G. C., Papavasiliou, P. S. and Gellene, R. (1969): Modification of Parkinsonism—Chronic treatment with L-DOPA. *New Engl. J. Med.*, 280, 337-345
- 3 Diederich, N., Goetz, C. G., Stebbins, G. T., Klawans, H. L., Nittner, K., Koulosakis, A., Sanker, P. and Sturm, V. (1992): Blinded evaluation confirms long-term asymmetric effect of unilateral thalamotomy or subthalamotomy on tremor in Parkinson's disease. *Neurology*, 42, 1311-1314
- 4 戎谷大蔵・岡 博文・松本圭蔵 (1989): 視床手術巢の画像診断・機能脳神経外科, 現代医療社, 東京, 167-185
- 5 Ehringer, H. and Hornykiewicz, O. (1960): Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.*, 38, 1236-1239
- 6 深見常晴 (1982): パーキンソン病に対する定位視床手術の10年後の遠隔成績. *四国医誌*, 38, 483-493
- 7 Hoehn, M. M. (1986): Parkinson's disease: Progression and mortality. *Advances in Neurology* (Yahr, M. D. and Bergmann, K. J., editor), vol. 45, Raven Press, New York, 457-461
- 8 Hoehn, M. M. and Yahr, M. D. (1967): Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-442
- 9 Itakura, T., Kamei, I., Nakai, K., Naka, Y., Nakakita, K., Imai, H. and Komai, N. (1988): Autotransplantation of the superior cervical ganglion into the brain. *J. Neurosurg.*, 68, 955-959
- 10 Kelly, P. J. and Gillingham, F. J. (1980): The long-term results of stereotaxic surgery and L-dopa therapy in patients with Parkinson's disease, A 10-year follow-up study. *J. Neurosurg.*, 53, 332-337
- 11 厚生省特定疾患・異常運動疾患調査調査研究班 (豊倉康夫班長) (1979): 異常運動疾患アンケート調査集計結果. 全国24施設における病院統計
- 12 Kostic, V., Przedborski, S., Flaster, E. and Sternic, N. (1991): Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology*, 41, 202-205
- 13 Laitinen, L. V., Bergenheim, A. T. and Hariz, M. I. (1992): Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurosurg.*, 76, 53-61
- 14 Lesser, R. P., Fahh, S., Snider, S. R., Cote, L. J., Isgreen W. P. and Barrett, R. E. (1979): Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology*, 29, 1253-1260
- 15 Lindvall, O., Brudin, P., Widner, H., Rehncrona, S., Gustavii, B., Frackowiak, R., Leenders, K. L., Sawle, G., Rothwell, J. C., Marsden, C. D. and Björklund, A. (1990): Grafts of

- fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science*, 247, 574-577
- 16 Madrazo, I., Drucker-Colin, R., Diaz, V., Martinez-Mata, J., Torres, C. and Becerril, J. J. (1987): Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *New Engl. J. Med.*, 316, 831-834
- 17 牧野 章・増田 勉・三宅 一・七條文雄・松本圭蔵 (1985): Parkinson's disease にたいする定位脳手術の遠隔成績: 術前 L-DOPA 投与例と非投与例の比較検討. 第 24 回日本定位脳手術研究会プログラム・抄録, 46
- 18 Matsumoto, K., Rossmann, F, Lin, T-H. and Cooper, I. S. (1963): Studies on induced exacerbation of Parkinsonian rigidity. The effect of contralateral voluntary activity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 26, 27-32
- 19 松本圭蔵 (1964 a): パーキンソニズムの筋強剛増強法. I. 臨床的・筋電図学的観察. *脳と神経*, 16, 467-472
- 20 松本圭蔵 (1964 b): パーキンソニズムの筋強剛増強法. II. 診察手技と臨床応用. *脳と神経*, 16, 641-645
- 21 松本圭蔵・大本堯史・難波真平・宮本俊彦 (1971): パーキンソニズムにたいする定位脳手術—Pneumotaxic 法の遠隔成績—. *外科治療*, 24, 245-252
- 22 松本圭蔵 (1976): Parkinsonism の治療—外科的立場より—. *現代の診療*, 18, 54-63
- 23 松本圭蔵・村山佳久・曾我部紘一郎・津田敏雄 (1978): CT で捉えた定位視床手術の破壊巣 (予報). *外科治療*, 20, 1272-1275
- 24 Matsumoto, K., Shichijo, F. and Fukami, T. (1984): Long-term follow-up review of cases of Parkinson's disease after unilateral or bilateral thalamotomy. *J. Neurosurg.*, 60, 1033-1044
- 25 松本圭蔵 (1985): 機能的脳神経外科 (定位脳手術を含む). *外科*, メジカルビュー社, 東京, 450-470
- 26 松本圭蔵・戎谷大蔵 (1990): パーキンソニズムの定位脳手術. *脳神経外科疾患の手術と適応* (阿部 弘・菊池晴彦・田中隆一・坪川孝志・平川公義・松本 悟編), I, 朝倉書店, 東京, 450-470
- 27 Melamed, E. (1986): Initiation of levodopa therapy in parkinsonian patients should be delayed until the advanced stages of the disease. *Arch. Neurol.*, 43, 402-405
- 28 村山佳久・津田敏雄・曾我部紘一郎・松本圭蔵 (1979): 定位視床手術による破壊巣の CT 像. *脳神経外科*, 7, 563-570
- 29 Murayama, Y., Sogabe, K. and Matsumoto, K. (1982): CT appearance of thalamic lesions in stereotactic surgery. *Appl. Neurophysiol.*, 45, 399-403
- 30 中島健二・楠見公義・久野宣年・高橋和郎 (1994): Parkinson 病—update, 頻度と危険因子. *Clin. Neurosci.*, 12, 1027-1029
- 31 小川紀雄・森 昭胤 (1992): パーキンソン病とフリーラジカル. *神経精神薬理*, 14, 735-744
- 32 小川紀雄 (1993): Parkinson 病治療の展望. *神経治療学*, 10, 193-201
- 33 Quinn, N., Critchley, P. and Marsden, C. D. (1987): Young onset Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2, 73-91
- 34 佐野 勇 (1960): 錐体外路系の生化学. *神経進歩*, 5, 42-48
- 35 七條文雄・泉谷智彦・新野清人・岡 博文・松本圭蔵 (1993): 片側および両側定位視床手術後 10 年以上を経過したパーキンソン病患者の長期成績に関する検討. *機能的脳神経外科*, 32, 61-68
- 36 新野清人 (1992): MRI による視床腹外側核手術巣の検討. *四国医誌*, 48, 97-109
- 37 Spiegel, E. A., Wycis, H. T., Marks, M. and Lees, A. J. (1947): Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*, 106, 349-350
- 38 Stellar, S., Mandell, S., Waltz, J. M. and Cooper, I. S. (1970): L-Dopa in the treatment of parkinsonism, A preliminary appraisal. *J. Neurosurg.*, 32, 275-280
- 39 Yahr, M. D., Duvoisin, R. C., Schear, M. J., Barrett, R. E. and Hoehn, M. M. (1969): Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch. Neurol.*, 21, 343-358

- 40 Yahr, M. D. (1976): Evaluation of long-term therapy in Parkinson's disease: Mortality and therapeutic efficacy. *Advance in Parkinsonism* (Birkmayer, W. and Hornykiewicz, O., editor), Editions Roche, Basel, 435-443
- 41 横地正之 (1979): 若年性パーキンソン病 I - 臨床的特徴. *神経進歩*, 23, 1060-1073