

第7章

# 定位腦手術

## 小児ジストニアの治療において、定位脳手術はどのような病型・重症度に推奨されるか？

### 推奨

1. 疾患特異的な治療\*がない全身性ジストニアに対して、他の治療法が無効の場合、両側淡蒼球内節脳深部刺激療法 (GPi-DBS) が推奨されるが、十分な科学的根拠は乏しい。

GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確実性「弱」

2. 小児の局所性ジストニアに対し、定位脳手術は経験が少なく効果は不明である。

GRADE D エビデンスの確実性「とても弱い」

### 解説

小児の遺伝性(一次性)ジストニア、二次性ジストニアに対する淡蒼球内節脳深部刺激療法 (globus pallidus internus deep brain stimulation : GPi-DBS) の有効性については CQ7-2, CQ7-3 に記載している。特に DYT-TOR1A などの神経変性や構造異常を伴わない一次性ジストニアでは効果が高く、第一選択として推奨される (GRADE 1C 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「弱」)。また、二次性全身性ジストニアに対しては、他の治療が有効でない場合に弱く推奨する (GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確実性「弱」)。

小児の二次性全身性ジストニアに対しては、バクロフェン髄腔内投与 (intrathecal baclofen : ITB) 療法も行われるが、有効性に十分な科学的根拠はないため、GPi-DBS との位置づけは不明である (第5章参照)。

局所性ジストニアに対して、成人ではボツリヌス治療がまず検討され、無効の場合に視床の凝固術は適応となるが、小児では視床凝固術の経験が少なく効果は不明である (GRADE D エビデンスの確実性「とても弱い」)。また、小児の局所性ジストニアに対しても、ボツリヌス治療が有効である報告はあるが、有効性に十分な科学的根拠はなく、定位脳手術との位置づけは不明である (第4章参照)。

成人のジストニアに対する両側 GPi-DBS は、国内のジストニア診療ガイドラインにて以下のとおり推奨されている<sup>1)</sup>。成人の一次性ジストニアに対しては両側 GPi-DBS が有効であり推奨される (GRADE 1A 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「強」)。特に全身性、神経変性や構造異常を伴わないジストニアまたは遅発性ジストニアでは、可

能な場合には第一選択として行う。二次性ジストニアでも効果が認められることがあるので、薬剤抵抗性の全身性ジストニアで、除外項目がなければ両側 GPi-DBS が推奨される (GRADE 1B 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「中」)。視床の凝固術は、ジストニア症状が一側で上肢遠位部に限局する動作特異性局所ジストニア(書痙、音楽家のジストニアなど)に対して、一部の施設で積極的に行われている (GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確実性「弱」)。

\*：小児のジストニアに対する疾患特異的な治療として、ドパ反応性ジストニア (DYT/PARK-*GCHI*：瀬川病, DYT/PARK-*TH*：チロシン水酸化酵素欠損症, DYT/PARK-*SPR*：セピアプテリン還元酵素欠損症, DYT/PARK-*PTS*：PTP 合成酵素欠損症) に対するレボドパや, PxMD-*PRRT2* (発作性運動誘発性ジスキネジア) に対する抗てんかん薬 (カルバマゼピン, フェニトイン, ラモトリギンなど), PxMD-*SLC2A1* (グルコーストランスポーター1欠損症) に対するケトン食療法, DYT-*SLC19A3* (ビオチンチアミン反応性基底核症) に対するビオチンとチアミンなどがあげられる<sup>2)</sup>。

疾患名は国際パーキンソン病・運動障害疾患学会による 2016 年の提言<sup>3)</sup>、ジストニア分類は Dystonia Medical Research Foundation, Dystonia Coalition, European Dystonia Cooperation in Science and Technology (COST) Action による 2013 年の提言を採用した<sup>4)</sup>。

## 文献

- 1) 日本神経学会, 監修, 「ジストニア診療ガイドライン」作成委員会, 編. ジストニア診療ガイドライン 2018. 東京: 南江堂, 2018.
- 2) Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht SJ. Medical treatment of dystonia. *J Clin Mov Disord* 2016 ; **3** : 19.
- 3) Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, et al. Nomenclature of genetic movement disorders : Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord* 2016 ; **31** : 436–57.
- 4) Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia : a consensus update. *Mov Disord* 2013 ; **28** : 863–73.

## 小児の二次性ジストニアの治療において、 定位脳手術は推奨されるか？

### 推奨

1. 小児の二次性全身性ジストニアに対する両側淡蒼球内節脳深部刺激療法 (GPi-DBS) は、他の治療が有効でない場合に推奨されるが、十分な科学的根拠は乏しい。

GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「弱」

### 解説

小児の二次性ジストニアに対する定位脳手術についてのランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) は存在せず、少数のメタアナリシスと複数の観察研究が存在するのみである<sup>1-3)</sup>。メタアナリシスによると、小児二次性ジストニアに対する淡蒼球内節脳深部刺激療法 (globus pallidus internus deep brain stimulation : GPi-DBS) の効果は、術後 1 年以降にジストニアスケールである Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scale (BFMDRS)-M スコアを 10.5 ~ 20.1% 改善させ、BFMDRS-D スコアを 3.5 ~ 10.1% 改善させる程度と報告されているが、21% の症例で臨床的に有意に改善 (BFMDRS-M スコアが 50% 以上改善) したとされており、他の治療が無効であった場合は検討する価値がある。

Elkaim らは、文献 72 件より小児ジストニア患者 321 例のメタアナリシスを行った<sup>1)</sup>。遺伝性ジストニア 161 例 (神経変性や構造異常を伴わない 111 例、神経変性や構造異常を伴う 50 例)、二次性ジストニア 76 例、特発性ジストニア 72 例、不明 12 例。BFMDRS-M スコアは 76.5% (中央値) 改善し、BFMDRS-D スコアは 70.0% 改善している。二次性ジストニアでは、GPi-DBS 術後 12 か月 (中央値) で BFMDRS-M スコアは 10.5%、BFMDRS-D スコアは 3.5% 改善した。

Badhiwala らは、Elkaim らのメタアナリシスで集積された GPi-DBS を実施した小児ジストニア 301 例 (一次性 167 例、二次性 125 例) について統計学的解析を行った<sup>1, 2)</sup>。二次性ジストニアでは、術後 12 か月時点で BFMDRS-M/D スコアが 20.1%/10.1% 改善した。また多変量解析を行い、予後不良因子として小児期発症の二次性ジストニア、BFMDRS-M スコアが高値、体幹のジストニアをあげた。

Hale らは、文献 19 件のメタアナリシスを行い、GPi-DBS を実施した小児ジストニア 76 症例 (一次性 52 例、二次性 24 例) について検討した<sup>3)</sup>。術後平均 2.8 年で、BFMDRS-M スコアは平均 43.8% 改善し、BFMDRS-D スコアは平均 43.7% 改善した。臨床的に有意に改

善(BFMDRS-M スコアが 50% 以上改善)した症例は、一次性ジストニアでは 56% に対し、二次性ジストニアでは 21% であった。

国内のジストニア診療ガイドラインでは<sup>4)</sup>、両側 GPi-DBS は成人の二次性ジストニアに対して効果が認められることがあるので、薬剤抵抗性の全身性ジストニアで、除外項目がなければ推奨されるとされている (GRADE 1B 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「中」)。

#### 文献

- 1) Elkaim LM, Alotaibi NM, Sigal A, et al ; North American Pediatric DBS Collaboration. Deep brain stimulation for pediatric dystonia : a meta-analysis with individual participant data. *Dev Med Child Neurol* 2019 ; **61** : 49–56.
- 2) Badhiwala JH, Karmur B, Elkaim LM, et al. Clinical phenotypes associated with outcomes following deep brain stimulation for childhood dystonia. *J Neurosurg Pediatr* 2019 ; **12** : 1–9.
- 3) Hale AT, Monsour MA, Rolston JD, Naftel RP, Englot DJ. Deep brain stimulation in pediatric dystonia : a systematic review. *Neurosurg Rev* 2020 ; **43** : 873–80.
- 4) 日本神経学会, 監修,「ジストニア診療ガイドライン」作成委員会, 編. ジストニア診療ガイドライン 2018. 東京 : 南江堂, 2018.

## 遺伝性（一次性）ジストニアの治療において、 定位脳手術は推奨されるか？

### 推奨

1. 疾患特異的な治療がない小児の遺伝性（一次性）ジストニアに対して、両側淡蒼球内節脳深部刺激療法 (GPi-DBS) は有効である。特に DYT-TORIA など、神経変性や構造異常を伴わない病型では効果が高く、十分な科学的根拠は乏しいものの、第一選択として早期開始が推奨される。

GRADE 1C 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「弱」

### 解説

成人のジストニア診療ガイドラインでは<sup>1)</sup>、一次性全身性ジストニアでは両側淡蒼球内節脳深部刺激療法 (globus pallidus internus deep brain stimulation : GPi-DBS) が有効であり、強く推奨しており (GRADE 1A 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「強」)、小児においてもエビデンスの確実性は低下するが同様に強く推奨される。

小児の遺伝性（一次性）ジストニアに対する定位脳手術に対するランダム化比較試験は存在せず、少数のメタアナリシスと複数の観察研究が存在するのみである<sup>2-4)</sup>。観察研究とメタアナリシスのいずれも、GPi-DBS が小児遺伝性（一次性）ジストニアのジストニアスケール (Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scale : BFMDRS) を 50% 以上改善させており、有効であると報告されている。

小児一次性ジストニアのメタアナリシスでは、GPi-DBS 術後 1 年以降に BFMDRS-M スコアは 59.0～76.5%、BFMDRS-D スコアは 49.5～70.0% の改善が報告されている。56% の症例で臨床的に有意に改善 (BFMDRS-M スコアが 50% 以上改善) したとされている。

Elkaim らは、文献 72 件より小児ジストニア患者 321 例のメタアナリシスを行った<sup>2)</sup>。遺伝性ジストニア 161 例〔神経変性や構造異常を伴わない 111 例 (DYT-TORIA, DYT-THAPI)、神経変性や構造異常を伴う 50 例 (PKAN, GA1, Lesch-Nyhan など)〕、二次性ジストニア 76 例、特発性ジストニア 72 例、不明 12 例。神経変性や構造異常を伴わない遺伝性ジストニアでは GPi-DBS 術後 13.5 か月 (中央値) で BFMDRS-M スコアは 76.5% 改善し、BFMDRS-D スコアは 70.0% 改善している。一方、神経変性や構造異常を伴う遺伝性ジストニアでは術後 12 か月で BFMDRS-M スコアは 26.8% の改善、BFMDRS-D スコアは変化なしであった。

Badhiwala らは, Elkaim らのメタアナリシスで集積された GPi-DBS を実施した小児ジストニア 301 例(一次性 167 例, 二次性 125 例, ミオクロヌス - ジストニア 9 例)について統計学的解析を行った<sup>2,3)</sup>. 一次性ジストニアでは術後 18 か月時点で BFMDRS-M/D スコアが 59.0%/49.5% 改善した.

Hale らは, 文献 19 件のメタアナリシスを行い, GPi-DBS を実施した小児ジストニア 76 症例〔一次性 52 例(DYT-TORIA 29 例, その他 23 例), 二次性 24 例〕について検討した<sup>4)</sup>. 術後平均 2.8 年で, BFMDRS-M スコアは平均 43.8% 改善し, BFMDRS-D スコアは平均 43.7% 改善した. 臨床的に有意に改善(BFMDRS-M スコアが 50% 以上改善)した症例は, 一次性ジストニアでは 56% に対し, 二次性ジストニアでは 21% であった.

成人の一次性ジストニアのメタアナリシスによると<sup>5)</sup>, 一次性ジストニアのなかで DYT-TORIA の報告が最も多く有効性も高い(術後平均 12 か月で BFMDRS-M スコアは 68% 改善した)が, DYT/PARK-TAFI, DYT-SGCE, GNAO1, ACTB に対しても同様に有効である. 一方, DYT-TORIA と比較すると, DYT-THAPI (38%), DYT/NBIA-PANK2 (27%), CHOR/DYT-ADCY5 では改善は乏しい. 小児例でも GPi-DBS の有効性を予測するために, 術前の遺伝子解析は有望な可能性がある.

## 文献

- 1) 日本神経学会, 監修, 「ジストニア診療ガイドライン」作成委員会, 編. ジストニア診療ガイドライン 2018. 東京: 南江堂, 2018.
- 2) Elkaim LM, Alotaibi NM, Sigal A, et al; North American Pediatric DBS Collaboration. Deep brain stimulation for pediatric dystonia: a meta-analysis with individual participant data. *Dev Med Child Neurol* 2019; **61**: 49–56.
- 3) Badhiwala JH, Karmur B, Elkaim LM, et al. Clinical phenotypes associated with outcomes following deep brain stimulation for childhood dystonia. *J Neurosurg Pediatr* 2019; **12**: 1–9.
- 4) Hale AT, Monsour MA, Rolston JD, Naftel RP, Englot DJ. Deep brain stimulation in pediatric dystonia: a systematic review. *Neurosurg Rev* 2020; **43**: 873–80.
- 5) Artusi CA, Dwivedi A, Romagnolo A, et al. Differential response to pallidal deep brain stimulation among monogenic dystonias: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 426–33.

## 小児ジストニアに対する定位脳手術は何歳から治療できるか？

### 要約

1. 小児ジストニアに対する定位脳手術の適応年齢に関する明確な合意はない。臨床研究では、平均手術年齢は10歳以降、最年少手術年齢は8歳以降のことが多い。

GRADE D エビデンスの確実性「とても弱い」

### 解説

小児ジストニアに対する定位脳手術の時期と予後に関する十分なエビデンスはない。国内の臨床研究は1施設からのみ報告があり、平均手術年齢12歳、最低手術年齢9歳である<sup>1)</sup>。一次性ジストニアにおいては、複数の研究で手術時の年齢が早いほど<sup>2, 3)</sup>、罹病期間が短いほど予後がよいと報告されているが<sup>4, 5)</sup>、一方で若年者では成長に伴い電極の位置がずれる可能性があり<sup>6)</sup>、感染症の合併率も高くなる可能性があることに注意が必要である<sup>7-9)</sup>。

### 文献

- 1) 熊田聡子, 横地房子, 眞下秀明, ら. 小児期発症遺伝性ジストニアに対する淡蒼球刺激術の効果. 機能脳神経外 2019 ; **58** : 79-84.
- 2) Coubes P, Cif L, El Fertit H, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia : long-term results. *J Neurosurg* 2004 ; **101** : 189-94.
- 3) Vallderiola F, Regidor I, Mínguez-Castellanos A, et al ; Grupo Español para el Estudio de la Estimulación PALidal en la DÍstonía. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia : results of the Spanish multicentric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; **81** : 65-9.
- 4) Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia : the role of disease duration. *Brain* 2008 ; **131** (Pt 7) : 1895-902.
- 5) Isaias IU, Volkmann J, Kupsch A, et al. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia : the role of age and disease duration. *J Neurol* 2011 ; **258** : 1469-76.
- 6) Lumsden DE, Ashmore J, Charles-Edwards G, Selway R, Lin JP, Ashkan K. Observation and modeling of deep brain stimulation electrode depth in the pallidal target of the developing brain. *World Neurosurg* 2015 ; **83** : 438-46.
- 7) Cif L, Vasques X, Gonzalez V, et al. Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation : an open-label study. *Mov Disord* 2010 ; **25** : 289-99.
- 8) Air EL, Ostrem JL, Sanger TD, Starr PA. Deep brain stimulation in children : experience and technical pearls. *J Neurosurg Pediatr* 2011 ; **8** : 566-74.
- 9) Hudson VE, Elniel A, Ughratdar I, Zebian B, Selway R, Lin JP. A comparative historical and demographic study of the neuromodulation management techniques of deep brain stimulation for dystonia and cochlear implantation for sensorineural deafness in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2017 ; **21** : 122-35.