

パーキンソン病に対する脳深部刺激 (DBS : deep brain stimulation) 前後の排尿状態の変化について

清水 信貴¹, 松本 成史¹, 森 康範¹, 吉岡 伸浩¹
植村 天受¹, 中野 直樹², 種子田 護²

¹近畿大学医学部泌尿器科, ²近畿大学医学部脳神経外科

EFFECTS OF DEEP BRAIN STIMULATION ON URODYNAMIC FINDINGS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Nobutaka SHIMIZU¹, Seiji MATSUMOTO¹, Yasunori MORI¹, Nobuhiro YOSHIOKA¹,
Hirotsugu UEMURA¹, Naoki NAKANO² and Mamoru TANEDA²

¹The Department of Urology, Kinki University School of Medicine

²The Department of Neurosurgery, Kinki University School of Medicine

Electric stimulation therapy is one of the surgical treatments for Parkinson's disease whereby a chronic stimulating electrode is placed on the subthalamic nucleus (STN). Because medical treatments centered around L-dopa have limitations in severe Parkinson's disease, electric stimulation therapy is regarded as an appropriate treatment modality. Most Parkinson's disease patients experience lower urinary tract disorders such as urgency, daytime frequency or nocturia, due to detrusor overactivity. We conducted an International Prostate Symptom Score (IPSS) analysis and a pressure flow study (PFS) on 6 patients before and after a chronic stimulating electrode was placed on the STN and evaluated how the subjective symptoms and bladder functions changed. As a result, the IPSS total value, involuntary detrusor contraction threshold volume and maximum bladder capacity were all found to significantly improve ($P < 0.05$). The average IPSS decreased from 11.2 to 7.0. The average involuntary detrusor contraction threshold volume increased from 90.7 ml to 172.7 ml. The average maximal bladder capacity increased from 104.0 ml to 177.2 ml. These findings suggest that the STN positively contributes to an improvement in urinary function.

(Hinyokika Kiyo 53 : 609-612, 2007)

Key words : Deep brain stimulation, Parkinson's disease, Urodynamic study

緒 言

パーキンソン病に対しては L-Dopa 剤が治療法の中心的存在であるが、近年 L-Dopa 剤の長期使用による不随意運動や On-Off 現象が出現し新たな運動障害が出現しており、これら副作用や運動機能障害に対する治療法の1つとして、脳深部刺激装置留置術が存在する¹⁾。一方、パーキンソン病患者の30~70%に下部尿路機能障害があり特に排尿筋過活動による尿意切迫感、昼間頻尿、夜間頻尿などの蓄尿症状が認められる²⁾。われわれは STN に対する脳深部刺激 (deep brain stimulation : DBS) 前後で排尿状態がどのように変化するかを検討し、STN と排尿の関係について考察した。

対象・方法

近畿大学医学部脳神経外科にて STN に対して DBS の埋め込みを行ったパーキンソン病患者6例 (男性4例, 女性2例), 年齢44~70歳 (平均65.8歳), Uni-

fied Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS : パーキンソン病を総合的に評価する基準で、全体で42の項目を基本的に5段階に分けて点数で評価) が9~82 (平均46.5) を対象とした。方法は局所麻酔下に定位脳装置 (Leksell G frame, Elekta Inc) を装着し、冠状縫合より約2cm前方、正中より左右に2.5cmの部位に約14mm径の穿頭を行い、慢性刺激電極を STN に留置した (Fig. 1)^{3,4)}。刺激強度は0.5~2.6V, 刺激幅は60~120 μ sec, 刺激間隔は130~185Hzであった。術前後の L-Dopa は同量で、抗コリン剤の併用のない症例、他の基礎疾患で排出障害の無い症例を対象とした。

これらの患者に対して、本研究内容の同意を得て、術前後 (術前1~2週間, 術後1~2週間) で IPSS を記入して頂き、PFSを行った。PFSは全例座位で施行し、膀胱内圧測定には注入用ルート (6Fr アトムチューブ) と圧測定用ルート (4Fr アトムチューブ) を使用、直腸内圧はバルーンカテーテルを留置し、排尿筋圧は膀胱内圧から直腸内圧を差し引いた圧として

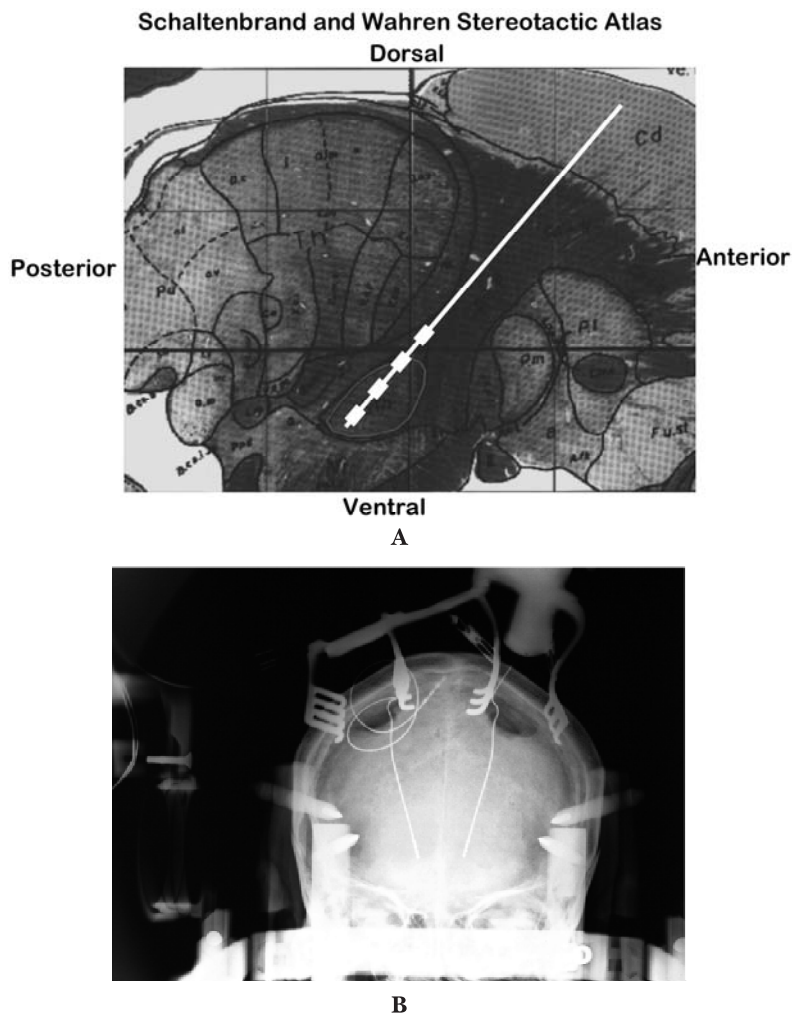


Fig. 1. The figure shows that the subthalamic nucleus is traced by a curve on the section of the Schaltenbrand and Wahren atlas³⁾. Location stimulated by the electrode.

記録した。不随性排尿筋収縮閾値容量とは、蓄尿時の不随意収縮出現時の膀胱容量とし、最大膀胱容量とは最大尿意時の膀胱容量とした。

統計は t 検定を用いて 2 群間比較を行い、p 値は 0.05 未満を有意差ありとした。

結 果

UPDRS は平均 46.5 から 25.67 ($p < 0.05$) へ低下し改善を認めた。IPSS total では平均 11.2 から 7 へと有意に改善を認めた ($p < 0.05$)。IPSS の各項目では、特に蓄尿症状である昼間頻尿は平均 1.67 から 1.4、尿意切迫感は平均 1.8 から 0.8、夜間頻尿は平均 2.8 から 2.6 へ有意ではないが低下していた。QOL score は平均 3.7 から 3.4 に低下した。PFS では不随性排尿筋収縮閾値容量が平均 90.7 ml から 172.7 ml ($p < 0.05$)、最大膀胱容量が平均 104 ml から 177.2 ml ($p < 0.05$) と有意に増大した (Fig. 2)。最大尿流量 (Q_{max}) は平均 8.8 ml/s から 9.4 ml/s と改善し、残尿量は平均 45.2 ml から 31.2 ml へ減少した (Fig. 3)。最大尿流

時排尿筋圧 ($P_{det. Q_{max}}$) は平均 60.5 cmH_2O から平均 51.3 cmH_2O と低下した。

考 察

パーキンソン病患者の排尿障害のメカニズムはまだ十分に明らかにされていないが、特に排尿筋過活動による尿意切迫感、昼間頻尿、夜間頻尿などの蓄尿症状が認められる²⁾。蓄尿機能には橋排尿中枢からの下行入力と腰仙髄反射が関与し、排出機能には脊髓—脳幹—脊髓反射・排尿反射が関与する⁵⁾。脊髓損傷での排尿筋過活動は脊髓—脳幹—脊髓反射の障害で仙髄を介した新たな反射弓が出現する。一方、パーキンソン病などの大脳基底核の障害では排尿反射弓が保たれていることから、大脳基底核が膀胱抑制的に働いておりその抑制がとれたために排尿反射が亢進したと考えられてきた⁶⁾。

大脳基底核の神経回路は、大きく直接路と間接路とに分かれる。パーキンソン病では黒質緻密層 (substantia nigra pars compacta, SNc) からのドーパミン

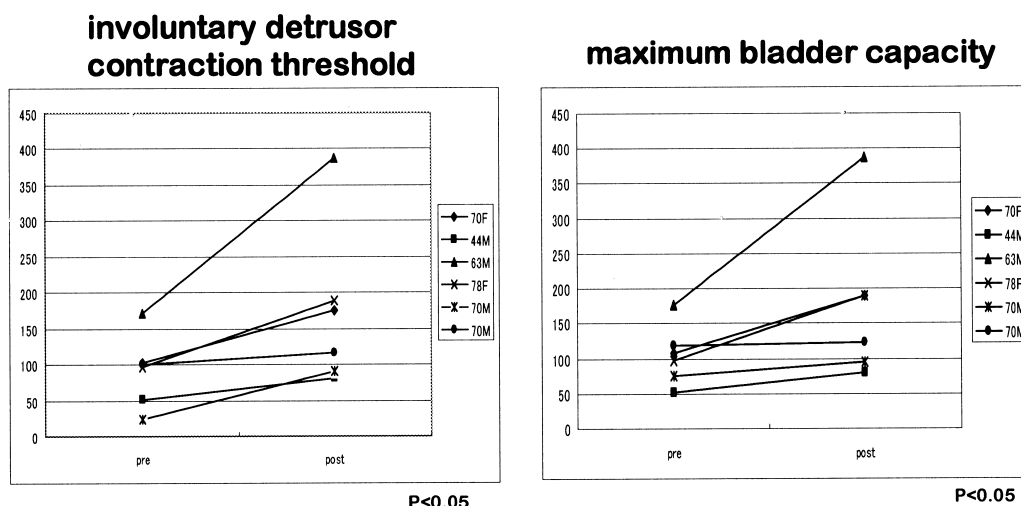


Fig. 2. Comparison of involuntary detrusor contraction threshold and maximum bladder capacity before and after the therapy.

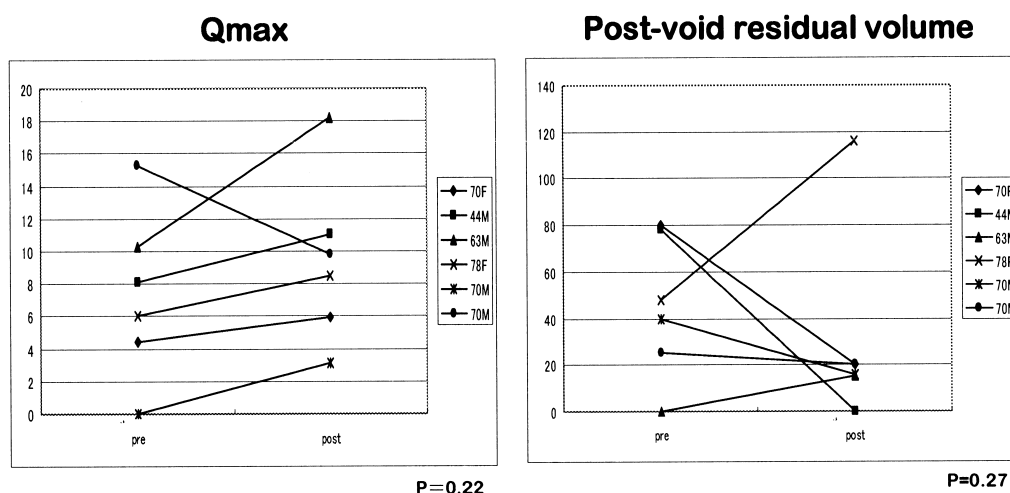


Fig. 3. Comparison of Qmax and Post-void residual volume (PVR) before and after the therapy.

入力減少により、抑制系のとれた間接路が優位になっていると考えられている。すなわち、淡蒼球外節 (globus pallidus externus, GPe) の活動が抑制され、STN の活動が高まり、全体として視床からの出力が低下した状態であるとされる。

STN に慢性刺激電極を埋め込むことによりニューロン自体の脱分極で黒質網様層 (substantia nigra pars reticulata, SNr) の活動を抑制する一方 SNc の活動を亢進させ総じて直接路を高め、パーキンソン病による変化を元に戻す方向に働くと考えられている⁵⁾。その結果、橋排尿中枢に対する活動も元に戻り排尿状態が改善すると考えられた。

PFS の結果から不随性排尿筋収縮閾値容量と最大膀胱容量が有意に改善を認めた。Finazzi-Agro らは 5 例の STN に DBS を行ったパーキンソン病患者に PFS を施行し、初期尿意と膀胱容量が有意に改善したと報告しており⁷⁾、また杉本らは同様に 9 例の患者に施行し初期尿意と膀胱容量が有意に改善したと報告している⁸⁾。今回のわれわれの結果もこれらの既報を

支持する結果となった。今回われわれは IPSS を同時に記入して頂いており、DBS 後に自覚症状の改善も認めた。DBS の排尿機能に対する効果より大脳基底核が排尿機能、特に蓄尿機能に何らかの関わりをもっており、DBS により蓄尿機能を改善することが示唆された。ただ症例数が少ないため、今後症例数を増やして DBS による排尿機能への効果、およびパーキンソン病における大脳基底核の役割、下位への神経経路について検討していく予定である。

参 考 文 献

- 1) Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al.: Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* **345**: 91-95, 1995
- 2) 横山 修: 過活動膀胱における排尿障害の診療ガイドライン. 第 1 版, pp 6-7, ブラックウェルパブリッシング, 東京, 2005
- 3) 中野直樹, 種子田 護: 視床下核とその周辺構造物の 3D 画像の作成と活用. *Neurol Surg* **33**:

- 683-692, 2005
- 4) Nakano N, Uchiyama T, Okuda T, et al.: Successful long-term deep brain stimulation for hemichorea-hemiballism in a patient with diabetes. case report. *J Neurosurg* **102**: 1137-1141, 2005
 - 5) Yoshimura N and de Groat WC: Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol* **4**: 111-125, 1997
 - 6) 榑原隆次, 内山智之, 芳山充晴, ほか: 大脳基底核と排尿機能. *自律神経* **39**: 75-79, 2002
 - 7) Finazzi-Agro E, Peppe A, D'Amico A, et al.: Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in patients with Parkinson's disease. *J Urol* **169**: 1388-1391, 2003
 - 8) 杉本周路, 佐藤克彦, 五十嵐 匠, ほか: パーキンソン病の排尿障害に対する脳深部刺激法の効果. *日排尿機能会誌* **15**: 169-171, 2004

(Received on December 28, 2006)

(Accepted on March 13, 2007)