

脳内ネットワークに着目したパーキンソン病と運動障害疾患の病態解明と QOL 向上

名古屋大学医学部附属病院脳神経内科 助教 坪井崇

筆者は 2011 年にパーキンソン病 (PD) の研究を開始して以来、現在まで一貫して脳内ネットワークに着目した PD およびその他の運動障害疾患の病態解明と quality of life (QOL) の向上を目標とした研究を行ってきた。

2011 年～2018 年の期間は、名古屋大学において祖父江元教授 (現所属：愛知医科大学)、渡辺宏久教授 (現所属：藤田医科大学)、勝野雅央教授の指導の下、これまで病態が不明であり、治療指針が十分に確立されていなかった PD 患者に対する脳深部刺激術 (DBS) 術における刺激誘発性合併症としての発話障害について、脳神経外科および耳鼻咽喉科と共同で一連の研究を行った。端緒として、76 例の視床下核 DBS 後の PD 患者の詳細な発話機能の評価を行い、クラスター解析を用いて、発話障害の 5 つの表現型 (運動低下性構音障害, 吃音, 氣息性嗶声, 努力性嗶声, 痙性構音障害) の存在を明らかにした[1]。従来想定されていた「錐体路への刺激波及による麻痺性構音障害」という病態概念に加えて、喉頭筋群の機能異常や発話リズムの障害など、複数の要素が PD 固有の運動低下性構音障害に重複し得ることを示した (図 1)。さらにその仮説の裏付けとして、DBS 後の PD 患者に特徴的な発声障害に関連する喉頭内視鏡所見[2], 発話リズムの障害[3], 音響学的特性[4-6]を報告した。また DBS を施行した PD 患者群を対象とした縦断観察研究を行い、DBS 後の発話障害に対する病態に基づいた治療ストラテジーを提案した[7]。



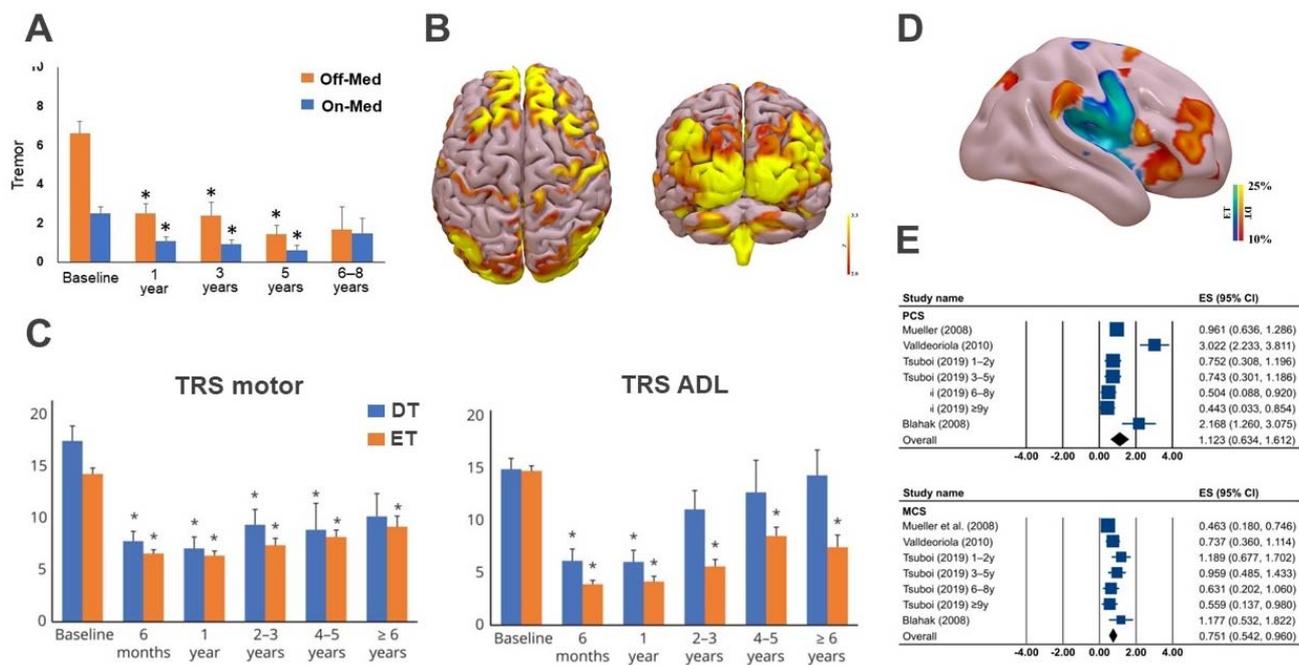
2018 年～2020 年の 2 年間は、米国フロリダ大学・運動異常症センターに在籍し、Michael Okun 教授のもとで PD を始めとする運動異常症の臨床・研究に関して研鑽を積んだ。同センターが有する膨大な臨床データを用いて、淡蒼球 DBS を施行した PD 患者における運動病型 (振戦優位型・固縮無動優位型・歩行障害優位型) に応じた DBS 治療反応性の相違[8], 6 年以上に渡る長期的な DBS 治療効果[9] (図 2A), DBS が歩行機能[10]や発話機能[11]

に与える影響を報告した。

また、メイヨークリニック放射線科の Middlebrooks 教授らとの一連の共同研究において、PD 患者およびジストニア患者に対する DBS の運動症状改善や不随意運動の誘発と関連する機能的・解剖学的結合についてそれぞれ報告した (図 2B) [12,13]. ET およびジストニア性振戦に対する視床 DBS の臨床効果の詳細な解析 (図 2C) [14]と既報告のシステムティックレビュー[15]を基に、DBS の臨床効果に相関する脳ネットワークの差異を画像解析し、これらの疾患の振戦に関連する脳内ネットワーク基盤の共通点および相違点を示した (図 2D) [16]. これらの研究を通して、DBS の臨床効果や運動異常症の病態を脳内ネットワークの視点から解析する手法を確立した。

さらに、DBS が QOL に与える効果について、既報告が PD よりも乏しいジストニアに着目した。端緒として、フロリダ大学のデータベースを用い、ジストニアに対する淡蒼球 DBS 後の長期的な QOL 改善効果を報告した[17]. 次に、ジストニアに対する DBS の QOL 改善効果に関するシステムティックレビュー[18]およびメタアナリシス (図 2E) [19]を行い、DBS は運動面の QOL を大きく改善するものの、精神面の QOL 改善は相対的に劣ることを示した。さらに、大規模な報告の乏しい痙性斜頸に対する DBS について、既報告の pooled meta-analysis を行い、DBS は運動症状や ADL を長期的に改善すること、痛みの改善はジストニア症状の改善が得られていない例でも得られる場合があることを示した[20]. 長期に渡って運動異常症に苦しんでいる患者では、運動症状の改善が直ちに精神面の QOL 向上や社会参加に繋がる訳ではない。術前後に渡る多職種による精神的・社会的側面も含めた包括的な評価やサポートが必要であることに改めて気付かされた。

以上のように、筆者は脳内ネットワークに着目した PD と運動障害疾患の病態解明と QOL 向上を目指して研究を重ねてきた。振戦、ジスキネジアおよびジストニア等、PD 患者の QOL を大きく損なう諸症状の病態基盤は未だ不明な点が多い。筆者がこれまでに取り組んできた疾患横断的な脳内ネットワークの研究は、これらの病態解明に有用であると確信している。また、薬物治療抵抗性の運動異常症に苦しむ患者にとって DBS 等の外科的治療は大きな福音となる可能性がある一方で、発話障害などの術後合併症によって患者に不利益が生じる可能性もあるため、治療指針の決定はしばしば困難となる。この困難打開のためにも、DBS 術後合併症に関しては更なる病態解明と予防・治療ストラテジーの構築が必要である。さらに、QOL の観点から、患者が長期の罹病経験を通じて抱える社会的・精神的問題に対する介入・援助も重要と考えられる。今後はこれまでの臨床・研究活動の経験と人的ネットワークを活用し、学内さらには他施設とも連携して本領域における更なる学術研究の進歩に貢献するとともに、運動機能の改善のみに留まらない患者の QOL 向上を目指した包括的な診療体制の実現に医療チームの一員として貢献したいと考えている。



- [1] **Tsuboi T**, Watanabe H, Tanaka Y et al., Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 86 (2015) 856–64.
- [2] **Tsuboi T**, Watanabe H, Tanaka Y et al., Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation and its correlation with voice disorder., *J Neural Transm*. 122 (2015) 1663–72.
- [3] **Tsuboi T**, Watanabe H, Tanaka Y et al., Clinical correlates of repetitive speech disorders in Parkinson's disease., *J Neurol Sci*. 401 (2019) 67–71.
- [4] Tanaka Y, **Tsuboi T**, Watanabe H et al., Longitudinal Speech Change After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Patients: A 2-Year Prospective Study., *J Parkinsons Dis*. 10 (2020) 131–140.
- [5] Tanaka Y, **Tsuboi T**, Watanabe H et al., Articulation Features of Parkinson's Disease Patients with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation., *J Parkinsons Dis*. 6 (2016) 811–819.
- [6] Tanaka Y, **Tsuboi T**, Watanabe H et al., Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation., *J Neurol*. 262 (2015) 1173–81.
- [7] **Tsuboi T**, Watanabe H, Tanaka Y et al., Early detection of speech and voice disorders in Parkinson's disease patients treated with subthalamic nucleus deep brain stimulation: a 1-year follow-up study., *J Neural Transm*. 124 (2017) 1547–1556.
- [8] **Tsuboi T**, Lemos Melo Lobo Jofili Lopes, Patel B, et al., Parkinson's disease motor subtypes and bilateral GPi deep brain stimulation: One-year outcomes, *Parkinsonism Relat Disord*. 75 (2020) 7–13.
- [9] **Tsuboi T**, Lemos Melo Lobo Jofili Lopes J, Moore K et al., Long-term clinical outcomes of bilateral GPi deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: 5 years and beyond., *J Neurosurg*. (2020). epub ahead of print.

- [10] Mei S, Eisinger RS, Hu W, **Tsuboi T** et al., Three-Year Gait and Axial Outcomes of Bilateral STN and GPi Parkinson's Disease Deep Brain Stimulation., *Front Hum Neurosci.* 14 (2020) 1.
- [11] Chiu SY, **Tsuboi T**, Hegland KW et al., Dysarthria and Speech Intelligibility Following Parkinson's Disease Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation., *J Parkinsons Dis.* (2020) 1493–1502.
- [12] **Tsuboi T**, Charbel M, Peterside DT et al., Pallidal Connectivity Profiling of Stimulation-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease., *Mov Disord.* 36 (2021) 380–388.
- [13] Okromelidze L, **Tsuboi T**, Eisinger RS et al., Functional and Structural Connectivity Patterns Associated with Clinical Outcomes in Deep Brain Stimulation of the Globus Pallidus Internus for Generalized Dystonia., *AJNR Am J Neuroradiol.* 41 (2020) 508–514.
- [14] **Tsuboi T**, Jabarkheel Z, Zeilman PR et al., Longitudinal follow-up with VIM thalamic deep brain stimulation for dystonic or essential tremor., *Neurology.* 94 (2020) e1073–e1084.
- [15] **Tsuboi T**, Au KKK, Deeb W et al., Motor outcomes and adverse effects of deep brain stimulation for dystonic tremor: A systematic review., *Parkinsonism Relat Disord.* 76 (2020) 32–41.
- [16] **Tsuboi T**, Wong JK, Eisinger RS et al., Comparative connectivity correlates of dystonic and essential tremor deep brain stimulation., *Brain.* (2021) Epub ahead of print.
- [17] **Tsuboi T**, Jabarkheel Z, Foote KD et al., Importance of the initial response to GPi deep brain stimulation in dystonia: A nine year quality of life study., *Parkinsonism Relat Disord.* 64 (2019) 249–255.
- [18] **Tsuboi T**, Wong JK, Okun MS et al., Quality of life outcomes after deep brain stimulation in dystonia: A systematic review., *Parkinsonism Relat Disord.* 70 (2020) 82–93.
- [19] **Tsuboi T**, Cauraugh JH, Wong JK et al., Quality of life outcomes after globus pallidus internus deep brain stimulation in idiopathic or inherited isolated dystonia: a meta-analysis., *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 91 (2020) 938–944.
- [20] **Tsuboi T**, Wong JK, Almeida L et al., A pooled meta-analysis of GPi and STN deep brain stimulation outcomes for cervical dystonia., *J Neurol.* 267 (2020) 1278–1290.