

Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial

Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerck J, Huang GD; CSP 468 Study Group

JAMA 301 : 63-73, 2009

進行期のパーキンソン病 (PD) に対する脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS) は有効な治療法として広く行われているが、これまでに行われた研究の多くは高齢者を除いた研究である。本研究では高齢者を含めた進行期 PD 患者を対象とし、両側 DBS を行う群 (DBS 群) と最良の薬物治療を行う群 (薬物療法群) にランダムに振り分け、6 カ月後に両群間で運動症状、ADL の改善度などを比較した。エントリーされた症例のうち、255 例が DBS 群 121 名 (STN60 名, GPi61 名) と薬物療法群 134 名にランダムに振り分けられた。25% の症例が 70 歳以上であった。Dyskinesia がみられない on の状態の時間が DBS 群では 4.6 h/day 増加したのに対し、薬物療法群では 0 h/day であった (95% CI, 3.7 ~ 5.4 h/day, $p < 0.001$)。UPDRS part 3, 運動スコアが臨床的に意義があると考えられる 5 p 以上の改善がみられた症例の割合は DBS 群 71% に対し、薬物療

法群 32% であり、有意に DBS 群で多かった ($p < 0.001$)。DBS 群では薬物療法群に比較して QOL の summary measure および PD 疾患特異的尺度 (PDQ-39) の 8 項目のうち 7 項目で、有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。神経認知機能検査では DBS 群では薬物療法群に比較して information processing に関わる領域のいくつかで軽度低下がみられた。1 つ以上の有害事象は DBS 群の 49 例でみられ、薬物療法群では 15 例であった ($p < 0.001$)。有害事象のうち「転倒」した症例数は DBS 群では薬物療法群に比して有意に多かった (3 カ月以内: $p = 0.02$, 3 ~ 6 カ月: $p = 0.03$)。DBS 群では 39 の有害事象が手術に起因するもので、このうち 1 例は脳内出血による死亡例であった。

【コメント】DBS と薬物療法とのランダム化比較試験であり、研究デザインとしてはクラス I レベルのエビデンスレベルの高い論文であり、注目される論文である。70 歳以上の高齢者を含めている点も興味深い。DBS が PD の運動症状を改善させる (off を短縮し、dyskinesia を改善する) という点は異論のないところと思われる。薬物療法に比べて DBS 術後に転倒のリスクが有意に高いことを示しているが、DBS 術後の転倒はしばしば経験されることであり、これを指摘している点は重要である。観察期間が 6 カ月と短期であることや、STN を標的とした症例と GPi を標的とした症例を区別せずに評価していることなどは、課題が残る。今後こうした点を明らかにしていく必要があると考ええる。

(小林一太 日本大学附属病院ニューロモデレーションセンター, 同 医学部脳神経外科学系神経外科学分野, 同先端医学系応用システム神経科学分野)

IDH1 and IDH2 mutations in gliomas

Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinić-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD

N Engl J Med 360 : 765-773, 2009

最近の網羅的な遺伝子解析の結果から、神経膠芽腫における isocitrate dehydrogenase (IDH) 1 遺伝子の変異が明らかになった。IDH1 遺伝子の変異は悪性度の低い神経膠腫から悪性転化した 2 次性神経膠芽腫において高頻度に認められた。本論文では、445 例の中枢神経系腫瘍と 494 例の中枢神経系以外の腫瘍において IDH1 遺伝子と IDH2 遺伝子の塩基配列の解析を行っている。その結果、WHO グレード II と III の神経膠腫、乏突起膠腫、2 次性神経膠芽腫において 70% 以上に IDH1 遺伝子の変異を認めており、この変異はコドン 132 の 1 カ所のみで認められた。そして、IDH1 遺伝子に変異を認めないこれらの脳腫瘍においては、IDH1 遺伝子と密接な関連のある IDH2 遺伝子に同様の変異をしばしば認めていた。また、本論文では神経膠腫

培養細胞を用いて、IDH1 遺伝子と IDH2 遺伝子の変異による蛋白合成と酵素活性への影響について調べている。これらの遺伝子に変異を認めていても蛋白は合成されているが、それぞれがコードしている蛋白の酵素活性が低下していた。IDH1 遺伝子および IDH2 遺伝子の変異と臨床データの解析では、神経膠芽腫においては IDH 遺伝子のいずれかに変異を認める群では、生存期間中央値が 31 カ月で、変異を認めない群の 15 カ月より有意に延長していた。また、退形成性神経膠腫においても IDH 遺伝子いずれかに変異を認める群の生存期間中央値が 65 カ月で、変異を認めない群の 20 カ月より有意に延長していた。IDH1 遺伝子、IDH2 遺伝子いずれかに変異がある神経膠腫は、変異を認めない神経膠腫とは生物学的かつ臨床的に明らかに異なったグループを形成している。

【コメント】IDH 遺伝子は、細胞エネルギー産生に関与していると考えられ、脳腫瘍に関連する遺伝子であるとは今まで考えられていなかった。しかし、本論文により IDH 遺伝子の変異が神経膠腫をサブグループに分類し、予後を推定し得ることを示し、将来的には分子標的薬のターゲットになり得る可能性を示唆した。本論文は 2009 年の神経膠腫に関する研究で最も注目を集めた論文の 1 つである。

(荻野暁義 日本大学脳神経外科)