



図7 本態性振戦の治療パラダイム

## 2) 有効性について

本臨床試験は、前向き多施設共同 Sham 対照ランダム化評価者二重盲検試験であるため、治療する担当医師の盲検性は保たれていないが、患者及び治療前後の評価者の盲検性は保たれているとするデザインの臨床試験である。評価者はコアラボでのビデオ判定となるため、盲検性が担保されていると判断されるが、被験者の盲検性が十分に担保されているかについて、総合機構は申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

本臨床試験における Sham 群には、超音波出力を常にゼロに設定する以外は、試験群と Sham 群との治療手順は同じ、つまり、治療当日の剃髪、定位脳固定フレーム及びメンブレムを介してトランスデューサの装着、冷却水の充填・循環、MR 画像撮像がすべて同じ手順で適用される。試験群では超音波照射に伴い発熱するという差異があるが、試験群・Sham 群に関わらず全ての被験者において、メンブレム内の冷却循環水により頭皮温度は一定温度 (■~■℃) に保たれるため、照射による発熱を感じたという有害事象は報告されていない。また、照射に伴う特有の稼働音はなく、稼働音により被験者が気付くこともない。したがって、被験者の盲検性は保たれていると考える。

総合機構は、申請者の説明のとおり、被験者の盲検性は担保できているものと考え、本臨床試験では Sham 群との有意差が検証されており、Sham 群と比較した本品群の治療効果は認められると考える。一方、本臨床試験の対象患者に対して、現在実施されている治療は視床破壊術（高周波）及び Vim-DBS であり、試験群で示された治療効果が既存の治療法と比

較して大きく劣ることがないことを評価すべきと考え、申請者に見解を求めた。

これに対し、申請者は、本臨床試験結果、Vim-DBS 及び視床破壊術の成績を文献で比較した資料を提出した（表 11.）。Vim-DBS に関しては、2015 年に FDA／PMA 承認を取得した St. Jude Medical 社の DBS である Brio Neurostimulation System<sup>m</sup>（以下「St. Jude-DBS」という。）の臨床試験結果<sup>3</sup>をもとに治療前のベースラインから治療後 180 日における改善度を CRST Part A Posture の数値結果を用いて比較したところ、本臨床試験結果と同等であることが示された。また、視床破壊術（高周波）の成績については、Schuurmann らによる研究報告の中<sup>4</sup>で、68～89%の改善度と記載されていた。本臨床試験における CRST Part A Posture のベースラインからの改善率は、72.2%（3か月）、68.9%（6か月）、70.3%（12か月）であることから、本品は既存外科的治療法と同程度の振戦抑制効果が得られることが示唆された。

表11. 治療前のベースラインから治療後における振戦症状の改善度

	改善度	観察期間	評価項目
本臨床試験（試験群）	69%	治療後 180 日	CRST Part A Posture
本臨床試験（Sham 群のうち 3 か月後に本品治療を実施した群）	76%	治療後 180 日	CRST Part A Posture
DBS（St. Jude-DBS）	66%	治療後 180 日	CRST Part A Posture
視床破壊術（文献 3）	68～89%	文献調査にて、観察期間は不明	CRST による評価であるが、どの項目かの記載はなし

申請者の回答に対し、総合機構は、論文等との比較においては、患者背景等が必ずしも同等とは言えないことから、比較に限界はあるが、対象患者が薬剤難治性の本態性振戦患者であり、ガイドラインから治療対象者が類似していると考えること、評価項目が同一であること、治療効果として本品の効果が大きく劣るものではないことから、本治療法の結果は既存治療法と同程度と判断する一つの資料となり得ると考えた。

### 3) 安全性について

総合機構は、①本臨床試験で確認された有害事象について、既存の治療法と比較して、その事象及び頻度が大きくないことを確認すること、②超音波を頭蓋内に照射することによる有害事象として考えられる頭蓋内出血リスクについて分析をするよう、申請者に求めた。  
①有害事象の頻度について

申請者は、以下のとおり説明した。治療ガイドラインには、視床破壊術（高周波）の予期する有害事象に、穿頭手術合併症、視床領域治療に伴う一過性有害事象（構音障害、感覚異常、バランス障害等）があり、Vim-DBS の予期する有害事象では、上記に加え、埋植後の

<sup>m</sup> PMA#:P140009

本邦承認：Brio Dual 8 ニューロスティミュレータ (22500BZX00451000 : 2013/9/30)

機器故障、他機器との電磁波障害がある。視床破壊術（高周波）及び Vim-DBS は穿頭手術が必要であり、それに伴う頭蓋内出血合併症の発生率が 0～5%、症候性出血は 0～2%であると記載されている。また、Vim-DBS に伴うその他の合併症として、けいれん発作、意識障害、空気塞栓に留意すべきである（推奨グレード B）としており、DBS 装置にかかる合併症への注意を促している。これに対し、本臨床試験では頭蓋内出血の合併症の発現は見られなかった。

St. Jude-DBS の PMA 審査報告書による臨床試験での安全性（有害事象報告）と比較すると重篤な有害事象の件数は、St. Jude-DBS は 15 件/127 人発生に対し、本臨床試験では 1 件/74 人である。15 件の内訳には、感染症（3 件）、脳内出血（3 件）、縫合不全（2 件）、空気塞栓（1 件）、けいれん発作（1 件）など、手技・機器に関する事象が含まれている。

総合機構は、本臨床試験で確認された有害事象は、既存の治療法と比較して、特異なものではなく、頻度としても高くないことから、安全性は評価可能と考えた。

## ②超音波照射に伴う頭蓋内出血のリスクについて

総合機構は、他医療機器の臨床研究において、頭蓋内超音波照射に伴う頭蓋内出血で死亡例が報告されていること<sup>5</sup>に鑑み、本品による頭蓋内出血リスクについて考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。過去に頭蓋内超音波照射に関する臨床研究で使用された超音波装置と本品においては、作動原理が異なる。なお、本臨床試験及び海外市販後不具合報告、論文報告等において出血を生じた症例が確認されてはいない。

申請者の回答に関する機構の見解は以下のとおりである。

超音波の照射方法の異なりから、頭蓋内出血を発現させた他医療機器とは作用機序が異なるという申請者の説明について、総合機構は頭蓋内に超音波を照射するという点で原理が大きく違うものとは考えにくく、頭蓋内で超音波が反射することにより、想定外のキャビテーションが発生するリスクを完全に否定することはできないと考える。

頭蓋内超音波照射に伴う頭蓋内出血リスクについては、頭蓋内で発現するキャビテーションが関与している可能性があることが梅村らの報告<sup>6</sup>で示唆されており、本品の開発段階においても、チューリッヒ大学で実施された臨床研究<sup>7</sup>で脳出血の事例が生じたことが確認されている。臨床研究における事例の原因も頭蓋内でのキャビテーションの発生が考えられたため、申請者は、再発防止対策として、キャビテーション検出機能を開発し、キャビテーション検出により照射を停止する機能を追加している。（口項【キャビテーション検出性能】より）

本品は、頭蓋骨を通して超音波を集束させ治療する専用機器として設計検証されており、非臨床試験でもターゲット部位以外にホットスポットが検出されないことを確認している。以上より、キャビテーションの検出機能及び照射停止機能を追加されていること、設計検証データ及び臨床試験等の情報を踏まえると、総合機構は、本品の治療による頭蓋内出血リス

クは大きくないと判断する。

ただし、本臨床試験は 74 例で実施され、その他の海外使用実績も多いとは言えないことから、出血リスクについては、製造販売後にも情報を収集するとともに、使用成績評価において観察する必要があると考える。

以上より、総合機構は、本臨床試験結果において、本品に特異的に観察された有害事象はなく、既存の治療法でも観察される有害事象の頻度も高くないことから、本品を使用することによる安全性は許容できるが、合併症の予防については、超音波をターゲット部位に正確に照射し、適切な温度調整が必要であることから、使用者は、本品の特性（位置決め精度、温度管理、温度の広がりとその影響等）を熟知した上で、治療計画、位置決め、照射を実施する必要があると考える。以上より、本品使用においては、十分なトレーニングを実施した医師が使用する必要があると考える。

#### 4) 既存治療との位置付けについて

本品の治療上の位置付けについて、総合機構の見解は以下のとおりである。

本邦における本態性振戦に対する治療は、薬物治療と外科治療があり、外科治療は、主に視床破壊術（高周波）と Vim-DBS の 2 種類がある。いずれも手術を要し侵襲性があるため、薬剤ではコントロールが困難である難治性本態性振戦の患者に対して行われる治療法である。歴史的には視床破壊術が先んじて開発されてきたが、細胞破壊という不可逆的な治療原理であるという課題がある。一方、Vim-DBS は細胞を破壊せず、症状に応じて刺激の程度をコントロールできるというメリットから、現在の実臨床では Vim-DBS を選択することが好まれている。本品及び既存の外科治療に関する技術的特性については、前出の表 1 のとおりであり、本品による治療は視床破壊術の一種といえるが、視床破壊術（高周波）のように穿頭の必要がない点において優れている。また、Vim-DBS のように、体内に医療機器を埋植する必要がなく、MR 検査等、医療上の制限がないことが患者にとって大きな利点となる。

一方で、本品は位置決めの精度が重要になることから、治療前の評価時間、一照射毎に位置決めに要する時間、照射後の温度を確認に要する時間が必要であり、臨床試験において 1 人の患者の治療に要した平均時間は 214 分（最高で [ ] 分）である。患者は、治療時間中、覚醒下で同じ姿勢のまま検査ベッド上から動くことができないことによる苦痛を防ぐことはできないため、事前に患者の同意が必要となる。また、施設側としても、治療時間中、MR 装置を他患者の検査等に使用できないというデメリットが生じる。

一般的に、治療手段の選択については、可逆的治療が可能な Vim-DBS が優先されるべきものと考えられるが、外科的手術を必要としない本品による治療を希望する患者も存在することが想定される。また、例えば感染リスクや全身麻酔を伴う手術リスクの高い患者においては、本品による治療が望ましい場合も想定される。このように、本品のような低侵襲の視床破壊術が医療現場に導入されることにより、視床破壊術の治療上の位置付け、選択等が変わる可能性があるため、治療適応の選択においては、当該治療に精通した専門家の医師が

患者に対するリスクとベネフィットを勘案し、本品を適応すべきかどうかを患者毎に慎重に判断する必要があると考える。したがって、使用にあたっては、適応の判断及びトレーニング等の必要性も鑑み、適正使用の観点から、関連学会が策定した使用医師基準を順守して使用すべきと判断し、承認条件を付すことが妥当と判断した。

##### 5) 適応患者について

総合機構は、本品の適応患者に関する以下の点について、申請者の見解を求めた。

- ① 本臨床試験は、本態性振戦の患者を対象として、両側四肢振戦を有する患者であっても片側視床に対してのみ行われており、両側視床照射を適応とするとの妥当性について
- ② 本臨床試験は22歳以上の成人に対して実施されているが、添付文書上、使用年齢制限が設けられていないことから、適応患者の年齢制限について

①について、申請者は以下のように回答した。本臨床試験においても片側治療のみしか確認しておらず本品による両側視床破壊についての安全性については確認されていないことや、ガイドライン上でも積極的に両側治療が推奨されているわけでもないことから、添付文書において本品による治療は片側治療を原則とすることとしている。ただし、症例によっては、時間をあけて両側視床への治療を行うケースはあるため、禁止とはしていない。これはガイドライン上でも既存の視床破壊術と同様の扱いである。

これに対する総合機構の見解は以下のとおりである。治療ガイドラインにおいて、「薬物療法で十分な効果が得られずADL<sup>n</sup>に支障を来すような対側四肢の本態性振戦」に対しては、Vim-DBS や視床破壊術は有効でありグレード B で推奨されている。しかしながら、両側の症状を有する本態性振戦において、その症状を改善するために両側視床へ治療を行うことが必要となるが、両側同時視床破壊術及び両側同時 Vim-DBS では高率で構音障害、嚥下障害、平衡機能障害をきたすことが指摘されており、そのリスクを上回る効果があるかどうかに関する十分なデータはない」とされている。

以上より、両側患者に対しては、視床破壊術において高率での有害事象発現が指摘されていること、本品を使用した両側患者において有効性及び安全性に関するデータがないことを添付文書において情報提供し、両側への適応を慎重に判断すべきと考え、注意喚起を行うこととした。

②について、申請者は、本品は術中に覚醒下で振戦への効果を判定しながら治療を進めることから、意思疎通可能な患者にしか使用できないため、小児を対象とすることは想定しておらず、意思疎通の取ることのできない患者は禁忌としている旨を回答した。

総合機構は以下のように考える。本態性振戦は小児期に発症する患者も僅かに存在する

---

<sup>n</sup> ADL : Activities of Daily Living、日常生活動作

が、小児患者に関する外科治療については治療ガイドラインで言及されていない。通常、外科治療は侵襲性及び不可逆性の観点から選択されることは稀であり、成人以降にも薬剤でのコントロールが困難である場合において、外科治療が選択される。本臨床試験においても小児での検証はなされていない。

総合機構は、補正アルゴリズムでの収差にて頭蓋骨の形状や大きさの補正は可能であろうと考えるが、小児については、十分な臨床経験がないことから、慎重使用とすることが妥当と判断し、添付文書に注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれに応じた。

以上より、総合機構は、本品は本態性振戦患者に対し、穿頭することなく低侵襲で視床破壊術を実施できる医療機器として市場へ提供することの臨床的意義はあると考える。ただし、上述のとおり、添付文書での情報提供、注意喚起、禁忌の設定等の対応を適切に実施したうえで、医療現場に提供することが必要と判断した。

## (2) パーキンソン病の振戦に対する臨床評価報告書

本品は、本態性振戦を対象とした上述の海外ピボタル臨床試験しか実施されておらず、他に実施された臨床研究等の報告はない。しかしながら、申請者は、本品による治療は視床破壊術の一選択肢であり、既存の治療法（視床破壊術及び Vim-DBS）と同じ臨床的位置づけであることを表 1 で説明した。したがって、これらの既存治療方法に関する文献を用いることで、本態性振戦以外の振戦の治療法にも本品を外挿できるとし、申請者は、①国内における関連ガイドライン、②内外において実施された視床破壊術及び Vim-DBS に関する文献、③既存の類似医療機器の添付文書（表 12）の 3 項目で構成される臨床評価報告書を提出した。

表 12. 臨床評価報告書における臨床データの特定一覧表

区分	概要	有効性	安全性
①	臨床経験 定位・機能神経外科治療ガイドライン第 2 版 (2012 年 12 月日本定位・機能神経外科学会)	○	○
②	文献検索 PubMed にて、2011 年～2015 年の文献調査	○	○
③	臨床実態 既存の類似医療機器（脳深部刺激術）の添付文書	○	△

### 1) 臨床経験

申請者が提示した本治療ガイドラインは、本邦の経験豊富な臨床医により作成されたものであり、この中で、視床部位を標的とした視床破壊術・Vim-DBS は、本品の使用目的予定とするパーキンソン病の振戦に対する外科的治療法として数十年に及ぶ実績があるとさ

れている。本治療ガイドラインにおける関連文献のエビデンスレベル評価及び推奨グレードについて、表 13 に記す。

表13. 定位・機能神経外科治療ガイドラインが用いた文献エビデンスレベル（EL）分類と推奨グレード分類

EL	分類内容
I	システムティックレビュー／メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学的研究（コホート研究はケースコントロール研究）による
V	記述検証（症例報告、ケース・シリーズ）による
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見
推奨グレード	分類内容
A	行うよう強く勧められる、または言いきれる強い根拠がある。（少なくとも一つのレベル IまたはIIの結果）
B	行うことが勧められる、または言いきれる根拠がある。 (少なくとも一つのレベル IIIまたはIVの結果)
C	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない、あるいは言いきれる根拠はない。（少なくとも一つのレベル VまたはVIの結果）
D	科学的根拠はなく、行うことは進められない、あるいは否定する根拠がある。

本治療ガイドラインの中で、本態性振戦、パーキンソン病の振戦、多発性硬化症の振戦及び重症頭部外傷後振戦に対して、視床破壊術及びVim-DBS の有用性が記載されており、各疾患における推奨グレードを表 14 に示す。視床破壊術の振戦への適用の推奨グレードは下記のように記載されており、パーキンソン病の振戦及び本態性振戦は推奨グレード B、多発性硬化症及び重症頭部外傷後振戦はグレード C であった。

表 14. 定位・機能神経外科治療ガイドラインによる推奨グレード

疾病	推奨グレード：A / B / C / D	
	視床破壊術	Vim-DBS
パーキンソン病の振戦	<b>B</b>	<b>B</b>
本態性振戦	<b>B</b>	<b>B</b>
多発性硬化症の振戦	<b>C</b>	<b>C</b>
重症頭部外傷後振戦	記載なし	<b>C</b>

申請者は、パーキンソン病の振戦、多発性硬化症の振戦及び重症頭部外傷後振戦のうち、重症頭部外傷後振戦については、推奨グレードの低さ及び「ADL を激しく損なうような激しい振戦の症例に限り考慮すべき」という推奨文から、本品の適応には含めないことが望ましいと判断し、パーキンソン病の振戦及び多発性硬化症の振戦について文献での評価を検討することとし、文献を検索した。その結果、多発性硬化症の振戦については、文献数も少ないことから、本品の適応に含めないこととした。

## 2) 文献検索

評価文献として、治療ガイドラインで参照されている文献の他に、申請者はガイドライン編纂以降の文献を検索した。データベースは Pubmed を用い、2011 年から 2015 年の文献で、thalamus, ventralis intermedius (Vim) nucleus ablation, ExAblate, Gamma Knife, radiofrequency, cryoablation, deep brain stimulation をキーワードに検索し、18 件の文献が抽出された。このうち、視床領域を標的とした振戦症状の外科的治療を扱ったのは、パーキンソン病の運動障害改善として、淡蒼球（以下、「GPi」）・視床下核（以下、「STN」）・視床への治療の比較を行った 1 文献のみ（表 15）であり、他の文献については評価対象から除外した。次に、治療ガイドラインにて引用されている 9 つの文献及び文献検索で抽出された表 15 の 1 文献について概要を表 16 に記す。

表 15. 検索された公表文献（2011～2015 年）のうち、該当する文献

EL	文献名	対象疾患	治療部位/療法
IV	Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. Mov Disord 2003;18:163-70 Rehncrona S et al.	パーキンソン病	DBS GPi/STN/視床

表 16 パーキンソン病の振戦 の分析に用いた文献

文献# EL	文献情報	概要
#1 II	A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. Schuurman PR et al. N Engl J Med 2000	Vim-DBSは視床破壊術に比べて低い合併症のため機能の改善効果が高いとの仮説を検証するため、Vim-DBSと視床破壊術のランダム比較試験を実施。パーキンソン病44、本態性振戦13、多発性硬化症10の計67患者。 有効性：視床破壊術とVim-DBSは振戦の抑制治療効果は同じであるが、機能改善ではVim-DBSが優れている。

		安全性（6か月後の有害事象数）：破壊術群は16件（47%、N=34）、 刺激術は6件（18%、N=33）。
#2 II	Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression.  Mov Disord 2008; 23:1146-53  Schuurman PR et al.	上記2000年報告ランダム比較試験の続報で、67の内の48患者の5年間の観察報告である。  機能改善：Vim-DBSが5年後でも視床破壊術より良好な結果であった。  振戦抑制効果：両治療群共に同じであった。パーキンソン病は振戦抑制状態が安定しており、本態性振戦は半分の患者に刺激効果がなくなった。  安全性：Vim-DBS群では6患者に機器の不具合による合併症が発生、神経病理学副作用は破壊術群が多い。
#3 IV	Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease.  Mov Disord. 2012 Dec;27(14):1718-28  Rodriguez-Oroz MC	パーキンソン病患者の治療はL-ドバの治療薬管理とVim-DBSによる外科的治療の併用が普及しており、臨床的な効果が認められている。  1967年に登場したL-ドバは無動、振戦、固縮症状の改善効果が大きく、パーキンソン病患者の可動性を回復、QOLの著しい改善と生活への張りを取り戻すことに貢献した。しかしながら、運動変動とL-ドバに誘発されるジスキネジア症状が問題となった。1990年代に、片側淡蒼球破壊術とGPi-DBS、STN-DBSがジスキネジア症状を改善することが分かったが、パーキンソン病は進行性疾患であること、外科的治療は症状改善が主目的であり、長期使用の患者の追跡調査から、体軸症状（歩行障害など）、認知機能障害の問題が徐々に出てきた。  5年間以上に渡る観察結果を扱った文献調査から、外科治療で効果のあった運動障害の長期観察結果を分析する。STN-DBSは9文献（223症例）、GPi-DBSは2文献（22症例）、Vim-DBSは5文献（78症例）、GPi片側破壊術は4文献（61症例）、視床片側破壊術が3文献（99症例）を対象とした。

#4 IV	Outcome after thalamotomy for parkinsonian essential, and other type of tremor, Neurosurgery 1995; 37:680-7 Jankovic J et al.	パーキンソン病(42名),本態性振戦(6),小脳(6),頭部外傷後振戦(6)の振戦患者60名を対象に62回の視床破壊術を実施、37患者(86%)で振戦症状がほぼなくなった (GOS:Global outcome scoreによる評価)。 パーキンソン病患者の有効性：72%で完全に振戦抑制 (GOS4) 、14%で顕著な改善 (GOS3) 。9名が1回目の破壊術の効果がなかったため、平均2か月後にもう片側の破壊術を受けた。61%に破壊術を施した同側に平均1.6年で振戦症状が生じた。5名でL-ドバ服用に伴うジスキネジアの抑制効果があった。 有害事象：36名 (58%) に術後直ちに一過性の神経的な変化を生じ、2-3日で回復した。14名(23%)に永久的な軽度の合併症が生じた。PD患者1名が肺塞栓症で術後7日目に死亡した。両側破壊術を受けた1患者は重度の両側振戦及び機能が改善したが、発声不全の合併症が生じた（患者は振戦改善に納得し、合併症を受容れた）。
#5 IV	Long-term results of ventrolateral thalamotomy for patients with Parkinson's disease. Neuro Med Chir(Tokyo) 1999; 39:350-7 Moriyama E et al.	視床破壊術を受けた53患者の長期期間観察結果の報告。UPDRS <sup>o</sup> （振戦項目のみ）とADLスケールを用いて評価した。 片側破壊術44名：平均8.8年観察中、振戦抑制が継続、ADLも改善、L-ドバ用量も減少。固縮改善も26名。動作緩慢の改善効果はなく、術後徐々に悪化し、術前の動作緩慢症状のスコアがADLに影響する因子であった。 両側破壊術：平均56か月後に2回めの破壊術を9患者が受け5名は効果があり、4名は症状が悪化し寝たきりの状態になった。 治療効果：振戦と固縮症状には治療効果ある。両側破壊術は避けるべき。 有害事象：障害が残る脳内出血1名、意識障害2名、けいれん2名、両側刺激術5名で発声障害、一過性の虚弱4名
#6 IV	CT guided unilateral thalamotomy with microelectrode mapping for the treatment of parkinson's disease. Acta Neurochir(Wien) 2001; 143:1091-30 Valalik I et al.	片側視床破壊術 (VopとVim核を標的) をCTガイド下で45患者に適用。17患者が3年間、27患者が2年間、40患者が1年間の観察対象。 有効性：術後6か月時点で37患者 (82.2%) 、後で6名にも効果が出た。2患者で3週間後に再発。UPDRSは92.5%減、固縮は66.7%で改善、19.6%でLドバ減量の効果があり、3名は止めることができた。動作緩慢は10%悪化。ADL（移動）とQOLも改善した。長期では、80%@1年後、77.8%@2年後、76.5%@3年後、であった。 有害事象：一過性20%、永久的な合併症は顔面虚弱1。6か月で回復したが脚を引きずる事象発生。11患者で顕著な浮腫がCT/MRで観察。脳

◦ UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale、パーキンソン病統一スケール。全42項目を5段階で評価し、パーキンソン病の重症度を点数で表す。

		内出血による一時的な眠り、2週間で回復した感染症が1患者であった。
#7 IV	Thalamic deep brain stimulation for tremor predominant Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2003;18:163-70 Putzke JD et al.	Vim-DBSの長期期間の効果を検証するため、パーキンソン病19患者の振戦程度とADLを3年間評価した。L-ドバの治療薬効果がない患者を対象とし、両側四肢の振戦症状が激しい患者には両側刺激を施した。有効性：振戦、ADL共に改善した。刺激と同側の振戦の改善効果はわずかであった。刺激パラメータはほとんど変化なかった。刺激のOnとOff時の静止時/姿勢時振戦の顕著な改善は観察期間中、57-98%であった。Lドバ治療薬の用量は、39%が変わらず、22%が増加した。 有害事象：53%の患者に合併症が発生したが軽度又は中程度で管理し易い。知覚障害(26%)、構音障害(21%)、ふらつき（11%）が共通的な事象。穿頭付近の感染症と炎症・痛みの副作用のため2件リードの交換を行った。刺激パラメータ調整74件の内、27%は副作用低減（感覺異常26%/構音障害21%/不安定11%/運動機能障害5%）、81%は振戦症状制御のためであった。
#8 IV	Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. J Neurosurg 2006; 104:506-12 Pahwa R et al.	Vim-DBS治療の5年長期の安全性と効果持続を評価する。片側刺激11患者、両側治療8患者。片側刺激で6名が85%効果持続、両側では90-100%の効果。 有害事象：片側刺激患者は、感覺異常45%、痛み41%。両側刺激患者は、構音障害75%、アンバランス(56%)
#9 IV	Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. Mov Disord 2003;18:163-70 Rehncrona S et al.	Vim-DBSを本態性振戦19患者、パーキンソン病20患者に適用、2年～最長6年の観察を実施。パーキンソン病はUPDRS、本態性振戦はTRSを用いて評価。 有効性：パーキンソン病患者は、ベースラインの（Q25-75）に対する中間値7が、2年後では中間値2、6-7年後では2.5と改善した。振戦スコアは1-3の改善である。但し進行性のためスコアが悪化した事例もある。本態性振戦では症状悪化は生じていない。パーキンソン病及び本態性振戦共に、6-7年の長期観察で有意な差があった( $p<0.025$ )。
#10 IV	Chronic electrical stimulation of the ventralis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. J Neurosurg 1996;84:203-14 Benabid AL et al.	パーキンソン病患者80、本態性振戦患者20、その他の疾患（多発性硬化症、ジストニア）17の計117症例Vim-DBSの8年間の観察結果。 パーキンソン病患者の振戦抑制効果は8年間持続、固縮と寡動改善効果はない。40名でL-ドバ用量が30%減った。 両側刺激：59名が両側Vim-DBS、14名過去に視床破壊術を受け反対側Vim-DBSを行った。そのうち37名（31.6%）で軽度の合併症があった。頭皮感染症のため3名が一時的に電極を取り除く処置を受けた。