

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350691

研究課題名(和文)パーキンソン病の歩行障害に対する脊髄刺激療法の刺激機序と効果的な刺激方法の探求

研究課題名(英文) Study of optimal stimulation and mechanism of spinal cord stimulation for Parkinson disease with severe frozen gait.

研究代表者

中野 直樹 (NAKANO, Naoki)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：60258027

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病は進行疾患であり、病状の進行に伴い、ドーパ製剤などの薬の効果は減弱し歩行困難は、社会面、生活面にも大きなハンデとなる。パーキンソン病の歩行問題は、小刻み歩行、すくみ足がある。視覚キューによる改善や、音刺激による改善もあるが、その病態機序はわかっていない。そこで、脊椎硬膜外刺激法(SCS)のキューを用いた歩行の改善をめざすことが本研究の目的である。近赤外線分光法(NIRS)を用いて、パーキンソン病における脳内皮質変化を検討した。SCSによる歩行改善には、脳の賦活という面と臨床症状の改善度合いから、刺激頻度は低頻度5Hzがよいであろうと報告される。

研究成果の概要(英文)：A daily living of Parkinson's disease was aggravated by a gait disturbance such as frozen gait. The frozen gait could not be well improved by Levodopa and deep brain stimulation directly. A frozen gait was considered one of symptom of start hesitation. Some author reported that start hesitation was improved by visual cue, auditory cue and electrical stimulation. In recently, spinal cord stimulation(SCS) may alleviate motor dysfunction in Parkinson's disease. The goal of this study is an investigation of mechanism of SCS in patients with Parkinson's disease. We analyze a cerebral blood oxygenation in Parkinson's disease with a spinal cord stimulation using near-infrared spectroscopy(NIRS) and/or scalp electroencephalogram. An improvement of gait disturbance result an increase of frontal brain area is measured during a stepping in NIRS. Based on their NIRS, we investigate that optimal parameter of SCS is decided such as low Hertz (<5Hz).

研究分野：脳神経外科

キーワード：パーキンソン病 脊椎硬膜外刺激 すくみ足

## 1. 研究開始当初の背景

神経難病疾患に指定されているパーキンソン病は、近年、脳深部刺激療法の有効性が実証され、手術例も増加している。これは視床、淡蒼球内節、あるいは視床下核などに、先端に4極の電極を0.5-1.5mm間隔で配置した細いリード線状の電極を定位的に挿入し、これら脳深部構造を電気刺激する。設置術後は、症状改善度に応じた最適刺激条件を選択し、リハビリテーションをおこなうことが重要である。現実には、症状を観察しつつ、電圧や刺激頻度などを試行錯誤で調整している。この刺激効果によって、パーキンソン病症状のドーパ製剤内服によっても改善しないオンオフ症状や動作緩慢、ジスキネジアなどが軽快する。しかし、刺激効果の低下ももとのすくみ足への改善効果は得がたいことで、歩行困難に対する新たな治療法が求められている。この歩行困難は、視覚キュー反応することから、杖に歩行時に光る機器や眼鏡にうめこんだ医療機器が国内外に存在する。また、メトロームのような規則正しい音でのキューも有効で、一定した音のキューにより歩行の改善も報告されている。最近、パーキンソン病の腰痛例に対して、その痛みの緩和に脊椎硬膜外刺激電極を留置し電気刺激(脊髄刺激刺激療法; SCS)することで効果が報告されている。この例では、痛みばかりでなく、歩行困難に対しても改善効果を得ることが多い。つまり、脊髄への電気刺激がパーキンソン病の歩行困難に改善効果が期待される。ただ、この脊髄刺激のどの刺激条件が歩行困難に効果あるかは不明である。また、その機序についても未解明である。本研究では、脊髄刺激中の頭皮脳波などの客観的判定と症例毎の痛みの程度を評価し、パーキンソン病の歩行困難例に対する新たな治療法を模索するため、研究に至った。

## 2. 研究の目的

パーキンソン病は進行に伴い、歩行困難が

目立ってくる。中でもすくみ足は重要な解決すべき問題である。視覚や聴覚のキューを用いることにより、このすくみ足の改善が見られる。そこで、電気刺激のキューを用いた歩行の改善をめざす。具体的には、従来から、疼痛緩和に用いられている脊髄刺激に着目し、下肢への最適な刺激条件をみだし、歩行改善を得ようとした。予備的な研究では、低頻度2-5Hzが効果的であった。この条件下でのさらなる症例の積み重ねと、未だ解明されていない脊髄刺激のメカニズムを探るべく、刺激中の脳波を測定し、歩行改善の新たな刺激方法をめざす。

## 3. 研究の方法

パーキンソン病例に対し、すくみ足の目立つ症例に対し、脊髄刺激を行い、研究の趣旨に同意のもとに、脊髄刺激を加えて脳波測定する。得られた脳波から時間的周波数解析を行い、刺激に呼応した脳波の周波数特性を抽出する。刺激条件を電圧、刺激電極部位、周波数変化と変化させた際の脳波解析もを行い、刺激条件結果(症状の変化)と対比、脳波の時間的周波数から、最適刺激条件が判明できるかを検討する。さらに、全脳型光トポグラフィにて、刺激に応じた大脳皮質の血流変化を探索する。

刺激条件には、これまでの臨床例から、低頻度5Hz、高頻度20Hzを選択した。この理由は、明確ではないが、実臨床から、被験者の刺激効果に対する実感、つまり歩行改善がよかったためである。

## 4. 研究成果

電気刺激には、脊椎硬膜外刺激法(SCS)を用いた。近赤外線分光法(NIRS)を用いて、パーキンソン病における脳内皮質変化を検討した。NIRSは、前頭部を中心に測定部位を設定した(Figure 1)。刺激あり(on)、刺激なし(off)として、5Hzと20Hzまで、5Hzきざみで検討した。歩行は運動中の検討としており、足

踏み運動でみた。結果は、figure 2のごとく、運動野を中心に前頭葉での血流の上昇を見ている。これは、5 Hzの方が血流上昇脳のひろがりも大きかった。臨床的所見でも、歩行は5 Hzの方がよいとの自覚症状がよかった。症例ごとの印象では、5 Hzの方が、刺激としてよく感じるとの報告が多かった。以上のことから、これまでのパーキンソン病例でのSCSによる歩行改善には、20Hz (parameter 1) と5Hz (parameter 2)を比較した(Figure 2,3)。Parameter 2の方が脳の賦活が上昇していた。また、臨床症状の改善もよかった。したがって、刺激頻度は低頻度5Hzがよいであろうと報告される。以上の検討結果から、次なる目標として、脳のネットワークの解析を行い、その結果も踏まえて、フィードバック機構をもつ、個々の症例の時間経過に応じた最適刺激条件を常に行える機器の開発へ発展となる。今回の研究期間と結果からは、そこまでの成果を見いだせなかった点が残念であったが、今後につながるものと認識している。

Figure 1  
Position of NIRS in head and measurement of oxyhemoglobin

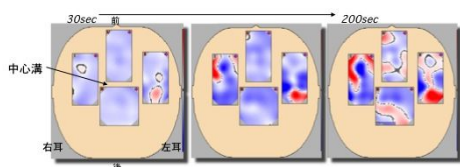


Figure 1; 前頭葉を中心に光トポグラフィー

装置 (NIRS) を装着し、運動負荷や想起により血流の変化をみる (赤 血流の上昇)。

Figure 2



Figure 2; Comparison 20Hz and 5Hz. 5Hzと20Hzの刺激の比較。

20Hz (parameter 2) と5Hz (parameter 1) で、5Hzの方が、血流の上昇が大きかった。

Figure 3

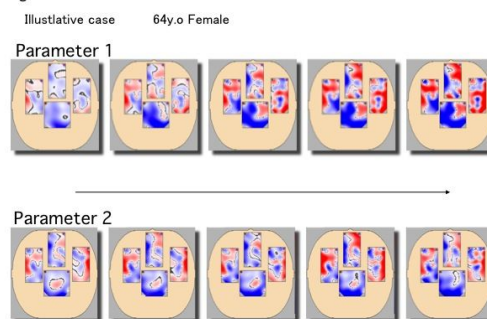


Figure 3 ; 20Hz (parameter 2) と5Hz (parameter 3) との血流の変化。時間経過の変化。ともに前頭部に血流変化をみている。

## 5 . 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 2 件 )

- 1) Nakano N, Miyauchi M, Nakanishi K, Saigoh K, Mitsui Y, Kato A. Successful Combination of Pallidal and Thalamic Stimulation for intractable involuntary movements in Patients with Neuroacanthocytosis. World Neurosurgery e1177.e1-7 Oct 2015 DOI:10.1016/j.wneu.2015.06.052 ( 査読あり )
- 2) 中野 直樹 疼痛と DBS 精神科 23 号 466-470 2013.10 月 ( 査読なし )

〔学会発表〕(計 5 件)

- 1) 中野 直樹、宮内 正晴、加藤 天美  
視床下核刺激術後の認知機能の低下例  
第 29 回日本ニューロモデュレーション  
学会 2015.04.25 都市センターホテル  
(東京都千代田区)
- 2) 中野 直樹、吉岡 宏真、村上 沙織、  
田崎 貴之、岩倉 倫裕、宮内 正晴、  
内山 卓也、加藤 天美 機能外科疾患  
に対する Combined Stimulation 第 53  
回日本定位機能外科学会 2014.02.08 大  
阪国際会議場(大阪市)
- 3) 中野 直樹、吉岡 宏真、村上 沙織、  
田崎 貴之、岩倉 倫裕、内山 卓也、  
加藤 天美 脊髄刺激療法における除  
痛効果を高める刺激調節の仕方 第 27  
回日本ニューロモデュレーション学会  
2013.05.26 都市センターホテル (東  
京都千代田区)
- 4) 中野 直樹、吉岡 宏真、村上 沙織、  
田崎 貴之、岩倉 倫裕、内山 卓也、  
加藤 天美 進行性パーキンソン病に  
対する淡蒼球刺激と視床下核重記述の  
役割 第 72 回日本脳神経外科学会総会  
2013.10.19 パシフィコ横浜(横浜市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中野 直樹 (NAKANO, Naoki)  
近畿大学 医学部・講師  
研究者番号：60258027

(2) 研究分担者

加藤 天美 (KATO, Amami)  
近畿大学 医学部・教授  
研究者番号：00233776

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：