

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19800060
 研究課題名（和文） パーキンソン病患者に対する深部脳刺激による睡眠覚醒障害改善機序の解明
 研究課題名（英文） Study on the effect and mechanism of STN-DBS on the sleep disorders of Parkinson's Disease
 研究代表者
 西田 南海子（NISHIDA NAMIKO）
 財団法人田附興風会・医学研究所 第7研究部・研究員
 研究者番号：80450237

研究成果の概要：

パーキンソン病（PD）の治療としての視床下核深部脳刺激療法(STN-DBS)による非運動症状としての睡眠障害の改善効果につき検討した。Polysomnography を解析した結果、DBS チューニング終了後に、睡眠効率、睡眠構築断片化の改善とともに、REM 期%の正常化が判明、REM 期を減らす一般的な睡眠薬に比べ DBS が自然な睡眠を引き起こしている可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,320,000	0	1,320,000
2008年度	1,350,000	405,000	1,755,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,670,000	405,000	3,075,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：パーキンソン病、視床下核深部脳刺激、睡眠障害、脳幹 REM スイッチ

1. 研究開始当初の背景

(1) パーキンソン病における睡眠覚醒サイクルの障害

近年パーキンソン病（Parkinson's Disease, 以下 PD）の治療では、運動症状と並んで非運動症状のコントロールの重要性が指摘されている。なかでも睡眠障害は患者の半数から9割にまで認められており¹⁾、生活の質を低下させる大きな要因であると同時に、PDの一部に先行する REM 睡眠行動異常の指摘に伴い、PD を含めた神経変性疾患の病態研究にも関わる問題として注目されている²⁾。症状は、入眠障害、中途覚醒、熟睡困難、日中の眠気から、REM 睡眠行動異常、periodic leg

movements(PLM)まで多岐に渡り、メカニズムとしては、黒質線条体系の変性と L-dopa 製剤・ドーパミン受容体作動薬等の抗 PD 薬投与によるドーパミン神経系の不均衡のみならず、REM 睡眠の維持に関わるアセチルコリン系、或はオレキシン・ハイポクレチン系の変性の影響の可能性も示唆されている^{1,4)}。

(2) 視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)の睡眠障害に対する治療効果の可能性

睡眠障害に対する治療は、睡眠導入剤の服用から抗 PD 薬の服薬調整など投薬が主体であるが、興味深い報告として、STN-DBS の睡眠障害改善に対する有効性がある^{3,5,6)}。その作

用機序については更なる検討が必要である。

2. 研究の目的

(1) 高頻度電気刺激の睡眠覚醒神経系への影響

申請者はこの研究に先立ち、睡眠覚醒中枢の一部を成す視床下部後部の高頻度電気刺激がヒスタミン及びオレキシンニューロンを活性化させることをラットモデルで発見した⁷⁾。この予備検討段階で、視床下核近傍の広範囲に覚醒反応にも似た皮質脳波の脱同期化を引き起こす部位が存在し、オレキシンニューロンの分布に類似することを見出した⁸⁾。PD治療としてのSTN-DBSでも、実際の刺激点はSTNからその背側Forel H2野や不確帯を含むsubthalamus一帯に及び、睡眠覚醒機能に関わっている可能性がある。これらの事実が、STN-DBSが睡眠覚醒に関わる神経伝達物質の分泌を直接変化させている可能性を想起させた。このような観点でSTN-DBSが睡眠覚醒サイクルに与える影響を詳細に検討した報告はなく、STN-DBSの機序の解明にもつながる可能性があると考え本研究を計画した。

3. 研究の方法

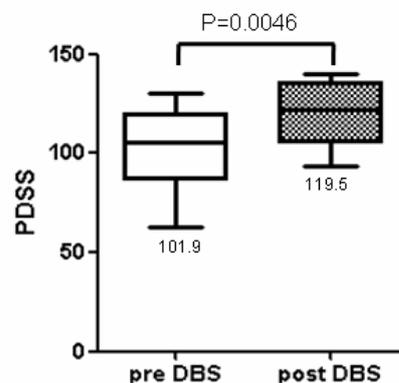
対象は当研究所神経内科で治療を受けている進行パーキンソン病患者(Hoehn and Yahr分類 III-IV)で、運動機能の低下しており、L-dopa製剤による運動症状の改善が認められ、薬剤による副作用やオンオフ現象により内科的治療のみではADLが著しく低下する症例についてSTN-DBSの手術適応となったものとした。術前に精神機能の評価をRevised Wechsler Adult Intelligence Scale(WAIS-R), Hamilton depression scale scores (HDSS)を用いてスクリーニングした。手術の適応があると診断された患者に定位脳手術を施行し、両側あるいは片側の視床下核に深部刺激電極(Medtronic model 3387あるいは3389)を留置、刺激発生装置(IPG)を前胸部に埋め込む。上記基準で2007年3月以後STN-DBSを受けた17名(男8女9、両側14片側3、年齢59.2±7.2歳、羅病期間12.6±2.6年)に対して手術前とDBSチューニング後にUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)による評価とともに、PDSSを用いたアンケート調査を行った。また、その内7名(男2女5、両側5片側2、年齢59.4±9.9歳、羅病期間13±2.3年)に手術前、及びDBSチューニング後にPolysomnographyに協力いただいた。本研究については施設内倫理審査委員会の承認(#07-10-007)を得て、すべての患者に対し、参加について口頭・及び書面でインフォームドコンセントを行った。各時点

での投薬量はlevodopa equivalent daily dose (LEDD)当量で評価した。PDSS総スコアの変化にはWilcoxon signed rank test、PDSS各アイテム及びPSG各睡眠変数の変化についてはTwo-factor repeated measure ANOVA & Bonferroni post-hoc test及びPaired t-test、変数間の関連についてはSpearman correlation testにて評価した。

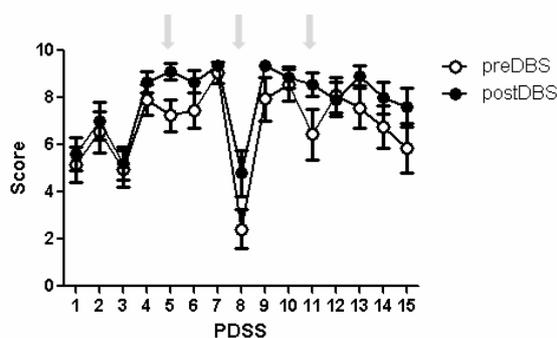
4. 研究成果

(1) 自覚的睡眠障害の変化についての結果

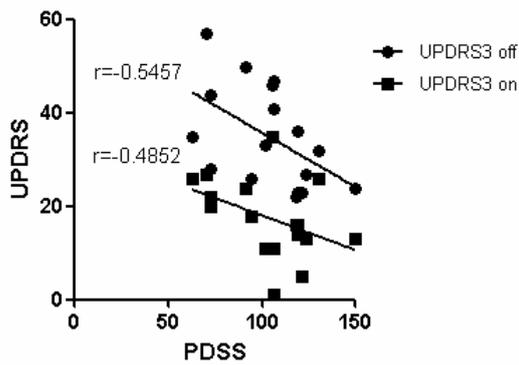
PDSSスコア総計は術前平均101.9でDBSチューニング後には平均119.5と有意に改善した(下図, P=0.0046)。



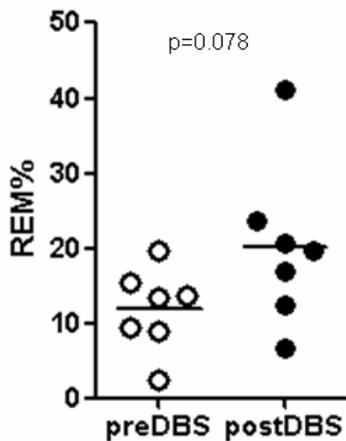
下位項目として改善傾向にあったのは、5. 入眠時振戦、8. 夜間排尿、11. 有痛性筋痛の3項目であったが、単独で有意に改善したものはなかった(下図)。



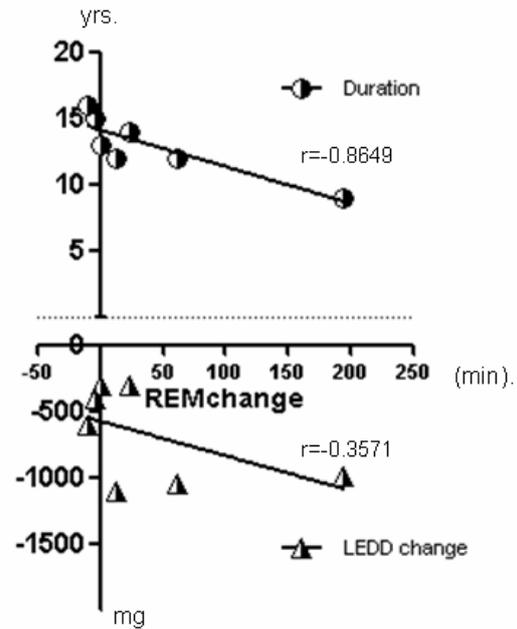
術前PDSS総計としてはon/off時のUPDRS motor partと良く相関していた(次ページ図, $r=-0.485 \sim -0.545$)。



(2) 他覚的睡眠障害の変化についての結果
過去の報告同様、睡眠経過図 (hypnogram) において、術前には睡眠構築の断片化が著明であり、術後に健全化することが確認された。個々の睡眠変数 (sleep parameters) を検討したところ、単独で有意な変化を見せたものはなかったが、総睡眠時間 (TST: Total Sleep Time) の延長と睡眠効率 (Sleep Efficacy) の改善傾向、また相対的な TST に占める REM% の増加傾向が認められた (下図)。



もともと健常成人に比して PD 患者は REM 睡眠が減少するといわれており、STN-DBS はこれを正常の睡眠に近づける作用があるのではないかと考えられた。各々の患者で STN-DBS 後の REM の増加量は様々であり、その要因となる因子を検討したところ、LEDD の減量と弱い相関・羅病期間と強い相関を示した (右上図, $r = -0.357 \cdot -0.864$)。



(3) 自覚症状の変化についての考察

Hjort ら¹⁰⁾の報告した DBS 4 ヶ月目の改善項目である 1. 睡眠の質、2. 入眠障害、4. むずむず足、1 1. 有痛性筋痛、1 2. 起床時筋痛、1 3. 起床時振戦とは一見、異なっているかに見えた。ただし、PSG の検討では STN-DBS 前後で Periodic Leg Movement の改善は見られないとされており、現に当施設 PSG でも同様の結果であったこと、また、STN-DBS 後神経因性膀胱の症状が改善するという報告¹¹⁾に鑑みれば、当施設の検討において、4. の改善がなかったこと、8. の改善がみられること、は奇異ではないと考える。その他については、入眠時、起床時の違いはあるが、振戦、筋痛の改善が見られるという点において、Hjort らの結果と矛盾するものではない。PDSS 総計が UPDRS 運動スコアと良く相関しているのは、PD の進行との相関を示した報告⁹⁾と合致する結果と考えられ、PDSS が非運動症状としての睡眠障害を評価するツールではあるが、睡眠障害自体が運動症状のコントロールの良し悪しに影響を受けやすいことを反映していると考えられた。

(4) PSG の変化についての考察

STN-DBS 前後の PSG を検討した Arnulf 以後の複数の報告において、睡眠効率の改善、構築の健全化については共通した結果であるが、各々の睡眠変数 (sleep parameters) の変化については異なった結果が示されている。注意すべきなのは、Arnulf らの検討³⁾は、チューニングが終わった段階で、背景となる内服量 (LEDD) が同じ条件で、DBS のスイッチをオン・オフして行っているのに対し、以後の報告^{5,6)}では、術前 (電極挿入前)

と DBS チューニング後 (LEDD は減っている) の時期を比較検討していることが多いことである。純粋に DBS の電気刺激そのものの短期的な効果を比較するのであれば Arnulf らの方法は優れているが長期的な効果は不明であること、ドーパミン製剤の投与量減量は STN-DBS の効用のひとつとして重要であること、かつチューニングが終了したあとに DBS をオフすることは運動症状を確実に悪化させるため患者に苦痛を与えるものと考え、当施設ではそれ以後の報告と同じ方法を選択した。PD の睡眠障害を来すメカニズムについては複合的なものとされているが、一般的に①PD の病変部位が睡眠の神経性調節機構にかかわること、②PD の運動症状が睡眠を妨げること、③PD 罹患による精神心理学的問題の影響、④抗 PD 治療薬そのもの影響などがあげられている¹⁾。病理組織学的検討によれば、PD 特有の神経変性は嗅覚系及び迷走神経背側核に始まり、6 段階に進行するとされ、そのかなり早い段階から青斑核、縫線核、マイネルト基底核、脚橋核などの睡眠覚醒に関わる領域が多数障害されている可能性があるというのが第①説の裏付けと考えられ、PD を含めた変性疾患に REM 睡眠行動異常症が先行しやすいという報告を発端に注目を集めている²⁾。STN-DBS の PD 睡眠障害改善効果の背景には、運動症状の改善、及びドーパミン製剤の減量が深く関与していることについては論を待たない。一方で、脳幹の尾側より PD の神経変性が進むという過去の病理学的報告、及び脳幹の尾側より並ぶという REM オン・オフを司る神経群 (REM スイッチ) についての新たな知見³⁾を併せて考えれば、発症早期 (羅病期間の短い) 例において、より REM 期の増加が著しいという我々の結果は、STN-DBS が脳幹 REM スイッチに作用している可能性を示唆するものではないかと考える。今後、症例数を重ねて、更なる検討を加えることが必要であろう。

参考文献

- 1) Adler CH, Thorpy MJ: Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology* 64: S12-20, 2005.
- 2) Boeve BF et al: Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 130: 2770-2788, 2007.
- 3) Arnulf I et al: Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation. *Neurology* 55: 1732-1734, 2000.
- 4) Arnulf I et al: Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 21: 472-477, 2008.
- 5) Cicolin A et al: Effects of deep brain

stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients. *Sleep Med* 5: 207-210, 2004.

- 6) Monaca C et al: Effects of bilateral subthalamic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Neurol* 251: 214-218, 2004.
- 7) Nishida N et al: Deep brain stimulation of the posterior hypothalamus activates the histaminergic system to exert antiepileptic effect in rat pentylentetrazol model. *Exp Neurol* 205: 132-144, 2007.
- 8) Nishida N et al: Retargeting the DBS site with Rat pentylentetrazole model. In: The 28th Annual Meeting of The Japan Neuroscience Society, Yokohama, 52: ps171, 2005.
- 9) Chaudhuri KR et al: The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 629-635, 2002.
- 10) Hjort N et al: Improvement of sleep quality in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 19: 196-199, 2004.
- 11) Seif C et al: Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. *Ann Neurol* 55: 118-120, 2004.

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 1 件)

- ① 西田南海子、戸田弘紀、齋木英資、上田敬太、松本禎之、石川正恒、パーキンソン病睡眠障害に対する視床下核深部脳刺激治療の影響、機能的脳神経外科、47、86-87、2008、査読無

〔学会発表〕 (計 4 件)

- ① 西田南海子、パーキンソン病睡眠障害に対する視床下核深部脳刺激治療の影響—特に REM スイッチへの作用の可能性、第 48 回日本定位・機能神経外科学会、2009 年 1 月 24 日、東京ステーションコンファレンス
- ② 西田南海子、パーキンソン病睡眠障害に対する視床下核深部脳刺激治療の影響、第 38 回日本臨床神経生理学会・学術大会、2008 年 11 月 13 日、神戸国際会議場
- ③ 西田南海子、Effect of STN microlesioning on nocturnal disabilities of Parkinson's disease、12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement

- Disorders、2008年6月26日、シカゴ
- ④ 西田南海子、パーキンソン病睡眠障害に対する深部脳刺激治療の影響、第47回日本定位・機能神経外科学会、2008年1月26日、アクトシティ浜松

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西田 南海子 (NISHIDA NAMIKO)

財団法人田附興風会・医学研究所 第7研究部・研究員

研究者番号：80450237