

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591297

研究課題名(和文)近赤外線分光法および電流知覚閾値を用いた新しいパーキンソン病診断法の開発

研究課題名(英文)Development of novel diagnostic methods for Parkinson's disease.

研究代表者

出口 一志 (Deguchi, Kazushi)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：80263896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：新たなパーキンソン病(PD)診断法として、電流知覚閾値(CPT)と近赤外線分光法(NIRS)を検討した。PDは、健常者(C)および多系統萎縮症(MSA)と比べ有意に高いCPTを示し、5Hz(C線維)刺激時に高感度、高特異度でPDとCおよびPDとMSAを識別可能であった。PDは嗅覚正常例でも、嗅刺激時の脳血流はNIRSで低反応を示した。5Hz刺激時のCPTおよび嗅刺激時のNIRS評価はPDの診断に有用である可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We assessed current perception threshold (CPT) and near infrared spectroscopy (NIRS) as novel diagnostic methods for Parkinson's disease (PD). PD patients had significantly higher CPT than healthy controls and multiple system atrophy (MSA) patients. At the optimum cut-off level, the CPT at 5Hz (corresponding to C fibers) distinguished PD patients from healthy controls and MSA patients with a high sensitivity and specificity. NIRS showed only slightly-increased oxyhemoglobin and total hemoglobin after odor stimulation even in PD patients with normal sense of smell. These findings suggest that CPT at 5Hz and NIRS after odor stimulation have potential for useful diagnostic tools for PD.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 多系統萎縮症 電流知覚閾値 感覚障害 近赤外線分光法 嗅覚

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は日本国内に約 12 万人の患者がいると推定されており、人口の高齢化に伴って今後ますます増加することが予想される神経変性疾患である。その原因は未だに解明されておらず、根治は難しいが、早期の治療開始が長期予後に良好な結果をもたらす可能性が示唆されている。したがって正確な早期診断 (発病前診断) が適切な治療を開始する上で非常に重要であるが、PD 診断に有用な臨床検査は未だに確立されたとはいえない。

2. 研究の目的

PD の病変は、嗅神経や末梢自律神経から始まるとされ (Braak 仮説) これらの部位は PD 早期診断の標的として注目されている。われわれは予備的研究として PD 少数例を対象に 1) 近赤外線分光法 (NIRS) を用いた嗅覚評価、2) 電流知覚閾値を用いた無髄線維機能評価を行なってみたところ、両検査とも PD において有意な異常を示すことが明らかとなった。本研究ではこれらの結果を踏まえ、PD 多数例における検討を進め、PD 診断における両検査法の感度および特異度について明らかにし、新しい PD 診断法の確立を目的とする。この方法は簡便かつ非侵襲的という特徴を有し、PD の早期診断に貢献することが期待される。

3. 研究の方法

(1) 対象

当科外来に通院中の臨床的に診断が確実な PD を対象とし、下記の検査を行う。PD 患者の重症度 (Hoehn & Yahr 分類、UPDRS)、罹病期間、内服薬に関するデータを主治医から入手する。対照として健常者 (患者の配偶者、当施設の職員など) を用いる。また嗅覚および末梢自律神経検査が PD とパーキンソニズムを呈する他の疾患との鑑別に有用か否かを調べるために、主に多系統萎縮症 (MSA) 患者も対象に加えて検討する。

(2) 嗅覚機能

T&T オルファクトメーター (主観的検査) 嗅素の検知閾値と何の臭いかを同定できる認知閾値を数値化して測定する。

アリナミンテスト (主観的検査)

アリナミンを静脈注射し、臭い始めるまでの時間 (潜時) と臭い始めてから消失するまでの時間 (持続時間) を測定する。

NIRS (客観的検査)

嗅素 (イソバレリン酸など) に対する脳血流の変化を前額部に装着したプローブ (22 チャンネル) から検出する (研究業績 7, 11, 23)。臭いの刺激強度 (検知閾値) 種類 (認知閾値) ごとに血流の変化とその部位を記録する。最大変化量を示すチャンネルと臭いの種類の関連について評価する。

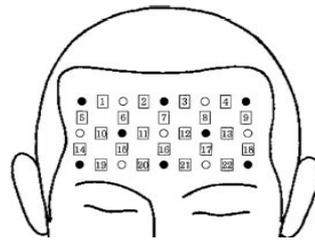


図 1. 嗅覚刺激に対して、各領域 (22 チャンネル) ごとに oxy-Hb、deoxy-Hb、total Hb 量の変化を測定し、血流の変化を観察する。

(3) 末梢自律神経機能

MIBG 心筋シンチグラフィ

ノルアドレナリンのアナログである MIBG を投与し、心筋への MIBG 集積について早期像と後期像を撮像して心縦隔比 (H/M 比) を求める。後期像の H/M 比を評価に用いる。

心血管系自律神経機能検査

20 分間の安静仰臥位の後、60° head-up tilt を 5 分間行なう。1 分毎に血圧と脈拍の測定を非観血的自動血圧計 (CBM7000, Colin 製) により測定し、起立性低血圧の評価を行なう。さらに 15 秒間の Valsalva 手技を行なわせ、その際の血圧と心拍数の変化を非観血的自動血圧計と心電図により連続的に測定

し、第2相後期および第4相の血圧・心拍の変動を評価する(圧受容器反射)

電流知覚閾値(ニューロメーター)

被検者の下腿(腓腹神経領域)に対し、3つの異なる周波数(正弦波:5Hz, 250Hz, 2000Hz)による電気刺激を経皮的に与え、順次それらの刺激強度を徐々に上げていく。被検者の知覚応答によって、各周波数毎の知覚感知可能な最小強度の各電流値を求めることにより、それぞれの周波数に応じた神経線維の知覚閾値を、コンピューターによって電流知覚閾値評価(CPT値)として決定する。なお装置により自動生成される刺激は、二重盲検法に基づいた「本物」および「プラセボ」の刺激で、ランダムに被検者に与えられるため、より客観的で正確な値を求めることが可能となっている。5Hz, 250Hz, 2000Hzの各刺激がそれぞれC、A、A線維の評価となる(Katims JJ et al. J Occup Med 28: 1219-21, 1986)。各定量値とA/C, A/A, A/Cの比を評価する。

4. 研究成果

(1) 電流知覚閾値評価(CPT値)

PD28例、MSA20例、健常者28例を対象に検討を行った。すべての刺激頻度(5Hz, 250Hz, 2000Hz)で、CPTは3群間(PD、MSA、健常者)で有意な差を示した(5Hz $p < 0.0001$, 250Hz $p < 0.001$, 2000Hz $p < 0.01$)。PDは健常者と比べ、5Hz, 250Hz, 2000Hz刺激で有意に高いCPTを示した($p < 0.05$)。またPDはMSAと比べ、5Hz, 250Hz刺激で有意に高いCPTを示した($p < 0.05$)。

ROC解析の結果、5Hzは34, 250Hzは67.5, 2000Hzは356にカットオフ値を設定すると、5Hz(感度82%、特異度93%)、250Hz(感度82%、特異度68%)、2000Hz(感度64%、特異度82%)で、PDと健常者を識別した。また、5Hzは31, 250Hzは62にカットオフ値を設定すると、5Hz(感度86%、特異度80%)

250Hz(感度82%、特異度68%)、2000Hz(感度82%、特異度75%)で、PDとMSAを識別した。

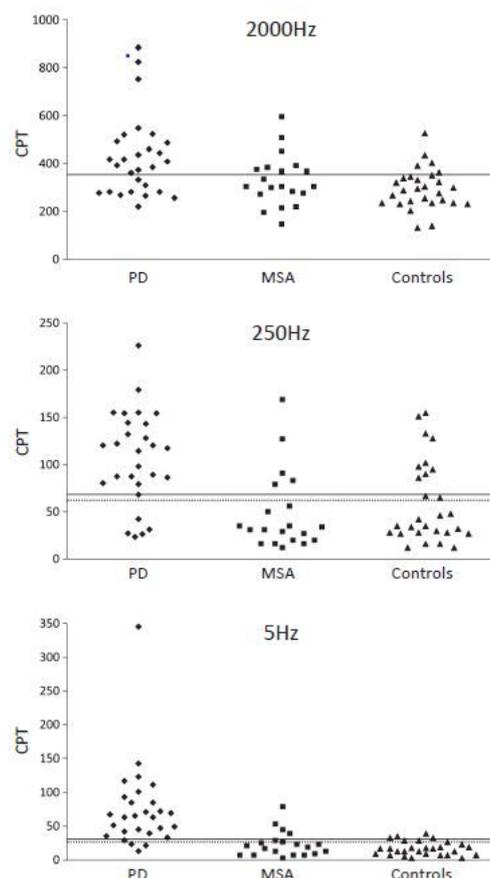


図2. CPTの分布。実線はPDと健常者のカットオフ値を示す。破線はPDとMSAのカットオフ値を示す。

次に、CPTに影響する要因の検討を行った。その結果、CPT(5Hz, 250Hz, 2000Hz)はHoehn & Yahr重症度分類、罹病期間と有意な相関を示さなかった。また、CPT(5Hz, 250Hz, 2000Hz)は抗パーキンソン病薬内服中のPDと未治療のPDで有意な差はなかった。さらに、パーキンソン症状の優位側刺激と非優位側刺激で有意なCPTの差はなかった。四肢の疼痛のある患者とない患者で有意なCPTの差はなかった。MIBG心筋シンチグラフィのH/M比、head-up tiltおよび能動的起立時の収縮期・拡張期圧の低下、Valsalva比とCPT(5Hz, 250Hz, 2000Hz)の間に有意な相関は認められなかった。

以上の結果から、PD は C 線維 (5Hz)、A 線維 (250Hz)、A 線維 (2000Hz) を介する感覚伝達と中枢感覚情報処理に異常を有することが示唆された。PD と MSA における CPT の差は、PD における C 線維 (小径線維) の異常を反映しているものと考えられる。この所見は皮膚生検で示された PD の小径線維障害と矛盾しない。CPT の評価は、PD における末梢性求心路遮断を含む感覚処理を明らかにするだけでなく、PD の診断にも貢献する可能性がある。

(2) 近赤外線分光法 (NIRS)

PD15 例、その他のパーキンソニズム 7 例 (MSA3 例、進行性核上性麻痺 2 例、血管性パーキンソニズム 1 例、Fahr 病疑い 1 例) を対象に検討を行った。対象者の主観的な評価である T&T オルファクトメーターの結果は、1 度 (正常)、2 度 (軽度)、3 度 (中等度)、4 度 (高度)、5 度 (脱失) に分類された。

PD では、T&T オルファクトメーター 1 度が 3 例、2 度が 1 例、3 度が 5 例、4 度が 3 例、5 度が 3 例であった。これらの PD 患者に嗅素刺激後の NIRS を検討したところ、T&T オルファクトメーターが 1~2 度の例は全例が NIRS における酸素化および全ヘモグロビンは低反応を示した。障害度が 3 度以上の例では酸素化および全ヘモグロビン無反応が 8 例、低反応が 3 例であった。その他のパーキンソニズムでは、T&T オルファクトメーター 1 度が 2 例、3 度が 1 例、4 度が 3 例、5 度が 1 例であった。T&T オルファクトメーターが 1 度の例は NIRS における酸素化および全ヘモグロビンも正常反応を示した。障害度が 3 度以上の例では酸素化および全ヘモグロビン無反応が 2 例、低反応が 3 例であった。

以上の結果から、PD では主観的な嗅覚試験が正常または軽度障害の段階において、嗅素刺激に対する脳血流が低下していることが示唆された。他のパーキンソニズムを呈する

例では主観的な嗅覚試験の結果と血流の所見が一致したことから、嗅素刺激に対する脳血流低下は PD の潜在的な嗅覚異常を反映したものである可能性が考えられる。

(3) まとめ

CPT の結果 (5Hz 刺激による C 線維) は皮膚生検の結果に矛盾しないものであり、PD の診断の一助になる可能性がある。NIRS も PD における嗅覚障害を早期に検出できる可能性がある。しかし NIRS の評価には定性的な面があるため、正常反応と低反応の識別が難しい場合がある。今後、NIRS 評価法についての更なる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

Kazuyo Ikeda, Kazushi Deguchi, Kodai Kume, Masaki Kamada, Tetsuo Touge and Tsutomu Masaki. Assessment of sensory perception and processing using current perception threshold in Parkinson's disease. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2013, 1, 209-213 DOI: 10.1111/ncn3.55 (査読有)

[学会発表] (計 1 件)

池田和代、出口一志、久米広大、鎌田正紀、峠哲男、正木勉. 電流知覚閾値を用いた Parkinson 病の感覚障害の検討 - 多系統萎縮症・健常対象との比較. 第 54 回日本神経学会学術大会. 2013 年 5 月 29 日~6 月 1 日 東京国際フォーラム (東京都千代田区丸の内)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

出口 一志 (DEGUCHI, Kazushi)
香川大学・医学部・准教授
研究者番号: 80263896

(2) 研究分担者

池田 和代 (IKEDA, Kazuyo)
香川大学・医学部・助教
研究者番号: 30592315

唐木 将行 (KARAKI, Masayuki)
香川大学・医学部附属病院・講師
研究者番号： 5 0 2 9 4 7 5 7

峠 哲男 (TOUGE, Tetsuo)
香川大学・医学部・教授
研究者番号： 8 0 1 9 7 8 3 9