

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 7 月 1 日現在

機関番号：84425

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350525

研究課題名(和文)高照度光装置を用いたパーキンソン病新規治療法の確立

研究課題名(英文)A Novel Therapy with Bright Light System in Parkinson's Disease

研究代表者

遠藤 卓行(ENDO, TAKUYUKI)

独立行政法人国立病院機構 刀根山病院(臨床研究部)・独立行政法人国立病院機構刀根山病院・研究員(移行)

研究者番号：40573225

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病(PD)患者に対する高照度光療法(BLT)の効果について検証した。PD患者のうち不眠(17例)、夜間頻尿(24例)、歩行障害(21例)を呈する患者に対して、光療法を12週間施行した。光療法の施行については、多色光源を用い、鼻根部とライトの距離は0.6m-1.0m、照射時間は19時-22時の間の1時間とした。光療法導入前と12週間施行後の2点で、総睡眠時間、夜間トイレ回数、10m歩行の時間を計測し、いずれも有意な改善が得られた。BLTの最適化に向けて、毛根による時計遺伝子発現の概日位相を検討した。その結果、BLTは末梢の時計遺伝子発現の位相を動かしていることがわかった。

研究成果の概要(英文)：We examined effects of bright light therapy (BLT) on non-motor symptoms such as insomnia and nocturia, and on motor symptoms in Parkinson's disease (PD) patients. Patients with insomnia(17), nocturia(24) and gait disturbance(21) were all exposed to white fluorescent light for 1 hour once daily commencing in 7 pm to 10 pm in most patients. Subjects were assessed on initial presentation prior to receiving BLT and twelve weeks after the commencement of BLT. Total sleep time and number of nocturnal urination were assessed from circadian record instruction sheet filled by subjects themselves. Ten-meter walk tests were conducted by an experienced rehabilitator. In our results, BLT led to a significant improvement in insomnia, nocturia, and ten-meter walk time. Furthermore, we assessed the circadian clock gene expression in PD patients using hair follicle cells and revealed that the phase of some clock gene expression shifted after light therapy.

研究分野：神経内科学

キーワード：生体制御・治療

1. 研究開始当初の背景

サーカディアンリズムの障害は、睡眠障害やうつ病の原因として主要なものであることから、高照度光療法 = Bright Light Therapy(以下、BLT)は、概日リズム睡眠障害 (Rosenthal, 1990)、冬季うつ病 (Golden ら、2005) の治療法として確立されてきた。それ以外にも、季節性でない躁鬱病、強迫性障害、アルツハイマー型認知症の行動障害、注意欠陥多動性障害、神経性大食症など主に精神科領域での治療効果が報告されている。ここで BLT に用いられる器具は自然光に近い白色光であり、2500 ルクス以上の強度で眼に入るように設定される。

一方で、パーキンソン病におけるサーカディアンリズムの障害については、近年報告が相次いでいる。線条体のドパミン代謝は時計遺伝子タンパクに制御される (Hampp ら、2008)、反対に線条体のドパミン受容体刺激が、時計遺伝子の発現に影響する (Imbessi ら、2009) との報告があるほか、ドパミンはメラノプシンの発現を制御し、光によるサーカディアンリズムの同期に影響する (Sakamoto, 2005) とされる。さらに、パーキンソン病患者は外に出歩かないために日光の曝露が少ないことや、日中の交感神経活動低下によりサーカディアンリズムの振幅が平坦化し、メラトニン分泌リズムの振幅も低下することが報告されている (Bordet ら、2003)。これらの異常は、パーキンソン病の非運動症状としての睡眠障害 (総睡眠時間の減少、睡眠効率の減弱、睡眠の分断、REM 睡眠行動異常症、日中の過眠) およびうつ状態に密接に関わるだけでなく、ドパミンとメラトニンの生理的バランスが崩壊しているという点で運動症状への影響も大きいと考えられる。すなわち BLT はサーカディアンリズムを回復し、パーキンソン病の睡眠障害やうつ、さらには運動症状に対する新規治療法となりうることを示唆されている。

パーキンソン病への BLT は臨床研究として検証可能なものが少なく、治療法として確立されたものではない。Paus ら (2007) が BLT の Randomized controlled study を行っており、起床時に 7500 ルクスと 950 ルクスを照射した 18 例ずつの 2 群比較で、睡眠、うつなどの非運動症状を中心に改善が見られたことを報告しているが、照射期間が 15 日間と短く、生体リズムを制御する治療法の評価としては不十分であった。一方、Willis ら (2012) は、129 例のパーキンソン病患者に対して午後 8 時 - 10 時の時間帯に BLT を施行し、数ヶ月 - 8 年という長期にわたって観察した。その結果、不眠、うつなどの非運動症状に加えて振戦、無動、筋強剛などの運動症状でも改善がみられたことを報告した。しかしながら、長期に多数の症例を観察した study であるため薬物療法調整の影響があることや、臨床現場で用いられていない半定量的方法で神経症候を評価していることが課題であった。

申請者らは、上記の研究を報告している Gregory Willis 博士の協力を得て、国立病院機構刀根山病院に通院中のパーキンソン病患者に対して BLT を施行する臨床研究を開始した。これまでに、非運動症状については夜間睡眠時間の延長、夜間トイレ回数の減少、SDS うつスケールスコアの改善といった、先行研究に一致する結果を得た。また運動症状については、パーキンソン病の臨床評価スケールである UPDRS part III スコアや、歩行機能などで明らかな改善を示した症例が一部にみられた。

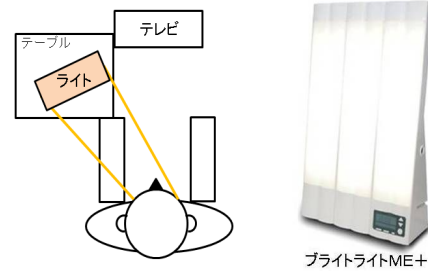


図 1 : BLT のセットアップと高照度光装置

2. 研究の目的

本研究は、これまで睡眠障害やうつ病の治療として用いられてきた高照度光療法について、パーキンソン病に対して最も効果的な方法を開発し、新規治療法として確立することを目的とする。

具体的には、これまでに我々が開発した手法を用いて、以下の二つの課題を達成する。

1. パーキンソン病患者に対する BLT に最適な光源(治療プロトコル)を開発する: Willis らの方法をもとに予備的に施行した結果では、運動症状の改善は一部の症例に限られた。これは日本人の網膜の人種的な違いによる可能性もあり、また光源として多色光が最適かどうかという問題もある。歩行障害に対して単色光が有効とする報告もあることから、被験者を多色光と単色光に分けて BLT を施行し、客観的指標で評価することでパーキンソン病治療に最適な光源および治療プロトコルを決定する。

2. パーキンソン病患者の運動症状、非運動症状、睡眠プロファイルに対する BLT の効果を定量的に検証する: 申請者らは神経症候の客観的評価システムとして指タップ運動計測装置、筋トーンヌス計測装置を開発しており、これらがパーキンソン病患者の病態評価に有用であることを示してきた。さらに、終夜睡眠ポリグラフ検査において、REM 睡眠期の筋活動を tonic と phasic に分けて定量化する手法も開発し、パーキンソン病の睡眠障害の程度を評価することが可能となった。これらの評価指標を用いることで生体制御療法としての BLT がパーキンソン病の運動症状および非運動症状に対してどのような効果を

及ぼすのか定量的に検証する。

3. 研究の方法

(1) BLT 前後での運動症状の評価、解析

指タップ運動計測装置、筋トーン計測装置、安静時起立時姿勢動揺計測装置、歩行計測装置による患者計測を行う

(2) BLT 前後での非運動症状の評価、解析

終夜睡眠ポリグラフ検査の実施およびデータ解析、Head up tilt 試験による自律神経機能計測および解析、患者自身が記入する症状日誌からのデータ抽出

(3) パーキンソン病患者の BLT 治療に最適な光源 (治療プロトコル) の開発

光源のタイプを多色光と単色光 (green light) の 2 種類で各 20 例ずつの患者について上記 (1)(2) の項目を行う。その結果をもとに BLT の最適な治療プロトコルを確立する。

4. 研究成果

(1) 高照度光療法前後での運動症状の評価、解析

【方法】パーキンソン病患者 21 例 (男性 8 例、女性 13 例) に対して、光療法を 12 週間施行した。光療法の施行については、多色光源を用い、両眼 (鼻根部) とライトの距離は 0.6m から 1.0m (2000 - 5000 LUX)、照射時間は 19 時から 22 時の間の 1 時間とした。光療法導入前と 12 週間施行後の 2 点で、UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) スコアを評価し、またリハビリテーション室で 10m 歩行の時間と歩数を計測した。

【結果】光療法の前後で UPDRS part III において 1 点以上の改善を示した患者は 21 例中 9 例 (43%) であった。また 10m 歩行時間についても有意な改善が得られ、運動症状への効果が明らかになった。

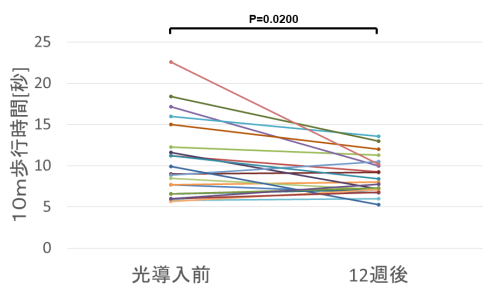


図 2 : BLT の運動症状に対する効果 10m 歩行時間

(2) 高照度光療法前後での非運動症状の評価、解析

【方法】自覚的な不眠があり、夜間睡眠時間が 7 時間未満のパーキンソン病患者 17 例、および夜間トイレ回数が 1 回以上のパーキンソン病患者 24 例に対して、BLT を 12 週間

施行した。両眼 (鼻根部) とライトの距離は 0.6m から 1.0m (2000 - 5000 LUX)、照射時間は 19 時から 22 時の間の 1 時間とし、BLT 施行前後での夜間睡眠時間、日中の睡眠時間、夜間トイレ回数の変化を患者が記入した症状日誌より抽出した。

【結果】BLT の前後で夜間睡眠時間が 1 時間以上延長した例が 17 例中 11 例、夜間トイレ回数が平均 0.5 回以上減少した患者が 24 例中 15 例であり、いずれも 60%以上の改善率を示した。夜間トイレ回数が減少した患者の中には日中の昼寝時間が減少した例もあり、睡眠の量と質の両方に改善がみられた。

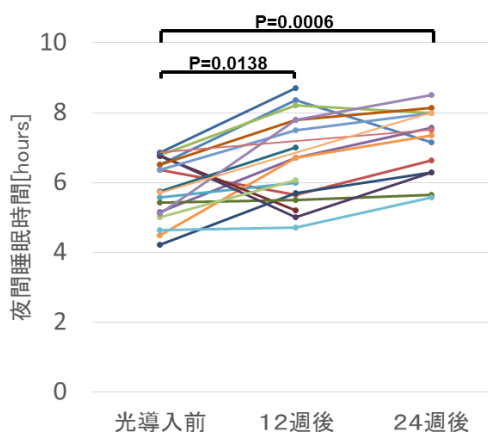


図 3 : BLT の非運動症状に対する効果 睡眠時間

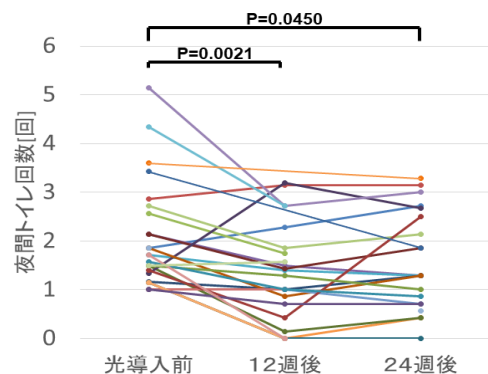


図 4 : BLT の非運動症状に対する効果 夜間トイレ回数

(3) パーキンソン病患者の BLT 治療に最適な治療プロトコルの開発

光源のタイプを多色光と単色光の 2 種類で比較することを検討し、多色光で BLT 実施中の患者に単色光 (green light) への切り替えを試したところ、多色光で睡眠改善効果が得られた患者が単色光では不眠になるなど、良い効果が得られなかった。

そこで、光源は多色光のままとし、照射時間を患者ごとにオーダーメイド化する新た

な治療プロトコル開発を目標とした。山口大学時間学研究所明石研究室との共同研究で、パーキンソン病患者の毛根細胞から体内時計を計測し、それをもとに光照射の最適時間を決める研究を開始した。

睡眠リズム異常があるパーキンソン病患者 12 名 (男 5 名、女 7 名) に対してまず問診票による睡眠評価 (JESS、PDSS-2) を実施し、被験者は起床・食事・就寝時刻などを一週間以上一定に保った。試験日には 2 4 時間にわたって、6 時間ごとに毛根 (髪の毛またはあご髭から) を 5 本程度採取した。毛根に付着した細胞から、時計遺伝子の発現量 (Period3、Nr1d2) を測定した。これらのデータより、コサインカーブフィッティングを行うことで概日時計位相を決定した。以後、12 週間以上 BLT を継続した時点で、再度睡眠評価および毛根採取を行った。その結果、約 1 週間の短期照射で毛根を評価した患者においても、すでに Per 3 遺伝子の位相後退傾向が見られ、12 週間の光照射では JESS、PDSS-2 などの睡眠スコアの改善と Per3 遺伝子発現ピーク時刻の後退に明らかな相関傾向がみられた。これにより、BLT によって概日リズムの位相調節が可能となり、睡眠の改善につながる可能性が示唆された。この手法を用いて概日リズムを評価することで、患者ごとに最適な BLT 照射時間を決定し、治療プロトコルの最適化が実現できると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Parkinsonian Rigidity Depends on the Velocity of Passive Joint Movement. Parkinsons Dis. 2015;2015:961790. doi: 10.1155/2015/961790. Epub 2015 Dec 16. Endo T, Yoshikawa N, Fujimura H, Sakoda S. (査読あり)

パーキンソン病に対する高照度光療法 ; 遠藤 卓行. BIO Clinica vol.31 No.9 pp.971-974 Aug 2016 (査読なし)

Postural flexibility during quiet standing in healthy elderly and patients with Parkinson's disease. Matsuda K, Suzuki Y, Yoshikawa N, Yamamoto T, Kiyono K, Tanahashi T, Endo T, Fukada K, Nomura K, Sakoda S, Nomura T. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2016 Aug;2016:29-32 (査読あり)

Head up tilt 試験を利用したパーキンソン病患者の自律神経機能診断支援法の提案 医療機器学 Vol.85, No.6 (2015) p.569-576 平野 博太、伊藤 雅史、早志 英朗、遠藤 卓行、佐古田 三郎、平野 陽豊、栗田 雄一、辻 敏夫 (査読あり)

〔学会発表〕(計 4 件)

The Effect of Bright Light Therapy on Night-time problems and Motor Symptoms in Parkinson's Disease Takuyuki Endo, Gregory L. Willis, Tomoko Saito, Norihisa Kimura, Misaki Yamadera, Akinori Iyama, Kimiko Inoue, Keiko Toyooka, Tsuyoshi Matsumura, Harutoshi Fujimura and Saburo Sakoda. 13th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases; Mar 28-Apr 2 2017 Vienna, Austria

第 57 回日本神経学会学術大会ポスター発表 (2016 年 5 月 18 日、神戸)「パーキンソン病患者における時計遺伝子発現の概日位相の検討」遠藤卓行、他

第 33 回 日本神経治療学会総会 口演 (2015 年 11 月 28 日、名古屋)「パーキンソン病に対する高照度光療法 (第二報) 運動症状への効果」遠藤卓行

第 55 回日本神経学会学術大会 ポスター発表 (2014 年 5 月 21 日、博多)「パーキンソン病に対する高照度光療法 (第一報) - Night-time problems への効果」遠藤卓行、他

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

光療法市民公開講座 概要と質疑応答 (刀根山病院ホームページに掲載) http://www.toneyama-hosp.jp/patient/workshop/koen_koukaikouza_20141002.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

遠藤 卓行 (ENDO Takuyuki)

国立病院機構刀根山病院・臨床研究部・研究員 (兼任)

研究者番号 : 40573225

(2) 研究分担者

佐古田 三郎 (SAKODA Saburo)

国立病院機構刀根山病院・病院長

研究者番号 : 00178625

(3) 研究協力者

明石 真 (AKASHI Makoto)

山口大学・時間学研究所・教授

研究者番号 : 30398119