

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21600003

研究課題名（和文）

パーキンソン病における痛み認知障害の解明と非運動症状との関連について

研究課題名（英文）

Impaired pain processing in Parkinson's disease and its relative association with the non-motor symptom

研究代表者

平山 正昭 (HIRAYAMA MASAOKI)

名古屋大学・医学部保健学科・准教授

研究者番号：30283435

研究成果の概要（和文）：

我々は、痛覚線維である A $\delta$  線維を選択的に刺激することで痛み関連電位を解析した。42 名の PD（男性 18 名女性 24 名、年齢  $66.7 \pm 6.9$  歳）と年齢をマッチさせた健常人（男性 8 名女性 3 名  $61.7 \pm 11.3$  歳）に行った。PD における痛みの障害は罹病期間や運動障害とともに障害が進行性に悪化することを客観的に示すことができた。さらに匂いの障害と相関が見られることは、辺縁系障害に関連あると思われる今後それ以外の非運動症状との関連を考えることが重要と思われる。

研究成果の概要（英文）：

Background and purpose: Many non-motor symptoms are associated with Parkinson's disease (PD). Of these, pain and olfactory disturbance tend to be common premotor symptoms. PD has been shown to exhibit abnormal central pain processing, although underlying mechanisms are not yet fully understood. In order to investigate this further, we assessed PD patients by specific A $\delta$  stimulation with intra-epidermal needle electrode and determined olfactory function.

Methods: Forty-two patients (18 males and 24 females) with PD and 11 healthy control subjects (8 males and 3 females) were studied. A thin needle electrode was used to stimulate epidermal A $\delta$  fibers, and somatosensory evoked potentials (SEPs) recorded at the vertex. Olfactory function was evaluated using the Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J) and its relationship with pain-related SEPs was investigated.

Results: There were no significant differences in N1 latencies or P1 latencies although N1/P1 peak-to-peak amplitudes were significantly lower ( $p < 0.05$ ) in PD patients than in control subjects. In PD patients, there were significant correlations between N1/P1 amplitudes and disease duration ( $r = -0.35, p < 0.05$ ), Hoehn-Yahr stage ( $r = -0.38, p < 0.05$ ) and UPDRS part III ( $r = -0.42, p < 0.01$ ). Furthermore, the OSIT-J scores correlated with SEP amplitude ( $r = 0.41, p < 0.01$ ).

Conclusion: Pain processing in PD patients was impaired under specific nociceptive stimulation of A $\delta$  fibers and significant correlation with smell dysfunction was detected. We suggest that this mechanism may involve the limbic system during PD pathology.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：神経内科学

科研費の分科・細目：疼痛学

キーワード：Parkinson's disease, pain, non-motor, dementia, somatosensory evoked potential, olfactory function

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は10万人に100-150人出現する運動機能異常を呈する疾患であるが、70歳以上の高齢者1000人中7人が罹患すると考えられ、高齢化社会となりますますます増加する疾患となっている。一方、パーキンソン病の治療はL-dopaやドーパミンアゴニストを使用することによって固縮や振戦などの運動障害を治療することが主眼となっているが、パーキンソン病の治療の長期化に伴い、運動症状のみならず精神症状や自律神経症状などの非運動症状が問題となってきた。医師は、運動症状を診療で知ることができるが、本来パーキンソン病患者の生活の質に関わる非運動症状は殆ど省みられていない。

我々が行った患者アンケートでは非運動症状によりパーキンソン病のQOLに関するPDQ39では、どの項目でも症状があるとPDQが悪化していることが明らかになった。海外でもパーキンソン病のQOLを評価した研究で、ADLの改善は必ずしもQOLと結びつかないことが問題となってきた。Swinnはアンケート法によって発汗障害がPDQ39の痛みのスケールやEQ-5Dと関連することを報告した。さらに、うつ症状は運動障害の程度よりも、より患者のQOLと関連が深いことが明らかにされている。したがって、これまでは運動症状の改善をパーキンソン病の治療目標としてきたが、むしろこれまであまり注目されていなかった非運動症状に注目し、治療を開始することがパーキンソン病患者のQOLを維持する上で重要な問題と考える。BraakらによってLewy小体をパーキンソン病の診断マーカーとしてとらえた場合に、黒質に変性が出現する以前に迷走神経背側核や嗅球に病変が現れることが明らかになった。迷走神経背側核には消化管と心臓への自律神経の中核があり、運動症状の出現よりも自律神経症状の出現が先行する可能性が考えられる。さらに、嗅球にも初期から障害を生じ、その結果として辺縁系へのLewy小体の進展が問題となっている。辺縁系は情動のみならず、痛みの認知に関して重要な役割が知られている。

末梢自律神経では心臓交感神経を評価できるI<sup>23</sup>-metaiodobenzylguanidine心筋シンチ(MIGB)は初期より低下することが知られている。パーキンソン病の発症初期には運動症状よりも非運動症状が先行することが考えられ、パーキンソン病の病態やパーキン

ソン病治療には非運動症状の研究も重要であると考えられる。我々はこれまであまり注目されてこなかった自律神経症状を中心とした非運動機能障害を詳しく解明治療してきたが、今回はさらに、危機回避の重要な症状である痛みの認知について解明する。

### 2. 研究の目的

パーキンソン病における痛みの研究は非常に少ない。痛みや機械的な痛みに体する閾値が低下しているとしているが、痛覚関連電位が低下しているとしておりパーキンソン病の痛覚障害の報告は一定しない。一方、本邦の報告では氷に触れても冷痛覚を訴えないパーキンソン病患者が多いとする報告もみられている。パーキンソン病で末梢を中心とした自律神経系が障害されることは知られており、自律神経は小径の線維であることが知られており、このように考えると、痛みの線維であるA $\delta$ 線維やC線維も小径の線維であり障害を受ける可能性があるが、パーキンソン病の皮膚には時に $\alpha$ シヌクレイン陽性の物質が出現することがあるが、感覚神経での病理学的研究は見られていない。そこで我々は、まず電気生理学的な異常をとらえるために、温痛覚、冷痛覚と痛みに伴う感覚脳電位を検討することにより痛覚の定量的な異常を検出することを目的とし、痛み機能と運動認知情動などとの関係を明らかにする

### 3. 研究の方法

以下の脳計測を行った。

#### 1) 電極を用いた表皮内電気刺激法で生じる誘発脳電位計測

岡崎国立共同研究機構生理学研究所統合生理研究施設 乾らの方法に準じて実施する。一般に痛みに関わる線維の自由神経終末は表皮内に終わるが、触覚に関わる線維の機械的受容器はより深い層にある。表面電極では、痛みを誘発する刺激強度では触覚に関わる機械的興奮が避けられないため表皮内電極を用いて刺激し、皮膚のA $\delta$ 線維を選択的に刺激する。表皮内電極の針電極は約0.2mmの押しピン型電極である。表皮には血管がないため、電極設置による出血はない。この電極を上肢に設置、0.5ms、0.1から0.3mAの弱い条件で電気刺激すると、細い針で刺されたような弱い痛み感覚を生じる。頭頂部(Cz)の表面にも表面電極を貼付し、そこから誘発脳電位を計測する。慣れの要素が強いため、電気刺激はランダム(100秒間に10回のランダム刺激で1クールに生じるよう設定、3ク

ルの平均をもって計測する。

## 2)末梢神経伝導検査

痛み感覚の鈍さがパーキンソン病以外（末梢神経障害など）からくる可能性がある。これを除外するため、上肢の末梢感覚神経伝導検査を実施する。本検査は末梢感覚神経障害の診断のため、日常的に実施されている検査である。具体的には正中神経・尺骨神経の感覚神経伝導速度を両上肢で測定する。

## 3)認知機能検査

高次機能障害があると痛みに対して鈍感になることがある。これを除外するため、HDS-R（改訂長谷川式認知症スケール）とMMSE（ミニメンタルテスト）の2種類の質問法による検査を実施する。本検査は認知症などの評価のため、外来などで日常的に実施されている検査である。

## 4)臭い機能尺度

Braakらは、パーキンソン病の初期病理に、嗅球や扁桃核の異常を報告している。第一薬品産業社製、臭いスチックを用い、嗅覚障害の程度を定量的に評価する。

## 5)パーキンソン病の行動尺度

パーキンソン病の運動障害の進行と痛みの関連は、パーキンソン病患者のADLの問題に深く結びついている。パーキンソン病の運動尺度の検査法としては、国際的基準であるUPDRSを用いる。

検査のデータを統計処理し、ピアソンの相関分析およびt-検定を行った。

## 4. 研究成果

21年度の研究において、パーキンソン病では、表皮内電極で誘発されるA $\delta$ 線維刺激における痛み関連電位が、脳内の島や辺縁系で障害される可能性が示唆された。しかし、この痛み関連電位は、高齢者では、手指刺激では、健常であっても出現しないことが多く見られたために、22年度は、現在日常臨床で用いられている電気刺激による体性感覚誘発脳電位の応用を検討した。日常診療に使用される体性感覚誘発電位に加え、中潜時の体性感覚誘発電位を行った。中潜時体性感覚誘発電位は、高齢において良好に出現し、N20以降の後期成分を検出することができた。一方、パーキンソン病の体性感覚誘発電位後期成分は出現しにくく、この傾向は表皮内刺激電位を用いた痛み関連電位は、その出現率においてほぼ一致しており、日常臨床で使用が可能であることが明らかとなった。23年度は、誘発される脳電位は、主に辺縁系から出現するため、パーキンソン病の非運動症状に深い関連があると考え、パーキンソン病の非運動症状との関連を検討した。誘発電位によって得られた誘発脳電位の出現潜時と振幅と、パーキンソン病の非運動症状との関連を明らかにするため、同時に施行している自律神経検査やアンケート法による鬱や幻覚などの

精神症状の指標と痛みの関連電位との相関を検討した。

最終的には、42名のPD（男性18名女性24名、年齢 $66.7 \pm 6.9$ 歳）と年齢をマッチさせた健常人（男性8名女性3名 $61.7 \pm 11.3$ 歳）に検討を行った。A $\delta$ 線維の刺激にはinuiらの方法を用いて、誘発脳電位を計測した。先行研究によって、手背と顔面で痛い刺激を行った場合に、若年では手背によって記録が可能であったが、高齢者では手背測定では半数近くに、記録不能が出現した。今回の検討であるパーキンソン病患者は、高齢者が主であるため、我々は顔面にて刺激を行った。記録は、記録電極をCzに基準電極を両耳朶に設置した。この電位は、inuiらの研究によって、前部帯状回と島、amygdalaが関与した電位と言われている。特に島やamygdalaは辺縁系に関連するといわれるため、この部分の異常が痛み認知の修飾要素となるか検討するため、OSIT-Jを用い嗅覚障害の程度を定量的に評価した。また、高次機能の低下があると匂いの評価に影響があるためMMSEによって、26点以下の患者については除外した。また、痛み認知に影響を与えると考えられる抗うつ剤などの精神病薬の使用を行っているものは除いた。検査は全て外来患者で行い、on状態での測定を行った。

## 結果

末梢神経伝導速度では、明らかな感覚伝導速度の低下は見られなかった。しかし、OSIT-Jによる匂い検査において、パーキンソン病患者は $4.9 \pm 3.2$ と健常者に比べて低下していた。

A $\delta$ 線維刺激の痛み関連電位では、N1,P1潜時が記録された(図1)。

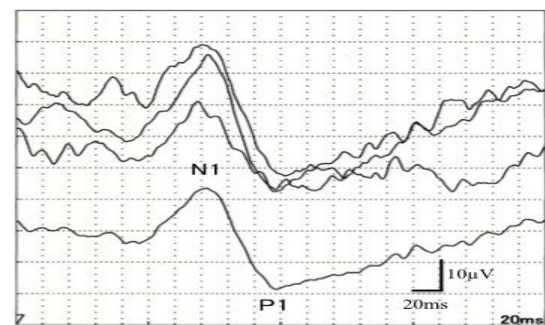


図1

PDでは、痛み関連が記録されない患者がみられた。波形が記録されたPD患者と健常人において、潜時には有意な差は見られなかったが、N1-P1 amplitudeはPDでは $9.0 \pm 5.8$ に対して、健常者では $13.7 \pm 6.4 \mu V$ と有意な差が見られた( $P < 0.05$ )。臨床症状と罹病期間に関しては、解析を行い、さらに、PD患者の罹病期間関が見られた。

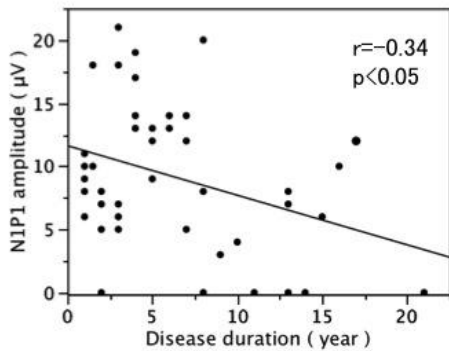


図2 罹病期間と N1P1 振幅とは有意な相関が見られた。

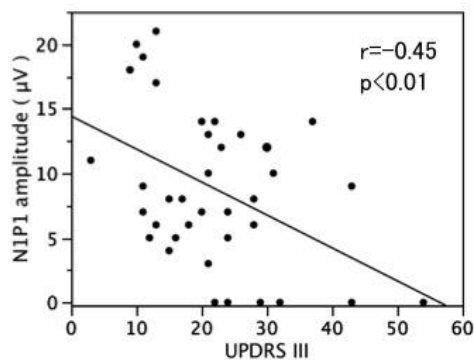


図3 運動症状と N1P1 振幅とは有意な相関が見られた。

と N1-P1 amplitude ( $r=0.34$ ) (図 2)や UPDRS3 と N1-P1 amplitude( $r=0.45$ )には有意な相関が見られた(図 3)。匂いの指標である OSIT-J と N1-P1 amplitude にも有意な相関が見られた( $r=0.41$ 、)(図 4)

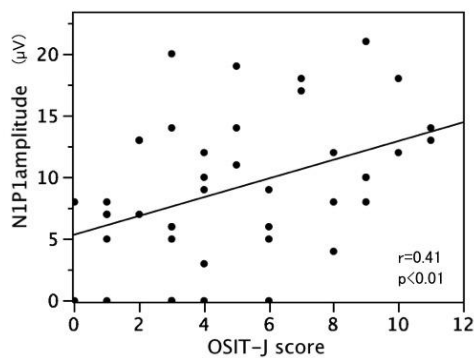


図4 匂いの障害程度と N1P1 振幅とは有意な相関が見られた。

#### 考察

PD における痛みの障害は罹病期間や運動障害とともに障害が進行性に悪化することを客観的に示すことができた。さらに匂い

の障害と相関が見られることは、辺縁系障害に関連あると思われる今後それ以外の非運動症状との関連を考えると重要と思われる。MEG を用いたヒトの感覚認知に関与する中枢領域を調べた研究では、

1) 一次感覚野 (SI) 2) 二次感覚野 (SII) 3) 島 4) 帯状回 5) 扁桃体、海馬を含む内側側頭葉 (MT 領域とされている。PSEP で得られる電位は、MT 領域の活動の潜時と波形が一致する。MT 領域は感覚の情動的な側面に関わる部位とされる。今回、感覚情動部分と匂いの障害との相関は扁桃体を含めた認知機能の障害を表したものと考えられる。

Braak らの仮説によりパーキンソン病が運動疾患だけでなく、自律神経障害や嗅覚障害が先行する疾患と考えられてきている。Lewy 病理が早期に出るのは嗅球と腸管神経叢であることから

変性が以下の2つのルートで脳へ入るとする dual-hit 仮説が近年提唱されている。

①嗅球→側頭葉 (梨状皮質、扁桃体周囲皮質)

②腸管神経叢→迷走神経背側核→橋→中脳黒質

N1P1 振幅と嗅覚スコアが共に扁桃体を含めた領域の機能を反映している可能性があり、生理学的にこの事実を明らかにしたと考え現在英文投稿中である。

#### 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 20 件)

Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Hirayama M et al. The profile of motor unit number estimation (MUNE) in spinal and bulbar muscular atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81:567-71. (査読あり)

Watanabe H, Ito M, Fukatsu H, Senda J, Atsuta N, Hirayama M, et al. Putaminal magnetic resonance imaging features at various magnetic field strengths in multiple system atrophy. Mov Disord. 2010;25:1916-23. (査読あり)

Hirayama M, Nakamura T, Watanabe H, Uchida K, Hama T, Hara T, et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine correlate with hallucinations rather than motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17:46-9. (査読あり)

Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, Sahashi K, Ohkawara B, Masuda A, et al. Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. Neurology. 2011;77:1819-26. (査読あり)

Nakamura T, Hirayama M, Hara T, Hama T, Watanabe H, Sobue G. Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinson's disease? Mov Disord. 2011;26:1869-74. (査読あり)

Uchida K, Hirayama M, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Sobue G. Tremor is attenuated during walking in essential tremor with resting tremor but not parkinsonian tremor. J Clin Neurosci. 2011;18:1224-8. (査読あり)

Hama T, Hirayama M, Hara T, Nakamura T, Atsuta N, Banno H, et al. Discrimination of spinal and bulbar muscular atrophy from amyotrophic lateral sclerosis using sensory nerve action potentials. Muscle Nerve. 2012;45:169-74. (査読あり)

Kato S, Watanabe H, Senda J, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, et al. Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness. J Neurol. 2012;259:318-26. (査読あり)

[学会発表] (計 30 件)

濱 哲夫, 原 敬史, 中村 友彦, 平山 正昭, 祖父江 元 パーキンソン病における痛み関連脳電位及び皮質 SEP パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2010/10/7

Masaaki HIRAYAMA, Tetsuo HAMA, Takashi HARA, Tomohiko NAKAMURA, Gen SOBUE

Pain related SEP and cortical SEP in Parkinson's disease Asian and Oceanian Parkinson's disease and movement disorder (2011/03/25)

濱哲夫, 平山正昭, 原敬史, 中村友彦, 祖父江元パーキンソン病における痛み関連電位および皮質 SEP 第 52 回日本神経学会学術大会(2011/05/18)

[図書] (計 3 件)

パーキンソン病臨床の諸問題 2 山本光利編 中外医学社 (2010/12)

ガイドラインサポート ハンドブック パーキンソン病 武田 篤 (2012/02)

GP・レジデントのためのパーキンソン病ハンドブック 山本光利編 アルタ出版 2012/05/10

[産業財産権]

○出願状況 (計 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◇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

平山正昭 (HIRAYAMA MASAOKI)

研究者番号 : 30283435

名古屋大学医学部保健学科 准教授

(2) 研究分担者

渡邊宏久 (WATANABE HIROHISA)

研究者番号 : 10378177

名古屋大学医学部神経内科 講師

中村友彦 (NAKAMURA TOMOHIKO)

研究者番号 : 00437039

名古屋大学・医学部附属病院 助教

祖父江元 (SOBUE GEN)

研究者番号 : 20148315

名古屋大学医学部神経内科 教授

(3) 連携研究者