

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791598

研究課題名(和文)パーキンソン病に対する脳深部刺激療法が感覚認知に与える影響の解明

研究課題名(英文)The effects of deep brain stimulation on sensory function in Parkinson's disease.

研究代表者

圓尾 知之 (Maruo, Tomoyuki)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教

研究者番号：90533810

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：今研究ではパ - キンソン病の感覚障害への視床下核刺激の影響について感覚提示下および脳深部刺激を加えた際の脳血流変化を、時間分解能に優れているレーザースペckル脳血流計を用いて計測し解析した。パ - キンソン病モデルとコントロール群における感覚提示時の脳血流変化の比較で、パ - キンソン病モデル群において運動感覚野における脳血流増加が乏しく、血流変化反応時間も長かった。また視床下核刺激により運動感覚野での脳血流増加率および血流変化反応時間がコントロール群と同等にまで改善していた。視床下核刺激が運動症状改善のみならず感覚認知に影響をもたらすことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Parkinson's disease is the most common of the neurodegenerative disease which has the motor symptoms. In addition to motor symptoms, sensory disturbances are part of the clinical picture of Parkinson's disease. Little is known about the effects of deep brain stimulation (DBS) on sensory symptoms and the mechanisms by which DBS alleviates sensory symptoms in Parkinson's disease. The aim of our study was to evaluate the effects of DBS on cerebral blood flow (CBF). We used Parkinson's model rats created by the nigra injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA) that enabled us to investigate CBF using laser speckle flowmetry (LSF), thus allowing the continuous imaging of the spatiotemporal dynamics of CBF changes in rats. We observed that CBF in primary sensorimotor area had increased temporarily during STN-DBS. LSF is useful to assess the changes in CBF that are related to neural activity, and the mechanisms of deep brain stimulation, with high temporal and spatial resolution.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：脳神経外科学

キーワード：パ - キンソン病 視床下核刺激 脳血流

1. 研究開始当初の背景

(1) パーキンソン病は人口 10 万人あたり 100~150 人の有病率を有する疾患であり、振戦、無動、固縮、姿勢反射障害の運動障害を 4 大症候とする錐体外路系疾患であるが、最近では、精神症状や認知障害、幻覚、感覚障害(疼痛、異常感覚)、睡眠障害などの多彩な非運動症状にも注目をされつつある。(Lancet Neurol. 2009; 8: 464-74.) パーキンソン病の治療法として、まず薬物治療が優先されるが、薬物コントロールが困難な症例も多く認められ、このような場合には外科的治療法が考慮される。本邦で行われている外科治療としては、視床下核(STN)または淡蒼球内節(Gpi)に深部刺激電極を留置し刺激することで、脳機能を調整し症状を改善させる脳深部刺激療法(DBS)が広く施行されている。この脳深部刺激療法(DBS)はパーキンソン病(PD)患者の運動機能を改善させることは、これまでもよく知られていたが、最近では認知障害、感覚障害(疼痛、異常感覚)、睡眠障害、精神症状など非運動症状への影響にも注目が集まっている。(Mov Disord. 2007; 22:1729-34.)

そこで、我々はパーキンソン病における感覚障害(痛覚および温冷覚)に注目し、「視床下核刺激療法(STN-DBS)が温痛覚に及ぼす影響」について、温痛覚定量感覚試験

(Quantitative sensory testing: QST)の手法を用いて定量的に評価検討し、パーキンソン病患者で温冷覚閾値の上昇(健常人と比較して温冷覚の障害)という結果および、視床下核刺激(STN-DBS)によってパーキンソン病患者の温冷覚閾値の低下(温冷覚の改善)を生じさせるという結果を報告した。

(Pain.2011;152(4):860-5.)他にも Somatosensory temporal discrimination threshold values(時間的な識別覚閾値)を評価する研究では、薬物療法や脳深部刺激療法(DBS)によって、この感覚閾値が改善する

との報告もされている。

(Brain.2010;133:2656-2663)しかし、これまでの研究報告においては、その病態や作用機序については、未だ明らかにはされていない。

2. 研究の目的

これまでに運動症状に対する脳深部刺激療法の有効性を確認され、数多くの動物実験を用いてその病態と作用機序についての報告はされているが、いまだ十分には解明されていない。また、今回の研究目的である感覚障害については臨床報告がなされているが、動物モデルを使用した病態解明や、深部刺激療法の感覚障害の改善についての作用機序に関しては報告されていない。今研究では、感覚障害の病態と機序を解明するため、パーキンソンモデル動物および正常動物に温冷刺激、振動覚、痛覚刺激をそれぞれ加え、対象動物にレーザースペックル脳血流計を用いて脳血流の変化を解析した。さらに、パーキンソンモデル動物および正常動物にそれぞれ、脳深部刺激電極を挿入し、脳深部刺激を加えた状態で、同様に温冷刺激、振動覚、痛覚刺激を与え、レーザースペックル脳血流計を用いて脳深部刺激による脳血流の変化を解析した。

3. 研究の方法

(1) パーキンソン病モデルおよび正常動物での「感覚刺激時」における脳血流変化の比較解析

6-OHDA の黒質内への定量的投与によりパーキンソン病モデルラット(Neurobiol Dis, 16: 428-39, 2004)を作成した。次にこれらのモデルにおいて、感覚刺激を加えた上で、レーザースペックル脳血流計測を定時的に施行し、脳血流の変化を正常コントロール群と比較した。

感覚刺激方法

(a) 温冷痛覚刺激装置(MEDOC社製品「PATHWAY」当施設に設置済み)を用いた温冷

痛覚刺激

小動物用刺激プローブをラットの刺激部位の皮膚表面に密着固定し、プローブ表面の温度を変化させることによって、温度刺激(温度変化 0.3 /sec ~ 70 /sec)を行う。

温度刺激と同時に脳血流測定を施行し、脳血流を定量的に計測する。

(b)振動覚刺激装置 : VSA-3000 Vibratory unit (Medoc 社製)を用いた振動刺激

刺激プローブを刺激部位の皮膚表面に密着固定し、100 ~ 200Hz の振動刺激を断続的に与え、同時に脳血流測定を施行し、脳血流を定量的に計測する。

(2) パーキンソン病モデルラット、正常ラットに対する「感覚刺激時」の視床下核刺激効果の観察

) パ - キンソン病モデルラット群

視床下核刺激 (on)

) パ - キンソン病モデルラット群

視床下核刺激 (off)

) 正常コントロールラット群

視床下核刺激 (on)

) 正常コントロールラット群

視床下核刺激 (off)

上記4群において、前述した感覚刺激(温冷刺激、振動覚刺激、痛覚刺激)を与えた上で、それぞれの条件下において、レーザースペックル脳血流計を用いて、脳血流変化を測定解析する。

4. 研究成果

(1) パ - キンソン病モデルと正常コントロール群における感覚提示時の脳血流変化の比較

両群においてともに感覚提示反対側の運動感覚野における脳血流の増加を認めたが、パ - キンソンモデルにおいては正常コントロール群と比較して脳血流増加率が統計学的に有意に低く、また感覚提示から脳血流変化までの反応時間も正常群と比較して有意に長い結

果であった。

(2) 刺激電極の留置および視床下核刺激

パーキンソン病モデルラットと正常コントロール群との両群のラットをそれぞれ、ラット用定位的手術装置を用いて、アトラス (Paxinos and Watson, 1986) を参考に視床下核に定位的に脳深部刺激電極を挿入し留置し、体外より刺激した。刺激条件はこれまでの報告を参照に 130Hz 60 μ s 1.5V とした。(J Neurosci Res. 2010;88:1510-1521. & Brain Res. 2004;1008:198-204)。正常コントロールラットでのこれら刺激の脳活動に対する影響を同様にレーザースペックル脳血流計で解析した。

(3) 視床下核刺激群と非刺激群との運動感覚野における脳血流変化の比較

感覚提示の実験結果ではパ - キンソンモデル群において運動感覚野における脳血流増加が乏しく、変化反応時間も長かったが、視床下核刺激により脳血流の増加率および反応時間が正常コントロール群と同等の結果に改善していることが確認できた。正常コントロール群での視床下核刺激の on-off による有意な変化は認めなかった。

このように感覚提示(温熱刺激および痛覚刺激)と視床下核への電気刺激によって運動感覚野および大脳基底核での脳血流の変化を経時的にとらえる手法を確立することができた。これまでも、パーキンソンモデル動物に対する視床下核や淡蒼球内節刺激の作用についての解析がなされているが、これまでの研究の多くは運動症状改善の病態や作用機序の解明のための報告がほとんどで、今研究の目的である感覚障害に対する病態や作用機序に対する報告はなされていない。今回我々が行う温冷刺激&温痛覚定量測定装置と深部感覚(振動覚、位置覚)刺激&定量測定装置を使用してパーキンソン病患者に対する視床下

核(STN)刺激の影響を解析した例は今までに報告されていない。本研究ではパーキンソンモデル動物に対する感覚刺激(温冷刺激、振動覚、痛覚刺激)に対する脳の感受性が視床下核刺激の影響を、レーザースペックル脳血流計を用いて解析した。

今後も継続的に研究を行い、脳深部刺激療法(DBS)の非運動症状、特に感覚症状へ与える影響およびその作用機序の解明に近づき、新たな手術適応基準や治療コントロールが確立を目指す。パーキンソン病の外科治療に携わっている我々にとって、薬物治療や手術でも効果や作用機序がはっきりしない非運動症状を呈する患者を多数経験している。今研究と今後の研究によりパーキンソン病の非運動症状に関する病態解明や治療法のさらなる開発につなげたい。

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 18 件)

Maruo T, Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Shimokawa T, Hirata M, Goto T, Morris S, Harada Y, Yanagisawa T, Aly MM, Yoshimine T. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in patients with Parkinson's disease. *Pain*. 152(4):860-5. 2011
doi: 10.1016/j.pain.2010.12.038.

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Konoma K, Ozawa M, Nishida K. Testing of semichronically implanted retinal prosthesis by suprachoroidal transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52(7):4726-33. 2011
doi: 10.1167/iovs.10-6836

Morimoto T, Kamei M, Nishida K, Sakaguchi H, Kanda H, Ikuno Y, Kishima H,

Maruo T, Konoma K, Ozawa M, Nishida K, Fujikado T. Chronic implantation of newly developed suprachoroidal-transretinal stimulation prosthesis in dogs. *Invest Ophthalmol VisSci*. 52(9):6785-92 2011
doi:10.1167/iovs.10-6971.

Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Khoo HM, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kato A, Yoshimine T. Altered extrafocal iomazenil activity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 103(2-3), 195-204. 2013

doi: 10.1016/j.epilepsyres.2012.07.001.

Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Yorifuji S, Yoshimine T, Saitoh Y. Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central post-stroke pain. *Pain*. 154(8):1352-7, 2013

doi: 10.1016/j.pain.2013.04.017.

Kishima H, Oshino S, Tani N, Maruo T, Morris S, Khoo HM, Yanagisawa T, Shimono K, Okinaga T, Hirata M, Kato A, Yoshimine T. Which is the Most Appropriate Disconnection Surgery for Refractory Epilepsy in Childhood? *NeuroMedico Chir*. 53(11):814-20, 2013

doi:10.2176/nmc.0a2013-0111

Saitoh Y, Maruo T, Yokoe M, Matsuzaki T, Sekino M. Electrical or repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for intractable neuropathic pain. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013:6163-6. 2013

doi: 10.1109/EMBC.2013.6610960.

Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, Kishima H, Oshino S, Morris S, Kageyama Y, Yokoe M, Yoshimine T, Saitoh Y. High-frequency repetitive transcranial magnetic

stimulation over the primary foot motor area in Parkinson's disease. Brain Stimul. 6(6):884-91. 2013

doi: 10.1016/j.brs.2013.05.002.

Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Yorifuji S, Yoshimine T, Saitoh Y. Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain. Pain. 154(8):1352-7. 2013

doi: 10.1016/j.pain.2013.04.017.

貴島晴彦、圓尾知之他、Local field potential から考えるパーキンソン病に対する STN-DBS の展望 機能的脳神経外科 50:2-3 2011

圓尾知之、吉峰俊樹他、パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)有効性の検討 機能的脳神経外科 50:5-7 2011

細見晃一、圓尾知之他、経頭蓋磁気刺激による大脳運動野刺激療法の確立 機能的脳神経外科 50:10-11 2011

細見晃一、圓尾知之他 経頭蓋磁気刺激による大脳運動野刺激療法 機能的脳神経外科 50:185-191 2011

圓尾知之他、視床下核刺激療法 (SDN-DBS) が温冷覚に及ぼす影響についての検討 機能的脳神経外科 49 : 217-222 2011

細見晃一、圓尾知之他、ナビゲーションシステムを用いた経頭蓋磁気刺激装置 ペインクリニック 33 (Spring suppl):47-54 2012

細見晃一、圓尾知之他、ニューロモデュレーションに使用する機器：ナビゲーションシステムを用いた経頭蓋磁気刺激装置 ペインクリニック S47-S54 2012

谷直樹、圓尾知之他、両側 Gpi-DBS により改善を認めた Myoclonus-Dystonia の2例 機能的脳神経外科, Vol.52 p114-8 2013

貴島晴彦、圓尾知之他、バクロフェン髄

腔内投与療法の呼吸機能に及ぼす影響 機能的脳神経外科, Vol.52 p145-148 2013

〔学会発表〕(計 23 件)

Maruo T, Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Y, Yoshimine T, et al. The consecutive effect of repetitive transcranial Magnetic stimulation (rTMS) on motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. 4th International Conference on Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation 2011/6/20-25 Rome, Italy

Maruo T, Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Yoshimine T, et al. The effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) on temperature sensation in patients with Parkinson's disease. 14th European congress on Clinical Neurophysiology 2011/6/20-25 Rome, Italy

Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, Kishima H, Yoshimine T, Saitoh Y. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over Primary Leg Motor Area in Parkinson's Disease 16TH ANNUAL MEETING North America Neuromodulation Society 2012/12/7 Las Vegas, USA

Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, Kishima H, Yoshimine T, Saitoh Y. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over Primary Leg Motor Area in Parkinson's Disease. 15th World Congress of Neurosurgery 2013/9/8 Seoul, Korea

圓尾知之他、パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)の有効性の検討 第50回日本定位・機能神経外科学会 2011.01.21-22 広島 シンポジウム

圓尾知之他、視床下核刺激療法 (STN-DBS) がパーキンソン病患者の温痛覚に及ぼす影響 第5回パーキンソン病運動障害疾患コ

ングレス 2011.10.06-08 東京 ポスター

圓尾知之他、パーキンソン病患者の歩行障害に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS)の可能性 第70回日本脳神経外科学会学術総会 2011.10.12-14 横浜シンポジウム

圓尾知之他、パーキンソン病に対する反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS)の可能性 第41回日本臨床神経生理学会 2011.11.10-12 静岡 一般口演

圓尾知之他、視床下核刺激療法 (STN-DBS)がパーキンソン病患者の温痛覚に及ぼす影響 第4回日本運動器疼痛学会 2011.11.19 大阪 ポスター

圓尾知之他 てんかんモデルに対するレーザースペックル血流計を用いた脳血流イメージ解析 第35回日本てんかん外科学会 2012/1/19 東京 ポスター

圓尾知之他、パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS)の有効性 第51回日本定位・機能神経外科学会 2012/1/21 東京 シンポジウム

圓尾知之他、脳卒中回復期における運動機能回復を目指した反復経頭蓋磁気刺激 第51回日本定位・機能神経外科学会 2012/1/21 東京 シンポジウム

圓尾知之他、小児広範囲頭蓋骨欠損に対する頭蓋形成術—カスタムメイド人工骨と吸収性プレートを用いた術式の有効性と問題点— 第5回日本整容脳神経外科研究会 2012/3/31 大阪 口演

圓尾知之他、脳卒中回復期における運動機能回復を目指した反復経頭蓋磁気刺激 STROKE 2012 2012/4/28 福岡 口演

圓尾知之他、他、パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) 第26回日本ニューロモデュレーション学会 2012/5/26 東京 口演

圓尾知之他、レーザースペックル脳血流計 (LSF)を用いたてんかんモデルにおける

脳機能解析 第46回日本てんかん学会学術集会 2012/10/11 東京 ポスター

圓尾知之他 パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) 第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS 2012/10/13 京都 ポスター

圓尾知之他、脳卒中後運動障害、難治性疼痛に対する連日反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS)の有効性 第71回日本脳神経外科学会学術総会 2012/10/18 大阪 シンポジウム

圓尾知之、齋藤洋一他 高頻度磁気刺激法を用いた脳血管傷害後遺症患者の神経機能回復訓練 第42回日本臨床神経生理学会 2012/11/10 東京 シンポジウム

圓尾知之、吉峰俊樹他、レーザースペックル脳血流計 (LSF)を用いたてんかんモデルにおける経時的脳機能解析 第36回日本てんかん外科学会 2013/1/17 岡山 口演

²¹圓尾知之、吉峰俊樹他、レーザースペックル脳血流計 (LSF)を用いたてんかんモデルにおける経時的脳機能解析 Neuro 2013 2013/6/20 京都 Poster

²²圓尾知之他、レーザースペックル脳血流計 (LSF)を用いたてんかんモデルにおける経時的脳機能解析 第47回日本てんかん学会学術集会 2013/10/11 小倉 Poster

²³圓尾知之他、パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS)の有効性 日本脳神経外科学会第72回学術総会 2013/10/18 横浜 Poster

6. 研究組織

(1)研究代表者

圓尾知之 (MARUO, Tomoyuki)

研究者番号: 90533810