

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10909

研究課題名(和文)パーキンソン症候群の難治性疼痛と歩行障害に対する脊髄刺激の影響

研究課題名(英文)The effect of spinal cord stimulation on medication refractory pain and gait disturbance in parkinson syndrome

研究代表者

馬場 康彦 (Baba, Yasuhiko)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：50352258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,100,000円

研究成果の概要(和文)：頸髄における脊髄刺激療法は進行性核上性麻痺や進行期パーキンソン病における難治性の姿勢反射障害や歩行障害に対して長期的な改善効果をもたらす可能性が示唆された。脊髄刺激療法は安全性が高く、パーキンソン症候群の日常生活動作を維持するための有効な治療選択肢であると考えられた。研究結果を踏まえて、より侵襲性の低い手技による頸髄への電気刺激方法が見出され、脊髄電気刺激療法の潜在性や新たな可能性を示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行性核上性麻痺や進行期パーキンソン病における難治性の姿勢反射障害や歩行障害に対して、有効な治療法が確立されていない現状において、頸髄における脊髄刺激療法が新たな治療選択肢となる可能性が示唆された。これらの疾患にともなう姿勢反射障害や歩行障害の改善は転倒や骨折などを予防することにより日常生活動作を長期にわたって維持し、生活の質の向上に寄与する。本研究は脊髄電気刺激療法の潜在性や新たな可能性を示唆するものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Electrical stimulation of the cervical spinal cord provided a long-term improvement in medication refractory postural instability and gait difficulty in patients with progressive supranuclear palsy and advanced Parkinson disease. Electrical stimulation of the cervical spinal cord is a therapy having high safety compared with conventional surgical therapy. Based on the obtained findings in the present study, we found a lesser invasive procedure for electrical stimulation of the cervical spinal cord. Electrical stimulation of the cervical spinal cord may be potentially beneficial for diseases manifesting impaired mobility.

研究分野：神経変性疾患における新たな治療の確立

キーワード：パーキンソン症候群 パーキンソン病 進行性核上性麻痺 歩行障害 姿勢反射障害 脊髄刺激

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

進行性核上性麻痺(PSP)は孤発性の神経変性疾患であり、動作緩慢や筋固縮などのパーキンソニズム、核上性外眼筋麻痺、認知症などの症状を呈するパーキンソン症候群として位置づけられている。その病理は大脳皮質から脳幹部の広範囲に及び、大脳基底核領域におけるタウ蛋白の凝集とこれに伴う神経細胞変性を特徴とする。50~70歳代に発症し、病初期より姿勢反射障害と歩行障害に基づく易転倒性が認められ、罹病期間の大半は車椅子やベッド上での生活を余儀なくされる。平均余命は6~7年と報告されている(Baba Y et al. In: Age and age-related disorders: The Basics, 2006, 345-371)。PSPに対する薬物療法は確立されておらず、L-dopaをはじめとする様々な中枢作用型モノアミン作動薬の効果が検討されたが、その広範かつ多様な中枢神経病理を反映し、十分な運動症状の改善に至る治療薬は現在のところ存在していない。また、障害された大脳基底核の神経回路を是正し、運動症状の改善を図る目的で視床下核や淡蒼球などの基底核諸核に対する深部脳刺激(deep brain stimulation, DBS)療法が試みられたが、姿勢反射障害や歩行障害を含めたパーキンソニズムの改善は得られなかった。PSPの日常生活動作(ADL)に対して多大な影響を与える姿勢反射障害や歩行障害に基づく易転倒性を改善すべく治療法の確立が急務と考えられる。一方、Parkinson病(PD)は代表的な神経変性疾患であり、本邦での有病率は100~150人/10万人と推定されている。中高年期に発症し、安静時振戦、筋固縮、動作緩慢、姿勢反射障害などのパーキンソニズムを主要な症状とする。病理学的には黒質ドパミン神経細胞の減少とLewy小体の発現によって特徴付けられる。黒質線条体系において欠乏したドパミンを補充する目的で1960年代よりL-dopaが治療薬として導入され、その後の薬剤の開発に伴い、現在では9種のPD治療薬が存在する。L-dopaの開発によりPDの予後は向上し、生命予後も健常人と比較して大差を認めないまでになったが、罹病期間中は疾患の進行と運動症状の悪化に伴いADLは徐々に低下し、進行期においてはベッド上での生活を余儀なくされることも少なくない。長期の薬物療法により薬効の減弱や不随意運動などの薬剤起因性合併症が出現し、疾患の中期以降はもはや薬物療法のみでは症状の管理が困難となる(Fahn S. J Neurol 1998;245:15-24)。これに対して、視床下核や淡蒼球のDBS療法は薬剤療法のみでは管理が困難なパーキンソニズムを改善させ、その効果も立証されている(Benabid AL, et al. Curr Opin Neurol 2005;18:623-30)。しかしながら、DBS療法の比較的早期から姿勢反射障害や歩行障害の悪化が出現することが示唆されており(Krack P, et al. N Engl J Med 2003;349:1925-1934)、これらの症状はドパミン作動薬やDBSによっても改善が得られないことから、PD病理の進行に伴い出現する様々な非ドパミン性病変に起因する症状と考えられている。従って、PSPと同様にPDの進行期に出現する姿勢反射障害や歩行障害に対する有効な治療法は確立されておらず、進行期PDのADLを向上させるべく対策が必要と考えられる。さらには、PSPと進行期PDの共通した神経症状として四肢や背部における難治性の疼痛が認められ、歩行を含めたADLの低下に寄与する因子であると考えられる(Beiske AG, et al. Pain 2009;141:173-7)。近年、PDモデルの動物実験において、胸髄レベルにおける背側脊髄への高頻度電気刺激により歩行障害が改善されることが報告され(Fuentes R et al. Science 2009;323:1578-82)、脊髄後索から内側毛帯-視床系と脳幹部覚醒系を介した大脳皮質-基底核-視床ループ(運動ループ)の是正により歩行の改善に至った可能性を示唆している。しかしながら、PDに対し難治性疼痛の治療法でもある後索の脊髄刺激(spinal cord stimulation, SCS)療法を行った症例報告では歩行障害の改善効果は実証されなかった(Thevathasan W, et al. Neurology 2010;74:1325-7)。一方、ほ乳類の神経解剖生理学的研究では中脳歩行誘発野に近接する脚橋被蓋核(pedunculopontine tegmental nucleus, PPN)は前頭前野や大脳基底核からの投射を受けて脊髄前索を介して脊髄前角細胞に出力し、歩行や姿勢筋群の制御に重要な役割を果たしていることが推測されている。また、前頭前野を含んだ運動ループも歩行や姿勢制御のプログラム生成に関与していると考えられている(Kuypers HGJM. In: Handbook of physiology. 1981, 597-666;Takakusaki K et al, Neuroscience 2003;119:293-308)。PDでは、中脳におけるドパミンの欠乏が基底核から大脳皮質への運動ループにおける抑制性出力を増加し、PPNの活性を低下させると考えられており、臨床病理学的研究においてもPPNにおけるコリン作動性神経細胞の変性と姿勢反射障害や歩行障害の発現における関連性が示唆されている(Karachi C, et al. J Clin Invest 2010;120:2745-54)。また、PSPにおいても、広範な中枢神経病変に伴う運動ループの機能低下に伴い、PPNを含む前索の病変が認められ、これらが姿勢反射障害と歩行障害に寄与していると考えられている(Kasashima S, et al. Acta Neuropathol 2003;105:117-24)。実際に、PPNに対するDBSはPDとPSPにおける姿勢反射障害と歩行障害を改善することが報告されている(Stefani A, et al. Brain 2007;130:1596-607;Brusa L, et al. Mov Disord 2009;24:2020-2)。以上の見解を踏まえて、我々はPD及びPSPにおける姿勢反射障害と歩行障害の改善には後索の電気刺激に伴う運動ループの是正に加えて、PPNの下行路である前索の電気刺激によるPPNの活性と更なる運動ループの是正が不可欠と考えた。これまでに、我々は難治性疼痛の治療であるSCSを用いて疼痛を有するPDおよびPSP症例に対して高位頸髄レベルで前索及び後索の電気刺激を行い、薬剤抵抗性を示す姿勢反射障害と歩行障害の明らかな改善とともに、前頭前野における血流低下の改善と両側視床における血流増加の所見を神経放射線学的検査によって確認している。また、頸髄レベルでの前索及び後索SCSを3次元電界シミュレーター(MAXWELL, Ansoft Inc., Pittsburgh, PA., USA)を用いて解析モデルを作成し、刺激電極により加えられた外部電場の形成が前索と後索において限局的

に発生し、脊髄内に存在する電解質イオンと考えられる荷電イオンの移動が認められ、SCS における部位特異的な神経刺激効果の存在を確認している。これらの結果は前索及び後索の SCS が前索を介した PPN の活性と、更には後索 - 視床系を介した運動ループの是正をもたらし、姿勢反射障害や歩行障害の改善に寄与していることを示唆している。進行期 PD や PSP に伴う姿勢反射障害や歩行障害は、多種多様な神経伝達系の機能障害に基づく臨床表現型のひとつであるが故に、これまでの様々な薬物療法に対して抵抗性を示していたものと考えられる。一方、SCS の作用は神経生化学的機序によらず、脊髄組織の電界形成に引き続いて発現する脊髄神経細胞への活性化を主な機序とし、神経生理学的作用により姿勢や歩行に関わる神経回路の是正と症状の改善に寄与するものと考えられる。また、SCS は DBS と比較して、手術操作が簡便で侵襲性が低く安全性に優れている利点を有し(Cameron T. J Neurosurg 2004;100:254-67)、罹病者の多数を占める高齢者に対しても負担が低いと考えられる。更に、転倒による骨折や続発する感染症を予防することは長期的な医療経済効果の面においても優れていると考えられる。

2. 研究の目的

PSP や進行期 PD における姿勢反射障害や歩行障害などの運動症状は日常生活動作を著しく低下させる因子であり、有効な治療法は未だ報告されていない。本研究では、これらの疾患に対して頸椎椎体レベルの腹側及び背側硬膜外腔に留置した電極から脊髄の前索及び後索を刺激し、PSP や進行期 PD に伴う姿勢反射障害や歩行障害に対する効果を検討する。難治性疼痛に対して従来行われてきた SCS を応用したものであり、その安全性は確立されている。また、3次元電磁界シミュレーターによる SCS モデルの解析を行い、SCS に伴う歩行や姿勢の改善効果と生体電磁場学的変化の関連性や SCS のメカニズムについて検討する。また、前索及び後索 SCS による治療介入と疾患予後への影響について長期観察を行う。

3. 研究の方法

慢性的な疼痛とともに薬剤抵抗性の姿勢反射障害と歩行障害を有する PSP 及び進行期 PD 例に対して脊髄前索及び後索の脊髄刺激(SCS)療法を行い、疼痛及び姿勢・歩行に対する効果を評価する。また、SCS に伴う症状改善効果のメカニズムを解明する目的として、核医学検査による脳血流循環の評価、並びに3次元電磁界シミュレーターを用いた SCS モデルの脊髄及び脳幹部における電磁場解析を行う。さらに、SCS 治療群の長期追跡調査とともに、SCS 非治療群との疾患経過に関する比較検討、SCS 治療介入にともなう ADL の長期推移や疾患予後への影響について解析する。また、SCS の治療効果と脳血流循環分布の関連性、SCS 治療介入と医療経済効果の検討、脊髄・脳幹モデルを用いた SCS の電磁場解析と治療メカニズムの解明について研究成果を報告する。

4. 研究成果

SCS を施行した 15 例の PSP および進行期 PD において、術後 3 か月での評価では、PSP、進行期 PD とともに姿勢反射障害および歩行障害の有意な改善が認められた。また、脳血流 SPECT での評価では前頭前野における血流低下の改善と視床における血流増加が認められた。また、頸髄レベルでの前索及び後索 SCS の 3 次元電界解析モデルでは刺激電極からの外部電場によって脊髄内の荷電イオンの移動が再度確認され、脳血流 SPECT 所見と併せて前索及び後索の SCS は前索を介した PPN の活性と、更には後索 - 視床系を介した運動ループの是正をもたらすことが示唆された。長期に経過を追跡できた 10 例において、術後 12 か月の評価では姿勢反射障害および歩行障害の有意な改善が維持されていたが、術後 3 か月と比較して症状の改善効果は徐々に減弱していた。本研究の開始当初に導入した SCS は従来の手法である脊髄硬膜外に刺激電極を挿入する観血的手技であった。一方、パーキンソン症候群の難治性歩行障害に対する脊髄刺激の効果を簡便な手技によって多くの症例に実践することを目的として、従来の観血的な手法である硬膜外腔への電極留置による刺激方法を見直し、リハビリテーション治療で使用されている既存の神経筋電気刺激装置を用いて後頸部から経皮的な頸髄への電気刺激を試みた。本研究期間内に 5 例の PSP および進行期 PD 症例に施行し、特定の刺激部位と一定の刺激条件下による短期的刺激により、すくみ足や緩慢歩行などの難治性歩行障害に対して再現性をもって改善を示すことを見出した。今後は、経皮的頸髄電気刺激の効果を更に検証するために症例数の蓄積や長期的効果の評価を行う予定である。経皮的頸髄電気刺激は本研究の背景にあった従来の SCS により PSP や進行期 PD の姿勢および歩行障害の改善が示された結果に基づくものであり、パーキンソン症候群の難治性歩行障害に対して非観血的な脊髄電気刺激療法の潜在性や新たな可能性を示唆するものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takahashi S, Kokudai Y, Kurokawa S, Kasai H, Kinno R, Inoue Y, Ezure H, Moriyama H, Ono K, Otsuka N, Baba Y.	4. 巻 29
2. 論文標題 Prognostic evaluation of branch atheromatous disease in the pons using carotid artery ultrasonography.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis.	6. 最初と最後の頁 104852
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104852	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinno R, Mori Y, Kubota S, Nomoto S, Futamura A, Shiromaru A, Kuroda T, Yano S, Ishigaki S, Murakami H, Baba Y, Ono K.	4. 巻 22
2. 論文標題 High serum high-density lipoprotein-cholesterol is associated with memory function and gyrification of insular and frontal opercular cortex in an elderly memory-clinic population.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroimage Clin.	6. 最初と最後の頁 101746
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nicl.2019.101746	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 馬場康彦, 高橋聖也, 小野賢二郎.	4. 巻 57
2. 論文標題 本邦における新規MAO-B阻害薬ラサギリンの長期使用経験<第1報>.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Geriatric Medicine.	6. 最初と最後の頁 983-987
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshii F, Ryo M, Baba Y, Koide T, Hashimoto J	4. 巻 375
2. 論文標題 Combined use of dopamine transporter imaging (DAT-SPECT) and 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy for diagnosing Parkinson's disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 80-85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.2017.01.042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagayama H, Maeda T, Uchiyama T, Hashimoto M, Nomoto N, Kano O, Takahashi T, Terashi H, Hamada S, Hasegawa T, Hatano T, Takahashi T, Baba Y, Sengoku R, Watanabe H, Inoue M, Kadowaki T, Kaneko S, Shimura H, Kubo SI; Young Japanese Expert Group for Parkinson's Disease and Movement Disorders: YJ-EXPANDS.	4. 巻 372
2. 論文標題 Anhedonia and its correlation with clinical aspects in Parkinson's disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 403-407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2016.10.051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	馬場 胤典 (Baba Tanefumi) (50548485)	東海大学・医学部・講師 (32644)	
研究分担者	厚見 秀樹 (Atsumi Hideki) (30307269)	東海大学・医学部・准教授 (32644)	
研究分担者	反町 隆俊 (Sorimachi Takatoshi) (50534731)	東海大学・医学部・教授 (32644)	
研究分担者	松前 光紀 (Matsumae Mitsunori) (20209604)	東海大学・医学部・教授 (32644)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	瀧澤 俊也 (Takizawa Shunya) (70197234)	東海大学・医学部・教授 (32644)	