

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09465

研究課題名（和文）パーキンソン病のすくみ足に対する経頭蓋直流電気刺激によるニューロモデュレーション

研究課題名（英文）Neuromodulation using transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease

研究代表者

梅村 淳（Umemura, Atsushi）

順天堂大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00244567

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：すくみ足を呈するパーキンソン病（PD）患者の歩行に対する経頭蓋直流電気刺激（tDCS）の効果を検証するための探索的介入研究を行った。補足運動野（SMA）および一次運動野（M1）に対する刺激効果を検証した。30秒間歩行距離、10m自然歩行、360°回転試験の解析ではtDCS刺激による歩行改善効果は認めなかった。一方、TUG testでは所要時間およびステップ数においてSMA刺激でのみsham刺激に対して有意な改善効果を認めた。TUG testは直線歩行能力に加えて方向転換や起立・着座能力まで含めた評価であり、SMA刺激がすくみ足を呈するPD患者の日常生活機能を改善する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病（PD）におけるすくみ足はその運動症状の中でも最も厄介な症状の一つで、転倒の主因となり患者の日常生活動作を著しく低下させる要因である。その治療は困難を極め、従来の治療法による効果は乏しく、新たな治療法の開発が望まれている。今回の成果は経頭蓋直流電気刺激（tDCS）による補足運動野（SMA）のニューロモデュレーションがすくみ足を呈するPD患者の実際的な歩行能力を改善させる可能性を示した。tDCS装置は比較的安価で小型軽量で患者自身が取り扱うことも可能であることから、今後はPD患者の歩行リハビリなどへの活用も期待できる。

研究成果の概要（英文）：We conducted an exploratory intervention study to verify the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on the gait of Parkinson's disease patients with freezing of gait. The stimulation effect on the supplementary motor area (SMA) and primary motor area (M1) was investigated. Analysis of the 30-second walking distance, the 10m natural walking and 360 degree rotation test showed no effect of tDCS stimulation on gait. On the other hand, in the TUG test, only SMA stimulation showed a significant improvement in the required time and the number of steps compared to sham stimulation. The TUG test is highly related to daily life functions. SMA stimulation may improve daily walking function in Parkinson's disease patients with freezing of gait.

研究分野：機能的脳神経外科学

キーワード：パーキンソン病 すくみ足 経頭蓋直流電気刺激

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は、振戦、固縮、無動、姿勢反射障害などの運動症状を主徴とする進行性の神経難病である。現時点で根治的な治療法は確立されていないものの、その病態は大脳基底核の機能異常とされており、対症療法としてドパミン作動性薬剤の補充療法や大脳基底核の機能異常を修飾するためのニューロモデュレーション (視床下核や淡蒼球に対する脳深部刺激療法 (DBS)) が行われている。その結果、運動症状の多くはコントロール可能となったが、未だに治療抵抗性の運動症状もあり今後の課題となっている。特に「すくみ足」は歩行開始時や方向転換時に足底があたかも床面にへばりついたようになって歩けなくなる状態で、PD および PS の運動症状の中でも最も厄介な症状の一つである。転倒の主因となり患者の日常生活動作を著しく低下させる要因となる。特に薬剤オン時のすくみ足は薬物療法や DBS が全く無効で、ドパミン以外のメカニズムが関与している可能性がある。その治療は困難を極め、新たな治療法の開発が望まれている。すくみ足の病態は未だ明らかになっていないが、歩幅と歩調の制御不全による歩行リズムの障害が根底にあり、その原因として近年 functional MRI による解析では、基底核のみならず大脳皮質 (補足運動野や前頭葉) の神経活動の低下が指摘されている。

経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) は頭皮上に設置した電極から微弱な (0.5~2mA) 直流電流が頭蓋骨を通過し、電極直下の皮質興奮性を修飾する非侵襲的の刺激法である。tDCS はターゲットになる皮質領域に置く電極の極性により、脳機能を興奮性または抑制性に变化させることが可能である。すなわち陽極下では細胞膜が脱分極して皮質興奮性が増加し、陰極下では過分極が生じて興奮性が低下する。効果は刺激終了後も一定期間 (数分から1時間程度) 持続することからシナプスの可塑性をも变化させる可能性が指摘されている。さらに tDCS は刺激装置、電極とも比較的安価であり、小型軽量で運搬も容易であることから実際の臨床現場での使用も可能である。一次運動野への tDCS は随意収縮を増強させ運動機能改善効果が報告されていることから近年本邦においても脳卒中後のリハビリテーションでの臨床応用が進められている。

2. 研究の目的

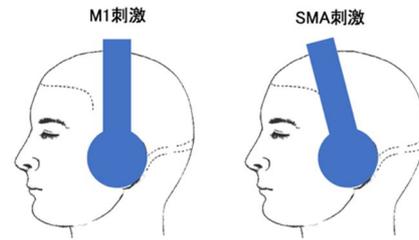
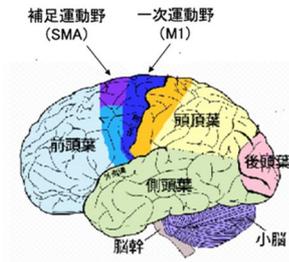
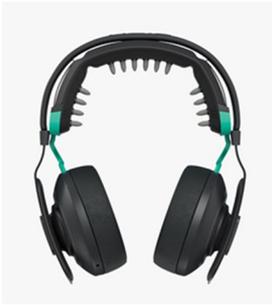
今回の研究では、tDCS による大脳皮質のニューロモデュレーション (補足運動野 (SMA) 刺激および一次運動野 (M1) 刺激) がすくみ足を改善させうる可能性について検討する。本研究ではアスリートの運動機能向上を目的として一般に市販されている tDCS 装置 (Halo Sport) を使用する。この装置は小型軽量で実際に患者を歩行させながら刺激することも可能であることから、この装置を用いたすくみ足の治療やリハビリテーションへの応用を目指す。

3. 研究の方法

すくみ足を呈するパーキンソン病患者の歩行に対する経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の効果を検証するための探索的介入研究を特定臨床研究として実施した (jRCTs032200173)。

tDCS 装置はアスリートの運動機能向上を目的として市販されている Halo Sport 2 を使用し、PART1 では補足運動野 (SMA) に対する刺激効果を、PART2 では一次運動野 (M1) に対する刺激効果を検証した。

本試験は非盲検単群比較であり、20 分間の tDCS 装着・刺激なしを sham 刺激、20 分間の tDCS 装着・刺激ありを実刺激とし、sham 刺激と実刺激の群内比較を行った。刺激部位は補足運動野 (SMA) および一次運動野 (M1) 上の頭皮で、それぞれ sham 刺激と実刺激を行なった後に歩行能力の評価を行った。



Halo Sport 2

歩行に関する主要評価項目は 30 秒間での歩行距離とした。副次評価項目として、10m 自然歩行時間とステップ数、Timed Up and Go test、360 ° 回転試験を施行した。歩行評価実施中は歩行状態のビデオ撮影を行った。

その他患者背景因子として、年齢、性別、疾患の治療歴、MDS-UPDRS、認知機能 (MMSE, FAB, MoCA-J)、QOL (PDQ-39) freezing of gait questionnaire (FOG-Q) のデータを収集した。

歩行評価における sham 刺激群と実刺激群の測定値は Wilcoxon signed-rank sum test で比較した。統計ソフトウェアは SAS software version 9.4 を使用した。

4 . 研究成果

(1) 対象者の患者背景

合計で 20 名のすくみ足を訴える進行期パーキンソン病患者を登録した (男性 6 名 女性 16 名、平均年齢 64.8 ± 6.5 才、平均罹病期間 13.0 ± 4.2 年)、FOG-Q は 16.7 ± 4.2 、UPDRS part III score は薬剤オフ時 40.6 ± 12.2 薬剤オン時 14.4 ± 6.3 、MMSE は 29.0 ± 1.4 、FAB は 16.3 ± 1.5 、MoCA は 26.7 ± 2.4 、PDQ-39 は 56.4 ± 29.2 であった。

(2) 主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果

主要評価項目である 30 秒間歩行距離は、PART1 では sham 刺激で 23.2 ± 8.3 m、SMA 刺激で 23.8 ± 8.3 m ($P=0.49$) あり、PART2 では sham 刺激 24.0 ± 8.5 m、M1 刺激 26.2 ± 9.7 m ($P=0.23$) であった。いずれも有意差を認めず、結果として 30 秒間歩行距離に対する tDCS 刺激による改善効果は認められなかった。

副次評価項目での結果は以下の通りであった。

10m 自然歩行では、歩行時間においては PART1 では sham 刺激 16.2 ± 7.0 秒、SMA 刺激 17.9 ± 19.3 秒 ($P=0.26$) で、PART2 では sham 刺激 15.2 ± 6.6 秒、M1 刺激 13.7 ± 5.9 秒 ($P=0.12$) であり、いずれも有意差を認めなかった。ステップ数においても PART1 では sham 刺激 30.9 ± 15.4 、SMA 刺激 35.6 ± 42.3 ($P=0.49$) で、PART2 では sham 刺激 28.7 ± 11.6 秒、M1 刺激 26.8 ± 11.1 秒 ($P=0.38$) であり、いずれも有意差を認めなかった。

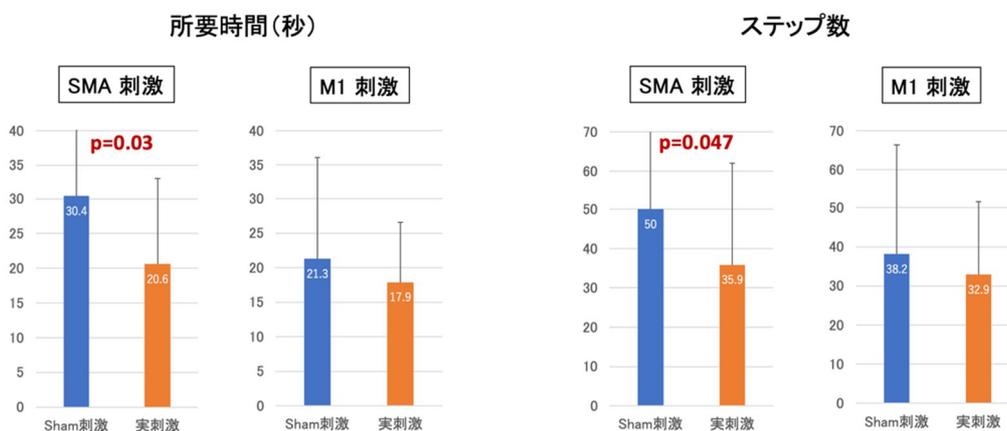
Timed UP and Go test (TUG test) では、所要時間においては PART1 では sham 刺激 30.4 ± 31.5 秒、SMA 刺激 20.6 ± 12.5 秒 ($P=0.03$) と刺激により有意な所要時間の短縮が得られたが、PART2 では sham 刺激 21.3 ± 14.8 秒、M1 刺激 17.9 ± 8.7 秒 ($P=0.49$) であり有意差を認めなかった。ステップ数においても PART1 では sham 刺激 50.0 ± 41.6 、SMA 刺激 35.9 ± 26.1 ($P=0.047$) と刺激により有意なステップ数の減少が得られたが、PART2 では sham 刺激 38.2 ± 28.2 、M1 刺激 32.9

±18.6 秒 (P=0.81) であり有意差を認めなかった。

360° 回転試験 (右回転) では、所要時間においては PART1 では sham 刺激 11.7 ± 11.8 秒、SMA 刺激 11.5 ± 17.2 秒 (P=0.25) で、PART2 では sham 刺激 8.1 ± 3.6 秒、M1 刺激 9.3 ± 7.2 秒 (P=0.71) であり、いずれも有意差を認めなかった。ステップ数においても PART1 では sham 刺激 22.0 ± 9.8、SMA 刺激 20.1 ± 10.8 (P=0.43) で、PART2 では sham 刺激 21.2 ± 10.2 秒、M1 刺激 19.5 ± 8.6 秒 (P=0.25) であり、いずれも有意差を認めなかった。

360° 回転試験 (左回転) では、所要時間においては PART1 では sham 刺激 13.2 ± 14.4 秒、SMA 刺激 16.1 ± 29.7 秒 (P=0.62) で、PART2 では sham 刺激 12.1 ± 14.0 秒、M1 刺激 10.6 ± 10.9 秒 (P=0.87) であり、いずれも有意差を認めなかった。ステップ数においても PART1 では sham 刺激 25.3 ± 13.7、SMA 刺激 23.5 ± 15.2 (P=0.62) で、PART2 では sham 刺激 23.4 ± 12.2 秒、M1 刺激 22.3 ± 9.9 秒 (P=0.77) であり、いずれも有意差を認めなかった。

Timed Up and Go test



(3) 安全性の解析

全 20 例において重篤な有害事象は認めなかった。軽微な有害事象として刺激時の頭皮のピリピリ感を 10 例 (43.5%) の被験者が訴えた。この事象は頭皮を介する電気刺激であることから想定される事象であり、全例刺激終了後に症状は回復した。また、1 例で PART2 の M1 刺激中に両下肢のジスキネジアを認めたが、刺激後に症状は消失した。

(4) 結果のまとめ

すくみ足を呈するパーキンソン病患者の歩行に対する経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の効果を検証するための探索的介入研究を行った。tDCS 装置はアスリートの運動機能向上を目的として市販されている Halo Sport を使用し、PART1 では補足運動野 (SMA) に対する刺激効果を、PART2 では一次運動野 (M1) に対する刺激効果を検証した。

主要評価項目である 30 秒間歩行距離および副次評価項目の 10m 自然歩行ならびに 360° 回転試験の解析では tDCS 刺激による歩行改善効果は認めなかった。一方、TUG test では所要時間およびステップ数において SMA 刺激でのみ sham 刺激に対して有意な改善効果を認めた。30 秒間歩行距離や 10m 自然歩行は直線歩行能力の評価であるのに対して、TUG test は直線歩行能力に加えて方向転換や起立・着座能力まで含めた評価であり、tDCS による SMA 刺激がすくみ足を呈する PD 患者の日常生活機能を改善する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 梅村淳、佐藤和命、岩室宏一、内山沙樹、柳澤尚武、服部信孝 |
| 2. 発表標題 パーキンソン病の歩行に対する経頭蓋直流刺激（tDCS）の効果 |
| 3. 学会等名 第63回日本定位・機能神経外科学会 |
| 4. 発表年 2024年 |

〔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 | 堀場 充哉 (Horiba Mitsuya) (30598793) | 名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員 (23903) | |

| | 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 |
|-------|---------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 佐藤 和命 (Sato Kazunori) | | |
| 研究協力者 | 岩室 宏一 (Iwamuro Hirokazu) | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|