

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592175

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と薬物療法を融合した適正な治療戦略の検討

研究課題名(英文)Appropriate therapeutic strategy using the combination of DBS and medical treatment for Parkinson disease

研究代表者

深谷 親 (FUKAYA, Chikashi)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：50287637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)の予後に影響を与える因子として、薬物療法と体感幻覚様症状との関係および術前のうつ病の存在について重要な知見を得た。体感幻覚様症状はL-dopaの投与量と深く関係しており、dopa調節異常に基づくものではないかと考えられた。また術前のうつ病傾向がSTN-DBS後の機能改善に影響を与えることも明らかとなった。術後3年目の改善率は、on時(p=0.012)、off時(p=0.037)ともに術前うつ病傾向のある群で有意に不良だった。これに加え術後3年目の認知機能もうつ病傾向にあった群では有意に低下していた(p=0.006)。

研究成果の概要(英文)：We studied the cenesthopathy-like symptom and depressive mood as the factors that affect the outcome of subthalamic nucleus- deep brain stimulation (STN-DBS) in Parkinson's disease. As a result, a significant relationship between cenesthopathy-like symptom and preoperative L-dopa intake dose was found. From this result, we considered that this symptom is associated with L-dopa dysregulation syndrome.

The effect of preoperative depressive mood was also studied. The result of this study suggest that the prognosis of the patients with preoperative depressive mood were significantly worse 3 years after the surgery both in the on- (p<0.012) and off-periods (p<0.037). Moreover, the cognitive function of such patients at that time declined significantly (p<0.006).

研究分野：機能的脳神経外科

キーワード：パーキンソン病 脳深部刺激療法 視床下核 ドーパミン 抗パーキンソン病薬 体感幻覚 うつ ニューロモデュレーション

1. 研究開始当初の背景

視床下核もしくは淡蒼球内節への脳深部刺激療法がパーキンソン病の治療として有効なことはすでによく知られている。長期的な予後に関しても、我々のグループの研究結果では、全体としてみて視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS) 後 5 年以上にわたり、術前よりも off 期については良好な状態が保たれることが確認されている。しかし、症例間の長期予後にはかなりの差があることもわかった。これまで我々が検討してきた preliminary な研究結果からは、以下の点が長期的に日常生活動作の維持が困難となる原因ではないかと考えられた。

- (1) 術前の L-ドパの大量で長期に及ぶ内服。
- (2) L-ドパに反応しない症状の存在 (姿勢反射障害やすくみ足など)。
- (3) 認知機能の低下傾向および幻覚などの精神症状の出現。
- (4) うつ傾向、anhedonia および apathy の出現。
- (5) 痛みや体感の不快感の存在。とくに内服減量時に出現する体感幻覚様の症状。

上記のポイントを概観すると術前の薬物療法および精神・認知機能の状態が予後に重大な影響を与えることが推測された。

2. 研究の目的

STN-DBS と薬物療法を組み合わせたパーキンソン病に対する適正な治療戦略を確立することが目的である。具体的な研究ポイントは以下の 2 点に絞った。

(1) 術後にしばしばみられる「のどが詰まる」、「胃が動く」など体の不快感を強く訴える体感幻覚様の症状の原因を解明する。とくにこれらの症状と術前薬物療法との関係を明らかにしたいと考えた。

(2) 術前のうつ傾向が STN-DBS 後の機能改善に及ぼす影響を与えるかを検討した。パーキンソン病患者には、幸福感の喪失状態 (アンヘドニア) など気分の落ち込みやうつ傾向が高頻度に見られることはすでによく

知られた事実である。これまでの経験からも精神症状や情動の変化が患者の QOL と密接に関係していることを実感している。本研究においてはこうした現象を客観的に検証し、その結果から術前の薬物療法などによる対策の必要性を考える材料としたい。

3. 研究の方法

基本的には、これまでに我々の施設にて蓄積されたデータベースを基に研究を行う。新規症例に関しても同様に当院にて従来から用いている運動機能、認知機能、神経心理学的評価バッテリーを引き続き行い解析用データに加えた。主たる目的とした 2 点については、具体的に下記のような方法を用いた研究を行った。

(1) 体感幻覚様症状についての研究 : STN-DBS 後に「喉が詰まる」、「胃がつきあげられる」などの症状を訴える症例にときに遭遇する。こうした症状は、器質的な異常を伴わず著しい不快感を示し、体感幻覚 (セネストパチー) に酷似する。本研究では、体感幻覚様症状の発生原因を術前の薬物療法を中心に検討した。対象は、当院にて STN-DBS 後に体感幻覚様の症状を訴えた 18 例である。いずれも器質的な障害は検出されなかった。これらの症例と同時期に手術を行った 64 例をコントロール群として両群間の術前状態の違いについて検討した。

(2) 術前のうつ傾向が予後に与える影響に関する研究 : パーキンソン病にはうつなどの精神症状を伴うことが多い。術前のこうした症状の存在が予後に与える影響について検討を行った。対象は、当院にて STN-DBS を施行し、術前の Hamilton depression scale (HDS) と術前および術後 3 年目までの UPDRS が把握できている症例とした。これらの症例を術前の HDS によって 2 群に分類した。術前 HDS が 5 点以下のグループ (n=41) と 15 点以上のグループ (n=27) に分け両群間の UPDRS の改善率を術直後と術後

3年目にて比較した。

4. 研究成果

STN-DBS がパーキンソン病に対する有効な治療法であることはすでに様々な研究にて示されている。しかし、すべてのパーキンソン病患者の本治療が必要なわけではなく一定の手術適応基準を満たした症例に通常手術は施行される。手術適応の決定にはドパ反応性などが指標として用いられているが、こうした基準にて手術適応と判断された症例の中でも長期的な予後にはかなり大きな差異が生じる。長期に良好な日常生活動作を維持するためには、術前の薬物療法や認知機能、精神症状の有無が重要であることは我々の preliminary な研究から推測されていた。

とくに STN-DBS 後に「喉が詰まる」、「胃がつきあげられる」などの体感幻覚様の症状がしばしば出現する。こうした症状は、器質的な異常を伴わず著しい不快感を示し、術後の QOL に多大な影響を及ぼす。こうした理由から、本研究ではまず第一に体感幻覚様症状の発生原因について術前の薬物療法を中心に検討した。

STN-DBS 後に体感幻覚様の症状を訴えた 18 例(A 群)と同時期に手術を行った 64 例をコントロール群(B 群)として両群間の術前状態の違いについて検討したところ、術前 S&E、HDS、MMSE に有意差は認められなかった。UPDRS は part Ⅱ で A 群の方が有意に高かった ($p < 0.01$)。術前の薬物療法に関しては、A 群にて LED と L-dopa 投与量が有意に高かった (LED: $p < 0.01$) (L-ドパ: $p < 0.05$)。アゴニストのみの LED では両群間に有意差は認められなかった。以上の結果より体感幻覚様の症状は術前の薬物療法、とくに L-dopa の投与量と関係があると考えられた。

本来、体感幻覚は統合失調症や麻薬の禁断症状でみられる。統合失調症の発生はしばしばドーパミン過剰説で説明され、麻薬の主たる作用はシナプス間隙でドーパミン濃度を

高めることにあるということを考えると、STN-DBS 後の体感幻覚様症状はドーパミン調整異常と関係しているのではないかと思われた。

また、術前のうつ傾向が STN-DBS 後の機能改善にいかなる影響を与えるかについても検討を行った。結果として術前うつ傾向を示した群(うつ群)とそうでない群(正常群)では、手術時年齢、罹病期間、術前 LED、術前 UPDRS には有意差は認められなかった。術直後の UPDRS total score の改善率には、on 時と off 時ともに有意差は認められなかったが、術後 3 年目の改善率は on 時 ($p = 0.012$)、off 時 ($p = 0.037$) とともに正常群の方が有意に良好であった。サブスコアでみると part Ⅱ の on 時 ($p = 0.02$) と part Ⅲ の on 時 ($p = 0.001$) および off 時 ($p = 0.002$) において有意に正常群の改善率が良好であった。また、術後 3 年目の MMSE では、うつ群にて有意な低下が認められた ($p = 0.006$)。これに対し正常群には低下は見られず有意ではないが、わずかながら中央値の上昇が認められた。

上記のごとく術前うつ傾向は STN-DBS 後の運動機能の改善度や認知機能の維持に影響を及ぼすと考えられた。情動機能を良好な状態に保つことが運動機能や認知機能による作用を及ぼすことは CSTC (皮質 - 線条体 - 視床 - 皮質) ループの成り立ちから考えても理解できるものと考えられる。うつ傾向のつよい症例には、術前より薬物療法などにより十分な改善を図りつつも慎重に手術適応を決定すべきであろう。

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 10 件)

Yamamoto T, Fukaya C, Yoshino A: Instruments for spinal cord stimulation. Masui, 査読無, 63, 2014, 775-782.

Fukaya C, Yamamoto T: Systematic review of complications for proper informed consent: stereotactic and functional neurosurgery. No Shinkei Geka, 査読無, 42, 2014, 751-768.

Kobayashi K, Katayama Y, Oshima H, Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, Fukaya C, Yamamoto T: Multitarget, dual-electrode deep brain stimulation of the thalamus and subthalamic area for treatment of Holmes' tremor. J Neurosurg 査読有 120, 2014, 1025-1032. DOI: 10.3171/2014.1.JNS12392.

Yamamoto T, Katayama Y, Ushiba J, Yoshino H, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: On-demand control system for deep brain stimulation for treatment of intention tremor. Neuromodulation 査読有 16, 2013, 230-235, DOI: 10.1111/j.1525-1403.2012.00521.x.

Wupuer S, Yamamoto T, Katayama Y, Motohiko H, Sekiguchi S, Matsumura Y, Kobayashi K, Obuchi T, Fukaya C: F-wave suppression induced by suprathreshold high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in poststroke patients with increased spasticity. Neuromodulation 査読有 16, 2013, 206-211, DOI: 10.1111/j.1525-1403.2012.00520.x.

Fukaya C, Shimoda K, Watanabe M, Morishita T, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y. Fatal hemorrhage from AVM after DBS surgery: case report. Neuromodulation 査読有 16, 2013, 414-417, DOI: 10.1111/j.1525-1403.2012.00516.x.

Kobayashi K, Nakamura S, Watanabe M, Shimoda K, Morishita T, Sumi K, Otaka T,

Obuchi T, Shijyo K, Kano T, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y: Simulation to locate burr hole sites in a patient for deep brain stimulation surgery and clipping of intracranial aneurysm. Neuromodulation 査読有 16, 2013, 51-54, DOI: 10.1111/j.1525-1403.2012.00466.x.

Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: Spinal cord stimulation for treatment of patients in the minimally conscious state. Neurol Med Chir (Tokyo) 査読有 52, 2012, 475-481.

Fukaya C, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: The indication of DBS in Parkinson's disease (from a neurosurgical standpoint). Rinsho Shinkeigaku 査読無 52, 2012, 1095-1097.

Sumi K, Katayama Y, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Ogawa Y, Iwasaki K: Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on the autonomic nervous system in Parkinson's disease patients assessed by spectral analyses of R-R interval variability and blood pressure variability. Stereotact Funct Neurosurg 査読有 90, 2012, 248-254, DOI: 10.1159/000338090.

〔学会発表〕(計 17 件)

1. 深谷 親, 渡辺充, 加納利和, 小林一太, 大島秀規, 吉野篤緒, 山本隆充:(シンポジウム)PD治療におけるSTN-DBSの役割:長期的に有効なのはいかなる症例か?第54回日本定位・機能神経外科学会,都市センターホテル(東京都千代田区),2015.1.17
2. 深谷 親:(特別講演)脳深部刺激療法の現状と未来.第162回旭川神経疾患勉強会学術講演会.旭川グランドホテル(北海道旭川市),2014.11.27

3. 深谷 親:(教育講演)DBS による治療の進歩. 第 32 回日本神経治療学会, 東京ドームホテル(東京都文京区), 2014.11.22
4. 深谷 親:(教育講演)難治性疼痛の脊髄刺激療法. 第 44 回日本臨床神経生理学会, 福岡国際会議場(福岡県福岡市), 2014.11.21
5. 深谷 親:(特別講演)ニューロモデュレーション - 痛み, 不随意運動, それから・・・. 第 16 回広島機能的脳神経外科研究会. 三井ガーデンホテル広島(広島県広島市), 2014.11.12
6. 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 吉野篤緒, 片山容一:(プレナリーセッション)ニューロモデュレーションの未来 - 世界とどう向き合うか -. 第 34 回日本脳神経外科コンgres, 大阪国際会議場(大阪府大阪市), 2014.5.16
7. 深谷 親:(講演会)脳深部刺激療法の現状と展望. 第 35 回不知火脳神経外科会. オオムタガーデンホテル(福岡県大牟田市), 2014.2.28
8. 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 吉野篤緒, 片山容一:精神疾患とニューロモデュレーション(シンポジウム). 第 53 回日本定位・機能神経外科学会, 大阪国際会議場(大阪府大阪市), 2014.2.7
9. 深谷 親:(教育治療手技講演)脳深部刺激療法の適応と術後調整管理 - パーキンソン病を中心に -. 第 31 回日本神経治療学会総会, 東京ドームホテル(東京都文京区), 2013.11.22
10. 深谷 親:(招待講演)ニホンザルモデルが拓く新しい医療~脳科学の種が実るまで~臨床からの期待 - 脳深部刺激療法関連研究を中心に -. 第 10 回 NBR 公開シンポジウム, フクラシア東京ステーション(東京都千代田区), 2013.11.22
11. 深谷 親:(教育講演)パーキンソン病に対する DBS の管理調整の基本. 第 7 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 京王プラザホテル(東京都新宿区), 2013.10.12
12. 深谷 親:(教育セミナー講師)視床下核刺激手技のポイント. 第 52 回日本定位・機能神経外科学会, 岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市), 2013.1.18
13. 深谷 親, 大淵敏樹, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 吉野篤緒, 片山容一:(シンポジウム:これからの機能的脳神経外科 1)脳深部刺激療法の新たな展開 - 世界の動向と日本の方向性 -. 第 71 回日本脳神経外科学会総会, 大阪国際会議場(大阪府大阪市), 2012.10.18
14. 深谷 親:(ランチョンセミナー)ニューロモデュレーションの現状と未来 - 脳深部刺激療法を中心に -. 第 69 回日本脳神経外科学会北海道支部会, 札幌医科大学記念ホール(北海道札幌市), 2012.9.1
15. 深谷 親:(講演会)脳深部刺激療法によるパーキンソン病の治療, 甲子園 Movement Disorder Seminar, 都市ホテルニューアルカイク(兵庫県尼崎市), 2012.7.19
16. 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一:(シンポジウム:パーキンソン病の DBS 治療における神経内科医の役割)脳深部刺激療法の適応(脳神経外科医の立場から). 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京国際フォーラム(東京都千代田区), 2012.5.24
17. 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一:(プレナリーセッション:機能外科と神経科学)DBS の課題と可能性. 第 32 回日本脳神経外科コンgres, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2012.5.11

〔図書〕(計7件)

深谷 親:ニューロモデュレーション - DBS と SCS を中心に - . 機能的脳神経外科 . 脳神経外科 周術期管理のすべて (松谷雅生、田村 晃、藤巻高光、森田明夫 編) .pp558-567、メジカルビュー社、2014

山本隆充、深谷 親、吉野篤緒、片山容二: 求心路遮断痛 . 第 章 病態 , 疼痛性疾患 . ペインクリニックのための新キーワード 135(小川節郎 編) .pp68-69、真興交易(株)医学書出版部、2014

深谷 親、吉野篤緒、山本隆充、片山容二: 痛み・しびれに対する神経刺激療法 . 痛み・しびれ その原因と対処法 (山本隆充 編) pp86-95、真興交易(株)医学書出版部、2013

山本隆充、深谷 親、吉野篤緒、片山容二: 痛み・しびれをきたす疾患とその治療法 . 痛み・しびれ その原因と対処法 (山本隆充 編) pp96-105、真興交易(株)医学書出版部、2013

深谷 親、山本隆充、吉野篤緒、片山容二: 脳梗塞・出血後の全身痛 . 第 6 章 末梢性・中枢性神経障害性疼痛 . 痛みの診療 ベストプラクティス (小川節郎、牛田享宏 編) pp118-119、メジカルレビュー社、2013

深谷 親、小林一太、大島秀規、山本隆充、片山容一: ジストニアに対する脳深部刺激療法の適応と効果 . ジストニア 2012 (長谷川一子 編) pp256-261、中外医学社、2012

深谷 親、片山容一: 不随意運動 . 脳神経外科学 (太田富雄 総編集、川原信隆、西川亮、野崎和彦、吉峰俊樹 編) .pp2363-2378、金芳堂、2012

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

深谷 親 (FUKAYA, Chikashi)
日本大学・医学部・准教授
研究者番号 : 50287637

(2)研究分担者

小林 一太 (KOBAYASHI, Kazutaka)
日本大学・医学部・准教授

研究者番号 : 20366579

大島 秀規 (OSHIMA, Hideki)
日本大学・医学部・准教授

研究者番号 : 20328735

山本 隆充 (YAMAMOTO, Takamitsu)
日本大学・医学部・教授

研究者番号 : 50158284

片山 容一 (KATAYAMA, Yoichi)
日本大学・医学部・教授

研究者番号 : 0125048