

199800361A

ポジトロン断層法による錐体外路  
系疾患におけるカテコールアミン  
作動性神経活性に関する研究

(研究課題番号 H10-脳-009)

平成10年度厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業)  
研究成果報告書

平成11年3月

研究代表者 伊藤健吾  
(国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部部長)

ポジトロン断層法による錐体外路系疾患におけるカテコールアミン作動性  
神経活性に関する研究

主任研究者 伊藤健吾 国立療養所中部病院長寿医療研究センター部長

錐体外路系疾患におけるカテコールアミン作動性神経活性をポジトロン断層法 (PET) を用いて評価し、詳細な病態解析を行うために以下の検討を行った。1) PET によるカテコールアミン作動性神経活性の画像解析モデルとして F-18-DOPA (FDOPA) PET の機能画像 (Ki map) の解析に脳の賦活試験で用いられている PET 画像の解剖学的標準化法を導入してパーキンソン病とレビー小体型痴呆における脳内カテコールアミン作動性神経の機能障害を解析し、レビー小体型痴呆における広範なカテコールアミン作動性神経の機能障害を明らかにした。2) ノルアドレナリン作動性神経活性測定剤開発の端緒としてフッ素-18 標識 L-threo-DOPS アナログの酵素合成を試みた。同時に新規標識薬剤の基礎的評価の準備としてラットを用いて、ドーパミン D1 および D2 受容体の加齢変化を検討し、加齢とともに両受容体の結合能が減少することを明らかにした。3) パーキンソン病における脳高次機能障害の特徴を解明する目的で、神経心理学的検査としてレーブン色彩マトリックステスト (RCPM) と Mini Mental State Examination (MMSE) を、脳機能画像検査として脳血流 I-123-IMP SPECT を施行した。その結果、パーキンソン病では視覚認知、構成行為、実行機能が強く障害されていることを神経心理学的検査と画像の両面から明らかにした。4) パーキンソン病における認知機能障害とくに遂行機能障害の詳細を明らかにするため、セット機能 (セット変換とセット保持) に注目してセット機能検査である Wisconsin card sorting test (WCST) と odd-man-out test (OMOT) の2つの神経心理学的検査を施行した。その結果、パーキンソン病では早期からセット変換機能が障害され、病期が進行するとともにセット保持も障害されることが判明した。

研究組織

伊藤健吾 (国立療養所中部病院長寿医療研究センター部長)

旗野健太郎 (国立療養所中部病院長寿医療研究センター室長)

加知輝彦 (国立療養所中部病院医長)

丸山哲弘 (鹿教湯病院医長)

A. 研究目的

本研究の目的はポジトロン断層法 (PET) より

錐体外路系疾患におけるカテコールアミン作動性神経活性の画像解析を行い、その機能障害を明らかにするとともに、錐体外路系疾患に伴って生じる運動機能障害、高次脳機能障害との関連を脳内メカニズムの観点から検討することである。このような検討により、錐体外路系疾患の病態を詳細に明らかにして治療法の選択、改良に寄与することが期待できる。

## B. 研究方法

上記の目的を達成するために1) PETによるカテコールアミン作動性神経活性の画像解析のための方法論的開発とその臨床応用による錐体外路系疾患の病態解析、2) 脳内ノルアドレナリン (NA) 作動性神経活性測定のための新規放射性薬剤の開発、3) 錐体外路系疾患における高次脳機能障害の神経心理学的評価と画像解析を行う。具体的には各分担研究者が以下のような検討を行った。

1) PETによるカテコールアミン作動性神経活性の画像解析のための方法論的開発とその臨床応用による錐体外路系疾患の病態解析 (伊藤)

F-18-DOPA (FDOPA) PETの機能画像 (Ki map) の解析に脳の賦活試験で用いられている PET 画像の解剖学的標準化法を適用してパーキンソン病とレビー小体型痴呆における脳内カテコールアミン作動性神経の機能障害を解析した。疾患群としてパーキンソン病10例 (64.6±8.4才)、レビー小体型痴呆10例 (68.7±6.0才) を対象とし、正常群としてはすでに構築されたデータベースの10例 (68.7±4.3才) を用いた。Ki mapの解剖学的標準化はFDOPA PET 画像を同じ被験者のMRIと同一座標に位置合わせしたあと、まずMRIの解剖学的標準化を行い、得られたパラメーターをFDOPA PETのKi mapに適用することにより行なった。正常群と疾患群との間の群間比較は、SPM (statistical parametric mapping) 95による画像ベースの解析 (voxel-by-voxel analysis) と通常に関心領域 (ROI) の設定による解析 (ROI analysis) の2種類を行った。

2) 脳内ノルアドレナリン (NA) 作動性神経活性測定のための新規放射性薬剤の開発 (旗野)

### ①新規放射性薬剤の開発

Luiらの方法に従い、 $\beta$ -hydroxylase (DBH)によりfluoroDOPAをフッ素-18標識L-threo-DOPSアナログ (dihydroxyfluorophenyl-L-serine) に変換する実験を行った。石渡らの方法に従い 2-[F-

18]fluoroDOPA、6-[F-18]fluoroDOPA、2,6-[F-18]difluoroDOPAを合成し、アスコルビン酸、カタラーゼを含む緩衝液中で、ウシ副腎由来 DBHを加え、37°Cで反応させた。

### ②ドーパミンD1およびD2受容体の加齢変化

雄性F344ラット6ヶ月齢及び24ヶ月齢に対し、C-11-SCH23390およびC-11-Racloprideを一匹当たり8-12MBq尾静脈内投与し、動物用PETカメラを用いて60分間のダイナミックスキャンを行った。2-compartment modelに基づき、結合定数 $k_3$ 及び解離定数 $k_4$ を算出し、結合能BP ( $k_3/k_4$ )を求めた。

3) 錐体外路系疾患における高次脳機能障害の神経心理学的評価と画像解析

### ①パーキンソン病における脳高次機能障害の神経心理学的検査および脳血流画像による解析 (加知)

神経心理学的検査の対象は痴呆を合併していないパーキンソン病 (PD1) 35例 (66.9 ± 8.1才) と痴呆を合併しているパーキンソン病 (PDD) 12例 (66.8 ± 4.7才) で、アルツハイマー病 (AD) 17例 (69.5 ± 7.5才)、健常コントロール (NC1) 23例 (68.9 ± 5.6才) を比較対照とした。これら4群の年齢差はなく、全例にMMSEとRCPMを施行した。

脳血流画像の対象は痴呆を合併していないパーキンソン病 (PD2) 28例 (67 ± 7.3才) で罹病期間は2~16年、Hoehn and Yahr stageではstage IIが8名、stage IIIが14名、stage IVが6名であった。年齢を近似させた健常成人 (NC2) 17例 (69.6 ± 10.2才) を比較対照とした。脳血流画像はI-123-IMP 222MBqを静注し、その15分後から30分間、安静仰臥位、閉眼の状態ですPECTを撮像し、autoradiography (ARG) 法により定量画像を作成した。画像解析はSPM 96を用いて画像を解剖学的に標準化し、画像ベースの統計解析 (voxel-by-voxel analysis) を行った。

### ②パーキンソン病における脳高次機能障害の神

## 経心理学的評価—セット機能の解析— (丸山)

対象は痴呆のないPD患者20例(PD群)と正常対照群20例(NC群)である。PD群の平均罹病期間は $7.2 \pm 3.8$ 年、Hoehn & Yahr stageでは早期群(I、II期)が10例、進行期群(III、IV期)が10例であった。セット機能検査としてWCSTとOMOTを施行した。統計学的処理は、2群間の比較にはノンパラメトリック検定であるMann-Whitney検定、相関分析にはノンパラメトリック検定であるSpearmanの順位相関、2要因の分析には単回帰分析を用いた。

### C. 研究結果

1) PETによるカテコールアミン作動性神経活性の画像解析のための方法論的開発とその臨床応用による錐体外路系疾患の病態解析

voxel-by-voxel analysisとROI analysisの結果はほぼ同じであった。パーキンソン病では両側の線状体で有意なKi値の低下が見られ、黒質でも低下傾向が見られた。これに対してレビー小体型痴呆ではパーキンソン病に比べて線状体以外の広い領域でKi値の低下が見られ、とくに前部帯状回、左側坐核でのKi値の低下が目立った。また、レビー小体型痴呆ではパーキンソン病に比べて線状体・黒質でのKi値の低下がより高度であった。

2) 脳内ノルアドレナリン(NA)作動性神経活性測定のための新規放射性薬剤の開発(簗野)

#### ①新規放射性薬剤の開発

反応を120分間追跡したところ、2-[F-18]fluoroDOPAを基質とした場合のみ痕跡量の放射性低極性生成物が観察されたが、これはDBHを含まない反応液でも観察された。6-[F-18]fluoroDOPA、2,6-[F-18]difluoroDOPAによる反応液には基質のみが観察された。精製DBHによる検討でもL-DOPAはこの酵素の基質となり得ず(金子、personal communication)、DBHによるL-threo-DOPSアナログの合成は不可能であると結論された。

#### ②ドーパミンD1およびD2受容体の加齢変化

D1レセプターに関し6ヶ月齢F344ラットのBPは $3.17 \pm 0.73$ に対し24ヶ月齢では $0.97 \pm 0.06$ と有意な減少を示した( $n=4, p < 0.001$ )。またD2レセプターに関しては6ヶ月齢F344ラットのBPは $1.29 \pm 0.07$ に対し24ヶ月齢では $0.50 \pm 0.06$ と有意な減少を示した( $n=4, p < 0.001$ )。以上により老化F344ラット脳におけるドーパミンD1、D2受容体ともに結合能の低下がPETにより確認された。

3) 錐体外路系疾患における高次脳機能障害の神経心理学的評価と画像解析

①パーキンソン病における脳高次機能障害の神経心理学的検査および脳血流画像による解析

神経心理学的検査ではMMSEスコアーに関して、PD1群とNC1群の差はみられなかった。PDD群ではNC1群とPD1群に比べ著明に低下していたが( $p < 0.0001$ )、AD群との差はみられなかった。一方、RCPMスコアーについては、PD1群がNC1群に比べ有意に低下しており( $p < 0.0001$ )、PDD群ではNC1群とPD1群、さらにはAD群に比べても有意に低下していた( $p < 0.005$ )。

脳血流画像ではPD2群とNC2群との群間比較を行うと、PD2群では両側後頭葉とくに高次視覚野と右頭頂葉後部の一部において局所脳血流が低下していた( $z > 3.09, \text{corrected } p < 0.05$ )。さらに、RCPMの成績低下に相関して血流が低下する部位があるかどうかSPMを用いて分析したところ、右後頭葉視覚連合野、右頭頂葉後部において有意な相関関係が認められた( $z > 3.09, \text{corrected } p < 0.05$ )。

②パーキンソン病における脳高次機能障害の神経心理学的評価—セット機能の解析—

WCSTでは、下位項目である達成カテゴリ数はPD群で有意に低下し( $p < 0.01$ )、総エラー数はPD群が有意に高かった( $p < 0.05$ )。ネルソン型保続エラー数とミルナー型保続エラー数もPD群で有意に高値を示した( $p < 0.01$ )。また、セット

保持困難数は PD 群で有意に上昇していた ( $p < 0.01$ )。一方、OMOTでは総正反応数は PD 群が有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。どの切り替え試行においても正反応数は PD 群が有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。早期群と進行期群の分布において進行期群は早期群に比べてどちらの検査とも低かったが、早期群では OMOT の総正反応数が保たれていても WCST で 平均を下回る症例が 2 例存在していた。

#### D. 考察

FDOPA PET を用いて in vivo で脳内カテコールアミン作動性神経系の機能を定量的に評価するために画像の解剖学的標準化を適用して脳内カテコールアミン作動性神経の分布の画像化を行い、正常群と疾患群を比較した。

レビー小体型痴呆ではパーキンソン病に比べて線状体・黒質での  $K_i$  値の低下がより高度であり、さらに前部帯状回、左側坐核など広い範囲で  $K_i$  値の低下を検出した。これらの部位は従来より病理学的検討で報告されているレビー小体の発現の強い部位に一致している。このような部位ではドーパミン作動性神経を含むカテコールアミン作動性神経の機能障害が存在するといわれている。われわれが開発した画像の解剖学的標準化と画像ベースの統計解析の手法を用いた FDOPA PET の解析法はカテコールアミン作動性神経の機能障害を検出するのに鋭敏かつ信頼性の高い方法であることがわかった。

FDOPA はドーパミン作動性神経のみでなく、ノルアドレナリン作動性神経にも集積する。また、一部はセロトニン作動性神経にも取り込まれる。黒質・線条体系においてはドーパミン作動性神経が 95%以上を占めるのでドーパミン作動性神経のみを見ていると言ってよいが、皮質などその他の部位ではアドレナリン系神経、セロトニン作動性神経の機能障害も同時に見ていることは念頭に置く必要がある。しかし、非選択的であること

はかならずしも不利ではなく、検出力を高める利点があると考えられる。

ノルアドレナリン作動性神経活性測定剤開発としてフッ素-18 標識 L-threo-DOPS アナログの酵素合成を試みたが、成功しなかった。今後は引き続き  $\alpha$  および  $\beta$ -NA 受容体測定剤の開発を行う必要がある。

動物 PET によって老化 F344 ラット脳のドーパミン D1 および D2 受容体の結合能の低下が確認されたが、このデータは新規 NA 受容体測定剤の開発段階で動物実験により基礎評価を行う際にも貴重な参照データである。また、用いられた実験手法は新規 NA 受容体測定剤の評価においてもそのまま適用できる。

神経心理学的評価と脳血流画像による研究では、痴呆を伴わないパーキンソン病群と健常群との比較において、MMSE の成績では差がみられないにもかかわらず、RCPM では有意にパーキンソン病群で成績が悪いことが見いだされた。RCPM は主に視覚認知、非言語性理論を反映しているとされており、パーキンソン病ではこれらの認知機能障害の存在が示唆された。

後頭葉での血流低下の原因に関しては不明だが、パーキンソン病においては、この部位の病理学的所見が乏しいことから、後頭葉自身の変性というよりは、後頭葉、線条体、黒質の間に存在する線維連絡を介した機能的な異常であろうと考えられる。RCPM スコアの低下と相関して、右視覚連合野と右頭頂葉後部での脳血流低下がみられ、パーキンソン病における RCPM の成績低下の要因として、実行機能など前頭葉機能の障害だけでなく、右後頭葉視覚連合野、右頭頂葉後部の機能低下、すなわち視覚認知障害が強く関与している可能性が示唆された。

PD では発病早期から認知機能障害が出現することが試摘されている。すなわち神経伝達物質の異常がドーパミン系に限られる時期においてもセット機能検査である WCST で異常がみられる。こ

ここでセット機能とは個体がある特定の状況に対して予期したり行動の準備状態をとることや、認知や反応の仕方にあらかじめ一定の方向性をもつことをいう。セット機能には大きくセット変換機能とセット保持機能に大別される。本研究ではPD群のセット変換機能と保持機能を評価するため、WCSTとOMOTを同時に施行した。WCSTによりPD発症初期のセット機能障害が明らかにされ、進行するに従いOMOTにおいても異常が生じていた。即ち、本疾患ではセット変換機能は早期から障害されやすく、病期の進展により注意機能に異常が生じた結果としてセット保持機能にも障害が出現すると考えられた。

#### E. 結論

今年度の研究では画像解析によりドーパミン作動性神経を含むカテコールアミン作動性神経の機能障害を明らかにして、臨床的にも病理学的にも重複の多いこれらの疾病を画像所見から再分類できる可能性を示した。われわれの開発した画像解析法は今後、開発と臨床応用が予定されているノルアドレナリン作動性神経活性測定のための新規放射性薬剤の解析にも適用可能である。新規放射性薬剤の開発自体は成功しなかったが、関連する基礎的なデータを動物実験により得た。

また、パーキンソン病の高次脳機能障害を神経心理学的に評価して画像所見との関連を明らかにすることで病態生理を検討した。今後、今年度の成果を踏まえて研究を進めることにより、錐体外路系疾患の詳細な病態すなわちPETで評価するカテコールアミン作動性神経活性の異常と脳機能障害発生の間のメカニズムが明らかとなり、薬物治療の選択など治療計画にも有用な情報を与えると思われる。

## ポジトロン断層法による錐体外路系疾患におけるカテコールアミン作動性 神経活性に関する研究

—FDOPA PET と解剖学的標準化法によるカテコールアミン作動性神経の解析—

主任研究者 伊藤健吾 国立療養所中部病院長寿医療研究センター部長

脳の賦活試験で用いられている PET 画像の解剖学的標準化法を F-18-DOPA (FDOPA) PET の機能画像 (Ki map) に適用してパーキンソン病とレビー小体型痴呆における脳内カテコールアミン作動性神経の機能障害を解析した。voxel-by-voxel の統計解析により、既に構築した正常群のデータベースと疾患群との間の群間比較を行った。その結果、パーキンソン病では FDOPA の取り込み低下は黒質・線状体に限局していたが、レビー小体型痴呆では前部帯状回、側坐核など黒質・線状体以外にも FDOPA の取り込み低下がみられ、広範なカテコールアミン作動性神経の機能障害が明らかにされた。

### A. 研究目的

パーキンソン病とレビー小体型痴呆はともに錐体外路徴候を示し、臨床的にも病理学的にもオーバーラップがある。このためレビー小体型痴呆の疾患概念はまだ十分に明確とはなっておらず、パーキンソン病とレビー小体型痴呆の異同を明かにすることは重要な課題である。

このため、新規に開発した F-18-DOPA (FDOPA) PET 機能画像 (Ki map) の解剖学的標準化法とそれによって構築された正常群データベースを用いてパーキンソン病およびレビー小体型痴呆における脳内カテコールアミン作動性神経の機能障害の解析をおこなった。

### B. 研究方法

対象とした疾患群はパーキンソン病 10 例(64.6 ± 8.4 才)、レビー小体型痴呆 10 例(68.7 ± 6.0 才)でともに疾患の重症度は Hohen & Yahr stage で II ~ IV° であった。正常群としてはすでに構築されたデータベースの 10 例(68.7 ± 4.3 才)を用いた。

PET は ECAT EXACT HR47 (SIEMENS/CTI)を

用い、FDOPA 111 ~ 185 Mbq を静脈投与して投与直後から 94 分間の 3 次元ダイナミック収集を行った。得られたデータに対して小脳を input function とした Patlak 法を適用して FDOPA の取り込み率の画像 (Ki map) を得た。対照用の解剖学的画像として VISART 1.5T (TOSHIBA)を用い、SPGR 法による 3D-T1 強調画像を得た。

Ki map の解剖学的標準化は FDOPA PET 画像を同じ被験者の MRI と同一座標に位置合わせしたあと、まず MRI の解剖学的標準化を行い、得られたパラメーターを FDOPA PET の Ki map に適用することにより行なった (図 1)。

正常群と疾患群との間の群間比較は、SPM95 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London)による画像ベースの解析 (voxel-by-voxel analysis) と通常に関心領域 (ROI) の設定による解析 (ROI analysis) の 2 種類を行った。ROI analysis における統計検定は ANOVA と Fisher's PLSD を用いた。

### C. 研究結果

voxel-by-voxel analysis と ROI analysis の結果はほぼ同じであった。パーキンソン病では両側の線状体で有意な Ki 値の低下が見られ、黒質でも低下傾向が見られた。これに対してレビー小体型痴呆ではパーキンソン病に比べて線状体以外の広い領域で Ki 値の低下が見られ、とくに前部帯状回、左側坐核での Ki 値の低下が目立った（図 2、3）。また、レビー小体型痴呆の痴呆ではパーキンソン病に比べて線状体・黒質での Ki 値の低下がより高度であった。

### D. 考察

FDOPA PET を用いて in vivo で脳内カテコールアミン作動性神経系の機能を定量的に評価するために画像の解剖学的標準化を応用して脳内カテコールアミン作動性神経の分布の画像化を行い、正常群と疾患群を比較した。

パーキンソン病ではこれまで関心領域 (ROI) を設定する方法により確認されていた両側の線状体での Ki 値の低下が画像ベースの統計解析で示された。本法では線状体内での局所的な変化を捉えることも可能である。一方、レビー小体型痴呆ではパーキンソン病に比べて線状体・黒質での Ki 値の低下がより高度であり、さらに前部帯状回、左側坐核など広い範囲で Ki 値の低下を検出した。これらの部位は従来より病理学的検討で報告されているレビー小体の発現の強い部位に一致している。このような部位ではドーパミン作動性神経を含むカテコールアミン作動性神経の機能障害も存在するといわれているので、われわれの開発した画像の解剖学的標準化と画像ベースの統計解析の手法を用いた FDOPA PET の解析法はカテコールアミン作動性神経の機能障害を検出するのに鋭敏かつ信頼性の高い方法であることがわかった。今後、臨床応用が予定されているノルアドレナリン受容体の解析にも適用出来る。カテコールアミン作動性神経は黒質・線条体系におい

てはドーパミン作動性神経が 95% 以上を占めるのでドーパミン作動性神経のみを見ていると言ってよいが、皮質などその他の部位ではアドレナリン系神経も同時に評価していることになる。また、FDOPA の一部はセロトニン系神経にも取り込まれる。従って線状体以外ではドーパミン作動性神経のほかにアドレナリン系、セロトニン系などの機能障害も同時に見ていることは念頭に置く必要がある。しかし、非選択的であることはかならずしも不利ではなく、検出力を高める利点があると考えられる。

今後、本研究で開発した方法を用いてパーキンソン病、レビー小体型痴呆その他の錐体外路系疾患におけるドーパミン作動性神経を含むカテコールアミン作動性神経の機能障害を明らかにすることにより、臨床的にも病理学的にも重複の多いこれらの疾病を画像所見から再分類できる可能性がある。また、パーキンソン病、レビー小体型痴呆などの運動機能障害および記憶・認知などの高次脳機能障害と画像所見との関連を明らかにして病態生理を解明することにより詳細な臨床評価が可能となり、薬物治療の選択など治療計画にも有用な情報を与えると思われる。

### E. 結論

画像の解剖学的標準化法を FDOPA PET の機能画像 (Ki map) に適用してパーキンソン病とレビー小体型痴呆における脳内カテコールアミン作動性神経の機能障害を解析した。レビー小体型痴呆ではパーキンソン病に比べて線状体・黒質での Ki 値の低下がより高度であり、さらに前部帯状回、左側坐核など広い範囲で Ki 値の低下を検出した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Ito K, PK Morrish, JS Rakshi, Uema T, Ashburner J, DL Bailey, KJ Friston, DJ Brooks : Statistical Parametric Mapping with F-18-dopa PET demonstrates



bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. JNNP in press

2) Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kato T, Ito K, Abe Y, Kachi T, Kakigi R. Somatosensory Homunculus as Drawn by MEG, Neuroimage (7) 377-386, 1998

3) 阿部祐士, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 祖父江元: マンガン中毒による Parkinson 症候群—その臨床像と PET 所見— Neurological Medicine (49)292-293, 1998

4) Nakamura K, Kawashima R, Nagumo S, Ito K, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Kubota K, Fukuda H and Kojima S: Neuroanatomical correlates of the assessment of facial attractiveness. NeuroReport (9) 753-757, 1998

## 2. 学会発表

1) 加藤隆司, 伊藤健吾, 池田 充, 永野敦子, 山本 伸, 原山 篤, 岡田真一: 機能画像研究を目的とする画像・患者情報データベースの構築 第 57 回 日本医学放射線学会総会 1998 年 4 月 9-11 日 神戸

2) 永野敦子, 伊藤健吾, 加藤隆司, 石垣武男: 18F-DOPA PET 画像の解剖学的標準化の検討 第 57 回 日本医学放射線学会総会 1998 年 4 月 9-11 日 神戸

3) Ito K, Nagano A, Kato T, Arahta Y, Nakamura A, Abe Y, Kachi T, Kawasumi Y, Hatano K.: Extrastriatal uptake of F-18-DOPA in the normal brain an approach using MRI aided spatial normalization of the influx images. SNM 45th Annual Meeting, June 7-11, 1998, Toronto, Canada

4) 永野敦子, 中村昭範, 加藤隆司, 篠野健太郎, 寄山陽二郎, 新畑豊, 阿部祐二, 川角保広, 伊藤健吾, 石垣武男: Oddball 課題における認知機能の解析—O-15-H<sub>2</sub>O PET と MEG による検討— 第 38 回日本核医学会総会 1998 年 0 月 14~16 日, 高松

5) 加藤隆司, 伊藤健吾, 篠野健太郎, 寄山陽二郎, 川角保広, 永野敦子, 新畑 豊, 中村昭範, 阿部

祐二, 田島稔: 機能画像研究のための情報データベースの構築 第 38 回日本核医学会総会 1998 年 10 月 14-16 日, 高松市

6) 新畑豊, 加藤隆司, 永野敦子, 伊藤健吾, 田所匡典, 祖父江元: 自律神経不全症を伴うパーキンソン病と伴わないパーキンソン病の PET による脳糖代謝の検討, 第 38 回日本核医学会総会, 1998 年 10 月 14~16 日, 高松

7) 伊藤健吾, 永野敦子, 加藤隆司, 篠野健太郎, 阿部祐士, 新畑豊, 川角保広, Yangho Kim, Joon-Youn Kim: Mn 曝露後にパーキンソンニズムを呈した患者の MRI および FDOPA-PET 所見 第 38 回日本核医学会総会 1998 年 10 月 14-16 日, 高松市

8) Hatano K: Assessments of neurodegenerative disorders by PET and radiolabeled biomarkers. 3rd Japan-Germany Workshop "Medical problems posed by an aging population", Dec. 16, 1998, Munich, Germany

9) Ito K: PET studies in dementia and related disorders—collaborative works between Japan and Germany— 3rd Japan-Germany Workshop "Medical problems posed by an aging population", Dec. 16, 1998, Munich, Germany

10) 加藤隆司, 伊藤健吾, 永野敦子, 新畑 豊, 中村昭範, 篠野健太郎, 寄山陽二郎, 川角保広, 加知輝彦, 阿部祐士, 山田孝子, 堀部賢太郎. 「PET による脳内ドーパミン作動性神経系の画像解析。」第 3 回ニューロイメージングカンファレンス, 1999 年 1 月 23 日, 名古屋市

11) 新畑 豊, 加藤隆司, 永野敦子, 伊藤健吾, 田所匡典, 祖父江 元「Corticobasal degeneration の PET による脳局所糖代謝および Dopamine 系の変化に関する検討」第 17 回東海脳循環代謝研究会 1999, 2, 12 名古屋

12) 永野敦子, 加藤隆司, 篠野健太郎, 新畑豊, 中村昭範, 鈴木満, 寄山陽二郎, 川角保広, 田島稔久, 伊藤健吾, 辻明, 長谷川みち代, 山田孝子, 阿部祐士, 堀部賢太郎, 加知輝彦: パーキンソン

病及びレヴィ小体型痴呆の病態解析 第 48 回日  
本核医学中部地方会 1999.2.20 津

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

Individual brain

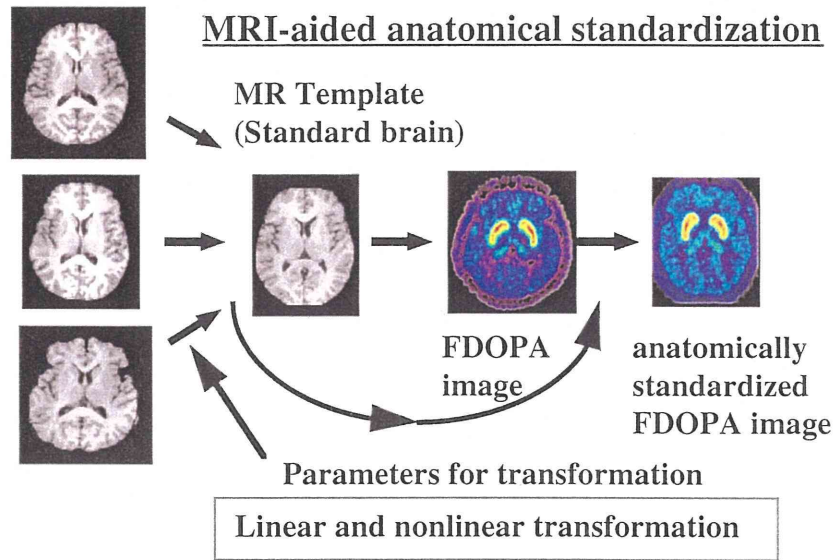


図 1 MRIを補助としたFDOPA PET画像の解剖学的標準化の過程。

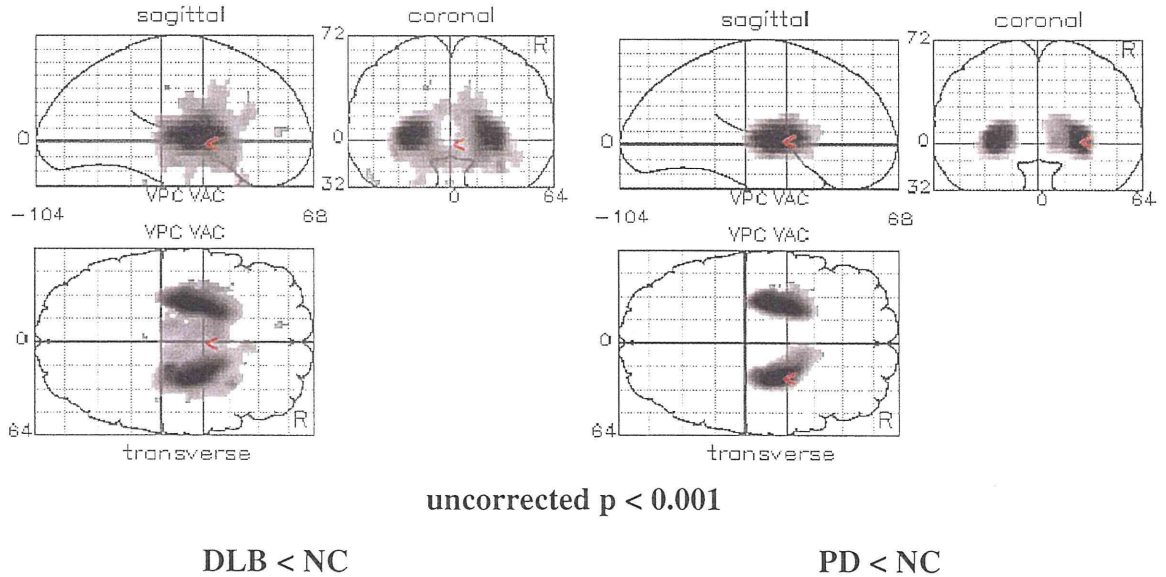


図 2 レビー小体型痴呆とパーキンソン病におけるKi 値の低下部位。レビー小体型痴呆では線状体以外の広い領域でKi 値の低下がみられる。

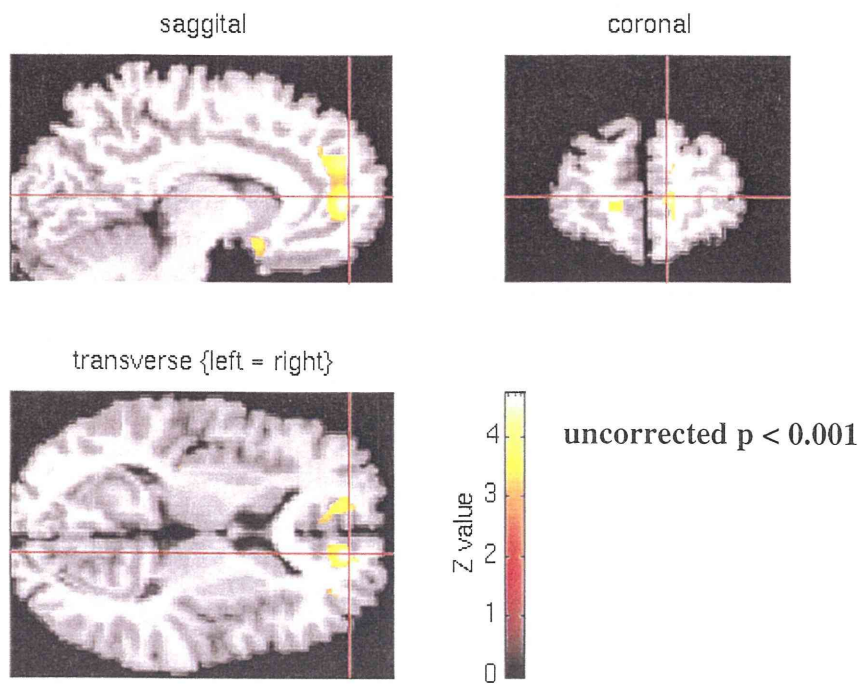


図3 レビー小体型痴呆がパーキンソン病に比べてよりKi 値の低下を示す部位。前部帯状回、左側坐核でのKi値の低下が目立つ。

## ポジトロン断層法による錐体外路系疾患におけるカテコールアミン作動性神経活性 に関する研究

—新規標識薬剤の開発と動物実験による評価、既知薬剤の自動合成法の開発—

分担研究者 簗野健太郎 国立療養所中部病院長寿医療研究センター室長

研究要旨 ドーパミン受容体の内、代表的なサブタイプであるD<sub>1</sub>およびD<sub>2</sub>受容体の測定剤である<sup>11</sup>C-SCH23390、<sup>11</sup>C-Racloprideの製造法を確立し、製剤の品質を検討した。ノルアドレナリン作動性神経活性測定剤開発の端緒としてはフッ素-18標識L-threo-DOPSアナログの酵素合成を試みた。また、ドーパミン受容体リガンドを用いた応用研究として老化F344ラット脳のドーパミン受容体を動物PETによって測定し、両受容体ともに結合能の低下がPETにより確認された。

### A. 研究目的

当研究部ではこれまでフッ素-18標識3-(3,4-dihydroxy-6-fluorophenyl)-L-alanine (FDOPA)によるドーパミン代謝回転系のイメージングを行ってきたが、今回、本研究事業の一環としてドーパミン受容体、ノルアドレナリン作動性神経活性の測定も併せて行うこととした。ドーパミン受容体の内、代表的なサブタイプであるD<sub>1</sub>およびD<sub>2</sub>受容体の測定剤である<sup>11</sup>C-SCH23390、<sup>11</sup>C-Racloprideの製造法を検討した。また、ノルアドレナリン作動性神経活性測定剤開発の端緒としてフッ素-18標識L-threo-DOPSアナログの酵素合成を試みた。

また、これらの標識薬剤を用いた応用研究として加齢ラットのドーパミン受容体を動物PETによって測定した。これまで、PETによる神経受容体イメージングが直接生化学データと比較されることが少なかった。このため、もたらされたデータに矛盾がある場合も、それが本質的なものか、実験系動物種等の違いに帰されるものか判断できず、また、受容体イメージングの検出能（診断能）も十分議論されることはなかった。本研究では同一の加齢ラットを用いてPETと生化学的受容体アッセイを行いこれらと比較することにより、これらの受容体リガンドを用いたPETの検出能を明らかにしようと考え、実験を行った。

### B. ドーパミン受容体リガンドの標識合成

<sup>11</sup>C-SCH23390はN-脱メチル体であるSCH-24518と炭素-11標識ヨウ化メチルとの反応により行った。この反応はfree baseを原料とする場合、塩基が存在しなくても進行するとされており、塩酸塩

を原料とする場合も弱塩基条件下で合成可能だと考えられたが、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>あるいはCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>よりも、放射性副生物の生成は見られたもののDMF中NaH存在下の反応が再現性に勝ることが確認された。得られた成績体は高速液体クロマトグラフィによって精製し、生理食塩液に溶解し、製剤とした。収量、比放射能を表1に示す。

<sup>11</sup>C-racloprideはO-脱メチル体より同様に合成した。この反応の進行は遅く、メチル化にはかなり強い条件を必要とする。また、強塩基下酸化的な条件においては、キノイド構造を経由する原料の分解が予想され、反応の制御には高純度で酸素濃度の低い試薬の使用が必須であることが解った。得られた成績体は高速液体クロマトグラフィによって精製し、生理食塩液に溶解し、製剤とした。収量、比放射能を表1に示す。

表1 放射性薬剤の収量と比放射能

Radio-pharmaceutical	Normalized Yield*	Normalized Specific Activity*
<sup>11</sup> C-SCH23390 (n=18)	663 ± 253 (269-1160) MBq	31.4 ± 22.4 (12.1-102.3) GBq/μmol
<sup>11</sup> C-Raclopride (n=31)	711 ± 454 (67-1679) MBq	25.4 ± 14.9 (5.6-71.2) GBq/μmol

\*照射時間40分、照射電流値15μA、合成時間40分に標準化

得られた製剤は、pH、放射化学的純度、比放射能、核種純度、半減期、無菌試験、エンドトキシン

試験を行い、何れも管理基準を満たした。この結果を本センター短寿命放射性薬剤臨床利用委員会および本院倫理委員会に送り、これらの臨床利用が承認された。

#### C. 酵素法によるフッ素-18標識L-threo-DOPSアナログ合成の試み

Luiらはdopamine  $\beta$ -hydroxylase (DBH)による6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluorodopamineの6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoronorepinephrineへの変換を報告した。この方法に従い、fluoroDOPAをdihydroxyfluorophenyl-L-serineに変換できるのではないかと考え、実験を行った。石渡らの方法に従い2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroDOPA、6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroDOPA、2,6-[ $^{18}\text{F}$ ]difluoroDOPAを合成し、アスコルビン酸、カタラーゼを含む緩衝液に溶解した。ここにウシ副腎由来DBHを加え、37°Cで反応させた。反応液はHPLCにて分析した。反応を120分間追跡したところ、2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroDOPAを基質とした場合のみ痕跡量の放射性低極性生成物が観察されたが、これはDBHを含まない反応液でも観察された。6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroDOPA、2,6-[ $^{18}\text{F}$ ]difluoroDOPAによる反応液には基質のみが観察された。精製DBHによる検討でもL-DOPAはこの酵素の基質となり得ず (金子、personal communication) DBHによるL-threo-DOPSアナログの合成は不可能であると結論された。

#### D. $^{11}\text{C}$ -SCH23390、 $^{11}\text{C}$ -Racloprideによるドーパミン受容体の加齢変化

PETによる受容体測定をまず先行して行った。多くの加齢研究のモデル動物として一般的に用いられている Fischer 344 ラットを使用した。雄性 F344 ラット 6 ヶ月齢及び 24 ヶ月齢に対し、 $^{11}\text{C}$ -SCH23390および $^{11}\text{C}$ -Racloprideを一匹当たり8-12MBq 尾静脈内投与した。ラットは抱水クロラル静脈内持続注入 (100mg/kg/hr) 麻酔下において定位的脳固定装置を用いて固定し、動物用 PET カメラ (SHR-2000, Hamamatsu Photonics) を用いてトレーサー投与後 60 分間のダイナミックスキャンを行った。画像再構成の後、線条体及び小脳に関心領域 (ROI) を設定し、それぞれの時間放射能曲線を作成した。小脳の時間放射能曲線を入力関数とし、線条体-小脳をレセプター分画とする2-compartment modelに基づき、カーブフィッティングにより結合定数  $k_3$  及び解離定数  $k_4$  を算出し、結合能 BP ( $k_3/k_4$ ) を求めた。

その結果 D<sub>1</sub> レセプターに関し 6 ヶ月齢 F344 ラットの BP は  $3.17 \pm 0.73$  に対し 24 ヶ月齢では  $0.97 \pm 0.06$  と有意な減少を示した ( $n=4$ ,  $p<0.001$ )。また D<sub>2</sub> レセプターに関しては 6 ヶ月齢 F344 ラットの BP は  $1.29 \pm 0.07$  に対し 24 ヶ月齢では  $0.50 \pm 0.06$  と有意な減少を示した ( $n=4$ ,  $p<0.001$ )。以上により老化 F344 ラット脳におけるドーパミン D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> 受容体ともに結合能の低下が PET により確認された。現在、中間月齢のラットにおいて追試を行っている。観察されたこれらの結合能の変化が親和定数の  $K_d$  値の変化であるのか、あるいは結合部位数  $B_{max}$  値の変化によるものかはわからない。さらに同様のラットに対し定量的 *in vitro* オートラジオグラフィ法による特異的結合の測定や組織ホモジネートを用いた受容体定量測定を進めており、*in vivo* (PET) のデータとともにそれぞれのデータの意味を吟味することによりPETによる受容体定量的イメージングの得失が明らかになると考えている。

#### E. 結論

今回、我々はドーパミン受容体の内、代表的なサブタイプであるD<sub>1</sub>およびD<sub>2</sub>受容体の測定剤である $^{11}\text{C}$ -SCH23390、 $^{11}\text{C}$ -Racloprideの製造法を確立し、製剤の品質を検討し、この結果を本センター短寿命放射性薬剤臨床利用委員会および本院倫理委員会に送り、これらの臨床利用が承認された。また、これらの標識薬剤と動物PETによって老化 F344 ラット脳の両ドーパミン受容体の結合能の低下が確認された。

#### F. 研究発表

1. 論文発表                   なし
2. 学会発表

Hatano K, Assessments of neurodegenerative disorders by PET and radiolabeled biomarkers. 3rd Japan-Germany Workshop "Medical problems posed by an aging population", Dec. 16, 1998, Munich, Germany

鈴木 満, 簗野健太郎, 寄山陽二郎, 川角保広, 加藤隆司, 伊藤健吾 (生体機能研究部) 「PET を用いた老化によるラット脳ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体結合変化の検討」日本薬学会第119回年会, 1999.3.28-31, 徳島

G. 知的所有権の所得状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）  
分担研究報告書

錐体外路系疾患診断および神経学的評価に関する研究  
分担研究者 加知 輝彦（国立療養所中部病院神経内科医長）

パーキンソン病における脳機能障害の特徴を解明する目的で、神経心理学的検査としてレーブン色彩マトリックステスト(RCPM)と Mini Mental State Examination (MMSE)を、脳機能画像検査として脳血流  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT を施行した。痴呆を伴わないパーキンソン病では健常者に比べ MMSE では差がなかったものの、RCPM スコアは有意に低下していた。また、同じ痴呆性疾患どうしの比較では、MMSE は差がなかったが、RCPM スコアは、アルツハイマー病群に比べ、痴呆を合併したパーキンソン病群で有意に低下していた。パーキンソン病では痴呆の有無にかかわらず、RCPM の成績が悪く、視覚認知、構成行為、実行機能が強く障害されていることが示唆された。脳血流分布は、健常者に比べ痴呆のないパーキンソン病で、両側後頭葉、とくに視覚連合野において有意に低下していた。さらに、右視覚連合野と右頭頂葉後部での血流低下が RCPM の成績低下と強く関連していた。これらの結果はパーキンソン病における視覚認知障害を反映している所見と考えられた。

A. 研究目的

パーキンソン病における脳機能障害の特徴を解明する目的で、神経心理学的検査としてレーブン色彩マトリックステスト(RCPM)と Mini Mental State Examination(MMSE)を、脳機能画像検査として脳血流  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT を施行した。

B. 研究方法

1) 神経心理学的検査

対象は痴呆を合併していないパーキンソン病 (PD1) 35 例 (66.9 ± 8.1 歳)、痴呆を合併しているパーキンソン病 (PDD) 12 例 (66.8 ± 4.7 歳) で、アルツハイマー病 (AD) 17 例 (69.5 ± 7.5 歳)、健常コントロール (NC1) 23 例 (68.9 ± 5.6 歳) を比較対照とした。これら 4 群の年齢差はなく、全例に MMSE と RCPM を施行した。

2) 脳機能画像

対象は痴呆を合併していないパーキンソン病

(PD2) 28 例 (67 ± 7.3 歳、男性 11 名、女性 17 名)。罹病期間は 2 ~ 16 年。Hoehn and Yahr stage では stage II が 8 名、stage III が 14 名、stage IV が 6 名、MMSE は全例 25 点以上で、MRI 上信号異常、脳萎縮は認めていない。年齢を近似させた健常成人 (NC2) 17 例 (69.6 ± 10.2 歳、男性 7 名、女性 9 名) を比較対照とした。SPECT 装置は東芝製 GCA7200A を用い、128 × 128 マトリックスで撮影した。 $^{123}\text{I}$ -IMP 222MBq を静注し、その 15 分後から 30 分間、安静仰臥位、閉眼の状態 で撮像した。続いて、(Statistical Parametric Mapping) SPM96 を用いて画像の解剖学的標準化し、画素ごとでの統計計算を行った。なお、個人間のばらつきを減らすため、全脳平均カウントを比較対照とした。



### C. 研究結果

#### 1) 神経心理学的検査

MMSE スコアに関して、PD1 群 (28.2 ± 2.1) と NC1 群 (29.3 ± 0.9) の差はみられなかった。PDD 群 (18.8 ± 3.5) では NC1 群と PD1 群に比べ著明に低下していたが ( $p < 0.0001$ ), AD 群 (19.0 ± 4.7) との差はみられなかった。一方、RCPM スコアについては、PD1 群 (24.3 ± 6.4) が NC1 群 (32.0 ± 2.6) に比べ有意に低下しており ( $p < 0.0001$ ), PDD 群 (13.0 ± 5.1) では NC1 群と PD1 群、さらには AD 群 (19.4 ± 6.3) に比べても有意に低下していた ( $p < 0.005$ )。

#### 2) 脳機能画像

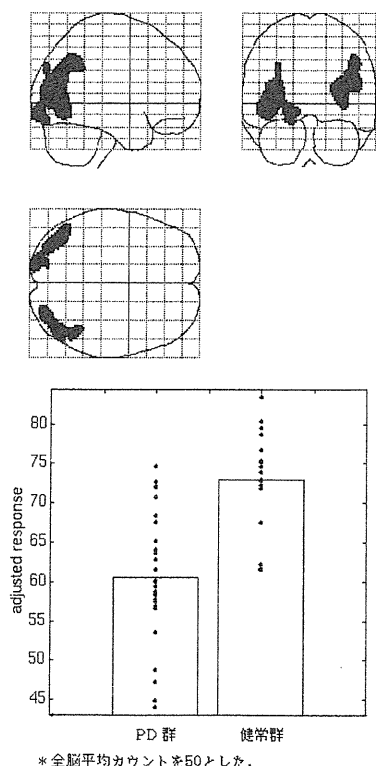


図1. パーキンソン病群で局所脳血流が低下している部位

PD2 群と NC2 群との群間比較を行うと、PD2 群では両側後頭葉とくに高次視覚野と右頭頂葉後部の一部において局所脳血流が低下していた

( $z > 3.09$ , corrected  $p < 0.05$ ) (図1)。

次に、Hoehn-Yahr stage に相関して血流の低下する部位があるかどうか SPM を用いて分析したところ、両側後頭葉と両側頭頂葉後部が統計的に有意な領域として算出された ( $z > 2.58$ , corrected  $p < 0.05$ ) (図2)。

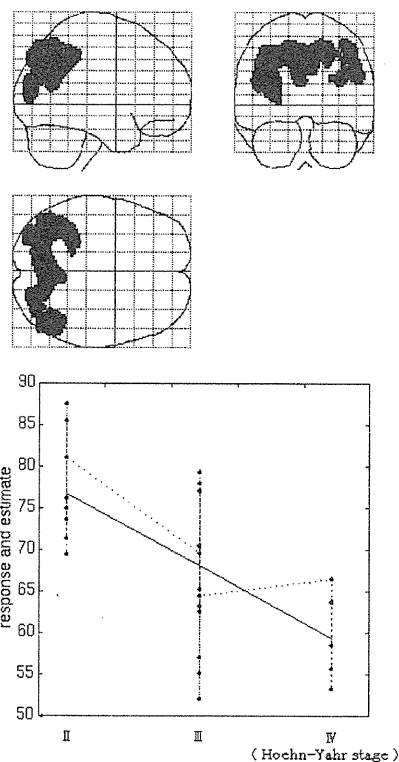


図2. 運動機能障害の程度と局所脳血流低下が相関する部位

さらに、RCPM の成績低下に相関して血流が低下する部位があるかどうか SPM を用いて分析したところ、右後頭葉視覚連合野、右頭頂葉後部において有意な相関関係が認められた ( $z > 3.09$ , corrected  $p < 0.05$ ) (図3)。なお、PD2 群 ( $n=25$ ) の RCPM スコアは  $24.5 \pm 5.3$ , NC2 群 ( $n=12$ ) は  $28.3 \pm 4.4$  であり、PD2 群で有意に RCPM スコアが低下していた。

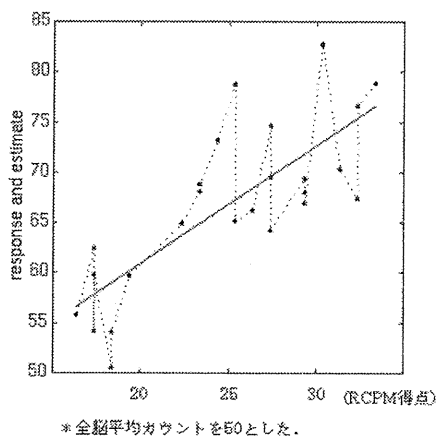
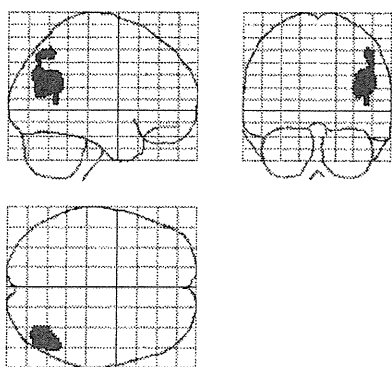


図8. RCPM 成績低下と局所脳血流の低下が  
相関する部位

#### D. 考 察

今回の研究では、痴呆を伴わないパーキンソン病群と健常群との比較において、MMSE の成績では差がみられないにもかかわらず、RCPM では有意にパーキンソン病群で成績が悪いことが見いだされた。また、痴呆性疾患どうしの比較においても、痴呆を合併したパーキンソン病群は MMSE で同程度の低下を認めるアルツハイマー病群よりも RCPM の成績が悪かった。RCPM は主に視覚認知、非言語性理論を反映しているとされており、パーキンソン病ではこれらの認知機能障害の存在が示唆された。RCPM は、痴呆の有無にかかわらずパーキンソン病の認知機能障害を評価するための尺度として極めて鋭敏であり、運動機能を介さず、簡便で、また短時間で施行できるという点でも非常に有用な検査法と考えられた。

パーキンソン病と後頭葉の機能低下という点に関しては、これまで視覚性 ERP における P300 の延長、神経心理学的検査における視覚認知障害、とくに視空間認知障害の報告がある。後頭葉での血流低下の原因に関しては不明だが、パーキンソン病においては、この部位の病理学的所見が乏しいことから、後頭葉自身の変性というよりは、後頭葉、線条体、黒質の間に存在する線維連絡を介した機能的な異常であろうと考えられる。また、運動機能障害が進行すると後頭葉、頭頂葉後部での血流がより低下するという結果も、後頭葉、線条体、黒質の間の機能連関を示唆する。

また、RCPM スコアの低下と相関して、右視覚連合野と右頭頂葉後部での脳血流低下がみられた。RCPM で正確な答えを導き出すためには視覚認知、構成行為、実行機能などの諸機能を必要とするが、今回の結果から、パーキンソン病における RCPM の成績低下の要因として、実行機能など前頭葉機能の障害だけでなく、右後頭葉視覚連合野、右頭頂葉後部の機能低下、すなわち視覚認知障害が強く関与している可能性が示唆された。

#### E. 結 論

パーキンソン病では痴呆の有無にかかわらず、RCPM の成績が悪く、視覚認知、構成行為、実行機能の障害が示唆された。痴呆のないパーキンソン病において、両側後頭葉、とくに視覚連合野で血流が低下していること、さらに、右視覚連合野と右頭頂葉後部での血流低下が RCPM の成績低下と強く相関していることは、パーキンソン病における視覚認知障害を反映している所見と考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tanaka F, Kachi T, Yamada T, Sobue G: Auditory

and visual event-related potentials and flash visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with mini-mentalstate examination and Raven's Coloured Progressive Matrices. J Neurol Sci 1998; 156: 83-88

Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kato T, Ito K, Abe Y, Kachi T, Kakigi R: Somatosensory homunculus as drawn by MEG. NeuroImage 1998; 7: 377-386

Abe Y, Tanaka F, Matsumoto M, Doyu M, Hirayama M, Kachi T, Sobue G: CAG repeat number correlates with the rate of brainstem and cerebellar atrophy in Machado-Joseph disease. Neurology 1998; 51: 882-884

阿部祐士, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫: マンガン中毒による Parkinson 症候群—その臨床像と PET 所見—. 神経内科 1998; 49 (suppl 1): 292-293.

## 2. 学会発表

Akinori Nakamura, Takako Yamada, Astuko Goto, Takashi Kato, Kengo Ito, Yuji Abe, Teruhiko Kachi, Nobuo Yanagisawa, Ryusuke Kakigi: Somatosensory Homunculus as Drawn by MEG. The 6th International Evoked Potentials Symposium, 6th IEPS, Okazaki, Japan, 1998, 3

Akinori Nakamura, Takako Yamada, Takashi Kato, Kengo Ito, Atsuko Nagano, Yuji Abe, Teruhiko Kachi, Kentaro Hatano, Nobuo Yanagisawa: Activated Areas Responsive to Auditory Oddball Tasks - A combined study using PET and MEG - 11th International Conference on Biomagnetism, BIOMAG98, Sendai,

Japan, 1998, 8

Takako Yamada, Akinori Nakamura, Yuji Abe, Teruhiko Kachi, Takashi Kato, Kengo Ito, Nobuo Yanagisawa: The Influence of Aging on Mismatch Field and Reaction Time in Auditory Oddball Tasks. 11th International Conference on Biomagnetism, BIOMAG98 Sendai, Japan, 1998, 8

Yuji Abe, Teruhiko Kachi, Takashi Kato, Kengo Ito, Gen Sobue, Nobuo Yanagisawa, Yangho Kim, Jae-Woo Kim, Naomi Hisanaga.

Parkinsonism after chronic manganese exposure: Diagnostic utility of positron emission tomography. Fifth International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, New York, NY, U.S.A., 1998. 10

阿部祐士, 田中章景, 松本実千代, 道勇 学, 祖父江元, 加知輝彦: Machado-Joseph 病の小脳・脳幹萎縮に対する CAG repeat 数の影響. 第39回日本神経学会総会, 京都, 1998. 5

中村昭範, 阿部祐士, 山田孝子, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫: 視覚性形態認知の脳磁図による検討. 第39回日本神経学会総会, 京都, 1998. 5

中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾, 山田孝子, 堀部賢太郎, 阿部祐士, 加知輝彦, 柳澤信夫: 顔の視覚刺激に対する誘発脳磁図—familiar な顔, unfamiliar な顔の比較. 第28回日本脳波・筋電図学会学術大会, 神戸, 1998. 11

G. 知的所有権の取得状況  
特になし

# パーキンソン病におけるセット機能の検討 ～セット変換機能かそれともセット保持機能の障害か～

丸山哲弘（鹿教湯病院神経内科医長）

パーキンソン病患者におけるセット機能についてWisconsin card sorting test (WCST) とodd-man-out test (OMOT) の2つのセット機能検査を用いて検討した。対象は患者群20例と年齢、教育年数を統制した正常対照群20例で、どちらの検査においても患者群が有意に成績が低下していた。患者群を早期群（10例）と進行期群（10例）に分けて検討すると、両検査とも進行期群が成績不良であったが、早期群はWCSTの成績が低下してもOMOTの成績は良く、進行期群ではどちらも低下する傾向を認めた。以上のことから本疾患では早期からセット変換機能が障害され、進行にともない注意障害が加わるとセット保持機能にも異常を生じると考えられた。

キーワード：パーキンソン病、セット機能、セット変換、セット保持、Wisconsin card sorting test, odd-man-out test

## A. 研究目的

パーキンソン病（以下、PDと略す）は安静時振戦、筋固縮、寡動・無動などの運動障害を主徴とする変性疾患であるが、最近本疾患の認知機能障害が注目されている。特に運動症状が軽微な早い時期においても前頭葉機能の一つである遂行機能の障害が観察される。この事実は運動障害とは別に本疾患における病態を考えるうえで重要な意味をもつと考えられる。すなわち、PDの病変の主座は病理学的にも生化学的にも大脳基底核であることを考慮すれば、本疾患の遂行機能障害の原因が前頭葉の病変ではなく基底核の病変から由来しているのではないかと想像される。

この遂行機能のなかで、PD患者においてWisconsin card sorting test (WCSTと略す)などで特徴的に観察される障害の一つにセット機能がある。セットとは「構え」と訳されるが、反応の準備状態だけでなく、一連の学習によって形成される一定の反応パターンを意味する概念である。セット機能には大きくセット変換とセット保持の2つの機能が存在するが、PDではどちらが侵されやすいか議論が分かれる。今回われわれはこの問題を明らかにするためにセット機能検査であるWCSTとodd-man-out test (以下、OMOTと略す)の2つの神経心理学的検査を施行した。また、これらのセット機能障害がどの病期で出現しやすいかについても検討した。

## B. 研究方法

対象はDSM-III-Rで痴呆の診断を満たさないPD患者20例（以下、PD群とする）と正常対照群（以下、NC群とする）である。PD群は男性8人、女性12人であり、正常対

照群は男性9人、女性11人で統計学的に有意差を認めなかった。PD群の平均年齢±標準偏差は66.3±7.8歳、NCのそれは68.4±9.1歳で有意差を認めなかった。PD群の平均教育年数±標準偏差は10.2±4.6年、NC群のそれは10.8±4.3年で有意な差はなかった。全例が右利きで、視力および聴力に異常を認めなかった。

PD群は全例が抗パーキンソン病薬を服用していた。PD群の平均罹病期間±標準偏差は7.2±3.8年、平均UPDRS運動スコア±標準偏差は12.5±6.6であった。Hoehn & Yahr病期分類では早期群（I、II期）が10例、進行期群（III、IV期）が10例であった。mini-mental state examinationの平均±標準偏差は28.3±1.8点であった。本研究の施行にあたり検査の説明を行い、全被検者から口答でインフォームドコンセントを得た。

方法は以下の実験手順で行った。セット機能検査としてWCSTとOMOTを施行した。WCSTは4枚の刺激カードの前に形、色、数の3つ分類基準のうちのどれかにしたがって48枚の反応カードを一枚ずつおく。しかし、被検者は直接どの基準かは知らされないで反応カードの正誤を判断し、検者の考えている基準で分類しなければならない。ある一定枚数（6枚）を連続正しく反応したら一つのカテゴリが達成したと考え、次いで別の分類基準に変わる。この検査では、達成カテゴリ数、総エラー数、ネルソン型保続エラー数（一つ前の反応と同じ分類基準で誤る）、ミルナー型保続エラー数（直前の分類基準で誤る）、セット保持困難数（2枚以上連続して正しく反応するが5枚までしか連続して正しく反応しない）が評価される（Fig. 1）。本研究で施行したWCSTはNelsonらの方法に従ったが、セッ