

では、43%の患者が患者自身の希望で直接手術施設を受診し、手術を受けていた「無紹介患者」であった。術前術後の評価のためのUPDRSの実施状況は約40%であったが、術前術後に適切な臨床評価が全くなされていない患者が30%を超えていた。術後に執刀医の十分な観察を受けていない患者は43%にのぼった。

今回報告された380例に行われた術式は、淡蒼球破壊術が223例(60%)、視床破壊術が100例(26%)、視床+淡蒼球破壊術が17例(4%)、STN-DBSが17例(4%)、淡蒼球DBSが8例(2%)、視床DBSが6例(2%)、その他9例であった(図1)。特に近年、淡蒼球破壊術の増加が目立っている。手術施設は全国の38施設におよんでいたが、全症例の約半数が上位4病院に集中していた。この上位4病院での手術術式に大きな差があり、受診した病院によって受ける術式が異なるという現象がみられた。また、無紹介患者比率の極端に高い病院では、手術成績が有意に不良であった。

各術式の術後経過は、視床をターゲットにした視床破壊術や視床DBSが、術後3年を経過しても80%近い有効率を示したのに対して、淡蒼球をターゲットにした、淡蒼球破壊術や淡蒼球DBSは、術後数カ月で有効率は半減し、1年以上の有効率はほぼ1/3に、2年以上有効は1/4に減少した。視床下核DBSでは、さらに有効率は低下した。視床手術群と淡蒼球手術群とは有効期間に統計学的な有意差がみられた($p < 0.0001$) (図2)。

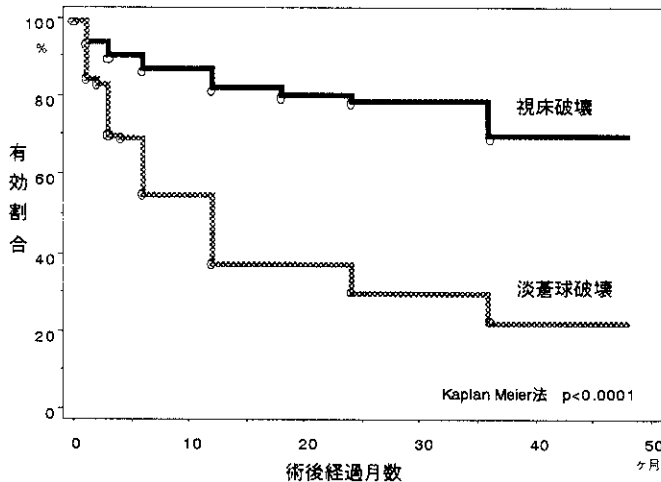


図2. 有効割合の術後推移

主治医である神経内科医が、その患者の全治療経過を顧みて、定位脳手術あるいはDBSがその患者に有益であったと判定した割合は、視床破壊術が75%、視床DBSが67%、淡蒼球破壊術が49%、淡蒼球DBSが63%、視床+淡蒼球破壊術が47%、STN-DBSが41%、であった(図3)。

D. 考察

今回の調査の特徴は、全国多施設にわたる、施術者によらない客観的評価が得られたことである。視床破壊術については、手術適応を十分に考慮すれば、期待した症状(振戦、固縮)に対して、確実な効果が長期にわたって得られ、転帰も良好でありパーキンソン病の治療手段として確立されたものと考えてよい。一方、淡蒼球破壊術の効果は一時的で永続性が乏しく、良好な転帰をとったものの割合が半

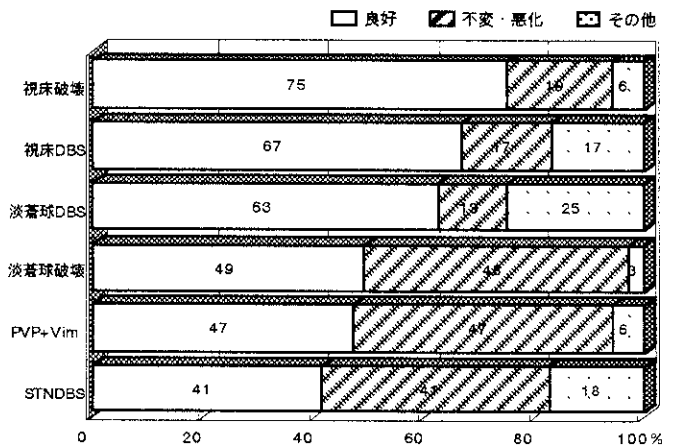


図3. 術式別にみた治療転帰

数に満たない。にもかかわらず、わが国では淡蒼球破壊術は現在、最も多くの症例に対して実施されている術式である。手術成績には、手術適応選択の問題と手術集の正確さといった手技的な問題が絡んでくるが、このことについては、今後とも検討の余地がある。また、DBSについては、保険適応外であることと、実施施設が限られており経験症例数が極端に少ないことで、神経内科医の判断材料が不足していることが問題である。

手術適応については、無紹介患者の比率の高さと併せて今後の問題とすべき事項である。4割強の患者が、適切な手術適応の検討も主治医からの紹介もなく、術式の選択も不透明なまま手術を受け、適正な術前術後の評価を受けることなく済まされてきた事実は、本治療法の信頼性を著しく損なってきた。今後とも、主治医と施術者との密接な連携と手術適応の検討が重要である。

E. まとめ

振戦に限れば視床手術の効果は確実に永続性のあるものであるが、淡蒼球や視床下核手術は効果が一定せず、短期間で有効性が失われてゆくことが多いが、十分に手術適応を検討することで、患者に福音となる治療法の一つでもある。そのためにも、主治医と患者と施術者の密接な連携が不可欠である。

F. 文献

- 1) Fazzini E et al : Stereotactic pallidotomy for Parkinson's disease: A long-term follow-up of unilateral pallidotomy. *Neurology* 48: 1273-1277, 1997.
- 2) Shannon KM et al : Stereotactic pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. Efficacy and adverse effects at 6 months in 26 patients. *Neurology* 50: 434- 438, 1998.
- 3) 内藤 寛, 葛原茂樹: 定位脳手術後パーキンソン病患者の追跡調査. 厚生省特定疾患調査研究重点研究事業「パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技に関する多施設共同研究」平成10年度報告書. p42-43, 1999.

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
（分担）研究報告書

小脳および前庭系入力の大脳基底核への関与

（分担） 研究者 中野 勝磨 三重大学医学部解剖学第一講座 教授

栢原哲郎、城山隆*、松山明通

三重大学医学部解剖学第一講座

三重大学医学部精神神経科学講座*

機能・臨床的に大脳基底核は多シナプス性に前庭神経系の入力を受ける可能性が示唆されているが、神経回路は明らかにされていない。本研究では大脳基底核が前庭系および小脳系から視床の髄板内核の正中中心核（CM）および中心外側核（CL）で中継後、線条体に投射する経路を示唆した。

A. 研究目的

線条体は感覚刺激に応答することが知られており、大脳基底核においても感覚・運動系の情報の統合機能がなされているようである（Lidsky et al., 1985）。特に、前庭系の情報に関して、臨床的に大脳基底核は多シナプス性に前庭神経系の入力を受ける可能性が示唆されている。しかし、これらの連絡系に関する神経回路は明らかにされていない。本実験では WGA-HRP（wheat germ agglutinin-conjugated horseradish peroxidase）の逆行性標識法と BDA（biotinylated dextran amine）の順行性標識法を用いて、前庭神経核-視床-基底核系の神経回路の解明を試みた。さらに、前庭神経核および小脳核の視床投射様式は類似する面もあることから、小脳系入力の大脳基底核にたいする関与についても解明を試みた。

B. 研究方法

実験は3群に分けられ、第一群では、前庭神経核-視床投射を観察する目的で、ニホンサルの前庭神経核の内側核、上核、下核および、ラットの全ての前

庭神経核の各神経核に5%BDA および 2.5%PHA-L (*Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin) の注入を行なった。第二群では、小脳核-視床投射を観察する目的でニホンサルの小脳核の歯状核、室頂核、前・後中位核、の各神経核に5%BDA 注入を行なった。第三群は視床の線条体投射ニューロンと前庭神経核-視床投射線維の終末分枝との関係を観察する目的で、前庭神経内側核に5%BDA を注入後、10-12日目に線条体に逆行性標識物質の2%WGA-HRPの注入を行ない、2日後に灌流固定を行なった。その他、ラットの束傍核（Pf）外側部から線条体への投射について、PHA-Lの順行性標識法による観察を行なった。本実験の計画・実施にあたり、三重大学医学部動物実験審査委員会の承認を得ている。

C 研究結果と考察

前庭神経核-視床投射は対側優位の両側性の投射を示した。サルでは前庭神経内側核は視床の nucleus centralis lateralis（CL）に最も強く投射し、centromedian-parafascicular complex（CM-PF）、nucleus ventralis intermedius（Vim）、および

nucleus medialis dorsalis の外側部 (MDmf)、nucleus suprageniculatus (SG), にやや弱く投射する。その他、視蓋前野、不確帯の内側部にも少量投射した。CL は背側部に強く投射した。Vim への投射は内側部に局限して観察された。下核は nucleus ventralis posterior inferior (VPI) と SG に最も強く、Vim, CL, nucleus paracentralis (Pe), Pf, nucleus ventralis lateralis pars postrema、不確帯にやや弱く投射した。VPI への投射領域は腹外側部に局限していた。内側核と同様に、下核も Vim の内側部に局限して投射した。ラットでは前庭神経内側核、上核、下核ともに Pf 外側部 (霊長類の CM に相当する)、および CL に強く投射した¹⁾。Pf は吻側から中間部レベルにおける前庭神経内側核から最も強い投射を受けた。WGA-HRP の Pf 注入例においても、最も密な逆行性標識細胞は前庭神経内側核、次いで下核、上核の順に多く観察され、外側核には例外的に少数の標識細胞が観察された。サルでは CM が被殻に体局在性の投射をし、Pf は尾状核に内外の局在性投射をする²⁾。ラットの線条体では、尾状核と被殻は区別が出来ないが、線条体の外側部が霊長類の被殻に相当するものと考えられる。本実験でも、ラットの Pf 外側部 (霊長類の CM に相当) に逆行性標識物質の PHA-L を注入すると、密な終末標識が線条体の外側部に観察された。さらに、ラットの同一個体における前庭神経内側核に BDA の注入を行ない、その後、線条体外側部に WGA-HRP の注入を行なった例では、Pf の外側部に逆行性の HRP 標識細胞群が観察された。しかもこれらの細胞群と内側核からの BDA 標識終末分枝の分布領域はほぼ一致して観察された。しかし、標識ニューロンの soma と接触する終末ボタンは観察されなかった。本実験では前庭神経核が Pf を介して単シナプス性に線条体に直接連絡する所見は観察出来なかったが、これらの連絡系が存在する可能性は強く示唆される。今後は逆行性標識の強いコレラトキシンサブユニット B (CTB) を用いた電顕的実験観察が必要である。サルでは前庭神経核から CM への投射は弱く、CL 核を介する前庭神経核-視床-基底核系の投射が強いと考えられる。前庭神経系の大脳基底核への

関与について、現在われわれは CTB および BDA を用い、サルにおける実験的観察を進めている。

サルにおける小脳核-視床投射は、歯状核の吻側 2/3 の背側部は CL の腹側部に、同腹側部は CL の背側部にそれぞれ強く投射する。二重標識法による実験観察が必要であるが、CL はサルでも線条体に投射することから³⁾、小脳系の情報も CL 核を介して基底核に送られる可能性が示唆される。

随意運動の制御には位置・空間情報および深部感覚情報が重要な役割をはたし、これらの情報は前庭・小脳-視床-皮質系以外に、前庭・小脳-視床-基底核系の神経回路によっても制御されることが考えられる。これらの連絡系の機能的意義について我々は考察を加えた³⁾。

D. 結論

前庭神経核は視床の CM (Pf の外側部) および CL を介して大脳基底核に投射する可能性が形態学的に示唆された。小脳核についても、歯状核が CL を介して大脳基底核に投射する可能性が存在する。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiroyama T., T. Kayahara, Y. Yasui, J. Nomura, and K. Nakano (1995) The vestibular nuclei of the rat project to the lateral part of the thalamic parafascicular nucleus (centromedian nucleus in primates). *Brain Res*, 704: 130-134.
- 2) Nakano K., Y. Hasegawa, A. Tokushige, S. Nakagawa, T. Kayahara, and N. Mizuno (1990) Topographical projections from the thalamus, subthalamic nucleus and pedunculo-pontine tegmental nucleus to the striatum in the Japanese monkey, *Macaca fuscata*. *Brain Res*, 537: 54-68.
- 3) Shiroyama T., T. Kayahara, Y. Yasui, J. Nomura, and K. Nakano (1999) Projections of the vestibular nuclei to the thalamus in the rat: a phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *J Comp Neurol*, 407: 318-332.

脚橋被蓋核破壊は、MPTP による黒質ドーパミン細胞死を抑制する

分担研究者 南部 篤 東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・副参事研究員

あらかじめ脚橋被蓋核を破壊したニホンザルに MPTP を投与したところ、非破壊群に比べて、黒質ドーパミン細胞や線条体のドーパミン神経終末が良く保たれ、パーキンソン病の症状も出現しにくいことがわかった。このことは、パーキンソン病の際の黒質ドーパミン細胞死に、グルタミン酸が深く関わっていることを示唆し、グルタミン酸入力を遮断することにより、パーキンソン病を治療できる可能性を示すものである。

A. 研究目的

パーキンソン病の病態を明らかにし、新たな治療法を探る目的で、以下の実験を行った。神経細胞死にグルタミン酸が、深く関わっていることは広く知られている。パーキンソン病の際に脱落する黒質緻密部ドーパミン作動性細胞は、脚橋被蓋核よりグルタミン酸作動性の入力を受けている。脚橋被蓋核を破壊し黒質緻密部へのグルタミン酸作動性入力を遮断することにより、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)によって引き起こされるパーキンソン病が阻止できるのではないかと考え、検討した。

B. 研究方法

ニホンザルを用い、麻酔下で金属微小電極を垂直に脳内に刺入し、脚橋被蓋核を電気生理学的に同定した。記録電極をハミルトンシリンジに持ち替え、カイニン酸 (0.1 %, 3 - 5 μ l) を注入し、一側の脚橋被蓋核を破壊した。手術から回復後、3 - 4 日おきに MPTP (0.1 %, 体重 1kg あたり 0.3 - 0.6 ml) の静注を開始した。パーキンソン病の症状は、monkey-parkinsonism rating scale (Smith et al., 1993 ; 0 - 20 で表現、数が大きいほど重症) によって定量化を行った。

実験終了後、深麻酔下でサルを瀕流固定した後、チロシン水酸化酵素 (TH) 染色を行い、黒質緻

密部 TH 陽性神経細胞の数、線条体の TH 陽性神経終末の密度を調べた。また、同様なことを脚橋被蓋核非破壊例についても行い、破壊例と比較した。実験動物の使用に関しては、NIH のガイドラインを遵守した。

C. 研究結果

脚橋被蓋核非破壊群では、MPTP 1.2 mg/kg の積算投与で無動、固縮、姿勢異常などの症状が出始め、1.5 - 2.4 mg/kg では parkinsonism rating scale が 15 - 16 になり、より顕著な症状を示した。それに対し、脚橋被蓋核破壊群では、1.5 - 2.4 mg/kg の積算投与でも顕著な症状を示さなかった。中には、3 ヶ月にわたって 7.2 - 10.8 mg/kg の投与を受けても、殆ど症状を示さない例もあった。(図参照)

脚橋被蓋核非破壊群では、黒質緻密部の TH 陽性細胞が多く脱落していたのに対し、脚橋被蓋核破壊群では有意に TH 陽性細胞が保たれていた。また TH 陽性細胞は、破壊側の方が非破壊側よりも多く、保たれる傾向があった。脚橋被蓋核破壊群の内、無症状あるいは軽症だった例では、線条体 TH 陽性神経終末が比較的良く保たれていたのに対し、最終的に重い症状を示した例では、脚橋被蓋核非破壊群と同様に TH 陽性神経終末が殆ど脱落していた。TH 陽性神

経終末は、破壊側の方が非破壊側よりも良く、保たれる傾向があった。

D. 考察

以上の実験結果は、MPTP 投与によって引き起こされる黒質ドーパミン細胞死に、脚橋被蓋核からのグルタミン酸作動性入力に関与していること、また、この入力を遮断することにより、MPTP 投与によって引き起こされる黒質ドーパミン細胞死や、その結果起こるパーキンソン病を抑制出来ることを示している。このことは、ヒトのパーキンソン病の際に、何らかの方法で、黒質緻密部へのグルタミン酸作動性入力を遮断することにより、ドーパミン細胞死やパーキンソン病の進展を抑制するという新しい治療法の可能性を示すものである。

E. 結論

あらかじめ脚橋被蓋核を破壊したニホンザルに MPTP を投与したところ、非破壊群に比べて、黒質ドーパミン細胞や線条体のドーパミン神経終末が良く保たれ、パーキンソン病の症状も出現しにくいことがわかった。このことは、パーキンソン病の際の黒質ドーパミン細胞死に、グルタミン酸が深く関わっていることを示唆する。

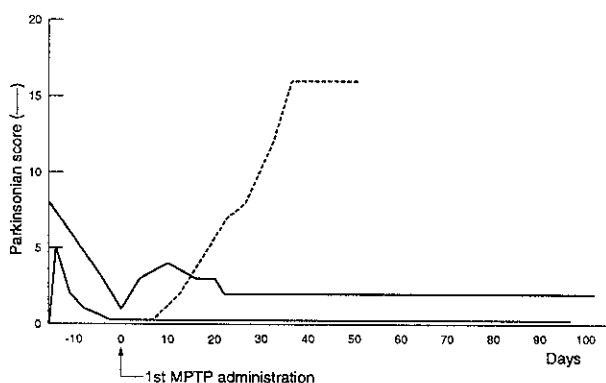


図 脚橋被蓋核破壊例（実線）と非破壊例（破線）に MPTP を投与した際の症状の変化の時間経過を示す。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kita H, Tokuno H, Nambu A (1999) Monkey globus pallidus external segment neurons projecting to the neostriatum. *NeuroReport* 10: 1467-1472
- 2) Inase M, Tokuno H, Nambu A, Akazawa T, Takada M (1999) Corticostriatal and corticosubthalamic input zones from the presupplementary motor area in the macaque monkey: comparison with the input zones from the supplementary motor area. *Brain Res* 833: 191-201
- 3) Tokuno H, Inase M, Nambu A, Akazawa T, Miyachi S, Takada M (1999) Corticostriatal projections from distal and proximal forelimb representations of the monkey primary motor cortex. *Neurosci Lett* 269: 33-36
- 4) 南部 篤 (1999) 大脳皮質-視床下核-淡蒼球投射の機能的意義. *ブレインサイエンスレビュー* 1999, 177-192. 医学書院
- 5) Tokuno H, Nambu A (2000) Organization of nonprimary motor cortical inputs on pyramidal and nonpyramidal tract neurons of primary motor cortex: an electrophysiological study in the macaque monkey. *Cereb Cortex* 10: 58-68

2. 学会発表 (一部)

- 1) Takada M, Matsumura M, Yamaji Y, Kojima J, Inase M, Nambu A, Tokuno H, Imai H (1999) Lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus protect against dopaminergic nigrostriatal cell death induced by MPTP. *Neurosci Res Suppl* 23: S198

G. 知的所有権の取得状況

特になし。

厚生科学研究補助金 (特定疾患研究対策事業)
(分担) 研究報告書

パーキンソン病モデルラットにおける L-dopa 1 回投与量の
行動過敏性獲得に及ぼす効果に関する研究

分担研究者 阿部 康二 岡山大学医学部神経内科教授

研究要旨 パーキンソン病患者への L-dopa 長期投与により、不随意運動を生じることがある。この発現機序の一つにドパミン系伝達性の変化が考えられる。本研究では不随意運動が発現する要因を検討する目的で、L-dopa 1 回投与量がこの伝達性の変化に及ぼす影響をパーキンソン病モデル動物を用い検討した。その結果一回投与量が多いほど過敏な行動変化が認められた。L-dopa 間欠投与によるパーキンソン病治療では、その投与総量が同じでも、一回投与量が多いほど不随意運動を生じ易くなる可能性が示唆された。その背景として、シナプス後ドパミン受容体刺激時のドパミン系伝達性が過敏になっていることが予想された。

共同研究者; 柏原健一 (同講師)、城 洋志彦、
甲平一郎 (同助手)、真邊泰宏 (同医員)、
割田 仁 (東北大学大学院)

A. 研究目的

パーキンソン病患者に 3-(3,4-dihydroxyphenyl)-l-alanine (L-dopa) を長期投与していると不随意運動 (dopa-induced dyskinesia) を生じることがある。この異常は一旦発現するようになると改善し難く、病者の QOL を損なう。予防、治療的対応には発現機序の理解が求められる。その機序には末梢性要因として L-dopa 吸収動態の変化、中枢神経系の要因にはドパミンニューロンのシナプス前終末の消失によるドパミン放出緩衝能の低下などが報告されている (Colosimo & De Michele, Eur J Neurology, 1999)。シナプス後終末側の変化はドパミン D1、D2 受容体の数や結合親和性などが検討された (Gerfen et al., Science, 1991) が、一定した結果は得られていない。これは受容体の機能がシナプス後終末側の細胞の反応性を必ずしも反映しないためと思われる。臨床的には、不随意運動を生じ易い背景に症状の重症度、L-dopa 投与量の多さなどが考えられる。これらは、それぞれ線条体でのドパミン枯渇度、シナプス後ドパミン受容体の刺激強度に対応すると考えられる。ところで、パーキンソン病の研究モデルとして一側黒質線条体ドパミンニューロンを破壊した動物が用いられる。この動物に L-dopa やドパミン作動薬を投与すると、破壊側

では線条体ドパミンが枯渇して受容体感受性が亢進し、障害反対側への回転運動を生じる。この回転数はドパミン系伝達性の変化を知る良い指標となる。先に我々はこのようなモデルラットに methyl-L-dopa を反復投与し、この回転運動が投与回数とともに増加することを報告した。すなわち、モデル動物への L-dopa 反復投与でドパミン系の伝達性が亢進する。本研究ではこの動物モデルを用い、L-dopa 1 回投与量がドパミン系伝達性の亢進に及ぼす効果を検討した。

B. 研究方法

SD 系雄性ラットの左内側前脳束に 6-OHDA 8 μ g を Paxinos & Watson の図譜に従い bregma より後方 1.8、側方 2.0、腹側へは硬膜表面から 7.8 mm ; 同、4.5、1.4、8.2 に注入し、パーキンソン病モデル動物を作成した。注入 2 週間後よりこの動物に methyl-l-dopa 50 mg/kg を 1 日 1 回、計 10 回、または 25 mg/kg を 1 日 2 回 (12 時間毎)、計 20 回、または 100 mg/kg を 2 日に 1 回、計 5 回、塩酸ベンセラジドと共に腹腔内投与した。これら 3 群の methyl-l-dopa 総投与量は同じである。対象群には生食 1ml/kg を 1 日 1 回、計 10 回腹腔内投与した。1 週間断薬し、methyl-l-dopa を wash out した後、D1、D2 ドパミン受容体作動薬であるアポモルフィン 0.3 mg/kg を皮下投与し、右側への回転運動数を観察した。観察は投与後 5、10、15、20、25、30 分後からの 1 分間 1 分間に行った。動物によっては背を下に倒れ込み、上体を右方によ

じって四肢を振るジストニー様異常姿勢を示すことがあった。この行動はアポモルフィン投与量の増加で生じ易いものであり、回転運動と同一尺度で評価する目的で以下のように数値化した。すなわち、0：右側への回転が見られない。1：回転数が1分間に1-5回、2：同、6-10回、3：同、11-15回、4：15-20回、5：21回以上またはジストニー様異常姿勢の出現、とした。各群 n = 6 である。なお、動物の扱いは岡山大学の動物取り扱い規約に準拠し、可能な限り愛護的に行った。

統計学的検定には先ず Friedman test を用い、全群間の有意差の有無を調べた。有意差がある場合、各群間における有意差の有無を Wilcoxon matched pairs signed rank test にて検定した。

C. 研究結果

パーキンソン病モデルラットに methyl-L-dopa を反復投与しておき、断薬後、アポモルフィン 0.3 mg/kg を負荷したところ、methyl-L-dopa 反復投与ラットでは生食反復投与ラットに比べ、有意に高い行動評価点を示した ($\chi^2 = 70.6, p < 0.01$; 図 1)。methyl-L-dopa 投与量との関係では、一回投与量が多いほど行動過敏性が顕著となっており、各群間の比較でもそれぞれに有意な差を認めた (図 1)。

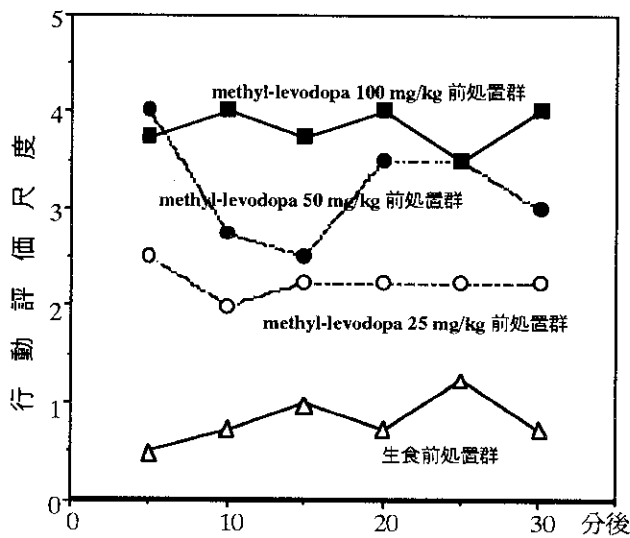


図 1 アポモルフィン負荷時の各群ラットの回転行動

D. 考察

Methyl-L-dopa 反復投与後、左側ドパミンニューロン障害ラットはアポモルフィン負荷時、コントロール群に比べより著明な回転運動を主とする異常運動を示した。異常運動の強さは前処置した methyl-L-dopa の一回投与量が多い動物ほど顕著であつ

た。すなわち、一回投与量が多いほど、アポモルフィン負荷時のドパミン系伝達性が過敏になっていると考えられた。

L-dopa を間欠的にパーキンソン病モデル動物に投与すると、行動上の反応性が徐々に大きくなる。一方、持続的投与時には、このような過敏反応は生じないと言われている (Juncos et al., Ann Neurol, 1989)。今回の研究から、L-dopa 間欠投与においては、一回投与量が多いほど、ドパミン系の過敏反応性が獲得され易いことが示唆される。

このような結果は、methyl-L-dopa wash out 後のアポモルフィン負荷試験で得られたものであることから、この変化にはシナプス後ドパミン受容体を介するドパミン系伝達性の持続的亢進の関与が予想された。パーキンソン病モデル動物に L-dopa を反復投与して生じる行動上の反応性変化がヒトの不随意運動発現と共通した生物学的背景を持つとすれば、総量と同じ L-dopa でも、一回投与量が多いほど不随意運動を生じ易くなる可能性が考えられた。また、これらの結果から、L-dopa 長期投与で誘発される不随意運動の発現予防には、L-dopa の少量分割投与、半減期の長いドパミン作動薬の併用による L-dopa 使用量の節約、およびドパミン受容体の持続した刺激が重要である可能性が示唆された。

E. 結論

パーキンソンモデルラットに methyl-L-dopa を反復投与する場合、一定の範囲内では一回投与量が多いほどドパミン受容体刺激に対し過敏な行動を生じようになる。L-dopa 反復投与で生じるドパミン系伝達性の変化はその一回投与量が多いほどより過敏になる可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表

柏原健一他、パーキンソン病モデルラットにおける L-dopa 1 回投与量の行動過敏性獲得に及ぼす影響。第 26 回日本脳科学会。岡山、1999 年、5 月。

柏原健一他、L-DOPA 反復投与のドパミン受容体を介する Fos 発現への効果。第 40 回日本神経学会総会。東京、1999 年、5 月。

サルのパーキンソン病モデルにおける視床下核高頻度電気刺激効果に関する研究

分担研究者 橋本隆男 信州大学医学部第三内科講師

研究協力者 Christopher M Elder, Jerrold L Vitek

Department of Neurology, Emory University

研究要旨

サルのパーキンソン病モデルで一側視床下核に刺激電極を植え込み、刺激の症状に対する効果と淡蒼球ニューロンの発火に対する効果を検討した。視床下核の 135Hz 高頻度刺激により寡動と筋固縮が改善した。淡蒼球外節、内節のニューロンは刺激から 3-7ms の潜時で発火の増加が生じ、平均発火頻度は増加した。刺激中、発火間隔は比較的一定だった。

A. 研究目的

パーキンソン病症状に対する視床下核高頻度電気刺激効果の機序を検討する目的で、サルのパーキンソン病モデルで一側視床下核の電気刺激を行った。刺激のパラメータを変えて寡動を中心とした症状に対する効果を判定し、刺激による淡蒼球の神経細胞活動の変化を調べた。

B. 研究方法

アカゲザル (*macaca mullata*) 2 頭、ブタオザル (*macaca nemestrina*) 1 頭に 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) の筋内注射を反復した後、あるいは筋内投与せずに一側内頸動脈からの MPTP 注入を行って、内頸動脈注入側の対側半身に中等度、同側半身に軽度の寡動と筋固縮を作成した。サルの前頭部を径 20mm 開頭しその上にチェンバーを固定した。微小電極による神経活動記録により視床下核を同定した後、同部に刺激電極を植え込みチェンバー内で固定した。電極からのリード線は皮下に植込んだバッテリー・パルスジェネレータと接続した。刺激電極は先端に 4 極あり、1 電極の大きさは直径 0.76mm、長さ 0.51mm で、電極間隔 0.51mm で配置されている。刺激は最も有効と判断された 2 極を用いた双極刺激で行った。2Hz から 185Hz、4.0V 以下の範囲で刺激頻度と刺激強度を変え持続的電気刺激

を行った。症状の評価は、寡動は自発動作の量を測定した。ケージ内にサルを入れ 5 分以上慣れさせた後、10 分間サルの各身体部位の運動時間をコンピュータとキーボードを用いて計測した。計測中ビデオも記録した。筋固縮は徒手あるいは筋電図を用いて判定した。また、同じチェンバーから記録用の微小電極を刺入し、淡蒼球から単一神経記録（細胞外記録）を行い、刺激前 30 秒、刺激中 30 秒以上、刺激後 30 秒の神経活動の変化を調べた。

C. 研究結果

組織学的検索で、アカゲザル 2 頭では刺激電極の陰極は視床下核内に位置したが、ブタオザルでは陰極は視床下核の腹側にある黒質網様部背側部に位置していた。アカゲザル 2 頭は、刺激頻度 135Hz 以上の高頻度刺激で運動量の増加と筋固縮の軽減を認め、運動量の増加度は同側よりも対側上下肢で著明だった。刺激による淡蒼球単一神経細胞の発火頻度の変化に関しては、アカゲザル 2 頭では、2Hz 刺激で外節、内節ともに約 50% 以上の細胞で、刺激から 3-7msec の範囲に発火の増加がみられたが、平均発火頻度はほとんど変化しなかった。この短潜時の発火は固定潜時ではなく jitter を認めた。短潜時の発火は高頻度刺激でも維持され、高頻度刺激では平均発火頻度は増加した。高頻

度刺激による発火頻度の増加は5分間以上の刺激でも持続した。ブタオザルでは高頻度刺激で運動量に有意な変化はみられず、淡蒼球の単一神経発火もほとんど変化がみられなかった。

D. 考察

従来¹⁾の知見によれば、パーキンソン病では視床下核と淡蒼球内節の活動が亢進しており、視床から前頭葉の促通性投射を過剰抑制している。淡蒼球内節破壊術は内節から視床への抑制を減少させることによりパーキンソン症状を回復させると考えられている。一方、今回の結果では、視床下核高頻度刺激中にパーキンソン症状が回復したにもかかわらず淡蒼球内節の発火頻度は増加した。発火のパターンをみると、発火間隔は刺激間隔と関連しておよそ一定だった。これらの結果から、パーキンソン病の運動障害の発現機序として淡蒼球内節の病的な発火パターンが関与している可能性が考えられ、視床下核の高頻度刺激は淡蒼球内節の病的な発火パターンを変化させることにより症状を軽減させる可能性がある。今後、視床下核刺激時の視床と前頭葉の活動変化を調べることが重要である。

E. 結論

サル²⁾のパーキンソン病モデルにおいて視床下核高頻度刺激を行った。高頻度刺激で暴動が改善するためには陰性電極が視床下核内にあることが必要だった。視床下核刺激によるパーキンソン症状の改善は、淡蒼球内節の平均発火頻度の増加と発火パターンの変化が関連することが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hashimoto T, Izawa Y, Yokoyama H, Kato T, Moriizumi T. A new video/computer method to measure the amount of overall movement in experimental animals (two-dimensional object-difference method). *J Neurosci Methods*, 91: 115-122, 1999

Hashimoto T, Hanyu N, Yahikozawa H, Yanagisawa N. Persistent hemiballism with striatal hyperintensity on T1-weighted MRI in a diabetic patient: a 6-year follow-up study. *J Neurol Sci*, 165: 178-181, 1999

Vitek JL, Chockkan V, Zhang J-Y, Kaneoke Y, Evatt M, DeLong MR, Triche S, Mewes K, Hashimoto T, Bakay AE. Neural activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballism. *Ann Neurol*, 46: 22-35, 1999

2. 学会発表

Hashimoto T. A multi-channel surface EMG study of involuntary muscle contractions. XI International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology, Prague, 1999.

G. 知的所有権の取得状況
なし

末梢筋 motor point 刺激による視床誘発電位

（分担研究者） 亀山茂樹 国立療養所西新潟中央病院臨床研究部長

（研究協力者） 福多真史，富川 勝，師田信人，大石 誠
国立療養所西新潟中央病院脳神経外科

研究要旨 末梢筋の筋紡錘からの motor afferent が視床 Vim 核に入力し，さらに大脳皮質 area 3a に投射する運動制御機構が存在するとされている．この研究ではパーキンソン病患者の定位脳手術中に末梢筋 motor point の電気刺激による視床誘発電位 motor afferent evoked thalamic potential (METP) を視床 Vim 核から直接記録し，presynaptic potential であることを証明した．

A. 研究目的

パーキンソン病の定位脳手術に際して，微小電極法により視床 Vim 核から四肢関節の他動的伸展に反応するニューロンのスパイク放電が認められ，大江らはこれを運動感覚性（kinesthetic）ニューロンと呼んでいる．この反応は筋紡錘からの motor afferent である group Ia fiber を介して視床 Vim 核に入力し，さらに大脳皮質の area 3a に投射すると推論している．Motor afferent が大脳皮質 area 3a に投射していることは，動物では確認されているが，ヒトでは直接的な証拠は得られていない．しかし，ヒトで motor point 刺激による大脳誘発電位が記録できることが報告されている．これまで正中神経刺激による視床 Vim からの体性感覚誘発電位の報告は散見されるが，motor point 刺激（すなわち motor afferent）による視床誘発電位の報告はない．この研究ではパーキンソン病患者の定位脳手術中に末梢筋の motor point 刺激による視床誘発電位 motor afferent evoked thalamic potential (METP) を視床 Vim 核から直接記録し，その成分を

検討する．

B. 研究方法

対象はパーキンソン病患者 6 例．他に 1 例の脳性麻痺患者に対して 2 期的視床手術を 2 回施行したため計 8 回の測定を行った．視床 Vim 核は微小電極法で同定した．定位脳手術と反対側の総指伸筋 motor point に電極を刺入し，皮下は局所麻酔した．Motor point を 0.2 msec の矩形波を用いて 2.1Hz で双極電気刺激した．記録電極は直径 1mm の凝固針の先端を Vim 核に留置して 5-2KHz の bandpass filter で 1000 回の加算平均を行って記録した．同時に頭皮上 C3 あるいは C4 でも記録した．

C. 研究結果

8 回の測定すべてで Vim 核内で PI/N/PII という 3 相波（平均頂点潜時 PI: 11.02 ± 0.80 msec; N: 13.04 ± 0.58 msec; PII: 14.30 ± 0.87 msec）からなる METP が記録されたが，C3 あるいは C4 では早期成分は記録されなかった．正中神経刺激による Vim 核からの誘発電位と METP とは波形が異なった．Vim 核と VL 核の両者から記録できた場合

でも VL核の METP の振幅が著明に小さかった。Digital filtering では low-cut filter を 100Hz まで上げてても振幅は変化しなかった。

D. 考察

これまで大脳誘発電位の研究は体性感覚誘発電位について主に行われてきたが、sensory afferent と motor afferent を区別することは困難であった。ヒトにおける末梢の運動に関連した誘発電位は、亀山らが motor point を電気刺激する方法を初めて行い、体性感覚誘発電位とは全く異なる大脳誘発電位が記録されることを報告し（脳波と筋電図 16(3):252-257, 1988）、motor afferent によって誘発される誘発電位であると考察した。今回、末梢筋の motor point からの afferent が入力する Vim 核から直接 METP を記録できることを証明した。METP の digital filtering の結果から、この電位は presynaptic potential であると考えられ、それが Vim 核に特有の誘発電位であること

を示した。すなわち視床 Vim 核から METP を記録できたことは、微小電極法により motor afferent が Vim 核に入力していると考えられて来たことを事実として直接証明したことになる。これは逆に微小電極法による Vim 核同定の再確認として臨床的に有用な手段の一つとなりうると考える。

E. 結論

視床 Vim 核から直接的に motor afferent evoked thalamic potential (METP) を記録できた。この METP は視床 Vim 核に特有な誘発電位であることを証明した。

F. 研究発表

1. 論文発表

機能的脳神経外科 37:43-44,1998

Muscle and Nerve: in press, 2000

2. 学会発表

第37回日本定位・機能神経外科学会（札幌, 1998）

Pallidotomy 後のパーキンソン病患者における瞬目反射の神経生理学的検討

分担研究者 加藤丈夫 山形大学医学部第三内科

Posteroventral pallidotomy(PVP)の効果を評価するために、パーキンソン病患者とPVP術後患者における瞬目反射二重刺激による抑制を検討した。PVP術後群抗パーキンソン剤ONで手術対側の瞬目反射の抑制は良好であり、PVPと抗パーキンソン剤の治療効果を示すと考えられた。

研究協力者 栗村正之¹⁾、和田 学¹⁾、
川並 透¹⁾ 栗田啓司¹⁾、
齋藤伸二郎²⁾、嘉山孝正²⁾
所属 山形大学医学部第三内科¹⁾
山形大学医学部脳神経外科²⁾

A. 目的

パーキンソン病(PD)患者では、瞬目反射の慣れ現象が起りにくいことがMyerson徴候として知られている。三叉神経眼窩上枝の電気刺激による瞬目反射では、同側眼輪筋に第1反応(R1)と同側第2反応(iR2)が、対側眼輪筋に対側第2反応(cR2)が出現する。三叉神経電気刺激による二重刺激では数百msまで後続する瞬目反射第2反応が抑制されるが、進行したパーキンソン病患者では抑制の低下が報告されている。¹⁾

Posteroventral pallidotomy(PVP)の効果を評価するために、パーキンソン病患者とPVP術後患者における瞬目反射二重刺激による抑制を検討した。

B. 対象および方法

対象は、Hoehn & Yahr分類による stage I~IIのPD患者9人(軽症群)、stage III~IVのPD患者5人(重症群)、stage III~IVのPVP術後患者6人(術後群)、神経疾患を伴わない7人(正常群)である。術後群はPVP後4~5年経過しており対側の症状の改善は認め同側の効果が減弱している症例が多かった。術後群3例と重症群4例では抗PD剤を内服時(ON)と12~18時間休薬時(OFF)の検査を行った。三叉神経眼窩上枝に持続0.2msの電気刺激を行い、R1の閾値を決定し、その3倍の強度の対刺激を間隔100~500msで与え両側

の眼輪筋筋電図を記録した。片側ずつ約0.1Hzで繰り返し、各刺激間隔5回以上のR1、iR2、cR2を記録した。オフラインで平均振幅と各波形の整流平均後の面積を算出してtest/control比を抑制率とし回復曲線を描いた。

本研究対象者には、研究目的と方法について十分に説明し同意を得た。三叉神経の電気刺激は苦痛のないことを確認しつつ行った。

図1. R1 閾値と modified Hoehn & Yahr stage

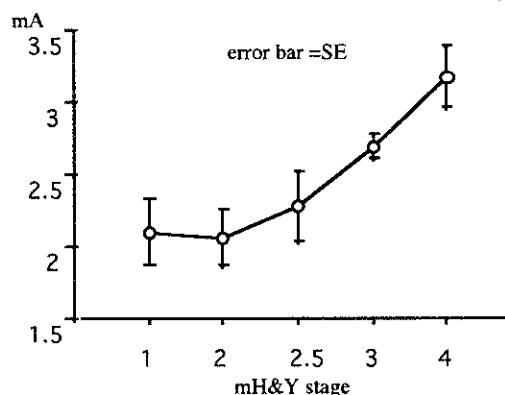


図2. 各群のR1閾値

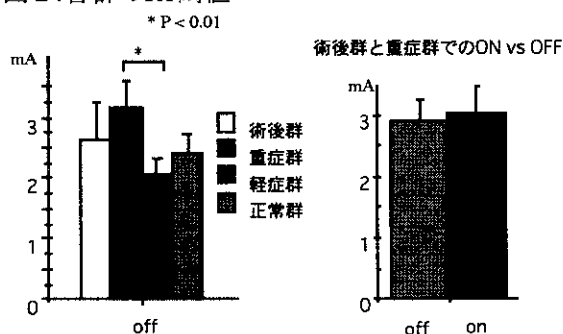
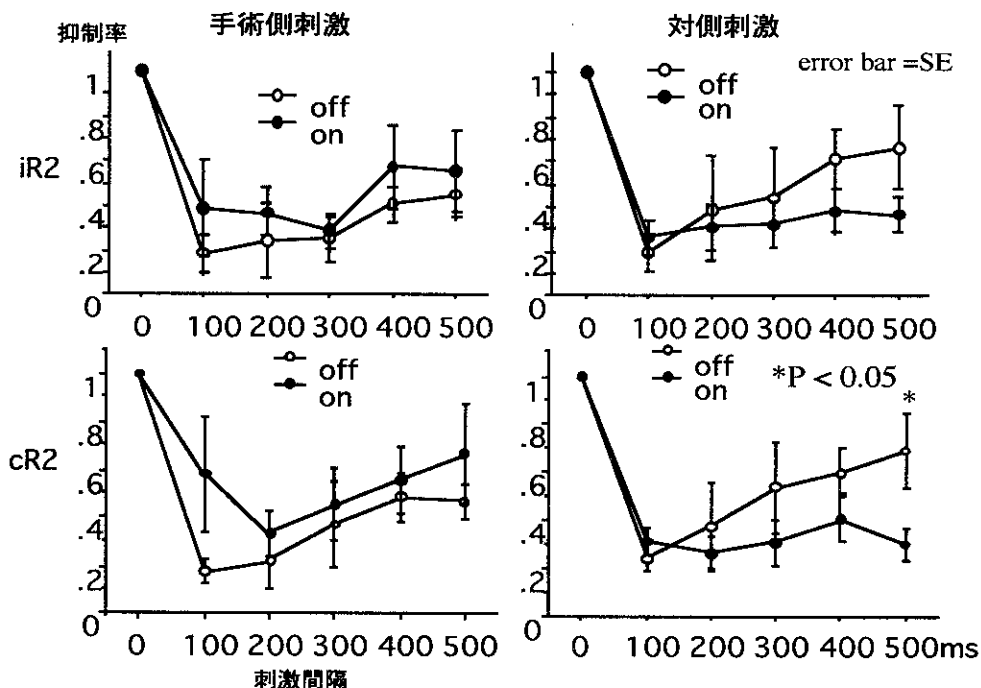


図3. 術後群の瞬目反射2重刺激回復曲線



C. 結果

図1に示すように、R1閾値はstage 3以上で上昇し重症度に相関する傾向を示した。図2に示すように軽症群ではR1閾値は 2.07 ± 0.55 mA (mean \pm SE)で、重症群で 3.16 ± 0.51 mAであり有意差を認めた。一方術後群のR1閾値は 2.6 ± 0.59 mAで重症群との差は有意ではなかった。術後群と重症群におけるR1閾値は、抗PD剤ONとOFFとで明らかな差がなかった。R1閾値の3倍の刺激強度で刺激した時のR1の振幅は各群でほぼ一致しiR2とcR2の振幅も軽症群以外では一致した。

術後群の二重刺激回復曲線を図3に示す。刺激間隔500msでのcR2の抑制率は手術対側刺激時でOFFが 0.69 ± 0.27 であるのに対しONが 0.30 ± 0.15 と抑制が有意に強かった($p < 0.05$)。iR2ではOFFで 0.67 ± 0.31 、ONが 0.36 ± 0.17 で有意差はみられなかったが同様の傾向があった。この現象は術後群の手術同側や重症群ではみられずむしろONで抑制が弱いという逆の傾向がみられた。

D. 考察

瞬目反射R1は三叉神経主感覚核を求心路とし顔面神経運動核を遠心路とする単または乏シナプス反射であり、R2は三叉神経脊髄路核を求心路とし脳幹網様帯を經由して両側顔面神経運動核を遠心路とする多シナプス反射とされている。PDでは淡蒼球内節と黒質網様帯の抑制性出

力の亢進がある。黒質網様帯は上丘を抑制し、上丘は大縫線核ニューロンを興奮させ、大縫線核ニューロンは三叉神経脊髄路核を抑制することが報告されている。²⁾ よってPDでは三叉神経脊髄路核の興奮性が増加し、瞬目反射二重刺激によるR2の抑制が減少すると考えられる。³⁾ 術後群ONで手術対側の瞬目反射cR2の抑制が保たれたことは、抗PD剤とPVPが相乗的に働いて三叉神経脊髄路核の興奮性を低下させることを意味する。臨床的にはdopa induced dystoniaに対するPVPの有効性との関連が示唆される。

E. 結論

瞬目反射二重刺激はHoehn & Yahr stage III~IVのパーキンソン病患者において、Posteroventral pallidotomyと抗パーキンソン剤の治療効果を評価する方法として有用と考えられる。

参考文献

- 1) Kimura J: Disorder of interneurons in Parkinsonism - The orbicularis oculi reflex to paired stimuli -. Brain 96:87-96, 1973
- 2) Pellegrini JJ, Horn AKE and Evinger C: The trigeminally evoked blink reflex. Exp Brain Res 107:166-180, 181-196, 1995
- 3) Basso MA, Powers AS and Evinger CJ: An Explanation for Reflex Blink Hyper-excitability in Parkinson's Disease. Neuroscience, 16(22):7308-7317, 7318-7330, 1996

Parkinson 病における定位脳手術前後の局所脳血流の変化に関する研究
— 定量 SPECT を用いた検討, preliminary study —

（分担研究者） 亀山茂樹 国立療養所西新潟中央病院臨床研究部長

（研究協力者） 富川 勝, 福多真史, 師田信人, 大石 誠,
国立療養所西新潟中央病院 脳神経外科,
中村 智典 国立療養所西新潟中央病院 放射線科

研究要旨 定位脳手術前後での Parkinson 病患者の局所脳血流変化を定量 SPECT を用いて測定した。症例によりかなりのばらつきがみられたが、淡蒼球手術群で術後に血流増加を示した例が多く、また左側手術で血流増加が両側性にみられることが多かった。今後更なる検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

Parkinson 病における定位脳手術前後の局所脳血流の変化をみるため、定量 SPECT を用いて検討した。

B. 研究方法

1996年6月から1999年9月までに手術を行なった31例（44-75歳，平均62.8歳，男性15例，女性16例）を対象とした。一側の Posteroventral pallidotomy (PVP) を14例（左側9例，右側4例）に，一側の Vim thalamotomy を17例（左側8例，右側9例）に施行した。定量 SPECT は通常量の抗 Parkinson 病薬内服下に，安静開眼時に行い，初期の13例は microsphere 法で，その後の18例は ARG 法で行った。術後 SPECT は術後5-64日（平均22.6日）に行なった。これにより得られた術前後の局所脳血流の変化を，手術法，手術側，術前後の UPDRS score の改善度と比較した。

C. 研究結果と考察

症例によりかなりのばらつきがみられたが，淡蒼球手術群で術後に血流増加を示し

た例が多く，また左側手術で血流増加が両側性にみられることが多かった。手術法による大脳基底核の血流変化にははっきりとした傾向はみられなかった。術後の UPDRS の改善度と大脳半球平均血流値の変化との間には一定の傾向は認められなかった。

D. 考察

これまでに，PET を用い，Parkinson 病患者において PVP 後に服薬中止時・運動負荷時の補足運動野・前運動野の脳代謝，局所脳血流が増加することが報告されている。今回の検討ではこのようなはっきりとした結果は得られなかったが，術後 SPECT までの期間が短かったこと，検査時通常量の抗 Parkinson 薬を内服していたこと，安静時に検査を行ったことなどが原因と考えられた。

E. 結論

以上の結果は preliminary study であるが，今後は服薬中止時に運動負荷時定量 SPECT を行い，検討を重ねていきたい。

パーキンソン病における脳血流とノルアドレナリン系障害の関連に関する研究

分担研究者 松田博史 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長

研究要旨

心臓の交感神経機能を評価する目的で使用されているメタヨドベンジルグアニジン (^{123}I) (^{123}I -MIBG)の心臓集積と脳血流量の関連を検討することにより、末梢系のノルアドレナリン系の障害がパーキンソン病患者の脳に及ぼす影響を調べているかを検討した。対象は ^{123}I -MIBGによる心シンチグラフィとほぼ同時期に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDによる脳血流SPECTが施行され、痴呆、ミオクローヌス、失行、運動失調のない特発性パーキンソン病の70例（男28, 女42, 38～82歳）である。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDを用いた脳血流SPECTと ^{123}I -MIBGの早期および晩期の心/縦隔比および洗い出し率との関連をStastical Parametric Mapping (SPM)96年度版により検討した。早期および晩期の心/縦隔比と両側頭頂葉皮質の脳血流絶対値が正相関を示した。また、早期および晩期の心/縦隔比と障害側の視床、海馬、海馬傍回、淡蒼球の脳血流相対値が負の相関を示した。洗い出し率と局所脳血流の間に関連は認められなかった。パーキンソン病において、 ^{123}I -MIBGの心集積が脳局所でのノルアドレナリン系の障害と関連することが推察された。

A. 研究目的

パーキンソン病では、黒質以外に青斑核、迷走神経背側核にも変性が認められる。青斑核ニューロンはノルアドレナリン含有細胞であり、大脳皮質、小脳、脊髄など多くの部位に線維を送っていることから、本症にノルアドレナリンの機能障害があると考えられている。近年、心臓の交感神経機能を評価する目的で使用されているメタヨドベンジルグアニジン (^{123}I) (^{123}I -MIBG)の心臓への集積がパーキンソン病で初期から高率に低下するとの報告が相次いでいる。 ^{123}I -MIBGはグアニチジンの類似物質であり、交感神経末端によってノルアドレナリンと類似の分泌、取り込み、貯留を示す。このトレーサによりパーキンソン病におけるノルアドレナリン機能の障害を早期から検出することが可能となってきている。今回は、この ^{123}I -MIBGの心臓集積と脳血流量の関連を検討することにより、ノルアドレナリン系の障害が脳に及ぼす影響を調べているかを検討する。

B. 研究方法

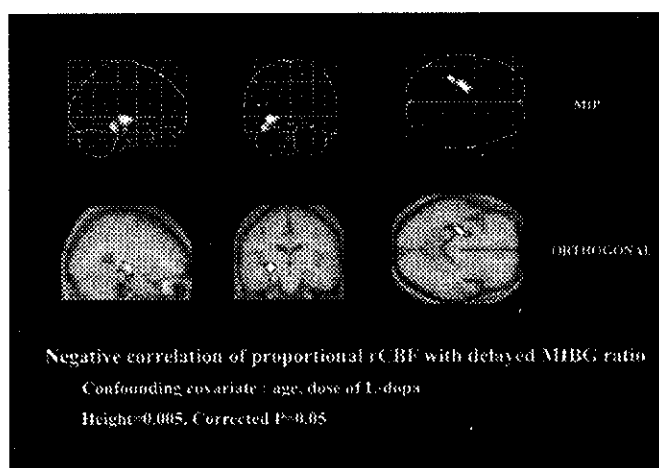
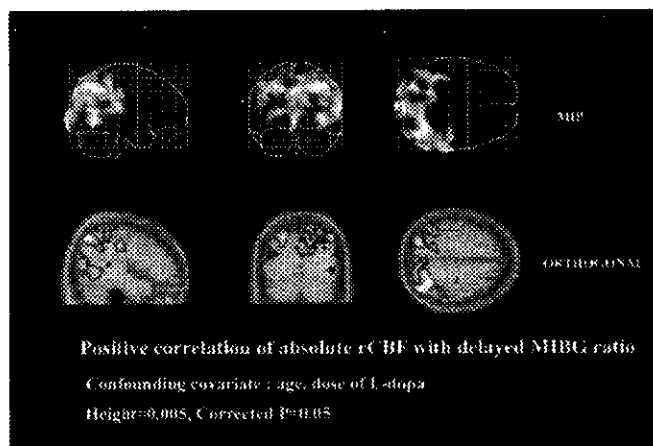
対象は ^{123}I -MIBGによる心シンチグラフィとほぼ同時期に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDによる脳血流SPECTが施行され、痴呆、ミオクローヌス、失行、運動失調

のない特発性パーキンソン病の70例（男28, 女42, 38～82歳）である。 ^{123}I -MIBG投与15分後と3時間後に胸部を撮像した。心臓と縦隔に関心領域を設定することにより、心臓/縦隔比と心臓における早期から晩期への洗い出し率を算出した。ほぼ同時期に、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDを用いたパトトラックプロットによる脳血流定量SPECTを施行した。この脳血流SPECTと ^{123}I -MIBGの早期および晩期の心/縦隔比および洗い出し率との関連をStastical Parametric Mapping (SPM)96年度版により検討した。共変量として年齢、L-DOPAの服薬量を代入し、両者の影響を除いた上で検討した。また、パーキンソン症状の側方性を右側優位に統一するべく、一部の症例は左右を逆転させて解剖学的標準化をおこなった。解析にあたっては、局所脳血流の絶対値と全脳平均血流量を50ml/100g/minに統一した相対的な値の両方で検討した。なお、両方の検査は患者の同意を得て行った。

C. 研究結果

早期および晩期の心/縦隔比と両側頭頂葉皮質の脳血流絶対値が正相関を示した。また、早期および晩期の心/縦隔比と障害側の視床、海馬、海馬傍回、淡蒼球の脳血流相対値が負の相

関を示した。洗い出し率とrCBFの間に関連は認められなかった。



D. 考察

^{123}I -MIBGの心臓集積は、パーキンソン病以外にも、心臓の交感神経機能を障害する心移植、心停止による蘇生後、心室性頻拍症、洞不全症候群など心臓に起因する疾患、自律神経機能を障害する糖尿病などの代謝性疾患、多系統萎縮症など自律神経機能障害をおこす中枢神経系の変性疾患、さらには三環系抗うつ薬の服用などにより低下すると報告されている。しかし、今回の症例群はこのような合併症や服薬歴をもたない。

パーキンソン病における脳血流の変化としては、全般的に低下することが知られている。局所的には、痴呆がなくても頭頂葉皮質の脳血流低下が生じるとされ (Pizzolato G, Dam M, Borsato N, et al. [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-HM-PAO SPECT in Parkinson's disease. J Cereb Blood Flow and

Metabol 1988;8:S101-S108)、さらに、視床、淡蒼球、小脳歯状核、大脳辺縁系の相対的脳血流増加 (Imon Y, Matsuda H, Ogawa M, et al. SPECT image analysis in Parkinson's disease subjects using statistical parametric mapping. J Nucl Med 1999;40:1583-1589) が報告されている。今回、有意な相関が得られた部位は、これらの報告部位と類似しており、パーキンソン病においてはドーパミン系障害以外にもノルアドレナリン系の障害により血流変化が生じていることが推察される。

E. 結論

パーキンソン病において、 ^{123}I -MIBGの心臓集積が脳局所でのノルアドレナリン系の障害と関連することが推察された。

F. 研究発表

2. 学会発表

パーキンソン病における脳血流SPECTと ^{123}I -MIBG心臓集積の関連に関する検討
松田博史、木暮大嗣、大西 隆、國弘敏之
第39回日本核医学総会、1999年10月6日、秋田

G. 知的所有権の所得状況

特になし

厚生科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業)
(分担) 研究報告書

パーキンソン病の経頭蓋磁気刺激治療における脳脊髄液ドーパミン代謝の変化

(分担研究者) 島本宝哲 久留米大学医学部脳神経外科講師

要旨: パーキンソン病 (PD) 患者 17 症例に対して経頭蓋磁気刺激 (TMS) 療法の治療効果のメカニズムについて治療 3~4 ヶ月後の脳脊髄液中の DA、HVA、5HIAA および GABA の代謝変化について検討した。TMS 治療前および治療 3~4 ヶ月後の脳脊髄液中の DA、5HIAA および GABA 値の変化は認められなかったが、HVA では治療前 $36.1 \pm 18.7 \text{ ng/ml}$ 、治療 3~4 ヶ月後では $28.9 \pm 16.9 \text{ ng/ml}$ と有意差 ($P=0.0277$) をもって減少していた。TMS 治療 3~4 ヶ月後には全 17 症例とも臨床症状の改善傾向を示しているにも拘わらず、脳脊髄液中の HVA が低下することは反復 TMS 治療により DA 神経代謝の低下すなわち、DA から HVA への代謝経路を抑制している可能性が示唆された。

(研究協力者) 盛満人之、高崎勝幸、
重森 稔 久留米大学医学部脳神経外科

A. 研究目的

我々はパーキンソン病 (PD) 患者に対して経頭蓋磁気刺激 (TMS) 療法の治療効果の有用性について報告を行ってきたが、その治療効果のメカニズムについて磁気刺激前後の脳脊髄液中のドーパミン・セロトニンおよび GABA 等の神経伝達物質代謝の変化について検討を行ったので報告する。

B. 対象症例と方法

対象症例は TMS 治療が有効であり、TMS 治療前および治療 3~4 ヶ月後に腰椎穿刺により脳脊髄液を採取し得た PD 患者 17 例であった。その内訳は男性 5 例・女性 12 例で、年齢は 47~81 歳で平均年齢は 66.5 歳であった。modified Hoehn and Yahr 重症度分類では Stage 1.5 が 1 例、Stage 2 が 2 例、Stage 2.5 が 1 例、Stage 3 が 10 例、Stage 4 が 2 例および Stage 5 が 1 例であった。経頭蓋磁気刺激装置は日本光電社製 SMN-1100 を使用し、コイルは大円コイルを用いた。刺激強度は 700V、刺激頻度は 0.2Hz で、1 回の刺激

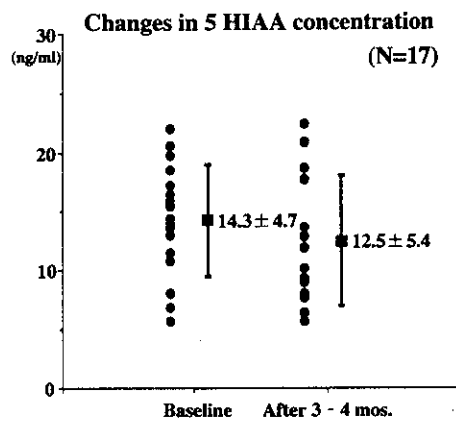
治療回数は両側前頭部に各 30 回ずつ、計 60 回とし、週 1 回の割で繰り返し行った。磁気刺激治療前および治療 3~4 ヶ月後に腰椎穿刺から脳脊髄液を約 10ml 採取し、その髄液中の DA およびその代謝産物である HVA を、またセロトニンの代謝産物である 5HIAA および GABA について HPLC 法を用いて測定し、その変化について検討を行った。

C. 研究結果

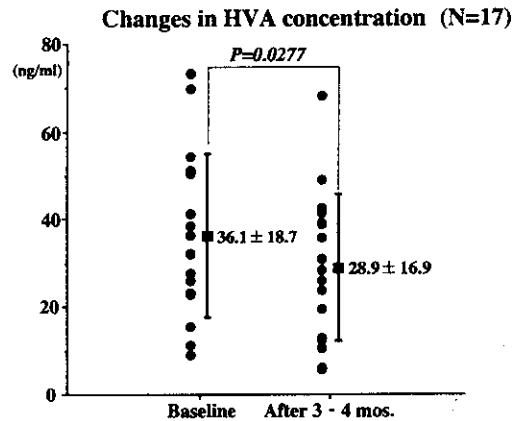
5HIAA の脳脊髄液中の値は TMS 治療前では $5.7 \sim 22.0 \text{ ng/ml}$ を示し、平均 $14.3 \pm 4.7 \text{ ng/ml}$ であった。治療 3~4 ヶ月後では $5.7 \sim 22.4 \text{ ng/ml}$ を示し、平均 $12.5 \pm 5.4 \text{ ng/ml}$ で、磁気刺激治療に伴う変化は見られなかった (図 1)。

GABA の脳脊髄液中の値は TMS 治療前では $132 \sim 1318 \text{ pMOL/ml}$ を示し、平均 $454.1 \pm 311.5 \text{ pMol/ml}$ であった。治療 3~4 ヶ月後では $125 \sim 1215 \text{ pMOL/ml}$ を示し、平均 $438.0 \pm 311.2 \text{ pMol/ml}$ とほとんど変化は認められなかった (図 2)。

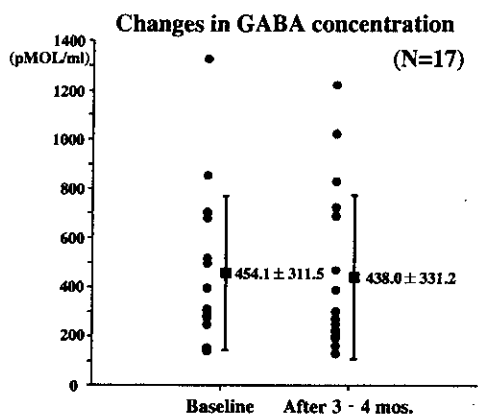
DA の脳脊髄液中の値は TMS 治療前では $5.0 \sim 154 \text{ pg/ml}$ を示し、平均 $37.4 \pm 39.9 \text{ pg/ml}$ であった。治療 3~4 ヶ月後で



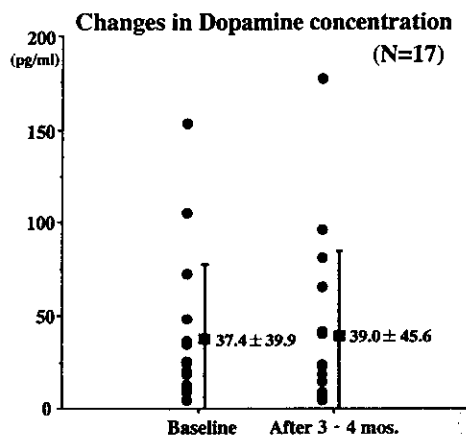
(図 1)



(図 4)



(図 2)



(図 3)

は 5.0~178pg/ml を示し、平均 39.0 ± 45.6pg/ml と変化は認められなかった (図 3)。

一方、HVA の脳脊髄液中の値は TMS

治療前では 9.1~73.2ng/ml を示し、平均 36.1 ± 18.7ng/ml であり、治療 3~4 ヶ月後では 5.7~68.3ng/ml を示し、平均 28.9 ± 16.9ng/ml と有意差 ($P=0.0277$) をもって減少した値を示した (図 4)。

D. 考察および結論

Bourgoin S.らは PD 患者や本態性振戦患者に対して視床高頻度電気刺激を行い、その刺激治療前と刺激 30 分後に側脳室から脳脊髄液を 2 度採取し HVA を測定している。その結果、刺激前と比較し刺激 30 分後では HVA の低下が認められ、DA 代謝の抑制を示唆している。

今回我々が行った磁気刺激療法は Bourgoin S.らが行った高頻度電気刺激とは刺激方法・刺激部位および髄液の採取方法や採取時期等の違いはあるが、TMS 治療を行った PD 患者で測定した脳脊髄液中の神経伝達物質の中で、DA の代謝産物である HVA は TMS 治療 3~4 ヶ月で著明な低下が認められ、Bourgoin S.ら報告と同様な結果を示した。これらの事から TMS 治療を繰り返し行うことは神経伝達物質の代謝に影響を与えており、特に DA 神経代謝の低下すなわち、DA から HVA への代謝経路を抑制している可能性が示唆された。

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業

分担研究報告書

DBS 挿入にあたっての技術的な工夫

分担研究者 武内重二 京都きづ川病院脳神経外科

研究要旨：脳深部刺激治療において、脳内電極が抜けてしまうトラブルに対し、その予防法を検討した。頭蓋骨穿頭孔に固定するシリコンボタンに切れ目をいれ脳内電極をその正中で縫合固定した。また、頭蓋外の伝導ケーブルのコネクターを結合組織に固定した。これらにより、脳内電極の抜けがみられなくなった。

A. 研究目的

Medtronics 社 DBS 装置を使用し初めて数例中 2 例に脳内電極(model 3387)が術直後は正確にターゲットに存在したのに、時間と共に次第に浅く移動して 1 例では約 2 cm 抜け、1 例ではほとんど皮下に抜けてしまうということが起こった。原因は患者の体動によりコード全体が胸部へ引っ張られたことによるものと考えられた。

このようなことは他の施設でも起こっていると考え、文献を調べたところやはりそれにたいしての工夫を発表している施設があった。Oregon Health Service Sciences University の Favre らは頭蓋骨形成に用いるチタンマイクロプレートで脳内電極を頭蓋骨に圧迫固定するという方法を発表している。この方法は術後 CT 画像に影響を及ぼす可能性がある。

我々は以下のように工夫してみたので報告する。

B. 研究方法

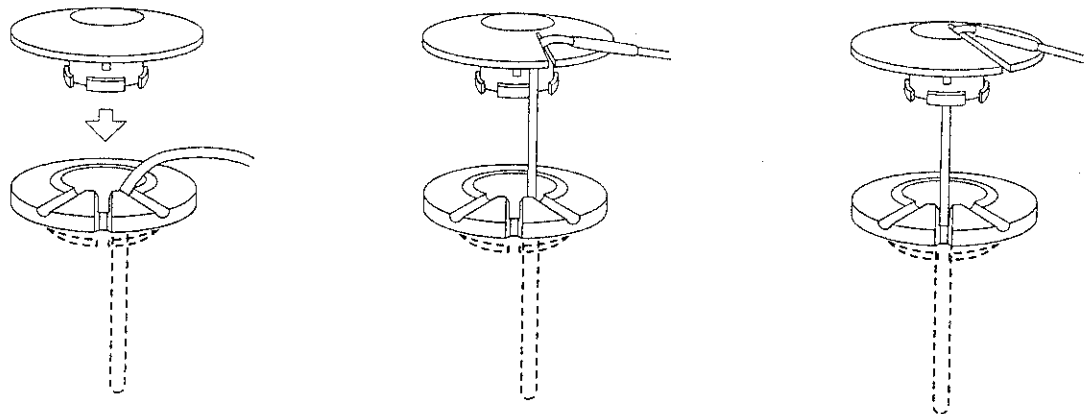
脳内電極が頭蓋骨穿頭孔を通過するところはオリジナルは 2 個のシリコン製の合

わせボタンの隙間で固定するようになっている。この固定がゆるいのが第 1 の原因である。我々はシリコンボタンそのものに固定することを考えた。

シリコンボタンの上ボタンにメスで正確に正中まで切れ目を入れる。脳内電極を定位脳手術装置に装着した状態で下ボタンを穿頭孔にはめ込み、次いで上ボタンをはめ込む。この時脳内電極は上ボタンの正中に通す。これにより脳内電極が損傷されることはない。

次いで脳室腹腔シャントチューブから約 1 cm 切り取り、たてにスリットをいれて脳内電極に巻きつけ、この状態で上ボタンに絹糸またはナイロン糸で固定する。このあと定位脳手術装置をはずせば脳内電極の先端は正確に元の位置に存在する。

この工夫でオリジナルよりははるかにしっかりと固定されたことになるが、原因がむしろ胸部の方から引っ張られることにあるので、それを防ぐために脳内電極と伝導ケーブルのコネクターが動かないようにすることも大切である。コネクターは普通、耳介後部にくるがこのコネクターを絹



糸もしくはナイロン糸で結合組織に固定する。

以上の2点の工夫によって脳内電極が抜けることがなくなったので報告する。なお付図を参考にしてもらえればなお一層理解していただけるものと考え。

手術の前には、その目的・方法・危険性などについて説明し、同意を得た。

C. 研究結果

上記手術工夫により、術後の脳内電極の抜けがみられなくなった。

D. 考察

Medtronic社DBS装置を使用し初めて脳内電極(model 3387)が術直後は正確にターゲットに存在したのに、時間と共に次第に浅く移動して抜けてしまうということが起こった。原因は患者の体動によりコード全体が胸部へ引っ張られたことによるものと考えられた。すなわち、頭蓋骨穿頭孔に固定するシリコンボタン部分と頭蓋外の伝導ケーブルのコネクター部分での固定が十分でないことが原因と考えられた。これらの部分の固定を強固にすることに

より、脳内電極の抜けが予防できるものと考えられた。

E. 結論

頭蓋骨穿頭孔に固定するシリコンボタンに切れ目をいれ脳内電極をその正中で縫合固定した。また、頭蓋外の伝導ケーブルのコネクターを結合組織に固定した。これらにより、脳内電極の抜けがみられなくなった。

参考文献

1. Favre J, Taha JM, Steel T, et al: Anchoring of deep brain stimulation electrodes using a microplate. J Neurosurg 85:1181-1183, 1996

F. 研究発表

G. 知的所有権の取得状況

なし。

研究協力者

山上達人 (京都きづ川病院脳神経外科)。