

[III] 平成12年度 分担研究報告

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

大脳基底核の脳幹および脊髄下行路への関与

（分担）研究者 中野 勝磨 鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・
放射線技術学科
栢原哲郎、堤智 斉、宇城啓至
三重大学医学部解剖学第一講座

研究要旨：大脳基底核は basal ganglia-thalamo-cortical loops 以外に、脳幹に下行路を出し歩行・姿勢の制御に強く関与すると言われている。しかし、霊長類ではこれらの下行路系が未だに解明されていない。本研究では霊長類における大脳基底核の下行路系への関与について形態学的に実験観察を行なった。その結果、霊長類では脚橋被蓋核（PPN）は直接脊髄へはほとんど投射しないことが判明した。大脳基底核の情報は、PPN または黒質網様部から出て延髄の巨大網様核、中脳の中心灰白質とその近傍の被蓋領域、および吻側・尾側橋網様核などを介して間接的に脊髄に送られることが示唆された。

A. 研究目的

大脳基底核は基底核-視床-大脳皮質系ループ以外に、脳幹に下行路を出し、歩行運動や姿勢の制御に深く関与していることが報告されているが、これらの報告はすべて下等動物における実験結果によるものである（Jackson & Crossman, 1983）。本研究は、霊長類においても大脳基底核が下部脳幹または脊髄に直接下行路をだしているか否かを明らかにするために行なわれた。著者らの実験結果では、黒質の網様部（SNr）からの下行路は主に三叉神経運動核の premotor pool に投射し、主に orofacial movement に関与しており（Yasui et al., 1992）、歩行運動には PPN が関与することが考えられる（Garcia-Rill, 1991; Winn et al., 1997）。PPN は赤核下端から中脳-橋移行部までのレベルに存在し、主に上小脳脚交差の外側を取り囲むように存在する細胞集団であり、SNr、淡蒼球内節（GPI）、視床下核と相互に連絡しており、大脳基底核および下位運動系と機能的に関係するようである。そこで、ニホンサルを用いて脊髄および下部脳幹に投射するニューロンの分布を調べ、PPN または大脳基底核の下行路系への関与を形態学的に解析することにした。

B. 研究方法

実験には7頭のニホンサルを用い、ketamine（10 mg/kg）を筋肉内に注射後、sodium

pentobarbital（15 mg/kg）を腹腔内に注射し深麻酔を行なった。さらに、逆行性標識の2% WGA-HRP または、0.5% cholera toxin B subunit（CTB）を上頸髄（C1-C2）または下部延髄の種々の領域に、直視下または定位的に注入を行った。WGA-HRP 注入後2日、またはCTB 注入後12日目に、再度深麻酔を行い、灌流固定し、2-3日緩衝液で洗浄後、HRP 反応およびCTB の免疫反応を行い観察を行った。

C. 研究結果と考察

第一頸髄（C1）半側のWGA-HRP 注入例では、逆行性の標識細胞は延髄網様体の巨大細胞部（Rtgi）、大細胞部（Rtmc）、および小細胞部（Rtpc）、三叉神経脊髄路核、孤束核、前庭神経核の外側核と下核、吻側および尾側橋網様核（Pno, Pnc）、脚傍核、青斑核、縫線核、中心灰白質（PAG）、赤核大細胞部、中脳網様体、上丘、Cajal の間質核、Darkshewitch 核、Bechterew 核などに観察された。特に Rtgi の腹側部と青斑核には密な、外側の paragigantocellularis にもやや密な標識細胞が見られた。同様の所見がCTB の第二頸髄（C2）注入例でも観察された。

延髄の paragigantocellularis の背側部から Rtgi の腹側部におよぶCTB 注入例では、Pno, Pnc、脚傍核、supratrigeminal nucleus、青斑核、縫線核、

中心灰白質、上丘、不確帯、およびForelのH野に観察された。本例では、標識細胞はPPNに少数観察され、中心灰白質の外側部とその近傍の中脳被蓋の領域に密であった。

Jackson & Crossman (1983)によると、ラットでは脊髄のHRP注入後、PPNに逆行性標識細胞が観察されたが、HRPの順行性標識法ではPPNの下行路は橋網様体まで確認され、それより下方レベルでは認められていない。我々の結果では、PPNの標識細胞は脊髄のHRPまたはCTB注入例では観察されず、特に、淡蒼球内節から強く投射を受けるPPNの背外側部には標識細胞は観察されなかった。Rtgiの注入例では少数の細胞がPPNに観察された。脊髄投射ニューロンの多くはPPNを取り巻くように観察され、特にPn o, Pn c, PAGの外側部および近傍の中脳被蓋に多く見られた。中脳被蓋の細胞群はnucleus cuneiformisに相当する部位に多く観察された。延髄では脊髄投射ニューロンはRtgiに密に、さらに尾側延髄腹外側核にも多数存在した。Garcia-Rill (1991)によれば、歩行誘発部位はperi-PPNとperibrachial cuneiform nucleusに示されている。さらに、Rtgiは中脳の歩行誘発部位から脊髄に投射する経路の中継核であることが示唆されている(Garcia-Rill & Skinner, 1987)。また、PPNにはGABAニューロンが存在し、線条体から入力を受け、延髄と脊髄に投射する可能性も示唆されている(Winn et al. 1997)。

しかし、サルでは、PPNは脊髄には投射せず、Rtgiに投射するニューロンもそれほど多くは観察されなかった。

D. 結論

サルではラットと異なり、PPNは直接脊髄には投射をしない。中脳の中心灰白質の外側部とその近傍の中脳被蓋の細胞群、およびPn oとPn cが強く脊髄と延髄に投射することから、PPNは大脳基底核から入力を受け、近傍の中脳被蓋、およびPn o, Pn cで中継された後に、直接またはRtgiの腹側部で中継後、脊髄に下行路を出すことが考えられる。

E. 研究発表

1. 学会発表

1) K. Nakano, T. Kayahara, T. Tsutsumi and H. Ushiro (2001) Neuronal distributions projecting to the medullary reticular areas and spinal cord in relation to the pedunculopontine nucleus (PPN) in monkeys. VIIth International Basal

Ganglia Society, Copthorne Resort, Waitangi, New Zealand, 11-15, February.

2) 論文発表

1) K. Nakano (2000) Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain & Development* 22 Suppl 1: 5-16.

2) H. Lai, T. Tsumoto, T. Shiroyama, S. Yokota, K. Nakano and Y. Yasui (2000) Morphological evidence for a vestibulo-thalamo-striatal pathway via the para-fascicular nucleus in the rat *Brain Res.*, 872: 208-214.

3) K. Nakano, T. Kayahara, T. Tsutsumi and H. Ushiro (2000) Neural circuits and functional organization of the striatum. *J Neurology*, 274 Suppl 5:1-15.

4) 中野 勝磨 (2000) 「視床- update」 視床の構造 形態の面から。 *Clinical Neuroscience*, 18 (8): 18-21.

5) 中野勝磨 (2000) 大脳基底核の構造と機能 特集 Parkinson病治療の進歩 一神経内科と脳神経外科の接点をめぐって— 日本臨牀 58(10): 2-6,

6) 中野勝磨 (2000) 大脳基底核の機能形態学 特集 大脳基底核をめぐって。 *Kinesis* 5 (2): 10-13.

7) T. Chiba, T. Kayahara and K. Nakano (2001) Efferent projections of infralimbic and prelimbic areas of the medial prefrontal cortex in the Japanese Monkey, *Macaca fuscata*. *Brain Res.*, 888: 83-101.

8) 中野 勝磨 (2001) 大脳基底核の構造 特集 「Parkinson病をめぐって」 *Clinical Neuroscience* (in press)

パーキンソンモデル動物における淡蒼球ニューロンの活動変化

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

淡蒼球ニューロンは、大脳皮質の電気刺激に対し、早い興奮、抑制、遅い興奮という3相性の応答様式を示す。パーキンソン病の際、これらの応答様式がどのように変化するかを調べたところ、淡蒼球内節では抑制、遅い興奮とも正常な場合と比較して減弱している傾向にあった。これは抑制が短くなったため、視床、大脳皮質を十分、脱抑制できなくなり、その結果、運動が引き起こせなくなったと解釈でき、パーキンソン病の症状のひとつである無動の病態を説明していると考えられる。

A. 研究目的

淡蒼球ニューロンは、大脳皮質の電気刺激に対し、早い興奮、抑制、遅い興奮という3相性の応答様式を示す。早い興奮は大脳皮質-視床下核路を、続いて起こる抑制は大脳皮質-線条体路（直接路）を、遅い興奮は大脳皮質-視床下核路や大脳皮質-線条体-淡蒼球外節-視床下核路（間接路）を、それぞれ経由するものと考えられている。したがって、淡蒼球の応答は、大脳基底核の各構成核の興奮性を反映していると考えられる。本研究の目的は、パーキンソン病の際、この反応が、どのように変化するかを調べることにより、パーキンソン病の病態に迫ることである。

B. 研究方法

大脳皮質一次運動野、補足運動野の上肢領域に予め刺激電極を留置しておいたニホンザルの淡蒼球より、単一ニューロン活動を記録する。大脳皮質を電気刺激して得られる反応を、刺激後時間ヒストグラム（PSTH）を作成することにより調べる。その後、一側の黒質緻密部に、1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (MPP⁺ iodide, 10 μ g/ μ l, 7 μ l)を局所注入、あるいは一側の内頸動脈に1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP, 1.1mg/kg BW)を投与することにより、ヘミパーキンソン病モデル動物を作製

する。淡蒼球より単一ニューロン活動を記録し、大脳皮質を電気刺激して得られる反応を調べ、正常の場合と比較する。また、L-dopa (1.7mg/kg BW)を静注し、症状の回復とともに淡蒼球の反応が正常化するかを確かめる。

パーキンソン病の治療法のひとつとして視床下核破壊が有効とされているので、視床下核にムシモル (GABA アゴニスト, 0.5 μ g/ μ l, 2-4 μ l)を微量注入することにより一時的にブロックし、症状の推移と淡蒼球の反応の変化を調べる。

実験終了後、深麻酔下でサルを灌流固定した後、チロシン水酸化酵素 (TH) 染色を行い、線条体の TH 陽性神経終末の密度を調べた。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

パーキンソン病モデルサルの淡蒼球から単一ニューロン活動を記録し、大脳皮質を電気刺激した際の応答を正常な場合と比較すると、淡蒼球内節では抑制、遅い興奮とも減弱しているのに対し、淡蒼球外節では両者とも増強している傾向にあった。また、L-dopa の全身投与によりパーキンソン病の諸症状が改善するとともに、淡蒼球内節、外節で見られた反応は正常化した。ムシモルを視床下核に微量注入すると、無動な

どの症状が改善するとともに、大脳皮質刺激によって誘発される淡蒼球内節、外節の抑制が増強した。

D. 考察

大脳皮質を電気刺激して、淡蒼球内節で観察される3相性の反応の内、抑制は大脳皮質-線条体路（直接路）を介していると考えられる。直接路は、淡蒼球内節を抑制し、その結果、視床や大脳皮質を脱抑制によって興奮させ、必要な運動を引き起こすと考えられている。パーキンソンモデル動物において、淡蒼球内節の抑制が減少していた。これはパーキンソン病の際、淡蒼球内節での抑制が減弱したため、視床、大脳皮質を十分、脱抑制できなくなり、その結果、運動を引き起こせなくなったと解釈でき、パーキンソン病の症状のひとつである無動の病態を説明していると考えられる。また、視床下核をブロックすると、抑制が増強した。これは、視床下核をブロックすることにより淡蒼球内節での抑制が増強された結果、視床の脱抑制が正常化され、再び運動を引き起こせるようになったと解釈でき、視床下核の破壊術あるいはDBSによって症状が改善するメカニズムを説明していると考えられる。

E. 結論

パーキンソン病のモデル動物において、大脳皮質を刺激して、淡蒼球でニューロン活動を記録することにより、パーキンソン病の病態を説明できる所見を得た。また、これは視床下核のステレオ手術によって、症状が改善するメカニズムも説明できるものであった。

F. 研究発表

1. 論文発表（一部）

- 1) Tokuno H, Nambu A (2000) Organization of nonprimary motor cortical inputs on pyramidal and nonpyramidal tract neurons of primary motor cortex: an electro-

physiological study in the macaque monkey. *Cereb Cortex* 10: 58-68

- 2) Akazawa T, Tokuno H, Nambu A, Hamada I, Ito Y, Ikeuchi Y, Imanishi M, Hasegawa N, Hatanaka N, Takada M (2000) A cortical motor region that represents the cutaneous back muscles in the macaque monkey. *Neurosci Lett* 282: 125-128
 - 3) Matsumura M, Nambu A, Yamaji Y, Watanabe K, Imai H, Inase M, Tokuno H, Takada M (2000) Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 98: 97-110
 - 4) Takada M, Matsumura M, Kojima J, Yamaji Y, Inase M, Tokuno H, Nambu A, Imai H (2000) Protection against dopaminergic nigrostriatal cell death by excitatory input ablation. *Eur J Neurosci* 12: 1771-1780
 - 5) Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y, Hasegawa N (2000) Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 84: 289-300
2. 学会発表（一部）
- 1) Nambu A, Kaneda K, Tokuno H, Takada M (2000) Abnormal pallidal activity evoked by cortical stimulation in the parkinsonian monkey. *Soc Neurosci Abstr* 26: 960

G. 知的所有権の取得状況

特になし。

淡蒼球ニューロン発火頻度とパーキンソン症状との関係 - 術中ニューロン記録の解析 -

分担研究者 橋本隆男 信州大学第三内科講師
 研究協力者 丸山哲弘 鹿教湯病院神経内科
 多田 剛 信州大学脳神経外科
 山田隆三 鹿教湯病院脳神経外科

研究要旨： 術中の淡蒼球ニューロンの発火頻度と off 状態のパーキンソン症状との相関を、パーキンソン病患者 13 例について検討した。結果は、淡蒼球内節の発火頻度は Hoehn & Yahr 重症度ステージと正の相関を示し、UPDRS 運動スコア総点とは正の相関傾向、Schwab & England スケールとは負の相関傾向があった。症状別には寡動の重症度と正の相関があった。パーキンソン症状の寡動は淡蒼球内節の活動亢進が中心機序であることが示唆された。

A. 研究目的

パーキンソン病では淡蒼球内節の過剰活動があり視床前頭葉投射を過剰抑制していることが動物実験により示されている。パーキンソン病症状発現における淡蒼球内節活動異常の役割を明らかにする目的で、術中の淡蒼球ニューロンの発火頻度と症状との相関について検討した。また、淡蒼球内節の活動に影響する部位として、淡蒼球外節のニューロン活動と内節のニューロン活動の相関についても検討した。

B. 研究方法

対象は一側淡蒼球内節破壊術、刺激術を施行したパーキンソン病患者 13 例(男 6 例、女 7 例、平均年齢 63.4 歳)。手術は抗パーキンソン病薬を 12 時間以上中止して行い、生理学的ガイドを行う際に淡蒼球から単一ニューロン記録を行った。各症例 5 個以上のニューロン記録を行い、淡蒼球内節の平均発火頻度と全体的な重症度、症状別重症度、内節と外節の発火頻度の相関について調べた。

C. 研究結果

淡蒼球内節の平均発火頻度は Hoehn & Yahr 重症度ステージと正の相関を示し ($P < 0.05$)、UPDRS 運動スコア総点とは正の相関傾向 ($P < 0.10$)、Schwab & England スケールとは負の相関傾向 ($P < 0.10$)があった(図 1)。各症状との相関では、症状別には寡動の重症度と正の相関があった ($p < 0.025$) (図 2)。内節と外節の発火頻度は全く相関を認めなかった ($P > 0.50$) (図 3)。

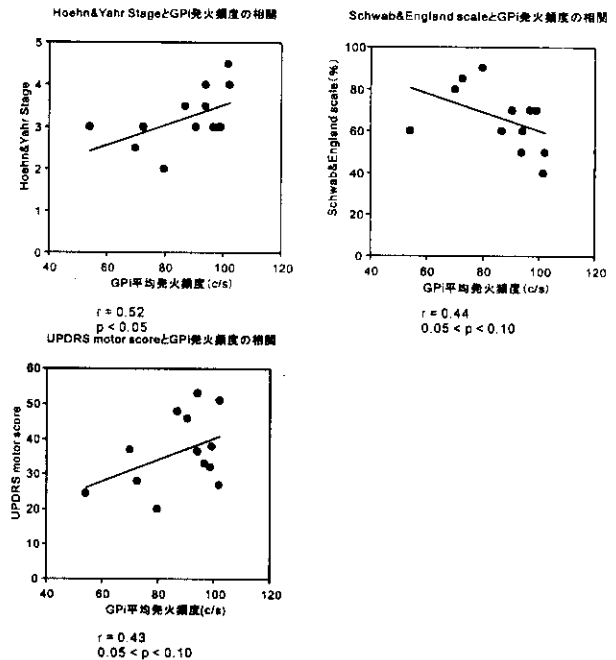


図 1 淡蒼球内節の平均発火頻度と Hoehn & Yahr 重症度ステージ、UPDRS 運動スコア総点、Schwab & England スケールとの相関。

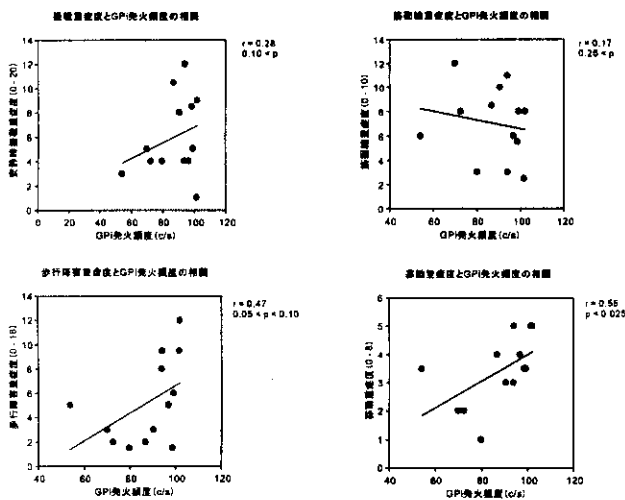


図 2 淡蒼球内節の平均発火頻度と振戦重症度スコア, 筋固縮スコア, 歩行障害スコア, 寡動スコアとの相関.

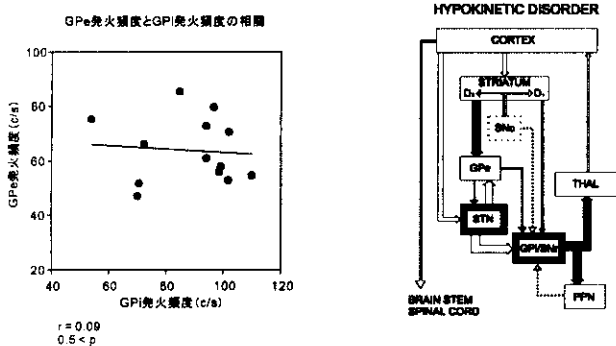


図 3 淡蒼球内節と外節のニューロン発火頻度の相関と寡動の運動回路

D. 考察

以上の結果から, パーキンソン症状が全体として重症である程淡蒼球内節の活動は亢進しており, ヒトでも内節から視床前頭葉投射への過剰抑制がパーキンソン症状の背景要素として重要であることが示された. 淡蒼球外節は間接路を構成し, 視床下核を介して内節を抑制している. 外節と内節の発火頻度に相関がなかったことは, 間接路以外の経路が内節の発火亢進に少なからず関与している可能性がある (図 3).

E. 結論

パーキンソン病症状, 特に寡動の背景機序として淡蒼球内節の活動亢進が重要であることが患者で示された. 淡蒼球内節破壊術は淡蒼球内節の活動を低下させることにより効果を生じる.

内節の活動を亢進させる経路として, 外節を経由する基底核間接路以外の経路も関与している可能性がある.

F. 研究発表

1. 論文発表

Hashimoto T. Neuronal activity in the globus pallidus in primary dystonia and off-period dystonia. J Neurol, 247 (Suppl.5): 49-52, 2000

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

パーキンソン病患者治療の現状

分担研究者 長谷川一子，三井公彦*，高橋俊毅**
(国立相模原病院神経内科，*脳神経外科，**院長)

研究要旨 国立相模原病院でパーキンソン病（PD）に対する定位脳手術療法を開始するに当たり，PD患者の現状と手術療法の適応について当科受診中の患者94症例について検討した。PD患者の重症度の内訳はYahr III度62症例，IV度25症例，V度7症例であった。手術適応と思われる症例はYahr IV度の強度のジスキネジアをする2例。Yahr III度の群では副作用のため充分薬剤が服用できない症例が1例，すくみの強い症例が1例，wearing-off時のジスキネジアもしくは無動が目立つ症例が2例，振戦の強度の症例が1例挙げられた。これらの症例に手術療法についてのアナウンスを行ったところ手術まではしたくないとの返答を得た。薬物療法の進歩により内科治療の進歩はあるが，効果の得にくい振戦，歩行障害，すくみなどには手術療法を考慮する必要がある。手術療法に対する拒否感については漠然とした拒否感とともに，予後や転帰に関するエビデンスに関する情報プロパガンダの不足など，医師側の啓蒙活動の不十分な点も考慮すべきである。

A. 研究目的

パーキンソン病患者の治療法の主体は，現状では内科的な薬物療法にある。今回はパーキンソン病患者の治療の現状と手術療法の適応について，当科受診中の患者について検討した。

B. 研究方法

対象は当科受診中のパーキンソン病と臨床的に診断された94例。これらの症例について，2000年11月1日時点での状況における重症度と治療法を調査し，手術療法の適応について調査した。なお，これらのうちの1症例はすでに視床破壊術を施行されていた。

今回の手術適応基準は班会議の手術適応基準に従った。すなわち，レポドバへの反応性が保たれ，かつ高度の痴呆がないことを条件に，1) 振戦が強度，2) ジスキネジアが強度，3) 左右差がある，とした。

C. 研究結果

対象とした患者の重症度の内訳はYahr III度62症例，IV度25症例，V度7症例であった。

それぞれの重症度群について薬理学的な問題や臨床効果を検討すると次のようになった。

1) Yahr V度の症例

Yahr V度の症例は幻覚や妄想を生じる事が多く，薬剤を十分に投与できない症例が5例，薬物を増量しても効果が得られなくなっているのが2症例であった。これらの症例は先に述べた手術適応基準に照らし合わせると，手術は適応外といえる。

2) Yahr IV度の症例

重症度IV度の症例で幻覚を生じやすく充分な薬剤の投与ができない症例は4症例であった。Yahr IV度の症例の多くはwearing-off現象を呈するが，強度のジスキネジアを呈し，運動能力が阻害されている症例は25症例中2例であった。この2症例は過去の薬剤投与歴で大量のレポドバ製剤を単剤で服用していた症例であった。wearing-off現象を認めるもののon時はほぼ自立の運動能力を示す症例は14例，on時も何らかの介助を要する症例は11症例であった。on時にも何らかの介助を要する11症例の内訳では幻覚妄想を容易に呈する症例が1症例，中等度の痴呆を有しドパミン作動薬の増量を見合わせている症例が5症例，投薬量の増量を希望しない症例が4症例であった。この増量を希望しない症例は現時点では薬剤の副作用は認めていないものの，書物などにより得た知識を基に薬害を心配し増量を拒否している症例が含まれている。1例は薬

物を増量しても改善効果が得られない症例であった。この群のうち手術療法をもっとも考慮すべき症例はジスキネジアが高度の2症例である。この2症例に手術療法をアナウンスしたところ、「希望しない」旨の返事を得た。希望しない理由としては1)手術までしたくない、2)効果について保証が得にくい、3)効果は何%か？後遺症は本当にないか？--などを含む。3) on 時ほぼ自立のため、現状でとりあえず満足している、などが挙げられた。

3) Yahr III度の症例

Yahr III度の群では問題を有する症例として、副作用のため充分薬剤が服用できない症例が1例、すくみの強い症例が2例、wearing-off時のジスキネジアもしくは無動が目立つ症例が2例、振戦の強度の症例が1例挙げられた。

副作用が強くレボドパ製剤の服用もままならなかった症例については、レボドパ単剤の細粒を投与することにより、薬剤の投与が可能となった。また、wearing-off時の問題もすなわち peak dose dyskinesia が高度例や off 時の無動が高度であることを認める症例に対しては、ドパミンアゴニストの組み替え、レボドパ単剤への切り替え、セレジリンの添加などにより、コントロールが可能となり、問題に対処することができた。さらに、振戦の強度の症例は当科初診時はまず、手術適応を考慮したが、ドパミン受容体作動薬の組み替えにより症状が軽快し、薬物療法のみでコントロール状態となった。

ないか対応によりコントロールが困難であったのは、すくみの強い症例で、手術療法も考慮する旨を伝えしたが、前述のように手術まではしたくないとの返答を得た。

D. 考察

薬物療法の進歩により内科治療の拡大が得られてい

ることは周知である。しかし、薬物療法ではなかなか効果の得にくい振戦、歩行障害、すくみなどには手術療法を考慮する必要がある。神経内科医としてPDの治療に手術療法を考慮する場合は1)振戦のコントロールが困難な症例、2)投薬内容の変更で対処できないジスキネジアや no on/off, 3)体幹の固縮が強度の症例、4)姿勢制御障害が強い症例、5)歩行障害やすくみ、などである。何れの場合も、手術療法の適応は薬物療法の限界が来る以前に考慮すべきである。

今回調査したところ、患者には手術への拒否感が比較的強いことが明らかとなった。これには漠然とした拒否とともに、エビデンスに関する情報不足の点も存在するように思える。自験例その他で手術をすでに受けた症例については、手術を受けるに至った動機を列挙すると次のようになる。すなわち、1)新聞や本を読んで、2)手術をするなら今しかないと考えた、3)振戦が気になって仕方がなかったところ、手術が良いと勧められて、4)担当医に勧められて、などが挙げられたEBMの観点からみると、手術療法に関する論文はエビデンスレベルの高い論文は少なく、あっても他の手術療法との比較であり、内科治療との比較に関する情報は少ない。患者の漠然とした不安の解消のためにも、また、情報プロパガンダのためにも本班研究による手術療法のエビデンスの開示と内科治療との比較検討が必要であるといえる。

E. 結論

パーキンソン病のQOLを維持するためには、内科療法における薬剤の多罪併用療法や薬剤の再構築とともに、手術療法への拒否感を解消すべき情報の公開も必要と思われる。

日内変動が問題となる長期パーキンソン病患者に対する L-DOPA 単剤の有用性

（分担研究者） 近藤智善 和歌山県立医科大学神経内科教授
（研究協力者） 廣西昌也 和歌山県立医科大学神経内科

【研究要旨】 日内変動のコントロールが困難な PD 病長期例において L-DOPA 単剤の有効性を検討した。ドーパミン作動薬の使用や、L-DOPA/DCI の少量頻回投与ではコントロールのつかない PD 病患者 6 名で L-DOPA/DCI から L-DOPA 単剤投与に切り替え、その後の日内変動の変化および副作用の有無に関して評価を行った。評価には患者日誌と、他覚症状を記載し、副作用に関してもインタビューを行った。その結果効果判定以前に服用が中止された 2 例を除いて、L-DOPA 単剤導入全例で日内変動の改善がみられ、明らかな副作用の訴えはなかった。投与後の L-DOPA の血中濃度の変動が L-DOPA/DCI 製剤に比べて小さい L-DOPA 単剤は、ドーパミン作動薬との併用下でパーキンソン病患者の症状の運動合併症の軽減に役立つと考えられる。

A. 研究目的

パーキンソン病の長期治療下ではしばしば運動合併症 (wearing-off 現象や dyskinesia など) の発現が問題となる。これは主としてドーパミンニューロン終末の変性にともなう DA の保存能低下や L-DOPA 再取り込み能の低下、線条体ドーパミン受容体の変化、あるいは末梢血中の L-DOPA 濃度の変動に基づく。その対策として、長時間作用性のドーパミン作動薬のあらたな併用や増量と、その増量に見合った L-DOPA/DCI の減量が最も一般的であるが、発症後長期経過した安全治療域の狭い患者では、症状悪化時間帯の症状増悪は緩和されても、L-DOPA/DCI の効果する時間帯やその前後に dyskinesia など副作用発現をみることが多い。したがってドーパミン作動薬の増量とあわせて血中 L-DOPA 濃度を低値安定化させることが運動合併症を緩和させるための重要要因となる。本研究では L-DOPA/DCI 製剤と DCI 併用のない L-DOPA (L-DOPA 単剤) との血中濃度推移に着目し、運動合併症対策としての L-DOPA 単剤使用の効用について検討した。

B. 研究方法

〔対象〕対象患者は運動合併症を有する患者 6 名である。いずれも治療歴が長く wearing-off 現象や dyskinesia が問題となっていた患者で、L-DOPA/DCI の一回用量低減と頻回服用、DA 作

動薬の増量、アマンタジンの併用などの薬剤調整を行ってもうまく症状コントロールが出来なかった症例である。第 1 例は 61 歳の男性でパーキンソン病発症後 12 年、来院時 L-DOPA/DCI 800 mg を分 4 で使用、bromocriptine 7.5 mg, amantadine 150 mg, L-DOPS 800 mg を併用していたが、L-DOPA の服用に依存した日内変動が顕著であった (UPDRS で on 時 50 点, off 時 90 点)。第 2 例 (自転車業)、第 3 例 (溶接業) はそれぞれ 44 歳、55 歳の男性で、病歴は 8 年と 10 年であった。ともに off 時でもパーキンソン症状はそう悪くなかったが、仕事上 off 時の存在が困ると訴えていた。第 4 例は 68 歳で発症 8 年、dyskinesia の出現も問題となっていた症例である。第 5 例は 66 歳男性、第 6 例は 51 歳女性で、ともに wearing-off 現象に対して高用量のドーパミン作動薬が使用されていたが、十分な日内変動のコントロールが得られなかった症例である。

〔方法〕各患者の L-DOPA/DCI 100 mg を L-DOPA400 mg 換算で完全に置き換えたのち、患者自覚症状と他覚所見を観察しながら L-DOPA 単剤を増量、指摘薬用量を決め、維持量とした。消化器系あるいは循環器系の副作用について説明を行い、使用後に再度副作用の有無についてインタビューを行った。

〔結果〕第 1 例は当初 cabergoline, pergolide などの DA 作動薬を増量し、かつ L-DOPA を 600

mgに減量,分5としたが,幻覚が出現し,全体的なADLはかえって低下した.そのためLisperidone 1mgを併用した上でL-DOPA単剤に切り替え,用量が4000mgを分7で使用した時点で幻覚がほぼない状態でoff時もなくすことができた.第2例,第3例はL-DOPA/DCIから単剤に切り替えることによってwearing-off現象をなくすことが可能であった.第4例ではL-DOPA/DCI 300 mg服用下でみられたwearing-off現象がpergolide 750 μ gを使用して一時期消失した.しかし再び顕著なwearing-off現象が出現したため来院.L-DOPA/DCI 400 mgに増量したところdyskinesiaが出現し,wearing-off現象の改善も十分ではなかったため,長時間作用型のcabergolineを使用し,dyskinesiaは消失した.しかしなおwearing-off現象が残存したため,L-DOPA/DCIをL-DOPA単剤3300 mgに置き換えたところwearing-off現象も消失した.残りの2例は試験を中止,脱落した症例である.そのうち1例はL-DOPA/DCIをL-DOPA単剤に切り替えた直後症状が悪化したため用量調節前に自己判断で中断した.他の1例ではwearing-off現象,dyskinesiaの軽減が得られたがL-DOPA製剤が粉末で服用し難いという理由で効果判定前に自己判断でL-DOPA/DCIに変更した.全例で嘔気・嘔吐,動悸・不整脈などの副作用は認められなかった.

C. 考察

運動合併症はパーキンソン病患者で最も問題とな

る頻度が高い.中枢性の要因としては,黒質ドーパミンニューロンの変性の進行にしたがってドーパミンの保持能が低下することと,線条体のドーパミン受容体が二次性に变化することが関わっている1).また末梢性の要因として,wearing-offやジスキネジアを呈する患者では,L-DOPA服用後のL-DOPAの血中濃度の変化が急峻化していると報告されている2).本研究ではL-DOPA単剤を用いることによって臨床症状の改善が見られることを示した,運動合併症の予防には,持続的な線条体ドーパミン受容体の刺激が対策として重要であるとされ1),L-DOPA単剤を用いることはドーパミン受容体の刺激の変動を小さくさせる意味でも重要であると考えられる.

D. 文献

1. Chase TN, Mouradian MM, Engber TM. Motor response complications and the function of striatal efferent systems. *Neurology* 1993; 43 (Suppl 6): S23-7.
2. Murata M, Mizusawa H, Yamanouchi H, et al. Chronic levodopa therapy enhances dopa absorption: contribution to wearing-off. *J Neural Transm* 1996; 103: 1177-85.

過敏反応性を獲得したドパミン受容体に対するアゴニスト半減期長短の影響

主任研究者 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 長期投与で生じるようになった不随意運動を、ドパミン作動薬が抑制し得るか否かを、実験動物を用い検討した。実験には左側内側前脳束に 6-OHDA 8 μ g を注入し、片側パーキンソニズムを生じるようになったラットを用いた。このラットに短半減期のアポモルフィン、または長半減期のカベルゴリンを1日1回、7日間、連日投与した。反復投与終了翌日、アポモルフィン負荷テストを行い、誘発された右側への回転運動数を指標として不随意運動の発現し易さを検討した。その結果、アポモルフィン反復投与動物では回転数は投与前より更に増加、カベルゴリンを反復投与群では有意に減少していた。本研究結果から、短半減期アゴニストの反復投与がドパミン受容体感受性を更に亢進させ、長半減期アゴニストは亢進した感受性を低下させて不随意運動を生じ難くする可能性が示された。

分担研究者 柏原健一（岡山大学医学部神経内科講師）、真邊泰宏、割田 仁（同 医員）、村上哲郎（岡山大学大学院）

A. 研究目的

パーキンソン病患者に L-dopa を長期投与していると舞踏病様不随意運動が出現することがあり、dopa-induced dyskinesia と呼ばれる。ところで、L-dopa にドパミン作動薬を併用投与することで、将来の不随意運動発現を抑制、あるいは遅延させることが出来るとする報告がいくつかみられる。しかし、一旦生じるようになった不随意運動の抑制は必ずしも容易でなく、病者の QOL を損なう。L-dopa の減量は最も簡単な抑制法であるが、パーキンソン症状が悪化するため現実的ではない。L-dopa 少量分割投与、ドパミン作動薬（アゴニスト）、アマタジンや MAO-B 阻害剤の併用が奏功することもあるが長期にわたり良好な効果が持続するとは限らない。一因として、一旦獲得された不随意運動易誘発性が不可逆的であることが考えられている。

近年、半減期の非常に長いアゴニストのカベルゴリンが開発され、臨床使用可能となった。カベルゴリンを L-dopa と併用することで、一旦生じるようになった dopa-induced dyskinesia をより効率よく抑制出来る可能性が指摘されている。本研究は、一旦獲得されたドパミン受容体過敏反応性へのアゴニストによる修飾効果を、半減期の長短別に検討した。この目的で、

ドパミン受容体過敏反応性を獲得したパーキンソン病モデルラットに半減期の短いアゴニストのアポモルフィン、あるいは長いアゴニストのカベルゴリンを反復投与し、受容体感受性の変化を行動薬理的に評価した。

B. 研究方法

ラットの左側内側前脳束に 6-OHDA 4 μ l 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、8.0 mm 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/日を塩酸ベンセラジド 12.5 mg/kg とともに10日間反復腹腔内投与した。6-OHDA によるドパミン枯渇で生じたドパミン受容体過感受性は methyl L-dopa 反復投与でさらに亢進する。断薬1週間後アポモルフィン 0.05 mg/kg を皮下投与し、障害反対側への回転を生じる動物を選択した。アポモルフィン過感受性が確認された動物は3群に分け、1群にはアポモルフィン 0.05 mg/kg を1日1回皮下投与、1群にはカベルゴリン 0.5 mg/kg を1日1回腹腔内投与、コントロール群には生食を1日1回腹腔内投与した。7日間連続投与し、8日目、全動物にアポモルフィン 0.05 mg/kg を皮下投与、投与後5分毎に1分間、障害反対側への回転運動数を観察した。

回転運動数の統計学的検定には two-way ANOVA を用い、有意であった場合、各群間の差異は Fisher's PLSD test で解析した。

C. 研究結果

図1のように、アポモルフィン負荷時、アポモルフィン投与群のラットは生食投与群に比べ有意に回転運動が増加していた。一方、カベルゴリン投与群は生食群より有意な減少を示した。生食群はアゴニスト反復投与開始前と同様のアポモルフィン反応性を示した。

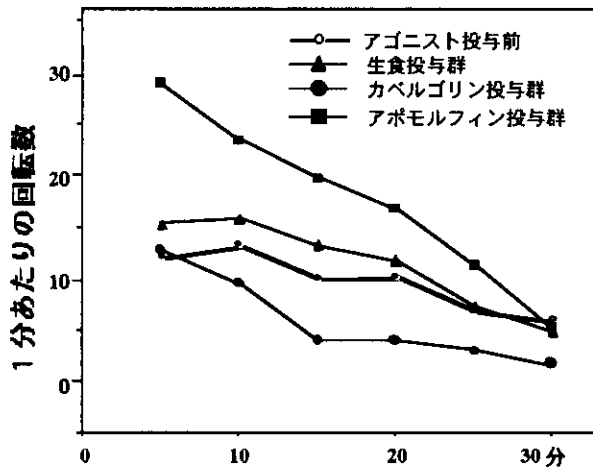


図1 アポモルフィン負荷テストにおいて各群ラットにみられた回転行動

D. 考察

アポモルフィンは半減期が30分程度と短いドーパミン作動薬であり、カベルゴリンは6.5-7.2時間と長い。本研究結果から、短半減期アゴニストの反復投与がドーパミン受容体感受性を更に亢進させ、長半減期アゴニストは亢進した感受性を低下させる可能性が示された。

パーキンソン病患者にL-dopaを長期に投与していると、不随意運動を生じるようになる(Colocimo & DeMichele, 1999)。この不随意運動はドーパミンアゴニストを併用投与することで発現が抑制されることが報告されている(Gimenez-Roldan et al., 1997)。パーキンソン病モデル動物を用いた実験では、L-dopa間欠的投与後L-dopaやドーパミンアゴニストに対しドーパミン系伝達性が過敏になること、L-dopa持続的投与時には、過敏反応を生じないことが知られている(Juncos et al, 1989; Kashihara et al., 2000)。一方で、この不随意運動は、一旦出現するようになると、抑制が困難である。実験レベルでも、一旦過敏反応を獲得したドーパミン系の伝達性をリ

セット出来るか否かについて結論は出ていない(Rascol, 2000)。今回の研究結果からは、短半減期ドーパミンアゴニストのアポモルフィンは間欠的にドーパミン受容体を刺激してその感受性を更に亢進させ、長半減期のカベルゴリンは受容体を持続的に刺激して亢進した感受性を低下させると考えられた。半減期の長いドーパミンアゴニストの投与により、一旦形成されたドーパミン伝達の過敏反応性が是正されることが示された。

E. 結論

短半減期ドーパミンアゴニストの反復投与がドーパミン受容体感受性を更に亢進させ、長半減期アゴニストは亢進した感受性を低下させることが示唆された。一旦不随意運動が生じ易くなったパーキンソン病患者でも、長半減期アゴニストの投与でその出現を抑制出来る可能性が示された。

文献

- Colocimo C, De Michele M. Motor fluctuations in Parkinson's disease: pathophysiology and treatment, *Eur J Neurol*, 1999; 6:1-21.
- Gimenez-Roldan S, et al. Early combination of bromocriptine and levodopa in Parkinson's disease: A prospective randomized study of two parallel groups over a total follow-up period of 44 months including an initial 8-month double-blind stage. *Clin Neuropharmacol*, 1997; 20: 67-76.
- Rascol O. Medical treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol*, 200; 47 (suppl): S179-88.
- Juncos JL, et al. Continuous and intermittent levodopa differentially affect basal ganglia function. *Ann Neurol*, 1989; 25:473-8.
- Kashihara K, et al. Effects of repeated methyl levodopa administration on apomorphine sensitivity of rotational behavior and striatal Fos expression of rats with unilateral 6-OHDA lesions. *Neurosci Res*, 2000; 38: 273-9.
- Rascol O. Medical treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol*, 200; 47 (suppl): S179-88.

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
（総括・分担）研究報告書

「パーキンソン病に対する通電療法」に関する研究

研究者 川井 充 国立精神神経センター武蔵病院神経内科部長

研究要旨 抗パーキンソン病薬（抗バ薬）による幻覚・妄想のため減薬を余儀なくされた患者に通電療法（ECT：electroconvulsive therapy）を施行し、パーキンソン症状の改善に対する効果を検討した。対象は2例。症例1）74才女性。65才右上下肢の振戦出現。抗バ薬服用し有効であったが、73才時より幻覚出現し、日常生活に支障をきたすようになったため当院入院。抗バ薬減量により徐々に幻覚は消失したが、無動増悪した。Worst時 Yahr 5、罹病期間9年。症例2）56才男性、51才右下肢の振戦で発症。抗バ薬増量中に幻覚・妄想出現したため抗バ薬減量しリスベリドン開始したが、幻覚・妄想状態改善せず、ねたきりで食事以外全介助の状態となった。Worst時 Yahr 5、罹病期間5年。精神科にコンサルトし薬物治療困難と判断されたため、患者本人からの自発的な意思決定による同意を書面にて取得し、通電治療を施行することとした。症例2）では通電療法導入時にも幻覚・妄想があった。1クール1～6回の通電を施行。短パルス波定電流治療器にて行った。いずれの症例でも通電3回目位から効果が出始めた。症例1では通電後3～4日目で効果は低下し始めた。症例2では著しい改善は通電後7日目から効果が低下し始めたが、1ヶ月後も効果を維持していた。パーキンソン症状に対し通電療法は有効であったが、症例により効果の持続時間が違い、罹病期間や精神症状の有無で効果の違いがある可能性が考えられた。

【分担研究者(班員)】川井 充
所属：国立精神神経センター武蔵病院神経内科
職名：第2病棟部部长
【研究協力者】
氏名：1) 重藤寛史, 山本敏之, 大石健一, 大矢寧, 小川雅文 2) 本橋伸高 3) 中井哲慈
所属：1) 国立精神神経センター武蔵病院神経内科
2) 同精神科 3) 同麻酔科

A. 研究目的

パーキンソン病に対する通電療法（ECT：electroconvulsive therapy）の有効性は1959年に最初に報告され、1970年代には欧米でパーキンソン病に対して有効であることが認められ、1990年のアメリカ精神医学会のガイドラインにも通電療法の対象としてパーキンソン病が認められている。長期抗パーキンソン病薬（抗バ薬）投与により抗バ薬の効果が減弱あるいは不安定となった場合には定位脳手術という選択枝もあるが、手術に対して抵抗のある患者さんが居る。また薬物抵抗性のパーキンソン病にしばしばみられる鬱や幻覚、妄想が出現して抗バ薬服用によるコントロールが困難な患者さんにとってECTは精神面も含めた生活の改善が期待される。これらの理由からECT療法もパーキンソン病の治療の1手段として考慮してもいいと思われる。ただECTの効果がどれほど持続するかは今までの報告によって数日から数年までと差がある。昨年度は抗バ薬による幻覚で社会生活が困難になった

パーキンソン病患者（74歳女性）に対するECT療法の効果を報告したが、今年度は同症例の維持ECT療法を行うにあたっての効果時間についての報告に加え、抗バ薬減量にもかかわらず幻覚・妄想状態が遷延した症例に対してECT治療を行ったので、合わせて報告した。

B. 研究方法

対象患者：昨年報告したECT療法の適応基準に合致する患者を対象とした。すなわち1) 幻覚妄想などの精神症状を示し、抗バ薬の開始あるいは増量によりパーキンソン病の改善をみこめないパーキンソン病患者。以下の場合を含む。1) パーキンソン病を発症した精神分裂病患者。2) パーキンソン病を発症した鬱病患者。3) 抗パーキンソン病薬の投与により重大な精神症状を発現したパーキンソン病患者。2) 消化器症状、薬疹などの副作用により抗パーキンソン病薬による通常の治療が困難なパーキンソン病患者。3) パーキンソン症状に対しての効果が発現すると考えられる量の抗パーキンソン薬を投与しても効果の得られないパーキンソン症候群の患者。絶対禁忌および相対禁忌に関しては前年度報告を参照されたい。

治療・研究方法：精神症状がある場合は精神科医にコンサルトし、ECT施行に関し共同で検討する。治療は手術場で麻酔科医立ち合いの元で行う。麻酔薬（Propofol）筋弛緩剤（Succinylcholine）を静注し無痙攣にて施行する。通電はサイン波に比べ有害作用（一過性の健忘、記憶力低下、頭痛、

頭重、ふらつき、脳波異常、施行後短期間の不整脈、血圧上昇)の出現が低いと思われる短パルス波定電流治療器にて行う。期待される治療効果、副作用、治療期間、他の治療の選択も可能なことの説明に加え、短パルス波定電流治療器を使用することを文書および口頭にて患者本人また患者家族に説明し、患者本人また患者家族からの自発的な意思決定による同意を書面にて取得する。(国立精神神経センター倫理委員会武蔵地区部平成11年11月2日承認)

C. 研究結果

症例1：74才女性。65才右手、右足の振戦出現。66才より抗パ薬服用し有効であった。67才より前屈、小刻み歩行出現。71才ものにつまずき転倒しやすくなった。抗パ薬を服用しても効果は安定せず、しばしば臥位から坐位への移動も困難となった。73才レボドパーカルピドバ500mg、トリヘキシフェニジル4mgの時点で幻覚(虫、人、おぼけなど)出現し、日常生活に支障をきたすようになったため当院入院。WAIS-R VIQ 86 PIQ 92 TIQ 88、小声、頸部・両上肢右優位の軽度筋強剛。両下肢右優位の中等度筋強剛。右上下肢の安静時振戦、小股歩行、後方に強い姿勢反射障害を認めた。抗パ薬減量により徐々に幻覚は消失したが、無動増悪したため精神科コンサルトの上、通電治療を施行することとした。ECT治療前後の抗パーキンソン病薬の投薬はレボドパーカルピドバ300mg、メシル酸ベルゴリド750mgであった。

- 1) ECT 3回目くらいから効果が出始めた。
- 2) 1クールのうち4回目のECT以降はPostictal suppression index が小さくなる傾向があった。
- 3) 痙攣時間が短く、Postictal suppression index が小さい場合は効果が弱い傾向があった。
- 4) ECT 後3~4日目で、著しい効果は低下し始めた。
- 5) 症状の進行と共に、あるいはECTの総回数が増えるにつれ、効果の程度、時間とも減弱する印象であった。
- 6) 治療開始前UPDRS-M Best 72, Worst 97, 維持ECT治療導入1年の経過後UPDRS-M Best 50, Worst 106とBest時、Worst時ともパーキンソン症状およびADLの増悪を認めた。
- 7) 治療前MMSE (Mini-Mental State) 27/30. Paired word E=6-6-6-, H=0-1-3. Delayed Pair word 9/10, 治療後MMSE 29/30. Paired word E=6-6-6-, H=0-0-2. Delayed Pair word 9/10と記名力の低下は認めなかった。
- 8) HRSD (Hamilton Rating Scale of Depression) 治療前9点 治療後4点で点数の変化は入眠、熟眠障害の改善、身体症状の改善によるものであった。

症例2：56才男性。51才右下肢の振戦出現。52才起立時や方向転換時に姿勢保持困難出現、同年抗パ薬投与開始され症状改善。以後主に下肢振戦、姿勢反射障害徐々に進行し仕事が続けられなく

なったため56才当科入院。WAIS-R VIQ 91 PIQ 65 TIQ 79, 体幹・両上下肢のごく軽度の筋強剛。両下肢に程度の強い安静時振戦、小股歩行、後方に強い姿勢反射障害を認めた。入院時レボドパーカルピドバ200mg、塩酸トリヘキシフェニジル4mg。入院後抗パ薬漸増しレボドパーカルピドバ300mg、メシル酸ベルゴリド750mg、塩酸セレギリン5mgの時点で幻覚・妄想出現したため抗パ薬減量しリスベリドン開始。レボドパーカルピドバ150mg、リスベリドン1mg投与にても幻覚・妄想状態改善せず、ねたきりで食事以外全介助の状態となったため精神科コンサルトの上、通電治療を施行することとした。

- 1) 幻覚・妄想は著しく減少し、ECT後1ヶ月たっても減少したままであった。
- 2) 振戦、姿勢反射障害も著しく改善した。著しい改善はECT後7日目から効果が低下し始めたが、ECT後1ヶ月たっても治療前に比し、パーキンソン症状は軽い状態を維持していた。
- 3) 簡易精神症状評価尺度はECT前後で41/126から25/126に低下し、不安、緊張、被害妄想、運動減退、思考内容、情動鈍麻の改善がみられた。

D. 考察

症例1ではECT後3~4日目で、著しい効果は低下し始め、また1年の経過のうちパーキンソン症状およびADLは増悪した。対して症例2では著しい改善はECT後7日目から効果が低下し始めたが、ECT後1ヶ月たっても治療前に比し、パーキンソン症状は軽い状態を維持していた。これは症例1の罹患年数が9年であったのに対し、症例2では5年と罹患年数が短い点、黒質細胞や線条体のドパミン受容体の変性の程度が違った可能性が考えられた。また症例2では不安や被害妄想をもたらす状態がパーキンソン症状を発現しやすくしていた可能性が考えられた。

E. 結論

パーキンソン症状に対しECT療法は有効であったが、症状が進行した症例では効果の持続時間が短くなる可能性が示唆された。不安や被害妄想のため抗パ薬の減量を余儀なくされている症例では特にECT療法は有効であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表 無し
2. 学会発表 無し

G. 知的所有権の取得状況

無し

修正電気けいれん療法の脳血流に与える影響に関する研究

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

研究要旨：パーキンソン病の主として精神症状に有効性が報告されている修正電気けいれん療法の脳血流に対する影響を H215O-PET により検討した。パルス波の治療器を用いての全般性けいれん出現時の脳血流はびまん性に増加し、特に側頭葉内側部、大脳基底核、視床、帯状回前部で顕著であった。けいれん発作後の脳血流は全体的に低下し、その分布パターンはけいれん前と比較し、視床や海馬付近で増加し、前頭葉を中心とする大脳皮質で減少していた。今回の結果は、うつ症状は間脳の機能障害との説を支持するものである。

A. 研究目的

電気けいれん療法（electroconvulsive therapy; ECT）はうつ病の治療に不可欠なものであるが、最近ではパーキンソン病の主として精神症状にも有効性が報告されている。しかし、その作用機序は未だ不明である。その作用機序は不明である。うつ病に対する ECT の作用機序を解明することは、パーキンソン病の病態生理の理解に寄与するものと考えられる。しかし、わが国では治療器としては未だ旧式のサイン波のものしか認可されておらず、科学的な臨床研究はほとんど行われていない。一方、海外で主流となっているパルス波の治療器では種々の変数を厳密に調節することにより効率的な刺激を与えることができ、有害作用も少ないことが知られている。今回われわれはパルス波治療器を用い、1コースの初回 ECT 時の脳血流に対する急性効果について、H215O-PET により検討した。

B. 研究方法

対象患者は年齢 57.4±16.3（平均±標準偏差；範囲 35-70）歳の男性 3 名、女性 2 名の計 5 名である。診断は反復性うつ病性障害 4 名、単一うつ病エピソード 1 名であった。すべての患者には少量の向精神薬（trazodone, flunitrazepam, lorazepam など）を投与中であったが、治療期間中は処方の変更をせずに一定とした。うつ症状はハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton rating scale for depression; HRSD）で評価し、ECT 施行前の HRSD の総点は平均 28.4±10.6 点であった。ECT は短パルス矩形波の治療器として米国 Somatics 社製 Thymatron DGx を使用し、両側前側頭部に電極を当てて行った。こ

8 の治療器は脳波計と連動しており、発作の成否や持続時間を自動的に判定することが可能である。また、電気量（milliCoulombs; mC）を少量から滴定することにより、全般性けいれんを誘発するのに必要な電気量、すなわちけいれん閾値を推定できる。今回は海外での報告を参考に投与電気量を 100.8mC より開始し、全般性けいれんを誘発できなかった場合には順次増量していった。麻酔には propofol を、筋弛緩剤としては vecuronium bromide を用いた。呼吸管理は laryngeal mask を用いた調節呼吸とした。PET 機器は Siemens 社 ECAT EXACT であり、約 7mC の H215O を静注後、安静時、ECT 前、ECT 中、ECT 後の脳血流を測定した。局所脳血流の解析には statistical parametric mapping（SPM）法を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は国立精神・神経センター武蔵地区の倫理委員会の承認を得た上で、患者本人の文書による同意のもとに行った。

C. 研究結果

全般性けいれん出現時の投与電気量は 136.1±42.2（平均±標準偏差；範囲 100.8-201.6）mC であり、個人差が認められた。脳血流は麻酔下では全般的な低下を認めた。発作時の脳血流はびまん性に増加し、特に側頭葉内側部、大脳基底核、視床、帯状回前部で顕著であった。発作後の脳血流はびまん性に低下した。ECT 後の脳血流の分布パターンは ECT 前と比較し、視床や海馬付近で増加し、前頭葉を中心とする大脳皮質で減少していた。

D. 考察

ECTの脳血流に対する急性の影響について、ECT発作時の脳血流は前頭部を中心に相対的に増加し、後頭葉や視床では相対的に減少するという報告やECT45分後に帯状回前部の血流が低下するとの報告などがみられるが、これらは主にSPECTを用いたものであり脳血流の絶対値は測定できていない。H215O-PETでは高解像度でかつ脳血流の絶対値をほぼ10分ごとに経時的に測定することが可能である。今回ECT中の脳血流はびまん性に増加し、その後急激に低下し（発作後抑制）、さらに局所脳血流の分布にも変化がみられることが示された。また、けいれん閾値の個人差のためにECT成功時、不成功時（全般化に至らなかったもの）の脳血流が得られたが、それらの比較は発作の全般化の機序に示唆を与えるものであると思われる。今後はECTの反復施行前後での脳血流や脳糖代謝の変化を含めて、治療反応や副作用の観点からも検討していきたい。

E. 結論

パルス波の治療器を用いての修正電気けいれん療法の脳血流に対する影響をH215O-PETにより検

討したところ、全般性けいれん出現時の脳血流はびまん性に増加し、特に側頭葉内側部、大脳基底核、視床、帯状回前部で顕著であった。これら結果は、うつ症状が間脳の機能障害という説を支持するものかもしれない。

F. 研究発表 学会発表

Acute effects of electroconvulsive therapy on cerebral blood flow.

Takano H, Mothohashi N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Ohnishi T, Matsuda H

The 47th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, June 6, 2000, Saint Louis

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

てんかん発作によりパーキンソン症状に改善を認めた一例

石川 厚 国立療養所西小千谷病院神経内科

研究要旨

パーキンソン病の治療として電気痙攣療法による効果が報告されている。その作用機序は未だ明らかではない。われわれはパーキンソン病患者がてんかん発作を契機に明らかにパーキンソン症状の改善を認めた現象を観察した。パーキンソン病に対する電気痙攣療法の効果との関係に興味ある所見と考えられた。

研究協力者：牧野邦比古、佐藤俊哉、出塚次郎
国立療養所西小千谷病院神経内科

A. 研究目的

パーキンソン病の治療として電気痙攣療法や経頭蓋磁気刺激療法の効果が報告されている。われわれは、パーキンソン病患者において、てんかん発作により数日間の症状の改善を認めた症例を経験した。電気痙攣療法や経頭蓋磁気刺激療法の作用機序に関わる興味ある現象と考えられ、報告する。

B. 研究方法、研究結果

症例は75歳、女性。平成5年、68歳のとき、四肢の振戦、無動により発症。某院神経内科を受診し、左上下肢の粗大振戦、右上肢の固縮、無動を指摘された。その後、すくみ足も出現。

平成8年11月、治療目的に当院入院。改訂長谷川式26/30、上方視制限、構語障害（小声、単調）、無動（2/4）、固縮；頸部1-2/4、足関節1/4、他はなし、振戦；両足に静止時粗大、姿勢保持障害（3/4）、歩行障害（小刻み、すくみ足）、便秘、頸部前屈筋力低下あり。頭部MRI正常。脳波；光刺激によりdriving。L-dopa/DCI 300mg、bromocriptine 7.5mg、amantadine 150mg、droxidopa 300mg、clonazepam 1.5mgで治療。

平成9年8月、初めて、強直性のてんかん発作が出現。平成11年3月5日、退院当日、自宅で2-3分、てんかん発作が出現。翌日からパーキンソン症状が改善。歩行が改善し、すくみ足が減少。手の動きが改善し、はさみがうまく使えるようになった。振戦も改善した。家族によると、2-3日目が最も良く、7日間、改善がみられた。平成11年5月25日、再び退院当日にてんかん発作が出現。

今回、入院中の平成12年10月6日、約3分間、

強直性のてんかん発作が出現。このとき初めて症状の改善を観察できた。痙攣発作の直後から無動が改善し、起き上がり動作、摂食動作、構語障害が改善した。表情も改善し、発語が増えた。精神状態はやや不穏で落ち着きがなくなった。約3日間、改善が持続した。振戦はやや増悪し、固縮、歩行障害には明らかな変化はなかった。この後、抗てんかん薬の投与を開始した。

C. 考察

これまでにパーキンソン病に対して、電気痙攣療法や経頭蓋磁気刺激療法の効果が報告されている。電気痙攣療法の場合、その効果は速効性で、無動、固縮、振戦、姿勢保持障害、on-off現象に対してみられ、約一カ月間、持続するという。また、うつ病に対する効果も認められており、運動機能のほか、精神機能に対する作用も認められている。

今回認めたパーキンソン病患者におけるてんかん発作後のパーキンソン症状に対する効果は電気痙攣療法による効果と類似しており、脳内で引き起こされた変化を考える上で興味ある現象と思われた。

D. 結論

てんかん発作によりパーキンソン症状の改善を認めた。電気けいれん療法や経頭蓋磁気刺激療法によるパーキンソン症状の改善の作用機序を考える上で類似した機序が想定された。

E. 参考文献

- 1, Fromm GH. Bull Tulane Univ Med Fac 1959; 18: 71-73
- 2, Faber R and Trimble MR. Mov Disord 1991; 6: 293-303

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa A, et al.: A non-familial Huntington's disease patient with grumose degeneration in the dentate nucleus. Acta Neurol Scand 99, 322-326, 1999

2. 石川 厚：常染色体劣性型パーキンソニズムー臨床像解析ー. 神経内科 50, 119-125, 1999

3. 石川 厚：若年性パーキンソニズム. 今月の治療 7, 83-86, 1999

4. 石川 厚：Lubag 症候群 (Xq13-linked dystonia-parkinsonism). 神経症候群, 148-150, 1999

定位脳手術に踏み切ったパーキンソン病の2例
- 内科治療と外科治療の接点 -

研究者 湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科部長

研究要旨

近年種々の抗パーキンソン剤が開発され、パーキンソン病の内科治療の選択肢は広がってきている。これまで、これら種々の抗パーキンソン剤を組み合わせ、内科治療のみでどこまで治療できるか検討してきたが、内科治療のみでは限界と考える症例を経験し、内科治療と外科治療の接点について再検討した。

研究協力者：

西宮 仁、山田滋雄、黒川克朗

所属；国立精神・神経センター国府台病院

A. 研究目的

パーキンソン病の治療において、定位脳手術による外科治療が有力な選択肢で有ることは言を待たない。しかしながら、近年新たな抗パーキンソン剤が開発され、神経内科医としては、それらの種々の内服薬を組み合わせることによって、外科治療を行わずに内科治療のみで済ませる方法を、どうしても模索しがちである。今回我々は、種々の抗パーキンソン剤の投薬を組み合わせても、定位脳手術が必要と判断した2例を経験し、内科治療と外科治療の接点について検討した。

B. 研究方法

現在我々の施設では、種々の病態のパーキンソン病に対して種々の抗パーキンソン剤の投与の組み合わせを試みているが、種々内服治療を試みてもなおかつ、定位脳手術が適当と判断した症例2例について検討した。

C. 研究結果

症例1：F.M.60歳男性、38歳時右手の動作障害で発症。経過21年、レボドパ製剤治療歴20年。前回入院時塩酸セレギリン7.5mgを併用し、レボドパ/ベンセラジド

合剤7T分7内服を、6T分6に減量し、wearing-offの著明な改善を得た。しかし、併用開始約1ヶ月で幻覚・妄想状態となり、塩酸セレギリンは減量中止、レボドパ/ベンセラジド合剤は7T分7に戻した。その後wearing-off、on時のレベルともに低下、カベルゴリンを併用、4mgまで増量し、wearing-offは若干改善したが、一人で外来通院することも困難となり、平成12年8月14日再入院。入院時レボドパ/ベンセラジド合剤7T分7、塩酸トリヘキシフェニジル6mg、塩酸アママンタジン300mg、ドロキシドパ600mg、プロモクリプチン7.5mg、ペリゴリド750 μ g、カベルゴリン4mgを内服の時点のUPDRSスコアon:I-0+II-20+III-29+IV-7=56、追加項目V-30(内dyskinesia12)計86、off:I-0+II-35+III-55+IV-5=95、追加項目V-24計119。

8月14日の入院時はwearing-offのoffの時間の方が多く、onは約30%。さらに、入当日の夜と翌々日に幻覚譫妄となり、8月18日からイーシドパールは7T \rightarrow 5Tに減量し、当初は一日中offの様な状態だったが、次第にwearing-offは改善し、一日に計1-3時間のoffが、回数にして1-3回出現する状態と、入院前の状態より改善。ところが、9月17日に約8時間offが続くon-offと思われる症状が