

20020857

厚生労働科学研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

脳機能画像を用いたパーキンソン病の病態と治療法の評価に関する研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告

主任研究者 福山 秀直

平成 14 年(2002)年 3 月

# 目 次

I. 総括研究報告書	
脳機能画像を用いたパーキンソン病の病態と治療法の 評価に関する研究 福山 秀直	----- 2
II. 分担研究報告書	
1. 認知機能低下を伴う神経変性疾患患者におけるニコチン 受容体結合能の測定 福山 秀直	----- 7
2. 脳機能画像を用いたパーキンソン病の病態と治療法の 評価に関する研究 佐治 英郎	----- 9
3. パーキンソン病における幻視の検討 伊藤 健吾	----- 10
4. パーキンソン病における 18F-DOPA および 18FDG-PET 画像 の縦断的研究 鷺見 幸彦	----- 16
5. パーキンソン病定位脳手術における至適手術範囲・適応 基準確立に関する研究 吉田 純	----- 18
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 24
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 26

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
総括研究報告書

脳機能画像を用いたパーキンソン病の病態と治療法の評価に関する研究

主任研究者 福山秀直 京都大学大学院医学研究科

本研究は、パーキンソン病の病態解明および新しい治療法；すなわち SPECT、PET や電気生理的検査などの脳機能画像の開発および臨床応用を目的とした。本年度の成果は、1) 新しい機能画像診断法であるニコチン性アセチルコリン受容体結合能測定法の確立、2) F-18 FDG PET を用いたパーキンソン病における幻視の病態の解明、3) F-18 FDG および F-18 FDOPA PET を用いたパーキンソン病患者における脳糖代謝およびドーパミン機能の経時変化と症状の検討、3) 電気生理検査および 3D 画像を定位的淡蒼球破壊術へ応用しより安全で有効な治療法の開発、でありそれぞれ有用な新知見が得られた。

【分担研究者】

佐治英郎（京都大学大学院薬学研究科教授）

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）

鷺見幸彦（国立療養所中部病院）

吉田純（名古屋大学大学院医学研究科教授）

されている。幻視に特徴的な脳内グルコース代謝異常を明らかにすることを目的として、痴呆のない PD 患者を幻視の有無によって 2 群に分類し、F-18 FDG PET を用いた検討を行った。（伊藤）

3) PD におけるドーパミン機能の縦断的研究：同一症例における脳ドーパミン代謝および脳糖代謝の経時的な変化について PET を用いて検討した。また、運動・認知機能異常との関連性について検討した。（鷺見）  
4) PD 定位脳手術に関する研究（吉田）

PD に対する定位脳手術は、近年の形態および機能画像などの進歩により飛躍的に普及してきたが、その至適治療部位やその術後成績の評価は定まっていない。本研究では、定位的淡蒼球破壊術において、その凝固巣と症状改善の関係について検討を行った。また、術中記録された単一神経活動記録を PD 患者とジストニア患者において比較検討した。また、大脳基底核の 3D 図譜作成ソフトウェアを開発し、臨床応用を試みた。

A. 研究目的

本研究の目的は以下のように要約される。

1) ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の研究(佐治、福山)

アセチルコリン作動性神経は認知機能に深く関与すると言われている。我々は SPECT 用 nAChR 結合放射性リガンドである 5IA を開発した。本研究では、5IA を用いた nAChR 測定法の確立を目的とし、健常者での解析および認知機能低下に nAChR の関与が考えられるアルツハイマー病 (AD) における検討を行った。また、パーキンソン病 (PD) 患者における基礎的検討を行った。

2) PD における幻視の研究：

近年、PD 患者において幻視がまれな徴候ではなく認知機能障害に強く関係することが報告

B. 研究方法

## 1) ニコチン作動性アセチルコリン受容体の研究

1. 健常者における検討(佐治): 111~222 MBq の 5IA を静注し、投与 2 時間後までの連続した頭部の SPECT データ収集および 3、4、5、6 時間後の SPECT 撮像を行った。SPECT 画像上の関心領域での時間-放射能曲線を求め、TLC を用いて求めた動脈血中 5IA 濃度を入力関数として解析を行った。

2. 神経変性疾患における 5IA SPECT の検討(福山): AD 患者 8 名(AD 群)および喫煙歴のない健常者 6 名(NV 群)を対象とし、5IA 約 111MBq 投与後、60 分間の dynamic SPECT 収集および動脈採血を施行し、1)と同様の解析を行った。また、40 分から 60 分の加算画像を作成し、I-123 iodoamphetamine (IMP) SPECT を用いて得られた各患者の血流画像と比較検討をした。また、認知機能障害を認めない PD 患者 2 名について同様の検討を行った。

## 2) PD 患者における幻視の研究(伊藤)

幻視および痴呆症状のない患者(PD1)11 名、幻視はあるが痴呆のない患者(PD2)8 名および正常者 13 名を対象とした。FDG PET は、FDG 静注後 36 分より 60 分間の加算画像を作成し Statistical Parametric Mapping (SPM) を用いて解析を行った。

## 3) PD 患者におけるドーパミン機能および脳代謝の縦断的研究(鷺見)

18F-FDOPA-PET および 18F-FDG-PET をほぼ同時期に施行した PD 患者 10 例に平均 3 年の間隔において両検査を施行し、18F-FDOPA 取り込み率(Ki 値) および脳糖代謝率の変化を SPM を用いて検討した。また、運動機能を反映する UPDRS motor examination score (UPDRS)、認知機能を

反映するミニメンタルテスト(MMSE)、レーブン色彩マトリックステスト(RCPM)との関連も検討した。

## 4) PD 患者定位脳手術に関する研究(吉田)

難治性 PD 患者 5 例を対象とした。手術は、MRI-guide で tentative target を計測し、微小電極を用いて記録した神経活動パターンより、被殻、淡蒼球外節、内節を同定し、Gpi mapping を施行した後、lesion electrode を挿入し macro-electrostimulation にて内包、視索路への影響がないことを確認し、複数の凝固巣を作成した。被殻で記録された tonically active neuron (TAN)を神経活動パターンから 3 つ(irregular, regular, burst) に分類した。Schaltenbland and Wahren atlas (S-W atlas)を基に AC-PC line を軸に矢状面に対して 5、10、15、20、25 度回転した図譜(3D 図譜)を作成するソフトウェアを開発しその有用性を過去の STN 電気刺激術中得られた単一神経活動記録と照合し検証した。また、1 例の PD 患者に臨床応用を試みた。

## (倫理面への配慮)

患者および正常人を対象とした研究は当該施設の倫理委員会の承認を受けて行われた。また、検査あるいは手術の実施にあたっては被験者に対して十分な説明を行った後同意を得るとともにプライバシーの保護に配慮した。

## C. 研究結果と考察

### 1) 1. 健常者における nAChR の検討(佐治):

5IA 投与後の脳放射能は、小脳で 20~30 分、大脳皮質で 30~40 分、視床では 90~

120分でピークとなり、その後各部位共に放射能は徐々に低下した。3-コンパートメントモデルでは収束しなかったが、2-コンパートメントモデル、Logan Plotはよく一致した結果が得られた。これにより得られた分布容積(DV)は視床が32 mL/mLと最も大きく、皮質では13 mL/mLであった。この結果は、死後脳で測定されているnAChR密度と良く相関していた。

収集時間の検討では6時間撮像のデータから算出したDVが最も安定し過去の報告とも良く相関した。さらに、2-コンパートメントモデルにおいては、60分撮像と6時間撮像により算出したDVに高い相関が認め、60分間の撮像によって臨床に応用できると考えられた。

## 2. 神経変性疾患患者における検討(福山):

視覚的検討ではAD群ではNV群に比較して大脳皮質の集積低下領域を認め、その範囲はIMP SPECT画像における血流低下領域より広範であった。

DVは、AD群においてNV群に比較して、すべての大脳皮質領域において低値であった。さらに、小脳、視床、脳幹においても低下傾向を認めた。振戦を主訴とするPDのDVは領域ですべての領域で健常者の平均±SD以内であった。しかし、無動を主訴とするPDでは前頭葉、頭頂葉、脳幹および基底核において平均-1SD以下であった。

病理学的にはアルツハイマー病患者の大脳皮質ではアセチルコリン受容体密度の低下を認める。今回の研究における大脳皮質全般におよぶDVの低下はこの病理学的所見と合致するものであった。

## 2) PDにおける幻視の研究(伊藤)

正常対照群に比較して、両PD群のnsCMRglcは、後頭葉、後頭側頭葉、頭頂葉と前頭葉において減少し、橋と小脳で増加していた。また、PD2では中心前回においてnsCMRglcの増加を認めた。

PD1と比較すると、PD2においては左上前頭回(BA8/9)でnsCMRglcが増加していた。

従来の研究では視覚経路の病巣による視覚入力障害の結果、視覚情報処理の不全あるいは皮質の異常な発火を生じて幻視が発現するとされている(Manford et al., 1998)。Manfordの理論と今回の結果から、PDにおける後頭葉、後頭側頭葉および頭頂葉皮質でのグルコース代謝の低下をベースにして、PD2における左上前頭回(BA8/9)でのグルコース代謝の相対的亢進が、PD患者の幻視に関係していることが示唆された。

## 3) パーキンソン病におけるドーパミン機能および脳糖代謝の経時的変化(鷺見)

Ki値の経時的低下を線条体で認めたが、上昇部位は認めなかった。脳糖代謝は正常対照と比較し、低下部位は1回目および2回目とも後頭葉、上昇部位は1回目では特になく、2回目では一次運動野であった。脳糖代謝の経時的低下を後部帯状回にて、上昇を一次運動野にて認めた。MMSEおよびRCPMの成績は2回の比較で有意な変化はなく、UPDRSの悪化を認めた。

Ki値の変化として線条体での経時的低下が運動障害と関係していることが示唆された。また、一次運動野での脳糖代謝の上昇は運動障害の代償機能を示している可能性があった。後帯状回における糖代謝低下に対応する認知機能の低下は認めなかった。

## 4) PD定位脳手術に関する研究(吉田)

定位的淡蒼球破壊術において、微小電位記録による神経活動記録をすることによって複数の凝固巣で Gpi 全体を安全に lesioning することが可能であった。定位的淡蒼球破壊術を施行した 5 例中、2 例に off period の stage 2、2 例に stage 1 の改善を、また、UPDRS(off period)についても術後高い改善効果が得られた。

過去 2 例施行された視床下核深部刺激術中の神経活動記録から作成した 3D 図譜は、STN 及びその周辺構造の解剖図によく合致し有用な手段となると考えられた。

TAN のパターンはジストニア患者に比し PD 患者にて、比較的高頻度で regular firing を示す特徴が観察された。この解析は、PD における Dopamine 系 と Ach 系の相互作用を電気生理学的に研究する上で、有用であった。

#### E. 結 論

FDG や FDOPA を用いた PET 検査によって、PD の幻視に関する脳代謝変化、運動機能の低下に対するドーパミン作動性神経の変化が示唆された。また、画像診断に電気生理学的手法を用いた定位脳手術によって、より確実な運動効果の改善が得られた。また、新しい画像診断法である 5IA SPECT によって、脳内ニコチン性アセチルコリン受容体結合能の測定が可能であると考えられた。

脳機能画像はパーキンソン病の病態および治療法の評価に有用であることが示唆された。今後より多くの症例における検討が期待された。

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

認知機能低下を伴う神経変性疾患患者におけるニコチン受容体結合能の測定  
福山 秀直 京都大学大学院医学研究科

パーキンソン病における認知機能低下の機序の解明を目的として、パーキンソン病患者および認知機能低下の明らかな他の脳変性疾患を対象とし 5IA SPECT を用いてニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) を測定法の検討をした。認知機能障害が来す代表的脳変性疾患であるアルツハイマー病では健常者に比較してすべての大脳皮質領域での nAChR の低下が示された。また、無動を主訴とするパーキンソン病において、大脳皮質および基底核での nAChR の低下が示唆された。5IA SPECT において 2 コンパートメントモデルによって求めた分布容積が脳変性疾患の病態解析に有効であることが示唆された。

#### A. 研究目的

パーキンソン病においても発病初期から認知機能低下の存在が示唆されている。パーキンソン症状に痴呆を合併するレビー小体病に対してアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が有効であることから、パーキンソン病における認知機能低下にニコチン作動性神経の関与が疑われている。本研究の目的は、我々の開発した 5IA SPECT の妥当性を検討する目的で、認知機能低下にアセチルコリン作動性神経の関与が考えられているアルツハイマー病患者における 5IA 結合能を求めた。また、パーキンソン病患者について基礎的検討を行った。

#### B. 研究方法

1) アルツハイマー病における検討：アルツハイマー病患者 8 名 (AD 群：男性 5 名、女性 3 名、年齢  $67.0 \pm 13.9$  歳 [平均  $\pm$  標準偏差]) および喫煙歴のない健常者 6 名 (NV 群：男性 5 名、女性 1 名、年齢  $57.8 \pm 15.1$  歳) を対象とした。約 105MBq の 5-IA を静脈内投与直後より、三検出器型 SPECT 装置 (PRISM3000、Picker International, Inc) による dynamic SPECT 収集 (1 フレーム 2 分間 30 フレーム) を行った。また、同時に肘動脈に挿入したカニューレより経時的な動脈血採血を施行した。

SPECT 原画像から Butterworth filtered back projection 法によって横断像の再構成を行い、各スライスについて頭部外形を楕円近似し、Chang 法を用

いて減衰補正を行い、1 フレーム 2 分間の 30 フレームの dynamic SPECT 断層像を得た。

40 分から 60 分の加算画像を作成し、I-123 iodoamphetamine (IMP) SPECT を用いて得られた各患者の血流画像と比較検討をした。

また、0 分から 20 分の早期の加算画像を参照画像として、大脳皮質、視床、脳幹、小脳に関心領域を設定し、放射活性能の時間変化を求めた。動脈血から HPLC などを用いて求めた代謝産物を除いた真の 5-IA の放射能を入力関数とし、2 コンパートメントモデルを用いて、トレーサ分布容積 (volume of distribution、DV) を求めた。

2) パーキンソン病患者における基礎的研究：パーキンソン病患者 2 名 (認知機能障害を認めない 77 才男性および 57 才男性) を対象として、5IA 約 111MBq 投与後、90 分間の dynamic SPECT 収集を施行した。収集時間を除いた方法は 1) に準じ、健常者における 90 分収集のデータと比較検討をした。

(倫理面への配慮)

本研究は京都大学医学部・医の倫理委員会の指針に基づいて行われた。

#### C. 結果と考察

1) アルツハイマー病における検討：トレーサの集積はすべての群で視床でもっとも高く、脳幹、小脳、大脳皮質の順に高値であった。また、いずれの群にお



いても大脳皮質内では頭頂葉後頭葉領域にて低い傾向を認めた。

AD 群では NV 群に比較して大脳皮質の集積低下領域を認め、その範囲は IMP SPECT 画像における血流低下領域より広範であった。

DV は、AD 群において NV 群に比較して、すべての大脳皮質領域において低値であった。さらに、小脳、視床、脳幹においても低下傾向を認めた。

病理学的にはアルツハイマー病患者の大脳皮質ではアセチルコリン受容体密度の低下を認める。今回の研究における大脳皮質全般におよぶ DV の低下はこの病理学的所見と合致するものである。

小脳や脳幹においても集積を認め、これらの領域にも特異的結合が存在する可能性が示唆された。この結果から小脳や脳幹を参照部位とする非侵襲的な解析モデルの適応は困難であると思われた。

脳集積は 60 分付近でピークとなり定量測定にはより長時間の計測の必要性が示唆された。

2) パーキンソン病患者における基礎的検討: 振戦を主訴とする症例の DV は領域ですべての領域で健常者の平均±SD 以内であった。しかし、無動を主訴とする症例では前頭葉、頭頂葉、脳幹および基底核において平均-1SD 以下であった。症例はともに認知機能の低下を認めず、振戦と無動の症状とニコチン受容体結合の関連が示唆された。今後の検討が必要である。

#### D. 結論

5IA SPECT を用いてアルツハイマー病において nAChR 結合能低下の検出が可能であると考えられた。定量測定には、動脈採血が不可欠であり 90 分間以上の収集時間が必要であった。

#### 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) Nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease: 5IA-SPECT study. H. Yoshida, H. Fukuyama, et al. NeuroReceptor Mapping 2002, Oxford, UK: July 19-21, 2002.

2) Evaluation of Nicotine Cholinergic Receptors in the Patients with Alzheimer Disease by SPECT. K. Hashikawa, H. Yoshida, H. Fukuyama,

et al. Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Los Angeles, USA: June 15-19, 2002.

#### 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

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

脳機能画像を用いたパーキンソン病の病態と治療法の評価に関する研究

佐治 英郎 京都大学大学院薬学研究科

パーキンソン病(PD)における認知機能の低下の機序の解明を目的として、ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)の臨床に利用可能な核医学画像解析法の確立を検討した。その結果、<sup>123</sup>I-5IAを投与し、得られる連続SPECT収集データを2-コンパートメントモデル解析することにより、nAChRの分布容積を評価できることを見出した。

A. 研究目的

パーキンソン病(PD)発病初期から見られる認知機能の低下の機序の解明を目的として、まず、認知機能に深く関与すると言われているアセチルコリン作動性神経とPDの病態の関連性を解析する方法の確立を目指して、我々が開発したニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)結合放射性リガンド5IAを用いた、健常人でのnAChRの核医学画像解析を行った。

B. 研究方法

111~222 MBqの<sup>123</sup>I-5IAを静注し、投与2時間後までの連続した頭部のSPECTデータ収集および3、4、5、6時間後のSPECT撮像を行った。得られたSPECT画像上の関心領域での時間-放射能曲線を求め、これと血液中の時間-放射能曲線のデータとから、脳各部位の分布容積を算出した。なお、血液からの<sup>123</sup>I-5IAの入力関数は、血液中の放射能を経時的に採取し、TLCで分析することにより求めた。

(倫理面への配慮)

<sup>123</sup>I-5IAによるnAChR核医学臨床画像解析研究は京大医学部の「医の倫理委員会」の承認を受けている。また検査の実施にあたっては被験者に対し、十分な説明を行って同意を得た。

C. 研究結果

<sup>123</sup>I-5IAを健常人に投与し、頭部のSPECT撮像を行った結果、脳の各部位において経時的に放射能の増加が認められたが、小脳では20~30分、大脳皮質では30~40分、視床では90~120分でピークとなり、その後各部位共に放射能は徐々に低下した。そこで、これらの時間-放射能曲線に基づいて、2-コンパートメントモデル、3-コンパートメントモデルに基づく速度論解析、Logan Plotによるグラフ解析の2方法について解析を行った結果、3-コンパートメントモデルでは収束しなかったが、2-コンパートメントモデル、Logan Plotはよく一致した結果が得られた。これにより得られた分布容積は視床が32 mL/mLと最も大きく、皮質では13 mL/mLで

あった。この結果は、死後脳で測定されているnAChR密度と良く相関していた。また、様々な撮像時間のデータを用いて分布容積を算出し、比較したところ、2-コンパートメントモデルで算出した分布容積にはあまり変化が見られず、60分撮像と6時間撮像でも高い相関を示した。

D. 考察

2-コンパートメントモデルで算出した値の信頼性を示す変動係数は、関心領域を設定した全ての部位において10%以下と小さく、モデルの妥当性が示された。様々な撮像時間のデータを用いて解析を行った結果、変動係数は撮像時間の増加とともに小さくなったことから、6時間撮像のデータから算出した分布容積が最も信頼性が高いと考えられた。実際、その結果は報告されている脳内のnAChR密度と良く相関した。さらに、2-コンパートメントモデルにおいては、関心領域を設定したほぼ全ての領域で60分撮像と6時間撮像により算出した分布容積に高い相関が認められたことから、投与直後から60分間の撮像により、臨床診断的に実用可能な分布容積は算出可能であることが示唆された。一方、Logan Plotでは、60分撮像と6時間撮像により算出した分布容積の相関はやや低かった。

E. 結論

<sup>123</sup>I-5IAの連続SPECT収集データを2-コンパートメントモデル解析することにより、nAChRの分布容積を評価できることを見出した。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) M. Mamede, et al.: JNM abstract book supplement 43. 240P (2002).
- 2) 石津 浩一、他: 核医学 39(3). 375 (2002)

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

パーキンソン病における幻視の検討

分担研究者 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

進行期のパーキンソン病(PD)患者における幻視の脳内病態を検討するために、FDG PET を用いて群間比較による検討を行なった。PD 患者は、以下のように2群に分類した：1)幻視も痴呆もない患者(PD1)；2)幻視はあるが痴呆のない患者(PD2)。PD1 と比較すると、PD2 においては左上前頭回で全脳で標準化したグルコース代謝量(nsCMRglc)が増加していた。今回の結果は、PD における後頭葉、後頭側頭葉および頭頂葉皮質でのグルコース代謝の低下をベースにして左前頭前野の相対的なグルコース代謝の亢進が PD 患者の幻視に関係することを示唆している。

A. 研究目的

最近の研究では、幻視がパーキンソン病(PD)患者、特に進行期ではまれな徴候ではないことを明らかになっている。幻視の頻度は、PD 患者の8%から40%と報告されている。多くの研究が、認知機能障害は幻視に強く関係していることを明らかにした。痴呆を伴った PD あるいは幻視を伴った PD に関連していくつかの PET/SPECT の研究がある。しかしながら、我々の知っている限り、痴呆と幻視を厳格に区別して行なわれた PET/SPECT の研究はない。そこで、この研究では、痴呆のない PD 患者を2つの群に分類し、幻視に特徴的な脳内グルコース代謝の異常部位を明らかにするため、FDG PET を用いて群間比較を行なった。

B. 研究方法

(対象)

幻視も痴呆もない患者(PD1)11名、2)幻視はあるが痴呆のない患者(PD2)8名と

対照群として正常者13名を用いた (Table 1)。

(方法)

ポジトロンCT装置はシーメンス社製 ECAT EXACT HR47を用いた。FDG PET は、FDG 静注後36分より60分間の3フレームの加算画像を作成し、検討に用いた。FDG-PET 画像はSPM99を用いて基準脳と同一形態に解剖学的標準化を実施した後、統計計算に用いるため10mm幅のスージングを実施した。疾患による局所変化を抽出する目的で、全脳の最高カウントの60%以上のカウントを示す領域（おおよそ皮質および中心灰白質に相当）の平均カウント値を求め、この数字で標準化した画像ファイル (nsCMRglc) を作成し SPM 上の統計計算に用いた。

(倫理面への配慮)

PET 検査は当施設倫理委員会の承認の下、実施された。PET 検査前に、全ての対象者及びその家族に対し、口頭と書面で検査の

目的と内容の説明を行い、書面にて同意を得た。

## C. 研究結果

### 1) 正常対照群と PD 群の比較

正常対照群と比較して、両 PD 群の nsCMRglc は、後頭葉、後頭側頭葉、頭頂葉と前頭葉において減少していた (Fig.1). 正常対照群と比較して、両 PD 群の nsCMRglc は橋と小脳で増加していた。正常対照群と比較して、PD2 の nsCMRglc は中心前回で増加した (Fig.2). また、有意ではなかったが PD1 の nsCMRglc も、中心前回で増加する傾向があった。

### 2) PD 群間の比較

PD1 と比較すると、PD2 においては左上前頭回(BA8/9)で nsCMRglc が増加していた (Fig.3). PD1 と比較して、PD 2 で nsCMRglc が減少している部位はなかった。

## D. 考察

### 正常群>PD 群

正常対照群と比較して、両 PD 群の nsCMRglc は、後頭葉、後頭側頭葉、頭頂葉において減少していた。このパターンは従来の FDG PET 研究(Eberling et al., 1994; Piert et al., 1995; Bohnen et al., 1999; Hu et al., 2000) と一致し、PD に特有のパターンとして支持される。

### 正常対照群< PD 群

両 PD 群の nsCMRglc は小脳と橋で増加していた。小脳に関しては、初期の PD 患者および痴呆を伴わない PD 患者では小脳のグルコース代謝が保たれるとした報告 (Bohnen et al., 1999; Hu et al., 2000)と一

致する。橋については、増加の中心が第IV脳室の前に位置した。ヒトの FDG PET で報告はないが、線条体障害モデルの霊長類を用いた動物実験では青斑に一致したグルコース代謝の増加が報告されており、これと関連するかもしれない (Schwartzman et al., 1988).

### PD1<PD2

従来の研究では視覚経路の病巣による視覚入力の障害の結果、視覚情報処理の不全あるいは皮質の異常な発火を生じて幻視が発現するとされている (Manford et al., 1998). 正常対照群と比して PD 群のグルコース代謝は、後頭葉、後頭側頭葉および頭頂葉皮質 (Fig.1) において強く減少していることから、PD 群では少なくとも部分的には視覚入力の障害の可能性がある。従って Manford の理論を参考にすれば PD における後頭葉、後頭側頭葉および頭頂葉皮質でのグルコース代謝の低下をベースにして、PD2 における左上前頭回 (BA8/9) でのグルコース代謝の相対的亢進が、PD 患者の幻視に関係していることが示唆される。

## E. 結論

進行期のパーキンソン病 (PD) 患者における幻視との脳内病態を検討するために、FDG PET を用いて群間比較を行なった。今回の結果は、PD における後頭葉、後頭側頭葉および頭頂葉皮質でのグルコース代謝の低下をベースにして左前頭前野の相対的なグルコース代謝の亢進が PD 患者の幻視に関係することを示唆している。

## F. 共同研究者

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

斎藤敦子, 加藤隆司, 河津省司, 篠野健太郎,

国立療養所中部病院神経内科

鷺見幸彦, 新畑 豊, 阿部祐士, 岩井克成

#### G. 引用文献

1. Eberling JL et al. Cortical glucose metabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurobiol Aging* 1994.
2. Piert Met al.. Determination of regional rate constants from dynamic FDG-PET studies in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1996.
3. Bohnen NI et al. Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurology* 1999.
4. Hu MTM et al. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: a combined (31)P-MRS and (18)FDG-PET study. *Brain* 2000.
5. Schwartzman RJ et al. Cerebral metabolism of parkinsonian primates 21 days after MPTP. *Exp Neurol* 1988.
6. Manford M et al. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain* 1998.

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Kawasumi Y, Hatano K,

Abe Y, Yamada T, Kachi T, and Brooks DJ. Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain* 2002; 125: 1358-1365

2) Rakshi JS, Pavese N, Uema T, Ito K, Morrish PK, Bailey DL, Brooks DJ. A comparison of the progression of early Parkinson's disease in patients started on ropinirole or L-dopa: an (18)F-dopa PET study. *J Neural Transm* 2002; 109(12): 1433-43

3) Kawatsu S, Kato T, Nagano-Saito A, Hatano K, Ito K, Ishigaki T. New Insight into the Analysis of 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-DOPA PET Dynamic Data in Brain Tissue without an Irreversible Compartment: Comparative Study of the Patlak and Logan Analyses. *Radiation Medicine* 2003; 21(1): 47-54

##### 2. 総説

1) 阿部祐士, 伊藤健吾. PETによる高次脳機能障害の診断. *BIO Clinica* 17: 504-507, 2002

##### 3. 学会発表

1) 岩井克成, 阿部祐士, 山田孝子, 丹羽央佳, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 新畑豊, 祖父江元, 加藤隆司, 伊藤健吾. パーキンソン病における 18F-FDOPA および 18F-FDG PET 画像の縦断的研究 第 43 回日本神経学会総会 H14.5.29 北海道札幌市

2) Kato T, Nagano-Saito A, Arahata Y, Abe Y, Nakamura A, Ogawa M, Shidahara M, Kawasumi Y, Hatano K, Iwai K, Yamada T, Niwa Y, Washimi Y, Kachi T, Ito K. [<sup>18</sup>F] fluorodopa uptake

change in Parkinson's disease with dementia. "New Perspectives of Receptor Imaging by PET", June 1, 2002, Sendai, Japan

3) 岩井克成, 祖父江元, 新畑 豊, 阿部祐士, 丹羽央佳, 山田孝子, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾. パーキンソン病における  $^{18}\text{F}$ -FDOPA および  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 画像の縦断的研究. 第 43 回日本神経学会総会 H14.5.29 札幌市

4) Nagano-Saito A, Arahata Y, Abe Y, Washimi Y, Yamada T, Nakamura A, Iwai K, Ito K, Kachi T, Hatano K, Kato T, Kawasumi Y, Kawatsu S. Specific regions related with dementia and visual hallucination in Parkinson's disease. -A fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) study- The 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 5 2002, Sendai, Japan.

5) Nagano-Saito A, Arahata Y, Abe Y, Washimi Y, Yamada t, Nakamura A, Iwai K, Ito K, Kachi T, Hatano K, Kato T, Kawasumi Y, Kato R, Aihara Y, Ogawa M, Tsuji A, Kawatsu S. Mesolimbic dopaminergic system may play important roles in Parkinson's disease. The 49th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, June 16, 2002, LA, USA.

6) 岩井克成, 祖父江元, 阿部祐士, 丹羽央佳, 山田孝子, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 新畑豊, 加藤隆司, 伊藤健吾. パーキンソン病における  $^{18}\text{F}$ -DOPA および  $^{18}\text{F}$ -FDG 画像の縦断的研究 パーキンソン病フォーラム H14.8.31 東京ベイホテル東急, 千葉

7) 阿部祐士, 鷺見幸彦, 山田孝子, 丹羽央佳, 岩井克成, 加知輝彦, 新畑豊, 祖父江元, 加藤隆司, 伊藤健吾. パーキンソン病における高次脳機能障害の特徴 パーキンソン病フォーラム H14.8.31 東京ベイホテル東急, 千葉

8) 齋藤敦子, 伊藤健吾, 新畑豊, 河津省司, 岩井克成, 川角保広, 加藤隆司, 篠野健太郎, 阿部祐士. パーキンソン病における認知及び運動関連部位—FDOPA 及び FDG PET を使った検討— 第 42 回日本核医学会総会 H14.11.4-6 神戸市

9) 齋藤敦子, 伊藤健吾, 新畑豊, 岩井克成, 河津省司, 阿部祐士, 加藤隆司. パーキンソン病における幻覚及び痴呆に関する部位—FDG PET を使った検討— 第 42 回日本核医学会総会 H14.11.4-6 神戸市

10) 加藤隆司, 伊藤健吾, 河津省司, 齋藤敦子, 篠野健太郎, 志田原美保, 桃崎壮太郎, 川角保広, 阿部祐士, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 山田孝子, 岩井克成, 加知輝彦. FDG PET による痴呆診断にむけての健常者画像データベースに関する検討. 第 56 回日本核医学会中部地方会 H15.1.26 名古屋

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

**Table1**

*Clinical features of patients and control groups*

	Control(n=13)	PD1(n=11)	PD2(n=8)	p value <sup>+</sup>
Age(yr)	66.0±7.5	65.6±7.3	67.6±6.2	0.622
Duration of disease(yr)		4.8±3.8	8.6±5.0	0.071
Hoehn Yahr scale		3.3±0.5	3.6±0.9	0.353
MMSE scale	28.5±1.7	28.3±1.8	28.3±1.8	0.800
UPDRS motor score		43.1±15.5 <sup>a</sup>	39.2±10.3 <sup>b</sup>	0.589

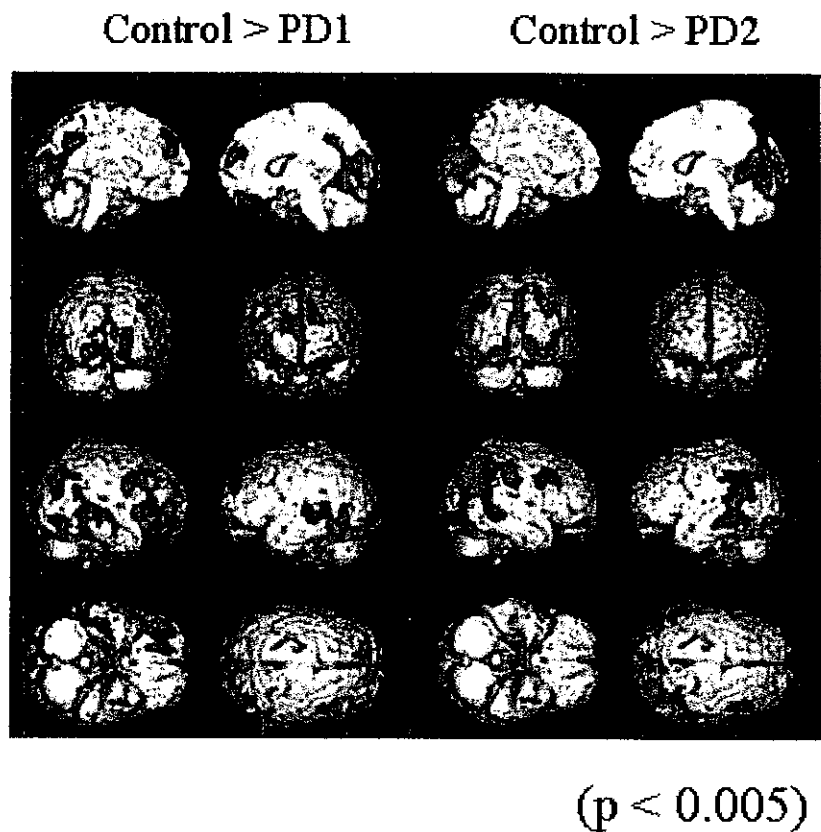
<sup>a</sup> n = 9

<sup>b</sup> n = 4

<sup>+</sup> p value of two-sample t test between two PD groups

**Figure 1**

The regions where nsCMRglc decreased in PD patients.

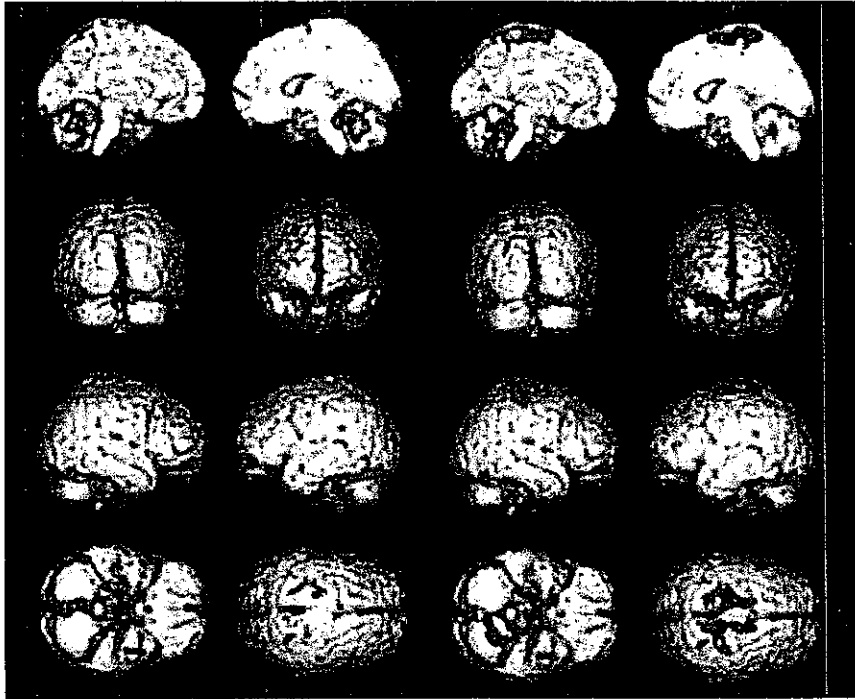


**Figure 2**

The regions where nsCMRglc increased in PD patients.

Control < PD1

Control < PD2



( $p < 0.005$ )

Figure 3

PD1 < PD2



( $p < 0.005$ )



厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

パーキンソン病における 18F-DOPA および 18FDG-PET 画像の縦断的研究

分担研究者 鷺見 幸彦

国立療養所中部病院 神経内科医長

研究要旨 パーキンソン病患者の脳におけるドーパミン代謝および糖代謝の経時的な変化について検討した。前者は線条体で低下がみられ、運動機能低下と関連すると考えられた。後者は後部帯状回で低下、一次運動野で上昇がみられた。一次運動野での上昇は運動機能低下の代償を反映している可能性がある。

A. 研究目的

脳機能画像を用い、同一症例を縦断的に検討し、病態を解明することを目的とした。具体的にはパーキンソン病患者における脳ドーパミン代謝および脳糖代謝の経時的な変化についてPETを用いて検討する。また、運動・認知機能異常との関連性について検討する。

B. 研究方法

18F-FDOPA-PET および 18F-FDG-PET をほぼ同時期に施行したパーキンソン病患者 10 例に平均 3 年の間隔をおいて両検査を再度施行し、18F-FDOPA 取り込み率(Ki 値) および脳糖代謝率の変化、また正常対照群との比較を Statistical Parametric Mapping を用いて検討した。運動機能を反映する UPDRS motor examination score (UPDRS)、認知機能を反映するミニメンタルテスト(MMSE)、レーブン色彩マトリックステスト(RCPM)との関連も検討した。

(倫理面への配慮)

本研究のデータは患者コードでのみ管理し個人を特定できるデータは一切公開しない。

C. 研究結果

パーキンソン病患者 10 例の平均年齢は初回検査時  $66.3 \pm 6.4$  歳、ヤールの重症度は 1 が 4 名、2.5 が 1 名、3 が 5 名。二回目検査時年齢  $69.3 \pm 6.7$  歳、ヤールの重症度は 1 が 1 名、2 が 3 名、3 が 2 名、4 が 3 名、5 が 1 名となった。Ki 値の経時的低下は線条体でみられたが、経時的上昇部位はみられなかった。脳糖代謝は正常対照と比較し、低下部位は 1 回目および 2 回目とも後頭葉、上昇部位は 1 回目では特になく、2 回目では一次運動野であった。脳糖代謝の経時的低下は後部帯状回、経時の上昇は一次運動野でみられた。UPDRS は初回平均 21.1 点、二回目平均 26.6 点。MMSE はそれぞれ 27.2 点および 26.2 点、RCPM はそれぞれ 25.7 点および 27.0 点であった。MMSE および RCPM の成績は 2 回の比較で有意な変化はなく、UPDRS は悪化していた。

D. 考察

Ki 値の変化として線条体での経時的低下が運動障害と関係していることが示唆された。糖代謝ではアルツハイマー病初期と同様の後帯状回での代謝低下がみ

られたが、臨床的にはこの所見に対応する認知機能の低下は今回の検討では明らかではなかった。また一次運動野での脳糖代謝の上昇は運動障害の代償機能を示している可能性がある。

#### E. 結論

パーキンソン病の黒質線条体系での経時的な 18F-FDOPA 取込み率の低下は線条体で目立ち、運動機能低下に結びついていると考えられる。脳糖代謝の低下は病初期から後頭葉で見られる。経過とともに、後帯状回での代謝低下がみられたが臨床的にはこの所見に対応する認知機能低下は明らかでなかった。脳糖代謝の上昇は病期の進行とともに運動野周辺で見られるようになり運動機能低下の代償を反映している可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 学会発表

第 43 回日本神経学会総会（平成 14 年 5 月，札幌）

第 2 回パーキンソン病フォーラム（平成 14 年 8 月，千葉）

#### 研究協力者

岩井克成 国立療養所中部病院

阿部祐士 国立療養所中部病院

新畑 豊 国立療養所中部病院

山田孝子 国立療養所中部病院

加知輝彦 国立療養所中部病院

パーキンソン病定位脳手術における至適手術範囲・適応基準確立に関する研究

分担研究者 吉田 純 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科教授

難治性パーキンソン病患者において、近年、定位的淡蒼球破壊術・深部刺激術、視床下核深部刺激術の有効性が知られている。2002年4月より、2003年1月までに施行された難治性パーキンソン病患者の定位的淡蒼球内節(Gpi)破壊術において、我々は、微小電極を用いた単一神経活動記録により、正確なGpi mappingを施行し、凝固巣を複数形成し、術前症状の改善を得た。さらに、術中記録された単一神経活動より、線状体のcholinergic interneuronsで知られるtonically active neuronsに着目し、その神経活動パターンを解析し、若干の知見を得た。最後に、より精度の高い定位脳手術を目的として、Schaltenbland and Wahren atlasの3D図譜をソフトウェア化したので報告する。

A. 研究目的

パーキンソン病に対する定位脳手術は、画像診断機器、コンピューター技術の進歩に伴い安全に施行することが可能となり、また、脳深部刺激療法が普及したことで飛躍的に増大している。その治療部位は、術前症状に合わせて、淡蒼球内節、視床下核などが選択される。しかしながら、未だその至適治療部位に関する報告に一定の見解はない。また、その術後成績の評価も定まっていない。

定位脳手術の真の有効性は、よく管理された術前・術後の詳細な運動・認知・精神症状に対する評価、客観的な画像診断評価、及び安定した手術手技の組み合わせにより検討される必要がある。術前・術後に、通常の運動機能評価に加え、詳細な神経心理テストや機能画像において評価されるべきである。定位脳手術は、各施設それぞれ独自の手技で実施されている。我々は、MRI画像をもとに、ニューロナビゲーション技

術を用いて、解剖学的に正確な標的部位を設定する。その後、微小電極を用いて単一神経活動記録を施行して、正確に大脳基底核を局在化する。特に基底核内のsensory-motor areaの同定を重視する。lesioningは、sensory-motor areaを中心に3mm大の凝固巣を複数組み合わせで作成している。

上記背景のもと、現在、術前・術後の詳細な高次機能を含めた神経学的評価、PET、SPECTの機能画像評価をおこなっている。しかしながら、症例数が少なく、追跡調査期間も短いため、今回は、昨年施行された5例の定位的淡蒼球破壊術において、その凝固巣と運動症状の改善について検討した。また、パーキンソン病患者の病態の電気生理学的解析のために、術中記録された単一神経活動記録を、パーキンソン病とジストニア患者において、比較検討した。今回は、特に、cholinergic interneuronsで知られるtonically active neurons(TAN)の活動

パターンを解析した。加えて、手術手技の精度を高めるために、大脳基底核の 3D ソフトウェアを開発し、臨床応用したので、その有用性も併せて報告する。

## B. 研究方法

### (対象と方法)

対象は難治性パーキンソン病患者 5 例 (2002.4-2003.2) で、年齢は 38-65 歳、全例男性である。罹病期間は 3 年-10 年。Hoehn and Yahr scale は  $3.0 \pm 0.5$  (on 時)  $3.8 \pm 0.9$  (off 時) ,

手術は、レクセルフレームを用いて、MRI-guide で tentative target を計測した。3 例は、前後交連線上中点より 2 mm 前、20 mm 外側、4 mm 下方と設定し、2 例は direct imaging で、21 mm 外側とした。微小電極を用いて記録した特徴的神経活動パターンより、被殻、淡蒼球外節、内節を同定し、Gpi mapping を施行した。sensory-motor area の同定は、四肢、顔面に他動運動を加えて行った。それぞれの神経記録の最後に、光刺激を加えて、視索路の有無を確認した。その後、Radionics 社製の温熱凝固装置を使い、1.1mm 径で 3mm 長の lesion electrode を挿入して、macro-electrostimulation で、内包、視索路への影響がないことを確認し、複数の凝固巣を作成した。

手術中にえられた大脳基底核内の単一神経活動は、データレコーダーに保存された。今回、被殻で記録された tonically active neuron (TAN) を抽出し、神経活動パターンの Burst, Oscillation の特徴から (Kaneoke and Vitek, J Neurosci methods) 3 つのパターン (irregular, regular,

burst) に区別した (図 1)。

定位脳手術において、大脳基底核マッピングをする際には、3D 画像が大変有用であるものの、汎用されていない。そのため、Schaltenbland and Wahren atlas (S-W atlas) を基に視床下核 (Subthalamic nucleus, STN) を中心とした S-W atlas の 3D モデルをソフトウェア化した。AC-PC line を軸に矢状面に対して 5, 10, 15, 20, 25 度回転した図譜を作成した。過去の STN 電気刺激術中えられた単一神経活動記録と照合し、その図譜の有用性を検証した。また、1 例のパーキンソン病患者で臨床応用した。

### (倫理面への配慮)

定位脳手術は当施設倫理委員会の承認の下実施された。また、定位脳手術において、微小電極による単一神経活動記録を施行することは、術前に患者とその家族に対し、その目的と合併症・不利益について十分に説明を行い、書面にて同意を得た。

## C. 研究結果

定位的淡蒼球破壊術が施行されたパーキンソン病患者 5 例のうち、2 例は off period で stage 2 の改善、2 例は、stage 1 の改善、1 例は、軽症例にて改善はなかった。UPDRS (off period) の術前評価は、 $53.5 \pm 5.1$ 、術後評価は、 $33.8 \pm 4.8$  と高い改善効果を得られた。術前の症状 (tremor-3 例、bradykinesia-3 例、rigidity-5 例、dyskinesia-2 例、gait-1 例) は、特に、tremor, rigidity の改善が著明であった。L-dopa-induced dyskinesia の 1 例は、完全に消失した。2 例において、軽度の流涎、