

2003 00730 A

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 15 年度 総括・分担研究報告

主任研究者 福山 秀直

平成 16 年(2004)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. 5IA-SPECT によるニコチン性アセチルコリン受容体結合能 Parametric 画像の作成 佐治 英郎	----- 6
2. 5IA-SPECT を用いたパーキンソン病におけるニコチン受容体 結合能 福山 秀直	----- 10
3. レイブン色彩マトリックス検査と H2O 脳血流賦活 PET 検査 による検討 伊藤 健吾	----- 14
4. パーキンソン病におけるドーパミン神経系機能異常と大脳皮質 糖代謝障害および高次脳機能障害の関連に関する検討 鷺見 幸彦	----- 18
5. パーキンソン病患者を対象とする定位脳手術と画像による病態 病態解明と高次機能評価 吉田 純	----- 23
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 27
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 31

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において、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の意義の検討を目的とした。本年度の成果は、1) 5IA-SPECT を用いたパーキンソン病におけるニコチン受容体結合能測定、2) ニコチン性アセチルコリン受容体結合能の機能画像作成、3) レイヴン色彩マトリックス検査と H₂O 脳血流賦活 PET 検査による検討、4) パーキンソン病患者を対象とする定位脳手術と画像による病態解析と高次機能評価、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）

また、[0-18]H₂O、[F-18]F-DOPA および[F-18]FDG のトレーサによる PET 検査を用いて、以下3)～5)の検討を行った。

3) パーキンソン病患者における後頭葉、頭頂葉の視覚情報処理系の機能低下をレイヴン色彩マトリックス検査と H₂O PET による脳血流賦活検査によって明らかとする（伊藤）。

4) FDG PET および[F-18]F-DOPA PET を用いて、パーキンソン病におけるドパミン神経系機能異常と大脳皮質糖代謝障害および高次脳機能障害の関連に関する検討する（鷺見）。

5) パーキンソン病に対する定位脳手術において、術前・術後の運動・認知・精神症状の詳細な評価を行い PET や SPECT の機能画像の意義を検討する（吉田）。

A. 研究目的

具体的な各研究の目的は以下の5つである。1)および2)は新しい機能画像の開発およびパーキンソン病への応用を目的とした。また、3)～5)では、従来から行われている各種 PET 検査のパーキンソン病における臨床的意義を検討することを目的とした。

パーキンソン病では初期から動作ばかりでなく認知機能の低下が存在することが知られている。我々は、認知機能と深い関わりがあるニコチン性アセチルコリン受容体結合能測定法の開発を行ってきた。本年度は、1)本年度はパーキンソン病患者におけるニコチン受容体結合能を検討した（福山）、また、2)I-123 5IA SPECT によるニコチン受容体結合能の機能画像の作成を行った（佐治）。

B. 研究方法

1) 5IA-SPECT を用いたニコチン受容体結合能の機能画像の作成（佐治）：喫煙歴の無い健康ボランティア5名を対象とし、約165 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。Logan plot を用いてニコチン受容体結合能機能画像を作成し、2-compartment model で求めた各領域のニコチン受容体結合能と比較検討をした。

2) パーキンソン病における 5IA SPECT の検討 (福山) : パーキンソン病患者 7 名 (PD 群) および喫煙歴のない健常者 5 名 (NV 群) を対象とし、5IA 約 161MBq 投与後、90 分間の dynamic SPECT 収集、つづいて 2 時間、3 時間および 4 時間中心の SPECT 収集を施行した。また、同時に動脈採血を施行し TLC を用いて求めた血中 5IA 濃度を入力関数とし、2-コンパートメントモデルを用いてニコチン受容体結合能を求めた。

3) レイブン色彩マトリックス検査と H2O 脳血流賦活 PET 検査による検討 (伊藤) : 12 名の若年健常者、10 名の中老年健常者および 6 名のパーキンソン病患者を対象として、レイヴン課題遂行中による脳賦活部位を [0-15]H2O PET を用いて検討した。

4) パーキンソン病におけるドパミン神経系機能異常と大脳皮質糖代謝障害および高次脳機能障害の関連に関する検討 (鷺見) :

パーキンソン病患者 67 名を対象として、18F-FDOPA-PET および 18F-FDG-PET を行い得られた 18F-FDOPA Ki 値および糖代謝を、臨床症状と比較検討した。

4) PD 患者定位脳手術に関する研究 (吉田) : 定位的片側淡蒼球内節深部脳刺激手術を受けた 6 名の PD 患者を対象として、術前後に [F-18]DOPA PET および [C-11]raclopride PET を施行し、各種の高次脳機能検査結果と比較した。

(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) 健常者における nAChR の検討 (佐治) :

4 時間の SPECT 収集データを用いて、Logan plot によって nAChR 機能画像より得られた脳各部位のニコチン受容体結合能は 2-compartment model によって求めた nAChR に良く一致した。本法による機能画像の妥当性が示された。

2) パーキンソン病患者における検討 (福山) : パーキンソン患者では健常者に比較して脳の全領域で有意差は認められなかった。しかし、nAChR 結合能の平均値は、健常者に比較してパーキンソン病においてすべての領域で低値であり、症例を増やすことによって有意差が生じる可能性が考えられた。

3) レイヴン課題中の脳賦活 (伊藤) : パーキンソン病患者では後頭頭頂部の安静時血流低下およびレイヴン課題遂行による賦活低下を認めた。パーキンソン病における視空間認知機能低下との関連が示唆された。

4) パーキンソン病におけるドパミン神経系機能異常と大脳皮質糖代謝障害および高次脳機能障害の関連に関する検討 (鷺見)

¹⁸F-DOPA PET の解析からは、腹側線条体と線条体背側部分のドーパミン機能障害の進行は必ずしも平行していないことが示唆された。線条体背側部はパーキンソン病

の運動症状の増悪に相関し、一方、腹側線条体は MMSE 得点の低下と相関がみられた。また、パーキンソン病患者における幻覚の出現に黒質線条体系以外のドーパミン神経系の障害に関連し出現している可能性が推察された。

4) パーキンソン病定位脳手術に関する研究 (吉田)

術前前部帯状回における [F-18]FDOPA の低下を認め、その低下は術後にも変わらなかった。また、術前両側尾状核において [C-11]raclopride の低下を認め、術後に低下領域の拡大を認めた。これらの結果は、手術の前頭前野ループや前帯状回ループへの関与を示唆した。高次脳機能検査ではいずれの検査でも術後に改善傾向を認めた。とくにレイブン検査にて明らかであった。この原因についてはさらなる研究の必要がある。

E. 結 論

FDG や FDOPA を用いた PET 検査によって、運動機能の低下のみならず視覚情報処理などの他の高次脳機能障害にドーパミン作動性神経の関与が示唆された。また、これらの高次脳機能障害が定位脳手術によって改善することを示した。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機能画像作成を可能とし、パーキンソン病での全脳での低下が示唆された。

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

5IA-SPECT によるニコチン性アセチルコリン受容体結合能 Parametric 画像の作成

分担研究者 佐治 英郎 京都大学大学院薬学研究科

5IA-SPECT を用いたニコチン性アセチルコリン受容体結合能(nAChR)機能画像の作成を目的として、喫煙歴のない健常ボランティアを対象として 5IA 投与から 4 時間までの脳内および血中の 5IA の動態を検討した。機能画像作成の方法として、Logan plot を用いた方法および 4 時間画像を用いて大脳皮質の結合能が等しくなるように係数をかける方法である。得られた機能画像の各部位の値は 2-compartment model によって求めた nAChR 値と比較した。4 時間画像を用いて求めた nAChR 機能画像が 2-compartment model によって求めた値と一致した。

緒 言

パーキンソン病ではドーパミン作動性神経の機能低下ばかりでなくアセチルコリン作動性神経の機能低下の存在が知られている。また、パーキンソン病の治療に抗アセチルコリン薬が使われるなど症状に深く関与すると考えられる。我々は、 $\alpha 4\beta 2$ サブタイプのニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に選択的な SPECT トレーサである [I-123]-5-IA-85380 (以下 5-IA と略す) を開発した。本研究では、5-IA を用いた nAChR の結合能定量画像の開発を目的とした。

方 法

喫煙歴のない健常ボランティア 5 名(男/女=1/4: 年齢 20.4 ± 2.3 才 (= mean \pm SD)) を対象とした。約 165MBq の 5-IA の静脈注射と同時に、三検出器型 SPECT 装置による 2 時間の dynamic SPECT 収集、3、4、5、6 時間を中心とする 20 分間の dynamic SPECT 収集を施行した。また、同時に肘動

脈より経時的に約 30 点の動脈採血を施行した。大脳皮質、視床、脳幹、小脳に関心領域を設定し、放射能の時間変化を求めた。動脈血から TLC を用いて求めた代謝産物を除いた 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 DV_c を求めた。また、静注から 4 時間までのデータを使い Logan plot を用いて nAChR の結合能の画像 nAChR 画像を得た。この nAChR 画像における上記の関心領域の平均値 (DV_p) を求め、 DV_c と比較した。(倫理面への配慮)

本研究は京都大学医学部研究科の倫理委員会の承認を得て施行した。すべての健常対象者に本研究の意義および予期される不利益を文書によって説明し、文書による同意を得た。

結 果

4 時間の収集を行った 5 名の DV_c (ml/ml) は、前頭葉 13.4 ± 0.4 、頭頂葉 13.5 ± 1.0 、側頭葉 13.6 ± 0.9 、後頭葉 11.1 ± 0.7 、基底

核 17.3 ± 0.8 、視床 28.7 ± 2.1 、脳幹 21.2 ± 1.5 、小脳 17.5 ± 2.0 で、視床でもっとも高く、脳幹、小脳および基底核、大脳皮質の順で低下し、大脳皮質では後頭葉が低値であった。また、 DV_p はそれぞれ前頭葉 13.1 ± 0.6 、頭頂葉 13.2 ± 0.6 、側頭葉 13.4 ± 0.8 、後頭葉 11.5 ± 0.5 、基底核 15.9 ± 1.2 、視床 27.5 ± 2.3 、脳幹 19.9 ± 1.5 、小脳 16.9 ± 1.9 で、 DV_c に比較して脳幹および側頭葉で有意に低値であった ($p < 0.05$)。 DV_p と DV_c の間に良好な相関関係 ($DV_p = 0.907 * DV_c + 1.0$, $R^2 = 0.965$) を認めた (Figure.1)。得られた画像は、視覚的に SPECT として十分 S/N を有すると判断された (Figure.2)。

考 察

我々はこれまで 5IA SPECT にて 6 時間収集を行い動脈血より TLC にて代謝産物を除去した真の 5IA 動脈血中 5IA 濃度を入力関数として、2-compartment model を用いることによって、直径 2cm の関心領域単位で剖検報告と一致する nAchR 濃度を推定可能であることを示した。また、4 時間収集でもほぼ 6 時間収集と等しい nAchR 結合能を求めること証明した。今年度は Logan plot にて、nAchR 結合能の機能画像を求めることを試みた。Logan plot にて健常ボランティア 5 名全例で良好な nAchR 画像が得られた。この画像から求めた各領域の結合能 DV_p は、2-compartment model によって求めた値 DV_{2c} に比較して、後頭葉では高く、他の領域では低くなる傾向を認めた。この結果は、 DV_c に比較して DV_p は高集積部位では過小評価となり、定収席部位では過大評価となるシステムティックな誤差の存在が示唆された。しかし、実際

の両者の相違は少なく、 DV_p と DV_c の間に $R^2 = 0.965$ の良好な相関関係を認めた。この結果は、Logan plot による nAchR 機能画像が定量画像として用いることができると考えられた。

結 論

静注より 4 時間までの 5IA SPECT 収集と動脈採血を行い、Logan plot を用いて nAchR 結合能の定量的機能画像が得られることを示した。

学会発表

1) Nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease: 5IA-SPECT study. K.Hashikawa, H.Yoshida, H.Fukuyama, et al. Brain03, Calgary, Canada: June 29 - July 3, 2003.

論文発表

1) Mamede M, Saji H, Fukuyama H, et al., Quantification of Human Nicotinic Acetylcholine Receptors with I-123 5IA SPECT. Journal of Nuclear Medicine, in press.

2) Ueda M, Saji H, et al., 5-[I-123]Iodo-A-85380: assessment of pharmacological safety, radiation dosimetry and SPECT imaging of brain nicotinic receptors in healthy subjects. Ann Nucl Med in press, 2004.

3) Iida Y, Saji H, et al., Evaluation of 5-(11)C-methyl-A-85380 as an imaging agents for PET investigations of brain nicotinic acetylcholine receptors. J Nucl Med 45: 878-84, 2004

知的所有権の所得状況

1. 特許所得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

参考文献

- 1) Saji H, et al., Evaluation of radioiodinated 5-iodo-3-(2(S)-azetidinyloxy) pyridine as a ligand for SPECT investigations of brain nicotinic acetylcholine receptors. *Ann Nucl Med* 16: 161-9, 2002.

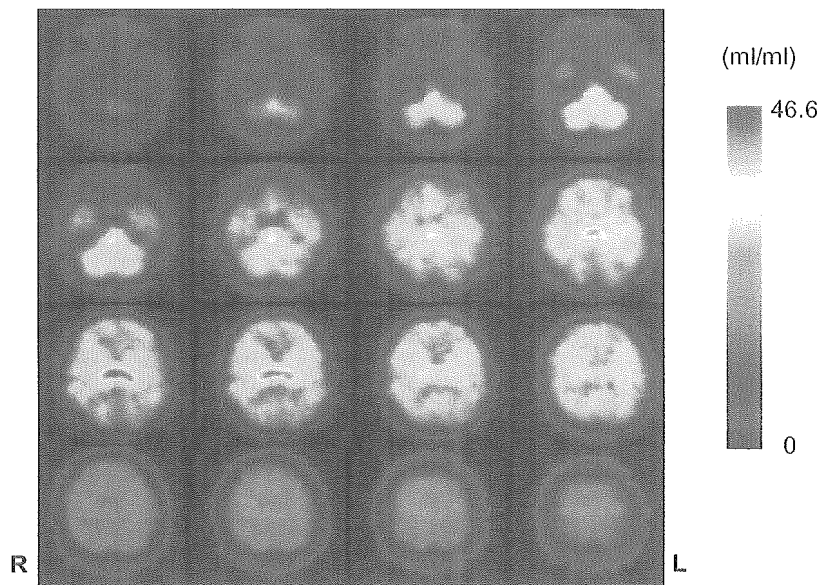


Figure1. nAChR機能画像の代表例

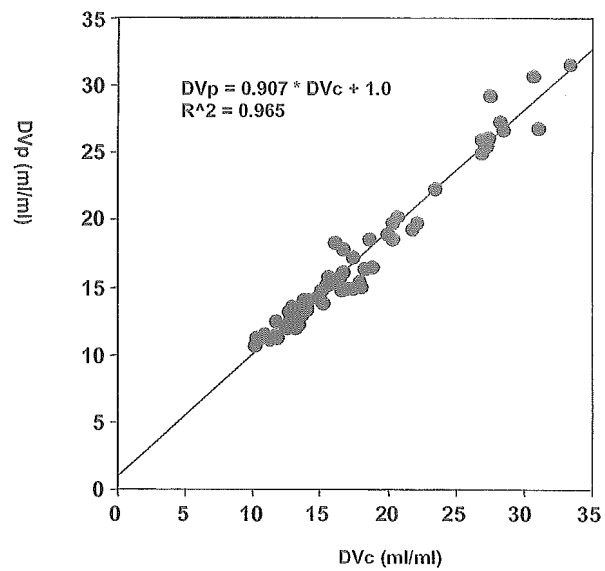


Figure2. DVcとDVpの相関関係

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

5IA-SPECT を用いたパーキンソン病におけるニコチン受容体結合能測定

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の低下の機序の解明を目的として、我々の開発したニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)のリガンド[¹²³I]-5IA SPECT を用いて nAChR の定量を試みた。健常者との比較では、視床、小脳および大脳皮質など計測した全領域での nAChR 結合能の低下が示唆されたが、統計的な有意差は得られなかった。今後、症例を増やしての検討が必要であると思われた。また、静注後 4 時間後の分布イメージを用いることによって nAChR の結合能の機能画像を得られた。

A. 研究目的

パーキンソン病では病初期から認知機能の低下を認めることが知られている。一般に認知機能にはアセチルコリン作動性神経の関与が大きいと考えられている。本研究の目的はパーキンソン病患者を対象として nAChR 結合能を求め、健常者の nAChR 結合能と比較することによりパーキンソン病の認知機能低下発生の機序を解明することである。

B. 研究方法

パーキンソン病患者 7 名（平均年齢 67.9±8.1 才：mean±SD）を対象として、約 165 MBq の[¹²³I]-5IA を静注し、投与 1 時間 30 分後までの連続した頭部の 1 フレーム 1 分の SPECT データ収集を行った。続いて、静注後 2、3、4 時間中心の SPECT 撮像を行った。得られた SPECT 画像上に大脳皮質各領域、小脳および脳幹の 7 カ所に関心領域を設定し、各部位の時間放射能

曲線を求めた。得られた時間放射能曲線と血液中の時間放射能曲線のデータから、ローガンプロットを用いて脳各部位の分布容積 DV を算出した。なお、血液からの[¹²³I]-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。対象として、5 名の健常者（平均年齢 54.2±11.1 才）に同様の検査を施行した。また、DV 機能画像を得ることを目的として、静注後各時間の SPECT 画像の相対分布と計算によって得られた DV とを比較した。

（倫理面への配慮）

[¹²³I]-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

ローガンプロットによって求めた脳の各

部位の DV は、パーキンソン病患者では、前頭葉皮質 12.4 ± 2.0 (ml/ml)、頭頂葉皮質 13.1 ± 1.8 、側頭葉皮質 13.4 ± 1.7 、後頭葉皮質 12.1 ± 1.8 、小脳 18.0 ± 2.7 、視床 22.7 ± 2.6 、脳幹 18.0 ± 2.7 、また、健常者では、前頭葉皮質 13.8 ± 2.5 (ml/ml)、頭頂葉皮質 14.6 ± 3.0 、側頭葉皮質 14.3 ± 2.7 、後頭葉皮質 13.5 ± 2.8 、小脳 18.2 ± 4.3 、視床 25.5 ± 5.8 、脳幹 20.1 ± 3.9 であった。すべての領域で健常者の DV に比較してパーキンソン病患者の DV は低下傾向を認めたが有意差は認めなかった (図 1)。

静注 4 時間後の SPECT 画像の各関心領域の相対分布は、ローガンプロットによって得られた DV の相対値にきわめて良い相関を認めた。視床の DV を用いた動態解析によって求め、静注 4 時間後の画像をこの値によって更正することによって DV の機能画像を得られた (図 2)。得られた DV 機能画像と関心領域に適応したローガンプロットによって求めた DV の間に良好な相関関係が得られた (図 3)。

D. 考察

健常者に比較して、パーキンソン病において、大脳皮質、小脳および脳幹におけるニコチン性アセチルコリン受容体結合能の低下が示唆されたが、有意差は認められなかった。[I-125]5IA を用いた剖検による報告では、パーキンソン病における脳全体における nAChR の低下が報告されている。今回の結果は、症例が少ない影響が考えられ症例を増やすことによって有意差が得られると考えられた。今後、より多くの症例を対象とした nAChR 結合能と認知機能と検討が必要であると思われた。静注 4 時間

後の SPECT 画像を用いて得られた分布容積機能画像を用いることによって、SPM 等を用いたより詳細な検討が可能であると考えられた。

E. 結論

パーキンソン病におけるニコチン性アセチルコリン受容体の結合能低下が存在する可能性を示した。今後、より多くの症例による検討が必要であった。

F. 研究発表

学会発表

1. K. Hashikawa, H. Fukuyama, et al.: Nicotinic acetylcholine receptors in the patients with Alzheimer Disease: 5IA-SPECT study. Brain03, 21st International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function. Calgary, Canada. June 29-July 3, 2003.
2. パーキンソン病におけるニコチン性アセチルコリン受容体結合能 - 5IA SPECT による検討 - 橋川一雄、石津浩一、福山秀直、佐治英郎、その他。第 43 回日本核医学会総会、京都、2003 年 11 月 4-6 日。

知的所有権の所得状況

1. 特許所得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

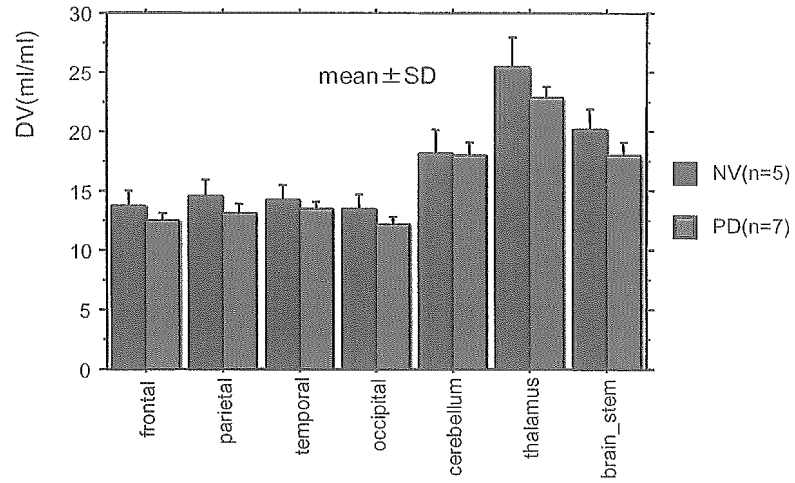


図1. Parkinson(PD)とNV(normal volunteer)のDVの比較

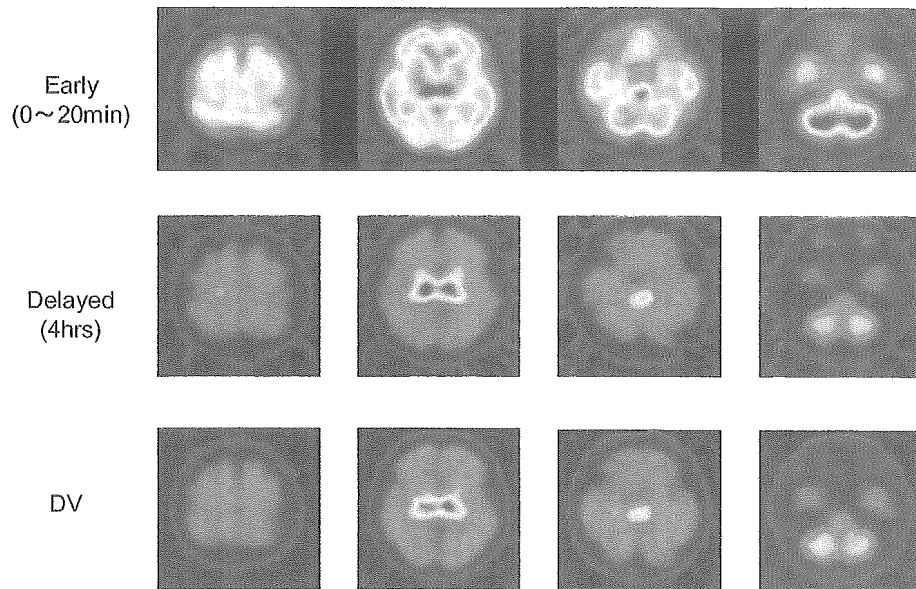


図2. 5IAのSPECT原画像とDV画像 (Parkinson 77M)

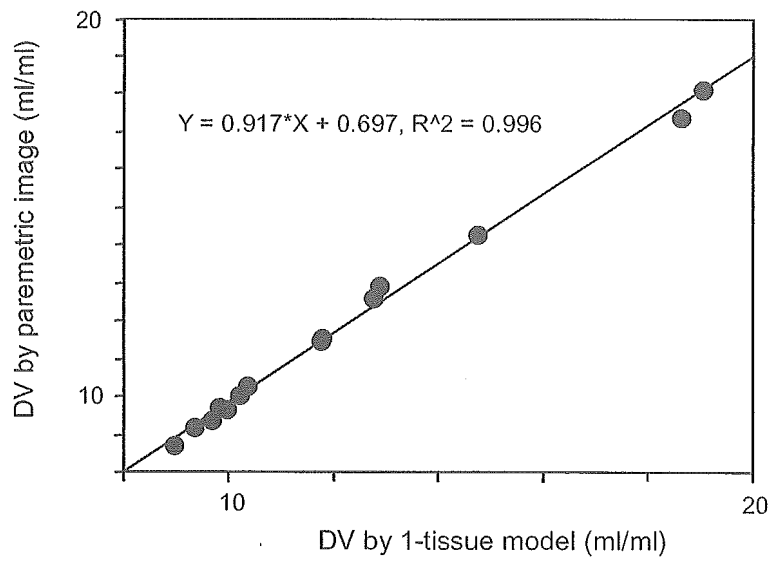


図3. 4時間画像より求めたParametric imageにより求めたDVと
and 1-tissue modelによって求めたDVとの比較。

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

レイヴン色彩マトリックス検査と H₂O 脳血流賦活 PET 検査による検討

研究要旨 パーキンソン病患者において、後頭葉、頭頂の視覚情報処理系の機能低下が生じていることを、レイヴン色彩マトリックス検査と H₂O 脳血流賦活 PET 検査によって明らかにした。

分担研究者 伊藤健吾 国立長寿医療センター研究所長寿脳科学研究部部長

A. 研究目的

パーキンソン病患者（PD）では、レイヴン色彩マトリックス検査（RCPM, Raven's coloured progressive matrices）のスコアが、同年齢健常人と比較して低い。さらに、後頭葉～頭頂葉の安静時脳血流は、健常人に比べて低下し、特に右後頭・頭頂部の安静時脳血流が RCPM スコアと相関することを明らかにしてきた。

このような脳活動の変化を解明するために、健常若年者、中高齢健常人、パーキンソン病患者に対して、RCPM 課題実行時に[O-15] H₂O-PET 脳血流賦活検査を行った。

B. 研究方法

（対象）

対象は、12名の若年健常人（年齢 21-24 歳，男性）と中高齢健常成人 10名（年齢 52-73 歳（平均 58），男 5名，女 5名），PD 患者 6名（59-75 歳（平均 67），男性 5名 女性 1名）で全員右利きであった。

（方法）

PET 装置は ECAT EXACT HR47. [O-15]H₂O 静注し 90 秒間撮像した。課題

は、RCPM の A8 系列 RCPM 課題(LN), A8 系列対照課題(LC), B7 系列 RCPM 課題 (SM), B7 系列対照課題(SC), 固視(FX)の 5 課題とした。RCPM の対照課題では、RCPM と同等だが RCPM 課題を実行できない画面を呈示し、RCPM 課題時と同様の視線移動を行わせ、図形中にある小さな四角の位置を口頭で答えさせた。PET 画像は、重ね合わせた個々の MR 画像からえらパラメータを用いて解剖学的標準化を行った。spm99 を使って各課題の統計学的比較を行った。

（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. 研究結果と考察

RCPM 課題実行時、若年者では、後頭葉、後頭頭頂葉、後頭側頭葉を主体とする視覚情報処理の経路が賦活されることが確認された。

中高年健常者では、その視覚情報処理系の能力に比して、課題の難度が相対的に高くなる。脳後部の視覚情報処理神経系では処理しきれず、前頭葉の領域（視空間認知に関連した作業記憶や眼球運動などに関わる部位）の関与が相対的に重くなっていると考えられる。そして、さらに課題の難度が高くなると、脳の各処理経路を系統的に動員できなくなると推測される。

PD 患者では、健常中高齢者の類似した脳血流賦活パターンを示した。しかし、健常中高齢者と比較して頭頂葉で賦活される範囲は狭かった。LN と LC の課題間での視覚連合野での神経活動の差もほとんどなくなっている。PD 患者で同部位の血流は、低下し且つ RCPM スコアと相関する。これらの結果から、PD 患者では、後頭・頭頂部において安静時神経機能の低下があり、且つ賦活されにくくなっていると考えられる。

これが視空間認知機能の低下を生じさせている可能性がある。

さらなる解明には、中高齢群と年齢分布を一致させる、PD 群内での RCPM スコアを近いものを評価の対象に絞る、検査スコアとの関連を検討することなどが必要と考えられる。

D. 結論

PD 患者では、後頭・頭頂部において安静時神経機能の低下があり、且つ視覚情報処理時に賦活されにくくなっていると考えられる。これが視空間認知機能の低下を生じさせている可能性がある。

E. 共同研究者

国立長寿医療センター研究所・長寿脳科学研究部 加藤隆司, 中村昭範, 河津省司, 齋藤敦子, 篠野健太郎, 伊藤健吾

国立長寿医療センター病院・神経内科 新畑 豊, 阿部祐士, 岩井克成, 山田孝子, 鷺見幸彦, 加知輝彦

東北大学加齢医学研究所機能画像 川島隆太, 福田 寛

F. 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-[¹⁸F]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 (¹⁸F)-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-[¹⁸F]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

④ Abe Y, Kachi T, Kato T, Arahata Y, Yamada T, Washimi Y, Iwai K, Ito K,

- Yanagisawa N, Sobue G. Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Apr 74(4):419-22
- ⑤ Ito Y, Kato T, Suzuki T, Yokokawa Y, Aiba I, Arahata Y, Ito E, Ito K, Yasuda T, Sobue G, *Neuroradiographic and clinical abnormalities in dementia of diffuse neurofibrillary tangle with calcification (Kosaka-Shibayama disease). Neurological Sciences* 2003; 209:105-109.
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
- 2) 新畑豊, 伊藤健吾, 加藤隆司 (生体機能). パーキンソン病の痴呆. *Cognition and Dementia* 1:45-49, 2004.
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. [F-18] 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 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 8ths 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¹⁸F-DOPAおよび¹⁸F-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 名古屋市
- 11) 阿部祐士, 鷺見幸彦, 岩井克成, 新畑豊, 山田孝子, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 祖父江元. パーキンソン病におけるMini Mental State Examinationの検討. 日本神経学会総会, 5月17日, 横浜
- 12) 岩井克成, 阿部祐士, 鷺見幸彦, 新畑豊, 山田孝子, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 祖父江元. パーキンソン病における18F-DOPAおよび18F-FDG PET画像の縦断的研究. 日本神経学会総会, 5月16日, 横浜
- 13) Ito K, Kato T, Nagano-Saito A, Kawatsu S, Hatano K, Arahata Y, Abe Y, Iwai K, Yamada T, Washimi Y. “PET characterization of cognitive deficits in Parkinson’s disease” Interenational symposium for PET and molecular imaging. November 1-3, 2003, Sapporo
- 14) 伊藤健吾. パーキンソン病における認知機能障害の画像解析—視覚認知との関連から— 第13回神経科学の基礎と臨床 12月13日 大阪
- 15) 加藤隆司. パーキンソン病における β -CITの有用性. 第65回東海核医学セミナー 2003年12月20日 名古屋
- 16) 加藤隆司, 中村昭範, 河津省司, 齋藤敦子, 篠野健太郎, 伊藤健吾(生体機能研究部), 新畑豊, 阿部祐士, 岩井克成, 山田孝子, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 川島隆太, 福田寛. パーキンソン病における視覚情報処理脳機能の変化, レイヴン色彩マトリックス検査とH2O脳血流賦活PET検査による検討. 心の健康科学福山班班会議 2004年1月6日 大府市
- I. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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ドパミン神経系機能異常と大脳皮質糖代謝障害および高次脳機能障害の関連に関する検討

分担研究者： 中部病院神経内科 鷺見幸彦

研究協力者：

中部病院神経内科：○新畑 豊、阿部祐士、岩井克成、山田孝子、加知輝彦

長寿医療研究センター生体機能研究部：加藤隆司、伊藤健吾

研究要旨

パーキンソン病患者 67 例を対象として、 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -DOPA PET を行い、臨床症状との関連を解析した。 ^{18}F -DOPA PET の解析からは、腹側線条体の K_i の低下は、線条体背側部分の K_i の低下との相関は強く無く、両者の障害の進行は必ずしも平行していないことが示唆された。線条体背側部の ^{18}F -DOPA K_i 値の低下はパーキンソン病の運動症状の増悪に相関し、さらに後頭極付近の脳糖代謝低下と相関がみられた。一方、腹側線条体の ^{18}F -DOPA K_i 値の低下は、MMSE 得点の低下と相関がみられ、さらにこれは、頭頂葉、楔前部での糖代謝低下に平行しておこることが確認された。さらに、幻覚の有無以外には、年令、運動症状の重症度、MMSE 総得点を一致させた 2 群を比較し、幻覚群では腹側線条体、扁桃体、中脳での ^{18}F -DOPA K_i 値の低下があることが示された。これより、パーキンソン病患者における幻覚の出現に黒質線条体系以外のドパミン神経系の障害に関連し出現している可能性が推察された。

A. 研究目的

パーキンソン病では種々の認知障害、痴呆の合併が知られており、また、ポジトロン CT (PET)、SPECT 等の脳機能画像診断法においては、後頭葉皮質をはじめとする種々の程度の大脳皮質のブドウ糖代謝、血流低下が引き起こされることが知られている。一方、パーキンソン病の症状の中核である運動障害の原因は、中脳黒質緻密部を

起始とする黒質一線条体系ドパミン神経細胞の脱落にあることは広く知られているが、ドパミン系神経には黒質一線条体投射系に加え、腹側被害野を起始とし前頭葉、前帯状回、内嗅領、扁桃周囲皮質などに投射する中脳-辺縁および中脳皮質投射系が存在し、高次脳機能、情動などへの関係が考えられている。我々はパーキンソン病におけるドパミン系の障害と臨床症状、大脳皮質

機能障害の関連を明らかとするため、ドパミン神経系の障害程度を反映する FDOPA PET によるドパミン取り込み率 (Ki 値) と大脳皮質の脳機能の指標と考えられる ^{18}F -FDG PET によるブドウ糖代謝分布を全脳を 3 次元的に解析する事が可能な Statistical Parametric Mapping (SPM) を用いて、臨床症状との相関を中心に解析をおこなった。

B. 研究方法

(対象)

^{18}F -DOPA PET と ^{18}F -FDG PET を同時期に実施した Parkinson 病 67 例を対象とした。対象患者の年齢は 47-88 歳 (平均 \pm SD ; 65 \pm 8 歳)、罹病期間は 1-20 年 (平均 \pm SD ; 5.6 \pm 4.3 年)、重症度は Hoehn-Yahr scale で I-V 度の例が含まれている (I-6 例, II-19 例, III-24 例, IV-14 例, V-1 例)。知的機能の指標として実施された MMSE の得点は 11-30 点 (平均 \pm SD ; 26.1 \pm 4.7 点 / 64 例) であった。

(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。装置の分解能は水平方向が半値幅 (FWHM) 4.5mm で、垂直方向 3.125mm 間隔の 47 スライス画像を収集した。外部線源を用いたトランスミッションスキャンをあらかじめ実施し吸収補正を行なった。また、すべての対象者より PET 検査と同時期に頭部 MRI-T1 強調 3D 画像を得た。FDOPA PET は ^{18}F -fluoro-dopa 静脈注射後 94 分までの 25 フレームを収集した。得られたダイナミックイメージファイルより、小脳を入力関数として、パトラッ

クプロット法を用いてドパミン取り込み率 (Ki 値) を全脳にわたり算出し、Ki 画像を得た。同時に得られた 12-25 フレームの加算画像を用いて、SPM99 を用いて解剖学的標準化をおこなった。標準脳上に設定した ROI より 前部帯状回、側坐核、尾状核、被殻背側部の Ki 値を得た。一方、FDG-PET は、FDG 静脈注射後 36 分より 60 分の 3 フレームの加算画像を作成し、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検討に用いた。

臨床的評価として、年齢、罹病期間、Hoehn-Yahr 重症度、MMSE 総得点、レーブン色彩マトリックステスト (RCPM) 得点を用いて、これらの相互間の関連および PET 画像との相関を検討した。また、幻覚の有無による脳機能変化を調べるため、MMSE24 以上で幻覚の訴えのある例を非痴呆幻覚群 (NDVH) と定義づけ、Hoehn-Yahr 重症度および年齢を一致させた非痴呆非幻覚群 (NDNVH) と PET 画像の比較検討を行った。統計学的画像解析には SPM96 Windows を用いた。

(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、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

臨床的パラメータの相関の検定では、罹病期間と Hoehn-Yahr 重症度、MMSE と RCPM の間に正の相関がみられた ($r=0.59, 0.83$) が、年齢と MMSE、RCPM、Hoehn-Yahr 重症度の間、罹病期間と MMSE、RCPM の間、および