

Hoehn-Yahr 重症度と MMSE、RCPM の間には $|r| > 0.3$ の相関はみられなかった。

ROI による検討において、被殻背側部の FDOPA Ki 値は 尾状核のそれと強い相関 ($r=0.91$) みられたが、前部帯状回、側坐核の Ki 値との間の相関は弱いものであった ($r=0.34, 0.45$)。

SPM を用いた解析では、年齢と前頭葉内側面、シルビウス裂近傍の脳糖代謝との間に逆相関がみられた ($p < 0.001$, corrected) が、正の相関部位は検出されなかった。一方、年齢と FDOPA Ki 画像との間には、正および負の相関ともに有意な相関はみられなかった。Hoehn-Yahr 重症度と後頭葉皮質の糖代謝との間に逆相関がみられた ($p < 0.001$, corrected)。また、これは被殻の FDOPA Ki 値との間にも逆相関が検出された ($p < 0.005$, corrected)。MMSE 得点と後部帯状回、頭頂葉より側頭葉外側面、前頭前野の間に正相関がみられ ($p < 0.001$, corrected)、これは、腹側を中心とする線条体の FDOPA Ki との間に正相関がみられた ($p < 0.005$, corrected)。RCPM と糖代謝の相関は後部帯状回、頭頂-後頭葉より側頭葉外側面、前頭前野に検出され ($p < 0.001$, corrected)、MMSE との相関部位に類似しているが、やや後方への広がり強く見られた。

幻覚のある症例は全対象例中 20 例存在し、このうち 50% (10 例) が MMSE 23 以下であり、幻覚のない群より MMSE 低値例が多くみられた。幻覚があり、MMSE 24 点以上の NDVH 群 10 例 (65 ± 7 歳、MMSE 28 ± 2) と MMSE 24 点以上で年齢、Hoehn-Yahr 重症度を一致させた NDVH 群 18 例 (67 ± 7 歳、MMSE 27 ± 2) との比較では脳糖代謝に差はみられ

なかったが、NDVH 群において、腹側線条体、左扁桃核、右中脳の優位な FDOPA Ki 値の低下がみとめられた ($p < 0.005$, corrected)。

D. 考察

¹⁸F-DOPA PET の ROI 解析からは、線条体背側部の Ki の低下は、腹側線条体部分、前部帯状回の Ki 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。

臨床的パラメーターの解析よりは、罹病期間とともに運動症状の重症度が増悪するが、MMSE, RCPM などの高次機能障害を反映するパラメーターの増悪は必ずしも罹病期間と一致していないことが示された。

パーキンソニズムの重症度は被殻、特にその後半部のドパミン神経系の障害程度と相関がみられた点は従来よりの報告に一致するものである。また、糖代謝はこれと平行し、後頭葉において低下することが示され、運動障害とともに、臨床的に顕在化はしないまでも、何らかの視覚認知障害が潜行している可能性が推察された。

側坐核をはじめとする腹側線条体は、大脳辺縁系との入出力があり、情動、高次機能との関連が深い部とされるが、腹側線条体および尾状核のドパミン神経障害は MMSE 得点の低下と相関がみられ、高次機能障害に関連する可能性があることが示された。また一方では、MMSE および RCPM 得点低下は頭頂・側頭葉、楔前部-後部帯状回などでの糖代謝低下が平行することが示された。この大脳皮質の糖代謝低下は、ドパミン神経系の障害に起因する神経回路による直接的な機能低下を反映する可能性の他、ドパミン神経系の障害と平行しておこっている

アセチルコリン系神経の障害、あるいはアルツハイマー病性病理学的变化などを反映する可能性も考えられる。

年齢と糖代謝 PET の相関より、高齢のパーキンソン病では 前頭葉内側面およびシルビウス裂近傍での糖代謝低下がみられやすくなることが示された。これは健常に見られる加齢的变化と同一の傾向で、萎縮の影響を反映している可能性がある。しかしながら、高齢パーキンソン病において前頭葉機能低下が強く出現する可能性あるか否かは、臨床的に今後の検討を要する点である。

年齢、MMSE 得点、運動症状の重症度をマッチさせた幻覚群と非幻覚群の画像比較では、脳糖代謝に明らかな差が見られないにも関わらず、ドパミン代謝画像において運動系線条体以外の部、すなわち、腹側線条体、扁桃核、中脳に差がみられた。パーキンソン病では認知障害を伴う例に幻覚が出現しやすく、抗パーキンソン病薬の投与によりその誘発が多いことが臨床的に知られるが、これらの黒質線条体系以外のドパミン神経系の障害は一部は認知機能障害の出現に関連するとともに、その節後神経の脱神経過敏状態などが幻覚の出現に関連を有している可能性が類推される。

以上をまとめると、パーキンソン病において、運動症状の重症度は、黒質線条体ニューロンの投射部位である線条体背側部のドパミン神経障害に関連し、パーキンソン病においてしばしば見られる後頭葉の糖代謝障害はこれに平行して出現している可能性がある。一方、中脳皮質投射系、中脳辺縁投射系ドパミン神経の障害は、必ずしも黒質線条体神経系の障害とは平行して進行

するものではなく、臨床的には認知機能障害の出現、幻覚などのパーキンソン病に見られる辺縁症状に関連を有する可能性があるものと考えられた。

H. 研究発表

1. 論文発表

○ 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 74(4); 419-22, 2003.

2. 総説

3. 学会発表

○ 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. 2003 November 1-3, Sapporo, Japan.

○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, 2003 年 5 月 17 日, 横浜

○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, 2003 年 5 月 16 日, 横
浜

○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,
岩井克成, 山田孝子, 加知輝彦.
健常者の脳糖代謝の加齢性変化に関する検
討
第 43 回日本核医学会総会 2003 年 10 月 27
日 東京

○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,
岩井克成, 山田孝子, 加知輝彦, Karl
Herholz.
AD-tsum 法によるアルツハイマー病診断の
検討
第 43 回日本核医学会総会 東京 2003 年
10 月 27 日 東京

厚生科学研究費補助金（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

難治性パーキンソン病患者に対する外科治療として、定位的脳深部刺激療法が運動症状の改善に一定の効果を示すことが知られている。我々は、微小電極を用いた単一神経活動記録により、標的部位のマッピングと感覚運動領域の同定を正確に行い、その中心部に深部刺激用電極を留置している。今回、このような一定の手術手技に基づいて施行された定位的淡蒼球刺激術の有効性を、positron emission tomography (PET) 画像と高次機能の点より評価したので報告する。

分担研究者 吉田 純 名古屋大学大学院医学研究科細胞情報医学専攻脳神経病態制御学講座教授

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った。特に、破壊術にかわって、脳深部刺激術は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、視床、淡蒼球内節、視床下核などが選択され、運動症状の改善については一定の評価がされている。しかしながら、未だ脳深部刺激術が、精神症状、認知機能に与える影響については、不明である。

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。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。

上記背景のもと、我々は運動症状のみならず、詳細な高次機能評価、PET, SPECT の機能画像評価をおこなっている。今回は、2003年3月-2004年3月に一定の手術手技で施行された6例の定位的淡蒼球刺激術において、(PET) 画像と高次機能に与える影響について検討した。

B. 研究方法

<対象と方法>

名古屋大学脳神経外科で定位的片側淡蒼球内節深部脳刺激手術を受けたパーキンソン病患者6名（男性4名，女性2名）を対象とした。年齢は37-66歳（mean±SD:58±11歳）であり，罹病期間は6-19年（11.6±6.0年）であった。手術側は右側4名，左側2名であった。

<検査>

画像解析

[F-18]DOPA および[C-11]raclopride PET

を、定位脳手術前後に行った。術前 PET から定位脳手術まで、および、定位脳手術から術後 PET 検査までの期間は、[F-18]DOPA PET では、2-19 日 (mean±SD: 10±2 日)、および、56-98 日 (98±56 日)、[C-11]raclopride PET では、7-12 日 (10±2 日)、および、49-105 日 (86±20 日) であった。手術後 PET 検査まで抗パーキンソン病薬の投与量は変更せず、PET 検査前の抗パーキンソン病薬の断薬期間は、[F-18]DOPA PET が 28.3±8.0 時間、[C-11]raclopride PET が 29.8±8.4 時間で、術前術後とも患者ごとに同一期間とした。[F-18]DOPA PET, [C-11]raclopride PET それぞれの測定値から、FDOPA の取り込み率 (Ki 値) の画像 (Ki map)、およびドーパミン D2 受容体結合能 (BP 値) の画像 (BP map) を Patlak and Blasberg のグラフ解析法をもちい算出した。Ki map、および BP map のそれぞれを、左側手術を受けた 2 名の患者では左右を反転し、手術側/非手術側を同一側に合わせた上で、SPM を用い MRI 画像へ coregister した。そして、更に基準脳に解剖学的標準化した後、統計計算に用いるため 8mm 幅のスージングを実施した。このようにして得られた Ki map および BP map のそれぞれについて、SPM で術前術後の paired T test を実施し、術前と比較して術後有意に増加あるいは減少している領域を標準 MRI 画像上に描出した。有意水準は $p < 0.005$ に設定した。

高次機能評価

画像検査と同時期に以下の神経心理テストを施行し、術前後の高次機能変化を評価した。Hasegawa's Dementia Scale Revised (HDS-R), Mini Mental Status Examination (MMSE), Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R), Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R), Raven's Coloured

Progressive Matrices (RCPM), Stroop test, Western Adult Intelligence Scale Revised (Short WAB), Visual Perception Test for Agnosia (VPTA), FAB (Frontal Assessment Battery), New Modified Wisconsin Card Sorting Test (NMWCT), Verbal Fluency である。

術後検査時の刺激条件は、双極刺激 5 名 (0-2 間、2.8-3.5V, 60-90 μ s, 185Hz)、単極刺激 1 名 (1-2-, 2.5V, 60 μ s, 185Hz) であった。

C. 研究結果

画像解析

[F-18]DOPA PET では、線状体には有意な変化は認められなかったが、非手術側の前部帯状回において、FDOPA の取り込みが、術前に比較して手術後に低下していた (図 1)。また、脳梁膨大部にも一部低下が認められた。手術後 FDOPA の取り込みが有意に増加した領域は認められなかった。[C-11]raclopride PET では、両側の尾状核においてドーパミン D2 受容体結合能の有意な低下が認められた。なお、低下していた部位は手術側の方がやや広がった。非手術側の側頭葉にも低下部位が認められた (図 2)。術後、ドーパミン D2 受容体結合能が有意に増加した領域は認められなかった。また、手術側の淡蒼球内節部には、いずれも有意な変化は認められなかった。

高次機能評価

今回は、全般的知能検査評価とされる HDS-R, MMSE, RCPM, WAIS-R につき、解析した。

	術前	術後	有意差 (T-test)
HDS-R	25.8±3.6	27.4±1.5	0.07
MMSE	25.7±3.9	27.0±1.9	0.11
RCPM	25.3±4.2	27.1±4.1	0.06

WAIS-R

VIQ 92.8±12.0 92.0±9.8 0.60

PIQ 83.5±10.6 88.3±11.5 0.21

TIQ 87.8±9.6 90±8.7 0.53

上記、代表的知能検査においては、いずれも改善傾向を示した。

D. 考察

我々は、微小電極記録を用いて、淡蒼球内節をマッピングし、さらに sensory-motor area 内中心部に電極を留置している。このように電極を至適部位に留置することで、運動症状の改善において、淡蒼球破壊術と同様の効果を示すことを確認してきた。今回は、このような一定の手術手技で施行された外科的治療について、PET 画像と高次機能の点より解析を加えた。

淡蒼球内節に対する定位脳手術によって、術前に亢進していた線状体におけるドーパミン D2 受容体結合能が、手術後正常化し、その程度が運動機能の術後回復と相関することは、すでに報告されている¹⁾。しかし、線状体全体に関心領域を置いて術前術後の比較が行われているため、線状体内における部位差については検討されていない。今回の結果では、ドーパミン D2 受容体結合能の手術後における低下は尾状核にほぼ限局しており、被殻よりも尾状核への影響を示唆する結果として興味深い。

FDOPA PET をも同時期に記録したものは、われわれの知る限りにおいて、この研究が初めてであるが、線状体における FDOPA の取り込みに、手術を境にした改善あるいは増悪は認められなかった。手術による黒質線状体ニューロンの直接的な作用は否定的であった。

前部帯状回における FDOPA の取り込みの低下、および、尾状核におけるドーパミン D2 受容体結合能の低下は、手術の前頭前野

ループ、前帯状回ループへの影響を示唆していると考えられるため、今後、運動機能のみならず、認知機能の変化などとの関連についても、検討が必要と考えられた。

一方、認知機能においては、いずれの神経心理テストにおいても、改善傾向を示した。特に、RCPM 検査において、有意差は生じなかったものの、最も高く改善した。これは、淡蒼球破壊術が認知機能に与える影響を詳細に検討した丸山らの報告²⁾と一致する。なぜ、RCPM 検査において、淡蒼球手術が改善効果を示すのかについては、今後の脳代謝画像などを含めた研究が必要と思われる。

近年、運動症状の改善においては、視床下核深部刺激術が淡蒼球手術より優ることより、定位脳手術の標的部位として、視床下核が選択されることが多い。しかしながら、視床下核刺激術が、認知、精神機能により影響をおよぼしやすいことも知られている。今回の研究により、適切な部位に電極を留置する淡蒼球刺激術は、認知機能の悪化をきたすことはない、より安全な手術方法であると思われた。

参考文献

- 1) Nakajima T, et. al, J Neurosurg 98:57-63, 2003
- 2) 丸山 哲弘 神経心理学 18:171-181, 2002

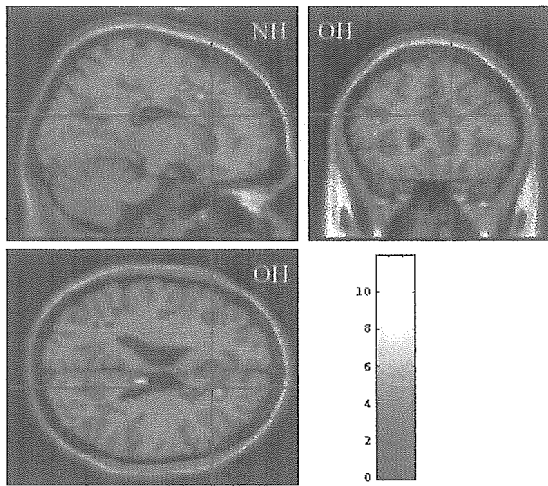


図 1 : [F-18]DOPA PET のにおいて, FDOPA の取り込みが, 術前と比較して術後有意 ($p < 0.05$) に低下した領域を示す. 非手術側の前部帯状回などで取り込みの低下が認められる. スケールは T value を示す. OH : 手術側, NH : 非手術側.

体結合能が, 術前と比較して術後有意 ($p < 0.05$) に低下した領域を示す. 両側の尾状核で低下が認められる. 低下した範囲は手術側の方がやや広い. 非手術側の側頭葉にも低下した領域が認められる. スケールは T value を示す. OH : 手術側, NH : 非手術側.

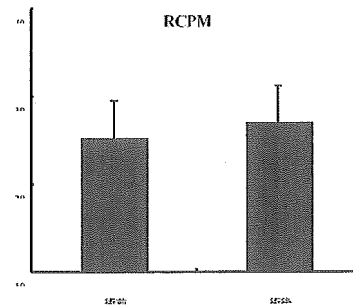


図 3 : 術前後の Raven's Coloured Progressive Matrices (RCPM)。術前 25.3 ± 4.2 術後 27.1 ± 4.1 T-test 0.06 で改善傾向を示した。

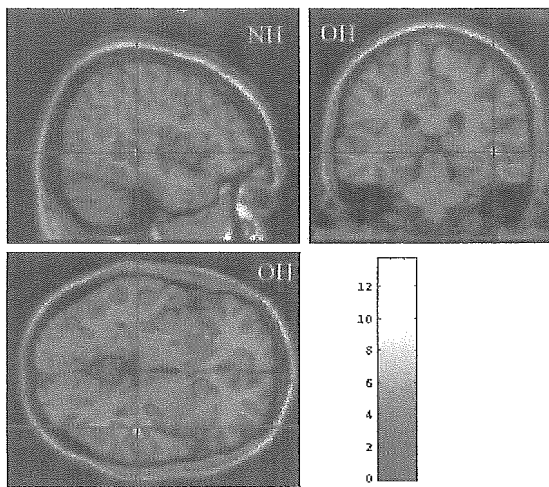


図 2 : [C-11]raclopride PET で, D2 受容

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：なし

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Abe Y, Kachi T, Kato T, Arahata Y, Yamada T, Washimi Y, Iwai K, Kawatsu 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	74	419-22	2003
Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Washimi Y, Nakamura A, Abe Y, Yamada Iwai K, T, Hatano K, Kawasumi Y, Kachi T, Dagher A, Ito K	Cognitive and motor-related regions in Parkinson's disease: FDOPA and FDG PET studies	Neuroimage	22	in press	2004
Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Kawatsu S, Ito K, Nakamura A, Abe Y, Yamada T, Kato T, Kachi T	Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET	Mov Disord	19	in press	2004

雑誌（続き）：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mamede M, Ishizu K, Ueda M, Murai T, Iida Y, Fukuyama H, Saga T, Saji H	Quantification of Human Nicotinic Acetylcholine Receptors with [¹²³ I]-5IA SPECT	J Nucl Med	45	in press	2004

200300730A

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、P27
の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。