

厚生労働省科学研究費補助金

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 16 年度 総括・分担研究報告

主任研究者 福山 秀直

平成 17 年(2005 年)3 月

厚生労働省科学研究費補助金

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 16 年度 総括・分担研究報告

主任研究者 福山 秀直

平成 17 年(2005 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	..... 1
----------------------------------------------	---------

## II. 分担研究報告書

1. ニコチン性アセチルコリン受容体結合能に及ぼす喫煙 の影響 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 受容体結合能と症状の関連 福山秀直	..... 8
3. 画像因子分析によるレビィ小体型痴呆の病態解析 伊藤健吾	..... 10
4. 薬剤抵抗性のパーキンソニズムを呈する例のポジトロン CT を用いた脳機能解析 鷺見幸彦	..... 13
5. パーキンソン病患者を対象とする定位脳手術と画像 による病態解析 吉田 純	..... 16

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	..... 23
---------------------	----------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	..... 25
-----------------	----------

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。最終年度である本年度は、それぞれの分担研究者のこれまでの成果を発展させた。テーマは、1) 5IA-SPECT によるニコチン受容体結合能に対する喫煙の影響の検討、2) 5IA-SPECT を用いたパーキンソン病の症状とニコチン受容体結合能の関連の検討、3) 画像因子分析によるレビイ小体痴呆の病態解析、4) 薬剤抵抗性のパーキンソニズムを呈する例のポジトロン CT を用いた脳機能解析、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解析、であり、パーキンソン病患者の病態をより明らかにし病態に即したオーダーメイド治療への有用な結果が得られた。

【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（国立長寿医療センター研究所長寿脳科学研究部部長）  
鷺見幸彦（国立長寿医療センター外来診療部長）  
吉田 純（名古屋大学大学院医学研究科教授）

A. 研究目的

本研究の目的は、パーキンソン病（PD）に認められる精神神経症状、錐体路症状やPDの病態・病勢について、臨床神経学、心理学的検査と非侵襲的脳機能画像を応用し、適切な治療法の選択の基準を作成することにある。本年度までに、我々はSPECTによるニコチン受容体結合能（nAChR）の測定法を確立した。本法によってPDやアルツハイマー病における脳全体のnAChR結合能低下をin vivoにて示した。また、PD

における幻視を含む視覚認知障害の病態解析、ドパミン神経機能異常と大脳皮質糖代謝障害の経時的変化と運動および高次脳機能障害の関連、電気生理や画像を用いたより精密な定位脳手術法の開発を行ってきた。本年度はそれぞれの成果を発展する研究を行った。各分担研究者の具体的目的は、1) 喫煙がnAChRに及ぼす影響を検討しニコチン負荷によるニコチン受容体結合能の動態をin vivoにおいて描出すること（佐治）、2) パーキンソン病の症状とnAChRの関連を検討し適切な薬物療法の選択の基礎となる病態の解明（福山）、3) 新たに開発した因子分析を用いてパーキンソニズムと幻視を特徴とするレビイ小体病の病態解明（伊藤）、4) PETに用いたドパミン神経機能およびブドウ糖代謝検査によるパーキンソン病と鑑別困難なパーキンソニズムを呈する疾患の鑑別検討（鷺見）、5) 精密な脳定位手術を行い術前術後における高次脳機能を評価しその有効性を検討すること（吉田）、である。

B. 研究方法

1) ニコチン性アセチルコリン受容体結合能に及ぼす喫煙の影響（佐治）

喫煙習慣を有する若年健常者6名を対象とし、喫煙4時間後と20日間の禁煙後の2回の5-IA SPECT検査を行った。SPECT再構成画像の大脳皮質（前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉）、基底核、視床、脳幹、小脳に関心領域を設定し、各領域の放射能時間曲線を求めた。同時に経時的に動脈採血を行い、TLCを用いて代謝産物を除いた5-IAを求めこれを入力関数とし、2-compartment modelを用いて分布容積（ml/ml）を求めた。

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と症状の関連（福山）

パーキンソン病患者の中から臨床的に認知機能障害を認めず振戦を主訴とする T 群 (n=5)、無動を主訴し振戦をほとんど認めない A 群 (n=5) を選択し、5IA SPECT 検査を施行した。約 165MBq の I-123 5IA を静注し、投与後 4 時間までの断続的ダイナミック SPECT 収集を行った。また、動脈採血によって得た血液から薄層クロマトグラフィを用いて真の 5IA 濃度を求めた。これを入力関数として Logan plot を用いて nAChR の分布容積画像を得た。得られた分布容積画像上に大脳皮質各領域、基底核、視床、小脳、脳幹の領域に関心領域を設定し、各領域の分布容積 DV を求めた。

3) 画像因子分析によるレビイ小体型痴呆の病態解析 (伊藤)

臨床的に AD と診断された患者 21 例、DLB と診断された患者 12 例および健常者 (NC) 35 例を対象とした。370 MBq の [F-18]FDG を静注 40 分後から PET の撮像を行い、糖代謝画像を得た。FDG-PET 画像に対して、正常データベースを対照とする 3D-SSP 処理を行った。同処理で得られる脳表面の画素値を用い、平均値を正規化したデータに対して因子分析を行った。AD と NC、DLB と NC をそれぞれ分離する因子画像を求めた後に、AD、DLB、NC を分離する因子画像を求めた。

4) 薬剤抵抗性のパーキンソニズムを呈する例のポジトロン CT を用いた脳機能解析 (鷺見)。

国立長寿医療センターにおいて 18F-FDG および 18F-DOPA PET を施行されたパーキンソニズムを呈する症例 約 200 症例より、抗パーキンソン病薬が無効であると判断され、症候学的に進行性核上性麻痺及び大脳皮質基底核変性症、黒質線条体変性症などのその他のパーキンソン病とも診断不可能な症例 28 例 (PDQ 群) を解析の対象とした。比較対照に Hoehn-Yahr の重症度分類 2-4 度で経過 3 年以上、MMSE 得点 26 点以上のパーキンソン病 19 例 (PD 群)、健常高齢者 9 例 (C 群) のデータを用いた。大脳基底核を 6 部位に分け各領域の糖代謝と FDOPA 取込み率の比 (G-D ratio) を算出した。

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解析 (吉田)

名古屋大学脳神経外科で単一細胞電位記録と 3D マップに従った厳密なマッピングによって行われた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 名を対象とし、術前術後に各種の神経心理検査を施行し比較検討した。定位脳手術前 2 週間以内と、3~6 ヶ月後に行った。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、内服継続したまま検査した。

(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は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. 研究成果と考察

1) 喫煙習慣を有する健常者の nAChR は、非喫煙者の nAChR に比較して喫煙後 4 時間後において低下を認め、20 日間の禁煙後には有意差を認めなかった。喫煙 4 時間後の nAChR の低下は慢性的なニコチン吸入による nAChR の down regulation あるいはニコチン代謝物が残存し nAChR を占有していた可能性が考えられた。

2) A 群では対照群に比較して、視床、脳幹および大脳皮質全体における DV の低下を認めた。T 群では視床での低下を認めるのみであった。nAChR はおもに前シナプスに存在することから、低下を認めた領域でのニコチン神経機能低下を示すと考えられる。T 群ではコリン作動神経機能の低下が少ないため、ドパミン神経に比較してより相対的に過剰な状態となり、抗コリン剤の投与が症状改善に有効であることが示唆された。

3) AD、DLB、NC を分離する因子分析の結果、第 1 因子画像として後部帯状回、楔前部、頭頂側頭連合野、前頭葉に、第 2 因子画として後頭葉、後頭頭頂葉、後頭側頭葉に、第 3 因子画像として後頭葉に、それぞれ高い intensity がを持つ画像がそれぞれ得られた。第 1 因子画像は、AD と DLB とで共通して脳糖代謝が落ちる領域、第 2 因子画像は、DLB でより特徴的に低下している領域あるいは楔前部・後部帯状回や頭頂側頭連合野とは独立した糖代謝の低下傾向

を示す領域、第3因子画像はDLBでさらに特異的に低下した領域、をそれぞれ示すものと考えられた。

4) PDQ群の全脳糖代謝低下パターンは一樣でなく、その分布よりPDQ群を後頭部低下型(14例; PDQo群)、前頭部低下型(6例; PDQf群)、非特異型(8例; PDQns群)に細分された。PDQ-f群では半数例が基底核のG-D ratioの上昇が見られず、ドパミン系節前ニューロンの変性のみならず、被殻、尾状核の変性を伴うものと考えられた。このうち2例ではG-D ratioが基底角前半部より一律の上昇があり、パーキンソン病とは異なる黒質線条体神経の変性様式が存在すると考えられた。

5) 神経心理検査結果は、いずれの項目においても定位脳手術手術後の悪化を認めるものではなく統計学的に有意な変化ではないが、多くの神経心理検査で改善の傾向が認められた。この結果から、理想的な手術部位として、淡蒼球内節のAC-PC 20mm外側で記録されるGpiの midpoint 1mm前が、望ましいことが改めて示唆された。

#### E. 結論

5IA SPECTによって、in vivoにて喫煙負荷によるnAChR結合能変化の検出に成功した。また、PD患者やDLB患者における視覚認知機能障害やPD患者の運動および認知機能障害についての病態に新しい知見を得た。また、PDの症状とnAChR結合能低下に関連を認めた。以上の結果は、PDおよびその関連疾患の診断や薬物選択に有効である。また、定位脳手術においても電気生理的手法や画像検査を用いることによってより特に高次脳機能を悪化させることなく安全な外科治療が可能であることを示した。

今後、本研究で行った非侵襲的手法の発展が、症状に応じた治療法の選択を可能とし、より安全で効率的のよい治療の開発に必須であると考えられた。



## II. 分担研究報告



厚生労働省科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

ニコチン性アセチルコリン受容体結合能に及ぼす喫煙の影響  
分担研究者 佐治 英郎 京都大学大学院薬学研究科

**研究要旨** 我々が開発した $\alpha 4\beta 2$  サブタイプのニコチン性アセチルコリン受容体を選択的な SPECT トレーサである [I-123]-5-IA-85380 を用いて、喫煙が nAChR に及ぼす影響について検討した。喫煙習慣を有する健常者の nAChR は、非喫煙者の nAChR に比較して喫煙後 4 時間後において低下を認め、20 日間の禁煙後には有意差を認めなかった。喫煙 4 時間後の nAChR の低下は慢性的なニコチン吸入による nAChR の down regulation あるいはニコチン代謝物が残存し nAChR を占有していた可能性が考えられた。

**A. 研究目的**

ニコチン性アセチルコリン神経は、認知機能に関与しその機能評価がアルツハイマー病の早期診断や治療方針決定に有用であると考えられる。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（以下 nAChR と略す）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)を用いて、nAChR の定量評価が可能であることを示してきた。これまでは、もっぱら喫煙習慣のない健常者や神経変性疾患症例を対象としてきた。しかし、喫煙によるニコチンの吸収による nAChR の変化を測定することは、生理的な nAChR 動態を知ることばかりか、近年話題となっている禁煙法の科学的検討、また、喫煙習慣を有する患者での検討などに有用である。本研究では、健常者において喫煙が nAChR 結合能に及ぼす影響について検討した。

**B. 研究方法**

1 日 20 本以上の喫煙を 3 年間以上続けている若年健常者 6 名(男/女=5/1、26~32 才(28.0  $\pm$  3.3 才: mean  $\pm$  sd))を対象とした。各対象者に喫煙 4 時間後(喫煙中)と 20 日間の禁煙後(禁煙中)の 2 回の 5-IA SPECT 検査を行った。各検査は、約 167MBq の 5-IA の静脈注射と同時に三検出器型 SPECT 装置による 120 分間の dynamic SPECT 収集、続いて、3、4、5 および 6 時間を中心とする 20 分間の dynamic SPECT 収集を行った。SPECT 原画像から FBP 法による再構成および Chang 法による減衰補正を行い dynamic SPECT 断層像を得た。大脳皮質(前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉)、基底核、視床、脳幹、小脳に関心領域を設定し、各領域の放射能時間変化を求めた。また、29 点の採血によって得た動脈血から 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-compartment model を用いて分布容積(ml/ml)を求めた。

(倫理面での配慮)

[I-123] 5IA による nAChR 核医学臨床画像解析は京都大学医学部の「医の倫理委員会」の承認を受けている。また、検査に先だって被験者に十分な説明を行い文書による同意を得た。

**C. 結果**

各関心領域の放射能は、すべての症例において禁煙中に比較して喫煙中で早期にピークとなり、その後早期に低値となった(図 1)。

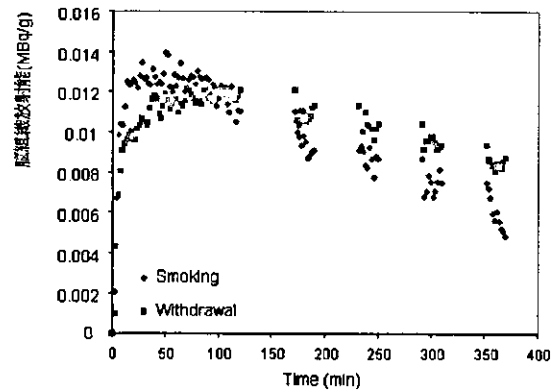


図1. 典型的な脳放射能時間曲線

喫煙中の分布容積  $DV_s$  は禁煙中の分布容積  $DV_w$  に比較して全症例のすべての領域で低値であった。平均の分布容積は、前頭葉  $DV_s$   $9.5 \pm 2.1$  ( $DV_w$   $16.6 \pm 2.5$ )、頭頂葉  $9.7 \pm 2.2$  ( $16.8 \pm 3.1$ )、側頭葉  $9.5 \pm 1.9$  ( $16.5 \pm 2.7$ )、後頭葉  $8.7 \pm 1.8$  ( $15.2 \pm 2.8$ )、基底核  $10.0 \pm 2.0$  ( $18.5 \pm 3.1$ )、視床  $12.8 \pm 3.3$  ( $30.8 \pm 4.4$ )、脳幹  $11.0 \pm 2.5$  ( $26.4 \pm 4.1$ )、小脳  $9.4 \pm 2.0$  ( $20.4 \pm 3.5$ ) で、すべての領域で  $DV_w$  に比較して  $DV_s$  は有意に低値であった( $p < 0.01$ )。

喫煙経験の無い健常者を対象として求めた各領域の分布容積と比較して、 $DV_n$  は有意差を認めず、 $DV_s$  は有意に低値( $P < 0.05$ )であった(表 1)。

	Volume of distribution (DV)		
	Non-Smoker <sup>1</sup>	Smoker <sub>(smoking)</sub>	Smoker <sub>(withdrawal)</sub>
Frontal	14.6 ± 2.5	9.5 ± 2.1	16.6 ± 2.5
Parietal	14.2 ± 2.3	9.7 ± 2.2	16.8 ± 3.1
Temporal	14.6 ± 2.4	9.5 ± 1.9	16.5 ± 2.7
Occipital	13.2 ± 2.6	8.7 ± 1.8	15.2 ± 2.8
B. Ganglia	17.6 ± 3.7	10.0 ± 2.0	18.5 ± 3.1
Thalamus	34.3 ± 6.9	12.8 ± 3.3	30.8 ± 4.4
Brainstem	24.7 ± 5.7	11.0 ± 2.5	26.4 ± 4.1
Cerebellum	17.8 ± 2.0	9.4 ± 2.0	20.4 ± 3.5

DV are given in ml/ml.

1. Mamede M, et al. *J Nucl Med* 45:1458-70, 2004.

表1. 喫煙習慣を有しない被検者と喫煙者のnAchR分布容積の比較

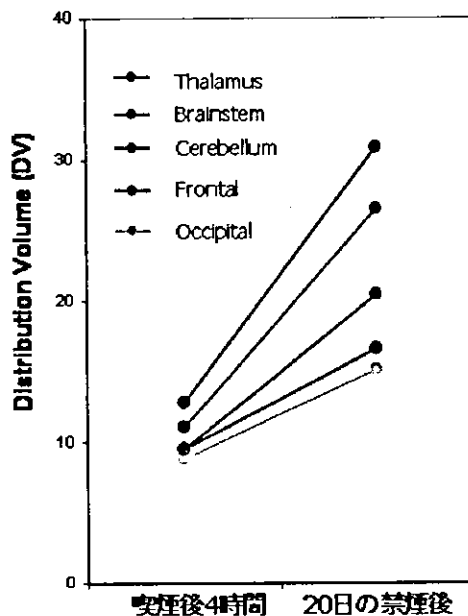


図2. 喫煙後4時間および20日の禁煙後のnAchRの分布容積の変化

#### D. 考察

ニコチンの体内半減期を考慮すると喫煙 4 時間後のニコチン濃度は十分に低く nAchR の DV に影響しないと考えられる。これを考慮すると喫煙常習者における nAchR の DV が喫煙後 4 時間で禁煙 20 日後および非喫煙者に比較して低値であった理由として、(1) 喫煙によるニコチン濃度上昇によって nAchR の down-regulation が存在した、あるいは、(2) 喫煙によるニコチンの代謝産物が受容体を占有していた、2つの可能性が考えられた。両者の鑑別には、喫煙後のニコチンおよびその代謝産物濃

度の測定やより詳細な nAchR 結合能の時間変化測定が必要であると考えられた。

#### E. 結論

5IA SPECT によって、in vivo において喫煙負荷によるニコチン受容体の変化の描出が可能であった。脳変性疾患の病態解析のみならず、禁煙法への科学的根拠を与えるなど今後の応用が期待された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) Mamede M, et al. Temporal changes of nicotinic acetylcholine receptors after cigarette withdrawal in smokers: a quantitative 5IA-SPECT study. 51st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, June 19-23, 2004, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

2) Mamede M, et al., Quantification of human nicotinic acetylcholine receptors with <sup>123</sup>I-5IA SPECT. *J Nucl Med* 45: 1458-70, 2004.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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と症状の関連

福山秀直 京都大学大学院医学研究科

パーキンソン病の代表的症状は、振戦、無動、固縮および姿勢保持障害がある。この中で、振戦を主訴とする症例と無動を主訴とする症例については、抗アセチルコリン剤が振戦に有効であるなど薬物反応性や認知機能障害などの症状出現に相違が報告されている。本研究では、無動を主訴とするパーキンソン病 5 例と振戦を主訴とする症例 5 名を選択し、5IA SPECT を実施し、ニコチン性アセチルコリン受容体結合能の分布容積 DV を比較した。コントロールに比較して、無動優位群では大脳皮質、基底核、視床、小脳、脳幹のすべての領域に DV の低下を認めた。しかし、振戦優位群では視床のみで DV の優位な低下を認めた。ニコチン性アセチルコリン神経機能低下が無動の発現により関与していることが示唆された。

### 研究目的

パーキンソン病は、黒質線状体のドパミン神経の脱落により振戦、無動、固縮および姿勢保持障害の運動障害が出現するとされている。このためパーキンソン病の治療はおもにドパミン神経機能の低下を補う薬物投与である。しかし、振戦を中心とする症状には抗コリン剤が用いられ、症状発現にはコリン神経の相対的亢進が関与すると考えられてきた。また、パーキンソン病では早期より認知機能障害が出現することが知られている。近年パーキンソン症候と痴呆を合併するレビイ小体病(DLB)の概念が確立しつつあり、DLB ではコリンエステラーゼ阻害剤が有効であることが分かってきた。このようにパーキンソン病の症状発現には、ドパミン神経ばかりでなく、アセチルコリン作動神経の機能も深く関与すると考えられる。剖検の報告でもパーキンソン病ではニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)の低下が報告されている。本研究では我々の開発した nAChR の SPECT 用リガンドである 5IA を用いて、パーキンソン病の振戦を主訴とする症例と無動を主訴とする症例の nAChR 結合能を比較検討した。

### B. 研究方法

パーキンソン病患者の中から臨床的に認知機能障害を認めず振戦を主訴とし無動・固縮をほとんど認めない 5 症例、無動を主訴し振戦をほとんど認めない 5 症例をそれぞれ T 群 (67.2±7.8 才, mean±SD) および A 群 (69.4±8.8 才) を対象とした。若年健常者 5 症例 (Y 群: 20.4±2.3 才) および中年健常者 5 症例 (M 群: 54.2±11.1 才) を対照とした。

約 165MBq の I-123 5IA を静注し、投与後 1

時間 30 分までのダイナミック SPECT 検査を行った。続いて、静注後 2、3、4 時間中心の SPECT 収集を行った。また、同時に肘静脈に挿入したカテーテルより経時的に 27 点の動脈採血を行った。薄層クロマトグラフィを用いて血液中の真の 5IA 濃度を求めた。得られた血中 5IA 濃度を入力関数としてローガンプロットを用いて nAChR の分布容積画像を得た。得られた分布容積画像上に大脳皮質各領域、基底核、視床、小脳、脳幹の領域に関心領域を設定し、各領域の分布容積 DV を求めた。

(倫理面での配慮)

[I-123] 5IA による nAChR 核医学臨床画像解析は京都大学医学部の「医の倫理委員会」の承認を受けている。また、検査に先だって被験者に十分な説明を行い文書による同意を得た。

### C. 結果

分布容積画像の視覚的検討では、すべての症例で DV は視床でもっとも高く、次に脳幹、小脳および基底核の順に低下し、大脳皮質でもっとも低値であった。大脳皮質の中では後頭葉が低い傾向を認めた。PD 群、Y 群および M 群のすべての群において、視床の DV は他のすべての領域に対して有意に高値であり ( $p < 0.05$ )、また、脳幹はすべての大脳皮質に対して有意に高値 ( $p < 0.05$ ) であった (図 1)。

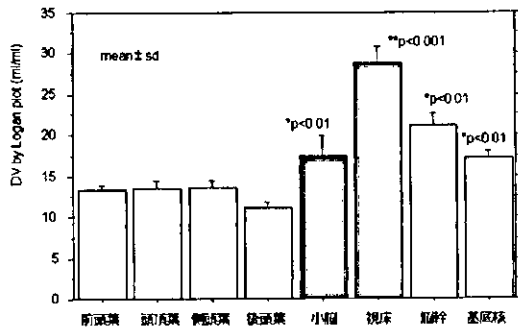


図1. 若年健常者Y群 (n=5, 20.4±2.3 yo) のnAChR分布容積

また、T群とA群を合わせたパーキンソン病患者全体と対照群との比較では、視床、脳幹および前頭葉においてDVの有意な低下(p<0.05)を認めた。

A群では対照群に比較して、視床、脳幹に加えてすべての大脳皮質にてDVの有意な低下を認めた。T群では視床での低下のみが有意であった(図2)。

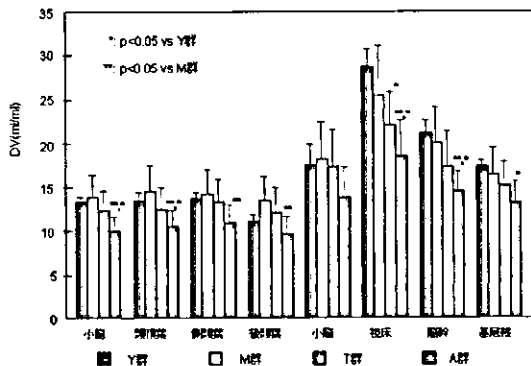


図2. 各群ごとのnAChRの分布容積

#### D. 考察

T群とA群を合わせたパーキンソン病患者全体では、視床、脳幹および前頭葉におけるDVの低下を認めた。また、他の領域でも低下傾向を認めた。この結果は、これまでの剖検の報告と一致するものである。ニコチン性アセチルコリン受容体はおもに前シナプスに存在することから、DVの低下であることはニコチン神経機能低下を示すと考えられる。従来、パーキンソン病ではドパミン作動性神経の機能低下によって、相対的にアセチルコリン神経が亢進し、両者のアンバランスが症状発現の一因とされてきた。in vivoにてアセチルコリン神経の機能低下を認めた今回の所見は、コリン神経の亢進はあくまでもドパミン神経機能に対する相対的な亢進であり、絶対値としては低下していることを示す。また、振戦優位の症例ではコリン作動神経機能の低下が少ないため、ドパミン神経に比較して相対的に過剰な状態とな

りやすいため、抗コリン剤の投与が症状改善に有効であることが示唆された。この仮説には同時にドパミン機能を測定する必要がある。

#### E. 結論

パーキンソン病ではニコチン性アセチルコリン受容体の結合能低下を認めた。その低下はパーキンソン病の主症状のうち無動の発現により関与することが示唆された。また、ニコチン受容体の測定は抗コリン剤のモニタリングを可能とし、より客観的な薬物治療戦略の可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. Mamede M, Saji H, Fukuyama H, et al., Quantification of Human Nicotinic Acetylcholine Receptors with I-123 5IA SPECT. J Nucl Med 45: 1458-70, 2004.

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 18: 337-44, 2004.

##### 学会発表

1. Nicotinic acetylcholine receptors in the patients with Parkinson's disease: 5IA SPECT study. Hashikawa K, Saji H, Fukuyama H, et al., Neuroreceptor Mapping 2004, July 15-18, Vancouver, Canada.

#### 知的財産所有権の所得状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許所得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

## 画像因子分析によるレヴィ小体型痴呆の病態解析

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

**研究要旨** 多変量解析による因子分析により、レヴィ小体型痴呆（DLB）に特徴的に脳代謝が変動する部位（後頭葉，後頭頭頂葉）を抽出した。同部位の分布は、レイブン色彩マトリックス検査実行時の脳血流賦活部位とよく一致していた。これは、同部位の神経活動の低下が、視覚認知機能の低下の原因となっていることを傍証するものと考えられた。

### A. 研究目的

パーキンソン病（PD）やレヴィ小体型痴呆（DLB）では、視覚認知機能が低下することが知られている。PD、DLBにおける視覚認知機能の低下は、アルツハイマー病（AD）と比較してもより特徴的な脳高次機能の変化と言える。

前年度までの研究で、レイブン色彩マトリックス（RCPM）検査のスコアを、PD患者と同年齢の健常人とで比較すると、MMSE (minimental state examination)スコアに有意差はないにも関わらず、RCPMスコアは、PDにおいて優位に低下していること、RCPMスコアと左右特に右の後頭頭頂葉の血流が相関していることを示した。そして、RCPM検査実行時には、後頭葉を中心として後頭頭頂葉、後頭側頭葉におよぶ範囲で脳活動が賦活されるが、健常者に比べてPD患者では、賦活の程度が小さいことを明らかにした（図1b）。

しかし、ADなどを対象とした場合、神経機能の低下が生じると、そのタスクの実行時は、むしろより広い範囲で補償的な血流増加が生じることが知られており、そのような知見と上記の結果はあわないような印象を受ける。

今年度は、DLBにおける安静時脳活動の特徴的な低下部位を明らかにする事で、その病態を説明することを試みた。そのために、多変量解析における因子分析の理論を画像に拡張し

た方法、因子得点加重加算法（voxel based weighted factor analysis (VBWFA)）を新規に開発した。この手法を用いて、DLB、AD、健常者を分離する因子画像を求めることにより、DLBの病態により特異的な解剖学的部位を抽出した。

### B. 研究方法

#### （対象）

国立長寿医療センター病院・神経内科で、NINCDS-ADRDAの診断基準により臨床的にADと診断された患者21例、DLBの consensus criteria (1996)により臨床的にDLBと診断された患者12例、健常者（NC、normal control）35例を対象とした。

#### （方法）

上記対象に対して、370 MBqの[F-18]FDG (fluorodeoxyglucose)を静注40分後からPET (positron emission tomography)の撮像を行い、糖代謝画像を得た。FDG-PET画像に対して、国立長寿医療センターでの正常データベースを対照とする3D-SSP処理を行った。同処理で得られる脳表面の画素値を用い、平均値を正規化したデータに対して因子分析を行った。ADとNC、DLBとNCをそれぞれ分離する因子画像を求めた後に、AD、DLB、NCを分離する因子画像を求めた。

(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

- 1) AD、DLB、NCを分離する因子分析の結果、第1因子画像として後部帯状回、楔前部、頭頂側頭連合野、前頭葉に、第2因子画像として後頭葉、後頭頭頂葉、後頭側頭葉に、第3因子画像として後頭葉に、それぞれ高いintensityがを持つ画像がそれぞれ得られた。それぞれの因子画像の相対的因子寄与度は、第1因子が0.523、第2因子が0.280、第3因子が0.195であった(図1a)。
- 2) NCとAD、NCとDLBをそれぞれ分離する因子画像と対照するなどの検討を加え、単純化して総括的に述べると、上記結果1)の第1因子画像は、ADとDLBとで共通して脳糖代謝が落ちる領域、第2因子画像は、DLBでより特徴的に低下している領域あるいは楔前部・後部帯状回や頭頂側頭連合野とは独立した糖代謝の低下傾向を示す領域、第3因子画像はDLBでさらに特異的に低下した領域、をそれぞれ示すものと考

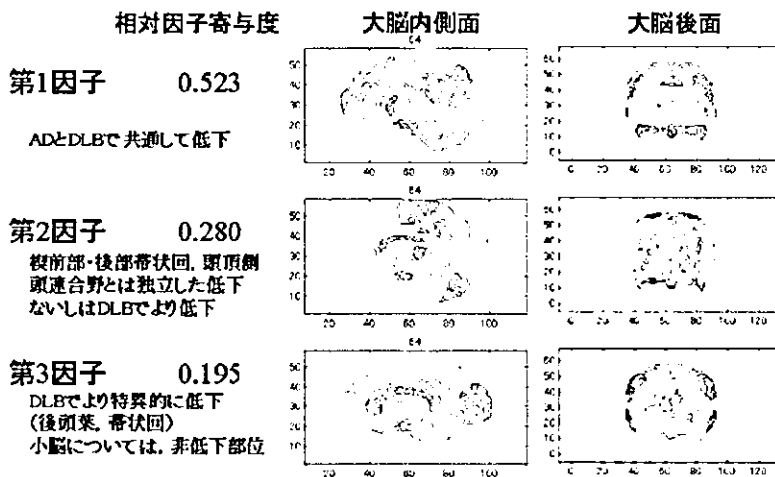
えられた(図1a)。

- 3) 上記の第2因子画像、第3因子画像の形状と拡がり、RCPM検査時の脳血流賦活部位と酷似していた。また、同域の血流上昇は、DLBにおいては健常者と比較して小さかった。
- 4) 以上の結果から、PD、DLBにおいては、RCPMのようなタスクを行うために利用される視覚情報処理系の安静時神経活動が低下している。そして、実際にタスクを行ってその情報処理系を動員しようとしても、反応しないような病態が存在することを、本結果は示唆していると考えられる。

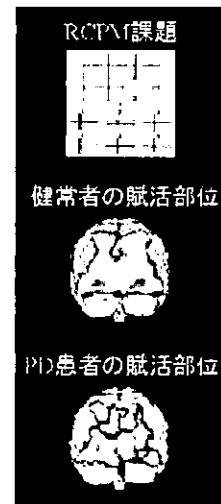
### D. 結論

DLB において特徴的に脳代謝が低下する部位(後頭葉、後頭頭頂葉、後頭側頭葉)を因子分析的に抽出した。同域は、視覚情報処理を行う部位であり、安静時の活動が低下するだけでなく、タスクに対しても反応しないことで、視覚認知機能の低下を生じさせると考えられる。

図1 a) AD, DLB, NCを分離する因子画像



b)脳血流賦活部位



#### 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、河津省司、齋藤敦子、篠野健太郎

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、鷺見幸彦、武田章敬、加知輝彦

国立長寿医療センター病院・放射線科 二橋尚志

和歌山工業高等専門学校・右代谷昇

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Washimi Y, Nakamura A, Abe Y, Yamada T, Iwai K, 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*.22:553-61,2004.

2) 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*.19:801-806,2004

3) Ito K, Kato T, Nagano-Saito A, Kawatsu S, Hatano K, Arahata Y, Abe Y, Iwai K, Yamada T, Washimi Y. PET/SPECT characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. *International Congress Series* 1264:26-32,2004

##### 3. 総説

なし

##### 4. 学会発表

1) 河津 省司, 右代谷 昇, 加藤 隆司, 二橋 尚志, 伊藤 健吾. FDG-PETおよびIMPを用いた多変量解析による正常者とアルツハイマー病患者鑑別の試み, 第44回 日本核医学会総会 京都国際会議場 京都市 2004年

11月4-6日

2) 加藤隆司, 伊藤健吾, 河津省司, 齋藤敦子, 篠野健太郎, 吉村公美子, 鷺見幸彦, 阿部祐士, 新畑 豊, 岩井克成, 二橋尚志「脳糖代謝の正常変動に関する検討」, 第44回 日本核医学会総会 京都国際会議場 京都市 2004年 11月4-6日

3) 吉村公美子, 加藤隆司, 河津省司, 阿部祐士, 新畑 豊, 岩井克成, 田中郁子, 加藤力雄, 二橋尚志, 伊藤健吾 IMP脳血流SPECT検査によるアルツハイマー病の自動ROI数値診断の試み 日本放射線技術学会 第32回秋期学術大会 2004年10月21~23日 大阪

4) 吉村公美子, 加藤隆司, 河津省司, 田中郁子, 伊藤健吾, 加藤力雄, 二橋尚志, 阿部祐士, 新畑 豊, 岩井克成. 自動ROIによるアルツハイマー病のIMP脳血流SPECT数値診断の試み 第44回日本核医学会総会 2004年11月4~6日 京都

5) 二橋尚志, 加藤隆司, 河津省司, 吉村公美子, 伊藤健吾, 阿部祐士, 新畑豊, 岩井克成, 武田章敬, 鷺見幸彦. 3D-SSPを用いたアルツハイマー型痴呆の診断能に関するFDG-PETとIMP-SPECTの比較. 第44回日本核医学会総会 2004年11月4~6日 京都

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 16 年度 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

薬剤抵抗性のパーキンソンニズムを呈する例のポジトロン CT を用いた脳機能解析

分担研究者： 国立長寿医療センター 外来診療部長 鷺見幸彦  
研究協力者： 国立長寿医療センター神経内科：新畑 豊、阿部祐士、岩井克成、武田章  
敬、山田孝子、加知輝彦  
国立長寿医療センター長寿脳科学研究部：加藤隆司、伊藤健吾

研究要旨

臨床的にパーキンソン病と鑑別困難なパーキンソンニズムを呈しながらも、薬剤治療抵抗性を呈する一群 28 例 (PDQ 群) について、パーキンソン病 19 例 (PD 群)、健常高齢者 9 例 (C 群) を対照とし、PET を用いて、大脳基底核部の糖代謝、ドパミン代謝の機能的変化を検討した。大脳基底核を 6 部位に分け各領域の糖代謝と FDOPA 取込み率の比 (G-D ratio) を算出した。PDQ 群の全脳糖代謝低下パターンは一様でなく、その分布より PDQ 群を後頭部低下型 (14 例; PDQo 群)、前頭部低下型 (6 例; PDQf 群)、非特異型 (8 例; PDQns 群) に細分された。PDQ-f 群では半数例が基底核の G-D ratio の上昇が見られず、ドパミン系節前ニューロンの変性のみならず、被殻、尾状核の変性を伴うものと考えられた。このうち 2 例では G-D ratio が基底角前半部より一律の上昇があり、パーキンソン病とは異なる黒質線条体神経の変性様式が存在すると考えられた。

A. 研究目的

パーキンソン病は黒質一線条体系ドパミン神経細胞の脱落による運動障害の出現を中核症状とする疾患であり、シナプス後部にあたる線条体そのものの神経細胞は保たれる。L-dopa をはじめとする抗パーキンソン病薬の使用で症状改善効果が見られることが厚生労働省指定神経難病のパーキンソン病の疾患定義にも位置付けられている。しかしながら、実際にはこれと酷似した症状を呈しながらも、薬剤治療への反応性が非常に乏しい症例が存在し、パーキンソン病であるか、他の類似疾患であるか臨床的に大きな問題となる。我々は臨床症状の面よりパーキンソン病との鑑別が困難であり、かつ薬剤治療に抵抗性を呈するパーキンソンニズムを呈する症例をポジトロン CT を用いて大脳基底核部のドパミン神経機能と糖代謝の機能的変化の解析を行ない、その画像の特徴、および、薬剤反応性の指標となりうるかを検討した。

B. 研究方法

(対象)

国立長寿医療センター (前国立療養所中

部病院)において 18F-FDG および 18F-DOPA PET を施行されたパーキンソンニズムを呈する症例 約 200 症例より、神経内科専門医である主治医により抗パーキンソン病薬が無効であると判断され、症候学的に進行性核上性麻痺及び大脳皮質基底核変性症、黒質線条体変性症などのその他のパーキンソン病とも診断不可能な症例 28 例 (PDQ 群) を解析の対象とした。臨床的に明らかな前頭葉徴候、核上性眼球運動障害、項部、四肢ジストニア、失行、小脳失調および痴呆を呈する例はこの群より除外した。また頭部 MRI において、線条体外側部の T2 high signal、小脳脳幹、中脳萎縮、脳血管障害が存在する例、ポジトロン CT 検査後に臨床診断が確定した例もこれより除外した。比較対照に Hoehn-Yahr の重症度分類 2-4 度で経過 3 年以上、MMSE 得点 26 点以上のパーキンソン病 19 例 (平均±SD ; 64±4 歳) (PD 群)、健常高齢者 9 例 (平均±SD ; 67±5 歳) (C 群) のデータを用いた。

(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 18F-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 12x25 フレームの加算画像を用いて、SPM2 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、全脳の上部 60% のカウントを持つピクセルの平均値を用いてカウントの標準化 (RCMRG 画像) を行い SPM2 を用いて解剖学的標準化を実施した後検討に用いた。

標準脳上に設定した関心領域より尾状核背側、腹側、被殻背側、腹側、後部、側坐核を含む大脳基底核領域、各大脳皮質、小脳の全脳 26 部位の局所 FDOPA Ki 値および相対的糖代謝値 (RCMRG) を得た。各々の関心領域値について C 群の平均値との差を C 群の標準偏差で除することにより標準化した値 (ZS) を算出した。また基底核領域については RCMRG 値と FDOPA Ki 値の比 (G-D ratio) を算出し検討に用いた。

(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、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

PDQ 群、PD 群の全脳の脳糖代謝分布平均値はいずれの関心領域においても  $|ZS| < 2$  であったが、PD 群では後頭葉に低下が目立った。PDQ 群では前頭部、尾状核での RCMRG 値のばらつきがより顕著であった。大脳基底核部の FDOPA Ki 値は PD 群、PDQ 群ともに全例において  $ZS < -2$  の低下が見られた。PDQ 群の脳糖代謝低下パターンは一様で無いため、後頭葉の ZS が  $-3$  以下の

低下を示すものを後頭部低下型 (14 例; PDQ-o 群)、前頭葉の ZS が  $-3$  以下の低下を示すものを前頭部低下型 (6 例; PDQ-f 群)、そのいずれにも属しないものを非特異型 (8 例; PDQ-ns 群) として 3 群に細分し検討をすすめた。糖代謝の変化については、PDQf 群では 前部帯状回、尾状核優位に基底核部での低下がみられたが、ばらつきが目立った。FDOPA Ki については、PDQo、PDQns においては PD 群類似の被殻後方優位の低下が示されたが、PDQ-f では尾状核より一様な低下が示される例が存在した。被殻後部の G-D ratio は、PDQo、PDQns 群で PD 群と類似の上昇が見られたが、PDQf 群の 6 例中 3 例においては、上昇がみられなかった。また PDQf 群のうち 2 例では G-D ratio が基底角前半部より一律の上昇がみられた。

### D. 考察

パーキンソン病では黒質背外側部よりのドパミン神経変性脱落を反映し、被殻後半部よりの FDOPA 取り込みの低下がみられることは周知である。一方、パーキンソン病においては、ドパミン神経節後部の被殻、尾状核の直接的変性脱落が見られないため、経過とともに同部位の糖代謝が、大脳皮質に比し相対的に亢進している所見が脳糖代謝 PET では見られ、線条体部分の D2 レセプター活性の亢進があることが知られる。線条体 D2 レセプターの変化をみることは raclopride PET を用いることで可能であるが、薬剤の影響を除去して評価するためには 2 週間程度の休薬期間をおく必要があり、治療開始後の患者の評価には用いにくい側面がある。今回の検討は、糖代謝と FDOPA による節前部の障害程度の評価を組み合わせることで抗パーキンソン病薬が有効な例と無効な例を分離できないかを試みた。

薬剤抵抗性を持つパーキンソニズム (PDQ) は全例において黒質線条体ドパミン神経の障害を持つことが示されたが、大脳皮質脳糖代謝低下パターンは均一ではなく、その分布より 3 群に大別された。糖代謝の前頭部低下型群 (PDQf) では 半数例が基底核の G-D ratio の上昇が見られず、ドパミン系節前ニューロンの変性のみなら

ず、被殻、尾状核の変性を伴うものと考えられた。またこの群のうち2例では G-D ratio が大脳基底核前半部より一律の上昇があり、パーキンソン病とは異なる黒質線条体神経の変性様式が存在すると考えられた。前頭部の糖代謝低下は進行性核上性麻痺 (PSP) に見られやすい所見であり、臨床症候が揃わないまでも PDQf は PSP の病理をもつ一群である可能性が推察される。

脳糖代謝がパーキンソン病類似の後頭低下型を示した例では、全例が基底核後半優位型の G-D ratio の上昇が見られた。この一群もまた、抗パーキンソン病薬反応が乏しいと判断された群であり、6年以上の経過の後も診断が不明の症例などが含まれている。しかしながら、今回の検討における手法では、脳糖代謝、ドパミン代謝のみからは、パーキンソン病との明らかな差異はみられなかった。これらの症例はパーキンソン病そのものであるが薬剤反応性が悪い特殊な一群であるのか、他の疾患であるのか、あるいは薬剤反応不良との判断が不十分であったのか結論づける事が困難である。抗パーキンソン病薬の抵抗性には、ドパミン系以外の神経生化学的異常が関連する可能性も推察される。Hughes らによる病理学的に確定診断をされたパーキンソン病 100 例の検討では6例に L-dopa 無効の例があったとされている。また、糖代謝 PET 画像のカウントの標準化法の問題により薬剤に感受性のある PD との分離ができない可能性も含め今後のさらなる検討が必要と考えられる。

2003年10月1日より厚生労働省指定神経難病にパーキンソン病関連疾患として進行性核上性麻痺及び大脳皮質基底核変性症が加えられ、全国の実態が把握されつつある。これらのパーキンソン病関連疾患は、抗パーキンソン病薬が無効である点の一つの特徴であるが、これらの鑑別のためにも、早期に薬剤反応性の有無を早期判定可能となることは、臨床的にも医療経済的にも有用であると考えられる。

#### E. 結論

薬剤抵抗性のパーキンソニズムを呈する一群は一樣ではないが、黒質線条体神経の

変性は全例にみられ、その変性様式がパーキンソン病とは異なるもの、被殻、尾状核の変性を伴うものが含まれる。糖代謝 PET 画像のカウントの標準化法の工夫などにより薬剤感受性例との分離が可能かの検討がさらにながら必要と考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

○Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Kachi T, Lerch JP, Evans AC, Dagher A, Ito K.

Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease.

Neurology. 2005 Jan 25;64(2):224-9.

○ 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(7); 801-6, 2004.

○ Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Washimi Y, Nakamura A, Abe Y, Yamada T, Iwai K, 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(2); 553-61, 2004.

##### 2. 学会発表

○ Kato T, Ito K, Herholz K, Kawatsu S, Nagano-Saito A, Hatano K, Abe Y, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Yamada T, Kachi T: Clinical evaluation of the imaging diagnosis of Alzheimer's disease with FDG-PET and AD-tsum method. 2nd Japan-Korea-China Conference on Nuclear Medicine. May 13-14, 2004, Kanazawa, Japan.

○パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と脳糖代謝の関連に関する検討-2

新畑 豊、阿部祐士、岩井克成、山田孝子、鷲見幸彦、加知輝彦、加藤隆司、伊藤健吾  
第45回日本神経学会総会、2004年5月14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

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

進行したパーキンソン病患者に、術中単一神経活動記録と、ニューロナビゲーション技術、および大脳基底核 3D マップによる一側淡蒼球内節深部脳刺激手術を行い、電極の位置を厳密にコントロールした手術による認知機能への影響を検討した。その結果、われわれの行った手術方法で、神経心理検査結果は、いずれの項目においても手術後の悪化を認めるものはなかった。むしろ、統計学的に有意な変化ではないが、MMSE, HDS-R, Stroop test, VPTA において、改善の傾向が認められた。この結果から、今回我々の行った手術方法が安全であり、かつ、認知機能に好影響を及ぼす可能性すらあることが示唆された。

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。淡蒼球内節の手術については、破壊術と深部脳刺激術が可能であるが、その有効性と合併症について、また、一側、両側の選択の是非などについても結論は得られていない。

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。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。今回我々は、一側淡蒼球内節に対する深部脳刺激を、上述のような再現性の高い手術術式によって行い、治療効果と、認知機能に対する影響を、評価した。神経心理検査の結果を報告する。

B. 研究方法

<対象と方法>

名古屋大学脳神経外科で単一細胞電位記録と 3D マップに従った厳密なマッピングによって行われた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、術前術後に神経

心理検査を施行し、比較検討した。患者の年齢は 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 2 名、左側 4 名であった。術前の U P D R S 運動スコアでは 20.8±9.2/46.5±7.3 (ON/OFF), であった。

#### <検査>

術前と術後において、神経心理学的検査を行った。検査項目は、MMSE (Mini Mental Status Examination), HDS-R (Hasegawa's Dementia Scale Revised), RCPM (Raven's Coloured Progressive Matrices), WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale Revised), Short WAB (Western Aphasia Battery, Short version), VPTA (Visual Perception Test for Agnosia), FAB (Frontal Assessment Battery), NMWCT (New Modified Wisconsin Card Sorting Test), WMS-R (Wechsler Memory Scale Revised), Verbal Fluency, および Stroop Test であった。定位脳手術前 2 週間以内と、3-6 ヶ月後に行った。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、内服継続したまま検査した。術前術後の変化は、Paired T-test を用いて検定した。有意水準は  $p < 0.05$  に設定した。

#### C. 研究結果

術前術後の比較において、今回実施したいずれの検査においても、統計学的有意差を見出すことはできなかった。しかし、いくつかの項目において術後改善傾向の認められたものがあった。術後悪化傾向が認められた項目はなかった。

MMSE, HDS-R では、術前に 20 前後と低いスコアであった患者 2 名が、術後 25 以上に改善しており、手術による改善傾向が認められた (図 1)。

WAIS-R, WMS-R, RCPM, NMWCT では、一定の傾向は認められなかった。

Word fluency では、Semantic fluency と比較して Letter fluency が有意に低下していた ( $p < 0.005$ )。術前術後では有意な変化は認められなかった (図 2)。

Stroop test では、Part1 と比較して Part2 の完了時間の遅延が認められた (図 3)。完了時間における術前術後の差は認められなかった。しかし、誤答数に術後改善傾向が認められた (図 4)。

VPTA では術前は 6 名中 2 名で線分の見落としや、錯綜図の誤りがあったが、術後は改善していた。他の 1 例で立方体透視図の模写において変形と余分な線が加わる誤りが認められたが、手術による改善傾向が認められた。

FAB では、術前術後とも Conceptualization, Letter Fluency, Motor Programming において、スコア低下を認めたが、Sensitivity to interference, Inhibitory control, Autonomy では全例とも異常を認めなかった。いずれの項目でも手術による有意な変化は認められなかった (図 5)。

#### D. 考察

今日までの、淡蒼球手術 (破壊術, 深部脳刺激)

による認知機能への影響に関する多くの報告があるが、認知機能の変化は、特に左側の淡蒼球手術後に Semantic Word fluency の悪化を認めたというものがある<sup>1,2,3,4</sup> verbal memory の一時的な低下を来したという報告<sup>5</sup>もあるが、その他の認知機能には変化がなかったというものが多数である。われわれの結果では、術前術後における有意な差は認められなかったが、Word Fluency における術後の悪化は認められなかった。むしろ、Letter Fluency では、統計学的に有意ではないが、術後改善した症例も多く認められた (5/6 症例)。

RCPM 検査の成績が一側淡蒼球破壊術後に改