

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14年度 ～ 平成16年度 総合研究報告書

主任研究者 福山 秀直

平成17 (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14年度 ～ 平成16年度 総合研究報告書

主任研究者 福山 秀直

平成17 (2005) 年 3月

# 目 次

I. 総合研究報告	-----	1
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		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	22
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	26

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）  
（総合）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教授

パーキンソン病（PD）に非侵襲的脳機能画像と神経心理学検査を応用し、適切な治療法の選択基準を作成することを目的とした。得られた結果は以下の通りである。1) 新たに開発した SPECT 用トレーサである 5IA によるニコチン受容体結合能の定量測定法を確立し、*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。本法を PD 症例に適応し、無動を主訴とする症例と振戦のみを呈する症例では nAChR 結合能に有意差を認めた。この結果は、抗コリン剤の有効性の相違の一因と考えられた。2) PET 賦活試験や PET 糖代謝画像に多変量因子分析を応用し、後頭葉、後頭頭頂葉が PD 患者の視覚認知機能障害に深く関与することを示した。アルツハイマー病などとは異なり、視覚情報処理を行おうとしても代償機転が機能しない病態が生じていることが示唆された。3) PET によって得られたドパミン機能と臨床症状および心理検査との対比を行い、運動症状の重症度は黒質線条体ニューロンの機能低下に関連し、後頭葉の糖代謝障害がこれに平行して出現している可能性を示した。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、認知機能障害の出現や幻覚などの PD 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。4) 難治性 PD 病患者を対象とし、電気生理的手法とコンピュータナビ技術を用いて精度の高い脳定位手術法を考案した。術前後に詳細な臨床症状および神経心理学的検査を行い、認知機能の改善傾向を認めた。

以上のように、SPECT や PET による非侵襲検査によって、PD およびその関連疾患の病態や治療戦略を示唆する新たな知見を得た。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、有効かつ安全な外科治療が可能であることを示した。本研究で行った非侵襲的脳機能画像法は、症状に応じた治療法の選択を可能とし、より効率の高いオーダーメイド治療の開発に必須であると考えられた。

[分担研究者]

佐治 英郎 京都大学大学院薬学研究科  
伊藤健吾 国立長寿医療センター  
鷺見 幸彦 国立長寿医療センター  
吉田 純 名古屋大学大学院医学研究科

佐治)、2) PD における視覚認知機能障害の病態についての研究 (伊藤)、3) PD におけるドパミン作動性神経機能および脳循環代謝の測定の意味についての研究 (鷺見)、4) 定位脳外科手術に関する研究 (吉田)、に分けられる。

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法を応用し、適切な治療法の選択を行う基準を作成することにある。このような基準を作成されれば、PD 患者における治療方法の選択の一般化が可能で、これまで経験に頼って行われてきた PD の内科的治療選択あるいは外科的治療適応について、エビデンスに基づいたアプローチが可能となる。本研究は、1) 新しく開発した SPECT 用トレーサである 5IA を用いたニコチン性アセチルコリン受容体結合能(nAChR)についての研究 (福山、

1) 5IA を用いたニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)結合能についての研究 (福山、佐治)

A. 研究目的

PD の主症状は、振戦、無動、固縮、姿勢保持障害の運動機能障害であり、黒質線状体のドパミン神経機能の低下が PD の原因とされている。しかし、剖検の報告ではドパミン神経ばかりでなくアセチルコリン作動性神経の脱落が報告されている。また、臨床的にも PD の症状にコリン作動神経の関与を示唆する事実が明

らかとなってきた。例えば、近年注目されるようになったパーキンソン症状に痴呆を合併するレビー小体病ではアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が有効である。また、PDにおいても発病初期から認知機能低下が存在し、この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。また、以前より振戦に対して抗コリン剤が有効であること知られ、PD病において認知機能障害ばかりでなく運動障害にもコリン作動性神経が関与することを示している。これまで、コリン作動神経についてはもっぱらムスカリン受容体について調べられてきたが、アルツハイマー病やPD病での臨床的な意義は限られていた。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に選択的なSPECTトレーサである[I-123]-5-IA-85380(以下5IA)を開発した。ニコチン受容体はムスカリン受容体と異なり、おもに前シナプスに存在し、その機能評価はPDの早期診断などムスカリン受容体とは異なる臨床的意義が期待される。本研究の目的は、健常者を対象として5IA SPECTによるnAChR結合能定量測定法を確立し、つづいてPDにおけるnAChR結合能と症状と対比することである。

## B. 研究方法

### 1-1) 喫煙歴のない健常ボランティアにおけるnAChR結合能定量測定の確立

喫煙歴のない健常ボランティア6名(男/女=1/5:年齢 $19.5 \pm 0.6$ 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。動脈血から薄層クロマトグラフィ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た。受容体解析に標準とされる3-コンパートメントモデルを用いてトレーサ結合能BPを、また、2-コンパートメントモデルおよびLogan plotを用いてトレーサ分布容積DVを求めた。加えて静注から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 DV画像を得た。このnAChR DV画像において上記の関心領域の平均値DV<sub>p</sub>を求め、2-compartment modelを用いて得た分布容積DV<sub>c</sub>と比較した。

(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

123I-5IA投与後、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。3-コンパートメントモデルでは複数の領域で収束せずトレーサ結合能を求めることができなかった。6時間の収集を行った6名の分布容積DV(ml/ml)は、前頭葉 $14.6 \pm 2.5$ 、頭頂葉 $14.2 \pm 2.3$ 、側頭葉 $14.6 \pm 2.4$ 、後頭葉 $13.2 \pm 2.6$ 、基底核 $17.6 \pm 3.7$ 、視床 $34.3 \pm 6.9$ 、脳幹 $24.7 \pm 5.7$ 、小脳 $17.8 \pm 2.0$ 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。2-コンパートメントモデルおよびLogan Plotにて求めた2つの分布容積の間に良好な相関を認めた。

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、4時間撮像、6時間撮像ともに高い相関を示した。

4時間収集データからLogan plotを用いて得られた分布容積画像は、視覚的にSPECTとして十分S/Nを有すると判断された(Figure.1)。

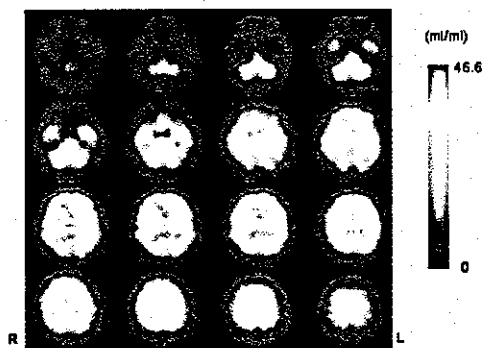


Figure 1. nAChR機能画像の代表例

4時間の収集を行った5名の分布容積DV<sub>c</sub>(ml/ml)は、前頭葉 $13.4 \pm 0.4$ 、頭頂葉 $13.5 \pm 1.0$ 、側頭葉 $13.6 \pm 0.9$ 、後頭葉 $11.1 \pm 0.7$ 、基底核 $17.3 \pm 0.8$ 、視床 $28.7 \pm 2.1$ 、脳幹 $21.2 \pm 1.5$ 、小脳 $17.5 \pm 2.0$ 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、DVpはそれぞれ前頭葉  $13.1 \pm 0.6$ 、頭頂葉  $13.2 \pm 0.6$ 、側頭葉  $13.4 \pm 0.8$ 、後頭葉  $11.5 \pm 0.5$ 、基底核  $15.9 \pm 1.2$ 、視床  $27.5 \pm 2.3$ 、脳幹  $19.9 \pm 1.5$ 、小脳  $16.9 \pm 1.9$  で、DVcに比較して脳幹および側頭葉で有意に低値であった ( $p < 0.05$ )。DVpとDVcの間に良好な相関関係 ( $DVp = 0.907 \cdot DVc + 1.0$ ,  $R^2 = 0.965$ ) を認めた (Figure 2)。

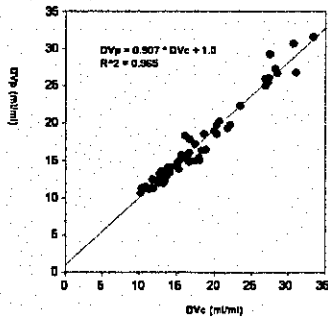


Figure 2. DVcとDVpの相関関係

#### D. 考察

3-コンパートメントモデルでは領域によって収束せず値が得られないことがあった。SPECTの精度、複数回の収集における体動の影響など測定誤差の影響、トレーサの脳内動態が3-コンパートメントで表現できない可能性が示唆された。2-コンパートメントモデルで算出した値の変動係数は、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、モデルはロバストであり、nAChR結合能の指標となり得ると考えられた。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。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全ての領域で4時間撮像および6時間撮像のデータから算出した2つの分布容積間に高い相関が認められた。この結果は、投与直後から4時間撮像の撮像により、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。また、大脳皮質に限れば60分間の撮像であってもある程度の精度で分布容積を推定することが可能であった。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。

Logan plotにて健常ボランティア6名全例で良好なnAChR DV画像が得られた。この画像から求めた各領域の結合能の分布容積DVpは、2-compartment modelによって求めた分

布容積DVc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、DVcに比較してDVpは高集積領域では過小評価となり、低集積領域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、DVpとDVc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nAChR分布容積の定量画像として用いることができると考えられた。

#### E. 結論

$^{123}\text{I}$ -5IAの連続SPECT収集データを2-コンパートメントモデルを用いて求めた分布容積DVはnAChR結合能の指標として臨床応用可能であると考えられた。撮像時間として6時間撮像がもっとも安定した結果が得られたが、4時間撮像によってもほぼ同一の結果が得られ、大脳皮質に限れば60分収集でもある程度の精度で求めることが可能であった。また、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。

#### 参考文献

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

#### 1-2) 喫煙のnAChR結合能に及ぼす影響

##### A. 研究目的

nAChR結合能は喫煙によるニコチンの吸収によるnAChRの変化をしていることが考えられる。この生理的なnAChR動態を知ることが、近年話題となっている禁煙法の科学研究や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. 対象と方法

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 ± 3.3才: mean ± 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、30 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。

### 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)。

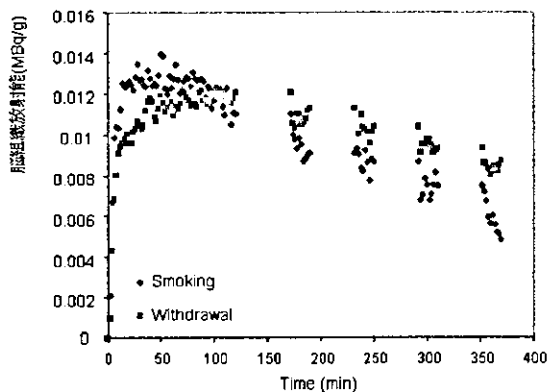


図1. 典型的な脳放射能時間曲線

喫煙中の分布容積 DVs は禁煙中の分布容積

	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

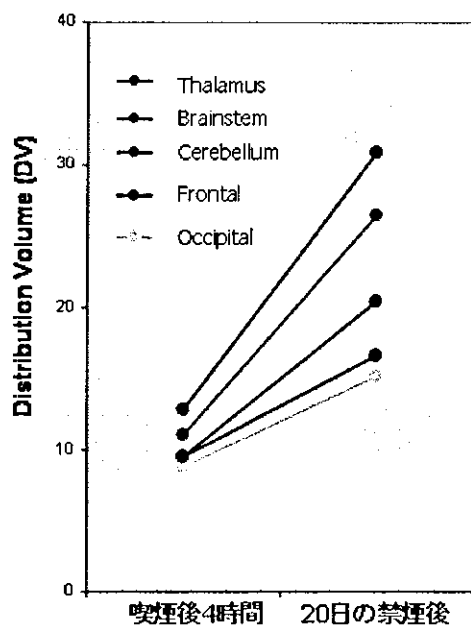


図2. 喫煙後4時間および20日の禁煙後のnAChRの分布容積の変化

#### 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 が生じていた可能性、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可能性、と2つの可能性が示唆された。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、喫煙負荷によるニコチン受容体の変化を in vivo にて検出が可能であった。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。

### 1-3) アルツハイマー病の AchR 結合能の検討

#### A. 研究目的

5IA SPECT の妥当性を検討する目的で、アセチルコリン作動性神経脱落が存在すると考えられるアルツハイマー病患者における 5IA 結合能を求めた。

#### B. 研究方法

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 TLC 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。

#### C. 結果

AD 群および NV 群の両群において、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。

#### D. 考察

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、



以降低下した。精度の高い定量測定にはより長時間の計測の必要性が示唆された。

### E. 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 分以上の収集時間が必要であった。

### 1-4) パーキンソン病患者における検討

#### A. 研究目的

平成 14 年度から nAChR 測定法の開発と同時に本研究の主眼である PD 患者の nAChR 結合能の検討を行った。また、最終年である平成 16 年度には PD 患者の主症状から無動および振戦に着目し、臨床症状として無動優位群および振戦優位群における nAChR 結合能について検討した。

#### B. 研究方法

##### 1) PD 患者 11 例の検討

臨床的に明らかな認知障害を認めない PD 患者 11 名 (PD 群 :  $67.3 \pm 7.7$  才, mean  $\pm$  SD) を対象とした。約 165 MBq の [I-123]-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 [I-123]-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。対照として、若年健常者 5 症例 (Y 群 :  $20.4 \pm 2.3$  才) および中年健常者 5 症例 (M 群 :  $54.2 \pm 11.1$  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。

##### 2) PD 病の無動と nAChR 結合能の検討

PD 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 T 群 (n=5,  $67.2 \pm 7.8$  才)、無動を主訴し振戦をほとんど認めない A 群 ( $69.4 \pm 8.8$  才) を対象とした。若年健常者 5 症例 (Y 群 :  $20.4 \pm 2.3$  才) および中年健常者 5 症例 (M 群 :  $54.2 \pm 11.1$  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。

#### C. 結果

##### 1) PD 患者 11 例の検討

視床および脳幹において、PD 群の DV は若年群の DV に比較して優位に低値であった。また、その他の領域でも健常者の DV に比較して PD 患者の DV は低下傾向を認めた (図 1)。

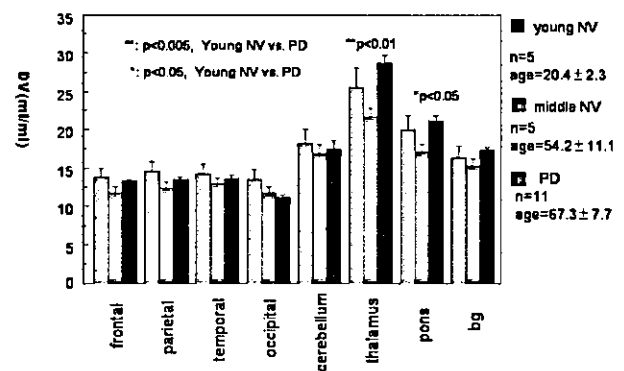


図 1. パーキンソン病群 (PD) およびコントロール群の nAChR の分布容積

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 の相対値と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 の機能画像が得られた (図 2)。

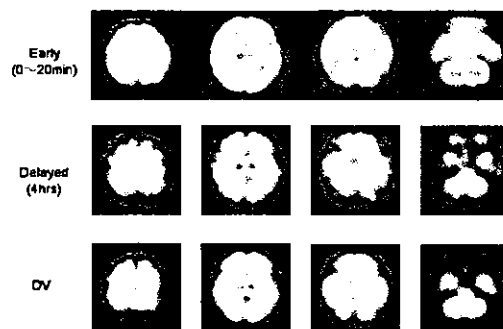


図 2. 5IA の SPECT 原画像と DV 画像 (Parkinson 77M)

機能画像より得られた DV と関心領域内の時間放射能曲線からローガンプロットを求めた求めた DV の間に良好な相関関係が得られた (図 3)。

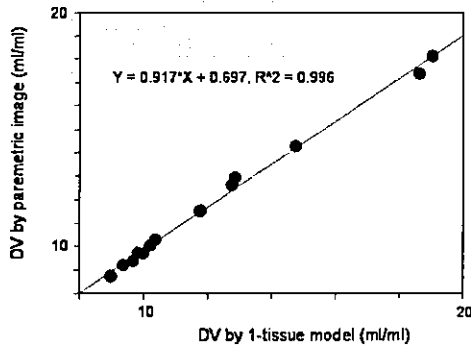


図3. 4時間画像より求めたParametric imageにより求めたDVと1-tissue modelによって求めたDVとの比較。

## 2) PD 病の無動と nAChR 結合能の検討

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。また、T群とA群を合わせたPD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(下図)。

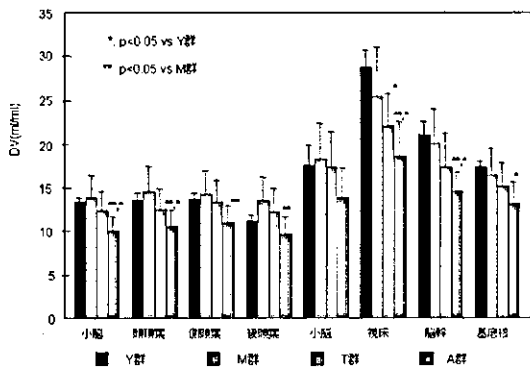


図4. 各群ごとのnAchRの分布容積

## D. 考察

健常者に比較して、PD病において、視床および脳幹でのnAChRのDVの低下を認めた。また、その他の大脳皮質および小脳においてnAChRのDV低下が示唆された。[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、視床および脳幹のみで優位な低下を認

めたことのとが考えられた。今後、より多くの症例を対象としたnAChR結合能と動作や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。

T群とA群を合わせたPD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。nAChR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、PD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く、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

ADでは、PD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。

PD病ではニコチン性アセチルコリン受容体の結合能低下が示唆された。その低下はPD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。

## 2) PDにおける視覚認知機能障害の病態についての研究 (伊藤)

### A. 研究目的

パーキンソン病(PD)やレビイ小体型痴呆(DLB)では、視覚認知機能が低下することが知られている。

我々は、これまでの研究で、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。アルツハイマー病 (AD) では、このような特徴は認められない。PD、DLB における視覚認知機能の低下は、AD と比較してもより特徴的な脳高次機能の変化である。

本研究では、PD とその関連疾患である DLB において、視覚認知機能の低下が、どのようなメカニズムでおきているかを、PET による脳機能画像を使って、明らかにすることを目標とした。そのために、2つの方法でアプローチを行った。一つ目 (研究 A) は、RCPM 検査実施中のパーキンソン病患者の脳活動を、 $[O-15]H_2O$  脳血流賦活 PET 検査で調べる。これにより、視覚情報処理を行うときに、PD 患者と健常者では、どのような違いがあるかを明らかにした。二つ目 (研究 B) 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あった。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。この手法を脳糖代謝 PET 画像に適用し、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

### 研究 A

#### (対象)

対象は、12名の若年健常人 (年齢 21-24 歳、男性) と中高年齢健常成人 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 で、 $[O-15]H_2O$  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。

### 研究 B

#### (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 例を対称とした。

#### (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

### 研究 A (図 1)

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。

中高年齢健常者では、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、健常中高年齢者と類似した脳血流賦活パターンを示した。しかし、健常中高年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。

### 図 1

	若年健常成人	中高年齢健常成人	パーキンソン病患者
人数	12名	10名	6名
性別	男性12名	男5名 女5名	男性5名 女性1名
年齢	21-24 歳	52-73 歳	59-75 歳
教育	14-16(大学生、院生)	12.1±2.5 年(9-16)	12.3±4.5 年(9-21)
MMSE	30	23.9±2.5	29.0±1.7
RCPM	35.7点(34-36) 158秒(140-178秒)	33.6点(33-36, 27) 438秒(240-970秒)	27.2点(19-35) 463秒(268-969秒)

## 研究 B (図 2)

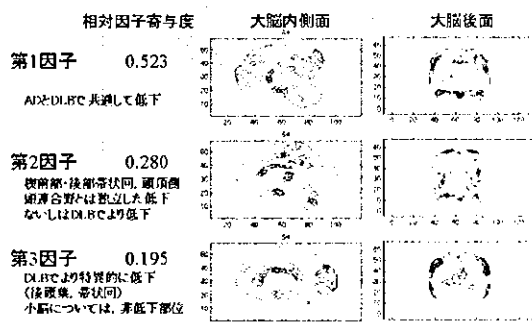
AD、DLB、NC を分離する因子分析の結果、第 1 因子画像として後部帯状回、楔前部、頭頂側頭連合野、前頭葉に、第 2 因子画像として後頭葉、後頭頭頂葉、後頭側頭葉に、第 3 因子画像として後頭葉に、それぞれ高い intensity が持つ画像がそれぞれ得られた。それぞれの因子画像の相対的因子寄与度は、第 1 因子が 0.523、第 2 因子が 0.280、第 3 因子が 0.195 であった。

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。

上記の第 2 因子画像、第 3 因子画像の形状と拮がりは、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。

## 図 2

### AD, DLB, NCを分離する因子画像



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、(AD とは異なり) 補償的反応を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。

なお、上述のような後頭葉を中心とした領域での神経活動低下それ自体の原因は、なお不明であり、今後の研究課題である。

## D. 結論

パーキンソン病においては、後頭葉、後頭頭頂葉、後頭側頭葉で、安静時において神経活動が低下しており、その程度に応じた視覚認知機能の低下を生じている。また、この低下に対する補償的な神経活動は生じず、視覚情報処理時同様の神経活動の賦活は小さい。

## 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、斎藤敦子、篠野健太郎、中村昭範

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

## 3) PD におけるドパミン作動性神経機能および脳循環代謝の測定の意義についての研究 (鷺見)

### A. 研究目的

パーキンソン病の脳機能変化を明らかにするためにポジトロン CT を用いて脳糖代謝とドパミン神経の変化を評価を行うとともに、運動症状、高次機能変化および精神症状との関連、薬剤への反応不良例の検討をおこなった。

### B. 研究方法

初年度にはパーキンソン病患者 10 名について縦断的に検討し、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と運動機能、高次機能変化の関連についての検討を行なった。平均期間 3 年をおいた縦断的検討では、全脳を対象とした解析において、FDOPA 取り込み率の低下は線条体にのみみられ、UPDRS motor examination score の悪化を反映するものと考えられた。糖代謝変化としてアルツハイマー病初期と同様の後部帯状回での代謝低下がみられたが、認知機能の低下は MMSE およ

び RCPM でとらえられる限りこの間では明らかではなく、臨床的に明確な認知機能低下に先行して同部の糖代謝低下がおこるものと考えられた。また、また一次運動野の脳糖代謝の相対的な上昇がみられ、運動障害の代償機能を示している可能性が推察された。

翌年度にはパーキンソン病患者 67 例の解析より腹側線条体へ投射するドパミン神経の障害と黒質線条体神経系の障害は、必ずしも平行していない可能性を示し、腹側線条体の 18F-DOPA Ki 値の低下は、MMSE 得点の低下と相関がみらるとともに、頭頂葉、楔前部での糖代謝低下に平行しておこること、線条体背側部の 18F-DOPA Ki 値の低下はパーキンソン病の運動症状の増悪に相関し、後頭極付近の脳糖代謝低下と相関がみられる事を報告した。またパーキンソン病の代表的な精神症状の一つである幻覚についての検討を行い、幻覚の有無以外の臨床的条件を統一した 2 群のパーキンソン病患者群の間では、脳糖代謝の差は見られないにも関わらず、幻覚群では腹側線条体、扁桃核、中脳での FDPPA 取り込みの低下がみられることを示した。これより、パーキンソン病患者における幻覚の出現は中脳・辺縁および中脳・皮質投射系ドパミン神経の節前部の障害による節後部の脱神経過敏状態により引き起こされる可能性を推察した。

3 年目には臨床的に問題となる薬剤の感受性についての検討を行った。臨床的に他のパーキンソン病関連疾患とも診断されない鑑別困難なパーキンソニズムを呈しながらも、薬剤治療抵抗性を呈する一群 28 例を薬剤反応が明らかにありパーキンソン病と診断された例との脳糖代謝とドパミン代謝の比較検討を行った。この結果、大脳皮質糖代謝の分布より薬剤治療抵抗例は 3 群に大別され、前頭葉低下例では半数の例でドパミン系節前ニューロンの変性のみならず、被殻、尾状核の変性を伴っていること、線条体前半部へのドパミン神経障害を持つ例が含まれることを示した。すなわち前頭葉の糖代謝低下が見られる場合には、パーキンソン病とは異なる疾患群である可能性が高いものと考えられた。しかしながら、薬剤治療抵抗例のうち後頭部の脳糖代謝低下を示す例は、脳糖代謝とドパミン代謝の面よりもパーキンソン病との鑑別が困難であり、Hughes らの剖検報告例(1993)に見られるよう、パーキンソン病そのものの中に初期よりの薬剤感受性不良例が存在し、これ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があるものと推察された。

結論

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る。また、後部帯状回の糖代謝低下は、臨床的に認知機能低下が進行するよりも先立ってみられ、前頭葉優位の糖代謝を示すパーキンソニズム例はパーキンソン病とは異なる一群であり、薬剤への反応不良例の可能性が高い。

#### 4) 定位脳外科手術に関する研究 (吉田)

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術で実施されている。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し、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。さらに Schaltenbland and Wahren atlas (S-W atlas) を基に、電極の刺入角に応じた大脳基底核の 3D マップを作成し、より正確な同定を行っている。本研究の目的は、このような精密な mapping 技術によって得られた刺激電極の局在と、手術による運動症状、認知機能の変化を評価することによって、理想的な刺激電極の位置について検討することである。

また、手術は基底核の出力核に対するものであり、大脳皮質機能の変化についての研究はあるが、線条体の機能にどのような変化を及ぼすかについては、手術後の抗パーキンソン薬内服の必要性、対側の手術追加の必要性などを評価するために

重要であると考えられる。われわれは、パーキンソン病の診断を確定し、手術側を決定するために、術前に[F-18]DOPA PET、[C-11]raclopride PETを施行したが、今回は、手術後にも同様の評価を行うことによって、手術の対象である基底核部の機能に対してどのような作用を実際に及ぼしているかについても、検討を行った。

#### (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、およびPET検査とそれに伴う一時的な断薬については、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。

## B. 研究方法

### 対象

名古屋大学脳神経外科を受診し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、定位的一側淡蒼球内節深部脳刺激手術を施行した。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UPDRSスコアでは20.8±9.2/46.5±7.3(ON/OFF)であった。

### 手術術式

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。前後交連線上中点より2mm前、20mm外側、4mm下方と設定し、2例はdirect imagingで、21mm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。

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、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、Tractの刺入角度に応じて使い分けた。

刺激電極はAC-PC lineより20mm外側で、前後8mmにわたって記録されたGPiの中点から1mm前方を至適部位とし、そこに留置した。刺激条件は、双極刺激5例(0-2、2.8-3.5V、60-90micros、185Hz)、単極刺激1例(1-2、2.5V、60micros、185Hz)とした。

### 運動機能検査および認知機能検査

UPDRS motor score および神経心理検査は、定位脳手術前2週間以内と、3-6ヶ月後に行った。術後検査まで抗パーキンソン病薬の投与量は変更しなかった。UPDRS motor scoreは、Drug OnおよびOFFの状態において、それぞれ評価された。神経心理検査はDrug Onの状態で行われた。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。術前術後の変化、および、検査項目間の差は、Paired T-testを用いて検定した。

### Positron Emission Tomography (PET)

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。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幅のスミ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。また、[C-11]raclopride PETの結果に関しては、

被殻、尾状核頭部、体部に ROI を置き、それぞれの ROI における BP 値を被殻検討した。さらに、UPDRS や神経心理検査の術前術後の変化と、Ki 値、BP 値の術前術後変化との関連を検討した。

### C. 研究結果

#### 運動機能および認知機能

UPDRS Motor Score は、ON、OFF のいずれにおいても術後有意に改善が認められた。OFF においてより顕著であった (図 2)。

神経心理検査では、術前後の比較において、いずれの検査でも、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。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 3)。

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 4)。

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。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 5)。

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。

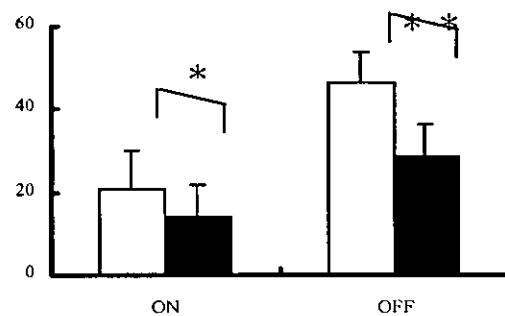


図 2. UPDRS Motor Score の変化。術後有意に改善が認められる。□ 術前、■ 術後  
\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$

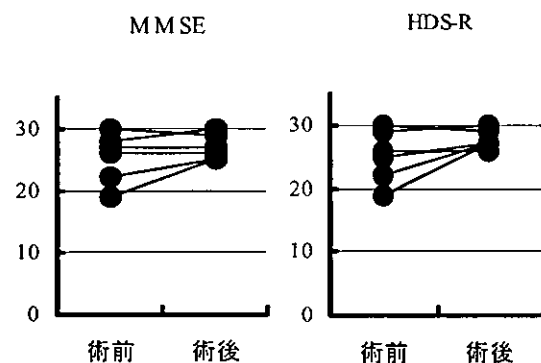


図 3. MMSE(Mini Mental State Examination) および HDS-R(長谷川式痴呆スケール) の結果。術前低値を示した患者のスケールの術後における改善が認められる。

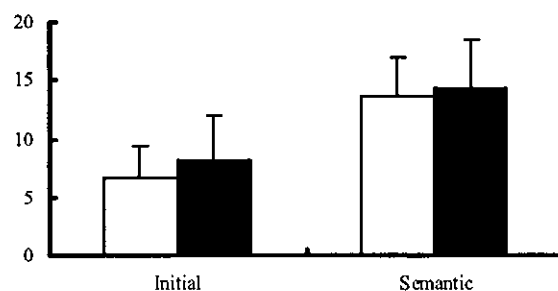


図 4. Word Fluency Test の結果。Letter fluency の成績が、Semantic Fluency と比較して有意に低下している ( $p < 0.005$ )。□ 術前、■ 術後

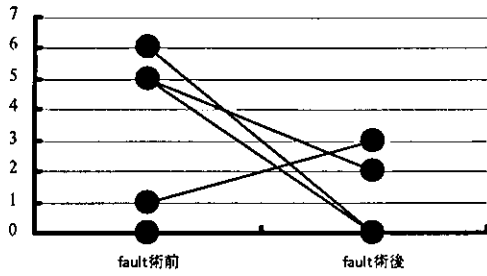


図 5、Stroop Test における誤答数の変化。術後の減少が認められた。

### Positron Emission Tomography

SPM による解析で、[F-18]DOPA PET、[C-11]raclopride PET では、ともに健常者と比較して、線条体における取り込みの著明な低下が認められた。しかし、[F-18]DOPA PET では被殻の低下が主であり、[C-11]raclopride PET では尾状核が主であった。

[F-18]DOPA の取り込みが術後低下している領域が、線条体腹側部で認められた。また、手術側の尾状核において、術後ドーパミン D2 受容体結合能が低下した領域が認められた。しかし、いずれも UPDRS や、神経心理機能変化との関連は認められなかった。手術後 FDOPA の取り込みや、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。

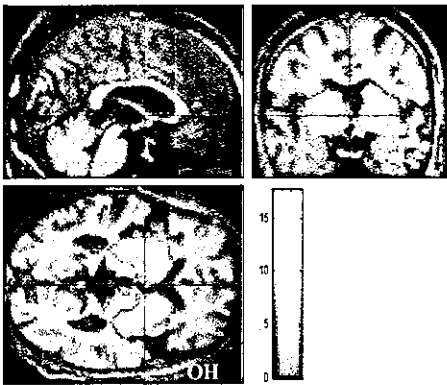


図 6、[F-18]DOPA PET の Ki 値が健常者と比較して有意に低下している領域を示す。両側の線条体において、F-DOPA の取り込みの低下が認められる低下は被殻が主である。

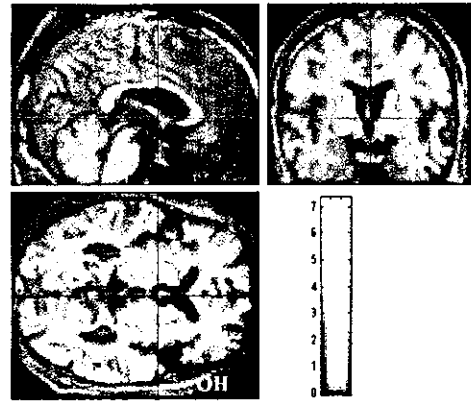


図 7。[C-11]raclopride PET による BP 値が、健常者と比較して有意に低下している領域を示す。尾状核を主とした BP 値の低下が認められる。

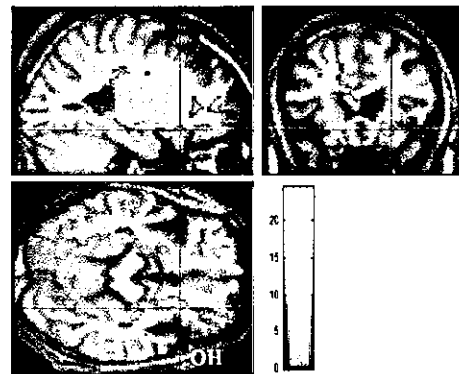


図 8、図 1 : [F-18]DOPA PET のにおいて、FDOPA の取り込みが、術前と比較して術後有意 ( $p < 0.05$ ) に低下した領域を示す。スケールは T value を示す。OH : 手術側、

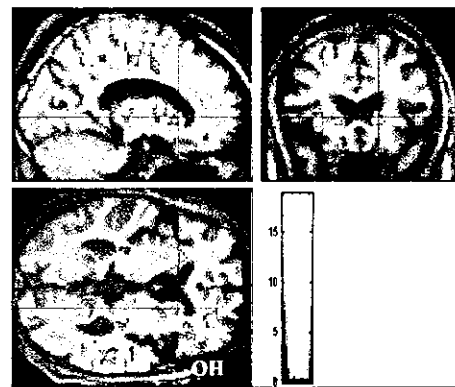


図 9 : [C-11]raclopride PET で、D 2 受容体結合能が、術前と比較して術後有意 ( $p < 0.05$ ) に低下した領域を示す。スケールは T value を示す。OH : 手術側、



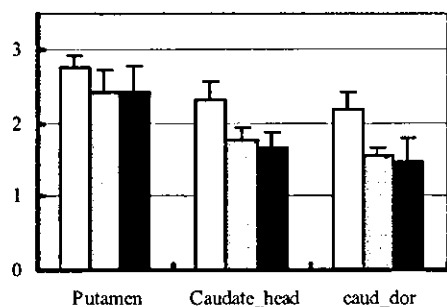


図10. [C-11]raclopride PET の線条体部において ROI による BP 値の比較。尾状核部において、健常者より低下の度合いが強い。手術前後での有意な変化は認められない。

#### D. 考察

我々は、定位的脳手術において、微小電位記録による神経活動記録し、Gpi mapping を施行し、sensory-motor area を確実に同定することが最も重要であると考え。大脳基底核内には、大脳-基底核-視床を結ぶサブグループとして、運動系以外に、認知・精神機能に関与するサブグループが存在する。現在報告されている定位脳手術に伴う合併症の多くは、不適切な電極留置による刺激症状と考える。本研究により、sensory-motor area に留意した一定の手技で施行される定位脳手術は、運動症状を改善するのみならず、認知機能も改善傾向を示す安全な外科治療と考えられた。加えて、3D S-W atlas の作成は、GPi の同定に、電極挿入角度が考慮でき、正確なマッピングをするうえで大変有用であった。

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 1、2、3、4 Verbal Memory の一時的な低下を来したという報告 5 もあるが、その他の認知機能には変化がなかったという報告が多い。今回の結果では Word Fluency における術後の悪化は認められなかった。逆に、Letter Fluency では、統計学的に有意ではないが、術後改善した症例が多く認められた（5/6 症例）。

RCPM 検査の成績が一側淡蒼球破壊術後に改善したという報告がある 6。我々の成績では、有意な差を見出すことはできなかったが、6 例中 4 例でスコアの改善が認められ、低下した症例はいずれも 1 点のみの低下であった。

パーキンソン病患者では、Stroop test で内的キューによる Part2 における遅延があるとされる 7、8。われわれの結果でも Part 2 における遅延が顕

著であった。課題処理時間における手術前後での優位な変化は認められなかったが、誤答数で術後減少傾向が認められ、手術による遂行機能改善の可能性が示唆された。

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、および VPTA において改善の傾向が認められた。これらの結果から、刺激手術部位として、淡蒼球内節の中心から 1 mm 前方を target とすることで、運動機能のみならず、認知機能においても良好な手術結果を期待できることが示唆された。しかし、この結果は、手術後 3-6 ヶ月のみのものであるので、長期的にどのような経過をたどるかに、更なる観察が必要であろうと考えられる。淡蒼球内節に対する定位脳手術によって、線条体のドーパミンニューロンそのものにどのような影響を及ぼすかについては十分な解明は成されていない。術前に亢進していた線条体におけるドーパミン D2 受容体結合能が、手術後正常化したという報告があるが 9、今回の結果は術前に低下していた尾状核の一部において、術後わずかな低下を認めており、異なる結果である。両者には、断薬期間（9 時間以上）の違い、raclopride ではなく nemonapride を使用していること、術式の混在（破壊術と深部脳刺激、一側と両側）、という差異がある。D2 受容体は、早期のパーキンソン病では亢進し、非常に進行した病期では減少することが考えられ、被験者の病期の差もあるかもしれない。今回 SPM で示された F-DOPA の取り込み、D2 受容体結合能における手術前後の変化は、運動機能、認知機能の変化との関連性は認められず、その病態学的な意味を見出すことはできなかった。

#### E. 結論

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、刺激電極を GPi の中央から 1 mm 前方に留置し、運動・認知機能への影響を検討した。その結果、運動機能は著明に改善し、統計学的に有意な変化ではないが、MMSE、HDS-R、Letter Fluency、Stroop test、VPTA において、改善の傾向が認められた。この結果から、われわれの採用した Target が手術部位として理想的であることが示唆された。また、この手術による線条体ドーパミンニューロンへの影響として、線状体腹側部などでの F-DOPA 取り込み

の低下、手術側尾状核部での D2 受容体結合能の低下などが認められたが、その病態論的意味は今回の研究では見出せなかった。

#### 参考文献

- 1) Scott R, Brain. 1998 Apr;121 (Pt 4):659-75.
- 2) Pillon B, Neurology . 2000 Aug 8;55(3):411-8.
- 3) Green J, Neurology . 2002 Mar 26;58(6):858-65.
- 4) York MK, Brain . 1999 Dec;122 (Pt12):2209-20.
- 5) Rettig GM, Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Sep;69(3):326-36.
- 6) 丸山哲弘, 神経心理学, 2002 18 ; 171-181
- 7) Takagi R, No To Shinkei. 2002 Oct; 54(10): 897-902.
- 8) M. Jahanshahi, Brain, 2000 Vol. 123, No. 6, 1142-1154,
- 9) Nakajima T, et. al, J Neurosurg 98:57-63, 2003.

おわりに

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。パーキンソン病では、無動を主訴とする PD において nAchR 結合能の低下を認めたが、振戦のみを呈する症例ではコントロールに比較して nAchR 結合能の優位差を認めなかった。PET によるドパミン機能検査を用いて 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。以上のように、SPECT や PET による非侵襲検査によって、PD およびその関連疾患の病態について新たな知見を得た。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、高次脳機能を悪化させることがない安全な外科治療が可能であることを示した。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を選択を可能とし、より安全で効率のよいオーダーメイド治療の開発に必須と考えられた。

## 研究発表

### 1.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.
- 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
- 4) 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-[F-18]fluoro-L-dopa PET study. *Brain* 2002; 125: 1358-1365
- 5) 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 [F-18]-dopa PET study. *J Neural Transm* 2002; 109(12): 1433-43
- 6) Kawatsu S, Kato T, Nagano-Saito A, Hatano K, Ito K, Ishigaki T. New Insight into the Analysis of 6-[F-18]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
- 7) 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
- 8) 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.
- 9) 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.

10) 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

11) 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

12) 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.

13) 前澤聡、金桶吉起、梶田泰一、臼井直敬、遠藤乙音、吉田純

線条体の Tonically Active Neurons (TANs) の発火様式—Parkinson 病、外傷性 Dystonia 患者における検討—

*機能的脳神経外科* 42(2003)10-14

14) Maesawa S, Kaneoke Y, Kajita Y, Usui N, Misawa N, Nakayama A, Yoshida J

Long-term stimulation of the subthalamic nucleus in hemiparkinsonian rats: Neuroprotection of dopaminergic neurons. *J Neurosurg* 100: 670-687, 2004

### 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.

3) 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.

4) 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

5) 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.

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

7) 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 [F-18]-FDOPA および [F-18]-FDG PET 画像の縦断的研究 第 43 回日本神経学会総会 2002 年 5 月 29 日 北海道札幌市

8) 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

9) 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.

10) 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.

11) 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 [F-18]-DOPA および [F-18]-FDG 画像の縦断的研究

パーキンソン病フォーラム 2002 年 8 月 31 日 東京ベイホテル東急, 千葉

12) 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 2002 年 8 月 31 日 東京ベイホテル東急, 千葉

13) 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 2002 年 11 月 4-6 日 神戸市

14) 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 2002 年 11 月 4-6 日 神戸市

15) 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 2003 年 1 月 26 日 名古屋市

16) 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

17) 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 [F-18]-DOPA および [F-18]-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

18) 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" Interrenational symposium for PET and molecular imaging. November 1-3, 2003, Sapporo

19) 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 2003 年 12 月 13 日 大阪

20) 加藤隆司. パーキンソン病における  $\beta$ -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

21) 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