

博士(医学) 八木 俊 輔

論文題目

Progression from unilateral to bilateral Parkinsonism in early Parkinson disease: implication of mesocortical dopamine dysfunction by PET

(早期パーキンソン病における片側から両側のパーキンソニズムへの進行について：中脳皮質系ドパミン機能障害を示すポジトロン断層撮像の意義)

論文の内容の要旨

[はじめに]

脳内の分子生物学的な変化と表現型としての臨床症状は必ずしも並行しないことが多い。運動障害疾患の一つであるパーキンソン病 (PD) では典型的には片側性の運動障害が両側に進展する。これまでも運動障害を示さない健常側でドパミン神経の障害がすでに現れていると報告されている。病気の進行には個人差があり、ある患者はいつまでも片側性の PD 症状が続くということもある。この病気の進行に関して、どのような病態が病気の進行を規定しているのか、あるいはどの脳領域がその進行に重要なのかについてよく知られていなかった。そこで、分子イメージング手法を用いて、脳内病態変化と臨床症状の相同、相違性を明らかにするために、この PD 症状の進展に着目した。早期未治療の PD 患者において [¹¹C]2-carbomethoxy-3β-(4-fluorophenyl) tropane ([¹¹C]CFT) を用いた PET 撮像を施行してドパミントランスポーター (DAT) 密度を求めることでドパミン神経の活性度を調べるとともに、臨床症状の進行を評価して、両者を比較検討した。これらより、PD における進行予測としての surrogate marker の有無を検討した。

[対象]

対象は、片側性の障害を有する早期 PD 患者 12 人 (ヤール重症度分類 HY1 度、年齢 58.8±9.3 歳 (平均±SD)、罹患期間 16.2±9.2 月) と 8 人の健常対照者 (51.0±15.5 歳) とした。患者は過去に抗 PD 薬を使用せず、中枢神経性の薬剤の常用がないものとし、大学病院や近隣病院からリクルートした。PD 障害度は Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) を用いてスコア化した。健常対照者は薬物使用や脳疾患の既往がなく脳 MRI でも正常と診断されたものをエントリーした。病気の進行の評価に関して、患者は PET 検査後それぞれの医療機関で治療を開始されたが、ベッドサイドで専門医による診断を受け、症状が両側となる HY 2 度に移行した時期を記録して、その移行期間を調査した。被験者には研究内容の詳細について文書を用いて説明し、同意を得られた者のみ対象とした。本研究は倫理委員会での承認が得られている。

[方法]

MRI：脳内の形態的異常や合併症などが無いことを確認するため全例 MRI を施行した。MRI は日立製 MRP0.3T 常伝導装置を用いて三次元的に収集し、そのデータは PET 画像との

融合や関心領域の決定の際に使用した。

PET: 浜松ホトニクス製頭部カメラ SHR12000 を用いた。節前神経終末にある DAT と結合する [^{11}C]CFT を 6 MBq/kg で静注し、92 分間の連続 PET 撮像を行った。動脈採血は省略した。解析と統計: 最初に MRI 上で眼窩前頭皮質、側坐核、尾状核および被殻に関心領域を設定し、後期分布容積 PET 画像上に移動し設定した。過去の研究から [^{11}C]CFT の結合能は後期分布容積画像を用いた組織小脳比とよく相関しているため、この組織小脳比をそれぞれの領域で算出して、結合能とした。この値を PD と正常群の 2 群間で Student *t* test を用いて比較し、UPDRS スコアや病期進行の移行期間などのパラメーターとの回帰分析を行った。有意差は多重性を補正した $p < 0.05$ と設定した。

[結果]

1. 臨床上 HY1 度と診断した症例において、[^{11}C]CFT 結合は患側 (側坐核・尾状核・被殻・眼窩前頭葉) だけでなく健常側でもすでに低下していた。
2. 被殻に比し尾状核の [^{11}C]CFT 結合は比較的保たれていたが、両者とも集積の低下は臨床的重症度とよく相関していた。また、被殻では健側に比べ患側の [^{11}C]CFT 結合の低下がより大きかったが尾状核や側坐核では差が目立たなかった。さらに背側被殻は腹側被殻に比べ [^{11}C]CFT 結合の低下が目立った。
3. 回帰分析では健常側の側坐核、尾状核と眼窩前頭皮質の [^{11}C]CFT 結合が疾患の進行との間で有意な正相関していた。
4. HY1 度から 2 度へ進行する期間は今回の検討では半年～5 年 (2.9 ± 1.5 年) であり、すべての患者で症状に応じて投薬が開始されていた。特に少量のレボドパを中心としセリギリンや D2 アゴニストの使用がほとんどだった。治療薬との関連を調べたが、病気の進行や PET パラメーターに関して有意な相関は見られなかった。

[考察]

HY1 度で未治療の PD 患者では線条体の [^{11}C]CFT 結合の低下が症状の重症度と強い相関があり、特に側坐核での低下が強いほど HY2 度に進行する期間が短いことが分かった。片側性の症状を有する HY1 度の PD 患者ですでに側坐核・尾状核・被殻の [^{11}C]CFT 集積が両側性に低下していることは、ドパミン系の分子異常の変化が臨床表現型に先行するという考えを支持している。病気の進行に健常側の中脳皮質辺縁系 (側坐核・尾状核・眼窩前頭野) が重要なことを初めて見いだしたが、これは病理学的な進行仮説である Braak 仮説を支持する結果とも考えられた。さらにその原因としては健側の中脳皮質辺縁系投射の起始核である中脳腹側被蓋野への障害が及んでいる事を先行描出している可能性があり、反対側への進行に非障害側の中脳腹側被蓋野が重要であることを示唆しているのかもしれない。本研究の成果に加え、中・後期の PD 患者での GABA 系などの変化を捉えること、および、初症に関与すると思われる α シヌクレインなどに対する直接的なトレーサーの開発が課題と考えられた。

[結論]

[^{11}C]CFT を用いた PET による DAT 密度の測定は、ドパミン神経機能の程度と異常局在を

知ることができ、PDの病態と進行予測の把握に重要な情報を提供し、それらの surrogate marker になりえると考えられた。

論文審査の結果の要旨

パーキンソン病では片側性の固縮、振戦が両側性に進行するが、その期間には個人差が大きい。片側性から両側性への症状の進行に関係する要因を解明するために、申請者は早期未治療のパーキンソン病患者のドパミントランスポーターの脳内各部位の密度をポジトロン断層法 (PET) で測定し、片側性から両側性へと症状が進行するまでの期間との関連を検討した。

対象は抗パーキンソン病薬の治療歴のないヤール重症度分類 1 度の男性 5 例、女性 7 例の計 12 例で、年齢の平均は 59 歳であった。5 例の男性、3 例の女性の計 8 例の健常者を対照とした。健常者の平均年齢は 51 歳であった。パーキンソン症状の程度はパーキンソン病統一スケールを用いて数値化し、パーキンソン症状が両側性となるヤール重症度分類 2 度に進行するまでの期間を調査した。

^{11}C -2-B-carbomethoxy-3B-(4-fluorophenyl) tropane (^{11}C -CFT) を静脈内投与後、87 分から 5 分間の PET 画像を解析に用いた。あらかじめ撮影した MRI 上で、眼窩前頭皮質、側坐核、尾状核、背側被殻、腹側被殻、小脳に関心領域を設定し、これを PET 画像に重ね、各部位の放射能を測定した。これまでの研究から小脳に対する集積比が ^{11}C -CFT の結合能と相関することが示されており、これを指標として用いた。

症状が片側性であるにもかかわらず、 ^{11}C -CFT の結合能は眼窩前頭皮質、側坐核、尾状核、背側被殻、腹側被殻のすべてにおいて患側のみならず健常側でも低下していた。また、症状の進行した患者ほど患側、健常側ともすべての部位で ^{11}C -CFT の結合能が低い傾向にあった。片側性から両側性へ症状が進行する期間は健常側の眼窩前頭皮質、側坐核、尾状核の ^{11}C -CFT の結合能が低下している患者ほど短かった。

本研究は、早期のパーキンソン病において、黒質線条体系、中脳皮質辺縁系の各部位のドパミントランスポーターの密度の低下と症状の進行が密接に関連していることを示すものであり、PET によるドパミントランスポーターの密度の測定が症状の進行速度を予測しうる可能性があることを示すと審査委員会で評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 阪原 晴海
副査 宮嶋 裕明 副査 植木 孝俊