

学位論文題名

Brain SPECT analysis by 3D-SSP and
phenotype of parkinson's disease

(3D-SSP を用いたパーキンソン病の臨床病型と
脳 SPECT 画像の関連の検討)

学位論文内容の要旨

最近のめざましい技術革新により、従来形態画像に留まっていたComputed Tomography (CT)、Magnetic Resonance Imaging (MRI) においても徐々に機能画像が実現されつつある。しかしその対象はあくまで急性虚血や賦活化試験といった動的变化に限定され、変性、脱落によるニューロンの緩徐な活動低下を検出する場合には無力であることが多い。従ってPDのような神経変性疾患やADなどの痴呆性疾患においては、この様な変化を早期から検出でき、神経伝達・受容体機能イメージングへの発展性もあるsingle photon emission computed tomography (SPECT) を用いた病態評価が有用と考えられる。しかし脳SPECT画像の評価は症例ごとに医師の目視により行うため、局所脳血流のわずかな変化を見出すことは困難であった。また疾患群ごとの脳SPECTの特徴を描出する際にも症例ごとに脳の形態が異なるために直接比較が困難であった。こうした問題の解決法として開発された脳SPECT統計画像は、ガンマカメラによって取得したデータを標準脳座標上に展開し、個々のピクセル毎に正常データベースと比較して統計学的検定を行ったものであり、従来の断層像では評価困難だった血管支配領域に一致しない異常、連合野の評価などを視覚的に捉えることが可能である。さらに個々の症例だけでなく、症例を蓄積して正常データベースと群間検定を行い、疾患特異的な異常パターンを見出したり、治療前後の比較による効果判定を行う等、数々の優れた特徴を持っている。脳SPECT統計画像として代表的なものにはStatistical Parametric Mapping(SPM)法とThree Dimensional Stereotactic Surface Projection (3D-SSP) 法があるが萎縮脳への対応は3D-SSP法がより優れているといわれている。

パーキンソン病 (PD) のclinical heterogeneityは以前から指摘されている。また、PDの各神経症状はそれぞれ異なった進行経過を示しlevodopaの有効性は症例によって異なる。これはPDにおけるドパミン系およびその他の神経系の障害の程度の多様性を示唆するものと考えられている。PDはJankovic Jらの方式によりUnified Parkinson's Disease Rating Scale

(UPDRS) score から Tremor-dominant group (Tremor-PD) と Postural instability gait difficulty-dominant group (PIGD-PD) に分類することができる。われわれの調べた範囲では PD の臨床病型と脳血流シンチ所見との関連を検討した報告はない。今回われわれは脳 SPECT 統計画像のひとつである 3D-SSP を用いて自験例を対象とし PD の臨床病型と脳 SPECT 画像との関連を検討した。当科通院中の痴呆を伴わない未治療の PD 33 例 (男 12 例、女 21 例) を対象とし全例に UPDRS score を実施し Tremor-PD (n=10) と PIGD-PD (n=19) に分類した。PD 全例と年齢を適合させた正常コントロール 17 例に ^{123}I -IMP-脳 SPECT を行い持続動脈採血による脳血流定量を実施し画像解析ソフト NEUROSTAT により 3D-SSP 解析を施行した。3D-SSP 解析で得られた脳表抽出データを使用し、解析ソフト stereotactic extraction estimation (SEE) により Talairach の brain atlas に合致するように、前頭連合野、頭頂連合野、側頭連合野、後頭連合野、内側前頭回、前部帯状回、後部帯状回、一次視覚野、小脳半球の 9 箇所に関心領域を設定し局所脳血流量の群間比較を行った。結果は、1) PD 全例と正常群の比較では PD 群において前部帯状回と一次視覚野で中等度の局所脳血流量の低下が認められた。2) Tremor-PD では正常群と比較し有意な脳血流低下部位は認められなかった。3) PIGD-PD と正常群の比較では PIGD-PD において前部帯状回と一次視覚野で高度な局所脳血流量の低下が認められた。4) Tremor-PD と PIGD-PD の比較では有意差は認められなかった。次に 3D-SSP 解析で得られた脳表抽出データを使用し、ピクセル毎の 2 群間の比較をおこない血流低下部位を Zスコアに変換しカラー表示した。Zスコアが 4.53 以上のときに有意差があると判断される。結果は、1) PD 全例と正常群の比較では PD 群の前部帯状回で著明な低下を認めた。一次視覚野では軽度の血流低下を認めた。2) Tremor-PD では正常群と比較し有意な脳血流低下部位は認められなかった。3) PIGD-PD は正常群と比較して前部帯状回で著明な低下を認め、一次視覚野で軽度の血流低下を認めた。その程度は PD 全例と正常群の比較にくらべて高度であった。4) Tremor-PD と PIGD-PD の比較では有意差は認められなかった。以上の解析結果から、PD 全例と PIGD-PD では前部帯状回と一次視覚野で脳血流低下が認められ、その程度は特に PIGD-PD で著明であり、Tremor-PD は正常群と比べて有意な脳血流低下は認められないことがわかった。Zetuský, Janković らは PD は homogeneous entity ではなく 2 つの subtype, すなわち Tremor dominant group と PIGD-dominant group に分類することができること、PIGD-dominant group は Tremor-dominant group とくらべて運動障害の進行がはやく予後が不良であるということを報告している。また Louis らは寡動、筋強剛、歩行障害と姿勢反射障害といった症状は同じような経過で進行するが、振戦はそれらとは違った経過を示すことを報告している。PD の主要症状はドパミン欠乏に基づくと考えられているが、levodopa 投与に反応しない症状もあることからドパミン系以外の障害、あるいは黒質線条体系を中心とする基底核以外に前頭葉機能の障害などが症状出現に関与している可能性が指摘されている。われわれの検討では PIGD-PD では著しい前頭葉内側面の脳血流低下が認められ、

歩行障害の発現に前部帯状回をはじめとする前頭葉機能が関与している可能性を示唆するものと考えた。このようにPDのなかでもTremor-PD とPIGD-PDでは局所脳血流の分布に相違があり、これは病理学的、神経化学的変化の疾患特異性を反映しているものと考えた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 玉 木 長 良
副 査 教 授 小 山 司
副 査 教 授 佐々木 秀直

学 位 論 文 題 名

Brain SPECT analysis by 3D-SSP and phenotype of parkinson's disease

(3D-SSP を用いたパーキンソン病の臨床病型と
脳 SPECT 画像の関連の検討)

パーキンソン病 (以下PD) のclinical heterogeneityは以前から指摘されている。また、PDの各神経症状はそれぞれ異なった進行経過を示しレボドパの有効性は症例によって異なる。これはPDにおけるドパミン系およびその他の神経系の障害程度の多様性を示唆するものである。PDはJankovic Jらの方式によりUnified Parkinson's Disease Rating Scale (以下UPDRS) scoreからPostural instability gait difficulty-dominant group (以下PIGD-PD)とTremor-dominant group (以下Tremor-PD)の2つの臨床病型に分類することができる。現時点でPDの臨床病型と脳血流SPECT所見との関連を検討した報告はない。そこで、本研究では脳SPECT統計画像のひとつである3D-SSP法を用いてPDの臨床病型と脳SPECT画像所見の関連を検討した。旭川赤十字病院神経内科通院中の痴呆を伴わない未治療のPD患者33例 (男12例、女21例) を対象とし全例をUPDRSスコアで評価し PIGD-PD (n=19) とTremor-PD (n=10) に分類した。同時期に¹²³I-IMP-脳SPECTを行い局所脳血流量を定量し画像解析ソフトNEUROSTATにより3D-SSP解析を施行し各群を正常コントロール群 (n=17) と比較した。局所脳血流量の解析 (Bonferroni 法による 多重比較検定) では、正常群との比較でPIGD-PDにおいて前部帯状回と一次視覚野で高度な血流低下 ($P<0.01$) が認められたが、Tremor-PDでは有意な脳血流低下部位は認められなかった。次に3D-SSP解析で得られた脳表抽出データを使用し、疾患群と正常群でピクセル毎の2群間の比較をおこない疾患群の血流低下部位をZスコアに変換しカラー表示した。結果は、PIGD-PDは前部帯状回を中心とした前頭葉内側面で著明な血流低下 ($P<0.05$) を認めたが、Tremor-PDでは有意な脳血流低下部位は認められなかった。以上の解析から、Tremor-PD とPIGD-PDの局所脳血流分布に相違があり、これは病態学および神経化学的变化の疾患特異性を反映したもので歩行障害の発現に前部

帯状回を中心とした前頭葉機能の障害が関与している可能性が示唆された。

公開発表にあたっては、副査の小山教授から PD における前部帯状回の血流低下に関する過去の報告と、抑うつ症状や認知機能との関連性についての質問があった。申請者は過去の文献を引用し PD における前頭葉の血流低下の報告は前部帯状回よりも補足運動野にみられるものが多いこと、認知機能については Mini Mental State Examination による評価を施行しており現在さらに Frontal Assessment Battery による評価を加えて検討中であることを述べた。次いで、副査の佐々木秀直教授から PD の臨床病型の分類に関する妥当性、すくみ足や幻視・幻覚などの症状と脳血流 SPECT 所見の関連についての質問、3D-SSP 以外の脳血流 SPECT 統計画像による評価法の必要性について質問があった。申請者は未発表データをまじえてすくみ足のある群では前頭葉内側面での血流低下がみられる可能性があり検討中であることなどを概ね適切に回答した。最後に主査の玉木教授から症状の重症度と脳血流低下の程度との相関、レボドパによる治療前後の脳血流の変化、脳血流 SPECT 所見による PD の早期診断や予後の予測の可能性についての質問があった。申請者は未発表データを交えて歩行障害の重症度と前頭葉内側面の血流低下の相関についての現時点での知見、PD で前頭葉内側面の血流低下がある症例は歩行障害の進行が早い可能性があるが、その程度が著しい際は他疾患の鑑別を要することなど、適切に回答した。

申請者の研究は PD の臨床病型による脳血流分布の相違を検討し、歩行障害が前部帯状回を中心とした前頭葉内側面の機能障害と関連性のあることを示唆したものである。今後は歩行障害のなかでもさらに詳細にすくみ足などの個々の症状の重症度と脳血流低下の程度の相関を検討することにより、その責任病巣を解明する手掛かりとなる可能性がある重要な研究であり、更なる進展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。