

学 位 論 文 題 名

Brain activation during detrusor overactivity in
patients with Parkinson's disease:
a positron emission tomography study

(パーキンソン病患者における Positron Emission Tomography (PET) の検討
—排尿筋過活動持続中の脳賦活部位について—)

学位論文内容の要旨

【背景】近年の様々な診断モダリティーの開発に伴い解剖学的なイメージングに加えて脳機能イメージングが撮影・解析できるようになってきている。我々は過去に PET を用いて健常成人における蓄尿中枢について検討し、最大尿意時には橋、中脳中心灰白質 (PAG)、視床、小脳左半球、被殻、前帯状回、島が賦活化され、これらの部位が蓄尿に重要な中枢であることを報告してきた。

過活動膀胱は尿意切迫感を主要な症状とし頻尿及び夜間頻尿を伴う疾患であり、推定患者数は 810 万人に及ぶ。今後加齢に伴って罹患患者数の増加が予想されるため、我が国において過活動膀胱に関する検討は重要な課題と考えられる。排尿筋過活動 (DO) は過活動膀胱の原因であり基礎疾患に神経学的疾患がある。なかでもパーキンソン病は人口の高齢化に伴い発症者数が増え、全国で 12 万人が罹患しているが、その病態は未だ解明に至っていない。パーキンソン病には排尿障害を含む自律神経障害が起こり、実際の臨床現場で治療に難渋することが多い。

今回は、排尿筋過活動の中枢性の病態の解明を目的として、DO を伴うパーキンソン病患者における蓄尿時の脳賦活部位について検討した。

【対象と方法】パーキンソン病患者で右利きの男子 9 人を対象とした。内訳は平均年齢 63 才、平均罹患期間 8 年、重傷度分類は Yahr stage III: 6 人・IV: 3 人であった。8Fr サフィードカテーテルを経尿道的に膀胱内留置した後、PET カメラに頭部を固定してスキャンを行った。スキャンは、膀胱 empty および DO の 2 つの条件下で施行し、10 分以上の間隔をおいて交互に 3 回ずつ繰り返した。各スキャンの直前に H_2^{15}O (300MBq) を静注し、その 40 秒後から 90 秒間にわたってスキャンを行った。DO 時のスキャンは、蒸留水を膀胱内に点滴注入し、膀胱内圧測定上 DO が確認された時点でスタートし、スキャン中は適宜注入を続けながら DO を持続させた。画像解析には Statistical Parametric Mapping 法を用いた。

【結果】全 9 例に DO 出現が確認され、DO 出現時の膀胱容量は 80~450 ml (平均 193

ml) であった。また DO 時にカテーテル周囲からのもれは見られなかった。膀胱 empty 時に比べ DO 持続中には、PAG、視床、小脳虫部、被殻、島および補足運動野 (Brodmann 6 野) に賦活化が認められた。

【考察】各解剖学的部位について検討を加える。

小脳についてはパーキンソン病において虫部の賦活が確認されたが、健常者における賦活部位とは一致しなかった。また、骨盤底筋の収縮に伴い賦活化する報告もある。

橋は古典的にも排尿中枢として蓄尿・排尿に関与する部位とされているが、今回の検討では賦活化されなかった。

前帯状回には健常者において賦活化が確認されたが、今回は確認されなかった。排尿を我慢することでその賦活が低下する報告も見られている。

補足運動野は今回の賦活部位で、健常者と大きく異なる点の一つだが、本来複雑な運動に関与する部位とされるが排尿に関する報告は少なく、ドイツのグループからの報告では骨盤底筋収縮と尿意切迫感に関与するとされている。

以上より、パーキンソン病患者において健常者とは異なる部分は 3 つにまとめることができる。すなわち、骨盤底筋収縮・DO に関与しうる補足運動野・小脳虫部。比較的 DO に特異的と考えられる小脳虫部。さらに、排尿を許可されないことから今回の検討では賦活化しなかったと考えられる橋と前帯状回である。

本研究は、上位中枢における排尿に関する問題部位が同定され、今後この分野の研究の発展により、これまでの治療概念とは全く異なる新規薬剤の開発が期待される可能性を秘めており、治療を受ける患者ならびに医療従事者にとって大きな福音となると考えられる。

学位論文審査の要旨

主査	教授	岩崎喜信
副査	教授	野々村克也
副査	教授	玉木長良
副査	教授	佐々木秀直

学位論文題名

Brain activation during detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease: a positron emission tomography study

(パーキンソン病患者における Positron Emission Tomography (PET) の検討
—排尿筋過活動持続中の脳賦活部位について—)

本研究は、排尿筋過活動の中枢性の病態の解明を目的として、過活動膀胱を伴うパーキンソン病患者における蓄尿時の脳賦活部位について検討したものである。結果は、骨盤底筋収縮・過活動膀胱に関与しうる補足運動野の賦活化と過活動膀胱に特異的と考えられる小脳虫部の賦活化及び橋の非賦活化であったことを報告している。

質疑応答では、主査の岩崎喜信教授から健常者では小脳半球が賦活化するのに対して、パーキンソン病患者では虫部が賦活化した結果に対してパーキンソン病患者の上位中枢は小脳のコントロールが変化するか、それとも排尿中枢自体が変わるのかについての質問があった。この質問に対して申請者は、小脳は蓄尿において重要な部位であるが残念ながら臨床においても虫部のみの硬塞に伴う排尿状態の報告がないため、今回の賦活化がパーキンソン病に伴う変化なのか、代償として賦活化しているかの断定は困難であると解答した。また、最近のパーキンソン病患者に対する脳深部刺激療法に伴う排尿の変化についての質問があったが、この質問に対して申請者は、最近まで排尿に関する報告はなかったが、2003年に5名の患者が脳深部刺激療法に伴い排尿状態が改善した報告であると答えた。しかし、実際に排尿筋過活動の変化までを確認したものではないために今後可能であれば脳深部刺激療法行っている施設との共同研究を考えたいと解答した。ついで、副査の佐々木秀直教授から、今回の賦活部位に左右差はあったかどうか、パーキンソン病患者の多くに前頭葉機能の低下が確認されるが、これが今回の橋の非賦活化・小脳虫部の賦活化という変化を一連の流れとして説明できるかどうか、さらに本実験における各解剖学的部位における核の同定が可能かどうかについての質問があった。これらの質問に対して申請者は、まず、今回の結果の多くは右に賦活部位が偏位しており過去の報告においても右利き被検者の場合には右賦活化の報告が多いと答えた。さらに今回の結果がパーキンソン病の変化に

伴う一連の変化として説明ができる可能性があり、PET の空間解像度では解剖学的部位の核の同定は不可能であると解答した。ついで、副査の玉木長良教授から、今回の検討はパーキンソン病という上位中枢の障害に伴うものであるが、これが膀胱など末梢の障害に伴って起こる排尿筋過活動であった場合にはどうなると予想されるかという点と今回の実験に fMRI でなく PET を使用した理由について質問があった。この質問に対して申請者は、末梢性の障害に伴う排尿筋過活動においても、今回の結果に近い結果になる可能性が高いと答え、その理由として動物実験における下部尿路閉塞モデルにおいて神経の可塑性変化が起こるために最終的に上位中枢の変化を来す可能性があるためと説明した。また、今回の検討に PET を用いた理由として膀胱内に尿道留置カテーテルを挿入し、被検者の横で膀胱内圧測定を行う必要があった点を述べた。さらに玉木長良教授より、坐位での撮影可能な PET が開発されており、体位に伴う排尿中枢の変化の可能性についての示唆もあった。これを受けて主査岩崎喜信教授より fMRI においても最近では坐位・立位による撮影が可能となっているとのコメントをいただいた。ついで、副査の野々村克也教授から、パーキンソン病患者の性差についての質問と健常者における脳機能にみられる性差と排尿中枢に対する検討についての質問があった。この質問に対して申請者は、男性のパーキンソン病患者の発症率が女性よりも高い理由に男性性染色体 Y 領域に存在する SRY 遺伝子がチロシン水酸化酵素の制御因子であり、さらに女性脳におけるエスロトゲンが同じくチロシン水酸化酵素の制御に関わっていることが罹患率の差を引き起こしている可能性が報告されていると解答し、健常者における脳機能においては、男女で海馬機能には解剖学的・神経化学物質の組成・ストレス反応性の違いがあり、頻尿患者に女性が多いことをあわせて鑑みると、排尿中枢の違いがあることが予想できると解答した。

本研究は先駆的研究であり、将来の新たな可能性を示しているとして高く評価され、今後のさらなる発展で排尿における上位中枢のメカニズムの解明に迫れるものときたいされる。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（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。