HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Effect of subthalamic nucleus stimulation during exercise on the mesolimbocortical dopaminergic region in Parkinson’s disease: a positron emission tomography study

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-04-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 野崎, 孝雄 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2694

博士（医学）　　野崎 孝雄

論文題目

Effect of subthalamic nucleus stimulation during exercise on the mesolimbocortical dopaminergic region in Parkinson's disease: a positron emission tomography study

（パーキンソン病における運動遂行下での中脳皮質辺縁ドパミン神経系に及ぼす視床下核脳深部刺激療法の効果：PET による研究）

論文の内容の要旨

［はじめに］

視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS) は、パーキンソン病患者の運動症状を改善するが、その詳細な作用機序は未解明である。安静時においてSTN-DBSはドパミン放出を殆ど生じないと報告されている。STN-DBS は、レボドパ（ドパミン前駆物質）への反応性があるパーキンソン病患者に有効であり、これによりドパミンの投与量を減らすことができる。ドパミン神経系には運動機能ループの他、非運動機能ループとして側坐核・眼窩前頭皮質などからなる大脳辺縁系や、尾状核・前頭前皮質などからなる認識系がある。近年、視床下核は意欲と運動機能を結びつける上で重要な役割を担っている可能性があると指摘されている。以前我々は、positron emission tomography (PET) の研究により、運動が中脳辺縁ドパミン神経系のドパミン放出を促進することを報告した。今回我々は、STN-DBS のドパミン神経系への影響を調べるため、パーキンソン病患者に対して運動遂行下で DBS の刺激オン／オフの効果を [^{11}C]ラクロプライド-PET を用いて検討した。

［対象と方法］

STN-DBS 術後のパーキンソン病患者 12 人（平均年齢 64.9 ± 7.8 歳、男 6、女 6、平均罹病期間 12.3 年）を対象とした。定位脳手術法によりセミ微小電極を用いて電気生理学的に視床下核を同定し、慢性刺激電極（Model3389、メドトロニック社製）を挿入、電池内蔵型のパルス発生装置（ソレトラ、メドトロニック社製）を両側前胸部皮下に挿入、皮下に通した延長コードを介して左右の電極を各々同側のパルス発生装置に接続した。抗パーキンソン病薬は PET 検査 12 時間前までに中止した。右足関節屈伸連続運動を自己ペースで遂行してもらい、刺激オン／オフの状態で計2回の [^{11}C]ラクロプライド-PET を撮影した。DBS の刺激オン/オフでの運動機能指数（足回転数 Hz ×運動角と定義）を検査開始 30 分後、60 分後に各々 1 分間ずつ測定し、比較検討を行った。また、被殻（腹側、背側）・尾状核・側坐核に関心領域を設定し、ローガンプロット法により求めたラクロプライド結合能を DBS オン／オフで比較した。また、DBS オン／オフでの Unified Parkinoson's Disease Rating Scale (UPDRS) Ⅲの変化を比較検討した。さらに statistical parametric mapping (SPM) のソフトフェア (SPM8)を用いて刺激オン／オフでのラクロプライド結合能の変化を検討した。

［結果］

DBSの刺激オン時の運動機能指数はオフ時に比べて有意に高かった ($p< 0.05$)。DBSオン／オフで被殻のラクロプライド結合能に殆ど変化を認めなかったが、両側側坐核と両側尾状核においてオン時で結合能は有意に低下した（すなわち運動遂行下、DBSオンにて同部でのドパミン放出が確認された）($p< 0.05$)。運動機能指数の増加率とラクロプライド結合能の低下率は両側側坐核

において有意な逆相関を示した（右側：相関係数-0.671, $p < 0.05$, 左側：相関係数-0.670, $p < 0.05$）。また、UPDRSの低下率とラクロプライド結合能の低下率は左尾状核において有意な逆相関を示した（相関係数-0.631, $p < 0.05$）。SPM解析の結果、DBSオンにより側坐核においてラクロプライド結合能が有意に低下した。

［考察］

我々が渉猟し得た範囲では運動遂行中に DBS オン／オフで PET 撮影を行った報告はなく、今回が始めてである。今回の検討では、運動時の STN-DBS で、運動機能ループの中心にある被殻ではなく非運動機能ループの側坐核や尾状核でドパミン放出が上昇した。視床下核は大脳基底核の中継核として重要な位置を占め、中脳黒質、淡蒼球などの他、辺縁系に属する腹側被蓋野との結合も指摘されている。STN-DBS が大脳辺縁系や認知系のドパミン投射領域を刺激することで、二次的に運動遂行機能を改善している可能性がある。サルに STN-DBS を行った研究では、線条体におけるドパミンが視床下核背側～不確帯の刺激で最も多く放出されたと報告されている。中脳黒質緻密部から被殻・尾状核、腹側被蓋野から側坐核へ向かうドパミン線維はいずれも視床下核の背側を走行しており、パーキンソン病患者においても DBS がこの部でドパミン線維を刺激することにより効果を発現している可能性がある。また、運動機能指数、UPDRS とラクロプライド結合能の検討結果から、DBS の有効性が高く運動効率が高い程、側坐核･尾状核でのドパミン放出が節約されると推定され、DBS の作用機序の一端を示していると考えられる。

［結論］

運動遂行中の STN-DBS の効果は、中脳皮質辺縁ドパミン系を通じて運動ループを代償的に刺激することにより発現している可能性がある。有効な STN-DBS は、より少ないドパミン放出で運動機能の改善をもたらすと考えられる。