

【要約】

Drawing ability after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease

(両側視床下核脳深部刺激療法後の
パーキンソン病患者における
描画能力の変化)

千葉大学大学院医学薬学府
先端医学薬学専攻

(主任： 桑原 聡 教授)

古川 彰吾

背景

脳深部刺激療法は進行期パーキンソン病に対する有効な治療法である。特に視床下核を標的とした脳深部刺激は、進行期に抗パーキンソン病薬の効果が減弱するウェアリングオフの状態において運動機能を改善する効果があり、さらに抗パーキンソン病薬が減量できることで、ジスキネジアなど運動合併症の抑制が期待できる。

一方で、視床下核脳深部刺激療法を導入したパーキンソン病患者において、術後に注意力や遂行機能の障害など高次機能障害が出現する例が報告されており、その評価と術前における予測が、臨床上問題となっている。

描画は高次機能のひとつである。脳深部刺激と描画の関連については、刺激に伴う描画能力低下の症例報告は存在するものの、多数例で検討した報告は存在しない。また高次機能低下の機序についても未だ不明な点が多い。

目的

- 1) 進行期パーキンソン病患者における両側視床下核脳深部刺激療法の導入が、描画能力に及ぼす影響を評価する。
- 2) 治療前後の脳血流画像を用いて、描画能力の変化の機序を解析する。
- 3) 視床下核脳深部刺激の導入による描画能力の変化について、術前における予測因子を探索する。

方法

千葉大学医学部附属病院において両側視床下核脳深部刺激療法を導入した、英国ブレインバンク診断基準を満たす認知症を伴わないパーキンソン病患者の連続症例 21 人を対象とした。術前および術後 3-6 か月の 2 度にわたって、描画能力の評価、脳血流 SPECT 画像の撮像に加えて神経学的・神経心理学的評価をおこなった。描画能力の評価にあたっては、Western Aphasia Battery (WAB) における描画試験を用いた。神経学的評価として United Parkinson's disease rating scale (UPDRS) の運動サブスケール、神経心理学的評価として、Mini-mental state examination (MMSE)、Frontal assessment battery (FAB) を用いて評価をおこなった。脳血流 SPECT は ^{123}I -IMP をリガンドとし、Infinia Hawkeye 4 にて閉眼安静のもと 24 分間撮像した。得られた画像について、Matlab2012b、SPM8 を用いて症例ごとに術前後の画像を剛体変換によって位置合わせし、次に SPECT 健常平均標準画像に非線形変換し、最後に 14mm 空間的平滑化を施し画像解析をおこなった。解析においては、統計学的閾値を $p < 0.001$, extent threshold を $k > 100$ voxels に設定した。また WFU PickAtlas を用いて、各画像を IBASPM71 に基づいた 31 の脳領域に分割し、各領域の脳血流を算出し、

それらを全脳血流で標準化してから術前術後の血流変化比を算出した。SPSS を用い、群間結合法による階層的クラスター分析をおこない、血流変化のパターンの相関が強い領域をグループ分けした。

結果

対象患者の平均年齢は 66.4 歳、21 人中女性は 8 人、平均罹病期間は 12.1 年であった。視床下核脳深部刺激療法の導入により、ウェアリングオフにおける運動機能は有意に改善 (UPDRS スコア 38.5 ± 12.4 から 24.3 ± 15.1 , $p < 0.03$) し、抗パーキンソン病薬の内服量 (983 ± 210 mg から 618 ± 219 mg, $p < 0.001$) も有意に減量され、運動症状に対する脳深部刺激の有用性を確認することができた。

描画試験については 21 人中 11 人で術後に 1 点以上低下しており、全体でも術前・術後で有意な低下を呈した ($p < 0.05$)。一方、対象全体では MMSE、FAB ともに有意な低下を認めなかった。描画能力の低下群と非低下群においては、年齢、性別、罹病期間、抗パーキンソン病薬の内服量、運動症状、描画試験、MMSE、FAB などの術前の各臨床評価項目において、有意な差を認めなかった。術前後の変化については、描画能力の低下群のみにおいて、FAB の得点のみが術後に有意に低下していた ($p < 0.01$)。

脳局所血流を用いた統計画像解析では、術前後の比較において、前頭葉背外側部、尾状核、前部帯状回における脳血流の低下を認めた。描画試験の得点については、術前は、下頭頂小葉、視覚野の脳血流と正の相関があり、術後においては前頭前野背外側部の脳血流量と正の相関を認めた。また、描画能力低下群においては、非低下群と比較して、術前において右前頭極の血流が有意に低下していた。

また、全脳の 31 領域に分割したうえで、クラスター解析により、術前後の血流変化パターンが類似している群に分割したところ、描画能力低下群においては、描画能力非低下群と比較して、前頭葉皮質の脳血流が広範囲に連動しており、術後に低下を示すことがあきらかになった。

結論

認知症を伴わない進行期パーキンソン病患者に対する視床下核脳深部刺激療法を導入したところ、半数の例で描画能力の低下を認めた。描画能力の低下は、視床下核脳深部刺激療法の導入後に出現しうる高次機能障害のひとつとして留意すべきである。

描画能力低下の発症機序について、術後の描画試験の得点が右前頭葉背外側部の脳血流量と相関すること、描画能力が低下する症例において前頭葉皮質の

脳血流が連動して低下していることから、術後の前頭葉機能低下との関連が示唆された。

術前における術後の描画能力低下の予測については、一般的な臨床情報や心理検査からの予測は困難であるものの、右前頭極の脳血流低下が有用である可能性が示された。

考察

パーキンソン病の運動症状に対する脳深部刺激の作用機序については、視床下核-淡蒼球の線維連絡を介した、運動野皮質、被殻、淡蒼球、視床を含む運動回路の修飾が想定されている。一方、連合回路は背外側前頭前野、尾状核、被殻、淡蒼球、視床を含む回路で、パーキンソン病における認知機能障害との関連が指摘されている。上記の脳領域については本研究の描画能力低下群においても血流低下を指摘された部位に一致する。視床下核刺激に伴う描画能力の低下の原因として、視床下核-淡蒼球の線維連絡を介した連合回路の修飾が考えられる。