

①

千葉大学学位申請論文

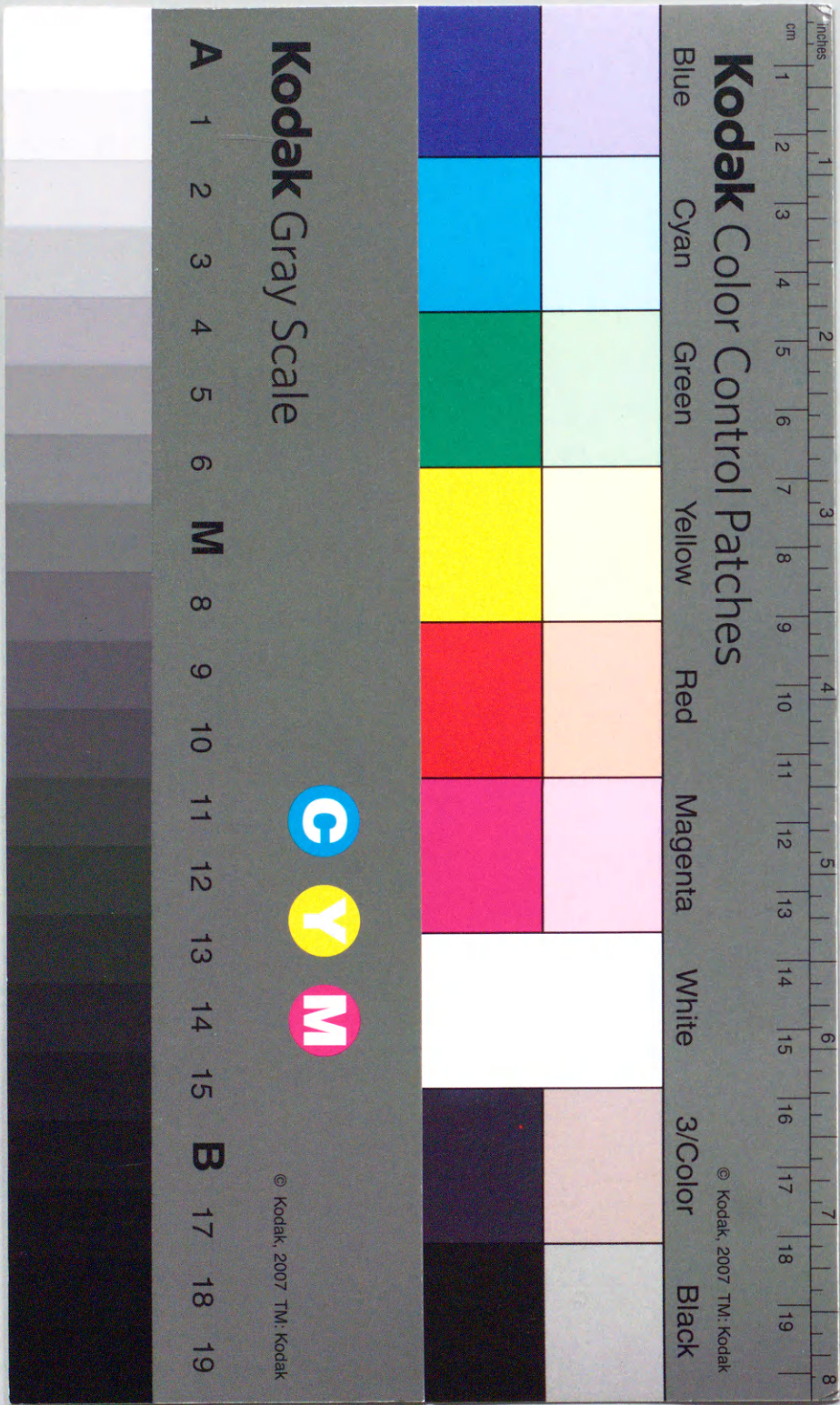
パーキンソン病における認知機能と 脳内ムスカリン性アセチルコリン受容体

— Positron Emission Tomography による評価 —

千葉大学医学部神経内科学

(主任：平山恵造教授)

朝比奈 正 人



要 旨

パーキンソン病 (PD) はしばしば思考過程の緩慢、集中力低下、概念形成の障害、問題解決戦略の障害等といった前頭葉機能障害類似の認知機能障害を呈することが知られており、それに関連して脳内アセチルコリン系の関与が注目されている。本研究では positron emission tomography (PET) を用いて PD の脳内ムスカリン性アセチルコリン受容体 (mAChR) を評価し認知機能との関連について検討した。対象は健常対照 8 例、痴呆を伴わない PD 8 例とした。簡易知能検査である Mini-Mental State Examination は両群で有意な差はなく正常であったが、前頭葉機能検査である Wisconsin Card Sorting Test の結果では PD 群に異常を認めた。PET に関しては放射性リガンドに [^{11}C] N-methyl-4-piperidyl benzilate を用いて経時的脳内放射能を測定し、受容体結合能を示す K3 値をグラフィック解析法により脳内各部位で求めた。K3 値は PD 群の前頭葉皮質では健常対照群と比べ 20% 有意に高く ($p < 0.05$)、側頭葉と頭頂葉皮質でも高い傾向がみられた。さらに K3 値の前頭葉皮質/後頭葉皮質比をとると両群の差はより顕著となった ($p < 0.01$)。PD 群での前頭葉皮質 K3 値の高値は Meynert 基底核から大脳皮質に投射するコリン作動性線維の機能障害による脱神経過敏を反映していると考えられ、PD でみられる前頭葉機能障害類似の認知機能障害との関連が示唆された。

緒 言

パーキンソン病 (PD) は、振戦、筋強剛、無動、姿勢反射異常を主症状とする疾患であるが、認知機能障害を伴うか否かについては1817年の Parkinson の報告直後から議論されてきた。最近の報告では DSM-III¹⁾ の痴呆診断基準に基づく PD の痴呆合併率は 10-15% であり^{2, 3, 4)}、痴呆を伴わない症例でもしばしば思考過程の緩慢、集中力の低下、概念形成の障害、問題解決戦略の障害等といった前頭葉機能障害に類似した認知機能障害がみられ種々の前頭葉機能検査で異常が認められることが明らかとなってきた^{5, 6)}。これに関する仮説としては線条体と前頭葉に線維連絡が存在することから黒質線条体のドーパミン作動性神経の障害が関連しているとする説^{5, 6)}がある。また最近では PD の認知機能障害とアセチルコリン系との関連が注目されており^{7, 8)}、脳内アセチルコリン受容体の評価は PD における認知機能障害の発現機序を解明するのに有用と考えられる。アセチルコリン受容体はムスカリン性とニコチン性の2つに分類されるが脳内ではムスカリン性アセチルコリン受容体 (mAChR) が多くをしめる。PD における脳内 mAChR の変化に関しては、^[3H]quinuclidinyl benzilate を用いた剖検脳の研究で大脳皮質で増加しているとする報告^{9, 10, 11, 12, 13)}と変化がないとする報告^{14, 15, 16)}があるが生体脳で検討した報告はまだない。本研究では mAChR への高い親和性と脳内への高い移行性を持つ放射性リガンドである ^[11C]N-methyl-4-piperidyl benzilate (^[11C]NMPB)^{17, 18, 19, 20, 21, 22)} と positron emission tomography (PET) を用いて PD における脳内 mAChR を測定し、認知機能障害との関連を検討した。

対象と方法 (表 1)

PD 対象は 8 例 (女性 4 例、男性 4 例) で年齢は 59±6 才 (平均±標準偏差)、罹病期間は 4.4±3.5 年 (平均±標準偏差) であった。PD の診断は The Research Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease²³⁾ に基づいて行った。DSM-III¹⁾ の痴呆診断基準で痴呆と診断された症例は含まれていない。頭部 CT 検査では全例異常を認めなかった。服用薬については 3 例 (症例 1、2、6) は未治療である。これらの症例では PET 施行後に L-dopa/decarboxylase 合剤の投与を開始したところパーキ

ンソン症候の改善をみた。症例 3、4、5、7 は L-dopa/decarboxylase 合剤と amantadine 症例 8 は L-dopa と bromocriptine を服用している。全例抗コリン薬服用の既往はない。服用中の薬物は漸次減量し少なくとも PET 施行前 4 日間は完全に服用を中止した。パーキンソン症候、重症度は PET 施行直前の服薬を中止した状態で Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)²⁴⁾ を用いて評価された。認知機能に関しては簡易知能検査である Mini-Mental State Examination (MMSE)²⁵⁾ と前頭葉機能を評価するために修正 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)²⁶⁾ を少なくとも服用薬中止後 2 日以上たってから施行した。対照群の健常ボランティア 8 例 [女性 4 例、男性 4 例、年齢 63±11 才 (平均±標準偏差)] に対しても PET、MMSE、WCST を施行した。対象に対しては PD 群、対照群とも十分な説明をし文書にて承諾を得た。

測定に用いた PET 装置 (日立メディカル製) は 4 リング、7 スライスで水平解像度は 6.5 mm、垂直解像度は 12 mm でスライス間隔 14 mm のものを用いた²⁷⁾。スライス面は眼窩外耳孔 (OM) 線に平行に設定し、最も下のスライスは OM 線より 8 mm 上になるように対象の頭部をプラスチックマスクで固定した。組織吸収補正のために、^{68Ge-68Ga} 線源を用いて 10 分間の transmission scan を施行した。^[11C]methyl-iodine を用いて 4-piperidyl benzilate を Nメチル化することにより ^[11C]NMPB を合成した²⁸⁾。合成にかかった時間は 20 分から 30 分であり、純度は 99% 以上であった。対象に投与した ^[11C]NMPB の量は 276±48 MBq (平均±標準偏差) で比放射能濃度は 26.6±12.6 GBq/μmol (平均±標準偏差) であり、2-5 ml の生理食塩水に溶解したものを静脈注入した。注入直後から PET による 2 分毎の連続測定を開始し 60 分間測定した。

関心領域 (ROI) は 0 分から 60 分までの加算 PET 画像を用いて設定された。ROI の設定方法に関しては、まず脳解剖図を参考に用いて白質や脳脊髄液領域を含むように範囲を決めた後、コンピュータープログラムを用いて小脳では放射能集積がその範囲内での最高値の 55%、その他の部位では 70% の位置に線を引き、その線で囲まれた部分を ROI とした。小脳は第 1 スライス、海馬は第 3 スライス (大脳脚高位)、前頭葉、側頭葉、後頭葉皮質、線条体、視床は第 4 スライス (最も明瞭に線条体が確認できる高位)、頭頂葉皮質は第 7 スライスで設定した。

^[11C]NMPB を用いた測定の解析方法は以下の基礎研究 (未発表) に基づいた。すなわち飽和実験では、猿の大脳皮質の ^[11C]NMPB 集積は NMPB を 30 mg/kg 静注

前処置することにより80%抑制されたが、小脳の集積には明らかな変化はみられなかった。このことは [^{11}C]NMPBの小脳での集積のうち特異結合はわずかであり、ほとんどが非特異結合であることを意味する。代謝産物に関しては、マウスでの薄膜クロマトグラフィー法による測定では [^{11}C]NMPBは静注後60分まででは95%以上が代謝されなかった。このことから、今回の測定時間内では脳内代謝産物の影響はほぼ無視できると考えられた。以上の基礎研究から [^{11}C]NMPBのmAChR結合能の解析には3-コンパートメントモデルに基づいたグラフィック解析法^{29, 30)}を用いた。入力関数には特異結合がほとんどない小脳の放射能活性値を用い、受容体濃度(Bmax)と受容体への親和定数の積に比例すると考えられる定数K3を算出した。具体的には等価時間(小脳におけるある時間までの放射能活性の積分値をその時間の小脳の放射能活性値で除したものを横軸とし、10分から60分までの間で2分間ごとに測定された各部位の放射能活性値と同じ時間での小脳の放射能活性値に対する比を縦軸にとり、直線の傾き(K3)を算出した(図1)。各部位のK3値は左右の平均を用いた。また、大脳皮質内のmAChR結合能の分布を評価するために後頭葉皮質K3値に対する前頭葉皮質K3値の比(前頭葉/後頭葉比)を求めた。

統計解析はまず得られた各ROIのK3値を正規分布に近似させるために対数変換した。PD群と健常対照群のK3の総合的な比較のために多変量分散解析(MANOVA)を施行した。さらに各部位を比較するためにt検定を施行した。PD群と健常対照群のMMSE、WCSTの結果はt検定にて比較した。各部位のK3値と年齢、罹患年数、UPDRS、MMSE、WCSTとの関連については多重回帰分析を行った。危険率0.05以上を統計学的に有意とした。

結 果

PD群と健常対照群におけるMMSEの得点は両群で有意な差を認めなかった。しかし前頭葉機能を反映するWCSTはPD群では健常対照群と比べ、到達した分類カテゴリー数が少なく($p < 0.01$)、総誤反応数と($p < 0.01$) Nelsonの保続による誤反応数($p < 0.05$)は多く、セットの維持困難性($p < 0.05$)も多くみられた(表1)。

[^{11}C]NMPB静注後、40分から60分の放射能活性を加算して得られたPET画像を図2に示した。PD群、健常対照群ともに、放射能集積は線条体と大脳皮質では高く、視床と脳幹では中等度、小脳では低かった。健常対照例では大脳皮質での集積はほぼ

均等な分布を示した。しかしながらPD群では8例中4例で前頭葉の高い集積を認めた。

各部位のK3値を表2に示した。総合的にはPD群と健常対照群の間でK3値はMANOVAによる検定で有意な差を認めた($p < 0.05$)。各部位については、前頭葉皮質ではPD群のK3平均値(2.14×10^{-2} /分)は健常対照群(1.79×10^{-2} /分)に比べて20%高く、有意な差を認めた($p < 0.05$)。PD群と健常対照群の前頭葉皮質のK3値の散布図は図3Aに示した。前頭葉/後頭葉比はPD群で 1.12 ± 0.12 (平均±標準偏差)、健常対照群で 0.99 ± 0.07 (平均±標準偏差)でありより顕著な差を認めた($p < 0.01$)(図3B)。側頭葉皮質、頭頂葉皮質、線条体、視床のK3平均値はそれぞれPDでは 1.93×10^{-2} /分、 2.09×10^{-2} /分、 2.19×10^{-2} /分、 1.60×10^{-2} /分、健常対照群では 1.72×10^{-2} /分、 1.89×10^{-2} /分、 1.92×10^{-2} /分、 1.37×10^{-2} /分といずれもPD群で高い傾向を示したが有意な差を認めなかった。後頭葉皮質と海馬のK3平均値はそれぞれPDでは 1.88×10^{-2} /分、 1.42×10^{-2} /分、健常対照群では 1.82×10^{-2} /分、 1.57×10^{-2} /分と両群に差を認めなかった。PD群において脳内各部位のK3値と年齢、罹病期間、UPDRS、MMSE、WCSTの間で有意な相関を認めなかった。

考 察

今回PD群と健常対照群では [^{11}C]NMPBのmAChRへの結合能を示すK3値はMANOVAにて有意な差がみられた。さらにt検定では前頭葉皮質でPD群でのK3値の平均は健常対照群に比べ有意に20%に高く、前頭葉/後頭葉比をとるとその差はさらに顕著となった。大脳皮質内でのK3値の分布の変化、特に前頭葉での増加がPDに特徴的と考えられた。

K3値の増加は受容体濃度や [^{11}C]NMPBのmAChRへの親和性の増加を反映すると考えられるが、今回用いた解析方法では脳内のある部位で血流が増加すると見かけ上その部位のK3値が高くなる可能性も考えられる。しかしながら、PDの脳血流に関する過去の報告では、前頭葉皮質では不変^{31, 32)}、または軽度低下する³³⁾とされており、血流の変化ではK3の増加を説明できない。その他にK3値を増加させる可能性としてシナプス間隙における内因性的のアセチルコリン(ACh)の濃度が直接的に影響することも考えられる。しかし [^{11}C]NMPBのmAChRへの親和性はAChよりも

高く¹⁷⁾、今回の測定条件下では mAChR に不可逆的に結合すると考えられることから、内因性の ACh の影響は無視できると判断した。

PD の剖検脳による研究では大脳皮質にコリン作動神経を投射する Meynert 基底核細胞の脱落^{34, 35, 36)}と ACh 活性を反映するアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性の低下が大脳皮質でアルツハイマー病と同様にみられ^{9, 10, 11, 12, 13, 14, 37, 38)}、これらが認知機能の低下と相関していることが報告されている^{9, 10, 11, 13, 36, 37)}。PD の脳内 mAChR の変化に関してはまだ不明な点が多いが、剖検脳で [³H] quinuclidinyl benzilate を用いた報告では前頭葉皮質の mAChR 濃度は 12-53 % 増加していると報告されており、今回の結果と一致する。またこれらの報告では ChAT 活性が大脳皮質で減少していることから、mAChR 濃度の増加はシナプス前の ACh の減少による代償性のシナプス後の脱神経過敏であると考察されている^{9, 10, 13)}。Ruberg ら⁹⁾の報告では生前に抗コリン薬を服用していた症例も含まれており、抗コリン剤長期投与による影響も考えられる。しかしながら本研究や Lange ら¹³⁾の報告では抗コリン薬服用例は含まれていない。今回の対象には amantadine を服用している症例がある。amantadine には間接的な抗コリン作用があり、この影響も考慮する必要があるが、今回 amantadine 服用例と非服用例では K3 値に差を認めなかった。

今回対象とした PD 例は臨床的に痴呆を伴わず MMSE も正常範囲内であったが、前頭葉機能を反映するとされる WCST では健常対象群と比べ有意に成績が不良であったことから、PET で確認された前頭葉皮質での mAChR 結合能増加と前頭葉機能障害との関連に興味をもたれた。しかしながら WCST の成績と前頭葉皮質の K3 値には統計学的に有意な相関は認められなかった。ただ、大脳皮質の ChAT 活性の低下は痴呆を伴う PD で特に顕著ではあるが痴呆を伴わない PD でもみられ、このような症例では mAChR の結合能の代償性増加により認知機能を保っている可能性があり^{9, 10, 13)}、mAChR 結合能と認知機能にたとえ関連があったとしても単純な相関関係にあるとはかぎらない。本例の症例 3 では MMSE と WCST と認知機能は正常であるが前頭葉の K3 値と前頭葉/後頭葉比は高値を示した。この症例では皮質の ACh の低下に対する代償性の mAChR 結合能増加が認知機能を正常に維持している可能性がある。しかしながら、症例 4 と 5 の場合では前頭葉機能障害がみられたが前頭葉皮質の K3 値と前頭葉/後頭葉比は正常であり解釈が困難であった。このような症例では認知機能障害へのアセチルコリン系以外の関与も考慮する必要があるのかもしれない。

今回の解析方法では前頭葉皮質の mAChR 結合能増加が親和性の増加によるものなのか、受容体濃度の増加によるものなのか、あるいは両者によるものなのかは判断できない。剖検脳では Lange ら¹³⁾は親和性に变化はなく受容体濃度の増加によるとしているが、Ruberg ら⁹⁾は親和性も受容体濃度もともに増加すると報告している。また脳内 mAChR は M1 受容体と M2 受容体の 2 つのサブタイプに分けられる。総 mAChR の変化がどちらのサブタイプによるものかについて Lange ら¹⁷⁾は [³H] pirenzepine を用いて M1 受容体を、[³H] oxotremorine を用いて M2 受容体を評価し、前頭葉皮質で M1 受容体は増加、M2 受容体は減少しており総 mAChR 結合能の増加は M1 受容体によると報告している。M1 受容体はシナプス後に、M2 受容体はシナプス前の神経終末に存在するとされている。今回用いた [¹¹C] NMPB は [³H] quinuclidinyl benzilate と同様にサブタイプによる親和性に違いがないため K3 値の増加がどちらのサブタイプによるものなのかは評価できない。各サブタイプに特異的なリガンドは PET ではまだ実用化されているものがないため、生体脳での評価は現在のところ不可能である。

今回の研究では側頭葉皮質、頭頂葉皮質、線条体、視床でも PD の K3 値は健常対照群に比べ高い傾向がみられた。一方、後頭葉皮質、海馬では両群に差を認めなかった。過去の剖検脳による報告では側頭葉では増加する¹²⁾とするものと変化がない^{14, 16)}とするふたつの報告があり、海馬^{9, 12, 13, 14, 16)}と後頭葉⁹⁾では変化がみられないと報告されている。線条体に関しては増加¹⁵⁾、不変^{9, 13)}、減少³⁹⁾と様々な報告がある。今回の結果はこれらの報告と矛盾しない。

今回の結果は PD では Meynert 基底核から大脳皮質に投射するコリン作動性線維のうち前頭葉に投射する線維の障害が特に強いことを示唆し、抗コリン薬の認知機能への影響は PD では前頭葉機能で顕著になる可能性が推測される。事実、Dubois ら⁸⁾は抗コリン薬を服用している PD 例では非服用例に比べて前頭葉機能を反映するとされる検査の成績が明らかに悪いと報告している。PET による mAChR 結合能の評価は PD における大脳皮質へ投射するコリン作動性線維の潜在的な障害を評価するのに有用であるかもしれない。

結 語

対象としたPD群は痴呆を伴わないが前頭葉機能検査で異常を呈した。PETにより評価した前頭葉皮質の脳内 mAChR 結合能はPD群では健常対照群に較べ有意に高かった。過去の報告からPDではMeynert基底核から大脳皮質に投射するコリン作動性線維の機能低下がありこれが痴呆の発現に関連していることが知られている。このことから今回PD群でみられた前頭葉皮質の mAChR 結合能亢進は前頭葉皮質に投射するコリン作動性線維の機能低下による代償性の脱神経過敏を示すと考えられ前頭葉機能検査でみられた異常との関連が考えられた。以上からPDでみられる前頭葉機能障害類似の認知機能障害へのコリン系の関与が示唆された。

謝 辞

本研究に際し、御指導ならびに御校閲を賜りました恩師千葉大学医学部神経内科学教室平山恵造教授に深甚なる謝意を表します。また御指導を頂いた千葉大学神経内科学教室篠遠仁博士、放射線医学総合研究所須原哲也博士、井上修博士、館野之男博士、福島県立医大放射線科学教室穴戸文男教授に厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. American Psychiatric Association, committee on Nomenclature and Statistics. Diagnostic and statistical manual of psychiatric disorders, third edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
2. Mayeux R, Stern Y, Rosenstein R, et al. An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 45: 260-262.
3. Girotti F, Solvieri P, Carella F, et al. Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1498-1502.
4. Lees AJ. Parkinson's disease and dementia. *Lancet* 1985; 1; 43-44.
5. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's

disease. *Brain* 1983; 106: 257-270.

6. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 1986; 109: 845-883.
7. Dubois B, Danzé F, Pillon B, Cusimano G, Lhermitte F, Agid Y. Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 22: 26-30.
8. Dubois B, Pillon B, Lhermitte F, Agid Y. Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 117-121.
9. Ruberg M, Ploska A, Javoy-Agid F, Agid Y. Muscarinic binding and choline acetyltransferase activity in Parkinsonian subjects with reference to dementia. *Brain Res* 1982; 232: 129-139.
10. Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, Ploska A, Agid Y. A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 288: 213-218.
11. Sirviö J, Rinne JO, Valjakka A, Rinne UK, Riekkinen PJ, Pajärvi L. Different forms of brain acetylcholinesterase and muscarinic binding in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1989; 90: 23-32.
12. Lange KW, Wells FR, Rossor MN, Jenner P, Marsden CD. Brain muscarinic receptors in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Lancet* 1989; 2: 1279.
13. Lange KW, Wells FR, Jenner P, Marsden CD. Altered muscarinic and nicotinic receptor densities in cortical and subcortical brain regions in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1993; 60: 197-203.
14. Aubert I, Araujo DM, Cécyre D, Robitaille Y, Gauthier S, Quirion R. Comparative alterations of nicotinic and muscarinic binding sites in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Neurochem* 1992; 58: 529-541.
15. Reisine TD, Fields JZ, Yamamura HI. Neurotransmitter receptor alterations in Parkinson's disease. *Life Sci* 1977; 21: 335-344.
16. Rinne JO, Lönnberg P, Marjämki P, Rinne UK. Brain muscarinic receptor subtypes are differently affected in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain Res* 1989; 483: 402-406.

17. Otto CA, Mulholland GK, Perry SE, Combs R, Sherman PS, Fisher SJ. In vitro and ex vivo evaluation of cyclic aminoalkyl benzilates as potential emission tomography ligands for the muscarinic receptor. *Nucl Med Biol* 1989 ; 16 : 51-55.
18. Tajani-Butt SM, Luthin GR, Wolfe BB, Brunswick DJ. N-substituted derivatives of 4-piperidyl benzilate: affinities for brain muscarinic acetylcholine receptors. *Life Sci* 1990 ; 47 : 841-848.
19. Koeppe RA, Frey KA, Zubieta JA, et al. Tracer kinetic analysis of [¹¹C]N-methyl-4-piperidyl benzilate binding to muscarinic cholinergic receptors. *J Nucl Med* 1992 ; 33 : 882 (abstract).
20. Suhara T, Inoue O, Kobayashi K, Suzuki K, Tateno Y. Age-related changes in human muscarinic acetylcholine receptors measured by positron emission tomography. *Neurosci Lett* 1993 ; 149 : 225-228.
21. Suhara T, Inoue O, Kobayashi K, Satoh T, Tateno Y. An acute effect of triazolam on muscarinic cholinergic receptor binding in the human brain measured by positron emission tomography. *Psychopharmacol* 1994 ; 113 : 311-317.
22. Shinotoh H, Asahina M, Inoue O, Suhara T, Hirayama K, Tateno Y. Effects of trihexyphenidyl and L-dopa on brain muscarinic cholinergic receptor binding measured by positron emission tomography. *J Neural Transm [P-D Sect]* 1994 ; 7 : 35-46.
23. Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. In: Streifer MB, Korczyn AD, Melamed E, Youdim MBH, eds. *Advances in Neurology*, Vol. 53: Parkinson's disease: anatomy, pathology, and therapy. New York : Raven Press, 1990 : 245-249.
24. Fahn S, Elton RL, Members of The UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M eds. *Recent developments in Parkinson's disease*, Vol. II. Florham Park: Macmillan Healthcare Information, 1987 : 153-163.
25. Folstein MF, Folstein SE. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975 ; 12 : 189-198.
26. Kashima H, Handa T, Kato M et al. Neuropsychological investigation on chronic schizophrenia-aspects of its frontal functions. In: Takahashi R, Flor-Henry P, Gruzelier J, Niwa S, eds. *Cerebral dynamics, laterality and psychopathology*. Amsterdam: Elsevier science publishers, 1987 : 337-345.
27. Endo M, Fukuda H, Suhara T, et al. Design and performance of PCT-3600W (15-slice type) : A whole-body positron emission tomograph [abstract]. *J Nucl Med* 1991 ; 32 : 1061 (abstract).
28. Suzuki K, Inoue O, Hashimoto K, Yamasaki T, Kuchiki M, Tamate K. Computer-controlled large scale production of high specific activity [¹¹C]RO 15-1788 for PET studies of benzodiazepine receptors. *Int J Appl Radiat Isot* 1985 ; 36 : 971-976
29. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1983 ; 3 : 1-7.
30. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1985 ; 5 : 584-590.
31. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Playford ED, Quinn N, Mathias CJ, Lees AJ, Marsden CD, Bannister R, Frackowiak RSJ. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with ¹¹C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992 ; 31 : 184-192.
32. Jagust WJ, Reed BR, Martin EM, Eberling JL, Nelson-Abbott RA. Cognitive function and regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. *Brain* 1992 ; 115 : 521-537.
33. Wolfson LI, Leenders KL, Brown LL, Jones T. Alterations of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease. *Neurology* 1985 ; 35 : 1399-1405.
34. Whitehouse PJ, Hedreen JC, White III CL, Price DL. Basal forebrain

- neurons in the dementia of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1983; 13: 243-248.
35. Candy JM, Perry RH, Perry EK et al. Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Neurol sci* 1983; 54: 277-289.
36. Nakano I, Hirano A. Parkinson's disease: Neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1984; 15: 415-418.
37. Perry EK, Curtis M, Dick DJ et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 413-421.
38. Smith CJ, Perry EK, Perry RH et al. Muscarinic cholinergic receptor subtypes in hippocampus in human cognitive disorders. *J Neurochem* 1988; 50: 847-856.
39. Ahlskog JE, Richelson E, Nelson A, et al. Reduced D2 dopamine and muscarinic cholinergic receptor densities in caudate specimens from fluctuating parkinsonian patients. *Ann Neurol* 1991; 30: 185-191.

表 1. 対象症例

| PD症例 | 年齢 | 経過年数 | 治療薬 | 重症度 (Modified Hoehn Yahr staging) | UPDRS 運動スコア | Mini-Mental State | 修正 Wisconsin Card Sorting Test | | | |
|-------|----|------|---------------|--|----------------|----------------------|--------------------------------|-------|---------------------------|---------------|
| | | | | | | | 到達 カテゴリー数 | 総誤反応数 | 保続による 誤反応数 (Nelson) | セットの 維持困難性 |
| 1 | 60 | 1 | 未治療 | 2 | 3 | 30 | 5 | 16 | 6 | 0 |
| 2 | 68 | 1 | 未治療 | 1 | 12 | 30 | 3 | 31 | 6 | 1 |
| 3 | 49 | 3 | DD 300, A 150 | 2.5 | 16 | 30 | 6 | 12 | 1 | 0 |
| 4 | 60 | 3 | DD 300, A 150 | 1 | 11 | 28 | 0 | 39 | 17 | 1 |
| 5 | 53 | 4 | DD 300, A 150 | 4 | 28 | 30 | 2 | 35 | 18 | 0 |
| 6 | 55 | 5 | 未治療 | 3 | 20 | 28 | 3 | 15 | 4 | 3 |
| 7 | 65 | 6 | D 600, A 150 | 4 | 24 | 25 | 3 | 30 | 17 | 0 |
| 8 | 60 | 12 | DD 200, B 7.5 | 4 | 29 | 23 | 1 | 35 | 12 | 2 |
| 平均 | 59 | 4.4 | | | 17.9 | 28.0 | 2.9* | 26.6# | 10.1## | 0.9# |
| 標準偏差 | 6 | 3.5 | | | 8.5 | 2.7 | 2.0 | 10.6 | 6.7 | 1.1 |
| 健常対照群 | | | | | | | | | | |
| 平均 | | | | | | 28.4 | 5.5 | 11.1 | 2.1 | 0 |
| 標準偏差 | | | | | | 1.9 | 0.7 | 4.5 | 3.8 | 0 |

D; L-Dopa, DD; L-dopa + dopa decarboxylase, A; amantadine hydrochloride, B; bromocriptine
数字は投与量 (mg/日)

*; p < 0.01 (t検定による健常対照群との比較)

#; p < 0.01, ##; p < 0.05 (Welchの補正を用いたt検定による健常対照群との比較)

表 2. パーキンソン病群と健常対照群のK3値 ($\times 10^{-2}/\text{min}$)

| PD 症例 | 前頭葉皮質 | 側頭葉皮質 | 頭頂葉皮質 | 後頭葉皮質 | 線条体 | 視床 | 海馬 |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|
| 1 | 2.05 | 1.82 | 2.06 | 1.55 | 1.99 | 1.28 | 1.27 |
| 2 | 2.34 | 2.05 | 2.43 | 2.15 | 2.41 | 1.97 | 1.86 |
| 3 | 2.45 | 2.28 | 2.21 | 2.01 | 2.48 | 1.87 | 1.37 |
| 4 | 1.93 | 1.77 | 1.89 | 1.87 | 2.02 | 1.34 | 1.05 |
| 5 | 1.69 | 1.45 | 1.72 | 1.65 | 1.84 | 1.44 | 1.01 |
| 6 | 1.95 | 1.80 | 1.78 | 1.73 | 1.85 | 1.61 | 1.42 |
| 7 | 2.11 | 1.99 | 2.13 | 2.03 | 2.38 | 1.63 | 1.49 |
| 8 | 2.59 | 2.27 | 2.51 | 2.04 | 2.54 | 1.62 | 1.89 |
| 平均 | 2.14* | 1.93 | 2.09 | 1.88 | 2.19 | 1.60 | 1.42 |
| 標準偏差 | 0.30 | 0.28 | 0.29 | 0.21 | 0.29 | 0.24 | 0.33 |
| 健常対象 (n = 8) | | | | | | | |
| 平均 | 1.79 | 1.72 | 1.89 | 1.82 | 1.92 | 1.37 | 1.57 |
| 標準偏差 | 0.27 | 0.27 | 0.21 | 0.34 | 0.35 | 0.31 | 0.30 |

* ; p < 0.05 健常対照群との比較 (t 検定)

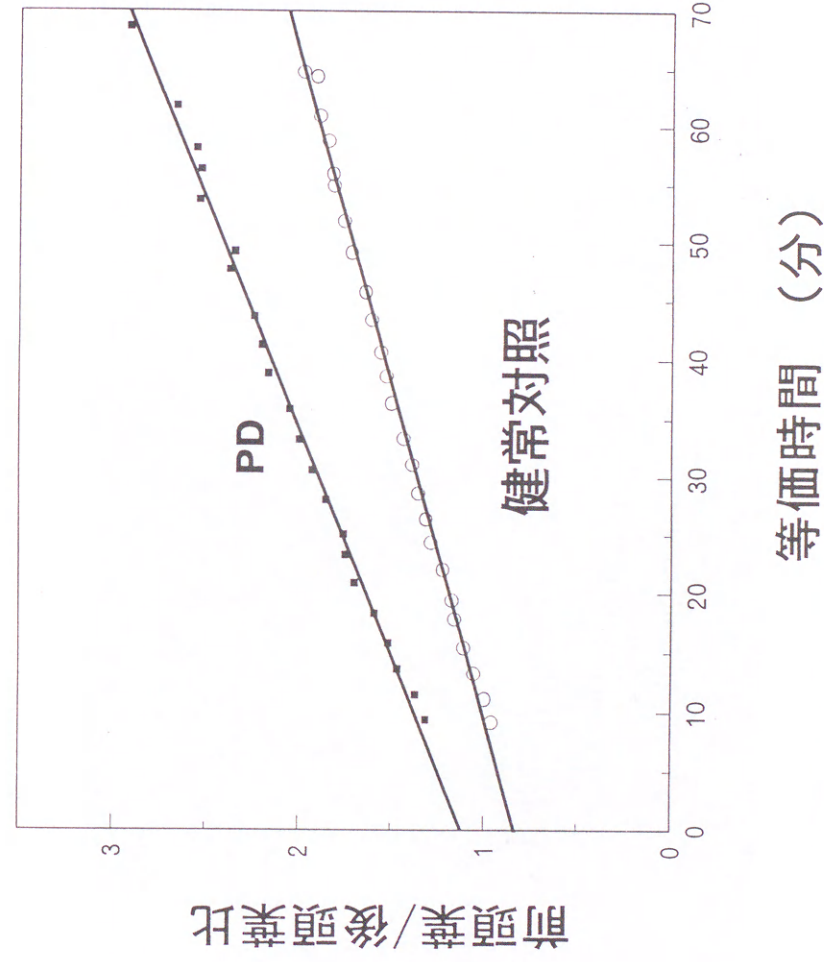


図 1. 等価時間を横軸にとり健常対照例とPD例(症例8)の各時点での前頭葉皮質と小脳の放射能活性値の比を縦軸にプロットした。プロットは直線となり、この傾きを求めK3値とした。

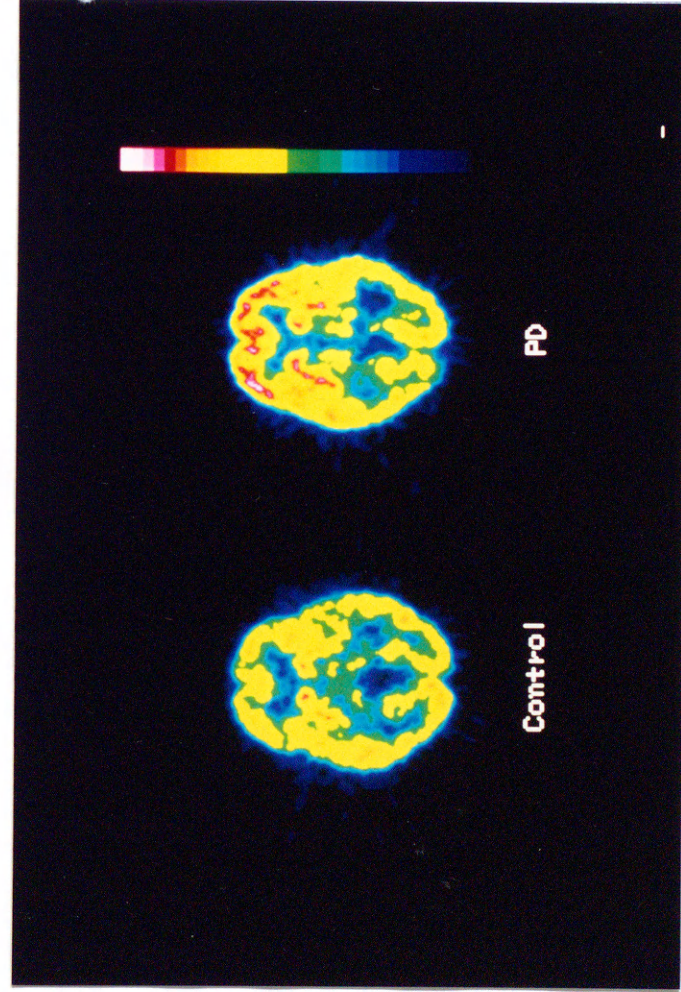
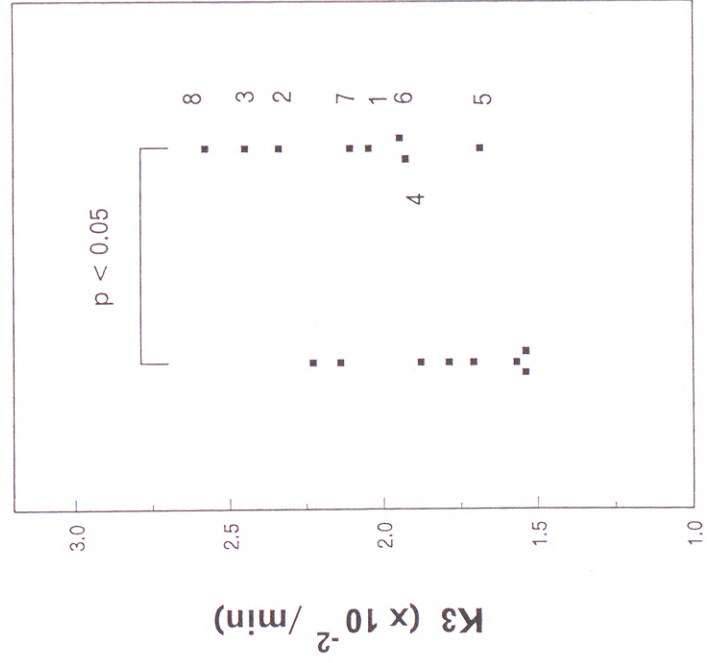


図 2. 健常対照例と PD 例 (症例 8) の 40 分から 60 分までの加算 PET 画像. 健常対照例では皮質内の放射能集積は均一であるが PD 例では前頭葉皮質で特に集積が強い.

A



B

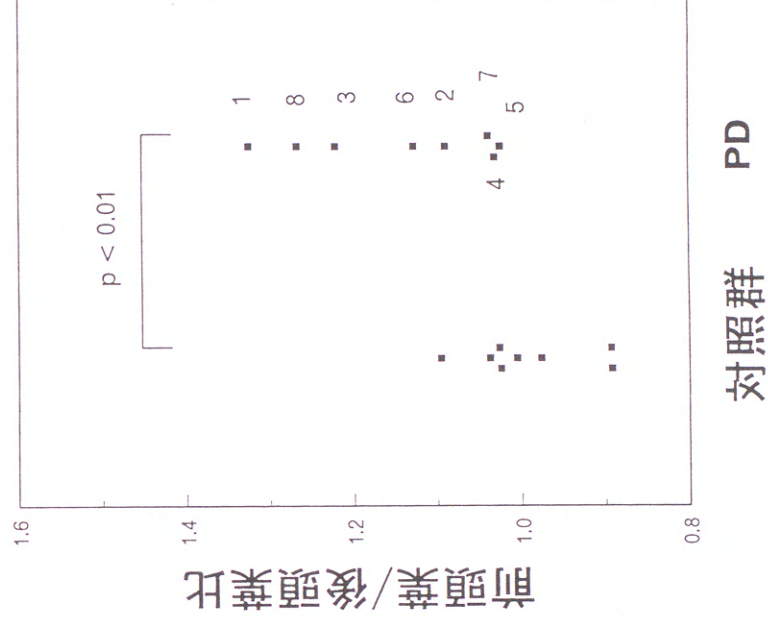


図3. 健常対照群とPD群でのK3値(図3A)と前頭葉/後頭葉比(図3B).
図のなかの数字は症例番号.

Acta Neurologica Scandinavica
公表予定

