

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16749

研究課題名(和文)パーキンソン病における排尿障害と基底核線条体変性の関連について

研究課題名(英文) Association of Basal Ganglia Striatum Degeneration with Dysuria in Parkinson's Disease

研究代表者

館野 冬樹 (Tateno, Fuyuki)

東邦大学・医学部・助教

研究者番号：30565213

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病(PD)の排尿障害は、前頭前野-大脳基底核ドパミンD1系の関与が、動物実験より示唆されているが、臨床例での病態機序はまだ明らかではない。ドパミントランスポーター画像とウロダイナミクスを組み合わせ、PDのドパミン神経変性と排尿障害との関連の検討をした。PD患者の膀胱容量がドパミン神経変性と相関する事を初めて報告し、黒質細胞のドーパミン機能は直接的に蓄尿の制御に関連している事を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の研究はパーキンソン病の自律神経障害について、具体的には排尿障害・排便障害・起立性低血圧の臨床病態の検討並びに治療研究を行っている。パーキンソン病の自律神経障害は患者のQOLを著しく損なうだけでなく、重度の感染症や失神転倒などによる骨折で寝たきり状態となり得る原因を作る大きな問題であり対策が重要と考えている。

本研究は、線条体系機能が運動のみならず排尿の中心的機能を担っていることを明らかにした。しかし、抗パーキンソン病薬が排尿障害に与える影響はまだ不明な部分が多い。今後症例を集積していく中で、個々の運動障害・排尿障害などに対し画像所見などによる結果が治療方針の一助に出来ることを目指していく。

研究成果の概要(英文)：Parkinson's disease (PD) is the most common degenerative cause of movement disorder, and autonomic dysfunction has been recognized in this disorder. PD patients' lower urinary tract (LUT) function is not established. We investigated LUT function in PD by single-photon emission computerized tomography (SPECT) imaging of the dopamine transporter with 123I-ioflupane and clinical-urodynamic observations.

The questionnaire revealed night-time urinary frequency (in 70%), urinary incontinence (40%), and daytime urinary frequency (80%). A urodynamic study revealed a mean volume at the first sensation at 92.3 ml, bladder capacity at 200.9 ml, and detrusor overactivity in 50%. The average SBR showed a significant correlation with bladder capacity (Spearman's correlation coefficient $p = 0.0076$) and Hoehn Yahr motor stage (Spearman's correlation coefficient $p = 0.012$).

Our findings demonstrate that the striatum is relevant to the higher control of storage in micturition function in PD.

研究分野：自律神経

キーワード：パーキンソン病 排尿機能障害

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は、中高年者に発病する神経変性疾患の代表疾患である。60歳以上では100人に1人と高率に存在し、進行性の運動障害、排泄障害が主症状である。近年の高齢化により患者は増加し続けている。神経変性による障害は、不随意運動や寡動そして歩行障害などにより寝たきりを引き起こす粗大な運動障害以外に、認知機能障害や自律神経障害を来す。排尿障害は、パーキンソン病の代表的な自律神経障害の一つであり合併率が高くパーキンソン病の排尿症状は約70%にみられる。このうち夜間頻尿が60%以上と最も多く、続いて尿意切迫感が約50%、昼間頻尿が約30%、尿失禁は、男性で約25%、女性で約30%にみられた。排尿障害は運動障害(Hoehn, Yahr)、年齢、便失禁との間に相関が認められる。PETによる検討で、パーキンソン病の線条体ドパミン機能は振戦よりも筋強剛・寡動と相関し、排尿障害も筋強剛・寡動と相関する。排尿障害の症候は、上記のような過活動性膀胱の症状が中心であり運動障害が存在している患者に対してQOL(quality of life)の低下を招くだけでなく、切迫性頻尿や夜間頻尿は転倒からの骨折、寝たきりになる原因にもなり重大な問題である。

パーキンソン病の排尿障害は、動物実験により排尿反射に対して抑制的に働く前頭前野-大脳基底核ドパミンD1系の病変によることが示唆されているが、臨床例での病態機序はまだ十分に明らかにされていない。ドパミントランスポーター画像が海外で開発され2報の臨床症状との対比の検討の報告(Sakakibara R, et al. J. Neurol. Sci. 2001. Winge K, et al. Eur. J. Neurol. 2005)があるが、ウロダイナミクスなどの詳しい評価を行なったものは未だ検討されていない。線条体系障害が排尿障害を起こしていることが想定されるが、臨床症状についても詳細な評価は不明であり、ウロダイナミクス、DAT scans を組み合わせた詳細な検討は世界初となる。

2. 研究の目的

パーキンソン病の原因は明らかでないが、病理学的には alpha-Synuclein 陽性のレヴィ小体およびニューロン変性が、ニューロメラニン含有する黒質緻密層、青斑核、迷走神経背側核に集積することが知られている。これらドパミン含有神経終末の変性が、運動障害のみならず排尿障害を含む自律神経障害にも関わっていると考えられている。山本・榊原らは正常ネコを用いた動物実験で黒質の電気刺激で排尿反射が抑制され、また同部位に排尿周期に関連したニューロンが存在すること、線条体ドパミン濃度が蓄尿時に有意に上昇していることを示した。これは線条体の神経終末で放出されたドパミンが排尿反射の抑制に関与していることを動物実験において証明したものである。(Yamamoto T, Sakakibara R, et al. Neuroscience 2005; 135: 299-303.) 今回使用する DAT scans は線条体変性の変化値を数値化できる画像検査であり、線条系ドパミンの輸送を反映することが示されている。DAT scans でのパーキンソン病における排尿障害の検討を行った既報は2報のみ(Sakakibara R, et al. J. Neurol. Sci. 2001. Winge K, et al. Eur. J. Neurol. 2005.) であり、それらでは画像所見とパーキンソン病患者の排尿症候との相関について証明されている。パーキンソン病の詳細な排尿機能障害とドパミン神経変性の定量的評価により排尿機能障害の機序についてウロダイナミクス、DAT scans を組み合わせた検討は行われず本研究は世界初となる。

3. 研究の方法

東邦大学医療センター佐倉病院における神経内科外来/入院にて神経診察ならびに、一般血液検査、頭部MRI検査、髄液検査、Technetium-99m ethyl cysteinate dimer (99mTc ECD) single photon emission computed tomography (SPECT)、3(meta)-iodobenzylguanidine; (MIBG) scintigraphy、Dopamine transporter(DAT) scans を施行しパーキンソン病と診断した患者に対して行う。

インフォームドコンセントを取得した後、1)排尿症状の問診票(主に OABSS, IPSS)、2)国際禁制学会の指針に従いウロダイナミクスと外括約筋筋電図検査を施行する。その結果に対して、Dopamine transporter(DAT) scans(Figure 1)の値とELISA法(invitrogen社, Syn-211 (epitope maps to amino acid residues 121 to 125)で測定した髄液中の alpha-Synuclein 濃度をそれぞれ比較検討する。排尿機能検査・DAT scans・髄液検査は、保険請求の可能な範囲で行われるものである。alpha-Synuclein の測定は、患者負担なしとする。

今回 Dopamine transporter(DAT) scans の線条体変性の変化値の測定は Bolt 法を用いて行う。(Livia Tossici-Bolt et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006 Dec;33(12):1491-9.) Bolt 法は線条体全体に対して region of interest (ROI)をあて特異集積と非特異集積を自動的に算出し、specific binding ratio (SBR) を算出し数値化するものである。

4. 研究成果

パーキンソン病(PD)の排尿障害は、排尿反射に対して抑制的に働く前頭前野-大脳基底核ドーパミン D1 系の病変によることが、動物実験により示唆されている。一方、臨床例での病態機序は、まだ十分に明らかにされているとはいえない。非侵襲的な神経画像診断のひとつであるドーパミントランスポーター 画像(^{123}I -ioflupane シンチグラフィ:DAT scan)は、黒質線条体ドーパミントランスポーターと黒質細胞数との相関、変性した黒質細胞の *in vivo* での進行度の測定、黒質細胞のドーパミン機能低下との相関などを評価することで、パーキンソン病の診断に用いられているが、今回我々は、排尿障害を評価出来るウロダイナミクスを組み合わせ、パーキンソン病のドーパミン神経変性と排尿障害との関連の検討を行なった。ウロダイナミクスを用いて詳細な排尿機能障害を検討することは世界で初めての試みとなる。結果として、問診票では夜間頻尿(70%)、尿失禁(40%)、昼間頻尿(80%)という下部尿路症状が認められ。ウロダイナミクス検査では、平均初感覚容量 92.3ml、膀胱容量 200.9ml で、50%に過活動性膀胱を認めた。DAT scan の特異的結合の定量指標(Specific Binding Ratio:SBR)は膀胱容量および Hoehn Yahr motor stage と有意な相関を示した(Figure 1)。我々の知る限り、パーキンソン病患者の膀胱容量が ^{123}I -ioflupane シンチグラフィで得られた基底核線条体における SBR と有意な相関があることを示したのは 本報告が初めてである。すなわち、本研究により、パーキンソン病における黒質細胞のドーパミン機能は直接的に蓄尿期の膀胱容量の制御に関連していることがわかった。

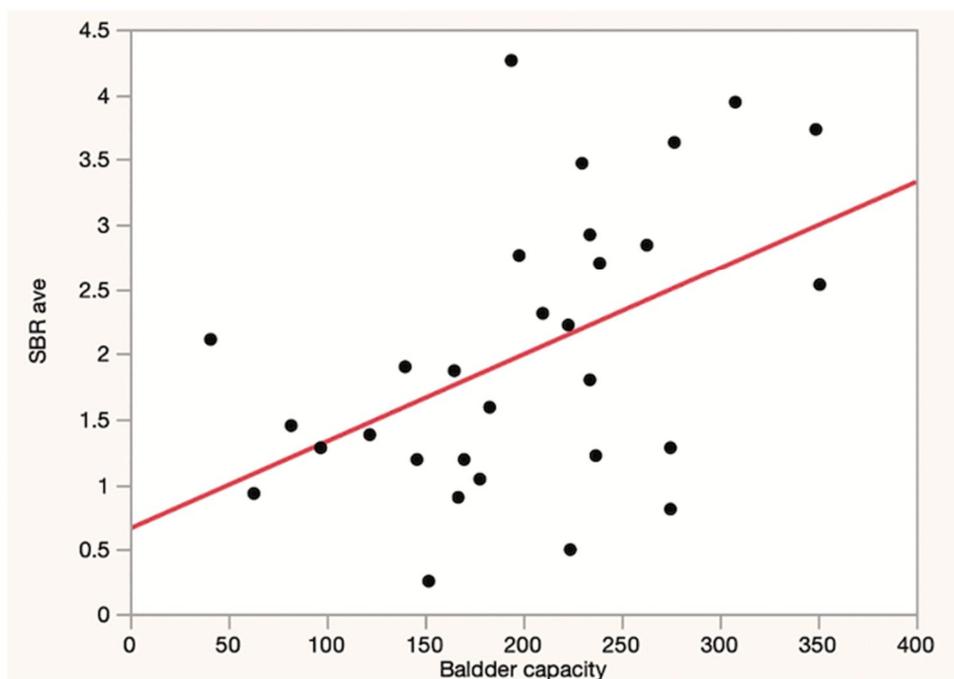


Fig. 1. The ^{123}I -ioflupane scintigraphy specific binding ratio (SBR) average had a significant correlation with bladder capacity (Spearman's correlation coefficient, $p = 0.0076$).

The relationship between lower urinary tract function and ^{123}I ioflupane scintigraphy in drug-naïve Parkinson's disease. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 233 (2021) 102813

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tateno Fuyuki, Sakakibara Ryuji, Ogata Tsuyoshi, Aiba Yousuke, Takahashi Osamu, Sugiyama Megumi	4. 巻 233
2. 論文標題 The relationship between lower urinary tract function and 123ioflupane scintigraphy in drug-naive Parkinson's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autonomic Neuroscience	6. 最初と最後の頁 102813
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.autneu.2021.102813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Fuyuki Tateno
2. 発表標題 The relationship between lower urinary tract function and 123ioflupane scintigraphy in drug-naive Parkinson's disease
3. 学会等名 International Continence Society (ICS). (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 館野冬樹
2. 発表標題 便秘とパーキンソン病
3. 学会等名 MDSJ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fuyuki Tateno
2. 発表標題 THE RELATIONSHIP BETWEEN LOWER URINARY TRACTFUNCTION AND 123I- IOFLUPANE SCINTIGRAPHY IN PARKINSON ' S DISEASE IN EARLY STAGE.
3. 学会等名 International Continence Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------