

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007 年 ～ 2008 年
 課題番号：19790611
 研究課題名（和文）：ジストニア患者に対する深部脳刺激（DBS）による脳代謝変化
 研究課題名（英文）：cerebral metabolic change after DBS in dystonic patients
 研究代表者：浅沼光太郎（ASANUMA KOUTARO）
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教
 研究者番号：80448323

研究成果の概要：当研究の目的はグルコース代謝を DBS 手術前および手術後の刺激時と非刺激時で測定し、DBS が脳代謝に及ぼす影響を検討することにより脳内の神経ネットワークへの作用を検討し、とくにターゲットを抑制しているのか・それとも興奮させているのか？、またその影響の広がりとその方向を明らかにすることで DBS による効果発現の機序を検討することである。対象被験者はジストニア患者 15 例＋健常人 15 例であり、ジストニア患者に関しては以下の条件を満たすもの。
 1. 内服両方・ボツヌ毒素局注療法に抵抗性の難治性ジストニア患者で本院において DBS 埋め込み術を施行予定および施行後の成人患者、2. 症状が安定している、3. 評価期間に生活環境を変えなくても良い、4. 試験前 12 時間は内服を中止できる、5. 本人が同意説明内容を理解でき本人の同意が取得できる—という目標であった。この 2 年で正常コントロールは目標数を集め、一方でジストニア患者は 7 名に DBS 手術前の撮影を行い、うち 1 名 DBS 手術後の撮影も行った。更に 2 名については近日中に DBS 手術後の撮影を行い、合わせての解析結果を報告出来る見込みである。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	0	2,000,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	360,000	3,560,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：若手研究（B）

キーワード：ジストニア、深部脳刺激（DBS）、PET、脳代謝、基底核

1. 研究開始当初の背景： ジストニアは慢性の局所的または全身の持続性の筋緊張により捻転性または反復性の運動や異常な姿勢を来す不随運動である。治療にはアーテンなどの薬剤や神経ブロック・ボツリヌス毒素局所筋肉注射があるがそれらが無効の難治例に対して、最初にパーキンソン病に対して実用化された深部脳刺激 (DBS) が有効なことがある。近年徐々に特に視床下核 (STN) や淡蒼球内側核をターゲットにした施行例が増えて来ている。

ところが深部脳刺激の作用機序はパーキンソン病に対してもジストニアに対しても実際にはそれほどははっきりしていなく、ターゲット (視床下核や淡蒼球内節) を専ら抑制しているのか興奮させているのかあるいはターゲット以外の神経線維など周辺組織への作用を介するところが大きいのかについて議論がある。

筆者らは最近の研究でパーキンソン病患者において視床下核深部脳刺激 (STN-DBS) による代謝の変化を Positron Emission Tomography (PET) = 陽電子断層撮影装置を用いて測定し、DBS がターゲットを主に抑制することを通してパーキンソン病特異的な脳の病的ネットワークを正常化することを支持する知見を得た、また一方で DBS の作用機序を検討することで、パーキンソン病による脳の病的ネットワークの病態生理についての知見も更新出来た。

ところでパーキンソン病の場合においては主に STN の抑制することで hypokinetic な状態から改善されることは皮質と基底核のドパミン回路の理論に概ね合致するのであるが、hyperkinetic なジストニアにおいては STN の抑制は理論的にはむしろ不随運動を悪化させるはずである。しかるに実際は相

当数のジストニア患者に STN-DBS 治療が有効な効果を上げている。

ジストニアにおいても DBS がパーキンソン病の場合と同じように STN の抑制と合致するような脳代謝の変化を生じるのかは非常に興味深い。また DBS がジストニアの治療効果を発現する上で脳内においてどのような範囲にどのように影響を生じさせているのかを脳グルコース代謝を測定することを通して検討し、作用機序を解明出来れば、直接的にはより適切な刺激パラメーターの設定に貢献出来るし、更には治療の機序からジストニアの病態を逆照射してその理解にも繋がる。刺激効果がすぐに発現するパーキンソン病の場合と比べ、ジストニアでは DBS の効果が定常状態に達するのに時間がかかるため、その刺激パラメーターの微調整に関して作用機序の解明により論理的にアプローチが出来るようになることには、患者にとって大きな利益になりうる。DBS によるジストニアの治療は難治性ジストニアに対して広くなされているにも関わらずその効果の発現は謎が多い。またパーキンソン病の DBS 治療による脳代謝の変化は筆者の研究も含めて何例かなされているが、ジストニアの DBS 治療における脳代謝の変化の PET を用いた研究例はいまだなされていない。ジストニアの発生機序もまたその治療の機序もまさに「群盲象をなでる」状態にあるが、当研究はその病態生理の解明に対して大きな貢献をなすことが期待できる。

2. 研究の目的：本研究の目標はまずは DBS の刺激 OFF 時と ON 時とで特に運動皮質や基底核周辺の代謝の変化を測定し、DBS が同じターゲットを刺激するパーキンソン病の場合と同じような変化を生じているか？即ちターゲットを抑制しているかを検討するこ

とにある。その上でジストニアの治療に特異的な脳の領域間を結ぶネットワークの変化を論じたい。また手術後のDBS非刺激時のみならず手術前の脳代謝を測定することで、DBS治療が比較的有効なジストニア群と無効なジストニア群がもし存在した場合、両者で脳代謝パターンの違いが存在しないか、あるいは予後に関係する要素を検討しうる。

3. 研究の方法：被験者は次の通りである。ジストニア患者に関しては以下の条件を満たすもの。1. 内服両方・ボツリヌス毒素局注療法に抵抗性の難治性ジストニア患者で本院においてDBS埋め込み術を施行予定および施行後の成人患者、2. 症状が安定している、3. 評価期間に生活環境を変えなくても良い、4. 試験前12時間は内服を中止できる、5. 本人が同意説明内容を理解でき本人の同意が取得できる。健常コントロールに関しては内科的・神経学的に明らかな異常のないものを対象にジストニア患者群と年齢をマッチさせたボランティアとする。

またDBS埋め込み手術後の電気刺激は刺激強度・頻度・刺激時間などのパラメーターの設定はtrial & errorでの微調整がなされる。この効果が一定するまでに数ヶ月かかるので、PETの撮影も術後一年前後ということになる。

以上の被験者に対するPET撮影方法は以下のごとくとなる。すなわち当院サイクロトロン（サイクロトロン；HM12S、日本、住友重機製）においてブドウ糖に放射化したフッ素を付けた ^{18}F -FDGを作成、その ^{18}F -FDGを静脈注射し、1時間程度の安静後約30分間脳グルコース代謝の測定を当院PET-CT機（陽電子断層撮影装置；Aqui-Duo16、日本、東芝製）により行う。

ジストニア患者に下記の図のように術前・DBS刺激時・DBS非刺激時の3回に渡って脳代謝を測定する。健常コントロールにおいてはFDG-PETによる安静時の脳グルコース代謝を一回のみ測定する。

また術前・DBS刺激時・DBS非刺激時について下記の評価を行う。(1) 脳グルコース代謝の変化（PETによる）：ジストニア患者における刺激時と非刺激時の脳代謝の変化、ジストニア患者のそれぞれの脳代謝と健常コントロール間での脳代謝の違いの検討は、それぞれの安静時脳代謝イメージを標準的な統計解析ソフトであるStatistic Parametric Mapping (SPM) による t 検定を用いて行い統計解析画像を作成することなどより行う。またBrain Network Analysisによる多変量画像解析による統計解析画像 (Alexander and Moeller, 1994; Moeller et al., 1999; Moeller and Strother, 1991)でジストニア患者における脳代謝のパターンを検討する。(2) 臨床症状の変化：ジストニアの臨床評価はFahn-Marsden Dystonia Scale及びToronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)といった国際的にコンセンサスの得られてる指標 (Comella et al., 2003)にて評価を行う。また必要に応じてビデオ撮影を用いて行う。

4. 研究成果：正常コントロールは目標数を集め、一方でジストニア患者は7名にDBS手術前の撮影を行い、うち1名DBS手術後の撮影も行った。更に2名については近日中にDBS手術後の撮影を行い、他の4名に関しては手術後のDBS調整に時間がかかっているが効果が安定したのちにPET撮影の予定である。合わせての解析結果を一年以内に報告出来る見込みである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Dissociation of metabolic and neurovascular responses to levodopa in the treatment of Parkinson's disease.

Hirano S, Asanuma K, Ma Y, Tang C, Feigin A, Dhawan V, Carbon M, Eidelberg D.

J Neurosci. 2008 Apr 16;28(16):4201-9.

査読有

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計◇件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅沼 光太郎 (ASANUMA KOUTARO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教

研究者番号：80448323