

令和 6 年 4 月 27 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17247

研究課題名(和文)パーキンソン病治療効果の客観的判定手段としての脳血流SPECT検査の有用性

研究課題名(英文)SPECT findings as potential indicators of antiparkinsonian drug efficacy.

研究代表者

田口 宗太郎 (TAGUCHI, SOUTAROU)

愛知医科大学・医学部・助教

研究者番号：50620035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：Single photon emission computed tomography(SPECT)の画像統計解析を用いて、抗パーキンソン病(PD)薬がもたらすPD運動症候改善に関連する局所脳血流変化を同定することを目的に研究をおこなった。抗PD薬による黒質(SN)・外側膝状体(LG)・内側膝状体(MG)血流増加の程度は運動症候改善の程度と相関、うちSN・LG血流反応性は認知症に影響されるがMGの場合認知機能によらず安定した反応を示した。これら結果は、PDの運動症候改善に関連した局所脳血流変化を示す領域がPD進行の客観的な臨床指標となり得る可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、パーキンソン病(PD)の運動症候改善に関連した局所脳血流変化を示す領域がPD進行の客観的な臨床指標となり得る可能性を示唆されたほか、我が国で汎用されているSPECTによる簡便で新たな抗PD薬効評価システムの確立につながる一定の成果が得られたものと考え。また、脳血流変化の関連トポロジーを示すことでPD病態の解明につながる新たな知見をもたらしたものとも考えた。

研究成果の概要(英文)：Single-photon emission computed tomography (SPECT) measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) allows evaluation of temporal changes in brain function, and using SPECT, we aimed to identify motor improvement-related rCBF changes in response to the administration of antiparkinsonian drugs. The rCBF increases in the substantia nigra (SN), lateral geniculate (LG) body, and medial geniculate (MG) body correlated with motor symptom improvement. Specifically, the drug-driven rCBF change in the MG was statistically significant, irrespective of cognitive function, but the significant changes in the LG and SN were not found in subjects with dementia. In conclusion, our SPECT study suggest that rCBF changes in these regions could be considered as candidates for clinical indicators for objective evaluation of disease progression.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 脳血流 SPECT

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病(PD)の主因はドパミン作動性神経の変性と脱落であることから、抗 PD 治療には **L-Dopa** はじめドパミン作動薬が多用される。抗 PD 薬の効果は、体内薬物動態の推移に呼応して経時的に変化する。抗 PD 薬による即時的な PD 脳機能変化を詳細かつ客観的に評価できれば、その患者での投薬法最適化や治療効果判定といった PD 治療の個別化に繋げることができる可能性があると考えた。**Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)** や **Positron emission tomography** など核画像検査は、機能的観点から PD 脳病変の広がりを評価する手段として用いられている。脳血流 SPECT は脳活動を俯瞰し経時的な脳機能変化を定量的に捉えることができるため、1回の抗 PD 薬投与による即時的な PD 脳機能変化を詳細かつ客観的に評価できる可能性が考えられた。しかし、PD 患者において、1回の抗 PD 薬投与による即時的な症候改善と脳血流変化の関係についてはよくわかっていなかった。本研究に先行する報告は、少数例での検討、少数かつ主観的な関心容積設定、長い休薬期間による弊害、実用と異なる投薬量、信頼性の低い症候評価尺度の使用、侵襲性などに課題があった。本研究を開始する前、我々は、PD 患者において SPECT 従来法を用い、抗 PD 薬投与によりレンズ核血流が増加し前頭葉血流は低下することを報告していた。しかし、残念ながら、この報告では SPECT を別の日に撮影しており、1回の抗 PD 薬投与による即時的な脳血流変化を直接的に観察することができていないのが課題であった。そこで、本研究において、PD 治療効果を判定する SPECT 所見の同定を目的に、網羅的かつ詳細で感度の高い解析方法を用い、かつ同一日に2回 SPECT を撮影(1日法)することで、1回の抗 PD 薬投与による即時的な運動症候と脳血流変化を解析した。

2. 研究の目的

我々が、本研究に着手する前におこなった予備的検討の成果をふまえ、SPECT を同一日に2回撮影(1日法)することで、抗 PD 薬が脳血流に及ぼす影響と PD 症候変化の関係性について評価した。これにより、抗 PD 薬効を客観的に判定しうる SPECT 所見を見出すことを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

研究代表者所属施設を受診し、**International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)** の PD 診断基準を満たし、抗 PD 薬を内服、本研究の説明を受けそれを十分に理解し文書同意した成人 PD 患者を対象とした。この対象患者に、朝一番に服用している抗 PD 薬投与直前(オフ時)および投与後(オン時)に、**99mTc-ethyl cysteinatate dimer (99mTc-ECD)** を投与して SPECT を同一日で2回撮影した(1日法)。99mTc-ECD の経時的な減衰を考慮し、撮影時間はオフ時 15 分間、オン時 30 分間とした。オフ時撮影の少なくとも 10 時間前には、全て抗 PD 薬は休止した。SPM2、eZIS®、vbSEE®画像解析ソフトウェアを用いて網羅的かつ詳細で感度の高い解析方法を用い SPECT データを解析した。これにより、ある領域において健常脳と比べ血流の減少しているボクセルの割合を **Decrease Extent**、増加しているボクセルの割合を **Increase Extent** として計算。抗 PD 薬投与前後の **Extent** の差を血流改善度として領域毎に算出した。**MDS-UPDRS part III** を用いて2回の SPECT 撮影直前の運動症候を評価。これの改善の程度を抗 PD 薬による運動症候改善度として算出した。血流改善度、運動症候改善度およびその両者の相関性について統計解析。すべての患者で、MRI を撮影。SPECT 結果に影響する恐れのある高度脳萎縮や頭蓋内病変が認められた症例は、解析から除外した。所属施設倫理委員会において研究実施承認を得、世界医師会による人間を対象とする医学研究の倫理的原則および厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針を遵守し遂行した。

4. 研究成果

抗 PD 薬により、全症例で運動症候は改善。被殻、淡蒼球、黒質(SN)、外側膝状体(LG)、内側膝状体(MG)、視床枕、前腹側核、後腹側核、島、一次視覚野、赤核、体性感覚連合野の血流が増加する一方、前頭皮質では背外側前頭前皮質でわずかな増加をみたものの前帯状皮質、下前頭回、眼窩前頭皮質において血流は低下した。皮質部と比べ、脳深部は大きく血流が変化する傾向であった。SN・LG・MG 血流増加の程度は、運動症候改善の程度と相関した。サブ解析の結果、抗 PD 薬による SN・LG 血流反応性は認知症に影響されるが、MG の場合認知機能によらず安定した反応を示した。本研究では、PD 患者における抗 PD 薬投与による局所脳血流変化を示すとともに、抗 PD 薬がもたらす PD の運動症候改善に関連した局所脳血流変化を示す領域として LG と MG を新たに見出した。これら結果は、PD の運動症候改善に関連した局所脳血流変化を示す領域が PD 進行の客観的な臨床指標となり得る可能性を示唆するほか、視聴覚刺激を用いた治療との関連から、LG および MG に焦点をあてた脳機能研究が PD の病態生理のさらなる解

明のきっかけとなる可能性も考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 S Taguchi, N Tanabe, J Niwa, M Doyu.	4. 巻 Mar 3
2. 論文標題 Motor Improvement-Related Regional Cerebral Blood Flow Changes in Parkinson's Disease in Response to Antiparkinsonian Drugs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parkinsons Dis.	6. 最初と最後の頁 7503230
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2019/7503230. eCollection 2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 S Taguchi, H Koide, H Oiwa, et al.	4. 巻 16
2. 論文標題 Antiparkinsonian drugs as potent contributors to nocturnal sleep in patients with Parkinson's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0255274
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0255274. eCollection 2021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 M Nakagawa, S Taguchi, M Izumi, et al.	4. 巻 50
2. 論文標題 The utility of serum copper/zinc ratio for evaluating the pathophysiology of Alzheimer's disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Aichi Med Univ Assoc	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 S Taguchi, T Nakura, H Saiki.	4. 巻 2
2. 論文標題 Practical procedures in deep brain stimulation for Parkinson's disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Video Journal of Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 S Taguchi, T Nakura, M Doyu, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Therapeutic Strategy for Improving Motor Complications of Parkinson's Disease: Short-term Levodopa carbidopa Intestinal Gel Therapy using a Nasogastric Tube	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 田口宗太郎、田辺奈千、丹羽淳一ら
2. 発表標題 パーキンソン病治療薬がもたらす 局所脳血流変化 (第2報) : 薬剤性幻覚との関連から
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S Taguchi, N Tanabe, J Niwa, et al.
2. 発表標題 SPECT FINDINGS IN PARKINSON'S DISEASE: 2ND REPORT: RELEVANCE TO HALLUCINATIONS INDUCED BY ANTIPARKINSONIAN DRUGS
3. 学会等名 XXIV World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田口宗太郎、小出弘文、大岩宏子ら
2. 発表標題 パーキンソン病患者における夜間不眠の実態-投与する薬剤による違い
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田口宗太郎、林未久、星野哲朗ら
2. 発表標題 パーキンソン病前駆状態患者における血清銅濃度の検討
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S Taguchi, T Nakura, H Saiki, et al.
2. 発表標題 Local field potentials in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease - Effect of the deep brain stimulation
3. 学会等名 Movement Disorders Society 2023 International Congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田口宗太郎、名倉崇弘、齋木英資ら
2. 発表標題 パーキンソン病患者の視床下核における局所神経活動 - 脳深部刺激療法導入の影響
3. 学会等名 第17回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田口宗太郎
2. 発表標題 L-ドパ チャレンジ テストは有用か？
3. 学会等名 第17回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田口宗太郎、名倉崇弘、齋木英資ら
2. 発表標題 パーキンソン病患者の視床下核における局所神経活動 - 脳深部刺激療法導入の影響
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023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
---------	---------