

論文の内容の要旨

論文題目 大脳基底核疾患に対する脳深部刺激療法の治療効果・作用機序に
関する生理学的研究 —衝動性眼球運動課題による検討—

指導教員 辻 省次 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成17年4月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻 神経内科

氏名 弓削田 晃弘

1. 本研究の目的

パーキンソン病(Parkinson's disease; PD)は、中脳黒質のドパミン細胞が選択的に変性して大脳基底核(basal ganglia; BG)機能が異常をきたすことにより、黒質網様部(substantia nigra pars reticulata; SNr)や淡蒼球内節(globus pallidus internal segment; GPi)からの抑制性出力が過剰になって運動過少などの症状が出現すると考えられている。

これに対して、今日ドパミン補充療法や脳深部刺激療法(deep brain stimulation; DBS)が広く用いられている。前者は広くドパミン系神経回路に影響を及ぼすと予想される一方で、後者はそのターゲットとなる視床下核(subthalamic nucleus; STN)や GPi などが関与する系に限局して効果を及ぼすと予想される。

BG は大脳皮質からの入力や BG 諸核間の投射を受け、BG 内でのループ回路や大脳皮質への feedback 経路すなわち BG-thalamocortical pathway を形成している。一方で、BG からは脳幹への

直接投射もあり、衝動性眼球運動(saccade; サッカー)やロコモーション、咀嚼、発声などの原始的な機能の制御に深く関与している。後者によって制御される機能の中で、サッカーは動物研究によりその機能解剖が明らかにされており、大脳諸皮質から上丘(superior colliculus; SC)への直接入力とBGを介したSCへの入力とによりサッカー発現が制御されていることが知られている。

本研究では、非侵襲的、定量的でかつBG機能を直接的に反映すると考えられているサッカー課題を用いて、STN DBS、レボドパ、GPi DBSがPDのサッカーにおよぼす効果について検討した。

2. サッカーに対するSTN DBSの効果に関する研究

目的: PDではSTNの活動性異常も指摘されており、それに対する電気刺激療法すなわちSTN DBSがPDの治療として今日広く用いられるようになってきている。STNはサッカーにかかわる神経回路の中で重要な役割を果たしていることが知られており、STN DBSにより特にBGが深く関与する随意性サッカーが改善すると予想された。STN DBSのサッカーへの効果研究は一報あるものの、十分な被験者数ではなくかつ抑制機能の検討はされておらず、今回我々は十分な被験者数でかつ抑制機能まで含めてその効果を検討した。

対象: 両側STN DBS術後のPD 32名(男性15名、女性17名)および年齢・性別を調整した正常対照50名(男性21名、女性29名)

方法: レボドパ内服中のPDにおいてSTN DBSのon時およびoff時に、眼電図を記録しながら視覚誘導性サッカー(visually guided saccade; VGS)・ギャップ・サッカー(gap saccade; GS)などの反射性サッカー課題、記憶誘導性サッカー(memory guided saccade; MGS)・逆サッカー(antisaccade; AS)などの随意性サッカー課題、および反応時間(reaction time; RT)課題を

施行し、サッカードの潜時・振幅の正確さ・最大角速度、および各種誤サッカード頻度への STN DBS の効果を検討した。また、正常対照との比較、後述のレボドパ、GPi DBS との比較も行った。

結果:PD では反射性・随意性サッカードいずれも障害されており、レボドパ内服に加えて STN DBS を施すと反射性・随意性サッカードともに改善した。また、四肢の運動症状も改善し、MGS 課題時の誤反応の頻度も減少したが、AS 課題時の誤反応の頻度は減少しなかった。

考察: STN DBS により反射性・随意性サッカードいずれも改善したことから、STN DBS は両者に共通する神経回路、つまり上丘の機能を改善したと考えられる。また、STN DBS により MGS 課題時の誤反応頻度が減少したことから、その制御に深く関与する STN-SNr-SC 回路へも効果をもたらしたと考えられる。一方で AS 課題時の誤反応頻度は変化せず、その制御に深く関与する前頭葉機能へは影響をおよぼさなかったと考えられる。

3. サッカードに対するレボドパ内服治療の効果に関する研究

目的: PD 治療では現在でも内服治療がファースト・ラインである。レボドパは BG のドパミン神経終末でのドパミン生合成を増加させ、BG の直接路と間接路のバランスを変えることにより PD の四肢の運動症状を改善させると同時に、BG が深く関与する随意性サッカードも改善させると予想された。レボドパのサッカードへの効果の研究報告はあるものの、少数例での検討であったり抑制機能を検討していないなど十分に調べられておらず、また結果も一致をみていない。今回我々はレボドパのサッカードへの効果を十分な被験者数でかつ抑制機能まで含めて検討した。

対象: 未治療の PD 14 名(男性 10 名、女性 4 名)

方法：レボドパ 100mg 内服前後に眼電図を記録しながら VGS、GS、MGS、AS、RT の各課題を施行し、サッカードの潜時・振幅の正確さ・最大角速度および各種誤反応の頻度へのレボドパの効果を検討した。また、正常対照(前述)、STN DBS(前述)、GPi DBS(後述)との比較も行った。

結果：未治療 PD に対するレボドパ投与により四肢の運動症状は改善し、MGS 潜時は短縮したが、VGS・GS 潜時は延長した。またレボドパを内服しても MGS 課題時の誤反応頻度や AS 課題時の誤反応頻度は減少しなかった。

考察：レボドパにより、BG が強く関与する随意性サッカードの MGS 潜時が短縮した一方で、反射性サッカードの潜時が短縮しなかったことから、レボドパは BG の直接路と間接路とのバランスを変えただけで、BG を介した上丘の活動性制御への効果には乏しかったと考えられる。また、MGS 課題時の誤反応頻度を減少させなかったことから、その制御に深く関与する STN-SNr-SC 回路への効果に乏しかったと考えられる。さらに、AS 課題時の誤反応頻度は変化せず、その制御に深く関与する前頭葉機能へは影響をおよぼさなかったと考えられる。

4. サッカードに対する GPi DBS の効果に関する研究

目的：PD に対する外科治療として STN DBS が広く行われている一方で、BG の出力核の一つである GPi も PD に対する DBS のターゲットとして用いられている。GPi DBS は PD の運動症状を改善するが、サッカードにかかわる神経回路に GPi は含まれていないためサッカードへの効果に乏しいと予想された。これまで GPi DBS のサッカードへの効果研究は、1 例のみでの研究報告があるのみであった。今回我々は GPi DBS のサッカードへの効果を多数例でかつ抑制機能まで含めて検討した。

対象：両側 GPi DBS 術後の PD 6 名(男性 2 名、女性 4 名)

方法：レボドパ内服中の PD において GPi DBS の on 時および off 時に、眼電図を記録しながら VGS、GS、MGS、AS、RT の各課題を施行し、サッカードの潜時・振幅の正確さ・最大角速度、および各種誤サッカードの頻度への GPi DBS の効果を検討した。また、前述の正常対照、STN DBS、レボドパとの比較も行った。

結果：レボドパに加えて GPi DBS を施すことにより四肢の運動症状は改善し、反射性・随意性サッカードいずれも改善した。MGS の誤反応頻度は不変であったが、AS の誤反応頻度は減少傾向であった。

考察：反射性・随意性サッカードいずれも改善したが、MGS 課題時の誤反応頻度は不変であったことから、GPi が出力核となっている BG - thalamocortical pathway の機能改善をもたらした一方で、GPi が関与しない STN-SNr-SC 回路へは効果をもたらさなかったと考えられる。また、AS 課題時の誤反応が減少傾向になったことから、その制御に強く関与する前頭葉に対して BG - thalamocortical pathway を介して二次的に効果をもたらした可能性が示唆された。

5. 結論

上記のように、STN DBS は反射性・随意性サッカードいずれも改善させ、MGS の誤反応抑制も改善させたことから、反射性・随意性サッカード双方に共通の神経回路である上丘の機能を改善すると同時に、STN-SNr-SC 回路を介する上丘への抑制性出力にも効果をもたらしたと考えられる。レボドパは随意性サッカードの MGS 潜時を短縮させた一方で、反射性サッカードの潜時は短縮させなかったことから、BG の直接路と間接路のバランスを変えただけで、BG を介した上丘の活動性改善への効果には乏しかったと考えられる。GPi DBS は反射

性・随意性サッカードいずれも改善させたが MGS の誤反応は減少させず、BG-thalamocortical pathway の機能を改善させるが STN-SNr-SC 回路を介した上丘への抑制性出力には影響を及ぼさないと考えられる。また、AS の誤反応を改善傾向にしたことから BG-thalamocortical pathway を介して前頭葉機能を改善させる可能性が示唆された。これらのメカニズムの解明にはさらなる研究が必要と考えられるが、外科治療と作用機序が異なることを示しており、内服治療と外科治療とを組み合わせることによってさらに有効な治療を行っていくことが可能になると思われる。また上記の知見にもとづき、サッカード検査はパーキンソン病など大脳基底核疾患の病態診断や治療効果判定への応用していくことが可能であると思われる。