



Title	脳深部刺激療法施行下におけるパーキンソン病の病態解析研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	江口, 克紀
Description	配架番号 : 2681
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14937号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85745
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	EGUCHI_Katsuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 江口 克紀

学位論文題名

脳深部刺激療法施行下におけるパーキンソン病の病態解析研究

(Studies on the pathophysiology in Parkinson's disease under deep brain stimulation)

1. 視床下核深部脳刺激療法後の体重増加と、刺激部位および脳糖代謝変化との関連に関する研究

【背景と目的】 パーキンソン病 (PD) に対する脳深部刺激療法 (DBS) は、脳内の適切な部位の刺激が症状改善および有害事象発現リスク低減に重要である。しかし、視床下核 (STN) を刺激ターゲットとした DBS 後に高頻度みられる体重増加に関して、脳内の刺激位置との関連は十分に解明されていない。実臨床において、STN-DBS 後の体重増加は変形性膝関節症や変形性股関節症の増悪により歩行障害をきたす例があり、過度な体重増加は治療上有害である。STN-DBS 後の体重増加と刺激位置との関連について検討した。加えて、FDG-PET を用いて体重増加と相関する大脳糖代謝の変化部位を検索し、体重増加と関連する STN の下位領域の推測も併せて行った。

【対象と方法】 北海道大学病院にて両側 STN-DBS を行った 14 名の PD 患者を対象とした。STN-DBS 開始前と開始 1 年後に Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) による PD 症状の評価、身長・体重・body mass index (BMI)、FDG-PET の撮影を行った。DBS 刺激電極の位置は DBS 開始前に撮影した脳 MRI 画像と DBS 刺激用リード埋め込み術後の CT 画像を標準脳に変換し、標準脳上の座標を計測することで評価した。刺激電極の座標と、STN-DBS 開始 1 年後の BMI 増加量との相関関係を調べた。また、STN-DBS 開始 1 年後の BMI 増加量と相関する大脳糖代謝の変化部位を検索した。

【結果】 体重増加と刺激電極位置の相関について、左大脳においては刺激電極が STN の前方背側に位置していることが STN-DBS 後の体重増加と有意な相関を認めた。また、右大脳に関して、刺激電極が STN の外側に位置していることが STN-DBS 後の体重増加と有意な相関を認めた。体重増加と相関する脳糖代謝変化部位に関して、多重比較補正下では有意ではなかったものの、左中側頭回、下前頭回三角部、左外側眼窩回外側部、左前眼窩回、左上側頭回 planum polare の糖代謝増加と体重増加が相関している傾向にあった。

【考察】 左側において STN の前方背側部の刺激が体重増加と相関していることに関して、食欲に関与するメラニン凝集ホルモンを含有する神経細胞への刺激が関与している可能性がある。また、右側において STN 外側の刺激が体重増加と関与することに関して、STN 内側に存在し体重増加と拮抗する外側視床下部への刺激減少が体重増加に影響している可能性がある。一方、糖代謝増加を認めた大脳領域は STN の sensorimotor 領域ではなく limbic 領域と機能結合の強い領域が多く含まれおり、情動に関する神経処理を介した食行動の変化が体重増加に関与している可能性がある。本研究の対象者における刺激電極位置は概ね運動症状改善に効果がある sensorimotor 領域近傍にあることから、DBS 治療により運動症状が改善し適切な効果がある患者においても体重増加に関して経過を追う必要があることが示された。また、STN-DBS により体重に影響を与えるような食行動変化が実際にあるかも評価したうえで今後さらなる検討が必要である。

【結論】 STN-DBS 後の体重増加は刺激位置との関連があり、隣接する構造に含まれる神経伝達物質やホルモン分泌の変化が体重増加に影響を与える可能性が想定された。また、体重増加と眼窩回や側頭葉皮質などの領域の糖代謝増加が関連しており、DBS 刺激がこれらの大脳領域の活動に変化を与えることで食行動の変化を通じて体重増加に関与している可能性がある。

2. パーキンソン病に対する長期深部脳刺激療法後の運動皮質 β 帯域位相- γ 帯域振幅カップリングの変化に関する検討

【背景と目的】 PDにおいて、疾患の病勢を反映するバイオマーカーはいまだ確立していない。近年、脳波 (electroencephalogram: EEG) を用いて計測した大脳運動皮質における周波数 β 帯域活動の位相と γ 帯域活動の振幅の共役 (β - γ phase-amplitude coupling: β - γ PAC) が、非侵襲的かつ簡便に測定可能な電気生理学的バイオマーカーとして期待されている。 β - γ PACはDBS刺激直後に低下し、刺激中断後に亢進することが報告されているが、DBS治療開始前と治療開始後のEEGにて比較した報告はなく、DBS刺激を変化させたときのみに一過性に変動が生じるのか、長期に安定して運動症状の病勢を反映する現象なのかは十分に分かっていない。そこで我々は、DBS治療を行ったPD患者において、DBS刺激前と長期刺激後に測定したEEGにて運動皮質における β - γ PACの程度に関して比較検討を行った。

【対象と方法】 北海道大学病院にてDBS治療を行った25名のPD患者を対象とした。DBS開始前と開始1年後にUPDRSによるPD症状の評価とEEGの測定を行った。EEGは、DBS開始前は抗パーキンソン病薬を内服した状態、DBS開始1年後は抗パーキンソン病薬を内服しDBS刺激をEEG計測前に中断した状態で計測した。症状優位側と対側の大脳運動皮質近傍に配置された電極にて記録されたEEGデータを解析に用いた。 β - γ PACの程度は、 β 帯域活動の位相を20度刻みに18個のグループに分け、 β 帯域の各位相に属する γ 活動振幅平均値の分布を算出し、この分布と一様分布の差Kullback-Leibler distanceを算出することで評価した。DBS開始前と開始1年後の脳波における β - γ PACの変化を評価した。また、DBS前後の β - γ PACの低下と、UPDRSで評価したPD症状の改善との相関も検討した。

【結果】 DBS開始前と比較して、DBS開始1年後にPD運動症状の改善を認め、運動皮質 β - γ PACの有意な低下が認められた。一方、PAC低下の程度とPDの運動症状の改善の程度との間に有意な相関は見られなかった。

【考察】 1年間DBSによる治療を行った患者群において、DBSによる治療効果は1年後も継続していることに加え、運動皮質 β - γ PACも治療前と比較して低下していることが確認できた。このことは、運動皮質 β - γ PACはPDにおける運動症状の病勢を反映した電気生理学的バイオマーカーとなりうることを支持する結果と考えられた。EEG低侵襲かつ簡便に計測できるため、運動皮質 β - γ PAC多くの患者で評価できるバイオマーカーとなる可能性がある。一方、本研究においては、PAC低下の程度とPDの運動症状の改善の程度との間に有意な相関は見られなかった。この原因として、EEGの測定を抗パーキンソン病薬内服下でのみで行っており、抗パーキンソン病薬によるPAC低下が結果に影響を与えている可能性が考えられた。今後、DBSによるPACへの影響や治療効果との相関をより厳密に測定するため、抗パーキンソン病薬を内服化やDBS刺激を継続した条件で測定したEEGでの解析が必要と考えられる。

【結論】 DBS開始前と比較し、DBS治療開始1年後のEEGにおいて運動皮質 β - γ PACの有意な低下を認めた。運動皮質 β - γ PACはPDにおける運動症状の病勢を反映した、低侵襲かつ簡便に計測ができる電気生理学的バイオマーカーとなる可能性がある。