



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 江口克紀

主査 教授 生駒 一憲
審査担当者 副査 教授 岩崎 倫政
副査 教授 田中 真樹

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)

本論文は2部から構成されており、第1部が「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」、第2部が「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」である。

第1部で申請者は、パーキンソン病 (PD) における視床下核(STN)に対する深部脳刺激療法 (DBS) 後の体重増加と刺激位置との関連、および FDG-PET を用いて評価した体重増加と相関する大脳糖代謝の変化部位を報告した。研究対象者は両側 STN-DBS を行った14名のPD患者であり、CT/MRI を用いて測定したDBSの刺激電極の座標と、STN-DBS開始1年後のBMI増加量との相関を調べた。さらに、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討した。結果、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、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。さらに左中側頭回、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。これらの結果からSTN-DBS後の体重増加は、STNに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、大脳辺縁系領域の糖代謝増加が体重増加と関連しており、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ことも推測された。

第2部で申請者は、DBS治療を行ったPD患者において、DBS刺激前とDBS治療を1年間行った後に測定した脳波にて大脳運動皮質における 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)の比較検討について報告した。研究対象はDBS治療を行った25名のPD患者とした。DBS開始前と開始1年後にPD症状の評価と脳波の測定を行った。脳波は、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脳運動皮質近傍に配置された電極にて記録された脳波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 の変化と、DBS 前後の β - γ PAC の低下と PD 症状の改善との間の相関を検討した。結果、DBS 開始前と比較して、DBS 開始 1 年後に運動皮質 β - γ PAC の有意な低下が認められた。このことは、運動皮質 β - γ PAC の DBS による低下は刺激直後の一過性の減少ではなく長期的にみられる現象であることを示唆した。一方本研究では、既報において報告されている PAC 低下と 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、脳波の測定を抗パーキンソン病薬内服下でのみ行ったことが考えられた。

審査にあたり、まず副査の岩崎教授から、第 1 部の研究内容について、患者が過度の体重増加きたした際に DBS の中断や食事療法など行ったのかについて質問があり、申請者は研究参加の同意を取る段階で体重増加の有害事象が存在することを説明しているが、実際に体重増加が見られた患者について治療の中断や食事療法の厳密な適用はしていないと回答した。副査の田中教授からは、第 2 部の研究内容について、DBS を中断してから脳波を測定するまでの時間と中断による臨床症状や脳波の変化について質問があった。申請者は、脳波測定までの刺激中断時間については 30 分程度であり、この 30 分間に刺激中断による症状の悪化し PAC の低下が生じて、研究結果に影響を与えている可能性があるかと回答した。最後に主査の生駒教授からは、DBS 刺激電極の患者間のずれはなぜ生じるのかという質問があり、申請者は電極挿入術中に髄液が漏出することによる頭蓋内脳位置の変化など手術手技に伴うものであると回答した。

この論文は、STN-DBS 後の体重増加のメカニズムに関する仮説を提唱した点、DBS 長期治療後の PD 患者における運動皮質 β - γ PAC の変化を検証しそのバイオマーカーとしての有用性を示した点において高く評価され、今後 DBS を行う PD 患者において体重増加の副作用予防や治療効果の客観的評価への活用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。