



Title	パーキンソン病患者における誘発脳磁場の検討
Author(s)	長沼, 亮滋
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14084号
Issue Date	2020-03-25
DOI	10.14943/doctoral.k14084
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/79330">http://hdl.handle.net/2115/79330</a>
Type	theses (doctoral)
Note	配架番号 : 2548
File Information	Ryoji_Naganuma.pdf



[Instructions for use](#)

学 位 論 文

パーキンソン病患者における誘発脳磁場の検討

(Magnetoencephalographic assessment of evoked magnetic  
fields in patients with Parkinson's disease)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

長 沼 亮 滋



学 位 論 文

パーキンソン病患者における誘発脳磁場の検討

(Magnetoencephalographic assessment of evoked magnetic  
fields in patients with Parkinson's disease)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

長 沼 亮 滋

## 目次

発表論文目録および学会発表目録 .....	1 頁
要旨 .....	2 頁
略語集 .....	5 頁
緒言 .....	7 頁
方法 .....	19 頁
結果 .....	22 頁
考察 .....	47 頁
総括および結論 .....	55 頁
謝辞 .....	57 頁
利益相反 .....	58 頁
引用文献 .....	59 頁

■発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文で発表予定である。

Evoked magnetic fields are altered in patients with Parkinson's disease.  
(Clinical Neurology and NeurosurgeryにClinical Research Paperとして投稿中)

本研究の一部は以下の学会にて発表した

長沼亮滋、竹内恵、森下きらり、中根進児、高橋育子、松島理明、大槻美佳、白石秀明、矢部一郎、佐々木秀直：パーキンソン病患者における聴覚誘発脳磁場の検討。第60回日本神経学会学術大会，2019年5月22-25日・大阪。

## ■要旨

### 【背景と目的】

パーキンソン病 (PD) 患者において主に誘発電位などの誘発反応が変化することが示されており、その要因として病期、運動症状、Mini-Mental State Examination (MMSE) 等が検討されてきたが、一定の結論は得られていない。本研究ではPD患者の視覚誘発脳磁場 (VEF)、聴覚誘発脳磁場 (AEF)、体性感覚誘発脳磁場 (SEF) を測定し、患者背景、運動症状、詳細な認知機能との関連を調べた。

### 【対象と方法】

2017年7月から2019年3月までの間に北海道大学病院神経内科に通院または入院したPD患者20人を対象 (PDs) とし、同年代の健常者10人を対照群 (HCs) とした。PDs に対して重症度を modified Hoehn-Yahr (mH-Y) 分類および、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS: 1987年版) にて評価し、UPDRS にて症状が強い側を重症側 (S)、対側を軽症側 (M) と定義した。全員に対して複合感覚 (立体覚、皮膚書字覚、2点識別覚) を検査し、精神心理学的情報として MMSE、Frontal Assessment Battery (FAB)、ノイズパレイドリアテスト、Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、Clinical Assessment for Attention (CAT)の一部、Trail Making Test (TMT)-A, B, Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-IIIの一部、visual perception test for agnosia (VPTA)の一部、Raven's Colored Progressive Matrices (RCPM)、Standard verbal paired-associate learning test (S-PA)をおこなった。306チャンネル脳磁場計測装置を用いて VEF、AEF、SEF を記録した。

得られた臨床情報、誘発脳磁場を PDs vs HCs で比較し、有意差のあったもの同士の相関関係を調べた。

### 【結果】

男女比は PDs 13:7、HCs 5:5 であり、両群の年齢に有意な差を認めなかった。PDs の罹患年数は  $12.0 \pm 5.2$  年であり、mH-Y 分類の中央値は 3 [2.5-3] であった。

PDs vs HCs で有意差のついた診察結果と認知機能の項目は立体覚 (軽症側)、MOCA-J (総点、語の流暢性、抽象概念、遅延再生)、S-PA (無関係性粗点 1 回目、2 回目、3 回目)、FAB (総点、語の流暢性、運動系列、Go-No Go)、TMT (TMT-A、TMT-B)、CAT (タッピングスパン正順、Visual Cancellation Task (VCT) 簡易記号 (時間、正答率)、VCT 複雑記号 (時間、的中率)、VCT 数字 (時間)、VCT かな (時間)、Auditory Detection Task (正答率、的中率)、Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)、VPTA (線分 2 等分課題 (評点、時間)、線分抹消課題 (時間)、模写 (評点、時間)) であり、い

いずれも PD の方が感覚機能および認知機能が不良であった（結果 A）。

UPDRS part 1、2、4 および on 時の part 3 は 20 人の PD 患者について評価した一方、off 時の part 3 は 8 人のみ評価した。

誘発脳磁場は表記上、波形名に続けて括弧付けで刺激側を記載し、また AEF については刺激側の対側で記録したものに “c”、同側で記録したものに “i” を付与する。PDs、HCs とも、群内では潜時や振幅に有意な左右差を認めなかった。PDs vs HCs では VEF N75m 潜時 (L, R, S, M)、VEF P100m 潜時 (L)、VEF N145m 潜時 (L)、AEF P50m 潜時 (Rc, Li, Si, Mi)、AEF P100m 潜時 (Rc, Sc, Mc, Li, Ri, Si, Mi)、SEF P60m 潜時 (L, R, S, M)、SEF N20m 振幅 (M) に有意差を認め、いずれも潜時は PDs で延長しており、振幅は PDs で低下していた（結果 B）。

誘発脳磁場全チャンネルを高速フーリエ変換し得られたパワースペクトラムの総和からは、AEF で 1 つ、SEF で 2 つのピークが得られ、VEF は有意なピークが得られなかった。ピーク周波数を PDs vs HCs で比較すると、AEF (L, M) で有意に、AEF (R, S) では有意ではないもののいずれも PDs で低かった。SEF の 1 つ目のピークは SEF (L) のみ有意に HCs で低かったが、2 つ目のピークは PDs、HCs とも全員 50.9Hz であり差はなかった。

PDs において結果 A の項目/UPDRS/内服薬と、結果 B の項目との相関関係を検討したところ、内服薬（レボドパ/ベンセラジド (LD/BS) & AEF P100m (Li, Ri, Si, Mi) 潜時）、UPDRS part 2 off（会話 & SEF N20m (S) 振幅）、UPDRS part 3 on（言語 & AEF P100m (Ri) 潜時、歩行 & VEF P100m (L)・AEF P50m (Ri) 潜時）、UPDRS part 3 off（総点 & AEF P100m (Li) 潜時、言語 & VEF N75m 潜時、表情 & AEF P100m (Li, Lc) 潜時、下肢 (S) 安静時振戦 & VEF N75m (M) 潜時、指タップ (R) & VEF P100m (L) 潜時、回内回外 (L) & AEF P100m (Li) 潜時、回内回外 (S) & AEF P100m (Si) 潜時、回内回外 (M) & AEF P50m (Mi)、下肢俊敏性 (L) & VEF N75m・P100m・N145m (R) 潜時、下肢俊敏性 (R) & VEF N75m・P100m・N145m (R) 潜時、下肢俊敏性 (S) & VEF P100m (S) 潜時、下肢俊敏性 (M) & VEF P100m (S) 潜時、立ち上がり & AEF P100m (Li) 潜時、姿勢 & VEF P100m・N145m (L) 潜時・AEF P100m (Li) 潜時・SEF P60m (R) 潜時、歩行 & AEF P100m (Li) 潜時・SEF P60m (R) 潜時、姿勢安定性 & AEF P100m (Li) 潜時、動作緩慢 & VEF N75m (R) 潜時）、CAT（ADT 的中率 & SEF P60m (M) 潜時）、FAB（語流暢性 & AEF P50m (Mc) 潜時）で有意な相関関係を認めた（結果 C）。

#### 【考察】

結果 C について、PDs において結果 B の誘発脳磁場と有意な相関が得られた結果 A の項目はわずか 2 項目であった一方、UPDRS および内服薬とは複数の項目が有意な相関



関係を呈した。既報では重症度や抗 PD 薬の内服量と誘発電位の相関を示したものが複数あり、本結果と一致する。

PD における VEF の N75m、P100m の潜時延長および重症度との相関は既報があるものの、N145m の延長および運動症状との相関は本研究が初めての報告となる。PD における視覚野外の皮質の変性の存在および運動症状との相関を示唆している可能性がある。

PD の AEF 潜時延長についての既報はなく本研究が初めての報告である。PD において ABR V 波の潜時の既報があり、AEF 潜時の延長が末梢で生じている可能性がある一方、P50m よりも P100m の潜時がより顕著に延長していた点やパワースペクトラムに有意差を認めた点からは、聴覚野皮質レベルでも潜時が延長している可能性も示唆される。また UPDRS との相関からは AEF と運動症状、特に手の運動や姿勢反射障害が関連している可能性がある。LD/BS 用量との相関からは聴覚路におけるドパミンニューロンの関与および治療薬や病態による修飾が反映されている可能性が示唆される。

PD の SEF について、P35m が変化しないこと、P60m 潜時が延長することは本研究が初めての報告である。P35m と P60m は一次感覚野 3b 領域という同一の起源を有するとされているが、PDs vs HCs で P35m ではなく P60m 潜時のみが有意に延長した点からは、P60m の潜時延長は一次感覚野 3b 領域の変性に由来するわけではないこと、P35m が基底核機能を反映しない一方で P60m は基底核機能を反映していることを示唆している可能性がある。

PD における各誘発脳磁場同士の相関では、SEF N20m (M) 振幅と VEF N145m (M) 潜時、SEF P60m (M) 潜時と VEF P100m (M) 潜時、SEF P60m (S) 潜時と AEF P100m (Mc) 潜時に有意な相関を認めた。特に SEF P60m 潜時と VEF P100m 潜時は UPDRS part 3 off の姿勢と正相関があり、SEF P60m 潜時と AEF P100m 潜時は UPDRS part 3 off の姿勢、歩行とも正相関があることが共通しており、ともに症状の進行とともに平行に変動する誘発脳磁場である可能性がある。

#### 【結論】

PDs では HCs と比較して VEF N75m 潜時、VEF P100m 潜時、VEF N145m 潜時、AEF P50m 潜時、AEF P100m 潜時、SEF P60m 潜時が延長し、SEF N20m 振幅が低下した。これら誘発脳磁場の変化は主に運動症状および内服薬と相関があり、認知機能検査との相関はほとんどみられなかった。

## ■略語集

ABR: Auditory Brainstem Response  
ADT: Auditory Detection Task  
AEF: Auditory Evoked Field  
CAT: Clinical Assessment for Attention  
DAT: Dopamine Active Transporter  
DBS: Deep Brain Stimulation  
DLB: Dementia with Lewy Bodies  
ERP: Event-Related Potential  
FAB: Frontal Assessment Battery  
fMRI: functional MRI  
HDS-R: Hasegawa dementia scale-revised  
HPF: High Pass Filter  
H-Y: Hoehn-Yahr  
LCIG: Levodopa-carbidopa continuous infusion gel  
LD/BS: L-DOPA/Benserazide  
LED: Levodopa Equivalent Dose  
LLE: Left Lower Extremity  
LPF: Low Pass Filter  
LUE: Left Upper Extremity  
MEG: Magnetoencephalography  
MLR: Middle Latency Response  
MMSE: Mini-Mental State Examination  
MoCA: Montreal Cognitive Assessment  
OSIT: Odor Stick Identification Test  
PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task  
PD: Parkinson's disease  
PDD: Parkinson's disease with dementia  
PET: positron Emission Tomography  
RAVLT: Ray Auditory Verbal Learning Test  
RBMT: Rivermead Behavioural Memory Test  
RCPM: Raven's Colored Progressive Matrices  
RLE: Right Lower Extremity  
RMS: Root Mean Square  
RUE: Right Upper Extremity

RVDLT: Rey Visual Design Learning Test  
SDMT: Symbol Digit Modalities Test  
SEF: Somatosensory Evoked Field  
SEP: Somatosensory Evoked Potential  
S-PA: Standard verbal Paired-Associate learning test  
SQUID: Superconducting quantum interference device  
SVR: Slow Vertex Response  
SWEDDs: Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit  
TMT: Trail Making Test  
UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale  
VCT: Visual Cancellation Task  
VEF: Visual Evoked Field  
VEP: Visual Evoked Potential  
VPTA: Visual Perception Test for Agnosia  
WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale  
WCST: Wisconsin Card Sorting Test  
WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised

## ■緒言

### (1) パーキンソン病: Parkinson's Disease (PD) について

PD は通常高齢者に発症する神経変性疾患であり、本邦における有病率は 166.8/10 万とアルツハイマー病に次いで 2 番目に多い神経変性疾患である (水野, 2016)。PD の症状は多彩であり個人差も大きい、共通した症状や特徴を有しており、臨床上それらをもとに診断がつけられている。中核となるのはパーキンソニズムと呼ばれる錐体外路症状であり、無動、筋強剛、振戦、姿勢反射障害などを呈するが、症状に左右差があることや振戦が安静時に生じることなどが特徴的とされ、また通常ドパミン補充療法に対して劇的な反応性がある (Hughes et al., 1992)。一方で錐体外路以外の運動症状は基本的には呈さず、小脳症状 (多系統萎縮症との鑑別)、下方への核上性眼球運動障害 (進行性核上性麻痺との鑑別)、皮質性感覚障害、肢節観念運動失行、進行性失語 (皮質基底核変性症との鑑別)、発症 5 年以内の前頭側頭型認知症や原発性進行性失語 (進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症との鑑別) は絶対的除外基準とされている (Postuma et al., 2015)。

PD の病理学的特徴は変性した神経細胞内における Lewy 小体と呼ばれる封入体の蓄積である (日本神経学会, 2010)。黒質緻密部の変性が錐体外路症状の発生に関与していると考えられており (Davie, 2008)、進行期 PD 患者の解剖脳では黒質緻密部のメラニン脱失が認められる。この神経変性は延髄から始まり、上行して最終的に大脳皮質まで広がるという説があり (Braak 仮説) (Braak et al., 2003)、新皮質まで変性が及んだ時に認知機能障害が発症すると考えられている (Diederich et al., 2009)。また嗅球や網膜といった感覚器にも同様の変性が生じることが分かっている (Diederich et al., 2009; Beach et al., 2014)。このような背景があり、PD では様々な非運動症状も合併し、睡眠障害、精神・認知・行動障害、自律神経障害、感覚障害などを呈する (Barone et al., 2009)。これら非運動症状はしばしば他疾患との鑑別を困難にする反面、症状の程度を問わず必発するものであり、非運動症状を伴わないパーキンソニズムは PD の相対的除外基準となっている。また運動症状、非運動症状ともに緩徐に進行することが特徴的であり、急速に進行する場合やまったく進行しない場合は絶対的/相対的除外基準とされている (Hughes et al., 1992)。そのため初診時には他疾患との鑑別が困難であっても、年単位で経過をみていくうちに PD の診断がつく例を実臨床では経験する。

日常診療の現場において PD を確定診断できるような検査方法は現状存在しない。PD は脳に特異的な形態変化を生じないため、脳 MRI により診断をつけることはできず、専ら他疾患の除外目的で施行されている (日本神経学会, 2018)。MIBG 心筋シンチグラフは心臓交感神経の機能・分布を反映する核医学検査であり、PD による心臓交感神経の変性・脱落を反映するとされる。その感度・特異度はともに 80%以上と高く (Orimo

et al., 2012)、診断基準上支持項目に含まれている。しかし併用薬剤や疾患サブタイプにより偽陽性・偽陰性が生じうるためその解釈には注意が必要となっている。ドパミントランスポーター: Dopamine Active Transporter (DAT) シンチグラフィもまた PD 診療に用いられる核医学検査であり、線条体ドパミン神経細胞終末部のシナプス前機能を反映する。PD に特異的な検査ではないが黒質線条体系の変性を伴う疾患において集積が低下するため、診断基準では DAT シンチグラフィが正常であることは PD の絶対的除外基準となっている (Hughes et al., 1992)。しかし PD と臨床診断が一致した者の中に DAT シンチグラフィが正常所見を呈する Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDDs) と呼ばれる一群が含まれ、その一部は経過中遅れて DAT シンチグラフィの集積低下がみられるようになることがある (Erro et al., 2016)。このように DAT シンチグラフィにも偽陰性が含まれるため、その結果解釈には注意を要する。

以上のように PD の診断は基本的に症状や経過によりなされ、必要に応じて補助的な画像検査を組み合わせることで行われている。

PD の治療の中心はドパミン補充療法である。最も基本となるのはドパミンの前駆物質である L-DOPA の内服治療である。ただし病状の進行に伴いウェアリングオフやジスキネジアといった運動合併症を発症するため、L-DOPA にドパミン代謝酵素阻害薬やドパミンアゴニスト、その他の薬剤を組み合わせる治療する。薬物治療についてはガイドラインによる推奨はあるものの患者により症状・治療反応ともに異なるため、患者に合わせた処方が必要になる。また進行期の PD には深部脳刺激療法: Deep Brain Stimulation (DBS) や胃瘻からの L-DOPA 持続投与: Levodopa-carbidopa Continuous Infusion Gel (LCIG) といったデバイスを用いた治療を行うこともある。非運動症状に対してはドパミン補充療法が無効な場合もあるので、各症状にあわせた対症療法がおこなわれる。運動療法の有効性も示されており、治療内容や疾患進行度によらず推奨されている (日本神経学会, 2018)。

PD の病期や治療効果判定に関しても、確度の高い検査方法は存在しない。そのため診断同様に問診や身体診察が主体となる。PD の診療で最もよく用いられるのは Hoehn-Yahr (H-Y) 分類 (Hoehn and Yahr, 1967) と Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) (Fahn and Elton, 1987) である。H-Y 分類は PD の進行度を 1~5 の 5 段階で分類する方法であり、病期の大きな把握には有用であるが、治療効果や症状の変動を把握するには向かない。UPDRS は Part 1~4 に分かれており、Part 1 は精神症状を評価する 4 項目、Part 2 は日常生活動作を評価する 13 項目、Part 3 は運動能力を評価する 27 項目、Part 4 は治療合併症を評価する 11 項目からなる。Part 1, 2, 4 は問診により、Part 3 は身体診察に基づき 0~4 の 5 段階でスコアリングする。Part 2 に関しては on 時と off 時について評価を行う。信頼性・妥当性とも高く、細かく評

価できるため治療効果や症状変動の評価にも用いられるが、病型によっては感度が低下する。そのほか、症状の日内変動を把握するため時間ごとの自覚症状をグラフ状に自記させることもある。

## (2) PD の認知機能障害

PD の病理で見られる Lewy 小体はレヴィ小体型認知症: Dementia with Lewy Bodies (DLB) においても認められ、また DLB も進行するとパーキンソニズムを合併するため、認知症を伴う PD と DLB の同一性についてしばしば論じられてきた。現在のところ両者を同一疾患とするコンセンサスは得られていないが、診断上は認知症がパーキンソニズムに先行する場合は DLB、パーキンソニズムが認知症に先行する場合は認知症を伴う PD: Parkinson's Disease with Dementia (PDD) と定義されている (McKeith et al., 1996)。PD の認知障害では DLB で特徴的な幻視や錯視といった後頭葉機能低下を伴う視知覚機能障害がみられるほか、記憶障害、前頭葉機能障害 (特に遂行機能障害) がよく認められる (栗崎, 2019)。認知機能障害のスクリーニング検査として Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) や改訂長谷川式認知症スケール: Hasegawa Dementia Scale-Revised (HDS-R) (加藤ら, 1991) が一般的であるが、PD においては Montreal Cognitive Assessment (MoCA) が推奨されており、PD における認知機能低下に対する感度が高いことが示されている (Chou et al., 2010)。本邦では日本語版である MoCA-J (鈴木・藤原, 2010) が用いられている。記憶障害のスクリーニング検査としては Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) (Wechsler, 1987) や Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) (Wilson et al., 1985) があり、WMS-R はワーキングメモリ、エピソード記憶の評価が中心であり、RBMT は日常記憶に特化した検査である。これらによる記憶障害が PD において報告されている (栗崎, 2019)。また特定の種類の記憶に特化したバッテリーもあり、Standard verbal Paired-Associate learning test (S-PA) (日本高次脳機能障害学会, 2014) や Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Rey, 1958) は言語性記憶を、Rey Visual Design Learning Test (RVDLT) (Rey, 1958) は視覚性記憶を評価するものである。視知覚検査には、スクリーニング検査として Visual Perception Test for Agnosia (VPTA) (日本高次脳機能障害学会, 2003) があるほか、Raven's Colored Progressive Matrices (RCPM) (Raven, 1965) や Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-III (Wechsler, 1997) の積み木課題といった知能検査の一環として評価することもある。DLB の錯視を誘発するものとしてパレイドリアテストがあり、幻視との関連性が示されている (Mamiya et al., 2016)。前頭葉機能検査として、Frontal Assessment Battery (FAB) (Dubois et al., 2000)、Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton et al., 1993)、Trail Making Test (TMT) (Partington and Leiter, 1949)、Clinical Assessment for Attention (CAT) (日本高次脳機能障害学会, 2006) などがある。また HDS-R の語流暢性課題も前頭葉機能を反映する。前頭葉機能は非常に複雑であり、遂行機能 (立案、意思決定、ワーキングメモリ、抑制、セットの変換) や複雑性注意 (持続性注意、選択性注意、分配性注意) といった要素が知られている

ほか、記憶や言語にも関与している。1つのバッテリーですべてを網羅することは困難であり、また1つの機能のみを反映するバッテリーもない。いくつかの検査を組み合わせることで総合的に評価する。FABは比較的幅広い機能をカバーしており施行も容易なためスクリーニングに適する検査である。TMTやCATのPaced Auditory Serial Addition Task (PASAT)、Symbol Digit Modalities Test (SDMT)はワーキングメモリを、TMTやWCSTはセット変換を反映しているとされる。

PDの幻視は、人、動物、虫などが生々しく見え、薄闇や抗PD薬により誘発されることもあり (Diederich et al., 2009)、非常に特徴的である。視知覚機能はPDDの病態評価および原因究明目的で様々な検討がなされてきた。以下では幻覚に関する研究を例に挙げる。病理学的背景として、PD患者では舌状回や上頭頂小葉の灰白質萎縮を認め (Ballard et al., 2000)、海馬傍回や扁桃核でLewy小体の沈着を認めるなど、腹側視覚路や背側視覚路といった高次視覚路の変化が示されている (Diederich et al., 2009)。また幻覚を伴うPD患者では網膜のドパミン神経変性が認められており (Garcia-Martin et al., 2014)、一次入力障害も示唆されている。また脳機能解析ではfunctional MRI (fMRI)において後頭葉、頭頂葉、側頭葉における活動低下と前頭眼野における活動亢進が、またPositron Emission Tomography (PET)において右紡錘状回の血流低下と右上・中側頭回の血流増加が認められることが確認されている。これらの結果は視覚的注意機能が抑制をおこしていることを示唆しており、一次視覚入力の減少に対する代償的な反応であると考えられている (Diederich et al., 2009)。電気生理学的には視覚誘発電位: Visual Evoked Potential (VEP)を施行した研究で誘発電位潜時 (P100)が有意に遅延するという報告がなされており (Matsui et al., 2005; 武田ら, 1993)、VEPより空間分解能に優れたMagnetoencephalography (MEG)による誘発磁場: Visual Evoked Field (VEF)の検討でも同様に誘発磁場潜時 (N75m, P100m)が延長するという報告がなされている (Fujisawa et al., 2017)。

他の感覚についても研究が行われている。病理学的には嗅球の障害が黒質に先行することが知られており (Diederich et al., 2009)、嗅覚検査であるOdor Stick Identification Test (OSIT)-Jの低値がPDにおける認知症の前駆症状とも考えられている (武田, 2013)。また電気生理学的には、認知症を伴うPDでは聴覚刺激に対する事象関連電位: Event-Related Potential (ERP)の潜時延長がみられたとの報告もある (武田ら, 1993)。このようにPDでは視覚以外の感覚にも障害が生じることが確認されており、知覚障害や認知機能障害との関連が考えられているが、報告数が少ないことと研究デザインも様々であるため、一定の結論には至っていない。



### (3) MEG について

脳の電気活動を計測する手段として一般的に普及しているのが頭皮上脳波検査である。脳波は近接電場電位と遠隔電場電位という 2 種類の電気活動により成り立っている (飛松・柴崎, 1982)。

近接電場電位の起源は大脳皮質大錐体細胞である (Figure 1)。大錐体細胞がシナプス伝達を受けると樹状突起上で脱分極または過分極が生じ、局所的に電位が変化する (シナプス後電位: Figure 2)。このシナプス後電位が電位依存性  $\text{Na}^+$  チャンネルを開くことで神経細胞に活動電位が生じる。樹状突起でシナプス後電位が発生した時点では、軸索において分極は生じていないため、樹状突起-軸索間に電位差が生まれる。これを遠位部と近位部に陽極あるいは陰極を有する双極子としてモデル化することができる (Figure 3)。さらに複数の近接した大錐体細胞が同期的にシナプス後電位を生じた場合、それらは同期的に加重することができ、合わせて等価双極子としてモデル化することができる。これら等価双極子に生じた電位を測定したものが脳波である。頭皮上では脳表-脳深部間で電位差が生じている等価双極子のみ検出可能であるため、頭皮上脳波では脳回の電気活動が記録される (Figure 4)。なお活動電位は持続時間が短いため、複数の細胞の活動電位が同期的に加重されることがなく、脳波検査では検出することができない (加藤, 2008)。

遠隔電場電位は皮質下深部や脳幹などにおいて同様の機序で生じた電位のことであり、脳実質や脳脊髄液による容積伝導により広く頭皮上に分布するものである (飛松・柴崎, 1982)。

脳波計の本態は電圧計であり、任意の 2 点間の電位差を経時的に測定するものである。頭皮上のある点における電位を知りたい場合は、基準電位点との電位差を計測する必要がある。この計測方法を基準電極導出法と呼ぶ。基準電位点には脳波活動の影響を受けないと想定される部位が選択され、近接電場電位であれば耳朶、遠隔電場電位であれば頭蓋外が一般的に使用される。一方、近接する頭皮上の 2 点間の電位差を測定することも臨床上有用であるため、基準電極を用いない場合もある。この計測方法を双極導出法と呼ぶ (飛松, 2008)。

頭皮上脳波は簡便かつ無侵襲であり、臨床上非常に有用な検査であるが、技術的な限界もある。その最たるものは脳と電極の間に複数の物質が介在することである。例えば髄液は導体であり信号を拡散させる。これにより電位の発生源を正確に推定することが困難になる。また骨は絶縁体であり、脳波を減衰させることが知られている (加藤, 2001)。このように空間解像度が低く S/N 比も低いのが頭皮上脳波の限界であり、てんかん手術の切除部位決定などの解像度の必要な際には頭蓋内脳波といった侵襲的な検査を行う必要がある。また基準電位点はしばしば電氣的に活性を持ち、検査結果の解釈が困難になることもある。

脳磁図もまた脳の電気活動を計測する手段であるが、脳磁図は電位の代わりに磁場を測定する検査法である。電流が生じているところには右ねじ方向に磁場が生じるという現象を利用したものであり、電流と磁場強度の関係はビオ・サバールの法則によりあらわされる ( $dB = \mu_0 I dl \times r / 4\pi r^3$ )。等価双極子には電位差があるため細胞外に電場が生じ (Figure 5)、脳磁図ではこの細胞外電場に由来する磁場の変動を測定している (長峯, 2013)。

脳磁場を検出するのは Superconducting quantum interference device (SQUID) と呼ばれる超電導状態のコイルである。超電導状態となったコイル内を貫く磁束が変化すると遮蔽電流が誘導され (柳澤, 2013)、それをもとに磁束密度を逆算することができる。本学に設置されている Elekta 社の Neuromag VectorView の場合、3種類のコイルが重なったものが 102 個散りばめられたヘルメット状の装置内に、被検者の頭部を挿入し検査を行う。検査は脳波同様無侵襲である。Figure 6 に示したように 3種類のコイルは貫く磁束の X 軸成分、Y 軸成分 (gradiometer: 緑と青)、Z 軸成分 (magnetometer: 赤) を検出するものであり、それらのベクトル和が磁束となる。結果は脳波検査のように全チャンネルを経時的に俯瞰する表示法のほか、ある時点における磁場の分布をモデル脳に表示させることや、特定の電気活動 (てんかん性異常波など) の起源となっている等価双極子の部位を推定し事前に撮像した MRI 上に重ね合わせることもできる。

脳磁図にはいくつか頭皮上脳波と異なる点がある。磁場は電位と異なり骨や髄液による減衰や拡散が生じないため、脳磁図は頭皮上脳波の限界であった空間分解能の低さ、S/N 比の低さを克服しつつ非侵襲的に脳電気活動を計測することができる。もともと電気生理検査は時間的分解能に優れている上、脳磁図は fMRI に匹敵する空間分解能をも有している。またビオ・サバールの法則で表されるとおり、磁場の強さは電場からの距離  $r$  の三乗に反比例するため、脳磁図で記録されるのは近接電場に由来する脳磁場のみである。さらに脳磁図では磁場の絶対値を測定可能であるが、その磁場の強さはビオ・サバールの法則で表されるとおり電場の強さに比例するため、等価双極子の電場の大きさを反映したのものである。したがって基準電極を設ける必要がない。また平坦なコイルを頭皮上に配置する都合上、頭皮を垂直に貫く磁場、すなわち頭皮と平行な電場に由来する磁場が測定される。これは解剖学的には脳溝に存在する大錐体細胞に由来するものとなり、脳回に存在する大錐体細胞に由来する電気活動を記録するものである頭皮上脳波とは異なる (長峯, 2013)。

一方、脳磁図は環境の磁場の影響を受けやすいため、脳波以上に厳密なシールドルームが必要になる。また光、音、映像、体性感覚など刺激に用いる装置による磁場の影響も受けやすいため、外部からの刺激を与える際も制限が多く工夫が必要になる。また超電導を使用している関係上液体ヘリウムを定期的に補充する必要があり維持コス

トが高いこと、臨床上は脳波で事足りることも多く、専らてんかんの焦点検索や術前の切除部位決定など使用する機会が限られていることがあり、導入施設は限られている。

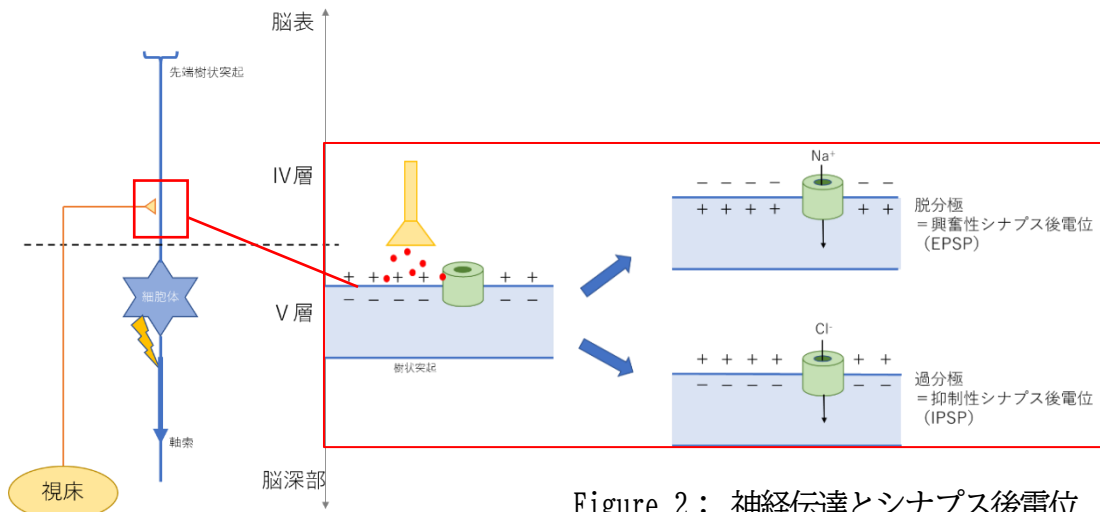


Figure 1: 大錐体細胞

Figure 2: 神経伝達とシナプス後電位

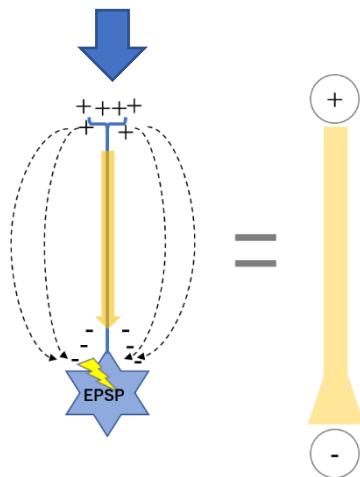


Figure 3: 双極子モデル

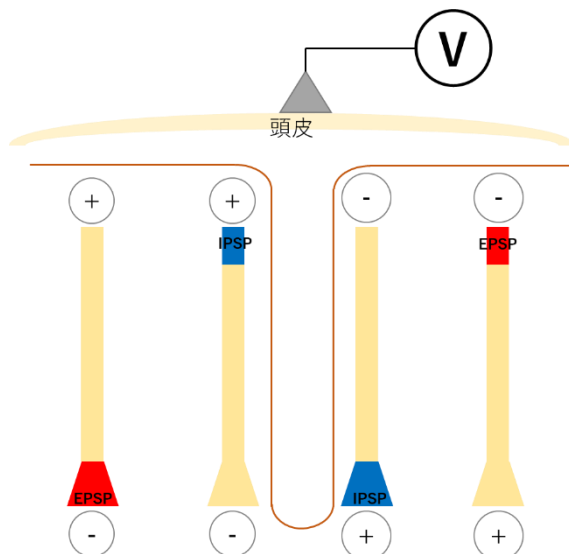


Figure 4: 脳回の等価双極子と脳波

==

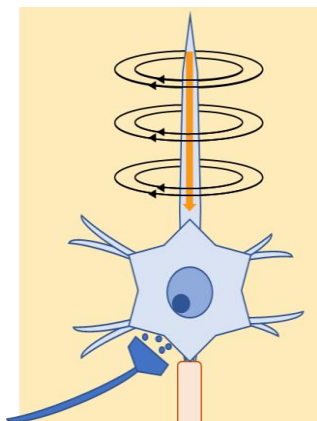


Figure 5: 大錐体神経の磁場

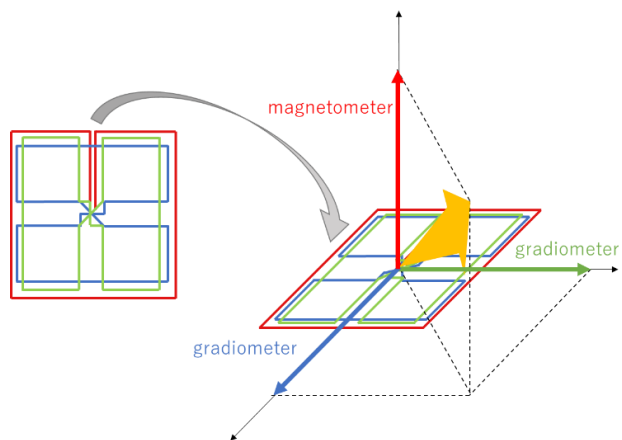


Figure 6: MEG コイル

#### (4) 誘発反応について

誘発反応は一般に誘発電位として臨床上および学術上広く用いられており、「感覚受容器、神経系に対する生理的または非生理的刺激により誘発され、しかもその刺激と時間的関連ないし事象的関連のある電気反応または波形」と定義されている（中西・吉江，1989）。具体的には被検者に感覚等の刺激を与え、脊髄、脳幹からの遠隔電場電位や、頭皮上の近接電場電位を記録し、それぞれの潜時や振幅を評価する検査である。そのため刺激伝導路全体を評価することができる。

近接電場については当然ながら脳磁図でも検出することができ、記録されたものは誘発脳磁場と呼ばれる。誘発脳磁場は大脳皮質の活動しか記録できない一方、空間解像度の高さから電気活動の局在推定を行うことができ、また S/N 比の高さから通常の誘発電位では検出できないような波形を検出することもできる。

感覚誘発による脳活動変化はてんかん性異常波と異なり非常に微細であり背景脳波に埋もれてしまうため、単回の測定では特定することができない。通常 100 回オーダーの繰り返し刺激と波形の加算を行い、感覚誘発波形が顕在化するとともに背景脳波が平均化され、波形を得ることができる（飛松，2017）。

次に代表的な誘発反応を紹介する。

#### 視覚誘発反応

VEP は視覚刺激に対する後頭葉皮質の誘発反応を計測する検査である。誘発刺激としては閃光刺激やパターン刺激（チェッカーボードやグラデーションなど）が用いられる。網膜神経節細胞はコントラストの検出に優れるため、コントラストを有するパターン刺激への反応が再現性良く検出される。刺激パターンのサイズ、輝度、コントラストなどが結果に影響するため、標準値は施設ごとに異なる。結果は N75、P100、N145 という 3 つの主要な波形が得られ、それぞれ 75ms 付近の陰性波、100ms 付近の陽性波、145ms 付近の陰性波を意味している（後藤・飛松，2013）。VEP も誘発方法は同様であり、結果も N75m、P100m、N145m という、それぞれ N75、P100、N145 に対応した波形が得られる（Shigeto et al., 1998）。なお N75（N75m）、P100（P100m）は一次視覚野に由来し、N145（N145m）は一次視覚野外に由来すると考えられている（Nakamura et al., 1997）。

#### 聴覚誘発反応

聴覚誘発電位は聴覚刺激に対する脳各部位の誘発反応を計測する検査である。聴性脳幹反応：Auditory Brainstem Response（ABR）が最も有名であるが、聴性中潜時反応：Middle Latency Response（MLR）や頭頂部緩反応：Slow Vertex Response（SVR）などがある（青柳，2010）。ABR は脳幹の遠隔電場電位であるが、MLR、SVR には聴皮質由

来の近接電場電位も含まれる。誘発刺激としてはクリック音、トーンピップ、トーンバーストなどの音が用いられる。臨床で良く使われるクリック音はアーチファクトが少ない反面周波数特性が幅広いという側面もあり、適宜トーンピップ、トーンバーストなどと使い分けをする。ABR では wave I~VII という7つの波形が得られ、特にI~Vは安定して誘発される。wave Iは聴神経、wave IIIは上オリーブ核、wave Vは下丘に対応する(加我, 2013)。MLRではwave Vに加えてNa, Pa, Nb, Pbという陰性波と陽性波が2つずつ得られ(飛松, 2017)、Naは皮質下、Pa, Pbは聴皮質に由来すると考えられている(青柳, 2010)。SVRはP1, N1, P2という陽性波2つ、陰性波1つが得られ、いずれも聴皮質に由来すると考えられている(Virtanen et al., 1998)。聴覚誘発脳磁場: Auditory Evoked Field (AEF)も誘発方法は同様であり、結果は50ms付近にP50m、100ms付近にP100mという2つの波形が得られる。P50mはMLRのPbに(Kuriki et al., 1995)、P100mはSVRのN1に相当する(Virtanen et al., 1998)と考えられている。

### 体性感覚誘発反応

体性感覚誘発電位: Somatosensory Evoked Potential (SEP)は末梢神経に電気刺激を与えた際の誘発反応を計測する検査である。誘発刺激はパルス状の電気刺激であり、経皮的に末梢神経(正中神経、尺骨神経、後脛骨神経、総腓骨神経)に与える。電気刺激は線維径を問わず末梢神経線維全体に inputs され、後索~内側網体系を通過して皮質に達すると考えられている(園生, 2013)。記録はC5棘突起と頭皮に加え、上肢刺激ではErb点、下肢刺激ではTh12棘突起から行う。近接電場電位として、上肢刺激ではErb点から腕神経叢由来のN9、脊髄後角由来のN13、大脳皮質感覚野由来のN20が、下肢刺激では馬尾由来のN17、脊髄後角由来のN20、大脳皮質感覚野由来のP37が記録される。また頭皮上で腕神経叢、頸髄後索、脳幹由来の遠隔電場電位を記録することができる(日本臨床衛生検査技師会, 2015)。体性感覚誘発脳磁場: Somatosensory Evoked Field (SEF)も誘発方法は同様であり、結果は20ms付近のN20m、35ms付近のP35m、60ms付近のP60mが記録される(Onishi and Kameyama, 2016)。いずれも感覚野皮質に由来し、N20とN20mは相同であると考えられている(Nagamine et al., 1998; Valeriani et al., 1997)。

### 事象関連電位

上記3種類の誘発反応は伝導路~一次感覚野までの感覚処理を反映するものであったのに対し、ERPは脳内の情報処理過程に関連して生じる誘発反応であり、高次機能を反映するとされる。具体的には刺激に対する比較、評価、判断、選択的注意、認知文脈の更新に関与しているといわれており、刺激としてオドボール課題の使用が推奨さ

れている。オドボール課題は、刺激入力は一だが内容が異なる2種類の課題（例：高い音と低い音、丸と四角など）を用意し、出現頻度に差をつけてランダムに提示するという課題である。定常的な刺激の中に定常から外れた刺激をランダムに混ぜることで次にどちらの刺激が提示されるか被検者に予期させる、あるいは定常から外れた刺激が提示されたときにボタンを押すように指示して被検者にその刺激を期待させるようにし、それぞれの脳波を測定し加算平均をとる。実際に予期が当たった場合の波形と外れた場合の波形を比較し、予期が当たった場合に出現する波形が事象関連電位である。刺激や条件により潜時は異なるが、ERPが初めて発見された時に300ms付近の陽性波が観測されたことから、慣例的にP300と呼ばれている。由来については諸説あり、皮質（前頭葉、中心頭頂葉、側頭葉など）や皮質下（視床、海馬・扁桃体）が推定されているが統一した見解はなく、複数の発生源が関与している可能性もある（加我・相原, 2013; 飛松, 2017）。脳磁図により事象関連脳磁場を測定することもできるが、解析は困難な場合が多い（柿木, 2013）。

前述のとおり、PD患者では誘発反応が変化することを示した報告が複数ある。誘発反応に影響を与える要因としては罹病期間、運動症状、髄液バイオマーカー、MMSE等が検討されてきたが一定の結論には至っておらず、また個別の運動症状や詳細な認知機能との関連を調べたものもない。

さらに誘発反応によりPDの大脳皮質機能障害を推定できるのであれば、影響した伝導路や大脳皮質を推定することにより症状や認知機能が関与する神経回路の解明、ひいてはPDに伴う認知機能障害の特徴とその病態を解明する一助となる可能性がある。また、誘発反応および認知機能検査により得られた知見から、PDの新たな診断、病態評価や治療効果判定の方法を構築できるかもしれない。

以上を踏まえて、本研究ではPD患者のVEF、AEF、SEFを測定し、患者背景、運動症状、詳細な認知機能との関連を調べた。なお将来的に脳ネットワーク解析まで発展させることも視野に入れ、基礎データの蓄積も兼ねて本研究では脳磁図を用いて一次感覚処理の評価を行った。

## ■方法

### (1) 被検者

患者群は2017年7月から2019年3月までの間に北海道大学病院神経内科に通院または入院したPD患者が対象となった。

また比較のために同年代の健常コントロールを設定した。コントロール群の包含基準は、明らかな神経変性疾患の既往のない者とした。

なお双方の除外基準として、眼疾患や脳疾患により視覚を失った者、耳疾患や脳疾患により聴覚を失った者、上肢の外傷や脳疾患により手の感覚を失ったもの、あきらかなてんかんのエピソードがある者、巨大な脳梗塞や脳外科手術の既往のある者、心臓ペースメーカーや深部脳刺激電極装置等の体内金属が入っている者とした。

患者群、コントロール群ともに研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、本人の自由意思による同意を書面にて得た。

本研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会により承認された（017-0155）。また本研究計画は人を対象とした医学系研究倫理指針に従っている

### (2) 身体診察、認知機能検査

患者群に対して重症度をmodified H-Y分類および、UPDRS（1987年版）にて評価した。

また全員に対して複合感覚（立体覚、皮膚書字覚、2点識別覚）を検査した。

立体覚は目を閉じた状態で検者の手指を握らせ本数を当ててもらおう試行を2回行い、正答数を得点とした。

皮膚書字覚は目を閉じた状態で被検者の手掌に数字およびひらがなを書く試行を2回ずつ行い、正答数を得点とした。

2点識別覚は両示指先端にて検査した。

全員に対して精神心理学的情報としてMMSE、FAB、パレイドリアテスト、MoCA-J、CATの一部（digit span、tapping span、Auditory Detection Task (ADT)、Visual Cancellation Task (VCT)、PASAT（3秒間隔））、TMT-A、B、WAIS-IIIの一部（積み木課題）、VPTAの一部（絵の呼称、記号認知、文字認知、有名人命名、表情の叙述、線分2等分課題、線分抹消課題、模写）、RCPM、S-PAをおこなった。

S-PAの結果は異常、境界、正常の3段階評価となるため、それぞれ1~3の順序尺度に置き換えた。

UPDRS part 3スコアのうち左上下肢および右上下肢のスコアを合計し、高得点であった側を重症側：severe side (S)、低得点であった側を軽症側：mild side (M) と



定義した。UPDRS part 3 スコアで左右差を認めない場合は、病歴上の発症側を重症側、対側を軽症側と定義した。

患者群では得られた誘発脳磁場を重症側と軽症側に分けた検討も行った。患者群の重症側および軽症側をコントロール群と比較する際は、コントロール群の左右平均を用いた。

また診察所見およびUPDRS part 3のうち左右別に評価する課題については、重症側、軽症側についても評価した。

### (3) 服用薬

Modified H-Y 分類、複合感覚検査、認知機能検査、UPDRS、脳磁図検査について、患者には通常通り抗 PD 薬を内服してもらった上で、OFF 時間を避けて行った。

また入院患者に対しては、前日から抗 PD 薬を断薬した状態の UPDRS part 3 についても評価した。

### (4) MEG 測定

MEG データは Elekta/Neuromag VectorView 306-channel whole-head neuromagnetometer (Elekta, Stockholm, Sweden) を用いて VEF、AEF、SEF を記録した。

MEG データの座標と重ね合わせる目的で 3D MRI (MPRAGE) を撮像した。

### (5) 刺激・記録

いずれの刺激・記録とも一般に臨床検査として用いられている方法を踏襲した。

SEF: 0.2 ms 幅の定電流電気刺激を 3 Hz にて正中神経に与え、サンプリング周波数 1001.6 Hz にて記録し、300 回加算した。

AEF: シールド室内の小型スピーカーを用いて STIM (Compumedics, Victoria, Australia) により作成した聴覚刺激をエアーチューブを用いてシールド両耳に誘導し、刺激した。刺激として用いる音は、波形 2000 Hz、duration 150 ms、出力 100 dB、Rise/fall 30 ms の window type hanning のトーンバースト刺激とし、サンプリング周波数 600.615 Hz にて (1 例のみ 1001.6 Hz) にて記録し、100 回加算した。

VEF: シールド室外の液晶プロジェクターより刺激画像をシールド室内のスクリーンに投影し、被験者に注視させた。用いる視覚刺激としては、輝度 27 cd/m<sup>2</sup>、コントラスト 63.0%、サイズ 16.6° の格子模様パターンを 1 Hz にて反転したものを STIM により生成し、左右半視野に対してサンプリング周波数 1001.6 Hz にて記録し、300 回ずつ加算した。

#### (6) 統計学的解析

統計解析には JMP ver.14.0 (SAS Institute, North Carolina, USA) を、高速フーリエ変換には Microsoft Excel を用いた。患者群—コントロール群間の比較について、連続尺度は Welch の t 検定、順序尺度は Wilcoxon の順位和検定にて群間の差を検定し、 $p < 0.05$  を有意とした。Wilcoxon の順位和検定の結果は中央値 [四分位範囲] の形で記載した。また患者群内の比較において、各臨床スコア・患者背景情報と脳磁図波形の相関について連続尺度は Pearson の相関係数、順序尺度は Spearman の順位相関係数を用いて検討した。 $|R| > 0.6$  かつ  $p < 0.05$  となったもののうち、散布図が肉眼的に直線的な相関から逸脱しているものを除外した。ただし、順序尺度を使用する臨床スコアで結果が2値のみとなった場合、各スコアについて群間比較を行い、有意差があった場合を有意な相関があるものとして扱った。

## ■結果

### (1) 被検者とその背景

患者群 20 人 (M13, F7)、コントロール群 10 人 (M5, F5) であり、年齢に有意な差を認めなかった ( $66.9 \pm 7.5$  vs  $63.1 \pm 5.9$ ,  $p = 0.16$ )。

患者群の罹患年数は  $12.0 \pm 5.2$  年であり、重症度 (modified H-Y 分類) の中央値は 3 [2.5-3] 年であった。

内服薬については Table 1 のとおりであった。

既報 (Tomlinson et al., 2010) に基づき Levodopa Equivalent Dose (LED) を計算したところ、 $860.2 \pm 500.9$  mg であった。

Table 1. Medication

	average $\pm$ SD	Number of treated patients
Levodopa/Carbidopa (mg)	380.8 $\pm$ 199.5	13
Levodopa/Benserazid (mg)	285.0 $\pm$ 102.9	10
COMT inhibitor (mg)	450.0 $\pm$ 231.2	14
Ropinirole (mg)	6.9 $\pm$ 5.1	8
Pramipexole (mg)	2.9 $\pm$ 1.5	5
Rotigotine (mg)	18.6 $\pm$ 12.8	8
Pergolide ( $\mu$ g)	750.0 $\pm$ 0.0	1
Selegiline (mg)	5.0 $\pm$ 2.6	14
Rasagiline (mg)	1.0 $\pm$ 0.0	1
Istradefylline (mg)	32.7 $\pm$ 0.1	11
Trihexyphenidyl (mg)	4.2 $\pm$ 1.5	6
Zonisamide (mg)	61.1 $\pm$ 33.3	9
Droxidopa (mg)	400.0 $\pm$ 200.0	3
Apomorphine (mg)	10.0 $\pm$ 0.0	1
Amantadine (mg)	133.3 $\pm$ 28.9	3
LED (mg)	860.2 $\pm$ 500.9	

## (2) 臨床スコア

診察結果はTable 2、認知機能検査結果はTable 3のようになった。

患者群とコントロール群間で有意差がついたのは立体覚（軽症側）、MOCA-J（総点、語の流暢性、抽象概念、遅延再生）、S-PA（無関係性粗点 1 回目、2 回目、3 回目）、FAB（総点、語の流暢性、運動系列、Go-No Go）、TMT（TMT-A、TMT-B）、CAT（タッピングスパン正順、VCT 簡易記号（時間、正答率）、VCT 複雑記号（時間、的中率）、VCT 数字（時間）、VCT かな（時間）、ADT（正答率、的中率）、PASAT、VPTA（線分 2 等分課題（評点、時間）、線分抹消課題（時間）、模写（評点、時間））であり、いずれも患者群の方が感覚機能および認知機能が不良であった（結果 A）。

なお CAT については患者 2 人がうまく聞き取れないとのことで ADT と PASAT を遂行できなかつたため解析から除外した。

UPDRS の結果はTable 4のようになった。なおUPDRS part 1、2 on、2 off、3 on、4 は 20 人の患者について評価した一方、UPDRS part 3 off は 8 人の患者のみ評価した。

Table 2. Background and combined sensation (太字 = 結果A)

	Patients		Control		p
	average	±SD	average	±SD	
	median	[Q1-Q3]	median	[Q1-Q3]	
<b>Background</b>					
Age	66.9	± 7.5	63.1	± 5.9	0.16
Sex	M13	F7	M5	F5	
Disease duration (years)	12.0	± 5.2			
H-Y	3	[2.5-3]			
<b>Combined sensation</b>					
Stereognostic sensation (R)	2	[2-2]	2	[1-2]	0.32
Stereognostic sensation (L)	2	[2-2]	2	[2-2]	0.48
Stereognostic sensation (S)	2	[2-2]	1.75	[1.5-2]	0.04 *
Stereognostic sensation (M)	2	[2-2]	1.75	[1.5-2]	0.34
Graphesthesia (R)	4	[3-4]	4	[4-4]	0.34
Graphesthesia (L)	4	[4-4]	4	[3.3-4]	0.63
Graphesthesia (S)	4	[3-4]	4	[3.5-4]	0.33
Graphesthesia (M)	4	[4-4]	4	[3.5-4]	0.09
two-point discrimination (R) (mm)	2.4	± 1.1	2.6	± 1.0	0.55
two-point discrimination (L) (mm)	2.7	± 1.2	2.4	± 1.2	0.61
two-point discrimination (S) (mm)	2.6	± 1.3	2.5	± 0.8	0.82
two-point discrimination (M) (mm)	2.5	± 1.1	2.5	± 0.8	0.93

Table 3. Cognitive tests (太字 = 結果A)

	Patients		Control		p
	average	±SD	average	±SD	
	median	[Q1-Q3]	median	[Q1-Q3]	
<b>MMSE</b>	28.5	[27-29]	29.5	[27.3-30]	0.32
Orientation (time)	5	[4.8-5]	5	[5-5]	0.10
Orientation (location)	5	[5-5]	5	[5-5]	0.97
Registration	3	[3-3]	3	[3-3]	
Attention and calculation	5	[4-5]	5	[4-5]	0.67
Recall	2	[2-3]	2.5	[2-3]	0.87
Name objects	2	[2-2]	2	[2-2]	
Repeat a sentence	1	[1-1]	1	[1-1]	0.52
Three stage command	3	[3-3]	3	[3-3]	0.22
Obey a written command	1	[1-1]	1	[1-1]	
Write a sentence	1	[1-1]	1	[1-1]	
Copying	1	[1-0]	1	[1-1]	
<b>MOCA-J</b>	23	[21.8-24]	25.5	[23.3-27.5]	0.03 *
Visuospatial/Executive	5	[4-5]	5	[4.3-5]	0.41
Naming	3	[3-3]	3	[3-3]	
Attention: digits	2	[2-2]	2	[1.3-2]	0.57
Attention: letters	1	[1-1]	1	[1-1]	
Attention: serial 7	3	[3-3]	3	[2-3]	0.26
Language: repeat	1	[0-1]	1	[0-1]	0.67
Language: fluency	0	[0-1]	1	[1-1]	0.04 *
Abstraction	1	[0-1]	2	[1.3-2]	<0.01 *
Delayed recall	1.5	[0-2]	3	[1.5-4.5]	0.04 *
Orientation	6	[6-6]	6	[6-6]	0.52
Education	0.5	[0-1]	0	[0-0]	0.13
<b>S-PA</b>					
Association raw score 1st	9	[7-9.3]	9	[8.3-9.8]	0.51
Association raw score 2nd	10	[9-10]	10	[9.3-10]	0.89
Association raw score 3rd	10	[10-10]	10	[10-10]	0.74
Association grade	3	[3-3]	3	[3-3]	0.52
No association raw score 1st	0	[0-2]	2	[1-5]	0.02 *

No association raw score 2nd	2	[1-4]	5.5	[4.3-7.8]	<0.01	*
No association raw score 3rd	4	[2-6]	7.5	[4.5-9]	0.02	*
No association grade	3	[2.8-3]	3	[3-3]	0.70	
Total grade	3	[2.8-3]	3	[3-3]	0.70	
RCPM						
	32	[27.8-34]	33	[32-34.5]		
FAB						
	14	[12-15]	17.5	[16.3-18]	<0.01	*
Similarities	2	[2-3]	3	[2-3]	0.34	
Lexical fluency	2	[2-3]	3	[3-3]	0.05	*
Motor series	3	[0-3]	3	[3-3]	0.02	*
Go/No-Go	0.5	[0-3]	3	[3-3]	0.04	*
NPT						
Number of correct answers	40	[39-40]	40	[40-40]	0.21	
Wrong answer rate	0	[0-0]	0	[0-0]	0.46	
Number of pareidolia	0	[0-0]	0	[0-0]	0.46	
Number of oversights	0	[0-0]	0	[0-0]	0.15	
TMT						
TMT-A (s)	48.2	± 17.9	36.5	± 11.7	0.05	*
TMT-B (s)	130.7	± 68.0	78.4	± 25.1	<0.01	*
Error	0	[0-1.3]	0	[0-0.75]	0.4*	
WAIS III						
Block design raw score	40.5	[28-45.8]	41.8	[33.8-48.3]	0.31	
Block design grade	10	[8-12.3]	10.5	[8.3-13.5]	0.55	
CAT						
Digit span (order)	6	[5-7]	6.5	[6-7]	0.15	
Digit span (reversion)	4.5	[4-6]	5	[3.3-5]	0.73	
Tapping span (order)	6	[5-7]	7	[7-8]	0.01	*
Tapping span (reversion)	6	[4-6.3]	6	[5.3-7]	0.23	
VCT simple symbol time (s)	56.5	± 15.3	39.8	± 8.1	<0.01	*
VCT simple symbol correct answer rate (%)	98.9	± 1.5	97.9	± 2.0	0.20	
VCT simple symbol hit rate (%)	99.7	± 0.7	100.0	± 0.0	0.04	*
VCT complex symbol time (s)	73.7	± 24.6	44.8	± 6.4	<0.01	*
VCT complex symbol correct answer rate (%)	99.6	± 0.9	98.9	± 2.2	0.34	
VCT complex symbol hit rate (%)	99.4	± 1.3	100.0	± 0.0	0.05	*
VCT number time (s)	105.8	± 22.7	77.9	± 12.8	<0.01	*

VCT number correct answer rate (%)	99.3 ± 0.8	97.8 ± 2.3	0.08
VCT number hit rate (%)	100.0 ± 0.2	100.0 ± 0.0	0.33
VCT character time (s)	127.8 ± 34.7	98.2 ± 17.0	<0.01 *
VCT character correct answer rate (%)	97.3 ± 2.9	96.9 ± 2.7	0.75
VCT character hit rate (%)	99.8 ± 0.8	99.9 ± 0.3	0.67
ADT correct answer rate (%)	95.7 ± 5.6	99.2 ± 1.0	0.02 *
ADT hit rate (%)	93.3 ± 5.5	99.2 ± 1.4	<0.01 *
PASAT	27 [20-41]	57.5 [54.5-59.0]	<0.01 *
<b>VPFTA</b>			
Picture name	0 [0-0]	0 [0-0]	0.18
Symbol recognition	2 [2-2]	2 [2-2]	0.22
Character recognition	0 [0-0]	0 [0-0]	-
Famous person name	2 [1-3.3]	3 [0.5-5.5]	0.74
Face expression	0 [0-0]	0 [0-0]	-
Line bisection task score	1 [1-2]	0 [0-1]	0.02 *
Line bisection task time (s)	4.7 ± 3.7	2.3 ± 1.6	0.02 *
Albert' s test score	0 [0-0.3]	0 [0-0]	0.49
Albert' s test time (s)	41.1 ± 23.8	20.7 ± 5.2	<0.01 *
Copying score	0 [0-1.3]	0 [0-0]	0.03 *
Copying time (s)	111.5 ± 58.8	57.7 ± 28.4	<0.01 *



Table 4. UPDRS

	ON/usual		OFF		
	Median	[Q1-Q3]	Median	[Q1-Q3]	
Part 1	1.5	[1-3.25]			
Intellectual Impairment	1	[0-1]			
Thought Disorder	0.5	[0-1.25]			
Depression	0	[0-0]			
Motivation/Initiative	0	[0-1]			
Part 2	7.5	[5-11]	17.5	[12.5-24.5]	
Speech	1	[0-1]	2	[1-2]	
Salivation	0	[0-1]	1	[0-2]	
Swallowing	0	[0-1]	0.5	[0-1]	
Handwriting	1	[1-1]	2	[1-3]	
Cutting Food/Handing Utensils	0.5	[0-1]	1	[1-2]	
Dressing	1	[0-1]	1	[1-2]	
Hygiene	0	[0-1]	1	[1-2]	
Turning in Bed/Adjusting bed Clothes	1	[0-2]	2	[1-3]	
Falling-Unrelated to Freezing	0.5	[0-1]	1	[0-2.25]	
Freezing When Walking	0	[0-0.25]	2	[0.75-2.25]	
Walking	1	[0.75-2]	2	[1.75-3]	
Tremor	0	[0-1]	1	[0-1]	
Sensory Complaints	0	[0-0]	0	[0-1.25]	
Part 3	19	[12.75-24.75]	33.5	[26-44.75]	
Speech	1	[0-2]	1.5	[1-2]	
Facial Expression	1	[1-2]	1	[1-2.25]	
	Face	0	[0-0]	0	[0-0]
	LUE	0	[0-0]	0	[0-0.25]
Tremor at Rest	RUE	0	[0-0]	0	[0-0.25]
	LLE	0	[0-0]	0	[0-0]
	RLE	0	[0-0]	0	[0-0.25]
	LUE	0	[0-1]	0	[0-1]
Action or Postural Tremor	RUE	0	[0-1]	0	[0-0.25]
	neck	1	[1-2]	1	[0.75-2]
Rigidity	RUE	1	[1-1]	1.5	[1-2]

	LUE	1	[1-1]	2	[2-2]
	LLE	1	[1-2]	2	[1-2.5]
	RLE	1	[0-2]	2	[1.75-2.25]
Finger taps	Left	1	[0-1]	1.5	[0.75-2]
	Right	1	[0-1]	1.5	[1-2]
Hand Movements	Left	1	[0-1]	1.5	[0.75-2]
	Right	0.5	[0-1]	1	[0.75-1.25]
Rapid Alternating Movements	Left	1	[0-2]	1	[0.75-2.5]
	Right	1	[0-1]	1	[0.75-2]
Leg Agility	Left	0	[0-1]	1	[0.75-3]
	Right	1	[0-1]	1	[0.75-3]
Arising from Chair		0	[0-0]	1.5	[0.75-4]
Posture		1	[1-2]	1.5	[0.75-2]
Gait		1	[0.75-1]	2.5	[1-3.25]
Postural Stability		1	[0-2]	2	[2-4]
Body Bradykinesia		1	[1-2]	3	[1.75-3.25]
Part 4		4.5	[3-8]		
Dyskinesias	Duration	1	[0-1]		
	Disability	0	[0-0.25]		
	Painful Dyskinesias	0	[0-0]		
	Early Morning Dystonia	0	[0-1]		
Off	Predictable off	1	[1-1]		
	Unpredictable off	0	[0-1]		
	Sudden short off	0	[0-1]		
	Total off time	1	[1-2]		
Anorexia, nausea, vomiting		0	[0-0]		
Sleep disturbances		0	[0-1]		
Symptomatic orthostasis		0	[0-1]		

LUE: Left Upper Extremity, RUE: Right Upper Extremity, LLE: Left Lower Extremity, RLE: Right Lower Extremity

### (3) 誘発脳磁場

記載について、誘発脳磁場の名前の後ろに刺激側を明記した(例：右刺激の VEF→VEF (R) )。

また AEF は誘発脳磁場が両半球で記録されるため、刺激側と対側で記録したものについては “c” (contralateral) を、同側で記録したものについては “I” (ipsilateral) を付与した(例：左耳刺激・右半球記録→Lc)。

### データ処理

xplotter (Neuromag, Helsinki, Finland) を用い、VEF は Low Pass Filter (LPF) 40 Hz にて、AEF は LPF 30 Hz, High Pass Filter (HPF) 4 Hz、SEF は LPF 100 Hz, HPF 0.5 Hz としてフィルタリングし、得られたデータを数値として出力した。

肉眼的に誘発脳磁場が得られているチャンネルを選択し、各グラディオメーターの Root Mean Square (RMS) を計算した。各誘発波形のうち RMS が最大振幅をとる潜時とその時の振幅を、VEF の N75m、P100m、N145m、AEF の P50m、P100m、SEF の N20m、P35m、P60m の潜時・振幅とした。(Figure 7)

また得られた波形のうち、AEF は 41.6 ms~892.5 ms (1例のみ 40.9 ms~295.5 ms)、SEF、VEF は 0~254.6 ms のデータを高速フーリエ変換し、各チャンネルのパワースペクトラムおよびその総和を求めた。(Figure 8)

誘発脳磁場は重症側、軽症側についても評価した。

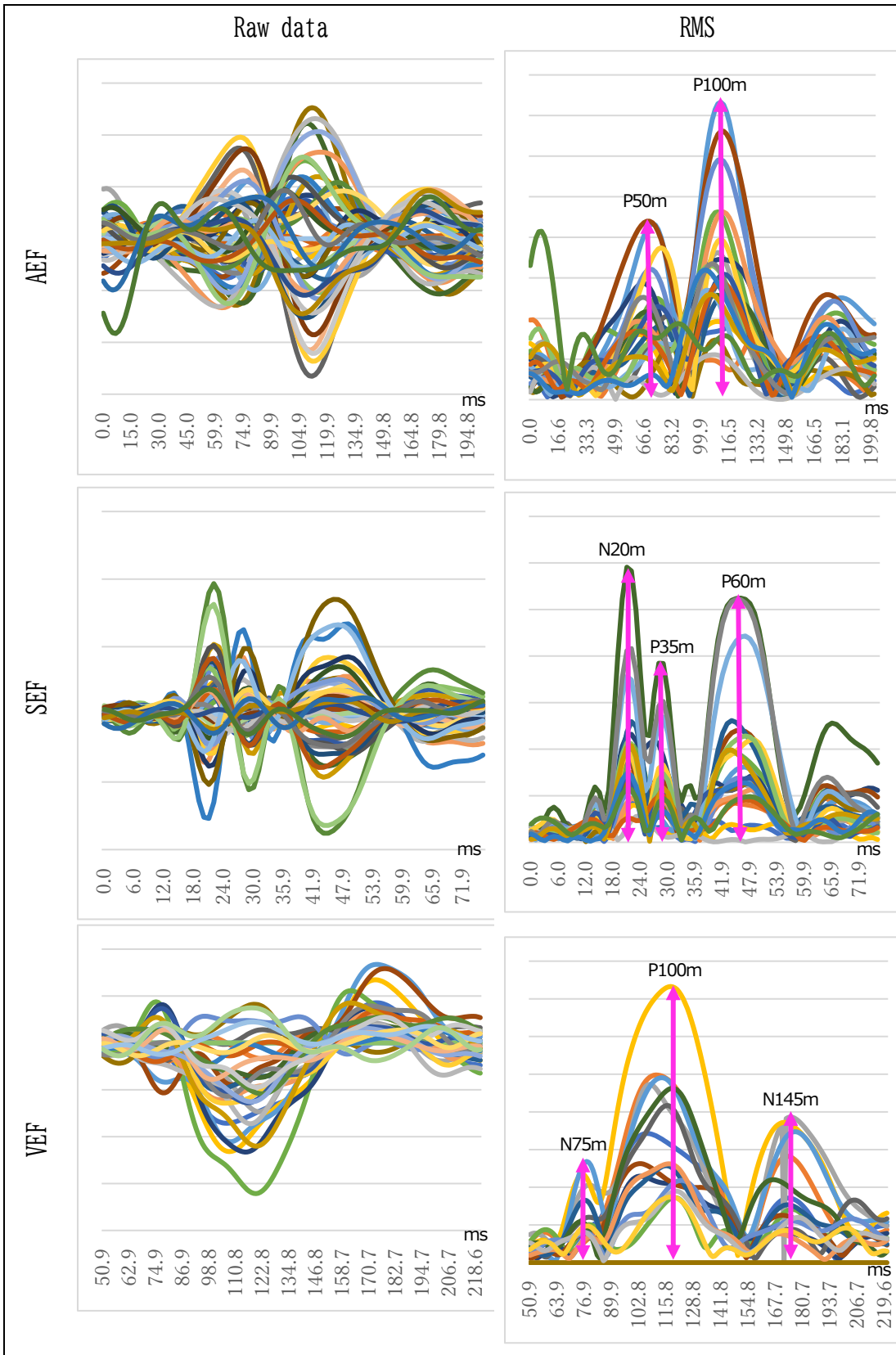


Figure 7. 誘発波形

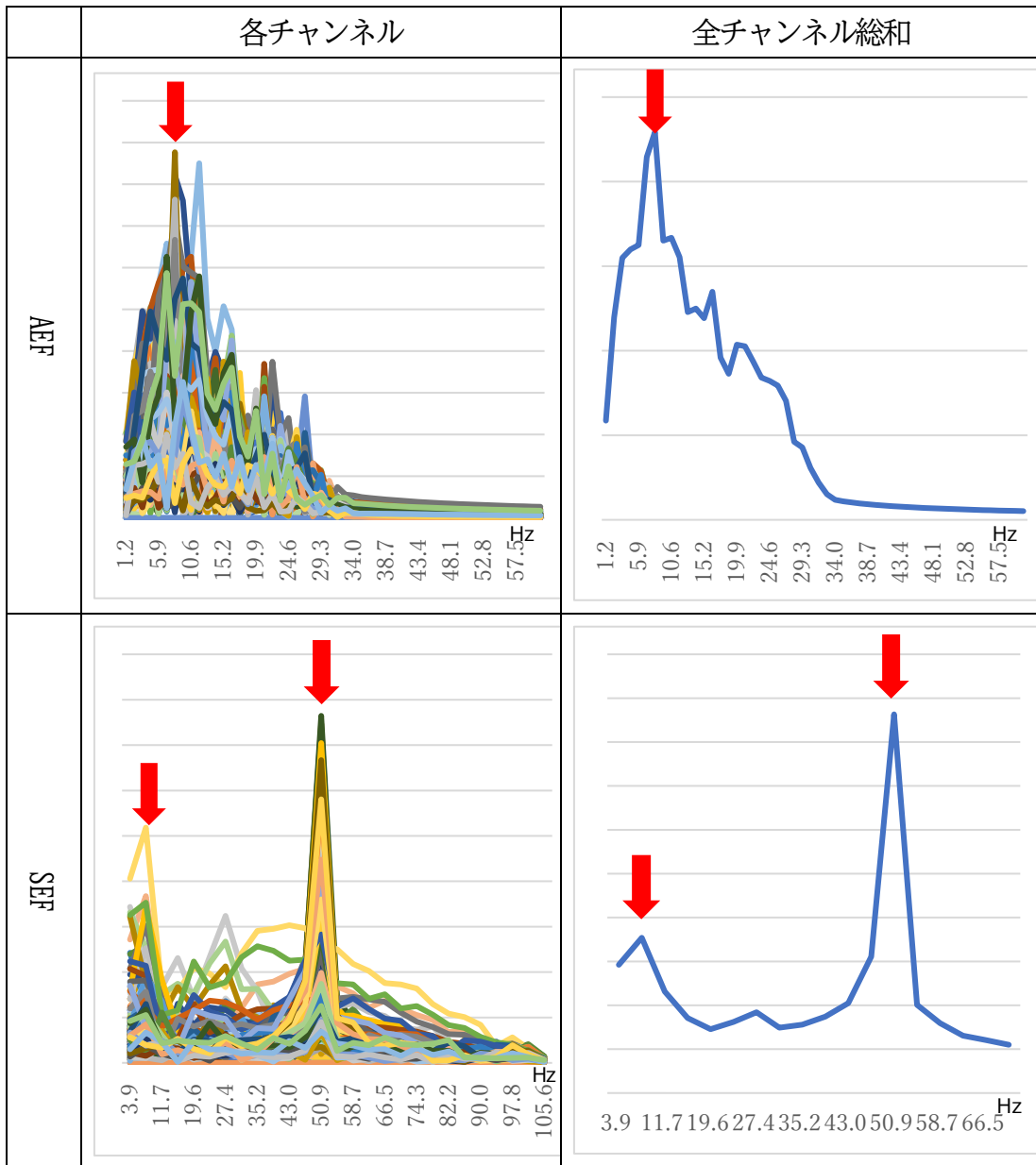


Figure 8. パワースペクトラム

## 潜時、振幅

得られた誘発脳磁場の各潜時、振幅はTable 5~7のようになった。

患者群、コントロール群とも、潜時や振幅に有意な左右差を認めなかった。また患者群について重症側 vs 軽症側で比較しても有意な差を認めなかった。

患者群、コントロール群間ではVEF N75m潜時 (L, R, S, M)、VEF P100m潜時 (L)、VEF N145m潜時 (L)、AEF P50m潜時 (Rc, Li, Si, Mi)、AEF P100m潜時 (Rc, Sc, Mc, Li, Ri, Si, Mi)、SEF P60m潜時 (L, R, S, M)、SEF N20m振幅 (M) に有意差を認めた。潜時はいずれも患者群で延長しており、振幅は患者群で低下していた (結果B)。

Table 5. VEF results (太字 = 結果B)

		Patients		Control		p
N75m		average	± SD	average	± SD	
Latency	L (ms)	86.7	± 8.3	80.0	± 3.6	<0.01 *
	R (ms)	88.2	± 9.6	81.3	± 2.6	<0.01 *
	S (ms)	86.7	± 8.3	80.6	± 2.4	<0.01 *
	M (ms)	88.1	± 9.6	80.6	± 2.4	<0.01 *
Amplitude	L (fT/m)	15.6	± 7.1	16.1	± 6.6	0.85
	R (fT/m)	15.7	± 7.3	19.0	± 6.7	0.24
	S (fT/m)	16.0	± 7.6	17.5	± 6.0	0.55
	M (fT/m)	15.3	± 6.8	17.5	± 6.0	0.37
P100m						
Latency	L (ms)	124.1	± 17.7	111.9	± 12.1	0.04 *
	R (ms)	121.9	± 15.7	117.6	± 11.7	0.41
	S (ms)	122.4	± 18.9	114.8	± 10.4	0.16
	M (ms)	123.6	± 14.3	114.8	± 10.4	0.07
Amplitude	L (fT/m)	47.0	± 31.0	50.8	± 22.0	0.7
	R (fT/m)	52.5	± 27.6	51.3	± 16.2	0.88
	S (fT/m)	50.8	± 26.7	51.0	± 18.7	0.98
	M (fT/m)	48.7	± 32.0	51.0	± 18.7	0.81
N145m						
Latency	L (ms)	179.3	± 20.2	165.3	± 12.5	0.03 *
	R (ms)	180.3	± 17.3	173.0	± 21.5	0.37
	S (ms)	179.3	± 18.8	169.2	± 16.1	0.14
	M (ms)	180.2	± 18.7	169.2	± 16.1	0.11
Amplitude	L (fT/m)	23.9	± 9.1	34.7	± 18.6	0.11
	R (fT/m)	25.4	± 10.4	27.7	± 11.0	0.6
	S (fT/m)	25.2	± 8.4	31.2	± 10.7	0.15
	M (fT/m)	24.1	± 11.0	31.2	± 10.7	0.11

Table 6. AEF results (太字 = 結果B)

		Patients		Control		p
P50m		average	± SD	average	± SD	
Latency	Lc (ms)	56.5	± 10.5	53.8	± 8.8	0.47
	Rc (ms)	56.7	± 6.3	52.3	± 3.1	0.01 *
	Sc (ms)	57.4	± 8.4	53.0	± 5.6	0.11
	Mc (ms)	55.9	± 8.7	53.0	± 5.6	0.28
	Li (ms)	67.2	± 9.2	59.8	± 5.3	<0.01 *
	Ri (ms)	61.8	± 11.3	56.1	± 7.3	0.12
	Si (ms)	64.5	± 9.3	57.9	± 4.6	0.02 *
	Mi (ms)	64.7	± 11.9	57.9	± 4.6	0.04 *
Amplitude	Lc (fT/m)	83.8	± 34.6	77.6	± 29.2	0.62
	Rc (fT/m)	87.1	± 34.2	75.9	± 40.1	0.46
	Sc (fT/m)	87.8	± 41.1	76.7	± 24.3	0.38
	Mc (fT/m)	83.5	± 26.9	76.7	± 24.3	0.5
	Li (fT/m)	65.5	± 34.0	51.0	± 17.3	0.13
	Ri (fT/m)	59.0	± 17.5	61.8	± 15.1	0.66
	Si (fT/m)	60.7	± 19.6	56.4	± 13.9	0.5
	Mi (fT/m)	64.1	± 33.7	56.4	± 13.9	0.39
P100m						
Latency	Lc (ms)	98.8	± 15.0	91.1	± 6.0	0.06
	Rc (ms)	100.2	± 12.5	90.9	± 6.7	0.01 *
	Sc (ms)	99.2	± 13.8	91.0	± 5.3	0.03 *
	Mc (ms)	99.8	± 13.8	91.0	± 5.3	0.02 *
	Li (ms)	113.3	± 13.2	101.1	± 6.2	<0.01 *
	Ri (ms)	108.0	± 12.9	99.4	± 6.2	0.02 *
	Si (ms)	109.4	± 13.6	100.2	± 4.7	0.01 *
	Mi (ms)	111.8	± 12.9	100.2	± 4.7	<0.01 *
Amplitude	Lc (fT/m)	95.4	± 40.0	103.8	± 1.4	0.54
	Rc (fT/m)	118.7	± 49.8	103.8	± 60.2	0.51
	Sc (fT/m)	107.3	± 50.0	103.8	± 40.5	0.84
	Mc (fT/m)	106.8	± 43.3	103.8	± 40.5	0.85
	Li (fT/m)	77.2	± 39.8	75.7	± 28.9	0.9
	Ri (fT/m)	83.8	± 25.3	83.6	± 20.7	0.98



Si (fT/m)	76.3 ± 25.8	79.7 ± 23.5	0.72
Mi (fT/m)	84.8 ± 39.2	79.7 ± 23.5	0.66

Table 7. SEF results (太字 = 結果B)

		Patients		Control		p
N20m		average	± SD	average	± SD	
Latency	L (ms)	23.5	± 2.0	22.8	± 1.0	0.18
	R (ms)	23.2	± 1.5	22.5	± 1.2	0.15
	S (ms)	23.2	± 1.4	22.6	± 0.8	0.19
	M (ms)	23.6	± 2.0	22.6	± 0.8	0.08
Amplitude	L (fT/m)	70.3	± 31.2	81.2	± 32.6	0.39
	R (fT/m)	80.1	± 35.5	111.5	± 47.5	0.09
	S (fT/m)	83.0	± 30.4	96.4	± 27.3	0.24
	M (fT/m)	67.4	± 35.1	96.4	± 27.3	0.02 *
P35m						
Latency	L (ms)	30.2	± 1.7	30.0	± 1.2	0.64
	R (ms)	30.4	± 1.9	29.5	± 1.0	0.08
	S (ms)	30.3	± 1.8	29.7	± 0.9	0.27
	M (ms)	30.4	± 1.9	29.7	± 0.9	0.21
Amplitude	L (fT/m)	47.5	± 31.8	77.8	± 52.1	0.12
	R (fT/m)	44.2	± 32.2	121.0	± 132.5	0.1
	S (fT/m)	50.8	± 33.8	99.4	± 86.2	0.12
	M (fT/m)	40.8	± 29.2	99.4	± 86.2	0.06
P60m						
Latency	L (ms)	67.0	± 12.7	53.4	± 13.0	0.01 *
	R (ms)	67.1	± 12.0	48.1	± 9.2	<0.01 *
	S (ms)	63.6	± 12.3	50.8	± 9.3	<0.01 *
	M (ms)	70.5	± 11.3	50.8	± 9.3	<0.01 *
Amplitude	L (fT/m)	75.9	± 57.6	82.6	± 49.1	0.74
	R (fT/m)	81.0	± 56.6	90.0	± 42.1	0.63
	S (fT/m)	89.9	± 62.3	86.3	± 42.1	0.85
	M (fT/m)	67.1	± 48.7	86.3	± 42.1	0.28

## パワースペクトラム

誘発脳磁場を高速フーリエ変換し得られた各チャンネルのパワースペクトラムの総和を求めたところ、AEF では1つ、SEF では2つのピークが得られた (Figure 8、Table 8)。VEF についてはピーク数が症例ごとに異なり比較が困難であった。

患者群とコントロール群のパワースペクトラムはAEF (L, M) で有意差を認め、またAEF (R, S) でも有意差はつかなかったものの患者群の周波数が低い傾向があった。

SEF ではSEF (L) の1つ目のピークのみ有意差を認めたが、他の刺激側や2つ目のピークでは有意差を認めなかった。特に高周波数側のピークは患者群・コントロール群とも全員 50.9 Hz という同一の値をとった。

なおAEF、SEF とも重症側、軽症側間の有意差は認めなかった (Table 9)。

Table 8. Power spectrum of evoked fields (Patients vs Control)

		Patients		Control		p
AEF		Median	[Q1-Q3]	Median	[Q1-Q3]	
L	(Hz)	7.4	[7.0-8.2]	8.2	[8.2-9.1]	0.04 *
R	(Hz)	7.0	[7.0-8.2]	8.2	[7.3-9.4]	0.05
S	(Hz)	8.0	[7.0-8.2]	8.2	[7.8-8.7]	0.06
M	(Hz)	7.0	[7.0-8.2]	8.2	[7.8-8.7]	0.02 *
SEF		Median	[Q1-Q3]	Median	[Q1-Q3]	
L	Peak 1 (Hz)	7.8	[7.8-11.7]	5.9	[3.9-7.8]	0.02 *
	Peak 2 (Hz)	50.9	[50.9-50.9]	50.9	[50.9-50.9]	
R	Peak 1 (Hz)	7.8	[7.8-11.7]	7.8	[7.8-7.8]	0.56
	Peak 2 (Hz)	50.9	[50.9-50.9]	50.9	[50.9-50.9]	
S	Peak 1 (Hz)	7.8	[7.8-11.7]	6.8	[5.9-7.8]	0.13
	Peak 2 (Hz)	50.9	[50.9-50.9]	50.9	[50.9-50.9]	
M	Peak 1 (Hz)	7.8	[7.8-8.8]	6.8	[5.9-7.8]	0.09
	Peak 2 (Hz)	50.9	[50.9-50.9]	50.9	[50.9-50.9]	

Table 9. Power spectrum of evoked fields (Severe side vs Mild side in Patients)

	Severe side		Mild side		p
AEF	Median	[Q1-Q3]	Median	[Q1-Q3]	
(Hz)	8.0	[7.0-8.2]	7.0	[7.0-8.2]	0.40
SEF	Median	[Q1-Q3]	Median	[Q1-Q3]	
Peak 1 (Hz)	7.8	[7.8-11.7]	7.8	[7.8-8.8]	0.73
Peak 2 (Hz)	50.9	[50.9-50.9]	50.9	[50.9-50.9]	

#### (4) 臨床スコアと誘発脳磁場の相関

患者群において結果Aの項目/UPDRS/内服薬と、結果Bの項目との相関関係を検討し、有意な相関関係を認めたものはTable 10 (相関係数)、Table 11 (相関関係) のようになった。FAB (語の流暢性)、CAT (ADT的中率)、服用薬 (レボドパ/ベンセラジド (LD/BS))、UPDRS Part 2 off (会話)、UPDRS Part 3 on (言語、歩行)、UPDRS Part 3 off (総点、言語、表情、安静時振戦重症側下肢、指タップ右、回内回外左・重症側・軽症側、下肢俊敏性左右・重症側・軽症側、立ち上がり、姿勢、歩行、後方突進、動作緩慢) と種々の誘発脳磁界潜時・振幅に相関関係を認めた (結果C)。

コントロール群において同様の検討を行ったところ、Table 12 (相関係数)、Table 13 (相関関係) のように複合感覚 (立体覚左、書字覚左・右、2点識別覚右)、MOCA-J (復唱課題)、FAB 総点、SP-A (関係性無し1, 2, 3回目の粗点)、RCPM、TMT-A、B、WAIS III (積み木課題評点)、VPTA (模写時間、線分2等分課題時間・評点) で各誘発脳磁場の潜時・振幅と相関関係を認めた。コントロール群と患者群に共通して相関関係を認めた誘発脳磁場と臨床スコアの組み合わせはなかった。

Table 10. Correlation coefficient between evoked fields and clinical scores in patients (結果C)

Clinical scores	Evoked fields			R	p
Medication					
LD/BS	AEF	Latency	P100m (Li)	0.68	0.03
LD/BS	AEF	Latency	P100m (Ri)	0.91	0.00
LD/BS	AEF	Latency	P100m (Si)	0.69	0.03
LD/BS	AEF	Latency	P100m (Mi)	0.91	0.00
UPDRS Part 2 off					
Speech	SEF	Amplitude	N20m (S)	-0.60	0.00
UPDRS Part 3 on					
Speech	AEF	Latency	P100m (Ri)	0.72	0.00
Gait	VEF	Latency	P100m (L)	0.61	0.00
Gait	AEF	Latency	P50m (Ri)	0.61	0.01
UPDRS Part 3 off					
Total	AEF	Latency	P100m (Li)	0.75	0.03
Speech	VEF	Latency	N75m (L)	-0.76	0.03
Facial Expression	AEF	Latency	P100m (Li)	0.81	0.02
Facial Expression	AEF	Latency	P100m (Lc)	0.87	0.01
Tremor at rest SLE	VEF	Latency	N75m (M)	-0.76	0.03
Finger Taps R	VEF	Latency	P100m (L)	-0.81	0.02
Rapid Alternating Movements L	AEF	Latency	P100m (Li)	0.73	0.04
Rapid Alternating Movements S	AEF	Latency	P100m (Si)	0.87	0.01
Rapid Alternating Movements M	AEF	Latency	P50m (Mi)	0.80	0.02
Leg Agility L	VEF	Latency	N75m (R)	-0.80	0.02
Leg Agility L	VEF	Latency	P100m (R)	-0.84	0.01
Leg Agility L	VEF	Latency	P145m (R)	-0.89	0.00
Leg Agility R	VEF	Latency	N75m (R)	-0.80	0.02
Leg Agility R	VEF	Latency	P100m (R)	-0.84	0.01
Leg Agility R	VEF	Latency	P145m (R)	-0.89	0.00
Leg Agility S	VEF	Latency	P100m (S)	-0.84	0.01
Leg Agility M	VEF	Latency	P100m (S)	-0.84	0.01
Arising From Chair	AEF	Latency	P100m (Li)	0.76	0.03
Posture	VEF	Latency	P100m (L)	0.74	0.04

Posture	VEF	Latency	P145m (L)	0.72	0.04
Posture	AEF	Latency	P100m (Li)	0.75	0.03
Posture	SEF	Latency	P60m (R)	0.84	0.01
Gait	AEF	Latency	P100m (Li)	0.77	0.03
Gait	SEF	Latency	P60m (R)	0.82	0.01
Postural stability	AEF	Latency	P100m (Li)	0.72	0.04
Body Bradykinesia	VEF	Latency	N75m (R)	-0.82	0.01
CAT					
聴覚検出の中率	SEF	Latency	P60m (M)	-0.66	0.00
FAB					
語の流暢性	AEF	Latency	P50m (Mc)	Welch's t test	0.01

L: left stimulation, R: right stimulation, S: severe side stimulation, M: mild side stimulation, c: contralateral recording, i: ipsilateral recording, SLE: Severe side Lower Extremity

Table 11. Correlation between evoked fields and clinical scores in patients  
(結果C)

	VEF Latency			AEF Latency		SEF Latency	SEF Amplitude
	N75m	P100m	N145m	P50m	P100m	P60m	N20m
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <span style="color: orange;">■</span> : positive correlation  <span style="color: blue;">■</span> : negative correlation         </div>						
Medication							
LD/BS					Li, Ri, Si, Mi		
UPDRS part2 off							
Speech							S
UPDRS part3 on							
Speech					Ri		
Gait		L		Ri			
UPDRS part3 off							
Total					Li		
Speech	L						
Facial Expression					Li, Lc		
Tremor at rest SLE	M						
Finger taps R		L					
Rapid Alternating Movements L					Li		
Rapid Alternating Movements S					Si		
Rapid Alternating Movements M				Mi			
Leg Agility L	R	R	R				
Leg Agility R	R	R	R				
Leg Agility S		S					
Leg Agility M		S					
Arising from Chair					Li		
Posture		L	L		Li	R	
Gait					Li	R	
Postural Stability					Li		
Body Bradykinesia	R						
CAT							
ADT hit rate						M	

FAB				
Lexical Fluency		Mc		



Table 12. Correlation coefficient between evoked fields and clinical scores in controls

Clinical scores		Evoked fields		R	p
<b>VPTA</b>					
Copying time	SEF	Amplitude	N20m (R)	-0.71	0.03
Line Bisection average time	AEF	Latency	P50m (Li)	-0.65	0.04
Line Bisection score	AEF	Latency	P50m (Ri)	-0.69	0.03
<b>TMT</b>					
TMT-A	AEF	Latency	P50m (Ri)	-0.75	0.02
TMT-B	SEF	Latency	P60m (R)	-0.78	0.01
<b>FAB</b>					
FAB	AEF	Latency	P50m (Li)	-0.65	0.04
<b>WAIS-III</b>					
Block design raw score	AEF	Latency	P50m (Li)	-0.70	0.03
<b>RCPM</b>					
RCPM	VEF	Latency	N145m (L)	0.69	0.03
<b>S-PA</b>					
No association raw score 1st	VEF	Latency	P100m (L)	-0.73	0.02
No association raw score 1st	VEF	Latency	P100m (R)	-0.65	0.04
No association raw score 1st	AEF	Latency	P100m (Lc)	0.65	0.04
No association raw score 2nd	VEF	Latency	N75m (R)	-0.77	0.01
No association raw score 2nd	SEF	Amplitude	N20m (L)	0.72	0.02
No association raw score 3rd	SEF	Amplitude	N20m (L)	0.73	0.02
<b>MoCA-J</b>					
Repeat	AEF	Latency	P100m (Li)	-0.64	0.04
Repeat	AEF	Latency	P100m (Lc)	-0.67	0.03
<b>Combined sensation</b>					
Stereognostic (R)	VEF	Latency	N145m (R)	0.71	0.02
Graphesthesia (R)	AEF	Latency	P50m (Lc)	-0.70	0.02
Graphesthesia (R)	AEF	Latency	P50m (Rc)	-0.71	0.02
Graphesthesia (R)	AEF	Latency	P100m (Ri)	-0.70	0.02
Graphesthesia (R)	SEF	Amplitude	N20m (R)	0.70	0.03
Graphesthesia (L)	AEF	Latency	P50m (Li)	-0.69	0.03
two-point discrimination (R)	VEF	Latency	N75m (R)	0.64	0.05

Table 13. Correlation between evoked fields and clinical scores in controls

	VEF			AEF		SEF	SEF
	Latency			Latency		Latency	Amplitude
	M75	M100	M145	M50	M100	M60	M20
<b>VPTA</b>							
Copying time							R
Line Bisection average time				Li			
Line Bisection score				Ri			
<b>TMT</b>							
A				Ri			
B						R	
<b>FAB</b>							
FAB				Li			
<b>WAIS-III</b>							
Block design raw score				Li			
<b>RCPM</b>							
			L				
<b>S-PA</b>							
No association raw score 1st		L, R			Lc		
No association raw score 2nd	R						L
No association raw score 3rd							L
<b>MOCA-J</b>							
Repeat					Li, Lc		
<b>Combined sensation</b>							
Stereognostic (R)			R				
Graphesthesia (R)				Lc, Rc	Ri		R
Graphesthesia (L)				Li			
two-point discrimination (R)	R						

(5) 誘発脳磁場同士の相関

患者群における誘発脳磁場同士の相関関係を調べ、有意な相関関係が得られた組み合わせを Table 14 に示す。

Table 14. Association between pairs of evoked fields in Parkinson' s disease

		R	p
SEF N20m (M) Amplitude	& VEF N145m (M) Latency	-0.70	<0.01
SEF P60m (M) Latency	& VEF P100m (M) Latency	0.62	<0.01
SEF P60m (S) Latency	& AEF P100m (Mc) Latency	0.66	0.01

## ■考察

本研究は20人のPD患者を対象とした、認知機能・高次脳機能と誘発反応に関する横断的研究である。

PDと誘発電位に関する既報は多いものの、誘発脳磁場を用いたものはVEF (Fujisawa et al., 2017)、SEF (Pekkonen et al., 1998)、AEF (葛田ら, 2003)とも各1つずつしかない。また誘発反応と認知機能の関連について、MMSE以外の認知機能検査を用いて検討した報告は渉猟の限りない。

したがって本研究は、PDの誘発脳磁場およびPDの誘発反応と認知機能の関係性に関して新たな知見をもたらすものとなる。

## 臨床スコア

患者群とコントロール群の間でMOCA-J (総点、語想起、抽象概念、遅延再生)、FAB (総点、語の流暢性、運動系列、Go/No Go課題)、TMT-A、B、CAT (Tapping span 順唱、VCTの時間・的中率、ADTの正答率・的中率、PASAT)、VPTA (線分2等分課題のスコア・所要時間、線分抹消課題の所要時間、模写のスコア・所要時間)で有意差を認めた。

軽度認知機能障害を伴うPD患者ではMMSEよりもMoCA-J、特に復唱、語想起、遅延再生が低得点となるという既報があり (太田・鈴木, 2013)、本研究のMMSE、MoCA-Jの結果と大部分が一致する。

FABは前頭葉機能を反映する検査法であり、特に語の流暢性課題 (MoCA-Jの語想起課題と同一)、運動系列、Go/No Goは遂行機能障害やワーキングメモリの関与する課題である。

PDにおけるFABについて、項目は明らかでないが総点の低下が報告されており (栗崎, 2019)、またWCSTにより前頭葉機能低下 (特に遂行機能障害)があることが報告されており (Taylor et al., 1986)、本結果と一致する。

TMT-A、BおよびCATにおいて有意差を認めた項目は全て持続性注意の関与する課題であり、PDでは過去に持続性注意障害が報告されている (丸山, 2000)ことと矛盾しない。

VPTAでは患者群において線分2等分課題、模写のスコアが優位に高値であり、何らかの視知覚障害の存在が示唆される。PD患者に対しVPTAを行った既報では、採用した課題は異なっていたものの視知覚障害を示唆する結果が得られており (栗崎, 2019)、本研究と一致する。

なお患者群において線分2等分課題、線分抹消課題、模写の時間が優位に延長していた点については動作緩慢による影響も疑われる。

以上のように、本研究で得られた PD の認知機能検査では、基本的に既報に矛盾しない結果が得られた。

複合感覚について、立体覚（患者群重症側 vs コントロール群左右平均）、書字覚（患者群重症側 vs 軽症側）にそれぞれ有意差を認めた。

PD における複合感覚についての報告は渉猟の限り存在せず、本研究が初である。ただし立体覚については、患者群軽症側 > 患者群重症側 > コントロール群左右平均という得点となっていることから、PD の病態を反映したものとは考えづらい。

有意差がついてしまった原因として、個人差および偶然誤差に対して試行回数および被検者が少ないという、研究デザイン上の問題が考えられる。

一方、同一群内での比較については個人差が補正されていると考えられ、患者群の重症側・軽症側における書字覚の差は PD の病態を反映したものかもしれない。

以上のように PD の複合感覚は病態により影響を受ける可能性があるため、今後試行回数や被検者を増やした上で再検討する必要がある。

患者群の重症度について、modified H-Y 分類の中央値は 3 [2.5-3] と中等度の患者が多くを占めており、UPDRS では Part 2、3、4 に比して Part 1 が比較的軽症である傾向があった。すなわち被検者となった PD 患者は認知機能が保たれており、運動症状が中等度である者が多かったことになる。

これは、DBS は基本的に認知機能の保たれている進行期 PD 患者が適応となることと、被検者の半分程度は DBS 導入目的で入院とした患者がであったことが関与しているかもしれない。このことは患者群とコントロール群の間で、MMSE の総点および各項目に有意差を認めなかったことによっても裏付けられる。

また大学病院という特性上軽症患者が相対的に少ないこと、運動症状が重い患者は今回の研究のような長時間の検査が苦痛となるため同意に至らなかったことも関係しているかもしれない。

### 誘発脳磁場

結果 C について、患者群において結果 B の誘発脳磁場と有意な相関が得られた結果 A の項目は FAB（語の流暢性）および CAT（ADT 的中率）のみであった。これらはコントロール群における同様の比較において認められなかった相関であり、PD の病態を反映したものである可能性がある。

一方 UPDRS および内服薬の複数項目と、複数の誘発脳磁界が有意な相関関係を呈した。さらに UPDRS part 3 では on 時に脳磁場と有意な相関関係が得られたのは 3 項目だけであったのに対し、off 時に脳磁場と有意な相関関係が得られたのは 20 項目に

及ぶ。これは VEP、ABR、SEP の潜時や振幅が内服薬により変化したとの既報 (Cheron, et al., 1994; Dafny, 1975; Onofrj et al., 1986) や、VEP 潜時が疾患ステージ (H-Y)、重症度、運動症状と相関するとの既報 (Bhaskar et al., 1986; Bodis-Wollner and Yahr, 1978; Calzetti et al., 1990; Onofrj et al., 1986) と同様の機序が関与している可能性が考えられる。一方 off 時のスコアリングができた患者が 8 人と少なかったことから、たまたま偽陽性となった可能性も考えられる。

## VEF

PD の視覚誘発反応について、VEF の N75m、P100m、N145m はそれぞれ VEP の N75、P100、N145 と相同であるとされるため (Shigeto et al., 1998)、VEP の既報もあわせて本研究の結果を考察する必要がある。既報では VEP の P100 潜時が有意に遅延するというものが多数あり (Matsui et al., 2005; 武田ら, 1993)、また VEF の N75m 潜時・振幅、P100m 潜時、P100m - N75m 潜時が PD において有意に増大したというものの (Fujisawa et al., 2017) がある。本研究では患者群において N75m 潜時、P100m 潜時の遅延を認めたものの、P100m - N75m 潜時 (L:  $37.4 \pm 16.3$  vs  $32.3 \pm 14.3$ ,  $p = 0.63$ ; R:  $33.7 \pm 12.5$  vs  $33.8 \pm 12.2$ ,  $p = 0.23$ )、N75m 振幅についてはコントロール群との差を認めなかった。N75m、P100m は視覚野皮質に由来する一方、N145m は視覚野外の皮質に由来されるとされている (Nakamura et al., 1997)。N75m 潜時、P100m 潜時ともに延長し、P100m - N75m 潜時に有意な延長が見られなかったという結果は、眼球側で伝導遅延が起こっているという既報 (Calzetti et al., 1990) を支持する結果であり、視覚野皮質よりも末梢側の異常が潜時延長への寄与が大きい可能性がある。また N145m 潜時の延長はこれまで報告がなく、PD における視覚野外の皮質の変性を示唆するものかもしれない。

UPDRS part 3 off との相関について、下肢俊敏性は、左右ともに VEF N75m、P100m、N145m 潜時 (R) と負の相関を認めた。一方重症側/軽症側に分けて検討すると、下肢俊敏性 (S, M) ととも VEF P100m 潜時 (S) との負相関、SEF P35m 潜時 (S) との正相関を認めた。またコントロール群と有意な差がついた項目ではないが、下肢俊敏性 (S, M) は VEF N75m 潜時 (M) との負相関、N145m 振幅 (M) との正相関を認めた。

既報では PD における VEP P100 潜時延長は疾患ステージ (H-Y) や重症度と相関する (Bodis-Wollner and Yahr, 1978; Calzetti et al., 1990; Onofrj et al., 1986) というものや運動症状と相関する (Bhaskar et al., 1986)、VEF N75m 潜時が UPDRS part 3 総点と相関する (Fujisawa et al., 2017) というものがあり、本研究結果と矛盾しない。しかし N145/N145m 潜時に関する報告は認められず、運動症状との相関を報告したのは本研究が初めてである。

## AEF

聴覚誘発反応について、渉猟の限り PD の P50m、P100m 潜時延長についての既報はなかった。PD では P50m、P100m 潜時の半球間差が有意に延長したとの既報があるが (Pekkonen et al., 1998)、本例で半球間の潜時差を計算してみると左刺激 P50m: 患者群  $10.3 \pm 7.2$  ms vs コントロール群  $8.5 \pm 7.8$  ms,  $p = 0.25$ 、右刺激 P50m:  $5.0 \pm 8.0$  vs  $4.1 \pm 7.8$  ms,  $p = 0.65$ 、左刺激 P100m:  $14.5 \pm 9.0$  vs  $12.6 \pm 7.3$ ,  $p = 0.33$ 、右刺激 P100m:  $7.8 \pm 12.2$  vs  $6.9 \pm 9.7$ ,  $p = 0.99$ ) と有意差は認められなかった。

誘発電位の既報について検討してみると、P50m は MLR Pb と (Kuriki et al., 1995)、P100m は SVR N1 と (Virtanen et al., 1998) 相同であるとされており、いずれも皮質に由来すると考えられている。MLR Pb の振幅が PD 患者で優位に増大したとの既報があるが (飯嶋・大澤, 2013)、本例では P50m 振幅の増大は認められなかった。PD 患者における SVR N1 に関する既報は認められなかった。

PD の聴覚誘発反応のパワースペクトラムに関する既報も認められなかったが、本研究でピークが得られた 7~8 Hz 近辺の周波数は、P50m および P100m の周波数と肉眼的に近似しており、P50m や P100m といった主要な波形を反映しているものと考えられる。患者群のピーク周波数は有意に低いことから、これが P50m や P100m の潜時延長に影響している可能性が考えられる。なお PD 患者において ABR wave V の潜時延長が報告されており (Gawel et al., 1981)、本研究で認められた P50m、P100 潜時の延長には視床より末梢レベルでの潜時延長が反映されている可能性がある。一方、P50m よりも P100m の潜時がより顕著に延長していた点やパワースペクトラムに有意差を認めた点からは、聴覚野皮質レベルでも潜時が延長している可能性も示唆される。

FAB (語の流暢性) は AEF P50m 潜時 (Mc) と正相関を認めた。語の流暢性は遂行機能のほかに、意味記憶 (Henry and Crawford, 2004) や言語機能 (Clark et al., 2014) も関与している認知機能である。左半球から記録された AEF は、側頭葉から記録されたという点で意味記憶の障害を反映している可能性があり、また一般的に言語野が含まれる左半球から記録されたという点で PD における言語機能障害の影響を反映している可能性も考えられる。

UPDRS part 3 off と AEF の相関について、回内回外運動 (M) と AEF P50m 潜時 (Mi) が、回内回外運動 (S) と AEF P100m 潜時 (Si) が、回内回外運動 (L) と AEF P100m 潜時 (Li) が正相関し、これらは身体症状と誘発脳磁場の側性が一致していた。また群間で有意な差がなかった項目ではないが指タップ (R)、手の運動 (L, R) と、AEF P50m 振幅 (Ri) にも負相関を認めた。これらのことから、同側 AEF と手の運動機能の関連が疑われる。立ち上がり、姿勢、後方突進では、共通して AEF P100m

潜時 (Li) との正相関を認めた。AEF P100m 潜時 (Li) は姿勢反射障害に関与しているのかもしれない。また表情と AEF P100m 潜時 (Li, Lc) との正相関を認め、総点も AEF P100m 潜時 (Li) との正相関を認めた。このように AEF P100m 潜時は運動症状を反映する誘発脳磁場である可能性がある。PD において ABR 延長を認める既報はあったものの運動症状や重症度と相関しておらず (立花ら, 1988)、また AEF、MLR、SVR と運動症状・重症度に関する報告はなかった。本研究は運動症状と AEF の潜時・振幅の相関を示した初めての報告であり、特に相関した項目の多さからはなんらかの因果関係が疑われるため、今後さらなるデータの蓄積が望まれる。

内服薬では LD/BS の用量と、同側記録した AEF P100m 潜時の間に有意な正相関を認めた。AEF P100m 潜時 (Li, Ri, Si, Mi) は患者群・コントロール群間で有意差のついた誘発脳磁場でもあり、PD の病態を反映している可能性が考えられる。

先述のように特に AEF P100m 潜時には運動症状との相関があることから、LD/BS と AEF P100m 潜時の相関は運動症状の重症度を反映している可能性が考えられる。一方、レボドパ・カルビドパ配合剤や LED と、同側記録した AEF P100m 潜時の間に有意な相関がないことから、ベンセラジドの用量が影響したものである可能性がある。マウスを使った既報では、ドパミンニューロンが下丘で聴覚反応を調節しており、ドパミン負荷によりニューロンの発火が影響を受けたというもの (Gittelman et al., 2013) がある。またラットの脳幹～基底核における聴覚誘発反応の振幅が L-DOPA 投与により増大したとの報告もある (Dafny, 1975)。このように聴覚路にはドパミンニューロンが関与しており、治療薬や病態による変性を反映して AEF が変化する可能性がある。

## SEF

PD の体性感覚誘発反応について、SEF の N20m は一次感覚野 3b 領域に起源をもつと考えられており、同じ領域に起源を持ち潜時も等しい SEP の N20 と同一のものと考えられる (Nagamine et al., 1998; Valeriani et al., 1997)。一方、SEF の P35m、P60m も一次感覚野 3b 領域に由来する (Nagamine et al., 1998) が、SEP の N30 は補足運動野に由来する (Desmedt and Bourguet, 1985) とされており、両者は同一のものではないと考えられる。PD 患者の視覚誘発反応に関する既報の多くは、PD 患者では SEP N30 振幅が低下するというものであった。SEP N20 に関しては有意な変化を認めなかったというものが多かったものの、症状の強い側の SEF N20m 振幅が対側に比して有意に増大していた (蔦田ら, 2003) という既報が一つある。本研究では N20m 振幅は重症側 vs 軽症側で有意差を認めなかった一方、軽症側の N20m 振幅がコントロール群に比して有意に小さいという結果が得られた。既報と類似しているものの一致はしないため、PD の N20m については更なる検討が必要である。また本研究では患者



群の P35m についてコントロール群との差を認めず、P60m 潜時の有意な延長を認めた。これは渉猟の限り初めての報告となる。

また PD の体性感覚誘発反応のパワースペクトラムに関する既報も認められなかった。患者群・コントロール群間で有意差が得られた 1 つ目のピークは 6~8 Hz と、P60m の周波数と肉眼的に一致するものであり、患者群・コントロール群間で有意差が得られなかった 2 つ目のピークは 50 Hz と、N20m や P35m の周波数と肉眼的に一致するものであり、それぞれの誘発反応を反映したものである可能性が考えられる。1 つ目のピークについて、P60m は潜時延長が認められた一方で、周波数は左刺激を除いて有意差がつかなかった。なお P60m の周波数が延長しないにも関わらず潜時が延長していることの原因として、P60m の波形自体は変化せずにその直前に出現する 45 ms 近辺の波形が低振幅化した影響を受けている可能性が考えられる。しかしこの直前の波形は肉眼的には 10 Hz 程度と見積もられるものの、それに該当するスペクトラムのピークを認めない。P60m のスペクトラムと重複しており判別できていない可能性も考えられ、また本研究の高速フーリエ変換により得られるスペクトルが 3.9Hz 刻みであるため小さな差を検出できていない可能性も考えられることから、今回得られた結果から実証することは難しい。今後記録方法やデータ処理方法を改良して再検証していく必要がある。

また 2 つ目のピークについて、被検者全員が同じ周波数を記録し、また N20m と P35m の潜時に患者群・コントロール群間での有意差がなかったことから、N20m と P35m は疾患等の影響をうけにくく変動の少ない波形である可能性が考えられる。なお記録地の商用電源の周波数が交流 50 Hz であり、SEF のみ LPF を 50 Hz より高く設定したことから、電源ノイズが反映されている可能性も考慮する必要がある。

いずれにしても SEF のパワースペクトラムに明らかな有意差はなく、N20m、P35m、P60m は同じ一次感覚野 3b 領域に由来することから、PD 患者では一次感覚野皮質の変性が生じにくい可能性が考えられる。

CAT (ADT 的中率) は SEF P60m 潜時 (M) と負の相関を認めた。これは患者群とコントロール群間で有意差のついた誘発脳磁場であったという点からは PD の病態を反映した結果の可能性はあるが、ADT と一次感覚野との関連は見出すことができない。UPDRS part 3 off については、姿勢・歩行と SEF P60m 潜時 (R) と正の相関を認め、運動機能との関連が疑われる。既報では SEP N30 振幅が運動症状に相関して小さくなるという報告 (Cheron, et al., 1994; Rossini et al., 1993; Rossini et al., 1995; Tinazzi et al., 1999) があり、N30 は基底核機能との関連も指摘されているものの (Rossini et al., 1998)、N30 は SEF では記録できないため直接の比較は困難である。また SEF P60m と運動機能や基底核機能に関する既報も認められなかった。

本研究では、患者群とコントロール群の比較において P35m には有意な異常を認めなかった一方で P60m 潜時に有意な延長を認めた。双方ともに同じ一次感覚野 3b 領域に由来するとされているため、P60m 潜時のみ延長した理由として一次感覚野 3b 領域の変性は考えづらく、P60m は P35m と違い基底核機能を反映している可能性が示唆される。

#### 誘発脳磁場間の関連性

PD における各誘発脳磁場同士の相関をみると、SEF N20m (M) 振幅と VEF N145m (M) 潜時に有意な負相関、SEF P60m (M) 潜時と VEF P100m (M) 潜時に有意な正相関、SEF P60m (S) 潜時と AEF P100m (Mc) 潜時に有意な正相関を認めた。

また SEF P60m 潜時と VEF P100m 潜時、SEF P60m 潜時と AEF P100m 潜時については刺激側や記録側の組み合わせを変化させても中等度の相関を認めた。

特に SEF P60m 潜時と VEF P100m 潜時は UPDRS part 3 off の姿勢と正相関していることが、SEF P60m 潜時と AEF P100m 潜時は UPDRS part 3 off の姿勢、歩行とも正相関があることが共通しており、ともに症状の進行とともに平行に変動する誘発脳磁場である可能性がある。

SEF N20m (M) 振幅は先述の通り本研究でコントロール群と有意差のついた項目であり、また既報で SEF N20m 振幅が重症側・軽症側間で有意差がついたとの報告 (栗崎, 2019) がある誘発脳磁場であることもあり、PD の病態を反映した誘発脳磁場である可能性が示唆される。本研究では UPDRS part 2 off (会話) との相関がみられたのみであったが、今後の研究でも検討の価値がある誘発脳磁場であると考えられる。

なおコントロール群では SEF N20m 振幅と VEF N145m 潜時、SEF P60m 潜時と VEF P100m 潜時、SEF P60m 潜時と AEF P100m 潜時の間に有意な相関を認めず、これらの誘発脳磁場に PD の病態が関与しているという仮説と矛盾しない。

PD の VEP P100 潜時延長が L-DOPA 投与により改善する (Onofrj et al., 1986; Rossini et al., 1993) ことが報告されている。一方、本研究では VEF P100m 潜時と内服薬の間に明らかな相関を認めず、AEF P100m 潜時と LD/BS の間に有意な相関関係を認めた。本研究において VEF と内服薬の用量との相関を認めなかったことの理由については定かではないが、AEF が直近の服用量を反映する一方、VEF は直近の服用量を反映しないという可能性が考えられる。そしてその原因として考えられるのは、慢性的な L-DOPA 治療が視覚路の神経変性や神経活動に影響を与えているという仮説が立てられる。VEP と L-DOPA に関する既報の多くは L-DOPA 治療未導入患者を対象としたものが多い (Bhaskar et al., 1986; Bodis-Wollner and Yahr, 1978) ため、長期的な抗 PD 薬治療が視覚・聴覚誘発反応に与える影響についての知見は十分ではな

い。いずれにしても追試を行わないことには検証することができないが、本考察が正しかった場合は誘発脳磁場を薬物治療効果のサロゲートマーカーとして用いることが望めるため、続報が待たれる。

### Limitation

当初研究計画を立てた段階では、認知機能障害に対応した感覚入力の誘発反応（例：ADT と AEF、VCT やパレイドリア反応と VEF）に有意な相関性が認められることを予想していた。しかし認知機能と有意に相関する誘発反応が非常に限られており、有意な相関を認めた少数の組み合わせについても、語の流暢性と AEF を除き、想定したような結果は認められなかった。その原因として、これらの認知機能が一次感覚入力よりも高次で処理されることが考えられる。より高次の認知機能を反映するとされる ERP と高次脳機能との関連について検討すれば、当初の想定通りの結果が得られるのかもしれない。また本研究では患者群は普段通り抗 PD 薬を内服しながらオフ時間を避けて脳磁図検査を行ったため、異常が検出できなかったという可能性も考えられる。侵襲の問題もあるが、今後内服を中断した状態での脳磁図や認知機能検査による再検討が必要である。

先述したが、本研究の患者群は認知機能障害がないか、あっても軽い程度のものであった。特に PD における誘発電位の異常は認知症を有する患者で認められやすいとの報告が複数ある (Calzetti et al., 1990; Okuda et al., 1995; 奥田ら, 1992; 武田ら, 1993; 立花ら, 1989; 立花, 1998) ことから、こうした母集団の偏りが有意な結果につながらなかった可能性がある。ただし本研究の認知機能検査は多岐にわたり長時間を要したこと、自主臨床研究であるため患者本人による研究参加判断が必要であったことを考慮すると、研究デザインそのものから来る限界でもあったと考えられる。認知機能と誘発電位の関連を検討できるような研究デザインの改良が必要である。

## ■総括および結論

本研究から、PD 患者の誘発脳磁場について以下の知見が得られた。

- ◆ 健常コントロールと比較して VEF N75m 潜時、VEF P100m 潜時、VEF N145m 潜時、AEF P50m 潜時、AEF P100m 潜時、SEF P60m 潜時が延長し、SEF N20m 振幅が低下する。
- ◆ 上記にみられた誘発脳磁場の変化は主に運動症状および内服薬と相関があり、認知機能検査との相関はほとんどみられなかった。

緒言にて述べた通り、現在のところ PD の病態評価として用いられる手法は、定量的なものとして核医学検査が、半定量的なものとして身体診察によるスコアリング（UPDRS、Hoehn-Yahr 分類）がある。しかし核医学検査は特定の神経系の病理学的変化を反映したものであり、臨床症状との直接的な因果関係はない。また診察所見については標準化された手法ではあるものの、診察時における患者のやる気や疲労、体調、検者の技量や経験により変動しうる。PD の病態評価にはその時点の症状を反映する定量的な評価方法の開発が望まれている。

また PD は非常に heterogeneous な疾患であり、その病態把握のためには網羅的な問診と身体診察を要する。外来診療においては一人当たりの診察時間の遷延につながり、また患者数が多く診察時間が限られている場合は十分な評価が行えない危険性がある。PD の病態評価には簡便性も望まれる。

患者の病態評価や治療効果判定を客観的かつ簡便に行うことができれば、PD 患者はより適切な治療を受けることができる。また短い診察時間で正確な病状および治療効果の把握ができるようになり、診察待ち時間短縮による患者負担軽減、診察時間短縮による医療者の負担軽減や労働時間の適正化にもつながり得る。特に PD は有病率の高い神経変性疾患であり、高齢化・長寿化社会ではさらに患者数が増加していくことが見込まれるため、PD 診療における客観的かつ簡便な評価方法は今後さらに重要性を増すと考えられる。

本研究では誘発脳磁場が運動症状および内服薬に伴って変動しており、誘発脳磁場を運動症状の重症度や薬物治療効果判定のサロゲートマーカーとして用いることの可能性を示唆している。PD 診療における客観的かつ簡便な評価方法への発展も見込まれる手法であり、さらなる解明が望まれる。

さらに PD の運動症状や内服薬に相関して誘発脳磁場が変化したということは、関与している伝導路に基底核機能やドパミンニューロンが関与している可能性があるということである。PD が関与する神経系の局在およびプロファイルが明らかになれば、PD の病態や治療を反映する誘発反応以外の評価方法を開発することにもつながると

考えられる。また誘発反応に関与する伝導路そのものの解明という、神経解剖学・神経生理学的な領域に対し、新たな知見をもたらす可能性も期待される。

本研究手法をさらに改善し、解析症例を蓄積することで、より精度の高い結果が得られることが期待される。本研究結果はPD診療において求められる客観的かつ簡便な新しい高次脳機能評価方法の開発に資する重要な基礎資料となるものとする。

## ■謝辞

本論文を終えるにあたり、研究の機会を与えていただき、ご指導・ご鞭撻いただきました北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野 元教授 佐々木秀直先生、同准教授 矢部一郎先生に深謝いたします。また本研究を実施するにあたり、ご協力いただきました北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野 松島理明先生、同 岩田育子先生、北海道大学病院小児科 白石秀明先生、北海道大学医学部保健科学研究院 准教授 大槻美佳先生、同 下條暁司様、同 高瀬凌研様、北海道大学病院神経内科 竹内恵様、北海道大学病院医療技術部 中根進児様、北海道大学大学院検査・輸血部 越智典樹様、同(現北海道大野記念病院) 森下きらり様、北海道大学病院臨床研究開発センター 西本尚樹先生、本研究に参加いただきましたパーキンソン病患者の皆様、健常コントロールとしてご協力いただきました皆様に心より感謝申し上げます。

■利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

## ■引用文献

Ballard, C., Piggott, M., Johnson, M., Cairns, N., Perry, R., McKeith, I., Jaros, E., O'Brien, J., Holmes, C., Perry, E. (2000). Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol.* *48*, 868-76.

Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T.P., Bottacchi, E., Cannas, A., Ceravolo, G., Ceravolo, R., et al. (2009). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality in Parkinson's disease. *Mov Disord.* *24*, 1641-9.

Beach, T.G., Carew, J., Serrano, G., Adler, C.H., Shill, H.A., Sue, L.I., Sabbagh, M.N., Akiyama, H., Cuenca, N.; Arizona Parkinson's Disease Consortium. (2014). Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein-immunoreactive retinal neuronal elements in Parkinson's disease subjects. *Neurosci Lett.* *571*, 34-8.

Bhaskar, P.A., Vanchilingam, S., Bhaskar, E.A., Devaprabhu, A., Ganesan, R.A. (1986). Effect of L-dopa on visual evoked potential in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* *36*, 1119-21.

Bodis-Wollner, I., Yahr, M.D. (1978). Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain.* *101*, 661-71.

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N., Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* *24*, 197-211.

Calzetti, S., Franchi, A., Taratufolo, G., Groppi, E. (1990). Simultaneous VEP and PERG investigations in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* *53*, 114-7.

Cheron, G., Piette, T., Thiriaux, A., Jacquy, J., Godaux, E. (1994). Somatosensory evoked potentials at rest and during movement in Parkinson's disease: evidence for a specific apomorphine effect on the frontal N30 wave. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* *92*, 491-501.



Chou, K.L., Amick, M.M., Brandt, J., Camicioli, R., Frei, K., Gitelman, D., Goldman, J., Growdon, J., Hurtig, H.I., Levin, B., et al.; Parkinson Study Group Cognitive/Psychiatric Working Group. (2010). A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Mov Disord.* *25*, 2501-7.

Clark, D.G., Wadley, V.G., Kapur, P., DeRamus, T.P., Singletary, B., Nicholas, A.P., Blanton, P.D., Lokken, K., Deshpande, H., Marson, D., et al. (2014). Lexical factors and cerebral regions influencing verbal fluency performance in MCI. *Neuropsychologia.* *54*, 98-111.

Dafny, N. (1975). Selective field potential changes induced by L-DOPA. *Exp. Neurol.* *49*, 189-202.

Davie, C.A. (2008). A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull.* *86*, 109-27.

Desmedt, J.E., Bourguet, M. (1985). Color imaging of parietal and frontal somatosensory potential fields evoked by stimulation of median or posterior tibial nerve in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* *62*, 1-17.

Diederich, N.J., Fénelon, G., Stebbins, G., Goetz, C.G. (2009). Hallucinations in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* *5*, 331-42.

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* *55*, 1621-6.

Erro, R., Schneider, S.A., Stamelou, M., Quinn, N.P., Bhatia, K.P. (2016). What do patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) have? New evidence and continuing controversies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* *87*, 319-23.

Fahn, S., Elton, R.L., UPDRS program members. (1987). Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB (eds.)

Recent developments in Parkinsons disease, vol 2. (Florham Park, NJ, USA: Macmillan Healthcare Information). pp. 153-63.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* *12*, 189-98.

Fujisawa, Y., Minato, T., Uemura, J.I., Hoshiyama, M., Watanabe, H., Hirayama, M. (2017). Association between changes in visual evoked magnetic fields and non-motor features in Parkinson's disease. *Nagoya J. Med. Sci.* *79*, 147-55.

Garcia-Martin, E., Larrosa, J.M., Polo, V., Satue, M., Marques, M.L., Alarcia, R., Seral, M., Fuertes, I., Otin, S., Pablo, L.E. (2014). Distribution of Retinal Layer Atrophy in Patients With Parkinson Disease and Association With Disease Severity and Duration. *Am J Ophthalmol.* *157*, 470-8.

Gawel, M.J., Das, P., Vincent, S., Rose, F.C. (1981). Visual and auditory evoked responses in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* *44*, 227-32.

Gittelman, J.X., Perkel, D.J., Portfors, C.V. (2013). Dopamine modulates auditory responses in the inferior colliculus in a heterogeneous manner. *Assoc Res Otolaryngol.* *14*, 719-29.

Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., Curtis, G. (1993). Wisconsin Card Sorting Test (WCST) manual revised and expanded. (Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.)

Henry, J.D., Crawford, J.R., (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a metaanalysis. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* *10*, 608-22.

Hoehn, M.M., Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* *17*, 427-42.

Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees. A.J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological

study of 100 cases. *J neurol Neurosurg Psychiatry*. *55*, 181-4.

Kuriki, S., Nogai, T., Hirata, Y. (1995). Cortical sources of middle latency responses of auditory evoked magnetic field. *Hear Res*. *92*, 47-51.

Mamiya, Y., Nishio, Y., Watanabe, H., Yokoi, K., Uchiyama, M., Baba, T., Iizuka, O., Kanno, S., Kamimura, N., Kazui, H., et al. (2016). The Pareidolia Test: A Simple Neuropsychological Test Measuring Visual Hallucination-Like Illusions. *PLoS One*. *11*, e0154713.

Matsui, H., Udaka, F., Tamura, A., Oda, M., Kubori, T., Nishinaka, K., Kameyama, M. (2005). The relation between visual hallucinations and visual evoked potential in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. *28*, 79-82.

McKeith, I.G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E.K., Dickson, D.W., Hansen, L.A., Salmon, D.P., Lowe, J., Mirra, S.S., Byrne, E.J., et al. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. *47*, 1113-24.

Nagamine, T., Mäkelä, J., Mima, T., Mikuni, N., Nishitani, N., Satoh, T., Ikeda, A., Shibasaki, H. (1998). Serial processing of the somesthetic information revealed by different effects of stimulus rate on the somatosensory-evoked potentials and magnetic fields. *Brain Res*. *791*, 200-8.

Nakamura, A., Kakigi, R., Hoshiyama, M., Koyama, S., Kitamura, Y., Shimojo, M. (1997). Visual evoked cortical magnetic fields to pattern reversal stimulation. *Brain Res Cogn Brain Res*. *6*, 9-22.

Okuda, B., Tachibana, H., Kawabata, K., Takeda, M., Sugita, M. (1995) Visual evoked potentials (VEPs) in Parkinson's disease: correlation of pattern VEPs abnormality with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. *9*, 68-72.

Onishi, H., Kameyama, S. (2016). Clinical Applications. In: Tobimatsu S, Kakigi R (eds.) *Clinical Applications of Magnetoencephalography*. (Tokyo,

Japan: Springer Japan). pp73–93.

Onofrj, M., Ghilardi, M.F., Basciani, M., Gambi, D. (1986). Visual evoked potentials in parkinsonism and dopamine blockade reveal a stimulus-dependent dopamine function in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. *49*, 1150–9.

Orimo, S., Suzuki, M., Inaba, A., Mizusawa, H. (2012). <sup>123</sup>I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. *18*, 494–500.

Partington, J.E., Leiter, R.G. (1949). Partington's Pathway Test. *The Psychological Service Center Bulletin*. *1*, 9–20.

Pekkonen, E., Ahveninen, J., Virtanen, J., Teräväinen, H. (1998). Parkinson's disease selectively impairs preattentive auditory processing: an MEG study. *Neuroreport*. *9*, 2949–52.

Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A.E., et al. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord*. *30*, 1591–601.

Raven, J.C. (1965). *Guide to Using the Coloured Progressive Matrices*. (London: Lewis)

Rey, A. (1958). *L' examen ctinique en psychologie*. (Paris, France: Presses Universitaires.)

Rossini, P.M., Babiloni, F., Bernardi, G., Cecchi, L., Johnson, P.B., Malentacca, A., Stanzione, P., Urbano, A. (1989). Abnormalities of short-latency somatosensory evoked potentials in parkinsonian patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. *74*, 277–89.

Rossini, P.M., Traversa, R., Boccasena, P., Martino, G., Passarelli, F., Pacifici, L., Bernardi, G., Stanzione, P. (1993). Parkinson's disease and

somatosensory evoked potentials: apomorphine-induced transient potentiation of frontal components. *Neurology*. *43*, 2495-500.

Rossini, P.M., Bassetti, M.A., Pasqualetti, P. (1995). Median nerve somatosensory evoked potentials. Apomorphine-induced transient potentiation of frontal components in Parkinson's disease and in parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. *96*, 236-47.

Rossini, P.M., Filippi, M.M., Vernieri, F. (1998). Neurophysiology of sensorimotor integration in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. *5*, 121-30.

Shigeto, H., Tobimatsu, S., Yamamoto, T., Kobayashi, T., Kato, M. (1998). Visual evoked cortical magnetic responses to checkerboard pattern reversal stimulation: a study on the neural generators of N75, P100 and N145. *J Neurol Sci*. *156*, 186-94.

Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A., Lang, A.E. (1986). Frontal lobe dysfunction in parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*. *109*, 845-83.

Tinazzi, M., Fiaschi, A., Idone, D., Tezzon, F., Zanette, G. (1999). Parkinson's disease and lower limb somatosensory evoked potentials: apomorphine-induced relief of the akinetic-rigid syndrome and vertex P37-N50 potentials. *J Neurol Sci*. *164*, 163-71.

Tomlinson, C.L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., Clarke, C.E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. *25*, 2649-53.

Uchiyama, M., Nishio, Y., Yokoi, K., Hirayama, K., Imamura, T., Shimomura, T., Mori, E. (2012). Pareidolias: complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain*. *135*, 2458-69.

Valeriani, M., Restuccia, D., Di Lazzaro, V., Le Pera, D., Scerrati, M., Tonali, P., Mauguière, F. (1997). Giant central N20-P22 with normal area 3b

N20-P20: an argument in favour of an area 3a generator of early median nerve cortical SEPs? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 104, 60-7.

Virtanen, J., Ahveninen, J., Ilmoniemi, R.J., Näätänen, R., Pekkonen, E. (1998). Replicability of MEG and EEG measures of the auditory N1/N1m-response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 108, 291-8.

Wechsler, D. (1987). Wechsler Memory Scale-Revised manual. (New York; Psychological Corp.)

Wechsler, D. (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition. (San Antonio, TX: Psychological Corporation)

Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A. (1985). The Rivermead behavioural memory test manual. (Bury St Edmunds, England: Thames Valley Test Co.)

青柳優. (2010). 聴性誘発電位. *Equilibrium Res.* 69, 113-26.

飯嶋睦, 大澤美貴雄. (2013). パーキンソン病の眠気と網様系. *日本薬物脳波学会雑誌.* 14, 29-33.

太田晃一, 鈴木則宏. (2013). Parkinson 病の認知機能障害を MMSE と MoCA により評価した多施設共同研究 慶應 PD データベース. *老年期認知症研究会誌.* 20, 1-5.

奥田文悟, 立花久大, 川端啓太, 武田正中, 戸田和夫, 杉田實. (1992). パーキンソン病患者の視覚誘発電位-痴呆の有無による検討. *日本老年医学会雑誌.* 29, 475-9.

加我君孝. (2013). ABR:基礎-発見より40周年を迎えて新たな展開-. *脳機能計測法を基礎から学ぶ人のために:モノグラフ.* (東京:日本臨床神経生理学会). pp. 62-9.

加我佳美, 相原正男. (2013). P300:基礎. *脳機能計測法を基礎から学ぶ人のために:モノグラフ.* (東京:日本臨床神経生理学会). pp. 80-5.

- 柿木隆. (2013). 誘発脳磁図. 脳機能計測法を基礎から学ぶ人のために：モノグラフ. (東京：日本臨床神経生理学学会) pp. 243-54.
- 加藤伸司, 下垣光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸充, 長谷川和夫. (1991). 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成. 老年精神医学雑誌. 2, 1339-47.
- 加藤元博. (2001). 脳波判読のpitfalls(1). 臨床脳波. 43, 454-62.
- 加藤元博. (2008). 脳波の発生機序：解剖と生理. 臨床脳波を基礎から学ぶ人のために：モノグラフ. (東京：日本臨床神経生理学学会). pp. 1-10.
- 栗崎博司. (2019). パーキンソン病の認知機能障害について. 認知神経科学. 11, 220-7.
- 後藤純信, 飛松省三. (2013). 視覚誘発電位 (VEP)：基礎. 脳機能計測法を基礎から学ぶ人のために：モノグラフ. (東京：日本臨床神経生理学学会). pp. 41-50.
- 鈴木宏幸, 藤原佳典. (2010). Montreal Cognitive Assessment (MoCA)の日本語版作成とその有効性について. 老年精神医学雑誌: 21:198-202.
- 園生雅弘. (2013). 体性感覚誘発電位 (SEP)：基礎. 脳機能計測法を基礎から学ぶ人のために：モノグラフ. (東京：日本臨床神経生理学学会). pp. 9-18, 2013.
- 武田篤. (2013). 重度嗅覚障害はパーキンソン病認知症の前駆徴候である. 臨床神経. 53, 91-7.
- 武田正中, 立花久大, 奥田文悟, 川端啓太, 杉田實. (1993). パーキンソン病の事象関連電位と視覚誘発電位. 日本老年医学会雑誌. 30, 363-8.
- 立花久大, 武田正中, 田中孝明, 西村裕之, 杉田實. (1988). パーキンソニズムの聴覚脳幹誘発電位. 日本臨床生理学学会雑誌. 18, 429-36.
- 立花久大, 武田正中, 杉田實, 近藤潤. (1989). パーキンソン病とアルツハイマー病-聴覚脳幹誘発電位の比較-. 神経内科. 31, 309-12.

- 立花久大. (1998). パーキンソン病・痴呆性疾患の VEP. 臨床脳波. 40, 25-31.
- 蔦田強司, 露口尚弘, 服部英司, 下川原正博, 嶋田裕之, 三木隆巳. (2003). パーキンソン病における皮質反応性の左右差. 臨床脳波. 45, 277-281.
- 飛松省三, 柴崎浩. (1982). 誘発電位 1. 体性感覚. 検査と技術. 10, 805-9.
- 飛松省三. (2008). 脳波の導出法. 臨床脳波を基礎から学ぶ人のために: モノグラフ. (東京: 日本臨床神経生理学会). pp. 33-42.
- 飛松省三. (2017). ここに気をつける! 誘発電位ナビ はじめの一步から臨床と研究のヒントまで 第1版. (東京: 南山堂).
- 中西孝雄, 吉江信夫. (1989). 臨床誘発電位診断学 第1版. (東京: 南江堂). pp. 294.
- 長峯隆. (2013). 脳磁図計測法: 基礎. 脳機能計測法を基礎から学ぶ人のために: モノグラフ. (東京, 日本: 日本臨床神経生理学会). pp. 236-42.
- 日本高次脳機能障害学会. (2003). 標準高次視知覚検査 (東京, 日本: 新興医学出版社)
- 日本高次脳機能障害学会. (2006). 標準注意検査法・標準意欲評価法. (東京, 日本: 新興医学出版社)
- 日本高次脳機能障害学会. (2014). 標準言語性対連合学習検査 (東京, 日本: 新興医学出版社)
- 日本神経学会. (2010). 認知症疾患治療ガイドライン 2010. (東京: 医学書院)
- 日本神経学会. (2018). パーキンソン病診療ガイドライン 2018. (東京: 医学書院).
- 日本臨床衛生検査技師会. (2015). 神経生理検査技術教本. (東京: じほう).
- 丸山哲弘. (2000). Parkinson 病の病態 認知機能. 日本臨床. 58, 2007-15.



水野美邦. (2016). 神経内科ハンドブック 第5版. (東京: 医学書院)

平田幸一, 片山宗一, 田中秀明, 山崎薫. (1995). パーキンソン病における事象関連電位と聴覚誘発中潜時反応 topography の検討. 臨床脳波. 37, 234-8.

柳澤吉紀. (2013). 超電導マグネット開発のこれまでとこれから (その7). 超電導Web21. 2013年1月号. 27-31.