

| 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          | http://hdl.handle.net/2115/79330 |
| Туре             | theses (doctoral)                |
| Note             | 配架番号:2548                        |
| File Information | Ryoji_Naganuma.pdf               |



## 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            | 9頁 |
| 結果              | 2頁 |
| 考察47            | 7頁 |
| 総括および結論         | 5頁 |
| 谢辞57            | 7頁 |
| 利益相反            | 8頁 |
| 引用文献            | 9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 ± 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 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)、下肢後敏性(L) & VEF N75m・P100m・N145m(R) 潜時、下肢後敏性(R) & VEF N75m・P100m・N145m(R) 潜時、下肢後敏性(S) & VEF P100m(S) 潜時、下肢後敏性(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、歩行 & 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

3

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 パラレル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。

4

#### ■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が、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か特徴的とされ、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 と臨床診断がつい 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て治療する。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、病期の大まか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。そのほかに、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が DLB、パーキンソニズムが認知症に先行する場合が認知症を 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) ≫ 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 合わせて総合的に評価する。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)、海馬傍回や扁桃体で 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)、一次入力の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脱抑制をおこしていると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) による誘発脳磁場: 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。

11

(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 Na<sup>+</sup>チャネルを開くこ 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気的に活性を持ち、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=μ<sub>0</sub>Idl×r/4πr<sup>3</sup>)。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ものでもある。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。



(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 ラストなどか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)。VEF 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入力され、後索~内側網体系を通って皮質 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、頚髄後索、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、刺激入力は同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。

18

■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 (Compunedics, 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 工変換には 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。 $|\mathbf{R}| > 0.6$  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 ± 7.5 vs 63.1 ± 5.9, p = 0.16)。

患者群の罹患年数は12.0 ± 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 ± 500.9 mg であった。

Table 1. Medication

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

|                                   | Pa      | tients   | Con     | Control  |        |
|-----------------------------------|---------|----------|---------|----------|--------|
|                                   | average | $\pm$ SD | average | $\pm$ SD | р      |
|                                   | median  | [Q1-Q3]  | median  | [Q1-Q3]  |        |
| Background                        |         |          |         |          |        |
| Age                               | 66.9    | ± 7.5    | 63.1    | ± 5.9    | 0.16   |
| Sex                               | М       | 113 F7   | M5      | F5       |        |
| Disease duration (years)          | 12.0    | ± 5.2    |         |          |        |
| H-Y                               | 3       | [2.5-3]  |         |          |        |
| Combined sensation                |         |          |         |          |        |
| 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 2. Background and combined sensation (太字 = 結果 A)

|                              | Pat     | Patients  |         | Control     |       |  |
|------------------------------|---------|-----------|---------|-------------|-------|--|
|                              | average | $\pm$ SD  | average | $\pm$ SD    | р     |  |
|                              | median  | [Q1-Q3]   | median  | [Q1-Q3]     |       |  |
| MMSE                         | 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]       |       |  |
| MOCA-J                       | 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  |  |
| S-PA                         |         |           |         |             |       |  |
| 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  |  |

### Table 3. Cognitive tests (太字 = 結果A)

| 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 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 | * |
| VPTA                                  |       |         |       |             |       |   |
| 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]    |
| Action or Postural Tremor            | LUE  | 0        | [0-1]         | 0      | [0-1]       |
|                                      | RUE  | 0        | [0-1]         | 0      | [0-0.25]    |
| Rigidity                             | neck | 1        | [1-2]         | 1      | [0.75-2]    |
| 11191011J                            | 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 tone                |                        | Left  | 1   | [0-1]    | 1.5 | [0.75-2]    |
| ringer taps                |                        | Right | 1   | [0-1]    | 1.5 | [1-2]       |
| Hand Mayoments             |                        | Left  | 1   | [0-1]    | 1.5 | [0.75-2]    |
|                            |                        | Right | 0.5 | [0-1]    | 1   | [0.75-1.25] |
| Donid Alternating N        | lavamanta              | Left  | 1   | [0-2]    | 1   | [0.75-2.5]  |
| Napiù Aiteinating M        | lovements              | Right | 1   | [0-1]    | 1   | [0.75-2]    |
| Log Agility                |                        | Left  | 0   | [0-1]    | 1   | [0.75-3]    |
| Leg Agilliy                |                        | 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                       | Gait                   |       |     | [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 Dyskines       | ias   | 0   | [0-0]    |     |             |
|                            | Early Morning Dystonia |       | 0   | [0-1]    |     |             |
| Off                        | Predictable off        |       | 1   | [1-1]    |     |             |
|                            | Unpredictable of       | f     | 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 orthost        | asis                   |       | 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—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、Pl00m、N145m、AEF の P50m、Pl00m、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)。

|            |          | Patie          | ents     | Contr   | rol    | р     |   |
|------------|----------|----------------|----------|---------|--------|-------|---|
| N75m       |          | average        | $\pm$ 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 <b>.</b> 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 <b>.</b> 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)   | 1 <b>79.</b> 3 | ± 18.8   | 169.2   | ± 16.1 | 0.14  |   |
|            | M (ms)   | 180.2          | ± 18.7   | 169.2   | ± 16.1 | 0.11  |   |
| Ampplitude | 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 5. VEF results (太字 = 結果 B)

|           |           | Patie        | nts    | Contr        | rol      | р     |   |
|-----------|-----------|--------------|--------|--------------|----------|-------|---|
| P50m      |           | average      | ± SD   | average      | $\pm$ 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 | <b>56.</b> 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) | <b>64.</b> 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) | <b>95.</b> 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  |   |

Table 6. AEF results (太字 = 結果 B)

| 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)

|           |          | Patie   | nts      | Con     | trol    | р     |   |
|-----------|----------|---------|----------|---------|---------|-------|---|
| N20m      |          | average | $\pm$ 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)。

|     |             | Р      | atients     | (      | Control     | р    |   |
|-----|-------------|--------|-------------|--------|-------------|------|---|
| 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 |   |
| М   | (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] |      |   |
| М   | 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 8. Power spectrum of evoked fields (Patients vs Control)

|             | S      | evere side  |        | Mild side   | р    |
|-------------|--------|-------------|--------|-------------|------|
| 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] |      |

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

## (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。コンロト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。

| Clinical scores               |     | Evoked    | fields     | R     | р    |
|-------------------------------|-----|-----------|------------|-------|------|
| 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 | N2Om (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 |

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

|     | 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 |                    |     |         |            |                |      |
|     | 聴覚検出的中率            | 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 betwee | n evoked fields and | d clinical scores | in pat | ients |
|------------------------------|---------------------|-------------------|--------|-------|
| (結果 C)                       |                     |                   |        |       |
|                              | VEF                 | AEF               | SEF    | SEF   |

|                               |      | VEL     |       |      | ALT            | SEL     | SEL       |
|-------------------------------|------|---------|-------|------|----------------|---------|-----------|
| positive correlation          |      | Latency |       |      | Latency        | Latency | Amplitude |
| : negative correlation        | N75m | P100m   | N145m | P50m | P100m          | P60m    | N20m      |
| 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            | М    |         |       |      |                |         |           |
| 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                  |      |         |       |      |                | М       |           |

| FAB             |    |  |  |
|-----------------|----|--|--|
| Lexical Fluency | Мс |  |  |

| Clinical scores              |     | Evoked fields R |            | R     |      |  |
|------------------------------|-----|-----------------|------------|-------|------|--|
| VPTA                         |     |                 |            |       |      |  |
| 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 |  |
| ТМТ                          |     |                 |            |       |      |  |
| TMT-A                        | AEF | Latency         | P50m (Ri)  | -0.75 | 0.02 |  |
| TMT-B                        | SEF | Latency         | P60m (R)   | -0.78 | 0.01 |  |
| FAB                          |     |                 |            |       |      |  |
| FAB                          | AEF | Latency         | P50m (Li)  | -0.65 | 0.04 |  |
| WAIS-III                     |     |                 |            |       |      |  |
| Block design raw score       | AEF | Latency         | P50m (Li)  | -0.70 | 0.03 |  |
| RCPM                         |     |                 |            |       |      |  |
| RCPM                         | VEF | Latency         | N145m (L)  | 0.69  | 0.03 |  |
| S-PA                         |     |                 |            |       |      |  |
| 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 |  |
| MoCA-J                       |     |                 |            |       |      |  |
| Repeat                       | AEF | Latency         | P100m (Li) | -0.64 | 0.04 |  |
| Repeat                       | AEF | Latency         | P100m (Lc) | -0.67 | 0.03 |  |
| Combined sensation           |     |                 |            |       |      |  |
| 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 12. Correlation coefficient between evoked fields and clinical scores in controls

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

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

# (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 | s uisease |
|---|-----------|
|---|-----------|

|                        |   |                        | R     | р     |
|------------------------|---|------------------------|-------|-------|
| SEF N2Om (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 (蔦田ら, 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。

47

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ので、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、MSE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(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 ± 16.3 vs 32.3 ± 14.3, p = 0.63; R: 33.7 ± 12.5 vs 33.8 ± 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 ± 7.2 ms vs コントロール群 8.5 ± 7.8 ms, p = 0.25、右刺激 P50m: 5.0 ± 8.0 vs 4.1 ± 7.8 ms, p = 0.65、左刺激 P100m: 14.5 ± 9.0 vs 12.6 ± 7.3, p = 0.33、右刺激 P100m: 7.8 ± 12.2 vs 6.9 ± 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つい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 Pl00m 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 Pl00m 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える。 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は、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えることから、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があるが、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てみると、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パラレル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。

<u>Limitation</u>

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。

54

■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考える。

## ■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 高瀬崚研様、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 α-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.

59

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 shortlatency 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 N2O-P2O: 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/N1mresponse. 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 MSE 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.

65

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 -聴性脳幹誘発電位の比較-.神経内科.31,309-12.

66

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 はじめの一歩から臨床と研究 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.