



Title	レビー小体型認知症者のパレイドリア出現時の瞳孔変動の特徴
Author(s)	鈴木, 由美
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第12751号
Issue Date	2017-03-23
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12751
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65343
Type	doctoral thesis
File Information	Yumi_Suzuki.pdf



学位論文

レビー小体型認知症者のパレイドリア出現時の
瞳孔変動の特徴

鈴木由美

北海道大学大学院保健科学院

保健科学専攻 保健科学コース

2016 年度

目 次

要旨	4
I. 緒言	6
1. レビー小体型認知症(DLB)	6
2. レビー小体型認知症の視覚障害	6
3. 幻視	7
4. レビー小体型認知症の幻視	8
5. 錯視	9
6. レビー小体型認知症の錯視	11
7. パレイドリアテスト	12
8. 幻視の臨床的意義	17
9. 瞳孔変動と高次の脳機能	18
II. 目的	19
III. 研究仮説	19
IV. 方法	19
1. 対象	19
2. 神経心理学的, 行動評価	21
3. 刺激	21
4. 装置	22
1) アイマークレコーダー	22
2) 実験装置	23
5. 手順	24
6. 分析	24
1) 対象者の言動の分析	24
2) 瞳孔径の分析	24
3) パレイドリアテスト全体の時間周波数特性の分析	24
4) 発言に先行する瞳孔変動の分析	26
5) 同一範囲の注視時に正しい発言とパドリアに先行 する瞳孔変動の比較	28
6) 衝動性眼球運動の分析	29
7) 統計解析	29

V. 結果	30
1. 対象者の属性と神経心理学的, 行動的データ	30
2. 対象者の反応	30
3. パレイドリアテスト全体の時間周波数特性	31
4. 発言に先行する瞳孔変動	32
5. 同一範囲の注視時に正しい発言とパレイドリアに先行 する瞳孔変動の比較	34
6. 衝動性眼球運動の分析	36
VI. 考察	37
VII. 結論	39
VIII. 謝辞	39
VII 文献	40

要旨

背景

レビー小体型認知症（DLB）はパーキンソンズム，幻視，認知の変動を三主徴とする変性疾患である．幻視とは，実在しない対象が見える現象である．幻視はDLBと臨床診断された患者の70%にみられ，DLBの病初期から認められる重要な問題である．錯視とは，実在する対象が実際とは異なって見える現象である．DLBには錯視もみられるが，頻度の高い錯視にパレイドリアがある．パレイドリアとは，壁の染みやシーツの皺が人や動物の全身や顔に見えるなど，光景の中の不明確な形から実体的で明瞭な対象の錯視が形成される現象のことである．

Uchiyamaらは，適切な視覚刺激（パレイドリア誘発刺激）を用いれば，パレイドリアを再現できることを示し，その検査をパレイドリアテストと名付けた．幻視とパレイドリアとは，視覚像として生じる対象，生じる場所などが類似しており，両者に共通の神経基盤がある可能性が論じられている．したがって，パレイドリアの神経基盤を解明することはDLBの幻視を研究する上でも重要である．しかし，パレイドリアテストでは対象者に画像の中にある対象を指さし口述するように求めるため，パレイドリアが生じているか否かの判断は，患者の主観的な報告のみに依存する．パレイドリアが生じていることを示す外から観察可能な生理学的指標のないことが，その神経基盤を解明するための研究，たとえば機能的MRIの施行を困難にしている．

瞳孔径は，網膜に届く光の強さなどにもとづいて反射的に変動するだけでなく，より高次の脳機能とも関連して変動することが報告されている．アイマークレコーダーを用いれば，対象者が刺激のどこをみているのか，どのように視線を動かしているのかの情報と同時に，瞳孔径についての情報も得ることができる．

目的

本研究の目的は，アイマークレコーダーを用いてパレイドリアテスト実施中のDLB患者の発言と画像刺激の注視位置，衝動性眼球運動，瞳孔径を記録し，パレイドリアの出現と瞳孔径変動など生理学的指標の特徴との関係を明らかにし，パレイドリアが生じていることを示す外から観察可能な生理学的指標を見出すことである．

方法

DLB 患者8名と，年齢，性比，教育年数を合わせた健常対照者9名を対象とした．対象者にアイマークレコーダーを装着，ビデオ撮影をしながら，Uchiyama らのパレイドリアテストを行った．これにより，パレイドリア誘発画像を見ているときの注視位置，衝動性眼球運動，瞳孔径，および言動を記録した．みられた発言を，刺激画像の中にはないもの

があると誤って言うパレイドリア発言と刺激画像の中にあるものをあると言う正しい発言とに分類した。DLB患者のパレイドリア発言に先行する瞳孔径変動，DLB患者の正しい発言に先行する瞳孔径変動，および健常対照者の正しい発言に先行する瞳孔径変動の時間周波数を，高速フーリエ変換プログラムを用いて分析した。

結果

発言に先行する1秒間の0～0.46 Hz の低い時間周波数帯域のパワーの変化量には，DLB患者のパレイドリア発言，DLB患者の正しい発言，健常対照者の正しい発言の三者で有意差があった。すなわち，DLB患者のパレイドリア発言前が最も大きく，DLB患者の正しい発言前が次に大きく，健常対照者の正しい発言前が最も小さかった。また，健常対照者の正しい発言前のパワーの変化量の中央値を基準にして，DLB患者の発言を開始直前の1秒間のパワーの変化量がそれより大きい群と，それより小さいか等しい群の2群に分けると，発言前のパワーの変化量が基準より大きいときはパレイドリア発言が正しい発言より有意に多かった。また，変化量が基準に等しいかより小さいときは，正しい発言がパレイドリア発言より有意に多かった。また，同じDLB患者が同じ刺激画像の同じ位置を見ているケースの対を全て拾い出し，その直前1秒間のパワーの変化量を調べても，ほとんどの場合にパレイドリア発言の直前のパワーの変化量は健常者の中央値より大きく，正しい発言の直前のパワーの変化量は健常者の中央値より小さかった。しかし，発言開始直前1秒間の衝動性眼球運動については，頻度にもついて角速度についても，DLB患者のパレイドリア発言とDLB患者の正しい発言の間に有意な差はなかった。

結論

発言に先行する1秒間の0～0.46 Hzの低い時間周波数帯域のパワーの変化量が大きいことは，パレイドリア発言と強い関係を持っていることが示唆される。それは，パレイドリア発言前に見ていた場所が正しい発言前に見ていた場所と異なることにともなう明るさや距離の差によるものとは考えられない。以上より，0～0.46 Hz の低い時間周波数帯域のパワーの変化量の大きさは，パレイドリアが生じていることを示す外から観察可能な生理学的指標となる可能性がある。

I. 背景

1. レビー小体型認知症

1976年以降のKosakaらの一連の研究報告⁽¹⁻⁴⁾が基礎となり、その後の研究によってレビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies: DLB）は、疾患概念が確立されてきた。その後、1996年に臨床および病理診断基準⁽⁵⁾が発表され、2005年には診断基準の改訂が行われた。改訂版の臨床診断基準⁽⁶⁾（Appendix）では、1) 診断に必須な特徴として、進行性の認知機能障害が、2) 3つの中核的特徴として幻視、パーキンソニズム、認知機能の変動が、3) 診断を示唆する症状としてREM睡眠行動障害、抗精神病薬への過敏性、single photon emission computed tomography（SPECT）やpositron emission tomography（PET）により示される大脳基底核におけるドパミントランスポーター取り込み低下が、4) 診断を支持する特徴として脳血流SPECT/PETで後頭葉に目立つ取り込み低下および視覚以外の感覚の幻覚、系統化された妄想などが挙げられた。中核的特徴を2項目以上、または中核的特徴を1項目と示唆的特徴を1項目以上満たす場合、probable DLB（臨床的確定）と診断される。

神経病理学的には大脳から脳幹に及ぶ中枢神経系と自律神経系の神経細胞脱落と、リン酸化された α -シヌクレインの凝集体であるレビー小体（Lewy body）の、脳幹神経細胞や大脳皮質への出現を特徴とする⁽⁷⁾。またDLBの脳病理にはしばしばアルツハイマー病理が合併しており^(8,9)、レビー小体病理とアルツハイマー病理の両者が認知症症状の発現に関与することが、DLBの臨床像を複雑にしている大きな要因であると考えられる⁽¹⁰⁾。一方、 α -シヌクレイノパチーとしてDLBのほかに、神経細胞内に α -シヌクレインが蓄積して認知機能障害を引き起こす、認知症を伴うパーキンソン病（Parkinson disease dementia: PDD）がある。DLBの臨床特徴はPDDに類似しており⁽¹¹⁾、両者の異同が議論となってきた。改訂版の診断基準では認知症をパーキンソニズムの前か同時に発症した場合をDLBと診断し、パーキンソン病（Parkinson's disease: PD）の経過中に認知症を発症した場合を、PDDと診断するべきであると記載されている。しかしながら、レビー小体病（Lewy body disease: LBD）として両者をまとめて取り扱うことも少なくない。2006年に開かれたPDDとDLBとの境界に関するカンファレンスでも「DLBとPDDの臨床と経過の違いから両者を区別することは正当化されるが、両者は α -シヌクレイン封入体という共通の病変を有することから病因研究のためには単一のLBDモデルがより有用と考えられる」と結論している⁽¹¹⁾。すなわち近年は、DLBとPDDは同じ疾患の表現型の違いに過ぎないという考えが支配的である⁽¹²⁾。

DLBは全認知症性疾患の9-24%を占め、アルツハイマー病(Alzheimer's disease ; AD)に次いで頻度の高い変性性認知症性疾患とされる⁽¹³⁾。本邦でのPD有病率は人口10万人あたり180人ほどで⁽¹⁴⁾、これも最も多い神経変性疾患のひとつである。したがって、DLBについて臨床的知見を得ることは、きわめて多くの患者の利益につながる可能性をもつ。

2. レビー小体型認知症の視知覚障害

ADとDLBは神経細胞の変性を起因とする認知症疾患であり、DLBではADと同様に記憶障害、見当識障害、注意機能障害、言語障害、視知覚障害などの多様な認知障害が認められる。しかしDLBはADに比べて記憶障害、とくに再生障害は軽度で、一方で注意機能検査や視知覚検査の成績が低いことが特徴的である⁽¹⁵⁻¹⁸⁾。とりわけDLBと視知覚機能障害との関連は繰り返し報告されている。Moriらは物品の線画を重ね描きした図（錯綜図）に描かれているものを言わせるような比較的複雑な視覚課題のみならず、大きさの判断、幾何学的図形の異同判断、視覚計数（紙面に描かれた円や三角形の数を数える課題）においてもDLB患者は成績が低下していたと報告した⁽¹⁷⁾。MosimannらはDLBでは視覚弁別課題、物体と形態の知覚課題、視空間・運動視課題の全てがADに比して障害されていることを示し、Moriらの結果を確認したことを報告した⁽¹⁸⁾。また視空間障害・構成障害を反映して五角形模写や時計描画テストなどにおいてもDLBはADに比して障害が強いといわれる⁽¹⁹⁻²¹⁾。

PDの視覚障害についてはDLB以上に詳しく調査されている⁽²²⁾。PDDとDLBが同じ疾患とすれば、PDについて知られている障害がDLBでも生じる可能性を考える必要がある。PDの要素的視覚の障害として比較的古くから知られているものには、輝度コントラスト感度の低下と色覚障害がある。輝度コントラスト感度とは、どのくらい明るさの違いが少ない状況まで対象を知覚できるかの尺度である。正弦波状に変化する明暗の縞を用いて、空間周波数ごとに測定することができる。視力とは、明るさの違いが十分に大きいときに識別できる対象の最小の大きさのことなので、視力がまったく低下しなくても、コントラスト感度は低下しうる。輝度コントラスト感度が低下すると、対象の明暗の差が減少する状況、たとえば薄暗い環境などでものが見えにくくなる。PDでは、感度の低下は中等度から高い空間周波数において強く、低い空間周波数の感度は比較的保たれる。つまり、薄暗いところで細かいものが見えにくくなる。

機能障害がどの場所で起こっているのかについては、網膜と1次視覚皮質の2つの説がある。多くの研究は網膜障害説をとっている⁽²³⁾。網膜説を指示する証拠としては、コントラスト感度が低下していても、大脳でしか起こらないとされるコントラストに対する順応は健常対照と同様に生じるという結果が挙げられる⁽²⁴⁾。しかし、1次視覚皮質より後の段階でしか見られるはずのない方向選択的なコントラスト感度の低下が見られることを根拠に、1次視覚皮質説を提唱する研究もある^(25,26)。

PDの色覚障害は、進行すれば全ての色について明らかとなるが、特に青色の領域で著しいとする報告が多い⁽²⁷⁾。患者はまず青緑、青、紫などの色の詳細が見分けにくくなる。青色が高度にかつ早期に障害される理由については、単に青錐体の数が他の錐体より少ないため、均等に障害が起こったとしても青色の障害が目立つ結果になるという説明が多い⁽²⁸⁾。機能障害がどの場所で起こっているのかについては、網膜を考える研究が多い。しかし、PD患者では色覚皮質の働きで生じると考えられる色残像で、黄色を見たときに生じる青色の

残像の持続が健常者に比し短いという観察に基づき、大脳の色覚中枢など1次視覚皮質より後の段階の機能低下を示唆する報告もある^(29,30)。

輝度や色などの要素的な知覚ではなく、これらの媒体をもとに形成される複雑な視覚対象の認識に関しても種々の異常が報告されてきた。Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)⁽³¹⁾を用いて検討し、幻視のあるPD患者では、空間的知覚は幻視のないPD患者や健常者と変わらないが、対象知覚は幻視のないPD患者、健常者のいずれよりも低下していると報告したものがある⁽³²⁾。Ishiokaら⁽³³⁾はMoriら⁽⁴⁷⁾が行ったような錯綜図課題をPD患者に行うと、そこに描かれたものを正しく言えた数は健常者と変わらないが、そこに描かれていないものを誤って言った数は健常者より多かったと報告した。彼らは、その誤り数と相関してFDG-PETで測定した糖代謝が低下している脳部位が右の下側頭回と両側の側頭頭頂後頭接合部であることも見出した。

3. 幻視

幻視とは、外界には実在しない対象が見える心理現象である。脳損傷によって生じる幻視の代表的なものには、同名性の盲に伴う盲視野内幻視と脳脚性幻覚症がある。両者は似通った面と、異なった面をもっている。

同名性の盲に伴う盲視野内幻視は視交叉以後の視路（視放線、後頭葉など）の損傷にもなっており、病巣と反対側の同名性の視野の中に生じる。意識や全般性注意の障害が併存していなければ、患者は幻視を非現実的なものとして自覚していることが多い。盲視野内幻視は単純なものと複雑なものに分けることができる。単純な幻視の代表は「光視」

（photopsia）である。無色あるいは多色の光が知覚される。形は、点、星、直線、曲線、円、立体、花火、もや、稲妻、炎などと形容される⁽³⁴⁾。1次視覚皮質や、色がある場合は大脳の色覚中枢の機能の部分的な異常を原因とする考えがある⁽³⁴⁾が、明らかでない。複雑な幻視では、人の姿、手、動物、無意味な品物、既知あるいは未知の風景などが見える。無色や色彩に乏しい場合が多く、人や物が実際より小さく見えることも多い。人物の顔はよく分からないことが多い。像は固定しているときも、動いているときもある。同じ人や物が一列や多列に何個も並んで見えることも多い⁽³⁴⁾。光視と複雑な幻視が同時に現れることはないが、継時に現れることはあり得る。責任病巣や機序については明らかでないが、後頭葉を含み頭頂葉や側頭葉にも病変が及んでいる症例に見られることが多い。後頭葉の病変による視野障害が視覚情報を遮断し、頭頂葉や側頭葉の病変が実在しない視覚像を解放してしまうという説がある⁽³⁴⁾。

脳脚性幻覚症は1922年にLhermitte⁽³⁵⁾によって初めて記載され、1927年にvan Bogaert⁽³⁶⁾らが剖検例に基づいて命名した症候である。中脳や橋を含む脳幹の病変に伴い、人や動物、物などの鮮明な幻視が現れる。幻視出現時に意識や全般性注意は障害されておらず、幻視

に対して批判力を持つが、睡眠周期には異常のみられることが多い。Kölme⁽²⁵⁾によれば、脳脚性幻覚症の幻視は以下のような共通の特徴を持つ。1) 複雑幻視である。2) 幻視単独が多いが、他の感覚様式の幻覚が並存することもある。3) 視野全体にわたって生じうる。生き生きとして動きのあるものが多いが、色彩は鮮やかでない場合もある。4) 内容はきわめて多彩である。5) 幻視は、薄明、夕暮れや暗がりでおこることが多い。患者は幻視を「緑の箱に入った6個のおはぎ」「病室の中で寝ている娘と孫、衣服の色の詳細もわかる」⁽³⁷⁾、「背の高いのと、低いのと、暗い色の服を着た、見知らぬ2人の男性が、棍棒を持って部屋に入ってきた」⁽²⁵⁾などと詳しく語りうる。幻視は実物大のことが多いが、実際より小さく見えることもある。責任病巣としては中脳や橋の被蓋などが重視されている。視覚伝導路とはかけ離れた位置にある病変で幻視がおこる機序としては、すでにLhermitte⁽³⁵⁾が中脳病変により夢が解放されたものとの考えを提唱した。夢見と関連するREM睡眠の開始は橋脚被蓋核など中脳下部から橋上部に存在する核群の活動をともない⁽³⁸⁾、この部位の破壊はREM睡眠の分離を生じる⁽³⁹⁾。黒質網様部のニューロンはREM睡眠期に活動が増し⁽⁴⁰⁾、橋脚被蓋核などに出力している⁽⁴¹⁾。これらに基づいて、黒質網様部を含む病巣が橋脚被蓋核などの活動に変化を生じさせ、ある種のREM睡眠異常として幻視を生じさせるという考えがある⁽⁴²⁾。睡眠覚醒リズムの障害をとまなうことや、薄明、夕暮れの時間帯に多い等の特徴がこの仮説の傍証として挙げられる。

4. DLBの幻視

Aarslandらは精神症状についての構造化質問を行いPD、PDD、DLBを比較して、幻視をそれぞれ8%、50%、72%に認めた⁽¹²⁾。また、幻視はDLBの病初期から認められる^(43,41)。寺尾ら⁽⁸¹⁾はシャルル・ボネ症候群（Charles' Bonnet Syndrom : CBS）を、DLBの発現の可能性を強調している。

DLBの幻視の内容には、単純なものと複雑なものがある。単純な幻視は、光線、ひも、糸などと表現される光視である。これは、盲視野内幻視として現れる光視と似ている。複雑な幻視は、複雑でまとまりのある形態を有し同じ像が繰り返し出現するのが特徴である。見えるものは、人や動物の顔や身体が多い。人物では知人や親族の場合も、知らない他人の場合もある。大きさは実物大のこともあるが、小さいことも多い。見える場所としては、部屋の隅、隣家の屋根など、普通注意を向けられないような場所が多い。鮮明なものであることが多い。追想で「つるしてある背広のポケットの中から死んだ長男が顔を出していた」、評価室で「ベッドの下に大きな魚がいる」、他に人のいないトイレで「この子達がいるから」などという発言がみられる。患者の幻覚に対する情動反応は恐怖、楽しみ、無関心と様々である⁽⁴³⁾。幻視の非実在性についての洞察を有している患者もあれば、幻視に基づく妄想を呈する患者もいる⁽⁴⁴⁾。幻視は、薄明、夕暮れや暗がりでおこる頻度が高い。

頻度は少ないが、視覚以外の感覚の幻覚もみられる。このように、盲視野内幻視として現れる複雑幻視との類似点もあるが、脳脚性幻視との類似点が多い。

これらの疾患で幻視が生じる原因には、大きく分けて2つの説がある。1つは、脳幹の諸核の損傷により、REM睡眠期行動異常などに表現されているような夢見のコントロール障害が起こったためとする立場である⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾。つまり、幻視は、起きながら見る夢だとするもので、脳脚性幻覚症の機序仮説に近い病態を考えている。REM睡眠に関わる脳幹の諸核、とくにドーパミン作動性およびコリン作動性の神経細胞は、これらの疾患で障害されている。これによって、REM睡眠のコントロールに異常が生じ、夢の内容に従って覚醒時のように声を挙げ、手足や体を動かすREM睡眠期行動異常が起こる。同じような機序で、夢が覚醒時に迷入して幻視になるという考え方である。このように、脳幹の諸核の損傷を原因とする説は、DLBなどの複雑幻視の説明としてはかなり説得力がある。しかし、DLBなどには単純な幻視も生じる。しかし、先に述べたように脳脚性幻覚症の幻視では単純幻視は起こらない。したがって、この機序だけでDLBなどの幻視を説明し尽くすことはできない。

もうひとつの原因説は、DLBなどにみられる視覚皮質の機能低下と関連づける立場で、盲視野内幻視に近い病態を考えている。これらの疾患に同名性の盲が生じることはきわめてまれである。しかし、DLBでは、PETやSPECTを用いた研究で後頭葉、頭頂葉、側頭葉の代謝、循環の低下が報告されている⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾。このうち後頭葉の代謝、循環の低下はシナプス前コリン作動性神経終末の密度低下が原因とされる⁽²⁶⁾。以上より、幻視の発現に盲視野内幻視に近い機序が関与していると考えられている。幻視が視野全体に生じることは、代謝、循環の低下が後頭葉などの両側にわたっているため、この説明に矛盾しない。

5. 錯視

幻視が外界には実在しない対象が見える心理現象であるのに対し、錯視とは、外界には実在する対象が実際とは異なって見える心理現象である。錯視には、健常者の大部分に起こる生理的錯視と、脳機能の障害で起こる病理的錯視とがある。生理的錯視には、同じ長さの直線でも広がり外向きの2つの<で挟まれると広がり内向きの>で挟まれたときより長く見えてしまうMüller-Lyer錯視などの幾何学的錯視錯視が含まれる。3つの黒いパツクマンに囲まれた領域が、実際の輪郭はないにも関わらず背景より明るく手前に浮いている三角形に見える（Kanizsaの三角形）などの主観的輪郭も生理的錯視の例である。

脳の障害によって生じる病理的錯視は、幻視同様、単純なものと複雑なものに分けられる。単純な錯視としては以下のようなものが挙げられる⁽⁵¹⁾。1) 対象が消えた後も見える続ける反復視（palinopsia）、2) 対象を見つめると、2つに増える単眼性二重視（monocular diplopia）、3) 逆さに見えたり回転して見えたりする逆転視（inverted

vision) や回転視 (tilted vision), 4) 形が歪んで見える変形視 (metamorphopsia), 5) 実際より小さく見える小視 (micropsia), 6) 大きく見える大視 (macropsia), 7) 実際より遠くに見える遠隔視 (teleopsia), 8) 近くに見える近接視 (pelopsia), 9) 動いて見える” kinetopsia” などである。

これらの錯視では、視覚対象間の時間、空間的な関係や視覚対象の形におこる変化は比較的単純である。そして、健常者に類似の現象が生じることはない。これらの中で責任病巣が比較的明らかになっているのは、反復視、単眼性二重視、逆転視や回転視、変形視や小視、kinetopsiaである。反復視は後頭葉病変に加え側頭葉や頭頂様に病変が及んだ例に生じる⁽³⁴⁾。単眼性二重視では1次視覚皮質や2次視覚皮質に病巣が推定される⁽⁵²⁾。逆転視や回転視の病巣は、頭頂葉⁽⁵³⁾、小脳⁽⁵⁴⁾、脳幹⁽⁵⁵⁾などの前庭系に存在する。変形視や小視の病巣は、下後頭回と下側頭回の境界を中心として広がる外側後頭複合を含むか、脳梁膨大後域にある⁽⁵¹⁾。

局在病変によるkinetopsiaの報告は非常にまれで症候性てんかんの症例のみだが、側頭頭頂後頭境界領域⁽⁵⁶⁾や上頭頂小葉、頭頂間溝⁽⁵⁷⁾が重視される。大視や近接視の報告もまれである。

複雑な錯視では、実際にあるものが他のものに見える。複雑な錯視の中には、枝垂れ柳の枝が幽霊に見えるなど、健常者にもまれに、短時間、不鮮明になら起こりうるものもある。単純な錯視とは異なり、見えるものがもとの形態とかけ離れている。形、色、大きさ、動きなど実施のものの様々な性質にまたがって、複雑な変化が起こる。脳の障害により、このような錯視が高頻度に、長時間、非常に鮮明に生じるようになる場合がある。代表的なものとしてパレイドリア (pareidolia) と呼ばれる現象がある。パレイドリアとは、壁の染みが人の顔に見えるなど、不明確な感覚対象から実体的で明瞭な錯覚的形態が形成される現象をいう⁽⁵⁸⁾。人や動物の顔や姿に見えることが多い。単に似ているというのではなく、どうしてもそれに見えてしまうという体験である。

6. DLBと錯視

DLBでは主観的輪郭が見えにくくなることが報告されている⁽⁵⁹⁾。すなわち、生理的錯視にも異常がある。

病理的錯視のうち単純な錯視でDLBによくみられるのは、変形視、小視、大視、遠隔視、近接視およびkinetopsiaである。病態が局所病変例と同様と考えれば、これら単純な錯視の責任病巣としては、外側後頭複合や側頭頭頂後頭境界領域などが考えられる。しかし、局所病変例ではまれな大視、近接視、kinetopsiaもDLBではよくみられるのが特徴である。その理由は明らかでない。

複雑な錯視でよくみられるのが、パレイドリアである。

7. パレイドリアテスト

幻視の有無を正確に検出することは適切なDLBの診断のために必須であるといえる。また患者および介護者に適切な治療と介護の方略を提供する上でも、幻視の有無と重症度を的確に評価することが必要である。しかし日常臨床の場面において、実際に患者が幻視を経験している現場を目撃する確率は低く、また患者や介護者が幻視を適切に報告しないことも多い⁽⁶⁾。

Neuropsychiatric Inventory^(60,58)などの構造化質問は幻覚の検出と評価に有用である³⁾が、介護者を対象とした質問法であり、間接的な情報しか得ることができない。このため、診察室やベッドサイドで患者本人から直接に幻覚または類似する症状を検出する評価法の開発が求められてきた。

Uchiyamaら⁽⁶¹⁾は、適切な視覚刺激（パレイドリア誘発刺激）を用いれば、パレイドリアを再現することが可能であることを示し、その検査をパレイドリアテストと名付けた。彼らは生物、物品、風景などのカラー画像に対してGaussian Blurring（半径2pixel）処理を行ってぼやけた像とし、DLB患者に提示した。すると、高率にそこには写っていない対象、多くの場合、人か動物の顔や身体があると、確信をもって述べることを見出した。たとえば図1右側のような刺激を見せると、左側に黄色い丸で示したような個所に人や猿の顔があると語る。彼らは、このような現象がADではほとんど生じないことも確かめている。また、課題遂行中の被験者の叙述や指差した場所などから、パレイドリアのもととなる被写体には、画像の内容のうちテーマとなるような重要な要素ではなく、背景や細部に属するものが多いことを示した。

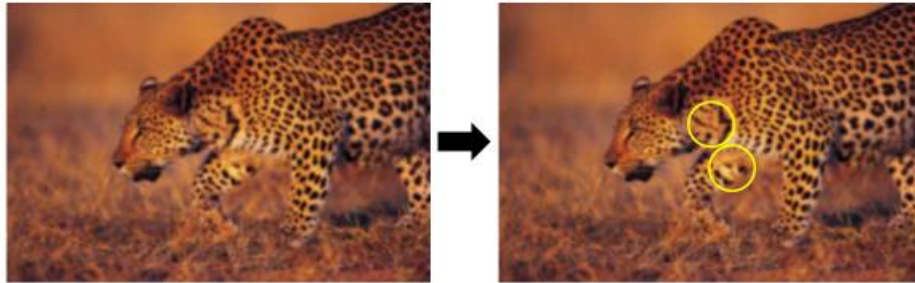


図1 パレイドリア誘発刺激に対する反応の例

左側のような刺激を見せると、右側の黄色い丸で示したような個所に人や動物の顔があると語る。

先に述べたように、幻視は「実在しない対象が見える現象」、錯視は「実在する対象が実際とは異なって見える現象」と定義され区別される。しかし、実際には我々が何もない空間を見ることはほとんどないので、パレイドリアのようにもとの刺激と大きくかけ離れているものが見える場合、それを錯視と呼ぶべきか幻視と呼ぶべきかは判断のしどころが難しい。上記のように、DLB 患者の経験する幻視とパレイドリアとは、内容では人、動物の顔や身体、見える場所では普通注意を向けないようなところと、共通している点が多い。また、Uchiyama ら⁽⁶⁾は、ドネペジルを服用していない患者では上記の検査におけるパレイドリアの出現数と幻視の頻度とが相関することを示した。また、上述したような DLB の幻視についての 2 種の機序仮説も考慮して、コリン作動性ニューロンの機能異常による覚醒や注意の障害と、後頭側頭葉の視覚連合野の異常による視知覚機能の障害とがパレイドリアと幻視に共通の基盤である可能性を論じた。したがって、パレイドリアの神経基盤を知ることが幻視の神経基盤の解明に寄与する可能性は高いと考えられる。

以下に、DLB 患者1名のパレイドリアテストの実施例を示す。

69 歳，男性，右利き，教育歴 9 年。

〔主訴〕歩行障害，スタンドが人の顔に見える，誰かが見ている，妻が 2 人いる，など。

〔既往歴〕神経疾患，精神疾患を含め，特記すべきものはなかった。

〔現病歴〕動作緩慢と歩行障害があり，1 年後より，「スタンドが人の顔に見える」など，あるものがまったく別のものに見える錯視や，幽霊の幻視を頻回に報告するようになった。ま

た、「誰かが自分を見ている」という「存在の感覚 (feeling of presence)」を訴えるようになった。また、物忘れは軽いにもかかわらず、出施設に入所している母が家にいると思い込む Nurturing 症候群^(62,63)様の症状や、「妻が(偽物と本物の)2人いる。本物の方は厳しい」、「息子が誰かと入れ替わっていて、妻の愛人だ」という Capgras 症候群(瓜二つ妄想)などの誤認妄想が見られた。これらの症状が増悪を続けたため、同年7月に入院。9月に検査を行った。塩酸ドネペジルや抗精神病薬を含め、向精神作用のある薬剤は服用していなかった。

【神経画像所見】頭部MRIでは、大脳全体の軽度の萎縮を身と認めたが、その他には異常を認めず海馬や扁桃体の萎縮は明らかでなかった。IMP-SPECTでは、両側後頭葉に著明な、両側側頭葉後部にこれよりは軽度の、循環の低下を認めた。

【神経学的所見】筋強剛、無動、姿勢反射の障害、小声をいずれも軽度認め、パーキンソン症状が存在した。その他、特記すべきことはなかった。

【神経心理学的検査所見】知能はMMSEで29/30点、Wechsler成人知能検査第三版(WAIS-III)でも言語性知能指数89、動作性知能指数80と、いずれも正常範囲であった。日本版WAB失語症検査でも、失語指数90、大脳皮質指数90。7と正常で、失語、失行、構成障害、計算障害などは認めなかった。しかし、NPIでは、妄想が4×2、幻覚が4×2、興奮が0×0、うつが3×1、不安が3×1、多幸が1×1、無為無関心が4×2、脱抑制が4×1、易刺激が3×1、異常行動が0×0と、妄想、幻覚、無為無関心を中心とした多彩な精神症状が強くみられた。幻覚は幻視が多かったが、幻聴、幻臭、幻触もみられた。認知機能の変動も著しかった。

本事例の各刺激画像に対する言語反応の例を図2に示した。

1枚目の黄色いパンジーの画像に対しては「黄色い花が、咲き乱れている。あとはないですね。」と正しい発言のみがみられたが、他の刺激画像に対しては、ベンチと林の画像に対して「奇怪な人間が集団での宴会を、宴会を開いている。」と述べるなど多くのパレイドリア発言がみられた。また、このうちのパレイドリアが誘発されなかった画像1枚(No.1 黄色花)と、誘発された1枚(No. 5 豹)に再現性のテストを実施したが、ともに先のテスト同様の回答が得られた。また、再現性のテストでも先のテストと同様の結果が得られた(図3)。



図2 DLB患者事例の各パレイドリア誘発刺激画像に対する言語反応
10枚のパレイドリア誘発刺激画像の中で9枚にパレイドリアが誘発された。



図3 それぞれの画像に対する再現性のテスト結果

すべてのテストが終了した後、パレイドリアが誘発されなかった画像の中の1枚（No.1 黄色花）と誘発された画像（No.5 豹）には再現性のテストを実施した。ともに同じ結果となった。

また参考として、図4に本事例と健常対照者1名と先のDLB患者1名のパレイドリアテスト遂行中の注視位置の分布の例を示した。健常対照者は刺激画像のテーマとなるような重要な要素を含めて画像全体を注視しているのに比べ、DLB患者は重要な要素のない背景の限られた範囲のみを注視していることがわかる。

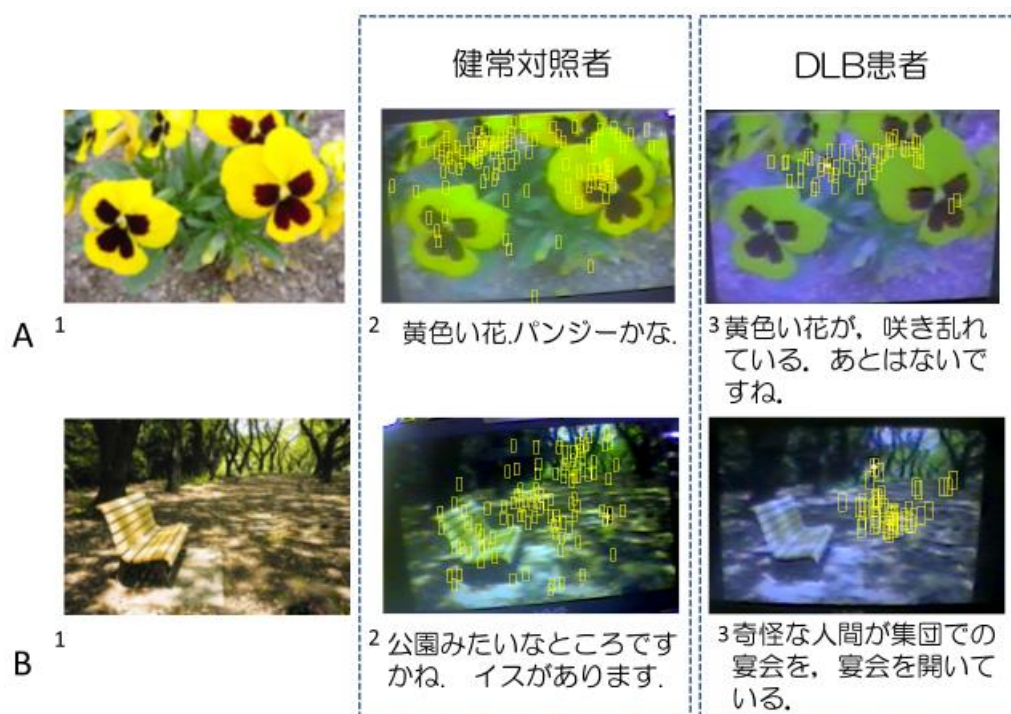


図4 健常対照者1名とDLB患者1名のパレイドリアテスト遂行中の注視位置の分布の例

Aは黄色花。Bは公園のベンチのパレイドリア誘発刺激画像を提示した時の、健常対象者とDLB患者1例のそれぞれの課題遂行中の視線位置の分布である。

画像上の黄色の四角がアイマークレコーダーの視線が分布した位置である。

Aの黄色花はDLB患者も健常対象者もパレイドリアは誘発されなかったが、視線分布位置はDLB患者の方が非常に狭い。

また、DLB患者にパレイドリアが誘発されたBの公園のベンチの画像では、DLB患者にさらにその傾向が強く示された。

ともに、DLB患者は画像の主体となる図よりも、背景の方に視線が集中している。

このようにパレイドリアテストは、対象者からパレイドリア発言を引き出すことで、これまで観察できなかった、様々な神経心理学的な反応も引き出すことを予測させる。

しかし、現行のパレイドリアテストでは、神経基盤に関する研究を行うにあたっての問題がある。テストでは、対象者は画像の中にある対象を指さし、記述するように求められる。それゆえ、パレイドリアが生じているか否かの判断は、患者の主観的な報告のみに依存する。たとえば機能的 MRI を用いてパレイドリアが生じているときの脳活動を測定する場合、見えているものを述べさせると口を動かすことに関連する脳活動が生じてしまう。話す長さや内容はさまざまになるので、結果からその影響を除外するのは困難である。これを避けるためにボタン押しなど一様な反応を行わせパレイドリアの有無を判断しようとしても、「そこに写っているものが実際とは異なって見えたら、ボタンを押してください」という指示に DLB 患者が従うのは困難である。患者にとっては写っている映像ではなく、パレイドリアの方が実際に見えているためである。したがって、患者の報告に頼らずパレイドリアが生じていることを示す外から観察可能な生理学的指標が見つければ、その神経基盤に関する研究は大きく進むものと思われる。

8. 幻視の臨床的意義

先に述べたように、幻視は DLB、PDD、PD に随伴しやすい症状であり、早期から発現することが知られている^(43,41)。しかしながら、DLB は認知症の症状である認知機能障害（記憶障害）が軽度であるため、認知症と認識されないことも多い。DLB においては記憶障害に先行して、自律神経障害が出現していたという報告もある⁽⁶⁴⁾。幻視は本当はそこにはないものが見える現象であるため、本当にそこにあると信じ込む患者がいる一方で、発症早期には患者自身が自己洞察し、幻視を幻視と理解している例がある。このような場合、幻視を見る「自分」が他者からどのように見られるかなど、患者自身に葛藤が生じ言い出せないまま時間が経過する。DLB は精神症状の他に自律神経症状やパーキンソン症状など身体症状、精神症状も様々であるため、他の疾患と誤診されそれによる誤投薬の結果、状態悪化などの報告もみられる⁽⁶⁵⁾。

筆者は一部の家族から幻視を見ているとき「患者の目つきが違う」という話を聞いたことがあった。幻視に対する DLB の情動反応は恐怖・恐れだけでなく、慈しみや懐かしさなどまで様々である。筆者が聞いた幻視の例では「転倒して動けなくなっていたときに、10 cm ほどのたくさんの小坊主が、畳の縁に一行に並んでいた。今朝も 2、3 人ベッドのそばに顔を出した。うるさいと思うが、悪いことはしない」というものだった。「今もここに見えるのですか？」という筆者の質問に対して「今はいない」とその患者は言った。幻視が出現した場面を見ることはできなかったが、幻視が出現するときその患者の目つきが違うと、家族は話していた。筆者が聞いた話のように、実際に患者が幻視を見るとき目つきが違うという

報告が他にもある⁽⁶⁶⁾.

「見る」という行為は視覚対象に焦点を当てる行為であり、その働きをするのは瞳孔である。刻々と変化する光の状態に反応し、暗所では散瞳し明所では縮瞳する。また、散瞳時は焦点を合わせることができる距離は浅く、縮瞳時は深くなる。「目つき」という概念との関連は明確にはできないが、そこにはないものを見ようとするとき、その目に通常とは異なった事象が生じることは想像に難くない。

9. 瞳孔径変動と高次の脳機能

瞳孔径は、網膜に届く光の強さなどにもとづいて反射的に変動するだけでなく、覚醒水準^(45, 67, 68)、情動^(69, 70)、注意^(71, 72)など、より高次の脳機能とも関連して変動することが報告されている。

覚醒水準と瞳孔径変動の関係については以下のような研究がある。暗所での瞳孔径の自発的な変動は、自律神経の緊張の自動的な変動を反映するとされ、“papillary unrest (瞳孔ゆらぎ)”と呼ばれる⁽⁷³⁾。瞳孔ゆらぎは、眠気を自覚するほど大きくなる⁽⁷³⁾。暗所ではない環境でも瞳孔ゆらぎは生じ、単純な反応実験⁽⁶⁹⁾や単調なドライビングシミュレーション⁽⁷¹⁾を行っているときなどにみられる。また、瞳孔ゆらぎはPD患者でも研究された⁽⁷⁴⁾。ここでは瞳孔ゆらぎの大きさが、いろいろな状況を挙げてどのくらい思うかを探すEpworth Sleepiness Scale⁽⁷⁵⁾などの日常の覚醒度に関する質問の結果、およびPDの進行度の3者が正の相関を示した。

情動と瞳孔径変動の関係については以下のような研究がある。1960年、Hessら⁽⁷⁰⁾は、健康者に不快な画像をみせると縮瞳が、快な刺激を見せると散瞳が起こると報告した。しかし、近年では、快、不快いずれの刺激によっても散瞳が起こるという考えが優勢である。たとえば、Bradleyら⁽⁶⁹⁾は、情動喚起に関して統制され十分な刺激数をもつ画像、International Affective Picture System (IAPS)⁽⁷⁶⁾を用いて実験を行い、上記のような結果を報告した。瞳孔に現れる変化ではあるが刺激は視覚的なものである必要はなく、情動的魅力のある音を聞くと散瞳が起こることも示されている⁽⁷⁷⁾。また、情動的画像の瞳孔径に対する影響はPDでも検討され、やはり散瞳が起こることが報告された⁽⁷⁴⁾。

注意と瞳孔径変動の関係については以下のような研究がある。2011年、Smallwoodら⁽⁷⁸⁾は、瞳孔径が注意しようという努力全体の指標となるだけでなく、注意しているときに生じた刺激の変化に時間的に対応して変化するが、注意していないと刺激が変化しても生じないことを示した。この変化が、提示する刺激の明るさを統制しても生じることも確認された⁽⁷¹⁾。

先に述べたように、覚醒や注意の障害はパレイドリアと幻視の共通の神経基盤としても想定されている⁽⁶¹⁾。したがって、瞳孔変動の何らかのパターンが、パレイドリアが生じて

いることの指標になる可能性が考えられる。仮に瞳孔変動を観察することで、パレイドリアの出現の有無が推測できるのであれば、少なくとも早期からDLBに気が付くことができると考える。そしてそれは早期からの適切な治療に結びつけることが可能になるということでもある。

II. 目的

本研究の目的は、パレイドリアテスト実施中のDLB患者の発言と画像刺激の注視位置、衝動性眼球運動、瞳孔変動からパレイドリアの出現と瞳孔径変動など、生理学的指標の特徴との関係を明らかにし、パレイドリアが生じていることを示す外から観察可能な生理学的指標を見出すことである。

III. 研究仮説

パレイドリアは実在しないものが見える現象である。パレイドリアテストで出現したパレイドリアを見ようとするとき、瞳孔は実在するものを見る時とは、異なった状態になると思われる。瞳孔変動に影響を与える外的刺激に注意を払い瞳孔変動を分析すれば、パレイドリアを見ているときの瞳孔変動の特徴が現れるものと推察する。

IV. 方法

1. 対象

秋田県立リハビリテーション・精神医療センターおよび東北大学病院を受診した8名のDLB臨床的確定診断例と、公募した9名の健常対照者が研究に参加した。すべての患者が、十分な経験のある神経内科医の診察、MRIとルーチンの臨床検査を受けた。認知症の重症度は患者全員がClinical Dementia Rating (CDR)⁽⁷⁹⁾でステージ1であった。DLBの臨床的確定診断にはRevised Criteria for the Clinical Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies⁽⁵⁾を用いた。除外基準は、(1)神経疾患、精神疾患、重い眼疾患の既往、(2)良い方の眼の矯正視力が0.5未満、(3)WAB失語症検査の呼称検査で1つ以上の誤りであった。テストの施行時にレボドーパ、ドーパミン作動薬、抗ドーパミン薬、コリンエステラーゼ阻害薬あるいは抗うつ薬を服用しているDLB患者はいなかった。対象者の属性と臨床データを表1にまとめた。DLB患者群と健常対照者群の年齢、性比、教育年数には有意な差はなかった。本研究は北海道大学の承認を得て行った。研究はヘルシンキ宣言に則って行われた。全ての対象者と患者の主介護者に対して、研究についての詳しい説明を文書と口頭で行い文書による同意を得た。

表 1 対象の属性と神経心理学的, 行動的データ

	DLB (n = 8)	HC (n = 9)	p-Value
年齢 ^a	77.4 (6.9)	71.4 (6.7)	0.113
性(女/男) ^b	5/3	1/8	0.08
教育年数 ^a	10.1 (2.7)	10.3 (1.6)	0.385
MMSE [30] ^a	22.0 (6.9)	27.9 (1.8)	*0.04
CUCVT 誤答数[10] ^b	0.6 (1.0)	0.5 (0.8)	0.637
NPI			
妄想	1.6 (2.6)		
幻覚	2.1 (3.0)		
興奮	0.3 (0.7)		
うつ	0.3 (1.0)		
不安	0.8 (1.6)		
多幸	0.3 (0.1)		
無為・無関心	2.7 (2.6)		
脱抑制	0.4 (1.3)		
易刺激性・不安定性	1.0 (1.6)		
異常行動	0.0 (0.0)		

2 列目, 3 列目の数値は, 平均値(標準偏差)を表す. 1 列目の[]内は最大点を表す.

a Mann-Whitney U 検定

b χ^2 検定 * $p < 0.05$

DLB =Lewy 小体型認知症; HC = 健常対照

MMSE =Mini Mental State Examination;

CUCVT=City University Color Vision Test

NPI = Neuropsychiatric Inventory

2. 神経心理学的, 行動的評価

DLB 患者と健常対照者の認知機能を, Mini-Mental State Examination (MMSE)で評価した. 両群の色覚をCity University Color Vision Test (CUCVT) 第二版⁽⁸⁰⁾で測定した. この検査は10枚の刺激からなる. 1つの円を4つの円が取り囲むように配列しており, 中央の円の色に最も近いと思う色のものを周囲の4つの円の中から選ぶ課題である (図5). はじめの6枚は易しく (chroma 4), 他の4枚はより難しい (chroma 2). 易しい刺激の誤答を2点減点, 難しい刺激の誤答を1点減点として, それら合計をこの検査の減点数とした.

患者の主介護者に, 患者の行動異常に関する構造化質問, Neuropsychiatric Inventory (NPI) を施行した. 各行動異常の頻度を 1-4 の範囲で, 重症度を 1-3 の範囲で評価し, 頻度と重症度の積をその行動異常のスコアとして計算した.

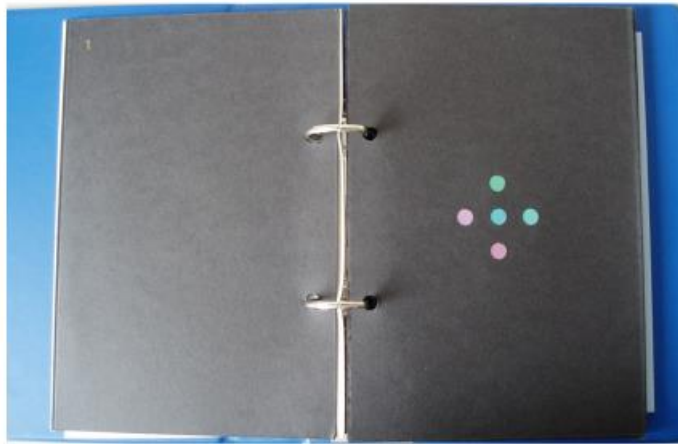


図5 The City University Colour Vision Testの課題の例

中央の円の色に最も近いと思う色のものを周囲の4つの円の中から選ぶ.

3. 刺激

Uchiyama ら⁽⁶¹⁾が開発したパレイドリア誘発刺激は, ぼやかした 25 枚の自然な情景からなっている. このうち, パレイドリア出現頻度の高かった 9 枚と稀であった 1 枚を使用した. 各刺激画像は, 視角が横 34 度, 縦 21 度の範囲に提示した. 使用した全刺激画像を図 2 に示した (図 6).



図6 検査に使用した10枚のパレイドリア誘発刺激画像

4. 装置

1) アイマークレコーダー

アイマークレコーダーを用いれば、対象者が刺激のどこをみているのか、どのように視線を動かしているのかの情報と同時に、瞳孔径についての情報も得ることができる。近年は、瞳孔変動との関連を探る研究の多く^(81, 74, 78, 71)で瞳孔径を測る手段としてアイマークレコーダーが用いられている⁽⁸²⁾。アイマークレコーダーは、ヘッドユニットとアイマーク検出ユニットを取りつけた帽子とコントローラーからなる。ヘッドユニットには人間の視野にあたる映像を撮影する視野カメラがあり、その映像をコントローラーへ中継する。これは対象者が見ている光景を取得するために行われる。アイマーク検出ユニットは対象者の眼球像をとらえる。これは対象者が見ている位置の情報を取得するために行われる。見ている位置が変わると、瞳孔と光が角膜に反射する点の位置関係が変化する。たとえば眼球に正面から光が当たっているとすれば、下を見ると眼球は下方に回転し、瞳孔より上に光の反射が認められる。このような位置関係の情報から見ている位置を計算する。眩しさや対光反射が起こらないように、眼球にあてる光としては近赤外光を用いる。アイマーク検出ユニットはその画像をコントローラーへ中継する。コントローラーは、アイマーク検出ユニットから出力される眼球画像を処理し、キャリブレーションによるデータ補正及びデータのコード化を行い、コード化したアイマークデータを視野画像に重ね描きしてビデオ出力する。すなわち、ビデオ画面上で注視点を表すアイマークが視野映像の正しい位置に表示されるように調整を行う。計算の結果から、光景のどこを注視していたかが分かるだ

けでなく、注視位置の移動（衝動性眼球運動など）が分かる。また、眼球画像から、そのときの瞳孔径も求めることができる。

2) 実験装置

実験装置の概略を図 7 に示した。刺激画面を、ノート型パーソナルコンピュータのディスプレイに表示した。参加者はディスプレイから 57cm の距離で椅子に座り、アイマークレコーダー (EMR-8 nac Image Technology 社, 東京) のヘッドユニットを左眼に装着した。ヘッドユニットに付けられた視野カメラにより対象者の頭部の前方にある光景が記録された。また、ヘッドユニットに付けられた光源から角膜に当てられる赤外線の影響と瞳孔像とを眼球カメラで捉え、その位置関係から固視方向が計算された。両者を再構成して視野カメラの画像上にアイマーク信号（固視位置）が添付，出力された。瞳孔を中心とした眼球の画像も同時出力された。視野カメラは、画角が広く画像のゆがみが少ない直径（視角）62 度のレンズを用いた。視野カメラの検出精度は、眼球回旋軸の中心から 40 度の円内では 0.2 度であった。また、参加者の言動を、前側方からデジタルビデオカメラで記録した。ヘッドユニット、デジタルビデオカメラ両者からの情報をデジタル動画・波形実時間同期収録装置 (The Teraview ギガテックス社, 東京) を用いて同期記録し、解析した。

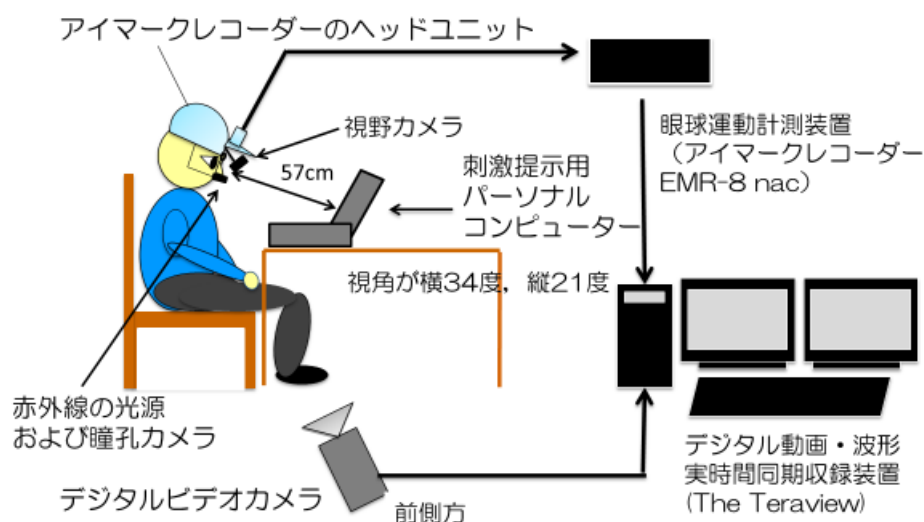


図 7 実験装置の概略

5. 手順

パレイドリアテスト施行直前に、検査の詳しい説明を行った。各試行では、始めに3秒間何も写さない灰色のスクリーンが提示された。ついで、パレイドリア誘発刺激を1枚ずつ90秒間ディスプレイ上に提示し「この写真には何が写っていますか、詳しく話して下さい」と依頼した。発言が正しいか否かに関わらず、正否は教えなかった。この課題を遂行中の固視位置、衝動性眼球運動、瞳孔および言動を記録した。90秒経過後に灰色のスクリーンに戻り、以下同様に繰り返して10枚の画像刺激を提示した。

6. 分析

1) 対象者の言動の分析

パレイドリアテスト施行中の対象者の言動を3種に分類した。(1) 正しい発言：画像中にある対象をあると正しく述べた。(2) パレイドリア発言：画像中になく対象があると誤って述べた場合。(3) その他の発言：テストの遂行と無関係な発言や「分かりません」という発言。その他の発言は解析対象から除外した。対象者が「何々に似ている」とか「何々のようだ」と述べた場合はパレイドリア発言から除外した。存在しない対象が存在すると躊躇なく述べたとき、あるいは存在しない対象の存在を自明の前提とするような発言が見られたときにのみパレイドリア発言とみなした。

2) 瞳孔径の分析

瞳孔径の算出はEMR-dFactory (nac Image Technology社, 東京) のソフトウェアを用いて行った。EMR-8では、瞬目時や衝動性眼球運動時の瞳孔径を正確に測ることはできずアーチファクトを生じる。このアーチファクトを除くために、1/30 秒より速い 0.1mm以上の瞳孔径の増減は除去した⁽⁸³⁾。画像を提示してから3秒間のデータは、灰色のスクリーンから画像への変化による輝度変化に影響されるので分析に使用しなかった。高速フーリエ変換プログラム (BINUTAS-Video Kissei Comtec 社, 松本) を用いて、瞳孔径変動の時間周波数を分析した。

3) パレイドリアテスト全体の時間周波数特性の分析

DLB 患者にパレイドリアが生じているときと生じていないときの瞳孔変動の大まかな傾向を知り、個別的な発言に対する検討に用いる時間周波数領域を決めるために、以下の解析を行った。(1) DLB 患者全員について、1回以上パレイドリア発言のみられた試行を全て集め、高速フーリエ変換プログラムを用いて解析して、0.12Hz ごとに区切った各時間周波数帯域のパワーを求めた。また、(2) DLB 患者全員の1回もパレイドリア発言がみられなかった全試行と、(3) 健常対照者全員の全試行に対しても同様な解析を行った。(1) ~ (3) を比較し、(1) のみが他の2つと異なるパワーを示す領域を求め、関心時間周波数領域とした (図8)。

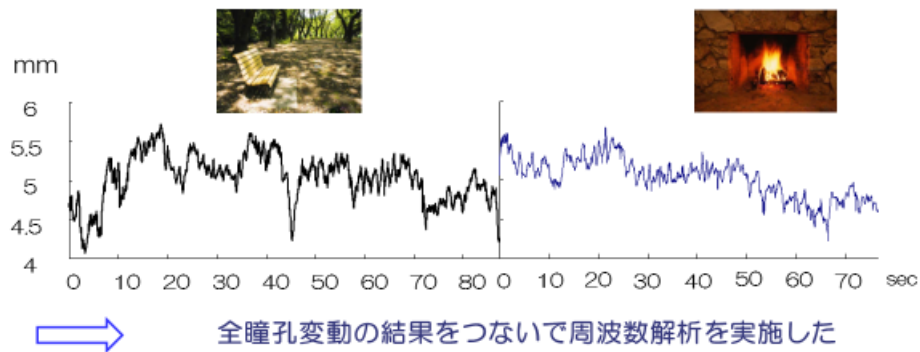


図8 すべての瞳孔変動の周波数解析

パレイドリアテスト後すべての瞳孔変動を、

- 1) DLB患者の「パレイドリア発言群」
- 2) DLB患者の「正しい発言群」
- 3) 健常対照者の「正しい発言群」

3群に分けて全波形を通した周波数解析を行った。

4) 発言に先行する瞳孔変動の分析

DLB患者では、正しい発言からパレイドリア発言へ、あるいはその逆の変化が、速いときは数秒で起こる。この変化に対応する瞳孔変動の特徴を抽出するには、試行を短い時間に区切ってフーリエ解析を行わなければならない。しかし、フーリエ解析の結果は区間の前後の端の状態を正しく反映しない恐れがある。このため、図9-1、図9-2に示し、以下に記すような方法を用いて解析を行った（重複フーリエ解析）。(1) 1つの解析区間を9秒間（540サンプル）とした。値が0のデータは、解析区間にハミングウインドウをかけ補完した。(2) 1のデータを高速フーリエ変換で処理し、関心時間周波数領域のパワーを導出した。(3) 次の解析区間を先の解析区間の開始1秒後とし、上記(1) (2)と同様の処理を行った。(4) 刺激画像提示開始の3秒後から90秒後にかけて(3)の処理を、繰り返し行った。したがってこの87秒間は、1秒ずつずれ8秒ずつ重複する、81の区間でカバーされた。(5) 各解析区間9秒間の中点（区間の開始から4.5秒後）を解析区間を代表する時間として選び、区間の関心時間周波数領域のパワーをこの時間に割り当てた。

パレイドリアが生じた場合に必ずDLB患者がパレイドリア発言を行うとは限らない。したがって、DLB患者が黙っているときにはパレイドリアの有無は分からない。しかし少なくとも、パレイドリア発言開始の直前にはパレイドリアが生じており、正しい発言開始の直前にはパレイドリアが生じていなかったと考えることができるであろう。それゆえ、各発言開始前1秒間のパワーの変動を解析した。すなわち、DLB患者のパレイドリア発言開始時点、正しい発言開始時点、および健常対照者の正しい発言開始時点に相当する区間代表時間のパワーからその1秒前の区間代表時間のパワーを減じて発言開始直前の1秒間のパワーの変化量を求めた。そして、この三者に差があるか否かを検討した（図10-1、図10-2）

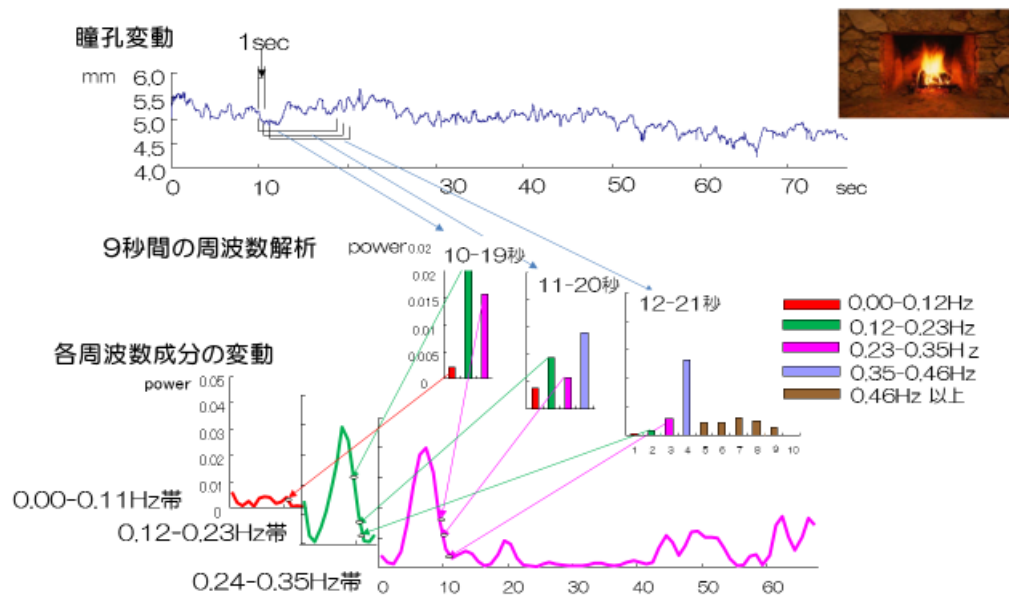


図9A 9秒間を1秒ごとにスライドさせて重複フーリエ解析をする

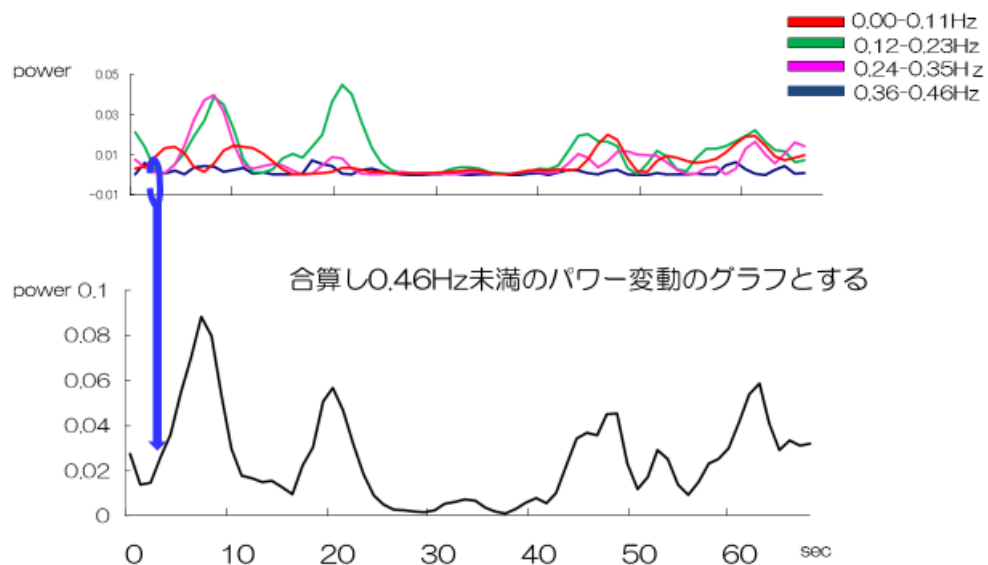


図9B 0.00~0.46Hz成分それぞれのパワーを同期させる

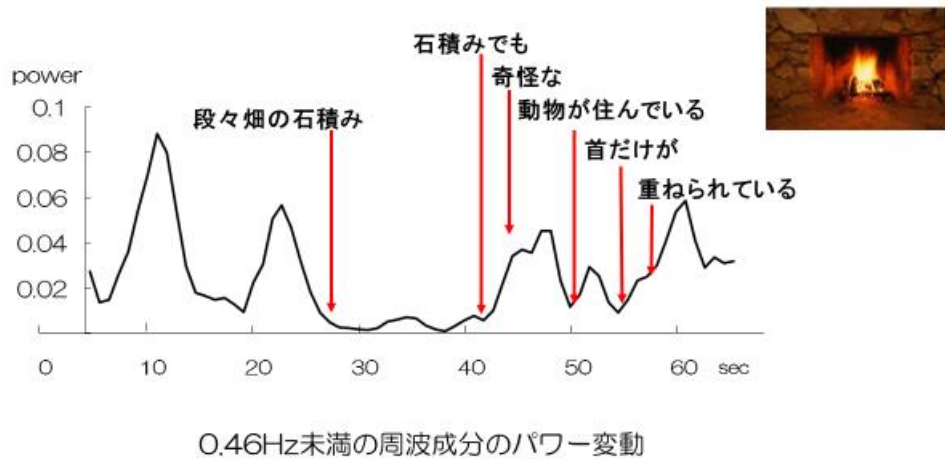


図9C 0.46Hz未満のグラフに言語反応を挿入する.

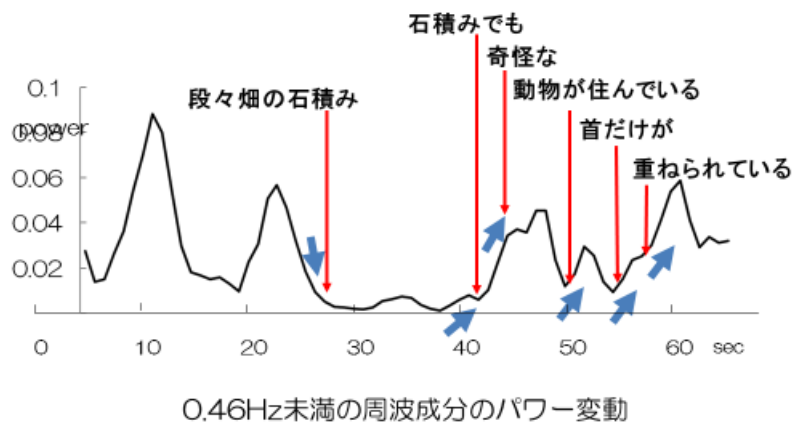


図9D 言語反応の前1秒間のパワー変化量を算出する.
青の矢印はパワー変化の模式図。下向きはパワー変化低下
上向きはパワー変化増加を示す。

DLB患者の発言の開始点は側方に設置したデジタルビデオカメラの画像を再生し、分析者（筆者）が聞いて、発言が始まったと判断した時点でビデオ再生を停止した。分析者の反応時間の分だけ、発言の開始は遅延する。その間、200mm秒を有したとすれば、それは誤差範囲とし、その区間にあるデータは除外した。

発言開始直前の1秒間のパワーの変化量の違いがパレイドリアの有無と十分に一致しているかを確認する目的で、以下の検討を行った。健常者のパワーの変化量の中央値を基準にして、DLB患者の発言を開始直前の1秒間のパワーの変化量がそれより大きい群と、それより小さいか等しい群の2群に分けた。次に、それぞれの群の発言のうちに、パレイドリア発言が何個で正しい発言が何個であるかを数えた。最後に、パレイドリア発言があるときは前の群に、正しいがあるときは後の群に属することが多いと言えるか否かを検討した。

5) 同一範囲を注視時に正しい発言とパレイドリアに先行する瞳孔変動の比較

瞳孔径は画面や注視対象の輝度の変化によっても影響され変動するので、正しい発言とパレイドリア発言の間に見出された瞳孔径変動の違いが輝度の違いによるものではないことを確かめる必要がある。そのために、同一患者が同一の刺激画像の同一の場所、すなわち半径視角1度の同一の円内を1秒以上注視した直後に正しい発言をした場合と、パレイドリア発言をした場合の両方が存在したケースを全て拾い出して、その対のパワーの変化量を検討した。同じ場所を注視していたなら、その輝度はほぼ同じであったと考えられるからである。

6) 衝動性眼球運動の分析

視軸の位置をEMR-dFactoryで解析した。衝動性眼球運動を30度/秒よりも速い視軸の移動と定義した。DLB患者のパレイドリア発言の開始直前の1秒間、正しい発言の開始直前の1秒間、健常対照者の正しい発言の開始直前の1秒間における、衝動性眼球運動の頻度と角速度をその結果から計算し、比較した。

7) 統計解析

統計解析にはSPSS Ver 23を用いた。DLB患者群と健常対照者群の、年齢、教育年数、CUCVTの減点数の群間比較にはMann-Whitney U 検定を用いた。両群の性比の比較には χ^2 検定を用いた。DLB患者のパレイドリア発言、正しい発言、および健常対照者の正しい発言の開始直前の1秒間のパワーの変化量の比較にはKruskal-Wallis検定を用いた。パレイドリア発言の場合には発言開始直前の1秒間のパワーの変化量が健常者の中央値より大きく、正しい発言の場合にはそれが健常者の中央値より小さいことが多いといえるか否かについて、健常者のパワー変化量の中央値 - 0.021を基準にして、同一箇所を見てパレイドリア発言と正しい発言をした時の個数は、 χ^2 検定を用いた。衝動性眼球運動の頻度および速度の比較には一元配置分散分析を用い、事後検定をBonferroni法で行った。いずれも、有意水準は5%とした。

IV. 結果

1. 対象者の属性と神経心理学的，行動的データ

結果を表2に示した．DLB 患者群と健常対照者群の年齢，性比，教育年数，CUCVTの減点数には有意な差はなかった．DLB 患者群のMMSE得点は健常対照者群より低かった．DLB群のNPIで，行動異常のスコアの平均値が1.0を超えた項目は妄想，幻覚と無関心であった．

2. 対象者の反応

DLB患者8名中7名で1つ以上のパレイドリア発言があり，1名ではすべて正しい発言だった（表2）．DLB患者全員の発言は合計269回で，そのうち123回がパレイドリア発言，146回が正しい発言だった．対照群9名の発言は323回であり，すべて正しい発言であった．DLB者のパレイドリア発言の内容のうちわけは，動物45回，人間32回，顔など人間の身体の一部26回，その他（火事，舞台など）18回だった．

また，個々のDLB患者のパレイドリア発言の数は最高で28回，最低4回，平均 17.6 ± 8.8 回だった．正しい発言は最高41回，最低7回，平均 19.5 ± 10.5 回だった．健常対照者では正しい発言のみであったが，最高63回，最低13回，平均は 35.1 ± 18.3 回であった．

表2 DLB患者のパレイドリア発言出現状況

	黄色花	魚	ネクタイ	暖炉	豹	コンセント	夕焼け	ソファ	ベンチ	青い花	パレイドリア 発言	正しい 発言
DLB患者											123	146
A	－	－	±	－	－	－	－	－	－	－	4	12
B	－	＋	＋	－	－	±	＋	－	－	±	15	24
C	－	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	31	7
D	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	0	10
E	－	±	±	±	±	±	±	－	±	±	24	35
F	－	－	±	±	－	－	±	－	－	－	22	32
G	－	－	±	－	±	＋	－	－	－	－	16	21
H	－	＋	＋	＋	－	－	－	－	－	－	11	15

縦はDLB患者AからHまで，横は提示した刺激画像である．

＋：パレイドリア発言のみ出現

－：正しい発言のみ出現

±：正しい発言とパレイドリア発言が出現

3. パレイドリアテスト全体の瞳孔径変動の時間周波数特性

結果を図10に示した。0～0.46 Hz までの間の低い時間周波数では、DLB患者で1回以上パレイドリア発言のあった試行全体の方が、DLB患者で1回もパレイドリア発言のみられなかった試行全体や健常対照者の試行全体よりパワーが大きかった。しかし、DLB患者で1回もパレイドリア発言のみられなかった試行全体と健常対照者の試行全体の間には差がみられなかった。パレイドリア発言と0.46 Hzより高い時間周波数では3者はほぼ同様のパワーを示した。以上の結果から、瞳孔径変動の0～0.46 Hz未満のゆっくりとした成分が増大することがパレイドリアと関係している可能性が示された。そこで、0～0.46 Hz 未満の低い時間周波数帯域を関心時間周波数領域として、各発言に先行する瞳孔変動に関する以下の解析を行った。

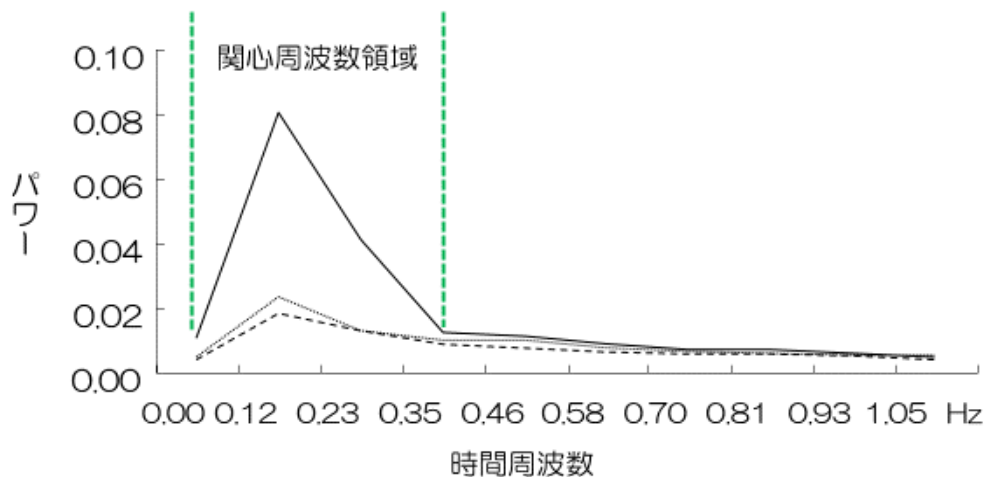


図10 パレイドリアテスト全体の時間周波数特性

- DLB患者のパレイドリア発言群
- DLB患者の正しい発言群
- 健常対照者の正しい発言群

4. 発言に先行する瞳孔変動

DLB 患者のパレイドリア発言の開始前 1 秒の瞳孔径変動の、時間周波数 0.46 Hz 以下の帯域のパワーの変化量は、中央値が 0.177（四分位範囲が-0.016~0.618）であった。DLB 患者の正しい発言の開始前 1 秒のそれは、中央値が-0.289（四分位範囲が-0.706 ~0.008）であった。健常対照者の正しい発言の開始前 1 秒のそれは、中央値が-0.021（四分位範囲が-0.289~0.191）であった。これら 3 種の発言に先行するパワーの変化量には有意な差があった。DLB 患者のパレイドリア発言の前のパワー変化が最も大きく、健常対照者の正しい発言の前のパワー変化が次いで大きく、DLB 患者の正しい発言の前のパワー変化が最も小さかった（図 11）。

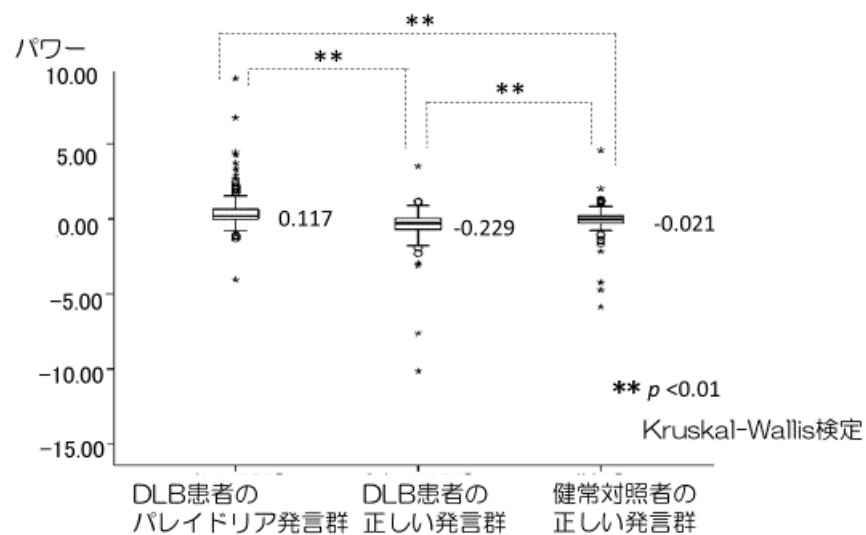


図11 関心周波数領域各発言前1秒間のパワー変化量
太い線は中央値、箱は四分位範囲、★は範囲。

上記の健常対照者の正しい発言前のパワーの変化量の中央値(−0.021)を基準にして、DLB患者の発言を開始直前の1秒間のパワーの変化量がそれより大きい群と、それより小さいか等しい群の2群に分けた。すると表3に示したように、発言前のパワーの変化量が基準より大きいときは、パレイドリア発言が正しい発言より有意に多かった。また、変化量が基準に等しいかより小さいときは、正しい発言がパレイドリア発言より有意に多かった。

表3 発言の前1秒間のパワー変化量の違いによる
パレイドリア発言と正しい発言の件数

パワー変化量	パレイドリア発言	正しい発言
健常対照者 中央値(−0.021)より高い	121	64
健常者中央値より低い か同じ	44	104 (件)

$P < 0.01$

5. 同一範囲を注視時に生じた正しい発言とパレイドリア発言に先行する瞳孔変動

同一患者が同一の刺激画像に対して、半径視角1度の同一の円内を1秒以上注視した直後に正しい発言が生じた場合と、パレイドリア発言が生じた場合の両方があったケースは全DLB患者の全試行中に合計13対あった。うち11対で、0.46 Hz未満のパワーの変化量がパレイドリア発言前には基準値である -0.021 より大きく、正しい発言前には -0.021 より小さかった($p<0.01$)。例を図12に挙げた。図12Aのような暖炉の写真を刺激画像として提示されたDLB患者が、「火が燃えている」と正しい発言をした。約1分後、同じ場所を注視しながら「あの人達は何かやってる」と、その刺激画像に写っていない人々がいることを前提とした発言、すなわちパレイドリア発言をした。刺激画像の黒円内がそれぞれの発話開始前1秒間に患者が注視していた範囲、scene image上に灰色線で示したのは発話開始前2秒間の注視位置の移動の軌跡である。図12Dの折れ線は0.46 Hz未満の低い時間周波数帯域のパワー変動の推移を表す。垂直の破線は、それぞれの発言の開始時間を示す。図から分かるようにいずれの発言の開始前にも患者はほぼ同一の刺激画像のほぼ同一の場所を注視していた。にも関わらず、正しい発言の前には低い時間周波数帯域のパワーは低下を続けており、パレイドリア発言の前にはあきらかな増加を続けていた。

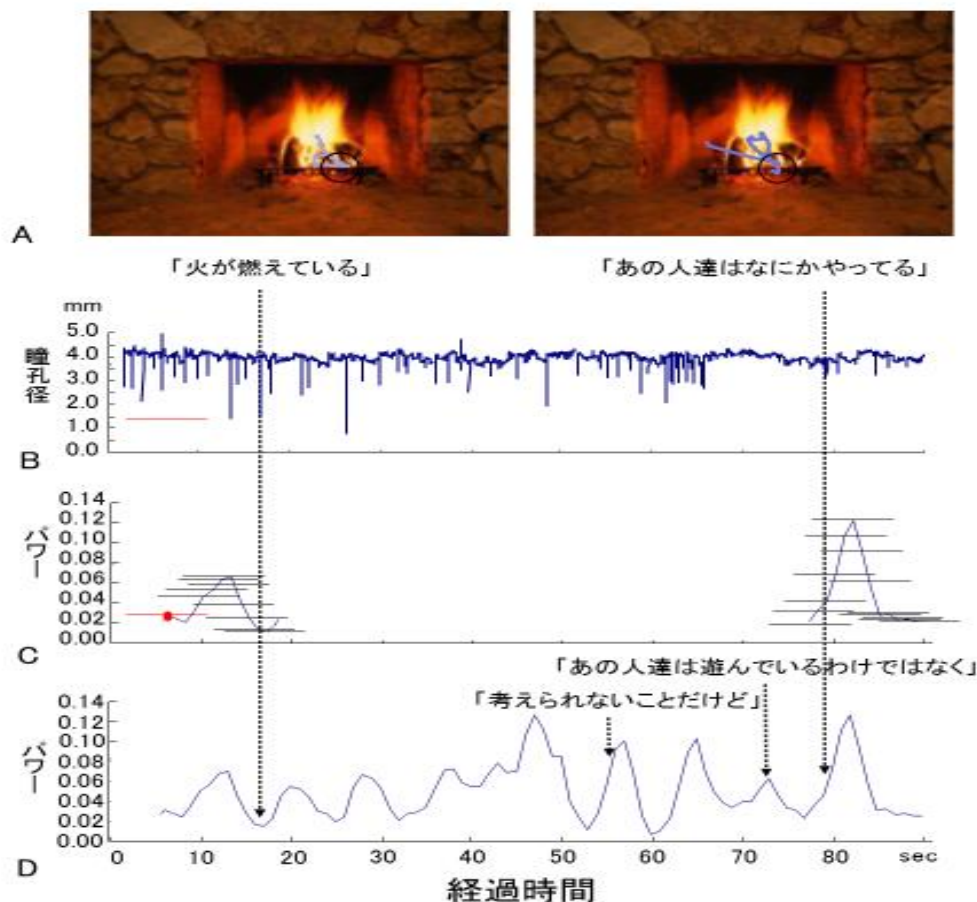


図12 同一範囲を注視時に生じた正しい発言とパレイドリア発言に先行する瞳孔変動（例）

- (A) パレイドリア発言がみられた刺激画像の例。
- (B) 刺激画像を見ているときのDLB患者の瞳孔径の時間経過にともなう変動の例。赤い水平線は解析開始点からの9秒間を表す。
- (C) 0-0.46 Hzの帯域のパワーの変化を調べるために用いた重複フーリエ解析の方法の図示。水平線は各9秒間の解析区間を表す。赤い水平線は解析開始点からの9秒間、赤点はその中点を表す。
- (D) (A) の画像を見ているときの関心時間周波数帯域 (0-0.46 Hz の帯域) パワーの変化。
刺激画像中の黒円は発言直前1秒間の注視範囲（半径が視角1度の円内）を表す。灰色の線は発言直前2秒間の注視点の移動軌跡を表す。「」内は患者の発言。破線矢印は各発言の開始時間を表す。最初と最後の発言は患者が画像上の同じ位置を見ているときに生じた。

6. 衝動性眼球運動の頻度と角速度

表4に示したように，発言開始直前の1秒間における頻度に関しても角速度に関しても，DLB患者の発言の値は健常者の発言の値より小さかったが，DLB患者のパレイドリア発言の値とDLB患者の正しい発言の値の間には差がなかった．

表4 発言の種類による衝動性眼球運動の比較

	DLB患者		健常対照者	
	パレイドリア発言群	正しい発言群	正しい発言群	
頻度 (回/秒)	1.4 ±0.3	1.4±0.3	2.8±1.4	**
角速度 (cm/60mm秒)	2.4±1.2	2.5±1.1	6.1±4.1	**
** p<0.01				

V. 考察

本研究では、パレイドリアテストを行っているときの DLB 患者と健常対照者の発言、瞳孔径の変化、衝動性眼球運動と注視位置を調べた。DLB 患者の発言には、刺激画像の中にはないものと誤って言うパレイドリア発言と、刺激画像の中にあるものをあると言う正しい発言とがあった。パレイドリア発言の内容は主に動物や人間、顔などの人間の身体の一部であり、Uchiyama ら⁽⁶¹⁾の報告と一致した。瞳孔径の変化については以下の特徴がみられた。パレイドリアテスト全体の瞳孔径変動の時間周波数特性を調べると、DLB 患者にパレイドリア発言のみられた試行では、DLB 患者にパレイドリア発言がみられなかった試行や健常対照者の試行に比べて、0.46 Hz 未満の低い成分のパワーが増加していた。各発言直前 1 秒間の 0.46 Hz 未満の成分のパワーの変化量を DLB 患者のパレイドリア発言、DLB 患者の正しい発言、健常者の正しい発言の三者で比べると、DLB 患者がパレイドリア発言をする直前の変化量は他の二者より有意に大きかった。さらに、DLB 患者にパレイドリア発言がある場合には直前のパワーの変化量が健常者の中央値より大きく、DLB 患者に正しい発言がある場合にはそれが健常者の中央値より小さいか等しいことが有意に多かった。

瞳孔径の変化は網膜に届く光の強さ、空間周波数特性⁽⁶⁴⁾、網膜から注視対象への距離、対象の色に⁽⁶⁵⁾もとづいて反射的に変動する。検討できたケースの数が少なくその点では不十分かもしれないが、患者が同じ刺激画像の同じ位置を見ていて注視対象に輝度や空間周波数特性、色の差がないことが確かめられる状況でも、ほとんどの場合、パレイドリア発言の直前のパワーの変化量が健常者の中央値より大きく、正しい発言の直前のパワーの変化量が健常者の中央値より小さかった。画像刺激はいつも対象者から同じ距離に提示されたので、網膜から注視対象への距離もほぼ同じであった。また、DLB 患者と健常者に色覚検査の成績の差はなかった。したがって、瞳孔径変動の 0.46 Hz 未満のパワーの変化量が発言の種類によって異なるという、上で述べたような特徴は、網膜に届く光の強さ、空間周波数特性、注視対象への距離、対象の色のいずれに対する反応でもないと考えられる。以上より、この特徴を、パレイドリアが生じているか否かの外から観察可能な生理学的指標としうる可能性が示唆される。心理現象の神経基盤を探る手段としては機能的 MRI などがあるが、患者の主観的な報告のみに依存するパレイドリアテストにははじめに述べたような問題があった。瞳孔径変動の 0.46 Hz 未満のパワーの変化量を指標として用いれば、患者の報告がなくてもパレイドリアが出現している可能性の高いときと低いときとを区別して事象関連機能的 MRI を行うことができる。それにより、パレイドリアの神経基盤に迫る結果がえられるかもしれない。

このように、瞳孔径には DLB 患者にパレイドリアが生じているときと正常な認知が起こっているときとで明らかな違いがみられるのに、衝動性眼球運動には違いがみられなかった。さらに、パレイドリアが出現している時の瞳孔径変動の特徴を覚醒水準の低下によ

るものとする、それにも関わらず衝動性眼球運動が正常時と同様な頻度や速度で起こっている状態は REM 睡眠時を思わせる。DLB 患者の幻視は目覚めているときに見る REM 睡眠の夢だという考え方がある^(56,47,45,73)。もしかすると、パレイドリアの出現にも同様の背景があるのかもしれない。この考えは、パレイドリアテスト中にアイマークレコーダーだけでなく脳波の同時測定も行えば、本研究で見出された特徴的な瞳孔変動にともなう REM 睡眠に特徴的とされるそろった α 波の出現が見られるなどして証拠が得られるかもしれない。

本研究にはいくつかの限界がある。ひとつには、対象者の人数が少ないことである。パワーの変化量を指標とすることの有効性を確認するには、より多くの対象者について検討を行う必要がある。0.46 Hz 未満のパワーの変化量が健常者の中央値より大きいかな否かという基準は、かなり便宜的なもので精度が十分とは思われない。この点もまた、対象者の人数を増やし、周波数帯域を細かく区切って検討することで、真に重要な帯域の特定に近づき、パレイドリア発言の有無との対応がより精度の高いものとなる可能性が考えられる。低い時間周波数の瞳孔径変動は、上記の反射的な変動以外に覚醒水準の低下^(45,67,68)、情動の変化^(69,86,70)、注意の変化^(71,72)など、より高次の要因によって起こりうる。残念ながら、これらのどの要因がパレイドリアに関連したこの特徴的な瞳孔変動の背景にあるのかは、今回の実験からは明らかにできない。今後、パレイドリアテスト中のアイマークレコーダーに加え脳波の同時記録を行えば、覚醒水準の低下の寄与の有無を調べることができるかもしれない。パレイドリアを誘発する画像に交えて、IAPS など実際に情動を喚起するような内容の画像を用いたり、各試行後に情動がどの程度喚起されたか評価を行わせたりしながら同様の実験を行えば、情動変化の寄与の有無を調べることができるかもしれない。パレイドリア発言と正しい発言の直後に強度をいろいろに変えた聴覚刺激を与えて反応させ比較すれば、そのときの全般的な注意の変化を調べることができるかもしれない。このとき、聴覚刺激の代わりに注視位置に強度をいろいろに変えて画像とは別の視覚刺激を与えて反応させ比較すれば、そのときの視覚性注意の変化を調べることができるかもしれない。今後これらの実験も行い、0.46 Hz 未満のパワーの変化量の特徴がどの要因を反映したものなのかを検討するため、共同研究を計画している。もうひとつの大きな限界は、本研究がパレイドリアテストにのみ基づいていることである。そのため、実際に幻視が生じているときにも同様な瞳孔径や衝動性眼球運動の特徴が起こっているのか否かは不明である。幻視が頻出している DLB 患者に出会う機会は少ないと思われるが、そのような患者の協力がえられれば、これを直接的に調べることができる。日常的な環境での測定となるため輝度変化や対象の距離の変化など統制が困難な要因がいくつか残されているが、幻視出現中の DLB 患者の瞳孔径や衝動性眼球運動の測定についても共同研究を行いたいと考えている。その結果、本研究で見出されたような特徴がパレイドリア出現時と幻視出現時

に共通に認められれば、両者が同じ神経基盤に基づくという予測を支持する新しい証拠を得たことになるであろう。

VI：結論

パレイドリア出現中の DLB 患者の瞳孔変動は 0.46 Hz 未満の低い周波数帯のパワーが高まり、それはパレイドリアが生じているか否かの外から観察可能な生理学的指標としうる可能性が示唆された。

VII：謝辞

本論文は筆者が北海道大学大学院保健科学院 保健科学専攻博士後期課程に在籍中の研究成果をまとめたものです。同専攻教授境 信哉先生には指導教員として本研究の実施の機会を与えて戴くとともに、その遂行にあたって終始、ご指導を戴き、ここに深謝いたします。また、同専攻准教授大槻美佳先生には副指導教員として、並びに、前島洋教授には主査として、村田和香教授には副査としてご助言を戴くとともに本論文の細部にわたりご指導を戴きました。ここに深謝の意を表します。あわせて、保健科学研究院の皆様に改めて感謝申し上げます。研究過程において、秋田県立リハビリテーション・精神医療センター下村達雄先生および東北大学病院の諸先生方には貴重な症例を紹介していただき、深謝申し上げます。そして、本研究全体にわたり熱心にご助言・ご指導をいただいた山形県立保健医療大学の平山和美教授と、長期にわたり研究協力をいただいた同大学院の皆様にも深く感謝を申し上げます。

References

1. Kosaka K: Lewy bodies in cerebral cortex, report of three cases. *Acta Neuropathol* 42:127-134,1978
2. Kosaka K, Mehraein P: Dementia-Parkinsonism syndrome with numerous Lewy bodies and senile plaques in cerebral cortex. *Arch Psychiatr Nervenkr* 226: 241-250,1979
3. Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M et al: Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol* 36:221-233,1976
4. Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K et al: Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new . *Clin Neuropathol* 3:185-192 ,1984
5. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K et al: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB. *Neurology* 47:1113-1124,1996
6. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65: 1863–1872,2005
7. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM et al: Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388:839-840,1977
8. Kosaka K: Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 237:197-204,1990
9. Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV et al: Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 60: 1586-1590, 2003
10. Emre M, Aarsland D, Brown R: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22:1689-1707; quiz 1837, 2007
11. Lippa CF, Duda JE, Grossman M et al : DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, biomarkers. *Neurology* 68:812-819, 2007
12. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I: A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*; 16: 528–536, 2001
13. Vann Jones SA, O'Brien JT : The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med* 44: 673–683,2014

14. 竹島多賀夫: パーキンソン病の疫学研究. 医学のあゆみ 225 : 361-364, 2008
15. Collerton D, Burn D, McKeith I: Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 16:229-237, 2003
16. Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW: Perception, attention and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:157-164. 2001
17. Mori E, Shimomura T, Fujimori M et al: Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 57 :489-493, 2000
18. Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA et al : Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 63: 2091-2096, 2004
19. Cormack F, Aarsland D, Ballard C: Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and parkinson's disease with dementia . *Int J Geriatr Psychiatry*19:371-377, 2004
20. Ala TA, Hughes LF, Kyroutac GA: Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:483-488, 2001
21. Cahn-Weiner DA, Williams K, Grace J: Discrimination of dementia with lewy bodies from Alzheimer disease and Parkinson disease using the clock drawing test. *Cogn Behav Neurol* 16:85-92, 2003
22. 西尾慶之: 視覚認知障害. 老年精神医学雑誌 27: 61-64, 2016
23. Bodis-Wollner I, Marx MS, Mitra S: Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 110: 1675-1698, 1987
24. Tebartz van Elst L, Greenlee MW et al : Contrast detection , discrimination and adaptation in patient with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Brain* 120: 2219-2228, 1997
25. Kdlmel HW: Peduncular hallucinations. *J Neurol* 238 : 457-459,1991
26. Regan D, Maxner C : Orientation-selective visual loss in patients with Parkinson's disease. *Brain* 110 : 415-432, 1987
27. Bulens C, Meerwaldt JD: Effect of stimulus orientation on contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology* 38: 76-81,1988
28. Buttner T, Kuhn W: Disordered color discrimination in 'de novo' parkinsonian

- patients. *Neurology* 45: 386-387,1995
29. Haug BA, Kolle RU, Trenkwalder C: Predominant affection of the blue cone pathway in Parkinson's disease . *Brain* 118: 771-778, 1995
 30. 小山慎一, 日比野治雄, 堀部雄三, 河村 満 : 色残像の持続時間に異常が見られたパーキンソン病の1例 (会) . *高次脳機能障害研究* 26 : 100, 2006
 31. Warrington EK, James M : The visual object and space perception battery test. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company: 1991
 32. Barnes J, Boubert L, Harris J: Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41: 565-574, 2003
 33. Ishioka T, Hirayama K, Hosokai Y, Takeda A: Illusory misidentifications and cortical hypometabolism in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26: 837-843, 2011
 34. Kölmel HW: Die homonymen Hemianopsien: Klinik und Pathophysiologie zentraler Sehstörungen . Springer-Verlag, Berlin (井上有史, 馬屋原健訳 : 視覚の神経学 : 中枢性視覚障害の臨床と病態生理.シュプリンガー・フェアラーク東京, 東京, 1990, pp90-96) ,1988
 35. Lhermitte J: Syndrome de la calotte du pons cerebral. Les troubles psychosensoriels dans les lésions du mésencéphale. *Rev Neurol (Paris)* 38:1359 - 1365, 1992
 36. Van Bogaert L: L'Hallucinoză ponticaire. *Rev Neurol Paris* 40: 31-34, 1927
 37. 古田知久, 延藤栄男, 延藤文子:黒質付近の小出血による中脳性幻覚症の1例.*脳神経* 54: 423-426, 2002
 38. Saito H, Sakai K, Jouvet M: Discharge patterns of the nucleus parabrachialis lateralis neurons of the cat during sleep and waking. *Brain Res*,134: 59-72,1982
 39. Henley K, Morrison AR: A re-evaluation of the effect of lesions of the pontine tegmentum and locus coeruleus on phenomena of paradoxical sleep in the cat. *Acta Neurobiol Exp*,34:215-232, 1974
 40. Trulsson ME, Preussler DW, Howell GA: Activity of substantia nigra units across the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Neurosci Lett*, 26 : 183-188, 1981
 41. Beckstead RM, Franklinster A: The distribution and some morphological features of substantia nigra neurons that project to the thalamus, superior colliculus and pedunculopontine nucleus in the monkey. *Neuroscience* 7 : 2377-2388, 1982
 42. McKee AC, Levine DN, Kowall NW, Richardson, EP Jr et al : Peduncular hallucinosis associated with isolated infarction of the substantia nigra pars reticulata. *Ann Neurol* 27:500-504, 1990

43. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D: Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: Comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1215-1220, 2003
44. Catafau JS, Rubio E, Serra JP: Peduncular hallucinosis associated with posterior thalamic infarction. *J Neuro* 239:89-90, 1992
45. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Betani BP: Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: A medical hypothesis. *Neurology* 55:281-288, 2000
46. Ballard C, Lowery K, Harrison R: Noncognitive symptoms in Lewy body dementia. In *Dementia with Lewy bodies*, Perry R, McKeith I, Perry E, 67-84, Cambridge U.P. Cambridge, 1996
47. Kuhsevisky J, Roldan E: Hallucinations and sleep disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 63: S28-S30, 2004
48. Imamura T, Ishii K, Sasaki M: Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: A comparative study using positron emission tomography. *Neurosci Lett* 235: 49-52, 1997
49. Ishii K, Imamura T, Sasaki M: Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 51:125-130, 1998
50. Ishii K, Yamaji S, Kitagaki H: Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology* 53: 413-416, 1999
51. 田川皓一, 峰松一夫 編著: 視覚の高次機能障害. 脳卒中症候学 平山和美. pp740-758, 西村書店, 新潟, 2010
52. Levine DN, Lee JM, Fisher CM: The visual variant of Alzheimer's disease: a clinicopathologic case study. *Neurology* 43: 305-313, 1993
53. Frederickson JM, Rubin AM: Vestibular cortex. In *Cerebral Cortex*. Jones EJ, Plenum Publishing Corp, New York, pp99-110, 1986
54. Stracciari A, Guarino M, Ciucci G et al. Acute upside down reversal of vision in vertebrobasilar ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 423, 1993
55. Tiliket C, Ventre-Dominey J, Vighetto A et al. Room tilt illusion: a central otolith dysfunction. *Arch Neurol* 53: 1259-1264, 1996
56. Laff R, Mesad S, Dvinsky O. Epileptic kinetopsia: ictal illusory motion perception. *Neurology* 61: 1262-1264, 2003
57. Perumal MB, Chinnasami S, Shah A et al : Epileptic kinetopsia localizes to superior parietal lobule and intraparietal sulcus . *Neurology* 83: 768-770, 2014

58. 大熊輝雄:現代臨床精神医学.金原出版, 東京, pp92, 2005
59. 井関栄三: レビー小体型認知症 - 臨床と病態 - .中外医学社 東京, 2014
60. Cummings J L, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*44: 2308-2314, 1994
61. Makoto Uchiyama, Yoshiyuki Nishio, Kayoko Yokoi, Kazumi Hirayama, Toru Imamura, Tatsuo Shimomura, Etsuro Mori: Pareidolias: complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain*: 135: 2458-2469, 2012
62. Hirayama K, Meguro K, Shimada M, Yamaguchi S, Ishii H, Yamadori A. A case of probable dementia with Lewy bodies presenting with geographic mislocation and nurturing syndrome. *No To Shinke*,55(9) : 782-879, 2003
63. Venneri A, Shanks MF, Staff RT, Della Sala S. Nurturing syndrome: a form of pathological bereavement with delusions in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 38(2):213-224, 2000
64. 吉岩あおい: かかりつけ医が診るDLB. *脳*21 : 19 (2) ,78-83, 2016
65. 小阪憲司: レビー小体型認知症の幻覚・妄想, 老年精神医学雑誌.25 (10) .1131-1137. 2014
66. 本多智子,宮田真由美: レビー小体型認知症の人の自己対処. 老年精神医学雑誌 26 (10) : 982-987, 2015
67. 和久井秀樹, 平田 豊.: サッカー運動を指標とした覚醒低下検知.. *生体工学* 51 : 328-341, 2013
68. Jain S, Siegle GJ, Gu C, Moore CG, Ivanco LS, studenski S: Pupillary unrest correlates with arousal symptoms and motor signs in Parkinson disease. *Mov Disord* 26: 1344-1347, 2011
69. Bradley MM, Miccoli L, Escrig MA, Lang PJ : The pupil as a measure of emotional arousal and autonomic activation . *Psychophysiology* 45: 602-607, 2008
70. Hess EH, Polt JM : Pupil size as related to interest value of visual stimuli. *Science* 132: 349-350, 1960
71. Kang OE, Katherine E. Huffer KE, Wheatley TP. Pupil dilation dynamics track attention to high-level information . *PLoS One* 9, e102463, 2014
72. Tatsuto Takeuchi1, Theodore Puntous, Anup Tuladhar, Sanae Yoshimoto, Aya Shira: Estimation of Mental Effort in Learning Visual Search by Measuring Pupil Response. *PLoS ONE*6: e21973, 2005
73. 西川潤平, 谷田公二, 楠見昌司, 平田 豊: 瞳孔ゆらぎを指標とした

覚醒度状態評価.生体工学46 : 212-217, 2008

74. Dietz MM, Bradley MM, Okun MS, Bowers D. Emotion and ocular responses in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 49: 3247-3253, 2011
75. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14: 540-545, 1991
76. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN: International Affective Picture System (IAPS): Affective rating of pictures and instruction manual . Technical Report A-6. Gainesville FL: University of Florida, 2005
77. Partala T, Jokiniemi M, Surakka V. Eye tracing research & application: Proceeding of the 2000 symposium on eye tracking research and applications. New York: ACM Press: Pupillary responses on emotionally provocative stimuli. 123-129, 2000
78. Smallwood J, Brown KS, Tipper C, Giesbrecht B, Franklin MS et al. Pupillometric evidence for the decoupling of attention from perceptual input during offline thought. *PLoS One* 6: e18298, 2011
79. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140: 566-572, 1982
80. Fletcher R. The City University Colour Vision Test. 2nd ed. Berkshire: Keeler; , 1980
81. 寺尾 岳, 幻覚.日本臨牀.71(10): 1743-1749, 2013
82. Bruno Laeng, Tor Endestad: Bright illusions reduce the eye's pupil. *PNAS*. 109 (6), 2162-2167, 2012
83. Sandra p. marshall: Method and Apparatus for eye tracking and monitoring pupil direction to evaluate cognitive activity. US6090051 A, 2000
84. Ukai K: Spatial pattern as a stimulus to the papillary system. *Journal of the Optical Society of America A* 2: 1094-1100,1985
85. Kohn m, Clynes M: Color dynamics of the pupil. *Annals of the New York Academy of Science* 156: 931-950, 1969

Appendix

レビー小体型認知症の臨床診断基準

[CDLB ガイドライン]

1. 中心的な特徴

a. 認知障害 *1

2. コアとなる特徴 *2

a. 認知の変動

b. 構築され、具体的な繰り返される幻視

c. 薬剤誘発性ではないパーキンソン症状

3. 示唆的な特徴 *3

a. レム睡眠行動障害

b. 抗精神病薬に対する重篤な過敏性

c. 基底核におけるドパミントランスポーターの 取り込み低下 [SPECT]

4. 支持的な特徴

a. 繰り返される転倒・失神 一過性の意識消失

b. 重篤な自律神経症状 系統化された妄想

c. 他の幻覚

d. うつ症状

e. 側頭葉内側の保持 [CT, MRI]

f. 後頭葉の血流低下・代謝低下 [SPECT, PET]

g. MIBG 心筋シンチグラフィによる取り込み低下

h. 脳波検査による全般的な徐波化

5. 診断の可能性が低い特徴

a. 脳血管性障害の存在

b. 他の身体疾患・脳疾患の存在

c. 重篤な認知症の時期に初めてパーキンソン症状が出現

1* 早期には著明な、または持続性の記憶障害は必ずしも起こらない場合がある.

注意・実行機能・視空間のテストにおいて障害が目立つこともある.

2* probable (可能性例) の診断には 2 つ, possible (疑い例) の診断には 1 つが必要.

3* 1 つ以上のコア特徴があり, 1 つ以上の示唆的特徴があれば probable の診断が可能.

コア特徴がなくても 1 つ以上の示唆的特徴があれば **possible** の診断には十分.
probable は示唆的特徴のみで診断すべきではない.