



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	パーキンソン病患者における誘発脳磁場の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	長沼, 亮滋
Description	配架番号 : 2548
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14084号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78037
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryoji_Naganuma_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 長 沼 亮 滋

学 位 論 文 題 名

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)

【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 とともに全員 50.9Hz であり差はなかった。PDs において結果 A の項目/UPDRS/内服薬と、結果 B の項目との相関関係を検討したところ、内服薬 (レボドパ/ベンセラジド (LD/BS) & AEF P100m (Li, Ri, Si, Mi) 潜時)、UPDRS part 2 off (会話 & SEF N20m (S) 振幅)、UPDRS part 3 on (言語 & AEF P100m (Ri) 潜時、歩行 & VEF P100m (L)・AEF P50m (Ri) 潜時)、UPDRS part 3 off (総点 & AEF P100m (Li) 潜時、言語 & VEF N75m 潜時、表情 & AEF P100m (Li, Lc) 潜時、下肢 (S) 安静時振戦 & VEF N75m (M) 潜時、指タップ (R) & VEF P100m (L) 潜時、回内回外 (L) & AEF P100m (Li) 潜時、回内回外 (S) & AEF P100m (Si) 潜時、回内回外 (M) & AEF P50m (Mi)、下肢俊敏性 (L) & VEF N75m・P100m・N145m (R) 潜時、下肢俊敏性 (R) & VEF N75m・P100m・N145m (R) 潜時、下肢俊敏性 (S) & VEF P100m (S) 潜時、下肢俊敏性 (M) & VEF P100m (S) 潜時、立ち上がり & AEF P100m (Li) 潜時、姿勢 & VEF P100m・N145m (L) 潜時・AEF P100m (Li) 潜時・SEF P60m (R) 潜時、歩行 & AEF P100m (Li) 潜時・SEF P60m (R) 潜時、姿勢安定性 & AEF P100m (Li) 潜時、動作緩慢 & VEF N75m (R) 潜時)、CAT (ADT 的中率 & SEF P60m (M) 潜時)、FAB (語流暢性 & AEF P50m (Mc) 潜時) で有意な相関関係を認めた (結果 C)。

【考察】結果 C について、PDs において結果 B の誘発脳磁場と有意な相関が得られた結果 A の項目はわずか 2 項目であった一方、UPDRS および内服薬とは複数の項目が有意な相関関係を呈した。既報では重症度や抗 PD 薬の内服量と誘発電位の相関を示したものが複数あり、本結果と一致する。PD における VEF の N75m、P100m の潜時延長および重症度との相関は既報があるものの、N145m の延長および運動症状との相関は本研究が初めての報告となる。PD における視覚野外の皮質の変性の存在および運動症状との相関を示唆している可能性がある。PD の AEF 潜時延長についての既報はなく本研究が初めての報告である。PD において ABR V 波の潜時の既報があり、AEF 潜時の延長が末梢で生じている可能性がある一方、P50m よりも P100m の潜時がより顕著に延長していた点やパワースペクトラムに有意差を認めた点からは、聴覚野皮質レベルでも潜時が延長している可能性も示唆される。また UPDRS との相関からは AEF と運動症状、特に手の運動や姿勢反射障害が関連している可能性がある。LD/BS 用量との相関からは聴覚路におけるドパミンニューロンの関与および治療薬や病態による修飾が反映されている可能性が示唆される。PD の SEF について、P35m が変化しないこと、P60m 潜時が延長することは本研究が初めての報告である。P35m と P60m は一次感覚野 3b 領域という同一の起源を有するとされているが、PDs vs HCs で P35m ではなく P60m 潜時のみが有意に延長した点からは、P60m の潜時延長は一次感覚野 3b 領域の変性に由来するわけではないこと、P35m が基底核機能を反映しない一方で P60m は基底核機能を反映していることを示唆している可能性がある。PD における各誘発脳磁場同士の相関では、SEF N20m (M) 振幅と VEF N145m (M) 潜時、SEF P60m (M) 潜時と VEF P100m (M) 潜時、SEF P60m (S) 潜時と AEF P100m (Mc) 潜時に有意な相関を認めた。特に SEF P60m 潜時と VEF P100m 潜時は UPDRS part 3 off の姿勢と正相関があり、SEF P60m 潜時と AEF P100m 潜時は UPDRS part 3 off の姿勢、歩行とも正相関があることが共通しており、ともに症状の進行とともに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。