



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	パーキンソン病患者における誘発脳磁場の検討 [全文の要約]
Author(s)	長沼, 亮滋
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2548 他
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/2115/78038
Type	doctoral thesis
File Information	Ryoji_Naganuma_summary.pdf



学 位 論 文

(要 約)

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

■緒言

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

PD は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 は中核となるパーキンソニズムと呼ばれる錐体外路症状に様々な非運動症状も合併し、臨床上それら共通した症状や特徴をもとに診断がつけられている。PD の診断は基本的に症状や経過によりなされ、PD の病期や治療効果判定も身体診察が中心となる。確度の高い検査方法は存在しない。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) であるが、いずれも診断同様に問診や身体診察が主体である。

(2) PD の認知機能障害

PD の認知障害ではレビー小体型認知症: Dementia with Lewy Bodies (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)。PD の幻視は非常に特徴的であるため、視知覚機能に関し病理、functional MRI (fMRI)、Positron Emission Tomography (PET)、視覚誘発電位、視覚誘発脳磁場: Visual Evoked Field (VEF) 等を用いて、PD 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が、一定の結論には至っていない。

(3) MEG について

大脳皮質大錐体細胞におけるシナプス後電位に由来する細胞外電場を測定したものが脳波であり、それにより生じた磁場の変動を測定するのが脳磁図: Magnetoencephalography (MEG) である。MEG は脳波と同等の時間分解能、脳波より優れた S/N 比、空間分解能を有するという特徴がある。

(4) 誘発反応について

誘発反応は感覚等の刺激を与えた際の伝導路の電気反応を評価する検査であり、その電位を測定したもの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いる。大脳皮質における誘発反応を脳磁図で記録したものは誘発脳磁場と呼ばれる。誘発脳磁場は近接電場電位しか記録できないものの、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。

視覚刺激に対する視覚野皮質の誘発脳磁場を計測するのが VEF、聴覚刺激に対する聴覚野皮質の誘発脳磁場を計測するのが聴覚誘発脳磁場: Auditory Evoked Field (AEF)、

末梢神経に電気刺激を与えた際の感覚野皮質の誘発脳磁場が体性感覚誘発脳磁場：Somatosensory Evoked Field (SEF)である。

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が、影響を与える因子については一定の結論に至っていない。また誘発反応により PD の大脳皮質機能障害を推定できるのであれば、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 PD の新たな診断、病態評価や治療効果判定の方法構築ができる可能性がある。

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。

■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患者を対象とし、比較のために同年代の健常コントロールを設定した。

(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）の診察、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。

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。

(3) 服用薬

患者は通常通り抗PD薬を内服し、OFF時間を避けて検査、診察を行った。入院患者では、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。

■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。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、既報 (Tomlinson et al., 2010) に基づき Levodopa Equivalent Dose (LED) を計算したところ、1 人 1 日平均 860.2 ± 500.9 mg であった。

(2) 臨床スコア

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 単純記号 (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)。

(3) 誘発脳磁場

誘発脳磁場の名前の後ろに刺激側を明記した。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)。

潜時、振幅

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）。

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。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。

(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 の項目および UPDRS、内服薬と、結果 B の項目との相関関係を検討した。有意な相関関係を認めたものは 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。

コントロール群においても同様の検討を行ったが、コントロール群と患者群に共通して相関関係を認めた誘発脳磁場と臨床スコアの組み合わせはなかった。

(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、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。

■考察

PD と誘発脳磁場に関する既報は 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。また本研究はMMSE 以外

の認知機能検査を用いて PD の誘発反応と認知機能の関連を検討した初めての報告である。

臨床スコア

PD において MMSE が保たれ MoCA-J が低下した点、FAB が低下した点、TMT-A、B、CAT が低下した点、VPTA では患者群において線分 2 等分課題、模写のスコア高値であった点は、いずれも基本的に既報に矛盾しなかった。

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。ただし立体覚において認められた差は PD の病態を反映したものとは考えづらい。

誘発脳磁場との相関

認知機能検査：FAB（語の流暢性）および CAT（ADT 的中率）の 2 項目のみが有意な相関を呈した。これらは PD の病態を反映したものである可能性がある。

UPDRS、内服薬：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。VEP、ABR、SEP が疾患ステージや内服薬により変化したとの既報と同様の機序が関与している可能性が考えられる。

VEF

N75m、P100m 潜時の増大：既報に一致する。P100m - N75m は延長しておらず、眼球側で伝導遅延が起こっているという既報（Calzetti et al., 1990）に一致し、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。

N145m 潜時の増大：これまで報告がない。

UPDRS part 3 off との相関：PD における VEP P100 潜時延長が疾患ステージ（H-Y）、重症度（Bodis-Wollner and Yahr, 1978; Calzetti et al., 1990; Onofrj et al., 1986）、運動症状と相関する（Bhaskar et al., 1986）という既報、VEF N75m 潜時が UPDRS part 3 総点と相関する（Fujisawa et al., 2017）という既報と矛盾しない。N145/N145m 潜時に関する報告はなく、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

P50m、P100m 潜時の増大：これまで報告がない。PD における ABR wave V の潜時延長（Gawel et al., 1981）の報告からは末梢レベルでの延長が考えられる。またパワースペクトラムで認めたピークは P50m や P100m を反映しているものと考えられ、パワースペクトラムに有意差を認めた点や、P50m よりも P100m 潜時がより顕著に延長していた点からは、聴覚野皮質レベルの影響も考えられる。

FAB（語の流暢性）との相関：同様の既報はなかった。側頭葉から記録されたという点で意味記憶や言語機能の影響を反映している可能性が考えられる。

UPDRS part 3 off との相関：同様の既報はなかった。P100m 潜時が運動症状を反映している可能性が考えられる。

Levodopa/benserazide (LD/BS)用量との相関：同様の既報はなかった。AEF P100m 潜時はPDの病態を反映している可能性が考えられる。運動症状の重症度が交絡となっている可能性がある。

マウスの聴覚反応には下丘のドパミンニューロンが関与しており、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既報 (Gittelman et al., 2013)、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既報 (Dafny, 1975)から、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が変化した可能性が考えられる。

SEF

SEF N20m 振幅の低下：重症側の SEF N20m 振幅が軽症側より増大していた（蔦田ら, 2003）という既報があり類似しているものの、本研究ではPD群内において重症側 vs 軽症側で有意差を認めなかった。

SEF P35m 潜時の不変、P60m 潜時の増大：いずれも同様の既報はなかった。パワースペクトラムについては1つ目のピークはP60m、2つ目のピークはN20m、P35mを反映している可能性があり、どちらにも明らかな有意差が認められなかった点からは、P60mの潜時増大は皮質に由来しない可能性が考えられる。

CAT（ADT的中率）との相関：同様の既報はなく、また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 との相関：同様の既報はなかった。P60m 潜時と運動機能の関連が疑われる。P35m、P60mとも同じ皮質に起因するにもかかわらずP60mのみ潜時増大した点からは、皮質は変性しておらず、P60mが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

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と、SEF P60m 潜時と AEF P100m 潜時はUPDRS part 3 off の姿勢、歩行とも正相関があることが共通しており、ともに症状の進行とともに平行に変動する誘発脳磁場である可能性がある。コントロール群では同様の相関を認めず、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。

Limitation

認知機能と相関する誘発反応が非常に限られていた原因として、一次感覚入力を反映する誘発脳磁場がより高次で処理される認知機能評価に適していなかった可能性があること、内服薬による修飾を受けていた可能性があること、患者群は認知機能が正常～軽度障害の者に偏っていたことが結果に影響した可能性が考えられる。

■結論

PD 患者の誘発脳磁場について、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 振幅が低下すること、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という知見が得られた。