

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17031

研究課題名（和文）パーキンソン病におけるMRI画像と高次機能の関連

研究課題名（英文）The relationship between MRI and cognition in Parkinson's disease.

研究代表者

松浦 慶太（Matsuura, Keita）

三重大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：70769885

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究において、DBS治療を行ったパーキンソン病（PD）患者において、QSMにて、視床枕および被殻にて、鉄沈着の増大と幻視出現、高次機能との関連が示唆される結果を得、論文化を行った。視床枕においては、0.045ppm以上、被殻においては0.085ppm以上のsusceptibility value（SV）を示す場合に、DBS術後1年間において、幻視の出現が多かった。また、多変量解析においても、術前の幻視既往とともに、視床枕の0.045ppm以上のSVおよび被殻の0.085以上SVが有意に関連を示していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上述の結果および過去の我々のSWIにて、視床枕がvisibleであること（これは鉄沈着が多いことを示している）と、幻視の出現に関連する報告と併せて、視床枕が少なくともパーキンソン病のDBS症例の幻視出現に大きく関与していることが明確となった。今後は、他のmodality、特定部位の脳萎縮、NMI、拡散画像などと合理的に評価を組み合わせることにより精緻な予測を行えるようになるかと考える。またDBS患者のみならず、それ以外の患者の経過も予測出来るようになるかと考えている。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we found that increased iron deposition was associated with the appearance of visual hallucinations and cognition in patients with Parkinson's disease (PD) treated with DBS in the QSM, in the pulvinar nuclei, and in the putamen. Patients with a susceptibility value (SV) of 0.045 ppm or higher for the pulvinar nuclei and 0.085 ppm or higher for the putamen had more visual hallucinations during the first year after DBS surgery. In multivariate analysis, SV of 0.045 ppm or greater for the pulvinar nuclei and SV of 0.085 or greater for the putamen were significantly associated with preoperative history of visual hallucinations.

研究分野：脳神経内科

キーワード：パーキンソン病 脳深部刺激術 視床枕

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病はその経過中に幻視などが伴う認知症の合併が問題となることがある。しかし、正確に出現を予測することが困難である。たとえば、脳深部刺激術後に高次脳機能障害や精神症状の増悪をきたす場合もあり、事前に予測できればより適切な治療選択につながる。しかし、画像から直接的に予後、経過を予測する方法論は乏しかった背景がある。

### 2. 研究の目的

パーキンソン病患者において、高次機能障害は経年的に出現頻度が高くなる。診断時の、高次機能検査や脳血流シンチグラフィにて予想を行うことは困難である。一方、広く普及し非侵襲的な脳 MRI 画像にて、その出現を高い精度で予測することは患者に大きな利益となる。診断に関しては、いくつかのあらたな方法(定量的磁化率マッピング(QSM), Diffusional Kurtosis imaging(DKI), 拡散強調画像(DWI), 磁化率強調画像(SWI), 神経メラニン画像(NMI))が最近開発されてきたが、予後予測という研究報告はない。今回、予後予測のためのターゲット部位として、視床枕に注目していることが本研究の特色である。われわれは既にこの所見に関する基礎的ならびに臨床的研究を行ってきた。(Tabei K, Satoh M, Tomimoto H et al. PLoS ONE ; 10: e0128750, 2015) (Sugiura, Tabei K, Satoh M, Maeda M, Tomimoto H et al, Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2016;6:458-464)。また、予備的な検討で脳深部刺激療法症例にて、視床枕と高次機能予後との関連を示唆する結果を得ている。

本研究では、画像と運動症状、高次機能障害などの関連を検討することで、MRI 画像も予後予測のツールとして用いることを可能とすることを目的とする。このように、MRI をパーキンソン病の高次機能、幻覚出現の予後予測に用いることは、非常に画期的で、本研究における独創的な点である。さらに、脳深部刺激術の治療適応決定への寄与が期待され、治療選択にも大きな影響を与えるものと考えられる。

### 3. 研究の方法

#### ・パーキンソン病患者に対しての画像検査と臨床検査

パーキンソン病疑いまたはパーキンソン病の治療目的で当院へ入院した患者に対して MRI の撮像: 定量的磁化率マッピング(QSM, DWI), 磁化率強調画像(SWI), 神経メラニン画像(NMI)、FLAIR および高次機能検査を行う。

パーキンソン病は MDS clinical diagnostic criteria を利用し、臨床的に診断を行う。

#### ・画像解析

画像解析を並行して行う。QSM の定量的解析、SWI の視床枕の視覚的および定量解析を行う。

III. 1年以上経過した症例の追跡調査を行う。治療法として脳深部刺激療法(DBS)が選択された症例の高次機能悪化、幻覚出現と画像との関連について検証する。その他の症例で、臨床的診断の確認。長期的治療効果、症状、高次機能の変化の検討を行う。画像との関連について検討する。

### 4. 研究成果

本研究において、DBS 治療を行ったパーキンソン病患者において、QSM にて、視床枕および被殻にて、鉄沈着の増大と幻視出現、高次機能との関連が示唆される結果を得、論文化を行った。視床枕においては、0.045ppm 以上、被殻においては 0.085ppm 以上の susceptibility value(SV)を示す場合に、DBS 術後 1 年間に於いて、幻視の出現が多かった(それぞれ  $p=0.0037$  と  $0.0014$ )。また、多変量解析においても、術前の幻視既往とともに、視床枕の 0.045ppm 以上の SV および被殻の 0.085 以上 SV が有意に関連を示していた。さらに視床枕の 0.045ppm 以上の群においては、RCPM の 1 年での変化が  $-2.9 \pm 2.5$  点で、0.045 未満の群が  $0.0 \pm 3.1$  で有意差をもって悪化していた。(K. Matsuura, Y. Ii, M. Maeda, K. Tabei, M. Satoh, M. Umino, H. Kajikawa, T. Araki, N. Nakamura, H. Matsuyama, A. Shindo, H. Tomimoto, Pulvinar quantitative susceptibility mapping predicts visual hallucinations post deep brain stimulation in Parkinson's disease, Brain Behav. (2023) 1-11. <https://doi.org/10.1002/brb3.3263>.)

この結果から、過去のわれわれの報告、SWI にて、視床沈が visible であること(これは鉄沈着が多いことを示している)と、幻視の出現に関連する報告(K. Matsuura, M. Maeda, M. Satoh, K. Tabei, T. Araki, M. Umino, H. Kajikawa, N. Nakamura, H. Tomimoto, Low Pulvinar Intensity in Susceptibility-Weighted Imaging May Suggest Cognitive Worsening After

Deep Brain Stimulation Therapy in Patients With Parkinson ' s Disease, Front. Neurol. 10 (2019) S240-S241. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01158>. ) と併せて、少なくともパーキンソン病の DBS (特に視床下核) の治療時における幻視出現と視床枕の異常との関連はかなり明確になったものと考えられる。

今後は、他の modality、特定部位の脳萎縮、NMI、拡散画像などと合理的に評価を組合すことでより精緻な予測を行えるようになると考える。また DBS 患者のみならず、それ以外の患者の経過も予測出来るようになると考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hirata Yoshinori, Kato Natsuko, Muraga Kanako, Shindo Akihiro, Nakamura Naoko, Matsuura Keita, Ii Yuichiro, Shiga Mariko, Tabei Ken-ichi, Satoh Masayuki, Fukuma Tomoyuki, Kagawa Yoshihiko, Fujita Satoshi, Kogue Ryota, Umino Maki, Maeda Masayuki, Sakuma Hajime, Dohi Kaoru, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 16
2. 論文標題 Cerebral Microbleeds With Atrial Fibrillation After Ablation Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2022.818288	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraishi Makoto, Matsuura Keita, Nishiguchi Yamato, Shindo Akihiro, Araki Tomohiro, Kajikawa Hiroyuki, Nakatsuka Yoshinari, Ikezawa Munenari, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 61
2. 論文標題 Deep Brain Stimulation in a Patient with Parkinson's Disease and Cortical Superficial Siderosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3277 ~ 3279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9253-21	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe Kenta, Tabei Ken-ichi, Matsuura Keita, Kobayashi Kazuyuki, Ohkubo Tomoyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Relationship Between the Results of Arm Swing Data From the OpenPose-Based Gait Analysis System and MDS-UPDRS Scores	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IEEE Access	6. 最初と最後の頁 118992 ~ 119000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/ACCESS.2022.3220767	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinohara Masaki, Matsuda Kana, Ii Yuichiro, Tabei Ken-ichi, Nakamura Naoko, Hirata Yoshinori, Ishikawa Hidehiro, Matsuyama Hirofumi, Matsuura Keita, Maeda Masayuki, Tomimoto Hidekazu, Shindo Akihiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Association between behavioral and psychological symptoms and cerebral small vessel disease MRI findings in memory clinic patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2023.1143834	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuyama Hirofumi, Matsuura Keita, Ishikawa Hidehiro, Hirata Yoshinori, Kato Natsuko, Niwa Atsushi, Narita Yugo, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 13
2. 論文標題 Correlation between Serum Zinc Levels and Levodopa in Parkinson's Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4114 ~ 4114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13114114	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuura Keita, Ii Yuichiro, Maeda Masayuki, Tabei Ken-ichi, Satoh Masayuki, Umino Maki, Miyashita Koichi, Ishikawa Hidehiro, Shindo Akihiro, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 87
2. 論文標題 Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging in disease differentiation for parkinsonism or neurodegenerative disease affecting the basal ganglia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parkinsonism and Related Disorders	6. 最初と最後の頁 75 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2021.05.002	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishiguchi Yamato, Matsuura Keita, Hirata Yoshinori, Mizutani Akane, Katoh Natsuko, Ishikawa Hidehiro, Miyashita Koichi, Utsunomiya Takaya, Kajikawa Hiroyuki, Nishikawa Hirofumi, Araki Tomohiro, Shindo Akihiro, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 8
2. 論文標題 Relationship of brain edema after deep brain stimulation surgery with motor and cognitive function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e08900 ~ e08900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2022.e08900	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraishi Makoto, Matsuura Keita, Nishiguchi Yamato, Shindo Akihiro, Araki Tomohiro, Kajikawa Hiroyuki, Nakatsuka Yoshinari, Ikezawa Munenari, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 1
2. 論文標題 Deep Brain Stimulation in a Patient with Parkinson's Disease and Cortical Superficial Siderosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 10-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9253-21	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuura Keita, Maeda Masayuki, Satoh Masayuki, Tabei Ken-ichi, Araki Tomohiro, Umino Maki, Kajikawa Hiroyuki, Nakamura Naoko, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 10
2. 論文標題 Low Pulvinar Intensity in Susceptibility-Weighted Imaging May Suggest Cognitive Worsening After Deep Brain Stimulation Therapy in Patients With Parkinson's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 s241, s242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.01158	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件(うち招待講演 1件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 松浦慶太 平田佳寛 松山裕文 梶川博之 荒木朋浩 富本秀和
2. 発表標題 視床下核パーキンソン病患者におけるAnodic stimulationの試み
3. 学会等名 第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松浦慶太 中村直子 松山裕文 富本秀和 阿部健太 田部井賢一 大久保友幸 小林一行
2. 発表標題 OpenPoseによるパーキンソン病患者歩行時における腕振りの解析
3. 学会等名 第63 回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 埜あい 松浦慶太 伊井裕一郎 田部井賢一 梶川博之 松山裕文 富本秀和
2. 発表標題 パーキンソン病患者における3D神経メラニン画像による黒質の体積解析とその有用性
3. 学会等名 第63 回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松尾圭奈子 松浦慶太 松山裕文 富本秀和 伊井裕一郎 田部井賢一 梶川博之
2. 発表標題 パーキンソン病患者における3D神経メラニン画像による青斑核(LC)の解析とその有用性
3. 学会等名 第63 回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松浦慶太、梶川博之、富本秀和
2. 発表標題 MRI画像が診断の手助けとなったパーキンソン病の一例
3. 学会等名 第22回日本脳ドック学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松浦慶太、西口大和、梶川博之、宮下紘一、宇都宮貴哉、大久保崇伸、荒木朋浩、中塚慶徳、池澤宗成、富本秀和
2. 発表標題 パーキンソン病の脳深部刺激術、術後浮腫と五苓散
3. 学会等名 第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松浦慶太、伊井裕一郎、宇都宮貴哉、新堂晃大、松山裕文、富本秀和、前田正幸、海野真記
2. 発表標題 パーキンソン病の定量的磁化率マッピングと神経メラニン画像、神経症候との関連
3. 学会等名 第62 回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松浦慶太
2. 発表標題 脳深部刺激とレボドパ/カルピドパ経腸用液療法を用いた治療戦略
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松浦慶太、宇都宮貴哉、松山裕文、梶川博之、荒木朋浩、冨本秀和
2. 発表標題 脳深部刺激療法術後の 薬剤使用と運動機能との関連
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K Abe, K Tabei, K Matsuura, K Kobayashi, T Ohkubo
2. 発表標題 OpenPose-based Gait Analysis System For Parkinson ' s Disease Patients From Arm Swing Data
3. 学会等名 2021 International Conference on Advanced Mechatronic Systems (ICAMechS) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松浦慶太
2. 発表標題 定量的磁化率マッピング 進行性核上性麻痺、多系統萎縮症とパーキンソン病の検討
3. 学会等名 日本神経学会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Keita Matsuura
2. 発表標題 Quantitative Susceptibility Mapping may help distinguish patients with Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy with predominant parkinsonism.
3. 学会等名 MDS (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松浦慶太
2. 発表標題 脳深部刺激療法における定量的磁化率マッピング画像の有用性
3. 学会等名 神経治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松浦慶太
2. 発表標題 脳深部刺激療法における定量的磁化率マッピング画像の有用性
3. 学会等名 日本定位機能外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Matsuura
2. 発表標題 Investigation of 531 cases of neuromelanin sensitive imaging, about its characteristics by disease
3. 学会等名 Movement Disorders (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦 慶太
2. 発表標題 神経メラニン画像520例の検討 疾患毎によるその特徴について
3. 学会等名 日本神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦 慶太
2. 発表標題 デバイス治療中パーキンソン病患者に対するラサジリンの使用経験
3. 学会等名 MDSJ
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関