

平成 27 年 5 月 16 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500458

研究課題名(和文)パーキンソン病における視覚感覚野を中心とした幻覚発症機序と非運動症状の関連

研究課題名(英文)The association between non-motor symptom and visual hallucination in Parkinson disease

研究代表者

平山 正昭(Hirayama, Masaaki)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30283435

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：視覚誘発脳磁場を測定し、PDで特異的に起こる視覚処理異常を検討した。各VEF構成成分の第2(3M)および第3(4M)潜時に若年群と高齢群、PD患者の間で有意差が見られた。PD患者群では1Mの潜時が高齢者に比し有意に延長していた。1M、2M、3Mすべての推定電流強度が高齢群よりも大きかった。臨床訴状では、OSIT-Jの値がPD患者で低かった。1Mの潜時はOSIT-J、UPDRSpart3と有意な相関が見られた( $r=0.849, 0.87$ )。以上の検討から、PD患者では、視覚の伝導が障害されているが、この異常は早期のcomponentから見られるため網膜の異常を反映している可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：We tried to detect the changes of aging and Parkinson's disease (PD) in the visual evoked brain response to the primary visual cortex. We measured visual evoked magnetic field (VEF) using MEG. Checker pattern reversal (CPR) and monotonous grating pattern (MGP) stimulation were used. Cognitive function test, the smell test and UPDRS were evaluated in the PD. In CPR stimulus, the latency of 2M and 3M in the elderly had significantly delayed than the younger. The current of 1M, 2M and 3M were significantly greater and the latency of 1M was delayed markedly in the PD, which compared to the elderly. In the PD, 1M latency correlated with UPDRS-1, 3 in both stimuli, and it also correlated with the smell test in CPR stimulus. Diffusion tensor imaging was significantly different between younger and elderly, but no difference was found between PD and elderly. It was suggested that conduction delay corresponding to the checker stimulus occurred in peripheral than the primary visual cortex.

研究分野：神経内科

キーワード：幻覚 パーキンソン病 脳磁図 網膜 非運動症状

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は 10 万人に 100-150 人出現する運動機能異常を呈する疾患であるが、70 歳以上の高齢者では 1000 人中 7 人が罹患すると考えられ、高齢化社会となるとともに増加する疾患となっている。パーキンソン病は、無動、歩行障害を主体とした疾患として知られていたが、現在では、パーキンソン病は、以前考えられたように黒質線条体だけを障害する疾患ではなく、嗅球（嗅覚の低下）、末梢自律神経（起立性低血圧、便秘、排尿障害）、青斑核（睡眠障害、うつ症状）が早期に障害され、さらに、嗅球から進展する辺縁系（幻覚や認知）が考えられている。特に、幻覚の有無は、寝たきりや老人施設入所の危険因子と報告されている。パーキンソン病の治療は L-dopa やドーパミンアゴニストを使用することによって固縮や振戦などの運動障害を治療することが主眼となっているが、上記の障害部位には必ずしも L-dopa の効果がみられるとは限らない。これまでは運動症状の改善をパーキンソン病の治療目標としてきたが、むしろこれまであまり注目されていなかった非運動症状に注目し、治療を開始することがパーキンソン病患者の QOL を維持する上で重要な問題と考える。幻覚に対する酸化ストレスの関与を検討した場合、酸化ストレス物質のマーカーとして用いられる尿 8-OHdG は、罹病期間、運動症状、認知、幻覚と有意に相関し、特に幻覚と最も相関が高く偏相関を行っても相関係数がほとんど低下しないことを報告した。その後、MRI を用いた脳萎縮の程度と認知や幻覚、酸化ストレスとの相関を検討し、脳萎縮の程度は、認知症状では、海馬や前頭葉に、幻覚では前頭葉や帯状回と相関するのに対し、8-OHdG の異常とは、脳萎縮に関連がなく、幻覚は生体の酸化ストレス亢進されやすいと報告した。そこで、我々は幻覚をターゲットとして、視覚異常を主に 1 から 2 次視覚野までの機能を脳磁図により解明するが、同時に MRI により同部位の脳萎縮と病態の検討、さらに関連修飾因子の可能性のある自律神経障害、酸化ストレス、認知機能、疼痛なども同時解析することで、幻覚にどの因子が最も関与するかを明らかにする。

### 2. 研究の目的

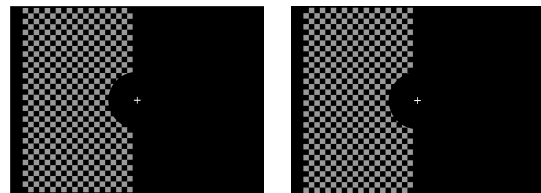
パーキンソン病は、無動などの運動症状で知られているが、精神症状や自律神経症状などの非運動症状の出現も多く、むしろ非運動障害が QOL の悪化や介護者の負担となっている。この非運動症状の解明のため、本研究では、視覚入力経路の異常の程度を測定する。幻覚や疼痛の機能的評価に対しては、脳磁図を用いた事象関連電位の解析を行い、形態評価には 3T MRI を用いて、脳萎縮や拡散テンソル画像による病態評価を行う。

### 3. 研究の方法

United Kingdom Parkinson's disease society Brain Bank clinical diagnosis

Criteria でパーキンソン病と診断されている患者を対象とし、目標症例数は、幻覚あり群 25 例、幻覚なし群 25 例。同様の検査をケアギバーを中心として同意が得られた健常対照群にも実施し、パーキンソン病群との比較を行う。患者の募集は、愛知県パーキンソン病友の会および通院患者を通じて行う。明らかな脳梗塞、他の神経変成疾患を有する患者はこれを除外する。対象は課題遂行に障害を認める視力低下、明らかな認知症状を認めない者(MMSE24>)とする。幻覚には、UPDRS part1 および Tottori University Hallucination Rating Scale (TUHARS)にて評価した。研究協力(参加)に関する名古屋大学医学部倫理委員会審査委員会で承認された同意書を取得する。

脳磁図、MRI を用いて、パーキンソン病における痛覚異常や幻覚症状の解明のために MEG を用いて視覚刺激による一次視覚野までの障害の程度(VEF を計測)を行った。また、MRI を用いて視覚野、感覚野への伝導路の形態的異常を測定した。パーキンソン病の運動障害の進行度は、UPDRS、認知機能は MMSE、FAB、MOCA-J を用いている。また、近年認知機能と関連が強いにおい検査としての OSIT-J を行った。視覚の刺激提示は、視覚反応要素を単純化させるため、黒白の checker flag 模様(図 1)と明暗だけの白黒刺激 non-checker 刺激(図 2)を行った。



(図 1) checker flag 模様  
0.7 秒間表示で間に黒画面を 0.5 秒間提示し、交互に左右のパターンに変化することによって VEF を測定する。



(図 2) non-checker flag 模様  
0.7 秒間表示で間に黒画面を 0.5 秒間提示し、VEF を測定する。

### 4. 研究成果

若年群 14 例、PD 患者と年齢がマッチした高齢群 16 例、PD 患者群 10 例とし、160 チャネルの脳磁気図(Magnetoencephalogram: MEG)システムを用いて VEF を測定した。左側視野の Checker/non-checker イメージを視覚刺激として用い、被験者には画面中央の光る点を注視するよう指示した。VEF 波形は、

すべての被験者で 50 ~ 250ms の遅延範囲で記録された。

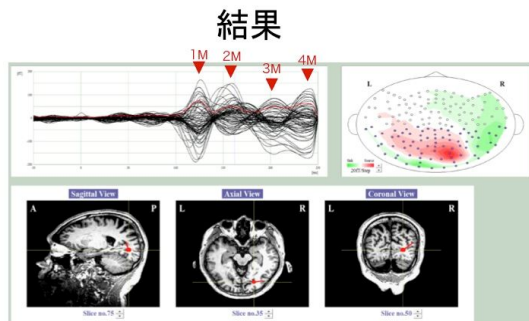


図 3. 健常高齢者の記録例と刺激後 250 ms まで同定される VEF 成分。脳磁分布および推定電流の向きにより 4 つの成分 (1M ~ 4M) が同定された。下図は 2M の推定電流源位置を示す。

4 つの主要な VEF 構成成分は、200ms の遅延の前に出現した。Checker 刺激のセッションで、各 VEF 構成成分の第 2 (2M) および第 3 (3M) 潜時に若年群と高齢群、PD 患者の間で有意差が見られた。PD 患者群では、1M の潜時が高齢者に比し有意に延長していた。また 1M、2M、3M すべての推定電流強度が若年群、高齢群に比べて有意に大きかった(表 1)。

表 1. Checker 刺激の結果

Checker pattern reversal 刺激結果

	若年群	健常高齢群	PD群
1M Peak (nA·m)	-	4.6 ± 2.0	11.1 ± 5.9 †
2M Peak (nA·m)	13.7 ± 5.5	15.6 ± 6.5	25.1 ± 12.9 **†
3M Peak (nA·m)	14.2 ± 6.4	14.9 ± 7.9	24.7 ± 11.6 †
1M Latency (ms)	-	66.4 ± 12.0	89.4 ± 8.1 †
2M Latency (ms)	104.8 ± 5.2	111.0 ± 7.5 *	111.3 ± 11.2 *
3M Latency (ms)	130.8 ± 8.6	140.4 ± 10.7 *	141.8 ± 10.4 *
4M Latency (ms)	174.7 ± 11.4	175.2 ± 18.3	185.8 ± 17.3
Latency 2M-1M (ms)	-	45.2 ± 12.4	32.5 ± 13.4
Latency 3M-2M (ms)	26.0 ± 7.7	30.0 ± 6.5	32.1 ± 4.8
Latency 4M-3M (ms)	43.8 ± 8.6	35.6 ± 9.6	43.2 ± 14.4

\* 若年群に対し P < 0.05 \*\* P < 0.01

† 健常高齢群に対し P < 0.05 ‡ P < 0.01

若年群では 1M が少数例しか認められなかったため若年群 1M は検定に含めなかった。

表 2. Non-checker 刺激の結果

Non-checker 刺激結果

	若年群	健常高齢群	PD群
1M Peak (nA·m)	-	4.3 ± 1.9	11.6 ± 5.4 †
2M Peak (nA·m)	9.6 ± 3.4	12.7 ± 5.8	18.0 ± 9.0 **
3M Peak (nA·m)	8.5 ± 4.1	13.8 ± 7.9	9.5 ± 4.5
1M Latency (ms)	-	80.0 ± 13.8	91.3 ± 7.5
2M Latency (ms)	117.2 ± 9.7	119.1 ± 11.3	115.9 ± 17.1
3M Latency (ms)	148.4 ± 14.5	148.9 ± 15.3	147.6 ± 19.8
4M Latency (ms)	174.2 ± 19.3	176.8 ± 12.9	179.2 ± 11.9
Latency 2M-1M (ms)	-	41.0 ± 18.0	29.7 ± 10.1
Latency 3M-2M (ms)	29.9 ± 7.6	32.4 ± 12.3	31.7 ± 7.4
Latency 4M-3M (ms)	29.8 ± 6.0	30.5 ± 11.4	37.3 ± 14.4

\*\* 若年群に対し P < 0.01

† 健常高齢群に対し P < 0.01

若年群では 1M が少数例しか認められなかったため若年群 1M は検定に含めなかった。

Non-checker 刺激のセッションでは、PD 患者群の 1M、2M の推定電流は若年群、高齢群に対して大きかったが、3 群間の各潜時に差はみられなかった(表 2)。

認知機能検査では有意な差は認められなかったが、嗅覚検査では PD 群は健常高齢群と比較し著明に低値を示した(表 3)。

表 3. 認知機能検査の結果

健常高齢群と PD 群の認知機能検査、および PD 群における UPDRS

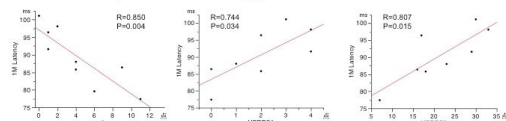
	健常高齢群	PD群
MMSE	29.7 ± 0.7	29.1 ± 1.1
MoCA-J	27.3 ± 1.3	27.3 ± 1.6
FAB	16.8 ± 1.0	17.0 ± 1.2
smell	9.1 ± 2.0	4.4 ± 3.6 †
UPDRS1	-	2.0 ± 1.5
UPDRS2	-	8.8 ± 4.8
UPDRS3	-	21.0 ± 8.4
UPDRS4	-	4.6 ± 3.7

† 健常高齢群に対し P < 0.01

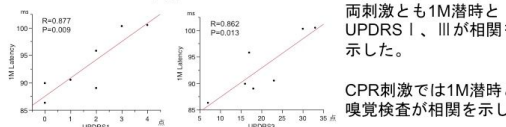
単位: 点

グラフ 1. PD 群の 1M 潜時の相関関係

A: Checker pattern reversal 刺激



B: Non-checker 刺激

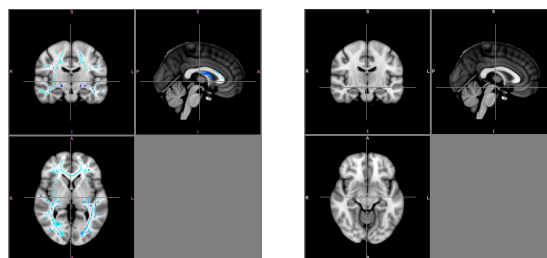


両刺激とも 1M 潜時と UPDRS I、III が相関を示した。

CPR 刺激では 1M 潜時と嗅覚検査が相関を示した。

グラフ 1 に臨床訴状と VEF 成分との相関を示す。両刺激で UPDRS (Checker 刺激:  $r=0.744$ ,  $p=0.034$ 、Non-checker 刺激:  $r=0.877$ ,  $p=0.009$ )、UPDRS (Checker 刺激:  $r=0.807$ ,  $p=0.015$ 、Non-checker 刺激:  $r=0.862$ ,  $p=0.013$ ) と 1M の潜時との間に有意な相関が見られた。さらに Checker 刺激では、1M の潜時と OSIT-J との間に有意な相関が見られた ( $r=0.850$ ,  $p=0.004$ )。

図 4. 拡散テンソル画像解析結果



MRI の解析では、脳萎縮は 3 群間で見られなかった。しかし、拡散テンソル画像の解析では PD 患者群と高齢群で差は見られなかったが(図 4 右)、若年群と高齢群で有意な差が見られた(図 4 左)。

以上の検討から、PD 患者では、視覚の伝導が障害されているが、この異常は早期の component から見られるため、網膜の異常を反映している可能性が考えられた。PD 患者では、すべてのコンポーネントの推定電流は高齢者より亢進しているが、この現象は VEF 構成成分の過剰もしくは抑制異常を反映している可能性が考えられた。脳機能画像で今回は

明らかな差は見られなかったが、その理由として今回の対象者は認知症を含めなかったことが考えられる。しかし、MEGでの異常や他の臨床症状との関連が見られたことは、この誘発MEGはより鋭敏な機能異常を評価できる可能性が考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 59 件)

1. Tsunoda M, Hirayama M, Tsuda T, Ohno K. Noninvasive monitoring of plasma L-dopa concentrations using sweat samples in Parkinson's disease. Clin Chim Acta 2015;442:52-55.
2. Nakamura T, Hirayama M, Hara T, et al. Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2014;20:409-414.
3. Yoritaka A, Takanashi M, Hirayama M, Nakahara T, Ohta S, Hattori N. Pilot study of H2 therapy in Parkinson's disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Mov Disord 2013;28:836-839.
4. Watanabe H, Senda J, Kato S, et al. Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination. Mov Disord 2013;28:1732-1736.
5. Tsunoda M, Hirayama M, Ohno K, Tsuda T. A simple analytical method involving the use of a monolithic silica disk-packed spin column and HPLC-ECD for determination of L-DOPA in plasma of patients with Parkinson's disease. Analytical Methods 2013;5:5161-5164.
6. Hara T, Hirayama M, Mizutani Y, et al. Impaired pain processing in Parkinson's disease and its relative association with the sense of smell. Parkinsonism Relat Disord 2013;19:43-46.
7. Ito M, Hirayama M, Yamai K, et al. Drinking hydrogen water and intermittent hydrogen gas exposure, but not lactulose or continuous hydrogen gas exposure, prevent 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease in rats. Med Gas Res 2012;2:15.
8. Hama T, Hirayama M, Hara T, et al. Discrimination of spinal and bulbar muscular atrophy from amyotrophic lateral sclerosis using sensory nerve action potentials. Muscle Nerve 2012;45:169-174.

[学会発表](計 142 件)

Leptin and ghrelin concentrations

associated with cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease  
T Nakamura, A Okada, Y Mizutani, J Suzuki, Y Okada, M Hirayama, ...  
MOVEMENT DISORDERS 29, S566-S566 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

Cardiac sympathetic nerve and its positive inotropic activity may play an important role in the prevention of orthostatic hypotension in Parkinson's disease  
T Nakamura, M Hirayama, H Watanabe, G Sobue  
MOVEMENT DISORDERS 28, S73-S73 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

Visual cortex activating studies using magnetoencephalography gram in Parkinson's disease: Effect of aging and disease specificity

S Goto, Y Okada, M Hirayama, JI Uemura, M Hoshiyama  
MOVEMENT DISORDERS 28, S86-S87 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of hydrogen water in Parkinson's disease

A Yoritaka, M Takanashi, M Hirayama, S Ohta, N Hattori

EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 19, 311-311

Impaired pain processing in Parkinson's disease: A study with A delta fiber stimulation by intra-epidermal needle electrode

M Hirayama, T Hara, T Nakamura, T Hara, H Watanabe, G Sobue

MOVEMENT DISORDERS 27, S206-S206  
16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

Oxidative stress maker (urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) was modified by treatment of various Parkinson's drug

M Hirayama, S Goto, T Nakamura, Y Mizutani, JI Suzuki, H Watanabe, ...

MOVEMENT DISORDERS 29, S140-S140 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6.1) 研究代表者

平山正昭 (HIRAYAMA MASAOKI)

研究者番号：30283435

名古屋大学医学部保健学科 准教授

(2) 研究分担者

渡邊宏久 (WATANABE HIROHISA)

研究者番号：10378177

名古屋大学医学部神経内科 講師

中村友彦 (NAKAMURA TOMOHIKO)

研究者番号：00437039

名古屋大学・医学部附属病院 助教

祖父江元 (SOBUE GEN)

研究者番号：20148315

名古屋大学医学部神経内科 教授