

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 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：24591293

研究課題名(和文) 早期パーキンソン病の精神症状に対する抗コリンエステラーゼ阻害剤の有用性

研究課題名(英文) Efficacy of cholinesterase inhibitor drugs in early Parkinson's disease patients

研究代表者

渡辺 宏久(watanabe, hirohisa)

名古屋大学・脳とこころの研究センター・特任教授

研究者番号：10378177

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病において幻視の出現する症例において特異的に萎縮する領域として皮質では、前頭葉(背外側前頭前野、左前頭前野の吻側部、左帯状回腹側部)、後頭葉と頭頂葉(両側一次視覚野と二次視覚野、左下後頭回、右舌状回、右縁上回、左梨状葉)、白質では両側海馬傍回、両側帯状回後方、左舌状回、右中後頭回を見出した。これにより、幻覚は薬剤性よりも、解剖学的な異常により生ずることを見出して報告した。また、重度嗅覚障害のある群では、安静時脳機能MRIにおいて扁桃体ネットワーク、黒質、島のネットワークの異常があることを示した。

研究成果の概要(英文)：In Parkinson's disease with visual hallucination (The PD-VH) patients, they showed significant cortical atrophy compared to the PD patients without visual hallucination in the frontal lobe (bilateral dorsolateral prefrontal cortex, left rostral region of the prefrontal cortex, left ventral section of the cingulate cortex), occipital and parietal cortex (bilateral primary visual cortex, and secondary visual cortex including the left inferior occipital gyrus, right lingual cortex, right supramarginal gyrus, and left fusiform gyrus). Significant subcortical atrophic changes were observed in the white matter of the right parahippocampal gyrus, the bilateral posterior part of the cingulate gyrus, the left lingual gyrus, and the right middle occipital gyrus. Visual hallucination in PD can occur due to distinctive neuroanatomical involvement. We also demonstrated that patients with severe olfactory dysfunction showed significant involvement of amygdala, substantia nigra, and insular network.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 精神症状 神経画像 MRI

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は、運動症状に関する治療薬は数多く開発されているが、非運動症状に対する治療薬の開発は不十分である。特に認知症を呈すると運動症状に対する治療薬を使いづらくなり、患者の生活の質も大きく低下する。このため、認知症に対する対応方法や治療方法の開発は極めて重要である。

認知症に進展するリスク因子としては幻視や重度嗅覚低下などが知られているが、何故、これらの臨床的因子が認知症発症に関連するかという機序は明らかでは無い。さらに一部の症例ではコリンエステラーゼ阻害剤の有用性が報告されているものの、その作用機序は明確ではなく、またレスポナーとノンレスポナーの背景因子も不明である。

### 2. 研究の目的

(1) PD で認める幻視の責任病巣について、認知症を併発しておらず幻視のみを呈している症例を対象として、脳容積画像を用いて明らかにする。

(2) PD で認める嗅覚障害が何故認知症を来しやすいのかについて、重度嗅覚低下を認め、認知機能は保たれている症例を対象として、脳容積画像、安静時脳機能的 MRI、拡散 MRI を用いて明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) 認知症はなく幻視を呈する PD13 例と、認知症も幻視を呈しない PD13 例との脳容積画像を比較検討した。PD では様々な非運動機能異常を認め、それぞれの非運動機能異常が脳萎縮領域に影響を及ぼすことを避けるため、両群は出来る限り非運動症状も一致させることで、出来る限り幻視と関連の強い萎縮領域を見出すことを目的とした。3.0-T MRI (Trio Siemens) を用い、3D-T1 強調画像 (1mm iso-voxel MPRAGE) を撮影し、Gaussian kernel (画像平滑化) を 8mm に設定し、脳容積画像解析は SPM8/VBM8 (with DARTEL) を用い、灰白質

成分・白質成分を分離した上で、コントロール群と患者群を比較した。

(2) 認知機能低下を認めない PD 患者のうち、重度嗅覚低下 (OSIT-J で 3 点以下) を認める (PD-ODP 群) 15 例と重度嗅覚低下を認めない (PD-ODN 群、OSIT-J で 6 点以上) 15 例を、安静時脳機能 MRI を用い、健常者 (HC 群) 15 例を対象とした。

3.0T MRI を用い、脳容積画像にて灰白質と白質の萎縮、Tract based spatial statistics (TBSS) にて白質線維走行を評価した。安静時ネットワークの異常の評価としては、独立成分分析に加えて、扁桃体に関心領域を設定した Seed based analysis を行い、3 群間を比較、検討した。

### 4. 研究成果

(1) PD において幻視の出現する群では、幻視の無い群に比べて皮質では、前頭葉 (背外側前頭前野、左前頭前野の吻側部、左帯状回腹側部)、後頭葉と頭頂葉 (両側一次視覚野と二次視覚野、左下後頭回、右舌状回、右縁上回、左梨状葉) の萎縮を認めた。また、白質では両側海馬傍回、両側帯状回後方、左舌状回、右中後頭回に萎縮を認めた。

図 1 : 幻視のある PD においてコントロールに比して萎縮を認める領域

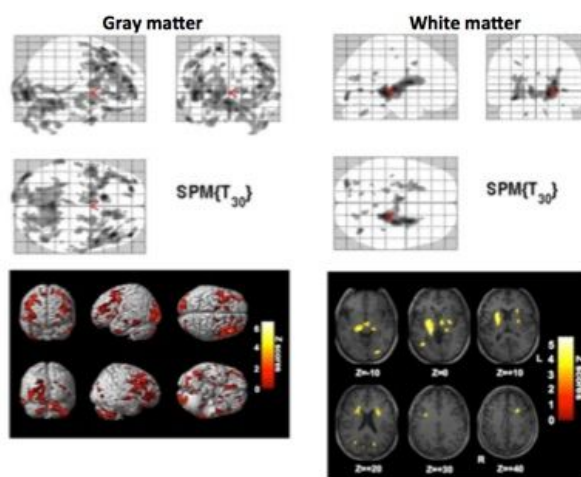
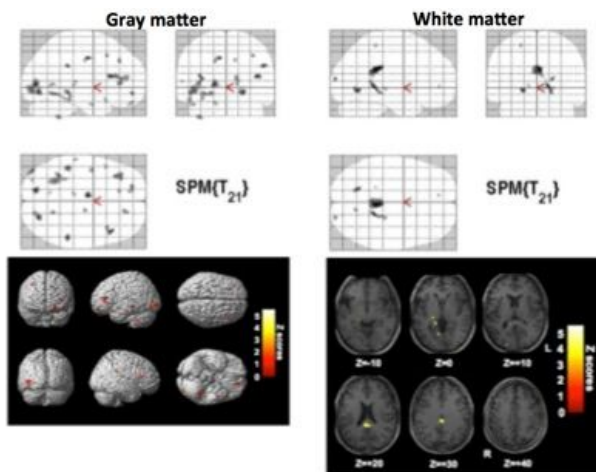


図 2 : 幻視のある PD において幻視の無い PD よりも萎縮している領域



本領域は、従来の脳容積画像の報告に比べ、これまで脳機能 MRI や PET で異常を報告されていた複数の結果と良く一致した。これは、症例選択の過程で、他の非運動機能異常の影響を極力一致させたことが原因と考えられる。PD の幻視は、機能的異常や薬剤性の要因が考えられていたが、特定の脳領域の解剖学的な萎縮が発現に関連していると考えられた。すなわち、一次および二次視覚野などの異常に伴う視覚入力や処理の異常、辺縁系の異常に伴う内的イメージの算出、さらにはリアリティモニタリングの中枢である前頭前野の障害が組み合わさることが幻視を引き起こすと考えられる。

( 2 ) PD-OD(+ )群、PD-OD(- )群で平均年齢、罹病期間、ACE-R、MMSE に有意差は無かった。PD-OD(+ )群では脳容積画像における軽微な萎縮を後頭葉に認め、OSIT-J スコアと黒質と島の灰白質値は相関していた。

独立成分分析では、デフォルトモードネットワークなどの安静時脳機能ネットワークで軽微な異常を Cont 群に比して認めた。TBSS では明らかな異常を認めなかった。

一方、Seed based analysis では、PD-ODN 群においても扁桃体ネットワークの異常を認めた。PD-ODN 群より PD-ODP 群の方が、扁桃体の中心内側、基底外側、表層部の 3 箇所全てにおいて、大脳皮質とのネットワークが広範かつ高度に障害されていた。

図 3 : OSIT-J スコアと相関する領域

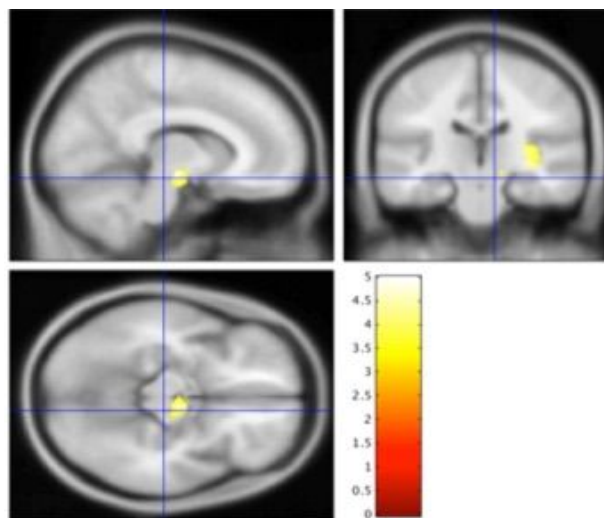
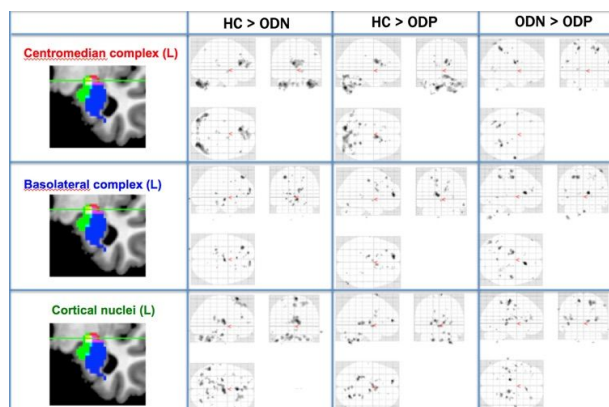


図 4 : 扁桃体ネットワークの障害



さらに、脳容積画像にて OSIT-J との相関を認めた黒質や島からの Seed based analysis では、黒質は、両側海馬や下前頭回と、島は主に両側の後頭葉とのネットワークが OSIT-J スコアと相関していた。

図 5 : 黒質からのネットワークで OSIT-J スコアと相関する領域

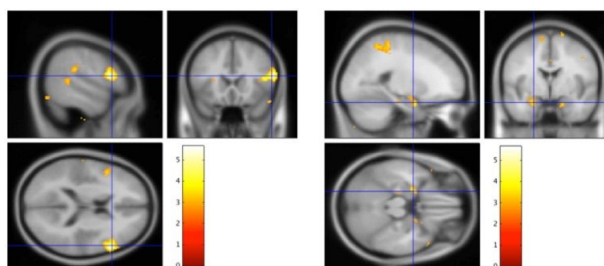
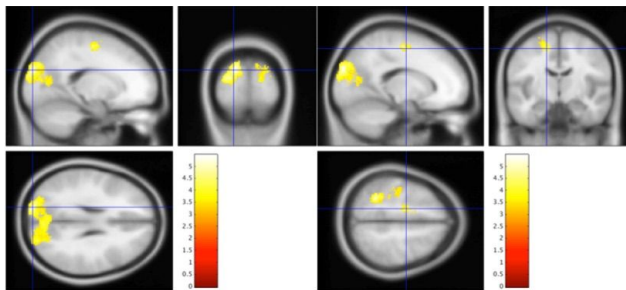


図 6 : 島からのネットワークで OSIT-J スコアと相関する領域



重度嗅覚低下を認めた PD 患者において、嗅覚と密接に関係するとされる中心内側扁桃体だけでなく、大脳皮質と広範な連絡線維をもつとされている基底外側扁桃体にも高度な病変を持つことが判明した。重度嗅覚低下のない PD 患者では、いずれも軽度であった。重度嗅覚低下を示す PD では、扁桃体を中心とする脳機能ネットワークに広範な異常があり、本所見は、認知症を生じやすい病態と密接に関連していると考えられた。

コリンエステラーゼ阻害剤の効果は、幻視に対しては限定的であり、また投与前後による脳機能回路の変化も現時点では明らかとなっていない。コリンエステラーゼ阻害剤投与後も、幻視は完全に消失するわけではなく、その出現に変動を認める。これらの事実は、コリンエステラーゼ阻害剤投与前後の脳機能の変化を、リアルタイム resting state functional MRI でその効果を確認する必要がある。また、幻視が出てからでは、かなり解剖学的変化が進行していると考えられるため、今回見出した解剖学的萎縮部位で認める高次脳機能異常を認めだした段階でコリンエステラーゼ阻害剤の投与を考慮した方が良い可能性もある。より正確な機序を解明するためには、リアルタイム EEG resting state functional MRI による評価体制構築が必要であると考えられた。〔雑誌論文〕(計 件)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Tanaka Y, Tsuboi T, Watanabe H, Kajita Y, Fujimoto Y, Ohdake R, Yoneyama N, Masuda M, Hara K, Senda J, Ito M, Atsuta N, Horiguchi S, Yamamoto M, Wakabayashi T, Sobue G. Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. J Neurol. 2015. [Epub ahead of print] 査読あり
2. Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, Futamura M, Motomura K, Watanabe H, Mori D, Sobue G, Wakabayashi T. Evaluation of resting state networks in patients with gliomas: connectivity changes in the unaffected side and its relation to cognitive function. PLoS One. 2015;10:e0118072. 査読あり
3. Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Nakamura R, Watanabe H, Senda J, Atsuta N, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, Sobue G. Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 [Epub ahead of print] 査読あり
4. Mizutani Y, Nakamura T, Okada A, Suzuki J, Watanabe H, Hirayama M, Sobue G. Hyposmia and cardiovascular dysautonomia correlatively appear in early-stage Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:520-4. 査読あり
5. Nakamura T, Hirayama M, Hara T, Mizutani Y, Suzuki J, Watanabe H, Sobue G. Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:409-14. 査読あり
6. Hara K, Watanabe H, Ito M, Tsuboi T, Watanabe H, Nakamura R, Senda J, Atsuta N, Adachi H, Aiba I, Naganawa S, Sobue G. Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive

supranuclear palsy. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:157-61. 査読あり

7. Watanabe H, Senda J, Kato S, Ito M, Atsuta N, Hara K, Tsuboi T, Katsuno M, Nakamura T, Hirayama M, Adachi H, Naganawa S, Sobue G. Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination. Mov Disord. 2013;28:1732-6. 査読あり
8. Hara T, Hirayama M, Mizutani Y, Hama T, Hori N, Nakamura T, Kato S, Watanabe H, Sobue G. Impaired pain processing in Parkinson's disease and its relative association with the sense of smell. Parkinsonism Relat Disord. 2013;19:43-6. 査読あり
9. Kato S, Watanabe H, Senda J, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, Kaga T, Katsuno M, Naganawa S, Sobue G. Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness. J Neurol. 2012;259:318-26. 査読あり

[学会発表](計 5 件)

1. Hirohisa Watanabe, Bagarinao Epifanio, Noritaka Yoneyama, Kazuhiro Hara, Kazuya Kawabata, Kazunori Imai, Masaaki Hirayama, Takashi Tsuboi, Gen Sobue. Disrupted functional connectivity of amygdala-based networks in Parkinson's disease patients with severe olfactory dysfunction. The 67th American Academy of Neurology Annual Meeting 2015. April 23, 2015. Washington, DC, USA.

2. 渡辺宏久, 祖父江 元. パーキンソン病の診断・症候とバイオマーカー. 第8回パーキンソン病・運動疾患コンGRESS、2014年10月3日、京都ホテルオークラ(京都府 京都市)
3. 渡辺 宏久, 千田 譲, 加藤 重典, 伊藤 瑞規, 熱田 直樹, 渡辺 はづき, 原 一洋, 坪井 崇, 中村 亮一, 長縄 慎二, 祖父江 元. 幻視を呈するパーキンソン病における皮質と白質の萎縮. 第7回パーキンソン病・運動疾患コンGRESS、2013年10月11日、京都ホテルオークラ(京都府 京都市)
4. Hirohisa Watanabe, Jo Senda, Shigenori Kato, Mizuki Ito, Naoki Atsuta, Kazuhiro Hara, Takashi Tsuboi, Masahisa Katsuno, Tomohiko Nakamura, Masaaki Hirayama, Hiroaki Adachi, Shinji Naganawa, Gen Sobue. Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination. The Movement Disorder Society's 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. July 19, 2013. Sydney, Australia
5. 水谷 泰彰, 鈴木 淳一郎, 中村 友彦, 平山 正昭, 渡辺 宏久, 祖父江 元. パーキンソン病では早期から嗅覚機能と心血管系自律神経機能が並行して障害される。第54回日本神経学会学術大会、2013年5月30日、東京国際フォーラム(東京都 千代田区)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

渡辺 宏久 (WANATANBE Hirohisa)

名古屋大学・脳とこころの研究センター・特任教授  
研究者番号 10378177

(2)研究分担者

伊藤 瑞規 (ITO Mizuki)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 50437042

千田 譲 (SENDA Joe)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号 80569781

中村 友彦 (NAKAMURA Tomohiko)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 00437039

平山 正昭 (HIRAYAMA Masaaki)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号 30283435

祖父江 元 (SOBUE Gen)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号 20148315