

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業 研究成果報告書



平成 31 年 3 月 1 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16362

研究課題名(和文) パーキンソン病の認知機能障害の評価基準と治療の開発

研究課題名(英文) Study to investigate the therapy and assessment of mild cognitive impairment in the patients with Parkinson's disease

研究代表者

川嶋 将司 (Shoji, Kawashima)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：40534772

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000 円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病は、ドパミン神経系の障害により特徴的な運動障害を呈するだけではなく、認知機能障害をきたす疾患である。本研究では、軽度認知機能障害を伴うパーキンソン病患者に脳機能画像法、神経心理検査を組み合わせた多角的評価を行い、パーキンソン病の前頭葉機能障害の脳機能画像の特徴とメマンチンの効果を検討した。軽度認知機能障害を伴うパーキンソン病患者では、視空間性作業記憶の障害と関連して中前頭回と下頭頂小葉の機能が低下していた。メマンチンの薬理効果をfunctional MRIで検討した初の研究であり、視空間性n-back testをもちいたfMRIは、薬剤の効果を評価する方法としても利がある。

研究成果の概要(英文)：Cognitive impairment is a common symptom in Parkinson's disease (PD). Mild cognitive impairment (MCI) is a transitional stage between normal aging and dementia. We investigate the association of neuropsychological and imaging findings (fMRI), comparing patients with cognitive normal (PD-CN) and PD-MCI. We recruited 28 non-demented PD patients (15 patients were PD-CN, 13 were PD-MCI).

The activations within the Inferior Parietal Lobule and Rt. Middle Frontal Gyrus were decreased in association with the demand of visuospatial working memory in PD-MCI. The function of these regions may have a potential to evaluate the increased risk of dementia in PD.

From analysis between Memantine intervention and Placebo, memantine reduce the functional brain activity within caudate and superior frontal gyrus. Memantine is not beneficial for the stage of PD-MCI.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 認知症 作業記憶 治療

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は、ドパミン神経系の障害により特徴的な運動障害を呈するだけでなく、認知機能、睡眠、抑鬱などの多彩な症状を来す疾患である。この非運動症状のなかでも認知機能障害は、患者の高齢化や治療の進歩による経過の長期化などにより増加し、約 2-3 割の患者が認知機能の障害を合併していると報告されている。パーキンソン病の認知機能障害は発症頻度が高く、運動障害とともに日常生活の支障となる要因である。

パーキンソン病の運動障害に対する治療は確立されているが、この認知機能障害に対する治療は、確立したものがないのが現状である。認知症の原因疾患として患者数が増加しているアルツハイマー型認知症では、言語性の記憶力障害が特徴であるのに対して、パーキンソン病の認知機能障害では、作業記憶や遂行機能など前頭葉機能の障害が特徴である。パーキンソン病の前頭葉機能の障害については、大脳基底核-前頭前野ループの障害が生理学的基盤となっていることが報告されている。

アルツハイマー型認知症の治療は、コリンエステラーゼ阻害薬および N-methyl D-aspartate 受容体部分拮抗薬（メマンチン）が有効であり、確立したエビデンスがある。中枢神経系に作用する薬剤の効果の検証には、脳機能画像法の一つである functional MRI (fMRI) が有用であり、アルツハイマー型認知症患者に対する一部のコリンエステラーゼ阻害薬の効果が、過去に研究されている。一方、パーキンソン病の認知機能障害の治療は確立しておらず、薬剤の効果は報告により様々で結論が分かれている。

近年、メマンチンを自覚的な健忘症状を有するが認知症に該当しない健常高齢者に投与した研究で、神経心理検査において健常高齢者の注意や反応時間が改善したことが報告された。これは、メマンチンに、臨床的に顕在化していない段階の前頭葉機能の障害を賦活、改善する効果を有する可能性があることを示唆する。さらに、中等度の認知機能低下を伴うパーキンソン病患者を対象としてメマンチンの効果を検証する 2 つの二重盲検試験が海外で行われ、そのうち一つの試験の結果では、投与後に注意作業速度の改善が認められている。このように、メマンチンはパーキンソン病患者の前頭葉機能を改善する可能性があるが、パーキンソン病の大脳基底核-前頭前野ループの障害と関連するのか、その効果は未だ検証されていない。

2. 研究の目的

本研究では、認知機能障害を伴うパーキンソン病患者に脳機能画像法、神経心理検査を組み合わせた多角的評価を行い、パーキンソン病の前頭葉機能障害の特徴を明らかにすること、また、本手法によりメマンチンの効果を検討することを目的とする。

メマンチンによりパーキンソン病の前頭葉-線条体回路を主とする脳内ネットワークに変化が生じるならば、治療前後での患者の脳機能画像の差異が検出されることが予測される。

3. 研究の方法

(1) 認知機能障害を伴うパーキンソン病患者群と認知機能正常の患者群の比較検討

パーキンソン病の認知機能障害の特徴が、視空間認知と作業記憶の障害であることから、双方の要素を含んだ検査である視空間性 n-back テストを fMRI の賦活課題としてもちいた。神経心理検査、視空間性作業記憶と関連する局所脳機能の解析を、健常高齢者とパーキンソン病患者を対象に行う。認知機能障害を伴うパーキンソン病患者の前頭前野を含めた脳内ネットワークの異常を、認知機能正常の患者群および健常群との比較により、明らかにする。

(2) 認知機能障害を伴うパーキンソン病患者の治療前後の評価

メマンチンの効果をプラセボと対比して検討する。メマンチンから内服を開始する者と、プラセボから内服を開始する者に 1 対 1 で割り付けた、クロスオーバー試験を実施する。被験者は、両薬剤について 6 週間の内服と、治療前後での諸検査（神経心理検査、fMRI）を受ける。投薬終了後 6 週間の休薬の後に、メマンチンを内服した者はプラセボを、プラセボを内服した者はメマンチンの内服を 6 週間行う。薬剤の投与により前頭前野を主体とした特定の脳内ネットワークが、どのように変化するのかを解析する。

4. 研究成果

軽度認知機能障害を伴うパーキンソン病患者群(n=13)では、認知機能正常の患者群(n=15)に対して運動機能障害が強く、trail making test・PASAT で評価した前頭葉遂行機能が有意に低下し、verbal fluency test での語想起も低下していた。

視空間性 n-back テストの結果から、軽度認知機能障害を伴うパーキンソン病患者群では視空間性作業記憶を反映する 2-back テストの正答率が認知機能正常の患者群に対して有意に低かった。一方、単純な視空間認知を反映する 0-back テストの正答率には有意な差はなかった。

脳機能画像の解析では、2-back テストにおいて、軽度認知機能障害を伴うパーキンソン病患者では中前頭回と下頭頂小葉の賦活に低下がみとめられた。この結果は、パーキンソン病の病理変化の進展によって生じるドーパミン神経系の機能障害と関連することが示唆された。

また、認知機能障害を伴うパーキンソン病患者を対象とした治療介入前後の評価では、メマンチン投与期間とプラセボ投与期間において有意な神経心理検査の差異はみとめられなかったが、メマンチン投与期間では trail making test の遂行時間が長くなる傾向がみられた。脳機能画像の解析では、プラセボと比較してメマンチン投与により有意に増強した脳賦活領域は検出されなかった。一方、メマンチン投与により 1-back 課題では両側尾状核が、2-back 課題では上前頭回の賦活に低下がみとめられた。これらの結果から、軽度認知機能障害を伴うパーキンソン病患者へのメマンチンの投与は、僅かながら遂行機能の低下を生じ、前頭葉 尾状核の機能を低下させる可能性があるため、認知機能障害が軽度の時期に本剤を使用することは治療上の有益性がないと考えられる。

本研究により、軽度認知機能障害を伴うパーキンソン病患者では、視空間性作業記憶の障害と関連して中前頭回と下頭頂小葉の機能が低下していることが明らかになった。さらに、本研究はメマンチンの薬理効果を fMRI で検討した初の研究である。本研究でもちいた視空間性 n-back test は、パーキンソン病の認知機能障害の特徴を捉えるだけでなく、薬剤の効果を評価する方法として利がある。神経心理検査と脳機能画像を組み合わせた多角的評価を、不可逆的な病理変化が進む前の段階で認知症へ移行する危険性が高い者を抽出する検査法として発展させることが、今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

Shoji Kawashima Yoko Shimizu Yoshino Ueki Satoshi Tanaka Noriyuki Matsukawa , Altered patterns of brain activity associated with the pharmacological effect of memantine in patients with PD-MCI , 第 59 回日本神経学会学術大会 , 2018 年
茜部遼平 川嶋将司 清水陽子 松川則之 , 視空間性 N-back test を用いたパーキンソン病の認知機能評価: fMRI study , 第 11 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ) , 2017 年

Shoji Kawashima Yoko Shimizu Masaya Horiba Yoshino Ueki Noriyuki Matsukawa , Impairment of the spatial working memory in Parkinson ' s disease with MCI : A fMRI study , World congress of Neurology 2017

Yoko Shimizu Shoji Kawashima Yoshino Ueki Noriyuki Matsukawa Ikuo Wada , Visuo-spatial N-back test is useful for the assessment of working memory impairment in Parkinson ' s disease , World congress of Neurology 2017

川嶋将司 植木美乃 松川則之 , 認知症を伴わないパーキンソン病患者の空間性作業記憶の障害 , 第 56 回日本神経学会学術大会 , 2015 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年：
国内外の別：

〔その他〕
特記事項なし

6．研究組織

(1)研究協力者

研究協力者氏名：清水 陽子

ローマ字氏名：Yoko Shimizu

研究協力者氏名：堀場 充也

ローマ字氏名：Hiroya Horiba

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。