

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701
研究種目：若手研究
研究期間：2020～2023
課題番号：19K17038
研究課題名（和文）パーキンソン病の仮面様顔貌と認知症発症の関連についての検討：前向きコホート研究

研究課題名（英文）The relationship between masked facial and dementia in Parkinson disease: A prospective cohort study

研究代表者
東山 雄一（HIGASHIYAMA, Yuichi）
横浜市立大学・医学部・講師

研究者番号：10722449
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：パーキンソン病（PD）の徴候として有名な仮面様顔貌は、これまで単純な運動障害と位置付けられ、認知機能障害との関連については検討されていなかった。そこで我々は、最新のmotion capture技術を応用した表情解析技術を用いてPD患者の表情変化を定量化し、各種認知・情動検査と比較する縦断研究を通して、仮面様顔貌が将来の認知機能低下・認知症発症を予測する新規バイオマーカーのひとつである可能性を検証した。横断解析の結果から、仮面様顔貌は海馬・扁桃体ネットワークの障害に起因した近時記憶障害などの認知機能障害と関連していることが示唆された。今後もデータ取得とともに縦断データの解析を継続する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PDに伴う認知症（PDD）は日常生活に支障をきたすことは言うまでもないが、生命予後を左右する大きな障害因子の一つであることも明らかとなっており、認知症予測マーカーの開発は、適切な治療介入のタイミングを考える上でも極めて重要といえる。

PDD進展予測マーカーの開発は国内外で非常に注目されている一方で、仮面様顔貌について着目した研究はこれまでにない。

さらに我々が採用したmotion captureを用いた表情定量解析は、特別な技術を必要としない自動解析法であり、本研究は国内外の研究領域のみならず、日常臨床へも新たなインパクトを与えることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Masked facies or hypomimia, one of the well-known signs of Parkinson's disease (PD), has been considered a simple movement disorder and has not been investigated in relation to cognitive dysfunction in PD. In this study, we quantified facial expression changes in PD patients using a facial expression analysis technique based on motion capture technology and compared the results with various cognitive and affective tests to verify that the masked face is one of the new disease biomarkers to predict future cognitive decline and dementia in PD. The cross-sectional analysis suggested that the masked face was associated with various cognitive dysfunctions such as recent memory impairment due to disruption of the hippocampal-amygdala network based on various brain imaging analyses. We will continue to collect additional data and analyze longitudinal data.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 仮面様顔貌 表情解析 脳画像解析

1. 研究開始当初の背景

表情研究の歴史は古く、19世紀後半の Charles Darwin にまでその歴史はさかのぼる。Darwin は世界各地の先住民族の表情について調査を行い、表情は人類共通のサインであると結論した。そのおよそ 100 年後、心理学者である Paul Ekman は“怒り、悲しみ、恐れ、驚き、嫌悪、幸福感”の 6 つの表情が文化普遍的な基本表情であることを示し、さらに表情動作の最小単位を組み合わせることで全ての表情が定量的に記述できる“FACS (facial action coding system)”という表情分析手法を開発するに至った¹⁾。こうした研究から、“表情”は集団生活を営む我々人類にとって、原始的かつ普遍的なコミュニケーション手法であると言え、その表出障害ともいえる PD の“仮面様顔貌”は、単純な運動障害の範疇を超えた社会生活を営む上での重大な社会認知機能障害と言っても過言ではない。

このように仮面様顔貌は著名かつ重要な症候であるにも関わらず、その研究は驚くほど少ない²⁾。少数ある臨床研究でも、その殆どが仮面様顔貌を運動機能障害の一つである“facial bradykinesia”として位置付けており、認知・情動機能障害との関連については検討されてこなかった。一方、これまで運動症状を中心に検討されてきた PD であるが、近年では様々な認知・情動機能障害が病初期からみられるとの報告があり、PD の早期診断につながる新たなバイオマーカーとしても注目されている。このような非運動症状の一つに、表情認知障害が知られており、扁桃体の神経脱落との関連が指摘されている³⁾。

2. 研究の目的

以上を背景に、我々は PD の表情表出障害である仮面様顔貌にも、扁桃体-辺縁系障害を基盤とした非運動症状が関連しているとの仮説を提唱し、motion capture 技術を応用した表情変化の定量解析を用い、多数例の PD と健常者を対象とした横断研究を通してこれを検証する。さらに多数例の PD を対象とした前向きコホート研究を行い、仮面様顔貌が PD の認知機能低下および認知症発症の予測因子となり得るかについて検証を行う。また、仮面様顔貌が海馬-扁桃体ネットワークの障害に関連していることを、安静時 fMRI による機能的結合性解析を用いた、横断/縦断的画像検査を行うことで証明する。

3. 研究の方法

本研究では、次の 2 点について以下の方法で明らかにする。

(1) PD の仮面様顔貌が非運動症状と関連しているか？ 認知症発症リスクとなるか？

仮面様顔貌の定量評価を行った PD 群を対象とした横断解析/縦断解析研究を行い、仮面様顔貌が PD の非運動症状と関連しているか、パーキンソン病認知症 (PDD) の危険因子になり得るかについて検証を行う。

対象: 神経内科専門医により UK PD Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria に従って診断された PD 100 例と、年齢を一致させた健常対照群 50 例を対象とする。除外基準は、他の精神・神経疾患の既往、脳 MRI における異常所見、認知症の重症度分類 Clinical Dementia Rating (CDR) が 1 以上とする。

方法: 上記基準を満たす PD および健常者について、表情解析ソフトを用いた表情変化定量解析、OSIT-J を用いた嗅覚検査、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) による運動障害評価、MMSE・MoCA-J などの認知スクリーニング検査、注意・遂行機能、言語、記憶、視空間認知機能など各認知ドメインに関する神経心理検査、Geriatric Depression Scale (GDS) を施行する。

ベースラインで得られた表情変化量と、各被験者の運動機能スコア、情動・認知機能検査の結果、さらに内服薬や罹病期間を統計解析することで、それぞれの関連性について検討を行う。

続いて、3 年後に再度臨床評価および画像評価を行い、この時点で MMSE 24 点以下もしくは CDR で 1 以上となった患者のうち、PDD の診断基準を満たした症例を、認知症発症群と定義する。認知症発症の危険因子の探索のため、表情変動、年齢、性別、OSIT-J、UPDRS の運動スコア、MMSE、MoCA-J、WMS 論理記憶 II、GDS を説明変数とした多重ロジスティック回帰分析を用い、各変数の 1SD の悪化に対する認知症発症の相対リスクの推定値としてオッズ比を算出し、表情変動の減少、すなわち仮面様顔貌の認知症発症への寄与を検証する。

表情解析は、フロリダ大学で開発された感情を喚起するカラー写真セットである International Affective Picture System (IAPS) より快・不快画像を 100 枚選出し、視覚刺激ソフトである E-Prime 3.0 を用いて PC モニタ上にランダムに視覚呈示する。その際に生じる被験者の表情変化を、高感度デジタルビデオカメラで記録し、表情解析ソフトを用いて表情変化を定量解析する。なお、PD 群の評価は全て、L-DOPA 内服 1~2 時間後のベストオン状態で行う。

(2) 仮面様顔貌と関連する神経ネットワークの同定

初回と3年後に3T-MRI撮像を行い、仮面様顔貌悪化と相関する脳萎縮・白質変性部位を voxel-based morphometry (VBM) や Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) を用いて探索し、さらに FSL ツールである MELODIC による独立成分分析法や、また SPM の functional connectivity toolbox (CONN) を用いた関心領域解析などの安静時 fMRI 解析により、扁桃体や海馬を中心としたネットワークの障害と仮面様顔貌悪化の関連を検討する。

4. 研究成果

(1) ベースラインで取得した表情変化量について

表情解析ソフトを用い算出された表情変化量については、PD 群で 2.1(1.0), HC 群で 3.1(0.8) と有意差を認め ($p < 0.001$), PD 群で有意に表情変動が減少していることが確認された。

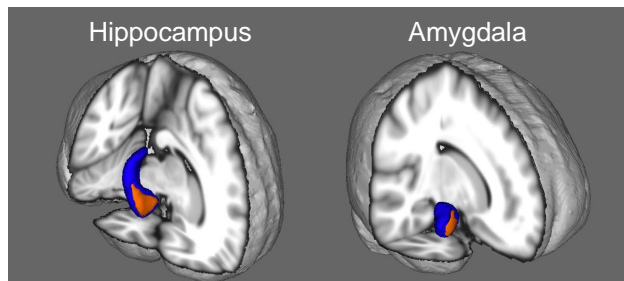
続いて、健常者の表情変動スコアの 1.5 SD をカットオフとし、PD を表情良好 PD 群 (good-PD 群) と表情不良 PD 群 (bad-PD 群) に大別し、各種臨床スコアについて健常群を含めた 3 群比較を行った。その結果、bad-PD 群は他群と比較して、注意・記憶などの認知機能課題 (MoCA-J, trail-making test, WMS 論理記憶 II など) での有意な低下を認め、一方で PD の 2 群間で運動スコアに有意差は認めなかった。重回帰分析の結果、表情変動の減少は、特に注意・遂行機能を中心とした神経心理検査、さらに抑うつとの指標との間に関連を認めた。

(2) ベースラインデータを用いた各種画像解析

脳構造解析

VBM, TBSS の結果、表情変動スコアと有意に相関する脳萎縮領域は認めなかった。しかし、FSL-FIRST を用いた大脳基底核・海馬・扁桃体の体積についての画像統計解析 (vertex analysis) を行った結果、仮面様顔貌の重症度 (表情変動スコア) は、扁桃体・海馬の萎縮と有意に関連することが示された (図 1)。

図 1. 仮面様顔貌重症度と関連した海馬・扁桃体の萎縮領域

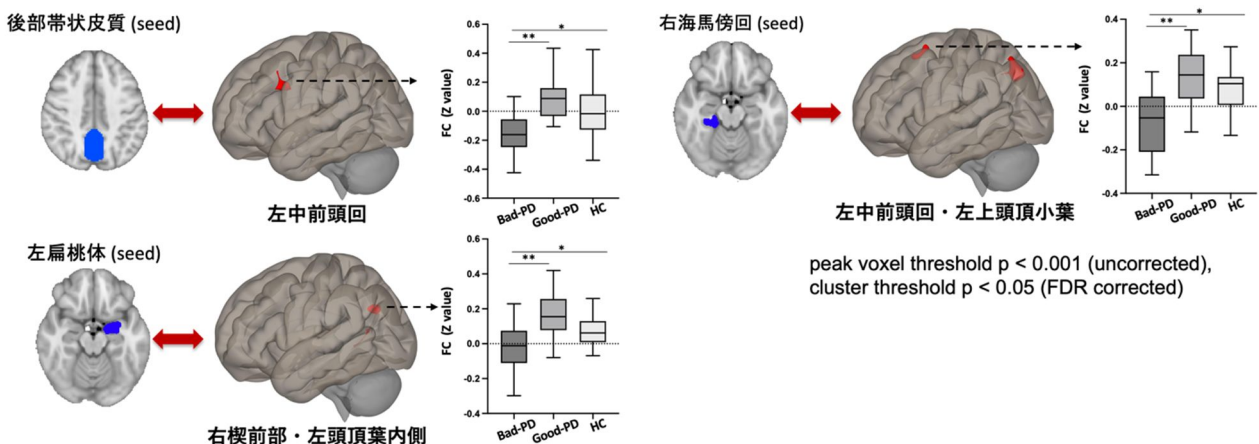


vertex analysis の結果、表情変動スコアと有意に関連した萎縮領域 (オレンジ色) を図示した。年齢、性別を共分散として解析を行った。(FEW corrected $p < 0.05$)

安静時 fMRI 解析

CONN を用いた安静時 fMRI 関心領域解析を行った結果、扁桃体・海馬を中心とした機能的結合性の低下が表情変動スコア低下と有意に関連するという結果が得られた (図 2)

図 2. 仮面様顔貌重症度と関連した機能的結合性低下領域



(3) 縦断解析データを用いた解析

横断解析の結果から、PD の表情表出障害である仮面様顔貌には、認知機能障害や情動障害と関連した非運動症状としての側面もあることが示唆された。

縦断データについては、現在もデータ収集を継続しており、随時統計解析・脳画像解析を行っていく予定である。

本研究で用いた解析手法は、これまでの主観的印象に頼った仮面様顔貌の診断とは異なり、自動解析法を用いており、観測者内・間の信頼性も高い。さらに表情を撮影するだけで自動解析が可能であり、複雑な機械操作も必要ない。こうした解析手法の特徴からも本研究は日常臨床への応用に指向しており、仮面様顔貌が定量可能な認知症予測マーカーとして証明されれば、日常臨床にも容易に汎化できると考えられる。

<引用文献>

- 1) Ekman P., Friesen W. V. (1978). Facial Action Coding System: A Technique for the Measurement of Facial Movement. California, CA: Consulting Psychologists Press, Palo Alto.
- 2) Bologna M, Fabbrini G, Marsili L, Defazio G, Thompson PD, Berardelli A. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Jun;84(6):681-5
- 3) Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. Suzuki A, Hoshino T, Shigemasa K, Kawamura M. Brain. 2006 Mar;129(Pt 3):707-17.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Hamada Tomoya, Higashiyama Yuichi, Saito Asami, Morihara Keisuke, Landin-Romero Ramon, Okamoto Mitsuo, Kimura Katsuo, Miyaji Yousuke, Joki Hideto, Kishida Hitaru, Doi Hiroshi, Ueda Nachisa, Takeuchi Hideyuki, Tanaka Fumiaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Qualitative Deficits in Verbal Fluency in Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment: A Clinical and Neuroimaging Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 2005 ~ 2016
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/JPD-202473	査読の有無 有
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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------