

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 2 日現在

機関番号：13901
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21591111
 研究課題名（和文）パーキンソン病の幻視の発現病態機序の解明
 研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of visual hallucination in Parkinson's disease
 研究代表者
 渡辺 宏久 (WATANABE HIROHISA)
 名古屋大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号：10378177

研究成果の概要（和文）：各種高次脳機能検査、MRI Voxel based morphometry (VBM)、酸化ストレスマーカーなどを用いてパーキンソン病 (PD) の幻視の発現に關与する病態解析を行った。幻視のある PD では、幻視の無い PD や対象に比べ、視覚能力、空間関係、単一図形の記憶の低下、後頭葉を含む広範な大脳皮質やマイネルト基底核近傍の萎縮を認めた。尿中 8-OHdG 値は幻覚スコアと相関していた。

研究成果の概要（英文）： The aim of this study was to elucidate the pathogenesis of visual hallucination (VH) in Parkinson's disease (PD). PD patients showed impairment of the visual perception especially in visual discrimination and figure ground. Voxel-based morphometry showed that PD patients with VH had widespread cortical atrophy including the occipital lobe and nucleus basalis of Meynert compared to normal control. Urinary 8-OHdG values significantly correlated with the score of TUHARS. It is assumed that VH is associated with the combination of functional decline in low-level visual cognition and functional impairment in the high-level visual cognition. In addition, oxidative stress may contribute to VH.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：パーキンソン病、幻視、認知機能検査、視覚認知、脳画像

1. 研究開始当初の背景

(1) パーキンソン病 (PD) における幻覚は、罹病期間の長期化に伴い頻度が増加し、その発症は患者の QOL に大きく影響を与え、また認知症の合併にも強く関係し、患者が自宅から療養施設への入所を余儀なくされる重要な因子であるとされている。このため、幻覚の治療を解明し、病態に基づいた治療方法を開発することは重要である。しかしながら PD で幻覚をきたす神経学的機序に関しては、未だ明らかにはなっていない。

2. 研究の目的

(1) 今回我々は、1) 幻覚を有する PD 患者における視覚認知機能に関して、幻覚を有する PD 患者と幻覚を有しない PD 患者との違いを検討、2) 幻視を有する PD 患者と幻視を有しない PD 患者における MRI voxel based morphometry (VBM) の特徴を検討、3) 幻視を有する患者において酸化ストレスマーカーである 8-OHdG と幻視のスコアとを比較・検討、以上を行うことで、幻覚の発生に寄与する因子を解明する。

3. 研究の方法

(1) PD 患者に対し、視覚認知機能、Voxel based morphometry (VBM)、尿中 8-OHdG の測定などを行い、また幻覚を有する PD 患者 (VH 群) と幻覚を有しない PD 患者 (非 VH 群) との比較検討を行った。

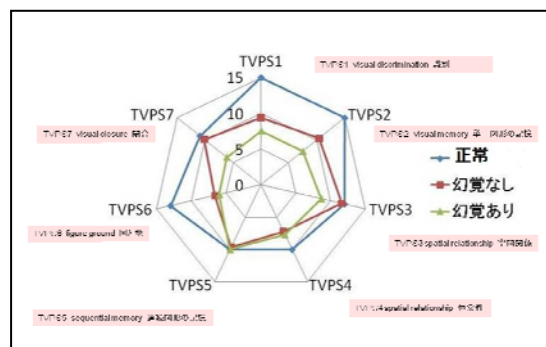
4. 研究成果

(1) 視覚認知機能検査

Test of Visual-Perceptual Skills-Revised (TVPS-R) を用い、複数の幾何学図形を対象として、PD における視覚認知情報の認知能力を評

価した。本検査は、「言語」を必要とせず、「図形」を視覚的に選別する検査で、識別 (図形の特徴を把握し、視覚的なマッチング能力を評価)、単一図形の記憶 (視覚的短期記憶能力評価)、空間関係 (図形の形状に対する視覚的な上下左右の認知能力)、恒常性 (対象が条件や環境が変わっても、同じであると把握できる能力)、連続図形の記憶 (図形の構成を把握する能力やカテゴリー化の能力を評価)、図と地 (自分に必要な視覚的情報である「図」を余分な情報「地」から浮き出させて取り出す判別能力)、閉合 (見え無いものをイメージしながら、対象の全体像を想像する能力) の評価が可能である。

連続 PD71 例の検討では、VH 群優位で PD 患者では視覚課題において種々の要素で機能低下を認めていた。特に識別、図と地といった要素において機能低下を認めた。また VH 群では非 VH 群に比較して、閉合、空間関係、単一図形の記憶といった要素でより低下が明らかであった。



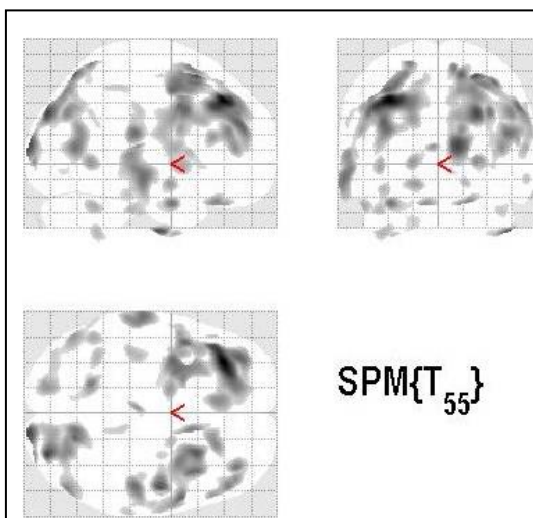
以上のことから、VH 群では全般性の視覚認知機能の低下を認め、特に視覚の対象を正確に把握して、それを抜き出す能力が低下していることが明らかとなり、幻視の発現に密接に関連している可能性が示唆された。

(2) MRI VBM 研究

近年、functional MRI、PET、剖検例の検討

により PD で認める幻視の機序が明らかになりつつある。しかし、VH 群の脳機能画像で異常を認める領域や、病理学的検討で扁桃核や海馬傍回をはじめとして Lewy 小体の多い領域において実際に形態学的な異常所見を有しているか否かは明らかではない。今回我々は、voxel based morphometry (VBM) を用いて VH 群 の脳萎縮の分布を検討した。

診断基準で probable 以上を満たす当院通院中の連続 PD 71 例中、幻視を認めた 28 例の中から MMSE 25 点未満であった 6 例と頭部 MRI で Fazekas 分類 2 度以上を呈した 3 例を除いた 19 例を対象とした。また認知症、幻視、日中の過度の眠気の無い非 VH 群 13 例と年齢を一致させたコントロール 22 例をそれぞれ比較対象とした。同一の 3.0T MRI で撮像し、VBM は SPM8/VBM8 を用い、T1 強調像を標準化、灰白質・白質を抽出し平滑化した後に群間比較した。



VH 群ではコントロール群や非 VH 群に比べ、後頭葉一次視覚野、色情報や顔・体の認知にかかわる紡錘状回を中心とした側頭葉下面、動きや位置の認知にかかわる後頭頂葉、および reality monitoring にかかわる前頭前野を中心とした前頭葉において萎縮を認めた。また、コントロール群に比べてマイネルト基底核や扁桃核で萎縮を認めた (uncorrected

$p < 0.001$)。

VH 群では視覚情報を受け取る一次視覚野、視覚情報を処理する背側皮質視覚路や腹側皮質視覚路、および reality monitoring に関与する前頭前野などの萎縮を認め、幻視の dual stream hypothesis を支持する所見が得られた。VH 群における後頭葉病変の病理学的解析は十分ではなく、今後の検討が必要である。

(3). 酸化ストレスマーカーと幻覚との関連

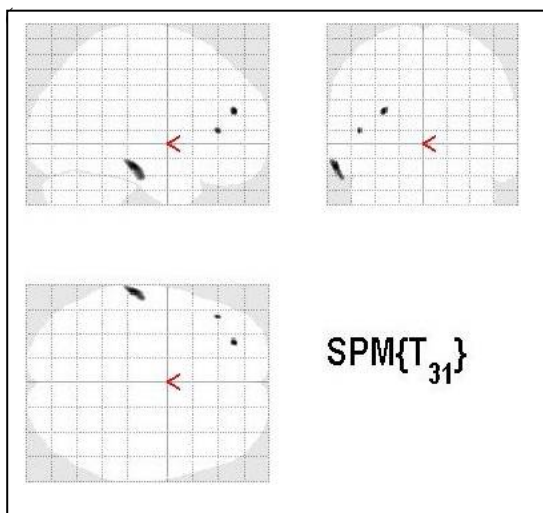
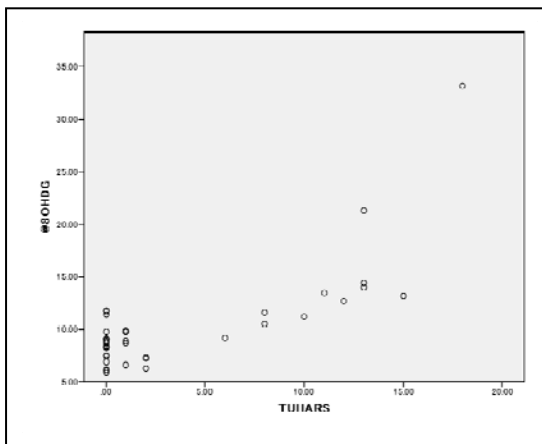
パーキンソン病 (PD) の発生機序の一つとして酸化ストレスの関与が考えられている。尿中 8-OHdG は酸化ストレスの簡便なマーカーのひとつであり、PD において、その上昇が見られるという報告がある。しかし PD の症状との関連については、十分には検討されていない。今回 PD の症状のうち幻覚、認知に注目し、その発症と 8-OHdG との関連、また同時に撮像した MRI 画像との関連について解析し検討する。

PD 患者 39 名に対し、3T 脳 MRI、幻覚に関するアンケート (TUHARS)、認知に関し MMSE を施行した。脱水などの全身状態に問題があるケースは除いた。酸化ストレスマーカーとして尿中 8-OHdG を測定するとともに、画像解析を行い各種パラメーターとの関連を検討した

PD 群で尿中 8-OHdG は正常群 より高値を示し、MRI では萎縮が認められた ($p < 0.001$)。また尿中 8-OHdG の値と幻覚のアンケート結果には強い関連が認められた ($r = 0.85$, $p < 0.001$)。MRI 解析においては 8-OHdG や TUHARS の値と脳萎縮に相関が認められなかったが、拡散テンソル画像における Fractional anisotropy (FA) 値に異常を認めた。また、MMSE の低値群では、脳萎縮も

明らかであった。

幻視の発現に酸化ストレスが関連している可能性が示唆された。これは酸化ストレスが幻視を誘発している可能性と、疾患の進行自体に酸化ストレスが関連している可能性があり、今後の検討が必要である。また、幻視のスコアと脳萎縮との直接的な関連部位は見いだせなかったが、研究2)でも明らかのように、幻視の発現には複数の部位が関与しているため、単純な相関解析では複数の責任病巣を同定出来ない可能性が示唆され、今後は視覚負荷をかけた fMRI や MEG などによる検討が必要と考えられた。



以上の 1)-3)の研究結果から視覚情報の低次処理過程機能低下と前頭葉、側頭葉、後頭葉などにおける高次視覚認知過程の機能低下が関連して幻視は発現することが推定さ

れた。酸化ストレスと幻視の発現に関する証明は今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 4 件)

①Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness. Kato S, et al. J Neurol 2012;259:318-26. 査読有

②Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinson's disease? Nakamura T, et al. Mov Disord 2011;26:1869-74. 査読有

③Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine correlate with hallucinations rather than motor symptoms in Parkinson's disease Hirayama M, et al Parkinsonism Relat Disord 2011;17:46-9. 査読有

④Lowered cardiac sympathetic nerve performance in response to exercise in Parkinson's disease. Nakamura T, et al Mov Disord 2010;25:1183-9. 査読有

〔学会発表〕 (計 3 件)

①パーキンソン病における幻覚と脳萎縮の関係 宮崎 雄 第52回日本神経学会学術大会 2011年5月19日 名古屋

②パーキンソン病における幻覚、認知、尿中8-OHdGと脳萎縮 平山 正昭 第52回日本神経学会学術大会 2011年5月19日 名古屋

③パーキンソン病における認知機能障害と
脳MRI、脳血流障害の特徴（非運動症状に
着目して）新美芳樹 第51回日本神経学会
総会 2010年5月21日 東京

〔図書〕（計 0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 宏久 (WATANABE HIROHISA)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：10378177

(2) 研究分担者

伊藤 瑞規 (ITOU MIZUKI)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：50437042

祖父江 元 (SOBUE GEN)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：20148315

(3) 連携研究者

なし