

## 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 25 年 3 月 28 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590953

研究課題名（和文） 胃電図を用いたパーキンソン病の早期診断法の確立

研究課題名（英文） Development of a new diagnostic tool using electrogastrography for early Parkinson's disease

研究代表者

朝比奈 正人（ASAHINA MASATO）

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：40401098

研究成果の概要（和文）：パーキンソン病（PD）では運動症状に先行して胃壁在神経叢に病変が出現する。PD の病初期にこの病変を非侵襲的に検出できれば早期診断に役立つ。我々は、胃壁在神経叢病変を反映する胃電気活動異常を早期 PD 患者において検出することを目的に、未治療早期 PD38 例と健常対照 7 例において胃電計を用いて非侵襲的に胃電図を記録した。PD 患者では胃電気活動の異常が認められ、胃電図測定が PD の早期診断バイオマーカーになる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：To detect gastric dysfunction due to gastric plexus lesions in early Parkinson's disease (PD), we recorded electrogastrogram in 38 PD patients and 7 healthy control subjects. Our PD patients showed gastric-electrical abnormalities. Our results indicate potential usefulness of electrogastrography in diagnosing early PD.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	400,000	120,000	520,000
2012 年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経内科学

キーワード：臨床神経生理学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、心電図を記録するように皮膚電極を用いて胃の電気活動である胃電図を非侵襲的に記録することが可能となった。胃電図は胃運動のペースメーカーや電気伝導の異常を鋭敏に検出することができる。表現を変えれば、胃電図は胃のペースメーカーや電気活動の伝播に重要である胃の壁在神経叢の病変を検出できるといえる。

(2) 代表的な神経変性疾患であるパーキン

ソン病（PD）の病態研究は目覚ましい進展がある。PD の病理学的特徴であるレビー小体を形成しているものが  $\alpha$  シヌクレインであることが解り、これが神経細胞の変性に関与していることが明らかとなったことから、 $\alpha$  シヌクレインをターゲットにした根本的治療も視野に入ってきた。根本的治療を症状発現後に開始しても症状改善は期待できない。根本的治療を行う場合は、病初期あるいは運動症状発現前に治療介入することが理想である。

(3) 運動症状に先行して出現する非運動症状をとらえることにより、PD を早期あるいは運動症状発現前に診断することに関心が集まっている。Braak ら (Neuroscience Letters 2006;396:67-72) は自律神経系の中でも特に胃の壁在神経叢が早期から障害される可能性を剖検例による検討で指摘した。この Braak の仮説を実際の生前の PD 患者で証明した研究はない。

(4) PD ではノルアドレナリンのアナログである Metaiodobenzylguanidine (MIBG) の心集積が低下することが知られており、PD の診断に I<sup>123</sup>-MIBG 心筋シンチグラフィが利用されている。この所見は、心臓を支配する交感神経節後神経終末に機能異常があることを示している。I<sup>123</sup>-MIBG シンチグラフィは PD の診断補助検査として有用であるが、3 年以内の早期 PD における MIBG の心筋集積は 4 分の 1 で正常であり、検査費用も高額で、RI を用いる点などの短所もある。また、PD では嗅覚機能が低下することが知られているが、PD における嗅覚機能検査の感度・特異度についての見解は一定しない。

## 2. 研究の目的

(1) 早期 PD における胃の電気活動の障害の有無を明らかにする。

(2) 早期 PD における胃の電気活動の障害は、MIBG の心筋集積低下や嗅覚低下と感度・特異度を比較する。

(3) 非侵襲的で簡便な胃電図測定法を用いた PD の超早期診断方法を開発する。

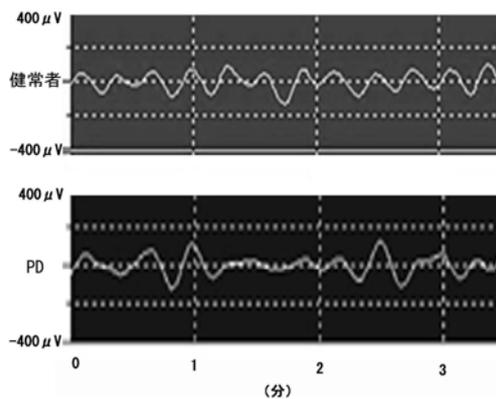


図 1. 健常者 (上) と PD 患者 (下) における胃電図原波形

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

発症 2 年以内の未治療 PD38 例 (年齢 67 ± 9 歳、男 19 例、女 19 例、罹病期間 1.4 ± 0.6 年) と健常者 7 例 (年齢 63 ± 6 歳、男 1 例、女 6 例) において評価を行った。PD の診断は British Braun Bank の診断基準に基づいた。PD 患者の重症度は Hoehn-Yahr 分類で 1-3 度であった。消化管疾患や糖尿病など胃自律神経機能に影響を与える合併症を持つ症例は除外した。

### (2) 胃電図測定

胃電図の測定にはポータブル型胃電計 (EG、ニプロ社) を用いた。電極は正中線上で胸骨剣状突起と臍の中間点を基準電極とし、右・左の鎖骨中線上で胸骨剣状突起と基準電極までの中間点をそれぞれ電極 1、2 とし、右・左の鎖骨中線上で基準電極と臍までの中間点をそれぞれ電極 3、4 とした。この 4 チャンネルの中で、最も良好に記録できたチャンネルのデータを解析に用いた。解析は胃電図解析ソフト (EGS2、グラム社) を用いた。胃電図の解析は空腹時 (30 分間)、食事負荷 0~15 分後 (食直後)、食事負荷 16~30 分後 (食後早期) のデータを用いた。

### (3) 胃電図解析

健常者の胃電図では胃ペースメーカーの電気活動を反映する 3 回/分の slow wave と呼ばれる周期性の波形が観察される (図 1)。最初に肉眼的に原波形の評価を行い、さらに、高速フーリエ変換によるパワースペクトル解析を行った。パワースペクトラムで 3 回/分付近にピークを示す周波数を主要周波数 (DF; dominant frequency) とした (図 2)。また、スペクトル解析を経時的に時間を 1 分ずつずらして行うランニングスペクトル解析を行い、DF の標準偏差をその平均で除した主要周波数変動係数 (ICDF; instability coefficient of DF) を算出した。

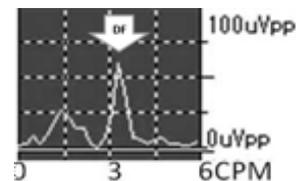


図 2. 健常者における胃電図のスペクトル解析

### (4) 嗅覚検査

嗅覚の評価には 12 本の異なる臭いスティックからなる検査キット (OSIT-J、第一薬品工業株式会社) を用いた。12 種類の匂いを 4 種類の物質、匂いがない、分からないの 6 択から選ぶもので 12 点満点である。嗅覚検査は PD 群、健常群で行った。

#### (5) MIBG 心筋シンチグラフィ

$I^{123}$ -MIBG 心筋シンチグラフィは PD 群のみに実施した。後期相の心縦隔比 (H/M) を統計解析に用い、カットオフ値としては当施設基準値である 2.09 を用いた。

#### (6) 統計解析

2 群間の平均値の差の検定には t 検定を用いた。各群における食事前後での平均値の差の検討には、対応のある t 検定を用いた。ICDF、OSIT-J、MIBG 心筋シンチグラフィの結果の相関解析にはピアソン相関関係検定を用いた。胃電図、MIBG 心筋シンチグラフィ、OSIT-J の感度、特異度の評価には ROC 曲線を用いた。

### 4. 研究成果

#### (1) 未治療 PD 群と健常群における胃電図

健常者では 1 分間に 3 回の周期性波形 (slow wave) を認めたが、未治療 PD 患者では slow wave が不整であった (図 1)。

DF は未治療 PD 患者群で  $2.9 \pm 0.3$  回/分、健常対照群で  $2.9 \pm 0.2$  回/分と 2 群に差を認めなかった。ICDF は未治療 PD 患者群で  $7.3 \pm 5.7\%$ 、健常対照群で  $3.1 \pm 2.7\%$  と有意に PD 患者群で高値であった ( $p < 0.05$ , 図 3A)。食事による DF の変化は、PD 群 (空腹時  $2.9 \pm 0.3$  回/分 → 食直後  $2.8 \pm 0.3$  回/分 → 食後早期  $3.0 \pm 0.3$  回/分) と健常群 ( $3.0 \pm 0.2$  回/分 →  $2.9 \pm 0.2$  回/分 →  $3.1 \pm 0.1$  回/分) とも有意な変化を認めなかった。ICDF は健常群では食直後に一過性に上昇したが ( $3.1 \pm 2.7\% \rightarrow 8.7 \pm 6.7\% \rightarrow 5.7 \pm 3.5\%$ ,  $p < 0.05$ , 図 3B)、PD 群では有意な変動はなかった ( $7.3 \pm 5.7\% \rightarrow 8.9 \pm 5.0\% \rightarrow 8.4 \pm 6.9\%$ , 図 3C)。

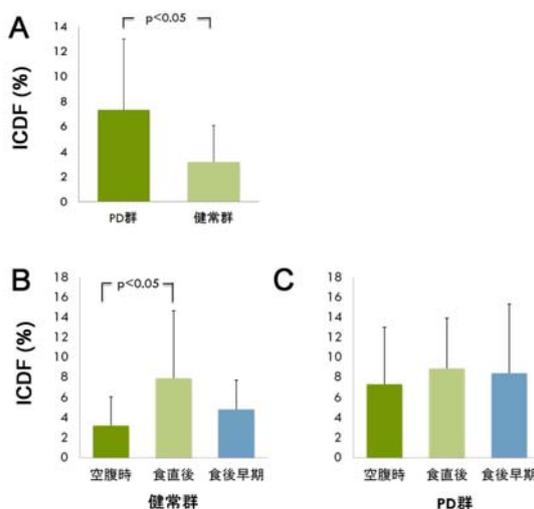


図 3. PD 患者と健常における空腹時の ICDF (A) と健常群 (B) と PD 群における食事における ICDF の変化 (C)

#### (2) 嗅覚検査と MIBG 心筋集積

OSIT-J 得点 (12 点満点) は PD 群で  $4.4 \pm 3.3$  点、健常群で  $9.9 \pm 2.3$  点と PD 群で有意に低かった ( $p < 0.05$ )。PD 群における MIBG 集積の H/M 比は  $2.06 \pm 0.97$  であった。

#### (3) 胃電図所見と MIBG 心筋集積および嗅覚検査との関連

OSIT-J 得点と MIBG の H/M の間に有意な正の相関を認めたが ( $p < 0.01$ )、ICDF 値と OSIT-J 得点または MIBG 集積の H/M 比の間に有意な相関はなかった。

#### (4) 各検査の感度・特異度

PD 群と健常群の識別において ICDF (カットオフ値 3.52%) の感度は 63%、特異度は 86% であった (図 4)。OSIT-J 得点 (カットオフ値 10 点) の感度は 97%、特異度は 71% であった。MIBG 心筋集積 (H/M 比) は、PD26 例 (68%) で低下していた。PD7 例 (18%) では MIBG の集積が正常であるのに ICDF は異常であった。PD7 症例 (18%) では MIBG の集積が正常であるのに ICDF は異常高値であった。

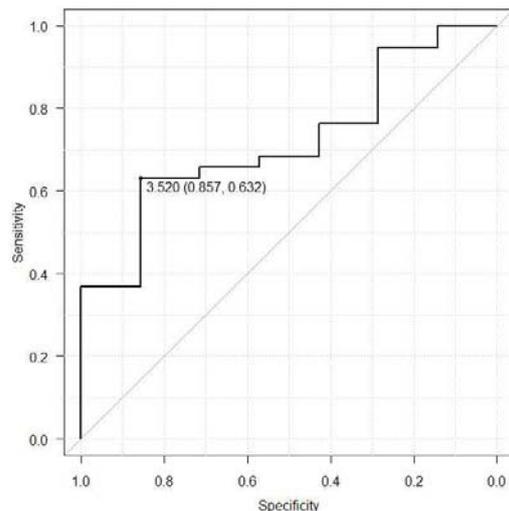


図 4. 健常群と PD 群の鑑別における胃電図 ICDF の ROC 曲線

#### (5) 考察

##### ① 早期未治療 PD における胃電図所見

早期未治療 PD の胃電図において slow wave は不整で、これを反映して ICDF は高値であった。また、健常群でみられた食事負荷における ICDF の増加は不明瞭であった。

Slow wave の調律には、胃体上部 3 分の 1 の大弯側に存在する Cajal の介在細胞 (ICC) が重要な役割をはたしていると考えられて

いる。ICCは消化管のAuerbach神経叢に接して存在しており、壁在神経叢と密接に関係していると推測される。PD患者において、胃ペースメーカーとして重要な働きを持つICCについての病理学的検討の報告はないが、ICCと密接な関係にある壁在神経叢においてはPDの運動症状出現前からレビー小体病理が認められることが報告されている（Braak et al. Neuroscience Letters 2006;396:67-72）。今回確認されたPD患者におけるICDFの高値と食事負荷に対する胃電気活動の反応不良はPDにおける胃壁在神経叢の病変を反映していると推測された。胃電計により、PD病早期の胃壁在神経叢病変を検出できたと考えられる。

### ②胃電図の感度・特異度

今回の検討では、PDの早期診断における胃電図の感度はI<sup>123</sup>-MIBG心筋シンチグラフィと同等であった。また、胃電図の異常とMIBGの心筋集積低下は、必ずしも相関がなく、MIBGの集積が正常なPD例でも胃電図で異常を示す症例もみられた。このことは、PDにおける心交感神経節後線維の病変と胃壁在神経叢の病変の進展過程が必ずしも一致しないことを意味するとともに、I<sup>123</sup>-MIBG心筋シンチグラフィと胃電図を組み合わせることでPDの診断精度をさらに高めることができることを示している。

今回の検討では、PDの診断における嗅覚検査であるOSIT-Jの感度は胃電図やI<sup>123</sup>-MIBG心筋シンチグラフィの感度よりも高く、より有用性が高い可能性がある。しかし、既報告でのOSIT-Jの感度は73-84%、特異度は78-85%とI<sup>123</sup>-MIBG心筋シンチグラフィの感度・特異度と顕著な差はみられていない（Izawa et al. Neurology 2012; 19: 411-416; Kikuchi et al. Parkinsonism and Related Disorders 2011;17:698-700）。既報告でのOSIT-Jのカットオフ値は7~8.5点と我々のカットオフ値よりも低く設定されており、適切なカット・オフ値については今後の検討が必要である。

### ③まとめ

我々のPD患者では発症早期からICDFが高値で、食事によるICDFの変化が不明瞭であった。PDの診断において胃電図の感度はI<sup>123</sup>-MIBG心筋シンチグラフィと同等であり、MIBG心集積が正常なPD例でも胃電図で異常を示す例もあることから、I<sup>123</sup>-MIBG心筋シンチグラフィと胃電図を組み合わせることで、PDの診断感度をさらに高めることができると考えた。

## 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2件）

① Seligman WH, Low DA, Asahina M, Mathias CJ. Abnormal gastric myoelectrical activity in postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res、査読有り、2013;23:73-80.

DOI: 10.1007/s10286-012-0185-3

② Asahina M, Vichayanrat E, et al. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. J Neurol Neurosurg Psychiatry、査読有り、2012 [Epub ahead of print].

DOI: 10.1136/jnnp.2008.152678

〔学会発表〕（計3件）

① 山中義崇, 朝比奈正人. 消化管自律神経機能検査 update. 第65回日本自律神経学会、2012年、東京。

② 山中義崇, 朝比奈正人、他. 進行性核上性麻痺患者における安静時空腹時の胃電図所見. 第65回日本自律神経学会、2012年、東京。

③ 内山智之、新井英二、新井誠人樋口 佳則、山本 達也、平野 茂樹、青柳 京子、永野 修、山中 義崇, 朝比奈 正人、他. 視床下核脳深部刺激療法はパーキンソン病の消化管運動機能を改善しうる. 第53回日本神経学会、2012年、東京。

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

朝比奈 正人 (ASAHINA MASATO)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：40401098