

【結論】

パーキン遺伝子による遺伝子治療は、細胞死抑制、残存神経細胞の機能維持、低毒性、という特徴を有していることが確認され、パーキンソン病の新たな治療法になることが期待される。

文献

- (1) Dauer W. et al. *Neuron*, 39, 889-909, 2003
- (2) Hunot S. et al. *Ann. Neurol.*, 53 Suppl 3, S49-58, 2003
- (3) Dawson T. M. et al. *Science*, 302, 819-822, 2003
- (4) Warner T. T. et al. *Ann. Neurol.*, 53, Suppl 3, S16-23, 2003
- (5) Fujiwara H. et al. *Nat. Cell Biol.*, 4, 160-164, 2002
- (6) Shimura H. et al. *Nat. Genet.*, 25, 302-305, 2000
- (7) Kitada T. et al. *Nature*, 392, 605-608, 1998
- (8) Imai Y. et al. *JBC*, 275, 35661-35664, 2000
- (9) Petrucelli L. et al. *Neuron*, 36, 1007-1019, 2002
- (10) Darios F. et al. *Hum. Mol. Genet.*, 12, 517-526, 2003
- (11) Kim S. J. et al. *JBC*, 278, 41890-41899, 2003
- (12) Oluwatosin-Chigbu Y. et al. *BBRC*, 309, 679-684, 2003
- (13) Staropoli J. F. et al. *Neuron*, 37, 735-749, 2003
- (14) Yang Y. et al. *Neuron*, 37, 911-924, 2003
- (15) Higashi Y. et al. *J. Neurochem.*, 89, 1490-1497, 2004
- (16) Jiang H. et al. *Hum Mol Genet.*, 13, 1745-1754, 2004
- (17) Yamada M. et al. *J. Neurochem.*, 91, 451-461, 2004

パーキンソン病患者において domperidone 併用が

L-dopa の血中動態に与える作用

野元正弘、中塚晶子、永井将弘、高石知美、園田智宏、矢部勇人、森豊浩代子、森豊隆志

愛媛大学医学部臨床薬理 創薬治療内科・神経内科 創薬・育薬センター

パーキンソン病患者4名を対象とし、L-dopa/benserazide 単独服用群と消化管運動改善薬である domperidone 併用群を設け、クロスオーバー試験を実施し、それぞれの L-dopa 血中濃度の変化を検討した。その結果、domperidone 併用時には L-dopa の bioavailability は約 40% 上昇し、最高血中濃度も約 94% 上昇することが明らかとなった。また、最高血中濃度到達時間は単独服用時では 1 時間であったが、domperidone 併用時には 30 分に短縮していた。L-dopa 血中濃度上昇に伴う明らかな有害事象は認められなかった。

はじめに

消化管運動改善薬である domperidone (Nauzelin[®]) は、胃運動促進作用、胃・十二指腸協調運動促進作用、胃排出能の正常化、下部食道括約部圧の上昇作用等を有しており、消化器系疾患や薬剤投与時に伴う不定愁訴に有用である。また、domperidone は D₂ 受容体遮断薬であるが、血液脳関門を通りにくいことが知られており、パーキンソン病 (PD) の患者においても治療薬によって誘発される悪心や嘔吐の抑制に多く用いられている。一方、同じ消化器運動改善薬である metoclopramide (primperan[®]) は、消化管運動を亢進させ、胃内容排出速度を促進させるため、併用薬の消化管吸収も高まり、薬効の速攻性や血中薬物濃度を上昇させることが知られている。しかし、metoclopramide は、domperidone と比較して、血液脳関門を通過しやすいため、錐体外路症状が起こる危険性が高く、PD 患者はもちろん、高齢者での使用には注意が呼びかけられている。そこで、本研究では、中枢への影響が少なく、PD 患者においても多く用いられている domperidone においても同様な併用薬の bioavailability 上昇作用が認められるか否か、PD 患者を対象とし、domperidone 併用による L-dopa の bioavailability の変化について検討した。

方法

PD と診断され、重篤な合併症がなく、試験開始 4 週間以上前から PD 治療薬の新規追加、用法・用量の変更がない患者 4 名を対象とした。対象者には文書を用いて説明し、文書による同意を得た

後で試験を行った。

対象者を L-dopa/benserazide (100mg/25mg) 単独服用群と L-dopa/benserazide に domperidone (10mg) を併用する群とに分け、wash out を設けた後、群を入れ替えて同一の試験を行うクロスオーバー試験を実施した。試験日の朝は絶食とし、水分のみを摂取することとした。服用開始前の採血を行った後、domperidone 及び L-dopa/benserazide などの治療薬を内服した。その後、L-dopa の血中濃度を測定するため、内服直前から内服 3 時間後まで計 6 回の採血を行った。血液はヘパリンナトリウム添加のポリプロピレン性真空採血管により採取し、3000rpm で 10 分間遠心分離し、血漿を得た。血漿中の L-dopa 濃度測定には液体クロマトグラフィーを用いた。

また、L-dopa/benserazide 単独服用時と domperidone 併用時にそれぞれ PD 症状の程度を Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) を用いて評価し、比較検討した。

統計解析には SPSS (Version 11.5, for Windows) を用い、L-dopa/benserazide 単独服用群と Domperidone 併用群との比較には Paired-t-test を用いた。

本研究は、愛媛大学医学部倫理委員会の承認を得た上で実施した。

結果

対象者は男性 2 名、女性 2 名、平均年齢は 67.0 歳であった。対象者の罹病期間は 0.75 年から 35 年と幅広く選定した。PD の重症度である Hoehn&Yahr は平均ステージ 2 であった (表 1)。

表 1. 患者背景

性別	年齢 (歳)	経過 (年)	Hoehn&Yahr ON時	治療歴
1 男性 (N.H)	74	4	2.5	Arotinolol
2 女性 (T.S)	61	2	1	Amantadine, biperiden
3 男性 (H.K)	63	35	3	Selegiline, magnesium, cabergoline, distigmine bromide, zonisamide, arotinolol
4 女性 (A.F)	70	0.75	1.5	Rebamipide, camostat mesilate, amantadine, lorazepam, disopyramide
mean±SD	67.0±6.1	10.4±16.4	2.0±0.9	

対象者全員の L-dopa 濃度を解析した結果、L-dopa/benserazide 単独服用時には、平均最高血中濃度 (Cmax) は 6.93 μM、平均最高血中濃度到達時間 (Tmax) は 1.0h、平均薬物濃度時間曲線下面積 (AUC₀₋₃) は 12.54 μM・h であった。一方、domperidone 併用時には平均 Cmax は 13.46 μM であり、94%の上昇を示し、平均 Tmax も 1h から 30分へ短縮していた。また、薬物吸収量を表す平均 AUC₀₋₃ も 17.40 μM・h と 39%上昇していた (図 1, 表 2)。個々の症例における単独服用時と domperidone 併用時の L-dopa の Cmax、AUC₀₋₃ について解析した結果、全症例において AUC₀₋₃ は単独服用時に比べ、domperidone 併用時のほうが有意に高い値であった (p < 0.05) (図 2)。また、有意な差は認められなかったが (p=0.063)、4 症例全てにおいて、Cmax は、L-dopa 単独投与時よりも domperidone 併用時に上昇を示していた (図 3)。

一方、L-dopa 血中濃度上昇に伴う重篤な有害事象の発現はなく、L-dopa 単独服用時には眠気が 2 例、嘔気が 1 例認められたが、domperidone 併用時には眠気は認められたものの、嘔気を出現は認められなかった。

また、L-dopa/benserazide 単独服用群と domperidone 併用群における PD 病臨床症状の変化について UPDRS を用いて評価した。その結果、L-dopa/benserazide 単独服用群の UPDRS part I から part IV の合計点数は平均 35.63 点、domperidone 併用群の合計点数は平均 35.25 点であった。

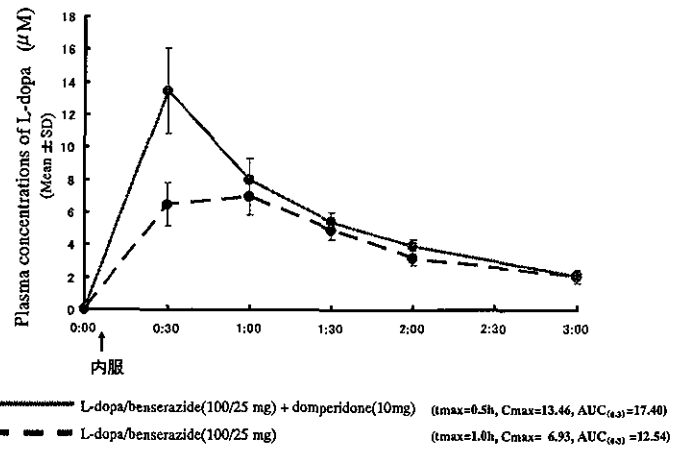


図 1. Domperidone 併用による L-dopa 血中濃度の変化

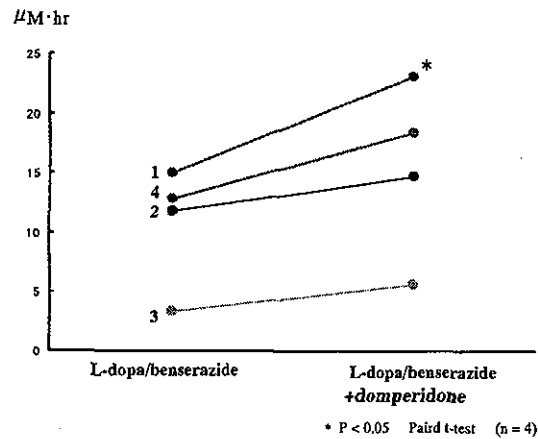


図 2. 個々の症例における AUC の変化

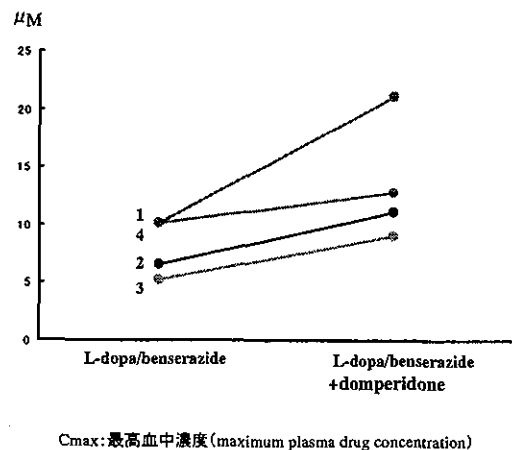


図 3. 個々の症例における Cmax の変化

表 2. Domperidone 併用による L-dopa bioavailability の変化

	L-dopa/benserazide (mean)	L-dopa/benserazide +domperidone (mean)	差
Cmax (μM)	6.93	13.46	1.94
AUC ($\mu M \cdot hr$)	12.54	17.40	1.39

考察

Domperidone は血液脳関門を通過しにくいいため、中枢への作用は極めて少ないとされている。そのため、PD 治療薬によって引き起こされる吐き気や食欲不振の改善を目的として、domperidone を長期に渡って併用している患者は少なくない。Domperidone は胃腸管の副交感神経節のアセチルコリン神経細胞上に分布する D₂ 受容体に作用する。D₂ 受容体はアセチルコリン遊離に対し、抑制的に働いているが、Domperidone が D₂ 受容体を遮断するため、アセチルコリン放出が高まり、胃腸管運動が促進されることがわかっている。

本研究では、domperidone を併用することにより L-dopa の bioavailability が上昇した。この現象は、domperidone が D₂ 受容体をブロックすることで胃腸管運動が促進された結果ではないかと推測される。

今回の研究では、domperidone は一時的な併用であったため、PD 症状に対する効果については、評価するのに十分ではなかった。しかし、今後、長期間 domperidone を併用している患者での L-dopa の血中薬物動態及び抗 PD 病効果への影響についても検討する必要があると考える。

また、最高血中濃度到達時間は単独服用時では 1 時間であったが、domperidone 併用時には 30 分に短縮していた。このような効果は、体調がすぐれない時の症状改善や off 時間の短縮を可能にすることができるかもしれない。

試験中、domperidone の併用により、眠気が出現した患者がいたが、L-dopa 単独投与時にも同様の症状はあり、domperidone との関連は乏しいと考えられた。また、L-dopa の血中濃度が上昇したにもかかわらず、ジスキネジアや幻覚の出現、増強なども認められなかった。このことから、domperidone には、L-dopa の bioavailability を高め、抗 PD 作用を示すことが期待される。

結論

Domperidone は L-dopa の bioavailability を上昇させ、抗パーキンソン病作用を高めることが期待される。

パーキンソン病患者においてグレープフルーツジュース併用が カベルゴリン血中濃度に及ぼす影響

野元 正弘¹⁾，永井 将弘¹⁾，中塚 晶子¹⁾，矢部 勇人¹⁾，森豊浩代子，森豊 隆志¹⁾

1) 愛媛大学医学部臨床薬理学、創薬治療内科・神経内科

研究要旨 CYP3A4 阻害作用をもつグレープフルーツジュース併用がドパミン受容体刺激薬カベルゴリンの血中濃度に与える影響について、パーキンソン病患者を対象として検討した。グレープフルーツジュース併用によりカベルゴリン平均血中濃度は約 1.7 倍上昇し、有害事象の発現は認められなかった。

はじめに

チトクローム P450 (CYP) 3A4 は薬物代謝酵素の一つであり、現在使用されている約半数の薬剤の代謝に関与している。CYP3A4 は肝臓に多く含有されているが、腸管などの臓器にも存在している。グレープフルーツジュースに含まれる成分の一部は腸管での CYP3A4 を阻害することが知られている。CYP3A4 で代謝される経口薬とグレープフルーツジュースを併用すると、その薬剤の代謝が遅延し血中濃度が上昇することが予想される¹⁾。実際にカルシウム拮抗薬などで証明されているが、多くの薬剤に関しては詳細なデータがないのが現状である。神経疾患領域においても、パーキンソン病治療薬である麦角系ドパミン受容体刺激薬カベルゴリンは主に CYP3A4 によって代謝され（表 1）、

表1. 各種ドパミン受容体刺激薬の代謝に関するチトクロームP450分子種

薬剤名	CYP
Cabergoline	CYP3A4, CYP2D6, (CYP2C18)
Pergolide mesilate	CYP2D6, (CYP3A4)
Bromocriptine mesilate	CYP3A4
Talipexole hydrochloride	なし

*カッコ内は関与しているが弱いもの

カベルゴリン服用時にグレープフルーツジュースを併用することによりカベルゴリンの作用が増強される可能性がある。

本研究は、グレープフルーツジュース併用がカベルゴリン血中濃度にどのような影響を及ぼすかパーキンソン病患者を対象に検討したものであり、また、同併用療法の臨床応用への可能性を探るものである。

方法

当科にてカベルゴリン使用中のパーキンソン病患者 5 例を対象とし（表 2）、同意取得後に試験を実施した。

表2. 患者背景

性別	年齢 (才)	Cabergoline 1日内服量(mg)	L-dopa/DCI合剤 1日内服量(mg)	Hoehn&Yahr 量症度分類	経過 (年)
1 M	56	4	550	3.5	34
2 F	71	3	500	3	8
3 M	69	2	300	2.5	11
4 F	67	2	0	2	4
5 M	63	1	300	2.5	9
平均	65.2	2.4	330	2.7	13.2

朝食後カベルゴリンを 100%グレープフルーツジュース約 250ml で服薬し、2 時間後にヘパリン加スピッツを用い採血した。グレープフルーツジュース併用前と併用 2 週間後のカベルゴリン血中濃度を比較した。5 例中 2 例は併用 1 週間後にも経時的に採血した。遠心分離にて (3000rpm, 10min) 血漿を分離し測定まで -80℃ で保存した。カベルゴリン濃度は HPLC/MS/MS 法を用いて測定した(東

レリサーチセンター)。

本研究は、愛媛大学医学部倫理委員会の承認を得た上で実施した。

結果

2 症例においてグレープフルーツジュース併用 1 週間後に経時的に採血した結果、両症例でカベルゴリン服用 1 時間以降カベルゴリン血中濃度は安定した動態を示した。グレープフルーツ併用により最高血中濃度 (Cmax) は症例 1 では 2 倍、症例 2 では 1.3 倍上昇した。また、濃度時間曲線下面積 (AUC) はそれぞれ 2.1 倍、1.3 倍増加した (図 1)。

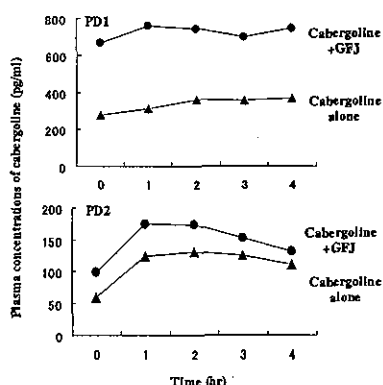


図 1. グレープフルーツジュース併用によるカベルゴリン薬物動態の変化

グレープフルーツジュース併用 2 週間後 (カベルゴリン服用 2 時間後) のカベルゴリン血中濃度の変化について検討した。カベルゴリン血中濃度はカベルゴリン服薬 1mg あたりの量に補正した。全症例でグレープフルーツジュース併用に伴うカベルゴリン血中濃度の増加を認めた。グレープフルーツジュース併用前の平均血中濃度 69.5pg/ml と比較し併用後血中濃度は 117.5pg/ml と、併用に伴いカベルゴリン血中濃度は約 1.7 倍上昇し、統計学的有意な変化を認めた ($p < 0.05$, Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test) (図 2)。

グレープフルーツジュース併用前と併用 2 週間後のパーキンソン病臨床症状の変化を Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) を用いて評価した。併用前の UPDRS part I~part IV 合計点数 24.6 点はグレープフルーツジュース併用することにより 23.6 点と軽度の改善を認めた (図 3)。

カベルゴリン血中濃度の上昇に伴う明らかな有害事象の発現は認められなかった。

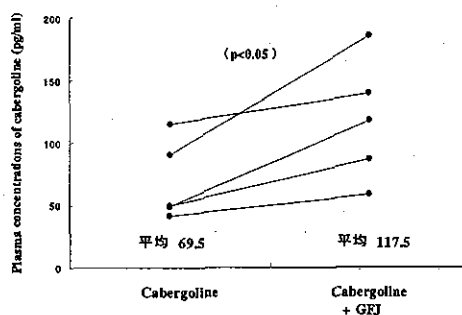


図 2. グレープフルーツジュース併用によるカベルゴリン血中濃度の変化

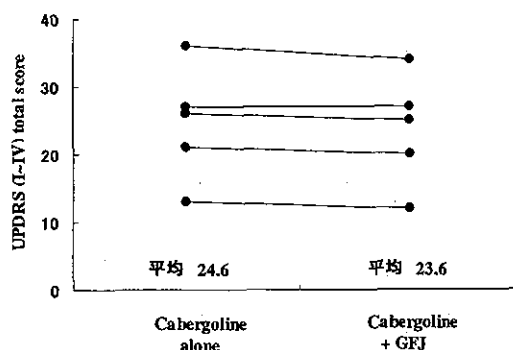


図 3. グレープフルーツジュース併用によるパーキンソン病臨床症状の変化

考察

薬剤代謝酵素の一つである CYP3A4 は肝臓における総 CYP 発現量の約 25-30% を占める主要な酵素であり、ヒト小腸においては総 CYP 量の約 70% を占める²⁾。

In vitro の実験でカベルゴリン薬物代謝に CYP3A4 が関与することは報告されているが、生体内での代謝についても CYP3A4 が実際に関与しているか証明されてはなかった。CYP3A4 阻害作用をもつグレープフルーツジュース併用でカベルゴリン血中濃度が増加した本研究の結果は、生体内でのカベルゴリン代謝においても CYP3A4 が強く関与していることを示唆した。グレープフルーツジュースは以前より腸管での CYP3A4 阻害作用を有することが知られており、臨床の現場ではその薬物相互作用により CYP3A4 で代謝される薬物との併用を避けるよう指導されている。例えばカルシウム拮抗薬の多くは CYP3A4 で代謝されるため、グレープフルーツジュースを併用すると血中濃度の上昇により過

度の血圧低下をきたす恐れがある。血中濃度の上昇＝有害事象の発現という側面からとらえるとグレープフルーツジュースの薬物相互作用はnegativeな作用である。しかし、治療域の広い薬剤とグレープフルーツジュースを併用すると血中濃度の上昇＝作用の増強とpositiveな側面が期待できる。一般にドパミン受容体刺激薬は治療域が広く、CYP3A4で代謝されるカベルゴリンとグレープフルーツの併用は有益な効果をもたらすことが期待されたことより、本研究が計画、実施されるに至った。実際、本研究でグレープフルーツジュース併用によりカベルゴリン血中濃度は約1.7倍上昇し、かつ、有害事象の発現は認められなかった。この結果からグレープフルーツジュース併用によりカベルゴリン使用薬剤量の減量や薬物作用の増強を可能にすることができるものと思われる。また、カベルゴリンの薬価は高く、グレープフルーツジュース併用により患者に経済的な恩恵をもたらすことも予想される。カベルゴリン血中濃度上昇に伴うパーキンソン病臨床症状の改善は僅かであったが、カベルゴリンの作用発現が緩やかであることを考えると2週間という期間は、臨床症状の変化を評価するには十分でなかったかもしれない。グレープフルーツジュースのCYP3A4阻害効果がどれくらいの期間持続するのか？また、長期併用により臨床症状はどれくらい改善するのか？などを明らかにすることが今後の課題である。

結論

パーキンソン病治療においてカベルゴリンとグレープフルーツジュース併用がカベルゴリン血中濃度を増加させ有用な併用療法になる得ることが示唆された。

文献

- 1) Bailey et al.: Br J Clin Pharmacol, 101-110, 1998
- 2) 菅原ほか: 日薬理誌, 268-274, 2003

霊長類の胚性幹細胞(ES 細胞)を使用したパーキンソン病に対する 細胞移植法の開発

報告者氏名：中野今治¹⁾

研究協力者：村松慎一¹⁾，滝野直美¹⁾，奈良優子¹⁾，古寺美加¹⁾，永田三保子¹⁾，中山孝²⁾，井上順雄³⁾，垣内岳春⁴⁾，福本大⁴⁾，原田典弘⁴⁾，西山新吾⁴⁾，塚田秀夫⁴⁾，小野文子⁵⁾，土田順子⁵⁾，寺尾恵治⁵⁾，鈴木豊⁶⁾，小西奈依⁶⁾，奥野剛⁶⁾，近藤靖⁶⁾，仁藤新治⁶⁾

¹⁾自治医科大学神経内科，²⁾横浜市立大学生化学，³⁾都立保健科学大生化学，⁴⁾浜松ホトニクス中央研究所，⁵⁾国立感染症研究所筑波霊長類センター，⁶⁾田辺製薬先端医学研究所

研究趣旨

パーキンソン病に対する新たな治療法として、霊長類の胚性幹細胞(embryonic stem cell; ES細胞)を応用した細胞移植法の開発研究を行った。グリア細胞の条件培地を利用することによりサルのES細胞から効率よく神経幹細胞を分化誘導し、パーキンソン病モデルサルの片側の被殻に移植した。positron emission tomographyにより移植側の被殻においてドパミン合成能を回復が得られたことを確認した。

はじめに

パーキンソン病では、線条体（尾状核と被殻）に投射する中脳黒質緻密部のドパミン神経細胞が進行性に変性脱落する。現在行われている治療の基本は、線条体で低下しているドパミンを補充する薬物治療であり、血液脳関門を通過しないドパミンに代わり、その前駆物質である L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA)製剤が経口投与されている。しかし、進行したパーキンソン病患者ではドパミン神経終末の著しい減少により L-dopa からドパミンへの代謝が障害されるため、効果が減弱し幻覚や不随意運動などの副作用を生じる。そ

のため、細胞移植や遺伝子治療などの新たな治療法の開発が望まれている。

本研究では、霊長類の胚性幹細胞(embryonic stem cell; ES細胞)を応用した細胞移植法の開発を目的とする。サルのES細胞から効率よく神経幹細胞を分化誘導しサルのモデルに移植する。PETを使用することにより、細胞移植および遺伝子導入の効果を *in vivo* で経時的に評価する。

方法

カニクイサル(*Macaca fascicularis*)のES細胞株 CMK-6 を使用した。マウス線維芽細胞の

feeder 上で維持した後、マウス脳の初代培養から得たアストロサイトの条件培地とともに浮遊させて状態で 1 週間培養した。この方法により神経幹細胞を含む sphere 用の細胞集団が得られた。カニクイサルに、ドパミン神経細胞を選択的に破壊する 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 0.25mg/kg を経静脈的に慢性投与 (<6 か月) する方法によりパーキンソン病のモデルを作成した。これらのサル (4 頭) の片側の被殻に細胞由来の神経幹細胞を $10^5 \sim 10^7$ 個、定位脳手術により注入した。移植 2 週間後より、経時的に [^{11}C]L-dopa, [^{11}C] β -CFT, [^{11}C]raclopride による PET 計測を行った。さらに、[^{11}C]raclopride 計測に際しては methamphetamine 負荷を行い、ドパミン分泌の有無を検討した。

結果

アストロサイトの条件培地とともに浮遊培養を行う方法により、効率よく神経幹細胞が得られた。この神経幹細胞を定位脳手術により MPTP サルの左側の被殻に注入すると、移植側の脳で [^{11}C]L-dopa と [^{11}C] β -CFT との取り込みの増加が認められた。また、metamphetamine による刺激により、移植側で [^{11}C]raclopride の結合が減少した。移植 3 か月後の組織では、移植側の被殻に TH 陽性細胞を認めた。不随意運動が発現することはなかった。

考察

ES 細胞は、胎児細胞の初代培養と異なり制限なく増殖させ得ることや、今後、核移植技術を応用した自己抗原の導入も考えられるこ

となどから、細胞移植のドナー細胞として現在最も期待されている。霊長類の ES 細胞は、マウスの ES 細胞と異なり、leukemia inhibitory factor による分化抑制ができないなどの特徴を持つため、将来ヒトの ES 細胞による臨床応用を目標とする場合に、サルの ES 細胞を使用した研究は重要と考えられる。これまでに、カニクイサルの ES 細胞から、効率よく神経幹細胞を誘導する方法を開発してきた。アストロサイトの初代培養の条件培地を使用することにより、ほとんどの細胞を神経細胞に分化誘導することができる。この方法では、*in vitro* で神経細胞の 50~70%が TH および AADC 陽性のドパミン細胞になる。MPTP サルの被殻へ $10^5 \sim 10^7$ 個の神経幹細胞を移植した結果、PET 計測により L-dopa と [^{11}C] β -CFT の取り込みの増加が認められ、ドパミン産生の増加を反映していると考えられた。また、metamphetamine による刺激により、移植側で [^{11}C]raclopride の結合が減少したことから、ドパミンの放出によるドパミン機能の回復が得られたものと考えられた。今後は、さらに長期的な効果と安全性を検証するとともに、ヒト ES 細胞を使用して同様な効果が得られるかどうか研究を進める予定である。

まとめ

カニクイサルの ES 細胞から効率よく神経幹細胞を分化誘導し、パーキンソン病のモデルサルに移植した結果、ドパミン機能の回復が得られた。

パーキンソン病のジスキネジアに対する定位脳手術効果と問題点

橋本隆男¹⁾，池田 修一¹⁾，後藤 哲哉²⁾，多田 剛²⁾

1) 信州大学第三内科、2) 信州大学脳神経外

研究要旨 パーキンソン病に対する深部脳刺激 (deep brain stimulation, DBS) のターゲット部位のうち視床下核 (STN) と淡蒼球内節 (GPI) はともにパーキンソン症状を改善するが、ドーパ誘発性ジスキネジアに対する効果は異なる。すなわち、STN-DBS の効果は主に L-ドーパの減量に依存し GPI-DBS は依存しない。それに関連して、STN-DBS では DBS によるジスキネジア誘発 (peak-dose dyskinesia) が治療の妨げとなる例を経験する。我々は、STN-DBS と GPI-DBS のジスキネジアに対する長期効果と急性効果を比較検討した。STN-DBS の急性効果は、5 例 8 側 (一側上肢下肢) のジスキネジアにおいて、5 側で不変、1 側で抑制、2 例 2 側で増悪であった。GPI-DBS の効果は 2 例 2 側とも抑制であった。急性効果でジスキネジアが増悪する例は長期的にも DBS 効果が不良であった。ジスキネジアの発生抑制のためには、DBS によるジスキネジア誘発機序と抑制機序を明らかにする必要がある。

はじめに

パーキンソン病に対する深部脳刺激 (deep brain stimulation, DBS) のターゲット部位のうち視床下核 (STN) と淡蒼球内節 (GPI) はともにパーキンソン症状を改善するが、歩行障害に対する高い有効性と薬物の減量により STN-DBS の施行件数が増加している。一方、ドーパ誘発性ジスキネジアに対する効果では、STN-DBS、GPI-DBS ともに長期効果としてジスキネジアを改善するが、STN-DBS の効果は主に L-ドーパの減量に依存し GPI-DBS は依存しない^{1,2)}。それに関連して、STN-DBS では DBS によるジスキネジア誘発 (peak-dose ジスキネジア) が治療の妨げとなる例を経験する。我々は、STN-DBS と GPI-DBS のジスキネジアに対する長期効果と急性効果を比較し、ジスキネジア抑制のストラテジーを検討した。

方法

対象は、信州大学と鹿教湯病院で深部脳刺激術を施行したパーキンソン病患者のうち peak-dose ジスキネジアを呈した 7 例。手術の内訳は、STN-DBS 5 例、GPI-DBS 2 例。刺激 (DBS3387; Medtronic, Inc.) は 90 μ sec, 160Hz で行い、陰極-陽極の選択と Voltage は、OFF でのパーキンソン症状に対する効果と MRI による電極位置に基づいて決定した。対象の年齢、性、服薬状況を表 1 に示す。ジスキネジアに対する DBS の急性効果の判定は、通常の服薬またはそれに Menesit 50-100mg 経口追加でジスキネジアを呈する ON 状態を作り調べた。効果は視診と表面筋電図とで評価した。全症例に研究の目的と方法について説明し、インフォームドコンセントを得た上で行った。

視床下核刺激術 (一側または両側)

症例	性	年齢	罹病期間	術後期間	ジスキネジアに対する長期効果	換算 L-ドーパ量 (術前/術後, mg)
1	M	53	21Y	3Y6M	変化なし	750 / 1050
2	F	66	18Y	2Y6M	変化なし	1050 / 600
3	F	69	12Y	1Y10M	改善	800 / 850
4	F	66	10Y	1Y3M	改善	650 / 550
5	F	67	11Y	5M	改善	625 / 750

淡蒼球内節刺激術 (一側)

症例	性	年齢	罹病期間	術後期間	ジスキネジアに対する長期効果	換算 L-ドーパ量 (術前/術後, mg)
6	M	49	13Y	7M	改善	700 / 700
7	F	68	14Y	3Y9M	改善	600 / 500

表 1 症例の概略

結果

DBS 急性効果は、GPI-DBS 症例では、2 例 2 側ともにジスキネジアは抑制され暴動も改善した (表 2, 図 1)。一方、STN-DBS 症例では 4 例 5 側でジスキネジアは変化なし、1 例 1 側で抑制、2 例 2 側で増悪であった (表 3)。症例 1 では、STN-DBS で随意運動は改善したが、同じ刺激でジスキネジアは不変だった (図 2)。症例 2 は STN-DBS で一側上肢のジスキネジアは抑制されたが対側上肢のジスキネジアは増悪した (図 3)。刺激位置の左右差はわずかだった (図 4)。症例 2 は、増悪するジスキネジアを抑制するために初回手術から 2 年半後に pallidotomy を施行した。

症例	刺激側	刺激陰極	陽極	Voltage	ジスキネジアに対する急性効果
1	Rt	Contact 2	Case	2.0 V	変化なし
2	Lt	Contact 1	Case	2.4 V	抑制
2	Rt	Contact 2	Case	2.8 V	増悪
3	Lt	Contact 0	Case	1.5 V	変化なし
3	Rt	Contact 0	Case	1.5 V	変化なし
4	Lt	Contact 3	Contact 1	2.4 V	変化なし
5	Lt	Contact 3	Contact 1	2.0 V	変化なし
5	Rt	Contact 2	Contact 1	1.6V	増悪

表 2 視床下核刺激による急性効果

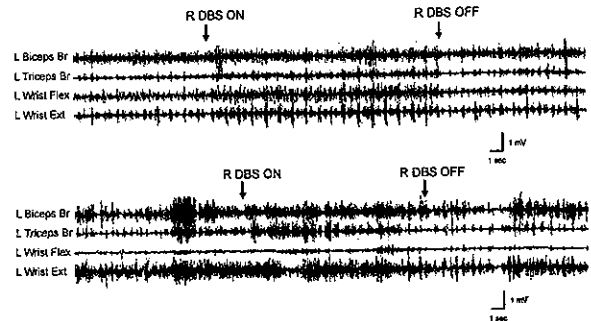


図 2 視床下核刺激の手の随意的開閉 (上) とジスキネジア (下) に対する急性効果 (症例 1)
刺激により手の随意運動は改善したがジスキネジアは明らかな変化はなかった。

症例	刺激側	刺激陰極	陽極	Voltage	ジスキネジアに対する急性効果
6	Lt	Contact 3	Contact 1	3.0 V	抑制
7	Rt	Contact 0	Contact 3	4.0 V	抑制

表 3 淡蒼球内節刺激による急性効果

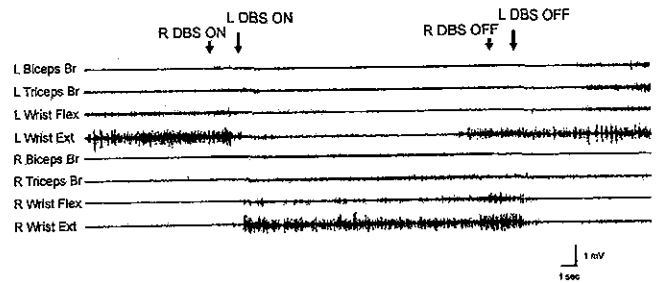


図 3 視床下核刺激のジスキネジアに対する効果 (症例 2)

右刺激では左上肢のジスキネジアは抑制されたが左刺激では右上肢のジスキネジアは増強した。

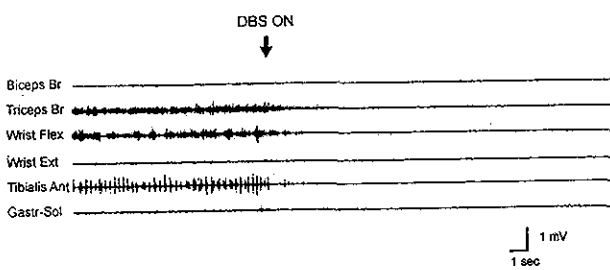


図 1 淡蒼球内節刺激のジスキネジアに対する急性効果 (症例 6)

ジスキネジアは刺激後ただちに消失した。



図 4 症例 2 の視床下核刺激電極と刺激陰極位置 (矢印)

左の刺激位置が右に比べやや背側であった以外は近似した位置だった。

考 察

GPI-DBS が淡蒼球破壊術と同様に確実にジスキネジアを抑制することから、基底核で発生したジスキネジア駆動性神経活動の大部分は GPI を経由すると考えられる。一方、STN-DBS がジスキネジアを抑制しにくいことから、ジスキネジア駆動性神経活動の少なくとも一部は直接路を経由して GPI に至ると考えられる。

STN-DBS のジスキネジアに対する急性効果は最も頻度の多いのは不変であるが、少数ながら抑制あるいは増強の場合があることが明らかとなった。症例 2 のように、同じ患者でも STN-DBS でジスキネジアが抑制されたり増強されたりする事実から、効果の違いは症例の違いよりも刺激位置の微妙な違いで生じる可能性が示唆された。

STN-DBS の急性効果でジスキネジアが増強した 2 例とも手術から長期経った後もジスキネジアの発現のためにパーキンソン症状改善は不十分であった。このような問題症例を生じないためには、1)ジスキネジア誘発性の術前の予測、2)薬物による対策、3)ジスキネジア抑制のための 2 回目の手術適応、などについて検討する必要がある。刺激によるジスキネジア抑制、増強の機序を明らかにすることにより、これらの対策がより明らかになると考えられる。

結 論

GPI-DBS は確実にジスキネジアを抑制するが STN-DBS は術後にジスキネジアが残るか誘発する場
合があり、治療に苦慮する症例がある。術後のジスキネ
ジア対策を立てる上でジスキネジアの機序を明らかに
することが重要と考えられる。

文 献

- 1) Benabid AL, et al: Ann Neurol 47(suppl 1): S189-92, 2000.
- 2) Lang AE, et al: Ann Neurol 47(suppl 1): S193-202, 2000.

パーキンソン病における睡眠障害(sleep disturbance)

立花 直子¹⁾、久野 貞子²⁾、水田 英二³⁾、大江田 知子³⁾、北川 尚之³⁾、佐々木 智子³⁾

¹⁾ 大阪府立健康科学センター 健康開発部

²⁾ 国立精神・神経センター 武蔵病院 神経内科

³⁾ 国立病院機構 宇多野病院 神経内科

研究趣旨

パーキンソン病(PD)患者の QOL を考える上で睡眠・覚醒の問題は重要であるが、PD 患者にどの程度、睡眠障害(sleep disturbance)が合併するのか不明であるため、その基礎データ蓄積の一環として質問紙調査を行った。PD においては睡眠障害の出現率は一般高齢者よりも高く、今後、その客観的な評価と対策が必要であると思われる。睡眠関連疾患としてその疾患概念がほぼ確立しているレム睡眠行動異常症(RBD)は PD 群により高率に出現しているが、レストレスレッグズ症候群(RLS)については、質問紙による検索の限界がうかがわれた。

[はじめに]

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) 患者において、種々の睡眠や覚醒の問題、睡眠中の行動異常が起こることが知られている¹⁾²⁾。不眠や眠気といった非特異的な症状については、一般の高齢者と比較しても多く出現するのかどうかを検討した。特異的な睡眠関連疾患 (sleep disorders) であるレム睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder, RBD)、レストレスレッグズ症候群 (Restless legs syndrome, RLS) は、その発症機序についてドパミン神経系の関与が想定されてきているが³⁾、PD との関連は明らかでないため、その合併率についても調べた。

[対象および方法]

2004年1月-2月に宇多野病院のPD専門外来受診したPD患者240名に睡眠質問紙を配布、回収時に記載を確認し、必要な者には直接インタビューを行い、RBDとRLSについては、その有無を以下のように臨床的に診断した⁴⁾⁵⁾。

RBDについては、本人が夜間の行動や寝言を自覚していないこともあるため、できる限り、家族や介護者からも情報を得るようにし、これまでの経過において夢と一致した行動のために本人、もしくは周囲がけがをした場合を definite RBD、これまでの経過において夢と一致した行動が確認された場合を probable RBD、これまでの経過で寝言が目立った時期があった者を possible RBD として判定した。

RLS については、表1の NIH consensus conference (2003)による診断基準を用い⁴⁾、四つの項目をすべて満たしたものを質問紙上の RLS 陽性とし、さらにインタビューを行って確認し、真の RLS 判定を行った。

コントロール群としては、2003年6月-12月に伊予三島市の地域住民で痴呆の予防事業に参加することに同意した541名に公民館等で同様の睡眠質問紙を配布、その場で回収した。PD群の有効回答は208名(年齢66.8±8.9)、コントロール群の有効回答は435名(年齢71.5±4.6)であった。

[結果]

PD群およびコントロール群において、自覚的な睡眠評価が悪い者は16.3%、10.1%、眠気がひどくて困っている者は11.1%、1.2%と、有意にPD群に多かった(図1、2)。「不眠で困っている」もしくは「不眠のための薬を服用」している者は、PD群では38.5%であり、コントロール群の24.1%より有意に多かった。PD群では不眠の理由として、「トイレに行くため」(48.8%)、「からだの病気や不調(例:痛み、こわばり、不随意運動、咳など)のため」(35.0%)といったPD本来の症状と関連があるものの他に「眠る前にいろいろ考えてしまうため」(37.5%)、「年をとってきたため」(36.3%)といった項目が挙げられていた。

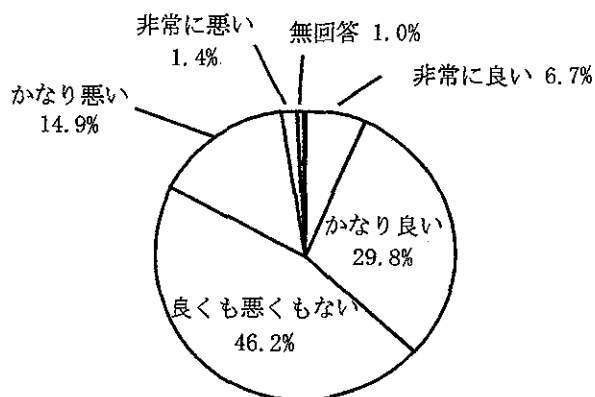


図1. PD患者の睡眠の自己評価

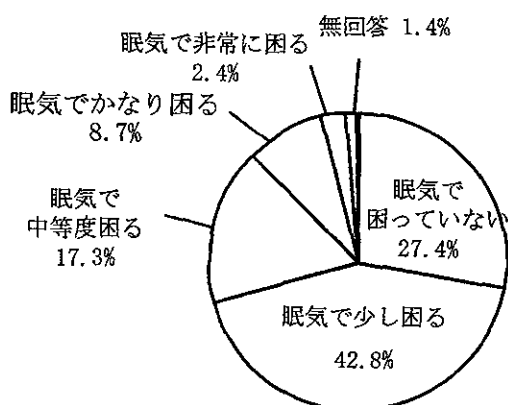


図2. PD患者の眠気の自覚について

[文献]

- 1) Factor, S. A. et al. : Mov. Disord., 5: 280-285, 1990.
- 2) Tandberg, E. et al. : Mov. Disord., 13: 895-899, 1998.
- 3) Rye DB : Neurology, 58:341-346, 2002.
- 4) Allen RP et al. : Sleep Med., 4:101-119, 2003.
- 5) Olson EJ et al. : Brain, 123:331-339, 2000.
- 6) Gagnon JF et al. : Neurology, 59:585-589, 2002.
- 7) Schenck CH, et al. : Neurology, 46:388-393, 1996.
- 8) Braak H. et al. : J. Neural. Transm., 110:517-536, 2003.
- 9) Braak H. et al. : Neurobiol. Aging, 24:197-211, 2003.
- 10) Boeve BF et al. : J Geriatr. Psychiatry Neurol., 17:146-57, 2004.
- 11) Ondo WG et al. : Arch Neurol., 59:421-424, 2002.
- 12) Krishnan PR et al. : Mov. Disord., 18: 181-185, 2003.
- 13) Tan EK et al.:J Neurol Sci., 196:33-36, 2002.
- 14) Tan EK et al. : Mov. Disord., 16: 577-579, 2001.

[まとめ]

PDにおいて、不眠や眠気といった睡眠に関する症状は一般高齢者よりも多く、老化のみで説明できない。QOLの点から対策が立てられるべき分野であるが、今回の調査はその端緒としての基礎データ収集の段階であり、今後、さらに客観的に個々の症例の睡眠・覚醒を評価する方法の確立が望まれるとともに、本人や家族の状況や要求度を考慮して、各症例にあった対策をたてることが望まれる。

また、RBDやRLSといった睡眠関連疾患については、病態生理を含めて未知の部分が多く、一般人口を含めてもっと大規模な疫学的な調査が必要であるとともに、客観的な検査に基づいた実態の評価も成されていく必要がある。

RBDについては、definite RBDはPD群では7.4%、コントロール群では2.3%と有意にPD群に多く、probable RBDもPD群26.6%、コントロール群7.8%と有意にPD群に多かった。過去の夜間の異常行動発症の時期について、PD発症後5年以内の27例（definite RBD 5例、probable RBD 15例、possible RBD 7例）について検討したところ、寝言や行動が見られだした時期がPD診断より以前である者が48.2%を占めていた。

RLSについては、質問紙のみの結果を比較するとPD群では26.9%、コントロール群では6.4%とPD群に多い結果となった。しかし、PD群で実際にインタビューを行った結果、真のRLSの頻度は5.3%となり、質問紙のみでは多数のfalse positive（PD群で質問紙上RLS陽性の21.6%）が生じていた。

False positiveとわかった者について、どういう症状をRLSの症状として回答したかについて整理すると、こむらがえりPDで動けないための重さやだるさ13（28.9%）、薬が切れるときのじんじんした感覚や不快感8（17.8%）、PDとは別個のじんじん・びりびりした感覚（根症状やneuropathyを疑わせる感覚症状）5、（11.1%）Dyskinesiaに伴う異常感覚2（4.4%）、その他4（8.8%）（複数回答あり）であった。

さらに、真のRLSと判定した11例（全体の4.5%）についてRLSに起因する症状が不眠の原因になっているかどうかについては、非常に入眠を妨げているとした者が1名、中程度に入眠を妨げているとした者が3名、少し入眠を妨げているとした者が5名、全く影響していないとした者が2名であった。

〔考察〕

PDにおいて、不眠や眠気といった非特異的な症状は一般高齢者よりも多く生じ、その原因は多因子であると考えられ、個々のPD患者の睡眠障害に対する認知の度合いも異なることが推測された。したがって、PDの睡眠障害については、症例ごとの客観的な睡眠の評価ときめ細かい対策が必要であると思われた。

RBDについては、PDの時期によって症状が変動する可能性があり、横断的な観察でその頻度を決めることは困難であるが、少なくとも一般の高齢者よりも頻度が高いものと考えられた。PDとRBDの合併の報告が蓄積されてきているのみならず⁵⁶⁾、PDと診断される前（すなわち運動症状が発現する前）にRBDを発症したと推測される者の存在もうかがわ

れ⁵⁷⁾、RBDの病態機序として考えられているREM睡眠における骨格筋活動の抑制に関与する脳幹部のアセチルコリン系ニューロン群の機能低下がPDの超早期に起こっているとする仮説に反しない⁸⁹⁾¹⁰⁾。今後、RBDの検索を進めることが、PDの発症過程そのものの解明にも寄与する可能性がある。

RLSは、これまでの米国での調査より明らかになった合併頻度より低い¹¹⁾、インドシガポールでの調査結果ど同等ないしはやや高い結果となっており¹²⁾¹³⁾、RLSの発症に人種差があるとする仮説を反映しているのかもしれない¹⁴⁾。ただし、PD患者におけるRLSを質問紙のみで判定するには、相当の限界があることが伺われ、現在使用されているRLSの質問紙の項目は、PDそのものの症状と重なりあうものや、一般にも高齢者で生じうる根症状やneuropathyに起因する症状と重なりあうものがあるために、false positiveがより多くなりやすいのではないかと推測された。今回の調査では、コントロール群でインタビューを行っていないため、PDにおいてRLSの発症が一般人口よりも多いのかどうかについては、今後の課題である。

- 1) 足を動かしたくてたまらなくなる衝動があり、通常は脚の不快感、気持ちの悪い感じを伴っているか、あるいはこの感覚のために足を動かしたくてたまらなくなる衝動が起こる。
- 2) 足を動かしたくてたまらなくなる衝動や脚の不快感は、休んでいたり、じっとしているとき、つまり横になったり座ったりしたときに出現するかあるいは悪化する。
- 3) 足を動かしたくてたまらなくなる衝動や脚の不快感は、歩いたり、脚を曲げ伸ばしたりといった足を動かすことによって、少なくとも動かしている間には不快感が部分的におさまるかあるいは全く消失してしまう。
- 4) 足を動かしたくてたまらなくなる衝動や脚の不快感は、夕方や夜に悪化したり、夕方や夜にのみ起こってきたりする。

表1. RLSの診断基準

パーキンソン病における幻覚の分類と出現機序

村田 美穂¹⁾ 平林 直次²⁾ 大槻 泰介³⁾ 久野貞子¹⁾

¹⁾国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 ²⁾精神科 ³⁾脳外科

研究要旨:研究要旨:パーキンソン病における幻覚についてその内容、出現と PD の経過、治療、痴呆、抑うつなど合併症との関連について、検討した。65歳未満で幻覚を発症した若年群では抑うつを基盤に幻聴を呈する患者が有意に多く、軽度の認知能低下を基盤とする高齢者の幻視とは異なる出現機序の可能性が示唆された。

結果

はじめに

近年パーキンソン病の運動症状の改善はめざましいものがあるが、その一方で幻覚妄想などの精神症状が目立つ傾向がある。とくに従来パーキンソン病(PD)で典型的といわれてきた、小動物などが見えるものの幻覚であることを自覚しているタイプの幻視ではなく、より高度の障害と思われる妄想を伴う幻聴がとくに比較的若い世代の PD 患者に散見されるようになってきている。このような精神症状は患者及び家族の QOL を著しく障害し、過程崩壊につながる例も多い。当院は精神神経系の専門病院であるためにこのような難治性の患者が集まりやすいという特性もあることから、PD で認める幻覚症状の実態を明らかにし、分類を試みた上で、幻聴出現にかかわる因子について検討した。

対象および方法

2003 年 1 月より 2004 年 10 月までに当院神経内科に入院した PD 患者 94 例のうち PD 罹患期間 3 年未満を除いた 80 例を対象とした。なお、parkinsonism 発症 1 年以内に幻覚が出現した症例は DLBD と診断し、本研究では除外した。

上記の患者を対象に次の点につき、retrospective にカルテ調査を行った。

1) 幻覚出現の有無にて、PD 罹患期間、発症年齢、平均大脳血流量、痴呆の有無、治療を要する抑うつ症状の有無、Yahr 重症度との関連。

2) 幻覚の内容

3) 幻覚出現年齢による幻覚内容のちがい

4) 幻覚の内容にかかわる因子

について、検討し、t検定および Fisher 直接確率計算法を用いて、統計学的検定を行った。

1) 幻覚(+群) 47 例、幻覚(-群) 33 例で、PD 発症年齢は 57.7±9.7 歳、59.0±12.1 歳、PD 罹患期間は 13.7±6.6 年、7.8±5.4 年で、幻覚(+群)は有意に罹患期間が長かったが、(+群)の幻覚出現までの期間は 10.5±7.3 年で(-)の平均罹患期間と同程度であった。また、幻覚(+群)での平均幻覚初発年齢は 68.1±8.0 歳であった。LEDD(levodopa equivalent daily dose)はそれぞれ 405.7±230.0、382±98.7 で有意差はなかった。平均大脳血流量は 36.8±3.5、40.8±6.4 (ml/100g/min)で、(+群)で有意に低下、MMSE<20 の痴呆は 23%、9.1%、治療を要する抑うつは 29.8%、18.2%といずれも(+群)で多かった。また、Yahr 重症度は 3.5±1.0、2.8±0.7 と(+群)でやや重症度が高かった。

2) 幻覚の内容は幻視 45/47(95.7%)、幻聴 10/47(21.3%) 妄想 16/47(34.0%)であった。

3) 幻覚の内容は年齢差が大きく、幻視はどの世代でも 100%近いが、70 歳以上で幻覚が初発した高齢出現群では幻聴は 4.2%、妄想は 20.8%であったが、65 歳未満で幻覚が初発した若年出現群では幻聴は 45.5%、妄想は 63.6%と極めて高率に出現した。

高齢出現群では痴呆を伴う割合が高く、一方、若年出現群では痴呆の合併は 12.5%と低いが治療を要する抑うつを 45.5%に認めた。

4) 幻覚の内容に関連する因子として、PD 発症年齢、幻覚初発までの PD 罹患期間、幻覚初発年齢、抗パーキンソン病薬投与量(LEDD)、ECD-SPECT による大脳平均血流量、Yahr 重症度について検討した(表 1)。幻覚初発年齢と LEDD はパーキンソン病で典型的といわれる自覚のある幻視のみの群に比較して、妄想を伴うより高度な幻覚の出現群で有意に年齢が低く、LEDD が多かった。

考 察

これまで、パーキンソン病で認める幻覚は「小動物や子供などの幻視で、しかも本人がそれを幻覚であると認識しているもの」が典型的とされてきた。しかし、最近、比較的若年者に幻聴を認める経験がふえたことから、調査したところ、実際に約 20%に幻聴、約 30%に妄想を認めた。しかも、これらの幻覚内容は年齢に依存しており、また、知的機能の低下や抑うつ症状などの背景因子も異なっていた。以上より、幻覚の内容について分類することは意味があると考え、パーキンソン病で見られる幻覚の分類を試みた(表2)。

ステージ 2.5 以上ではステージ1に比較して有意に幻覚出現年齢が若く、LEDD が多かった。

これまで、希とされていた、幻聴が希ならず存在することについて、認識されていなかったのみであるという可能性もあるが、昨今のパーキンソン病治療の変化としては比較的若い世代にはドパミンアゴニストを中心とした治療がなされていることなど、治療が関与している可能性もある。

幻聴出現者でLEDDが有意に多いが、高齢者に比較して、就労年齢の患者ではQOL改善のためにLEDDが増加する傾向もあり、LEDDの増加が、幻聴に直接関与するのか、年齢に関与するのかは今回の研究では明らかにできなかった。今後、症例数をふやして、検討する必要がある。

また、幻聴を伴う患者が、若年発症のDLBDである可能性や、PARK 6 などの遺伝子異常を伴う可能性、また、遺伝負因により、同薬剤でも幻聴が出現しやすい可能性などについても今後検討する予定である。

ま と め

当院入院のPD患者で、幻覚の出現とその内容、背景因子について、検討した。これまで、希といわれた幻聴が比較的若年の患者を中心に約 20%に認めることを示した。とくに若年層で幻覚を認める患者では幻視もあるが、約半数に幻聴を伴っており、しかも、高齢者でいわれるように知的機能の低下を背景とするものはまれであった。これらの事実は若年者では、「高齢者での軽度の知的機能を背景として、小動物などの幻視をみるものの、幻覚であることを認識している」というこれまでパーキンソン病で認める典型的な幻覚といわれてきたものとは別のタイプで幻覚が出現しうることを示している。今回提示した幻覚の分類を用いて、今後、この幻覚の出現背景について、薬理的、及び分子遺伝学的解析を行う予定である。

文 献

1. Cannas A, et al. *Neurosci*, 53-54, 2001
2. Merims D, et al. *J Neural Transm*, 1447-1453, 2004
3. Marsh L, et al. *Neurology*, 293-300, 2004

表1. 幻覚出現年齢と幻覚の内容および発症基盤との関連

	若年出現群	高齢出現群
幻覚初発年齢	< 65	> 70
n	11	24
PD 発症年齢	46.3 ±6.4	63.8 ±7.2
幻覚初発までの期間	11.5 ±8.2	9.6 ±6.2
幻覚の内容		
幻視	90.90%	100%
幻聴	45.50%	4.20%
妄想	63.60%	20.80%
痴呆 (MMSE ≤ 20)	12.50%	36.80%
治療を必要とする抑うつ	45.50%	29.20%
LEDD (mg/d)	535.0 ±267.4	298.1 ±157.3

表2. パーキンソン病に認める幻覚の分類 (試案)

1. 小動物などの幻視のみ, 幻覚の認識あり
意識は清明
2. 幻視。幻覚の認識はない。
意識の変容を認めることもある。
 2. 0 妄想なし
 2. 5 妄想あり
3. 幻聴。幻覚の認識はない。
 3. 0 妄想なし
 3. 5 妄想あり

パーキンソン病における視覚認知機能 — 第 2 報 —

加知 輝彦¹⁾, 山田 孝子²⁾, 中村 昭範³⁾, 文堂 昌彦⁴⁾, 鷺見 幸彦⁵⁾,
加藤 隆司⁶⁾, 伊藤 健吾⁶⁾

1) 国立長寿医療センター, 2) 公立学校共済組合東海中央病院 神経内科, 3) Max Planck Institute of Cognitive Neuroscience, 4) 国立長寿医療センター 先端医療部, 5) 国立長寿医療センター 外来医療部, 6) 国立長寿医療センター 長寿脳科学研究部

研究趣旨 フルーツ画像の視覚刺激による誘発磁場反応を測定し、パーキンソン病(PD)における視覚認知機能の異常を検討した。PD 患者 8 名及び年齢をマッチさせた健常対照者 8 名を対象に、フルーツ、顔、顔のスクランブル画像などを提示し、視覚刺激による誘発磁場反応を記録した。フルーツを含む全ての画像刺激後、95~115ms と 160~200ms の頂点潜時で 2 つの誘発成分(100m, 160m)が記録された。フルーツ画像において PD では、100m 頂点潜時は対照と有意差なく、一方、160m 頂点潜時が対照に比べ、有意に延長していた。両群とも、160m 電源は紡錘状回およびその近傍に推定された。一昨年の検討では、顔刺激により紡錘状回近傍から推定された 160m の頂点潜時が、PD で有意に延長していた。従って、PD では、一次視覚野から紡錘状回に至る経路の異常が改めて推定された。

はじめに

1 次視覚野に伝わった視覚情報は、形態視や顔認知に関連する腹側経路¹⁾²⁾⁴⁾と空間的な位置や動きを知覚する背側経路¹⁾⁵⁾⁷⁾の 2 つの視覚経路に伝達される。昨年度までの研究で、パーキンソン病(PD)では顔認知について 1 次視覚野から後頭側頭葉下面の紡錘状回およびその近傍部に至る情報伝達過程に障害が示唆され、仮現運動視に関して一次視覚野から MT/V5 野に至る系路は異常を示さなかったことを報告した。

これまで PD において、網膜電図や一次視覚野由来の P100 の異常が報告され⁸⁾、高次の視覚認知については P300 の異常が報告されている⁹⁾が、腹側経路に関連した複雑な視覚刺激に関する報告は少ない。今回われわれは、PD に対し、物体の画像刺激としてフルーツ画像に対する誘発磁場反応を測定し、腹側経路の視覚認知機能について更に検討する。

方法

対象は、PD 患者 8 名(平均年齢±SD: 65.4±8.8 歳, 男 4: 女 4)であり、年齢をマッチさせた健常者 8 名(66.0±9.9 歳, 男 2: 女 6)を対照とした。PD は全例、MMSE で 27 点以上であり、痴呆はなく、Hoehn and Yahr の重症度は stage III であった。8 例とも治療として L-DOPA などの抗パーキンソン病薬を服用しており、wearing-off のある例では、

薬が奏効している on-period の時間帯に検査を施行した。PD、対照とも全例右利きで、検査前に視力検査を施行し、裸眼視力または矯正視力を 1.0 以上とした。検査は、病院の倫理委員会の承認を得た上でを行い、検査の前にその内容、安全性について被検者に説明し、文書で承諾を得た。

刺激課題は平成 14 年度と同様である。視覚刺激は顔(未知で無表情の正面像)、そのスクランブル画像、フルーツ、十字である。顔、スクランブル、フルーツの画像はそれぞれ 10 種類で刺激回数は 200 回、十字は 1 種類で 60 回であり、総計 660 回、ランダムに刺激を提示した。刺激の提示間隔は 1000-1500 ms である。十字が提示されたときにボタンを押すよう指示して、覚醒をはかり、検査中カメラでモニターした。眼前約 140 cm のスクリーンに画像を提示し、画面の中心に固視点を設置した。記録の収集は 4D Neuroimaging 社製 74 チャンネル脳磁図を用い、センサーを両側後頭側頭部にあてた側臥位と、後頭前頭部にあてた仰臥位の状態で記録した。サンプリング周波数は 520.8 Hz、分析時間はトリガー前 100 ms から後 500 ms とした。

電源位置は single ECD (等価電流双極子) model もしくは Leaner estimation を用いて計算し、得られた ECD の座標をそれぞれの被検者の頭部 MRI に重ね合わせて電源の局在を推

定した。

得られた結果は Mann-Whitney の U-test もしくは二元配置分散分析を用いて統計を行った。

結果

PD、対照とも顔、スクランブル、フルーツ画像の視覚刺激後、95~115ms と 160~200 ms の頂点潜時で誘発反応が得られ、それぞれ 100m、160m とした(図 1)。図 1 に PD と対照における代表波形を示した。

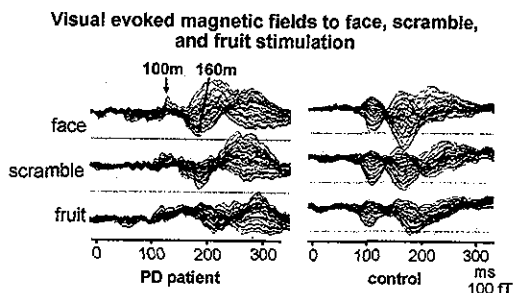


図 1. PD と control における顔とフルーツ刺激に対する誘発磁場反応 100m, 160m

顔に対する誘発反応の振幅が、最も大きくて潜時は短く、フルーツや特にスクランブル刺激では、反応が誘発されなかった例もみられた。

Sources of 160m to face and fruit stimulation in a PD patient

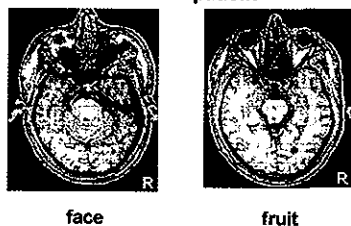


図 2. PD における顔、フルーツ刺激に対する 160m の推定電源

図 2 に、顔とフルーツの刺激に対して推定された 160m の電源位置を示した。いずれも右後頭側頭回の下面に位置し、紡錘状回もしくはその近傍に推定された。左右については、右優位に電源が推定された。

顔とフルーツ刺激における 160m の振幅では、両群とも、顔に比べ、フルーツ刺激で有意に振幅が低下した(図 3)。

顔、フルーツ、スクランブル刺激における 100m、160m の頂点潜時を図 4 に示した。PD では、フルーツと顔刺激に対する 160m 潜時が、対照に比し

て、有意に延長した。また、スクランブルやフルーツ刺激では、100m 潜時は PD で短縮していた。

Amplitudes of 160m to face and fruit stimulation in PD patients and controls

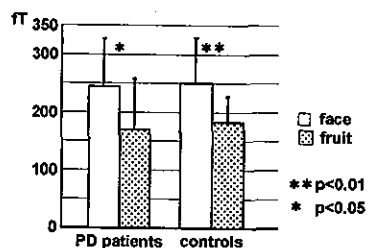


図 3. PD と control における顔、フルーツ刺激に対する 160m 振幅

100m and 160m latencies of fruit, scramble and face stimulation

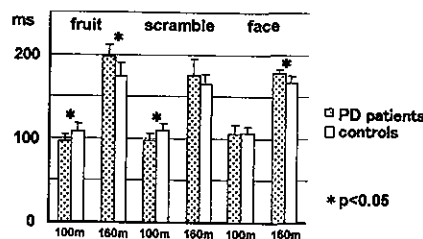


図 4. PD、control におけるフルーツ、スクランブル、顔刺激に対する 100m、160m の潜時

考察

フルーツ画像に対する誘発磁場反応 160m は、紡錘状回近傍に電源が推定され、その頂点潜時は、PD では、対照に比べ有意に延長した。一方、一次視覚野から電源が推定された 100m は、PD では、対照に比べむしろ短縮していた。一昨年度は、視覚課題として顔画像を提示し、今回のフルーツ画像で得られた 160m と同じ潜時帯に、紡錘状回近傍に電源が示された 160m の頂点潜時が、PD では延長したことを報告した。以上から PD において、一次視覚野から側頭後頭葉下面の紡錘状回およびその近傍部に至る情報伝達過程に障害があることが改めて示唆された。

臨床的に、相貌失認も物体失認も後頭側頭領域の損傷で起こる症状である。多くの例で相貌失認と物体失認は同時に現れる一方、顔の認識と物体の認識に解離が生じる例があることが報告されている¹⁰⁾。これらから顔の認知と物体の認知は、全く同じ処理経路では行われていないが、近接した部位で情報処理が行われていることが示唆される。

電気生理学的検討で、Puce らは、後頭側頭回及びその周辺において顔に反応する部位があり、そ