

博士論文

Arterial spin labeling MRIを用いた脳血流の解析と、
パーキンソン病、レビー小体型認知症での幻視の病態解明への応用

小出 百合

Arterial spin labeling MRI を用いた脳血流の解析と、
パーキンソン病，レビー小体型認知症での
幻視の病態解明への応用

東京大学大学院 医学系研究科 脳神経医学専攻 神経内科学

指導教員：辻 省次 教授

申請者：小出 百合

目次

I. 要旨	3
II. 序文	4
1. パーキンソン病, レビー小体型認知症について	4
2. 幻視の病態について	10
3. 幻視の病理学的背景	23
4. 脳灌流画像について	27
III. 目的	36
IV. 方法	38
1. 対象症例	38
2. 臨床評価	39
3. MRI 撮像と画像前処理	41
4. 統計解析	44
V. 結果	49
1. 対象症例の臨床的特徴	49
2. 脳血流画像	54
VI. 考察	77
1. 対象症例の臨床的特徴について	77
2. 脳血流画像による解析について	78
3. 問題点と課題	90
VII. 結論	94
VIII. 引用文献	96
IX. 謝辞	109

I. 要旨

本研究ではパーキンソン病 (PD), レビー小体型認知症 (DLB) における幻視の神経基盤を調べるため, arterial spin labeling (ASL) MRI を使用し, 局所脳血流の特徴的部位を検討した. 対象は PD, DLB 17 例と健常コントロール 18 例で, PD, DLB 17 例中 7 例で幻視を認めた. 幻視のある群では幻視のない群と比較して, 左舌状回を中心とする後頭側頭部で局所脳血流量の有意な低下を認め, 腹側視覚経路の機能不全が PD, DLB の幻視に関連すると考えた. また本研究は核医学研究での様々な既報告に, 脳血流絶対値の情報を加え, ASL MRI による脳血流法測定 of 病態評価への有用性を示すものであった.

II. 序文

1. パーキンソン病, レビー小体型認知症について

a) パーキンソン病とは

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) は 1817 年に英国の医師 James Parkinson が「振戦麻痺」として報告し[2], その後 Jean-Martin Charcot によって病名が提唱された, 安静時振戦, 固縮, 無動, 姿勢反射障害を主症状とする進行性の疾患である[3].

初発年齢は 50 歳代前半~60 歳代前半が最も多いが, 一部の遺伝性パーキンソン病では発症が早いこともあり, 20 歳代~80 歳代まで広い年齢範囲の発症がある. わが国における有病率は現在のところ, 人口 10 万人に対し 100~200 人程度である[4]が, 近年高齢者人口の増加によって有病率が上昇する傾向にある. 欧米においては, 性差はないか, あっても男性の方が多という報告が一般的であるが, 我が国では, 女性の有病率の方が高いという報告が多い[4].

PD の病理学的特徴は, 黒質緻密部のメラニンを含有したドパミン作動性神経細胞の変性, レビー小体の出現である. レビー小体は 140 アミノ酸からなる α シヌクレインで構成される封入体である. 詳細なメカニズムは不明だが, おそらく α シヌクレインの持つ毒性によって, 黒質緻密部の神経細胞脱落が生じ,

その軸索が投射する線条体のドーパミンが低下するため、運動症状が発現すると考えられている。

治療には、欠乏したドーパミンを補う L-ドーパ [実際にはドーパ脱炭酸酵素阻害薬 (decarboxylase inhibitor : DCI) との合剤] やドーパミン作動薬などが、使用されるようになり、様々な薬剤の組み合わせによって、運動予後は劇的に改善したが、そのために、長期経過例が増加するにつれて、認知機能障害、精神症状などのより広範な非運動症状に注目が集まるようになった[5]。

この非運動症状を伴う患者は 88%にのぼり[6]、上記以外にも嗅覚障害、感覚障害、睡眠障害 [rapid eye movement (REM) 睡眠行動異常症]、自律神経障害 (便秘、排尿障害、起立性低血圧、性機能障害) などがあり、運動症状が出現する前から観察されるものもあることが判明してきた。非運動症状のなかでも、幻視は PD 患者の 22%に出現するといわれているが[7]、幻視があることにより介護に障害が生じたり、施設入所を余儀なくされたり、またひどい場合には幻視に対して行動を起こしてしまうことで受傷のきっかけになるなど、患者の quality of life (QOL) を阻害し、予後を左右する重要な要因となっている[8-10]。幻視に対する治療として非定型抗精神病薬などを使用することもあるが、適応外処方である上、顆粒球減少症などの重篤な副作用や、服用により死亡率を 1.6~1.7

倍増加させるとの報告[11], また運動機能の悪化を起こす場合もあり, 治療は容易ではない. このため, PD において幻視の病態を解明し, 適切な治療法を示すことは非常に重要であると考えられる.

b) レビー小体型認知症とは

レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB) は, PD と同様に α シヌクレインを主要構成成分とするレビー小体の出現で特徴づけられる疾患であるが, PD では主に脳幹にレビー小体を認めるのに対し, DLB では脳幹のみならず大脳皮質にもレビー小体が広範に出現し, 神経細胞の脱落が生じることが知られている[12].

DLB は, 剖検で確定診断された高齢者認知症の 15~20%を占め, アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) に次いで 2 番目に多い認知症である[13]. DLB は, もともと認知症とパーキンソン症状を主体とし, 大脳皮質から脳幹まで多数のレビー小体が広範に出現するびまん性レビー小体病 (Diffuse Lewy body disease) を基礎として発展してきた概念である[12]. 1996 年に DLB という名称と診断基準が提唱され[14], 2005 年にはその改訂版が発表され臨床診断基準として用いられている[15]. 病型分類は, レビー小体の分布に従って, びまん性新

皮質型，辺縁型（移行型），脳幹型に分類される[16].

幻視は DLB の中核的症状の一つであり，虫や小動物，人物が登場することが多い．その他の幻覚や錯視，変形視などの視覚認知障害，またそれに基づく被害・罪業・嫉妬妄想などもみられ，抑うつ症状の原因となることも多い．また，直接的な幻視ではないが，家族のことを正しく認識できずに偽物だと言うようなカプグラ症候群がみられることもある．DLB における認知機能障害としては，記憶障害が AD よりも軽い一方，注意障害，遂行機能障害（ある特定の目標を実現するために行為の実行や，行動のプランニングに関わる機能），視空間認知障害，覚醒の変動が目立つ傾向がある．Mini-Mental State Examination（MMSE）の五角形の模写のスコアが，AD では MMSE 全体のスコアとの間に相関がみられるが，DLB ではみられないという報告があり，DLB では全般的な認知機能障害とは独立して視空間認知が障害されると考えられている[17].

DLB において幻視は臨床診断基準に含まれる主要な症状の 1 つであり[15]，PD と同様にその病態の解明は重要であると言える．

c) レビー小体病とは

DLB と類似した概念に、認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease dementia : PDD) [18]があり、これらの異同については議論がある。第1回国際ワークショップによる用語使用上の基準では、パーキンソン症状が認知症発症の1年以上前から認められる場合はPDD、認知症の発症がパーキンソン症状発症の前、またはパーキンソン症状発症の1年以内であればDLBとする one year rule が推奨されたが[14]、Third Consortium on dementia with Lewy bodies (CDLB) [15]と International working group on DLB and PDD [19]において、PD, DLB, PDD は α シヌクレイン代謝の異常という面で共通の神経変性メカニズムをとっており、今後の病因研究のためには、PD, DLB, PDD をまとめてレビー小体病 (Lewy body disease : LBD) と包括的に考えることが提唱された。

実際、臨床的にもPD, DLB, PDD は症状の出現順序や程度の違いであることも多く、線引きが困難な症例もあることから、これらをLBDの一連のスペクトラムと考えることも多い。そこで本研究では、PD, DLB, PDD をまとめてLBDと呼び、解析をおこなうことにした。

LBDにおける神経機能画像において、単光子放出核種コンピューター断層撮影 (single photon emission computed tomography : SPECT) やフルオロデオキシグ

ルコースポジトロン断層法 (fluorine- 18 fluorodeoxyglucose- positron emission tomography : FDG-PET) での局所脳血流, 代謝の異常はよく研究されている. PD, DLB, PDD いずれにおいても後頭葉の血流低下[20-22], 代謝低下[23-27]がみられることはほぼ一致して報告されている. DLB, PDD で頭頂後頭葉, 楔前部における SPECT での血流の低下[20], 軽度認知機能障害を伴う PD において両側頭頂葉, 右後頭葉の血流低下[22], 認知症のない PD において後頭葉, 後部頭頂葉での血流低下[21]や後頭葉, 前頭葉の FDG-PET での代謝低下[27]が報告されており, 認知機能障害がなくても, LBD では後頭葉は早期から血流・代謝の低下がみられるとの報告が多い. そして, 認知症が加わると, 血流・代謝の低下の範囲が広がると考えられている.

2. 幻視の病態について

視覚の陽性症状として、外界に実際には存在しない対象をみる現象を幻視と呼ぶ。幻視は統合失調症などの精神疾患、薬物使用、局所脳病変など様々な原因によって生じうる。幻視には要素的な幻視と複雑幻視がある。要素的な幻視として、光視が代表的であり、点、直線、星などの形をした無色、あるいは多色の光が知覚される。それに対してLBDでみられる幻視は、現実的で詳細な内容で、ありありとして繰り返される人や小動物などが多い複雑幻視であり、夜間にみられ、凝視したり触れたりしようとするると突然消えてなくなる、という特徴がある。また、置物が人に見えたり、ゴミが虫に見えたりする誤認様の症状のこともある。統合失調症でみられる幻覚は幻聴が多く、幻視のみを認める症例は少ないが、統合失調症などの精神病が背景にある場合の幻視は、知覚の異常ではない側面を持ち、情動の関与が強く、患者の行動を支配することが多い。また日中の活動時におこることが多く、過覚醒と関連しているといわれている[28]。それと比較し、DLBのように、背景に軽度の意識障害、見当識障害、視空間機能障害、記憶障害がある場合に出現する幻視では、人物や動物が多く、亡くなった配偶者がみえたりする。また患者の行動を支配することは少なく、夜間に出現することが多い[29]。

統合失調症における幻覚の神経基盤に関する画像研究には種々の報告がある。

Sabri らは薬剤投与をしていない統合失調症患者で

[^{99m}Tc]hexamethyl-propyleneamine oxime (^{99m}Tc-HMPAO) SPECT による局所脳血

流を評価した研究で、幻覚と左視床の局所脳血流は負の相関がみられたと報告

している[30]。また Liddle らは ¹⁵O 水 PET による研究で、幻覚妄想を包括した

症候群である Reality distortion と左海馬傍回, 左腹側線条体の局所脳血流の上昇,

および右後部帯状回での局所脳血流の減少が相関することを報告した[31]。幻覚

の中で、幻聴での報告であるが、Wolf らは continuous ASL を用いた研究で、統

合失調症の幻聴の重症度と左上側頭回, 前部帯状回, 左下前頭回の局所脳血流

の上昇が相関していることを報告した[32]。

このように、統合失調症における幻覚の神経基盤には様々な報告があり、一

定していない。また幻聴が主体である場合が多い。これらの結果から知覚と認

知という情報処理機構に関わる機能的乖離が幻覚の発生に関与していることが

考えられている[33]。

LBD においては、前述したように非運動症状として幻視が出現し、幻視が QOL

や予後を左右する要素であることから、幻視の病態を解明することは患者の治

療法を考える際に非常に重要である。

LBD でみられる幻視の発現機構は、種々の説がいわれているが十分には解明されていない。以前はドーパミン補充療法による副作用（辺縁系皮質のドーパミン受容体を過剰に刺激する）と考えられてきたが、幻視とドーパミン内服量、治療期間に関連がないこと、またドーパミン補充療法が始まる前の時代から幻視は報告されていたことなどから、主要因ではないと考えられる[34].

現在までに幻視の病態に関連しているとされる要素としては、a) 外線条皮質の機能異常、b) 注意や遂行機能の障害、c) 神経伝達物質の不均衡、d) 網膜の異常、e) 睡眠覚醒サイクルの異常、が提唱されてきた。

a) 外線条皮質の機能異常

視覚情報が、網膜から外側膝状体を経て後頭葉の一次視覚野に入った後の大脳皮質の視覚情報処理には、2つの並列的な経路があるといわれている。1つは腹側視覚経路で、後頭葉から側頭葉前部へ至り、主に目の前にある色や形を中心に物体が何であるのか弁別、認識するための視覚情報処理が行われている（物体視）。これに対してもう1つの後頭葉から頭頂葉へ至る背側視覚経路では、物体の動きや空間内の位置を認識するための視覚情報処理がなされている（空間視）[35,36]。また感覚様式にかかわらず、感覚情報処理には、トップダウンと

ボトムアップの情報処理があるといわれている。求心性情報は、段階的に処理されるが（ボトムアップ）、それは状況に応じて修飾され、注意や遂行機能、記憶の影響をうける（トップダウン）[37]といわれている。

画像研究においては、外線状皮質の異常について、種々の報告がみられる。

Matsui らは幻視のある PD 群で幻視のない PD 群に対し N- isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine (¹²³I-IMP) SPECT で両側下頭頂葉、下側頭回、楔前部、後頭葉に血流低下を指摘し[38]、また Nagahama らは ^{99m}Tc-HMPAO SPECT を用いた研究で、幻視のある DLB 群で、幻視のない DLB に群に比して、両側頭頂葉（両側角回、右縁上回）、腹側後頭回で血流低下を[39]、Henning らは FDG-PET を用いた研究で、幻視のある PD 群で、幻視のない PD 群と比較し、後頭極は含まないが、後頭側頭頭頂領域で代謝低下を指摘した[40]。これらはいずれも腹側視覚経路と背側視覚経路の両者が障害されていると考えられている。また一方で Imamura らは FDG-PET を用いた研究で、DLB において幻視は一次視覚野に関連し、右側頭頭頂領域は比較的代謝が保たれていたと報告している[41]。

Voxel-based morphometry (VBM) 研究においては、幻視のある PD 群では幻視のない PD 群と比較して、舌状回（Brodmann area : BA18）や上頭頂葉で灰白質容積の低下が認められたとの報告や[42]、一方で PD の幻視のある群と幻視のない

群の間では明らかな差は認めないとの報告もある[43]. Functional MRI (fMRI) の報告では, Meppelink らは, 徐々に物体を提示するタスクを用いて物体認識の前と後の脳活動を評価した. その結果, 認知症のない PD 患者のうち, 幻視のある群は, 幻視のない群と比較すると, 物体認識の前の外側後頭葉・外線状皮質の活動が低下していた. 物体認識後はどの群も両側紡錘状回・舌状回の活動が上昇した. これは, 幻視のある PD では, 物体認識前はボトムアップの視覚情報が減っているためであると考察された[44]. 以上の報告は, 患者の臨床的特徴や画像のモダリティーが違うものの, 概ね一次視覚野よりも外線状皮質での機能障害があることを示している.

b) 注意や遂行機能の障害

上述したように, 感覚情報処理には, トップダウンとボトムアップの情報処理があるといわれている. トップダウンの情報処理, すなわち注意や遂行機能障害, 記憶の障害が幻視の発現に関連していると提唱されている. 遂行機能とはある特定の目標を実現するための, 行為の実行や, 行動のプランニングに関わる機能である. 視覚情報処理には物体を構成する視覚特徴を正しく統合し, 行動の目的に応じた情報の選択を行うことが必要となるが, この過程で遂行機

能がトップダウンに関連すると考えられる。

まず、PD では臨床心理検査でも遂行機能が障害されることが示されている [45,46]. この遂行機能障害の背景としては、黒質ドパミン細胞の変性が尾状核の機能低下を引き起こし、背外側前頭前野を含む神経回路に異常が起こるためとされている [47].

また画像研究においては、LBD における幻視に関して、前頭葉での血流、代謝異常がいわれており、対象の視覚情報を知覚する障害に加え、前頭葉の機能障害により抑制のコントロールがきかなくなり幻視が出現する可能性が考えられている。例えば、 ^{123}I -IMP SPECT での研究で Oishi らは幻視のある PD 群で、幻視のない PD 群に比して右紡錘状回で脳血流の低下を、また右上・中側頭回では血流上昇を認め、これにより腹側視覚経路の異常と、また上側頭回の血流異常から、視覚情報のトップダウンの調整異常を指摘している [48]. Nagano-Saito らは FDG-PET を用いた研究で、幻視のある PD 群と幻視のない PD 群で、後頭葉領域の代謝低下に加え、左上前頭回をはじめとする前頭葉の代謝亢進を指摘し、遂行機能障害と前頭葉の代謝亢進の関連を指摘している [49]. また実際に幻視を発現している間に [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]ethyl cysteinyl dimmer ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD) SPECT を撮像可能であった PDD の症例報告では、左上・中側頭回、下前頭回、右側頭極で血

流の上昇を認めたと報告している[50]. DLB, PDD を対象にした VBM 研究では、幻視のある群では、幻視のない群と比較して DLB では右下前頭回、PDD では眼窩前頭皮質で灰白質容積の低下がみられたとの報告もある[51]. Functional MRI の研究では、Stebbins らは、幻視のある PD 群と幻視のない PD 群に視覚刺激を与え評価したところ、幻視のある PD 群では、幻視のない PD 群と比較して、後頭葉、頭頂葉、そして側頭頭頂葉での賦活は低下しており、逆に前頭葉の賦活が高くみられた[52]と報告している。また顔認識のタスクを使用した fMRI の研究では、コントロールとしてモザイクのカラーパターンの図を提示し、コントロール刺激では、幻視のある PD 群では、幻視のない PD 群と比較して、右前頭回での活動が上昇していたが、顔認識のタスクでは下・上・中前頭回や前帯状回などのいくつかの前頭葉の領域で活動の低下を認めた[53]. この結果は、網膜から視覚野にいたる視覚刺激が弱まることにより、トップダウンの脱抑制が起こり、元々ある内的イメージが異常に解放され幻視として出現すると考察された。以上の結果は実際幻視が発現している中での研究ではなかったが、Goetz らは実際に幻視発現中に fMRI を撮像できた認知症のない PD 患者の症例で、幻視のあるときと、幻視のないときを比較したところ、幻視のあるときは、帯状回、島皮質、前頭葉、視床、脳幹で活動上昇を認め、舌状回、紡錘状回、下後頭回、

中前頭回，上側頭回で活動の低下を認めたと報告している．前頭葉を中心に活動が上昇し，視覚情報処理に関連した後頭葉を中心に活動が低下していることから，実際の幻視が発現しているときは，活動が視覚野からより前頭葉へ移動することにより，トップダウンの視覚情報処理が優位となり，外界から視知覚と解釈される像が修飾されて，幻視に繋がると推測している[54].

c) 神経伝達物質の不均衡

視覚情報処理は網膜から始まり，多くは外側膝状体を經由して一次視覚野に入る．ドパミンはこれらの経路のあらゆるところで視覚情報処理を調整しており，例えば網膜でも PD ではドパミン濃度が低下しており，コントラストの感度や色認識，動きの知覚などにも影響しているといわれている[37]. 臨床的にも，PD で過量のドパミン補充療法により幻視の出現を経験する．またドパミンとその他の伝達物質との不均衡によっても，幻視は発症するといわれている[55].

抗コリン剤の投与により幻視が発現することは，臨床的にもよく経験するが，Perry らは，病理学的研究で，LBD ではコリン作動性神経やコリンアセチルトランスフェラーゼが，側頭葉，扁桃核，脚橋被蓋核で低下していたという結果を報告し[56]，大脳皮質のアセチルコリンは正常では神経伝達の信号対雑音比をあげていて，そのレベルが下がると，正常であれば潜在意識で処理される内因性

の感覚情報が、覚醒時に平行して処理されている外界からの感覚情報のなかに入り込み、幻視として発現すると推測している。また臨床的にもアセチルコリンエステラーゼ阻害薬により幻視が改善することはよく経験し、DLBにおいて、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬により幻視だけでなく、視覚連合野の血流も改善したとなど報告もある[57]。またLBD患者では、側頭葉、頭頂葉におけるコリン作動性酵素活性が、幻覚がない患者は健常者の50%程度であるのに対し、幻覚のある患者では20%以下まで低下しているとの報告[58]もある。大脳皮質のアセチルコリンは、前脳基底部のマイネルト基底核から豊富に投射されており、マイネルト基底核の幻視への関与が想定される。

Shinらは認知症のないPDにおける幻視の有無による脳萎縮の違いを、VBMを用いて比較した[59]。幻視のあるPD群では右眼窩前頭皮質、左側頭葉、左視床で有意に灰白質容積の低下を認め、また無名質（マイネルト基底核を含む）に関心領域を設定し比較したところ、無名質の体積も幻視のある群で有意に低下をしていた。これにより、PDの幻視は、注意障害に加え、コリン作動性神経の障害による認知機能障害により視覚処理が修飾され、幻視になることが示唆されている。

また幻視の病態生理には、セロトニン作動性神経伝達の亢進も関与すると考

えられている。非定型抗精神病薬クロザピンおよびクエチアピンは、5-HT_{2A}、および5-HT_{1A}受容体に親和性をもち、PD患者の幻視に有効である点[60]からも推測される。またドパミン補充療法によるセロトニン5-HT_{2A}受容体の過剰刺激も幻覚の一因となっている可能性がある。またBallangerらの報告によると、セロトニン5-HT_{2A}受容体のリガンドである¹⁸F-Setoperoneを使用したPETでの研究で、幻視を認めるPD患者では腹側視覚経路におけるセロトニン5-HT_{2A}受容体への結合が上昇していたと報告している[61]。またPerryらはDLB患者の中・下側頭葉をホモジネートした脳での研究において、幻視を認めるDLBは認めないDLBに比して、よりコリンアセチルコリントランスフェラーゼ活性の低下がみられるとともに、幻覚を認めない患者ではセロトニン代謝物である5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) とドパミン代謝物であるホモバニリン酸の低下を報告している[62]。これらよりアセチルコリンとモノアミン系神経伝達物質のアンバランスにより幻視が発現する可能性も考えられた。

このように、ドパミン系、コリン系、セロトニン系など種々の神経伝達物質の不均衡が幻視に関連している可能性が示唆されている。

d) 網膜の異常

視覚情報処理は網膜から視神経、外側膝状体を經由して一次視覚野に入るが、その経路のどこかが障害されて幻視が発現する可能性が考えられる。シャルル・ボネ症候群（Charles Bonnet Syndrome）は、視力低下などの視覚障害をきたした高齢者に、持続的、反復的な幻視が出現する病態で、幻視以外の幻覚は認めず、明らかな精神疾患や知的障害、意識障害も伴わないが、人物、動物、風景などの複合幻視が発現し、LBD でみられる幻視と共通点が多い[63]。この幻視は正常な視覚情報の流れが障害されることにより、視覚系から内因性的大脑活動が解放されることにより生じ、解放性幻視と呼ばれている[64]。このように網膜などの視覚路からの刺激の低下によっても幻視が出現する可能性が考えられる。

さらに、PD では網膜のコントラスト感度低下や色認識の低下がいわれており、これが幻視につながる可能性も考えられる[65]。網膜から一次視覚野までの視覚経路には並列性があり、外側膝状体の中継細胞によって、大細胞系、小細胞系、顆粒細胞系に分けられる。大細胞系は、受容野は大きく、空間分解能は低い長時間分解能は高く、空間視・運動視、輝度情報を担う。小細胞系は、時間分解能は低い受容野が小さくて空間分解能は高く、形態覚や色覚（赤/緑チャンネル）を識別する。低時間周波領域では色応答を、高時間周波領域では輝度応答を担う。微小細胞系は色覚（青/緑チャンネル）を担う。多くの LBD 患者で中～

高空間周波数のコントラスト感度が低下していることが知られており、背景と対象の輝度の違いが少なくなる薄暗い環境で細かいものがみえなくなる。これは小細胞系が大細胞系よりも強く障害されていることを意味する。色覚も多くの LBD 患者で障害されており、青色系統の弁別障害が強いことから、微小細胞系の障害が想定されている[66].

また網膜電図を使った研究でも、幻視のある DLB 群において、幻視のない PD 群と比較して網膜機能異常があることが指摘されている[67].

e) 睡眠覚醒サイクルの異常

LBD では、早期に青斑核、脚橋被蓋核などの脳幹の睡眠中枢が変性することが指摘されており、睡眠覚醒サイクルの異常を来し、幻視につながる可能性が指摘されている[68,69]. また脳脚幻覚症は、Lhermitte が 1922 年に症例報告をし、1927 年に van Bogaert が病理報告をした脳脚病変にみられる幻覚症である。これは、幻覚の中でも幻視が主体であり、LBD における幻視とよく似て、見える対象は人間、動物であることが多く、具体的で、動きもあり、鮮やかな色彩をもつ。夕方に多く現れ、夢を語るように幻覚を語り、幻覚である自覚もある。この多くの例で睡眠覚醒リズムが乱れる。病巣は睡眠中枢の近傍で、中脳被蓋

や橋での血管障害，腫瘍の報告が多い．このように LBD でも睡眠を調整する脳幹病変が幻視につながる可能性が考えられる．

以上のように幻視の発現機構については，種々の説が唱えられている．しかしながら，それぞれの説において全ての報告で一致しているものではなく，否定的な報告もある．よってこれらの説の中で肯定的な説，または重要な要素をみつけることは，病態理解のために意味があることである．

3. 幻視の病理学的背景

LBD ではレビー小体が出現するが、 Braak らはレビー小体出現の程度により病理変化をステージングしている。疾病経過は副交感神経の節前ニューロンの起始核である迷走神経の背側運動核から始まり（ステージ 1）、神経軸に沿って尾側-吻側方向に進行し、橋の青斑核周囲（ステージ 2）、黒質（ステージ 3）、大脳皮質（ステージ 4, 5）へと病理変化が及ぶ[68]。この Braak 仮説は認知機能障害を含む症例を含んでいない問題があり、Sengoku らは Braak らの延髄から上行するタイプのみではなく、嗅球・扁桃核より新皮質に上行し、また脳幹を下行して進展する経路が独立して存在する可能性を指摘した[70]。Braak らはその後、腸管から延髄、また嗅球から側頭葉へ進展する二つの経路が存在するという dual hit theory を提唱している[71]。

非運動症状と病理の関連については、嗅覚障害では早期より嗅球にレビー小体病変がみられ[70,72]、REM 睡眠行動異常症では、脚橋被蓋核、青斑核、黒質、縫線核などが[73]、また認知機能障害では、海馬や嗅内野、マイネルト基底核、視床下部、扁桃核、尾状核などとの関連が考えられる。うつとの関係では脳幹の縫線核などが挙げられている。この他にも、迷走神経、交感神経幹、傍脊椎および椎前神経節、顎下腺、消化管の壁内神経層、膀胱前立腺神経叢、副腎髓

質，心臓交感神経などの末梢神経系も早期に障害されるといわれ，起立性低血圧，消化器症状などの非運動症状に関連していると考えられる[74].

これらの病理変化に伴い，ドパミン作動性神経細胞脱落により，線条体のみならず，辺縁系（腹側被蓋野から側坐核への投射），大脳皮質（腹側被蓋野から前頭葉皮質への投射）などのドパミンの含有量の低下，また青斑核の脱落によって青斑核からの軸索を受ける大脳皮質，視床下部，小脳，脳幹，脊髄など広範な部位でノルアドレナリンの含有量の低下がみられる．その他，縫線核からのセロトニン系，マイネルト基底核からのコリン作動系などのシステムも病態形成に関わる．このような広範な障害を反映して，運動症状のみならず，非運動症状も呈すると考えられる．

幻視の発現と病理との関係については，網膜や，脚橋被蓋核のレビー小体と神経細胞脱落，また黒質，青斑核，縫線核，マイネルト基底核[16,68,75,76]などのレビー小体，神経細胞脱落による神経伝達物質の不均衡が関連しているものと考えられる．またマイネルト基底核からのコリン作動性神経は，大脳皮質の広範な領域に投射しており，腹側視覚経路や前頭葉，そして網膜，外側膝状体にも投射しているといわれており[77]，これも幻視に影響を与える可能性がある．

LBDにおける剖検例での研究で，Hardingらは，幻視のある群では幻視のない

群に対し、扁桃体、海馬傍回で有意に多くのレビー小体を認め、早期から生じる幻視は海馬傍回と下側頭葉のレビー小体と関連していること、また幻視の有無に関わらず後頭葉のレビー小体は少量のみであると報告している[78]。また Yamamoto らは、一次視覚野(BA17)にはレビー小体が少ないが二次視覚野(BA18, 19, 下側頭葉)には多く、また扁桃体ではより多く認めたと報告している[79]。これらの結果からも、幻視のある LBD 患者では、腹側視覚経路の変性があり、そのため脳血流も低下し、形態や色彩という視覚に障害が生じるという推測もできる。また扁桃体にレビー小体が多くみられるとの報告は多くの研究で一致した所見であるが、扁桃体は情動記憶に関係していることから、内的イメージが出現しやすくなる可能性も考えられる。また扁桃体では、二次視覚野との相互作用もみられる[77]ことから、扁桃体の変性が二次視覚野の血流低下に影響している可能性も考えられる。逆に、一次視覚野ではレビー小体病理が目立たないものの代謝や血流は低下しており、この乖離については、不明であるがアセチルコリンやドパミン作動性神経の変性によってその投射先である大脳皮質の機能が低下している可能性も考えられている。

以上のように、幻視の病理学的背景として、視覚情報処理経路である、網膜、二次視覚野に加え、扁桃体、海馬傍回におけるレビー小体が関連し、また黒質、

青斑核，縫線核，マイネルト基底核におけるレビー小体が，神経伝達物質の不
均衡に影響し，幻視につながると考えられている。

4. 脳灌流画像について

一般的に灌流とは、組織の毛細血管における血流を表す。脳灌流は細胞の生存に重要であり、また神経活動と血流動態変化は密接に関係しているといわれていることから、脳灌流画像は、神経変性疾患においても幅広く臨床応用がなされてきた[80].

脳灌流を評価する画像検査には、造影 CT、造影 MRI、や SPECT、PET などが従来から撮像されているが、それぞれに特徴がある。造影 CT 検査は、水溶性ヨード造影剤を外因性トレーサーとして注入し、水平断 CT を繰り返し撮像することにより局所灌流を計測する。頭部単純 CT に引き続き、短時間で、多くの施設で施行可能なことが利点であるが、造影剤を使用すること、X 線被爆があることが侵襲性の面でデメリットである。MR 灌流画像として、ガドリニウム造影剤を外因性トレーサーとして注入し、これが組織内の血管を通過する際に血管外の水分子に及ぼす T2*緩和促進作用による信号低下を経時的に観察する

Dynamic Susceptibility Contrast (DSC) 法は、通常の MRI と平行して撮像できるが、ガドリニウム造影剤を必要とすること、定量化のための計算がやや煩雑で日常臨床には使用しづらい面がある[81]。SPECT は、 $^{123}\text{I-IMP}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$ などの放射性核種を静注し、脳組織への分布を測定する方法である。

SPECTは灌流画像法としては歴史が古く、データが豊富であるが、空間分解能に乏しく、核医学設備を必要とする。PETは定量性が高く、神経変性疾患において多くの報告があるが、撮像時間が長く、利用できる施設が限られること、被爆などの問題がある。

これに対し、MRI灌流画像の中で、ラジオ波（radio frequency：RF）で標識した自己の血液を内因性トレーサーとして脳血流を評価できるarterial spin labeling（ASL）法が、数分で非侵襲的に脳血流を評価できる方法として、臨床応用されつつある。また脳血流と脳代謝は相関するといわれており[82,83]、脳灌流画像によって、神経変性疾患における生理学的、機能的な基盤を探索することができると考えられる。

以下にASLの方法について述べるとともに、ASLによるこれまでのLBDに関する先行研究についてまとめた。

a) ASL について

ASL 法は 1992 年にペンシルベニア大学の Detre らによって提案された方法である[84]. 頸部領域の動脈血中のプロトンを RF でラベルし, その血液を内因性のトレーサーとして用いる灌流画像の一つで, ラベルした動脈血が毛細血管, 組織内を灌流している状態を撮像し, 脳血流を評価する方法である[85]. 観測面の信号は, 灌流だけでなく, RF 照射に伴う magnetization transfer (MT) 効果 (観測面の磁化の影響) によっても信号強度が変化する. 灌流による信号変化分だけを取り出すために, MT 効果が同等で, 血管内のスピンは反転しない RF を照射したコントロール画像も撮像し, ラベルとコントロール画像の差分が灌流画像となる[84]. ASL 法は, これまでは信号対雑音比 (signal to noise ratio : SNR) が低い点, 血液の T1 が短いためにラベルした血液が脳組織に流入するのを待つて撮像することが困難であることが問題であった. しかし 3 テスラ MRI 装置が普及するにつれ, SNR が向上し (3 テスラ装置は 1.5 テスラ装置の約 2 倍の SNR), また 3 テスラでは T1 時間が延長しているため (動脈血の T1 は, 1.5 テスラで約 1.3 秒であるのに対して, 3 テスラでは約 1.6 秒), 画像の向上が認められ, 臨床応用が拡大された.

ASL はラベル方式の違いにより, 反転パルスを広い範囲に 1 回のみ照射する

pulsed ASL (PASL) および反転パルスを狭い範囲に一定時間照射する continuous ASL (CASL) に大きく分けられる。PASL は、装置への実装が比較的容易であるが、短い反転パルスで下流全体を反転するため、時間を経過するにつれ、流入スピンのもつ反転磁化は T1 緩和により減少していくことにより、血液の到達時間が遅い部位では、ラベルした血液が到達せず、過小評価をしてしまう可能性がある[86]。CASL では血液の流れる頭尾方向に磁場勾配を作り、ラベル面を通過する際に反転される。そのため、ラベルパルスを印加している時間中は、連続的に一定の反転スピンの撮像面に流入する[87]。CASL は PASL よりも SNR が高いといわれているが[88]、RF による血流信号の印加効率が PASL よりも低いこと（印加効率は CASL 80~95%、PASL 95%）[89]、また RF パルスを連続的に照射するため比吸収率（specific absorption rate : SAR）が高いことが欠点と考えられる。この CASL 法における SAR が大きくなるなどの問題を解決する方法として pseudo or pulsed continuous ASL (pCASL) 法が提案された[90]。pCASL は CASL の SNR の高さ と PASL のラベル効率の高さをもった中間的な方法であり、連続パルスを細分化することで、SAR を低下させたものである[91]。また本研究で用いた General Electric (GE) 社製 MRI への実装である 3DASL では、3D データ収集により同一時間でのデータ比較が可能となり、2D データ収集における、

ラベルされた血液が到達する時間がスライスごとに異なる問題を解決した。

このように pCASL は被爆もなく、造影剤も使用する必要もなく非侵襲的であり、また比較的高い SNR で短時間に撮像可能な脳灌流評価方法である。

ASL では CBF 絶対値の測定が可能である点が、特徴の一つであるが、CBF の再現性や信頼性についてはいくつかの報告がされている。3.0 テスラ MR スキャナで、PASL, CASL, pCASL それぞれの方法で、CBF の絶対値を測定し、試験-再試験再現性を検討した Chen らの研究では、同一撮像セッションでの、灰白質における被験者内変動係数 (灰白質 CBF \pm SD ml/100g/min) は、pCASL : 3.5% \pm 0.02% (60.5 \pm 8.5) , CASL : 4.1% \pm 0.07% (45.2 \pm 9.9), PASL : 7.5% \pm 0.06% (61.9 \pm 6.6) と pCASL は高い再現性を示したと報告している。同一撮像セッション内での再現性は、スキャナの不安定性や、データの処理におけるエラーにより影響されると考えられる。それに対して、1 週間後の撮像は生体の変動の影響をより受けやすいと考えられる。この 1 週間後の再現性に関しても、pCASL は PASL, CASL と比較し高かった (灰白質における被験者内変動係数は pCASL : 8.5% \pm 0.14%, CASL : 16.6% \pm 0.74%, PASL : 9.2% \pm 0.12%) と報告した[92].

また信頼性についての報告として、Frank らの 1.5 テスラ装置を利用した CASL

MRI と ^{15}O 水 PET による CBF 値を比較した結果、両測定法による同一スライスにおける CBF 値は $r=0.85$ と良い相関を示したと報告した[93]. 3.0 テスラ MR 装置による pCASL MRI と ^{15}O 水 PET による CBF 値を比較した報告（高齢健常人、AD、軽度認知障害）では、pCASL MRI による rCBF 絶対値は灰白質、白質、後部帯状回においてそれぞれ、 43.18 ± 12.03 , 21.50 ± 4.61 , 56.8 ± 12.10 ml/100g/min であり、また、 ^{15}O 水 PET による CBF 値測定との相関はそれぞれ $r=0.742$ ($p < 0.091$), 0.772 ($p < 0.072$), 0.789 ($p < 0.057$) であり、Bland-Altman 分析においてもどちらかの方法で常に値が大きい傾向はなく、2 つの測定値の差は少ないことを報告した. また pCASL での級内相関係数も 0.90 以上と報告した [94]. さらに、AD において、3.0 テスラ MR、pCASL で測定した rCBF と FDG-PET で測定した局所ブドウ糖代謝率（regional Cerebral Metabolic rate of glucose : rCMR-glu）を比較した Chen らの報告において、AD で最も異常が出やすいとされている右角回、左右後部帯状回、左中・下側頭回を複合関心領域として検討した測定で、rCBF と rCMR-glu は相関し、Cohen's d 効果量が rCBF において 2.05, rCMR-glu において 1.92 であり、AD の鑑別が可能であると報告した[95].

以上より、pCASL における再現性、 ^{15}O 水 PET による CBF と CASL, pCASL, そして rCMR-Glu と pCASL との相関から信頼性についても示されている.

なお、ASL で得られるデータの特徴として、脳血流量が年齢や性別によって影響されるとする報告がある[96,97]. 年齢については、加齢による血管の蛇行や狭窄、血管壁の脆弱化のため、ラベルした血液が撮像面まで到達する時間が延長すること、また皮質のシナプスの低下、ニューロンが小さくなることなどにより、酸素や糖代謝が低下し、灌流も低下することなどが挙げられている.

性差としては、女性のほうが男性と比較して脳血流量が高いということがいわれており、この理由ははっきりしていないが、ヘマトクリットが女性で低いことが理由の一つとして挙げられている[98]. ヘマトクリットが低いと、それだけ酸素を運ぶ能力が低下するが、それを補うために脳血流が上昇する、またヘマトクリットの低下による血液の粘性の低下も関係すると仮定されている. このような年齢や性別の影響があるため、解析に当たっては、補正が必要となる場合がある.

b) LBD における ASL の先行研究

LBD 患者での ASL による脳血流を評価した報告としては、PD、PDD 患者で後頭葉が低下するという報告や[99]、PD 患者で、前頭葉、頭頂葉、後頭葉が広範に血流低下[100]、また DLB において前頭葉、頭頂後頭葉が低下するとの報告がある[101]。いずれも、ASL においても、SPECT、PET での結果とほぼ同様のパターンをとるとの報告である。しかし一方で、Melzer らの pCASL を使用した研究では、PET での研究との相違について報告している。PET では、PD に関連した脳血流・代謝パターン (Parkinson's disease related pattern : PDRP)、すなわち淡蒼球、視床、中脳の代謝・血流の亢進と、運動前野、補足運動野、後頭頭頂葉領域の血流・代謝の低下が報告されている[102-104]。ところが、ASL では頭頂後頭葉、楔前部、楔部、中前頭回の血流は低下しているものの、淡蒼球、被殻、前帯状回、運動前・後回では血流は保たれていた[105]。この理由として SPECT や PET では、統計解析の際に global normalization をして対象患者の全脳血流量による補正をおこなっているために、実際には血流が低下している部位でも、全脳血流量が低下している影響により、相対的には血流上昇となる解析上のアーチファクトの可能性を指摘している[106]。

このように LBD においては、後頭葉の血流・代謝の低下が、SPECT、PET、

ASL のどのモダリティーでもほぼ一致してみられる。このうち局所脳血流量の絶対値を測定可能である ASL を用いることで、これまで相対的な血流の変化のみでなく、絶対値での血流変化をみることが出来る点が有利であると考えられる。

III. 目的

これまでの知見をまとめると、幻視にかかわる機序として、まず、網膜の異常、そして視覚情報処理をおこなう外線状皮質の機能低下が考えられる。また、視覚情報の入力低下したことを補うように、前頭葉を中心とした視覚注意処理が脱抑制され、結果として典型的なボトムアップ視覚処理経路とトップダウンの皮質の影響の間関係が変化することにより幻視が発現する。さらに、アセチルコリンをはじめとする神経伝達物質の影響、レビー小体の分布の影響が幻視の発現に関係しているとも考えられる。これらの機序のなかで、幻視のある群では外線状皮質の低下は多くの報告で一致しているが、前頭葉の血流、代謝は亢進するという報告と、有意差は認めないとの報告があり、また SPECT, FDG-PET では相対的な血流・代謝の上昇、低下を評価しているものが多く、絶対値での比較はしていない。また、PD, DLB における幻視の有無で検討した ASL の報告は今のところない。

以上の背景をふまえ、本研究では、LBD における非運動症状の中で頻度が高く、QOL を阻害する因子となる幻視の神経基盤を探ることを目的とした。本研究では、非侵襲的に、短時間で、日常の MRI スキャンに引き続いて施行可能であり、脳血流の絶対値も測定可能である pCASL 法を用いて評価することとした。

評価項目として、まず、LBD 群での疾患要素による血流変化を検討する目的で、健常コントロール群と LBD 群で、ボクセル単位で脳血流量の統計解析をおこなった。次に、LBD において幻視の病態に関連した血流変化を検討するため、幻視のある LBD 群と幻視のない LBD 群において、ボクセル単位で脳血流量の統計解析をおこなった。また、大脳皮質への投射が多いコリン作動性神経の起始核であるマイネルト基底核を含む前脳基底部と、幻視のある LBD にてレビー小体が最も豊富に認められる扁桃体に関心領域を設定し、幻視のある LBD 群と幻視のない LBD 群の血流を比較した。

以上の ASL MRI を用いた脳血流の解析により、LBD での幻視の病態解明を目指した。

IV. 方法

1. 対象症例

東京大学医学附属病院神経内科を受診した患者の中で、神経内科専門医により、PD、DLB と診断された 23 例の患者を対象とした。その中で、6 例は画像撮像上の問題で除外した。残りの 17 例（女性 9 例、男性 8 例、年齢 66.1 ± 9.7 歳）のうち、11 例は UK PD Society brain bank の診断基準[107]を満たし、6 例は改訂 DLB 診断基準[15]を満たした。頭部 MRI でいずれの症例も病変を認めなかった。ありありとして繰り返される人や小動物などの複雑幻視が、一ヶ月以上継続してみられ、The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) I の中の、「2. 思考障害」において 2 点（軽度の幻覚、病識は保たれている。）以上の症例を幻視ありとした。17 例のうち、7 例（女性 3 例、男性 4 例、年齢 67.1 ± 6.3 歳）で幻視の体験があり、10 例（女性 6 例、男性 4 例、 65.3 ± 11.8 歳）では認めなかった。また東京大学医学部附属病院検診部を脳ドックのために受診した症例で、年齢、性、教育年数が一致し、検診部医師による診察の上、神経症状や精神症状、血管障害などを認めない 18 例（女性 9 例、男性 9 例、 65.6 ± 8.7 歳）を健常コントロールとした。

2. 臨床評価

認知機能の評価として、Mini-Mental State Examination, Japanese version (MMSE-J) [108], 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (revised version of Hasegawa's dementia scale : HDS-R) [109], 時計描画テスト (clock drawing test : CDT) [110]を用いた. パーキンソン症状の臨床的重症度評価としては, Hoehn-Yahr 分類[111]を, また運動症状の重症度評価としては, UPDRS [112]の Part III を, UPDRS Part IIIの中で, 安静時振戦は頸部, 四肢における振戦のスコアを 0~20 点で評価した. そして幻視を始めとする, 非運動症状の重症度評価として, UPDRS Part I, Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) [113], 陽性症状評価尺度 (Scale for the Assessment of Positive Symptoms : SAPS) [114]をそれぞれ施行した. NPI-Q は, 5 分以内に施行可能な, 情報提供者に精神症状を尋ねる神経精神症状の質問票で, 妄想, 幻覚, 興奮/攻撃, 憂鬱/不快, 不安, 意気揚々/多幸, アパシー/無関心, 脱抑制, 被刺激性/不安定, 行為の異常, 睡眠, 食欲と食行動の異常の 12 項目からなり, このうち幻覚は NPI-Q (B)で示される[113]. SAPS は, 主に統合失調症の陽性症状を評価するように作成された評価法で, 幻覚, 妄想, 奇異な行動, 陽性の思考形式障害の項目がある. 今回は幻覚 (幻聴, 注釈幻声, 会話性幻声, 身体幻覚・幻触, 幻嗅, 幻視) の評価尺度として使用

し、尺度は0～35点で幻覚が強いほど高いスコアとなる[114]。抗パーキンソン病薬の内服量は、既報告と同様にレボドパ換算投与量(levodopa equivalency dose : LED)として算出した[115]。

ASLを用いた臨床研究に関しては、包括的に本学の倫理委員会(承認番号2741, 2781)の承認を得た。また本研究の被験者からは、事前に書面によるインフォームドコンセントを得た上で実施した。

3. MRI 撮像と画像前処理

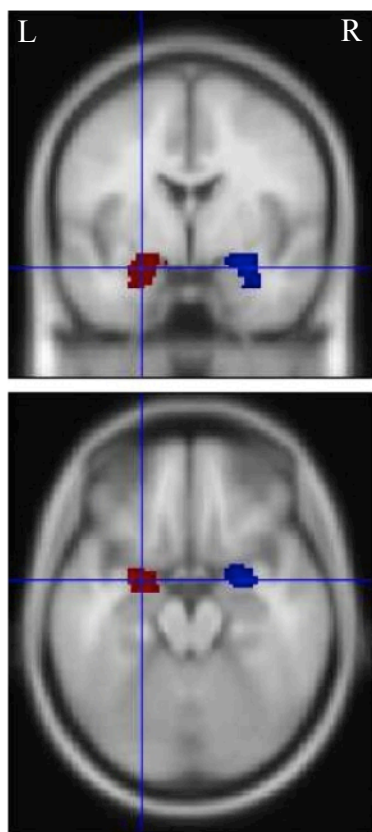
上記の被験者に対し、GE 社製 Signa 3.0 テスラ、8 チャンネル頭部コイルの MR 装置を使用し、安静閉眼で撮像した。安静時の局所脳血流量の評価は pCASL の GE 社製 MRI の実装である 3DASL (delay times = 2 秒) を使用し、3D fast spin echo spiral sequence (FOV = 24 cm, matrix = 128 x 128, スライス厚 = 4 ms, 30 スライス, FA = 155, TR = 1322 ms, TE = 4.9 ms) で撮像した。pCASL 撮像は、閉眼で行われた。また構造画像として、T1 強調画像も同時に撮像した。

撮像した MR 画像は、DICOM フォーマットで Mac OS X へ書き出し、freesurfer バージョン 5.0.0 [116] で NIFTI フォーマットに変換した。その後の画像前処理は、FSL 4.1 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) を使用した。始めに各被験者で、構造画像を Brain Extraction tool (BET) を使用して脳を抽出した後、Montreal Neurological Institute (MNI) 152 の標準脳テンプレートにアフィン変換、非線形変換を通して合わせた。脳血流量 (cerebral blood flow : CBF) 画像も、それぞれの構造画像から標準脳への変換と同じ変換を使って標準脳に標準化し、半値幅 (full width at half maximum : FWHM) 10 mm の Gaussian filter で平滑化した。平滑化は個人間のボクセル値の過度な変動を抑えたり、正規確率場理論を適用できるようにするためにおこなった。MNI 座標の解剖学名は automated anatomical labeling (AAL)

のアトラス[117]を参照した.

LBD の幻視の病態に関わっていると考えられる扁桃体とマイネルト基底核における脳血流変化を検討するために, 扁桃体 (図 1A) は Juelich Histological Atlas [118]を参照に, またマイネルト基底核含む前脳基底部 (図 1B) は, Whitwell らの報告[119]を参照に関心領域を設定した. 解析に際し, 扁桃体と前脳基底部は領域が小さいため, FWHM 4 mm の Gaussian filter により平滑化した CBF 画像を解析した.

(A) 扁桃体



(B) 前脳基底部

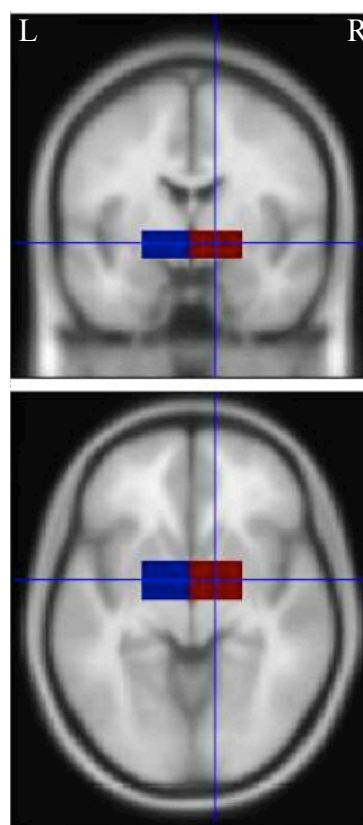


図 1. 扁桃体と前脳基底部の関心領域

(A) Juelich Histological Atlas を参照に設定した扁桃体と、(B) Whitwell らの報告を参照に設定した前脳基底部の関心領域 (上段が冠状断, 下段が水平断)

4. 統計解析

4-1. 対象症例の臨床的特徴

対象症例の臨床的特徴の群間比較として、まず、健常コントロール群と LBD 群の間で、年齢、性別、教育年数、MMSE のスコアについて比較した。次に、幻視のある LBD 群と幻視のない LBD 群の間で、年齢、性別、教育年数、発症年齢、罹病期間、LED、各種臨床スケールのスコアを比較した。性別を除く各指標はスチューデント t 検定を用いて群間比較をおこない、性別はフィッシャーの正確確率検定で評価した。

LBD 群において、幻視の臨床指標となる SAPS スコアと年齢、教育年数、罹病期間、LED、UPDRS III、MMSE、NPI、CDT の各スコアとの相関を検討するため、ピアソンの積率相関を用いて相関分析をおこなった。

4-2. 脳血流画像

CBF 画像の画像統計解析は、MATLAB version R2012b (The MathWorks, Inc., Natick, MA) 上で作動する Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8 ; Welcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) を使用した。SPM による 2 群間の CBF の比較は、年齢、性別、MMSE スコアを共変量とした共分散分析 (analysis of covariance : ANCOVA) を用いておこなった。前述した年齢と性別のほか、認知機能障害が CBF に影響を与える可能性も考えられるため、本研究では、年齢、性別、MMSE スコアの 3 つの因子を共変量として設定し、その影響を取り除いた。なお、MMSE スコアについては、LBD 群と健常コントロール群の群によって低下がみられる下位項目が異なる可能性があるため、共変量は群ごとに独立した変数として扱った。検定では多重比較の補正なし $p = 0.001$ 、クラスターサイズ 20 ボクセルを有意範囲閾値とした。

CBF の絶対値は、既報告に従って下記のように算出された[120].

$$f = \frac{\lambda}{2\alpha T_{1b} \left(1 - e^{-\frac{\tau}{T_{1b}}}\right)} \frac{(S_{ctrl} - S_{lbl}) \left(1 - e^{-\frac{t_{sat}}{T_{1g}}}\right)}{S_{ref}} e^{\frac{w}{T_{1b}}}$$

f = CBF (ml/100g/min)
 λ = 組織と血管内の水の分配係数, 0.9[1]
 α = 印加効率
 S = コントロール画像, ラベリング画像, 参照画像からの信号値
 $T1b$ = 血液の T1 値で 1.6 秒 (3T において)
 $T1g$ = 組織の T1 値で 1.2 秒と推定
 τ = ラベリング時間で 1.5 秒
 τ_{sat} = プロトン密度画像の飽和時間で 2 秒
 w = ラベル停止後, 画像収集までの時間 (post labeling time)

全脳血流量の絶対値測定は, まず各被験者の構造画像から FSL の BET を使用して抽出した脳を, FMRIB's Automated Segmentation Tool (FAST) [121] を使用して, 灰白質・白質と脳室に分割した. 分割した各被験者の灰白質・白質のマスクを作成し, マスクに含まれる全ての CBF ボクセル値を平均して全脳血流量を算出した. 統計解析には, PASW Statistics SPSS version 18.0.0 を使用し, 群間での比較はスチューデント t 検定にて比較し, $p < 0.05$ を有意と判断した.

注目した局所の脳血流量の絶対値測定は, その座標のボクセルにおける CBF 値から得た.

関心領域の脳血流量の絶対値測定は, その関心領域内の CBF ボクセル値を平均して得た. 群間での比較は SPSS を使用し, スチューデント t 検定を行った. $p < 0.05$ を有意と判断した.

a) LBD 群と健常コントロール群の比較

LBD 群と健常コントロール群間において、全脳のボクセルごとの CBF の比較を、年齢、性別、MMSE スコアを共変量とした ANCOVA を用いておこなった。

全脳血流量の絶対値について、LBD 群と健常コントロール群間をスチューデント t 検定にて検定した。さらに、群間の全脳血流量に差があった場合には、血流が低下している群での特異的な脳血流低下分布が検出されにくくなることも考えられるため、年齢、性別、MMSE スコアに加え、全脳血流量も共変量として加えた ANCOVA を用いて、全脳のボクセルごとの CBF の比較をおこなった。

b) 幻視のある LBD 群と幻視のない LBD 群の比較

幻視のある LBD 群と幻視のない LBD 群間において、全脳のボクセルごとの CBF の比較を、年齢、性別、MMSE スコアを共変量とした ANCOVA を用いておこなった。この解析で有意差を認めた部位における局所脳血流量の絶対値について、2 群間でスチューデント t 検定をおこなった。

また、幻視の臨床指標となる SAPS スコアと局所脳血流量との相関を検討するため、ピアソンの積率相関を用いて相関分析をおこなった。次に LBD 群において全脳のボクセル単位の比較で、SAPS スコアと関連して血流低下を認める部位

を検討するために、年齢、性別、MMSE スコアに加えて、SAPS スコアを共変量とし、SAPS スコアと相関関係にある領域を検討した。

さらに、既報告から、罹病期間、UPDRS III スコア、Hoehn-Yahr 分類、NPI-Q スコアが幻視発現に影響するとの報告[34]があり、年齢、性別、MMSE スコアの3つの共変量に、これらのいずれかを共変量として加え、それぞれ共変量を4つとした ANCOVA を用いて全脳のボクセルごとの CBF の比較をおこなった。

幻視のある LBD 群と幻視のない LBD 群間において、幻視のある LBD 群で、幻視のない LBD 群に比して血流上昇がみられる部位の検索においては、年齢、性別、MMSE スコアに加え、全脳血流量も共変量として加えた ANCOVA を用いた全脳のボクセルごとの CBF の比較、また全脳血流量を一定にした全脳のボクセルごとの CBF の比較もおこなった。

c) 関心領域における血流変化

幻視のある LBD 群と幻視のない LBD 群間において、関心領域（左右扁桃体、左右前脳基底部）における脳血流量の絶対値をそれぞれスチューデント t 検定にて比較した。

V. 結果

1. 対象症例の臨床的特徴

全例において明らかな意識障害はなかった。幻視あり群の中で、注意や覚醒レベルの変動はみられる症例はあり、ぼんやりとしている症例は2例認めたが、会話における返答速度が遅いことはなかった。夜間せん妄は1例で認めた。健常コントロール群とLBD群の間に、年齢、性別、教育年数に有意差は認めなかったが、MMSEスコアはLBD群で有意に低下していた（表1）。

幻視のないLBD群と幻視のあるLBD群の間に年齢、性別、教育年数、発症年齢、罹病期間、LED、Hoehn-Yahr分類、UPDRSの各スコアに有意差は認めなかった。CDTは幻視のあるLBD群で有意に低く、NPI-Q(B)スコア、SAPSスコアは幻視のあるLBD群で有意に高値であった（表2）。

LBD群において、SAPSスコアとMMSE、NPI、CDTとの間に有意な相関がみられた（表3）。

みられた幻視の内容は、見慣れた人、知らない人、犬・ねずみなどの小動物、提灯が行列してみえる等であった。鮮明ではっきりしたものが多く、夜間にみられる傾向があった。幻視に加えてその他の幻覚を伴う症例は2例（幻聴、幻臭）で、残りの5例は幻視のみであった。LBD患者の15例で抗パーキンソン病

薬を内服しており，幻視のある PD 1 例で，抗コリン剤の使用を認めた．DLB の 6 例のうち，4 例では抗アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を，1 例で睡眠薬，マイナートランキライザー，抗うつ剤を内服しており，2 例では抗パーキンソン病薬を内服していなかった（表 4）．

表 1. 健常コントロール群と LBD 群における臨床的特徴の比較

	健常コントロール (n = 18)	LBD (n = 17)	統計値
年齢 (歳)	65.6 (8.7)	66.1 (9.7)	$t(33) = 0.2, p = 0.9$
性別 (女:男)	9 : 9	9 : 8	$p = 1$
教育年数 (年)	14.2 (3.4)	14.7 (2.5)*	$t(31) = 0.4, p = 0.7$
MMSE-J	29.2 (1.2)	26.2 (4.2)*	$t(31) = 2.9, p = 0.02$

数値は平均 (SD)で記載. 2 群間での比較はスチューデント t 検定を用いて評価, 性別はフィッシャーの正確確率検定で評価. *は n=15. MMSE-J = Mini-Mental State Examination, Japanese version

表 2. 幻視のない LBD 群と幻視のある LBD 群における臨床的特徴の比較

	幻視なし (n = 10)	幻視あり (n = 7)	統計値
年齢 (歳)	65.3 (11.8)	67.1 (6.3)	$t(15) = 0.4, p = 0.7$
性別 (女:男)	6 : 4	3 : 4	$p = 0.6$
教育年数 (年)	14.5 (2.1)*	14.9 (3.0)	$t(13) = 0.3, p = 0.8$
発症年齢 (歳)	58.0 (13.4)	61.4 (7.9)	$t(15) = 0.6, p = 0.6$
罹病期間 (年)	7.6 (6.3)	5.9 (3.8)	$t(15) = 0.6, p = 0.5$
LED (mg)	491.3 (298.6)	400.9 (366.9)	$t(15) = 0.6, p = 0.6$
Hoehn and Yahr	2.6 (0.6)	2.6 (1.3)	$t(15) = 0.06, p = 1$
UPDRS	34.6 (8.6)	41.0 (18.1)	$t(15) = 1.0, p = 0.3$
UPDRS III	20.9 (5.3)	23.3 (12.7)	$t(15) = 0.5, p = 0.6$
UPDRS tremor	1.9 (1.9)	2.6 (5.3)	$t(15) = 0.4, p = 0.7$
MMSE-J	28.0 (2.6)*	24.1 (4.8)	$t(13) = 2.0, p = 0.07$
HDS-R	27.6 (1.8)*	23.9 (5.2)	$t(13) = 1.9, p = 0.08$
CDT	5 (0)*	3.6 (1.1)	$t(13) = 3.6, p = 0.003$
NPI-Q	2.6 (1.5)*	6.9 (4.9)	$t(13) = 2.3, p = 0.04$
NPI-Q (B)	0 (0)*	2 (1)	$t(13) = 5.7, p = 0.00007$
SAPS	0.5 (0.8)	7.6 (2.6)	$t(15) = 8.0, p = 0.0000009$

数値は平均 (SD)で記載. 2 群間での比較はスチューデント t 検定を用いて評価, 性別はフィッシャーの正確確率検定で評価. *は n=15, それ以外は n=17.

LED = levodopa equivalency dose; UPDRS = The Unified

Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE-J = Mini-Mental State Examination,

Japanese version; HDS-R = revised version of Hasegawa's dementia scale; NPI-Q =

Neuropsychiatric Inventory Questionnaire; CDT = Clock Drawing Test; SAPS = Scale

for the Assessment of Positive Symptoms,

表 3. LBD 群における SAPS スコアと他の臨床スコアとの相関

	統計値		
	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
年齢	0.18	t(15) = 0.6	0.6
教育年数*	-0.018	t(13) = -0.07	0.9
罹病期間	-0.26	t(15) = -1.0	0.3
LED	-0.0076	t(15) = -0.06	1.0
UPDRS III	0.16	t(15) = 0.6	0.5
MMSE*	-0.61	t(13) = -2.9	0.02
NPI-Q*	0.66	t(13) = 3.3	0.009
CDT*	-0.76	t(13) = -4.4	0.001

*は n=15, それ以外は n=17

SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms; LED = levodopa equivalency dose; UPDRS = the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE = Mini-Mental State Examination; NPI-Q = Neuropsychiatric Inventory Questionnaire; CDT = Clock Drawing Test

表 4. LBD 群における内服状況

幻視	年齢	性別	幻視 スコア	抗パーキンソン病薬	その他の内服薬
あり (n = 7)	58	F	2	レボドパ [®] 250mg, トリヘキシフェニジル4mg	なし
	76	F	3	レボドパ [®] 450mg, カベルゴリン1mg	ドネペジル5mg
	70	M	3	レボドパ [®] 500mg, カベルゴリン1mg, プラミペキソール3mg	ドネペジル5mg
	63	M	3	レボドパ [®] 300mg	ロラゼパム3mg, リルマザホン2mg, トラゾドン75mg
	70	M	2	なし	ドネペジル5mg
	71	F	3	レボドパ [®] 600mg, プラミペキソール0.75mg, エンタカポン300mg, ズニサミド25mg	ドネペジル5mg
	62	M	2	なし	ドネペジル5mg
なし (n = 10)	77	F	1	レボドパ [®] 500mg, カベルゴリン3mg, セレギリン5mg	なし
	75	M	0	レボドパ [®] 150mg, プラミペキソール4.5mg	なし
	51	F	1	レボドパ [®] 200mg	なし
	56	F	0	レボドパ [®] 500mg, プラミペキソール3mg, セレギリン5mg, エンタカポン400mg, アマンタジン100mg	なし
	82	M	0	レボドパ [®] 300mg, エンタカポン200mg	なし
	54	F	0	レボドパ [®] 500mg, エンタカポン300mg	なし
	55	M	0	レボドパ [®] 300mg, プラミペキソール1.5mg	なし
	78	F	0	レボドパ [®] 300mg, プラミペキソール2mg, エンタカポン100mg	なし
	67	M	0	レボドパ [®] 200mg	なし
	58	F	1	プラミペキソール0.25mg	なし

幻視スコアはUPDRSのPart I-2 (思考の障害)

2. 脳血流画像

幻視あり LBD 群，幻視なし LBD 群，健常コントロール群の各群の CBF 画像の代表例を図 2 に示した．また各群における CBF 画像の加算平均画像を図 3 に示した．LBD 群では健常コントロール群と比較し，後頭葉，側頭葉，前頭葉にわたり広範に脳血流の低下がみられた．

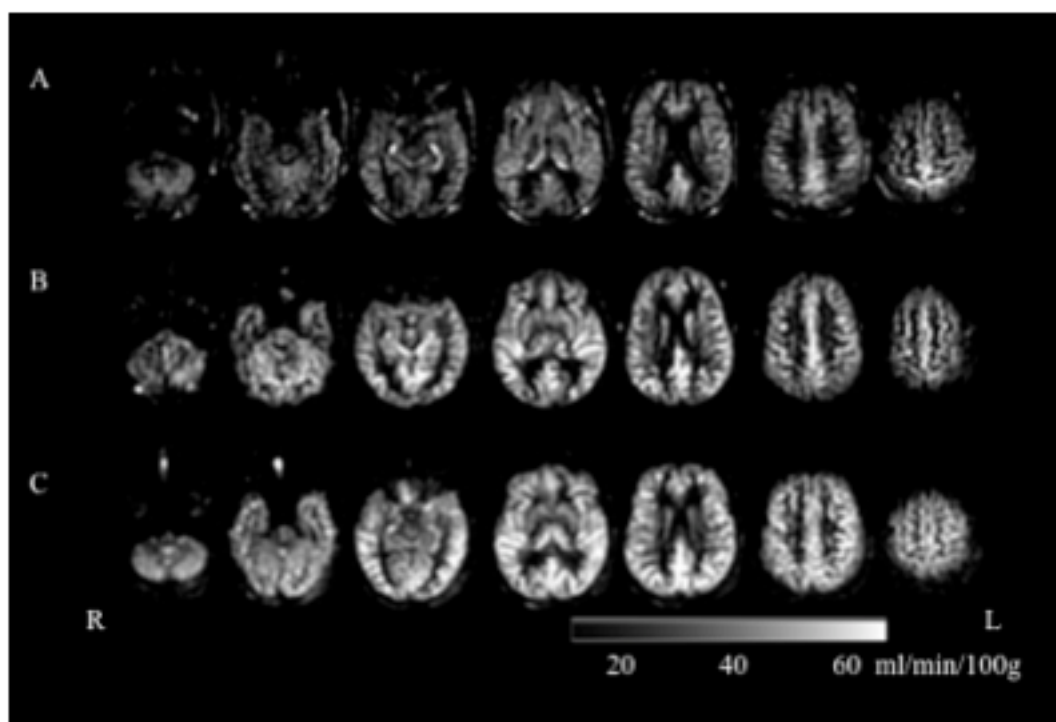


図 2. 各群における CBF 画像代表例

(A) 幻視あり LBD 群，(B) 幻視なし LBD 群，(C) 健常コントロール群

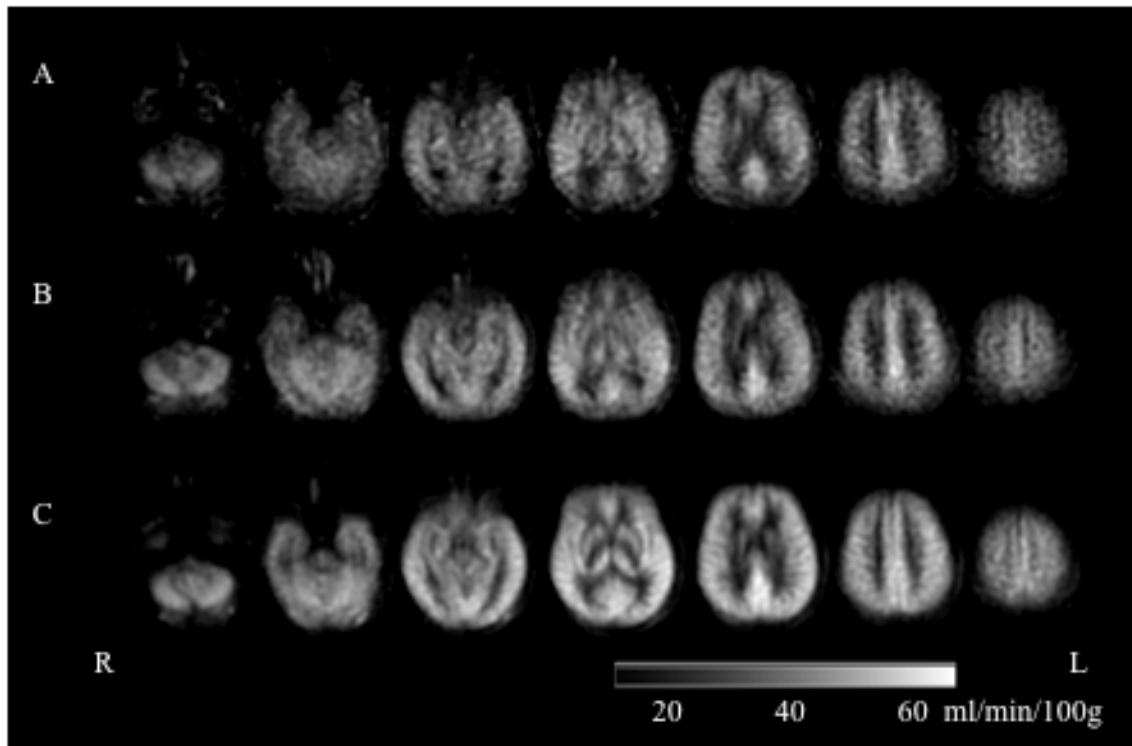


図 3. 各群における CBF 画像の加算平均画像

(A) 幻視あり LBD 群, (B) 幻視なし LBD 群, (C) 健常コントロール群

a) LBD 群における血流低下

健常コントロール群と LBD 群の全脳のボクセルごとの CBF の比較では、年齢、性別、MMSE スコアを共変量とした場合に、LBD 群で、両側側頭葉、後頭葉、前頭葉に広範に血流低下域を認めた (図 4)。

全脳血流量の絶対値は、健常コントロール群で 36.1 ± 3.4 ml/100g/min、LBD 群で 30.4 ± 5.0 ml/100g/min ($t=4.0$, $p=0.0003$) であり、LBD 群ではコントロール群より 15.7% の血流低下がみられた (図 5)。

このように、健常コントロール群と LBD 群で全脳血流量が異なるため、ボクセルごとの CBF 比較における全脳血流量による影響を補正する目的で全脳血流量を共変量として加えたところ、補正しない場合と比較し、脳血流低下の範囲は縮小したが、両側側頭葉、後頭葉、前頭葉に有意な低下領域が認められた (図 6, 表 5)。

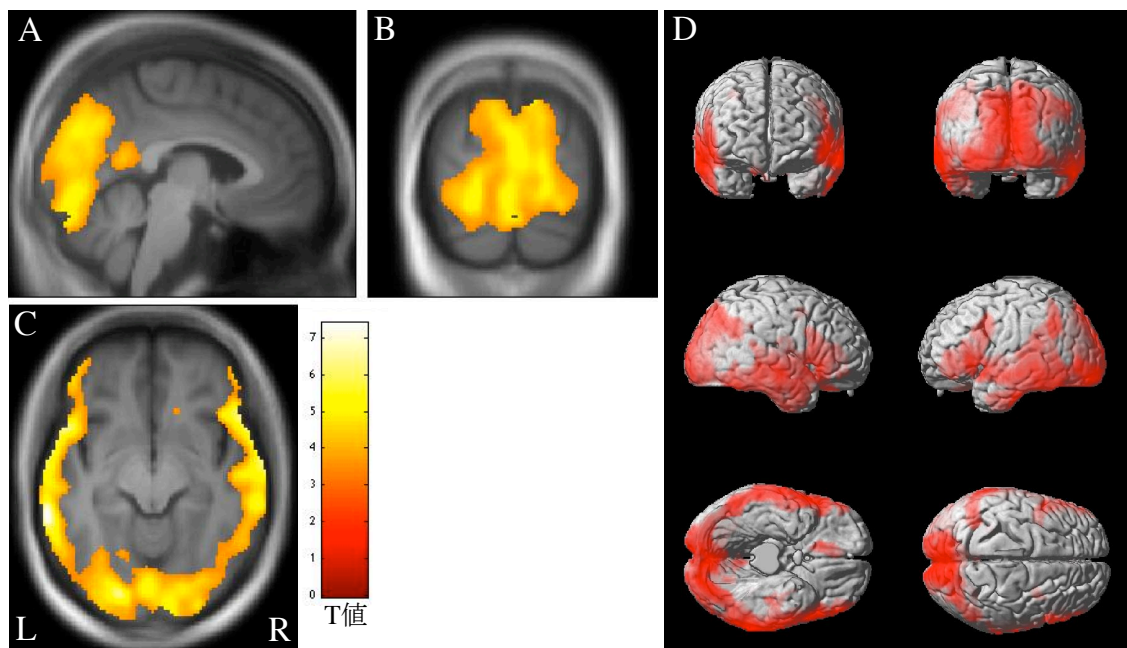


図 4. LBD 群における血流低下部位 (共変量: 年齢, 性別, MMSE スコア)
 健常コントロール群と比較して, LBD 群で有意に血流低下を認めた部位を色で
 示した (有意範囲閾値は, 補正なし $p = 0.001$, クラスターサイズ 20 ボクセル).
 (A) 矢状断, (B) 冠状断, (C) 水平断, (D) 脳表投影図

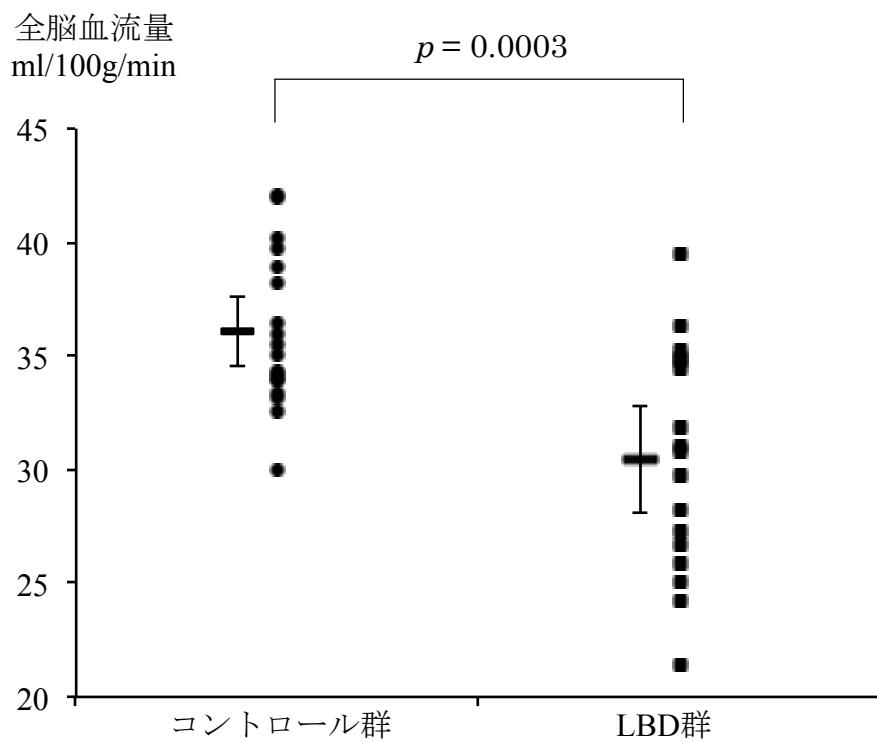


図 5. 健常コントロール群と LBD 群での全脳血流量の比較

バーは平均の 95%信頼区間を示す. コントロールの coefficient of variation (CV) = 0.095

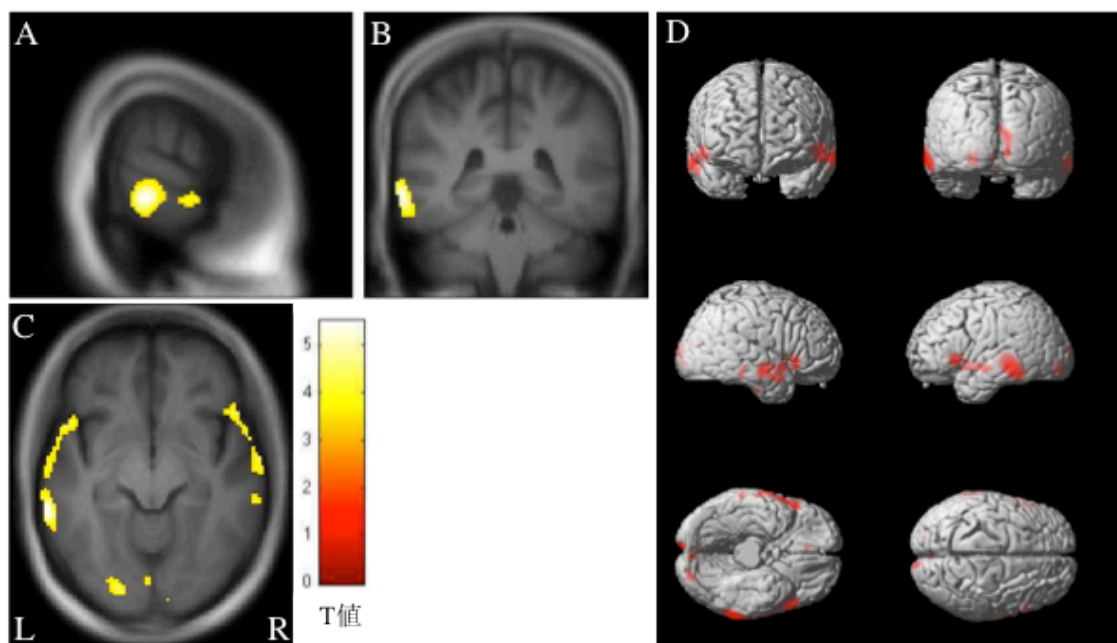


図 6. LBD 群における血流低下部位（共変量：年齢，性別，MMSE スコア，全脳血流量）

健常コントロール群と比較して，LBD 群で有意に血流低下を認めた部位を色で示した（有意範囲閾値は，補正なし $p=0.001$ ，クラスターサイズ 20 ボクセル）。

（A）矢状断，（B）冠状断，（C）水平断，（D）脳表投影図

表 5. LBD 群における血流低下部位（共変量：年齢，性別，MMSE スコア，全脳血流量）

クラスターサイズ	部位	BA	MNI 座標			<i>t</i>	<i>p</i>
			x	y	z		
441	左下側頭回	20	-66	-40	-10	5.51	0.000004
	左中側頭回	21	-70	-28	4	3.59	0.0004
357	左下前頭回	47	-50	22	-2	4.61	0.00004
	左下側頭極	38	-56	14	-6	4.57	0.00005
	左中側頭回	21	-66	-10	-10	4.03	0.0002
129	左下後頭回	18	-22	-90	-12	4.44	0.00007
	左下後頭回	19	-28	-80	-4	3.48	0.0009
419	右中側頭回	21	68	-6	-12	4.43	0.00007
	右下前頭回	47	54	24	-6	4.41	0.00007
	右側頭極	38	62	6	-16	4.27	0.0001
142	右楔部	17	10	-98	10	3.95	0.0003
	右鳥距溝	17	10	-96	-4	3.98	0.0003
58	左下側頭回	20	64	-34	-16	3.85	0.0003
63	右鳥距溝	18	6	-80	16	3.69	0.0005
23	左鳥距溝	17	-4	-84	-8	3.64	0.0006

健常コントロール群と比較して，LBD 群で有意に血流低下を認めた部位の MNI 座標と統計値．BA = Brodmann area

b) 幻視のある LBD 群における血流低下

幻視のある LBD 群と幻視のない LBD 群の全脳のボクセルごとの CBF の比較では、年齢、性別、MMSE スコアを共変量とした場合に、左舌状回 (BA 18)、左紡錘状回 (BA 37)、右紡錘状回 (BA 37) において、幻視のある群で有意な脳血流の低下を認めた (図 7, 表 6)。同部位の局所脳血流量の絶対値は、左舌状回 (-22, -60, -12) [幻視なし 42.3 ± 6.2 ml/100g/min, 幻視あり 31.1 ± 5.1 ml/100g/min ($t = 3.9, p = 0.001$)], 左紡錘状回 (-24, -78, -14) [幻視なし 39.6 ± 5.4 ml/100g/min, 幻視あり 26.0 ± 6.1 ml/100g/min ($t = 4.9, p = 0.0002$)], 右紡錘状回 (24, -76, -12) [幻視なし 38.0 ± 5.6 ml/100g/min, 幻視あり 25.3 ± 7.7 ml/100g/min ($t = 4.0, p = 0.001$)] であり絶対値でも有意差を認めた (図 8)。一方、全脳血流量の絶対値は、幻視なし 31.8 ± 4.6 ml/100g/min, 幻視あり 28.4 ± 5.0 ml/100g/min ($t = 1.4, p = 0.2$) であり、群間に有意差は認めなかった (図 9)。

SAPS スコアと局所脳血流量との相関は、左舌状回 ($r = -0.62, p = 0.009$)、左紡錘状回 ($r = -0.81, p = 0.00009$)、右紡錘状回 ($r = -0.65, p = 0.005$) のいずれでも有意にみられた (図 10)。

また LBD 群において全脳のボクセル単位の比較で、SAPS スコアと関連して血流低下を認める部位を検討したところ、SAPS スコアが高値であるほど、左舌

状回，右楔部，左上・中側頭回，右紡錘状回に有意な脳血流の低下を認めた（図 11）。

続いて，2 群間の CBF の比較において，年齢，性別，MMSE スコアに加え，罹病期間（図 12），UPDRS III スコア（図 13），Hoehn-Yahr 分類（図 14），NPI-Q スコア（図 15）をそれぞれ共変量として加えても左舌状回の血流低下は共通に認めた。

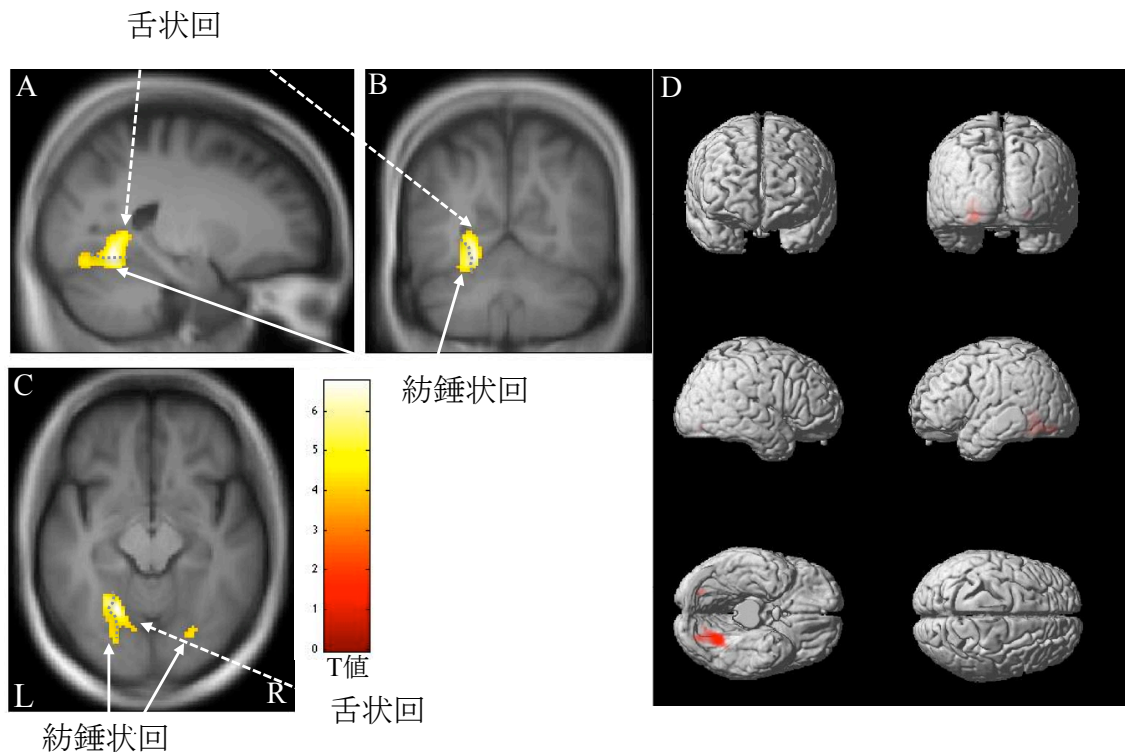


図 7. 幻視のある LBD 群における血流低下部位（共変量：年齢，性別，MMSE スコア）

幻視のない群と比較して，幻視のある群で有意に血流低下を認めた部位を色で示した（有意範囲閾値は，補正なし $p = 0.001$ ，クラスターサイズ 20 ボクセル）。最も有意差を示した左舌状回 (-22, -60, -12) の断面を示した。

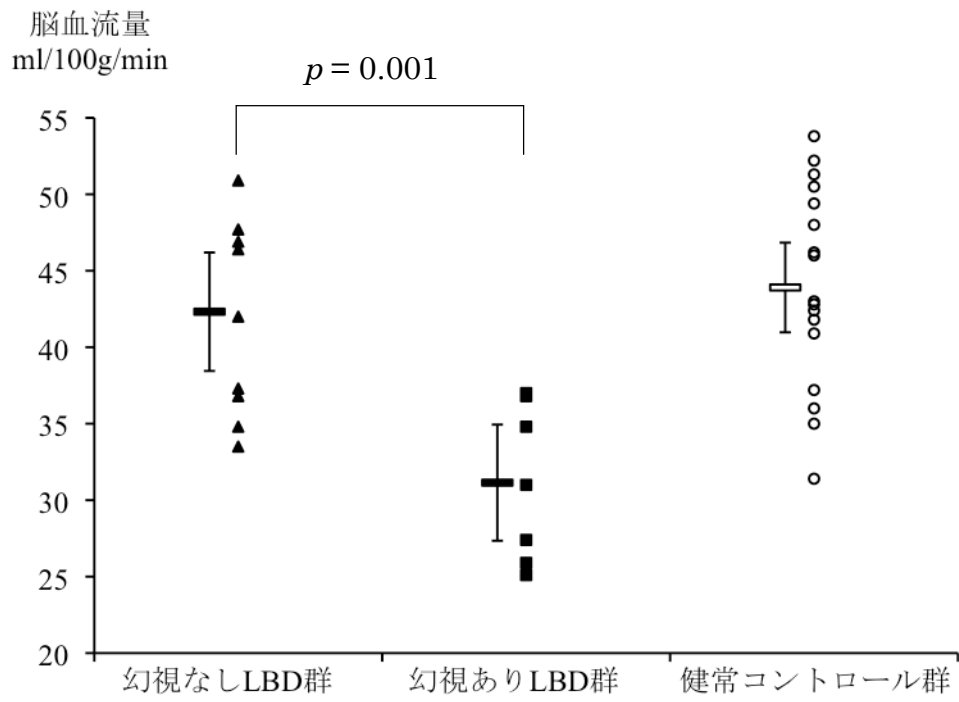
(A) 矢状断，(B) 冠状断，(C) 水平断，(D) 脳表投影図

表 6. 幻視のある LBD 群における血流低下部位（共変量：年齢，性別，MMSE スコア）

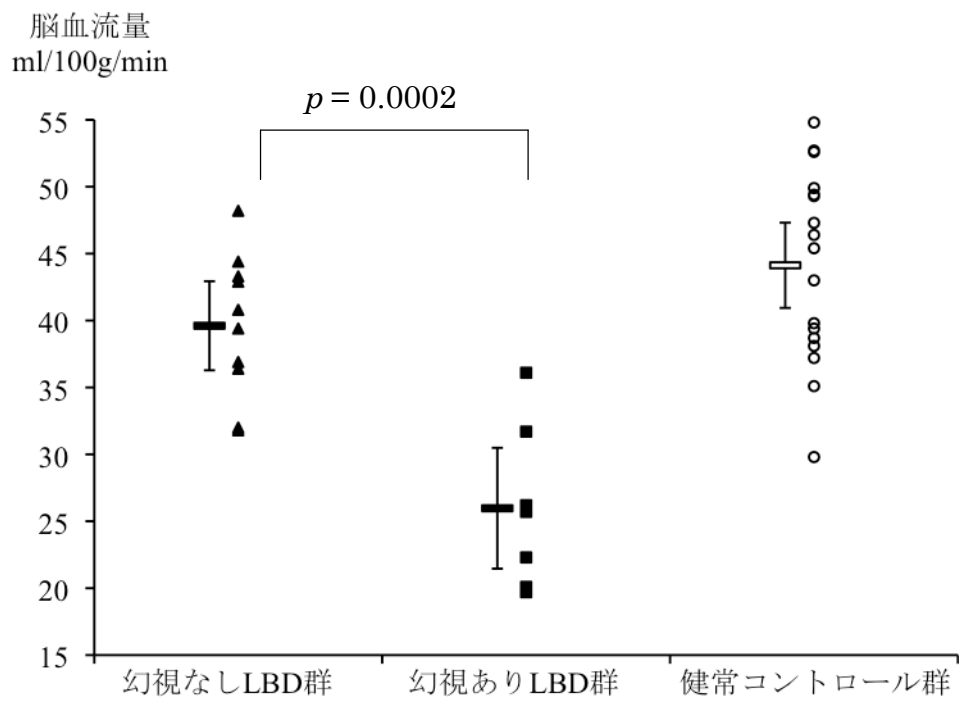
クラスターサイズ	部位	BA	MNI 座標			t	p
			x	y	z		
668	左舌状回	18	-22	-60	-12	6.75	0.00001
		19	-24	-58	-4	6.48	0.00002
32	左紡錘状回	37	-24	-78	-14	4.54	0.00003
	右紡錘状回	37	24	-76	-12	4.31	0.0005

幻視のない群と比較して，幻視のある群で有意に血流低下を認めた部位の MNI 座標と統計値。BA = Brodmann area

(A) 左舌状回 (-22, -60, -12)



(B) 左紡錘状回 (-24, -78, -14)



(C) 右紡錘状回 (24, -76, -12)

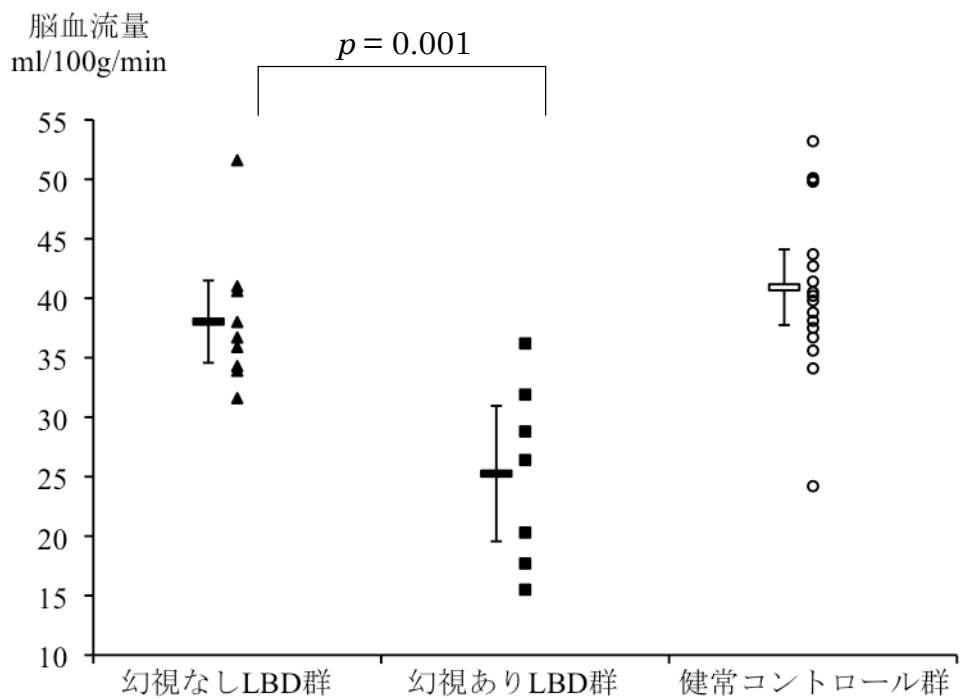


図 8. 幻視のない LBD 群と幻視のある LBD 群での局所脳血流量の比較

(A) 左舌状回, (B) 左紡錘状回, (C) 右紡錘状回, それぞれにおける局所脳血流量を示した. コントロールの CV はそれぞれ (A) 0.14, (B) 0.16, (C) 0.17

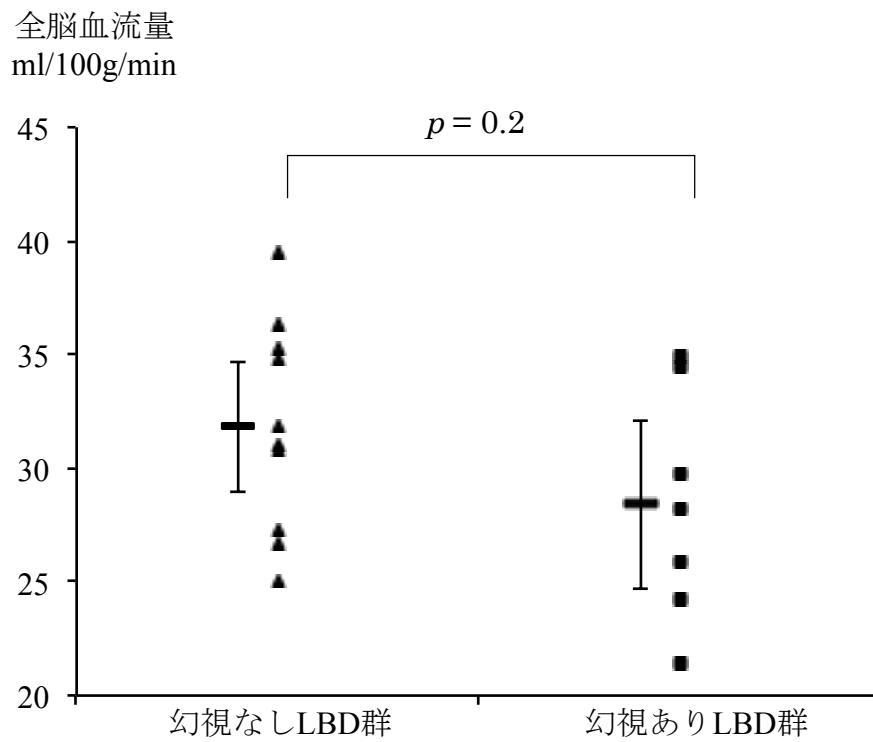
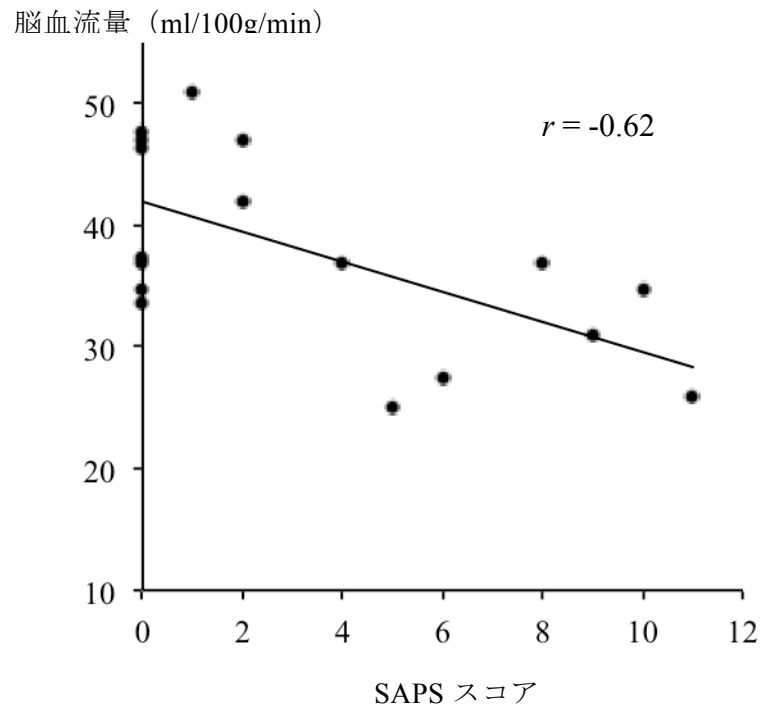
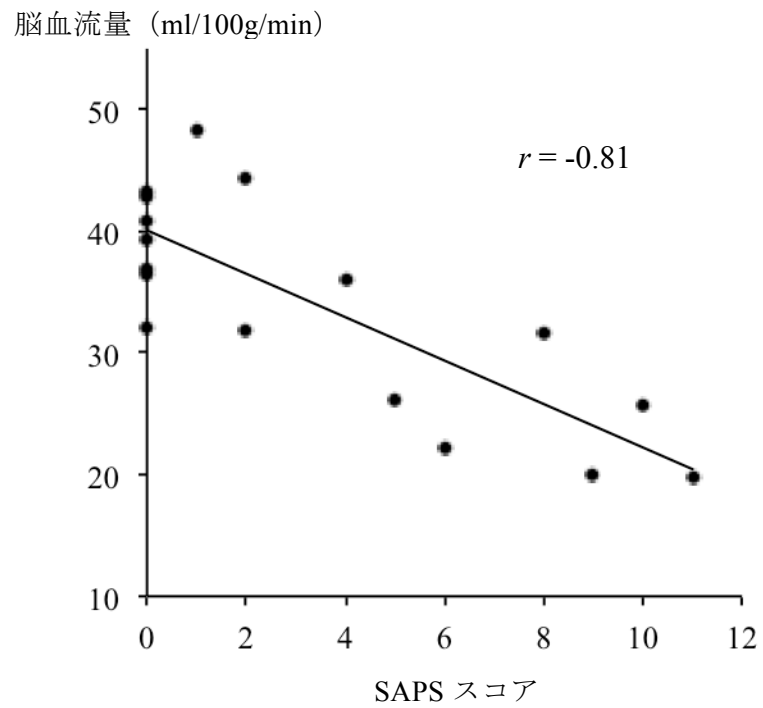


図 9. 幻視のない LBD 群と幻視のある LBD 群での全脳血流量の比較
バーは平均の 95%信頼区間を示す

(A) 左舌状回 (-22, -60, -12)



(B) 左紡錘状回 (-24, -78, -14)



(C) 右紡錘状回 (24, -76, -12)

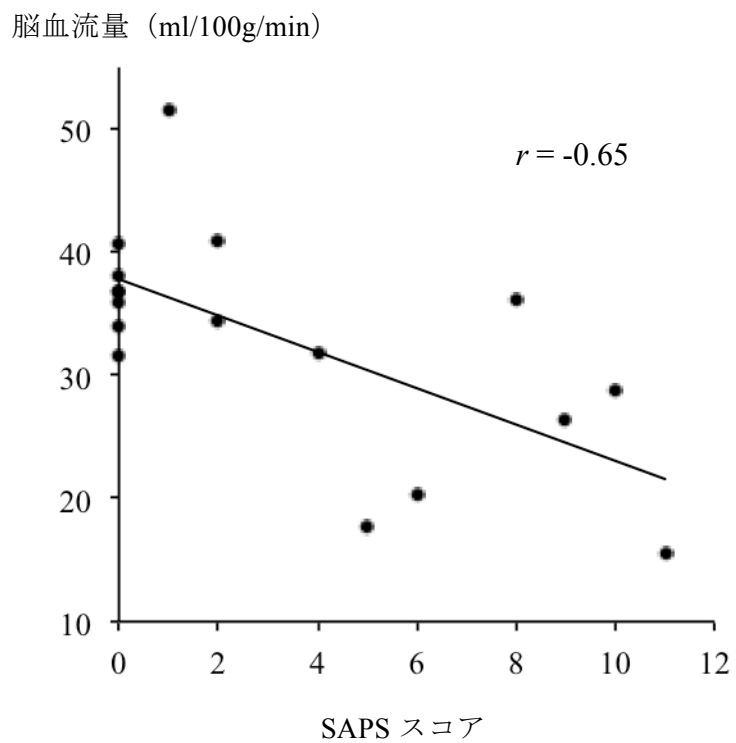


図 10. LBD 群における SAPS スコアと局所脳血流量の相関.

(A) 左舌状回, (B) 左紡錘状回, (C) 右紡錘状回における相関を示した

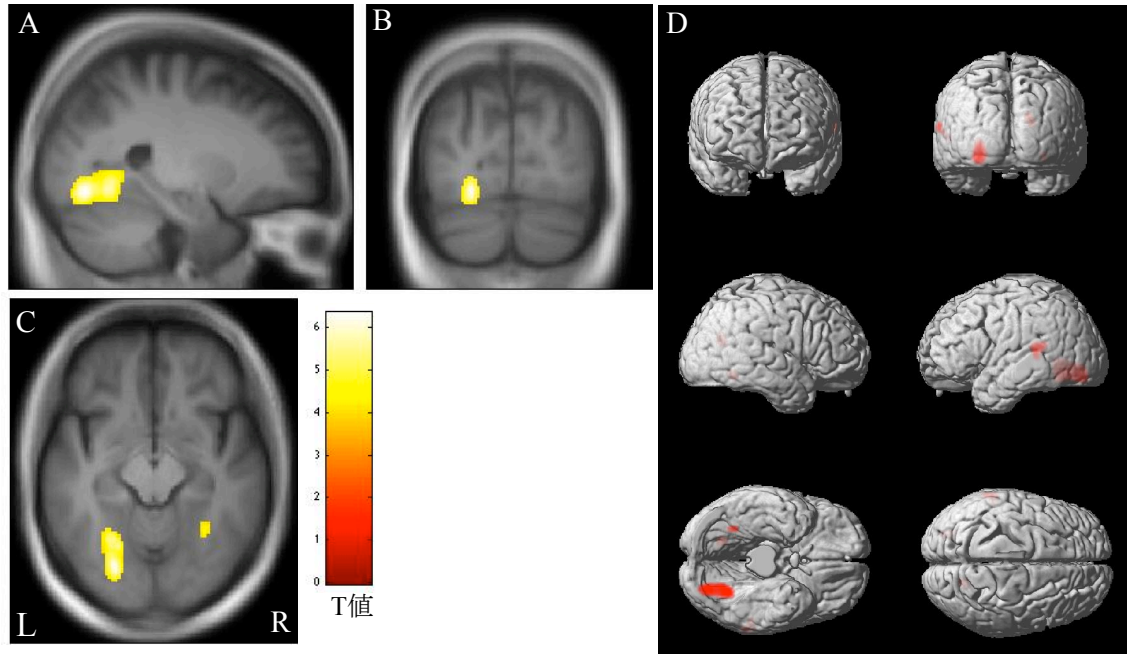


図 11. LBD 群における SAPS スコアと逆相関をする血流部位 (共変量 : 年齢, 性別, MMSE スコア, SAPS スコア)

SAPS スコアが高値であるほど, 血流低下を認める部位を色で示した (有意範囲 閾値は, 補正なし $p=0.001$, クラスターサイズ 20 ボクセル).

最も有意差を示した左舌状回 (-24, -78, -12) の断面を示した.

(A) 矢状断, (B) 冠状断, (C) 水平断, (D) 脳表投影図

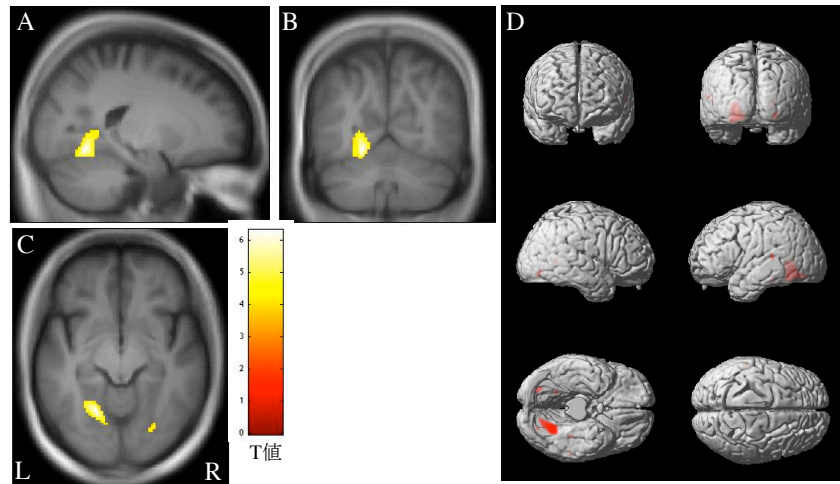


図 12. 幻視のある LBD 群における血流低下部位（共変量：年齢，性別，MMSE スコア，罹病期間）

幻視のない群と比較して，幻視のある群で有意に血流低下を認めた部位を色で示した（有意範囲閾値は，補正なし $p=0.001$ ，クラスターサイズ 20 ボクセル）．最も有意差を示した左舌状回（-20, -62, -12）の断面を示した．

（A）矢状断，（B）冠状断，（C）水平断，（D）脳表投影図

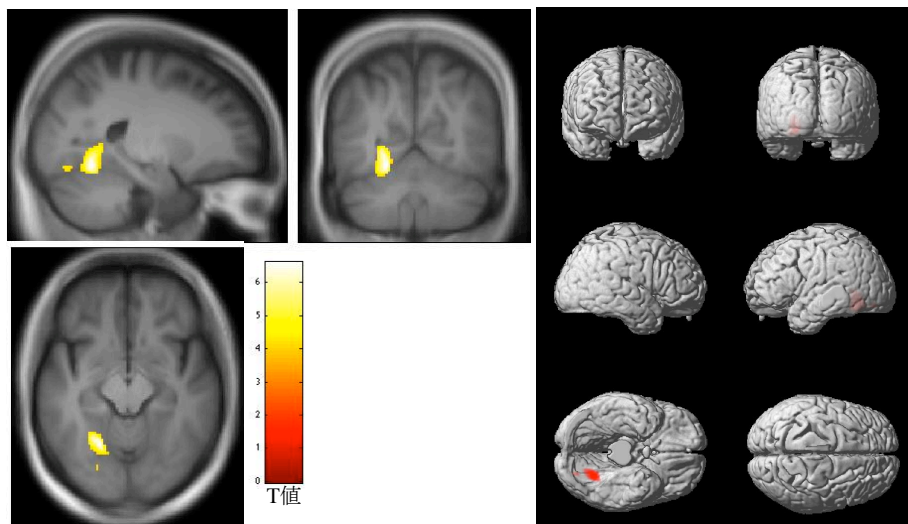


図 13. 幻視のある LBD 群における血流低下部位（共変量：年齢，性別，MMSE スコア，UPDRS III スコア）

幻視のない群と比較して，幻視のある群で有意に血流低下を認めた部位を色で示した（有意範囲閾値は，補正なし $p=0.001$ ，クラスターサイズ 20 ボクセル）．最も有意差を示した左舌状回（-24, -58, -4）の断面を示した．

（A）矢状断，（B）冠状断，（C）水平断，（D）脳表投影図

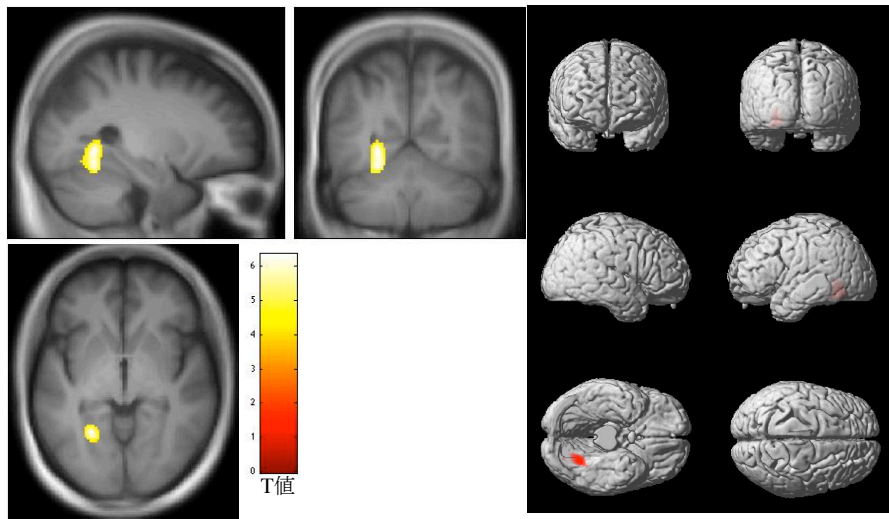


図 14. 幻視のある LBD 群における血流低下部位（共変量：年齢，性別，MMSE スコア，Hoehn-Yahr 分類）

幻視のない群と比較して，幻視のある群で有意に血流低下を認めた部位を色で示した（有意範囲閾値は，補正なし $p = 0.001$ ，クラスターサイズ 20 ボクセル）．最も有意差を示した左舌状回（-26, -58, -4）の断面を示した．

（A）矢状断，（B）冠状断，（C）水平断，（D）脳表投影図

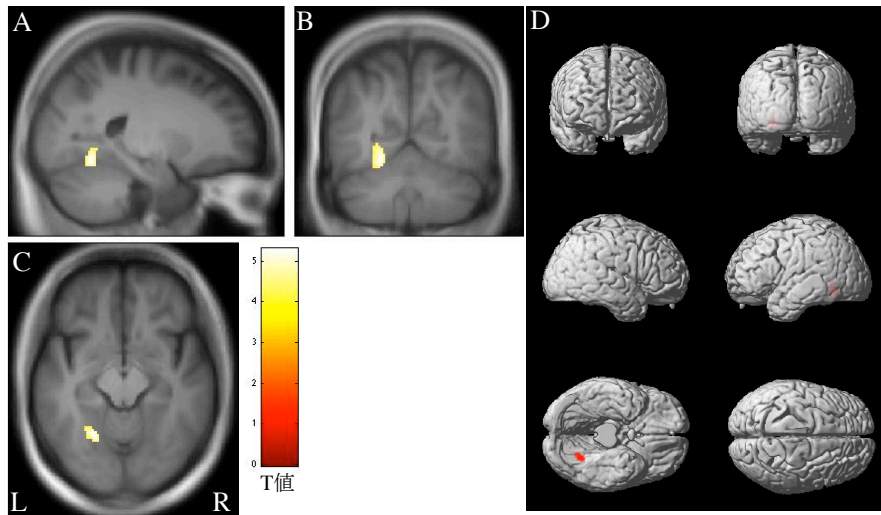


図 15. 幻視のある LBD 群における血流低下部位（共変量：年齢，性別，MMSE スコア，NPI-Q スコア）

幻視のない群と比較して，幻視のある群で有意に血流低下を認めた部位を色で示した（有意範囲閾値は，補正なし $p = 0.001$ ，クラスターサイズ 20 ボクセル）．最も有意差を示した左舌状回（-22, -60, -12）の断面を示した．

（A）矢状断，（B）冠状断，（C）水平断，（D）脳表投影図

c) 幻視のある LBD 群における血流上昇

幻視のある LBD 群と幻視のない LDB 群の全脳のボクセルごとの CBF の比較では、年齢、性別、MMSE スコアを共変量とした場合に、幻覚のある LBD 群で血流上昇した部位は認めなかった。また全脳血流量を共変量として加えた解析においても有意に血流上昇を認める部位は認めなかった。次に全脳血流量を一定にして解析を行ったところ、幻視のある LBD 群において左前帯状回で有意な血流上昇域を認めた (図 16)。

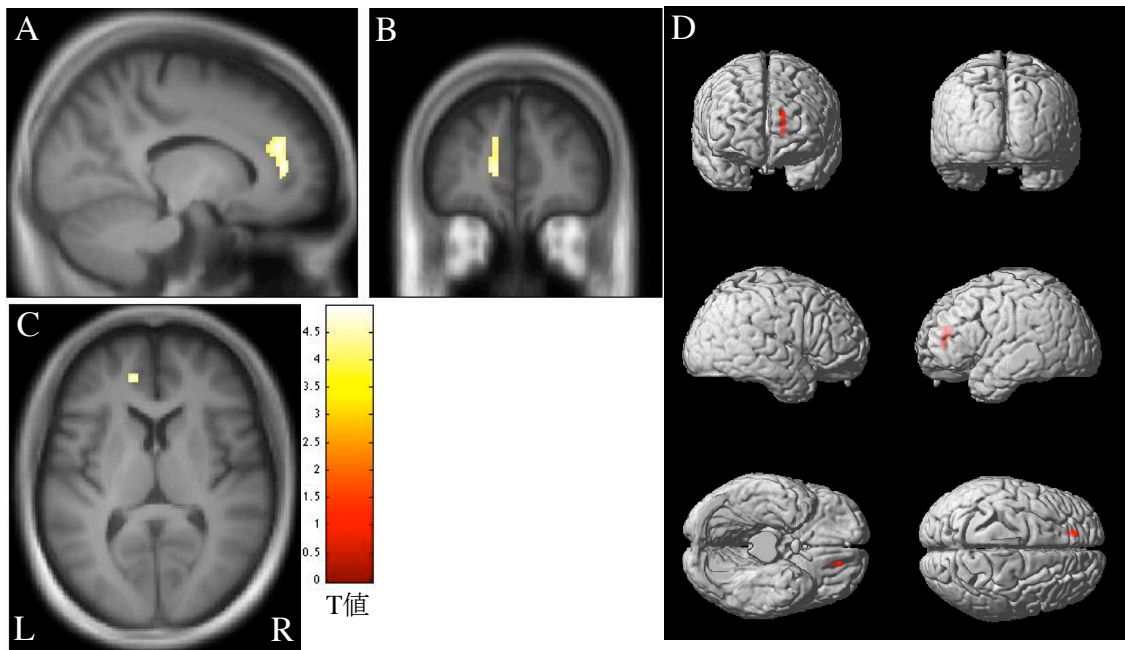


図 16. Proportional scaling による補正後の幻視のある LBD 群における血流増加部位（共変量：年齢，性別，MMSE スコア）

幻視のない LBD 群と比較して，幻視のある LBD 群で有意に血流増加を認めた部位を色で示した（補正なし $p < 0.001$ ，クラスターサイズ 20 ボクセル以上）．最も有意差を示した左前帯状回（-14, 46, 8）の断面を示した．

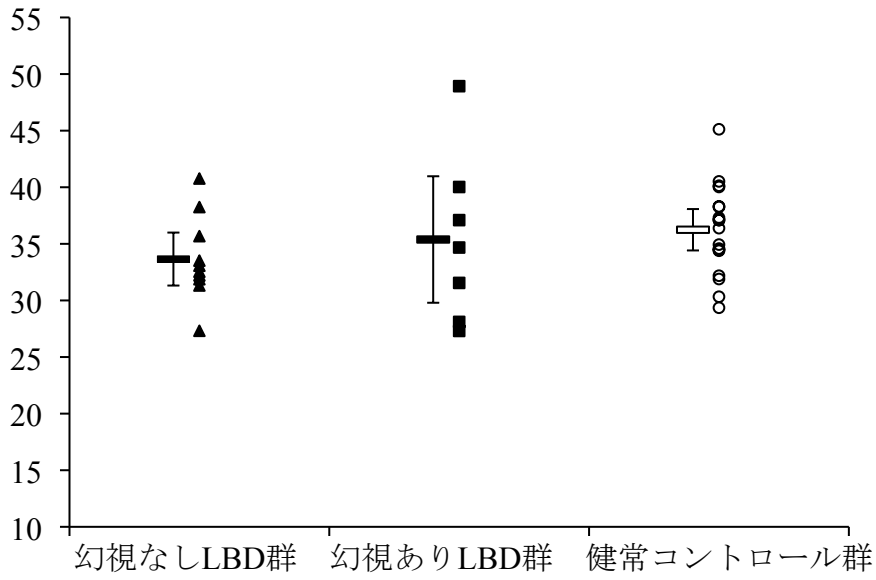
（A）矢状断，（B）冠状断，（C）水平断，（D）SPM による脳表投影図．

d) 扁桃体, 前脳基底部における血流変化

関心領域の脳血流量の絶対値は, 左扁桃体において, 幻視なし群 33.7 ± 3.8 ml/100g/min, 幻視あり群 35.4 ± 7.5 ml/100g/min ($t = 0.6, p = 0.5$), 右扁桃体において, 幻視なし群 29.6 ± 4.4 ml/100g/min, 幻視あり群 30.9 ± 6.1 ml/100g/min ($t = 0.5, p = 0.6$), 左前脳基底部において, 幻視なし群 32.1 ± 4.2 ml/100g/min, 幻視あり群 34.2 ± 7.8 ml/100g/min ($t = 0.7, p = 0.5$), 右前脳基底部において, 幻視なし群 29.6 ± 3.7 ml/100g/min, 幻視あり群 32.4 ± 8.2 ml/100g/min ($t = 0.9, p = 0.4$), であり, いずれも幻視の有無による有意差は認められなかった (図 17).

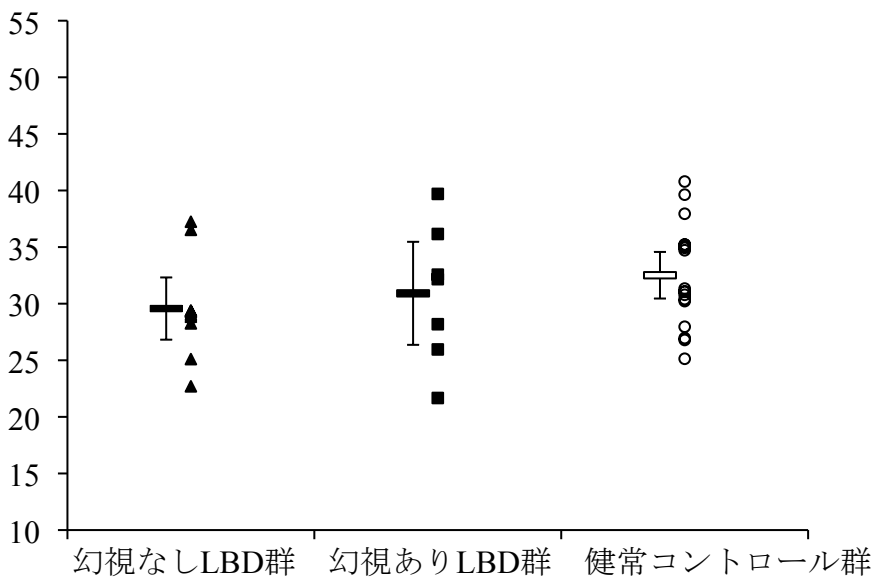
(A) 左扁桃体

脳血流量
ml/100g/min



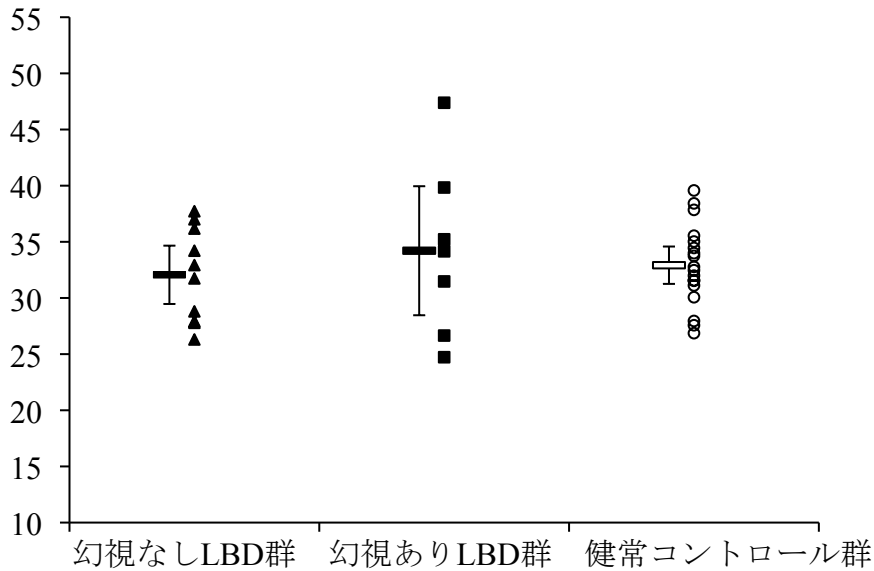
(B) 右扁桃体

脳血流量
ml/100g/min



(C) 左前脳基底部

脳血流量
ml/100g/min



(D) 右前脳基底部

脳血流量
ml/100g/min

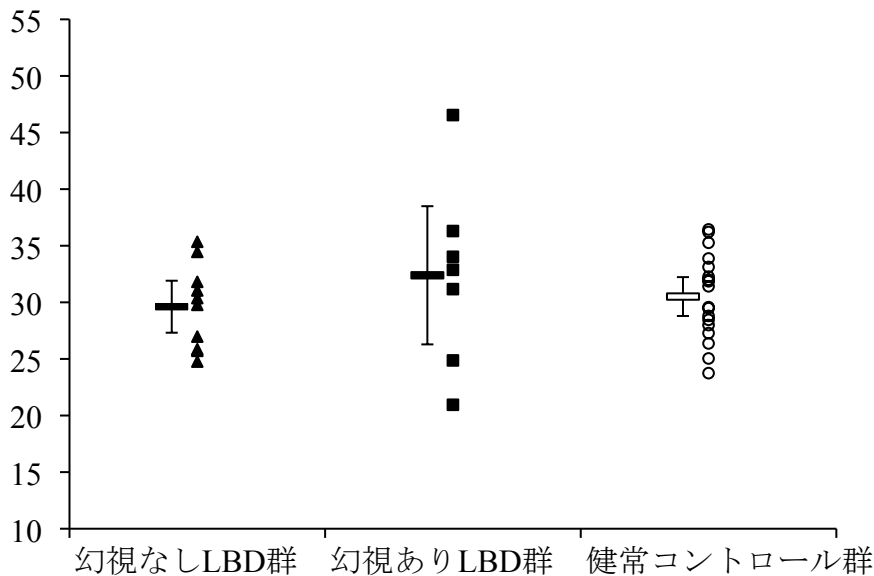


図 17. 関心領域における幻視のない LBD 群と幻視のある LBD 群での局所脳血流量の比較

(A) 左扁桃体, (B) 右扁桃体, (C) 左前脳基底部, (D) 右前脳基底部における, 局所脳血流量を示した. バーは平均の 95%信頼区間を示す. コントロールの CV はそれぞれ (A) 0.11, (B) 0.14, (C) 0.11, (D) 0.12

VI. 考察

1. 対象症例の臨床的特徴について

LBDにおいて、幻視は代表的な非運動症状であり、予後にも影響するものである。本研究では、幻視のあるLBD患者において異常が目立った神経心理バッテリーはCDTであった。構成障害や前頭葉に関連する遂行機能障害によってもCDTは低下するとされており、MMSEでは重み付けが低い動作性・視空間機能の障害を反映するといわれている[122]。また、幻視のあるLBD群では幻視のないLBD群と比較してMMSEにおける模写が低下している傾向があり、CDTスコアの低下も併せて、幻視には視空間認知機能の影響が強いことが推測された。またSAPSスコアと、罹病期間やLED、UPDRS IIIスコアとの相関がみられなかったことから、幻視はL-ドーパ内服量やパーキンソン病の運動障害との関連は強くなく、独立した非運動症状としてとらえられる症状であることが推測された。

2. 脳血流画像による解析について

脳は全体の 2.5%の重量でしかない臓器であるが、心拍出量の約 20% (700ml/min) の血流供給を受け、全身の酸素消費量の約 20%とグルコース消費量の 25%を消費している。しかし脳にはエネルギーの貯蔵が少なく、脳循環が途絶えるとすぐに神経活動は停止し、神経細胞障害が始まる。よって常に脳循環によるブドウ糖と酸素の供給が必要であり、局所脳循環は、局所脳代謝の変化に伴う需要に応じて調節されている[123].

神経活動が、血管容積の変化や流速に変化を及ぼすことにより、活動部位に血流が増加することは 1890 年に Roy and Sherrington により検討された[124]. 神経活動に伴う脳血流変化のメカニズムについては、神経活動の結果、カリウムイオンやカルシウムイオン、血管作動性神経伝達物質、アデノシン、一酸化窒素などが変化し、血管を拡張または収縮させることで変化することが知られている[125]が、Fox and Raichle によって行われた ^{15}O 水 PET を用いた研究では、神経活動時に、局所脳血流が上昇しても、脳酸素消費率はほとんど上昇しないことを報告している[83]. これは酸素摂取率が低下していることを示している。酸素摂取率は安静時には 40%であり、これはほぼ脳内で均一であるが、それに対して、酸素消費率や CBF は数倍の変動がみられる。酸素摂取率が下がるのは、

酸素消費率も、CBFも増加するが、CBFはより上昇するため、など考えられるが、酸素摂取率が低下する機能的な意義については不明である。CBFの変化が大きいことが有用である理由としては、酸素消費率の上昇にも関わらず、組織における酸素濃度のレベルを維持することができるためと考えられている[126].

また Fox and Raichle が ^{15}O 水 PET による研究で点滅するチェッカーボードのフリッカー頻度をあげると視覚野の脳血流が上昇し、その後ゆっくり低下したことを報告[127]したように脳血流は脳代謝および神経細胞の機能的活動度と密接に関連し、脳血流を測定することにより、間接的に神経細胞の機能的活動度をしることができると考えられる。

神経変性疾患では、脳の特定部位に病理変化が起こり、シナプス機能障害が生じている。脳血流は、脳代謝および神経活動度と密接に関連していること、また神経変性疾患でも血流と代謝のカップリングはほぼたもたれていることが知られてあり[123][128]、血流を評価することで、変性による機能障害部位を検出することに役立つと考えられる。そして神経変性疾患では、病型に応じた特徴的な血流障害パターンを示すため、病型の診断に有用であり、シナプス機能障害は、形態学的に異常がみられる以前からみられるとされており、脳血流を評価することは初期診断にも有用と考えられる。

まず、健常コントロール群と LBD 群との比較においては、LBD 群で側頭葉、後頭葉、前頭葉での血流低下がみられたが、これは既報告に類似していた[20-27]. また全脳血流量も LBD 群において 15.7%低下したが、これは Borghammer らの報告と同程度であった[106]. LBD 群の全脳血流量が低下しているために、LBD 群では全体的に血流低下がみられ、特異的な血流低下分布が検出されにくくなる可能性が考えられたため、全脳血流を共変量として加えて、全脳血流量による影響を排除して解析を行った。この解析により、LBD 群に特異的な血流低下部位を検索したが、結果は、範囲は縮小するものの同様に、側頭葉、後頭葉、前頭葉での血流低下がみられた。

次に、幻視のない LBD 群と幻視のある LBD 群の比較においては、幻視のある LBD 群において、左舌状回、左紡錘状回、右紡錘状回で有意な血流低下を認めた。これらの部位は、LBD 群で、健常コントロール群に比して血流の低下を認めた部位とは異なる領域であり、LBD の要素による血流変化ではなく、幻視の有無での変化であると考えられた。全脳血流量については、幻視の有無 2 群間で有意差はみられなかった。幻視のある群で幻視のない群に比して血流低下を認めた部位は、脳血流量の絶対値でも有意差を認め、また同部位の脳血流量と SAPS スコアの相関が示された。SAPS スコアの高値、すなわち幻覚の重症度

と関連して、脳血流低下を認める部位も、左舌状回を中心とした部位であり、幻視の有無 2 群間で有意差のみられた部位と同様の部位であった。さらに共変量として他の臨床指標を変えておこなった検討でも、左舌状回での有意差が一貫してみられた。よって種々の臨床指標にも影響されず、左舌状回の血流低下はみられ、同部位における幻視への相関は強く示唆された。

一方、幻視のない LBD 群と幻視のある LBD 群の比較において、幻視のある LBD 群で有意差のある血流上昇領域は認めず、全脳血流量を共変量として加えた解析においても、血流上昇領域は認めなかったが、全脳血流量を全症例で一定にした解析では、左前帯状回で有意な血流上昇領域を認めた。全脳血流量を全症例で一定にする解析において、左前帯状回で有意な血流上昇を認めた結果は、SPECT や FDG-PET における先行研究と矛盾しない結果と考えられた。

関心領域をおいた検討では、扁桃核、前脳基底部ともに、幻視のある LBD 群と幻視のない LBD 群の間で局所脳血流量に有意差がみられなかった。これについては関心領域の部位が小さく、信号対雑音比が低いこと、脳表に近く部分容積効果を受けやすいことなどの原因による偽陰性の可能性も考えられる。また前脳基底部に関しては、設定した関心領域が、今回注目しているマイネルト基底核よりも範囲が広いことから、希釈されたことによる偽陰性の可能性がある。

続いて、今回明らかになった、a) 幻視あり群での左舌状回、両側紡錘状回の血流低下、b) 幻視あり群での前頭葉領域の血流変化、c) 前脳基部での局所脳血流量、d) 扁桃体での局所脳血流量、について既報告と照らし合わせて考察する。

a) 幻視あり群での左舌状回、両側紡錘状回の血流低下

本研究では、幻視のある LBD 群では、幻視のない LBD 群と比べて、舌状回、紡錘状回での血流低下を認めた。これらの部位は、腹側視覚経路に含まれ、その障害が幻視と関連していると考えられた。

Mosimann らは PDD, DLB 患者では空間的-運動知覚よりも形態知覚に強い障害を示し、これが PDD, DLB では腹側視覚路がより機能障害が強いことのあらわれであると論じている[129]が、これは今回の結果と一致していた。

また舌状回、紡錘状回は、Zeki らの呼ぶ V4-complex [130]に含まれており、色の認識に重要な領域と考えられている領域である。彼らは PET における CBF の研究で、モンドリアン型色刺激で V4 領域における脳血流の変化を示している [131]。

紡錘状回は、臨床症例の病巣研究や生理学的研究などにより、顔認識に重要な部位と考えられている[132]。PD では怒りや嫌悪の表情認識に低下がみられる

といわれており[133], 今回の病変は PD の幻視において, 人物が出現することが多いことを説明するものとなるかもしれない.

また腹側視覚経路にもマイネルト基底核からのコリン作動性神経の投射があるともいわれており[77], 今回の腹側視覚経路における血流低下にアセチルコリンの低下が関連している可能性も考えられた. さらに幻視を認める PD 患者では腹側視覚経路におけるセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への結合が上昇していたとの先行研究[61]もあり, セロトニンの上昇も血流低下に関連している可能性も考えられた.

以上より, 今回の結果から, 腹側視覚経路が障害されることにより, 対象の形, 色, または顔の認識をする過程, すなわちボトムアップの情報処理過程で障害され, 幻視につながることが推察された.

本研究で認められた, 幻視のある LBD 群での舌状回と紡錘状回の脳血流低下は, SPECT [38,39,48], PET [40,134]による先行研究の結果と一致するものであった. LBD における幻視に関連した血流異常の報告は, ASL MRI における報告では初めてであり, 脳血流の絶対値で比較することができる ASL MRI でも腹側視覚経路の障害がみられることを示した.

b) 幻視あり群での前頭葉領域の血流上昇

本研究では、幻視のある LBD 群では、幻視のない LBD 群と比べて、全脳のボクセル単位の比較において血流上昇領域は認めなかった。全脳血流量を共変量として加えた解析においても、有意に血流上昇を認める部位は検出されなかったが、脳血流量を全症例で一定にして解析を行ったところ、左前帯状回で有意な血流上昇領域を認めた。

これまでの SPECT, PET, fMRI の先行研究では、前頭葉領域における血流・代謝亢進や活動と幻視の関連を示唆する結果も多く見られた[44,49,52,135]。また安静時 fMRI の先行研究において、Shine らによるパーキンソン病における幻視のある群とない群で比較をした報告がみられる。幻視のある群では、幻視のない群と比較して、目標志向型のトップダウン処理に関与する背側注意ネットワーク（dorsal attentional network : DAN）と、目立った刺激に注意を向ける腹側注意ネットワーク（ventral attentional network : VAN）の領域間連結性の低下を認めたと報告した。また VBM 研究で幻視のある群では、幻視のない群と比較して、両側島皮質の灰白質容積の低下がみられたことも報告した。島皮質は、はっきりしない視覚刺激の際に、注意を DAN に切り替える VAN のハブであるといわ

れており，これらの結果を合わせ，パーキンソン病の幻視には注意ネットワークの機能障害が関連していると推測している[136].

今回の我々の結果では，全脳血流量による補正をしない比較では，幻視のある LBD 群で，幻視のない LBD 群に比して，有意な血流上昇領域は認めず，全脳血流量を一定にしたところ，左前帯状回の血流上昇領域を認めた．既報告での前頭葉領域の血流・代謝亢進は，被験者の全脳血流・代謝量を一定として幻視のある群での血流・代謝亢進を示しており，今回の結果と同様の結果と考えられた．よって，前頭葉領域の脳血流は，絶対値としては有意差はないが，全脳血流量を一定とした場合，相対的に上昇していると考えられた．その意義については，今後，幻視が実際にあるときと，ないときの脳血流を比較すること，また，領域間連結性を調べることなどの更なる研究が必要であると考えた．全脳血流量による補正は，Borgehammer が指摘しているように，疾患群では全脳血流が低下していることが多く，実際には血流が上昇していないにもかかわらず，全脳血流量による補正，例えば一定の値にすることにより脳血流が上昇しているようにみえることがある[106]と考えられる．よって絶対値も測定が可能である ASL は，実際の血流量を確認のするためにも非常に有用である．

前頭葉，頭頂葉，補足運動野では，注意の方向付けと刺激の分別における，

アセチルコリンが関係するトップダウンの調整が行われているとの報告もある

[137]. また前帯状回や前頭前野は、遂行機能や注意、ワーキングメモリーに関連していると考えられており、トップダウンの視覚処理に関わっていると考えられる。今回の結果からは、全脳血流量で補正をしない場合に、前頭葉領域の有意な血流上昇は認めなかったが、幻視により血流は保持され、相対的には上昇し、それは視覚情報処理のトップダウンの機能異常をあらわし、幻視が発現の一因になっている可能性も考えられた。

c) 前脳基底部の局所脳血流量

既報告からも、幻視にかかわる神経伝達物質の中で、アセチルコリンが重要であると考えられた。そこで本研究ではアセチルコリンに注目し、大脳皮質への投射が多いとされる、マイネルト基底核を含む前脳基底部に関心領域をおいて ASL を用いて局所脳血流量を検討したが、幻視の有無による脳血流量の有意差は認められなかった。

病理学的に、マイネルト基底核に α シヌクレイン沈着と神経細胞脱落を認めるとの報告[68,75,76]があり、マイネルト基底核を含む前脳基底部での血流低下を推測したが、その所見は認めなかった。しかしながら、後頭葉にはレビー小体は少量であるが[78,79]、血流は低下している[20-22]との既報告より、レビー小体の存在により直接血流低下に繋がるとはいえない可能性が考えられた。もしくは、レビー小体が存在することにより、神経変性は引き起こされないが、細胞のメカニズムが阻害され、そのために代謝の需要が多くなり血流が上昇している可能性も考えられる。

今回は、先述したように関心領域の設定などの技術的な困難、また被験者数が少ないことによる検出力の低さ、などの影響も考えられたが、前脳基底部の局所脳血流量に幻視の有無による 2 群間で有意差は認めなかった。

d) 扁桃体の局所脳血流量

Harding らの剖検報告から、扁桃体のレビー小体が幻視と関連していることが考えられ、それに伴う扁桃体の血流異常の有無を検討した[78]. 本研究では扁桃体に関心領域をおいて ASL を用いて局所脳血流量を検討したが、幻視の有無による有意差は認められなかった. これについては、前脳基底部と同様、関心領域の設定などの技術的な困難、被験者数が少ないことによる検出力の低さ、などの影響も考えられたが、レビー小体の存在が直接血流低下につながるものではないものと推察された.

以上より SPECT($^{123}\text{I-IMP}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$), FDG-PET による先行研究では、幻視のある LBD 群で幻視のない LBD 群に比して、腹側視覚経路、背側視覚経路の血流・代謝の低下、また前頭葉領域の血流・代謝亢進を報告しているものが多いが、今回の ASL の結果ではその中でも、腹側視覚経路にあたる舌状回、紡錘状回の脳血流量低下を認めた点で一致していた. 前頭葉領域の血流は今回の研究では全脳血流量で補正をしない解析では有意な血流上昇は認めなかったが、全脳血流量を一定にすることにより、左前帯状回で有意な上昇を認めた. よって、左前帯状回では、全脳血流量で補正した場合、相対的に脳

血流が上昇していると考えられた.

3. 問題点と課題

今回の研究は、対象症例数が少ないこと、また PD, DLB, PDD をまとめて LBD として扱っているため、今回は、LBD は同一機序で幻視が発現していると仮定したが、その間での幻視の神経基盤の相違があった場合には、幻視の特徴を捉えていない可能性がある。また、今回の対象症例では、撮像時には幻視がみえていることを確認できていない。幻視が実際に発現しているときと、発現していないときでは、血流量が異なる可能性が考えられ、また幻視が発現していないときは、直接的な因子をみているわけではなく、幻視をおこしやすい神経基盤を観察しているといえる。しかし、このような基盤を有する患者の特徴を見いだすことができれば、症状が発現する前から、早期診断ができる可能性もあるのではないかと考える。その他、被験者の覚醒状態は脳血流に影響することが考えられるが、今回の撮像時には脳波のモニターをしておらず、撮影中に被験者が寝ていた可能性は否定できない。また安静閉眼にして撮像したが、アイマスクは使用していなかった。Brandt らの fMRI での研究では、暗所で、外部からの刺激がない状態でも、開眼においては眼球運動や注意のシステムが賦活され、閉眼においては視覚、体性感覚、前庭、聴覚のシステムが賦活されたと報告しており、開閉眼で二つの異なった状態があることが示唆されている

[138]. 今回は全員，閉眼指示には従える意識レベルの被験者であったが，アイマスクを使用していないことから，暗所で開眼した場合の，脳血流の変化を排除できていない可能性が考えられる．さらに，抗パーキンソン病薬やアセチルコリンエステラーゼ阻害薬など，内服した状況での撮像であり，薬剤の影響を排除できていない点を考慮に入れる必要がある．

また ASL で得られるデータの問題点として，ASL では血管障害の影響を受けやすく，ラベル位置で片側の血管に屈曲があると左右差をうみだす可能性がある．また単一の post labeling delay (PLD: ラベリングから撮像までの時間) で撮像しているため，transit time (頸部でラベルしたスピンの撮像断面に到達するまでの時間) の影響を十分に評価できず，血管狭窄がある症例に関しては，患側で血流遅延があり，撮像時点で，ラベルされた血液は脳血管床にはまだ到達せず，皮質に灌流する細動脈にある状態を捉えることにより虚血側が高信号になる可能性がある．今回は明らかな虚血性変化を示した例や血管狭窄のある例は対象から除外したが，幻視なし群のなかで，高血圧症は2例，幻視あり群のなかで，糖尿病が1例存在し，動脈硬化が脳血流量の値に影響していることは否定できない．また患者の生理的状态，例えば，高炭酸ガス血症では，二酸化炭素の上昇により，血管が拡張し，脳血流は増加する．一方，印加部位での動脈

の流速が上昇することにより、同一被験者のなかでも、動脈血の印加効率が低下することによる過小評価が生じる[139]ことも考えられる。また反対に、過換気であれば、二酸化炭素分圧の低下により脳血流量が低下する。

絶対値で障害部位を解析する際に覚醒状態の確認や、二酸化炭素分圧の測定が行われていないため、脳血流低下が機能障害以外の理由で低下していることを除外できていない可能性がある。

患者の動きによるアーチファクトも考慮が必要である。今回はレビー小体病を対象としており、比較的振戦が少ない症例であったが、撮像中に振戦があった可能性は否定できていない。

また今回の研究では、灰白質容積の補正はできていない。対象は、萎縮が目立たない症例であり、空間解像度は 2mm であるため萎縮の影響は少ないと考えているが、脳質周囲では特に、萎縮の影響により CBF 値が低下する可能性 [140-142]があり、今回の結果も萎縮の影響については考慮する必要がある。

今後は、対象症例を増やすこと、またその上で、PD、DLB、PDD を群別にするなど、臨床症状によるカテゴリー化をすることが有用であると考えられる。また脳血流に変動を与える要素である、二酸化炭素や脳波のモニターをすること、撮像時に幻視が出現している症例を集めることにより、より正確な脳血流

量を測定可能になるであろう。さらに、早期 PD 症例で縦断研究をすることにより、幻視が将来的に出現する症例の特徴を捉えることができると期待される。

ASL の特徴としては、非侵襲的であり、また繰り返し撮像可能な点があげられる。そのため、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤など薬剤の投与前後での評価も可能であり、今回血流低下を認めた腹側視覚経路領域の内服前後の血流変化を捉えることができれば、アセチルコリンの幻視への影響を示すことができると考えられる。

VII. 結論

幻視のある LBD 群では幻視のない LBD 群と比較して、左舌状回と両側紡錘状回で局所脳血流量の低下を認めた。また絶対値の測定でも同部位の低下を認め、幻覚の重症度スコアである SAPS スコアとの相関も認めた。これは核医学での既報告に脳血流絶対値の情報を加えたものであった。

幻視の生じるメカニズムとしては、網膜や、腹側視覚経路を含む、視覚情報処理の障害があり、物体を構成する知覚特徴を正しく統合することができないこと、またワーキングメモリーや注意が不十分であり、外界からの情報と内因性の情報を中和することができないこと、それに加えて、睡眠覚醒サイクルの異常、認知機能障害、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンなどの神経伝達物質の不均衡などが多面的に影響していると考えられる。

これまで様々なモデルが提唱されているが、一つで説明できるものではなく、その影響度合いは違っても、種々の原因が重なり合っているものとする。

本研究では、その一端として、腹側視覚経路の機能異常が主要因である可能性を示唆した。

ASL MRI は、空間解像度もよく、局所脳血流量の絶対値を測定することが可能であり、また安全性、簡便性、コストからみても、臨床現場において、早期

診断，病状のモニタリング，治療の評価を補助するために有用な検査となりう
ると考えられた.

VIII. 引用文献

- 1 Herscovitch, P., Raichle, M. E. What is the correct value for the brain--blood partition coefficient for water? *J Cereb Blood Flow Metab* 5: 65-69, 1985.
- 2 Parkinson, J. *An Essay on the Shaking Palsy*. 1817.
- 3 Goetz, C. G. Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord* 1: 27-32, 1986.
- 4 古和久典, 山脇美香, 中島健二. パーキンソン病医学・医療の最前線 第1部:基礎編 1.パーキンソン病の疫学と一生. *Prog Med* 32: 1154-1160, 2012.
- 5 Langston, J. W. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 59: 591-596, 2006.
- 6 Simuni, T., Sethi, K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 64 Suppl 2: S65-80, 2008.
- 7 Khoo, T. K., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Coleman, S., O'Brien, J. T., Brooks, D. J., Barker, R. A., Burn, D. J. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 80: 276-281, 2013.
- 8 Goetz, C. G., Stebbins, G. T. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 43: 2227-2229, 1993.
- 9 Goetz, C. G., Stebbins, G. T. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 45: 669-671, 1995.
- 10 Forsaa, E. B., Larsen, J. P., Wentzel-Larsen, T., Alves, G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology* 75: 1270-1276, 2010.
- 11 Administration., U. S. F. a. D. FDA Alert : Increased Mortality in Patients with Dementia-Related Psychosis.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm152283.htm>. 2005.
- 12 Kosaka, K., Yoshimura, M., Ikeda, K., Budka, H. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? *Clin Neuropathol* 3: 185-192, 1984.
- 13 長濱康弘. DLB に特有の BPSD 発生のメカニズムと具体的対処法. *老年精神医学雑誌* 23: 81-88, 2012.
- 14 McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., Salmon, D. P., Lowe, J., Mirra, S. S., Byrne, E. J., Lennox, G., Quinn, N.

P., Edwardson, J. A., Ince, P. G., Bergeron, C., Burns, A., Miller, B. L., Lovestone, S., Collerton, D., Jansen, E. N., Ballard, C., de Vos, R. A., Wilcock, G. K., Jellinger, K. A., Perry, R. H. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47: 1113-1124, 1996.

15 McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J. E., Lippa, C., Perry, E. K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C. G., Boeve, B., Burn, D. J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., Gauthier, S., Goetz, C. G., Gomez-Tortosa, E., Halliday, G., Hansen, L. A., Hardy, J., Iwatsubo, T., Kalaria, R. N., Kaufer, D., Kenny, R. A., Korczyn, A., Kosaka, K., Lee, V. M., Lees, A., Litvan, I., Londos, E., Lopez, O. L., Minoshima, S., Mizuno, Y., Molina, J. A., Mukaetova-Ladinska, E. B., Pasquier, F., Perry, R. H., Schulz, J. B., Trojanowski, J. Q., Yamada, M. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65: 1863-1872, 2005.

16 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策, Mehraein, P. "Lewy 小体病"の臨床神経病理学的研究. *精神神経学雑誌* 82: 292-311, 1980.

17 Ala, T. A., Hughes, L. F., Kyrouac, G. A., Ghobrial, M. W., Elble, R. J. Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 483-488, 2001.

18 Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., Sampaio, C., Tolosa, E., Dubois, B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22: 1689-1707; quiz 1837, 2007.

19 Lippa, C. F., Duda, J. E., Grossman, M., Hurtig, H. I., Aarsland, D., Boeve, B. F., Brooks, D. J., Dickson, D. W., Dubois, B., Emre, M., Fahn, S., Farmer, J. M., Galasko, D., Galvin, J. E., Goetz, C. G., Growdon, J. H., Gwinn-Hardy, K. A., Hardy, J., Heutink, P., Iwatsubo, T., Kosaka, K., Lee, V. M., Leverenz, J. B., Masliah, E., McKeith, I. G., Nussbaum, R. L., Olanow, C. W., Ravina, B. M., Singleton, A. B., Tanner, C. M., Trojanowski, J. Q., Wszolek, Z. K. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 68: 812-819, 2007.

20 Firbank, M. J., Colloby, S. J., Burn, D. J., McKeith, I. G., O'Brien, J. T.

- Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 20: 1309-1319, 2003.
- 21 Abe, Y., Kachi, T., Kato, T., Arahata, Y., Yamada, T., Washimi, Y., Iwai, K., Ito, K., Yanagisawa, N., Sobue, G. Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 419-422, 2003.
- 22 Nobili, F., Abbruzzese, G., Morbelli, S., Marchese, R., Girtler, N., Dessi, B., Brugnolo, A., Canepa, C., Drosos, G. C., Sambuceti, G., Rodriguez, G. Amnesic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study. *Mov Disord* 24: 414-421, 2009.
- 23 Albin, R. L., Minoshima, S., D'Amato, C. J., Frey, K. A., Kuhl, D. A., Sima, A. A. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 47: 462-466, 1996.
- 24 Vander Borght, T., Minoshima, S., Giordani, B., Foster, N. L., Frey, K. A., Berent, S., Albin, R. L., Koeppe, R. A., Kuhl, D. E. Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity. *J Nucl Med* 38: 797-802, 1997.
- 25 Ishii, K., Imamura, T., Sasaki, M., Yamaji, S., Sakamoto, S., Kitagaki, H., Hashimoto, M., Hirono, N., Shimomura, T., Mori, E. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 51: 125-130, 1998.
- 26 Minoshima, S., Foster, N. L., Sima, A. A., Frey, K. A., Albin, R. L., Kuhl, D. E. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 50: 358-365, 2001.
- 27 Hosokai, Y., Nishio, Y., Hirayama, K., Takeda, A., Ishioka, T., Sawada, Y., Suzuki, K., Itoyama, Y., Takahashi, S., Fukuda, H., Mori, E. Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Mov Disord* 24: 854-862, 2009.
- 28 Manford, M., Andermann, F. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain* 121 (Pt 10): 1819-1840, 1998.
- 29 船山道隆. 人生後半期精神病 : 内因性精神障害, 認知症による幻覚・妄想の異同 *臨床精神医学* 41: 761-766, 2012.
- 30 Sabri, O., Erkwow, R., Schreckenberger, M., Owega, A., Sass, H., Buell, U.

Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 349: 1735-1739, 1997.

31 Liddle, P. F., Friston, K. J., Frith, C. D., Hirsch, S. R., Jones, T., Frackowiak, R. S. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 160: 179-186, 1992.

32 Wolf, N. D., Gron, G., Sambataro, F., Vasic, N., Frasch, K., Schmid, M., Thomann, P. A., Wolf, R. C. Magnetic resonance perfusion imaging of auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 134: 285-287, 2012.

33 丹羽真一, 松本智彦. 幻覚の発生機構と神経生理学. *臨床精神医学* 27: 747-752, 1998.

34 Fenelon, G., Mahieux, F., Huon, R., Ziegler, M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 123 (Pt 4): 733-745, 2000.

35 Ungerleider, L. G., Haxby, J. V. 'What' and 'where' in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 4: 157-165, 1994.

36 Mishkin, M., Ungerleider, L. G., Macko, K. A. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences* 6: 414-417, 1983.

37 Botha, H., Carr, J. Attention and visual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 18: 742-747, 2012.

38 Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Hara, N., Komatsu, K., Kubori, T., Udaka, F. Hypoperfusion of the visual pathway in parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 21: 2140-2144, 2006.

39 Nagahama, Y., Okina, T., Suzuki, N., Matsuda, M. Neural correlates of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. *Brain* 133: 557-567, 2010.

40 Boecker, H., Ceballos-Baumann, A. O., Volk, D., Conrad, B., Forstl, H., Haussermann, P. Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Arch Neurol* 64: 984-988, 2007.

41 Imamura, T., Ishii, K., Hirono, N., Hashimoto, M., Tanimukai, S., Kazuai, H., Hanihara, T., Sasaki, M., Mori, E. Visual hallucinations and regional cerebral metabolism in dementia with Lewy bodies (DLB). *Neuroreport* 10: 1903-1907, 1999.

42 Ramirez-Ruiz, B., Marti, M. J., Tolosa, E., Gimenez, M., Bargallo, N., Valldeoriola, F., Junque, C. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Eur J Neurol* 14: 750-756, 2007.

43 Meppelink, A. M., de Jong, B. M., Teune, L. K., van Laar, T. Regional

cortical grey matter loss in Parkinson's disease without dementia is independent from visual hallucinations. *Mov Disord* 26: 142-147, 2011.

44 Meppelink, A. M., de Jong, B. M., Renken, R., Leenders, K. L., Cornelissen, F. W., van Laar, T. Impaired visual processing preceding image recognition in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Brain* 132: 2980-2993, 2009.

45 Barnes, J., Boubert, L. Executive functions are impaired in patients with Parkinson's disease with visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 190-192, 2008.

46 Caballol, N., Marti, M. J., Tolosa, E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* 22 Suppl 17: S358-366, 2007.

47 Bonelli, R. M., Cummings, J. L. Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosci* 9: 141-151, 2007.

48 Oishi, N., Udaka, F., Kameyama, M., Sawamoto, N., Hashikawa, K., Fukuyama, H. Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations. *Neurology* 65: 1708-1715, 2005.

49 Nagano-Saito, A., Washimi, Y., Arahata, Y., Iwai, K., Kawatsu, S., Ito, K., Nakamura, A., Abe, Y., Yamada, T., Kato, T., Kachi, T. Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Mov Disord* 19: 801-806, 2004.

50 Kataoka, H., Shinkai, T., Inoue, M., Satoshi, U. Increased medial temporal blood flow in Parkinson's disease with pathological hypersexuality. *Mov Disord* 24: 471-473, 2009.

51 Sanchez-Castaneda, C., Rene, R., Ramirez-Ruiz, B., Campdelacreu, J., Gascon, J., Falcon, C., Calopa, M., Jauma, S., Juncadella, M., Junque, C. Frontal and associative visual areas related to visual hallucinations in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 25: 615-622, 2010.

52 Stebbins, G. T., Goetz, C. G., Carrillo, M. C., Bangen, K. J., Turner, D. A., Glover, G. H., Gabrieli, J. D. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: an fMRI study. *Neurology* 63: 1409-1416, 2004.

53 Ramirez-Ruiz, B., Marti, M. J., Tolosa, E., Falcon, C., Bargallo, N., Valldeoriola, F., Junque, C. Brain response to complex visual stimuli in Parkinson's patients with hallucinations: a functional magnetic resonance imaging study. *Mov Disord* 23: 2335-2343, 2008.

54 Goetz, C. G., Vaughan, C. L., Goldman, J. G., Stebbins, G. T. I finally see

what you see: Parkinson's disease visual hallucinations captured with functional neuroimaging. *Mov Disord* 2013.

55 Diederich, N. J., Goetz, C. G., Stebbins, G. T. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord* 20: 130-140, 2005.

56 Perry, E. K., Perry, R. H. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn* 28: 240-258, 1995.

57 Mori, T., Ikeda, M., Fukuhara, R., Nestor, P. J., Tanabe, H. Correlation of visual hallucinations with occipital rCBF changes by donepezil in DLB. *Neurology* 66: 935-937, 2006.

58 Perry, E. K., Irving, D., Kerwin, J. M., McKeith, I. G., Thompson, P., Collerton, D., Fairbairn, A. F., Ince, P. G., Morris, C. M., Cheng, A. V., et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 7: 69-79, 1993.

59 Shin, S., Lee, J. E., Hong, J. Y., Sunwoo, M. K., Sohn, Y. H., Lee, P. H. Neuroanatomical substrates of visual hallucinations in patients with non-demented Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 1155-1161, 2012.

60 Huot, P., Johnston, T. H., Visanji, N. P., Darr, T., Pires, D., Hazrati, L. N., Brotchie, J. M., Fox, S. H. Increased levels of 5-HT_{1A} receptor binding in ventral visual pathways in Parkinson's disease. *Mov Disord* 27: 735-742, 2012.

61 Ballanger, B., Strafella, A. P., van Eimeren, T., Zurowski, M., Rusjan, P. M., Houle, S., Fox, S. H. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Arch Neurol* 67: 416-421, 2010.

62 Perry, E. K., Marshall, E., Kerwin, J., Smith, C. J., Jabeen, S., Cheng, A. V., Perry, R. H. Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem* 55: 1454-1456, 1990.

63 Ffytche, D. H. Visual hallucinations and the Charles Bonnet syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 7: 168-179, 2005.

64 Cogan, D. G. Visual hallucinations as release phenomena. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 188: 139-150, 1973.

65 Diederich, N. J., Goetz, C. G., Raman, R., Pappert, E. J., Leurgans, S., Piery,

- V. Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 21: 289-295, 1998.
- 66 平山和美. 認知症における視覚認知機能障害. *老年精神医学雑誌* 22: 1246-1254, 2011.
- 67 Devos, D., Tir, M., Maurage, C. A., Waucquier, N., Defebvre, L., Defoort-Dhellemmes, S., Destee, A. ERG and anatomical abnormalities suggesting retinopathy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 65: 1107-1110, 2005.
- 68 Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., Braak, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24: 197-211, 2003.
- 69 Diederich, N. J., Fenelon, G., Stebbins, G., Goetz, C. G. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 5: 331-342, 2009.
- 70 Sengoku, R., Saito, Y., Ikemura, M., Hatsuta, H., Sakiyama, Y., Kanemaru, K., Arai, T., Sawabe, M., Tanaka, N., Mochizuki, H., Inoue, K., Murayama, S. Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* 67: 1072-1083, 2008.
- 71 Hawkes, C. H., Del Tredici, K., Braak, H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann N Y Acad Sci* 1170: 615-622, 2009.
- 72 Hubbard, P. S., Esiri, M. M., Reading, M., McShane, R., Nagy, Z. Alpha-synuclein pathology in the olfactory pathways of dementia patients. *J Anat* 211: 117-124, 2007.
- 73 Arnulf, I., Bonnet, A. M., Damier, P., Bejjani, B. P., Seilhean, D., Derenne, J. P., Agid, Y. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology* 55: 281-288, 2000.
- 74 Goedert, M., Spillantini, M. G., Del Tredici, K., Braak, H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 9: 13-24, 2013.
- 75 Bohnen, N. I., Albin, R. L. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res* 221: 564-573, 2011.
- 76 Kalaitzakis, M. E., Christian, L. M., Moran, L. B., Graeber, M. B., Pearce, R. K., Gentleman, S. M. Dementia and visual hallucinations associated with limbic pathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 196-204, 2009.
- 77 Collerton, D., Perry, E., McKeith, I. Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual

- hallucinations. *Behav Brain Sci* 28: 737-757; discussion 757-794, 2005.
- 78 Harding, A. J., Broe, G. A., Halliday, G. M. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 125: 391-403, 2002.
- 79 Yamamoto, R., Iseki, E., Murayama, N., Minegishi, M., Marui, W., Togo, T., Katsuse, O., Kato, M., Iwatsubo, T., Kosaka, K., Arai, H. Investigation of Lewy pathology in the visual pathway of brains of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 246: 95-101, 2006.
- 80 Raichle, M. E. Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 765-772, 1998.
- 81 Essig, M., Shiroishi, M. S., Nguyen, T. B., Saake, M., Provenzale, J. M., Enterline, D., Anzalone, N., Dorfler, A., Rovira, A., Wintermark, M., Law, M. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR Am J Roentgenol* 200: 24-34, 2013.
- 82 Baron, J. C., Lebrun-Grandie, P., Collard, P., Crouzel, C., Mestelan, G., Bousser, M. G. Noninvasive measurement of blood flow, oxygen consumption, and glucose utilization in the same brain regions in man by positron emission tomography: concise communication. *J Nucl Med* 23: 391-399, 1982.
- 83 Fox, P. T., Raichle, M. E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83: 1140-1144, 1986.
- 84 Detre, J. A., Leigh, J. S., Williams, D. S., Koretsky, A. P. Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 23: 37-45, 1992.
- 85 Wolf, R. L., Detre, J. A. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurotherapeutics* 4: 346-359, 2007.
- 86 Edelman, R. R., Siewert, B., Darby, D. G., Thangaraj, V., Nobre, A. C., Mesulam, M. M., Warach, S. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology* 192: 513-520, 1994.
- 87 Williams, D. S., Detre, J. A., Leigh, J. S., Koretsky, A. P. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 212-216, 1992.
- 88 Buxton, R. B., Frank, L. R., Wong, E. C., Siewert, B., Warach, S., Edelman, R. R. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin

labeling. *Magn Reson Med* 40: 383-396, 1998.

89 Pollock, J. M., Tan, H., Kraft, R. A., Whitlow, C. T., Burdette, J. H., Maldjian, J. A. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 17: 315-338, 2009.

90 Dai, W., Garcia, D., de Bazelaire, C., Alsop, D. C. Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields. *Magn Reson Med* 60: 1488-1497, 2008.

91 Wu, W. C., Fernandez-Seara, M., Detre, J. A., Wehrli, F. W., Wang, J. A. theoretical and experimental investigation of the tagging efficiency of pseudocontinuous arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 58: 1020-1027, 2007.

92 Chen, Y., Wang, D. J., Detre, J. A. Test-retest reliability of arterial spin labeling with common labeling strategies. *J Magn Reson Imaging* 33: 940-949, 2011.

93 Ye, F. Q., Berman, K. F., Ellmore, T., Esposito, G., van Horn, J. D., Yang, Y., Duyn, J., Smith, A. M., Frank, J. A., Weinberger, D. R., McLaughlin, A. C. H(2)(15)O PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. *Magn Reson Med* 44: 450-456, 2000.

94 Xu, G., Rowley, H. A., Wu, G., Alsop, D. C., Shankaranarayanan, A., Dowling, M., Christian, B. T., Oakes, T. R., Johnson, S. C. Reliability and precision of pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion MRI on 3.0 T and comparison with 15O-water PET in elderly subjects at risk for Alzheimer's disease. *NMR Biomed* 23: 286-293, 2010.

95 Chen, Y., Wolk, D. A., Reddin, J. S., Korczykowski, M., Martinez, P. M., Musiek, E. S., Newberg, A. B., Julin, P., Arnold, S. E., Greenberg, J. H., Detre, J. A. Voxel-level comparison of arterial spin-labeled perfusion MRI and FDG-PET in Alzheimer disease. *Neurology* 77: 1977-1985, 2011.

96 Liu, Y., Zhu, X., Feinberg, D., Guenther, M., Gregori, J., Weiner, M. W., Schuff, N. Arterial spin labeling MRI study of age and gender effects on brain perfusion hemodynamics. *Magn Reson Med* 68: 912-922, 2012.

97 Parkes, L. M., Rashid, W., Chard, D. T., Tofts, P. S. Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: reproducibility, stability, and age and gender effects. *Magn Reson Med* 51: 736-743, 2004.

98 Zeng, S. M., Yankowitz, J., Widness, J. A., Strauss, R. G. Etiology of differences in hematocrit between males and females: sequence-based polymorphisms

- in erythropoietin and its receptor. *J Gend Specif Med* 4: 35-40, 2001.
- 99 Kamagata, K., Motoi, Y., Hori, M., Suzuki, M., Nakanishi, A., Shimoji, K., Kyougoku, S., Kuwatsuru, R., Sasai, K., Abe, O., Mizuno, Y., Aoki, S., Hattori, N. Posterior hypoperfusion in Parkinson's disease with and without dementia measured with arterial spin labeling MRI. *J Magn Reson Imaging* 33: 803-807, 2011.
- 100 Fernandez-Seara, M. A., Mengual, E., Vidorreta, M., Aznarez-Sanado, M., Loayza, F. R., Villagra, F., Irigoyen, J., Pastor, M. A. Cortical hypoperfusion in Parkinson's disease assessed using arterial spin labeled perfusion MRI. *Neuroimage* 59: 2743-2750, 2012.
- 101 Fong, T. G., Inouye, S. K., Dai, W., Press, D. Z., Alsop, D. C. Association cortex hypoperfusion in mild dementia with Lewy bodies: a potential indicator of cholinergic dysfunction? *Brain Imaging Behav* 5: 25-35, 2011.
- 102 Eckert, T., Tang, C., Eidelberg, D. Assessment of the progression of Parkinson's disease: a metabolic network approach. *Lancet Neurol* 6: 926-932, 2007.
- 103 Ma, Y., Tang, C., Spetsieris, P. G., Dhawan, V., Eidelberg, D. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab* 27: 597-605, 2007.
- 104 Poston, K. L., Eidelberg, D. Network biomarkers for the diagnosis and treatment of movement disorders. *Neurobiol Dis* 35: 141-147, 2009.
- 105 Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pearson, J. F., Rueger, S., Pitcher, T. L., Livingston, L., Graham, C., Keenan, R., Shankaranarayanan, A., Alsop, D. C., Dalrymple-Alford, J. C., Anderson, T. J. Arterial spin labelling reveals an abnormal cerebral perfusion pattern in Parkinson's disease. *Brain* 134: 845-855, 2011.
- 106 Borghammer, P., Chakravarty, M., Jonsdottir, K. Y., Sato, N., Matsuda, H., Ito, K., Arahata, Y., Kato, T., Gjedde, A. Cortical hypometabolism and hypoperfusion in Parkinson's disease is extensive: probably even at early disease stages. *Brain Struct Funct* 214: 303-317, 2010.
- 107 Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., Lees, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 181-184, 1992.
- 108 Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198, 1975.

- 109 加藤伸司, 下., 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸充, 長谷川和夫. 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成. 老年精神医学雑誌 2: 1339-1347, 1991.
- 110 Shulman, K. I. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 15: 548-561, 2000.
- 111 Hoehn, M. M., Yahr, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427-442, 1967.
- 112 Fahn S, E. R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. . (Macmillan Healthcare Information, 1987).
- 113 Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., Gornbein, J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44: 2308-2314, 1994.
- 114 Andreasen, N. C. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) . 岡崎祐士, 北村俊則, 安西信雄, 太田敏男, 島悟, McDonald, P. (訳) : 陽性症状評価尺度 (SAPS) . . Vol. 3 (1992).
- 115 Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., Clarke, C. E. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25: 2649-2653, 2010.
- 116 Dale, A. M., Fischl, B., Sereno, M. I. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9: 179-194, 1999.
- 117 Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15: 273-289, 2002.
- 118 Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., Zilles, K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25: 1325-1335, 2005.
- 119 Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Shiung, M. M., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Smith, G. E., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Benarroch, E. E., Josephs, K. A., Jack, C. R., Jr. Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain* 130: 708-719, 2007.
- 120 Pfefferbaum, A., Chanraud, S., Pitel, A. L., Shankaranarayanan, A., Alsop, D. C., Rohlfing, T., Sullivan, E. V. Volumetric cerebral perfusion imaging in healthy

- adults: regional distribution, laterality, and repeatability of pulsed continuous arterial spin labeling (PCASL). *Psychiatry Res* 182: 266-273, 2010.
- 121 Zhang, Y., Brady, M., Smith, S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* 20: 45-57, 2001.
- 122 Nagahama, Y., Okina, T., Nabatame, H., Matsuda, M., Murakami, M. [Clock drawing in dementia: its reliability and relation to the neuropsychological measures]. *Rinsho Shinkeigaku* 41: 653-658, 2001.
- 123 西村恒彦. 核医学. (南山堂 2001).
- 124 Roy, C. S., Sherrington, C. S. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol* 11: 85-158 117, 1890.
- 125 Huettel, S. A., Song, A. W. *Functional Magnetic Resonance Imaging, Second Edition.*, (Gregory McCarthy, 2008).
- 126 Buxton, R. B. *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging Principles and Techniques.* 34-59 (2009).
- 127 Fox, P. T., Raichle, M. E. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiol* 51: 1109-1120, 1984.
- 128 Wolk, D. A., Detre, J. A. Arterial spin labeling MRI: an emerging biomarker for Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions. *Curr Opin Neurol* 25: 421-428, 2012.
- 129 Mosimann, U. P., Mather, G., Wesnes, K. A., O'Brien, J. T., Burn, D. J., McKeith, I. G. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 63: 2091-2096, 2004.
- 130 Bartels, A., Zeki, S. The architecture of the colour centre in the human visual brain: new results and a review. *Eur J Neurosci* 12: 172-193, 2000.
- 131 Zeki, S., Watson, J. D., Lueck, C. J., Friston, K. J., Kennard, C., Frackowiak, R. S. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J Neurosci* 11: 641-649, 1991.
- 132 Kanwisher, N., McDermott, J., Chun, M. M. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 17: 4302-4311, 1997.
- 133 Kan, Y., Kawamura, M., Hasegawa, Y., Mochizuki, S., Nakamura, K.

Recognition of emotion from facial, prosodic and written verbal stimuli in Parkinson's disease. *Cortex* 38: 623-630, 2002.

134 Pernecky, R., Drzezga, A., Boecker, H., Forstl, H., Kurz, A., Haussermann, P. Cerebral metabolic dysfunction in patients with dementia with Lewy bodies and visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25: 531-538, 2008.

135 Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Marti, M. J., Tolosa, E. Cerebral basis of visual hallucinations in Parkinson's disease: structural and functional MRI studies. *J Neurol Sci* 310: 79-81, 2011.

136 Shine, J. M., Halliday, G. M., Gilat, M., Matar, E., Bolitho, S. J., Carlos, M., Naismith, S. L., Lewis, S. J. The role of dysfunctional attentional control networks in visual misperceptions in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2013.

137 Klinkenberg, I., Sambeth, A., Blokland, A. Acetylcholine and attention. *Behav Brain Res* 221: 430-442, 2011.

138 Brandt, T. How to see what you are looking for in fMRI and PET--or the crucial baseline condition. *J Neurol* 253: 551-555, 2006.

139 Aslan, S., Xu, F., Wang, P. L., Uh, J., Yezhuvath, U. S., van Osch, M., Lu, H. Estimation of labeling efficiency in pseudocontinuous arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 63: 765-771, 2010.

140 Kwong, K. K., Chesler, D. A., Weisskoff, R. M., Donahue, K. M., Davis, T. L., Ostergaard, L., Campbell, T. A., Rosen, B. R. MR perfusion studies with T1-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Med* 34: 878-887, 1995.

141 Asllani, I., Borogovac, A., Brown, T. R. Regression algorithm correcting for partial volume effects in arterial spin labeling MRI. *Magn Reson Med* 60: 1362-1371, 2008.

142 Asllani, I., Habeck, C., Borogovac, A., Brown, T. R., Brickman, A. M., Stern, Y. Separating function from structure in perfusion imaging of the aging brain. *Hum Brain Mapp* 30: 2927-2935, 2009.

IX. 謝辞

本研究を遂行するにあたり，ご指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学教授 辻 省次先生，東京大学大学院医学系研究科分子脳病態科学特任助教 林 俊宏先生，東京大学大学院医学系研究科分子脳病態科学特任准教授 岩田 淳先生に深謝いたします。

また本研究にあたり，貴重な御助言を賜りました東京大学大学院生体物理医学専攻放射線医学講座放射線診断学准教授 國松 聡先生，東京大学大学院生体物理医学専攻放射線医学講座助教 五ノ井 渉先生，東京大学大学院生体物理医学専攻放射線医学講座 桂 正樹先生に心から感謝いたします。

検診部からの健常コントロールのデータを賜りました 東京大学医学部附属病院検診部 鈴木 一詩先生に，心から感謝申し上げます。

MRI 画像の撮像において，多大なご協力を賜りました，渡辺靖志さんをはじめとする東京大学医学部附属病院放射線部の技師の方々に深謝いたします。

患者さんのリクルート，診断，診察にご協力頂きました東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学の諸先生方に心より感謝申し上げます。

最後に研究にご協力頂きました患者さんとそのご家族に心から感謝いたします。