

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 小出 百合

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) は，中脳黒質緻密部のドパミン作動性神経細胞の変性，脱落ならびに α シヌクレインを主成分とする封入体，レビー小体の出現を特徴とする神経変性疾患で，安静時振戦，筋強剛，寡動，姿勢反射障害の4大運動症状を主症候とする進行性の変性疾患である．治療として，L-ドーパが使用されるようになり，また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，認知機能障害，精神症状，嗅覚障害，睡眠障害，自律神経障害などの広範な非運動症状に注目が集まるようになった．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，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，QOLを阻害する重要な要因となっている．

レビー小体型認知症(diffuse Lewy body disease : DLB)は，中枢神経系や，自律神経系にレビー小体，レビー神経突起が出現する神経変性疾患で，変動を伴う認知機能障害，幻視，パーキンソン症状を特徴とする疾患である．PD, DLBともに α シヌクレイン代謝異常という面で同様の神経変性メカニズムをとっており，症状の出現順序やレビー小体の分布は違うものの，同じスペクトラムの疾患と考え，本研究ではレビー小体病 (Lewy body disease : LBD) と呼ぶことにした．

幻視は，LBDで発現することが多く，予後にも影響することから，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．

大脳皮質の視覚情報処理には，一次視覚野に入力された後，二つの並列的な経路があることがいわれている．一つは腹側視覚経路で，後頭葉から側頭葉前部へ至り，色や形を認識するための視覚情報処理が行われ，もう一つは後頭葉から頭頂葉へ至る背側視覚経路であり，物体の動きや空間内の位置

を認識するための処理がなされている。また視覚情報処理には、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、求心性の情報は段階的に処理され（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、記憶の影響を受ける（トップダウン）といわれている。LBDにおける幻視の起源に関しては、外線皮質の機能異常、注意や遂行機能障害によるトップダウンの機能異常、神経伝達物質の不均衡、網膜の異常、睡眠覚醒サイクルの異常などが提唱されてきた。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見つけることは、病態理解のために意味があることである。

神経画像では幻視の神経基盤を知るために、single photon emission computed tomography (SPECT) による脳血流変化や 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) による代謝異常、構造 MRI による灰白質容積の変化、functional MRI (fMRI) による活動変化などが研究されてきた。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、一定した見解は得られていない。

Arterial spin labeling (ASL) MRI は、造影剤を用いることなく、血液のプロトンを内因性トレーサーとして非侵襲的に灌流の評価が可能な MR 撮像法で、3 テスラ MR 装置の普及に伴い、臨床応用が拡大している手法である。また短時間で、通常の MR 撮像に続いて繰り返し撮像が可能であり、局所脳血流量 (regional Cerebral blood flow : rCBF) の絶対値も測定できることが特徴である。

LBD 患者における、ASL による CBF を評価した研究では、後頭葉や、後頭頭頂葉、中前頭回、側頭頭頂後頭接合などの血流低下を認め、SPECT, FDG-PET での既報告と一致する例が報告されている。しかし、現在のところ、LBD における幻視による CBF を ASL で評価した報告はない。

本研究では、LBD における幻視の神経基盤を探るために、ASL 法を用いた CBF 測定により評価した。

対象は、PD, DLB と診断された 17 例 (女性 9 例, 年齢 66.1 ± 9.7 歳) で、そのうち、11 例は UK PD Society brain bank の診断基準を満たし、6 例は改訂 DLB 診断基準を満たした。17 例のうち、7 例 (女性 3 例, 年齢 67.1 ± 6.3 歳) で幻視があり、10 例 (女性 6 例, 65.3 ± 11.8 歳) では認めなかった。年齢、性、教育年数が一致した 18 例を健常コントロールとした。認知機能の評価として、Mini-Mental State Examination, Japanese version (MMSE-J)、時計描画テストを用い、パーキンソン症状の重症度評価として、Yahr 分類を、また運動症状の重症度評価として、the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

の PartIII を、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), Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) を施行した。抗パーキンソン病薬の内服状況は、レボドパ換算投与量 (levodopa equivalency dose : LED) として算出した。

MR 撮像は、GE 社製 Signa 3.0 テスラ、8 チャンネル頭部コイルを用いて施行した。安静時の rCBF の評価は pseudo-continuous arterial spin labeling (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、前処理は FSL 4.1 を使用して行った。CBF map は個々の解剖学的画像を経由して MNI152 標準脳に標準化し、FWHM 10mm の Gaussian filter で平滑化をした。画像統計解析には、SPM 8 を使用した。検定では、一般線形モデルで、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。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。全脳血流量の絶対値は、各被験者の構造画像から抽出した脳より灰白質・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得た。また病理学的、神経化学的にも LBD の幻視の病態に関わると考えられる扁桃核と前脳基底部に関心領域を設定し、同部位における CBF の絶対値をスチューデント t 検定で比較した。数値データの統計解析には、SPSS を使用し、 $p < 0.05$ を有意と判断した。

はじめに、LBD 群と健常コントロール群間での比較は、上記 3 因子を共変量として共分散分析 (analysis of covariance : ANCOVA) を用いて比較検討した。また群間の全脳血流量の平均に 15.7% の差が認められ、特徴的な部位を検出するため、全脳血流量を共変量に加え、全脳血流量の補正を行った。

次に LBD 群内の幻視の有無での比較は、上記 3 因子を共変量とした ANCOVA を用いた比較と、UPDRSIII スコア、Yahr 分類、NPI-Q スコアのいずれかを共変量として加え、それぞれ共変量を 4 つとして検討した。幻覚の指標となる SAPS スコアと、有意差を認めた部位の rCBF との相関を検討するため、ピアソンの相関係数を求め、回帰分析を行った。また SAPS スコアを共変量として加え、SAPS スコアと相関関係にある領域を検討した。そして幻視のある群で、幻視のない群に比して血流上昇がみられる部位の検索においては、全脳血流量の補正として、全脳血流量を共変量として加えた ANCOVA を用いた比較と、全脳血流量を一定にした比較を行った。

対象症例の臨床的特徴における比較では、LBD 群の中で、幻視の有無の 2 群間に年齢、教育年数、

発症年齢，罹病期間，LED, Yahr 分類，UPDRSIII スコアに有意差は認めなかった．LBD で幻視のある群は，ない群に比較して，時計描画テストは有意に低く，SAPS スコアは高値であった．

脳血流画像による解析では，LBD 群と健常コントロール群との比較において，LBD 群で両側側頭葉，後頭葉，前頭葉で広汎に rCBF の低下を認めた．幻視の有無の 2 群間の比較では，幻視のある群で左舌状回（BA18, 19）と，両側紡錘状回（BA37）に rCBF の有意な低下を認めた．同部位は絶対値でも有意に低下を認め，rCBF は SAPS スコアとの相関も認めた．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同様の部位であった．共変量として，罹病期間，UPDRSIII スコア，Yahr 分類，NPI-Q スコアを加えて検討したが，いずれの場合も左舌状回には一貫して血流低下を認めた．また幻視のある群で，ない群に比して有意差のある CBF の上昇領域は認めず，全脳血流量を共変量として加えた解析においても認めなかったが，全脳血流量を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．これは既報告でみられる SPECT, FDG-PET における，全脳血流・代謝量を被験者間で一定とした解析での前頭葉領域の血流・代謝亢進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．扁桃核と前脳基底部に関心領域を設定した比較では，幻視の有無の 2 群間で有意な血流変化は認めなかった．

本研究では，幻視のある LBD 患者では幻視のない LBD 患者と比較して，舌状回と紡錘状回で有意な rCBF 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．この結果は核医学での既報告に CBF 絶対値の情報を加えたものであった．舌状回，紡錘状回は，腹側視覚経路に含まれ，腹側視覚経路の機能異常が幻視の発現の主要因である可能性を示唆した．

ASL MRI は，rCBF の絶対値を測定することが可能であり，また安全性，簡便性からも，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．