

学 位 論 文 題 名

Relationship between antisaccades and the clinical symptoms in Parkinson's disease

(パーキンソン病におけるアンチサッケードと臨床症状との相関)

学位論文内容の要旨

はじめに

Antisaccade課題は、衝動性眼球運動(saccade)の随意性コントロールを検査するのに有効である。この課題は被験者に中心固視点の視標が消滅すると同時に左右どちらかに点灯する視標は見ずに、中心固視点と視標と同じくらい離れた反対側の位置をできるだけ早く見るように指示し、誤って視標を見た場合これをerrorとする。Antisaccade課題のerrorの頻度は前頭葉障害で増加する報告があり、動物実験では前頭眼野、補足眼野、前頭前野に加え大脳基底核がsaccadeの随意性コントロールに重要であることが報告されている。パーキンソン病では、大脳基底核に加え前頭葉の病理的变化や、Wisconsin Card Sorting Test (WCST)における前頭葉機能障害も報告されており、さらにパーキンソン病患者のsaccadeの障害に疾患の重症度が関与している報告も認められることから、パーキンソン病における疾患の重症度、visually guided saccade、antisaccade及びWCSTの障害の程度の相関を検討した。

方法

1) 計32名のパーキンソン病患者（男14名、女18名）を検査した。患者の年齢は45歳から70歳で平均57.5歳であった。

2) パーキンソン症状の重症度の評価にはHoehn及びYahrの分類とColumbia scale変法（総点92点）を用いた。Mini-Mental State検査で痴呆を認めた患者はいなかった。

3) 疾患の重症度の影響を調べるために軽症群（P1:Hoehn and Yahr分類のIとII、22名）、重症群（P2: Hoehn and Yahr分類のIII、10名）の2群に分けた。

4) 患者のうち23名は抗パーキンソン薬投与中で、他の9名は未治療であった。

5) 眼球運動検査の正常対照群20名（平均年齢57.3歳）、WCSTの正常対照群16名で、全員神経学的検査上異常を認めなかった。

6) 眼球運動の検査では被験者に暗室中の椅子に坐って頭部を動かさないようにし、1m離れたスクリーン上の発光ダイオードを指示に従って見るよう指示した。visually guided saccadeの課題では中心固視点が消えた直後に左右8、12、24度の位置のいずれかに500msec点灯する視標をできるだけ早く見るよう指示した。中心固視点

の点灯時間（3～6秒）、方向、角度のすべてをランダムとした。antisaccadeの課題では視標と反対の位置をできるだけ早く見るよう指示した。この課題は中心固視点の点灯時間、方向はランダムとし、視標の角度は、12、8、24度の順でそれぞれ20回ずつ行ない、視標を見たものはerrorと判定した。

7) saccadeは眼電位図（EOG）をDC記録し、磁気テープに保存し、後にsignal processor（日本電気三栄7T17）を用い、再現したEOGよりamplitude, latency, peak velocityを測定した。Saccadeのamplitudeを視標のamplitudeで割った値を角度の正確さ(accuracy)とした。Peak velocityは、Bahillらの報告に基づき、各患者の各課題ごとのsaccadeのamplitudeとpeak velocityをプロットしたグラフから最もフィットした対数曲線を求め、その曲線上の8度、12度、24度におけるpeak velocityを正常対照群との比較に用いた。

8) WCSTはNelsonの方法に基づきカテゴリーの達成数、エラーの総数、保続の数を調べた。

9) Saccade、antisaccadeの結果の患者群と正常対照群との比較はMann-Whitney U testを用いた。眼球運動における異常と臨床所見との相関関係はSpermann rank correlation coefficient testを用いた。抗パーキンソン薬と疾患の重症度の眼球運動への影響はtwo-way ANOVAを用いた。

結果

1) Visually guided saccade 課題では、latency、accuracy、peak velocityのいずれの平均値も患者群と正常対照群との間で有意な差を認めなかったが、P2群でlatencyが正常対照群($p=0.06$)とP1群($p<0.01$)に比べ延長する傾向を認めた。

2) Antisaccade課題ではerrorの割合が患者群全体で正常対照群に比べ有意に高かった ($p<0.05$)が、P1群は正常対照群と有意の差を認めず、P2群は有意な差を認めた ($p<0.01$)。Antisaccadeのlatencyの平均値は患者群全体と正常対照群との間に有意な差はなかったが、P2群で正常対照群($p<0.01$)、P1群 ($p<0.05$)に比べ有意に延長していた。

3) 臨床症状との相関では、antisaccadeのlatencyの平均値と寡動との間にのみ有意な相関($p<0.05$)を認めた。

4) WCSTの結果では、パーキンソン患者は正常対照群に比べ全体に成績が悪く、errorの総数及び保続の数は、寡動の重症度、visually guided saccade及びantisaccadeのlatencyの平均値のいずれとも有意な相関を認めた。

5) Levodopa使用群の方が、未使用群に比べ寡動や筋固縮は有意に悪く antisaccadeのlatencyも有意に延長していた。抗コリン薬使用群は未使用群に比べ神経症状には有意差を認めなかったがantisaccadeのerrorが有意に増加($p<0.01$)していた。

考察

Visually guided saccade 課題では、P2群で正常対照群とP1群に比べlatencyが延長する傾向を認め、visually guided saccadeの開始はパーキンソン病初期では障害されないが、進行すると障害される可能性があることが示唆された。

Antisaccade課題ではP2群でlatencyの延長と、errorの増加がみられたことから、進行したパーキンソン病患者では反射性saccadeの抑制が障害されている可能性が示唆された。

寡動の重症度とsaccadeのlatencyの延長の程度に相関があることはすでに報告があり、われわれの結果も同様であったことから、随意性saccadeの開始と四肢の運動の開始の障害との間の関連が示唆された。

WCSTの結果は寡動の程度やsaccade、antisaccadeのlatencyと相関し、パーキンソン病患者における認知機能障害が眼球や四肢の運動開始に影響を与えている可能性が示唆された。

Levodopa使用群でantisaccadeのlatencyの延長を認めたがこの群は未使用群に比べ神経学的にも重症の患者が多く、この結果がlevodopaの影響によるものか、疾患の重症度によるものかの判別は困難である。一方、抗コリン薬の方は、使用群、未使用群の間で神経症状の重症度に有意差がないにもかかわらず、使用群でantisaccadeのerrorの増加があり、抗コリン薬の影響が考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 代 邦 雄
副 査 教 授 阿 部 弘
副 査 教 授 齊 藤 和 雄

学 位 論 文 題 名

Relationship between antisaccades and the clinical symptoms in Parkinson's disease (パーキンソン病におけるアンチサッケードと臨床症状との相関)

Antisaccade課題は、衝動性眼球運動(saccade)における随意性のコントロールを検査するのに有効であり、この課題では、被験者に中心固視点の視標が消滅すると同時に左右どちらかに点灯する視標は見ずに、中心固視点と視標と同じぐらい離れた反対側の位置をできるだけ早く見るように指示し、誤って視標を見た場合これをerrorとする。Antisaccade課題におけるerrorの頻度は前頭葉障害で増加するという報告がなされ、動物実験では前頭眼野、補足眼野、前頭前野に加え大脳基底核がsaccadeの随意性コントロールに重要な役割を果たしていることが明らかになっている。

パーキンソン病では、大脳基底核に加え前頭葉の病理的变化や、Wisconsin Card Sorting Test (WCST)における前頭葉機能障害も報告されており、さらにパーキンソン病患者のsaccadeの障害に疾患の重症度が関与している報告も認められることから、本論文は、パーキンソン病患者のantisaccadeに対する疾患の重症度の影響、臨床症状との関連に重点をおき、計32名のパーキンソン病患者(男14名、女18名)について検査した。

患者の年齢は45歳から70歳で平均57.5歳であった。パーキンソン症状の重症度の評価にはHoehn及びYahrの分類とColumbia scale変法(総点92点)を用いている。Mini-Mental State検査で痴呆を認めた患者はいなかった。Saccadeは眼電位図(EOG)を記録、DCレコーダーを用いて磁気テープに保存し、後にdigital memory scope(日本電気三栄7T17)を用い、off-lineでamplitude, latency, peak velocityを測定している。Saccadeのamplitudeを視標のamplitudeで割った値を角度の正確さ(accuracy)とし、peak velocityは、Bahillらの報告に基づき、各患者の各課題ごとのsaccadeのamplitudeとpeak velocityをプロットしたグラフから最もフィットした対数曲線を求め、その曲線上の8度、12度、24度におけるpeak velocityを正常対照群との比較に用いている。WCSTはNelsonの方法に基づいてカテゴリーの達成数、エラーの総数、保続の数を調べている。患者群を重症群と軽症群に分け、重症度、antisaccade及びWCSTの障害の程度の相関につき検討を行っている。

その結果、visually guided saccade 課題では、重症群でlatencyが延長する傾向を認め、進行期でsaccadeの開始が障害される可能性が示唆された。Antisaccade課題では重症群でlatencyの延長と、errorの増加がみられ、反射性saccadeの抑制が障害されている可能性が示唆された。寡動とsaccadeのlatencyの延長の程度との間の相関は過去の報告と同様であり、随意性saccadeの開始と四肢の運動の開始の障害との間に関連があることを示唆する。

WCSTの結果は寡動の程度やsaccadeのlatencyと相関しており、パーキンソン病患者における認知機能障害が眼球や四肢の運動開始に影響を与えている可能性が示唆された。Levodopa使用

群でantisaccadeのlatencyの延長を認めたが、この群は未使用群に比べ神経学的にも重症の患者が多く、この結果がlevodopaの影響によるものか、疾患の重症度によるものかの判別は困難である。一方、抗コリン薬の方は、使用群、未使用群の間で神経症状の重症度に有意差がないにもかかわらず、使用群でantisaccadeのerrorの増加があり、抗コリン薬の影響が示唆された。

この研究はパーキンソン病患者ではantisaccadeには異常がないとした従来の報告に対し、進行したパーキンソン病でantisaccadeの開始と反射性saccadeの抑制の両方が障害されている可能性を明らかにし、さらにantisaccade課題がvisually guided saccade課題よりもパーキンソン病患者におけるsaccadeの随意性コントロールの障害をより明らかにしうる課題であることも示唆しており、antisaccade課題がパーキンソン病の前頭葉機能の生理学的評価法として有用であることを示したものであり、臨床的に有意義な研究と考えられ、学位授与に値する。