

主論文の要旨

**Impaired pain processing correlates with cognitive
impairment in Parkinson's disease**

〔 パーキンソン病において痛覚処理障害は認知機能障害と相関する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学

(指導：勝野 雅央 教授)

岡田 暁典

【緒言】

パーキンソン病 (PD) は振戦、筋強剛、無動といった運動症状のみならず、起立性低血圧、便秘、うつといった様々な非運動症状を呈し、なかでも痛みは代表的な症状の一つである。一般的に痛みを客観的に評価することは困難であるが、近年、痛み認知の客観的評価法の一つである痛み関連脳電位の研究が行なわれている。乾らは A δ 線維を選択的に刺激できる表皮内電極を用いて痛み関連脳電位を記録する方法を確立した。以前我々は PD においてこの表皮内電極を用いて痛み関連脳電位が健常者と比較し有意に低下していることを報告した。一方、認知機能障害もまた PD の非運動症状の一つであるが、痛み認知と認知機能障害との関連性は明確ではない。今回、我々は表皮内電極を用いて痛み関連脳電位を測定し、PD における認知機能と痛み認知との関連性を検討した。

【対象及び方法】

対象

2010 年 9 月から 2014 年 8 月の間に痛み関連脳電位を施行した PD 43 例、PD 群と年齢が一致した健常者 22 例を対象とした。糖尿病性末梢神経障害などの末梢神経障害を有する患者は除外した。運動症状は Hoehn&Yahr 重症度分類、Unified Parkinson's Disease rating Scale (UPDRS part III) で評価した。

痛み関連脳電位

A δ 線維を選択的に刺激できる表皮内電極を用いて痛み関連脳電位を測定した。被験者の頬部を刺激し、頭頂部を記録電極、耳朶を基準電極とした。刺激は約 10 秒間隔に行い、慣れの要素を除外するためにランダム刺激とした。10 回 1 セットとし加算平均化し、これを 3 セット行なった。痛み関連脳電位の成分は頭頂部で記録される二相性の成分において、陰性電位の頂点を N1、その後出現する陽性電位の頂点を P1 とし、pain pathway の障害を反映する N1/P1 頂点間振幅 (N1/P1 振幅) をその指標とした。

認知機能検査

認知機能は Mini-mental state examination (MMSE)、日本語版 MoCA (MoCA-J)、Frontal Assessment Battery (FAB) で評価し、各バッテリーの total scores、下位項目 (attention、memory、orientation、language、visuospatial、executive function) と N1/P1 振幅との相関について統計学的検討を行った。

データ解析

値は平均値 \pm SD で表記した。痛み関連脳電位に関連するパラメーターの群間比較はスチューデントの t 検定と分散分析を行なった。痛み関連脳電位のパラメーターと Hoehn&Yahr 重症度、UPDRS part III、認知機能の関連スペアマン順位相関を用いた。

解析には JMP (version 11) を使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

痛み関連脳電位

健常者の代表的な波形を示す (図 1)。

健常者群に比し PD 群で N1/P1 振幅の有位な低下を認めた (健常者群 $10.8 \pm 4.3 \mu\text{V}$ 、PD 群 $6.3 \pm 3.8 \mu\text{V}$ 、 $p < 0.001$)。認知機能は PD 群と健常者群で有意差はなかった。

痛み関連脳電位と認知機能との関連

PD 群では N1/P1 振幅は MMSE と MoCA-J の total scores と正の相関を認めた (MMSE : $p < 0.01$ 、 $r = 0.66$; MoCA-J : $p < 0.001$ 、 $r = 0.38$)。健常者群と PD 群において N1/P1 振幅と MMSE ならびに MoCA-J の回帰直線を比較したところ傾きに有意差を認めた (MMSE : $p < 0.05$ 、MoCA-J : $p < 0.01$) (図 2)。MMSE と MoCA-J の下位項目と N1/P1 振幅との相関の検定の結果、MMSE、MoCA-J とともに attention と memory の項目が N1/P1 振幅と正の相関を認めた (表 3)。

認知機能正常な PD 群 (PD-CN) と軽度認知機能障害群 (PD-MCI) での痛み関連脳電位の比較

健常者群の MoCA-J の平均-1 SD を基準として PD 群を PD-CN、PD-MCI の 2 群に分け、解析した。PD-MCI では PD-CN に比べて N1/P1 振幅の有位な低下を認めた ($p < 0.05$)。年齢、Hoehn&Yahr 重症度、DOPA 内服量に両群で有意差は認めなかった。

【考察】

痛み関連脳電位は痛覚刺激による上行性神経活動によって形成され、N1/P1 頂点間振幅の低下は afferent pain pathway の障害を反映する。健常者に対する脳磁図を使用した先行研究で、痛み関連脳電位は辺縁系での電位を反映することが判明している。辺縁系は前部帯状回や海馬、扁桃体といった構造物で構成され、PD において比較的早期から異常が出現する部位である。以前我々は、PD 患者において痛み関連脳電位と嗅覚スコアが相関し、PD において痛み認知と嗅覚認知が関連し、原因として辺縁系の病理学的異常との関連性を指摘している。本研究では、痛み関連脳電位と認知機能障害、特に注意障害と記憶障害が相関し、痛み認知と注意障害と記憶障害が関連することを見出し、前部帯状回を中心とした辺縁系の病理学的異常が痛み認知と認知障害に関連した結果である可能性を考察した。注意障害は一般的にコリン神経系と網様態賦活系の関与が指摘されている。本研究ではコリン神経系との関連が深い視空間認知と痛み関連脳電位は相関がなく、コリン神経系と痛み認知との関連性については、今後の更なる研究の進展が望まれる。

【結論】

痛み関連脳電位は前部帯状回等の辺縁系を中枢とする電位であり、PD における辺縁系の病理学的異常が痛み認知と認知機能障害に関連する可能性が示唆された。