

主論文の要旨

**Severe hyposmia and aberrant functional connectivity
in cognitively normal Parkinson's disease**

〔 認知機能正常なパーキンソン病における
重度嗅覚障害と機能的神経回路異常 〕

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 神経内科学分野

(指導：勝野 雅央 教授)

米山 典孝

【緒言】

重度嗅覚障害はパーキンソン病 (PD) の代表的非運動症状であり、前駆期にしばしば出現する。病理学的には、嗅覚に関わる前嗅核、梨状皮質、嗅内皮質、特に嗅覚認知に関わる扁桃体に、本疾患の病理学的マーカーである Lewy 小体が観察される。一方、重度嗅覚障害は PD 患者における認知症発症の危険因子でもある。重度嗅覚障害を伴う PD の画像的検討では、1) 扁桃体と梨状皮質の ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (FDG) 陽電子放射断層撮影法 (PET) における集積低下、2) 扁桃体と海馬のアセチルコリン活性減少ならびに重症度や嗅覚障害との相関、3) 嗅覚刺激をタスクに用いた fMRI における扁桃体・海馬の活動性低下や、4) 同法による辺縁系/傍辺縁系領域の活動性低下などが報告されている。病理学的には扁桃体、特に扁桃体基底外側核病変は PD 患者の幻覚と関係することが示されており、扁桃体病変が重度嗅覚障害を呈する PD 患者における認知症発症と密接に関連する可能性が考えられている。

安静時機能的 MRI (rsfMRI) は、安静時における脳の自発的活動に基づく領域間の機能的結合 (FC) 状態・機能的ネットワークを測定する方法であり、PD をはじめ多くの神経疾患において検討されている。しかし、重度嗅覚障害を呈する PD (PD-SH) における扁桃体 FC 所見は未解明である。近年、PD において、セイリアンスネットワークとデフォルトモードネットワークの FC 増加はワーキングメモリの改善と相関することや、大脳皮質と下頭頂小葉との FC の増加は振戦優位な PD 患者において振戦の軽微さと相関することなどが報告されており、PD-SH において、重度嗅覚低下を呈しながら、認知機能が保たれる代償機転の解明に繋がることを期待される。

今回我々は、脳容積画像 (VBM) および rsfMRI を用いて、PD-SH、認知機能正常で嗅覚障害がないもしくは軽度である PD 患者 (PD-N/MH) および健常対照者 (HC) における脳萎縮および FC 変化を調べた。

【対象及び方法】

名古屋大学神経内科学に通院中で、英国 Brain Bank criteria にて診断された PD 患者のうち、Hoehn and Yahr (HY) Stages で I-III 期であり、登録時年齢 55~75 歳、発症年齢 40 歳以降の症例を対象とした (Table 1)。PD 以外の神経内科学的・精神科的疾患を有する例、MRI T2 画像にて Fazekas hyperintensity rating system で Grade2 以上の深部白質病変を有する例、パーキンソン症候群の家族歴のある例、さらに頭部の動きによるアーチファクトを最小限にするため振戦優位な PD 例を除外した。全対象者から名古屋大学大学院医学系研究科生命倫理審査委員会で承認を受けた書面による同意を得た。

嗅覚識別能検査としては、Odor Stick Identification Test for the Japanese (OSIT-J; 第一薬品産業株式会社) を用い、同スコアが 4 未満の症例を PD-SH、6 以上の患者を PD-N/MH と分類した。また、Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) を用いた一般認知機能評価で、合計スコアが 88 を超えており認知機能が保たれている患者、Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified

Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)日本語版において、幻覚、精神病行動、ドーパミン調節不全症候群、抑うつ気分、不安感または無関心を有しない患者を登録した。さらに、PD-SH 18 例中、MRI (名古屋大学脳とこころの研究センター、Siemens 社 Magnetom Verio 3.0T)実施中に 3mm 以上の動きを認めた 3 例を除外した。

最終的に、PD-SH 群 15 人、PD-N/MH 群 15 人、HC 群 15 人に対し、VBM と rsfMRI 所見を検討した。rsfMRI では、扁桃体を関心領域とした seed-based connectivity (SC) analysis を用いて扁桃体と全脳間における FC の状態を評価した。また独立成分分析 (ICA) を用いて認知機能と関連する安静時脳機能ネットワーク (RSN) 所見を解析した。

【結果】

各群で、性別、罹病期間、ACE-R、MMSE スコアに有意差はなかった。検査時年齢は PD-SH 群で PD-N / MH と HC 群よりも高かった (Table 1) ため、年齢を補正した画像解析を行った。

VBM の検討では、PD-SH 群は HC 群と比較して、両側後頭葉楔部、右視覚連合野、楔前部、前頭側頭葉の灰白質容積 (GMV) 減少を認めた (Fig 1a)。また PD-SH 群と PD-N/MH 群は、ともに HC 群と比較して両側島後部と周辺領域の GMV が増加していた (Fig 1b)。

SC analysis では、PD-SH 群は HC 群と比較して扁桃体と大脳広範囲との FC が有意に減弱し、扁桃体外側基底核の FC 減弱が著明であった (Fig 2)。特に、扁桃体と下頭頂小葉、舌状回、紡錘状回の FC 減弱は、OSIT-J スコア、ACE-R スコアの低下と有意な相関を示した (Fig 3)。

次に ICA では、PD-SH 群は HC 群に比べ、precuneus、左 executive control、visuospatial、dorsal default mode、high visual の RSN 内の FC 減弱を認めた。一方、それぞれの RSN 内と、他の大脳領域間の FC は広範に増強していた (Fig 4b)。

【考察】

PD-SH に特徴的な脳容積所見と FC 所見を明らかにした。扁桃体の FC は、大脳の広範な領域との結合減弱を認め、特に高次レベルの嗅覚 (嗅覚記憶) などに関わることが知られている下頭頂小葉、舌状回、紡錘状回と扁桃体との結合低下は、ACE-R スコアの低下とも関連していた。今回の検討では、幻視や認知症のある PD では認めるとされる扁桃体の萎縮が無かったことから、扁桃体と下頭頂小葉、舌状回、紡錘状回との FC の減弱は扁桃体の萎縮よりも早期に出現し、将来的な認知症発症と関係する指標になりうる可能性が示された。

扁桃体ネットワークの広範な障害に比して、ICA で見出した認知機能に関連する主要な RSN 内の FC 減弱は限定的であり、PD-SH 群では重度嗅覚低下はあるものの認知機能は良く保たれていることを反映していると考えられた。また、主要な RSN とネットワーク外の脳領域とは多数の FC の増強を認め、脳機能の維持に代償的な役割

を果たしている可能性が示唆された。島における容積の増大と合わせ、今後、その意義を前方向的な観察により明らかにしていく必要がある。

【結論】

PD-SH では HC に比して、扁桃体 FC の広範な減弱を示した。特に、扁桃体と下頭頂小葉、後頭葉舌状回、側頭葉紡錘状回との FC 減弱は、嗅覚障害の重症度および認知機能の低下と関連していた。一方、認知機能に関わる RSN は相対的に保たれており、同 RSN と RSN 外の脳領域間で増強した FC は、高次脳機能維持に関連する代償機転として働いている可能性がある。