

パーキンソン病患者におけるすくみ足と
前頭葉機能の関連についての検討（要約）

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系神経内科学専攻

寺本 紘子

修了年 2016年

指導教員 亀井 聡

【目的】パーキンソン病（PD）は黒質線条体ドパミン神経の変性・脱落により安静時振戦、無動、筋強剛、姿勢反射障害を4大症候とするとする神経変性疾患である。PDの主要な運動症状の一つにすくみ足がある。すくみ足は歩行開始時あるいは歩行中、方向転換時などに突然有効なステップが踏めなくなり、それが数秒間続く。このとき、患者はしばしば地面に接着剤で足が固定されてしまったようだと感じる。ドアなど狭い場所を通るときによく観察され、視覚あるいは音声による外的な合図を与えることにより改善するのが特徴的である¹⁾。すくみ足はWearing offのある患者のoff時に出現する場合と、服薬効果のあるon時に症状を認める場合が知られており、on時のすくみ足はレボドパなどのドパミン治療に抵抗性である^{2,3)}。すくみ足は前頭葉機能の中核症状の一つである遂行機能との関連が指摘されており³⁾、すくみ足の病態生理に前頭葉機能の関与が考えられている。しかし、すくみ足と遂行機能障害の関連についての研究では用いられる神経心理検査によって結果に相違があり、一致した見解は十分には得られていない。

Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)⁴⁾は遂行機能を多面的な要素から評価する総合的な神経心理検査であり、PDにおいても有用性が高い検査であることが指摘されている⁵⁾。

今回、BADSを用いて自施設のPD患者におけるすくみ足と遂行機能障害との関連を後方視的に検討した。

【方法】対象は2006年12月から2008年10月までに自施設を受診し、United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria⁶⁾に準拠しPDと診断された一連の患者で、レビー小体型認知症、薬剤性パーキンソニズム、脳血管性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、正常圧水頭症、多系統萎縮症、

大脳皮質基底核変性症、純粋アキネジア、ドパミン製剤に全く不応の患者は除外した。Fazekas の分類⁷⁾に準拠し、MRI で periventricular high intensity やラクナ梗塞がないことを確認した。レビー小体型認知症については運動症状の出現から1年以内に幻覚を伴い発症した認知症と定義した。

すくみ足の評価には Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)⁸⁾のPart IIの下位項目の「14. 歩行中のすくみ」の評価項目を用いた。「歩行中のすくみ」の評価項目は 0: なし、1: まれにあり、start hesitationをおこすことあり、2: 歩行中時々すくむ、3: しばしば、すくみ足を生じそのために時々転倒する、4: すくみ足のためにしばしば転倒する の5段階ですくみ足の評価が可能である。on時のすくみ足について評価し、0をすくみ足なしとし、1~4をすくみ足ありとした。

遂行機能の評価には BADS 日本語版⁹⁾を用いた。BADS は6つの下位項目(規則変換カード検査、行為計画検査、鍵探し検査、時間判断検査、動物園地図検査、修正6要素検査)から構成され、6つの下位項目の得点を合算して総プロフィール得点を算出する。BADS では、年齢が得点に影響することを考慮し、プロフィール得点は40歳以下、41歳から65歳、65歳から87歳の3群に群別した対照の平均値を100、標準偏差を15とした標準化得点に変換することができる。今回はこの年齢補正標準化得点を用いた。BADS の年齢補正標準化得点が70点未満(対照年齢の健常母集団における2SD未満)を遂行機能障害ありと定義した。

まず年齢、罹病期間、Hohen-Yahr 重症度分類ステージ (HY ステージ)、Mini-Mental State Examination (MMSE)、UPDRS、レボドパ換算量 (levodopa equivalent daily dose: LEDD)¹⁰⁾、BADS の年齢補正標準化得点とすくみ足との関連を Mann-Whitney U test を用いて検討した。

次に、BADS と年齢や罹病期間、HY ステージ、MMSE、LEDD との交互作用を評価するため、すくみ足の有無を従属因子、BADS の年齢補正標準化得点、年齢、罹病期間、HY ステージ、MMSE、LEDD を独立因子とし、多変量ロジスティック回帰分析を行った。

すくみ足の重症度を UPDRS Part II の「14. 歩行中のすくみ」の評価項目を用いて、なし: 0、軽度: 1、中等度-重度: 2~4 と分類した。すくみ足の重症度と遂行機能障害の有無（遂行機能障害あり: BADS の年齢補正標準化得点< 70）の関連を分割表を用いた Mann-Whitney U test を用いて検討した。

さらに、すくみ足のある群とない群における BADS の下位項目の点数について Mann-Whitney U test を用いて比較した。P 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。

【結果】 65 例が該当し、すくみ足を認めた患者は 43 例で全体の 66%であった。全体の患者の HY ステージの平均は 2.57 ± 0.81 であった。男性の割合はすくみ足のある群では 37%で、すくみ足のない群では 73%であった。両群間で年齢と MMSE には差がなかった。すくみ足のある群ではない群と比べ有意に罹病期間が長く、HY ステージと UPDRS スコアは重症で、LEDD は大きかった。またすくみ足のある群ではない群と比べ有意に BADS の年齢補正標準化得点は低かった ($P=0.012$)。

多変量ロジスティック回帰分析を用いた PD 患者におけるすくみ足の背景の検討では、HY ステージ ($P=0.009$)、BADS の年齢補正標準化得点 ($P=0.022$) が有意な背景因子として検出された。HY ステージが重症であること、BADS の年齢補正標準化得点が低いことが PD 患者におけるすくみ足の存在と関連していた。罹病期間、LEDD、MMSE は有意な背景因子として検出されなかった。

遂行機能障害のある PD 患者では遂行機能障害のない PD 患者と比較してすくみ足の重症度は有意に高かった ($P=0.0064$)。

BADS の下位項目の点数では、すくみ足のある群ではない群と比べ、動物園地図検査において点数は有意に低かった ($P=0.015$)。他の下位項目 (規則変換カード検査、行為計画検査、鍵探し検査、時間判断検査、修正 6 要素検査) では両群間で有意な差は認めなかった。

【考察】BADs は遂行機能を多方面から包括的に評価し、生態学的妥当性の高い神経心理検査の一つである^{4,9,11)}。遂行機能障害イコール前頭葉機能障害ではないが、遂行機能は前頭葉機能の中核の一つで、BADs に代表される遂行機能障害を評価する神経心理検査は前頭葉機能を反映していると考えられる。本研究ではすくみ足のある PD 患者はない患者と比べて BADs の年齢補正標準化得点は有意に低いことが示された。これまでに、PD におけるすくみ足と前頭葉機能の関連はいくつかの神経心理検査を用いて、評価されている。2008 年に発表された Amboni らの報告³⁾では、PD におけるすくみ足の有無と Frontal Assessment Battery、語流暢検査、Stroop Test、Ten-Point Clock Test の点数について関連を検討し、Frontal Assessment Battery、語流暢検査、Ten-Point Clock Test においてすくみ足のある PD 患者群で有意に点数が低かったと報告している。この検討では Stroop Test で両群間の差は認めず、また、別の報告では Wisconsin Card Sorting Test や Trail Making Test とすくみ足は関連がなかったとする報告¹²⁾もあり、前頭葉機能の評価に使用する神経心理検査の選択が研究結果のばらつきに影響を与えている可能性がある。PD におけるすくみ足と関連を認めなかったと報告されたこれらの神経心理検査 (Stroop Test、Wisconsin Card Sorting Test、Trail Making Test) は従来広く用いられているが、単一な種類の課題で構成され、課題自体も比較

的単純で、行動の組織化や計画性を必要としない。一方、BADS は 6 種類の異なる下位項目からなり、問題解決や計画、長時間にわたる行動の組織化をする能力を評価できる¹¹⁾。日常生活に沿った評価がされ、他の遂行機能評価をする神経心理検査と比べ生態学的妥当性 (ecological validity) がある。BADS は PD においても有用で、これまでに自施設からも、BADS を用いて PD 患者の遂行機能の評価し、報告している¹³⁾。本研究では BADS を用いたことで、PD のすくみ足と遂行機能障害の関連を明らかにできたと考えられた。Amboni らは報告後さらに 2 年間患者を追跡し、すくみ足のある患者は遂行機能障害の進行が速いことを明らかにしている¹⁴⁾。

本研究では、すくみ足の有無と BADS の得点は有意な関連を認めたが、MMSE は有意な関連を認めなかった。MMSE は、見当識、記憶、注意、遅延再生、言語、描画の項目からなる認知機能のスクリーニング検査であり、記憶や視空間認知など異なる脳の領域の機能を網羅的に評価する¹⁵⁾。簡便で実用性は高いが、軽度の認知機能障害の検出や限局した脳機能の評価はできず、前頭葉機能の障害の検出感度は低い¹⁵⁾。このため、MMSE による全般的な認知機能とは関連しなかった。

本研究ではすくみ足のある患者群はない群と比較して HY ステージがより重症であった。この結果は、病期の進行とともにすくみ足がみられるようになることを示唆している。しかし、既報では典型的な運動症状のない時期の PD 患者の約半数にすくみ足がみられること、また HY ステージ I から II の約 30%の患者にすくみ足がみられることが報告されている²⁾。本研究でもすくみ足のある群の約 3 分の 1 の患者が HY ステージは I ないし II であった。これらの結果はすくみ足が単に定型的に進行し、経過だけに依存する運動症状でないことを示している。つまり、ドパミン神経を中心とした病態の他、ドパミン神経系以外の

変化が関与している可能性もあるものと思われる。すくみ足のリスク因子について検討した報告では長い罹病期間と 60 歳以下の発症がリスク因子として挙げられているが²⁾、本研究ではすくみ足のある群では罹病期間は有意に長かったものの、年齢はすくみ足のある群とない群で差はなかった。

本研究では、PD におけるすくみ足と遂行機能障害の関連を神経心理検査によって明らかにし、PD におけるすくみ足の病態に前頭葉機能が関連している可能性を提示した。最近では、画像検査を用いて前頭葉自体の機能的・形態的变化を捉えようとする試みもなされている。Kostic らはすくみ足のある PD 患者、すくみ足のない PD 患者、健常成人の 3 群を対象に voxel based morphometry を用いてすくみ足の有無と大脳灰白質の容積の減少を検討し、すくみ足のある PD 患者群ではそれ以外と比較し左下前頭回、左中心前回、左下頭頂小葉において有意な容積の減少を認めたことを報告している¹⁶⁾。さらに、Bugger らは voxel based morphometry を用いて大脳灰白質の容積と PD 患者におけるすくみ足の有無、および PD 患者における Frontal Assessment Battery を用いた前頭葉機能の関連を検討し、すくみ足のある PD 患者および遂行機能障害を認めた PD 患者でともに右背外側前頭前野の有意な容積の減少を認めたことを報告している¹⁷⁾。遂行機能は前頭葉の中でも特に外側前頭前野の関与が大きいと考えられている¹⁸⁾。外側前頭前野はさらに背外側前頭前野と腹外側前頭前野に分けられ、前者は Brodmann の 8,9,46 野にあたり、後者は 44,45,47 野の一部にあたる。腹外側前頭前野は情報の能動的想起や選択といった一次的な遂行過程に関与し、背外側前頭前野は多数の情報の監視、操作統合の過程を含んだ行動の計画というより高次の遂行過程に関与すると考えられている¹⁸⁾。したがって、前頭葉機能の中でも特に外側前頭前野が PD のすくみ足と関連している可能性が考えられた。画像検査を用いた Kostic らや Bugger らの報告も同様に外側前頭前野が関連している

可能性を示唆していると考えられる。

すくみ足と BADS の各下位項目との関連では、複数の下位項目においてすくみ足のある群でない群と比較し得点は低い傾向にあった。その中で、すくみ足のある群では動物園地図検査の得点が有意に低かった。下位項目の動物園地図検査は問題解決、計画性を評価すると考えられている^{4,11,19)}。本研究からは PD におけるすくみ足は、遂行機能の中でも特に問題解決、計画性のドメインと関連していると考えられ、背外側前頭前野が病態の機序に大きく関与する可能性がある。

【結語】 BADS を用いて PD 患者におけるすくみ足と遂行機能障害の関連を初めて検討した。すくみ足のある群で BADS の年齢補正標準化得点は有意に低く、PD におけるすくみ足と遂行機能障害の関連が示唆された。また、BADS の下位項目の評価から、特に問題解決や計画性と関連がある可能性が示唆された。PD におけるすくみ足の病態に前頭葉機能が関連している可能性が考えられた。

【引用文献】

1. Grabli D, Karachi C, Welter ML, et al. Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 979-985.
2. Contreras A, Grandas F. Risk factors for freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2012; 320: 66-71.
3. Amboni M, Cozzolino A, Longo K, et al. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 395-400.
4. Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, et al. Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. Bury St. Edmunds, U.K.: Thames Valley Test Company; 1996.
5. Perfetti B, Varanese S, Mercuri P, et al. Behavioural assessment of dysexecutive syndrome in Parkinson's disease without dementia: a comparison with other clinical executive tasks. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 46-50.
6. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-752.
7. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 351-356.
8. Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care; 1987; 153-163.
9. 鹿島晴雄, 監訳. 遂行機能障害症候群の行動評価(BADS 日本語版). 新興医学出版社, 東京, 2003.
10. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2649-2653.

11. John R. Hodges, 著. 森悦郎, 監訳. 臨床家のための高次脳機能のみかた. 新興医学出版, 東京, 2011; 234-235.
12. Nantel J, McDonald JC, Tan S, et al. Deficits in visuospatial processing contribute to quantitative measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2012; 221: 151-156.
13. Kamei S, Hara M, Serizawa K, et al. Executive dysfunction using behavioral assessment of the dysexecutive syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 566-573.
14. Amboni M, Barone P, Picillo M, et al. A two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Mov Disord* 2010; 25: 800-802.
15. John R. Hodges, 著. 森悦郎, 監訳. 臨床家のための高次脳機能のみかた. 新興医学出版, 東京, 2011; 161-163.
16. Kostic VS, Agosta F, Pievani M, et al. Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 409-416.
17. Brugger F, Abela E, Hägele-Link S, et al. Do executive dysfunction and freezing of gait in Parkinson's disease share the same neuroanatomical correlates? *J Neurol Sci* 2015; 356: 184-187.
18. 菊池大一, 森悦朗. 前頭葉 前頭前野. *Clin Neurosci* 2010; 28: 1125-1128.
19. Oosterman JM, Wijers M, Kessels RP. Planning or something else? Examining neuropsychological predictors of Zoo Map performance. *Appl Neuropsychol Adult* 2013; 20: 103-109.