

短 報

パーキンソン病に対する遂行機能評価の重要性

鈴木 雄介*¹、中野 直樹*²、種村 留美*³、福田 寛二*⁴

キーワード：パーキンソン病、遂行機能、(脳深部刺激術)

要 旨

注意性セット変換、ワーキングメモリ、戦略的思考の3つの遂行機能はパーキンソン病(以下、PD)の発症早期から障害される前頭葉機能として注目されている。PD患者へのさらなる効果的な介入方法を検討することに向けて、患者20名に対する脳深部刺激術(以下、DBS)の術前後における遂行機能への影響をWisconsin Card Sorting Test(以下、WCST)を用いて検討した。達成カテゴリー数と全誤反応数には有意な主効果があり、双方とも術前と6か月後に有意差を認めた。DBS術前後の行動評価とWCSTにおける達成カテゴリー数および全誤反応数との関連を検討することで、PD患者へのさらなる効果的な介入方法が検討できる。

【はじめに】

パーキンソン病(以下、PD)は無動、固縮、振戦、姿勢反射障害を主徴とする疾患であり、中脳黒質変性によるドパミン代謝異常が原因とされている。有病率は人口10万人あたり100~150人とされ、神経変性疾患の中ではアルツハイマー病に次いで多い疾患である。治療の主体は薬物療法であるが、L-DOPA投与が長期間に及ぶと薬の血中濃度依存性に運動機能の増悪を繰り返すこと(wearing-off現象)、服薬時間や血中濃度に関係なく急激な症状の軽快と増悪が繰り返される現象(ON-OFF現象)、

L-DOPAに依存した不随意運動(dyskinesia)などが出現するようになる。

現在では外科的治療も治療の一翼を担うようになり、外科治療として視床腹側中間核、淡蒼球内節、視床下核に脳深部刺激装置を留置する治療法(脳深部刺激術(Deep Brain Stimulation; 以下、DBS))が確立されている。作用機序としては、①jamming効果(異常な神経伝達の情報処理過程を阻害する)、②抑制系の賦活、③depolarization block(脱分極性遮断)などの仮説が提唱されている¹⁾。現在のところいずれの仮説が正しいのかは不明であるが、振戦、固縮、無動で効果発現までの時間が違うことから、症状によって異なったメカニズムを介していることが推察されている。加えて慢性的に刺激を続けることがシナプス伝達効率に影響を及ぼし、神経回路の働きそのものを変化させていく可能性も考えられている²⁾。いずれにせよDBSは、すでに運動機能の改善に有効であることが証明されており、また過去の報告においてはSPECT, PETを用いて刺激中に基底核でのドパミン貯蔵能、糖代謝に変化を生

*1 近畿大学医学部附属病院 リハビリテーション部

(現 湘南医療大学 保健医療学部)

*2 近畿大学医学部 脳神経外科

*3 神戸大学大学院保健学研究科

*4 近畿大学医学部 リハビリテーション科

じるとの報告³⁾や、大脳皮質での脳血流を増加させるといった報告⁴⁾がある。

一方、PDは、かつては精神・認知機能は正常に保たれるとされていたが、非運動症状として、病変が黒質-線条体ドパミン系に局限している時期から要素的な認知機能障害が出現することが知られている⁵⁾。特に、遂行機能障害は発病初期からみられるPDの認知機能障害の中核症状であると考えられている⁶⁾。Lezakら⁷⁾によると遂行機能とは、人が環境の中で目的に向けて行動するために必要な、意思決定、計画、実行、修正などを実現するための一連の認知機能を指す。

遂行機能をみる検査として最もよく用いられているものにWisconsin Card Sorting Test(以下、WCST)がある。WCSTは分類できたカテゴリー(達成カテゴリー)数と誤反応数(非保続性エラーおよび保続性エラー)によって評価される。一般的に、PDでは達成カテゴリー数の低下と誤反応数の増加が認められるが、これらの結果の解釈としては、保続エラー数の増加はセットの転換障害を、非保続性エラー数の増加は注意が関与するセットの保持能力障害を反映するといわれている。セットの転換の障害とは一旦抱かれたり、操作されたりした一定の概念や心の構え(セット)から他の概念や心の構えに移ることが困難になるというもので、より高次の水準での保続と考えるうの症状といわれている⁸⁾。Coolsら⁹⁾は認知と運動の双方の機能でPDはセットを切り替える能力が低下していると述べた。また、Leesら¹⁰⁾はPDの発症早期すなわち、ドパミン系の異常に限られている時期でもWCSTで異常を呈することを報告するなど、WCSTはPDの遂行機

能を検出するのに最も鋭敏な検査といえる。そこで今回、PD患者へのさらなる効果的な介入方法を検討することに向けて、まずWCSTを用いてDBSの術前後における遂行機能を評価した。

【対象と方法】

1. 対象と方法

2009年7月～2012年3月までに当院脳神経外科においてDBSを施行されたPD患者20名(男性8名、女性12名、平均年齢64.8±5.6歳:56～72歳)に対し、術前、術後2週後、6ヵ月後にWisconsin Card Sorting Test Keio Version(KWCST)を施行した。解析はそれぞれの測定時における変数の分散を検定するために反復測定による分散分析を用い、有意な主効果を認めた場合、多重比較はTukey HSDを用いた。統計ソフトはSPSS 16.0 for Windowsを用い、有意水準は5%とした。また、6ヵ月後の評価時点でWCSTのエラー数に顕著な減少を認めた患者家族からDBS術前後の生活機能への影響について聴取を行った。

2. 倫理的配慮

調査内容は診療録より転記した。その際、個人が特定できる情報は削除した。また、転記したデータは施錠できるところに保管し、情報の分析に使用されるコンピューターを含め十分に注意を払った。尚、論文投稿に際しすべての患者から同意を得ている。

【結果】

1. 結果

測定時期における各変数の平均値、標準偏差と平

表 測定時期における平均値、標準偏差と平均値の比較

		平均	標準偏差	反復測定による分散分析			多重比較法(Tukey HSD)	
				F(2,34)	p value	effect size	p value	
達成カテゴリー数	術前	1.2	1.3	4.083	0.026	0.490	術前-6ヵ月後	0.048
	術後	2.0	2.0					
	6ヵ月後	2.1	1.7					
総誤反応数	術前	26.9	7.4	4.909	0.013	0.537	術前-6ヵ月後	0.012
	術後	22.3	7.7					
	6ヵ月後	20.7	7.7					

均値の比較を表に示す。

達成カテゴリー数(術前1.2/術後2.0/6ヶ月後2.1)には有意な主効果を認め、多重比較では術前と6か月後に有意な増加を認めた。また、総誤反応数(術前26.9/術後22.3/6ヶ月後20.7)にも有意な主効果を認め、多重比較では術前と6ヶ月後に有意差を認めた。

2. 生活機能への影響についての聴取

ネルソン型保続エラー数が最も減少(術前26/術後31/6か月後0)した女性患者の娘は、6か月後の問診で「転倒を繰り返す母親に何度も安全な屋内の移動方法を提案してきた。しかし、その場では納得するが、次の機会には自分のやり方に戻り転倒していた。手術後は、これまでとは異なる方法を自分で試すことが増えたような気がする」と母親の行動変化についてコメントしていた。

【考察】

今回、WCSTでDBSが遂行機能に好影響があることが分かった。要因としては、大脳基底核～前頭葉へのループ回路¹¹⁾への影響が推察される。すなわち、DBSにより刺激される視床下核や淡蒼球内節には、大脳皮質へのループがあるといわれている。DBSによりループが活性化され、遂行機能に影響したのではないかと考える。また、先行研究では、DBSによる抑うつ¹²⁾や不安の減少の影響¹³⁾といった心理面の影響が示唆される。

岩田¹⁴⁾は、PD患者の行為や行動の特徴について、転倒を繰り返す患者の診察場面でのやり取りを再現しながら説明している。「自宅の同じ場所で、同じ動作をして、同じように転び、頭の同じ場所を同じ家具にぶつけて同じような怪我をすることをほとんど毎日繰り返す。具体的には、ベッド脇の狭いところで足がすくんでしまったとき、少し離れたところにある家具に手を伸ばして掴みかかる動作であり、このためにバランスを崩して前のめりに転んでしまう。そこで、ベッド柵につかまりながら横歩きで進んでいくよう患者に指導した。しかし、相変わらず同じように転倒する。ところが患者は、指導内容をよく覚えていて、自分の動作が間違っていることを十分に認識している。指導通りにできない理由を尋

ねると「今度はできると思ったので」という答えが返ってきた」という。臨床でもよく経験する場面だが、このような行動の選択のパターンを岩田は「懲りない症候群」と表現し、病的ギャンプリング、すなわち行動選択の結果として生じる報酬系(罰系)の障害として、社会的行動障害との関連を指摘している。我々もDBSが生活機能にも好影響であることを経験する。PD患者の生活機能障害には遂行機能とも関連していると推察され、今後、生活場面の観察評価と合わせて行うことが大切と考える。そのためには遂行機能障害による生活上の問題点と遂行機能評価の関連性の検討が必要と考える。遂行機能障害症候群の行動評価(Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome: BADS)日本語版の遂行機能障害の質問表(Dysexecutive questionnaire: 以下、DEX)は当事者用と家族・介護者用が存在し、20項目の質問に5段階(0点～4点)で答えるという検査で遂行機能障害を持つ患者の日常生活において変化の起こりやすい項目を含んでいる。DBS術前後のDEXによる行動評価とWCSTにおける達成カテゴリー数および全誤反応数との関連を検討することで、PD患者へのさらなる効果的な介入方法を検討できると考えた。

本論文は第33回近畿作業療法学会(2013年、兵庫医療大学)において発表し学会賞 innovation 賞を受賞した要旨を加筆・修正したものである。

謝辞: 研究にご協力いただいた対象者ならびに研究計画の段階から多くのご示唆を戴きました大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室の数井裕光先生に深謝申し上げます。

【文献】

- 1) Benabid AL, Chanardes S, Seigneuret E, et al.: Functional neurosurgery: past, present, and future. Clin Neurosurg 52: 265-270, 2005.
- 2) 深谷親, 山本隆充, 片山容一: パーキンソン病に対する脳深部刺激術の現状と将来展望. 脳神経外科速報20(5): 552-558, 2010.
- 3) 新井憲俊, 宇川義一: PETを用いたSTN-DBSの作用機序の検討. 臨床脳波48(6): 344-349, 2006.

- 4) Antonini A, Marotta G, Benti R, et al.: Brain flow changes before and after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurological Science* 24(3): 151-152, 2003.
- 5) 丸山哲弘: パーキンソン病. 高次脳機能障害のリハビリテーション Ver2. 医歯薬出版: 113-118, 2004.
- 6) 金澤彰: パーキンソン病における認知機能. パーキンソン病 認知と精神医学的側面 (山本光利, 編). 中外医学社. 東京, 2003, pp.182-195.
- 7) Lezak MD., Howieson DB, Loring DW., et al.: *Neuropsychological assessment*. 4th Ed., Oxford University Press, 2004.
- 8) 鹿島晴雄, 加藤元一郎: 前頭葉機能検査 - 障害の形式と評価法. *神経研究の進歩* 37: 93-109, 1993.
- 9) Cools AR, Van Den Bercken JH, Horstink MW, et al.: Cognitive and motor shifting aptitude disorder in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47(5): 443-453, 1984.
- 10) Lees AJ, Smith E: Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 106: 257-270, 1983.
- 11) 東京都医学総合研究所福祉保健局: 大脳基底核と前頭連合野の連携による高次脳機能の仕組みを発見. <http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2013/08/20n8m200.htm> (閲覧日 2015年11月18日)
- 12) A Funkiewiez, C Ardouin, E Caputo, et al.: Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:834-839, 2004.
- 13) K Witt, Daniels C, Reiff J, et al.: Neuropsychological and psychiatric change after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study: *Lancet Neurol* 7(7):605-614, 2008.
- 14) 岩田誠: 懲りないパーキンソンと恐れ知らずのアルツハイマー. 第35回日本高次脳機能障害学会学術総会プログラム・講演抄録: 高次脳機能研究 pp135, 2011.