

原 著

認知症を伴うパーキンソン病の発症と関連する臨床的特徴，神経心理所見および脳血流低下部位

黒羽 泰子¹⁾，高橋 哲哉^{1)*}，荒井 祐生²⁾，吉野 美穂子²⁾，春日 健作³⁾，長谷川 有香¹⁾，松原 奈絵¹⁾，小池 亮子¹⁾，池内 健³⁾

1) 国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科

2) 国立病院機構西新潟中央病院心理療法士

3) 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

要旨：認知症を伴わないパーキンソン病（Parkinson's disease, 以下 PD と略記）61 例を 2 年間観察し，認知症の発症と関連する臨床的特徴，神経心理所見および脳血流低下部位を検討した。臨床的には Hoehn-Yahr 分類 4，幻覚，PD に伴う軽度認知障害が認知症発症と関連していた。神経心理所見として，WAIS-III 積木模様，WMS-R 視覚性対連合学習 II，論理的記憶 I，II，視覚性再生 I で低下を認める例が，また脳血流スペクト検査において頭頂葉後方～後頭葉に血流低下を認める例で認知症発症のリスクが高かった。これらの特徴を有する PD は認知症発症リスクが高く，認知機能や ADL の変化に注意を要する。

Key words：軽度認知障害を伴うパーキンソン病，認知症を伴うパーキンソン病，脳血流 SPECT，認知機能

前 文

パーキンソン病（Parkinson's disease, 以下 PD と略記）の進行に伴い，認知機能低下が原因で日常生活に支障を来した例は，認知症を伴う PD（Parkinson's disease with dementia, 以下 PDD と略記）と呼ばれる。経過中に認知症を発症する PD は 75% に及ぶことが報告されている¹⁾。PDD の発症を予測する因子として発症年齢，姿勢保持障害，Hoehn-Yahr 重症度分類，レム睡眠行動異常，幻覚，起立性低血圧，嗅覚障害，アパシー，不安神経症，MRI における海馬の萎縮，APOE 遺伝型および MAPT ハプロタイプや GBA バリエーションを有していることなどが報告されている²⁾。International Parkinson and Movement Disorder Society task force criteria level II 診断基準³⁾によりパーキンソン病に伴う軽度認知障害（Parkinson's disease with mild cognitive impairment, 以下 PD-MCI と略記）と診断されることも PDD 発症の予測因子として挙げられる。PD に伴う認知機能低下所見の特徴として，前方領域の障害^{4)~6)}と後方領域の障害が指摘されている^{7)~9)}。前頭～線条体系や黒質線条体系に関連する認知機能障害には，ドパミン系が関与し，注意，遂行機能の低下と関連しているとされる⁴⁾⁶⁾。一方，頭頂，後頭，側頭領域の障害は，視空間認知，記憶障害との関連が指摘されている¹⁰⁾。

PDD を特徴づける脳血流 SPECT 所見として，認知症を伴わ

ない PD と比較し，頭頂葉後方領域の血流低下が報告されている^{11)~14)}。18F-FDG-PET を用いた糖代謝定量解析により，PD に伴う認知機能障害と関連する領域として前頭前野，運動前野，後部帯状回，楔前部，頭頂葉後方が報告されている^{15)~19)}。Easy Z score imaging system (eZIS 解析) を用い²⁰⁾，著者らは PD-MCI に関連する脳血流部位として後部帯状回，楔前部，頭頂領域を報告した²¹⁾。認知症を伴わない PD を 3 年間観察した研究では，PDD 発症に関連した所見として，頭頂～後頭葉の代謝低下が 18F-FDG-PET 解析により報告されている²²⁾。

本研究は，包括的神経心理検査が可能な認知症のない PD を 2 年間観察し，認知症に移行する PD の臨床的，神経心理所見および脳血流低下部位の特徴を抽出することを目的とした。

対象・方法

対象は当院入院患者のうち，2018 年から 2020 年に Queen Square Brain Bank Criteria for the diagnosis of Parkinson's disease により PD と診断され²³⁾，ベースラインにおいて認知症を伴わない連続症例である。Mini-Mental State Examination (MMSE) 26 点以下，Barthel index 85 以下，ハミルトンうつスケール 20 点以上の症例は除外した。神経心理検査と脳血流 SPECT を包括的に評価し，その後 2 年間経過観察できた 61 例を対象とした (Fig. 1)。

(Received January 11, 2024; Accepted May 7, 2024; Published online in J-STAGE on August 28, 2024)

This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi.

Supplementary data for this article is available in our online journal.

Official Website <http://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi>

J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi>

©2024 Japanese Society of Neurology



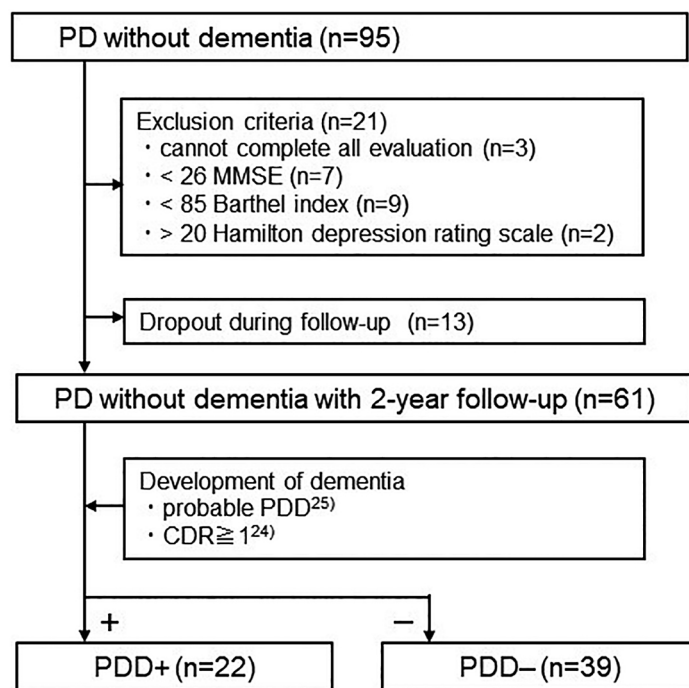


Fig. 1 Flowchart of participants for this study.

Abbreviations: PD, Parkinson's disease; MMSE, Mini-Mental State Examination; PDD-, Parkinson's disease without dementia; PDD+, Parkinson's disease with dementia.

性別、年齢、発症年齢、罹病期間、Hoehn-Yahr 重症度分類、パーキンソン病統一スケール運動機能 (Unified Parkinson's disease rating scale part III: UPDRS part III)、内服の L ドパ換算量 (L-dopa equivalent daily dose: LEDD) をベースラインにおいて評価した。Postural instability and gait difficulty (PIGD) motor subtype、幻覚、レム睡眠行動異常症 (rapid eye movement sleep behavior disorder: RBD) について、経過観察期間中の状況を確認した。Clinical Dementia Rating 全般スコア 1 以上、Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease の probable PDD を満たした場合に認知症に移行したと判断した²⁴⁾²⁵⁾。また PD-MCI から認知症への移行についても解析を加えた。本研究は西新潟中央病院倫理審査委員会で承認を受けた (承認番号: 1307, 承認日: 2013 年 9 月 11 日)。

神経心理学的評価

認知機能の評価は、日本版ウェクスラー成人知能検査 (Wechsler Adult intelligence Scale III, third edition of Japanese version, 以下 WAIS-III と略記)、ウェクスラー記憶検査法 (Wechsler Memory Scale-Revised, 以下 WMS-R と略記)、語の流暢性 (動物名)、ストループテスト、レーヴン色彩マトリシス、日本版 Trail Making test part B (TMT-J-B)、時計描画を用いた。世代別に一般健常人との比較が可能な標準化された課題を採用し、1.5 標準偏差 (standard deviation, 以下 SD と略記) 以下 (scaled score 7 未満) を低下と判定した。基準年齢に上限がある検査は、最も近い年齢層の基準値を参照した。PD-MCI の診断は、International Parkinson and Movement Disorder

Society task force criteria level II 診断基準に準じ、言語、注意、実行、記憶、視空間認知機能の 5 領域から、WAIS-III 単語、WAIS-III 知識、WMS-R 数唱 順唱、WAIS-III 符号、語の流暢性 (動物名)、ストループ干渉率、WMS-R 論理的記憶 II、視覚性再生 II、WAIS-III 絵画完成、レーヴン色彩マトリシス、計 10 課題を用いた³⁾²¹⁾。記憶検査で 1.5 SD 以下に低下を認めた PD-MCI を amnesic PD-MCI、記憶低下を認めない例を non-amnesic PD-MCI とした。1 領域 2 検査の低下により PD-MCI と診断した例は PD-MCI single domain、2 領域以上の低下で PD-MCI と診断した例は PD-MCI multiple domain とした²⁶⁾。

¹²³I-IMP 脳血流 SPECT 解析

SPECT 撮像は、2 検出器のガンマカメラと Low-Medium Energy General Purpose (LMEGP) コリメーター (Symbia S; Siemens) を使用し、¹²³I-IMP の静脈内注射 10 分後から 25 分間撮像した。マトリクスサイズ 128 × 128、180°を 5 分で往復回転させ、159 keV をメインピークとして画像を収集した。

血流低下部位の評価は、MATLAB Compiler Runtime version R2013a (MathWorks, Cambridge, UK) 上で、statistical parametric mapping 8 software (SPM8; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>, University College, London, UK) を用い voxel ごとに比較した。収集イメージは Neuroimaging Informatics Technology Initiative (Nifti) 形式に変換後、SPM にて Montreal Neurological Institute (MNI) 脳画像に標準化し、Gaussian filter による平滑化の後、局所脳血流を t 検定、相関解析を用いて評価した。検定結果は、family wise error 補正 (FWE-corrected) を用いて多重比較補正

した。クラスター値, ボクセル値ともに FWE-corrected $P < 0.01$ として抽出された MNI 座標情報は, xjView (<https://www.alivelearn.net/xjview>) を用い, Talairach の標準脳座標に変換し局在部位を決定した²⁷⁾。

統計学的解析

Mann-Whitney の U 検定, Fisher の正確検定を用いて各指標を群間比較した。PD における記憶障害の特徴を評価する目的で, 言語性, 視覚性それぞれの再生課題および対連合学習の I (直後再生) と II (遅延再生) の差 (Δ 値) を求め, 認知症を発症した PDD+ 群と発症しなかった PDD- 群間で比較した。臨床的特徴, 各心理検査の結果について, 各因子を二項に分割し, 認知症の発症予測に有用な因子を検討した。年齢は 75 歳, 経過年数は 15 年, Hoehn-Yahr 分類は 4, 神経心理検査は Z-score 1.5 以上もしくは評価点 scaled score 7 未満をカットオフ値とした。各因子について単回帰分析を行い, 有意な変数を抽出した。解析には SPSS Statistics version 25.0 (IBM, Armonk, NY) を用い, $P < 0.05$ を有意水準とした。

結 果

認知症を発症した PDD+ の臨床的特徴

対象とした PD 61 例中, 2 年間の観察期間中に 22 例 (36%) が認知症を発症した。ベースラインで PD-MCI と診断された症例 (38/61, 62.3%) では, 19 例 (50%) が認知症を発症した。MCI subtypes の内訳は, amnestic MCI single domain ($n = 2/38$, 5.3%), amnestic MCI multiple domain ($n = 21/38$, 55.3%), non-amnestic MCI single domain ($n = 1/38$, 2.6%), non-amnestic MCI multiple domain ($n = 14/38$, 36.8%) であった。Amnestic MCI single domain の PDD への移行率は (2/2, 100%), amnestic MCI multiple domain は (13/21, 61.9%), non-amnestic MCI single domain は (1/1, 100%), non-amnestic MCI multiple domain (4/14, 28.6%) であった。PD-NC では 3/23 例 (13.0%) が認知症を発症した。PD-NC から PDD+ へ移行した 3 例は, いずれも, 経過が比較的長く, Hoehn-Yahr 重症度分類 3 もしくは 4, PIGD 型で, 幻視を認めた (Supplementary Table 1)。

PDD+ と非発症群 (PDD-) における臨床的な比較では, 年齢, 幻覚の有無, PD-MCI の有無, Hoehn-Yahr 重症度分類において有意な群間差を認めた (Table 1)。PD-MCI における PDD+ と PDD- 群では幻覚の有無が有意な群間差を示した

Table 1 Baseline characteristics of PD patients exhibiting PDD+ and PDD- after 2-year follow-up

		PDD- mean (SD) n = 39	PDD+ mean (SD) n = 22	P value
sex [%]	Male	19 [48.7%]	12 [54.5%]	0.791 ¹
	Female	20 [51.3%]	10 [45.5%]	
age, year		64.1 (8.6)	69.2 (7.9)	0.024 ^{2*}
disease onset, year		53.8 (9.8)	57.7 (10.2)	0.151 ²
disease duration, year		10.6 (6.3)	11.8 (5.1)	0.445 ²
Hoehn-Yahr scale [%]	2	4 [10.3%]	1 [4.5%]	0.017 ^{1*}
	3	31 [79.5%]	12 [54.5%]	
	4	4 [10.3%]	9 [40.9%]	
UPDRS part III/108 points		17.3 (10.8)	19.6 (8.9)	0.385 ²
Barthel index/100 points		97.0 (9.4)	93.4 (10.7)	0.195 ²
Hamilton depression scale/36 points		12.5 (6.0)	14.1 (5.8)	0.300 ²
L-dopa equivalent dose, mg/day		810.8 (297.6)	816.5 (293.3)	0.942 ²
MMSE		27.6 (2.7)	26.2 (2.5)	0.057 ²
PIGD motor subtype [%]	+	31 [79.5%]	19 [86.4%]	1.000 ¹
RBD [%]	+	17 [43.6%]	15 [68.2%]	0.186 ¹
Visual hallucination [%]	+	14 [35.9%]	18 [81.8%]	0.003 ^{1*}
PD-MCI [%]	+	19 [48.7%]	19 [86.4%]	0.005 ^{1*}

¹Fisher's exact test; ²Mann-Whitney U test; *, $P < 0.05$. Abbreviation: PDD+, Parkinson's disease with dementia; PDD-, Parkinson's disease without dementia; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE, Mini-mental State Examination; PIGD, postural instability and gait difficulty; RBD, rapid eye movement sleep behavior disorder; PD-MCI, Parkinson's disease with mild cognitive impairment.

Table 2 Relative risk of clinical and neuropsychological parameters for developing dementia in PD patients.

cut-off point		variates	PDD- n = 39	PDD+ n = 22	P value	OR	95%CI
Hoehn-Yahr scale ≥ 4			4 [10.3%]	9 [40.9%]	0.009**	5.85	1.35–30.75
Visual hallucination +			14 [35.9%]	18 [81.8%]	0.003**	5.95	1.67–25.40
PD-MCI +			19 [48.7%]	19 [86.4%]	0.005**	6.47	1.57–39.63
WAIS-III	ss < 7	Block design	5 [12.8%]	11 [50.0%]	0.002**	6.55	1.66–29.84
		Letter number sequencing	4 [10.3%]	10 [45.5%]	0.003**	7.01	1.65–36.64
		Digit symbol coding	9 [23.1%]	12 [54.5%]	0.024*	3.90	1.13–14.25
WMS-R	z-score ≥ 1.5	Visual paired associates II	9 [23.1%]	13 [59.1%]	0.007**	4.68	1.36–17.36
		Logical memory I	2 [5.1%]	7 [31.8%]	0.008**	8.30	1.37–90.89
		Logical memory II	3 [7.7%]	8 [36.4%]	0.012*	6.61	1.35–44.33
		Visual reproduction I	7 [17.9%]	14 [63.6%]	<0.001**	7.67	2.11–31.40
		Visual reproduction II	9 [23.1%]	14 [63.6%]	0.003**	5.64	1.62–21.47
TMT-J-B	z-score ≥ 1.5		27 [69.2%]	22 [100%]	0.003**	∞	1.95– ∞

*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$. Abbreviation: PDD+, Parkinson's disease with dementia; PDD-, Parkinson's disease without dementia; OR, odds ratio; CI, confidence interval; PD-MCI, Parkinson's disease with mild cognitive impairment; WAIS-III, Wechsler's measurement, and appraisal of adult intelligence, 3rd edition of Japanese version; WMS-R, Wechsler's Memory Scale-Revised, Japanese edition; TMT-J-B, Part B of Trail Making Test, Japanese edition; ss, scaled score.

(Supplementary Table 2). 年齢 75 歳, 経過年数 15 年, Hoehn-Yahr 重症度分類 4 を分割点とし, PDD+群と PDD-群で比較し, 単変数ロジスティック回帰分析によりオッズ比 (95%信頼区間: confidence interval (CI)) を算出した (Table 2). Hoehn-Yahr の重症度分類 4 (オッズ比 5.85 [95%CI: 1.35~30.75]), 幻覚 (オッズ比 5.95 [1.67~25.4]), PD-MCI の診断 (オッズ比 6.47 [1.57~39.63]) については, 認知症の発症リスクが有意に高かった.

認知症を発症した PDD+の神経心理学的所見

PDD+群と PDD-群の間に有意な差を認めた神経心理所見は, 語の流暢性 (動物名), TMT-J-B, WAIS-III 積木模様, 絵画完成, 語音整列, 符号問題, 記号探し, WMS-R 視覚性対連合学習 II (遅延再生), 論理的記憶の I (直後再生) 及び II (遅延再生), 視覚性再生の I (直後再生) 及び II (遅延再生) であった (Table 3). 論理的記憶における直後再生と遅延再生の差 (Δ 値) は PDD+群で有意に開大していた. 言語性対連合学習, 視覚性対連合学習, 視覚性再生の Δ 値に両群で有意な差は認めなかった (Fig. 2).

神経心理検査 Z-score 1.5 (scaled score 7) を分割点とし, PDD+群と PDD-群で単変数ロジスティック回帰分析を行った (Table 2). WAIS-III 下位項目の中で, 積木模様 (オッズ比 6.55 [95%CI: 1.66~29.84]), 語音整列 (オッズ比 7.01 [1.65~36.64]), 符号問題 (オッズ比 3.90 [1.13~14.25]) は, 評価点が 7 より小さい例で認知症を発症しやすかった. WMS-R 下位項目は, 視覚性対連合学習 II (遅延再生) (オッズ比 4.68 [1.36~17.36]), 論理的記憶 I (直後再生) (オッズ比: 8.30

[1.37~90.89]), 論理的記憶 II (遅延再生) (オッズ比 6.61 [1.35~44.33]), 視覚性再生 I (直後再生) (オッズ比 7.67 [2.11~31.40]), 視覚性再生 II (遅延再生) (オッズ比 5.64 [1.62~21.47]) において Z-score が 1.5 以上の例で認知症を発症しやすかった. TMT-J-B では, 認知症を発症した全例で, Z-score が 1.5 以上であった. PDD-群においても, 69.2%が TMT-J-B が Z-score 1.5 以上低下していた.

PD-MCI における PDD+と PDD-群を比較すると, WAIS-III 積木模様, 計算, 語音整列, 記号探し, WMS-R 視覚性記憶範囲 (順), 言語性対連合学習 I (直後再生), 論理的記憶 I (直後再生), II (遅延再生) において, 有意な差を認めた (Supplementary Table 3). また, ロジスティック回帰解析では, WAIS-III 積木模様, 計算, 語音整列, 記号探し, 論理的記憶 I (直後再生) の項目において, Z-score が 1.5 以上の例で認知症を発症しやすかった (Supplementary Table 4).

認知症を発症した PD における脳血流低下部位

PDD+群は PDD-群と比較し, 左側楔前部 (MNI 座標: 0 mm, -66 mm, 16 mm), 左側角回 (-46, -74, 32), 右側楔部 (6, -76, 30) において有意な血流低下を示したクラスター ($k = 13,222$) が検出された (Fig. 3A~C, Supplementary Table 5).

考 察

PDD+群の臨床的特徴

本研究において 2 年間の観察期間で PDD に移行した PDD+群は, 36.1% (22/61 例) であった. そのうち PD-MCI の 50.0% (19/38), PD-MCI を伴わない PD の 13.0% (3/23) が PDD に

Table 3 Neuropsychiatric characteristics of PD patients at baseline exhibiting PDD+ and PDD− after 2-years follow-up

		PDD− mean (SD) n = 39	PDD+ mean (SD) n = 22	P value
Language	WAIS-III Vocabulary ¹	8.5 (2.3)	8.5 (2.5)	0.984
	WAIS-III Information ¹	9.0 (2.2)	9.0 (2.9)	1.000
	WAIS-III Similarities	9.9 (2.0)	9.6 (2.6)	0.633
Attention	WAIS-III Digit span	9.0 (2.0)	9.2 (3.0)	0.778
	WAIS-III Digit symbol coding ¹	8.4 (2.8)	6.4 (2.8)	0.01*
	WAIS-III Letter number sequencing	9.2 (2.3)	6.6 (3.2)	0.001**
	WAIS-III Symbol search	8.3 (3.1)	6.0 (2.8)	0.006**
	WMS-R Digit span forward ¹	−0.06 (0.65)	0.24 (1.02)	0.216
	WMS-R Spatial span forward	−0.18 (0.80)	0.61 (0.95)	0.002**
	Executive function	Clock drawing raw score	9.0 (1.0)	8.6 (1.7)
	WAIS-III Arithmetic	8.9 (3.1)	7.7 (3.0)	0.145
	WAIS-III Matrix reasoning	9.1 (2.1)	7.8 (2.8)	0.050
	WMS-R Digit span backward	−0.68 (0.75)	0.50 (1.34)	<0.001**
	WMS-R Spatial span backward	−0.32 (1.18)	0.64 (1.05)	0.002**
	Category word fluency ¹	9.0 (3.0)	6.6 (2.5)	0.003**
	Stroop interference ¹	0.9 (1.2)	1.6 (1.9)	0.115
	TMT-J-B	2.4 (1.5)	4.1 (0.7)	<0.001**
Visuospatial function	WAIS-III Picture completion ¹	9.2 (2.6)	7.2 (3.2)	0.012*
	WAIS-III Block design	8.8 (2.4)	6.4 (2.6)	0.001**
	Raven colored matrices ¹	0.4 (1.1)	0.8 (1.4)	0.227
Memory	WMS-R Verbal paired associates I	0.74 (0.89)	1.23 (1.36)	0.094
	WMS-R Verbal paired associates II	0.09 (0.97)	0.14 (0.94)	0.370
	WMS-R Visual paired associates I	−0.16 (1.03)	0.17 (0.93)	0.190
	WMS-R Visual paired associates II	0.78 (1.16)	1.60 (1.62)	0.026*
	WMS-R Logical memory I	0.43 (0.75)	6.6 (4.9)	0.022*
	WMS-R Logical memory II ¹	0.44 (0.76)	1.23 (0.80)	<0.001**
	WMS-R Visual reproduction I	0.51 (0.87)	1.64 (0.85)	<0.001**
	WMS-R Visual reproduction II ¹	0.47 (1.09)	1.50 (1.18)	0.001**
	Δ Verbal paired associates	−0.64 (1.10)	−0.88 (1.29)	0.448
	Δ Visual paired associates	0.94 (1.06)	1.46 (1.17)	0.083
	Δ Logical memory	0.02 (0.42)	0.28 (0.50)	0.031*
	Δ Visual reproduction	−0.04 (0.71)	−0.13 (1.09)	0.682

¹Scores used for MDS task force diagnostic criteria for PD-MCI Level II. *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$. Abbreviation: PDD+, Parkinson's disease with dementia; PDD−, Parkinson's disease without dementia; PD-MCI, Parkinson's disease with mild cognitive impairment classified with level II Task force criteria of Movement Disorders Society; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE, Mini-mental State Examination; TMT-J-B, Part B of Trail Making Test, Japanese edition; WAIS-III, Wechsler Adult intelligence Scale, 3rd edition of Japanese version; WMS-R, Wechsler's Memory Scale-Revised, Japanese edition; Δ, difference between I (immediate recall) and II (delayed recall).

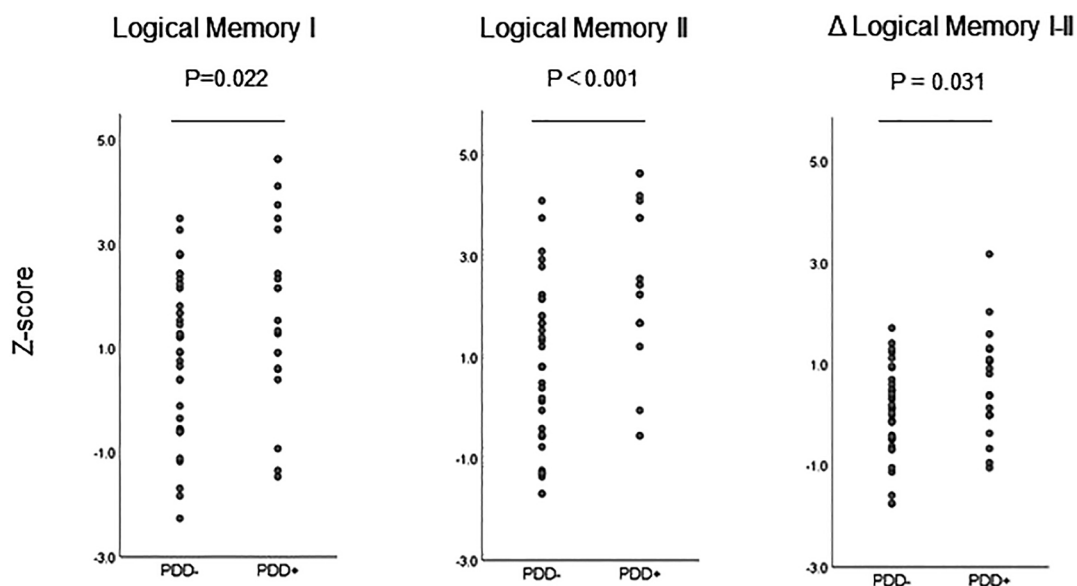


Fig. 2 Difference in WMS-R Logical memory between PD patients exhibiting PDD+ and PDD- after 2 years of follow-up.

Significant differences are seen between PDD+ and PDD- groups in Logical memory I (immediate recall), II (delayed recall), and Δ values.

Abbreviations: PDD-, Parkinson's disease without dementia; PDD+, Parkinson's disease with dementia; Δ Logical memory, difference between the Z-scores of I (immediate recall) and II (delayed recall).

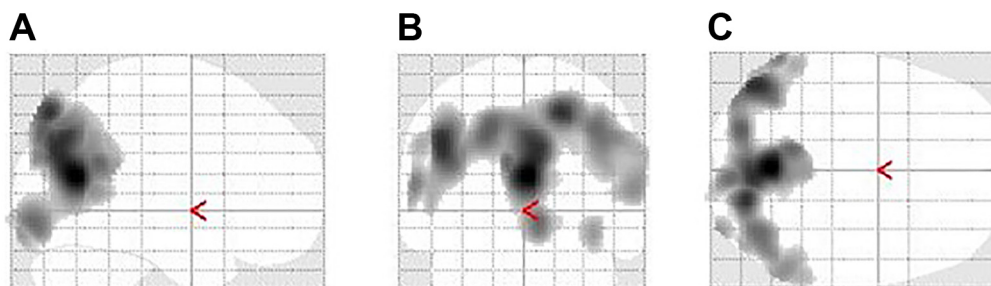


Fig. 3 Comparison of regional blood flow by ¹²³IIMP SPECT.

Statistical parametric mapping (SPM) analysis was performed, and images from lateral (A), posterior (B), and superior (C) views are shown. Comparison between PD patients exhibiting PDD+ and PDD- at the 2-year follow-up show significantly reduced regional blood flow in the left precuneus (0, -66, 16), right cuneus (6, -76, 30), and left angular gyrus (-46, -74, 32). Family-wise error-corrected $P < 0.01$ is regarded as showing a significant difference. Cluster extent threshold (k) is 100 voxels.

移行した。PD-MCI から PDD を発症する頻度は 25.4~66.7%と既報では報告されている (Supplementary Table 6)。観察期間が 2 年間と比較的短いことを考えると、本研究における PDD 発症率は既報より高いといえる。高い PDD 移行率が本研究において認められた理由としては、経過年数が長かったことが考えられる。PD-MCI に加え、Hoehn-Yahr 重症度分類 4、幻覚が PDD を発症する有意なリスク因子となることが本研究により示された。PD の経過中の幻覚や運動異常が変化した場合には、認知機能障害の進行に注意を要すると思われた。

PDD+群の神経心理学的所見

WAIS-III 語音整列、符号問題、TMT-J-B は、PD-MCI 群の平均値が Z-score 1.5 以上に低下し、PD-MCI 期にすでに低下しやすい課題と思われた²¹⁾。一方、認知症発症に対して高いオッズ比

を示した WAIS-III 積木模様、WMS-R 視覚性対連合学習 II (遅延再生)、論理的記憶 I (直後再生)、II (遅延再生)、視覚性再生 I (直後再生)、II (遅延再生) は、PDD 移行期に低下しやすい課題と考えられた。

WMS-R 下位項目においては再生課題が低下し、遅延再生と直後再生との差分をとる Δ 値は、言語性再生課題においてのみ有意な差を示した。言語性記憶と比較し視覚性記憶が障害されやすく、視覚性再生では直後再生と遅延再生がともに障害されやすいことが報告されている⁴⁾⁽¹⁰⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾。本研究では、言語性再生課題の遅延再生は直後再生と比較し低下していたが、視覚性再生ではその傾向はなかった。視覚性再生の直後再生が、PDD 移行期に低下していくことを反映しているのかもしれない。

今回、言語性対連合学習は PDD+群と PDD-群間で有意な差はみられなかった。言語性対連合学習は記憶検査のなかで比較

の低下しにくい可能性がある。対連合学習障害を認める PD では、海馬を含む中側頭葉との関連が既報告で指摘されている³⁰⁾。PD-MCI 期に言語性対連合課題が低下している症例は、混合病理が認知症発症に影響している可能性も考えらえる。

PDD+群の脳血流低下領域

脳血流シンチグラフィにおいては、PDD+群では PDD-群と比較し、頭頂葉後方-後頭葉の血流が有意に低下していた。ドパミン作動性の障害に伴い注意、遂行機能低下が生じ、再生障害を発症するという仮説があり、その機序として楔前部の関与が想定されている¹⁰⁾³¹⁾。PDD に移行した例で下頭頂小葉、後方帯状回の血流が低下していたと本邦から報告されている (Supplementary Table 7)¹³⁾。頭頂-後頭領域の血流低下が強い例は、PDD に移行する可能性を考え、認知症に関する評価を適宜実施することが望ましいと思われた。

研究の制限

本研究は単一施設の症例が対象であり、組み入れ症例に偏りがある可能性がある。本研究の参加者は、平均罹病期間 11.0 年と既報告と比較して長期に及んでいたため (Supplementary Table 6)、長期例の特徴が強調された可能性がある²²⁾。早期の段階から認知症の発症を前向きに検討する研究が必要と思われる。また今回の研究では非運動症状である嗅覚低下、起立性低血圧の検討をしていない。これらの非運動症状が PDD 発症に及ぼす影響の検討も今後の課題である。

結 論

PD の経過中に PDD を発症する例の特徴として、Hoehn-Yahr 重症度分類 4、幻覚、PD-MCI、WAIS-III 積木模様、WMS-R 視覚性対連合学習 II (遅延再生)、論理的記憶 I (直後再生)、II (遅延再生)、視覚性再生 I (直後再生) で 1.5 SD 以上の低下、頭頂葉後方-後頭葉に血流低下が本研究により示された。

文 献

- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 2011;26:1814-1824.
- Guo Y, Liu FT, Hou XH, et al. Predictors of cognitive impairment in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Neurol* 2021;268:2713-2722.
- Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement Disorder Society Task Force guidelines mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:349-356.
- Son HJ, Jeong YJ, Yoon HJ, et al. Parkinson disease-related cortical and striatal cognitive patterns in dual time F-18 FP CIT: evidence for neural correlates between the caudate and the frontal lobe. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2019;63:379-386.
- Paez AG, Gu C, Rajan S, et al. Differential changes in arteriolar cerebral blood volume between Parkinson's disease patients with normal and impaired cognition and mild cognitive impairment (MCI) patients without movement disorder—an exploratory study. *Tomography* 2020;6:333-342.
- Ruppert MC, Greuel A, Tahmasian M, et al. Network degeneration in Parkinson's disease: multimodal imaging of nigro-striato-cortical dysfunction. *Brain* 2020;143:944-959.
- Hall H, Reyes S, Landeck N, et al. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain* 2014;137:2493-2508.
- de Schipper LJ, van der Grond J, Johan M, et al. Loss of integrity and atrophy in cingulate structural covariance networks in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin* 2017;15:587-593.
- Laere KV, Santens P, Bosman T, et al. Statistical parametric mapping of 99mTc-ECD SPECT in idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy with predominant Parkinsonian features: correlation with clinical parameters. *J Nucl Med* 2004;45:933-942.
- Bezdicek O, Ballarini T, Buschke H, et al. Memory impairment in Parkinson's disease: the retrieval versus associative deficit hypothesis revisited and reconciled. *Neuropsychology* 2019;33:391-405.
- Sawada H, Udaka F, Kameyama M, et al. SPECT findings in Parkinson's disease associated with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:960-963.
- Spampinato U, Habert MO, Mas JL, et al. (99mTc)-HM-PAO SPECT and cognitive impairment in Parkinson's disease: a comparison with dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:787-792.
- Osaki Y, Morita Y, Fukumoto M, et al. Cross-sectional and longitudinal studies of three-dimensional stereotactic surface projection SPECT analysis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1475-1480.
- Nobili F, Abbruzzese G, Morbelli S, et al. Amnesic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study. *Mov Disord* 2009;24:414-421.
- Hu MTM, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, et al. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: a combined ³¹P-MRS and ¹⁸FDG-PET study. *Brain* 2000;123:340-352.
- Hosokai Y, Nishino Y, Hirayama K, et al. Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Mov Disord* 2009;6:854-862.
- Garcia-Garcia D, Clavero P, Salas CG, et al. Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1767-1777.
- Trošt M, Perovnik M, Pirtošek Z. Correlations of neuropsychological and metabolic brain changes in Parkinson's disease and other α -synucleinopathies. *Front Neurol* 2019;10:1204.
- Teune LK, Strijkert F, Renken RJ, et al. The Alzheimer's disease-related glucose metabolic brain pattern. *Curr Alzheimer Res* 2014;11:725-732.
- Imabayashi E, Soma T, Sone D, et al. Validation of the cingulate island sign with optimized ratios for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *Ann Nucl Med* 2017;31:536-543.
- 黒羽泰子, 高橋哲哉, 荒井祐生ら. 軽度認知障害を伴うパーキ

- ンソン病における神経心理学的所見と脳血流 SPECT 変化の特徴. 臨床神経 2022;62:532-540.
- 22) Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, et al. Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2017;372:288-293.
- 23) 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.
- 24) Hughes P, Berg L, Danziger WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry 1982;140:566-572.
- 25) Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22:1689-1707.
- 26) Kalbe E, Rehberg SP, Heber I, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:1099-1105.
- 27) Sakurai K, Imabayashi E, Ito E, et al. The utility of cerebral perfusion SPECT analysis using SPM8, eZIS and vbSEE for the diagnosis of multiple system atrophy-parkinsonism. Ann Nucl Med 2015;29:206-213.
- 28) Sullivan E, Sagar HJ. Double dissociation of short-term and long-term memory for nonverbal material in Parkinson's disease and global amnesia. Brain 1991;114:893-906.
- 29) Das T, Hwang JJ, Poston KL. Episodic recognition memory and the hippocampus in Parkinson's disease. Cortex 2019;113:191-209.
- 30) Berlot R, Pirtowsek Z, Brezovar S, et al. Cholinergic basal forebrain and hippocampal structure influence visuospatial memory in Parkinson's disease. Brain Imaging Behav 2022;16:118-129.
- 31) Gabrieli JDE, Singh J, Stebbins GT, et al. Reduced working memory span in Parkinson's disease: evidence for the role of a frontostriatal system in working and strategic memory. Neuropsychology 1996;10:322-332.

COI : 著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

***Corresponding author** : 高橋哲哉

国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科 (〒 950-2085 新潟市西区真砂 1 丁目 14-1)

Clinical and neuropsychological features and changes to regional cerebral blood flow in patients with Parkinson's disease dementia

Yasuko Kuroha, M.D., Ph.D.¹⁾, Tetsuya Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuki Arai, M.A.²⁾, Mihoko Yoshino, M.ed.²⁾, Kensaku Kasuga, M.D., Ph.D.³⁾, Arika Hasegawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Nae Matsubara, M.D., Ph.D.¹⁾, Ryoko Koike, M.D., Ph.D.¹⁾ and Takeshi Ikeuchi, M.D., Ph.D.³⁾

1) Department of Neurology, NHO Nishiniigata Chuo Hospital

2) Certified Clinical Psychologist, NHO Nishiniigata Chuo Hospital

3) Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University

Abstract: This study aimed to clarify associations of clinical and neuropsychological features and change in regional cerebral blood flow (rCBF) on ¹²³I-IMP-SPECT in patients with Parkinson's disease (PD) who developed dementia. Sixty-one PD patients (mean age, 65.9 ± 8.6 years; mean disease duration, 11.0 ± 11.0 years) were recruited and followed-up for two years. Clinical and neuropsychological characteristics, and rCBF from SPECT were compared between PD patients who developed dementia (PDD+) and those who remained undemented (PDD-). Thirty-eight PD patients (62.3%) were diagnosed with PD-MCI at baseline. During follow-up, 22 PD patients (36%) developed dementia (PDD+). Univariate logistic regression models showed that Hoehn and Yahr scale 4 (odds ratio [OR] 5.85; 95% confidence interval [CI] 1.35–30.75), visual hallucination (OR 5.95; 95%CI 1.67–25.4), and PD-MCI (OR 6.47; 95%CI 1.57–39.63) represented a significant risk factor for PDD+. Among neuropsychological parameters, WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale)-III block design (OR 6.55; 95%CI 1.66–29.84), letter number sequencing (OR 7.01; 95%CI 1.65–36.64), digit-symbol coding (OR 3.90; 95%CI 1.13–14.2), Wechsler Memory Scale, revised (WMS-R) visual paired associates II (delayed recall) (OR 4.68; 95%CI 1.36–17.36), Logical memory I (immediate recall) (OR 8.30; 95%CI 1.37–90.89), Logical memory II (delayed recall) (OR 6.61; 95%CI 1.35–44.33), Visual reproduction I (immediate recall) (OR 7.67; 95%CI 2.11–31.40), and Visual reproduction II (delayed recall) (OR 5.64; 95%CI 1.62–21.47) were significant risk factors. Decreased rCBF assessed using the general linear model (two-sample t-test) by SPM8 was observed in the left precuneus (0, -66, 16), right cuneus (6, -76, 30), and left angular gyrus (-46, -74, 32) in PDD+ compared with PDD- patients. Collectively, we have here shown that clinical and neuropsychological characteristics as well as changes to rCBF in PD patients who converted to PDD+. These features should be carefully monitored to detect the development of dementia in PD patients.

Key words: Parkinson's disease with mild cognitive impairment (PD-MCI),
Parkinson's disease with dementia (PDD), ¹²³I-IMP-SPECT, neuropsychological tests

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:623-631

doi: 10.5692/clinicalneurology-001968