<原 著>

パーキンソン病患者の視覚誘発電位—痴呆の有無による検討

奥田 文悟 立花 久大 武田 正中
川端 啓太 戸田 和夫 杉田 實

<要 約> パーキンソン (P) 病における視覚誘発電位 (VEP) について, 痴呆との関連を検討した。P 病患者27例の pattern reversal VEP を, 痴呆を有する (D) 群10名と痴呆を有しない (nD) 群17名につき対照群14名と比較した。平均 P100潜時は D 群においてのみ, nD 群や対照群に比して有意に延長していた。平均 P100振幅は, 3 群間で有意な差を認めなかった。D 群の P100潜時は年齢・重症度と明らかな関連は認められなかった。以上の結果より, P 病の D 群における P100潜時の延長は, 網膜レベルよりも中枢の視覚伝導路における機能的障害を示唆するものと考えられた。

Key words: Parkinson 病, 視覚誘発電位, 痴呆

緒 言

パーキンソン (P) 病においては通常視覚異常を伴わないとされているが, 電気生理学的検査の普及に伴い, 視覚誘発電位 (VEP) の異常を認める報告が散見される¹⁾²⁾。しかし, VEP の異常所見も様々であり, そのメカニズムについても一定の見解が得られていない³⁾⁴⁾。P 病は neurotransmitter の異常によって生じる疾患の代表的なものであり, neurotransmitter の誘発電位に及ぼす影響についても未解決の点が多い。近年, P 病において比較的高率に痴呆を伴うことが指摘されており⁵⁾, 痴呆を有する例で誘発電位や事象関連電位の異常を認める報告もある⁶⁾⁷⁾。我々はこの点に着目し, P 病の VEP 所見を痴呆の有無につき検討した。

対象および方法

P 病患者27名, うち痴呆を有する D 群10名 (男5例・女5例), 痴呆を有しない nD 群17例 (男8例・女9例) と, 年齢を対応させた神経疾患を有しない対照 (C) 群14名 (男6例・女8例) を対象とした。いずれの例も矯正視力0.7以上で視野異常なく, 眼科疾患を有しないものとした。痴呆の診断基準は DSM-III-R を用い⁸⁾, 評価尺度として Mini-Mental State Examination (MMSE) を施行した⁹⁾。P 病の平均罹病期間は nD 群で47.5カ月, D 群で71.3カ月であった。P 病患者は全例投薬を継続したままで検査を施行したが, nD 群の4

例を除いてすべて L-dopa を服用していた。Trihexyphenidyl HCl は nD 群の6例, D 群の4例に投与されていた。VEP の刺激は1Hz の pattern reversal checkerboard を用い, 格子角と視角はそれぞれ1.1度, 17度とした。記録関電極を外後頭結節より5cm 上方の正中後頭部 Oz と, Oz より左右に5cm 離れた O₁, O₂に置き, 不関電極を正中前頭部に置いて誘発電位を記録した。フィルターは1~100Hz, 分析時間は200 msec として100回加算した。左右の単眼全視野刺激により Oz に誘発された P100電位の潜時, 振幅を平均し比較検討した。P100振幅は N75 と P100 の頂点間振幅とし, N75が欠如している場合は基線と P100頂点間振幅とした。統計学的な有意差の検定は modified t 検定¹⁰⁾を施行し, 回帰分析には Pearson's r を用いた。

成 績

表1に示す如く, C 群・nD 群・D 群間の年齢に有意な差異は認められなかった。C 群・nD 群・D 群の平均 P100潜時の比較では, D 群において C 群や nD 群に比

表1 パーキンソン病と対照群における平均 P100 潜時と振幅

Subjects (n)	Age (years)	Latency (ms)	Amplitude (μ V)
D-PD (10)	72.6 $\pm$ 3.9	120.0 $\pm$ 15.2*	6.1 $\pm$ 3.5
nD-PD (17)	67.4 $\pm$ 6.9	106.3 $\pm$ 11.1	8.1 $\pm$ 4.3
control (14)	70.4 $\pm$ 5.8	105.1 $\pm$ 10.0	9.9 $\pm$ 3.9

* p<0.05 as compared to nD-PD or control

D-PD; 痴呆を有するパーキンソン病群

nD-PD; 痴呆を有さないパーキンソン病群

B. Okuda, H. Tachibana, M. Takeda, K. Kawabata,

K. Toda, M. Sugita: 兵庫医科大学第五内科

受付日: 1992. 1. 10, 採用日: 1992. 3. 4

図1 対照例(上段)とD-PD例(下段)の pattern reversal VEP. 対照例とD-PD例の平均P100潜時は、それぞれ108.5msec, 133msecと、D-PD例で延長している。

表2 パーキンソン病の各重症度における P100 潜時と振幅

Yahr's stage	nD-PD		D-PD	
	latency (ms)	amplitude (μV)	latency (ms)	amplitude (μV)
I	97.3	6.6	(-)	(-)
	n = 1		n = 0	
II	103.0±9.5	8.6±4.5	122.0	10.0
	n = 5		n = 1	
III	108.5±12.6	8.2±4.7	120.0±18.3	7.6±5.6
	n = 10		n = 3	
IV	108.5	5.3	121.1±18.4	4.8±2.0
	n = 1		n = 5	
V	(-)	(-)	112.5	4.7
	n = 0		n = 1	

して有意な潜時の延長を認めた (p<0.05, 図1)。左眼刺激と右眼刺激間の差である interocular difference が8msec 以上の例は、C群2例, nD群2例, D群3例であった。C群・nD群・D群のP100平均振幅の比較では、P病特にD群において振幅が低下する傾向があったが有意な差ではなかった。P病における平均P100潜時、振幅と重症度との関連を表2に示す。

Yahr 分類では nD 群で II・III 度の例が多く、D 群では III 度以上の重症例が多い傾向があった。平均潜時は、nD 群においては I・II 度の軽症例に比して III・IV 度の重症例で延長していたが、D 群においては一定の傾向は認めなかった。平均振幅は、D 群において重症化するにつれて減少する傾向にあったが、nD 群においては一定の傾向を認めなかった (表2)。

DSM-III-R の診断基準により痴呆の有無を判定したが、MMSE Score では nD 群は 26 点以上 (平均 28.6)、D 群は 19 点より 25 点まで (平均 22.8) の得点であった。平均 P100 潜時と MMSE Score との関連を検討すると、得点が低下するにつれて潜時が延長する傾向があるが有意水準には達しなかった (0.05<p<0.1, 図2)。平均 P100 振幅と MMSE Score との間には一定の傾向は認めなかった。平均 P100 潜時と年齢との関連を C 群で検討すると、加齢と潜時の間に有意な相関関係は認められなかった (p>0.1, 図3)。健康人においては加齢に伴って P100 潜時が延長すると報告されているが¹¹⁾、対象とした人数と年齢幅が少ないことより有意水準には達しなかったものと推定される。P 病では、nD 群においてのみ平均 P100 潜時と加齢との間に有意な相関を認めた。nD 群は全例期待値±2SD

図2 パーキンソン病の P100 潜時と Mini-Mental State Examination Score (MMSE) との関係. MMSE が低下するにつれて P100 潜時が延長する傾向がある ($r=0.335$, $0.1 > p > 0.05$).

図3 対照群における P100 潜時と年齢との関係. 年齢と P100 潜時には有意な相関はない.

図4 パーキンソン病における P100 潜時と年齢との関係. nD 群においてのみ有意な相関関係がある ($r=0.516$, $p < 0.05$). D 群 10 例のうち 5 例が, nD 群の 95% 信頼限界域を越えている.

(標準偏差)の範囲内に含まれるのに対して, D 群は 10 例中 5 例が 2SD の範囲を越えて延長していた (図 4).

平均 P100 振幅は C 群, P 病のいずれにおいても, 加齢との間に一定の傾向を認めなかった.

考 察

P 病における pattern reversal VEP の異常を Bodis-Wollner ら¹⁾が報告して以来, P 病における潜在的な視覚伝導障害の存在が注目されている. 彼らは, P 病において延長している P100 潜時が L-dopa 投与によって正常化すると報告し, 網膜レベルでの dopamine の関与を予想している²⁾. 彼らはさらに, ラットに dopamine receptor blockade を投与することにより遅延した視覚誘発電位の潜時が, dopamine agonist を投与することにより短縮することを示し, VEP における dopamine の関与を裏付けている¹²⁾. Kupersmith ら³⁾も, P 病における P100 潜時が重症度と相関して延長すると報告している. しかし, Dinner ら¹³⁾は, P 病と正常対象群との間に P100 潜時の有意な差異を認めないと報告しており, Nightingale ら⁴⁾も P 病においては P100 潜時は延長せず P100 振幅のみが有意に低下すると報告している. 上記の如く, P 病における pattern reversal VEP 所見は様々なものが報告されており, その障害レベルについても一定の見解が得られていない. P 病における VEP 異常が網膜での障害に由来するとの説の根拠として, 網膜の amacrine 細胞は dopamine 作動系であること, 網膜電位 (electroretinogram, 以下 ERG) にて異常が認められること, さらに左眼と右眼刺激間の差である interocular difference を示す例が多いことが挙げられている. これに対し Calzetti ら¹⁴⁾は, P 病において有意に P100 潜時が延長し P100 振幅が低下すると報告しているが, VEP と ERG が必ずしも相関して変動しないことより中枢の視覚路における障害の関与を想定している. これら P 病における VEP 所見の多様性の原因としては, 対象とする P 病患者の病期と重症度, L-dopa 等の投薬の有無, 及び P 病において subtype が存在する可能性を考慮する必要がある. P 病では dopamine 以外の neurotransmitter の異常も指摘されており¹⁵⁾, 多様な病態が存在するものと予想される.

我々の痴呆の有無による検討では, P 病では D 群においてのみ nD 群, C 群に比して有意に潜時が延長していた. P100 潜時は, nD 群においてのみ年齢との有意な相関を認めたが, D 群においては年齢・重症度のいずれとも明らかな相関は認められなかった. P100 振幅については, 3 群間で有意な差異を認めなかった.

今回の検討で、P病とくにD群におけるP100潜時の延長が重症度と相関しなかった原因として、服用中のL-dopaが影響している可能性がある。他の可能性として、P病では網膜でのdopamine作動系の障害だけではなく、中枢の視覚路の障害も考慮する必要がある。D群においては、P100の発現に関与する外側膝状体より第一次視覚野に至る中枢の視覚路に障害をきたしている可能性がある。更に、P100の振幅に変化がなく、潜時のみ延長することは、神経細胞の減少とか軸索変性よりはむしろシナプスでのneurotransmitterやreceptorの障害を示唆するものと思われる¹¹⁾。D群においてのみP100潜時が延長することは、P病における中枢の視覚路の障害と痴呆が同一のメカニズム由来する可能性を示唆している。即ち、痴呆を有するP病においてはdopamine以外のneurotransmitterが関与しており、pattern reversal VEPの異常も同様の機序で発現している可能性がある。P病における痴呆の発現にacetylcholineの関与を示唆する報告もあるが、異論もあり未だ結論がでない¹⁶⁾¹⁷⁾。一方、外側膝状体より視覚路に至る経路にはacetylcholine以外のneurotransmitterが関与している可能性が高い¹⁸⁾。従って、痴呆を有するP病のVEP異常には、dopamineやacetylcholine以外のneurotransmitterの関与も考慮しなければならない。アルツハイマー(A)病においてはpattern reversal VEPでは異常を認めず、flash VEPのP2においてのみ潜時が延長するとの報告があり¹⁹⁾²⁰⁾、VEPはP病とA病における痴呆の鑑別上有用となる可能性がある。

P病におけるpattern reversal VEP異常のメカニズムには不明な点が多く、pattern reversal VEPとERGやflash VEPとの対比や、L-dopaや抗コリン剤等の薬剤の影響を検討することが今後の課題である。知的能力とVEP所見の経時的変化を検討することにより、P病における痴呆のメカニズムの解明に役立つものと思われる。

本論文の要旨は、第33回日本老年医学会総会(1991年11月、横浜)にて発表した。本研究に御協力頂いた、本学中央臨床検査部平山宏美氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Bodis-Wollner I, Yahr MD: Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 101 : 661—671, 1978.
- 2) Bodis-Wollner I, Yahr MD, Mylin L, Thornton J: Dopaminergic deficiency and delayed visual evoked potentials in humans. *Ann Neurol* 11 : 478—483, 1982.
- 3) Kupersmith MJ, Shakin E, Siegel IM, Lieberman A: Visual system abnormalities in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 39 : 284—286, 1982.
- 4) Nightingale S, Mitchell KW, Howe JW: Visual evoked cortical potentials and pattern electroretinograms in Parkinson's disease and control subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49 : 1280—1287, 1986.
- 5) Boller F, Mizutani T, Roessmann U, Gambetti P: Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: Clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 7 : 329—335, 1980.
- 6) Tachibana H, Takeda M, Sugita M: Short-latency somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 44 : 321—326, 1989.
- 7) 戸田和夫: 事象関連電位からみたParkinson病の認知機能—P3a成分とP3b成分—. *日老医誌* 28 : 801—809, 1991.
- 8) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-III-R. American Psychiatric Association, Washington DC, 1987, p107—109.
- 9) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12 : 189—198, 1975.
- 10) Wallenstein S, Zuckerman CZ, Fleiss JL: Some statistical methods useful in circulation research. *Circ Res* 47 : 1—9, 1980.
- 11) 黒岩義之, Celesia GG: 視覚誘発電位. 西村書店, 東京, 1989, p35—55.
- 12) Onofri M, Bodis-Wollner I: Dopaminergic deficiency causes delayed visual evoked potentials in rats. *Ann Neurol* 11 : 484—490, 1982.
- 13) Dinner DS, Lüders H, Hanson M, Lesser RP, Klem G: Pattern evoked potentials (PEPs) in Parkinson's disease. *Neurology* 35 : 610—613, 1985.
- 14) Calzetti S, Franchi A, Taratufolo G, Groppi E: Simultaneous VEP and PERG investigations in

- early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53 : 114—117, 1990.
- 15) Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y : Reduction of cortical dopamine, nor-adrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 275 : 321—328, 1983.
 - 16) Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL III, Price DL : Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol* 13 : 243—248, 1983.
 - 17) Ruberg M, Ploska A, Javoy-Agid F, Agid Y : Muscarinic binding and choline acetyltransferase activity in parkinsonian subjects with reference to dementia. *Brain Res* 232 : 129—139, 1982.
 - 18) Shute CCD, Lewis PR : The ascending cholinergic reticular system : Neocortical olfactory and subcortical projections. *Brain* 90 : 497—520, 1967.
 - 19) Wright CE, Harding GFA, Orwin A : Presenile dementia—The use of the flash and pattern VEP in diagnosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 57 : 405—415, 1984.
 - 20) Philpot MP, Amin D, Levy R : Visual evoked potentials in Alzheimer's disease : Correlations with age and severity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 77 : 323—329, 1990.

Abstract

Correlation of Visual Evoked Potentials with Dementia in Parkinson's Disease

B. Okuda, H. Tachibana, K. Kawabata, M. Takeda, K. Toda and M. Sugita

There has been some debate regarding abnormalities in visual evoked potentials (VEP) in Parkinson's disease (PD). To elucidate the mechanism causing abnormal VEP, we investigated the relationship between VEP and mental function in PD patients. Pattern reversal VEP was recorded in PD patients (n=27) and age-matched control subjects (n=14). PD patients consisted of two subgroups; PD without dementia (nD-PD; n=17) and PD with dementia (D-PD; n=10). Dementia was evaluated according to the criteria for dementia assigned in DSM III-R, and mental faculties were estimated by using the mini-mental state examination (MMSE). In pattern VEP recordings, P100 latency and amplitude were measured for each eye stimulated. No patient or control subject had impairment of corrected visual acuity or ophthalmological disease. There was no significant difference in age among the three groups (D-PD, nD-PD and control subjects). D-PD patients showed significantly prolonged

P100 latency compared to nD-PD patients and control subjects ($p<0.05$). With respect to P100 amplitude, no significant difference was shown among the three groups. In PD patients, there was a rough correlation between P100 latency and MMSE score. No correlation was found between P100 amplitude and MMSE score. In control subjects, P100 latency did not correlate with advancing age. In PD patients, nD-PD patients showed a significant correlation between P100 latency and age, whereas D-PD patients presented no correlation. Abnormal VEP in PD has been mostly ascribed to dopaminergic deficiency in the retina. The present study, however, suggests that dysfunction in the central visual system plays a role in abnormal pattern VEP in PD, particularly in D-PD. Since patients with Alzheimer's disease have abnormal flash VEP but normal pattern VEP, VEP seems to be valid for differential diagnosis of dementing diseases.

Key words: *Parkinson's disease, Visual evoked potentials, Dementia*

(*Jpn J Geriatr* 29: 475—479, 1992)

Fifth Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine