

| | |
|---------|---|
| 氏名 | みうら かよこ 三浦 佳代子 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 富生命博甲第 71 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 27 年 3 月 24 日 |
| 専攻名 | 認知・情動脳科学専攻 |
| 学位授与の要件 | 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当 |
| 学位論文題目 | Neuropsychological characteristics and their association with higher-level functional capacity in Parkinson's disease (パーキンソン病患者における神経心理機能と高次生活機能 との関連) |
| 論文審査委員 | |
| (主査) | 教授 田村 了以 |
| (副査) | 教授 西田 尚樹 |
| (副査) | 教授 鈴木 道雄 |
| (副査) | 教授 野口 誠 |
| 指導教員 | 准教授 松井 三枝 |

【学位論文内容の要旨】

〔目的〕

身体機能や認知機能，そして生活機能の維持は，QOLの向上やサクセスフルエイジングの実現へとつながる。パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）は，典型的には中年期以降に発症し，高齢になるほど罹患率が高い進行性の神経変性疾患である。運動症状が主症状であるが，近年では病初期より認知機能低下がみられることが明らかとなってきた。しかし，本邦においてはPD患者に対して包括的な神経心理学的アセスメントを日常診療の中で実施することが難しく，それゆえ，認知機能低下がもたらす諸影響についても十分な検討が行われていない。

認知機能は生活機能に影響すると考えられているが，PD患者の認知機能と生活機能との関連に関する研究報告は少なく，そのうちの多くが食事や入浴，移動などの日常生活活動（ADL）や手段的日常生活活動（IADL）に焦点を当てている。一方，高齢期においては，ADLやIADLの維持に加え，高齢者が社会的役割を持ちながら，余暇活動や社会参加などを充実させることが重要である。しかし，高齢PD患者の社会的役割や社会参加などの高次生活機能の実態については明らかにされておらず，認知機能との関連についても報告がなされていない。

以上のことから，PD患者の認知機能や高次生活機能に着目することは，QOLを維持・向上させ，サクセスフルエイジングの実現を目指す心理学的支援の確立の一助となることが期待できる。本研究では，PD患者の神経心理機能及び高次生活機能の特徴を明らかにし，両者の関連性を検討することを目的とした。

〔方法〕

PD患者32名（PD群：男性10名，女性22名，平均年齢 67.0 ± 7.2 歳，教育年数 13.2 ± 2.6 年）及び年齢・教育年数をマッチングさせたHealthy Control25名（HC群：男性9名，女性16名，平均年齢 67.8 ± 7.4 歳，教育年数 12.0 ± 1.6 年）を対象とした。神経心理機能を検討するため，国際的に広く用いられている神経心理学的検査を対象者に施行した。遂行機能の測定にはウィスコンシンカード分類検査及びトレイルメイキング検査のパートB（TMT-B）を，注意・ワーキングメモリの測定には数唱検査を，処理速度の測定にはトレイルメイキング検査のパートA（TMT-A）を，言語の測定には言語流暢性検査を，記憶の測定には日本語版単語記憶学習検査を用いた。次に，神経心理機能が高次生活機能に与える影響を検討するため，神経心理学的検査の実施から1年以上（平均486.3日）の経過後に老研式活動能力指標（TMIG-IC）及びJST版活動能力指標（JST-IC）を用い，高次生活機能に関する評価を行った。なお，本研究は，富山大学倫理委員会の承認を得て，全ての参加者に十分なインフォームドコンセントを行い，書面による同意を得て行われた。

〔結果〕

神経心理機能について検討した結果、PD 群は HC 群に比べ、遂行機能、注意、処理速度、言語、記憶の全領域で低下がみられ、特に遂行機能と処理速度において顕著であった（効果量：Cohen's $d > 0.8$ ）。

高次生活機能について、PD 群は HC 群に比べ、TMIG-IC 及び JST-IC の合計、手段的自立、知的活動、社会参加、新機器利用、情報収集の各下位尺度において低得点であった。神経心理機能と高次生活機能の関連について検討した結果、高次生活機能は、遂行機能、処理速度、言語、記憶と有意な相関を認めた。さらに、高次生活機能を基準変数、有意な相関がみられた神経心理学的検査の指標及び重症度、服薬量、年齢を説明変数とする重回帰分析を行った結果、重症度と遂行機能の一部を反映する TMT-B の所要時間を説明変数とするモデルが最適であった。高次生活機能との関連が示唆された TMT-B の所要時間を基に、PD 群を便宜上、“遂行機能低下を伴う群”と“遂行機能低下を伴わない群”に分類し、HC 群を加えた 3 群で比較した結果、手段的自立、知的活動、新機器利用、生活マネジメントに関して、遂行機能の低下を伴う PD 群は遂行機能の低下を伴わない PD 群や HC 群よりも低得点であった。

〔考察〕

本研究は PD 患者の神経心理機能と多様な高次生活機能の特徴、及び両者の関連性を検討した初めての研究である。PD 群における神経心理機能は、全ての認知領域で低下がみられ、特に遂行機能及び処理速度の低下が顕著であった。本研究では、神経心理機能とそれに関連する形態学的領域について検討していないが、PD 患者の遂行機能障害における前頭葉領域の解剖学的変化が示唆されていることから(e.g. Song et al., 2011)、前頭葉領域を中心とする脳の器質的变化に伴い、遂行機能などの認知機能が低下していることが推測される。今後、認知機能の変化と脳の器質的变化を前方視的に検討し、認知機能障害の縦断的な臨床像を捉えることが重要である。

PD 群における高次生活機能は、手段的自立、知的活動、社会参加、新機器利用、情報収集において低下していた。一方、本研究の対象であったヤールⅡ・Ⅲ程度の PD 患者では、社会的役割は維持されており、生活マネジメント機能も低下していないと考えられる。また、重回帰分析の結果から、より複雑で高い水準の生活機能には神経心理機能として TMT-B で捉え得る遂行機能の一側面が関連することが明らかとなった。このことから、高次生活機能を維持し低下を防ぐためには、認知機能をターゲットとした認知トレーニング、社会参加や知的活動を促す教育的アプローチなどの心理学的介入が有効である可能性が示唆される。

【論文審査の結果の要旨】

【目的】

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、中年期以降に発症し、安静時振戦、筋固縮、無動・寡動、姿勢保持反射障害等の運動障害を主症状とする進行性の神経変性疾患であるが、病初期より認知 (神経心理) 機能に障害が出現することも知られている。神経心理機能は種々の生活機能に密接に関与するが、PD患者の神経心理機能と生活機能との関連性を検討した研究知見は少なく、特に、高齢のPD患者における高次生活機能 (地域で自立して活動的に日常生活を送るために必要な機能) の実態や高次生活機能と神経心理機能との関連性については不明である。そこで三浦佳代子さんは、高齢のPD患者の神経心理機能と高次生活機能の特徴を明らかにし、その両者の関連性を検討することを目的として本研究を実施した。

【方法】

PD患者 32名 (PD群: 男性 10名, 女性 22名, 平均年齢 67.0 ± 7.2 歳) および年齢等をマッチさせた健常被験者 (healthy control: HC) 25名 (HC群: 男性 9名, 女性 16名, 平均年齢 67.8 ± 7.4 歳) を対象とした。まず、神経心理機能を検査するため、遂行機能はウイスコンシンカード分類検査とトレイルメイキング検査のパート B (trail making test (TMT)-B)、注意は数唱検査、処理速度はトレイルメイキング検査のパート A (TMT-A)、言語は言語流暢性検査、記憶は日本語版単語記憶学習検査をそれぞれ用いた。次に、高次生活機能を検査するため、老研式活動能力指標 (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence: TMIG-IC) および JST 版活動能力指標 (Japanese Science and Technology Agency Index of Competence: JST-IC) を、上記の神経心理学的検査の実施から 1 年以上経過後に施行した。TMIG-IC は手段的自立 (5 項目)、知的能動性 (4 項目)、および社会的役割 (4 項目) の 3 尺度 13 項目 (13 得点)、JST-IC は新機器利用 (4 項目)、情報収集 (4 項目)、生活マネジメント (4 項目)、社会参加 (4 項目) の 4 尺度 16 項目 (16 得点) からなる。なお、本研究は、富山大学倫理委員会の承認を得て、全ての参加者に十分なインフォームドコンセントを行い、書面による同意を得た後に行われた。

【結果】

神経心理機能に関しては、PD群はHC群に比べ、検査した全認知領域で低下がみられ、特に遂行機能および処理速度の低下が著しかった。高次生活機能に関しては、PD群はHC群に比べ、TMIG-IC と JST-IC との合計得点が低く、また、下位尺度別にみると手段的自立、知的活動、新機器利用、情報収集、社会参加の得点が低かった。神経心理機能と高次生活機能との関連性に関しては、遂行機能、処理速度、言語、記憶の各認知領域と高次生活機能 (TMIG-IC と JST-IC との合計得点) との間に関連があった。さらに、目的変数を

TMIG-IC と JST-IC との合計得点，説明変数を有意な相関のあった認知領域の各指標，重症度，服薬量，年齢として重回帰分析したところ，重症度および TMT-B の成績を説明変数とするモデルが最適であった。そこでこの高次生活機能との関連性が強く示唆された TMT-B の成績に基づき，PD 群を“遂行機能低下を伴う群”と“遂行機能低下を伴わない群”に分類し，これに HC 群を加えた 3 群で群間比較したところ，高次生活機能の各下位尺度のうち手段的自立，知的活動，新機器利用および生活マネジメントにおいて，遂行機能の低下を伴う PD 群は他の 2 群よりも有意に得点が低かった。

【総括】

本研究で三浦佳代子さんは，高齢の PD 患者の神経心理機能と高次生活機能を調べ，①PD 患者では検査した全ての認知領域で神経心理機能に低下がみられ，特に遂行機能および処理速度の低下が著しいこと，②PD 患者では，手段的自立，知的活動，新機器利用，情報収集，社会参加といった高次生活機能が低下すること，③これら高次生活機能の低下には神経心理機能障害，なかでも遂行機能障害が強く関連することなどを明らかにした。

本研究は，高齢の PD 患者の神経心理機能や高次生活機能の特徴，およびこれら両者の関連性を世界に先駆けて明らかにした点で新規性があり，また，高次生活機能を維持し低下を防ぐためには，神経心理機能をターゲットとした認知トレーニング，社会参加や知的活動を促す教育的アプローチといった心理社会的な介入が有用であることを示唆した点で臨床的発展性も期待できる。以上より本審査会は本論文を博士(医学)の学位に十分値すると判断した。