

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：荒賀 崇

専攻分野：内科学（脳神経内科）

指導教授：長谷川 泰弘

主論文の題目：

Video Pupillometric Evaluation of the Pupillary Reflex as a Test for the Clinical Manifestations of Parkinson's Disease  
(パーキンソン病の瞳孔反射異常検出を目的としたアイトラッキングビデオ瞳孔径計測の意義)

共著者：

Makoto Shiraishi, Yasuhiro Hasegawa

緒言

パーキンソン病(Parkinson's Disease: PD)は運動障害を主症状とする神経変性疾患であるが、神経変性は運動症状出現前からすでに始まっている。このような前駆期(preclinical phase)を正確に診断できれば、早期の治療介入が可能となり、PDの予後改善に有効と思われる。前駆期においてもmeta-iodobenzylguanidine (MIBG)心筋シンチグラフィにより心臓交感神経変性が観察されることがある。瞳孔径も自律神経により調節されているが、PD患者の瞳孔反射異常についてはほとんど知られていない。近年アイトラッキングシステムを用いた瞳孔径の連続計測が可能となり、微細な動向調節障害の検出が可能となってきた。本研究の目的は、PD患者の瞳孔反射異常検出における瞳孔反射の定量的評価の意義を明らかにすることにあ

る。

## 方法・対象

対象は、2017年8月から2018年9月までの期間に当院脳神経内科外来を受診もしくは入院し、本研究の適格基準に合致したPD患者45例(平均年齢72.7歳、平均罹病期間7.2年、男性53%)と健常対照者20例である。PD群はHoehn-Yahr(H&Y)重症度分類がstage IIからstage IVに該当し、脳深部刺激法の手術歴のない症例とし、PD群及び健常対照群はいずれも眼科疾患の既往や眼科的手術歴がなく、検査を進める上で問題のない認知機能を有していることを適格基準とした。被験者には試験開始前に30分間の座位安静を指示し、その後、光刺激試験と握力負荷試験の2種類の負荷試験を行った。瞳孔径の連続記録にはアイトラッキング装置(ISCAN社ETL-400)を用いた。光刺激は、照度80Luxで10秒間、引き続き照明点灯(400Lux)10秒間、引き続き消灯(80Lux)10秒間の計30秒間、瞳孔径を連続計測した。握力負荷は10秒間の座位安静後、18秒間のハンドエクササイズボールを用いた握力負荷時の瞳孔径を連続計測した。それぞれ試験は3回ずつ行った。連続計測で得られた負荷前後の平均瞳孔径から瞳孔径変化率を、光刺激時瞳孔縮瞳反応(Light miosis response: LMiR)、光刺激後瞳孔散瞳反応(Light mydriasis response: LMyR)、握力負荷時瞳孔散瞳反応(Hand grip mydriasis response: HMyR)として計算した。

PD患者の背景因子として、年齢、性、併存疾患(高血圧、糖尿病、起立性低血圧の有無)、罹病期間、H&Y重症度分類、MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale(MDS-UPDRS)、1日L-Dopa換算量(levodopa equivalent daily dose: LEDD)を調査した。

瞳孔反応値は非正規分布であるため対数変換し、連続変数の比較にはt-検定、相関関係にはSpearman順位相関分析、各瞳孔変化率に関連する因子の同定に重回帰分析を用い $p < 0.05$ を有意とした。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得て行った(承認2710号)。

## 結果

LMiR 及び LMyR は健常対照群と比べ、PD 群において有意に小さかった( $p = 0.002$ 、 $p = 0.006$ )。一方、握力負荷試験前後の瞳孔径、HMyR は 2 群間では有意な差はみられなかった。PD 群において LMiR は MDS-UPDRS part 3( $r = 0.389$ 、 $p = 0.011$ )と part 4( $r = 0.454$ 、 $p = 0.003$ )で有意な相関を認め、LMyR は MDS-UPDRS part 4( $r = -0.371$ 、 $p = 0.016$ )と HMyR は罹病期間( $r = 0.394$ 、 $p = 0.007$ )と LEDD ( $r = 0.333$ 、 $p = 0.025$ )と有意な相関を示した。各瞳孔反応における重回帰分析では、LMiR と MDS-UPDRS part 3( $p = 0.005$ )、LMyR と罹病期間( $p = 0.037$ )との間で有意な関連がみられたが、HMyR と関連する因子はなかった。

## 考察

本研究では、光刺激と握力負荷の 2 つの異なる負荷を行って瞳孔反応を計測した。その結果 PD では光刺激に対する瞳孔反応が健常者と比較し不良であり、瞳孔反射は光刺激及び握力負荷ともに罹病期間と有意な相関がみられたことから、PD 患者の瞳孔反射異常は、進行期にみられる所見である可能性が示された。LMiR が PD で有意に小さいという結果は 0.01% トロピカミド点眼薬使用時の瞳孔径変化率が健常対照群と比較し、PD で小さくなるとする過去の報告とも一致し、PD の副交感神経機能障害の関与が考えられる。LMyR においても PD 群で瞳孔反射が有意に小さいという結果は、0.02% 塩酸ジピペフリン点眼薬使用時の瞳孔反応は過敏となるとした過去の報告と矛盾するが、LEDD が 400 mg 以上で瞳孔散大反応に天井効果が見られるとする Bartošová らの結果とは一致するものであった。本研究では、握力負荷による散瞳反射の異常も確認された。握力負荷による散瞳反射の経路は対光反射の経路とは異なり、より広範な解剖学的領域にわたる交感神経系の活性化により引き起こされる可能性がある。本研究で見られた瞳孔反応異常が、PD の前駆期や MIBG 心筋シンチグラフィと相関するか否かを更に検討

する価値がある。

#### 結論

光刺激に対する瞳孔反応不良及び握力負荷に対する瞳孔反応過敏といった異常瞳孔反応が、PD 患者において観察された。アイトラッキングシステムを用いた瞳孔反応測定は、PD の自律神経障害の評価法となり得ると考えられ、その異常は前駆期 PD の検出に有用なマーカーとなる可能性がある。