

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
藤原真也	主査教授 米田 博 副査教授 黒岩 敏彦 副査教授 千原 精志郎 副査教授 佐浦 隆一
主論文題名  Anhedonia in Japanese patients with Parkinson's disease  (日本人パーキンソン病患者における幸福感の喪失)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目的》</p> <p>パーキンソン病 (PD) において、気分障害は非運動症状の中でも重要なものであり、運動症状とは独立して、PD 患者の生活の質を低下させる。PD 患者の多くはうつ関連症状を示すが、大うつ病を示すことは稀で、PD の気分障害に対しては選択的セロトニン再取り込み阻害薬の効果は不十分であるとの指摘もある。このことは、ドパミン神経回路の変性による気分障害が、PD に特異的に起きている可能性を示唆する。</p> <p>アンヘドニア (幸福感の喪失) は、ドパミン報酬系回路の機能不全として注目され、PD 独特の気分障害を引き起こす。PD においては、4 つのドパミン神経回路のうち、中脳辺縁系回路—中脳の腹側被蓋野から側坐核や扁桃体などの大脳辺縁系のドパミン受容体 (D3 受容体) に投射するドパミン報酬系回路の変性がアンヘドニアを引き起こす。しかし、PD では早期にセロトニン神経核やノルアドレナリン神経核も障害されることが知られており、PD の気分障害が何に起因するのかは議論</p>	

のあるところである。また、日本人 PD 患者のアンヘドニアについて、まとまった検討は未だなされていない。

そこで本研究では、日本人 PD 患者の hedonic tone について、Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) を用いて検査し、Self-Rating Questionnaire for Depression (SRQ-D) を用いて抑うつ気分との関連を検討すると共に、健常者群においても同様の調査を行い、比較検討した。また、PD 患者については、hedonic tone と PD 治療薬の関連についても検討した。

#### 《方 法》

100 人の日本人 PD 患者と、300 人の日本人健常者群 (C1 群)、および C1 群から抽出された 111 人の PD 患者と年齢をマッチさせた健常者群 (C2 群) について、SHAPS と SRQ-D によるアンヘドニアの出現頻度と抑うつ気分との関連について調査し、比較検討を行った。各々の診断基準に従い、SHAPS  $\geq 3$  点をアンヘドニア、SRQ-D = 11~15 点を possible depression、SRQ-D  $\geq 16$  点を probable depression とし、SHAPS = 0 を Normal hedonic tone (NHT) とした。SHAPS については、SHAPS を構成する 4 つの質問領域 (趣味/娯楽、感覚的経験、飲食、社会的相互影響) について、PD 患者と健常者群で得点に違いがあるかどうか検討した。また、PD 患者において、各 PD 治療薬と hedonic tone との関連についても検討した。

#### 《結 果》

C1 群の 3.3%、C2 群の 2.7%がアンヘドニアを示し、全ては同時に possible / probable のうつであった。

PD 患者では 10% (10 人) がアンヘドニアを示し、46%がうつを示した。

PD 患者の hedonic tone の程度は、年齢、性別、ヤール重症度、罹病期間、運動日内変動の有無、L-ドーパに換算した薬剂量とは相関せず、うつと相関した。しかし、アンヘドニアを呈した 10 人の PD 患者のうち、7 人はうつを伴ったが、3 人はうつを伴わなかった。

PD 患者の中で、D3 ドパミン受容体に高い選択性を持つドパミンアゴニストであるプラミペキソール (PPX) の投与を受けている患者にはアンヘドニアは認め

ず、PPX 投与患者では、他の PD 治療薬の投与を受けている患者に比べて、NHT を示している割合が最も高かった。また、PPX 投与患者と PPX 非投与患者を比べると、両者の SRQ-D の得点は同等であるが、SHAPS の得点は前者で有意に低かった。

SHAPS の 4 つの質問領域について解析を行なうと、PD 患者と C1 群・C2 群との間に、社会的相互影響に関する質問領域の得点に差がなかったが、趣味／娯楽、感覚的体験、飲食に関連した質問領域では、PD 患者で hedonic tone が大きく減弱していた。

#### 《考 察》

PD 患者では、うつとアンヘドニアを示す頻度が健常者に比べて有意に高かった。しかし、アンヘドニアを示した 10 人の PD 患者のうち 3 人はうつを示さなかった。また、辺縁系に高い分布を示す D3 受容体のアゴニストである PPX の投与を受けている患者では、うつとアンヘドニアの相関関係はみられず、hedonic tone を保っていた。このことは、アンヘドニアはうつと重複するかもしれないが、PD 患者では、中脳辺縁系ドパミン報酬系回路の変性による気分障害が起きている可能性を示唆する。

#### 《結 論》

PD 患者では、うつを伴わないアンヘドニアを示すことがあり、ドパミン神経回路の変性に起因する気分障害が、PD で特異的に起きている可能性を示唆している。PPX は、PD 患者治療において、hedonic tone を保持することができる。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙第 号	氏 名	藤 原 眞 也
論文審査担当者		主 査 教 授 米 田 博	
		副 査 教 授 黒 岩 敏 彦	
		副 査 教 授 千 原 精 志 郎	
		副 査 教 授 佐 浦 隆 一	
主論文題名			
<p>Anhedonia in Japanese patients with Parkinson's disease</p> <p>(日本人パーキンソン病患者における幸福感の喪失)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>アンヘドニア（幸福感の喪失）が、パーキンソン病（PD）にみられるドパミン神経の機能不全による特異的な気分障害の症状として注目されている。本研究は、PD患者の hedonic tone を Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) を用いて検討すると共に、Self-Rating Questionnaire for Depression (SRQ-D) により抑うつ気分との関連について検討した。</p> <p>本研究では、100 人の日本人 PD 患者と、300 人の健常者（C1 群）、および C1 群から PD 患者と年齢をマッチさせた 111 人の健常者（C2 群）について、アンヘドニアの頻度を比較すると共に、PD 患者のアンヘドニアがうつと関連しているか否か、また hedonic tone と各 PD 治療薬との関連について検討し、進行性神経難病である PD の治療戦略に役立てることを目的とした。</p> <p>その結果、申請者は本研究において</p> <p>1. PD 患者は健常者（C2 群）に比べてアンヘドニアの頻度、うつの頻度共に有意に高かった。PD 患者の hedonic tone の程度は、年齢、性別、ヤール重症度、</p>			

罹病期間、運動日内変動の有無、L-ドーパに換算した薬剂量とは相関しなかった。

アンヘドニアを示した PD 患者 10 人のうち、3 人はうつを伴わなかった。

2. PD 患者の中で、中脳辺縁系ドーパミン神経回路（報酬系回路）に高率に分布する D3 受容体に高い選択性を持つドーパミンアゴニストであるプラミペキソール（PPX）で治療を受けている患者にはアンヘドニアを認めず、正常 hedonic tone を保持している割合が高かった。PPX 投与患者と PPX 非投与患者を比べると、両者の SRQ-D の得点は同等であることから、抑うつ状態とは独立して hedonic tone に作用すると考えられた。

これらの結果から、PD には中脳辺縁系ドーパミン神経回路（報酬系回路）の機能不全による特異的な気分障害の症状があり、治療薬として PPX の可能性が示された。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Geriatrics and Gerontology International 11(3): 275-281, 2011