

## 横浜労災病院における

# パーキンソン病（レビー小体病）ブレインリゾース

松本英之<sup>1)</sup>、今福一郎<sup>1)</sup>

村山繁雄<sup>2)</sup>

1) 横浜労災病院 神経内科

2) 東京都老人総合研究所 老人病脳ゲノム（神経病理）

### 研究趣旨

【目的】病理学的にパーキンソン病(PD)、レビー小体型痴呆(DLB)と診断された確実例を元に、PD/DLBの臨床像を検討する多施設共同作業（パーキンソン病（レビー小体病）ブレインリゾース）における、本施設の結果を報告する。【方法】連続剖検451例中、PD/DLB症例の臨床、画像、病理を後方視的に再検討した。PDで一定期間経過後に認知症を呈した症例を、痴呆を伴うPD(PDD)、認知障害、幻覚等の精神症状が問題となった例をDLBと診断した。【結果】PDは15例(男性11例、女性4例)、DLBは2例(ともに男性、病理学的には移行型)で、平均年齢、罹病期間はPD72.4歳、10.6年、DLB75歳、3.5年であった。PD15例中7例が突然死で、4例が病理学的にも死因不明であった。全てYahr4以上で、認知症を併発していた。PD14例中認知症はYahr4度以上の11例に認められた。うち抗コリン薬(trihexyphenidyl)は4例が服用していた。認知症の記載のないPD3例中1例にも物忘れの記載があり、軽度認知障害に該当した。残り2例はYahr3度で、それぞれ心筋症による心室細動、心筋梗塞で死亡し、ともに抗コリン薬を内服していた。コンセンサスガイドラインによると、認知症で発症したDLBはpossible DLBに該当した。パーキンソニズムで発症したDLBは、DLBの中核的徴候、支持徴候を満たしたが、明瞭な認知症の発現までは2年で一年ルールに従うとPDDとなった。また認知症を認めたPD11例中経過が判明している10例のパーキンソン症状の初発から認知症の発現までは平均7.6年であった。【考察】PDに比してDLBは少数であった。臨床的突然死が多く、剖検でも死因不明の症例が存在する点は、当施設が救命救急を担っている点に関係していると思われるが、より大規模な検討が必要である。PDの大半は剖検時に認知障害を呈することが確認され、一年ルールの意義は見出せなかった。

はじめに  
パーキンソン病(PD)、レビー小体型痴呆(DLB)

の臨床では、他のパーキンソニズムを呈する  
疾患との鑑別は必ずしも容易ではない。その

ため PD/DLB の臨床所見を検討する場合、病理学的に確定診断されている PD/DLB 症例について検討する必要がある。PD/DLB の臨床像を検討する多施設共同作業における、本施設の結果を報告する。

### 方法

1991 年 6 月からの全脳凍結保存連続剖検例 451 例中、臨床、画像、病理を再検討し、PD/DLB と診断された症例を後方視的に抽出し、臨床所見および画像所見を中心に再検討した。病歴・神経所見・検査所見は、入院/外来カルテ、ブレインカッティング時の臨床サマリから確認した。画像所見は、CT/MRI/SPECT を再確認した。我々は PD で一定期間経過後に認知症を呈した例を PD with dementia (PDD)、当初より認知障害、幻覚等の精神症状が問題となった例を DLB と診断した。

### 結果

剖検例で PD は 15 例（うち男性 11 例、女性 4 例）、DLB は 2 例（ともに男性、病理学的には移行型）であった。以下の結果を得た。1. 罹病期間（平均±SD）は PD 10.6±5.9 年、DLB 3.5±0.7 年であり、PD でより長い傾向があった。2. PD15 例中 7 例が突然死であり、4 例が病理学的検討でも死因不明であったが、これらは全て Yahr 4 以上で、かつ認知症を伴っていた。3. 認知症は PD14 例中 11 例に認め、いずれも Yahr4 以上であった。抗コリン薬（trihexyphenidyl）を内服しているのは 4 例であった。認知症を認めない PD は 3 例のうち 1 例は物忘れの記載があり軽度認知障害に該当した。残りの 2 例はともに Yahr3 の時期に、それぞれ心筋症による心室細動、心筋梗塞で死亡していた。どちらも抗コリン薬を内服していた。4. PD13 例中 2 例のみ安静時振戦を認めなかった。安静時振戦と筋強剛の左右はよく一致していた。5. PD では前頭側頭葉型、前頭側頭頂葉型の脳萎縮、脳血流低下であ

った。6. DLB では前頭側頭葉型の脳萎縮であり、前頭側頭後頭葉型の脳血流低下であった。7. DLB を、国際臨床診断基準及び、パーキンソン症状と認知症発現までの経過（いわゆる 1 年ルール）により検討した。認知症で発症した DLB 例は臨床的に possible DLB に該当した。パーキンソニズムで発症した DLB 例は、中心的徴候、中核的徴候、支持する徴候を満たし、安静時振戦なし、筋強剛に乏しい、L-Dopa 効果乏しい点が PD としては非典型的であり、DLB と診断した例であるが、認知症の発現までの期間は 2 年であり、一年ルールに従うと PDD に該当した。また、認知症を認めた PD11 例中経過が判明している 10 例の、パーキンソン症状の初発から認知症の発現までは、最短 2 年、最長 14 年（平均 7.6 年）であった。

### 考察

PD に比して DLB は少数であった。臨床的突然死が多く、剖検でも死因不明の症例が存在する点は、当施設が救命救急を担っている点に関係していると思われるが、より大規模な検討が必要である。PD の大半は剖検時に認知障害を呈することが確認された。一年ルールの意義は見出せなかった。

### まとめ

当院で病理学的に確定診断された PD15 例、DLB2 例を報告した。PD/DLB ブレインリゾースの多施設共同作業により、PD/DLB の更なる解明を期待する。

### 文献

G. McKeith et al.: Neurology 1863-1872, 2005

PD

性別	死亡年	発症年齢	死亡年齢	全経過 Yahr	臨床的死因	最終死因 (病理学的死因)	初発症状	認知症	抗コリン薬 (tryhexyphenidyl/mg)	認知症までの期間	
M	1991	76	84	9	5	突然死	不明	振戦	あり	あり(2)	9年
M	1992	73	75	3	5	突然死	窒息(誤嚥)	無動	あり	あり(?)	2年
M	1992	77	77	1	4	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	無動	あり	—	?
M	1994	69	77	9	4	突然死	不明	無動	あり	—	2年
F	1995	41	48	8	3	DCM、Vf	DCM、Vf	振戦	—	あり(2)	
M	1995	52	71	20	3.5	突然死	十二指腸潰瘍穿孔	筋強剛	?	あり(2)	
F	1995	59	68	10	5	突然死	不明	無動	あり	あり(4)	9年
M	1998	63	72	10	5	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	小声	あり	あり(4)	5年
F	1998	50	68	19	5	窒息(誤嚥)	窒息(誤嚥)	振戦	あり	—	11年
M	2000	64	71	8	3.5	突然死	窒息(誤嚥)	無動	物忘れ	あり(4)	
F	2000	68	81	14	5	心筋梗塞	心筋梗塞	無動	あり	—	14年
M	2001	66	78	13	5	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	仮面様顔貌	あり	—	12年
M	2001	74	80	7	5	突然死	不明	無動	あり	—	5年
M	2001	60	66	7	5	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	振戦	あり	—	6年
M	2005	50	71	21	3	心筋梗塞	心筋梗塞	振戦	—	あり(6)	
M 11 / F 4		62.8 ± 10.7	72.4 ± 8.6	10.6 ± 5.9					11 / 14		7.6年 ± 4.3年

DLB (transitional form)

M	2000	76	78	3	5	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	筋強剛	あり	—	2年
M	2003	69	72	4	5	窒息(誤嚥)	窒息(誤嚥)	物忘れ	あり	—	
M 2		72.5 ± 5.0	75.0 ± 4.2	3.5 ± 0.7							

DLBの78歳男性例

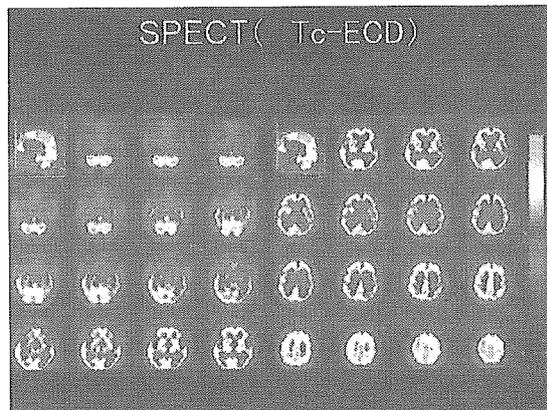
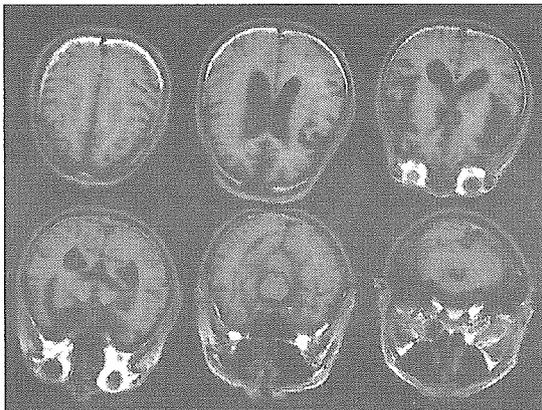
(現病歴)

1998年(76歳) 体を動かしにくい、右手で字を書きにくい  
 1999年(77歳) 左下肢の動かしにくさ出現、当科初診  
 #筋強剛(軽度)、#無動、#姿勢反射障害、#仮面様顔貌  
 PDと診断(安静時振戦(-))、ネオドパストン1T1x開始  
 2000年(78歳) 転倒、ネオドパストン3T3xへ増量(効果乏)  
 物忘れ出現したため、当科精査目的入院  
 MMSE 不能、名前、年齢はなんとか言える  
 昔の主治医は言えるが、新しい主治医を覚えられない  
 「女の子がいる」と目の前を指す、「強盗だ」と発言あり  
 ヒルナミン5mgで傾眠となり減量、誤嚥性肺炎にて死亡

DLB 臨床診断基準との比較

3rd Consensus guidelineより

中心的特徴		3rd Consensus guidelineより	
年/性	進行性認知機能障害	78M	あり
		72M	あり
中核的特徴(2項目で probable DLB, 1項目で possible DLB)			
年/性	認知機能の変動	具体的な幻視	パーキンソニズム
	78M	あり	あり
	72M		あり
支持する徴候			
年/性	REM睡眠時行動異常	過度の向精神薬過敏	ドパミントランスポーター
	78M		あり
	72M		
1年ルール			
年/性	認知症を呈するまでの期間		
	78M	パーキンソニズム→認知症 2年	→FDD
	72M	(認知症で発症)	→possible DLB



## 当院での過去 8 年間のパーキンソン病(レヴィー小体病)剖検例における 臨床像の検討

國本 雅也  
橋本 明子

### 国立国際医療センター神経内科

#### 研究趣旨

当院において過去 8 年間に臨床的にパーキンソン病と診断された症例のうち病理解剖された 5 例で臨床像の検討を行った。初診時症状の左右差が明らかな例は 2 例のみであった。全例で L-DOPA 合剤による症状の改善を認めた。自律神経障害, 睡眠障害等の合併を全例に, 認知症は 3 例に認めた。画像所見では 2 例に前頭側頭葉の萎縮を認め, 病理所見では 4 例で黒質の色素脱失, 2 例で青斑核の色素脱失を, 4 例で Lewy 小体を認め, うち 1 例は Lewy 小体病新皮質型であった。(1 例は現在再検討中)。また原因不明の突然死が 2 例あり, 経過中突然呼吸が停止した 1 例を含めると 3 例に心肺機能の急変を認めた。これらにおいて心電図上 QTc 延長は認められなかったが起立性低血圧を全例に認め, 自律神経機能低下が背景に存在すると考えられた。今後臨床像と病理所見の対応を行う上で初期から自律神経と認知機能の検査の施行が重要と考えられる。

#### A. 研究目的

「パーキンソン病ブレインリゾースの構築」班会議の一環として, 当院における病理解剖症例のうち, 臨床的にパーキンソン病と診断された症例において病理学的にパーキンソン病(レヴィー小体病)の診断を確定した後, 生前の症状することで, 今後の更なるパーキンソン病への理解を深めることを目的とした。

#### B. 研究方法

国立国際医療センターにおいて臨床的にパーキンソン病と診断された症例のうち, 1998 年 1 月から 2005 年 12 月までに病理解剖された 5 例の検討を行った。神経学的所見, 検査所見はカルテ記載を, 画像所見は頭部 CT・MRI を, 剖検所見は報告書を参照した。

#### C. 研究結果

5 例は何れも孤発性で発症から死亡までの経過年数は 4 年から 17 年(平均 9.2 年)であり,

死亡前の Yahr 分類重症度の内訳は stage II が 1 例, IV が 2 例, V が 2 例であった。初発時の症状は動作緩慢が 2 例, 安静時振戦が 2 例, 筋固縮および姿勢反射障害を呈した例は 1 例であった。初診時症状の左右差が明らかな例は 2 例のみであり何れも安静時振戦を認めた例であった。経過中 L-DOPA 合剤は全例に投与されており, いずれの例でも同薬剤による症状の改善が認められた。L-DOPA 合剤の平均使用量は 350mg で, 最大量は 450mg であった。抗コリン剤の投与歴がある症例は 2 例であり, 1 例ではその後認知症の合併が認められた。運動症状以外の合併に関しては 5 例全例に便秘を認め, 4 例に起立性低血圧, 嚥下障害, 睡眠障害(不眠, 過眠, 睡眠中行動異常を含む), 3 例に幻覚を認めた。画像所見では 2 例で前頭葉と側頭葉の萎縮を認めた。死因は原因不明の突然死 2 例, 低酸素脳症 1 例,

悪性腫瘍 1 例, 重症感染 1 例であった。経過中に突然心肺機能の急変を来した症例を 3 例に認めた。この 3 例において経過年数, Yahr 分類に一定の傾向は無かった。発症状況としては呼吸停止 1 例, 血圧低下 1 例, 心肺停止状態で発見された例が 1 例であり, これらのうち 2 例で心疾患の既往が認められた。心電図 QTc 延長はいずれの例でも認められなかった。起立性低血圧を 3 例全例に認め, うち head up tilt test を施行されていた一例では臥位から立位で収縮期圧に約 60mmHg の低下を認めた。

病理所見では 4 例で肉眼的に黒質の色素脱失を認め, 2 例で青斑核の色素脱失を認め, うち 4 例で中脳黒質を含む領域で Lewy 小体が確認された。1 例では Lewy 小体の記載が明らかでなかったため, 標本を再度作成して検討中である。最近 2 例のうち 1 例で PDBRN 病理プロトコールの基準に基づいた自動免疫染色装置での染色により, 高齢者ブレインバンクの老年性変化ステージで, NFT1, SP0, AAO, AGDO, APO, U1D1 であった。最近例においては, 診断基準の切り出し部位に従い評価を行い Lewy 小体病新皮質型であった。

#### D. 考察

パーキンソン病における突然死は高頻度であり(1), また突然死と心電図 QTc 延長の関連が近年注目されている(2)(3)(4)。当院の突然死および呼吸停止を来した群では, 起立性低血圧が全例に認められ, 自律神経機能低下が背景に存在するものと考えられた。しかし今回の報告例では記録された心電図での QTc 延長は認められなかった。カルテを後方視的に見ると数々のデータ欠損が見出された。今後初期の頃から心機能や自律神経機能についての精査を行っておくことが重要と考えられた。更に突然呼吸停止を呈した症例では剖検所見からは突然死の原因となる器質的異常が認められておらず, 更なる検討が必要である。ま

た当院での検討症例のうち抗コリン薬の服薬歴がある症例数が少なく, 痴呆症状の出現との関連については不明であった。

#### E. 結論

過去 8 年間に当院で臨床的にパーキンソン病と診断された 5 症例について検討した。臨床的にパーキンソン病と診断された 5 例全例が病理でもパーキンソン病 (レヴィー小体病) と診断された。突然呼吸停止を呈した症例が数例あるが, いずれもその原因は現在のところ不明であった。病態の背景の検討を行う上で軽症のうちから自律神経障害, 痴呆を含めた精査を行っておくことが重要と考えられる。

参考文献:

- 1)宮坂洋ほか: 脳神経, 1996, 48(5), 487~495
- 2)Deguchi K. et al. :J Neurol Sci, 2002, 199, 31-7
- 3)石崎文子ほか: 脳神経, 1996, 48(5), 443-448, 1996
- 4)伊藤聖: 神経内科, 1998, 48, 139-143

#### F. 健康危険情報

とくになし

#### G. 研究発表

- 1.論文発表: なし
- 2.学会発表: なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得: なし
- 2.実用新案登録: なし
- 3.その他: なし

## パーキンソン病ブレインリゾース・ネットワークにおける 雛形データベース・クリニカルパスの構築

仙石 鍊平<sup>1) 2)</sup>, 齊藤 祐子<sup>1) 3)</sup>, 村山 繁雄<sup>1)</sup>

1) 東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析・高齢者ブレインバンク

2) 東京慈恵会医科大学 神経内科

3) 東京都老人医療センター 剖検病理科

### 研究趣旨

パーキンソン病ブレインリゾース・ネットワーク構築において多施設でデータベースを共有することは必然的要素である。前項の当施設開設以来のパーキンソン症状を有する連続剖検例の臨床神経病理学的、後方視的検索で学んだことは、病態を解明するに当たり、各疾患において必須の検査項目等を症例差なく標準化することの重要性である。そのために前方視的な標準化として検査所見、画像所見だけでなく、臨床所見（特に Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 1))も含めたクリニカルパスを作成した。後方視的検索に対しては、パーキンソン病関連疾患の鑑別ができるよう、必須と思われる事項を多岐にわたり、かつ煩雑にならぬように雛形データベースを作成した。

### はじめに

今回、PDBRN 構築におけるデータ資源の作成を目的として、多施設にわたり共有可能であるように

- ・後方視的には、Parkinson 病のデータベースを
- ・前方視的には、PD クリニカルパスを作成した。

### (対象および) 方法

#### 1. クリニカルパス (Fig.1,2)

クリニカルパスとは、一定の疾患や疾病をもつ患者に対して、入院指導、患者へのオリエンテーション、検査、ケア処置、検査項目、退院指導などをスケジュール表のようにまとめたものである。<sup>1)</sup>と定義されている。

パーキンソン症状を有する患者を短期に入

院させ、必須の検査を網羅するためのクリニカルパスを作成した。

基本的には4泊5日入院とし、この間に頭部 MRI 検査、SPECT 検査、自律神経機能検査 (CVRR, Tilt 試験)、神経心理検査 (MMSE, HDS-R, RBMD, FAB) 髄液検査、リハビリ科受診、UPDRS を実施することとした。

#### 2. パーキンソン病雛形データベース (Fig.3,4,5)

ファイルメーカーPro®を用いて、雛形のデータベースを作成した。

- 1) 多施設で共有するため、なるべく中間的な(グレーな)表記ができないようにした。
- 2) 国際的臨床評価の一つである UPDRS に反映できるようにした。
- 3) 特定疾患臨床検査個人票の表記内容も参考にした。

4) 薬剤については、投与した薬剤をラジオボタンでチェックできるようにし、「その他」項目を設けた。

5) 臨床病歴については自由に表記できるようにした。

6) 検査項目では、高次機能検査、自律神経機能検査、MRI、SPECT、PET 等の画像検査を含めた。特に画像検査においては、進行性核上性麻痺や黒質線状体変性症等の鑑別基準を網羅し、細かい点を記入できるように自由表記欄を設けた。

クリティカルパス」 特別監修 日野原重明  
p 4 1999.8.10. 発行 照林社 発売 小学館

### 結果・考察

データベース、クリニカルパス両者とも実際に使用してみて、その際に生ずる不具合を適宜修正していくことで完成度を上げていくことが重要である。

データベース、クリニカルパス両者とも実際に使用してみて、その際に生ずる不具合を適宜修正していくことで完成度を上げていくことが重要である。

作成→実行

↑ ↓

計画←評価

といった循環を繰り返すことが肝要である。また、パスにおいては、作成にあたり co-medical との対話が特に重要であり、患者を中心とした医療に従事しているもののグループ意識を培うツールとしても役立つと思われる。

### まとめ

データベースやパスを利用する多くの人にとって平易に使用できるものであることを目指して、様々な意見を取り入れて日々改訂していくことが何より肝要である。

### 文献

1. 阿部俊子. クリティカル・パスとは何か: その背景と考え方. 「よくわかる よくできる

Fig.1 : パーキンソン病クリニカルパス・医師記入欄

神経内科入院経過概要 (Parkinson病検査入院 4泊5日)							
患者氏名		殿 男・女 年齢 歳					
入院月日		20 年 月 日 ~ 月 日					
主治医		外来主治医	病棟名		階(東・西)		
入院前		自宅・他施設( )	退院先	自宅・他施設( )			
副病名	<input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 脳梗塞 <input type="checkbox"/> 心疾患 (その他: )						
ADL	<input type="checkbox"/> 独歩 <input type="checkbox"/> 杖・つかまり <input type="checkbox"/> 車椅子 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 難聴(右・左) 補助具( ) <input type="checkbox"/> 視力障害(右・左・両目) 補助具( )						
家族歴・ 家族構成	患者プロフィール (病前性格・職業歴等)						
キーパーソン			最終学歴				
診断名		ICDコード	年 月 日	転 帰 別			
			20 年 月 日	全治・軽快・不変・悪化			
			20 年 月 日	全治・軽快・不変・悪化			
指示事項	月日	指示者	指示内容			指示受領実施サイン	
			入院時 (1) 食事: 常食・特別食( ) ( / ) (2) 血圧: ( ) 検/日 (3) □身長 ( ) cm, 体重 ( ) kg (4) 検査: □頭部MRI(外来予約)PM( )時 (5) □リハビリ科予約(加藤Dr) (6) □胸部・腹部Xp (7) □心電図 (8) 内服薬一覧:				
			2日目 (1) 検査: □ルンバール( 時 分) □検査後1時間 安静臥床保持 ( / ) □1%塩酸プロカイン2ml □イソジン( )ml □ハイポエタノール( )ml (2) 検査: □ SPECT				
			3日目 (1) □リハビリ科受診: PM ( / ) (2) 服薬調整:				
			4日目 (1) 検査: □ CVRR (2) 検査: □ Tit検査 ( / ) (3) 検査: □ 神経心理検査				
			5日目 (1) 回診: 入院総評価 ( / ) (2) 退院日: 月 日 時 (3) □退院処方: 有・無 (4) □次回予約: 有・無				
追加指示							
診療記録	臨床	UPDRS					
		神経学的所見のまとめ					
	検査画像	髄液					
		MMSE			HDS-R		
		RBMD					
		FAB			SDS	その他	
MRI				SPECT	その他		
サイン							
					内容確認印 月 日		

Fig.2 : パーキンソン病クリニカルパス-看護師記入欄-

Parkinson病クリニカルパス実施記録(4泊5日) その1

患者名 \_\_\_\_\_ 様      緊急連絡先 ①氏名 \_\_\_\_\_ 電話 \_\_\_\_\_ 続柄 \_\_\_\_\_  
 ②氏名 \_\_\_\_\_ 電話 \_\_\_\_\_ 続柄 \_\_\_\_\_

年月日	入院200 年( / ) 時 分		( / )			( / )		
	日	準	深	日	準	深	日	準
体温								
脈拍								
血圧								
食事								
排泄	オムツ交換							
	トイレ誘導							
観察	頭痛							
	疼痛							
	嘔気							
	部屋間違い							
	徘徊							
	帰宅欲求							
	妄想							
	不穏							
	夜間せん妄							
	幻覚							
検査	<input type="checkbox"/> X・P <input type="checkbox"/> 心電図		<input type="checkbox"/> ルンパール			<input type="checkbox"/> リハビリ科受診		
	<input type="checkbox"/> リハビリ科予約(加藤Dr)		<input type="checkbox"/> 検査後1時間安静臥床保持			<input type="checkbox"/> ルンパール後の刺入部確認		
	<input type="checkbox"/> 頭部MRI		<input type="checkbox"/> SPECT			<input type="checkbox"/> 絆創膏除去		
臨床評価	<input type="checkbox"/> UPDRS (病棟で)		<input type="checkbox"/> UPDRS 予備日 (病棟で)			<input type="checkbox"/> UPDRS 予備日 (病棟で)		
	説明教育		<input type="checkbox"/> 入院時オリエンテーション(看護師)			<input type="checkbox"/>		
経過記録	サイン		サイン			サイン		
アウトカム	検査への不安が軽減できる 検査が支障なく終了する 安全な入院生活が送れる		検査への不安が軽減できる 検査が支障なく終了する 検査後1時間安静が保持できる 安全な入院生活が送れる			検査への不安が軽減できる 検査が支障なく終了する 安全な入院生活が送れる		
バリエーション	有 ・ 無		有 ・ 無			有 ・ 無		
看護師サイン								
看護サマリー								

Parkinson病クリニカルパス実施記録(4泊5日) その2

患者名 \_\_\_\_\_ 様      緊急連絡先      ①氏名 \_\_\_\_\_ 電話 \_\_\_\_\_ 続柄 \_\_\_\_\_  
 ②氏名 \_\_\_\_\_ 電話 \_\_\_\_\_ 続柄 \_\_\_\_\_

年月日	( / )			退院( / ) 時 分		
	深	日	準	深	日	準
体温						
脈拍						
血圧						
食事						
排泄	オムツ交換					
	トイレ誘導					
観察	頭痛					
	疼痛					
	嘔気					
	部屋間違					
	徘徊					
	帰宅欲求					
	妄想					
	不穏					
	夜間せん妄					
	幻覚					
検査	<input type="checkbox"/> Tilt検査 <input type="checkbox"/> CVRR <input type="checkbox"/> 神経心理検査 検査一式			<input type="checkbox"/> 回診・入院総評価		
臨床評価						
説明教育				<input type="checkbox"/> 退院時説明		
経過記録			サイン			サイン
アウトカム	検査への不安が軽減できる 検査が支障なく終了する 検査後1時間安静が保持できる 安全な入院生活が送れる			検査への不安が軽減できる 検査が支障なく終了する 検査がすべて終了し退院できる		
バリエーション	有 ・ 無			有 ・ 無		
看護師サイン						
看護サマリー	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>看護師サイン</span> <span>看護長サイン</span> </div>					

Fig.3 : PD 雛形データベース-臨床所見等記入欄-

						記載日	
						担当医	
ふりがな	ID			年齢	生年月日		
氏名				性別			
発症年齢	歳	家族歴	既往歴				
発症年	年						
初発症状	振戦	動作緩慢	筋強剛	姿勢反射障害	その他...		
臨床病歴					認知症	臥位	立位
				転倒	/分 /分		
				大腿骨頸部骨折			
				起立性低血圧			
				排尿困難			
				失禁	幻覚		
				陰萎	睡眠障害		
				頑固な便秘	嗅覚障害		
				失神・眼前暗黒感	嚥下障害		
服薬歴	年 月 日			年 月 日			
levodopa	mg			trihexyphenidyl	mg		
L+carbidopa	mg			biperiden	mg		
L+benserazid	mg			profenamine	mg		
その他...				piroheptine	mg		
bromocriptine	mg			metixene	mg		
pergolide	mg			mazaticol	mg		
cabergoline	mg			その他...			
talipexole	mg			amantadine	mg		
pramipexole	mg			droxidopa	mg		
その他...				selegiline	mg		
その他...				その他...			
服薬効果							
L-dopa剤の効果	agonistの効果	抗コリン薬の効果	selegilineの効果	その他...			
神経学的所見のまとめ				安静時振戦 側			
				筋強剛			
				指タップ			
				椅子からの立ち上がり			
				歩行			
				姿勢			
				姿勢の安定性			
				Babinski反射			
				眼球運動障害			
Modified Hoehn & Yahr							
UPDRS	Part I	Part II	Part III	Part IV	総計	*別紙UPDRS work sheetあり	
高次機能評価	MMSE		HDS-R	FAB	subtest1	subtest4	
	年月日		年月日	年月日	subtest2	subtest5	
	RBMT		SPS		subtest3	subtest6	
	年月日		SS				

Fig.4 : 雛形データベース-検査所見記入欄-

記載日  
担当医

自律神経機能検査		tiltテスト	心筋MIBGシンチ			
CVRR		実施日	実施日			
画像検査	実施日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MRI矢状断像での脳幹萎縮</li> <li>・線条体の萎縮または異常信号</li> <li>・側脳室下角拡大</li> <li>・小脳萎縮</li> </ul>	有無	程度等の詳細な記述		
	CT		MRI	有無	程度等の詳細な記述	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>・大脳萎縮</li> <li>・白質病変</li> </ul>	前頭葉 頭頂葉 側頭葉 後頭葉 部位	高度な側 高度な側 高度な側 高度な側 高度な側		
SPECT	種類	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳血流低下</li> </ul>	有無	程度等の詳細な記述		
PET	種類		基底核 前頭葉 頭頂葉 側頭葉 後頭葉			
他、詳細な所見						
髄液バイオマーカー		tau	p-tau	Aβ	HVA	5-HIAA
ApoE多型						
その他検査所見						

Fig.5 : 雛形データベース・UPDRS 記入欄

記載日 \_\_\_\_\_  
 担当医 \_\_\_\_\_

UPDRS work sheet

Modified Hoehn & Yahr

ふりがな \_\_\_\_\_  
 氏名 \_\_\_\_\_

ID \_\_\_\_\_

**Part I**

知的機能障害  
 思考障害  
 抑うつ状態  
 意欲・自発性

小計 \_\_\_\_\_

**Part II**

会話 \_\_\_\_\_  
 流涎 \_\_\_\_\_  
 嚥下 \_\_\_\_\_  
 書字 \_\_\_\_\_  
 食事と食器の扱い \_\_\_\_\_  
 着衣 \_\_\_\_\_  
 入浴・トイレ \_\_\_\_\_  
 寝返り・ふとん直し \_\_\_\_\_  
 転倒(すくみなし) \_\_\_\_\_  
 歩行時のすくみ \_\_\_\_\_  
 歩行 \_\_\_\_\_  
 振るえ \_\_\_\_\_  
 感覚症状 \_\_\_\_\_

on off

小計 \_\_\_\_\_

小計(on offの平均) \_\_\_\_\_

**Part III**

言語 \_\_\_\_\_  
 表情 \_\_\_\_\_  
 安静時振戦 \_\_\_\_\_ 顔  
 \_\_\_\_\_ 左手  
 \_\_\_\_\_ 右手  
 \_\_\_\_\_ 左足  
 \_\_\_\_\_ 右足  
 \_\_\_\_\_ 左  
 \_\_\_\_\_ 右  
 手の動作時振戦・姿勢振戦  
 固縮 \_\_\_\_\_ 頸部  
 \_\_\_\_\_ 左上肢  
 \_\_\_\_\_ 右上肢  
 \_\_\_\_\_ 左下肢  
 \_\_\_\_\_ 右下肢  
 指タップ \_\_\_\_\_ 左  
 \_\_\_\_\_ 右  
 手の運動 \_\_\_\_\_ 左  
 \_\_\_\_\_ 右  
 回内回外 \_\_\_\_\_ 左  
 \_\_\_\_\_ 右  
 下肢の敏捷性 \_\_\_\_\_ 左  
 \_\_\_\_\_ 右  
 椅子からの立ち上がり  
 姿勢 \_\_\_\_\_  
 姿勢の安定性 \_\_\_\_\_  
 動作緩慢・運動減少 \_\_\_\_\_

小計 \_\_\_\_\_

**Part IV**

**A. シスキネジア(ジ)**

ジの出現時間 \_\_\_\_\_  
 ジに起因する障害 \_\_\_\_\_  
 痛みを伴うジ \_\_\_\_\_  
 早朝のジスキネア \_\_\_\_\_

**B. 症状の日内変動**

服薬時間から予想可能な  
 off時間の有無 \_\_\_\_\_  
 服薬時間から予想不可能な  
 off時間の有無 \_\_\_\_\_  
 数秒間の間に突然生じる  
 off時間の有無 \_\_\_\_\_  
 起床時間の何%がoffか \_\_\_\_\_

**C. その他の合併症**

食欲低下・吐き気・嘔吐 \_\_\_\_\_  
 睡眠障害の有無 \_\_\_\_\_  
 立ちくらみ・失神 \_\_\_\_\_

小計 \_\_\_\_\_

総計 \_\_\_\_\_

## Duplication of $\alpha$ -synuclein gene (SNCA) を認めた autosomal dominant Parkinson disease の臨床像

小尾智一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科

### 研究趣旨

Duplication of  $\alpha$ -synuclein gene (SNCA) を認めた autosomal dominant Parkinson disease の臨床像を報告した。

### はじめに

最近 10 年間で家族歴のあるパーキンソン病家系で遺伝子異常が同定されてきた。しかし、その臨床像についての詳細な記載は不十分で、臨床症状との関連については不明であるものが多い。今回、 $\alpha$ -synuclein gene の duplication を見いだした症例 (Nishioka ら) を経験したのでその臨床像について報告する。

### 対象および方法

「症例」 64 歳、男性。

「既往歴」

60 歳、逆流性食道炎

61 歳、虚血性腸炎

62 歳、両側そけいヘルニア

「家族歴」

兄が Parkinson disease。第 3 子が mental retardation with epilepsy。近親婚なし

「現病歴」

47 歳、動作緩慢。着衣が遅くなった。48 歳、当科受診。左優位の両上肢振戦と固縮、動作緩慢、後方への姿勢反射障害、前屈姿勢を認め、Parkinson disease と診断。L-dopa に対する反応性は良好で Yahl II。55 歳、手先を

使う動作ができなくなり日常生活に介助が必要。56 歳、起居動作困難。排尿障害 (無抑制収縮と detrusor-sphinctor dyssynergia)。58 歳、L-dopa と D2-agonist を増量するが反応性は不十分で Yahl III。60 歳、幻視、異常行動 (勝手に一人で買い物)。嚥下障害もあり。61 歳、寝たり起きたりの生活。指示に従えず、勝手に歩いて転倒したり、ガスの火をつけたりした。MMSE 17/30。62 歳、食欲不振となり脱水の診断で当院へ入院。

「神経学的所見」

入院時神経学的所見のまとめ

drowsy

hypophonia & dysphagia

rigidity (左右差無く、四肢と頸部に認める)

tremor (左上肢優位)

akinesia (寝返り不能)

normal deep reflex (N $\sim$ ↓)

no pathological reflex

constipation & dysuria

「遺伝子検索」

順天堂大学脳神経内科、西岡先生らによる解析で duplication of  $\alpha$ -synuclein gene (SNCA) が認められた。3 子のうち 2 子にも duplication を認めたが、1 子は無症状で、あ

との 1 子には autism, seizure, mental retardation を認めたがパーキンソン症状は認めなかった。

「頭部 MRI」

前頭葉と側頭葉に萎縮を認めた。

「ECD-SPECT」

前頭葉と側頭葉に血流低下を認めた。

「MIBG 心筋シンチ」

H/M 比は、early で 1.2、delay が 1.09 と明らかに低下していた。

### 結果

本例は常染色体優性遺伝形式を呈し、 $\alpha$ -synuclein gene の duplication を確認したパーキンソン病の 1 症例である。47 歳で発症し L-dopa が有効で、60 歳から痴呆を合併している。画像診断上は前頭葉と側頭葉の萎縮が明らかであった。MIBG 心筋シンチも低値を示していた。

### 考察

$\alpha$ -synuclein gene の duplication を認めた他家系の報告では、発症年齢は 38-48 歳で無動や歩行障害で発症している。やはり L-dopa が有効であるが、本例のように痴呆を呈していない。本例が痴呆を合併した点については、比較的高年齢であることが影響していると考えられる。頭部 MRI と ECD-SPECT では前頭葉と側頭葉の萎縮と血流低下が明らかで、これが痴呆の出現に関連していると考えられる。MIBG 心筋シンチの異常は、本例が synucleinopathy であることと良く一致していた。

本例の発症初期の臨床像は特発性のパーキンソン病と同一であり、画像診断の結果も痴呆を合併していたことを考慮すると特徴的な点に乏しかった。

### まとめ

Duplication of  $\alpha$ -synuclein gene (SNCA) を認めた autosomal dominant Parkinson disease の臨床像は特発性パーキンソン病と比較して特徴に乏しかった。

### 文献

Nishioka K et al: Ann Neurol published online: 15 Dec 2005

## Parkinson 病における認知機能障害の機序についての検討

小尾智一<sup>1)</sup>

1) 独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科

### 研究趣旨

パーキンソン病は四肢の運動障害だけでなく種々の認知機能障害を合併する。その最たるものは痴呆であるが、パーキンソン病の場合には記憶障害の他に幻覚、妄想の合併もあり日常診療上の大きな問題となっている。パーキンソン病症例を解析し、痴呆の有無による脳血流変化、痴呆発現の責任病巣、幻覚・妄想と関連する大脳皮質について認知機能検査と ECD-SPECT を用いて検討した。

### はじめに

パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患である。本邦での有病率は人口 10 万人に約 100 人とされており、発症年齢のピークは 50 代から 60 代にかけてであるが 20 代から 80 代までの幅広い年齢層での発症が知られている。また、パーキンソン病患者の寿命は一般人口の平均余命に近づいてきている。これらより、高齢のパーキンソン病患者が増加するとともに痴呆の合併が問題となってきている。日本での正確な統計はないが、27 の報告をまとめた Cummings らは痴呆の合併率をおよそ 40% と見積もっている。また、パーキンソン病患者の痴呆発症率についても年齢を一致させた正常対照群と比較して 4-6 倍高いと報告されている。一般に痴呆は介護の場面における主な危険因子であるがパーキンソン病も例外ではない。痴呆を合併したパーキンソン病患者は、合併していない患者よりも生存率が低い。以上より、高齢化社会を迎えパーキンソン病の認知機能障害の機序についてを認知機能検査と画像診断を用いて検討した。

### 対象および方法

対象は当院を受診しパーキンソン病と診断された連続 69 症例である。男性 28 名、女性 41 名。発症年齢は  $62.6 \pm 9.3$  歳 (40-78 歳)、現在の年齢が  $70.3 \pm 6.8$  歳 (53-85 歳) である。各症例の病歴聴取、神経学的診察とともに Mini-mental state examination (MMSE) と Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) を施行し、痴呆の認められない群 (PDN)、レビー小体を伴う痴呆の診断基準に合致する症例群 (1 年ルールにより PDD と DLB にも分類) に分類した。次に、ECD-SPECT を施行し年齢を合わせた正常対照群との間で統計学的に大脳の血流量を解析した。この解析には easy Z-score imaging system (eZIS) を用いた。eZIS で得られた z-score は血流の低下の程度を表している。3-dimensional stereotaxic ROI template (3D-SRT) により関心領域別に加重平均値を作成した。関心領域は脳梁辺縁前方、中心回前方、中心回、頭頂葉、角回、側頭葉、後頭葉、脳梁周囲、レンズ核、視床、そして海馬である。また、3D-SRT を用いてレビー小体を伴う痴呆の診断基準に当てはまらず MMSE と RBMT も正常な 10 症例 (N 群: 平均年齢 67.4

歳、MMSE24 以上、RBMT16 以上)、主に妄想を認める 10 症例 (D 群: 平均年齢 72.3 歳、MMSE0-24、RBMT0-21)、主に幻視を認める 10 症例 (VH 群: 平均年齢 74.5 歳、MMSE0-28、RBMT0-22) の加算画像を作成し、幻視と妄想それぞれに関連する皮質部位を比較検討した。

### 結果

- 1) PDN、PDD、DLB の 3 群間で関心領域別に z-score の値を検討したが、右レンズ核にて PDD の z-score が PDN に比較して有意に高値であったのみ (図 1)。
- 2) MMSE と z-score との間に有意な負の相関を認めたのは、脳梁辺縁前方と中心前回前方で、前頭葉全体に相当していた (図 2)。
- 3) RBMT の標準プロフィール点 (SPS) と有意な負の相関を認めた部位も MMSE と同様で、脳梁辺縁前方と中心前回前方であった (図 3)。
- 4) N 群を基準として D 群を検討すると、左前頭葉弁蓋内側面に z-score 高値部位が認められた (図 4)。
- 5) VH 群では N 群と比較すると楔前部、後頭葉、後部帯状回に z-score 高値部位が認められた (図 5)。

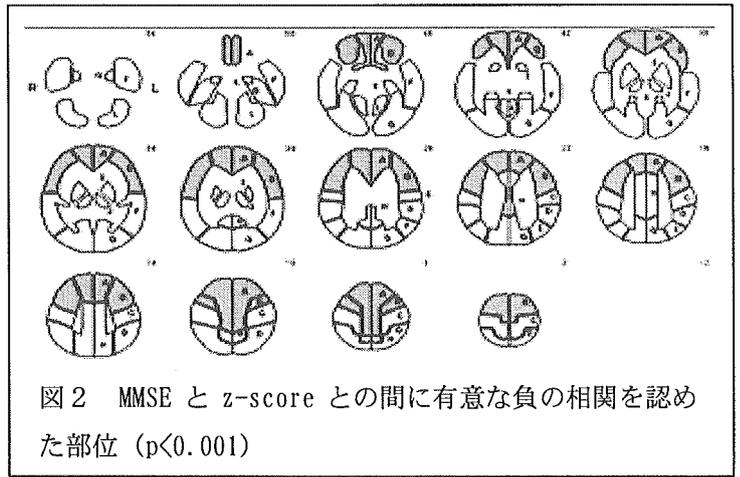


図 2 MMSE と z-score との間に有意な負の相関を認めた部位 ( $p < 0.001$ )

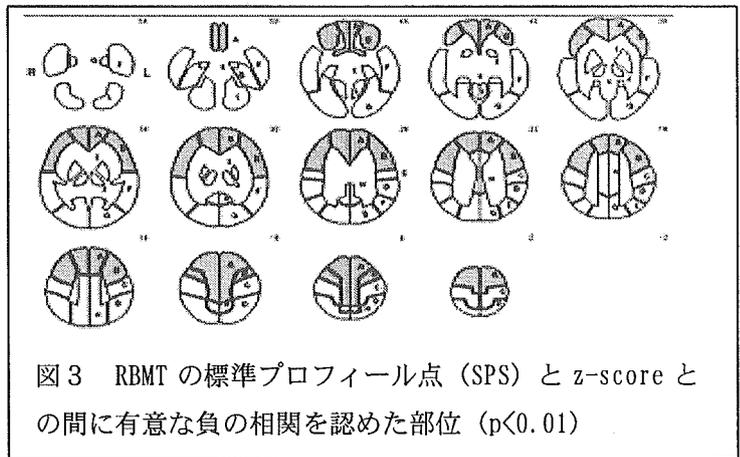


図 3 RBMT の標準プロフィール点 (SPS) と z-score との間に有意な負の相関を認めた部位 ( $p < 0.01$ )

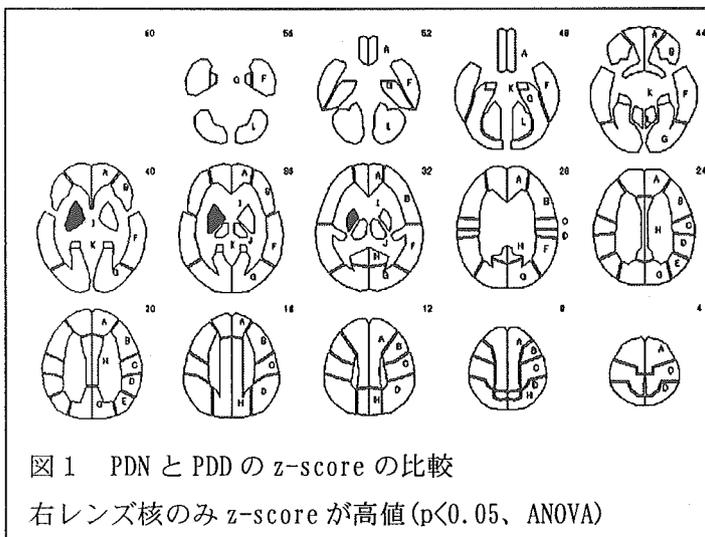


図 1 PDN と PDD の z-score の比較  
右レンズ核のみ z-score が高値 ( $p < 0.05$ , ANOVA)

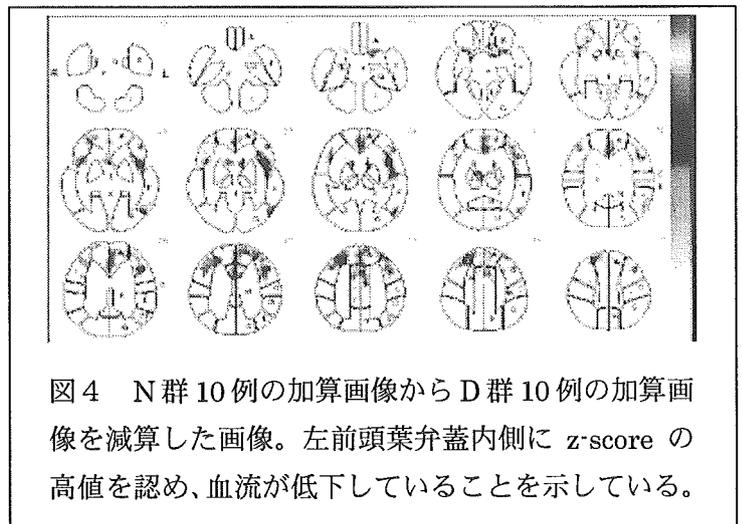


図 4 N 群 10 例の加算画像から D 群 10 例の加算画像を減算した画像。左前頭葉弁蓋内側に z-score の高値を認め、血流が低下していることを示している。

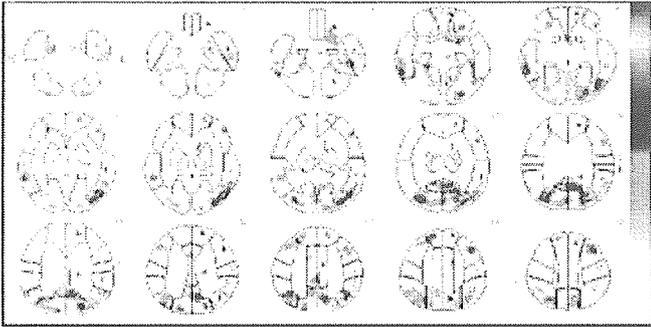


図4 N群10例の加算画像からVH群10例の加算画像を減算した画像。後頭葉、楔前部、後部帯状回にz-scoreの高値を認め、血流が低下していることを示している。

### 考察

パーキンソン病の痴呆を診断する際にはレビー小体を伴う痴呆の診断基準が用いられるが、パーキンソン病を発症してから1年以上経過した後に痴呆を呈したPDD群と、1年以内にパーキンソン症状と痴呆が出現したDLB群には脳血流低下部位に差を認めるか否かを痴呆のないPDN群と比較して検討した。しかし、右レンズ核においてPDD群はPDN群と比較して血流低下を認めたのみであった。これは、PDD群とDLB群には脳血流低下部位に差がない事を示しており両者の病態は同一であることを示している可能性がある。さらに症例数を増やして検討する必要がある。

MMSEおよびRBMTと脳血流の低下が関連していたのは前頭葉であった。パーキンソン病の痴呆の合併機序については今なお不明な点が多いが、これまでの報告では前頭葉にその原因を想定する報告が多く、今回の結果も前頭葉の血流低下が認知機能低下に関連していることを示唆していた。しかし、近年にはパーキンソン病の痴呆合併例において精神症状としての幻視、妄想が認められることが特徴とされるようになり、神経病理学的にはレビー小体やアルツハイマー型病理の出現が明らかにされている。今回の検討では、妄想は左前頭葉弁蓋内側面の、幻視は後頭葉、楔前部、後部帯状回の血流低下と関連している可能性

が示唆された。パーキンソン病に痴呆を合併すると四肢の運動障害だけでなく、記憶障害、意識の変容、幻視や妄想などの精神症状が合併し複雑な病態を呈する。今回の検討では、画像解析によって症状と脳内責任病巣の関連を検討した。さらに症例数を増やして検討することで、病態の解明と治療戦略の発展につなげたい。

### まとめ

- 1) 3D-SRTによりPDN、PDD、DLBのz-score分布の差を検討したが、大脳皮質の血流低下に明らかな差なし。3群をeZISでは鑑別できない。
- 2) MMSEとRBMT(SPS)の低下には、前頭葉の血流低下が関与している。
- 3) 妄想には左前頭葉弁蓋内側の血流低下が関連している可能性がある。
- 4) 幻視には、後頭葉、楔前部、後部帯状回の血流低下が関連している可能性がある。

### 文献

- Cummings JL: J Geriatr Psychiatry Neurol, 24-36, 1988
- Mayeux R, et al: Arch Neurol, 492-97, 1992
- Reid WG, et al: J Clin Neurosci, 327-33, 1996
- Mindham RH et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry, 969-74, 1982.
- Rajput AH, et al: Neurology, 226-32, 1987
- Aasland D, et al: Neurology, 730-36 2001
- Pillon B, et al: Neurology, 1179-85, 1986
- Pillon B, et al: Neurology, 634-43, 1991
- Litvan I, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry, 25-29, 1991

## パーキンソン病における frontal assessment battery による

### 前頭葉機能の評価

協力研究員：寺田達弘

NHO 静岡てんかん・神経医療センター

#### 研究趣旨

【目的】Frontal assessment battery (FAB) は、前頭葉機能を簡易に評価できるバッテリーである。FAB でパーキンソン病 (PD) 症例の前頭葉機能の評価する。【方法・対象】CDR が 0 の 118 名 (20 歳～70 歳台) に FAB を施行し正常値を作成した。MMSE が 24 点以上、リバーミード行動記憶試験が正常 (プロフィール 16 点、スクリーニング 6 点) の PD 症例 21 名 (男性 11 名、女性 10 名、平均 66.3 歳) に FAB を施行し、年齢を一致させた正常群と比較した。【結果】FAB の点数は PD 群で  $11.9 \pm 1.5$  (平均  $\pm$  S. D.) 点と、正常群の  $14.6 \pm 0.70$  点に比し有意に低下していた ( $p < 0.0001$ )。カットオフは 13.7 点。FAB と UPDRS III の間には有意な相関はなかった。【結論】FAB の結果にはパーキンソニズム、MMSE および記憶力は影響しておらず、痴呆が認められない PD でも前頭葉機能が低下している可能性が示唆された。

#### 対象および方法

##### はじめに

Frontal assessment battery (FAB) は、前頭葉機能の評価するために考案された短時間にベッドサイドで施行できる認知行動のバッテリーである。FAB は 1、概念化、2、思考の柔軟性、3、運動プログラミング、4、two-one tapping、5、抑制コントロール、6、把握行動の 6 つのサブテストからなり、18 点満点のバッテリーである。FAB の結果は代表的な前頭葉機能検査である Wisconsin Card Sorting Test の保続エラーと相関を示したことから、前頭葉機能を全般的に評価する検査として簡便でかつ有用であると考えられている。今回、痴呆を伴わないパーキンソン病 (PD) 患者に FAB を施行し、PD 患者における前頭葉機能の評価を行なった

まず、正常値作成を行った。十分な説明を行った後に同意を得た CDR が 0 の正常人 (20 代、30 代、40 代、50 代、60 代、70 代の各 20 人) に FAB を施行し年齢別正常値を作成した。対象は当院に通院中もしくは入院中の PD 患者 21 名 (男性 11 名、女性 10 名、平均 66.3 歳) で、振戦、固縮、寡動、抗パーキンソン病薬への反応により PD と診断された症例である。全例とも MMSE は 24 点以上でリバーミード行動記憶試験をのプロフィール点 (カットオフ 16/15 点) およびスクリーニング点 (カットオフ 6/5 点) がカットオフ値を上回る症例である。他のパーキンソン症候群 (進行性核上麻痺、皮質基底核変性症、多系統萎縮症、脳血管性パーキンソン症候群) は除外した。PD 群に FAB を施行し、年齢を合わせた正常群と比較検討した。PD 症例のパー

キンソンニズムはUPDRSⅢにて評価し、FABの点数との相関を検討した。

### 結果

FABの点数は30台をピークに年齢とともに低下する傾向にある(図1はスライドのグラフを挿入)。FABの点数はPD群で $11.9 \pm 1.5$ (平均 $\pm$ S.D.)点と、正常群の $14.6 \pm 0.70$ 点に比し有意に低下していた(表1はスライドの正常群との比較を挿入  $p < 0.0001$ )。PD群におけるFABのサブテストでは概念化、思考の柔軟性、抑制コントロールの低下が有意であった(表1)。正常人群とのカットオフは13.7点(図2はスライドの図を挿入)。PD群のUPDRSⅢは $27.4 \pm 5.67$ であったが、FABとの間には有意な相関はなかった(結果が出ていないから図表は無くてもいいです)。

### 考察

MMSEとリバーミード行動記憶試験が正常であるPD群でも正常群と比較するとFABの点数が有意に低下しており、かつFABの点数はUPDRSⅢとの間に相関を認めなかった。これは、痴呆のないPD患者においても運動機能障害では説明できない前頭葉機能障害が存在していることを示唆している。PD群におけるFABのサブテストで認められた概念化の障害、思考の柔軟性、抑制コントロールの低下はこれまで報告されてきたパーキンソン病の実行機能障害の内容と矛盾しなかった。更に多数例での検討を行うとともに臨床症状との関連を解析する必要がある。

### まとめ

1) FABの年齢別正常値を作成した。2) 痴呆のないPD患者にも運動機能障害では説明できないFABの低下があり前頭葉機能障害の存在が示唆された。

### 文献

Dubois B, et al. : Neurology, 1621-6, 2000

Royall DR, et al. : Neurology, 565, 2001

Takagi R et al.: No To Shinkei, 897-902, 2002