

難」「着衣、身の周りの動作」の6項目を用いた。筋力について、頸部前屈、左右の肩関節外転（三角筋など）、肘関節屈曲（上腕二頭筋など）、手関節背屈、股関節屈曲（腸腰筋など）、足関節背屈の計11ヶ所を調査した。筋力のグレード（MRCスコア）は0：筋の収縮なし、1：筋収縮はあるが関節は動かない、2：重力に抗しない運動可能、3：重力に抗して可動域全体にわたって運動可能、4：重力と弱い抵抗に抗して可動域全体にわたって運動可能、5：正常という6段階を設定した。

結果

1. 男女比、発症年齢 (Fig.1)

平成16年度データで男性60.4%、女性39.6%であり、男女比はほぼ3:2であった。発症年齢は平成16年度新規申請例で 65.1 ± 11.0 歳 (mean \pm SD)であり、発症のピークは60歳台から70歳台であった。平成16年度更新例では 58.3 ± 12.0 歳であった。平成16年度新規申請例の平均罹病期間は1.72年であり、更新申請例の平均罹病期間は6.35年であった。更新申請例の平均罹病期間は発病40歳代の患者で9.11年、50歳代で6.54年、60歳代で4.78年、70歳代で3.31年、80歳代で2.51年であった。若年発症の患者ほど平均罹病期間が長くなり、より更新申請データセットの中で割合が高くなるために、平均発症年齢が若く算出される傾向があった。

2. 改訂版 El Escorial 診断基準への適合

平成16年度新規申請分について、改訂版 El Escorial 診断基準への適合を検証すると、clinically definite が17.9%、clinically probable が25.1%、clinically probable laboratory supported が27.0%であった。

3. ALS 患者生活状況、重症度、ADL

平成16年度更新申請データで、就労・就学は5.1%、家事労働が3.4%、在宅療養が62.7%、入院が26.5%、入所が2.3%であった。

栄養の確保 (Fig.2) について、胃瘻・腸瘻が33.1%、経鼻胃管が8.6%、経静脈栄養が1.2%の患者で施行されていた。換気補助 (Fig.3) について、非侵襲的陽圧換気 (NIPPV non-invasive positive pressure ventilation) が5.7%、気管切開を施行したうえでの人工呼吸器装着 (TPPV tracheostomy positive pressure ventilation) が34.3%で施行されていた。TPPV 施行後の年数は平均 3.78 ± 3.61 年 (mean \pm SD) であった。

重症度分類 (Fig.4) では重症度1「家事・就労はおおむね可能」4.1%、重症度2「家事・就労は困難だが、日常生活（身の回りのこと）はおおむね自立」

12.7%、重症度3「自力で家事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する」24.5%）、重症度4「呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある」17.0%、重症度5「気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用」40.1%であった。重症度3以上は介護を要すると考えられ、81.6%が相当した。

ALSFERSの項目別の点数の割合をFig.5に示す。「着衣、身の周りの動作」5点（全面介助）が62.8%、「書字」5点（ペンが握れない）が54.9%、「歩行・移動」5点（全介助移動）が36.9%、「言語」5点（実用的発話の喪失）が38.4%、「嚥下」5点（経口摂取不可能）46.8%、「呼吸困難」5点（呼吸補助装置を考慮）41.6%と要素別に見ても、医療・介護の必要性が高い患者の割合が大きいことが示された。

4. 初発症状

平成16年度新規申請症例における初発症状（複数記載可）（Fig.6）は多い順から上肢筋力低下47.1%、構音障害39.5%、下肢筋力低下35.2%、嚥下障害22.9%、呼吸障害5.9%、頸部筋力低下（首下がりなど）7.0%であった。初発症状が上肢筋力低下である症例のうち24.4%が近位優位での発症であり、遠位優位が54.8%、びまん性が20.8%であった。初発症状が下肢筋力低下である症例のうちでは15.9%が近位優位での発症で、遠位優位が50.0%、びまん性が34.1%であった。2割程度の症例で四肢筋力低下が近位筋優位で始まることが示された。

初発症状に上肢筋力低下、下肢筋力低下、頸部筋力低下（首下がり）、呼吸障害が存在する例について、初発時に併存する症状をFig.7に示す。四肢筋力低下で発症する例に比べ、首下がり、呼吸障害で発症する例は初発時の症状の広がりがより大きいと考えられた。

5. 現症

四肢、体幹の筋力低下、筋萎縮、球麻痺症状に加え、平成16年度更新申請例で、膀胱直腸障害が11.2%、しびれ感が10.0%、痴呆が7.9%、疼痛感が8.7%、眼球運動障害が5.9%、発汗障害4.7%の症例で認められた。（Fig.7）

6. TPPV後の臨床像（Fig.8）

平成16年度更新申請例のTPPV未施行患者において、眼球運動障害は2.5%、膀胱直腸障害は7.9%、発汗障害が3.3%に認められた。一方で、TPPVを施行しているが導入後3年未満の患者では眼球運動障害が5.6%、膀胱直腸障害が16.1%、発汗障害が6.9%にみられ、TPPV導入後3年以上経過した患者では眼球運動障害が21.4%、膀胱直腸障害が21.2%、発汗障害が8.4%に認められた。いずれもTPPV施行後年数が経つにつれて、出現頻度が上がる傾向がみられた。

考察

1982年の厚生省神経変性疾患調査研究班による、ALS 全国調査においては症例の男女比は、男性 497 例、女性 271 例で 1.83 : 1 であった。1996 年の同調査では男性 410 例、女性 288 例で 1.42 : 1 であり、平均発症年齢は男性 58.2 ± 10.3 才、女性 59.7 ± 11.3 才であった。今回の検討で、発症年齢の平均は特定疾患新規申請例よりも更新申請例で 7 歳程度若かった。これは若年に発症した患者ほど罹患年数が長くなる傾向があり、更新申請を繰り返す割合が高いことによる。真の発症年齢分布は新規申請例の発症年齢ヒストグラムに近いと考えられる。平均発症年齢はおよそ 65 歳と考えられ、従来調査で得られている印象よりも高齢発症であると言える。

新規申請時の改訂版 El Escorial 診断基準への適合を検討したところ、definite 以上に該当する症例は 70% であった。改訂版 El Escorial 診断基準については、アイルランドにおいて 6 年間 388 例の ALS 患者を追跡した検討⁴⁾があり、診断時に definite または probable であった症例は 56% であったとされる。改訂版 El Escorial 診断基準は診断の確からしさに段階をつけることが可能であり、厳密に研究対象集団を規定することができる。治療介入研究などの臨床研究を遂行するにあたって World Federation of Neurology が推奨する診断基準とされている。しかし特に probable 以上を求めると、ALS の診断を最初に行う段階では、多くの症例がもれてしまうことが確認された。

ADL について、我が国の ALS の 8 割以上が日常生活に介助を要する状態であることが判明した。特に経管栄養や気管切開を施行された最重症群が 4 割を占め、重症の患者の割合が高い。今回の解析では、平成 16 年度の更新申請時に 5.7% で NIPPV が施行されており、34.3% で TPPV が施行されていた。一方で、諸外国のデータでは、北米における ALS Patient Care Database を用いた報告⁶⁾で 15.6% の ALS 患者が NIPPV を使用し、2.1% が TPPV を施行されていた。同じく北米における 1995 年から 2000 年にかけての 3 つの調査における NIPPV 施行率は 7 ~ 15.4% であった。イギリスにおける調査⁷⁾では NIPPV が 2.6 ~ 3.5% の運動ニューロン疾患患者で施行されていた。1995 年から 1997 年にかけて、アメリカ合衆国オレゴン州で ALS 患者 100 名に対して行われた調査では 2 名しか TPPV 施行を選択しなかった⁸⁾。

これらのデータを比較すると、NIPPV 施行率は我が国でやや低めであるのに対して、TPPV 施行率は類をみない高率であり、顕著な特徴である。このことは我が国の ALS に対する医療制度の特徴や呼吸器装着に対する考え方の差異などを反映したものと考えられる。いずれにせよ今後の ALS の医療、介護を

考える上で最も重要な点であると考えられる。

平成 15 年度更新申請データと平成 16 年度更新申請データを比較するとわずかであるが、胃瘻・腸瘻施行患者および TPPV 施行患者の割合が増加している。それに伴い重症度 5 の患者割合も増加している。これは今後経年的に検証していく必要があるが、我が国で最重症の ALS 患者が占める割合がわずかずつ漸増している可能性も示唆している。

我が国では初発症状に応じて、①普通型：上肢の筋萎縮、筋力低下が主体で、下肢痙縮を示すもの、②球型：言語障害、嚥下障害など球症状が主体となるもの、③偽多発神経炎型：下肢から発症し、下肢の反射低下・消失が早期からみられ、二次ニューロンの障害が前面に出るものの 3 型に分類することが標準とされてきた。今回の初発症状のデータから病型はこの 3 型が基本と考えられるが、初期から呼吸障害をきたすも、頸部筋力低下をきたす首下がり型と考えられるものが一定の割合で存在するなど、より多彩な病型の分布が示唆された。また筋萎縮は必ずしも遠位から始まるわけではないことも示され、多様性をふまえた病型の再構築を検討すべきと考えられる。

TPPV 導入後の臨床像をみると、従来は陰性徴候とされた眼球運動障害、自律神経障害などの出現頻度が経過を経るごとに増えることが示される。林らが主張⁹⁾するように呼吸筋麻痺前後の病像を一連の流れで捉えなおす作業が必要であると考えられる。その場合、長期例を含めた TPPV 実施 ALS 患者の多い我が国において調査研究を行うことが、世界的にも重要である。

特定疾患申請用臨床調査個人票を用いた調査で、我が国の ALS 横断像について示した。ALS の病像を把握し、患者へのインフォームドコンセントのための情報、臨床介入研究の基礎資料、行政府における患者支援計画策定の資料など様々に活用しうるデータを得ることができる。引き続き、年次ごとの解析を継続し、第一線の臨床、福祉、看護、介護、行政の現場に生かせる形で情報を還元する必要がある。しかし、患者とのコミュニケーションの状況、療養・介護に関する情報、QOLに関する情報などは極めて重要な情報であるが、主に調査票の実務的な側面から、今回は盛り込むことが出来なかった。今後の重要な検討課題である。

一方でこの現行の臨床調査個人票を用いるしくみは、一定の全国スケールの情報を得ることが出来るが、限界も見られる。例えば患者の死亡までの経過を追うことができない。従って予後の把握とそれに寄与する因子の探索を行うことができない。さらに全国の多くの医師が記載に関与し、患者への治療費援助を伴う認定のために書かれるという事情から、記載情報の確度に一定の限界がありえる。また連結不可能匿名化を行わなければならないことから、今後、ALS の病態解明と治療法開発を進めるうえで、重要な鍵となりうる患者の遺伝子などの試料をこれら臨床情報とリンクすることはできない。今後、我が国におい

て ALS 研究のブレークスルーを目指すためには、質の高い臨床情報と予後の把握、遺伝子などの患者試料とのリンクを行える形での全国規模でのリソース構築が強く望まれる。

文献

- 1) 上林雄史郎、八瀬善郎、田中弘富ら：運動ニューロン疾患予後調査—本邦症例のアンケート調査結果—。臨床神経 1982; 22: 972-979
- 2) 桃井浩樹、進藤政臣、柳澤信夫ら：本邦における筋萎縮性側索硬化症の病勢経過—厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班調査より—。神経進歩 2004; 48: 133-144
- 3) 大橋靖雄、田代邦雄、糸山泰人ら：筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の日常生活における機能評価尺度日本版改訂 ALS Functional Rating Scale の検討。脳と神経 2001; 53: 346-355
- 4) Chancellor AM, Warlow CP: Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. J Neurol Neurosurgery, and Psychiatry 1992; 55: 1106-1115
- 5) Traynor BJ, Codd MB, Corr B et al.: Clinical Features of Amyotrophic Lateral Sclerosis According to the El Escorial and Airlie House Diagnostic Criteria. Arch Neurol 2000; 57: 1171-1176
- 6) Lechtzin N, Wiener CM, Clawson L et al.: Use of noninvasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. ALS and other motor neuron disorders 2004; 5: 9-15
- 7) Bourke SC, Williams TL, Bullock TE et al.: Non-invasive ventilation in motor neuron disease: current UK practice. ALS and other motor neuron disorders 2002; 3: 145-149
- 8) Lewis PR: Assisted suicide and alternatives in amyotrophic lateral sclerosis. New Engl J Med 1998; 339: 987-989
- 9) Hayashi H, Oppenheimer EA: ALS patients on TPPV. Neurology 2003; 61: 135-137

Fig. 1

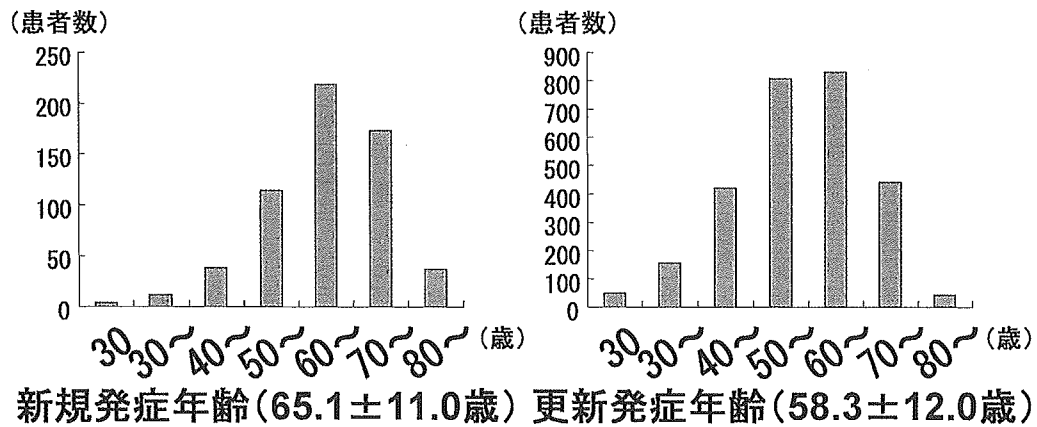


Fig. 2

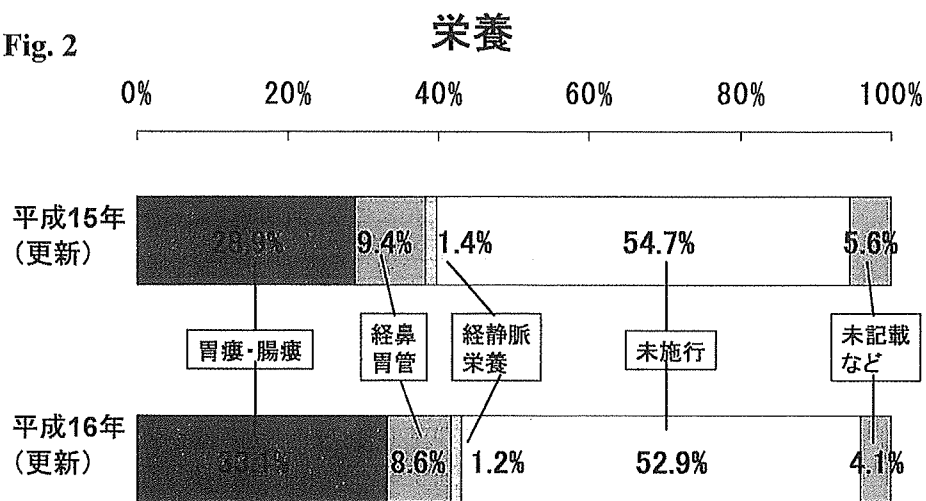


Fig. 3

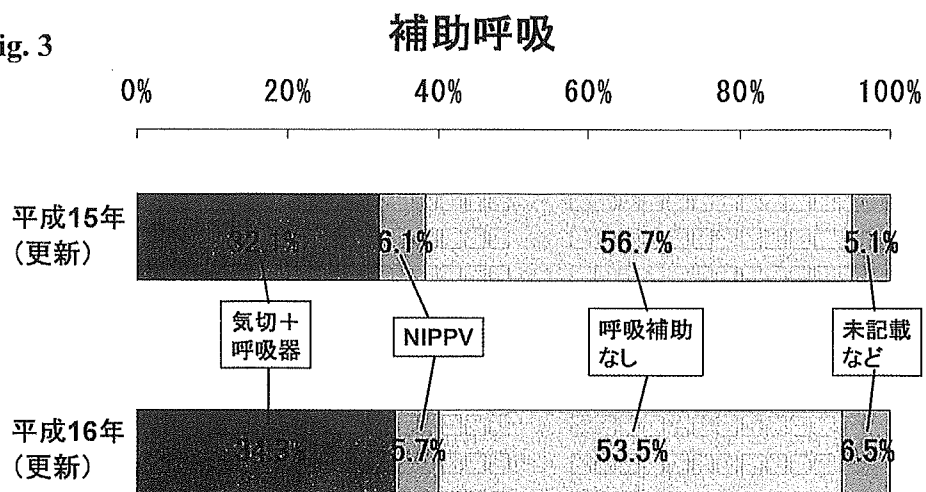


Fig. 4

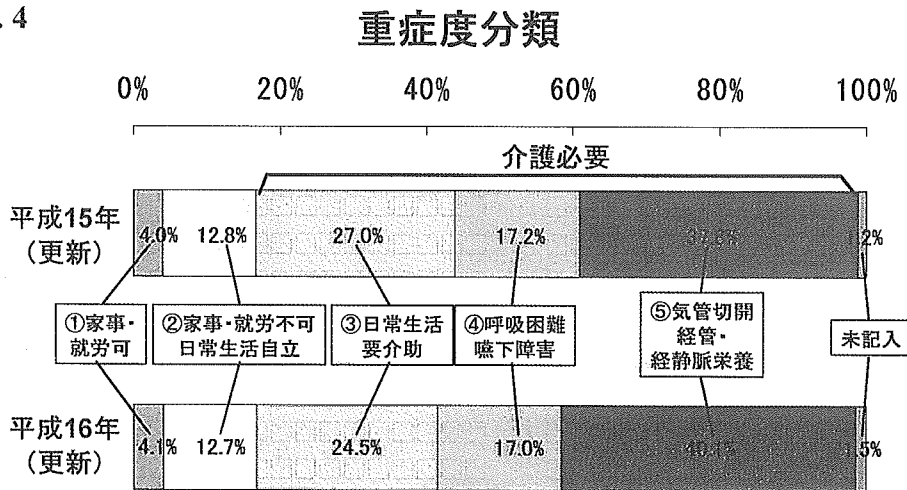


Fig. 5

ALSFRSサブスコア 平成16年度

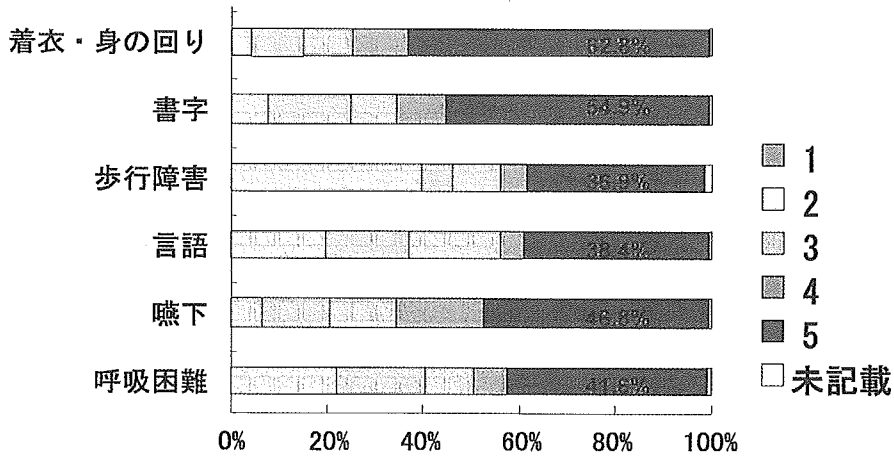


Fig. 6

初発症状 (平成16年度新規例)

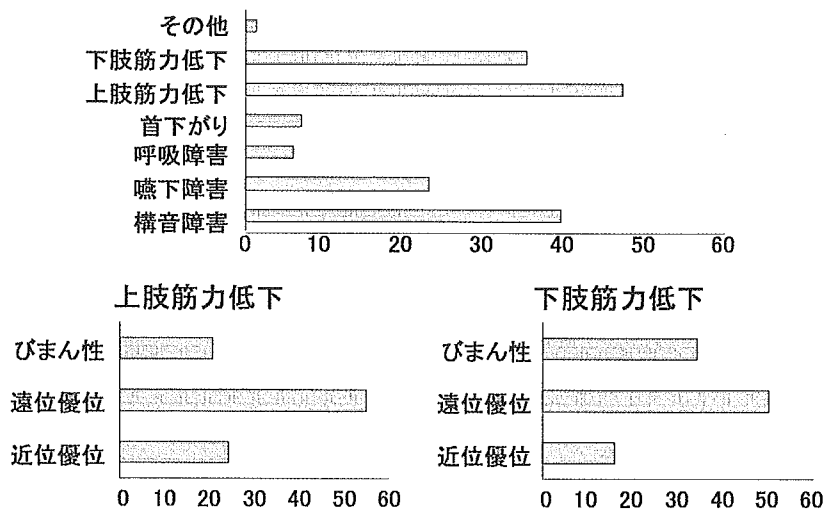


Fig. 7 運動麻痺以外の現症(陰性徴候など)
平成16年更新例

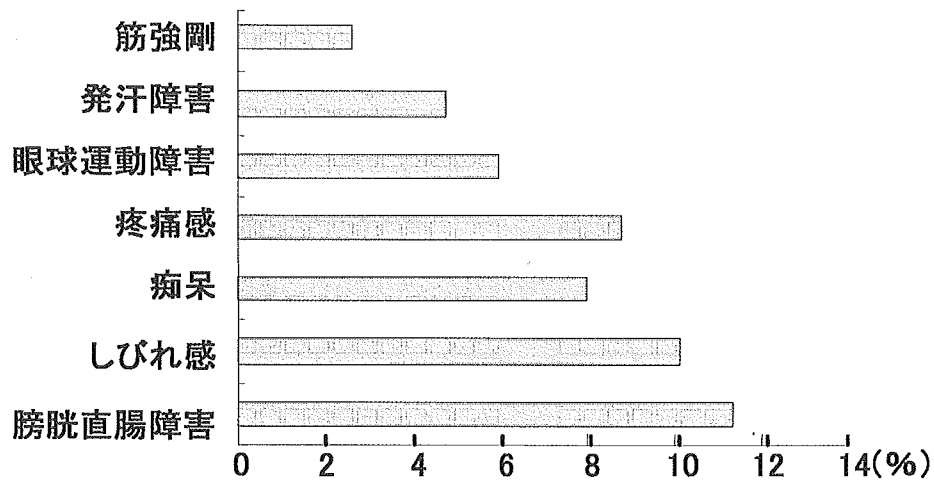
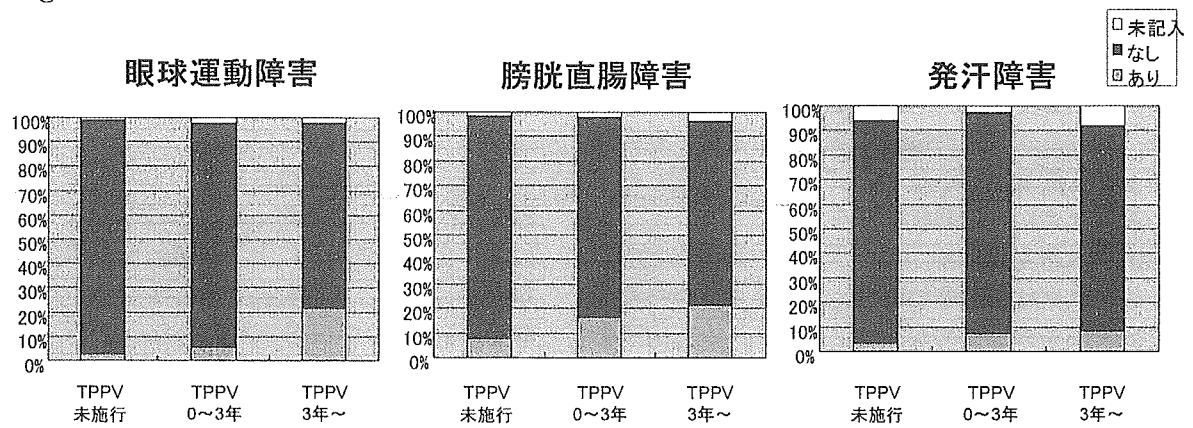


Fig. 8



特定疾患受給者証による検討 「ハンチントン病」

分担研究者 長谷川一子
研究協力者 堀内恵美子

所属 国立病院機構相模原病院神経内科

研究要旨 ハンチントン病は昭和56年に特定疾患の一つとなった。その後20年以上が経過し、その間に病因遺伝子の同定がなされ、遺伝子診断が確定診断に利用されるようになった。しかし、臨床面に於いては、ハンチントン病の有病率や実態調査に関する全国調査はなされていない。今回、特定疾患診断書および、特定疾患受給者証交付件数をもとに、ハンチントン病の推定有病率、治療や療養の実態を検討した。その結果、ハンチントン病の有病率は県により多寡があること、重症者の占める割合が他の特定疾患に比較して高いことが明らかとなった。今後この推計結果をもとにわが国におけるハンチントン病の診断、病状評価尺度、治療薬、療養状況について実態調査に結び付けていく予定である。

A. 研究目的

ハンチントン病 Huntington's disease: HD についてはわが国における有病率、地域分布などの疫学調査、臨床診断あるいは遺伝子診断後の治療、療養状況などに関する実態調査はほとんどなされてきていない。また、臨床的にHDは不随意運動として舞踏運動、精神症状、知的機能低下を認めるが、療養上問題となる症候は何かなどの実際面での問題点も明らかとされていない現状にある。

難治性疾患克服事業、および前身である特定疾患調査研究事業はわが国独自の施策であり、年一回の特定疾患調査診断書の集計結果は、いわゆる難病の実態を全国レベルで、経時的に把握する手段としての有用性が推察されてきていた。この調査票の個人情報保護法に則った利用が、近年、各研究班で可能となった。この度、難治性疾患克服事業の一環として、特定疾患診断書、および公開されている特定疾患受給者交付件数を元に、HD病の有病率、療養状況に関する調査を行う機会を得たので報告する。

B. 研究方法

難治性疾患克服研究事業、神経変性疾患に関する調査研究班班長の推薦の元、厚生労働省健康局と誓約書を交わした後、匿名化された特定疾患診断書から得られたデータを貸与された。入力されたデータを一覧したところ、入力状況が未入力の県も20県ほど見出した。このため、有病率の調査に関しては難

病情センターホームページより、各県別特定疾患受給者証交付件数をデータベースとした。これらを元に、HDの地域別有病率、日常生活動作、治療および療養状況について検討した。

C. 研究結果

1. HDの患者数について

データベースに登録されているハンチントン病患者数は約250名であった。前述したように未入力の県が全国で約半数に上るため、受給者証交付件数を参照したところ、全国で672名であった。平成16年10月現在のわが国の人口からみると、HDの有病率は人口10万人あたり0.53人であった。

2. 地位的分布などについて

交付件数は東京、大阪、神奈川、愛知など大都市に多かった。これを人口10万人あたりの交付件数で見ると、交付件数の多い県は石川、和歌山、山形、鳥取、岡山、富山、島根の順であった。石川、和歌山両県は人口10万人当たり1人以上で、有病率の高い県といえる。一方、岩手、茨城、山梨、福井では登録患者数は0であった。

3. 発症年齢

本項目以下の項目は、すべて特定疾患診断書の登録255名分を分析した結果である。

HDの発症年齢は幼児から80歳代に亘るが、最も頻度が高いのは40歳代、次いで50歳代、30歳代の順であった。なお、HD発症から診断書交付までの期

間は、発症した当年から6年までが最も多いが、時に発症後30年後に受給者証を交付された症例もみられた。これは平成16年度更新分、平成16年度新規登録分共に、同様の傾向が見られた。平成16年度新規登録分によれば、発症から受診までの期間は1年から19年に及んでいた。さらに、初診から受給者証交付までの期間も、受診した当年が最も多いものの、1~20年に及んだ。

4. 臨床像

病状は進行性の経過を取るものが217命中211名、進行がないとされたのが6名であった。

HDの主症状である不随意運動については、ありが213名、なしが5名、不明が1名であった。不随意運動の内訳は舞踏運動が最多で192名、アテトーシスが12名、パリスムが10名、振戦・ミオクローヌスが10名であった。なお、自咬症を3名で認めた。また、パーキンソニズムを認めたのは41名で、内訳は仮面様顔貌が21名、固縮が19名、無動が8名であった。

歩行状態では歩行障害を認めたのが185名、歩行障害なしが25名、不明が3名であった。歩行障害の程度は介助歩行が54名、車椅子生活が40名、臥床状態が62名で、記載がないものが30名であった。

神経所見では、深部反射亢進は100名に認めたが、75名には反射亢進はなかった。また、バビンスキー反射は16名で陽性、195名で陰性だった。末梢神経障害を16名で、筋萎縮は60名に認めた。

精神症状では性格変化を15名で認め、37名ではなし、15名では不明であった。性格変化や行動面では班社会行動を45名で、脱抑制を88名で認めた。なお、自殺企図は217名中17名で認め、頻度が高いといえる。知的障害は190名で認め、20名ではなし、不明が8名であった。

5. 若年型HDについて

平成16年度の更新、もしくは新規登録者から若年型HDの割合をみると、若年型を30歳未満で発症したものとすると、253登録数のうち20例が該当した。登録データから明らかとなることは少ないが、通常のHDに比較して、パーキンソニズムを示す症例の頻度が高い。また、不随意運動は舞踏運動でないことも少なくなく、アテトーシス、ミオクローヌス、振戦をみると記載があった。さらに、小児特定疾患として申請されることもあるとのことであった。

6. 画像診断

CTもしくはMRI検査は半数強の128名が撮像されていた。尾状核萎縮は55名で陽性、ないものは19

名であった。また、大脳皮質萎縮は有りが103名、無しが29名であった。

7. 遺伝子検査

遺伝子検査は未施行例81名で、125人が検査を実施していた。異常が検出されたのは119名で、陰性が3名であった。なお、家族内患者の施行例が17名あり、17名とも異常が検出された。

8. 医療処置の状況

療養生活での医療処置の有無にふれる。経鼻チューブ栄養を受けているものは16名で最長6年、胃ろうによるチューブ栄養は23名で、最長4年であった。2症例で気管切開を、1名で人工呼吸器を使用していた。

8. 生活状況

図1に生活状況の割合を示す。218名のうち、就労しているのは5名、就学が1名、家事労働が10

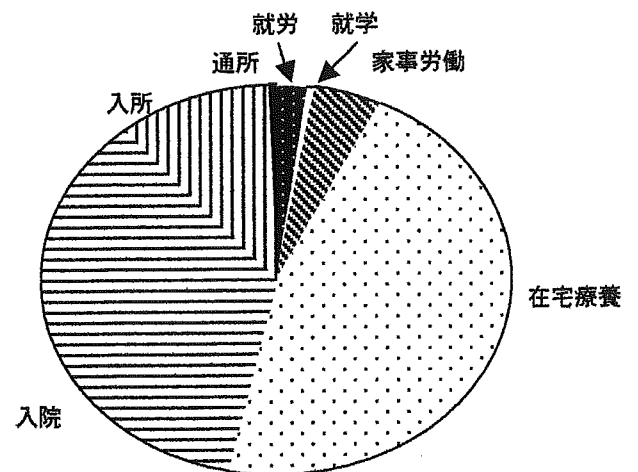


図1. 登録HD患者の生活状況

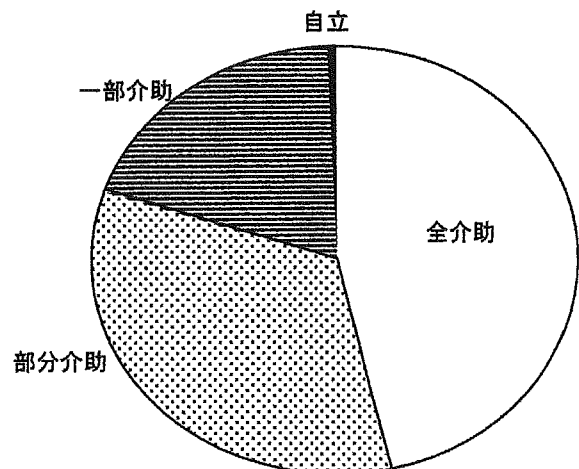


図2. 登録HD患者の日常生活動作

名、在宅療養が100名、入院が78名、入所が23名、通所が1名であった。すなわち、HD患者の大半は在宅療養と入院の状態にあり、就労や就学しているものは一割に満たない状況にある。

日常生活動作の状況を図2に示す。登録票に記載のあった204名のうち自立は1名に過ぎず、部分介助が69名、一部介助が39名、全介助が95名であった。図1の生活状況とあわせてみると、全介助から部分介助が3/4強を占め、在宅療養患者の大多数が部分介助以上であると思われる。

このような生活状況であるが、患者の年齢層が若いこと、介護保険の病名「初老期の痴呆」を利用していない患者が多く、介護保険を利用していないのが126名と全体の2/3を占めた。介護保険を受給しているものは64名で、介護度5が33名と半数を占める。介護度4も12名で、介護保険を受給する場合には介護度が高いことが示された。この点を介護保険での寝たきり度、痴呆の日常生活自立度の項目で検討してみると、寝たきり度は日常生活全般に部分介助以上とされるB1以上の患者が大半を占めた。また、痴呆の日常生活自立度でも要看護以上が3/4を占めた。

身体障害者手帳取得状況をみると身体障害者手帳保持者が130名、非取得者が77名で、3/4の患者が手帳を取得していた。身体障害者手帳の等級別では1級が63名でほぼ半数を占める。立位をとるのに介助、もしくは看護が必要な2級以上の症例が3/4となる。介護保険を利用していない患者でも、身体障害の程度が重症であることが明らかであった。

この点を身体障害者手帳と介護保険両者の取得、利用状況から分析してみると、身体障害者手帳を取得し、介護保険を利用していない症例の年齢の平均は41±11歳、身体障害取得、介護保険利用群では58±10

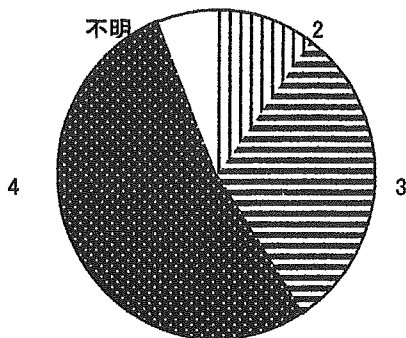


図3. 身体障害者手帳を取得、介護保険非利用者日常生活障害度 (数字は日常生活障害度)

歳であった。

身体障害を取得、介護保険非利用群の日常生活障害別の割合を図3に示す。図3に示すようにこの群は重症度が高い。介護保険が利用できていない原因は、患者年齢が他の群に比較して若年であることが要因と思われる。一方、身体障害者手帳非取得、介護保険非利用者群の平均年齢は55.8±12.5歳で、生活障害度は3群の中では最も軽症で一部介助者が半数弱であった。

D. 考察

特定疾患診断書の登録数が受給者証交付件数の半数に満たないため、これまで述べた結果は偏りがある可能性は避け難いと思われる。これは、HD受給者証交付件数からみて患者数が多いと考えられる4県で登録が完了していなかったことによる。このように限られたデータベースから分析した結果ではあるが、今回の調査からHDの有病率と予想以上厳しいHD患者の療養状況が明らかとなった。

まず、わが国におけるHDの有病率について述べる。わが国での地域的有病率は過去に、茨城県で10万人当たり1人(1984ごろ)、鳥取県で0.72(1995)と報告された。今回の交付件数からみると、HDのわが国の有病率は人口10万人あたり0.53であった。県別の有病率を求めると、結果で述べた様に北陸、和歌山、山形、鳥取、岡山各県で有病率が高く、岩手、茨城、山梨、福井では交付件数が0であった。鳥取県はHDの有病率は今回も1995年と大差はなく、HDの増加傾向は見られなかった。一方、茨城県ではHD受給症交付件数が0となっており、この点は再調査が必要と思われた。海外と比較してみると、コーカソイドのHDの有病率5~10/10万人に比較して、わが国のHD有病率は低いとされていたが、ほぼ1/10であることが示された。

今回の分析で示された特記事項の一つは、遺伝子検査の施行率が比較的高率で60%を超えていた点である。診断の確定に遺伝子検査は有用であるが、調査票からは遺伝子検査施行へのプロセスを窺うことはできない。近年、HDの患者団体から安易な遺伝子診断に対するクレームが今回の報告を機になされた。この点については確定診断という面から遺伝子診断は重要であるため、プロセスを踏んだ遺伝子検査の実施が望まれるところである。遺伝子検査を施行した例ではほとんどが陽性でHD遺伝子異常が陰性であったのは125例中3例であった。遺伝子異常が陰性であったにも関わらずHDとしての受給者

証を交付されている事由は不明であるが、一部 neuro-acanthocytosis が HD に混入しているものとも推定できる。これは自咬症を示したとする3名と思われるが、詳細は不明である。

HD は身体症状とともに精神症状を示すため、日常生活障害度が高いことが予測される疾患の一つである。今回の調査では、予想以上に身体障害度が高く、就学や就労など通常の生活を送るものは極めて少数で、多くは在宅療養、入院生活を送っていた。日常生活動作についてみれば部分介助以上が2/3を占め、身体障害手帳2級以上取得も2/3に上る。社会資源の利用状況は、特定疾患調査表からは、介護保険の利用状況のみが対象となっている。結果で触れたように、HD は発症年齢のピークは40歳代であるものの、これよりも若年で発症する群が比較的多く、障害度が高くても、介護保険を利用できない群を見出すことができた。これらの群は小児特定疾患による救済もなく、療養状況は厳しい状況にあるものと推定できる。一般にHDは発症後5~10年で車椅子生活、15年を超えると臥床状態となることが多い。今回の分析では罹病期間と日常生活動作の障害の程度を検討することはできなかった。これには発症年齢の記載不備が多かったことも要因であった。

今回、特定疾患調査個人票から明らかとし得なかった点について次に触れる。HD 個人調査票の調査項目を前回改定した際にはできるだけ、他の特定疾患調査個人票と同一とし他疾患との対比を容易とすることに主眼をおいた。このため、HD の特殊性についての実態については、抽出しがたい点もある。その一つは精神症状の詳細と臨床経過、薬物治療の実態である。精神症状については自験例から推定しても、身体症状である不随意運動よりも社会生活の継続を困難とする要素となることが多いと思われる。精神症状の内容としては知的レベルの低下よりも、性格変化が主体でいわゆる前頭・側頭型の精神症状が多い。調査票には性格変化、反社会行動、脱抑制、自殺企図の項目があるが、“無し”とした診断書が大半を占めた。診断書を患者本人もしくは家人に直接渡すことからの遠慮も想定されるが、通院回数が少ない症例が多く、記載者(担当医)側の実態把握の低さも要因として挙げられる。このような状況にあるが自殺企図はほぼ一割の患者にみられ、HD を診療する上での留意点といえる。

HD の臨床経過については、調査票の調査項目が少ないという不備はあるものの、各都道府県健康課による特定疾患診断書の登録が進むことにより、解消

されていくものと思われる。治療の実態については調査項目にないため、新たに調査を行う必要があるが、患者会によれば年に診断書記入時のみ受診しているにすぎない HD 患者の現状を鑑みると、治療そのものを受けている症例が少ない可能性があり、調査内容について検討が必要かもしれない。私見ではあるが、HD 患者の臨床症候は多彩であり、薬物によるコントロールが可能な症候も少なくない。療養生活の向上の為に、薬物療法を考慮することも必要と思われる。

さらに、若年型 HD の把握の問題がある。一般に若年型 HD は重症で経過が速いという認識がある。本調査から得られた人工呼吸器使用下の療養生活者は、若年型 HD と推定される。若年型 HD の一部は小児特定疾患の中で把握されている可能性もあり、調査範囲の設定を考慮する必要があると思われる。

E. 結論

特定疾患調査票(個人票)をもとにわが国の HD の実態を調査した。特定疾患受給者証交付件数を加味した HD のわが国の有病率は、人口10万人当たり0.53であった。HD は身体症状、精神症状により、日常動作や社会生活が障害されることが多く、診断書を交付されている症例では、通常社会生活が可能であることは極めて稀であった。多くは部分介助から全介助の日常生活動作レベルにあり、在宅療養、入院療養生活の状況にある。また、介護保険に該当しない年齢層の患者も多く、介護保険が利用できないことも少なくないことが推察された。

今後は治療の実態、HD の臨床経過、若年性 HD の実態について調査を進めていきたい。

F. 参考文献

1. Nakashima K et al: Epidemiological and genetic studies of Huntington's disease in the San-in area of Japan. *Neuroepidemiology*, 1996;15(3):126-31

臨床調査個人票からみた本邦のパーキンソン病関連疾患 (パーキンソン病, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症) の現状

谷口 彰, 成田有吾, 内藤 寛, 葛原茂樹
三重大学神経内科

はじめに

パーキンソン病 (PD), 進行性核上性麻痺 (PSP), そして大脳皮質基底核変性症 (CBD) はいずれもパーキンソニズムを主体とする変性疾患である。かねてより PD は厚生労働省が難治性疾患克服事業の対象とする, いわゆる神経難病 (特定疾患) に含まれていたが, 平成 15 年からは, PSP および CBD も追加され, 「パーキンソン病関連疾患」として取り扱われることになった。このため, 以前は PD として申請されていた可能性がある PSP と CBD も, 独立して申請・認可されることから, その疫学調査に利用することが期待できる。

今回, この特定疾患の申請の際に用いられる臨床調査個人票を解析し, 現時点での本邦における PD, PSP, CBD の横断的な疫学調査を行った。

方 法

厚生労働省科学研究費補助金の難治性疾患克服研究事業における臨床調査個人票の使用申請を行い, 許可を得た。平成 15 年度および平成 16 年度に「パーキンソン病関連疾患」として申請登録されたもののうち, 各都道府県において電子入力されている分を検討した。なお, データは匿名化され, 個人が特定できない状態で解析した。

結 果

1. 性別, 年齢, 家族内発症 (図 1)

まず, 平成 16 年度に新規に申請されたのは, PD 3,390 人 (男性 1,506 人 (44.4%), 女性 1,884 人 (55.6%)), PSP 278 人 (男性 173 人 (62.2%), 女性 105 人 (37.8%)), CBD 114 人 (男性 54 人 (47.4%), 女性 60 人 (52.6%)) であった。これに, 更新申請分の PD 19,668 人 (男性 7,843 人 (39.9%), 女性 11,825 人 (60.1%)), PSP 557 人 (男性 326 人 (58.5%), 女性 231 人 (41.5%)), CBD 187 人 (男性 94 人 (50.3%), 女性 93 人 (49.7%)) を加えた, 合計 PD 23,058 人 (男性 9,349 人 (40.5%), 女性 13,709 人 (59.5%)), PSP 835 人 (男性 499 人 (59.8%), 女性 336 人 (40.2%)), CBD 301 人 (男性 148 人 (49.2%), 女性 153 人 (50.8%)) が, 現時点で本邦において「パーキンソン病関連疾患」として横断的に検討可能な人数であった。

年齢別分布は 3 疾患とも 70 歳代が最も多く, 平均年齢 (mean±SD) は PD 71.3±9.2 歳,

PSP 72.3±7.4 歳，CBD 70.2±8.6 歳であった。PD では従来疫学調査で報告されている通り，女性が多かった。一方，PSP では男性が多かった。平均発症年齢 (mean±SD) は PD 62.7 歳±10.9 歳，PSP 67.8 歳±7.9 歳，CBD 65.8 歳±9.2 歳であり，PD、CBD、PSP の順に高くなっていった (図 2， $p<0.001$)。PD に関して、若年発症とされる 40 歳未満で発症したのは発症年齢が記載されているうちの 2.9%であった。また、全体の 3.7%に家族内発症を認め、その内訳は同胞が 31%，優性遺伝が示唆される両親いずれか、および子に発症していたのは 22%であった。家族内発症を認めた群で近親婚があったのは 10%であった。一方、家族内発症を認めない 21,355 人のうち、近親婚があったのは 182 人 (0.8%) であった。

2. 社会活動 (図 3)

3 疾患とも在宅療養されている方が 60%を超えていた。就労，就学あるいは家事労働されていたのは，PD では 4,351 人 (19.3%) であったが，PSP は 25 人 (3.1%)，CBD は 25 人 (8.3%) と非常に少なかった。その一方で，入院あるいは入所されているものの割合は PSP 249 人 (30.7%) と CBD 89 人 (30.4%) では PD 4,203 人 (18.7%) より多かった。日常生活における全面介助も PD、PSP、CBD でそれぞれ 4,106 人 (18.9%)、337 人 (43.0%)、127 人 (45.2%) であり，PSP、CBD では PD の倍以上であった。

3. 重症度

PD の重症度に関しては，厚生労働省特定疾患対策の治療対象として認可されるのは Hoen & Yahr の臨床重症度分類のⅢ度以上，かつ厚生労働省研究班による日常生活機能障害度 2 度以上である。実際に申請するケースの大部分がこの重症度を満たす。今回の検討でも，Yahr の臨床重症度分類ではⅢ度が 48.8%と最も多く，Ⅳ度 23.1%，Ⅴ度 25.2%の割合であったが，Ⅰ度 0.4%，Ⅱ度 2.2%も含まれていた。また日常生活機能障害度は 2 度が 67.1%，3 度が 28.6%であったが，1 度も 3.1%含まれていた。

4. 初発症状

初発症状に関しては，臨床調査個人票には新規申請分のみ記載欄が設けられているため，平成 15 年および 16 年に新規申請された PD 6,691 人，PSP 686 人，CBD 303 人について検討した。PD の初発症状は振戦が 53.6%と最も多く，次いで動作緩慢が 43.1%，筋強剛 9.8%，姿勢反射障害 8.7%の順であった。振戦が最も多く，次いで動作緩慢が多い傾向は，発症年代を 40 歳未満，40～64 歳，65 歳以上に分けて検討しても同じであった。一方，PSP では姿勢反射障害が 44.6%と最も多く，次いで動作緩慢が 38.9%，その他 18.2%であった。CBD ではそのほか 37.0%で最も多く，その内容は，痴呆・精神症状あるいは歩行障害が 17%と最も多く，次に失語・失行が 15%であった。

5. 痴呆と抑うつ

PD で従来からその頻度に関して様々な報告がなされている痴呆と抑うつの合併は，前者

は 23.3%、後者は 29.1%であった。これらの群の平均発症年齢は、痴呆あり (mean±SD) 66.4±9.9 歳, 痴呆なし 61.6±10.9 歳, 抑うつあり 63.6±10.4 歳, 抑うつなし 62.3±11.0 歳であり, 両者ともある群で発症年齢が有為の高かった ($p<0.0001$)。また, 痴呆の頻度は PSP では 66.3%, CBD では 60.4%であり, PD と比べ高率であった。抑うつは PSP では 28.4%, CBD では 34.9%に合併していた。

6. 治療

薬物療法についてであるが, 個人票では, 「使用中」, 「未使用」, 「過去に使用」の 3 つの中から選択することになっているが, 最も信頼性があると思われる申請時に「使用中」の薬物について検討した。PD に対して使用中の薬剤 (図 4) では, Yahr 重症度のいずれの群でもレボドパが最も多く, その頻度は III 度 92.8%, IV 度 96.1%, V 度 86.2%であった。次いでドパミンアゴニストが多く使用され, III 度 74.9%, IV 度 75.6%, V 度 56.1%の割合であった。アマンタジン, 抗コリン薬, セレギリン, ドロキシドパはいずれも使用頻度が少なく, この中ではアマンタジンが IV 度で 40.1%が最も多かった。また, すべての薬剤が V 度では IV 度に比べ使用頻度が低くなっていた。なお, PSP と CBD に使用されていた抗パーキンソン病薬では, PSP ではレボドパが 62.4%、ドパミンアゴニストが 24.3%、CBD では前者が 57.8%、後者が 24.3%であった。

次に抗パーキンソン病薬に関連した症状について検討した (図 5)。日内変動は 37.3%、ジスキネジアは 16.8%、精神症状は 18.4%に出現していた。これらの症状を認める群では, ない群に比べ, 発症年齢および現在の年齢が若く, また罹病期間も有為の高かった ($p<0.0001$)。PD の発症年代別 (40 歳未満, 40~64 歳, 65 歳以上) に検討したところ, 40 歳未満で発症したものでは, 日内変動は 64.5%に、ジスキネジアは 50.0%、精神症状は 16.0%に認めた。40~64 歳に発症した群では, それぞれ 45.7%, 21.1%, 18.1%, 65 歳以上で発症した群では, それぞれ 27.4%, 10.3%, 18.7%に出現していた。日内変動とジスキネジアは発症年齢が高くなるにつれてその出現頻度も低下していた。

PD における非薬物療法のひとつとして近年増加傾向にある定位脳手術は, 全体の 764 人 (3.3%) に施行されていた。手術を受けた時期は, 発症から 5 年以内が 34.3%, 5 年から 10 年以内が 33.3%, 10 年から 15 年以内が 19.1%であった。破壊術のみを受けたのは 338 人 (44.2%), 刺激術 (DBS) のみを受けたのは 277 人 (36.3%) で, 両方受けたのは 29 人 (3.8%) であった。手術部位が記載されている中では, 破壊術のみでは視床 206 人 (60.9%), 淡蒼球 144 人 (42.6%), 視床下核 4 人 (1.2%), 刺激術のみでは視床 75 人 (27.1%), 淡蒼球 56 人 (20.2%), 視床下核 34 人 (12.3%) であった。手術を受けた年齢に関しては, 破壊術を受けた時点の平均年齢 (mean±SD) は 57.4±10.2 歳、刺激術では 63.1±8.8 歳であり, 破壊術の方が有為若く手術を受けていた ($p<0.001$)。1997 年頃までは破壊術が少しずつ増加している状態であったが, その後に刺激術が増え始めた。2000 年に DBS の件数が急増した (図 6) のは, DBS の保険適応が認可されたためと推定される。

7. 栄養・呼吸状態

鼻腔栄養あるいは胃瘻といった侵襲的治療を受けていたのは、PD 6.6%、PSP 18.8%、CBD 13.0%であった。またこれらを受けているものの平均年齢 (mean±SD) はPD 75.6±8.1歳、PSP 73.8±7.2歳、CBD 73.4±5.4歳、平均罹病期間 (mean±SD) はPD 11.0±6.6年、PSP 6.1±3.7年、CBD 6.2±3.4年であった。

考 察

本邦におけるパーキンソン病の疫学調査は、今までにも「厚生科学研究・神経変性疾患に関する研究班」における班会議で討論されていた¹⁾。これらをまとめ、田代²⁾は近年の日本における疫学調査からは、現在のParkinson病の粗有病率は人口10万人あたり100～130とすることが妥当と述べている。班会議における以前の報告では、その調査班の所属する地域の医療機関を対象としたアンケート調査が主体であり、調査内容は統一されていない。今回は、厚生労働科学研究費補助金の難治性疾患克服研究事業における臨床調査個人票を集計したものであり、その調査内容は全国共通で本邦全体で調査されたものであり、今までにない大規模な報告である。

ただし、平成15年度末の時点でパーキンソン病としての医療受給者証交付件数は71,008人であるにも関わらず、今回の電子入力された集計では23,058人となっているので、検討対象となったのはおよそ3割の電子入力分のみになる。

さらに平成15年からはPSPおよびCBDも、厚生労働省が難治性疾患克服事業の対象(特定疾患)に追加され、「パーキンソン病関連疾患」として取り扱われることになった。このため、以前はPDとして申請されていた可能性があるPSPとCBDを、今回は独立して検討できた。

パーキンソン病23,058人の検討では、男性40.5%、女性59.5%であり、女性の方が多かった。これは以前から指摘されているように、欧米では男性が多いが、日本では女性が多いとされていることを支持する結果であった²⁾。PDの年齢分布は70歳代が最も多く、平均年齢は71.3±9.2歳 (mean±SD)、また平均発症年齢は62.7±10.9歳 (mean±SD)であり、これらは2000～2001年に各地域で調査されたもの^{3)~6)}と同等であった。

若年性パーキンソニズムと考えられる40歳未満で発症したのは発症年齢が記載されているうちの2.9%であったが、これは横地の自験施設での検討⁷⁾で得られた10.6%より少なかった。

PSPとCBDの患者数に関しては、森松ら⁸⁾は1999年の日本の人口12,600人から推測して、それぞれ5,500例、2,100例としており、数分の一しか特定疾患として登録されていないこととなる。発症年齢に関するまとまった報告は少ないが、入院中のPSP患者110人の検討⁹⁾では平均65.6歳±6.9歳、神経変性班でのアンケート調査⁸⁾でのCBDでは平均63.3歳とされていた。

社会活動に関しては、3疾患とも在宅療養者が6割を超えていた。一方で、入院あるいは入所している者、そして日常生活において全面介助されている者の割合がPDに比べPSP

と CBD ではるかに多かった。PD と、PSP および CBD の年齢構成には大差ないので (図 1)、PSP や CBD の方が重症化しやすいことの反映と思われる。PSP に関しては、大野¹⁰⁾が「特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班」の平成 11 年度研究業績集 (最終報告) で述べているように、全面介助・臥床患者が 124 人中 52 人 (41.9%) と報告しており、今回の集計と同程度であった。

重症度は Yahr の臨床重症度分類ではⅢ度が 48.8%と最も多く、Ⅳ度 23.1%、Ⅴ度 25.2%の割合であったが、Ⅱ度 2.2%、Ⅰ度 0.4%も含まれていた。また日常生活機能障害度は 2 度が 67.1%、3 度が 28.6%であったが、1 度が 3.1%含まれていた。PD 患者が特定疾患として医療受給者証を交付されるのは、Yahr の臨床重症度Ⅲおよび日常生活機能障害度 2 度以上である。今回の集計で少数ながら Yahr のⅠ度とⅡ度、日常生活機能障害 1 度の方が認められた原因については、都道府県による基準の相違によるものか、あるいは電子入力する際の単なる入力ミスであるのか不明である。

初発症状に関しては、横地の review¹¹⁾では、振戦を初発とするものが約 60%、歩行障害や動作緩慢を初発とするのが各 20%としている。今回の集計では、振戦が 53.6%と最も多く、次に動作緩慢 43.1%、筋強剛 9.8%、姿勢反射障害 8.7%であった。PSP の初発症状に関しては、Nath ら¹²⁾の possible あるいは probable PSP 187 人の検討から、動作緩慢や不安定性といった運動症状が 69%と最も多く、次いで認知機能障害 15%、嚥下・構音障害 14%と報告されているが、今回の検討でも同様に、姿勢反射障害が 44.6%と最も多く、次いで動作緩慢が 38.9%であった。一方、CBD の初発症状としては、Rinne¹³⁾らの 36 人の検討では、rigid, dystonic, akinetic, apraxic な手を「useless arm」とまとめ、55%の頻度で最も多く、次に多いのは歩行障害の 27%としている。また剖検で CBD と確認された 14 例の検討¹⁴⁾でも、四肢の巧緻運動障害が 50%と最も多く、次いで歩行障害が 36%と多かった。これらに比べ、我々の集計では、その他が 37.0%で最も多く、その内容は、痴呆・精神症状あるいは歩行障害が 17%と最も多く、次に失語・失行が 15%であった。

これらの初発症状に関して、既報告例との比較で頻度が異なる原因としては、調査個人票では、初発症状については振戦、動作緩慢、筋強剛、姿勢反射の障害、およびその他から選択することになっていることや、申請する際にはすでに診断がついているためにバイアスがかかってしまった影響が考えられる。

パーキンソン症状とともに大脳皮質症状も主症状とする CBD では、この症状が記載欄に設けられていないことから、他の 2 疾患と比べ実際の初発症状を正確に反映していない可能性がより高いと思われる。

治療に関しては、予想通り PD に対してはレボドパが最も多く使用され、Yahr 重症度のⅢ度 92.8%、Ⅳ度 96.1%、Ⅴ度 86.2%で、次いでドパミンアゴニストがⅢ度 74.9%、Ⅳ度 75.6%、Ⅴ度 56.1%と使用されていた。これは日本や欧米で推奨されているパーキンソン病治療ガイドライン¹⁵⁾に即したものと考えられた。一方、PSP と CBD の治療に関しては、エビデンスのある治療がほとんどない。Lang が review¹⁶⁾では、PSP ではその診断基準にレボドパの無効性が挙げられていることから、大部分の症例にレボドパが使用されているが、

その効果はレボドパ 26%で、その他ドパミンアゴニストは0~29%としている。また CBD に関しては、Kompoliti ら¹⁷⁾による147人の検討で、92%にドパミン系薬剤が使用され、レボドパが87%、ドパミンアゴニストが25%であり、そのうち効果が認められたのは前者が26%、後者が6%であった。またベンゾジアゼピンも32%の頻度で使用されていた。我々の集計ではPSPとCBDに対してレボドパがそれぞれ62.4%、57.8%と最も多く使用されていたが、その頻度は欧米の報告より少なかった。

抗パーキンソン病薬に関する副作用であるジスキネジアは、一般的にレボドパによる治療5年後には約40%に出現するとされている¹⁸⁾。しかしこの頻度は発症年齢により異なり、40~59歳での発症では50%だが、70歳以降での発症では16%とする報告¹⁹⁾もある。我々の検討でも、全体では16.8%に見られたが、40歳未満での発症では50.0%、65歳以上で発症したものでは10.3%の頻度であり、年齢により出現頻度の違いが明らかであった。一方精神症状に関しては、その頻度は報告により様々であり、種々の神経心理学的評価を用いた検討²⁰⁾では、61%に少なくともひとつの精神症状を認め、最も多いのはうつ症状の38%、次いで幻覚の27%であったと報告している。また本邦における、入院を要したPD患者連続64人の検討²¹⁾では、50人がPDに関する症状で入院し、全体の49人に精神症状を認めた。精神症状を契機として入院したのは27人であった。今回の集計では、精神症状の頻度は18.4%と多くはないが、これは記載した医師の精神症状に対する認識の違いなどが関与した可能性がある。

PDに対する外科治療はADLやQOL改善を目的としたもので、その定位脳手術の標的部位は視床VL核・Vim核、淡蒼球内節、視床下核である。2000年4月にDBSの保険適応が認可されたために、特定疾患として認定されたPD患者では破壊術もDBSも自己負担は同じである。DBSは破壊術に比べて、可逆的で、侵襲性・副作用が少ないため、DBSを受ける患者数は、近年急激に増加していた(図6)。これらの外科療法を受けた時点の平均年齢が破壊術よりもDBSで高いことも、後者の方が侵襲性・副作用が少ないことを反映していると考えられた。PDに対する外科療法は世界的にもDBSが主流であるが²²⁾、標的部位それぞれに対する手術方式の違いによる効果については、個人調査票だけではなくUPDRSを含めた全国規模の調査が必要と考えられる。

PDでは病気の進行と共に嚥下障害が現れ、その頻度は晩期には30~52%に達する²³⁾。一方PSPにおける嚥下障害は60%に認め、これは平均3.58年で出現し、経皮胃瘻増設を行ったのは発症から平均5.0年との報告がある²⁴⁾。今回の集計でも鼻腔栄養や胃瘻を受けていたのは、PDに比べPSPとCBDで多く、平均罹病期間もPSPとCBDで短くなっていた。PD、PSP、CBDのいずれも死因として最も多いのは肺炎・気管支炎であるため¹⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾、その予防には食物の形状を変える、鼻腔栄養や胃瘻といった薬物療法以外の管理が必要となってくる。

今回の集計は臨床調査個人票をまとめたもので、本邦における初めての大規模な検討である。しかしながら問題点がいくつか明らかとなった。PDを例にとってみると、電子入力されていたのは医療受給者証交付件数の3割に過ぎなかったため、入力の促進が必要であ

る。また特定疾患として登録されるのは Yahr の臨床重症度Ⅲおよび日常生活機能障害度 2 度以上であるので、評価全体にバイアスが掛かることは避けられない。これらの原因と解決法については今後の課題である。さらに、調査個人票の項目によっては空欄が多いものがあり、特に「抗パーキンソン病薬の効果」の欄に設けられている「症状の日内変動」「ジスキネジア」「精神症状」に関しては約 2 割が記入されていなかった。今後は調査個人票の定期的な集計に加え、記入項目の内容や位置などについても見直しが必要と考えられた。

参考文献

- 1) ミニシンポジウム：パーキンソン病をめぐって（2）. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策事業・神経変性疾患に関する研究・2001 年度研究報告書 2002：35-46
- 2) 田代邦雄. 本邦における Parkinson 病の疫学調査—総論—. 神経内科, 57：467-470, 2002
- 3) 中川正法 ほか. 鹿児島県における Parkinson 病の疫学調査—1980 年調査との比較検討—. 神経内科 2002, 57：471-474
- 4) 山崎俊三ほか. 京都府における Parkinson 病の疫学調査—1978 年調査と 2001 年調査の比較—. 神経内科 2002, 57：478-484
- 5) 木村英紀ほか. 山形県における Parkinson 病の疫学調査. 神経内科 2002, 57：485-491
- 6) 伊藤和則ほか. 北海道（岩見沢市）における Parkinson 病の疫学調査. 神経内科 2002, 57：492-497
- 7) 横地正之. 若年性パーキンソン病 I —臨床的特徴—. 神経進歩 1979, 23：1048-1059
- 8) 森松光紀ほか. 大脳皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺をめぐって. 症候学—とくに暫定臨床診断基準による CBD 症例の全国施設調査. 臨床神経 2002, 42：1150-1153
- 9) 西宮 仁. 進行性核上性麻痺の疫学. 神経内科 2002：56：120-124
- 10) 大野良之. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班」平成 11 年度研究業績集, 2000, p14
- 11) 横地正之. パーキンソン病. 領域別症候群. 神経症候群—その他の神経疾患を含めて—II. 1999;(27 Pt 2):45-8
- 12) Nath U et al. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. Neurology. 2003 Mar 25;60(6):910-6.
- 13) Rinne JO et al. Corticobasal degeneration: a clinical study of 36 cases. Brain 1994; 117: 1183-96.
- 14) Wenning GK et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 184-89
- 15) パーキンソン病治療ガイドライン作成小委員会. パーキンソン病治療ガイドライン 2002. 臨床神経 2002：42(5):430-494
- 16) Lang AE. Treatment of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration.

- Mov Disord. 2005 Aug;20 Suppl 12:S83-91.
- 17) Kompoliti K et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. Arch Neurol. 1998 Jul;55(7):957-61.
 - 18) Ahlskog JE et al. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov Disord. 2001 May;16(3):448-58.
 - 19) Kumar N et al. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. Mov Disord. 2005 Mar;20(3):342-4.
 - 20) Aarsland D et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Oct;67(4):492-6.
 - 21) 柏原健一ほか. Parkinson 病にみられる幻覚、妄想の性状と背景因子. 臨床神経 2005, 45 : 1-5
 - 22) Walter BL et al. Surgical treatment for Parkinson's disease. Lancet Neurol 2004 ;3:719-28.
 - 23) Potulska A et al. Swallowing disorders in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2003;9:349-353
 - 24) Nath U et al. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy. A clinical cohort study. NEUROLOGY 2003;60:910-916
 - 25) 中島健二ほか. 晩期 Parkinson 病の死因解析. 神経内科 2002 : 56 : 413-418
 - 26) Litvan I et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Reichardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: A clinicopathological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996: 61:615-620