

厚生労働科学研究費補助金 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

2006 年度研究報告書

ANNUAL REPORT 2006 OF THE RESEARCH COMMITTEE  
ON THE NEURODEGENERATIVE DISEASES  
OF  
THE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE, JAPAN

2007 年 3 月

March 2007

主任研究者 葛原茂樹

三重大学大学院医学系研究科  
神経病態内科学分野

Chairman: Shigeki KUZUHARA, M.D.

Department of Neurology  
Mie University School of Medicine  
Tsu, Mie, Japan

## ごあいさつ

今年度は、平成17年度に発足した「厚生労働科学研究費補助金（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」の3年間の研究期間の2年目にあたります。本研究班の研究対象疾患は、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄空洞症、ライソゾーム病の8疾患です。従来は含まれていた多系統萎縮症やその他の神経変性疾患も視野に入れて多角的な研究を進めております。

昨年度に、3年間の研究目標として次の項目をあげました。

1. これまでの研究班の取り組みを継承し、研究対象疾患を中心に、各研究者の独自性を尊重して分子遺伝学、神経病理、神経薬理、神経化学、神経生理、神経疫学、神経治療など多角的に神経変性疾患の原因と病態の研究を推進する。
2. 研究班の全体研究：疫学的研究、診断基準と治療指針、予防法については、全国規模で取り組み、診断法と診断基準の確立、重症度に対応した治療指針の確立、治療法と予防法の開発を目指す。また新しい治験薬や治療法の開発に研究班として主体的に取り組むだけでなく、臨床治験や新薬開発にも積極的に協力する。
3. 特定疾患治療研究対策事業：研究対象疾患で治療研究対策事業の対象である5疾患については、より効率的な診断法や有効な治療法の開発を推進する。また治療研究対象疾患に指定されていない球脊髄性筋萎縮症、ALS以外の運動ニューロン疾患、ハンチントン病以外の変性型舞蹈病について、治療研究対策事業対象疾患指定を目標に、実態調査と診断基準作成を行う。

これに沿って、班員全員の協力を得て、次の事業に取り組みました。

- 1) 特定疾患治療研究事業対象疾患見直しに関する全国調査  
球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、原発性硬化症(PLS)、有棘赤血球舞蹈病とその他の舞蹈病
- 2) MIBG心筋シンチのパーキンソン病診断における有用性について、剖検例を対象として検討
- 3) 麦角ドパミンアゴニストによる心臓弁膜症についての全国調査開始
- 4) 日本で開催の国際学会を成功させる
  - ・10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders  
(October28-November2 Kyoto)
  - ・17th International Symposium on ALS/MND (November26-December2 Yokohama)
- 5) 難治性疾患克服研究事業の新規候補疾患について  
平成18年12月に厚労省から新しい対象疾患調査が来たので、SBMA、SMA、PLS、有棘赤血球舞蹈病、一次性ジストニアを申請

ここに平成18年度の研究成果をご報告させていただきます。ご高覧いただければ幸甚に存じます。皆様のご指導・ご鞭撻をよろしくお願い申し上げます。

平成19年3月

厚生科学研究費補助金（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  
主任研究者 葛原茂樹

## 神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧

西暦	(邦暦)	班名	主任研究者(所属)
1972年度	(昭和47年度)		
1973年度	(昭和48年度)	筋萎縮性側索硬化症	椿 忠雄(新潟大・脳神経内科教授)
1974年度	(昭和49年度)		
1975年度	(昭和50年度)		
1976年度	(昭和51年度)	運動ニューロン疾患	椿 忠雄(新潟大・脳神経内科教授)
1977年度	(昭和52年度)		
1978年度	(昭和53年度)		
1979年度	(昭和54年度)	変性性神経疾患	豊倉康夫(東京大学臨床部門教授)
1980年度	(昭和55年度)		
1981年度	(昭和56年度)		
1982年度	(昭和57年度)	神経変性疾患	中西孝雄(筑波大学神経内科教授)
1983年度	(昭和58年度)		
1984年度	(昭和59年度)		
1985年度	(昭和60年度)	神経変性疾患	中西孝雄(筑波大学神経内科教授)
1986年度	(昭和61年度)		
1987年度	(昭和62年度)		
1988年度	(昭和63年度)	神経変性疾患	萬年 徹(東京大学神経内科教授)
1989年度	(平成元年度)		
1990年度	(平成2年度)		
1991年度	(平成3年度)	神経変性疾患	萬年 徹(東京大学神経内科教授)
1992年度	(平成4年度)		
1993年度	(平成5年度)	神経変性疾患	柳澤信夫(信州大学大三内科教授)
1994年度	(平成6年度)		
1995年度	(平成7年度)		
1996年度	(平成8年度)	神経変性疾患	田代邦雄(北海道大学神経内科教授)
1997年度	(平成9年度)		
1998年度	(平成10年度)		
1999年度	(平成11年度)	神経変性疾患	田代邦雄(北海道大学神経内科教授)
2000年度	(平成12年度)		
2001年度	(平成13年度)		
2002年度	(平成14年度)	神経変性疾患	葛原茂樹(三重大学神経内科教授)
2003年度	(平成15年度)		
2004年度	(平成16年度)		
2005年度	(平成17年度)	神経変性疾患	葛原茂樹(三重大学神経内科教授)
2006年度	(平成18年度)		

## 神経変性疾患に関する調査研究班 班員名簿（平成19年3月現在）

区分	氏名	所 属 等	職 名
主任研究者	葛原茂樹	三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学分野	教授
分担研究者	水野美邦	順天堂大学医学部 老人性疾患病態・治療研究センター	センター長 特任教授
	中野今治	自治医科大学内科学講座神経内科学部門	教授
	祖父江元	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	教授
	戸田達史	大阪大学大学院医学研究科臨床遺伝学	教授
	久野貞子	国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	副院長
	長谷川一子	国立病院機構相模原病院神経内科	医長
	青木正志	東北大学病院神経内科	助手
	阿部康二	岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学	教授
	池田修一	信州大学医学部内科学(神経内科、リウマチ・膠原病内科)	教授
	岩崎泰雄	東邦大学医療センター大森病院神経内科	教授
	内野誠	熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科学分野	教授
	岡本幸市	群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学	教授
	郭伸	東京大学大学院医学系研究科神経内科学	助教
	梶龍兒	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座 神経情報医学分野	教授
	吉良潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科	教授
	近藤智善	和歌山県立医科大学神経内科	教授
	佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野	教授
	澤田秀幸	国立病院機構宇多野病院臨床研究部	臨床研究部長
	下濱俊	札幌医科大学医学部神経内科学	教授
	高野弘基	新潟大学医歯学総合病院神経内科	助手
	高橋均	新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分野	教授
	内藤寛	三重大学医学部附属病院神経内科	講師
	中川正法	京都府立医科大学神経病態制御学	教授
中島健二	鳥取大学医学部脳神経内科	教授	
貫名信行	理化学研究所脳科学総合研究センター・病因遺伝子研究グループ	グループリーダー	
野元正弘	愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学	教授	
橋詰良夫	愛知医科大学加齢医学研究所 神経病理部門	教授	
林秀明	東京都立神経病院	院長	
水澤英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野	教授	
水谷智彦	日本大学医学部内科学講座神経内科部門	教授	
村山繁雄	東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析研究チーム・高齢者 ブレインバンク	研究部長	
湯浅龍彦	国立精神・神経センター国府台病院神経内科	部長	
(研究協力者)	池田穰衛	東海大学大学院医学研究科 脳・神経疾患研究センター	部長
	大生定義	立教大学社会学部社会学科	教授
(班友)	辻省次	東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学	教授
	福原俊一	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻理論疫学分野	教授
事務局	成田有吾	三重大学医学部附属病院医療福祉支援センター	助教授
	谷口彰	三重大学医学部附属病院神経内科 〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174 TEL 059-232-1111 (内線5478) FAX 059-231-5082 e-mail:s-hensei@clin.medic.mie-u.ac.jp URL : http://plaza.umin.ac.jp/neuro/	助手
経理事務 担当者	草川雅彦	三重大学財務部財務管理チーム 〒514-8507 津市栗真町屋町1577 TEL 059-231-5457 FAX 059-231-9025 e-mail:z-kanril@ab.mie-u.ac.jp	チーフ

## 平成18年度研究班カレンダー（敬称略）

平成18年 3月14日	平成18年度厚生労働科学研究費補助金新規公募申請採択通知 （専門・学術：6.17 全研究班平均：6.66 行政：8.50 全研究班平均：7.01）
平成18年 3月31日	平成18年度厚生労働科学研究費補助金交付基準額通知（4／7受取） 4940万円（間接経費1140万円）
平成18年 4月 5日	平成17年度厚生労働科学研究費補助金事業実績報告書提出
平成18年 4月19日	平成17年度厚生労働科学研究費補助金交付申請書提出 厚労省、臨床個人調査票の使用許可（ALS…祖父江）
平成18年 4月26日	研究報告書概要版のWEB登録完了
平成18年 5月 1日	厚労省へ研究成果アンケートの内容確認メール提出（PD修正）
平成18年 5月 9日	研究班名簿作成提出
平成18年 6月 1日	神経変性班ホームページ案内 <a href="http://plaza.umin.ac.jp/neuro/">http://plaza.umin.ac.jp/neuro/</a>
平成18年 8月17日	「臨床調査個人票」を「難病情報センター」のウェブサイトからダウンロード可能 <a href="http://www.nanbyou.or.jp/site/download.html">http://www.nanbyou.or.jp/site/download.html</a>
平成18年 8月25日	神経変性疾患に関する調査研究班H18年度ワークショップ開催 （東京：全共連ビル） 特定疾患治療研究事業対象疾患見直しに関する全国調査開始
平成18年 9月 7日	平成18年度厚生労働科学研究費補助金交付決定通知 4940万円（間接経費1140万円）
平成18年 9月27日	厚労省から平成18年度研究費入金 総額4940万円（間接経費1140万円）
平成18年10月 1日	分担研究者（下濱 俊）所属変更 厚労省、臨床調査個人票の使用許可（PD…葛原）
平成18年10月28日 ～11月 2日	10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders（京都）
平成18年11月26日 ～12月 2日	17th International Symposium on ALS/MND（横浜）
平成18年12月 3日	特別セミナー：神経疾患の緩和医療とQOL開催（東京：山上会館）
平成18年12月11日	平成19年度厚生労働科学研究費補助金研究計画書（継続申請）提出
平成18年12月15日 ～16日	神経変性疾患に関する調査研究班H18年度班会議開催（東京：全共連ビル） 「MIBG心筋シンチのパーキンソン病診断における有用性」全国調査開始
平成18年12月19日	厚生労働省健康局疾病対策課へ「特定疾患等への新しい疾患を含める調査票」 提出（脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、背髄空洞症、有棘赤血球を伴う舞 踏病、一次性ジストニー、原発性側索硬化症）
平成19年 1月26日	麦角ドパミンアゴニストによる心臓弁膜症についての全国調査開始
平成19年2月23日	平成19年度厚生労働科学研究費補助金継続申請採択通知 （専門・学術：6.83 全研究班平均：6.90 行政：7.50 全研究班平均：6.67）
平成19年 3月27日	特別セミナー：SEIQOL講演会開催（東京：山上会館）

# 目 次

ごあいさつ	i
神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧	iii
班構成員名簿	v
平成 18 年度研究班カレンダー	vi
I. 神経変性疾患に関する研究班ワークショップ	
平成 18 年 8 月 25 日 於：東京，全共連ビル	
・プログラム	1
・第一部 パーキンソン病における治療法を見直す	
1. パーキンソン病における外科治療の有効性と患者満足度	2
久野 貞子 国立精神・神経センター 武蔵病院	
2. ドパミンアゴニストによる心臓弁膜症	5
野元 正弘 愛媛大学 病態治療内科学	
重松 裕二 愛媛大学 臨床看護学	
・第二部 家族性筋萎縮性側索硬化症 2 型	10
池田 穰衛 東海大学 脳・神経疾患研究センター	
・特別講演 1 脊髄空洞症の発生機序と治療	14
阿部 俊昭 東京慈恵会医科大学 脳神経外科	
・特別講演 2 Neuroacanthocytosis	15
佐野 輝 鹿児島大学 精神機能病学分野	
・ワークショップ議事録	19

## II. 研究報告

班会議 平成 18 年 12 月 15 日～16 日 於：東京，全共連ビル

- ・総括 ..... 21
  
- ・研究報告集
- 1. 筋萎縮性側索硬化症の発症要因の検討 ..... 28  
—発症年次による発症年齢・罹病期間の変化について—  
近藤 智善 和歌山県立医科大学神経内科
- 2. 過去 5 年間に一側上肢の神経原性筋萎縮を主徴として入院した 33 例の臨床像と  
その後の経過について ..... 32  
池田 修一 信州大学医学部内科学(神経内科、リウマチ・膠原病内科)
- 3. 筋萎縮性側索硬化症の診断に至るまで～新旧診断基準の比較検討～ ..... 34  
岩崎 泰雄 東邦大学医療センター大森病院神経内科
- 4. 臨床調査個人票からみた我が国の ALS ..... 37  
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
- 5. ALS データベース研究第 4 報：基礎集計と告知内容の検討および今後の方向性 ..... 41  
葛原 茂樹 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学分野  
大生 定義(研究協力者) 立教大学社会学部社会学科
- 6. 筋萎縮性側索硬化症に対する緩和医療～当院での経験と国立病院機構 29 施設  
77 名の神経内科医師へのアンケート調査結果から ..... 45  
湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科
- 7. アンケートによる現在の ALS・TPPV 患者での TLS の全国実態調査と  
神経病院での TLS について ..... 48  
林 秀明 東京都立神経病院脳神経内科
- 8. 筋萎縮性側索硬化症における横隔膜運動誘発電位—その有用性と限界— ..... 50  
林 秀明 東京都立神経病院脳神経内科

9. 筋萎縮性側索硬化症の Surrogate Marker として神経生理検査は有用か (1) MUNE と Neurophysiological Index の比較	54
内藤 寛 三重大学医学部附属病院神経内科	
10. 筋萎縮性側索硬化症の Surrogate Marker として神経生理検査は有用か (2) 臨床指標との相関	57
内藤 寛 三重大学医学部附属病院神経内科	
11. ALS 患者髄液中の MCP-1 および MCP-1/VEGF 比の検討	61
阿部 康二 岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学	
12. 運動ニューロン疾患患者髄液サイトカインの網羅的解析	63
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科	
13. 筋萎縮性側索硬化症における transferrin の発現に関する検討	67
岡本 幸市 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学	
14. 孤発性 ALS の脊髄前角における RNA 編集異常と病型	70
郭 伸 東京大学大学院医学系研究科神経内科学	
15. 新しい SOD1 遺伝子変異を認めた家族性筋萎縮性側索硬化症 (FALS) の症例： 剖検結果をふまえて	72
中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門	
16. 筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症のユビキチンと TDP-43 による再評価	75
橋詰 良夫 愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門	
17. 非 SOD1 家族性筋萎縮性側索硬化症：古典型の病理像を示し、下位運動ニューロンに Bunina 小体とユビキチン陽性封入体を認めた 1 家系	79
高橋 均 新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分野	
18. 変異 SOD1 の神経細胞毒性の発現機序—ジスルフィド結合の重要性	82
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	
19. ALS モデルラット脊髄における細胞外環境の変化	85
青木 正志 東北大学病院神経内科	



20. 変異 SOD1-Tg マウスにおける神経細胞死の解析 .....	88
吉良 潤一          九州大学大学院医学研究院神経内科	
21. 外来性ヒト Bcl-2 による変異 SOD1 マウスの運動ニューロン変性抑制機序 .....	92
内野 誠          熊本大学大学院医学薬学研究部神経内科学分野	
22. 筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおける細胞移植の検討 .....	95
中島 健二          鳥取大学医学部脳神経内科	
23. ALS 治療薬の開発に向けて .....	98
葛原 茂樹          三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学分野	
池田 穰衛(研究協力者) 東海大学大学院医学研究科脳・神経疾患研究センター	
24. 進行性核上性麻痺とタウ遺伝 .....	101
高野 弘基          新潟大学医歯学総合病院神経内科	
25. 皮質下白質に著明なタウの蓄積を認めた皮質基底核変性症の2剖検例 .....	104
高橋 均          新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分野	
26. ハンチントン病患者と家族からみた医療の課題 .....	107
長谷川一子          国立病院機構相模原病院神経内科	
27. ハンチントン病モデルマウスにおけるナトリウムチャンネルβ4 サブユニットの発現抑制 .....	111
貫名 信行          理化学研究所脳科学総合研究センター	
28. パーキンソン病における“首下がり”と“腰曲がり”についての検討 .....	114
中野 今治          自治医科大学内科学講座神経内科学部門	
29. パーキンソン病における遂行機能障害の影響要因についての 多変量ロジスティック解析による検討 .....	117
水谷 智彦          日本大学医学部内科学講座神経内科部門	
30. パーキンソン病における外科治療の有効性と患者満足度調査結果 .....	120
久野 貞子          国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	
31. 鳥取県米子市のパーキンソン病の疫学(第2報) .....	124
中島 健二          鳥取大学医学部脳神経内科	

32. 人間ドックを契機に診断されるパーキンソン病の頻度と有病率の調査 ..... 127  
 岩崎 泰雄 東邦大学医療センター大森病院神経内科
33. ニコチンとドーパミン神経保護 ..... 129  
 下濱 俊 札幌医科大学医学部神経内科学
34. パーキンソン病治療における塩酸アマタジン薬物動態の個体差 ..... 132  
 野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学
35. Selegiline の dopamine (DA) 代謝に及ぼす影響の検討 ..... 135  
 —中枢 DA 作動性副作用対策の見地から—  
 近藤 智善 和歌山県立医科大学神経内科
36. パーキンソン病の運動合併症状に対する塩酸アポモルフィン療法 ..... 139  
 野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学
37. 髄液中  $\alpha$ -synuclein 定量と [ $^{123}$ I]-MIBG 心筋シンチグラムの組み合わせによる  
 パーキンソニズムの鑑別 ..... 142  
 池田 修一 信州大学医学部内科学(神経内科、リウマチ・膠原病内科)
38. パーキンソン病診断における MIBG 心筋シンチグラムの意義 ..... 145  
 澤田 秀幸 国立病院機構宇多野病院臨床研究部
39. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン痴呆複合におけるMIBG心筋シンチの検討 ..... 144  
 葛原 茂樹 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学分野
40. 紀伊筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン痴呆複合の病理所見 ..... 152  
 葛原 茂樹 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学分野
41. 高齢者ブレインバンクにおける、パーキンソン病/ 認知症を伴うパーキンソン病/ ..... 157  
 Lewy 小体型認知症の年次変化：34 年間での検討  
 村山 繁雄 東京都老人総合研究所老年病のゲノム解析研究チーム
42. ミトコンドリア遺伝子の発現に対するパーキンの役割 ..... 162  
 梶 龍兒 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座

43. LRRK2 の機能解析 .....	164
水野 美邦      順天堂大学医学部老人性疾患病態・治療研究センター	
44. 抗 LRRK2 抗体作成の試みー 1 .....	167
長谷川一子      国立病院機構相模原病院神経内科	
45. パーキンソン病患者血清に分泌される DJ-1 の動態に関する検討 .....	170
佐々木秀直      北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野	
46. パーキンソン病関連遺伝子探索と機能解析 .....	174
戸田 達史      大阪大学大学院医学研究科臨床遺伝学	
47. 認知障害を伴う遺伝性パーキンソニズムにおける $\alpha$ -synuclein 遺伝子重複の検討 .....	177
高野 弘基      新潟大学医歯学総合病院神経内科	
48. $\alpha$ -synuclein のドパミン神経毒性に対する UCH-L1 の効果 .....	180
水野 美邦      順天堂大学医学部老人性疾患病態・治療研究センター	
49. ロテノン細胞毒性に対する 17-AAG (17-Allylaminogeldanamycin) の保護効果の検討 ..	182
佐々木秀直      北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野	
50. Neurosin (kallikrein-6) は $\alpha$ -synuclein の NAC domain を切断する .....	185
中川 正法      京都府立医科大学神経病態制御学	
51. Vitamin E ノックアウトによる脂質酸化は A beta 蓄積を亢進させるが, MPTP 感受性は変化させない .....	190
水澤 英洋      東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野	
・ 班会議 プログラム .....	193
・ 班会議 議事録 .....	195

### Ⅲ. その他（関連資料など）

- ・ 難治性疾患克服研究事業の新規候補疾患について（H18. 12. 19 厚労省へ提出調査票） …… 197
  - 総括票
  - 脊髄性筋萎縮症
  - 球脊髄性筋萎縮症
  - 背髄空洞症
  - 有棘赤血球を伴う舞蹈病
  - 一次性ジストニー
  - 原発性側索硬化症
  
- ・ 特定疾患拡大のための全国疫学調査（神経難病） …… 210
  - 研究研究計画書
  - 脊髄性筋萎縮症(Spinal Muscular Atrophy: SMA)の診断基準
  - 球脊髄性筋萎縮症(Kennedy-Alter-Sung 病)の診断基準
  - 原発性側索硬化症の診断基準
  - 有棘赤血球をともなう舞蹈病（Levin-Critchley syndrome, McLeod syndrome, 他の疾患にともなう chorea-acanthocytosis を含む）、良性遺伝性舞蹈病 の診断基準
  
- ・ MIBG 心筋シンチのパーキンソン病診断における有用性  
— 剖検例を対象にした retrospective study — …… 222
  
- ・ 麦角ドパミンアゴニストによる心臓弁膜症についてのアンケート …… 228
  
- ・ 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団  
平成 19 年度難治性疾患克服研究推進事業の一次募集案内 …… 226

### Ⅳ. 研究成果に関する一覧表 …… 231

# I. 神経変性疾患に関する 研究班ワークショップ

## 平成 18 年度ワークショップ プログラム(敬称略)

平成 18 年 8 月 25 日 (金) 10:00~16:00

全共連ビル (東京都千代田区平河町) 4F 大会議室

10:00~10:10 開会の挨拶 主任研究者 葛原 茂樹  
厚生労働省挨拶 健康局疾病対策課 牧野 友彦

### 第一部 パーキンソン病における治療法を見直す-----司会 中野 今治 自治医科大学

10:10~10:50 「パーキンソン病における外科治療の有効性と患者満足度」  
久野 貞子 国立精神・神経センター 武蔵病院

10:50~11:30 「ドパミンアゴニストによる心臓弁膜症」  
野元 正弘 愛媛大学 病態治療内科学  
重松 裕二 愛媛大学 臨床看護学

### 第二部 家族性筋萎縮性側索硬化症 2 型-----司会 岡本 幸市 群馬大学

11:30~12:10 池田 穰衛 東海大学 脳・神経疾患研究センター

12:10~13:10 JaCALS 報告・変性班事務局からの連絡事項  
昼食(各自)・休憩

### 特別講演 1 脊髄空洞症の発生機序と治療-----司会 佐々木 秀直 北海道大学

13:10~14:20 阿部 俊昭 東京慈恵会医科大学 脳神経外科

14:20~14:40 コーヒーブレイク

### 特別講演 2 Neuroacanthocytosis -----司会 長谷川 一子 相模原病院

14:40~15:50 佐野 輝 鹿児島大学 精神機能病学分野

15:50~16:00 閉会の辞 主任研究者 葛原 茂樹

神経変性疾患に関する調査研究班 主任研究者 葛原茂樹  
事務局：三重大学大学院医学研究科 神経病態内科学分野  
〒514-8507 津市江戸橋 2-174  
TEL:059-232-1111(内線 5478) FAX:059-231-5082  
E-mail:s-hensei@clin.medic.mie-u.ac.jp  
ホームページ:http://plaza.umin.ac.jp/neuro/

## パーキンソン病の外科治療（脳深部電気刺激療法）の有効性と患者満足度

久野貞子<sup>1)</sup>、村田美穂<sup>2)</sup>

- 1) 国立精神・神経センター武蔵病院、副院長（神経内科）
- 2) 国立精神・神経センター武蔵病院、第2病棟部長（神経内科）

### 研究要旨

進行期パーキンソン病に対する脳深部刺激療法(DBS)は、平成12年の健康保険導入と共に実施例が増加している。しかしながら、DBSの適応、有効性、患者満足度、長期予後などに関しては、個々の施設の検討に留まっており、全国規模での調査はなされていない。今回、DBSに関心を持つ患者会とタイアップして全国的なDBSに関するアンケート調査（回収率33%）を行った。得られた287例について、DBSの有効性と患者満足度の検討を行った。過半数(60-70%)の患者は手術結果は有効であり、総合的に満足との返答であった。今回の解析は中間報告であり、今後、手術適応、長期予後などに関して更なる検討を加える予定であるが、今回の調査結果は従来の調査と較べると、患者の本音を有る程度把握できた点で有用と思われる。

この調査では医師から調査用紙が渡されたが、患者会で匿名化された結果の解析がなされたので、患者の本音を有る程度知ることが可能であった。

### A:研究目的

進行期パーキンソン病に対する脳深部刺激療法(DBS)は、L-dopaを基軸薬とする薬物治療を補完する外科療法であるが、我が国では平成12年の健康保険導入と共に実施例が増加し、平成18年1月時点で、2500症例を越えるパーキンソン病患者が手術を受けている。しかしながら、DBSの適応、有効性、患者満足度、長期予後などに関しては、個々の施設での医療者側からの検討に留まっており、全国規模での調査はなされていない。そこで、患者の本音を知ることがを目的に、DBSを受けた全国の患者を対象とした調査研究を当研究班として行うことを計画した。

### B.研究方法

DBSに関心を持つ患者グループ（明るく生きるパーキンソン病患者のホームページ運営仲間の会）とアンケート用紙を作成し本研究班の臨床班員及びDBを多数施行している施設の脳外科医または神経内科医（一部は患者会）に平成18年5-6月に配布(880枚)を依頼した。調査用紙の回収は、7月末日を締め切りとし、回収先は上記の患者会宛とした。患者会で匿名化後に、回答用紙が我々

研究班員のもとに届けられるシステムとし、これを解析することとした。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮として、回答用紙は総て匿名化後に研究者（医師）に届くようにした。

### C.研究結果

全回答者数は、図1に示すように287名であり調査時の年齢は平均62.8歳、男性145名、女性136名、不明5名で、60歳代120名、50歳代89名、70歳代57名の順であった。

図1 回答者の年代

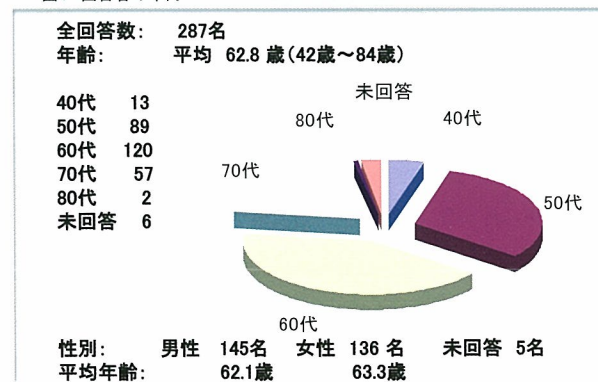
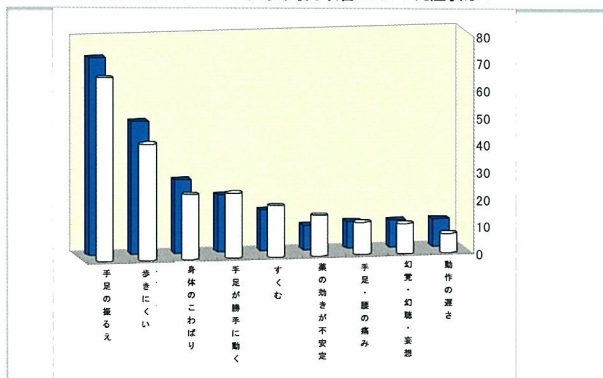


図2に、手術前に困っていた症状（薄い青色）と最も改善したかった症状（濃い青色）を棒グラ

フで示した。手足のふるえ、歩きにくい、身体のこわばり、手足が勝手に動くの順に頻度が高かった。

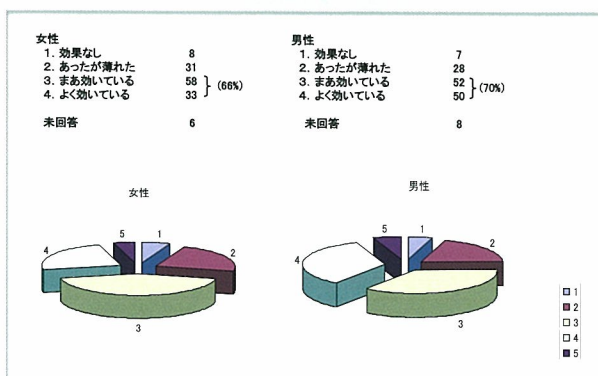
図2. 手術前に最も困っていた症状、最も改善しなかった症状は？



31

図3は、手術の効果を男女別に図示したものである。女性では、まあ効いているが58名、よく効いている33名、合わせて91名(66%)が有効であり、男性ではそれぞれ52名、50名で合計102名(70%)と、男性患者で若干有効例が多かった。

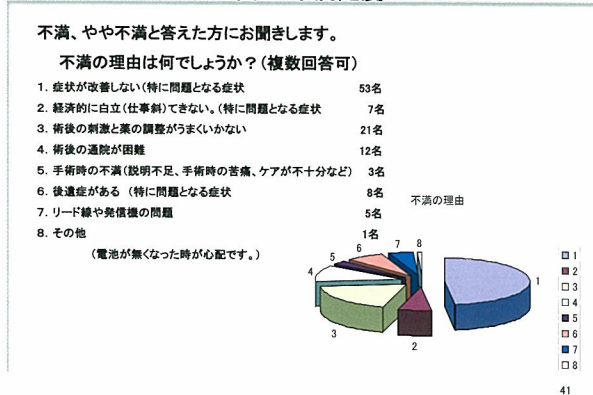
図3. 手術の効果(男女別)



38

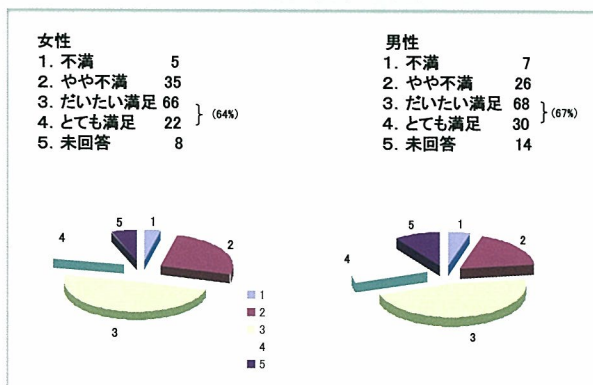
手術に対しての不満については、不満、やや不満と答えた患者に理由をきき、図4にまとめた。不満の理由に関しては、複数回答可とした質問に対して、最も多かったのは症状が改善しないが53名であった。次は術後の刺激と薬の調整がうまく行かない21名、術後の通院が困難12名であった。

図4. 不満足度



総合的な満足度は図5に示したように、女性はいいたい満足66名と、とても満足22名を合わせて88名(64%)が満足、男性はそれぞれ68名、30名、合わせて67%が満足と男女ほぼ同率であった。

図5. 総合的な満足度(男女別)



42

## D. 考察

DBSを受けた患者に対して、本研究班の臨床系班員(一部患者会)を通じて、現在治療中の患者に主治医からアンケートの依頼を行い、回答は患者会に郵便で送付していただく形式のアンケート調査を行った。287名の患者は北海道から鹿児島まで日本全国に居住する患者であり、60-70%の患者が有効でかつ満足と返答されたことは、DBSがパーキンソン病の外科治療として有用であるとの解釈が可能である。さらに、今回の調査では患者会で匿名化後に我々のところに届いたデータを解析し検討を加えたので、患者自身の本音をかなり知り得たと考えている。2500症例の



DBS 患者数からみれば 10%強と少数例であるが、数年前の筆者の自験症例 18 名の結果では有効度、患者満足度は女性が男性を上回っていたのに対して、今回は結果に男女差はなかった。

#### **E.結論**

DBS を受けたパーキンソン病患者に手術に関するアンケート調査を行い有効性と患者満足度を検討した。調査用紙は、患者の本音を知るために患者会を通じて回収（880 枚配布 287 枚回収）し匿名化後解析した結果、結果に男女差はなく 60~70%が有効かつ満足であった。今回の解析は中間報告であり、今後、手術適応、長期予後などに関して更なる検討を加える予定であるが、今回の調査結果は従来との調査と較べると、患者の本音を有る程度把握できた点で有用と思われる。

#### **F.文献**

1. 久野貞子：脳 21 17(3):65(287)-67(289),2004
2. 久野貞子、ほか：厚生科学研究特定疾患対策研究事業「パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究」平成 12 年度研究報告書、72-73,2001
3. 武内重二、ほか：厚生科学研究特定疾患対策研究事業「パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する多施設共同研究」平成 12 年度研究報告書、64-65,2001

#### **G:謝辞**

今回の調査研究中間報告文書作成にあたり、ご協力頂いた DBS に関心を持つ患者グループ（明るく生きるパーキンソン病患者のホームページ運営 仲間の会）及び今回のアンケート配布にご尽力頂いた本研究班の臨床班員及び DBS を多数施行している施設の脳外科医または神経内科医の諸氏に深く感謝致します。また、この研究遂行に終始励まして下さいました本研究班主任研究者の葛原茂樹教授に深甚の謝意を表します。

## パーキンソン病における治療法を見直す 心臓弁膜症について

野元正弘<sup>1)</sup>、永井将弘<sup>1)</sup>、重松裕二<sup>2)</sup>  
久野貞子<sup>3)</sup>、近藤智善<sup>4)</sup>、納 光弘<sup>5)</sup>

- 1) 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科
- 2) 愛媛大学大学院看護学科（循環器）
- 3) 国立精神・神経センター武蔵病院
- 4) 和歌山医科大学神経内科
- 5) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経学講座

### 研究要旨

ドパミン受容体作動薬による弁膜症について検討を行なった。パーキンソン病において、ドパミン受容体作動薬（ペルゴリド、カベルゴリン）により治療している群と、L-dopaにより治療している群との比較では、ドパミン受容体作動薬による治療群で大動脈弁、僧房弁において逆流が多かった。しかし、心機能不全を起こしている例はなかった。アンケート調査で1例の弁膜症による心不全が報告されたが、動脈硬化性変化の強い症例であった。ドパミン受容体作動薬による治療では心臓弁逆流の頻度が上昇することが示唆され、パーキンソン病においては心エコー検査を行うことが勧められる。また、心エコー検査により中等度以上の逆流を認める症例では麦角アルカロイドの使用を避けることが勧められる。

### A.研究目的

麦角アルカロイドは、ライ麦の穂につく麦角菌の産生成分でベンゼン環を持ち、生体内のセロトニン受容体、ノルアドレナリン受容体、ドパミン受容体などに対する親和性がある。セロトニン受容体に親和性の高いエルゴメトリンなどは子宮収縮を起こすことから流産後に用いて子宮の収縮を促し、出血防止に用いている。ノルアドレナリン受容体に親和性の高いジヒドロエルゴタミン等は起立性低血圧症や片頭痛の治療に用いている。ドパミン受容体に親和性の高いブロモクリプチン、ペルゴリド、カベルゴリンはパーキンソン病や高プロラクチン血症の治療に用いられて

きた。一方、麦角アルカロイドでは、稀に胸膜や後腹膜の線維化の起こることが知られている。最近、パーキンソン病において、麦角アルカロイドの投与量の多い症例では心弁膜症の起こる例が報告されている。このことからパーキンソン病において、心エコーを用いて心弁膜症、あるいは逆流の有無、程度を検討し、麦角アルカロイドの使用方針について検討を行なった。

### B.研究方法

方法1.

愛媛大学病院の神経内科を受診しているパーキンソン病症例において、同意を得て100例のパ

パーキンソン病において心エコー検査を実施した。弁膜の形状、動き、逆流の有無、程度について検討し、逆流の程度を none(0)、trivial(1)、mild(2)、moderate(3)、severe(4)としてスコア化した。三尖弁、僧房弁、大動脈弁それぞれについて評価し、また、弁ごとのスコアを合計した複合弁逆流スコアも解析に用いた。症例数の比較的多かったドパミンアゴニスト非使用群 (CNT、35 例)、ペルゴリド使用群 (PRG、21 例)、カベルゴリン使用群 (CAB、18 例) の 3 群 (表 1) について弁逆流症の頻度及び程度を検討した。ペルゴリド、カベルゴリンの使用量は表 2 の通りであった。

#### 方法 2.

神経内科医 250 名が登録するメーリングリストを用いて、パーキンソン病において弁膜症による心不全合併例の有無を e-mail を用いてアンケート調査を行なった。

#### 方法 3.

健常人ボランティアにおいて、ペルゴリドとカベルゴリンを 7 日間連続服用し、血中濃度を測定した。測定は LC/MS/MS を用いた。

本研究は、愛媛大学医学部臨床研究倫理委員会の承認を得て行なった。また、心エコー検査においてはこれまでの報告と目的を説明し、同意を得て行なった。

### C. 研究結果

#### 結果 1.

弁膜の肥厚や動きの低下を呈する拘束性心臓弁膜症を認める例はなかった。また、治療を必要とする心機能低下例も認めなかった。ドパミンアゴニスト非使用群の弁逆流スコアと比較して、ペルゴリド群では僧帽弁、複合弁で、カベルゴリン群では大動脈と僧帽弁で有意に高かった (表 3)。ペルゴリド群、カベルゴリン群とも一日使用量、累積使用量と複合弁逆流スコアに有意な相関関係は認められなかった。

また、無菌性胸膜炎の後、胸膜の線維化のみられた 65 歳男性症例 (プロモクリプチン 15mg 服用) では、心臓弁の逆流は認めなかった。

#### 結果 2.

弁膜症による心不全例が 1 例報告された。72 歳女性で、10 年前からパーキンソン病の加療を受けている。1 年半前から心不全症状が見られていた。利尿剤への反応はよく、数日で回復していた。CT による検討では弁膜は石灰化しており (図 2)、動脈硬化性変化の強い例であった。心エコーによる検討では大動脈弁の逆流が強かった (severe)。また弁の動きは良好であった。

#### 結果 3.

ドパミンアゴニストの血中濃度は、ともに服用後 3 時間で最高となった。ペルゴリド半錠 (125  $\mu$ g) の投与では、投与後 3 時間では平均 37.1 pg/ml となった。カベルゴリン 1mg 投与では平均 72.6 pg/ml となり、それぞれ 1 錠当たり換算すると各々 74.1 pg/ml、72.6 pg/ml であった。

### D. 考察

セロトニンには、線維芽細胞を活性化し、繊維化を進める作用が知られている。この作用は 5-HT<sub>2b</sub> を介する作用とされている 1)2)。これまでカルチノイド症候群やセロトニン作用薬の fenfluramine の服用では、心臓弁の肥厚がおり弁の動きが低下する拘束性変化による心機能障害が知られている 1)。パーキンソン病においてもカルチノイド症候群にみられる心臓弁膜症を合併する例が報告されている 3)4)。またわが国でも麦角系ドパミン受容体刺激薬の使用例において心臓弁逆流の増加することが報告されている 5)6)。今回の検討では、愛媛大学病院で検討した症例で心機能に異常を認めた例はなかったが、心臓弁逆流はドパミン受容体作動薬群が多かった。昨年度の本研究班で報告した久野、大江田らの検討では、80 例のパーキンソン病症例において心機能に

異常は認めなかったが、弁逆流はドパミン受容体作動薬群で多かった5)。また、インターネットによる250名の神経内科医師に対するアンケート調査では、動脈硬化による心臓弁膜症例が報告されたが、アルカロイド症候群や fenfluramine などと類似し、セロトニンやセロトニン作動薬によると考えられる弁膜症はみられなかった。このことから、今回の検討では麦角アルカロイド系パーキンソン病治療薬の服用により心臓弁逆流は増加するが、薬物により心機能の異常をきたす頻度は高くないと考えられる。

また、血中濃度の検討からは、ペルゴリド1錠(250 $\mu$ g錠)とカベルゴリン1錠(1mg錠)の最高血中濃度ほぼ同様と推測された。これまでのところ欧米でのドパミンアゴニストによる弁膜症の報告は、ペルゴリドによる症例が多いが、この原因の一つには、欧米ではペルゴリドの用量を数mgとしていることに関係している可能性が考えられる。日本ではペルゴリドの健康保険による上限を1.25mgとして用いており、欧米に比べて低い用量で用いている。

また麦角アルカロイドによる胸膜炎を起こした症例があったが、心弁膜症はみられなかった。このことは、胸膜炎と弁膜症が異なる機序で起こっている可能性を示唆するものであろう。

## E.結論

パーキンソン病において心エコーを用いて心臓弁膜症について検討した。また、250名の神経内科医を対象にパーキンソン病における心臓弁膜症による心不全の合併についてアンケート調査を行なった。その結果、麦角アルカロイドの服用では、心臓弁逆流が増加していた。しかし、心機能障害をきたす例はなかった。また、アンケートではカルチノイド症候群やセロトニン作用薬でみられる心臓弁膜症を起こしている例はなかった。これらのことから今回の検討からは、日本で推奨されている用量で麦角アルカロイドによる弁膜症の発生する頻度は1%以下と考えら

れる。しかし、麦角アルカロイドの使用例では心臓弁逆流の頻度は増加しており、また総投与量に比例して弁膜症の起こりやすくなる可能性が指摘されているため、中等度異常の逆流を認める例では、麦角アルカロイド系治療薬の使用を避けるか、心エコーにより経過観察を行なうことが勧められる。

## F.文献

- 1) MacDonald PC et al. Cardiovascular pathology 11:251-262, 2002.
- 2) Gustafsson BI et al. Circulation 111:1517-22, 2005.
- 3) Van Camp G et al. Lancet 363:1179-83, 2004.
- 4) Horvath J et al. Mov Disord 19:656-62, 2004.
- 5) 久野貞子 他 平成17年度神経変性疾患に関する調査研究班報告書
- 6) 野元正弘 他 平成17年度神経変性班に関する研究報告書