

Figure 2

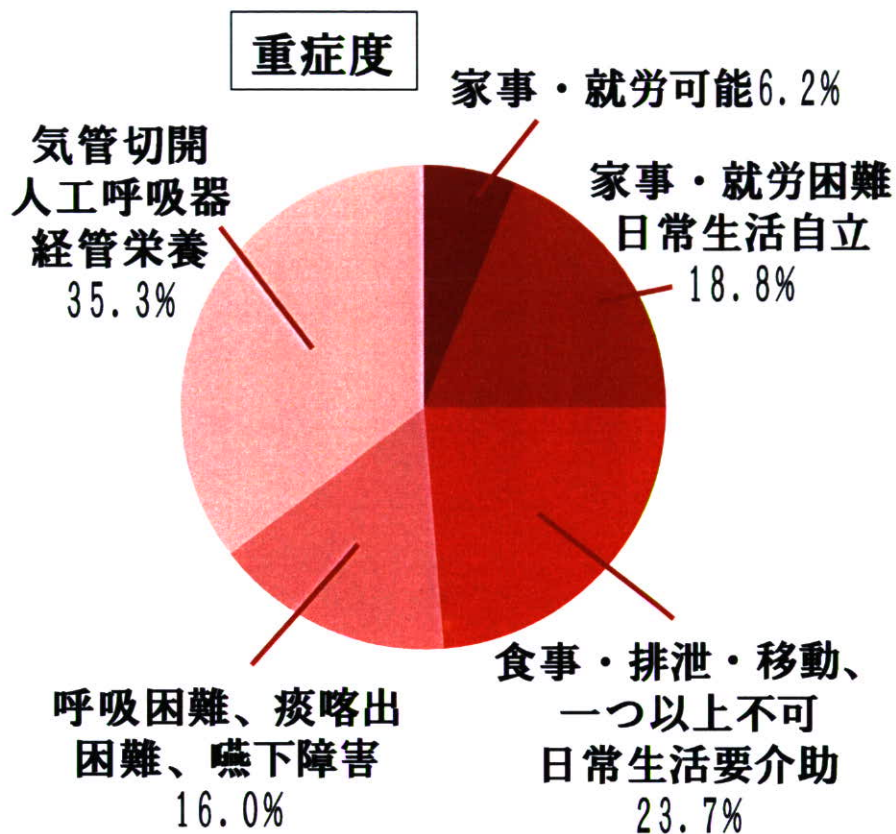


Figure 3

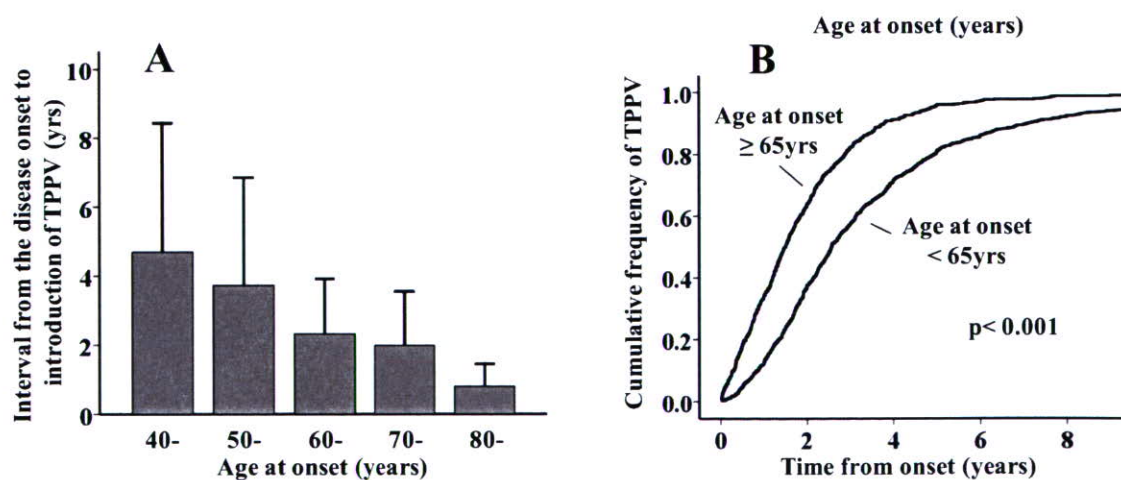


Figure 4

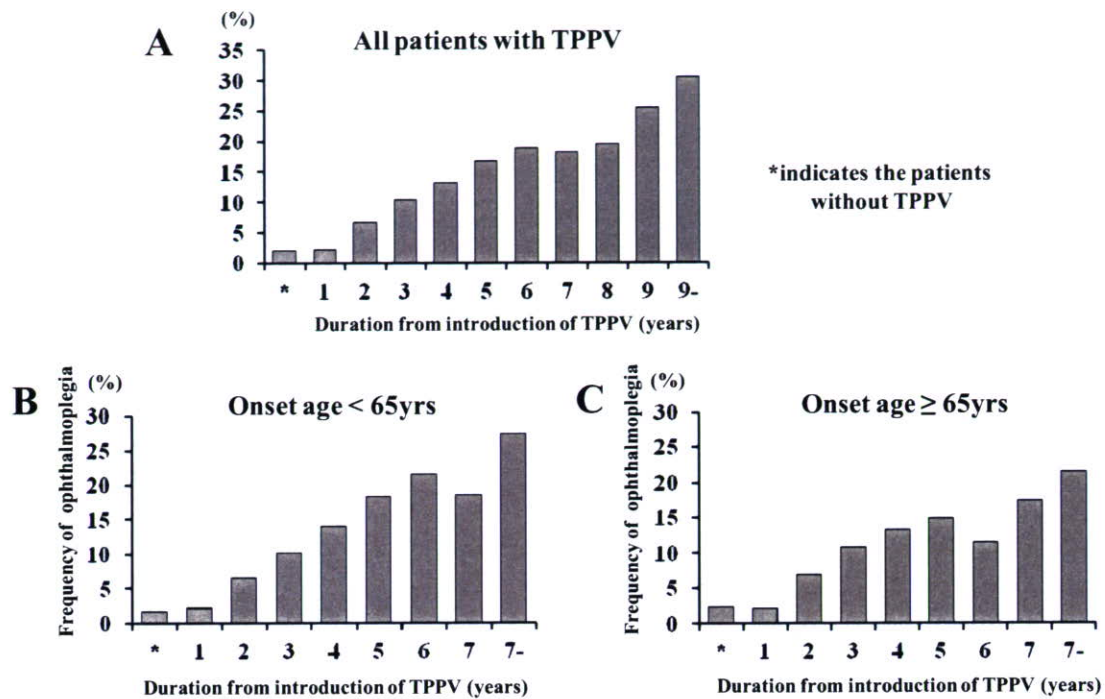
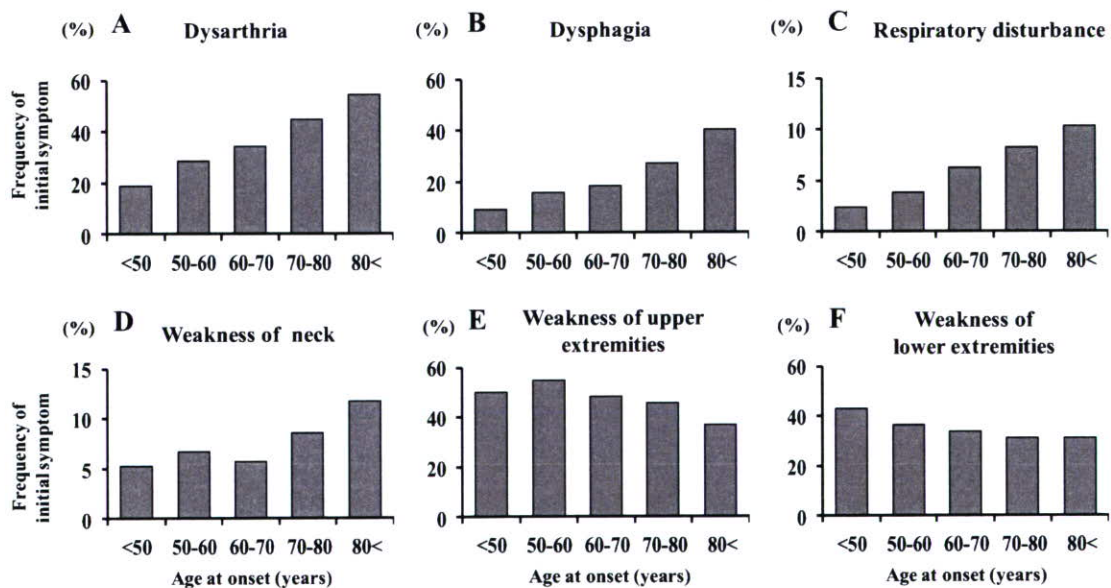


Figure 5



多施設共同、筋萎縮性側索硬化症自然歴把握、遺伝子収集システムの構築

平山 正昭

名古屋大学医学部附属病院検査部講師

研究要旨 JaCALS 実施にあたり、前向き重症度把握を多くの ALS 患者で実施するために臨床研究コーディネーター(Clinical Research Coordinator: CRC)からの電話による ALSFRS-R 調査を行った。その妥当性を検証するために、JaCALS に登録した 27 例について CRC からの電話調査による ALSFRS-R スコアと医師による直接診察でのスコアを比較検討した。ALSFRS-R スコア総点の相関係数は 0.967(Pearson)と良好であり、各項目についての κ 統計量も 0.59 から 0.88 と良好な一致を示した。このシステムを軸として、約 200 名の登録患者について最長 1.7 年の経過観察を行っており、現在のところの補足率は 95%である。ALS 患者の病像・進行の多様性を把握できる極めて有用なシステム構築ができています。

研究背景

ALSFRS (ALS Functional Rating Scale) は ALS 患者の日常生活機能(ADL)がどの程度損なわれているかを把握するために米国で作成された評価尺度である。1990 年代はじめから使われ始め、呼吸器系の項目が追加されて改訂版となり現在は ALSFRS-R として使用されている。米国で信頼性検討¹⁾が行われており、日本語版 ALSFRS-R についても信頼性検討²⁾がおこなわれている。現在行われている治療介入研究の多くで、primary outcome としてこの ALSFRS-R の変化量が用いられている。我が国の ALS 患者前向き臨床像を把握し、今後の治療介入研究推進の基礎資料とするために、全国規模、多数例の ALS 患者について ALSFRS-R の経時的変

化を把握することは重要である。

JaCALS において、登録患者の経時的情報を前向きに調査するにあたり、いかに脱落例を少なくするかが課題である。ほとんどの場合、ALS の診断、治療方針決定には専門医の関与が必須であり、JaCALS を構成するような地域の基幹医療施設を一度は受診する患者が多い。しかし症状の進行に伴い、自宅に近い病院などに転医していくケースが多く、登録施設で全経過を追えない場合が稀ならずある。また診療の現場において医師は極めて多忙であり、研究に関する業務に多くの時間を割くことはできない。

JaCALS では看護師、薬剤師など法律上の守秘義務を有する医療職の資格を持った臨床研究コーディネーター(CRC:

Clinical Research Coordinator)からの定期的な電話調査により、前向き ALSFRS-R 経時変化を把握することとした。

A. 研究目的

JaCALS における前向き臨床情報把握のために構築された CRC による日本版 ALSFRS-R 電話調査システムについて、現状を踏まえて有用性を検証する。

B. 研究方法

JaCALS における follow up システムの概要を図 1 に示す。CRC による電話調査については、CRC 業務マニュアルを作成し、電話調査における話し方、記録の仕方とレポート作成法などについて定めた。また ALSFRS-R の各項目について、点数を定めるフローチャートを作成し、これを見ながら電話をすることとした。担当 CRC に対して、ALS の臨床像、疫学、病態、治療、ALS 患者および介護者に対して行うべき配慮、JaCALS の背景、目的、関連する倫理指針および電話調査にあたっての具体的な手順に関する研修を実施した。

電話調査システムの検証のために、名古屋大学神経内科において、JaCALS の登録を行った 27 例の ALS 患者について、医師が診察室で直接本人を診察して記載した ALSFRS-R スコア（医師スコア）と CRC が電話調査で点数を定めた ALSFRS-R スコア（電話スコア）の比較検討を行った。

ALSFRS-R 総点の相関について Pearson 相関係数を算出し、各項目について κ 統計量による一致性の検討を行った。統計

倫理面への配慮

すべての解析対象の患者から、JaCALS 参加について十分な文書でのインフォームドコンセントを得た。JaCALS 研究計画および説明書・同意書は名古屋大学医学部倫理審査委員会をはじめ、すべての JaCALS 参加施設倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

電話調査システム解析対象患者 27 例の性別は男性 18 人、女性 9 人、年齢は 63.7 ± 10.6 (平均 \pm S.D.) 歳、罹病期間は 3.0 ± 2.3 (平均 \pm S.D.) 年、電話調査に対して、本人が回答したのが 13 名、主介護者が回答したのが 14 名であった。医師スコアと電話スコア総点について、相関係数は 0.967 (Pearson) と良好な相関を示した。電話調査に本人が回答した例では相関係数 0.941 、主介護者が回答した例では相関係数 0.961 といずれも良好な相関を示した。各項目の κ 統計量は 0.59 から 0.88 の間で分布し、良好な一致を示した。

JaCALS データベースへの入力処理が完了している 173 名の ALS 患者は、男性 65.7% 、女性 34.3% 、登録時平均年齢 62.8 ± 10.8 歳、観察期間は平均 0.7 ± 0.5 年 ($0 \sim 1.76$ 年) であった。現在のところ 95% の患者で経過を観察できている。すでに死亡された患者は 31 名であり、発症～死亡までの平均は 2.56 ± 1.56 年で、死因は呼吸不全 68% 、突然死 10% 、窒息 7% 、肺炎 6% の順であった。

ALSFRS-R の登録時からの変化値平均を図 2 に示す。全体を平均するとほぼ線的に低下することが分かる。しかし、

図3に示すように個々の例を個別に示すとその経過は多様性に富むことが分かる。すなわち進行の非常に速い例から、1年程度重症度があまり変化しない例まで存在する。初発症状別に球型、上肢型、下肢型に分けて、それぞれの ALSFRS-R のサブスケール変化値を図4に示す。発症部位に関連する症状が経過を通して最も症状が強い部位である様子が分かる。

D. 考察

ALSFRS-R 電話調査の検証データから、この調査システムは十分な信頼性を持つと考えられる。現在のところ経過の補足率は高率であり、十分な質の情報を高率に追うことのできるシステム構築がなされている。

今後 ALS の病態解明および治療研究を推進するうえで、その病像の多様性を明らかにし、関連する因子を探ることは極めて重要と考えられる。JaCALS のシステムは上記の臨床情報にゲノム遺伝子が匿名化されてリンクされており、今後の研究進展に多大な寄与をすることが期待できる。

E. 結論

JaCALS での手順書、マニュアル、教育講習に基づいて実施された CRC による ALSFRS-R 日本版電話調査は、十分な信頼性があるものと認められる。また、経時的臨床像把握における補足率は高く、JaCALS における臨床像把握システムは十分な有用性を持つと考えられる。

文献

- 1) Jesse M. Cedarbaum, Nancy Stambler, Errol Malta et al.: The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessment of respiratory function. *Journal of the Neurological Sciences* 1999; 169: 13-21
- 2) 大橋靖雄、田代邦雄、糸山泰人ら：筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の日常活動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

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 1: Hori N, Takamori M, Hirayama M, Watanabe H, Nakamura T, Yamashita F, Ito H, Mabuchi N, Sobue G. Pupillary supersensitivity and visual disturbance in Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 2008 Feb;18(1):20-7.
- 2: Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G. CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA. *Brain.* 2008 Jan;131(Pt 1):229-39.
- 3: Hirayama M, Nakamura T, Hori N, Koike Y, Sobue G. The video images of sleep attacks in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Jan 30;23(2):288-90.
- 4: Oki Y, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Shiraishi M, Yazaki S, Nokura K,

Yamamoto H, Sobue G Ataxic vs painful form of paraneoplastic neuropathy.

Neurology. 2007 Aug 7;69(6):564-72.

5: Nakamura T, Hirayama M, Ito H, Takamori M, Hamada K, Takeuchi S, Watanabe H, Koike Y, Sobue G

Dobutamine stress test unmasks cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2007 Dec

15;263(1-2):133-8.

6: Takamori M, Hirayama M, Kobayashi R, Ito H, Mabuchi N, Nakamura T, Hori N, Koike Y, Sobue G

Altered venous capacitance as a cause of postprandial hypotension in multiple system atrophy.

Clin Auton Res. 2007 Feb;17(1):20-5.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

図1 JaCALS 経時的情報収集システム

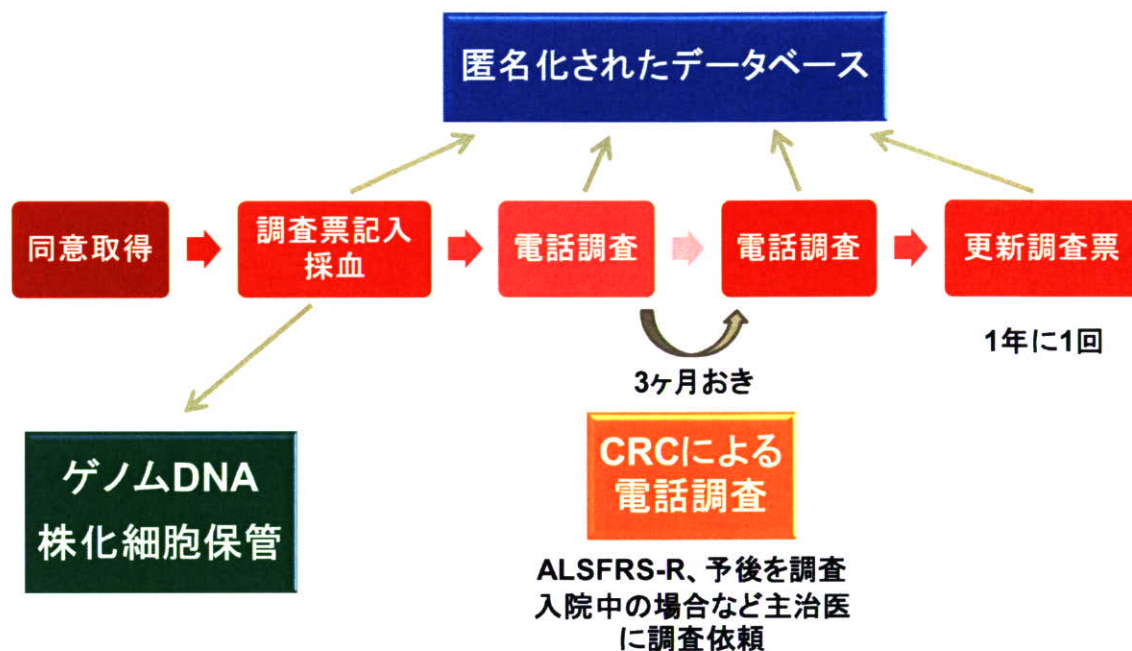


図2 ALSFRS-R 平均変化量

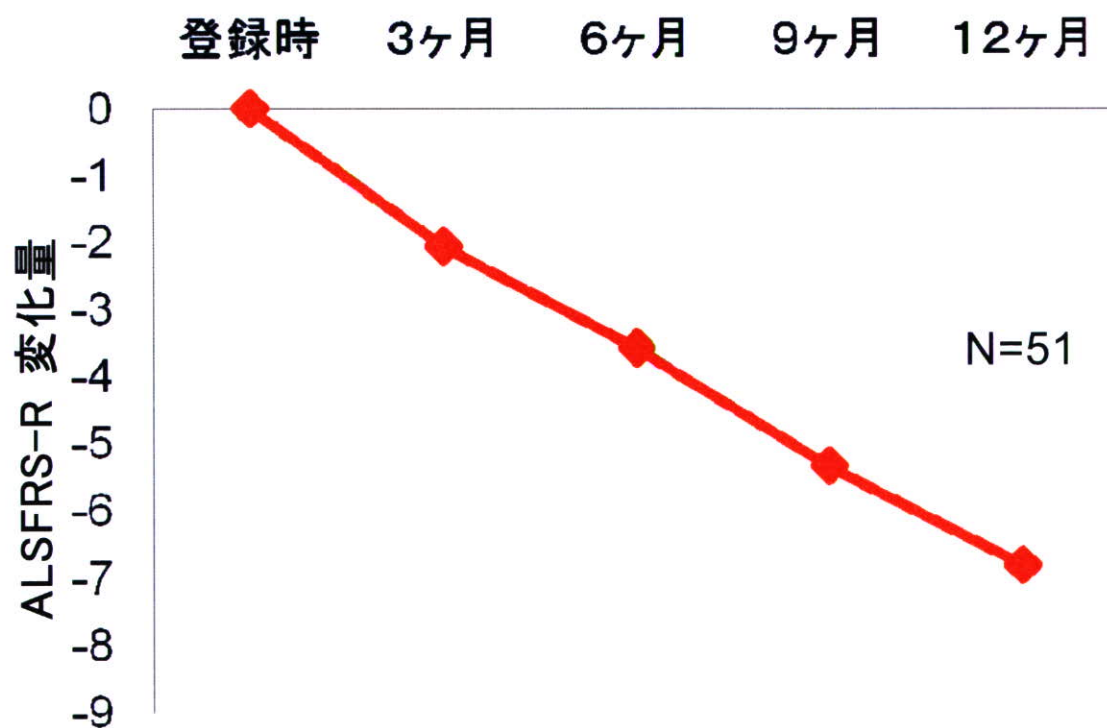


図3 ALSFRS-R 変化量のばらつき

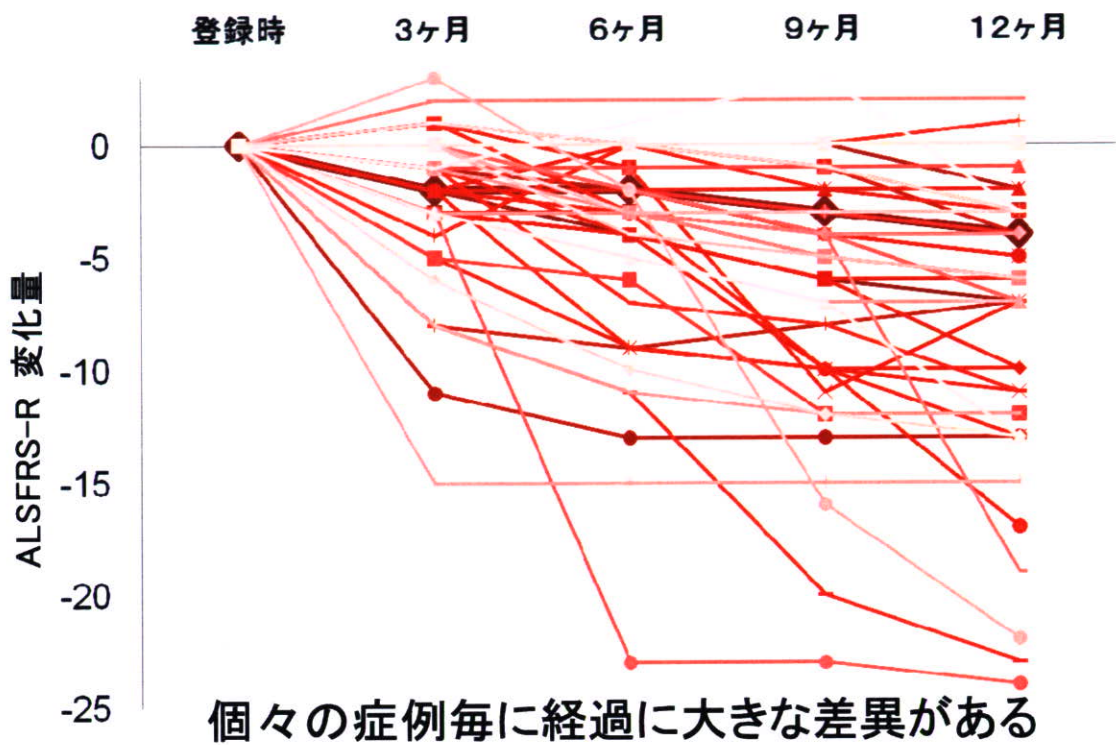
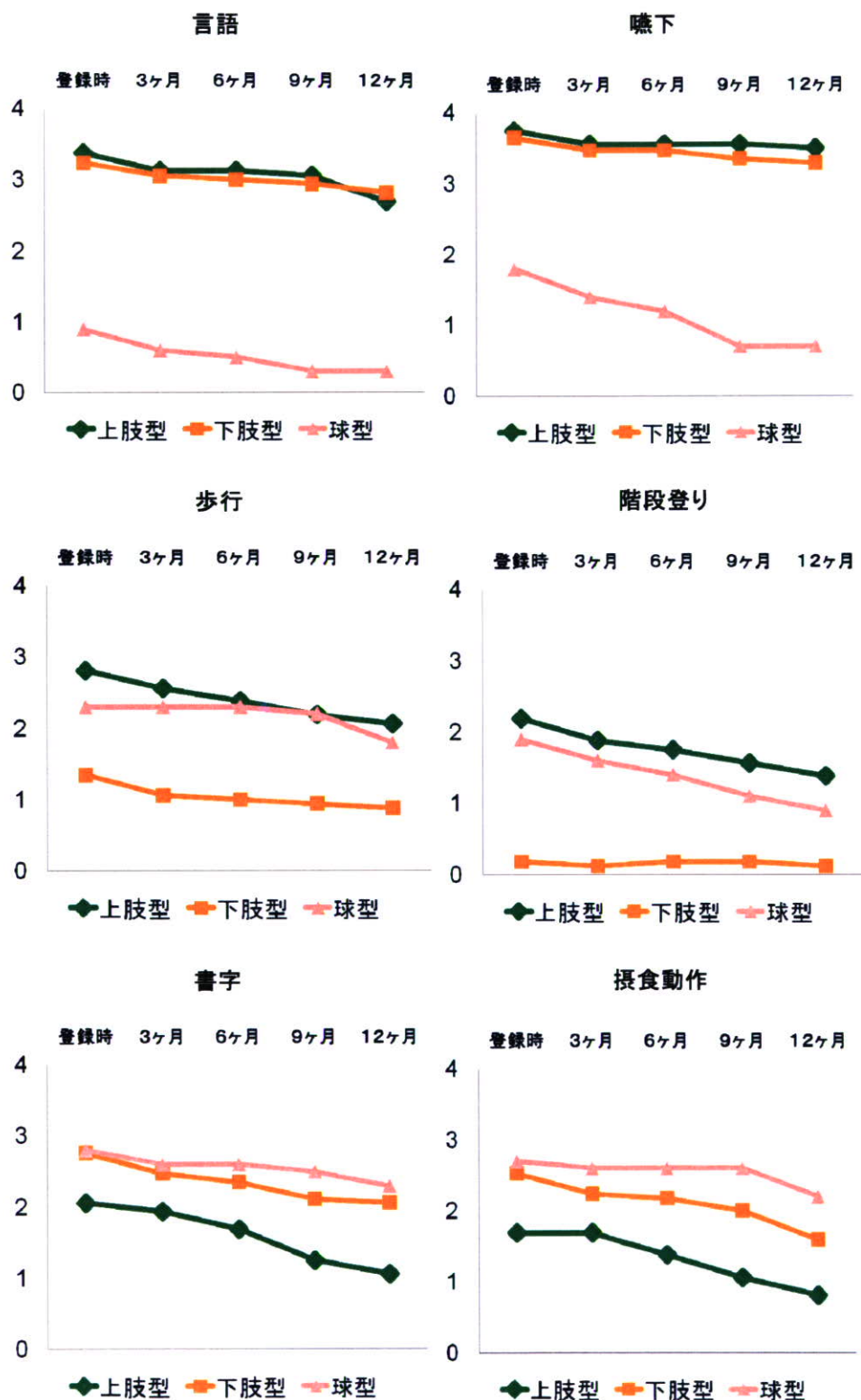


図4 ALSFRS-R サブスケールの経過



サブスケールの値と経過は病型によって異なる

地域における筋萎縮性側索硬化症

分担研究者 服部 直樹

名古屋大学医学部附属病院神経内科助教

研究要旨 JaCALS を推進する基礎資料とするため、地域レベルでの ALS 患者の実態を調査した。愛知県内の保健所に対する調査から県レベルでの ALS 患者の分布、療養実態について情報を収集した。名古屋大学附属病院および関連施設から家族歴のある ALS 患者の遺伝子診断を行い、SOD1 遺伝子変異の有無について確認を行った。保健所に対する調査により愛知県内における 275 名の ALS 患者の分布を把握した。そのうち、気管切開のうえ人工呼吸器を装着し在宅療養している ALS 患者は 42 名あり全県に広く分布していた。家族歴のある ALS 患者 24 人の遺伝子診断により 11 名（45.8%）の SOD1 遺伝子陽性例があった。

A. 研究目的

ALS 患者の診療体制、療養支援体制を整備し、JaCALS などの研究を推進するための基礎資料として、地域レベルでの ALS 患者の療養実態、疫学、遺伝子疫学などの情報が重要である。

地域における難病支援の拠点である保健所を介して県レベルでの ALS 患者の分布、療養実態についての調査を行った。併せて名古屋大学附属病院および関連施設から家族歴のある ALS 患者の遺伝子診断を行い、SOD1 遺伝子変異の有無について確認を行った。

B. 研究方法

愛知県健康対策課所属の 12 保健所・9 支所、政令市（名古屋市）所属の 16 保健所、中核市（豊橋市、岡崎市、豊田市）

所属の 3 保健所、以上の計 40 保健所・支所管内の特定疾患神経難病患者数、支援内容の実際について調査を実施した。各保健所所属保健師に対してもアンケート調査を行った。

平成 12 年 1 月以降に名古屋大学附属病院神経内科および関連施設において診療を行った家族歴を有する ALS24 人について、SOD1 遺伝子エクソン 1-5 のシーケンスを行い、変異の有無を調べた。

倫理面への配慮

遺伝子解析については、すべての対象患者から、十分な文書でのインフォームドコンセントを得た。研究計画および説明書・同意書は名古屋大学医学部倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

保健所への調査は 34 施設 (85%) から回答を得た。この 34 施設で把握している患者数は ALS275 例、脊髄小脳変性症 619 例、パーキンソン病関連疾患 2458 例、多系統萎縮症 379 例、多発性硬化症 423 例、ハンチントン病 37 例であり、把握症例数は愛知県の平成 17 年度末特定疾患認定総数の 86.1~96.0%であった。愛知県内の ALS 患者の分布を図 1 に示す。

愛知県内の在宅療養患者と侵襲処置について、患者別割合を図 2 に示す。在宅経管栄養患者はパーキンソン病関連疾患 40%、ALS32%、多系統萎縮症 16%、脊髄小脳変性症 8%であり、在宅気管切開患者は ALS56%、パーキンソン病関連疾患 19%、多系統萎縮症 24%、在宅気管切開 + 人工呼吸器装着 (TPPV) 患者は ALS88%、パーキンソン病関連疾患 7%、多系統萎縮症 5%であった。愛知県における在宅 TPPV 施行 ALS 患者の分布を図 3 に示す。

保健師へのアンケートは 178 名から回答を得た。このうち一年以内に神経難病患者の在宅療養支援を経験した保健師は 126 名であった。

保健師一人あたり、1 年以内に在宅療養支援に関わった平均神経難病患者数は以下のものであり、大都市以外の保健師のほうが、在宅療養支援に関わった神経難病患者数が多いことが示された。

<表 1 >

	平均患者数(人)	政令市	中核市以外	名古屋市
ALS	1.16	1.98		0.51
PD関連疾患	5.38	10.1		2.65
脊髄小脳変性症	1.55	3.23		0.65
多系統萎縮症	0.7	1.79		0.24
多発性硬化症	0.59	1.19		0.15

1/4 以上の保健師が在宅難病患者の入院病床確保で解決し難い困難に直面しており、大都市以外でそれはより顕著である。また全体として保健師は患者へのメンタルサポートや介護者への支援で困難を感じる人が多いことが示された。

他業種との連携で解決し難い問題があったと回答した割合はケアマネージャーとの連携で 6%、訪問看護との連携で 4%、ヘルパーとの連携で 4%、地域基幹病院との連携で 11%、家庭医・往診医との連携で 12%であり、ヘルパーや訪問看護よりも病院や往診医との連携に問題を感じている割合が高かった。

神経難病患者の在宅療養支援についての知識や経験を得る機会について、「十分にある」と回答したのはわずか 5%に過ぎず、「十分ではないが、現状の中で工夫すれば十分な知識経験が得られると思う」が 53%、「不十分であり、業務実施のためにより多くの知識や経験を得る機会が必要」が 42%と大多数の保健師が業務実施のための知識や経験を得る機会が十分でないと感じている。保健師への教育内容として、65.8%が「患者を支える社会資源、法制度」についての教育が不足と回答し、52.6%が「医療・介護機器の使い方」について、50.7%が「難病患者や家族に対する接し方」について、47.4%が「病気に関する一般的な知識」についての教育が不足と回答した。

家族歴を有する ALS 患者 24 人について、SOD 1 遺伝子内の点変異が 11 人について認められた。

D. 考察

経管栄養や人工換気など重度の支援を要する在宅療養神経変性疾患患者は、都市部から郡部まで幅広く分布しており、最も重度と考えられる在宅 TPPV 施行患者はその9割を ALS が占める。都市部と地方ではその医療事情や療養支援体制の違いがありうるが、それらを踏まえた体制整備が必要である。

保健師のアンケート結果からは、都市部よりも地方において、保健所保健師が難病患者支援において果たす役割が大きいたことが示唆され、地域格差を埋めるために「どこにでもあるインフラ」である保健所の果たす役割の重要性が窺われる。

一方で、地域の保健師はヘルパーや訪問看護よりも、病院や往診医との連携に問題を感じている割合が高かった。また、神経難病患者の在宅療養支援についての知識や経験を得る機会について、大多数が十分でないと回答しており、教育や情報提供の機会が不十分であると考えられる。これら連携体制の整備と情報提供体制の整備が重要な課題である。

家族歴のある ALS 患者のうち、欧米からの報告ではおおむね 20%程度が SOD1 遺伝子変異陽性とされる。今回のデータはその 2 倍程度の割合であり、我が国では SOD1 遺伝子変異陽性率が高い可能性がある。ただし、さらなる症例の蓄積と、我が国の複数の地域での検証が必要である。

E. 結論

経管栄養や TPPV を必要とする重度の ALS 患者は、都市部から地方まで幅広く

分布して在宅療養しており、地域の特性に合わせた支援体制構築が必要である。そのために、特に地方で支援体制の要となる保健所と地域基幹病院、家庭医・往診医との連携体制構築、神経難病患者の療養支援に関する教育や情報提供の充実が重要な課題である。

我が国における家族歴のある ALS 患者の遺伝子疫学については、欧米での報告とかなり異なる可能性があり、今後さらなる症例の蓄積と全国レベルでの解析が求められる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 1: Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, Sobue G. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jan 25; [Epub ahead of print]
- 2: Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Watanabe H, Doyu M, Yoshikawa H, Sobue G. Nonmyelinating Schwann cell involvement with well-preserved unmyelinated axons in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007 Nov;66(11):1027-36.
- 3: Oki Y, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Shiraishi M, Yazaki S, Nokura K, Yamamoto H, Sobue G. Ataxic vs painful

form of paraneoplastic neuropathy.

Neurology. 2007 Aug 7;69(6):564-72.

4: Kawagashira Y, Watanabe H, Oki Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Intravenous immunoglobulin therapy markedly ameliorates muscle weakness and severe pain in proximal diabetic neuropathy.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007

Aug;78(8):899-901.

5: Takamori M, Hirayama M, Kobayashi R, Ito H, Mabuchi N, Nakamura T, Hori N, Koike Y, Sobue G. Altered venous capacitance as a cause of postprandial hypotension in multiple system atrophy.

Clin Auton Res. 2007 Feb;17(1):20-5..

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

図 1

愛知県におけるALS患者

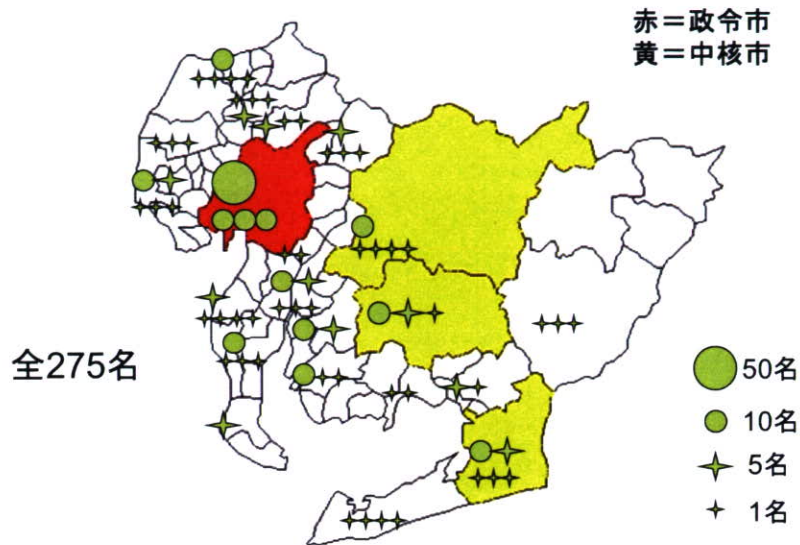
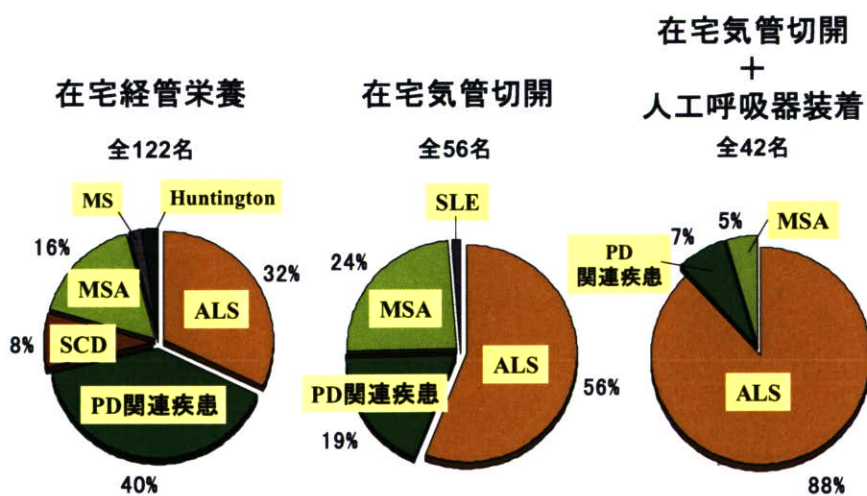


図 2

愛知県の在宅療養患者と侵襲処置



パーキンソン病の長期治療における QOL 向上を目指して
-非運動機能異常の特徴と薬剤の副作用対策-

分担研究者 渡辺 宏久

名古屋大学医学部附属病院神経内科助教

研究要旨 パーキンソン病 (PD) の QOL の向上を目的として、321 例のコホート集団から適宜症例を選択し、①非運動機能異常の経時的な変化と QOL の関係および、②ドパミンアゴニストの副作用調査として心臓弁膜症と脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) との関係と予期せぬ日中の眠気の実態を調査した。非運動機能異常のクラスター解析では、広範な非運動機能異常を早期から認める群と比較的保たれる群のあることが示唆された。また鬱の変化は QOL の変化と密接に関連していた。次に麦角系ドパミンアゴニスト内服症例では心臓弁膜症の増加と関連し、BNP は心臓弁膜症の進行や重症度を把握する上で良い指標になりえると考えられた。日中の予期せぬ睡眠には広範な非運動機能異常が関与していた。多彩な非運動機能異常を聞き出して個別に対応することと、適切な副作用対策を行いつつ薬剤を用いることが QOL の向上に重要である。

研究背景

パーキンソン病 (PD) は、加齢に伴い発症する代表的な神経変性疾患であり、我が国における有病率は Alzheimer 病について高い。80 歳以上では 100 人に 1 人以上とも想定されており、高齢化社会において症例数の増加が予想されている。パーキンソン病では L-ドーパやドパミンアゴニストをはじめとする各種補充療法の開発・発展に伴い、その予後は一般人口と変わらないレベルに近づいたとされる。また、定位脳手術の応用も進み、長期内服中に出現した運動合併症であっても改善が期待出来るようになった。

一方で、多彩な非運動機能異常の縦断

像や麦角系ドパミンアゴニストに認める心臓弁膜症、非麦角系アゴニストに認める過度の眠気などを初めとする薬剤の副作用対策は十分に進んでいない。

PD の良好な長期治療を行うためには、QOL に影響を及ぼす非運動機能異常の抽出とその対策、および薬剤副作用対策の整備がきわめて重要である。

A. 研究目的

パーキンソン病に伴い出現する多彩な非運動機能異常、QOL、ADLなどを効率的に収集するシステム (Nagoya Parkinson's disease study group, NAPS) を用い、現在 PD 治療における問題となっている、①PD の

非運動機能異常の広がりや縦断的变化、②心臓弁膜症とドパミンアゴニストとの関係、③日中の眠気の頻度や誘因とドパミンアゴニストとの関係を探索し、PDの非運動機能異常や薬剤の副作用への対応法の開発や遺伝子的危険因子探索への展開を図ることを目的とした。

B. 研究方法

321例のコホート集団から、経時的な変化は2年以上のデータがとれている131例、心臓弁膜症の検討は、詳細な心臓超音波検査を行うため、名古屋大学病院通院中のPD50例とコントロール50例、日中の眠気は横断的な検討して321例を対象とした。

臨床評価に用いた基準としては、ADLとしてSchwab & England scale、認知機能評価としてMMSE、重症度の評価としてUPDRSを測定し、患者用のアンケート冊子は、QOL評価にはJapanese PDQ 39、鬱評価にはBeck depression inventory (BDI)を用い、唾液過多、嚥下障害、感覚障害の評価にはUPDRS II、排尿障害の評価には国際前立腺症状スコア、循環器系、消化器系、体温調節、呼吸器系、下肢の浮腫の評価には、それぞれ1ヶ月における出現頻度を4段階設定した問診表、さらに睡眠の評価としてアテネ不眠尺度による問診を組み込んで作成した。このアンケート調査を1年に1度行った。

麦角系アゴニストが心臓弁膜症におよぼす影響に関しては、臨床情報を知らない2名の循環器内科医による弁膜症を含めた心機能全般の評価、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 測定、麦角系アゴ

ニストの蓄積量などを比較・検討した。

日中の予期せぬ睡眠については、PDQ39の下位項目を用い、その頻度を多数例で解析するとともに、重症度に及ぼす臨床因子を探索した。

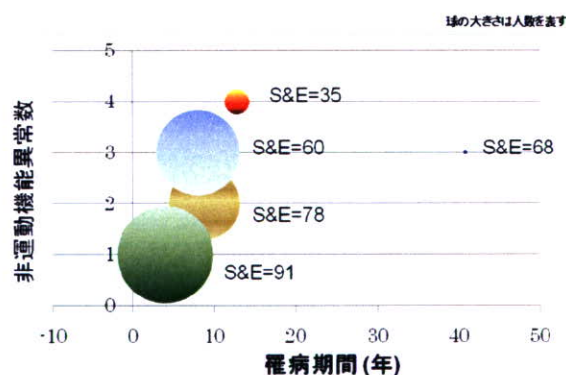
統計解析は、SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc, USA)を用いた。

倫理面への配慮

すべての解析対象の患者から、参加について十分な文書でのインフォームドコンセントを得た。研究計画および説明書・同意書は名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

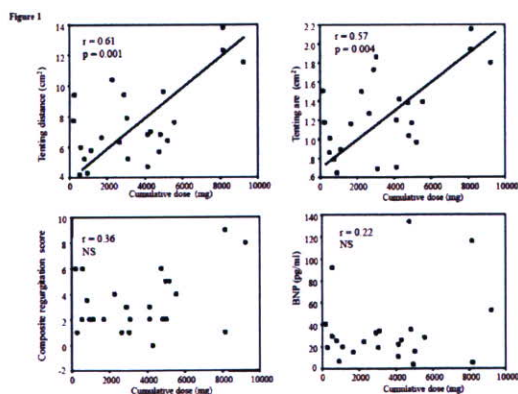
①非運動機能異常の広がりや縦断的变化;321例による横断像のクラスター解析では、同一の罹病期間であっても非運動機能異常が早期から悪化する群と比較的保たれる群を認めた。



平均2年の間隔で、QOLは有意に低下していた。ADLと非運動機能異常は全般に低下傾向にあったが、2年間で有意な変化は認めなかった。鬱に関しては、BDIの結果をその点数から「鬱ではない」、「鬱の可能性はある」、「鬱の可能性が高い」とグレード分類したところ、それぞれの

比率は1年目26%、36%、38%、2年目24%、36%、40%とやや鬱の可能性の高い症例が増えたものの統計学的に有意な変化はなかった。しかし、個々の症例における変動は大きく、グレードの悪化する症例を約20%、改善する症例を約20%認めた。BDIの下位項目の検討では、疲労や行動開始困難といった運動機能に関連する項目よりも自身への失望や魅力の喪失といった運動機能と関連しない項目の変化を大きく認めた。またBDIスコアの変化率とQOLスコアの変化率は高い相関を示した($r = 0.62, p < 0.0001$)。ADL、消化器症状、排尿症状の変化率とも相関していたが、重回帰分析では鬱がQOLにもっとも大きな影響を示していた。

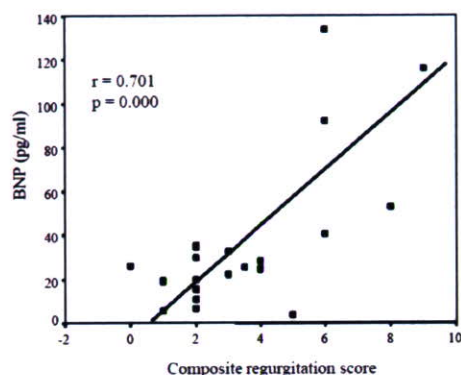
②心臓弁膜症は、中等度もしくは高度の逆流を認めた症例が麦角群で非麦角群や対照群と比べて有意に高く(麦角24%、非麦角0%、対照2%)、tenting areaとtenting distanceも高い傾向を示した。麦角群では麦角系アゴニストの蓄積量はtenting area、tenting distance、左室拡張径と相関していたが、弁膜症の重症度やとは相関しなかった。



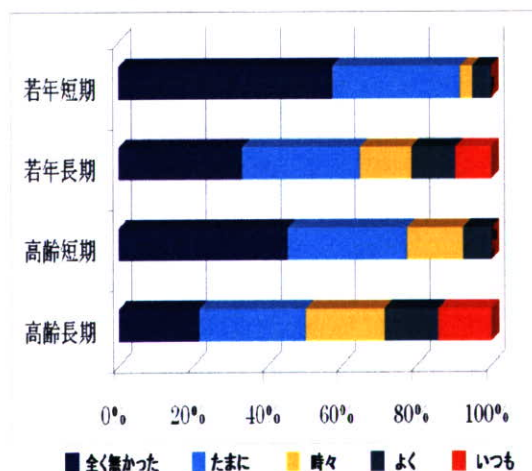
一方BNPは中等度以上の逆流を何れかの

弁で有する群や軽度の弁膜症を2弁以上認める群はいずれもそうではない群に比べて有意に上昇していた。また、composite regurgitation scoreと有意な相関関係を認めた($r = 0.70, p < 0.0001$)。重回帰分析では左室駆出率とも相関していた。

Figure 2



③日中の予期せぬ眠気は、全く無かった40%、たまにあった33%、時々あった13%、よくあった9%、いつもあった5%であった。年齢と罹病期間の検討では、高齢、長期例において予期せぬ眠気の頻度が増加していた。日中の予期せぬ眠気の無い症例は若年長期で26%、高齢長期で19%であった。



また、日中の予期せぬ眠気が時々以上ある群はそうでは無い群に比べてADL、重

症度、認知機能、睡眠、各種自律神経不全などが広範に不良で、特に非運動機能異常では夜間頻尿や幻覚のスコアで差を認めた。ドパミンアゴニストの投与量も有意に多かった。

D. 考察

前年度の検討で、PD では、多彩な非運動機能異常を認め、非運動機能異常を多数有するほど QOL は低下し、平均 1 年間の間隔でも QOL の変化は鬱の変化と強い相関を示すことを明らかにしてきた。本年度は、非運動機能異常をクラスター解析することで、同一の罹病期間であっても、ADL が早期に低下し、多彩な非運動機能異常を示す群と ADL は比較的保たれ、非運動機能異常を示さない群に分かれることを見いだした。このことは、広範な病変が早期に進展する群とそうではない群が存在し、その臨床・遺伝因子を見いだすことが、PD の進行とそれを抑制する治療法を見いだす上で重要であると考えられた。

平均 2 年の間隔における縦断的変化の検討でも、非運動機能の変化、中でも鬱の変化は QOL スコアの変化と密接な関係を示した。鬱スコアの変化はパーキンソニズムが影響する可能性のある疲労感や行動開始困難よりも、自身への失望や魅力の喪失をはじめとする運動機能と関連しない項目の変化を大きいことが判明し、主治医を含めた周囲からの精神面のサポート、病状理解の推進、環境整備など、薬物以外の総合的な対策が鬱の改善、ひいては QOL の改善に結びつく可能性があり、今後の検討課題であると思われた。

薬剤の副作用対策も PD の長期治療において重要である。ドパミンアゴニストは、運動合併症の出現率がレボドパに比べて低いため、特に非高齢者においては第一選択薬となっている。しかし、高容量投与症例を中心に、近年麦角系薬剤における心臓弁膜症、非麦角系薬剤における日中の予期せぬ睡眠が大きな問題となっている。一方で、いずれも発症しない症例の多いことが知られている。また副作用発現の臨床的危険因子や遺伝因子も十分解明されていない。今回の検討では、既報告のように、麦角系アゴニスト投与群では非投与群に比べて、中等度以上の逆流を伴う弁膜症を認める症例や、軽度以上の逆流を 2 弁以上に認める症例の割合が有意に増加していた。しかし、このような弁膜症の頻度は 24%程度であり、麦角系アゴニストの蓄積量は弁の硬化の指標である tenting area や tenting distance とは相関したものの、弁膜症の重症度や composite regurgitation とは相関関係を認めなかった。高容量を長期間投与していても弁膜症を認めない症例も多数認めたことから副作用の発現を鋭敏かつ簡便にチェック出来る指標の開発が望まれる。BNP は、心室筋で合成され、心室の負荷の増大に合わせて鋭敏に上昇することが知られているナトリウム利尿ペプチドファミリーであり、少量の採血により、商業ベースで広く解析が可能である。今回の検討では BNP は弁膜症の重症群ほど上昇し、composite regurgitation score とも高い相関関係を認めた。BNP は左室駆出率とも相関していた。近年、動物実験において、麦角系ドパミンアゴニストは弁の

みならず心筋にも変性を生じることが指摘されているが、BNP は、心臓超音波検査と組み合わせることで弁膜症のみならず、心筋病変の進行を評価する良いマーカーになりうることを期待出来る。

非麦角系ドパミンアゴニストを中心とした日中の予期せぬ睡眠も交通事故や高所作業の危険性増大等との関連から重要な問題である。今回の調査でも、約 4 分の 1 の症例で時々以上の頻度で日中の予期せぬ睡眠があると答えていた。予期せぬ睡眠の危険因子として、これまでアゴニストの投与量、種類、年齢、罹病期間、重症度などの関与が指摘されてきた。我々は、これらに加え、多彩な非運動機能異常も関与することを新たに示した。特に夜間頻尿や睡眠の質の低下などの関与は大きく、薬剤以外の全身的な管理が日中の予期せぬ眠気を予防する重要であると考えられた。

今後、非運動機能異常への対策により、どの程度 QOL の改善を得ることが出来るのかを明らかにすること、非運動機能異常の広がり、鬱の発現、薬剤の副作用発現などに関連する臨床・遺伝子因子の探索が急務であると考えられる。

E. 結論

PD の QOL を高め、薬剤の副作用を予防していくために以下の研究を行った。

- ①PD では進行とともに多彩な非運動機能異常を認め、鬱を中心に QOL とも密接な関連がある。
- ②麦角系ドパミンアゴニストの副作用である心臓弁膜症を評価する上で BNP は有用である。

③日中の予期せぬ睡眠を予防するためには非運動機能異常の改善を目指すことも重要である。

文献

- 1) Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-45
- 2) Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007;356:29-38.
- 3) Watanabe H, Hirayama M, Noda A, Ito M, Atsuta N, Senda J, Kaga T, Yamada A, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide in PD treated by dopamine agonists. Submission for publication.
- 4) Droogmans S, Franken PR, Garbar C, et al. In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. *European Heart Journal.* 2007;28,:2156-62.
- 5) Ghorayeb I, Loundou A, Auquier P, Dauvilliers Y, Bioulac B, Tison F. A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov Disord.* 2007;22:1567-72.