

I.知的所有権の取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

パーキンソン病患者における腰曲がり現象の検討

（分担）近藤智善¹⁾

研究協力者氏名 村田顕也，浜 喜和，紀平為子，三輪英人¹⁾

1) 和歌山県立医科大学神経内科

研究要旨

当院神経内科外来通院中のパーキンソン病患者に対し、①MRI を用いて傍脊柱筋(ES)の筋萎縮と脂肪混在の程度を検討し、②体位変換時のES内の組織内血流量、酸素化ヘモグロビン量(Oxy-Hb)、脱酸素化ヘモグロビン量(Deoxy-Hb)、組織内酸素濃度(St O₂)を近赤外線スペクトログラフィー(NIRS)を用い測定した。パーキンソン病患者では、ESのうち最長筋の萎縮が著明であり、ESの脂肪変性は正常人に比べ高度で、全体の43.7%に中等度以上の脂肪混入が確認された。パーキンソン患者のうち、背筋の筋固縮が高度な症例では、健常人と異なり、前屈位から正中位への姿勢変換時のES内のTotal-Hb, Oxy-Hb StO₂量が増大せず、ESの継続的な虚血状態が示唆された。

今後は、脊柱起立筋の萎縮・脂肪変性のスクリーニングは腰曲がりの進行を早期に発見し、リハビリや薬物などの治療的介入を適切に行い、腰曲がりを改善・防止する方向での検討を加える必要がある。

A.研究目的

腰曲がりとは、起立時や歩行時に出現する胸腰椎を中心とした体幹の前屈姿勢であり、臥位では消失する。その成因は加齢現象に加え、脊椎病変・運動異常症・神経筋疾患・代謝性疾患などで報告されており、種々の病態が推定される。

今回、パーキンソン病患者における腰曲がりの病態を明らかにし、その発症機序と治療の可能性について検討した。

B.研究方法

対象は当院神経内科に外来通院中のパーキンソン病患者32名(女性23名、男性9名。平均年齢73.4±2.1歳(平均Y-H 2.2)。対照は13名(女性10名、男性3名。平均年齢73.4±1.2歳)

FS T2のMRIを撮影した(図1)。

- また、各筋の断面積に及ぶ脂肪混在の程度を3群に分類し、脂肪変性度を検討した。
(Grade 1,脂肪混在が33%未満:Grade2,脂肪混在が33%以上66%未満:Grade 3、66%以上)。

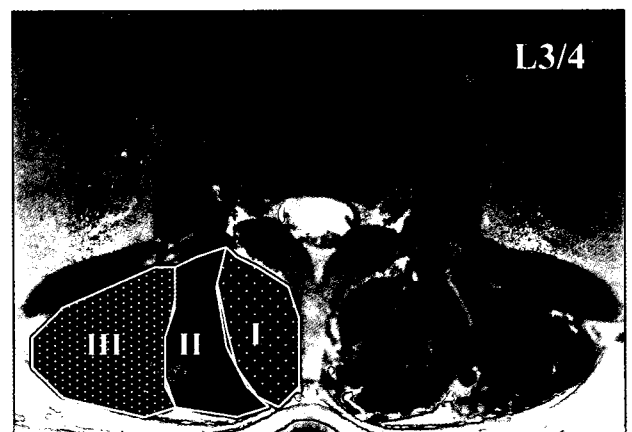


図1 背筋のMRI像

I: 棘筋, II: 最長筋, III: 腸肋筋

A)画像による検討

- 腰椎L3/4レベルにおける傍脊柱筋(ES)をT1, T2,

B)近赤外線スペクトログラフィー (NIRS)

780, 810, 830nm の3波長を用い、酸素化ヘモグロビン量 (Oxy-Hb)、脱酸素化ヘモグロビン量 (Deoxy-Hb)を測定した。プローブはゴム製シートに装着されており、incidence probe を腰椎L3 レベルの右側20mm に設置し、2つの測定プローブをその外側に15mm 間隔で皮膚に密着させた。2つの測定用プローブの間隔が15mmであったことから、測定範囲は体表より15mm から30mmの深さの傍脊柱起立筋であった(図2)。

対象を椅子に座らせ、体を前方に20度前屈させた姿勢を1分間保持させ、その後正中位にまで伸展させた。各姿勢における脊柱起立筋(ES)の組織内血流量および組織内酸素濃度(St O2)を近赤外線スペクトログラフィー(NIRS)を用い測定した。

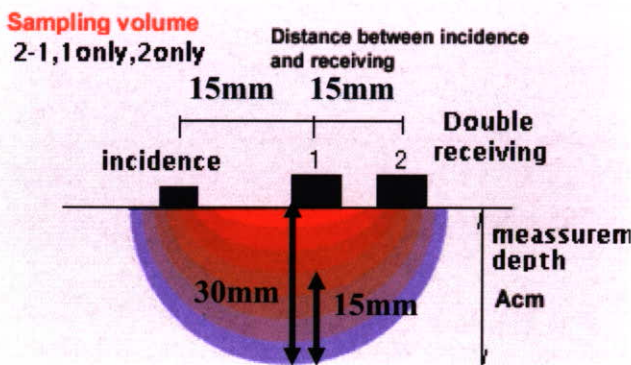


図2 NIRSの測定範囲模式図

C.研究結果

パーキンソン病患者では、ESのうち最長筋の筋萎縮が著明であり(図3)、また、ESの脂肪変性は正常人に比べ高度で、全体の43.7%の患者で中等度以上の脂肪混入が確認された(図4)。

脂肪変性が高度な症例ほど、日常生活動作(UPDRS Part2)が障害され、姿勢障害 Hoehn Yahr の重症度が高度であった(図5)。

パーキンソン患者のうち、背筋の筋固縮が高度な症例では、健常人と異なり、前屈位から正中位への姿勢変換時に脊柱起立筋内の Total-Hb, Oxy-Hb StO2 量は増大せず、脊柱起立筋の継続的な虚血状態が示唆された(図6)。

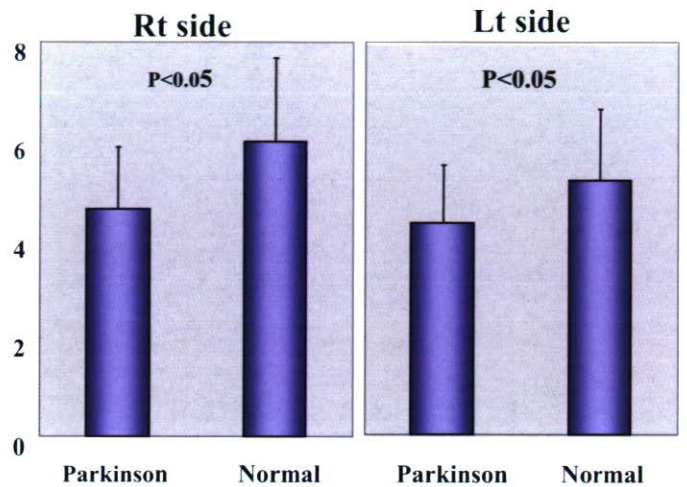


図3 最長筋の横断面積

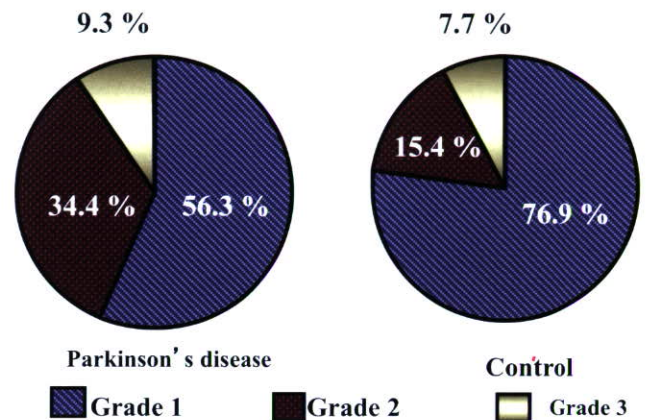


図4 脊柱起立筋の脂肪変性の程度

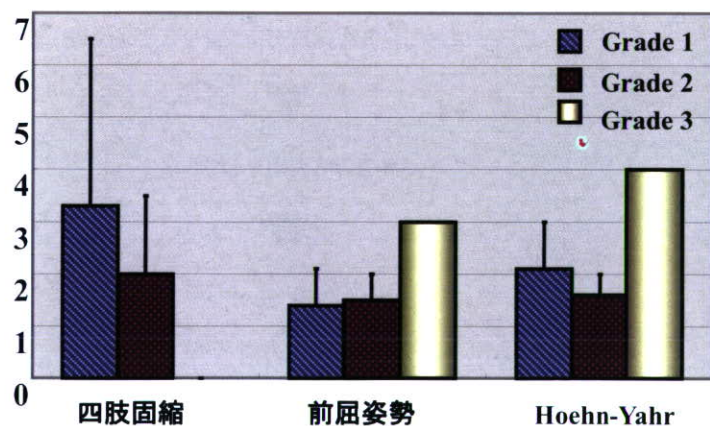


図5 脂肪変性と運動能力検査・HoehnYahr の重症度

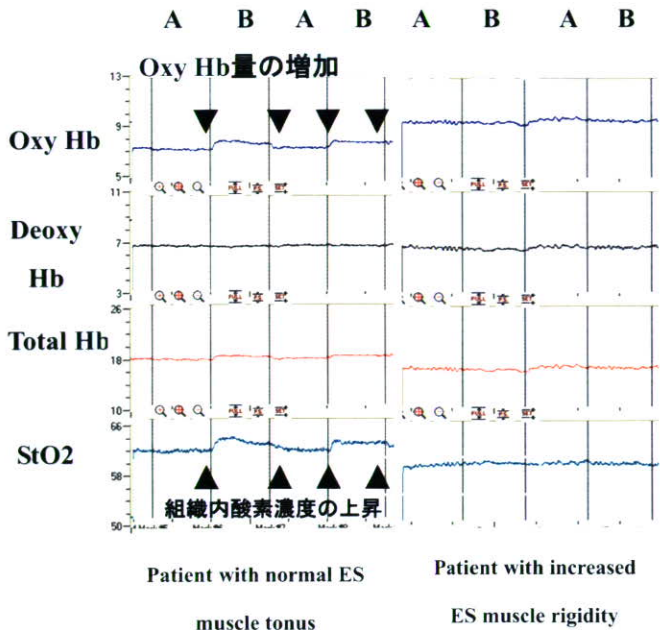
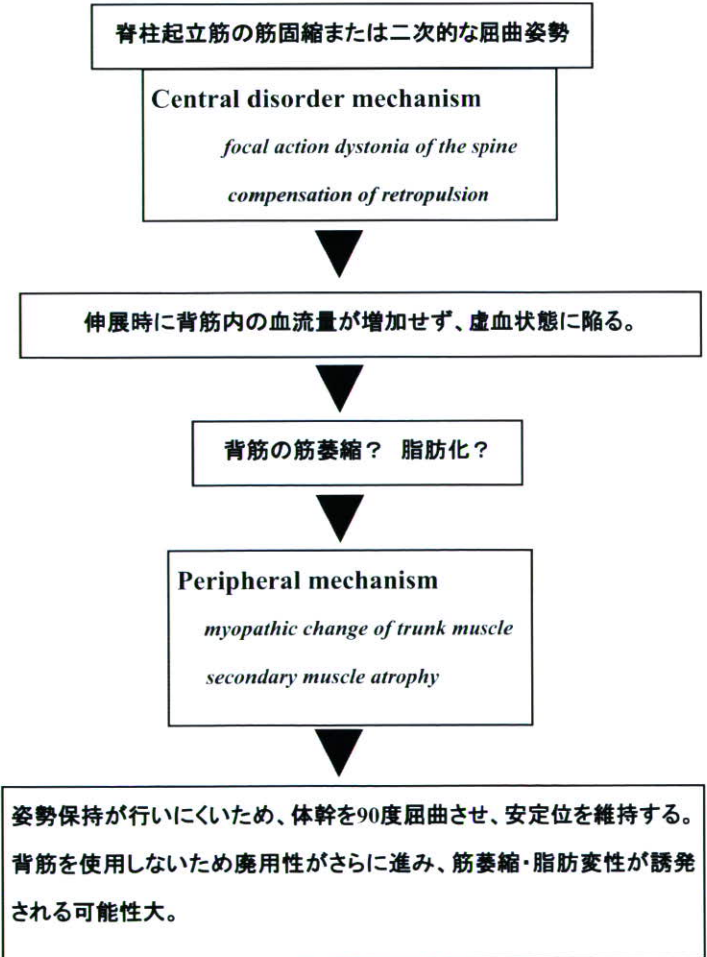


図6 パーキンソン患者の前屈位(A)・伸展位(B)での脊柱起立筋の Oxy-Hb, deoxy-Hb, Total-Hb, StO2 量

D. 考察



E. 結論

1. パーキンソン病患者では、背筋の固縮・二次的屈曲姿勢により ES が虚血状態に陥り、筋萎縮・脂肪変性が誘発される可能性がある。
2. ES のスクリーニングは腰曲がりの進行を早期に発見し、治療的介入（最適な薬物投与・適切なりハビリテーション）により腰曲がりを改善・防止する観点からも重要である。

F. 文献

1. Melamed et al: J Neurol. VII14-16,2006
2. Djaldetti et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1205,2006
3. Bloch et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1223-8 2006
4. Lepoutre et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1229-34,2006

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
Movement disorders, 22 S144, 2007

I. 知的所有権の取得状況

なし

べき型自己相関関数によるアキネジアの定量的解析

郭 伸¹⁾

潘衛東¹⁾、大橋恭子²⁾、山本義春²⁾、辻省次¹⁾

¹⁾ 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

²⁾ 東京大学大学院 教育学研究科 身体教育学

研究要旨

パーキンソニズムの重症度、治療効果の定量的評価を目的として、腕時計型加速度計の長時間（連続6日間以上）記録の数学的解析法を検討した。wavelet transform modulus maximaにおけるwaveletを単位とするdetrended fluctuation analysis (DFA)を改変したOhashiらの方法(Ohashi, 2003, *Physical Review* 68:065204)による解析では、パーキンソニズムの重症度にかかわらず良好な自己相関性が得られ、特にmaximaの自己相関関数は、個々の患者における重症度変化と良く相関した。この結果は、生物の運動には内在する規則性があり、疾患によりこの規則性が変化することを示す近年の研究結果に合致するもので、疾患の進行度、治療薬の効果の定量的評価に有用であると考えられる。

A. 研究目的

パーキンソニズムの治療、薬効の評価において、症状の定量的評価が必須であるが、感度が高くしかも客観的な評価法は得られていない。腕時計型加速度計は運動量を長時間（〜1ヵ月）モニターすることができ、運動機能を日常生活動作の中で記録することができるが、スコア自体は、生活パターンの違い、振戦の存在などにより大きく影響され、必ずしもパーキンソニズムの重症度を反映しない。近年の研究で、生物の運動には内在する規則性があることが明らかにされており、疾患や加齢で規則性は保たれるものの、この規則性のレベルが変化することも徐々に明らかにされてきている(1-7)。運動の内在的規則性を表す指標を用いて、重症度のみと相関し、経過の評価に有用な評価法の開発を目的とする。

B. 研究方法

対象は患者19名、正常健常者6名。腕時計型過疎度

記録計による6日間以上の連続記録を、wavelet transform modulus maximaにおけるwaveletを単位とするdetrended fluctuation analysis (DFA)を改変したOhashiらの方法(Ohashi, 2003)を用いて、解析した。患者群はHoehn-Yahrスコアによる重症度による2群および正常健常者群と比較検討したほか、日記による重症度（オン時、オフ時）による2群間比較を行った。さらに、個々の患者について、オン・オフ時、治療前・後でのスコアの変化を検討した。これらのスコアが、振戦の有無に影響を受けるかどうかを、振戦の有無による群間比較で検討した。

(倫理面への配慮)

東京大学医学部・医学系研究科研究倫理委員会の承認のもと、対象者から文書による承諾を得た。

C. 研究結果

運動量の一過性の増加をmaxima、減少をminimaとした単位を用いて、動きの方向性ごとに解析した。患者群でも対照群同様、時間スケール8分から

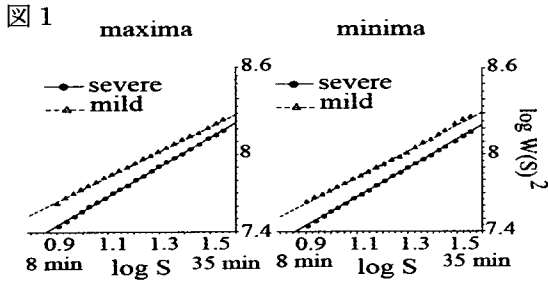
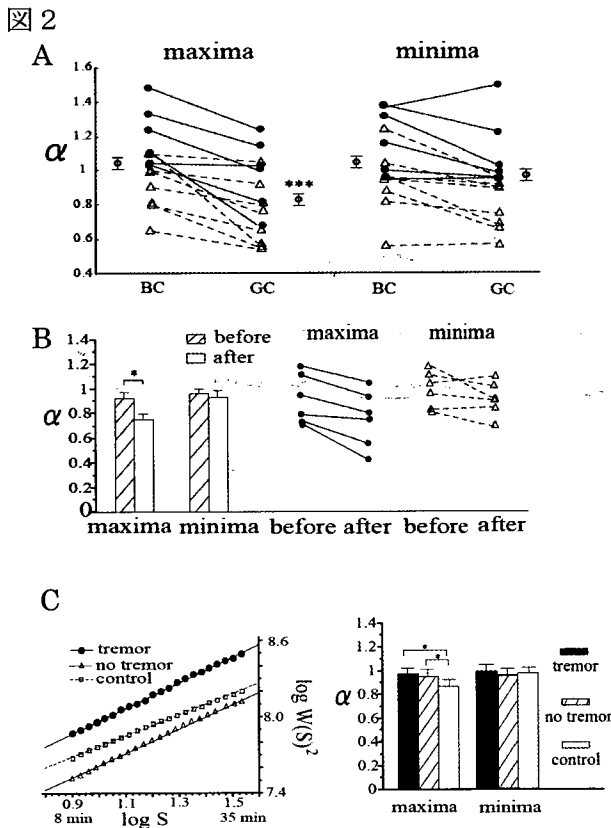


図1 時間スケール8分から35分の間で、患者のmaxima, minimaとも良好な直線性を示した。(文献4より)



maxima と重症度との相関性。日記による調子の悪い日 (BC) は調子の良い日 (GC) より (A)、治療前 (before) は治療後 (after) より (B) α 値が高い。振戦は α 値に影響しない (C)。(文献4より)

35分の間で wavelet 係数 $W(S)$ (べき型自己相関関数) は、maxima、minimaとも両対数グラフ上直線を示し、内在する運動の規則性が保たれていることが明らかになった(図1)。この直線の傾きが自己相関関数 α である。Maximaのべき型自己相関関数 α は、群間比較における軽症群が重症群より低い値を示した(図1)。個々の患者におけるオン・オフ時、治療前後での比較では、オン時・治療後がそれぞれ、オフ時(図2A)、治療前(図2B)より、全ての患者で低い値を示した。 α 値は振戦群、無振戦群間で差がなく、コントロールに比し有意に高い値を示した(図2C)。

D. 考察

Maximaの α 値は速い動きの持続性を表すので、高い α 値は、速い動きの変化が少ないことを意味し、同じ速度の運動を続ける傾向が高いことを意味する。すなわち、より高度なアキネジアを反映すると考えられる。重症・軽症の有無に関わらずべき型自己相関性が保たれていたことは、パーキンソニズムは、運動のリズム性を保ちながら、そのレベルを変えると考えられる。しかも、重症になるほど、maximaの自己相関関数 α 値が上昇していくので、疾患の進行度を定量化する良い指標になると考えられる。また、治療法の選択、新薬の臨床試験などで、治療効果の客観的指標を与えると考えられる。腕時計型加速度記録計は患者への負荷が少なく、外来でも行えるので、外来診療においてもパーキンソニズムの重症度が簡便に定量化でき、個々の患者において疾患の進行、治療効果、を定量的に評価する指標になる(4)。

E. 結論

腕時計型加速度記録計記録をべき型相関関数により解析し、重症度と相関する指標 maximaを得た。振戦の有無に影響されない、疾患の進行度や、治療薬の効果の定量的評価法を開発した。

F. 文献

1. Hausdorff JM, et al, J Appl Physiol 82:262-269,

1997

2. Ivanov PC, et al, Nature 399:461-465, 1999
3. Ohashi K, et al, *Physical Review* 68:065204, 2003
4. Pan W, et al, *Mov Disord* 22:1308 -1313, 2007
5. Peng CK, et al, Chaos 5:82-87, 1995
6. Sekine M, et al, J Neural Eng 1:8-15, 2004
7. Struzik ZR, et al, IEEE Trans Biomed Eng 53:89-94, 2006

G.健康危険情報

なし

H.研究発表

1.論文発表

Pan W, et al, *Mov Disord* 22:1308 -1313, 2007
Struzik ZR, et al, IEEE Trans Biomed Eng 53:89-94, 2006

2.学会発表

潘衛東ら、第48回日本神経学会総会、名古屋、16-18
May 2007

I.知的所有権の取得状況

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他

パーキンソン病の非運動症状に関する研究：

(1) うつ症状の評価スケールの検討、(2) 痛みに関する実態調査

分担研究者 湯浅龍彦¹⁾

研究協力者 西宮 仁¹⁾、矢花孝文²⁾、伊藤寿彦²⁾

1) 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

2) 国立精神・神経センター国府台病院精神科

研究要旨：本研究では、PD患者のうつの評価スケールを検討し、PD患者の痛みに関する実態調査を行った。結果：少量の PPX の投与で運動機能に大きな変化がない状況下で3つのうつスケールと1つのQOLスコアで有意に改善した。3ヶ月以上続く慢性疼痛が64%にあった。最多は腰痛で、肩こり、関節痛、手足のしびれ、手足の痛みが続いた。頭痛、全身の痛み、内蔵痛がそれぞれ少数例に見られた。4割で抗パ剤の運動効果で痛みは軽減した。結論：専門の評価者の得られる状況ではSIGH-Dスケールが最適。BDIもそれなりに対応できる。PDの痛みに関して、大まかな実態が把握できた。

A. 研究目的

パーキンソン病は様々な非運動症状を合併する。中でもうつ症状と痛みは本質的な問題を含み、患者のQOLを阻害する重要な問題である。今回は以下の2点を取り上げ検討する。

(1) パーキンソン病のうつ症状の治療経過の評価に最適なスケールは何か、(2) パーキンソン患者がしばしば訴える疼痛の実態がどうなっているかを明らかにする。

B. 研究方法

(1) うつスケールの検討：精神科あるいは神経内科受診中のパーキンソン病症例で、自覚的なうつ症状（憂うつ気分または興味・関心の喪失）を合併していて、精神科医の判断にてDSM-IVにおける大うつ病性障害を除外したものを対象にした（n=6）。説明と同意を得てPPXを上乗せして行き、投与前から投与後12週までの間、4週間置きに以下の複数のスケールで評価した。用いた評価スケールは、ADLに関して、modified Hohen-Yahr、運動症状にはUPDRSを、うつスケールには3種類、

即ち Beck Depression Inventory (BDI)、構造化面接ガイド Hamilton Depression Rating Scale (SIGH-D)、POMS 短縮版である。更に、PDQ-39(日本語版)で治療前後のQOLを評価した。今回の試験に用いたPPXは低用量であり、投与スケジュールは、0.125から始めて2週ないし4週毎に増量した。最高1.125mg/日であった。

(2) パーキンソン病患者の痛みの実態調査

平成19年8月に千葉県パーキンソン病友の会のメンバーの協力を得て、アンケート用紙を郵送(309件)し、痛みの実態調査を行った。有効回答数は108件(回収率34.9%)であった。

(尚、うつスケールの検討は、国府台地区倫理委員会の承認の下に実施し、痛みのアンケート調査は、患者団体の自発的協力の下に実施されたものであり、また、個人の自由参加であることと、匿名にて回収されており、倫理的な問題には十分配慮された。)

C. 研究結果

(1) うつスケールの検討結果

H-Yでは、投与前平均2.83(幅2.0-4.5)で、

試験期間中に有意の変化は見られなかった。

UPDRS スコアは、投与前には、平均 37.67 (幅 20-66) が、4 週後には、平均 28.67 (幅 19-39)、8 週後には、平均 24.17 (幅 19-34)、12 週後には、平均 25.00 (幅 18-36) となり、総数で改善傾向は見られたが有意差は得られなかった。

UPDRS 下位スコア Part I にては 12 週で有意に改善し、Part II (ADL) も 8 週で改善した。しかし、運動スコアには影響を与えなかった。一方、BDI では、前値は平均 18.83 (幅 5-33)、8 週後に平均 11.50 (幅 4-21)、12 週後に平均 11.33 (幅 3-18) となり、8 週後から有意の改善を見た。BDI のカットオフ値は今回の検討では便宜的に 19 点以上とした。SIGH-D では、前値は平均 11.67 (幅 4-17)、8 週後に平均 5.67 (幅 1-8)、12 週後に平均 4.50 (幅 0-9) となり、4 週後から有意の改善が見られた。SIGH-D のカットオフ値は便宜的に 17±1 以上とした。一方 POMS では、サブスコアである TDM スコアのみにて治療前値は平均 26.67 (幅 12-42)、8 週後に平均 11.45 (幅 5-27)、12 週後に平均 10.5 (幅 5-21) となり、8 週以後に有意に変化した。最後に PDQ-39 で検討した QOL の変化は、前値が平均 21.17 (幅 12.6-38.7)、8 週後に平均 9.04 (幅 2.7-12.9)、12 週後に平均 11.16 (幅 3.8-22.7) となり、8 週で優位な改善が得られた。

(2) パーキンソン病患者の痛みの実態調査

有効回答数は 108 件中、男性 53 名、女性 55 名であった。その年齢分布は 60 代と 70 代以上が 82% を占めた。パーキンソン病の経過年数としては、6-10 年が最多 (39%) であった。3 ヶ月以上続く慢性疼痛を有する者は 69 例 (64%) であった。疼痛を訴える患者の男女比では女性にやや多く 58% を占めた。患者が自覚する痛みの呼称として最多は、腰痛であり、肩こり、関節痛、手足のしびれ、手足の痛みがそれに続いた。頭痛は少なかった (2.7%)。全身の痛みを訴える患者、内臓痛を訴える方がそれぞれ 3 名 (2.7%) に見られた。VAS によるグレード評価では、中等度の痛みが 30 件

(28%)、超高度の痛みが 9 名 (8%) に見られた。日中の 50% 以上の時間帯を痛みで悩まされる方が 20 名 (19%) あり、痛みの為に不眠となる者が 31% あった。圧痛の部位としては、腰部が最多、次いで膝、肩であった。一人で複数の圧痛を有す者があり、2 カ所は 20 名 (18.5%)、8 カ所が 4 名、11 カ所以上に圧痛を有す方は 3 名 (2.7%) に見られた。38% の患者で抗パ剤の運動効果により痛みが軽減した。

D. 考察

今回は自覚的うつ症状を有すパーキンソン病症例に対して、低用量の PPX を服用して頂き、同一例に複数のスケールを用いて評価し、それぞれのスケールの反応性の良否を判断しようと考えた。結果は、PPX の増量に伴って、今回の投与量が少量投与であった為か、運動機能には大きな変化がなかったのに対して、3 つのうつスケールと 1 つの QOL スコアで有意の改善が示される結果となった。3 つのうつスケールの群間相関は症例が少ないので未検討であるが、傾向としては、SIGH-D の動きは PPX の投与量の動きと比較的平行に動いた。また、自記式の BDI もよい動きを示した。それに対して、POMS では、TDM サブスコアにてほぼ同様の動きを示した。PDQ-39 による患者の満足度も治療に平行して得られた。一方、この研究続行中に、英国から Schrag らの体系的レビューがなされ、パーキンソン病のうつ評価スケールとして、感度と特異度から HAM-D が推奨され、患者自記式では BDI がよいと報告された。今回の我々の結果は、日本人による日本語版での検討であり、かつ、パーキンソン病の治療薬に対する反応を見た点はユニークである。得られた結果の傾向としては、SIGH-D と BDI の感度が良かったが、今後更に症例を増やして検討する予定である。

次に、パーキンソン病の痛みに関しては、先行調査として、全国パーキンソン病友の会の 2589 名の集計があつて、そこには、痛みとしびれを合わせた頻度が 72% と報告されている。しかし、痛みの内容等詳細は不明であった。今回の千葉調査

の結果では、3 ヶ月以上続く慢性疼痛が回答者の64%に存在し、身体の部位別には腰痛が圧倒的に多かった。38%の患者で抗パ剤が痛みの軽減に役立つ傾向が見られた。かつ4%の患者が全身の高度の疼痛に悩まされていることが明らかになった。このような高度の疼痛は線維性筋痛症の基準をも満たすものであった。

E.結論

パーキンソン病のうつスケールをどのように用いるかは、使用目的によっても異なる。求められる資質は(1)パーキンソン病のうつの診断精度、(2)治療の効果への感度、(3)再現性があり、しかも(4)簡便である、ことなどである。今回の検討では、専門の評価者の得られる状況ではSIGH-Dスケールが最適で、それに対して多忙な外来では、自記式のBDIもそれなりに対応できるとの感触を得た。

パーキンソン病の痛みに関しては、今回の調査で大まかな実態が把握できた。今後は、より相応しい診断基準の設定、パーキンソン病における痛みの発現機序の解明、そして、治療法開発が課題である。

F.健康危険情報

なし。

G.研究発表

当該研究に関しては現在のところなし。

認知症を伴わないパーキンソン病(Non demented Parkinson's disease: ND-PD) における Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)による 遂行機能障害(Executive dysfunction:ExD)の各要素別の解析

亀井 聡¹⁾、原 元彦¹⁾、芹澤 寛¹⁾、森田昭彦¹⁾、石風呂素子²⁾、川原律子²⁾、村上正人²⁾、
水谷智彦¹⁾

所属：1) 日本大学医学部内科学系神経内科学分野、2) 日本大学医学部付属板橋病院心療内科

研究要旨

昨年、我々は Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)を用いて、認知症のないパーキンソン病(ND-PD)における遂行機能障害(ExD)を検討し、PDの重症度がExDの影響要因であることを報告した。BADSはExDの統合的な評価スケールで異なる要素を対象にした6つの下位検査から構成されている。今回、BADSの下位検査別にND-PDのExDを検討した。BADSを施行したND-PD63例を対象に、(1)下位検査得点のExDの有無による比較として、BADS年齢補正標準化得点にてExD群(<70; 13例)と非ExD群(≥70; 50例)とにおける下位検査得点について群間比較した。(2)下位検査のHoehn & Yahr (HY)重症度に伴った変化の検討として、各下位検査の得点比率(得点×100/フルスコア)をHY別に算出し検討した。その結果、(1)すべての下位検査でExD群は非ExD群より有意に(P<0.05)低値を示した。(2)HY重症度の進行に連れて全検査で得点比率は低下した。HY stage Iにて規則変換カード検査と行為計画検査は90%以上を示したが、他の4検査は60-70%と低下を認めた。さらに、規則変換カード検査はHY stage Iで96%と保たれていたが、stage IV+Vで33%と得点比率の低下が顕著であった。

従来、ND-PDのExDの報告は一つあるはいくつかの要素の検討であり、ExDの広範な要素を同時に検討した報告はなく、また、HY重症度に伴うその障害パターンの要素別の比較の検討もなされていない。従って、自験63例を対象にND-PDにおけるExDの広範な要素を同時に検討し、かつHY重症度に伴うその障害パターンの要素による相違を報告したのは、今回が初めてである。その結果、ND-PDのExDはPDの重症度に伴って広範な要素において障害を認めたが、PDの重症度に伴うその障害パターンは要素によって異なり一様ではないことが明らかになった。

A. 研究目的

昨年の班会議にて、我々は「遂行機能障害症候群の行動評価 (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome: BADS)」を用い認知症のないパーキンソン病(non-demented Parkinson's Disease: ND-PD)における遂行機能障害(Executive dysfunction:ExD)の影響要因を多変量ロジスティック解析で検討し、PDの重症度が有意な要因で

あると報告した。BADSは、英国のWilsonにより開発された、実際の日常生活に対応した「生態学的妥当性(ecological validity)」を有するExDの新しい評価スケールで、従来の検査法と異なりExDの統合的な評価スケールで、広く異なった要素を対象にした、①規則変換カード検査(思考転換)、②行為計画検査(概念形成に基づく行為計画)、③鍵

探し検査(問題解決)、④時間判断検査(推理)、⑤動物園地図検査(問題解決)、および⑥修正6要素検査(競合した課題に対する判断能力)の6つの下位検査から構成されている¹⁾。今回、BADSの下位検査別にND-PDにおけるExDについて検討した。

B.研究方法

対象は、2004年12月～2006年5月に自施設を受診した弧発性PDで、文書にて本研究に同意が得られた症例中、the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.の認知症の診断基準を基にMini-Mental State Examinationにて24点以上を呈し、認知症がないと判断²⁾し、BADSを評価し得た連続63PD例。

研究方法として、(1)下位検査得点のExDの有無による比較と(2)下位検査のHoehn & Yahr (HY)重症度に伴った変化について検討した。(1)BADS年齢補正標準化得点によりExDと判定された群(<70; 13例)とそれ以外を非ExD群(≥70; 50例)として、各下位検査の得点を群間比較(Mann-Whitney U test)した。

(2)昨年の報告でPDの重症度がExDの有意な要因であったことから、63例全体を対象に、各下位検査の得点比率(得点×100/フルスコア)をHY別に算出しその変化を検討した。なお、本研究については対象とした全例文書で同意を取得し、病院の規定の委員会にて承認済みである。

C.研究結果

(1) 下位検査得点のExDの有無による比較

結果を表1に示す。全下位検査にて、ExD群は非ExD群より有意に($P<0.05$)低値を示した。

(2) 下位検査のHY重症度に伴った変化

結果を図1に示す。HY重症度の進行に連れて全検査で得点比率は低下した。しかし、その変化を細かくみると、HY stage Iの早期にて、規則変換カード検査と行為計画検査は得点比率が90%以上を示したが、その他の4検査ではHY stage Iの早期にてすでに得点比率が60～70%と低下を認めていた。さらに、HY stage Iの早期にて得点比率が90%以上

であった規則変換カード検査と行為計画検査において、規則変換カード検査はHY stage Iで96%と保たれていたがstage IV+Vでは33%と顕著に低下していた。

D.考察

従来、ND-PDのExDの報告は一つあるいはいくつかの要素の検討で、ExDの広範な要素を同時に検討した報告はなく、またHY重症度に伴うその障害パターン要素別の検討もない。ND-PDにおけるExDの特徴として、concept formation、problem solving、mental set elaboration and planning、set shifting、set maintenanceの障害を呈すると言われている³⁾。今回、BADSの全ての下位検査にてExD群が非ExD群より有意に低下を示していたことから、ND-PDのExDは、思考の転換、概念形成に基づく思考の枠組み作りや戦略立案、問題解決、推理および競合した課題に対する判断能力と広い範囲の障害を同時に呈し、てくることを明らかにした。

一方、PDの重症度とExDとの関連については、従来最も用いられているWisconsin Card Sorting testによる思考の転換の評価では、早期PDから障害されると報告^{4,6)}されている。しかし、その対象はHY stage IとII、またはIからIIIの合計での検討である。HY stage別の検討は金澤の報告⁷⁾があるのみで、対象例は25例と少ないが、思考の転換はHY stage Iでは障害がなく、HY stage IIから障害を認めていると報告されており、我々の今回の結果と一致していた。一方、Tower of London taskによる思考の枠組み作りや戦略立案の評価でも、早期PDにて初期思考時間の延長が指摘され、その障害はUPDRS motorに関連すると報告⁸⁾されている。また、動作に関する思考、Motor setでも早期PDから障害されるが、外的ヒントを与えると改善すると報告⁹⁾されている。

今回の結果から、ND-PDにおけるExDは検討した全ての要素でPD重症度の進行に連れて、より高度に障害を呈していた。しかし、その障害パターンは要素により相違があることを統合的評価スケールであるBADSを用いることにより初めて明らかにした。このExDの要素によるパターンの相違は、脳

内の障害部位や神経伝達物質の障害パターンの要素による違いに基づくと想定した。

表 1. Results for differences in profile score on the BADS between patients with and without executive dysfunction (ExD)

	Age-controlled standardized score of BADS		Statistical methods and results	P-value
	< 70	≥ 70		
executive dysfunction: ExD)				
	Profile score on BADS (minimum, mean, median, and maximum)		Difference of mean values ^{##} :	
Total profile score	7, 9.1, 9, 11	11, 16.5, 17, 23		<0.0001*
Rule Shift Cards Test	0, 1.6, 1, 4	0, 3.2, 3, 4	Patients with ExD exhibited lower scores than patients without ExD in both their total profile score and profile scores for each subtest	0.0004*
Action Program Test	0, 2.5, 3, 4	2, 3.6, 4, 5		<0.0001*
Key Search Test	0, 0.9, 1, 2	0, 2.0, 2, 4		0.0110**
Temporal Judgement Test	0, 1.5, 2, 3	0, 2.5, 2, 4		0.0028*
Zoo Map Test	-1, 0.5, 0, 2	0, 2.2, 2, 4		<0.0001*
Modified Six Elements Test	0, 2.0, 2, 3	0, 3.0, 3, 4		0.0011*

BADS, Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. ^{##} Mann-Whitney U test.

*Statistically significant (P<0.01); **statistically significant (0.01≤P<0.05); NS, not significant.

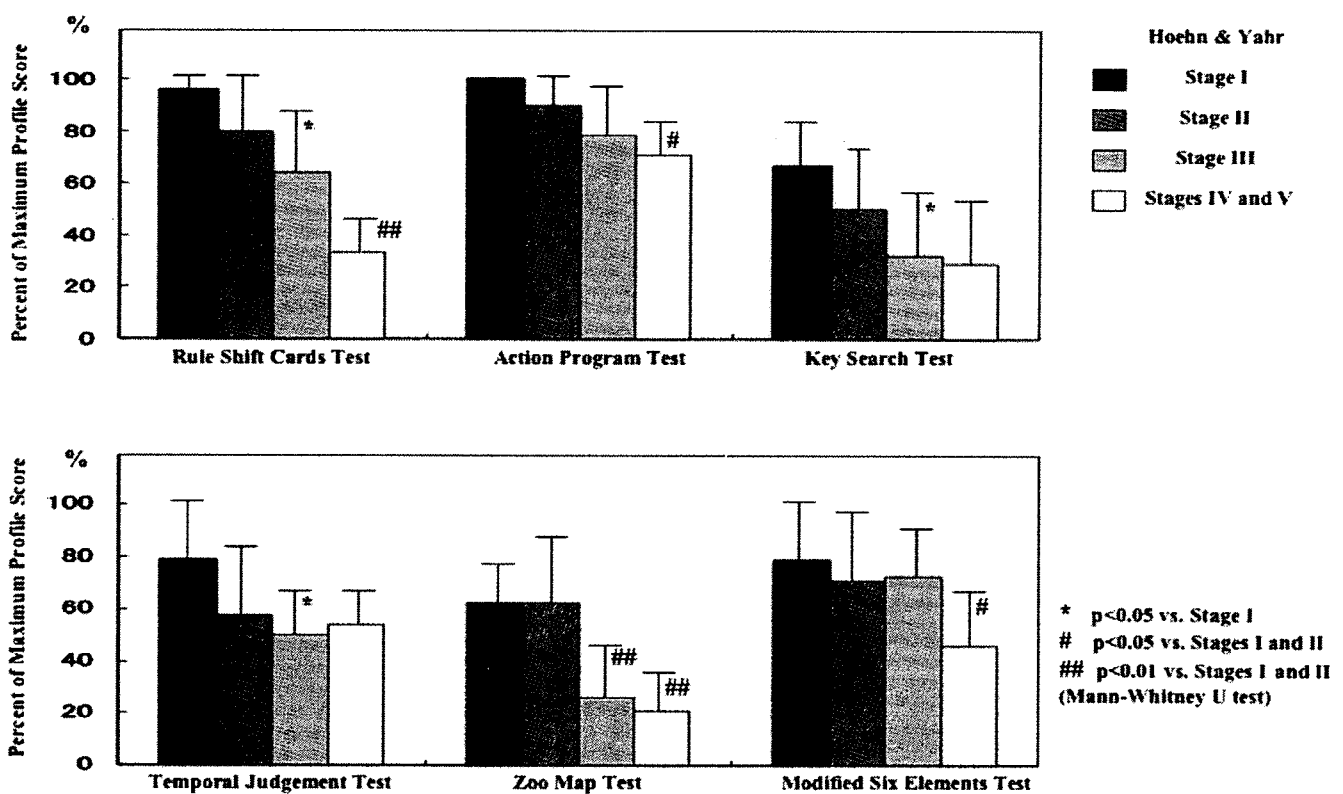


図 1. Mean (and standard deviation) percentage of the maximum possible score on each profile of the BADS for patients with different Hoehn & Yahr stages of non-demented PD.

E. 結論

認知症のないパーキンソン病 連続 63 例を対象に、BADs を用い各下位検査別の検討をおこなった。パーキンソン病における遂行機能障害は広範な要素において同時に障害されることを初めて明らかにした。一方、この遂行機能障害はすべての要素において、パーキンソン病の重症度に伴ってより高度に障害を呈していた。しかし、パーキンソン病の重症度に伴うその障害パターンは要素によって異なり一様ではないことを初めて明らかにした。

F. 文献

1. Wilson BA, et al. Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. Bury St. Edmunds, England: Thames Valley Test Company; 1996.
2. Burn DJ, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:585-589.
3. Pillon B, et al. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: Boller F, Cappa S, editors. Handbook of neuropsychology, 2nd ed., vol 6. Amsterdam: Elsevier; 2001. p 311-371.
4. Owen AM, et al. Brain 1992;115:1727-1751.
5. Levin BE, et al. Neurology 1989;39:557-561.
6. Cooper JA, et al. Brain 1991;114:2095-2122.
7. 金澤 章, ほか. 臨床神経 2001; 41:167-172,.
8. Foltynie T, et al. Brain 2004;127:550-560.
9. Robertson C, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:583-592.

G. 健康危険情報

該当事項なし。

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Kamei S, et al: Executive dysfunction using Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome in Parkinson's disease. Movement Disorders (in press)

2. 学会発表

1. 亀井 聡, ほか: Parkinson病の重症度と遂行機能

障害の評価との関連. 第47回日本神経学会総会. 東京, 2006.5.

2. Kamei S, et al.: Evaluation of predisposing factors for the executive dysfunction in Parkinson's disease using a multiple logistic regression analysis. Xth International Congress of Movement Disorder , Kyoto, 2006.10.
3. 亀井 聡, ほか: 多変量解析による Parkinson病 (PD)における認知症の影響要因の検討. 第48回日本神経学会総会. 名古屋, 2007.5.

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

該当事項なし。

麦角ドパミンアゴニスト関連心臓弁膜症についての全国アンケート調査結果

（分担）研究者 野元正弘 1)

研究協力者 永井将弘 1)、西川典子 1)、重松裕二 2)

所属 1) 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学
2) 愛媛大学大学院医学系研究科臨床看護学（循環器内科）

研究要旨

パーキンソン病治療薬である麦角ドパミンアゴニストと心臓弁逆流の合併は、多くの報告からその関連性は明らかである。しかし、麦角ドパミンアゴニスト関連心臓弁膜症により心不全の症状を呈する症例は多くなく、各施設の調査のみではその発生頻度を推定することが困難である。今回、本邦における発生頻度を検討する目的で全国アンケート調査を実施した。その結果、心不全を呈する麦角ドパミンアゴニスト関連心臓弁膜症の年間発生頻度は、パーキンソン病患者 1900 人につき約 1 人の割合であった。

A.研究目的

麦角ドパミンアゴニスト (EDA) であるカベルゴリン (CAB)、ペルゴリド (PER) はパーキンソン病 (PD) 治療薬として広く使用されていたが、海外より心臓弁膜症合併の報告が相次いだ。その後、本邦においても心臓弁膜症合併症例の報告が散見されるようになり、また、ケースコントロール研究により EDA 使用 PD 患者群が、EDA 非使用患者群よりも心臓弁逆流の頻度、程度が高いことが各施設から報告された¹⁾²⁾。しかし、EDA 関連心臓弁膜症により心不全の症状を呈する症例は多くなく、各施設の調査のみでは、その発生頻度を推定することが困難である。

今回、本邦における臨床症状を呈する EDA 関連心臓弁膜症の発生頻度を検討する目的で全国アンケート調査を実施した。

B.研究方法

本研究班班員の所属施設を対象とした。

平成 19 年 2 月にアンケート用紙を各施設に郵送し、下記項目について調査した。

(1) 平成 18 年 1 月～12 月の 1 年間で診察した PD 患者数。

(2) 治療が必要な心不全症状を呈した EDA 関連心臓弁膜症症例数とその詳細。ただし、心筋梗塞、心筋炎、呼吸器疾患、腎疾患に伴う心不全合併症例は除外。

(3) 心臓弁が硬くなりカルチノイド症候群で見られるような特徴的な心エコー所見を呈するいわゆる“拘束性”心臓弁膜症 (RVHD) 症例の症例数とその詳細。なお、RVHD 有で回答した施設については、心エコー動画データの提出を依頼し、動画データが利用可能な症例については、当科にて再評価した。

心エコー検査による心臓弁逆流（大動脈弁逆流：AR、僧帽弁逆流：MR、三尖弁逆流：TR）の程度は下記のように評価した。

1: Trace (Trivial) 2: Mild
3: Moderate 4: Severe

C. 研究結果

23施設より回答を得た。全施設での年間の総計PD患者数は約7470人であった。その中で治療を必要とした心不全合併症例は4例であり、PD患者1868人につき1人の割合であった。4症例の平均年齢は約73歳と高齢であった。平均罹病期間は約15.8年で、すべての症例がH&Y重症度3.5以上であった（表1）。弁膜症の障害部位としては大動脈弁、僧帽弁と左心系心臓弁の障害が目立った（表2）。

表1. 心不全合併症例

症例	年齢	性別	罹病期間 (年)	H&Y
1	72	M	8	3.5
2	74	F	20	4
3	66	F	23	3.5
4	79	F	12	4

表2. 心不全合併症例

症例	AR	MR	TR
1	2	0	0
2	4	1	2
3	0	2	0
4	3	2	1

4症例のうち3症例はCAB、1症例はPERが使用されていた（表3）。心不全発症後、2症例においてEDAの中止、残る2症例においてもEDAが減量

された。全ての症例において利尿薬等投与による心不全の治療がおこなわれ、全例とも症状は軽快した。また、心臓弁置換術が必要になるような重篤な障害を呈した症例はなかった（表4）。

表3. 心不全合併症例

症例	EDA	使用量 (mg)	使用期間 (月)
1	CAB	5~6	~60
2	CAB	2	12
3	PER	0.375	12
4	CAB	2	60

表4. 心不全合併症例

症例	合併後 EDA	心臓弁 置換術	転帰
1	減量	なし	軽快
2	中止	なし	軽快
3	減量	なし	軽快
4	中止	なし	軽快

RVHD合併症例は7例であり、PD患者1067人につき1人の割合であった。平均年齢は約68歳、平均罹病期間は15年、平均H&Y重症度は約3.6であった（表5）。

表5. RVHD合併症例

症例	年齢	性別	罹病期間 (年)	H&Y
1	74	F	20	4
2	58	M	10	3
3	67	M	14	4
4	67	F	22	3
5	64	F	20	4
6	78	M	11	3.5
7	70	F	8	4

障害は大動脈弁、僧帽弁、三尖弁すべての弁で認められた (表6)。

表6. RVHD 合併症例

症例	AR	MR	TR
1	4	1	2
2	2	1	1
3	2	2	2
4	0	1	3
5	1	0	2
6	2	3	3
7	1	1	1

2 症例で CAB が、4 症例で PER が使用されていた (表7)。RVHD 合併が判明した後 5 症例において EDA が中止され、そのうち 2 症例において心エコー検査上逆流症の軽快が認められた (表8)。

現時点では RVHD の定義が明確ではなく、施設においてその評価が異なるため、7 症例の動画データの提出を各施設に依頼し、4 症例の動画データが当科にて再評価できた。心臓弁の若干の肥厚は認められたが、報告されているような明らかな RVHD の所見は、全例において認められなかった。

表7. RVHD 合併症例

症例	EDA	使用量 (mg)	使用期間 (月)
1	CAB	2	12
2	CAB	4	36
3	PER	0.75	120
4	PER	1.5	200
5	PER	1.25	108
6	PER	1.05	14
7	PER	0.75	72

表8. RVHD 合併症例

症例	合併後 EDA	弁膜症 エコー所見	心不全
1	中止	不変	あり
2	中止	軽快	なし
3	中止	軽快	なし
4	中止	未検	なし
5	維持		なし
6	中止	不変	なし
7	維持		なし

D. 考察

本調査で本邦の心不全を呈する EDA 関連心臓弁膜症の年間発生頻度は PD 患者 1900 人につき約 1 人の割合であると推定することができた。しかし、今回のアンケートでは、各施設における PD 患者に対する EDA 使用割合の調査を行わなかった。これは、質問が複雑になると回答者に負担をかけ、結果回答率が低くなることを懸念したためである。従って EDA 使用 PD 患者における心不全を呈する EDA 関連心臓弁膜症の年間発生頻度を求めることはできなかった。しかし、調査期間の平成 18 年当時は EDA が幅広く使用されていたので、PD 患者の 50% に EDA が使用されていたと仮定すると、EDA 使用 PD 患者 950 人につき 1 人の割合で心不全が合併すると推測できる。海外からのコホート研究では CAB、PER とも 300 人の使用症例につき年間約 1 人の割合で症状を呈する弁逆流症が発生したと報告されている³⁾。

RVHD は弁膜が線維化に伴う形態異常を呈し、弁の閉鎖不全、逆流症を合併することが特徴である。この特徴的な病変はセロトニン産生腫瘍であるカルチノイド症候群、fenfluramine (本邦未承認薬) などの食欲抑制薬により引き起こされる心臓弁膜症と類似しており、セロトニン受容体 (5-HT_{2B}-R) の関与が推測されている。近年、PER 使用 PD 患

者の33%に本合併症が認められたとの報告⁴⁾があり注目をあびた。また、CAB使用に伴うRVHD症例も報告されている。その心エコー所見は特徴的であり、通常認められる弁逆流とは異なる。しかし、RVHDについては、その定義が明確ではなく、また、カルチノイド症候群の頻度も高くないため、本邦で心エコー検査の症例数が多い循環器内科医でも典型的なRVHDを経験することはきわめてまれであると推測される。本調査でもRVHDと回答された症例も典型的といえる所見ではなかった。したがって、現時点においては多施設調査でRVHDの発生頻度をもとめるのは困難であると思われる。

EDA関連弁膜症による心不全を呈する割合が年間1900人に約1人という数字から、現在まで同合併症に遭遇したことがない医師も多いと推測されるが、EDA使用時には、臨床症状の観察、聴診、心エコー検査など細心の注意が必要である。

E. 結論

心不全を呈する麦角ドパミンアゴニスト関連心臓弁膜症の年間発生頻度は、パーキンソン病患者1900人につき約1人の割合であった。

F. 文献

- 1) Yamamoto M, et al.:Neurology, 1225-1229
- 2) Nagai M, et al.:J Neurol, 54-57, 2007
- 3) Schade R, et al.:N Eng J Med, 29-38, 2007
- 4) Van Camp G, et al.:Lancet, 1179-1183, 2004

G. 健康危険情報

麦角ドパミンアゴニストを使用する際は、心不全の合併にも留意する必要がある。

H. 論文発表

Nagai M, et al.:J Neurol, 254, 54-57, 2007

I. 知的所有権の取得状況

なし

大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像と ^{11}C -フルマゼニル(FMZ)-PET 所見

分担研究者 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

共同研究者：矢部一郎¹⁾、佐久嶋 研¹⁾、辻 幸子¹⁾、大槻美佳²⁾、志賀 哲³⁾、玉木 長良³⁾

所属：1)北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野

2)北海道医療大学心理科学部

3)北海道大学大学院医学研究科核医学分野

研究要旨：大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像は多様であるが、皮質障害部位を客観的に評価できる手法が少ないこともあり、まだ十分に検討されていない。そこで我々は ^{11}C -フルマゼニル(FMZ)-PET を用い、構音障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者および大脳皮質基底核変性症(CBD)患者の大脳皮質病変につき検討した。その結果、ALS においては、偽性球麻痺要素の強い構音障害患者では、大脳皮質においてび漫性に結合能低下を認めたが、局所的病変は見いだせなかった。構音障害の有無に関わらず ALS 全例で、側頭葉極一内側にかけて FMZ 結合能の低下を認めた。一方、CBD においては、罹病期間が短い症例では、神経症状と PET 所見を含めた神経放射線学的所見が合致しない症例がみられ、画像所見の解釈は慎重に行う必要があると考えられた。

A. 研究目的と背景

背景；大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像は多様である。例えば前頭側頭葉変性症においては、神経病理学的にタウ陽性封入体を伴う大脳皮質基底核変性症(CBD)や進行性核上性麻痺などの病型がある一方、ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭型認知症や運動ニューロン疾患などの病型をも呈する。また、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の構音障害のうち、偽性球麻痺を伴う患者の中で非流暢性失語との鑑別を要する患者が存在することが指摘されている。これら疾患の臨床所見とそれに対応する大脳皮質障害部位については、皮質障害部位を客観的に評価できる手法が少ないこともあり、まだ十分に検討されていない。そこで我々は、大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床的特徴と解剖学的障害部位を、高次脳機能を含む神経学的診察と ^{11}C -フルマゼニル(FMZ)-PETを行うことにより明らかにすることができないかと考えた。

目的；本研究の目的は、構音障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者のうち、特に偽性球麻痺を伴う患者の大脳皮質病変と、CBD患者における大脳皮質病変を ^{11}C -FMZ-PETにて検討することである。

B. 研究方法および対象

フルマゼニルはベンゾジアゼピン受容体と結合する競合的薬剤として市販されており、 ^{11}C 標識フルマゼニルを用いることで、大脳皮質神経細胞の密度を明らかにすること、即ち神経細胞変性脱落の有無を評価することが可能である。PET は Siemens EXACT HR+を用い ^{11}C フルマゼニル 370MBq を静注後、60分間ダイナミック収集し、結合能を reference tissue method で算出した。また、SPECT 検査も施行した。東芝 GCA-9300 を用い、 ^{123}I -IMP 167MBq を静注後、20分後より20分間撮像、投与 10分後に動脈血採血を行い IMP-ARG 方で定量値を算出した。対象は ALS 7例 {構音障害あり 5例(球麻痺のみ 1例、偽性球麻痺あり 4例)構音障害なし 2例} で、旧)厚生省診断基準において 1例は進行性球麻痺で、残りは ALS となる。El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準では、probable 5例、probable-laboratory-supported 1例 supported 1例である。加えて皮質基底核変性症 3例 (CBD 暫定診断基準 probable CBD 古典型 2例、非古典型 1例) についても検討した。(倫理面での配慮)

本研究については、北海道大学医学研究科医の倫理委員会の承認を得た。対象者には研究の趣旨を文書で説明し、文書にて同意を得た。

C. 研究結果

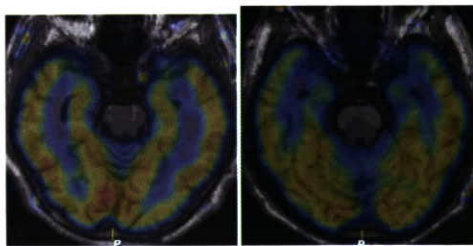
ALS においては、偽性球麻痺要素の強い構音障害患者では、大脳皮質においてび漫性に結合能低下を認めたが、局所的病変は見いだせなかった（表 1）。

症例	構音障害	¹¹ C-FMZ 結合能低下	
		全般性	側頭葉内側病変
1	PB	低下	両側（右優位）
2	PB>B	低下	右
3	B>PB	なし	右
4	PB>B	低下	両側（左優位）
5	B	なし	両側（右優位）
6	なし	なし	両側（右優位）
7	なし	なし	両側（右優位）

表 1 ; ALS 症例における FMZ 結合能のまとめ

PB; 偽性球麻痺、B; 球麻痺

構音障害の有無に関わらず ALS 全例で、側頭葉極一内側にかけて FMZ 結合能の低下を認めた（表 1、図 1）。



正常例 ALS 例

図 1 ; ALS 例では側頭葉内側の FMZ 結合能が低下している。

	罹病期間	臨床症状	¹²³ IMP-SPECT	¹¹ CFMZ-PET
8	10 カ月	失構音 (肢節運動失行)	左弁蓋部	両側側頭葉内側 (左優位)
9	36 カ月	失構音 拙劣症 前頭葉機能低下	左側頭葉 頭頂葉	左側頭葉
10	6 カ月	左手拙劣症 左皮質性感覚障害 前頭葉機能低下	両前頭葉 (右優位) 右側頭葉	異常所見なし

表 2 ; CBD 症例の臨床症状と神経放射線学的所見

一方、CBD においては、罹病期間が短い症例

では神経症状と PET 所見を含めた神経放射線学的所見が合致しない症例が存在した（表 2）。

D. 考察

今回の ALS 症例において、臨床症状に関係なく、全例で ¹¹C-FMZ-PET にて、側頭葉内側病変が存在した。同部位は ¹²³IMP-SPECT では、検出範囲から外れることが多く、検討することが困難な部位である。今回の結果は、最近報告されているユビキチンおよび TDP-43 陽性封入体を伴う運動ニューロン疾患 (FTLD-U with motor neuron disease) の病態が、孤発性 ALS において、高頻度に関与している可能性を示しているのかもしれない。今後より多数例での検討が必要であろう。

CBD においては、類似の皮質症状を呈する非典型的アルツハイマー病との鑑別が問題となることが最近指摘されている。我々の症例においても非古典型の例では、その鑑別は難しい。また本症例は SPECT にて弁蓋部病変が検出されており、病初期から同病変が出現することがあり得ることを示唆しており興味深い。本症においては臨床症状を的確にとらえることが重要であり、神経放射線学的所見の解釈については、その臨床症状を踏まえて、慎重に検討することが必要であろう。

E. 結論

1. 偽性球麻痺要素の強い構音障害患者では、大脳皮質においてび漫性に結合能低下を認めたが、局所的病変は見いだせなかった。
2. ALS 全例で、側頭葉極一内側にかけて FMZ 結合能の低下を認めた。
3. CBD においては、罹病期間が短い症例では、神経症状と PET 所見を含めた神経放射線学的所見が合致しない症例があり、画像所見の解釈は慎重に行うべきである。

F. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

1) Tashiro J, Kikuchi S, Shinpo K, Kishimoto R, Tsuji S, Sasaki H. Role of p53 in neurotoxicity induced by the endoplasmic reticulum stress agent tunicamycin in organotypic slice cultures of rat spinal cord. 18th International Symposium on ALS/MND. Toronto, Canada 2007

G. 知的所有権の取得状況

該当なし