

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

パーキンソン病および関連神経変性疾患の
生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 久野貞子

平成 20(2008)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの
構築に関する研究

久野貞子

国立精神・神経センター武蔵病院

II. 分担研究報告書

1. 剖検脳の神経変性疾患の生化学的・分子生物学的研究への利用に関する研究

森 秀生

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 神経内科

2. 生前同意制ブレインバンクのシステム構築に関する研究

-患者・家族の献脳ドナー登録の理解と受け入れについての検討-

有馬邦正

国立精神・神経センター武蔵病院

3. 生前同意制パーキンソン病ブレインバンクの登録患者療育体制改善への貢献の
可能性に関する研究

村山繁雄

東京都老人総合研究所、高齢者ブレインバンク

4. 生前同意登録者の病理解剖実施と医療関連死モデル事業との関連

佐藤啓造

昭和大学医学部法医学教室

5. ブレインバンクにおける生前同意に関する生命倫理の観点からの研究

河原直人

早稲田大学先端医学・健康医療融合研究機構

6. 登録者データベースの作成と生前同意に基づく脳バンクの情報セキュリティ設計
に関する研究（その2）

塚本 忠

国立精神・神経センター武蔵病院

III. 巻末資料

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）
（総括・分担）研究報告書

パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
主任研究者 久野 貞子 国立精神・神経センター武蔵病院 副院長

研究要旨

難治性神経疾患の病態の解明と根本的治療法の開発のために必須の研究資源である死後脳を医学研究者に提供するために、パーキンソン病脳バンクを構築することが本研究の目的である。患者本人の生前からの同意を基盤とした“生前同意に基づく脳バンク”の創設が必要なことは多くの研究者の一致する所であるが、日本ではこのような脳バンクの構築が遅れており、福島県立医大の脳バンク以外には作業が進んでいない。パーキンソン病および関連神経変性疾患は、補助診断法が乏しく生前の臨床診断のみでは診断が不確実で、剖検による確定診断が必須である。当研究班では、H18年度にパーキンソン病および関連神経変性疾患を主要な対象とするパーキンソン病脳バンクの生前同意登録のシステム構築を行った。H19年度は病理解剖と検体の保存を担当する協力病院と協力病院内の凍結脳保存庫（パーキンソン病脳デポジトリー）を開設した。また、患者および健常者の献脳生前同意登録を開始し、市民講演会、患者・家族に対する説明会の開催、パンフレットやニュースレターの発行などの普及活動を行った。今後さらに登録者数を増やすため、市民講演会、患者・家族に対する定期的な説明会の開催を継続し、パンフレットやニュースレターの発行などの普及活動を行い、患者団体（パーキンソン病友の会など）と協力して生前同意登録を推進する。登録者が不幸にして死亡された場合は、死体解剖保存法に従い遺族同意を得て共通のプロトコールで検体をパーキンソン病脳デポジトリーに保存する。将来は、対象疾患を筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症など他の難治性神経疾患全般に拡張する事を見込む。

研究組織（分担研究者）

森秀生（順天堂大学医学部・脳神経内科・神経学講座、准教授）

有馬邦正（国立精神・神経センター武蔵病院、臨床検査部長）

村山繁雄（東京都老人医学総合研究所・神経病理、神経内科（参事研究員）

佐藤啓造（昭和大学医学部・法医学部、教授）

河原直人（早稲田大学 先端科学・健康医療融合研究機構生命医療工学研究所・生命倫理学、准教授）

塚本忠（国立精神・神経センター武蔵病院・神経内科、在宅医療支援室室長・医長）

A. 研究目的

難治性神経疾患などに対する死後脳を用いた研究には脳バンクが必須である。脳バンクの必要性は神経病理学者、神経病研究者の共通認識であるが、本邦には脳バンクを公称する機構は極めて僅かであり、病理部門ごとに凍結脳組織を保存する作業を継続してきた。「自分の死後に脳を研究の為に寄贈する意志を登録する

こと」（献脳の生前同意登録制）は欧米では脳バンク運営の基礎となっている。

研究倫理の基盤である研究参加者の自律性の尊重とインフォームド・コンセントを徹底する点で、生前からの登録による同意を得ることが望ましいと考える研究者は日本にも藤田保健衛生大学の永津俊治教授ら多数存在する。患者本人の生前からの同意を基盤とした“生前同意に基づく脳バンク”の創設が必要であることは多くの研究者の一致する所であるが、日本ではこのような脳バンクの構築が遅れており、本邦で唯一福島県立医科大学が生前同意登録制の精神疾患死後脳バンクを創設したが、生前同意登録制度は一般には広まってはいない。また、他の疾患を含めて十分機能している脳バンクは少ない。

本研究（パーキンソン病脳バンクの生前同意登録活動）が軌道にのれば、研究試料の入手が研究者にとって容易になり、日本の難治性神経疾患の病態解明研究の量的、質的向上が見込まれ飛躍的な発展が期待される。

H19年度は公開市民講演会やニュースレター、

パンフレットなどを通じて、“医療の進歩のためには人の脳を直接研究する過程が不可欠であること”を訴え、患者および家族からパーキンソン病脳バンクへの生前同意の登録者を募った。不幸にして患者や健常登録者が死亡されたときは、もよりの協力病院で、死体解剖保存法に従って病理解剖を行い、共通のプロトコールに従い脳をブロック化し凍結保存しパーキンソン病脳バンクシステムを構築した。

保存される脳組織の部位と量、研究使用の状況、試料の残量は事務局のデータベースで一括管理を行う。“病気の脳”という貴重な研究資源を得ることにより、病態解明研究は着実に進行することが期待される。また、啓発活動を通じて、“医学・医療の進歩のためには人の脳を直接研究する過程が不可欠であること”が国民に理解されれば、生前同意に基づかない病理解剖への同意も得やすくなると期待される。

欧米では、疾患ごとの脳バンクが各種運営されており、なかでも、英国のパーキンソン病脳バンクは著名である。また、生前同意登録がシステム化されている脳バンクは多く、各バンクでは、患者や健常者に積極的に同意登録を呼びかけている。一方国内では、生前同意に基づく脳バンクは福島県立医大の精神疾患脳バンクのみである。欧米との違いは、死生観の相違、ご遺体への尊崇の観念の相違、法制度の相違、など多様な原因があると考えられている。

本研究班は、H18年に死体解剖保存法、病理解剖指針、各種倫理指針、医学に関する基本的倫理原則などを周到に検討した上で、パーキンソン病ブレインバンクの生前同意登録システムを樹立した。これは、国内では従来着手することができなかった画期的な企画であり、関係学会等で注目されている。今年度は患者団体などと連携して同意登録者のリクルートを行い、患者団体との協力による脳バンクの運営という新しい試みを行った。

B. 研究方法

H19年度はパーキンソン病脳バンクへの研究参加者（脳バンクへの生前献脳同意登録者）のリクルートと登録活動を以下の手順で実施した。

(1) パーキンソン病脳バンク事務局で献脳同意登録を受付ける。事務局はパーキンソン病脳

バンク運営委員会の監視下で活動する。

(2) パーキンソン病脳バンクの生前同意登録に関するパンフレットを患者団体及び病院窓口経由で患者に配布する。また普及啓発を目的とする講演会等を開催する。参加者に脳バンクが市民に受け入れられるために、アンケート調査を行う。

(3) 登録希望者には、コーディネーターが十分に説明し、同意が得られた場合に、生前同意登録を受け付け、登録カードを発行する。

(4) パーキンソン病脳バンクのニューズレターを定期的に発行し、パーキンソン病および関連神経変性疾患研究の進展、パーキンソン病脳バンクの果たしている意義についてのコミュニケーションを図る。

(5) 主旨に賛同する病院群で、パーキンソン病脳バンク・ネットワークを構築する。これは登録者の急変を想定し、不慮の転帰を取った場合に病理解剖に対応可能な救急指定病院への受診歴を作成することで、パーキンソン病の療養の援助ができるだけでなく、生前同意の遂行が容易となる。当面は首都圏近郊で開始し、協力病院を募る。長期的には全国に広げる予定である。

(6) 登録者の死亡時には、臨床担当医師が死亡診断書を発行する。その後、遺族が事務局に連絡し、コーディネーターが病理解剖実施まで調整する。病理解剖は死体解剖保存法に従い、遺族の同意により実施する。

(7) 病理解剖により得られた脳組織は共通のプロトコールでブロック化し凍結保存する。保存される脳組織の部位と量、研究使用の状況、試料の残量をデータベースで一括管理する。脳組織の検体情報は事務局においてデータベースで管理・共有化し、提供希望に応じうる体制を整える。

倫理面への配慮

生前同意登録の実施、登録者の臨床情報の収集、病理解剖の実施、脳バンク検体の保存、検体の研究使用などの全ての場面で、死体解剖保存法、病理解剖指針、各種倫理指針、医学に関する基本的倫理原則などの遵守を最優先するようシステムを構築した。この目的で法医学者と医学倫理研究者が分担研究者として参加している。患者および家族にはコーディネーターが十分に説明し同意を得る。登録者の人権保護に十分配慮する。また、研究者の所属施設における倫理委員会での承認を得て実施する。

パーキンソン病脳バンク運営委員会に関しては、第2回パーキンソン病脳バンク運営委員会を平成20年2月15日(金)13:00~15:00会場 国立精神・神経センター武蔵病院応接室で、下記のメンバーで開催した。なお、第2回から、委員長は国立精神・神経センター総長から、外部委員の京都大学大学院法学研究科村中孝史教授に変更した。また、それに伴って、パーキンソン病および関連神経変性疾患脳バンク運営委員会規約の一部を変更した。

パーキンソン病脳バンク運営委員会委員名簿(敬称略)

京都大学大学院法学研究科 村中孝史

全国パーキンソン病友の会 清徳保雄

HOPEの会 橋爪 鈴男

順天堂大学老人性疾患病態治療・研究センター長 水野美邦

愛知医科大学加齢医学研究所神経病理学講座 吉田眞理

(財)精神・神経科学振興財団 理事 埜中征哉

国立精神・神経センター 総長 樋口輝彦

主任研究者、国立精神・神経センター武蔵病院副院長 久野貞子

C. 研究成果

H19年度は、4月よりパーキンソン病脳バンクの献脳生前同意登録を開始し、登録を推進するために普及啓発活動を行った。H20年3月5日時点での脳バンク登録者数はパーキンソン病患者と健常対象者合計で14名である。更に、分担研究者による脳バンクに関する個別研究を行った。

1. パーキンソン病脳バンクのシステム構築とその運営；パーキンソン病脳バンクにおいて、献脳生前同意登録者が死亡時した際に病理解剖を実施し、剖検脳を自施設に保存する「パーキンソン病ブレインバンク協力病院」に、順天堂大学順天堂医院と東京都老人医療センターの参加が決定した。

この2病院はそれぞれの施設の倫理委員会での承認を得て参加している。これにより、病理解剖実施病院は、国立精神・神経センター武蔵病院(検体保存場所の名称は、パーキンソン病脳バンク検体デポジトリ-1)、順天堂大学順天堂医院(検体保存場所の名称は、パーキンソン病脳バンク検体デポジトリ-2)、東京都老人医療センター(検体保存場所の名称は、パーキンソン病脳バンク検体デポジトリ-3)の3病

院体制となった。

2. パーキンソン病脳バンクの献脳生前同意登録の開始；献脳生前同意登録の受付を平成19年4月に開始した。平成20年3月5日現在で登録数は14名である。登録者の分類は、パーキンソン病7名、進行性核上性麻痺0名、皮質基底核変性症0名、その他7名である。

3. パーキンソン病脳バンクの普及啓発活動脳バンクの活動とその必要性が日本ではまだほとんど知られていない。そのため、パーキンソン病脳バンクの普及啓発活動として、都内の会議室での一般向けの市民公開講座を開催し、脳バンクが市民に受け入れられるためのアンケート調査を行った。

病院神経内科通院患者を対象とする小規模の院内説明会、パーキンソン病脳バンクニュースレターの発行に加えて、脳バンク担当者会議や神経内科医の集まりでの哨戒活動など、多様な職種を対象に複合的な啓発活動を実施した。

平成19年10月25日の産業経済新聞25面に、本研究班の活動が取り上げられ、普及啓蒙活動に大きな成果があった。

(1) パーキンソン病脳バンク市民公開講座の開催

第3回 平成19年10月27日13:00~17:00
ベルサール神田(東京都千代田区神田美土代町)参加人数 40名

第4回 平成20年2月16日12:30~16:00
ベルサール神田(東京都千代田区神田美土代町)参加人数 50名

(2) 国立精神・神経センター武蔵病院でのパーキンソン病脳バンク説明会の開催

国立精神・神経センター武蔵病院神経内科の外来患者を主対象に、パーキンソン病脳バンクの献脳生前同意登録の説明会を開催した。参加者は20名であった。脳バンクへの登録の説明に加えて、神経内科臨床担当医が待機し患者の質問に回答するようにした。今後はおおむね月1回の間隔で計画的かつ継続的に説明会を開催し、外来患者が気軽に質問できるようにする予定である。

(3) パーキンソン病脳バンクに関する小冊子の作成と配布；普及啓発活動のために、「献脳生前同意登録性脳バンクへの登録のお願い」と題する冊子を作成し、配布している。平成19年度は以下の諸集会で総数800冊を配布した。

患者を対象とする会合：パーキンソン病脳バンク市民公開講座、武蔵病院パーキンソン病脳バンク説明会、パーキンソン病友の会の会合

医師等を対象とする会合：日本神経病理学会ブレインバンク委員会（平成20年2月2日）、精神・神経疾患研究委託費R R N研究班会議（平成20年1月11日）、順天堂大学医学部脳神経内科会議。

（4）パーキンソン病脳バンク ニュースレターの発行；パーキンソン病および関連神経変性疾患研究の進展、パーキンソン病脳バンクの果たしている意義、脳バンクに関する各種インフォメーションのなどを通じてコミュニケーションを図るため定期的に発行し、患者会や神経内科関連病院、保健所、保健センターなどに配布した。

第1号 平成19年1月 発行部数300部

第2号 平成19年3月 発行部数600部

（5）パーキンソン病脳バンク ホームページの運営；普及啓発活動、同意登録を推進するためにパーキンソン病脳バンクのホームページを運営している。研究成果報告書の公表、市民講演会の案内、最新の登録者数などを広く公開している。

4. 分担研究者の研究

1) 生前同意登録者の病理解剖実施と医療関連死モデル事業との関連（佐藤 啓造班員）

“パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンク”を構築するためには生前同意登録者の病理解剖実施の可否を現行制度下で明確にする必要がある。医療関連死モデル事業の目的は①死因の究明、②医療過誤の有無の判定、③再発防止、④医療の透明性の確保、⑤他の医療機関への周知徹底、⑥犯罪との関係を示唆する異状を認めれば警察署長へ届け出る、等である。

モデル事業の運営方法を順を追って述べる。まず、医療行為に関連した死亡について病理学者、法医学者、専門臨床家が一緒になって解剖を実施し、さらに調査担当の専門臨床家が診療録や諸記録を精査する。解剖結果、診療録等の調査結果をもとに解剖担当医師、調査担当医師、調整医師、調整看護師、患者側弁護士、病院側弁護士等が何回か評価委員会を開催し、正確な死亡原因、診療行為と死亡との因果関係、医療過誤の有無、異状死届出の有無、再発防止のための注意事項などを決定し、数ヶ月で評価結果報告書を作成する。最後に事例説明会を開催し、評価結果報告書の内容を遺族と医療機関の双

方に説明することにより医療の透明性の確保、再発防止に役立てる。同時に他の医療機関への周知徹底を図ることにより再発防止の資料とする。モデル事業の実施により医師は刑事訴追を免れ、遺族は損害賠償という実を取り、今後の発生予防にも役立つ医師・遺族・行政の3者に利がある結果が得られている。生前同意に基づく脳バンクを構築する観点に立った場合においても医療関連死モデル事業に該当するケースは除外せざるをえないと判断される。

2) ブレインバンクにおける生前同意に関する生命倫理の観点からの研究（河原直人班員）

本研究は、献脳ドナー登録者が、自身の剖検病理検体を「寄託」する際の生前同意のあり方—特に、ドナー本人と家族の関係性、ドナー本人の同意能力が疑わしい場合、個人情報保護方針に着眼した上で、パーキンソン病および関連神経変性疾患ブレインバンクへの献脳同意登録の運用のあり方について、従前の臓器移植の関連動向も参照しつつ、生命倫理学の観点から文献学的研究を行ったものである。今後の活動展開の課題として、本人の意思が尊重されることに併せて、家族の理解も促す社会活動の拡充、同意能力の疑わしい場合の対策も含めて、近時の小児医療の動向を注視しつつ検討していくべきこと、個人情報の保護方針については、そのデータ取り扱いに係る人的側面の整備、検体資源の公正を期する配分のあり方、その手続きの管理運営体制の整備が挙げられる。さらに、近い将来、献脳ドナー登録者用カードと、従来の臓器移植のためのドナーカードとの整合性についても検討される必要があると考えられる。

3) 生前同意制ブレインバンクのシステム構築に関する研究

-患者・家族の献脳ドナー登録の理解と受け入れについての検討-（有馬 邦正班員）

生前同意制ブレインバンクのシステム構築に関する研究-患者・家族の献脳ドナー登録の理解と受け入れについての検討-（有馬 邦正班員）は、H18年度に構築したパーキンソン病ブレインバンクのシステムと献脳ドナー登録が、市民・患者・家族に実際に理解され心理的に受け入れられるかどうかを、市民講演会や説明会などの討論内容を検討することにより明らかにした。

パーキンソン病ブレインバンクのシステムと

献脳ドナー登録は、まったく新しい課題であるが、繰り返し説明することにより市民・患者・家族に理解されると判断された。また心理的に受け入れられる可能性が高い。パーキンソン病ブレインバンクのシステム自体を修正する必要はないが、運用上の課題が明らかになった。

病理解剖とブレインバンクの必要性を主要課題として市民講演会が開催されることは従来なかったが、献脳ドナー登録という設定によりブレインバンク担当者と市民・患者・家族が意見交換をすることが可能になった。今後は、市民講演会・説明会を繰り返し開催し丁寧に説明することにより、普及を図る必要があると結論された。

4) 登録者データベースの作成と生前同意に基づくブレインバンクのセキュリティ設計に関する研究 (塚本忠班員)

“Parkinson 病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンク”を構築するために必要な生前同意登録者データベースは初年度に設計された。今年度はその脳バンク構築事業の啓蒙活動に必要な、ネット上の Web アプリケーションとしてのアンケート収集システムの構築について検討した。

5) 生前同意制パーキンソン病ブレインバンクの登録患者療養体制改善への貢献の可能性に関する研究 (村山 繁雄班員)

本年度、主任研究者の施設で倫理委員会の承認に基づき、東京都老人医療センターでの倫理委員かでの承認を得た。また、本年度より剖検者慰霊祭を行うこととし、その折に本研究班のパンフレットを送ることにした。

パーキンソン病に関しては、皮膚生検、摘出臓器を用いた生前病理診断を可能にした。しかし、パーキンソン病友の会の組織力が弱いこと、本施設では認知症を呈する症例が多いことより、高齢者脳バンクがご遺族同意と連結可能匿名化、ご遺族への還元という、病理解剖の原則に基づいているため、本研究班への同意者は、今のところ得られていない。

6) 剖検脳の神経変性疾患の生化学的・分子生物学的研究への利用に関する研究 (森 秀生班員)

剖検脳を用いて実際の研究にどのように利用できるかを検討するため、パーキンソン病の

剖検例のシリーズを用いてパーキンソン病 (PD) に伴う認知症 (PDD) の病理学的背景を検討し、レビー小体型認知症 (DLB) と共通することを明らかにした。また α -シヌクレイン遺伝子の duplication (二重化) で PDD を示した例の剖検例で神経病理学的検討も行い、 α -シヌクレイン遺伝子の triplication (三重化) の例と類似していることを明らかにした。このことは α -シヌクレインの遺伝子のコピー数によって初期より認知症を示す DLB の表現型や PD の経過中に認知症を来す PDD の表現型をとることを示している。これらの研究から PDD と DLB は一つのスペクトラムの異なる表現型であるといえる。

D. 考察

1. パーキンソン病脳バンクの生前同意登録に際して、分担研究者の、法医学的検討、倫理的考察を総合して、生前同意登録システムを構築し、インフォームド・コンセント書式を作成した。また、高セキュリティの登録者データベースを構築した。

死体解剖保存法を遵守し、医学研究に関する諸倫理指針を遵守して同意登録者 (研究参加者) を募集する基盤が完成した。

2. 作成されたインフォームド・コンセント書式は、研究の性格上大部であり、難解な部分が含まれる。今後は、市民講演会や患者会との協力により普及活動を精力的に行い、登録者数を増やす活動が必要である。

3. 登録から登録者の死亡までは数年間の時間経過があると推測される。長年月にわたるブレインバンクの維持が必要である。円滑な病理解剖の実施のためには、更にシステムの改善が必要となると推測される。

4. 今後はさらに病理解剖を実施する協力病院を増やし、全国規模のバンクネットワークに発展させることが必要である。神経病理関係者との協力関係の樹立が必要である。

E. 結論

パーキンソン病脳バンクの生前同意登録制度に基づき、献脳生前同意登録の受付を平成 19 年 4 月に開始した。平成 20 年 3 月 5 日現在で登録数は 14 名となった。生前同意登録は欧米に 10 年以上遅れてはいるが、日本で大規模に実施するのは始めてである。現行法及び倫理指針等を遵守をして堅実に活動を進める必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, Yanagisawa N, Yamamoto M, Kondo T, and the Japanese Parkinson-Entacapone Study Group: Placebo-Controlled, Double-Blind Does-Finding Study Of Entacapone in Fluctuating Parkinsonian Patients. *Movement Disorders*:22(1), 75-80, 2007

Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, Kuno S, Kondo T, Yamamoto M, Nakashima M, Kanazawa I, and the STRONG Study Group: Ropinirole is Effective on Motor Function When Used as an Adjunct to Levodopa in Parkinson's Disease: STRONG Study. *Movement Disorders*:22(13)1860-1865, 2007

久野貞子: ふるえの診断と治療のポイント「パーキンソン病と本態性振戦の鑑別のポイント」
ふるえの臨床 Modern Physician 新興医学出版社: 27(1):30-33. 2007

久野貞子: パーキンソン病の四大症状
Clinical Neuroscience 中外医学社:
25(1)43-45, 2007

久野貞子: Parkinson 病の外科的治療による神経・精神障害 神経内科 科学評論社 68(1): 67-70, 2008

久野貞子: III 治療薬の現状と将来. よくわかるパーキンソン病のマネジメント 改訂版, 田代邦雄編, 医薬ジャーナル社(東京): 26-37, 2008

2. 学会発表

Kuno S: Neuroleptic malignant syndrome, The Movement Disorder Society's 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders: Movement Disorder emergencies, Turkey, 2007. 6. 6

Kuno S, Murata M, the Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study

Group: Evaluation of Effects of Deep Brain Stimulation for advanced Parkinson's Disease. 1st Asian & Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress (AOPMC), Singapore, 2007. 10. 22 Singapore

久野貞子: 市販の抗パーキンソン病薬には病気の進展予防効果がある-yes-. 第1回 Movement Disorder Society, Japan, 東京 2007. 10. 5

久野貞子, 太田潔江, 水田依久子, 藤波綾, 太田光熙: Ropinirole は神経栄養因子 GDNF の産生を亢進する-培養グリア細胞による神経栄養因子分泌測定システムを用いた検討-. 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 2007. 5. 18
村田美穂, 久野貞子: パーキンソン病に対する深部脳刺激術の効果と満足度に関するアンケート調査. 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 2007. 5. 16

青木吉嗣, 高見澤格, 大矢寧, 小川雅文, 村田美穂, 久野貞子: ドパミンアゴニスト内服中のパーキンソン病患者での、心臓弁逆流と BNP 値の検討. 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 2007. 5. 16

大江田知子, 正木元子, 水田英二, 久野貞子, 澤田秀幸: パーキンソン病患者における心臓弁膜症のリスク因子解析. 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 2007. 5. 16

大江田知子, 正木元子, 山本兼司, 水田英二, 村瀬永子, 久野貞子, 澤田秀幸: 高血圧・高齢はドパミンアゴニストによる心臓弁膜異常発症のハイリスク因子である. 第1回 Movement Disorder Society, Japan, 東京 2007. 10. 5

青木吉嗣, 高見澤格, 村田美穂, 久野貞子: パーキンソン病患者の弁逆流と、BNP および下腿浮腫との関係. 第1回 Movement Disorder Society, Japan, 東京 2007. 10. 5

塚本忠, 岡本智子, 村田美穂, 久野貞子: 左上肢に著しい筋強剛を認めた経過6年の74歳男性症例の検討. 第1回 Movement Disorder

Society, Japan、東京 2007. 10. 5

塚本忠、岡本智子、小川雅文、村田美穂、久野貞子：MRI 異常所見を欠き、胸髄ミエロパチーを呈したシェーグレン症候群の 77 歳女性症例.

第 183 回日本神経学会関東地方会、東京

2007. 12. 1

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

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
Parkinson 病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
分担研究報告書

生前同意制ブレインバンクのシステム構築に関する研究
-患者・家族の献脳ドナー登録の理解と受け入れについての検討-

分担研究者 有馬 邦正 国立精神・神経センター武蔵病院

研究要旨

“Parkinson 病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンク”を構築するためには、患者と健常者などの研究参加者に普及啓発活動を通じて理解と協力を求め、生前からの同意登録（献脳ドナー登録）を進めなければならない。パーキンソン病ブレインバンクのシステムと献脳ドナー登録が市民・患者・家族に理解され心理的に受け入れられるかどうかを、市民講演会や説明会などの討論内容を検討することにより明らかにした。

パーキンソン病ブレインバンクのシステムと献脳ドナー登録は、まったく新しい課題であるが、繰り返し説明することにより市民・患者・家族に理解されると判断された。また心理的に受け入れられる可能性が高い。パーキンソン病ブレインバンクのシステム自体を修正する必要はないが、運用上の課題が明らかになった。

病理解剖とブレインバンクの必要性を主要課題として市民講演会が開催されることは従来なかったが、献脳ドナー登録という設定によりブレインバンク担当者と市民・患者・家族が意見交換をすることが可能になった。今後は、市民講演会・説明会を繰り返し開催し丁寧に説明することにより、普及を図る必要がある。

A. 研究目的

“Parkinson 病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンク”（以下、パーキンソン病ブレインバンク、と略）を構築するためには、研究参加者（ブレインバンクへの生前同意登録者、以下“献脳ドナー登録者”）を増やす必要がある。ブレインバンクシステムとインフォームドコンセントなどを H18 年度に構築したが、研究参加者に理解され、心理的に受け入れられるかどうかは次の課題である。そこで、献脳ドナー登録への市民・患者・家族の理解と心理的な受け入れについて検討した。

B. 研究方法

パーキンソン病ブレインバンクの普及啓発活動である市民講演会と国立精神・神経センター武蔵病院内の説明会での討論やバンク事務局への問い合わせ内容を検討した。

(倫理面への配慮)

現行法である死体解剖保存法、病理解剖指

針、医学研究に関する各種倫理指針、医学研究に関する倫理原則を遵守してブレインバンクを運営することを基本としている。

C. 研究成果

パーキンソン病ブレインバンクの献脳ドナー登録のシステムとインフォームドコンセントなどが研究参加者（市民・患者・家族）に理解されるかどうか、心理的な受け入れ、付随する問題点の検討結果は以下の通りである。

1. 一般的な医学研究への参加に際しての同意取得、検体の匿名化、などの意義についての理解は比較的容易であった。認知機能に障害がない時点で研究参加者が自分の意思で判断し同意登録するという、“研究参加者の自律性の尊重の原則”は十分に受け入れられた。また、同意登録の撤回方法についても理解された。

2. 病理解剖、ブレインバンクなどの全般的

な意義や手順について市民・患者・家族が十分理解しているとはいえない。

病理解剖の手順は、研究参加者用の正式の説明文書と、「献脳生前同意登録性ブレインバンクへの登録のお願い」と題した簡略なパンフレットに紹介している。しかし、十分理解されていない。その原因は病理解剖やブレインバンクについて市民を対象に説明してこなかったことによる。以下の質問があったが、ブレインバンクへの肯定的感情を基盤とした質問と懸念の表明であった。

「解剖すると頭がなくなる？」

「全身解剖がなぜ必要か？」

「解剖後に遺体にはどのような傷痕が残るか？」

「健常者の脳がなぜ必要か？」

「脳をどのような研究に使うのか？」

「研究に使うためには脳を何時間以内に取り出さないといけないのか？ 遺族が素早い決断をしてくれるかどうか心配である」

3. ブレインバンクへの献脳ドナー登録をするが、その意思が自分の死後に生かされるかどうか懸念が表明された。これは、以下の4つの異なった水準の問題に分類された。

(1) 運用上の課題：献脳ドナー登録をしても、死亡時に連絡すべきブレインバンクのコーディネーターの電話番号などの情報が遺族には伝わらないことを心配する。この対策として、コーディネーターの電話連絡先を明記した献脳ドナー登録カードを作成しているが、電話連絡先を明記したマグネットを作成し配布するなどの追加の対策が必要である。

(2) 身寄りがない方を病理解剖（承諾解剖）できるかどうか：将来、身寄りがなくなり解剖に同意する親族がいない場合、献脳ドナー登録していても解剖できるのかの質問があった。この対策として、成年後見人などが死体解剖保存法に基づく同意を与えることができるかどうか検討する必要がある。

(3) 家族が病理解剖を承諾しない予測：献脳ドナー登録をするが、配偶者などの親族が解剖に明確に反対しているため、死後に解剖の同意を得ることが困難と予測される事例がある。これについては、死体解剖保存法を遵守するため、遺族の同意なしでは解剖できないことを伝えている。死体解剖保存法の遵守は当然であるが、パーキンソン病ブレインバンクの運営理念である研究参加者の自律性の尊重とは矛盾している。

(4) 急死時の手順と病理解剖の可否：献

脳ドナー登録者が急死したら家族はどう対処すればよいか。パーキンソン病を含む神経変性疾患では、自律神経障害に基づき不整脈や呼吸障害による突然死（内因性急死）が起こりうる。病院で死亡した場合はその状況により、警察への異状死の届出、医療関連死モデル事業への届出、病死と判断して病理解剖の実施が考えられる。また、自宅で死亡した場合は、警察へ届け出て死体検案が必要になる。異状死届出しても法医学解剖が行われなかった事例は病理解剖が可能であり、脳をブレインバンクに保存しうる。この項は今後の法医学的な検討を必要とする。

4. 献脳ドナー登録者および死後脳をバンクに寄託した人の篤志に謝意を表し長く記憶にとどめる方策について。

献脳ドナー登録者は健常者を含むが病気の患者が多数含まれる。献脳ドナー登録者の個人名をインターネットのホームページ上に掲載することは、相当の比率で病気である可能性を公表することになり、実行できない。献脳ドナー登録者の匿名性の確保と、篤志への謝意の表明をどのように解決するか今後の検討が必要である。

5. 献脳ドナー登録を市民に説明する過程で、パーキンソン病ブレインバンクのシステム自体を修正する必要はなかった。しかし、運用上の検討事項が指摘された。今後の検討が必要である。

D. 考察

パーキンソン病ブレインバンクの献脳ドナー登録の啓発活動である市民講演会や病院内の説明会に参加する市民・患者・家族は献脳ドナー登録と研究参加への潜在的な協力者である。しかし、病理解剖とブレインバンクは一般には十分知られておらず、受け入れられるためには丁寧な説明と質疑応答が必要である。

海外のブレインバンクのドナー登録者数は、The Netherland Brain Bank (1985年創設)は1800名でAustralian Brain Bank Networkは1700名と報告されている。これらに匹敵するドナー登録数を確保するには年余にわたる活動が必要である。

病理解剖とブレインバンクはこれまで、市民講演会の形で普及啓発活動することが困難な課題であった。市民・患者・家族とブレインバンク担当者が将来の可能性として病理解

剖とブレインバンクについて直接討論する機会を設定できたことは、病理解剖全般が市民に受け入れられる端緒となるもので画期的である。

E. 結論

病理解剖とブレインバンク全般は現時点では一般市民にほとんど知られていない。パーキンソン病ブレインバンクの献脳ドナー登録を、市民・患者・家族に受け入れてもらうために、丁寧な説明と、粘り強い普及啓発活動が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Oide T, Nakayama H, Yanagawa S, Ito N, Ikeda SI, Arima K. Extensive loss of arterial medial smooth muscle cells and mural extracellular matrix in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL).
Neuropathology. in press

Ryu MY, Kim DW, Arima K, Mouradian MM, Kim SU, Lee G. Localization of CKII beta subunits in Lewy bodies of Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2008;266:9-12

Hirabayashi S, Wada T, Kondo Y, Arima K. Autosomal dominant leukoencephalopathy with mild clinical symptoms due to cerebrovascular dysfunctions: A new disease entity? Brain Dev. in press

Satoh J, Tabunoki H, Yamamura T, Arima K, Konno H. Human astrocytes express aquaporin-1 and aquaporin-4 in vitro and in vivo. Neuropathology. 2007;27:245-56.

Fujii T, Iijima Y, Kondo H, Shizuno T, Hori H, Nakabayashi T, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. Failure to confirm an association between the PLXNA2 gene and schizophrenia in a Japanese population. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 9;31:873-7.

Munakata M, Watanabe M, Otsuki T, Nakama H, Arima K, Itoh M, Nabekura J, Iinuma K, Tsuchiya S. Altered distribution of KCC2 in cortical dysplasia in patients with

intractable epilepsy. Epilepsia. 2007;48:837-44.

2. 学会発表

有馬邦正 生前同意登録制ブレインバンクの構築を目指して 第48回日本神経病理学会総会学術研究会 シンポジウム. 2007年5月31日, 東京.

Arima K The Research Resource Network and a new brain donor registration program for Parkinson's Disease Brain Bank. Abstract in Neuropathology 2007; 27: 159

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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)
パーキンソン病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究
分担研究報告書

生前同意制パーキンソン病ブレインバンクの登録患者療養体制改善への貢献の可能性に関する研究

分担研究者：村山繁雄（東京都老人総合研究所、高齢者ブレインバンク）
研究協力者：齊藤祐子（東京都老人医療センター剖検病理科）

研究趣旨

本年度、主任研究者の施設で倫理委員会の承認に基づき、東京都老人医療センターでの倫理委員かでの承認を得た。

また、本年度より剖検者慰霊祭を行うこととし、その折に本研究班のパンフレットを送ることにした。

パーキンソン病に関しては、皮膚生検、摘出臓器を用いた生前病理診断を可能にした。しかし、パーキンソン病友の会の組織力が弱いこと、本施設では認知症を呈する症例が多いことより、高齢者ブレインバンクがご遺族同意と連結可能匿名化、ご遺族への還元という、病理解剖の原則に基づいているため、本研究班への同意者は、今のところ得られていない。

A. 研究目的

1. パーキンソン病ブレインバンク登録患者療養体制改善への貢献の可能性

高齢者ブレインバンクは、認知症等介護者の剖検同意を前提としているため、本研究班の、生前本人同意、連結不可能匿名化とは基本的姿勢が異なる。

ただ、自閉症、前頭側頭型認知症という、現在欧米で最も問題となっている疾患群のブレインバンクは、介護者同意、あるいは監察医務院との連携を前提としているところが国際的にも大勢をしめる。これらはそれぞれ親の会、介護者の会が、海外では運営している。しかし、本邦においてはブレインバンクへの理解がほとんど存在しない状況で、本研究班の、医者立場から、本人同意を誘導していくことには限界があることは明確である。

我々は、ブレインバンクの知名度が上がることを目的に、まず医師を対象としてホームページを立ち上げた。以下の文書は、マスコミの取材の過程で、取材者からの助言を入れて、校正した文書である。

「ヒト脳は、進化の最終段階に属し、ヒトをヒトたらしめている臓器であり、脳をおかす原因不明の疾患は、ヒト脳を調べないと、最終的に分かりません。その点で、マウスなどの動物実験の結果がある程度応用できる、他の全身臓器と大きく異なります。また他臓器と異なり、

生検・手術による組織入手ができず、一般に剖検しか脳を検索する方法はありません。さらに脳はブラックボックスの部分が多く、脳を死後調べただけでは、生前に脳が呈していた、精神・神経症状は、少数の例外を除いては、分からないため、臨床的に患者様を長期フォローしていく縦断研究と、剖検を結合することで、はじめて有用となる点も、特徴といえます。

当施設は1972年の開設以来、開頭剖検をできる限り得る努力をし、また正確な精神・神経症状の、長期縦断的記述を目指してきました。また介護支援を行っている結果、死に至る全身疾患が脳に与える影響に対しても、正確に評価することが可能です。さらに神経疾患の有無にかかわらず、できる限り開頭剖検を得る努力をしてきた結果、蓄積例は、救急診療でカバーしている高齢者コホートをほぼ代表する結果となっています。我々の診療圏は、人口の面からは100万に達します。また得られた脳については、それぞれの時代での国際標準プロトコールにより統一された、診断基準、処理方法を適用する努力をしてきました。また、病理学的診断の元になる組織ブロックという標本が、すべて系統的に整理・保存されています。これらは、新しい方法論での再検討が可能です。

日本は、病気でなくなられた方が剖検に附される率こそ1%で欧米諸国並ですが、伝統的に開頭許可が別に必要で、開頭剖検率が5%程度であ

る点で、それらがほぼ 100%である欧米とは大きな解離があります。

ブレインバンクに関しては、これまで欧米に依存するかたちが一般的でした。しかし、それは三つの点で問題があります。ひとつは、臓器移植の時にも問題となっていることですが、自分の国で何とかする努力をしないで、他の国に頼る道徳的問題です。もうひとつは、白人と黄色人種で疾患が全く同じであるという仮定は、遺伝子改変マウスの表現型が、黒ネズミと白ネズミで異なることが明らかとなったことより、疑問視されており、日本人の病気は日本人で調べる必要があるという点です。最後に、これら欧米のブレインバンクがパテントを要求することが一般的となってきたことで、せっかく日本で研究しても、成果は海外に行ってしまうことが明らかとなってきた点です。また、儒教を伝統に持つ中国・韓国では、剖検率がほぼ 0%に近いので、黄色人種のデータを蓄積するには、日本が率先するしかない状況にあります。

我々は、アルツハイマー病・パーキンソン病をはじめとする研究にこれまでも貢献してきました。今、このふたつの疾患については、クリニカルパスによる短期入院評価による縦断的追跡を行っています。

また、これら追跡例が不慮の転帰をとった時には、できる限り高齢者ブレインバンクへの登録同意をご遺族より得ることで、老化に伴う運動・認知障害の克服につながる研究を、主導してきました。

高齢者ブレインバンクは現在、外部研究費を導入しながら、国内の 30ヶ所以上の研究施設と共同研究することで、成果を上げています。

2007 年度この業績に対し、高齢者ブレインバンクプロジェクトとして都知事表彰を受けることができました。

高齢化に伴い、高齢者が一定の年齢まで社会貢献ができないと、この世界が持たないことは明かです。高齢者ブレインバンクは、高齢者が社会貢献できる状況を構築することを目標として、今後も活動していきます。

皆様方のご理解・ご協力をお願いします。」

なお本年度剖検数、開頭剖検率ともにさらに低下した。本邦の剖検率は国際的にも低下の速度が群を抜いており、この点はブレインバンク構築においては深刻な問題である。

本研究班は、その意味で大きな役割を担う可能性を持つが、日本の医療体系事態が、parenteral guidance と分析されており、患者

主導のバンク構築にはかなり距離があることも事実である。

我々は、オーストラリアシドニープリンスオブウエールズ研究所の、研究者の主導による臨床病理学的検索を主体とするブレインバンク、ドイツの、パーキンソン病専門医をインターネットで連ねたクラスターが主体となった、医師主導のパーキンソン病ブレインバンクのような形態の方が、日本の現状を考えるとより現実性が高いと考えられ、その試みも必要と考える。

PD の確定診断は剖検診断であるが、他の変性疾患と異なり、末梢自律神経系に病変が出現してくる点が特徴である。

本年度は、それが生前診断に利用できないかを検討した。

B. 研究方法

対象：

高齢者ブレインバンクが神経診断を引き受けている施設より、以下の条件を満たす場合に皮膚生検の評価を行うことにした。1. 末梢自律神経障害が、tilt test、機能画像で明らかになっていること。2. 発汗試験、あるいはマイクロニューログラムで、皮膚に明らかに病変が存在することが予想されること。

次に、パーキンソン病が疑われる症例で、手術を受ける場合には、検索にパーキンソン病関連病変の出現の有無を免疫組織学的に検索することを、摘出臓器に行うこととした。

前者は患者の文書同意の元に行った。後者は、通常の病理学的検索であり、既にパーキンソン病と告げられている症例の確認であるため、倫理委員会での承認の必要はないとの判断であった。

方法：

皮膚生検は下腿外踝の腓腹神経生検部位を、通常の皮膚生検用器具を用い、およそ 5mm 径のサンプルを得、中性ホルマリン固定後、パラフィン包埋切片を作成した。部位の選定は、本部位が、腓腹神経生検時に採取されることで、

手術材料については、ドイツ及びスペインからの報告に基づき、胃と前立腺摘出材料について、神経節が確認できる切片を用いた。

免疫染色は、Ventana 20NX autostainer (Ventana, Tucson, AZ) を用いた。レヴィー小体関連病理の評価には、以下の三種の抗体を用いた：抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (psyn) (psyn#64 monoclonal and Pser129 polyclonal)、抗 α シヌクレイン抗体 (LB509、

monoclonal)。レヴィー小体の確認は、Hematoxylin and Eosin 染色で行った。また、抗 tyrosine hydroxylase (TH) 抗体 (monoclonal、Calbiochem- Novabiochem Corporation、Darmstadt、Germany)、抗リン酸化ニューロフィラメント抗体 (SMI31、monoclonal、Sternberger Immunochemicals、Bethesda、Maryland、U. S. A.) を併用した。

判定に関しては、昨年度本報告書に述べた如く、皮膚に陽性所見が出た場合は、中枢神経系に存在する確立は 100%であるとする結果を前提とした。

また、胃・前立腺の結果に関しては、前記二報告を参照にした。

C. 研究結果

皮膚生検は二件が、手術材料は胃癌摘出標本の一例が該当した。

皮膚生検の一例 (症例 1) は、上記の基準を満たさないが、無汗症の鑑別のために皮膚が採取され、患者本人の希望で検索された。もう一件 (症例 2) は上記の基準を全て満たした。

また、胃癌摘出例 (症例 3) は、起立性低血圧を主訴とし、認知障害を認め、機能画像でび慢性レヴィー小体病と診断された例であった。

左外踝外側部の皮膚について、症例 1 は陰性、症例 2 は陽性の所見を得た (図 1)。

また、胃癌摘出例については、Auerbach・Meissner 神経叢両方に陽性所見を認めた (図 2)。

D. 考察

パーキンソン病関連疾患のバンク構築において、英国パーキンソン病患者協会ブレインバンクは、患者協会が篤志家の寄付で全てをまかなっているだけでなく、そこに登録すると、年一回専門の評価が受けることが出来るという実利がある。本邦において、全くの篤志での登録が本来は前提であるが、登録することで得られることがないと、拡がりは難しい。ひとつの方法が、より進んだ治療を受けることが出来る特権で、今回の試みはその一貫である。

E. 結論

生前同意制パーキンソン病ブレインバンク

の登録例への貢献を考え、予後に直接関係する末梢自律神経系の検索を行い、生前確定診断の可能性を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishida K., Mitoma H., Wada Y., Oka T., Shibahara J., Saito Y., Murayama S., Mizusawa H. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 190-192.

2. Kobayashi S, Sakurai M, Murayama S, Kanazaaw I: A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy. *J Neurol Sci* 2007; 254: 44- 48

3. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S: Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lesy body disease. *J Neuropath Exp Neurol* 2007; 66: 469-480

4. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama M, Yuji Y, Kim H, Miyasaka T, Murayama S, Ikai A, Takashima A: Granular Tau Oligomers as Intermediates of Tau Filaments. *Biochemistry* 2007; 46: 3856-3861

5. Mohri I, Kadoyama K, Kanekiyo T, Sato Y, Kagitani-Shimono K, Saito Y, Suzuki K, Kudo T, Takeda M, Urade Y, Murayama S, Taniike M: Prostaglandin D2 receptor, DP1 is selectively up-regulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuropath Exp*

Neurol 2007; 66: 469-480

6. Kanekiyo T, Ban T, Aritake K, Huang Z-L, Qu W-M, Okazaki I, Mohri I, Murayama S, Ozono K, Taniike M, Goto Y, Urade Y: Lipocalin-type prostaglandin D synthase/ β -trace is a major amyloid β -chaperone in human cerebrospinal fluid. PNAS 2007; 104: 6412- 6417

7. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DM: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Acta Neuropathol (Berl) 2007; 114: 5-22

8. Sahara N, Maeda S, Yoshiike Y; Mizoroki T, Yamashita S, Murayama M, Park JM.; Saito Y; Murayama S, Takashima A: Molecular chaperone-mediated tau protein metabolism counteracts the formation of granular tau oligomers in human brain. J Neurosci Res 2007; 85: 3098-3108

9. Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment. Neuropathology 2007; 27: 578- 584

10. Tachida Y, Nakagawa K, Saito T, Saido TC, Honda T, Saito Y, Murayama S, Endo T, Sakaguchi G, Kato A, Kitazume S, Hashimoto Y: Interleukin-1 upregulates TACE to enhance α -cleavage of APP in neurons: resulting decrease in A β Production. J Neurochem (in press)

11. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano

I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H: Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. Acta Neuropath (in press)

12. 吉野正俊, 山崎智子, 三谷和子, 山之内博, 黒岩厚二郎, 稲松孝思, 笠原一郎, 村山繁雄: 意識障害が遷延化し、呼吸不全で死亡した遺伝性脊髄小脳変性症の1例. 内科 2007; 99 (04): 713-723.

13. 大場洋, 徳丸阿耶, 村山繁雄, 齊藤祐子, and 松田博史. 2007. 【Parkinson病 What's new?】画像検査 パーキンソン病の画像診断 MRI. Clinical Neuroscience 2007; 25 (01): 55-58.

14. 村山繁雄, 齊藤祐子: 【進行性多巣性白質脳症の新しい展開 PML が治る時代へ向けて】PMLの神経病理. BRAIN and NERVE 2007; 59 (02): 119-124.

15. 村山繁雄, 齊藤祐子: 【シヌクレイノパチーの臨床と基礎研究】 α -シヌクレイノパチーの病理. Dementia Japan 2007; 21 (04): 15-24.

16. 徳丸阿耶, 齊藤祐子, 村山繁雄, 金丸和富: 画像で診る感染症 中枢神経系 クロイツフェルト・ヤコブ病の画像所見. 感染症 2007. 37, (3) (05): 109-112, 97-99.

17. 徳丸阿耶, 齊藤祐子, 村山繁雄, 金丸和富: 画像で診る感染症 中枢神経系 高齢者の中枢神経感染症. 感染症 2007; (3) (05): 113-115, 100.

18. 齊藤祐子, 福田覚, 村山繁雄【末梢神経-基礎から臨床まで】末梢神経の基礎 解剖学的側面. Clinical Neuroscience 2007; 25 (06): 746-749.

19. 村山繁雄, 齊藤祐子, 初田裕幸, 崎山快夫: 【プリオン病と遅発性ウイルス感染症最新の基礎・臨床研究】プリオン病 プリオ

ン病の病理診断. 日本臨床 2007; 65 (08): 1401-1406.

20. 村山繁雄, 齊藤祐子: 【神経と環境・中毒】 神経障害を来す中毒物質 有機溶媒. Clinical Neuroscience 2007; 25 (08): 894-895.

21. 村山繁雄・齊藤祐子: PDD (認知症を伴うパーキンソン病) と DLB (レヴィー小体型認知症) の臨床と病理. Annual Review 神経病理 2007、中外医学社、東京、p 167-174

2. 口頭発表

1. Murayama S, Saito Y, Hatsuta H: TDP 43 immunocytochemistry is sensitive but not specific method to detect motor neuron-disease type neuronal inclusions. 83rd Annual Meeting of the American Association for Neuropathologists, Washington D.C. 2007.4, J Neuropath Exp Neurol 2007; 66 (5): 421:

2. Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Ishii K, Tokumaru A: The Brain Bank for Aging Research, Japan. 2007 World Congress of International Brain Research Organization, Melbourne, 2007.7

3. Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Ishii K, Tokumaru A: The Brain Bank for Aging Research Project, Japan. International Geriatric Psychiatry, 2007.10, Osaka

4. Murayama S, Saito Y, Ikemura M: Adrenal gland is useful to evaluate peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. 5th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience, Kyoto, 2007.10

5. 杉本泉; 松本ルミネ; 崎山快夫; 清水潤; 辻省次; 山口大介; 矢作直樹; 森川鉄平; 村山繁雄: 心肺蘇生後27時間でCT上両側線条体・小脳に一致する境界明瞭な低呼吸病

変を認めた低酸素脳症の55歳男性例. 神経救急学会誌、2007; 19 (1): 49-52

6. 沢辺元司, 濱松晶彦, 深田敦子, 笠原一郎, 新井富生, 齊藤祐子, 村山繁雄, 田久保海誉: 頸動脈エコー所見で冠動脈粥状硬化症が予測できるか? 総頸動脈・冠動脈粥状硬化症不一致例の検討. 日本病理学会会誌 . 2007; 96: 325.

7. 仙石鍊平; 齊藤祐子; 池村雅子; 沢辺元司; 望月秀樹; 井上聖啓; 村山繁雄: 嗅球のLewy小体病理 Lewy body pathology in the olfactory bulb Neuropathology 2007; 27S:

7. 初田裕幸; 齊藤祐子; 久保田暁; 森啓; 村山繁雄: 高齢者の筋萎縮性側索硬化症では、ユビキチン化神経細胞質内封入体を高率に認めた(会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

8. 加藤貴行; 小宮正; 金丸和富; 齊藤祐子; 村山繁雄: 高齢者パーキンソン病評価クリニカルパスにおける神経心理検査の検討(会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

9. 崎山快夫; 齊藤祐子; 金丸和富; 沢辺元司; 長谷川成人; 森啓; 辻省次; 村山繁雄: 進行性核上性麻痺(PSP)の解剖部位特異性 τ 沈着(第二報)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

10. 広吉祐子; 佐藤進; 柴山秀博; 西野洋; 福武敏夫; 村山繁雄: Parkinsonismの剖検症例の検討(会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

11. 村山繁雄: 高齢者ブレインバンクでの軽度認知障害(MCI)/早期Alzheimer病(AD)(会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

12. 仙石鍊平; 齊藤祐子; 初田裕幸; 崎山快夫; 望月秀樹; 井上聖啓; 村山繁雄: Lewy小体病(LBD)初期における嗅球病理の位置付け。2007: 第48回日本神経学会総会、名古屋、

2007.05.16

13. 栗崎博司; 井上里美; 四茂野はるみ; 村山繁雄: パーキンソン病(PD)軽度認知障害(MCI)はパーキンソン病認知症(PDD)の前駆症状か?(会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

14. 初田裕幸; 齊藤祐子; 沢辺元司; 森啓; 村山繁雄: アミロイドアンギオパチーの進展ステージ分類の提唱. *Neuropathology* 2007; 27S: 131

15. 初田裕幸; 齊藤祐子; 石井賢二; 穴水依人; 徳丸阿耶; 沢辺元司; 森啓; 村山繁雄: 後索の破壊・脱髄を主体とした、頸椎症性脊髄症の92歳女性剖検例 *Neuropathology* 2007; 27S: 147

16. 五十川孝志; 中山貴博; 今福一郎; 長谷川直樹; 角田幸雄; 村山繁雄; 齊藤祐子; 西野一三; 萩野美恵子: 特発性心筋症の臨床型が前景にたち特徴的筋病変分布を認め、筋ジストロフィーが疑われた一剖検例. *Neuropathology* 2007; 27 S: 178

17. 坂田増弘; 齊藤祐子; 村山繁雄: ヒト中枢神経系老化の一型としての神経原線維優位型変化. *Neuropathology* 2007; 27S: 86

18. 寺田達弘; 小尾智一; 杉浦明; 山崎公也; 溝口功一; 村山繁雄; 齊藤祐子; 坪井義夫; 山田達夫: ペントサン治療後のCreutzfeldt-Jakob disease (CJD)の1例. *Neuropathology* 2007; 27S: 151

19. 広吉祐子; 柴山秀博; 福武敏夫; 崎山快夫; 齊藤祐子; 村山繁雄: Parkinson病と進行性核上性麻痺の双方の臨床病理学的特徴を示す一例 *Neuropathology* 2007; 27S: 119

20. 徳丸阿耶; 齊藤祐子; 村山繁雄; 金丸和富; 山川道隆: 皮質基底核変性症: 画像病理連関によって得られた新たな知見(会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

21. 橋本昌也; 川崎敬一; 鈴木正彦; 井上聖啓; 三谷和子; 金丸和富; 村山繁雄; 織田圭

一; 木村裕一; 石渡喜一; 石井賢二: Lewy主体型認知症における後頭葉の機能低下に関連する遠隔部位の機能亢進。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

22. 石井賢二; 橋本昌也; 石渡喜一; 木村裕一; 織田圭一; 齊藤祐子; 徳丸阿耶; 金丸和富; 村山繁雄: アミロイド・イメージング(会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

23. 石井賢二; 橋本昌也; 石渡喜一; 木村裕一; 織田圭一; 齊藤祐子; 徳丸阿耶; 金丸和富; 村山繁雄: アミロイドブローブ PIB とFDG-PETによる認知症の早期鑑別診断(会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

24. 齊藤祐子; 仙石錬平; 池村雅子; 金丸和富; 村山繁雄: 純粋レヴィー小体病の臨床・神経病理(会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

25. 新井裕至; 山崎峰雄; 山崎昌子; 大秋美治; 齊藤祐子; 村山繁雄; 片山泰明; 森修: 球麻痺症状で発症し、易怒性が顕著な精神症状を伴った筋萎縮性側索硬化症(ALS)の1剖検例 *Neuropathology* 2007; 27S: 121

26. 村山繁雄; 齊藤祐子; 徳丸阿耶; 石井賢二; 金丸和富; 小山恵子: 高齢者ブレインバンクの構築と、the Japanese Brain Net 創設の礎となることを目指して. *Neuropathology* 2007; 27S: 51

27. 栗崎博司; 四茂野はるみ; 崎山快夫; 村山繁雄; 蛇沢晶; 齊藤祐子: パーキンソン病の臨床像を呈し、Lewy小体病変を合併したSCA2の剖検例 *Neuropathological study of a case of parkinsonian phenotype of SCA2 with Lewy body.* *Neuropathology* 2007; 27S: 80

28. 横田修; 土谷邦秋; 池田学; 寺田整司; 小柳清光; 村山繁雄; 中野今治; 秋山治彦; 黒田重利: 好塩基性封入体を伴う前頭側頭型

認知症6剖検例における臨床症状、形態画像所見、及び病理学的特徴の検討.

Neuropathology 2007; 27S: 145

29. 橋本明子; 清水潤; 山本知孝; 牛久哲男; 村山繁雄; 辻省次: 球脊髄性筋萎縮症の69歳剖検例の検討. Neuropathology 2007; 27S: 160

30. 池村雅子; 齊藤祐子; 新井富男; 沢辺元司; 深山正久; 村山繁雄: 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病(DNTC)の2剖検例 Two autopsy cases of diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC). Neuropathology 2007; 27S: 130

31. 石川欽也; 村山繁雄; 吉田真理; 橋詰良夫; 水澤英洋: 第16番染色体長腕優性遺伝性連鎖型脊髄小脳変性症でのPurkinje細胞の形態的变化. Neuropathology 2007; 27S: 79

32. 石津暢隆; 崎山快夫; 齊藤祐子; 松本ルミネ; 坪井義夫; 山川達夫; 堂浦克美; 蛇澤晶; 栗崎博司; 村山繁雄: ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与中に死亡した、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJR)nの1剖検例. Neuropathology 2007; 27S: 151

33. 石浦浩之; 余郷麻希子; 竹内壮介; 上坂義和; 望月眞; 笹尾ゆき; 高橋裕二; 辻省次; 村山繁雄; 國本雅也: パーキンソン病ブレインリゾースネットワークの一環としてのパーキンソン症候群患者の入院検査の現状. Neuropathology 2007; 27S: 127

34. 鎌田正紀; 平田秀爾; 片多史明; 佐藤進; 柴山秀博; 福武敏夫; 齊藤祐子; 村山繁雄: 失調性歩行より初発し、末梢神経障害、起立性低血圧を認めた経過灼く30年の多系統変性症. Neuropathology 2007; 27S: 157

35. 齊藤祐子, 新井富生, 沢辺元司, and 村山繁雄. 2007. 副腎を用いたレヴィー小体病の末梢自律神経系の病理学的検討. 日本老年医学会雑誌 2007; 44 (Suppl.): 129.

36. 村山繁雄, 齊藤祐子, 石井賢二, and 金丸和富. 2007. パーキンソン病ブレインリゾースの構築. 日本老年医学会雑誌 44, (Suppl.) 2007; (05): 72.

37. 金丸和富, 齊藤祐子, 村山繁雄: レヴィー小体型認知症における脳脊髄液HVA, 5HIAA測定の意義 剖検例を用いた検討. 日本老年医学会雑誌 2007; 44, (Suppl.): 41.

G. 知的資産の出願・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

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

Parkinson 病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンクの構築に関する研究 分担研究報告書

生前同意登録者の病理解剖実施と医療関連死モデル事業との関連

分担研究者 佐藤啓造 昭和大学医学部教授

研究要旨

医療関連死モデル事業の目的は①死因の究明, ②医療過誤の有無の判定, ③再発防止, ④医療の透明性の確保, ⑤他の医療機関への周知徹底, ⑥犯罪との関係を示唆する異状を認めれば警察署長へ届け出る, 等である。モデル事業の運営方法を順を追って述べる。まず、医療行為に関連した死亡について病理学者、法医学者、専門臨床家が一緒になって解剖を実施し、さらに調査担当の専門臨床家が診療録や諸記録を精査する。解剖結果、診療録等の調査結果をもとに解剖担当医師、調査担当医師、調整医師、調整看護師、患者側弁護士、病院側弁護士等が何回か評価委員会を開催し、正確な死亡原因、診療行為と死亡との因果関係、医療過誤の有無、異状死届出の有無、再発防止のための注意事項などを決定し、数ヶ月で評価結果報告書を作成する。最後に事例説明会を開催し、評価結果報告書の内容を遺族と医療機関の双方に説明することにより医療の透明性の確保、再発防止に役立てる。同時に他の医療機関への周知徹底を図ることにより再発防止の資料とする。モデル事業の実施により医師は刑事訴追を免れ、遺族は損害賠償という実を取り、今後の発生予防にも役立つ医師・遺族・行政の3者に利がある結果が得られている。生前同意に基づく脳バンクを構築する観点に立った場合においても医療関連死モデル事業に該当するケースは除外せざるをえないと判断される。

A. 研究目的

“Parkinson 病および関連神経変性疾患の生前同意に基づく脳バンク”（以下、パーキンソン病脳バンク、と略）を構築するためには生前同意登録者の病理解剖実施の可否を現行制度下で明確にする必要がある。病理解剖の実施を妨げるものに遺族の不同意のほか、医師法第21条に基づく異状死届出と2006年から始められた厚生労働省の医療関連死モデル事業への届出がある。前者については昨年の研究で詳細に

検討したので、本年度は後者についてモデル事業の始まった歴史的背景、事業の目的と運営方法、さらにどのような事例が対象となっているか詳細に調査した。

B. 研究方法

社団法人日本内科学会のモデル事業中央事務局及びモデル事業東京地域事務局に出向き、モデル事業の歴史的背景、事業の目的と運営方法、どのような事例がモデル事業の対象となって