

パーキンソン病の遺伝子治療の PET 解析

村松慎一¹⁾、浅利さやか¹⁾、藤本健一¹⁾、中野今治¹⁾、齋藤順一²⁾、佐藤俊彦²⁾

1) 自治医科大学神経内科 2) 宇都宮セントラルクリニック

研究要旨

Positron emission tomography (PET)は、脳内のドパミン神経機能を客観的に評価できる。パーキンソン病に対するアデノ随伴ウイルス (AAV)ベクターを使用した芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)遺伝子治療の臨床研究において、AADC に対する親和性が高い 6- [¹⁸F] fluoro-*m*-tyrosine (FMT)をトレーサーとした PET 計測を行い、AADC 遺伝子の発現を 6 か月にわたって確認した。

A.研究目的

Positron emission tomography (PET)は脳内のドパミン神経機能を客観的に評価できるためパーキンソン病の診断と病態解析に有力な手段となっている。アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus, AAV)ベクターを使用した芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)遺伝子治療の臨床研究において、AADC に対する親和性が高い 6- [¹⁸F] fluoro-*m*-tyrosine (FMT)をトレーサーとした PET 計測を行い、導入した AADC 遺伝子の発現を定量解析する。

B.研究方法

「厚生省特定疾患：神経変性疾患調査研究班（1995 年度）の診断基準」を満たす特発性パーキンソン病で初期には L-dopa が有効であり、また他の神経変性疾患を示唆する所見を認めない 51～68 歳の 6 名の患者を対象として、一人あたり総量 3×10^{10} vector genome (vg)の AADC 発現 AAV ベクター(AAV-hAADC-2)を定位脳手術により両側の被殻へ注入した。全例で、術前と術後 4 週目に FMT-PET を施行した。また、3 例については術後 24 週目にも FMT-PET を施行した。検査前日より抗パーキンソン病薬を中止し、FMT 静注の 1 時間前にカルビドーパを体重 $\times 2.5$ mg (1 日最大量 200mg)内服し、FMT 静注 30 分後より 90 分後まで撮影を開始した。10 分間を 1 フレームとしてガンマ線のカウントを測定、関心領域 (ROI)を被殻に設定し、後頭葉を参照部位として

遺伝子導入前後で FMT の集積を比較解析した。(倫理面への配慮)

遺伝子治療ならびに FMT-PET 実施にあたっては、あらかじめ施設内倫理委員会の承認を得た。被験者には、検査の目的・危険性などについて十分な説明を行い、時間をかけて文書による同意を得た。

C.研究結果

遺伝子治療前には進行期のパーキンソン病の臨床診断と合致し、両側被殻の広範な領域における明らかな FMT 集積の低下を認めた。遺伝子導入 4 週間後にはベクターの注入部位を中心として FMT の集積が増加していた。24 週間後も PET 計測を施行した 3 例ではこの集積の増加が持続して認められた。線条体・後頭葉比でみると術後 4 週目に平均 22%の集積増加を認めた。

図 1. パーキンソン病患者（症例 2）の術前画像 MRI(左)、FMT-PET(右)画像。両側被殻の FMT 集積低下を認める。

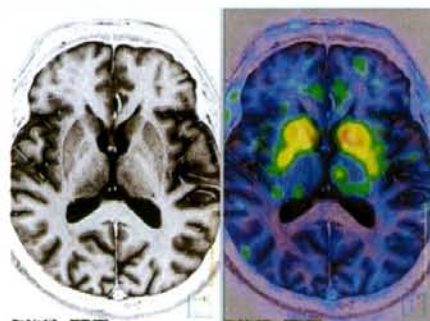
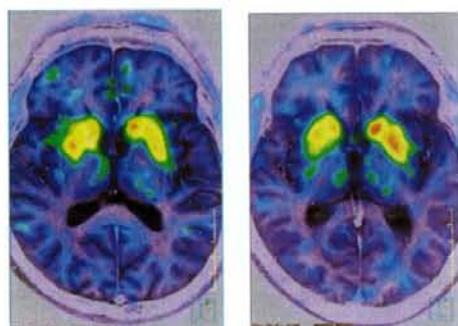


図 2. 術後 4 週目(左), 6 か月目(右)の FMT-PET 画像. 両側被殻においてベクターの注入部位を中心として FMT の集積が増加している。



遺伝子治療後に off 時の UPDRS のスコアは有意に改善した。ジスキネジアのない on 時間は増加した。

表 1. 術前後の UPDRS part III score の変化。

UPDRS	Part III score on state		Part III score off state	
	術前	6 か月目	術前	6 か月目
症例 1	4	2	24	10
症例 2	1	1	24	8
症例 3	0	0	12	13

表 2. 術前後の UPDRS total score の変化

UPDRS	Total score on state		Total score off state	
	術前	6 か月目	術前	6 か月目
症例 1	8	10	48	29
症例 2	15	15	52	41
症例 3	9	8	36	32

表 3. ジスキネジアを伴わない on 時間ならびに L-dopa 換算量の変化。

	on time without dyskinesia		L-dopa equivalents (mg)	
	術前	6 か月目	術前	6 か月目
症例 1	9.375	11.625	900	856
症例 2	6.75	8.25	650	650
症例 3	4.25	9.125	700	634.375

D. 考察

自治医科大学では、進行したパーキンソン病患者を対象として、AAV ベクターを応用し AADC 遺伝子を両側の被殻に導入する遺伝子治療の臨床研究を平成 19 年 5 月から開始した。この遺伝子治療の適応の判定、および導入した遺伝子の発現を客観的に評価するため、AADC の基質である FMT をリガンドとした PET 計測法を開発した。FMT は、AADC により fluoro-*m*-tyramine (FMTA) に変換され、続いて monoamine oxidase (MAO) により fluoro-*m*-hydroxyphenylacetic acid (FHPAA) となり、脳内に蓄積する。FMT は、従来の F-dopa と比べて、1) ラットの線条体において AADC に対する結合性が 10 倍高い、2) catechol-O-methyl-transferase (COMT) による代謝を受けにくい、F-dopa の場合にみられるような脳外で産生された 3-O-methyl-F-dopa のような代謝物が脳内に入り background を上げてしまうことがない、3) FMTA はシナプス小胞に取り込まれにくく MAO により容易に FHPAA に変換される³⁾、などの特徴を持つ。

今回の結果、FMT を用いた PET により注入部位の集積亢進が確認され、臨床的な改善とも一致する結果が得られた。

E. 結論

AAV ベクターによる両側被殻への AADC 遺伝子導入では、6 か月後にも AADC 遺伝子の発現が持

続していることを FMT-PET で確認した。FMT-PETによる解析はAADC遺伝子の発現を反映し、遺伝子治療の in vivo 評価法として有用である。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

論文発表

1. Liu Y, Okada T, Shimazaki K, Sheykholeslami K, Nomoto T, Muramatsu S, Mizukami H, Kume A, Xiao S, Ichimura K and Ozawa K : Protection against aminoglycoside-induced ototoxicity by regulated AAV vector-mediated GDNF gene transfer into the cochlea. *Mol. Ther.* 16(3): 474-480, 2008.
2. Wakamatsu M, Ishii A, Iwata S, Sakagami J, Ukai Y, Ono M, Kanbe D, Muramatsu S, Kobayashi K, Iwatsubo T, Yoshimoto M: Selective loss of nigral dopamine neurons induced by overexpression of truncated human α -synuclein in mice. *Neurobiol Aging*, 29(4): 574-585, 2008.
3. Hirokawa K, Tsutsumi A, Kayaba K; Jichi Medical School Cohort Group: Psychosocial job characteristics and plasma fibrinogen in Japanese male and female workers: the Jichi Medical School cohort study. *Atherosclerosis*. 198(2): 468-76, 2008.
4. Tanaka Y, Ikeda T, Kishi Y, Masuda S, Shibata H, Takeuchi K, Komura M, Iwanaka T, Muramatsu S, Kondo Y, Takahashi K, Yamanaka S and Hanazono Y : ERas is expressed in primate embryonic stem cells but not related to tumorigenesis. *Cell Transplant*, in press.
5. Muramatsu S, Okuno T, Suzuki Y, Nakayama T, Kakiuchi T, Takino N, Iida A, Ono F, Terao K, Inoue N, Nakano I, Kondo Y and Tsukada H :

Multi-tracer assessment of dopamine function after transplantation of embryonic stem cell-derived neural stem cells in a primate model of Parkinson's disease. *Synapse*, in press.

2.学会発表

1. 村松慎一, 浅利さやか, 池口邦彦, 藤本健一, 小野文子, 寺尾恵治, 塚田秀夫, 中野今治 : パーキンソン病モデルサルにおける遺伝子治療の長期効果. 第 49 回日本神経学会総会, 横浜, 2008 年 5 月 16 日. (プログラム p193)
2. 浅利さやか, 村松慎一, 藤本健一, 中野今治, 大西理文, 永嶋聖治, 佐藤俊彦 : FMT-PET によるパーキンソン病の画像診断. 第 49 回日本神経学会総会, 横浜, 2008 年 5 月 17 日. (プログラム p319)
3. Muramatsu S, Ono F, Takino N, Asari S, Ikeguchi K, Fujimoto K, Tsukada H, Terao K, Ozawa K and Nakano I : Long-term behavioral recovery in primate model of Parkinson's disease with persistent gene expression of dopamine-synthesizing enzymes. The American society of gene therapy's 11th annual meeting. Boston, May 31, 2008.
4. Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Mizukami H, Ikeguchi K, Kawakami T, Urabe M, Kume A, Sato T, Watanabe E, Ozawa K and Nakano I : Aromatic L-amino acid decarboxylase gene transfer for parkinson's disease : preliminary results of an open-label safety study. The Japan society of gene therapy's 14th annual meeting. Sapporo, June 12, 2008.
5. Muramatsu S : Recombinant AAV vectors as a valuable tool for neuroscience. *Neurosci Res*, 61(1): S9, Tokyo, July 9, 2008.
6. Muramatsu S, Asari S, Terao K, Ozawa K,

Nakano I and Tsukada H : PET Assessment of transgene-mediated dopamine synthesis in a primate model of Parkinson's disease. World Molecular Imaging Congress. Nice, September 11, 2008. (Program p14).

7. 浅利さやか, 村松慎一, 藤本健一, 中野今治, 齋藤順一, 佐藤俊彦 : FMT-PET によるパーキンソン病の画像診断. Movement Disorder Society Japan 第 2 回学術集会, 京都, 2008 年 10 月 3 日. (抄録集 p56).
8. Muramatsu S : Gene therapy for Parkinson's disease. 2nd Korean Neurological Association and Japanese Society of Neurology joint symposium. Busan, October 10, 2008. (Journal of the Korean Neurological Association 26, suppl 3, p275).

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 : 特になし
2. 実用新案登録 : 特になし
3. その他 : 特になし

表題 パーキンソン病の早期診断と補助検査 -prospective study-

報告者氏名 近藤智善

報告者氏名 梶本賀義、井澤眞沙江、三輪英人

所属 和歌山県立医科大学神経内科

研究要旨

【目的】パーキンソン病（PD）の診断は臨床的に行うが、近年、早期診断ツールとして嗅覚検査（O）、黒質超音波検査（T）、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ（M）が注目される。我々は発症初期にPDと診断した症例に上記検査を施行し、その有用性を検討した。【方法】初診外来で臨床的にPDと診断した59例（平均年齢65.4±12.7歳、平均罹病期間1.7±1.7年）に上記検査を施行した。【成績】各検査の陽性率は、Oは73%、Tは64%、Mが54%であった。罹病期間が3年未満で3検査とも施行した32例に関して同様の検討をしたところ、各陽性率はOが78%、Tは62%、Mが59%であった。32症例をPDの症状（無動固縮型と振戦型）に分けて検討した。振戦型（T）は無動固縮型（RA）と比べ、OとTで平均陽性率は低かったが、統計学的に有意差はなかった。【結論】初診外来において臨床的にPDを疑った症例にO、T、Mといった診断補助検査を組み合わせで行った。今後、さらに各症例の臨床、MR画像、治療効果等の長期経過観察による臨床診断の修正と、これら検査法の経時的変化を合わせ検討し、これらの検査が病初期診断ツールとしてどれだけ信頼性、特異性が期待できるについて検討したい。

A. 研究目的

パーキンソン病（PD）の診断は、問診と診察から臨床的に行うことが基本である。病初期にもMR画像や薬剤反応性を指標に、経過でPDか否かはある程度判定可能であるが、長期の経過観察によって非PDであることが明らかになることも少なくない。近年、早期診断ツールとして、嗅覚検査（OSIT, O）、黒質超音波検査（TCM, T）、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ（MIBG, M）が注目されているが、これらも疾患特異性や感度の上で多少問題がある。本研究では、初診時症候的にPDと診断した症例に対して上記3種類の補助検査を実施し、早期診断の補助検査としてどの程度有用であるかの検討を行うことにした。

先に述べたように、パーキンソン病の臨床診断は後日修正される可能性があるため、各症例の初診時以降の経過観察中の徴候、

MR画像所見、治療反応性を参考に診断の修正を行ったのち、初期診断時のO、T、Mの所見、および長期経過後のこれら所見を合わせ対比することにより、これら検査の早期診断ツールとしての有用性（単独、あるいは複合的なセット検査として）を検討することにした。

B. 研究方法

当科初診外来で臨床的にPDと診断した59例（男性23名、女性36名、平均年齢65.4±12.7歳、平均罹病期間1.7±1.7年）に対して、詳細な問診、神経学的診察を行った後にO、T、Mの検査を施行した。パーキンソン症状の評価にはHoehn-Yahr stage（HY）を用いた。当院における正常者の平均値から算出したカットオフ値より、Oの異常値は7点（mean - 0.5 SD）（但し、70歳台は6点未満、80歳台は5点未満とした）

以下を異常とした。T の黒質高輝度面積は 0.16cm^2 (mean + 1.5SD) 以上、MIBG の H/M 比は 1.66 (mean - 2 SD) 以下を満たす患者を各検査で陽性と判定した。

C. 研究結果

0 を施行した 44 例中 32 例 (73%) で陽性、T を施行した 58 例のうち、中脳を検出できなかった 19 例を除いた 39 例中 25 例 (64%) で陽性、M を施行した 56 例中 30 例 (54%) で陽性であった。

	OSIT	TCS	MIBG
検査施行症例	44	39 (Recording failure 19例)	56
(+)	32	25	30
陽性率	73%	64%	54%

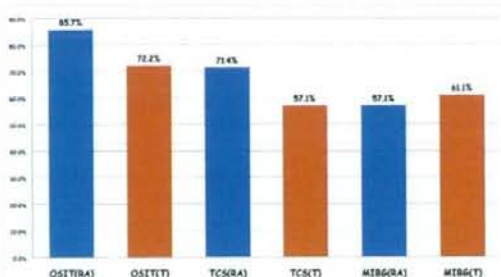
さらに罹病期間が 3 年未満で、3 種類全ての検査を施行できた症例に関して同様の検討を行った所、32 例 (平均年齢 66.0 ± 9.5 歳、平均罹病期間 1.0 ± 0.8 年、平均 HY 1.5 ± 0.5) があった。0 を施行した 32 例中 25 例 (78%) で陽性、T を施行した 32 例のうち、中脳を検出できなかった 11 例を除いた 21 例中 13 例 (62%) で陽性、M を施行した 32 例中 19 例 (59%) で陽性であった。

	OSIT	TCS	MIBG
検査施行症例	32	21 (Recording failure 11例)	32
(+)	25	13	19
陽性率	78%	62%	59%

32 症例を PD の症状 (無動固縮型と振戦型) に分けて検討した。振戦型症例群は無動固縮型症例群と比べ、0 と T で平均陽性率は低かったが、統計学的に有意差はなかった。

D. 考察

Hughes らの報告によると、生前に PD と



臨床診断しても、剖検で PD と確定診断できた症例は約 80% とされている (Hughes AJ, et al. JNNP, 1992)。このようなことを前提に考えると、経過中、種々の補助検査を参考にした診断修正のためのツールが必要になる。しかし、MIBG の心筋集積低下は、病期とともに進行することが報告されており、発症早期には異常が検出できない可能性がある。一方、PD の非運動症状である嗅覚低下は病前より認められている可能性や、T における黒質高エコー輝度は PD の発症リスクとして理解されているが、それらの陽性率は 100% ではなかった。その理由として、病初期における PD の診断に一定の誤りがある可能性、0 や T の検出感度の限界などが考えられる。

本研究で PD と診断した症例は、いずれ、臨床症状や、MR 画像所見、薬剤反応性、等の経過観察により、診断確度が高まると考えられる。一方、0、T、M の検査陽性率も経過とともに上昇する可能性がある。長期経過観察の上、臨床診断、0、T、M の検査所見を合わせ検討することで、病初期から各病期における、これら検査単独での、または複合での診断特異性と信頼性が明らかになると考えられる。

E. 結論

初診外来において PD 臨床診断した症例

にO、T、Mといった診断補助検査を組み合わせせて行った。今後、さらに同検査を経時的に繰り返し行うと同時に、対象症例の臨床症状、MR画像、治療反応性などを長期経過観察後、PDの臨床診断がより確かになった段階で、今回の対象症例を再整理し、病初期における各検査単独の、また複合の診断に関する信頼性、特異性について結論する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

第2回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

特になし

パーキンソン病における側彎と脊柱起立筋の脂肪変性の検討

（分担）近藤智善¹⁾

研究協力者氏名 村田顕也，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、①腰椎X線および腰椎MRI (T1, T2, FS) を撮影し 側彎の有無を検討した。②側彎症を有する症例では、脊柱起立筋 (Erector spinae:ES) の脂肪混在の有無およびその混在パターンを検討し臨床症状と比較した。③側彎症を有さない症例では、脊柱起立筋の筋萎縮の程度を健康成人と比較検討した。

パーキンソン患者の70%に側彎症が存在し、側彎症例の75%には、脊柱起立筋の脂肪混在を認めた。脂肪混在は、脊柱起立筋にびまん性または局所的に存在し、後者の場合は、側彎の凸側の最長筋や腸肋筋に浸潤していた。また、脂肪の局所浸潤部には浮腫性変化が混在することがMRIにて確認された。非側彎のパーキンソン患者では正常対象に比べ最長筋の萎縮が高度であった。また、側彎症を有し、脊柱起立筋の脂肪混在が高度な症例ほどH-Yや姿勢障害が高度であった。

側彎症を伴ったパーキンソン病患者では、脊柱起立筋の脂肪混在が高度であるほど日常生活動作は低下しているため、早期から治療的介入（適切な薬物療法やリハビリテーション）し、側彎症を予防することが重要である。

A. 研究目的

側彎症は、腰曲がり同様にパーキンソン病患者の日常生活動作 (ADL) を阻害する要因と考えられているが、その詳細を検討した報告は少ない。パーキンソン病患者における側彎症の頻度および病態を明らかにする。

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34名（女性22名、男性12名。平均年齢73.2±6.3歳（平均Y-H 2.5））。対照は6名（女性2名、男性4名。平均年齢73.5±5.8歳）

腰椎X線および腰椎MRI (T1, T2, FS) を撮影し側彎の有無を検討した。側彎症を有する症例では、脊柱起立筋 (Erector spinae:ES) の脂肪混在の有無およびその混在パターンを検討し臨床症状と比較した(図1)。側彎症を有さない症例では、脊柱起立筋の筋萎縮の程度を健康成人と比較検討した。

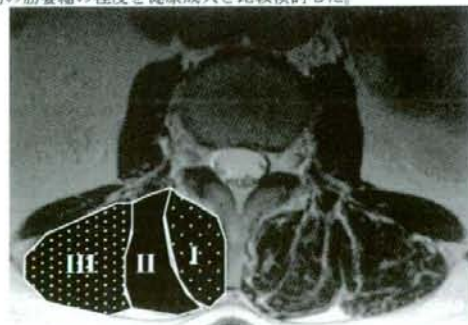


図1 背筋のMRI像 (I: 棘筋, II: 最長筋, III: 腸肋筋)

C. 研究結果

パーキンソン患者の70%に側彎症が存在し、側彎症例の75%には、脊柱起立筋の脂肪混在を認めた(図2)。

脂肪混在は、脊柱起立筋にびまん性または局所的に存在し、後者の場合は、側彎の凸側の最長筋や腸肋筋に浸潤していた(図3-7)。

また、脂肪の局所浸潤部には浮腫性変化が混在することがMRIにて確認された(図8)。

非側彎のパーキンソン患者では正常対象に比べ最長筋の萎縮が高度であった(図9)。

また、側彎症を有し、脊柱起立筋の脂肪混在が高度な症例ほどH-Yや姿勢障害が高度であった(図10)。

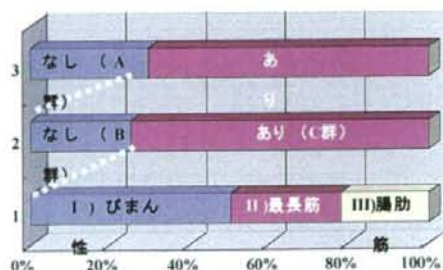


図2 パーキンソン病患者の側彎症とES脂肪混在

1:側彎症の有無 2:ESの脂肪混在 3:脂肪混在パターン

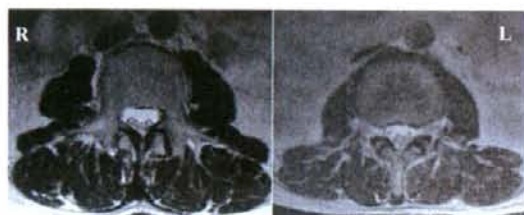


図3 A群 側彎症を有さずESの脂肪混在は認めない



図4 B群 右側彎症を有するがESの脂肪混在はない。



図5 C-I群 左側彎症でESの脂肪はびまん性混在

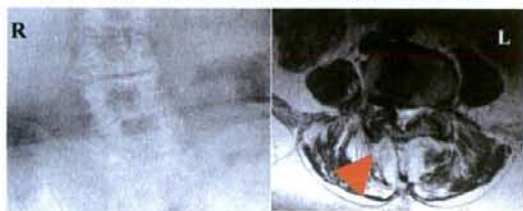


図6 C-II群 右側彎症で脂肪混在は右最長筋に局在



図7 C-III群 左側彎症で脂肪混在は左腸筋に局在

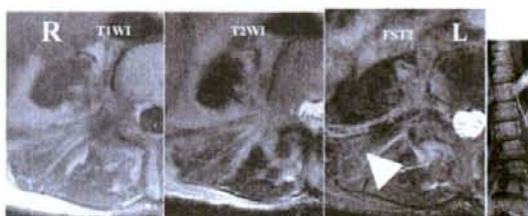


図8 右側彎症右腸筋に脂肪混在と浮腫性変化(T2,FSで高信号)

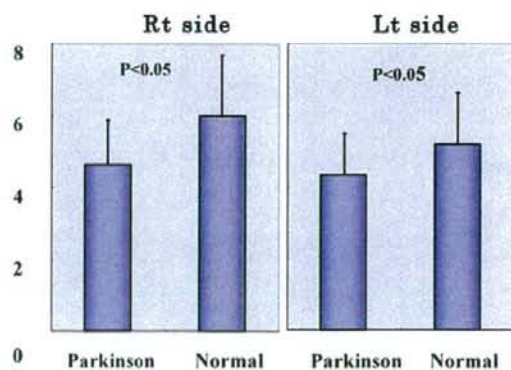


図9 ESの横断面積(最長筋)

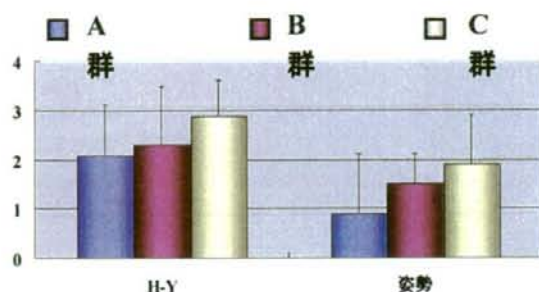


図 10 ES の脂肪混在の程度と運動能力

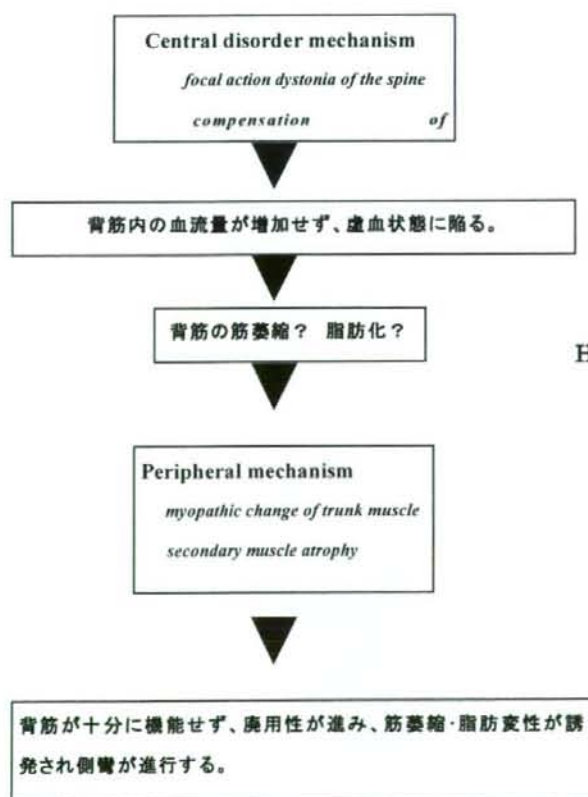
E. 結論

側彎症を伴ったパーキンソン病患者では、脊柱起立筋の脂肪混在が高度であるほど日常生活動作は低下している。早期から治療の介入（適切な薬物療法やリハビリテーション）し、側彎症を予防することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

D. 考察



G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Movement disorders, 22 S144, 2007

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

パーキンソン病における姿勢異常に関する研究

藤本 健¹⁾, 中野 今治¹⁾

¹⁾ 所属：自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

パーキンソン病における姿勢異常は日常生活の障害要因になっているが、その実態は良くわからない。立位像をカメラで撮影し、外耳孔、肩峰、大転子を結ぶ線と垂線のなす角度を測定して、腰曲がりや首下がりの角度を簡便かつ客観的に評価する方法を開発した。腰曲がり、首下がりとともに20～25度をピークとする分布を示したが、首下がりで50度を超える著しい症例が認められた。ドパミンアゴニストが原因と考えられる姿勢異常は明らかに存在し、速やかに服薬を中止することで回復した。今後より詳細な調査が必要と考えられた。姿勢異常の治療や予防に、傍脊柱筋の筋力トレーニングが有効である可能性が示唆されたが、パーキンソン病患者に継続して実施させるのは難しかった。

A. 研究目的

パーキンソン病における姿勢異常は①頭頸部の前屈（首下がり, dropped head, dropped head syndrome, disproportionate antecollis など）、②体幹の前屈（腰曲がり, camptocormia, bent spine など）、③体幹の傾き（側屈, 側彎, scoliosis, 側方反張, pleurothotonus, Pisa 症候群など）に分けられる。これらは日常生活の障害要因になっているが、その実態は十分解明されていない。その理由の一つとして、従来の報告における姿勢異常の判断が研究者の主観に委ねられていたことがある。そこで本研究では、姿勢異常を簡便かつ客観的に評価する方法を開発することを第一の目的とした。

近年ドパミンアゴニストによって姿勢異常を生じたとの症例報告が散見される。その頻度は少ないため、発現率や危険因子などは不明である。本研究の第二の目的は、薬物と姿勢異常の関係を明らかにすることとした。

第三の目的は、姿勢異常の治療法あるいは予防法の検討である。本研究では、傍脊柱筋の筋力トレーニングの有効性を検討することにした。

B. 研究方法

まず、首下がりおよび腰曲りの角度を客観的に計測する方法を開発した。外来通院中の立位保持可能なパーキンソン病患者を対象とし、同意を得たうえで患者の側面像をデジタルカメラで撮影した。このとき同時に背景に垂線を撮影した。画像上で①外耳孔、②肩峰、③大転子を同定し、外耳孔と肩峰を結ぶ線と肩峰と大転子を結ぶ線のなす角度を首下がりの角度、肩峰と大転子を結ぶ線と垂線のなす角度を腰曲がりの角度とした（図1）。パーキンソン病患者



A: 首下がりの角度
外耳孔と肩峰を結ぶ線
と肩峰と大転子を結ぶ
線のなす角度
B: 腰曲がりの角度
肩峰と大転子を結ぶ線
と垂線のなす角度

図1 首下がり、腰曲がり角度の計測法

は歩行時に前傾姿勢となるが、立ち止まって努力すれば直立姿勢がとれることが多い。そこで歩行をイメージしてリラックスしたとき、直立姿勢をとったときの2つのシーンで解析を行った。

薬剤による姿勢異常に関しては、自験例の中から薬剤の開始や増量によって短期間のうちに姿勢異常を生じ、休薬によって改善した症例を抽出した。このような症例の頻度は多くないため、その情報を班会議で提示し、同様の経験を有する班員に協力を依頼することにした。

姿勢異常の改善あるいは予防を目的とする傍脊柱筋の筋力トレーニングは、横になって実施する4つの運動、すなわち①仰向けに寝てお尻を挙げる運動、②仰向けに寝て空中自転車こぎ、③仰向けに寝て膝を揃えて左右に倒し腰の筋肉のストレッチ、④うつ伏せに寝て背筋の筋力トレーニングと、⑤立って壁に向かって両手を伸ばし、お腹を壁につけては戻す運動の、合わせて5種類の単純な運動を考案した。参加を希望するパーキンソン病患者30例を対象として、外来受診時に5つの運動を指導し、経時的に姿勢変化を観察した。

(倫理面への配慮) 本研究は臨床研究であるが、日常診療での診察の範囲内で行われた。レントゲン撮影などでの被曝を避けるため、姿勢異常の評価にはデジタルカメラを用いた。

C. 研究結果

合計131例について、腰曲がりの角度と首下がりの角度を計測した。リラックスしたとき、直立姿勢をとったときの2つのシーンについて検討したが、両者間で相関を認めため、以後の評価にはより日常生活に近いリラックスした状態での姿勢を使用することとした。

図2に腰曲がり、図3に首下がりの角度の分布を示す。腰曲がり、首下がりのとも20~25度をピークとする正規分布に近い広がりを示した。首下がりで35度を超える症例は少なく、50度を超える症例は1例のみであったのに対して、首下がりでは20~25

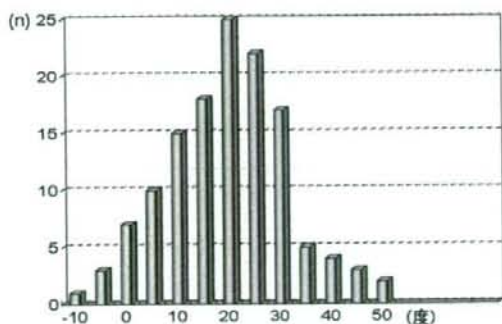


図2 腰曲がりの角度の分布

リラックスした状態での角度を、0~4、5~9、10~14のように5度ごとに表示した

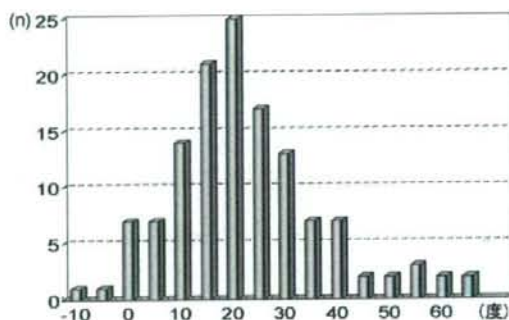


図3 首下がりの角度の分布

リラックス状態での角度を同様に表示した。

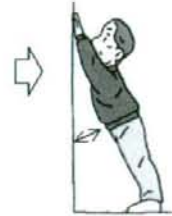
50度を超えたところに小さなピークを認める。

度をピークとする分布のほか、50度を超えたところに小さなピークを認めた。腰曲がりは物理的に一定限度以上になりにくいものに対して、首下がりでは高度になり得ることを示している。首下がり角度が50度を超える症例が、いわゆる dropped head として注目されている症例に当たる。

今回検討した症例の中には、ドパミンアゴニストが原因と考えられる姿勢異常の症例が4例ほど含まれていた。1例は cabergoline の増量に伴って著明な首下がりを生じ、休薬によって回復、もう1例は pramipexole の増量により著明な首下がりを生じ、休薬とレボドパ増量にて回復した。また、1例は

立って行う運動

手を高く伸ばして壁に向かって立ち、お腹を壁に付けては戻します。排尿後に3回ずつ行うのは日常生活の中で、忘れず実施するためです



横になって行う運動



① 仰向けに寝て、お尻を持ち上げます。腹筋と背筋を鍛えます



② 仰向けに寝て、空中で自転車こぎをします。腹筋の運動です



③ 肩は固定、両膝を揃えて、ゆっくり腰をストレッチしてください
筋力トレーニングではありません。ぎっくり腰の予防になります



④ 腹ばいになり、上半身を反らします。背筋を鍛えます
出来ないときは、手を前について、上半身を反らしてください

図4 傍脊柱筋の筋力トレーニングの具体的な方法

pramipexoleにより腰曲がりを生じ、休業とりハビリテーションにて回復した。さらに cabergoline を ropinirole に切り替えたところ、著明な側屈を生じ、休業とレボドパにて回復した症例を認めた。

傍脊柱筋の筋力トレーニングとして行った運動を図4に示す。外来受診時に説明し、参加を希望した30症例に具体的な実施方法を指導したが、筋力トレーニングを3ヶ月後まで継続して毎日実施していたのは3例、ときどき実施していたのは7例で、残りの20例は全く実施していなかった。効果に関しては、継続して実施した症例3例は、いずれも動きが俊敏になり、寝返りがし易くなった。そのうち1例は開始前に腰曲がりと側屈を伴っていたが、3ヶ月後にはかなり改善していた。

D. 考察

側面写真撮影による腰曲がりと首下がりの計測は、極めて簡便に繰り返し実施することができるため、姿勢異常の客観的な評価法として優れた方法である。パーキンソン病患者の姿勢を定期的に測定し、自然経過や薬物の影響を検討するためには有効な手段で

あると考えられた。

ドパミンアゴニストによる姿勢異常に関しては、班会議の参加者の中にも同様の経験をしている方がたくさん居ることが明らかとなった。その頻度や危険因子、薬剤による差などについて、大規模な研究が望まれる。

傍脊柱筋の筋力トレーニングによる姿勢異常の治療、予防に関しては、やれば一定の効果が得られそうである。しかしパーキンソン病患者に継続して実施させるためには、何らかの工夫が必要であると考えられた。そのための試みとして、図5に示すようなワークブックを作成し、トレーニングの実施状況を記録することで、患者のやる気を高めることができないうか、現在検討中である。

E. 結論

姿勢異常を簡便に客観的に評価する方法を開発した。ドパミンアゴニストに起因する姿勢異常の存在が明らかとなった。傍脊柱筋の筋力トレーニングは姿勢異常の治療、予防に一定の効果を示すと考えられたが、いかに実施させるかが課題である。

20 年		日	月	火	水	木	金	土
		月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日
朝	◎ 仰向けに寝てお尻を挙げる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
食	◎ 仰向けに寝て空中自転車こぎ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
前	◎ 膝を揃え腰を回してストレッチ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	◎ 腹はいて背筋の運動(無理なら手をつく)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
昼	◎ 仰向けに寝てお尻を挙げる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
食	◎ 仰向けに寝て空中自転車こぎ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
前	◎ 膝を揃え腰を回してストレッチ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	◎ 腹はいて背筋の運動(無理なら手をつく)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
夕	◎ 仰向けに寝てお尻を挙げる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
食	◎ 仰向けに寝て空中自転車こぎ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
前	◎ 膝を揃え腰を回してストレッチ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	◎ 腹はいて背筋の運動(無理なら手をつく)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
排尿後の背筋体操 (3回で正の1本)→		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
トイレから出たら3回やろう		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

図5 傍脊柱筋の筋力トレーニングワークブック

1週間分を1ページに記録する。臥位で行う運動は毎食後、立位で行う運動は毎回排尿後に行う。日常生活の中に組み込むことで、自然に実施できるように工夫するとともに、ワークブックに記録することでやる気を起こし、継続することができるように工夫した。

F.健康危険情報

ドパミンアゴニストを服薬することにより、急速に姿勢異常をきたす症例が居ることが明らかとなった。このような場合には、開始あるいは増量したドパミンアゴニストを速やかに休薬することにより、姿勢異常が回復する可能性がある。ドパミンアゴニストの休薬によりパーキンソン病の運動症状の悪化が懸念される場合は、代りにレボドパを使うことで、取り合えず症状悪化を回避することが可能である。

G.研究発表

1. 論文発表

1. 藤本健一：パーキンソン病の非運動症候；精神症状. Journal of Clinical Rehabilitation 17, 234-240, 2008.
2. 藤本健一：神経内科疾患と高次脳機能の障

害；パーキンソン病. 老年精神医学雑誌 19, 841-847, 2008.

3. 藤本健一：COMT 阻害薬. 成人病と生活習慣病 38, 963-966, 2008.
4. 藤本健一：病的賭博とパーキンソン病. Brain and Nerve 60, 1039-1046, 2008.
5. 藤本健一：振戦(外科的治療). Brain Medical 20, 221-226, 2008.
6. 藤本健一：姿勢異常. 日本臨床(増刊)パーキンソン病, 基礎と臨床研究のアップデート, 2009(印刷中)

2. 学会発表

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)
特になし

パーキンソン病の日中の眠気と心臓弁膜症；

Nagoya Parkinson's disease study group (NAPS) のデータから

報告者氏名 祖父江 元¹⁾

報告者氏名 渡辺宏久¹⁾、加藤重典¹⁾、熱田直樹¹⁾、伊藤瑞規¹⁾、千田壱¹⁾、加賀友継¹⁾、平山正昭¹⁾、落合淳²⁾、向井栄一郎³⁾、鷺見幸彦⁴⁾、饗場郁子⁵⁾、長谷川康博⁶⁾、真野和夫⁷⁾、陸重雄⁸⁾

所属：1) 名古屋大学神経内科、2) 名古屋掖済会病院神経内科、3) 名古屋医療センター神経内科、4) 国立長寿医療センター神経内科、5) 東名古屋病院神経内科、6) 名古屋第二赤十字病院神経内科、7) 名古屋第一赤十字病院神経内科、8) 社会保険中京病院神経内科

研究要旨

〔目的〕 Nagoya Parkinson's disease study group のデータを用い、①日中の予期せぬ睡眠の頻度と他の非運動機能異常との関連、②麦核系ドパミンアゴニスト内服例における弁逆流所見と血清脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) との関係を検討。〔方法〕 日中の予期せぬ睡眠研究は、NAPS 参加 310 例で ADL、QOL、各種非運動機能異常、PDQ39 の日中の予期せぬ睡眠の重症度を評価。弁逆流研究は名古屋大学通院中で麦核系薬剤を継続内服し、治療当初からの内服歴が明らかである NAPS 登録 25 例と年齢と罹病期間を一致させた麦角系ドパミンアゴニストによる治療歴の無い 25 例を対象とした。循環器内科医による心臓超音波検査とともに、血清 BNP を測定した〔結果と考察〕 日中の予期せぬ睡眠が時々以上ある群は 27% で、有る群は無い群に比べ、罹病期間は有意に長く、重症度は高く、多彩な非運動機能異常を認めた。多変量解析では、幻覚と夜間頻尿が有意な危険因子であった。心臓弁膜症と BNP との関係では、血清 BNP 値は 3 度以上の逆流を有する群で有意に高く ($p < 0.001$)、composite regurgitation score と相関していた ($r = 0.70$, $p < 0.001$)。多変量解析では、血清 BNP 値は composite regurgitation scores と左室駆出率と関連していた。〔結論〕 日中の予期せぬ睡眠は、パーキンソン病の病変の広がりや密接に関連することを意味すると思われる。心臓弁膜症に関しては、心臓超音波検査と血清 BNP 値を併せて評価していくことは、麦角系ドパミンアゴニスト内服パーキンソン病症例を安全に管理する上で重要であると考えられた。

A. 研究目的

パーキンソン病の治療を行う上で、ドパミンアゴニストは重要な薬剤であるが、近年、その副作用として日中の予期せぬ睡眠や心臓弁膜症が注目されている。

そこで今回我々は、Nagoya Parkinson's disease study group (NAPS) のデータを用い、①日中の予期せぬ睡眠の頻度と他の非運動機能異常との関連、②麦核系ドパミンアゴニスト内服例における弁逆流所見と血清脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) との関係を検討した。

B. 研究方法

日中の予期せぬ睡眠研究の対象は、NAPS 参加 340 例中、他疾患が判明した、もしくは記載が不十分であった 22 例、30 歳未満発症であった 8 例を除いた 310 例 (女性 174 名、男性 136 名、検査時年齢 66 ± 9 歳、罹病期間 7 ± 5 年、男性)。全例で ADL、QOL、鬱、幻覚、睡眠、嚥下、唾液、便秘、排尿障害、起立性低血圧、動悸、異常感覚、痛み、発汗に関してはアンケートを用いて評価した。日中の予期せぬ睡眠の重症度は、PDQ39 の同項目を用いた。

弁逆流研究の対象は名古屋大学通院中で麦核系薬

剤を継続内服し、治療当初からの内服歴が明らかである NAPS 登録 25 例。年齢と罹病期間を一致させた麦角系ドパミンアゴニストによる治療歴の無い 25 例を対象とした。循環器内科医による心臓超音波検査とともに、血清 BNP を測定した。また逆流と血清 BNP 値は、それぞれ年齢と性を一致コントロール 30 例とも比較した。

(倫理面への配慮)

名古屋大学および共同研究施設における倫理委員会にて承認を受け、文章による同意を得た。

C. 研究結果

1) 日中の予期せぬ睡眠について

日中の予期せぬ睡眠は、全くなし 40%、たまにあった 33%、時々あった 13%、よくあった 10%、いつもあった 4%であった。

日中の睡眠が時々以上ある群は無い群に比べ、PDQ39、Hohen & Yahr の重症度、ADL、MMSE、幻覚、夜間排尿回数、鬱、消化器症状、睡眠の質、起立性低血圧スコアは有意に悪く、罹病期間は有意に長かった (表 1)。

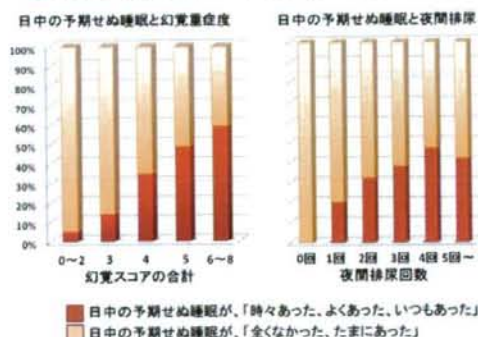
表 1: 日中の予期せぬ睡眠を有する群は多彩な非運動機能異常を伴う

	眠気なし・たまにあり n=228	時々以上あり n=82	p value
アゴニスト使用例	70%	72%	N.S.
レボドパ使用量	330±265	384±280	0.01
検査時年齢	65±9	70±7	0.002
罹病期間	6±5	9±6	0.000
PDQ39	28±19	49±19	0.000
HY	2.5±1.0	3.1±0.7	0.000
ADL (S&E)	80±16	68±17	0.000
MMSE	28±3	25±4	0.000
幻覚 (UPDRS I)	0.8±1.5	2.2±2.2	0.000
うつ (BDI >13)	13±9	19±9	0.000
睡眠の質	3.2±3.4	5.3±3.8	0.000
感覚異常	2.0±2.3	3.1±3.0	0.001
消化器症状	2.5±2.0	4.1±2.4	0.000
循環器症状	0.9±1.3	1.6±1.7	0.000
夜間頻尿	1.7±1.4	2.6±1.2	0.000

多変量解析では、幻覚の有無のオッズ比 4.00 (95%CI 2.18-7.37) と、夜間頻尿の有無のオッズ比 2.75 (1.42-5.31) が有意であった。

また、日中の予期せぬ睡眠が時々以上あったとする症例は、幻覚と夜間頻尿の重症度が上がるほど増加した (図 1)。

図 1: 幻覚・夜間頻尿と日中の予期せぬ睡眠との関係



L-dopa の内服量は日中の予期せぬ睡眠スコアが上がるほど増加する傾向はあったが、アゴニストの使用頻度に有意な差は認めなかった。

2) 心臓弁膜症と BNP との関係について

僧帽弁、大動脈弁、三尖弁のいずれかに 3 度以上の逆流がある症例は麦角系ドパミンアゴニスト内服群で有意に高かった (麦角系 24%、非麦角系 0%、対象 3%、 $p = 0.001$)。僧帽弁、大動脈弁、三尖弁の逆流の程度の総和である composite regurgitation scores と血清 BNP 値は 麦角系ドパミンアゴニスト内服群で対象よりも有意に上昇していた。

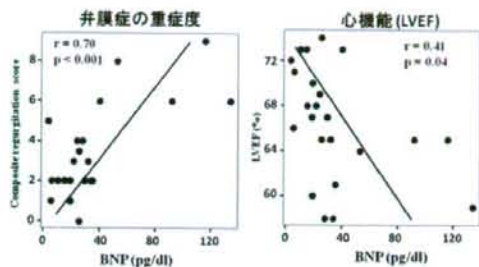
表 2: 各群における弁膜症の重症度と BNP

	Ergot group (n=25)	Non-ergot group (n=25)	Control (n=30)
Grade of regurgitation—no. of Pt. (%)			
Aortic regurgitation			
0 to 1 (%)	13 (60)	22 (88)	27 (90)
2 (%)	7 (28)	3 (12)	3 (10)
3 (%)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
4 (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Mitral regurgitation			
0 to 1 (%)	13 (60)	18 (72)	26 (87)
2 (%)	7 (28)	7 (28)	3 (10)
3 (%)	3 (12)	0 (0)	1 (3)
4 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tricuspid regurgitation			
0 to 1 (%)	19 (76)	21 (84)	25 (83)
2 (%)	4 (16)	4 (16)	5 (17)
3 (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
4 (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Any grade from 3 to 4 regurgitation — no. of Pt. (%)	6 (24)	0 (0)	1 (3)
Composite regurgitation score mean (SD)	3.30 (2.31) [†]	2.30 (1.29)	1.73 (1.83)
BNP (pg/ml) mean (SD)	33.6 (31.8) [‡]	21.1 (15.4)	14.2 (8.3)

麦角系ドパミンアゴニスト内服蓄積量は、tenting area ($r = 0.57$, $p = 0.004$) および tenting distance ($r = 0.62$, $p = 0.001$) と相関していた。血清 BNP 値は 3 度以上の逆流を有する群や複数弁逆流を認める症例で有意に高く ($p < 0.001$)、composite regurgitation score と相関していた ($r = 0.70$, $p < 0.001$)。血清 BNP のカットオフを 39.6pg/ml に設

定した場合、中等度の逆流を有する症例を検出出来る感度は67.4%、特異度は84.4%であり、麦角群における positive predictive value は66.7%、negative predictive value は89.4%であった。多変量解析では、血清BNP値は composite regurgitation scores と左室駆出率と関連していた。

図2:BNPの値に影響を及ぼす因子



D. 考察

① 日中の予期せぬ睡眠について

パーキンソン病で日中の予期せぬ睡眠が起こることは良く知られているが、純粋に薬剤の影響によるものか、病気の進行によるものかは議論のある所である。今回の検討では、日中の予期せぬ睡眠が時々ある群は無い群に比べて有意に罹病期間が長く、重症度が高く、多彩な非運動機能を認めることが明らかとなった。また、多変量解析により幻覚と夜間頻尿の有無が危険因子として抽出され、いずれも重症度が増すほど日中の予期せぬ睡眠を時々以上きたす症例の頻度が増加していた。一方で薬剤との関係は明らかではなかった。

パーキンソン病では、覚醒に関する諸核が広範に障害されることが明らかとされているが、Braak仮説からすると黒質病変が生じてしばらくしてから、徐々に障害が始まると推定される。こうした覚醒に関する諸核がどの程度まで障害されると日中の予期せぬ睡眠が出現するのかは明らかではない。一方、本検討では、日中の予期せぬ睡眠が出現する症例では、より広範な大脳病変が進展している可能性が示唆された。これは、日中の予期せぬ睡眠は、疾患進行の指標の1つである可能性を意味し、今後さらなる

検討が必要である。

本検討では、薬剤の影響は明らかではなかった。これは日中の予期せぬ睡眠を来す例は、高齢例、進行例が多いため、主治医がドパミンアゴニストを減量している可能性があると考えられる。また、複数のアゴニストを様々な組み合わせで使用している場合もみられるため、十分な解析が出来なかった。今後、ドパミンアゴニストの種類や量の影響を含め、前方向的な検討で明らかにする必要があると思われる。

② 心臓弁膜症とBNPとの関係について

心臓弁膜症の頻度は、個々の弁では麦角系ドパミンアゴニスト内服群と非麦角系ドパミンアゴニスト内服群で有意差は無かったが、M弁、A弁、T弁の逆流の合計スコア (Composite regurgitation score) および、中等度以上の逆流を有する症例の頻度は麦角系薬剤内服群で有意に高く、また高用量内服群ほどその傾向が強く、内服の蓄積量は tenting area や tenting distance と相関するなど、諸外国における報告や、本邦 yamamoto らの報告 (Neurology 2006;67:1225) や yamashita らの報告 (Mov Disord. 2008;23:935) と同様であった。

BNPは、中等度以上の逆流を有する群や複数弁に逆流を認める群ではそうでない群に比べて有意に上昇しており、Composite regurgitation score や左室駆出率とも有意に相関していたことから、ある重症度に達した弁膜症症例を検出する上で有用な検査方法であると思われた。

BNPは、心臓超音波検査に比べて簡便で患者負担も少なく、標準化も済んでおり、他の原因で弁膜症を来す疾患や心不全症例の予後を推定する際の有用性も確立されているが、今回の結果から、麦角系ドパミンアゴニスト内服症例で認める心臓弁膜症をフォローする上で有用な心臓超音波検査の補助検査方法になると思われた。ただし、軽症例の検出は困難であることや、加齢、腎機能低下、起立性低血圧などでも上昇するため特異性は高くはないことなどに留意する必要がある。

E. 結論

①日中の予期せぬ眠気は、パーキンソン病の進行に伴って出現する症状の1つであると推察された。

②麦角系ドパミンアゴニスト使用例において、BNPはあるレベルに達した心臓弁膜症を検出する上で有用な補助検査方法になりうると思われた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. Watanabe H, Hirayama M, Noda A, Ito M, Atsuta N, Senda J, Kaga T, Yamada A, Katsuno M, Niwa T, Tanaka F, Sobue G. B-type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy in Parkinson's disease with dopamine agonist. *Neurology* 2008, in press

2. 学会発表

加賀友継、渡辺宏久、加藤重典、熱田直樹、伊藤瑞規、千田壤、平山正昭、落合淳、向井栄一郎、鷺見幸彦、饗場郁子、長谷川康博、真野和夫、陸 重雄、祖父江 元. 日中の予期せぬ睡眠をきたすパーキンソン病の臨床特徴. 神経学会総会、横浜、2003.

5

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

パーキンソン病における幻覚の頻度と危険因子

報告者氏名 山本光利、影山康彦¹⁾ 香川県立中央病院神経内科

研究要旨

パーキンソン病における幻覚は患者家族のQOLを阻害する要因として治療上重要である。幻覚の頻度と危険因子を調査し予防治療の開発を目指す。幻視の頻度は調査時の一ヶ月前まででは23%であったが、既往を含めると37%であった。このことは幻覚は変動しうることを示し症状の聴取に際して重要であることを示した。

A. 研究目的

パーキンソン病における幻覚は患者家族のQOLを阻害する要因として治療上重要である。幻覚の頻度と危険因子を調査し予防治療の開発を目指す。

B. 研究方法

香川県立中央病院神経内科下依頼通院中の連続した患者60名を対象に、調査の1ヶ月前から調査時までの期間の幻覚の有無、種類、発現頻度、重症度および、MMSEを調査した。対象からはレビー小体型認知症は除外した（1年ルール）。

（倫理面への配慮）

口頭にて説明同意を得た。

C. 研究結果

患者の平均年齢は76.1歳（45-83歳）、男女比＝男：女＝24：26。平均罹病期間7.1年であった。23%（14/60）は月に1回以上の幻視を経験していた。37%（22/60）ではかつて、幻覚を経験していたことがあった。幻覚を有する患者の86%でドパ、79%でドパミンアゴニスト服薬していたが、アマタジン服薬は0%であった。ミニメンタルステート得点は幻覚の有無では有意差はなかった。

D. 考察

幻覚、ことに幻視の頻度は調査時の一ヶ月前まででは23%であったが、既往を含めると37%であった。このことは幻覚は変動しうることを示し症状の聴取に際して重要であることを示した。

E. 結論

幻覚は変動しうることを示し症状の聴取に際して重要であることを示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

山本光利、影山康彦。麦角系ドパミンアゴニスト、成人病と生活習慣病 38:951-954,2008

2. 学会発表

M.Yamamoto

Treatment of anhedonia in parkinson's disease. 第6回 International Congress on Mental Dysfunction & Other Non-Motor features in Parkinson's disease. 2008

年10月19日、ドレスデン

山本光利

Cardiovascular fibrosis

第2回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス

2008年10月2日 京都

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし