

## われわれが開発した経皮的嚥下運動モニタリング装置によるパーキンソン病の 嚥下動態の定量的解析

研究分担者 村田美穂<sup>1)</sup>

研究協力者 山本敏之<sup>1)</sup>

1) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

### 研究要旨

経皮的嚥下運動モニタリング装置(嚥下モニタリング装置)を使用し、パーキンソン病(PD)患者の嚥下障害を評価することを目的とした。PD患者8人、健常対照9人を対象に、嚥下造影検査(VF)と嚥下モニタリング装置を同時記録し、液体の嚥下動態を評価した。嚥下障害を認めない患者の嚥下モニタリング装置の波形は健常対照と類似した。VFでの分割嚥下、嚥下運動開始の障害、嚥下運動中の運動停止を嚥下モニタリング装置の距離波形、音波形から評価することができた。嚥下モニタリング装置はPD患者の嚥下障害の診断に有用であることが示唆された。

### A.研究目的

われわれは日立製作所基礎研究所との共同で、嚥下運動中の喉頭の動きと嚥下音をリアルタイムにパソコンに記録することができる経皮的嚥下運動モニタリング装置(嚥下モニタリング装置)を開発した。嚥下モニタリング装置は、2つの磁気コイルで甲状軟骨を挟み、嚥下運動中の喉頭動きを2つのコイル間の距離の変化で測定する(距離波形)。同時に圧電型マイクロフォンで嚥下音の包絡線を音波形として記録する(音波形)。本研究は嚥下モニタリング装置を使用し、パーキンソン病(PD)患者の嚥下障害を評価することを目的とした。

### B.研究方法

文書同意を得た健常者9人(男5人、女4人、26~48歳)とPD患者8人(男3人、女5人、59~81歳、Hoehn-Yahr分類III、IV度)を対象とした。頸部に嚥下モニタリング装置を装着し、嚥下造影検査(VF)を行った。液体バリウム(液体)10mlの嚥下運動を嚥下モニタリング装置とVFで同時記録し、比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得て行った。

### C.研究結果

VFで正常の嚥下運動であったPD患者と健常対照の嚥下モニタリング装置の波形は類似し、距離波形は二峰性(下向きにM2、M4、上向きにM3)になり、音波形は液体が咽頭を通過した時にピーク(Sm)があった(図1)。

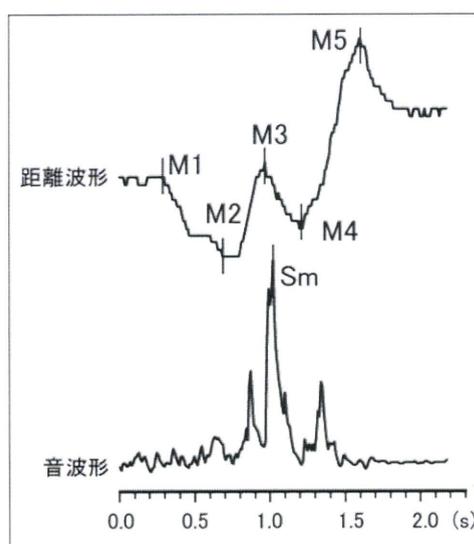


図1 56歳女性。Hoehn-Yahr分類III度。液体10mlを嚥下。VFで嚥下障害なし。嚥下モニタリング装置の距離波形は二峰性、音波形はM3にほぼ一致してピークがある。

VF で口腔からの送り込みの障害のため少量ずつ反復して嚥下した患者の嚥下モニタリング装置の波形では、約 2 秒の短い間隔で距離波形と音波形が繰り返し出現した(図 2)。

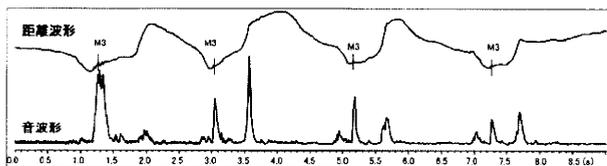


図 2 65 歳 女性. Hoehn-Yahr 分類 III 度. 液体 10ml を嚥下. 短い間隔で連続して嚥下運動が繰り返される(1.3 秒, 3.1 秒, 5.2 秒, 7.3 秒). VF では口腔から少量ずつ液体が送り込まれた。

VF で咽頭残留が認められた患者の嚥下モニタリング装置の波形は、嚥下終了から約 9.5 秒後に再度嚥下反射が起こった(図 3)。

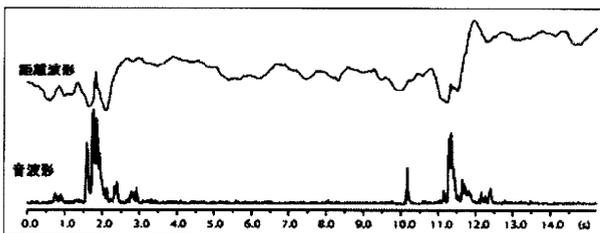


図 3 80 歳 女性. Hoehn-Yahr 分類 IV 度. 液体 10ml を嚥下. 最初の嚥下終了から約 9.5 秒後に再度、嚥下反射が惹起されている。VF では最初の嚥下後に咽頭残留を認めた。

VF で嚥下運動の開始に躊躇があり、誤嚥した患者の嚥下モニタリング装置の波形では、距離波形で一峰(M3)の欠如があり、その後、音波形の乱れがあった。また、嚥下後のむせ込みを音波形の乱れとして捉えられた(図 4)。

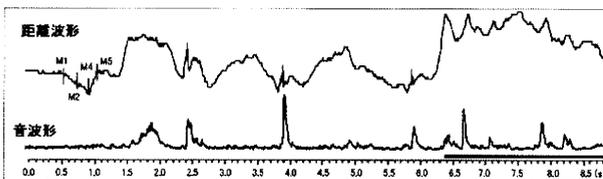


図 4 61 歳 男性. Hoehn-Yahr 分類 III 度. 液体 10ml を嚥下. 距離波形では M3 が欠如し、音波形も観察されない。VF では少量の液体が咽頭に送り込まれてから、一度停止し、液体を誤嚥した。その後、

音波形で潜時の長い波形が出現(湿性呼吸音)。再び、嚥下運動が 3 回(2.5 秒, 3.9 秒, 5.8 秒)、惹起された。6.3 秒後からむせ込みがあり、波形が乱れた。

VF で喉頭挙上後、嚥下運動が停止した患者では、嚥下音に異常はなく、距離波形の M2 から M3 の延長した(図 5)。

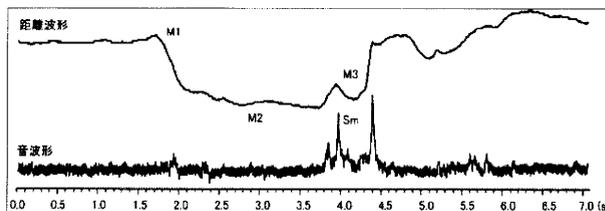


図 5 72 歳 女性. Hoehn-Yahr 分類 III 度. 液体 10ml を嚥下. 喉頭挙上開始(M2)から、液体の咽頭通過(Sm)まで約 2.2 秒の間隔がある。VF では口腔から咽頭へ液体が送り込まれた後、喉頭の前方移動まで運動停止があった。

## D. 考察

嚥下モニタリング装置は、距離波形で嚥下運動の異常を評価し、音波形で嚥下反射を評価できると考えられた。嚥下モニタリング装置の波形の発生機序として以下を考えた。まず、嚥下反射開始とともに甲状軟骨が 2 つのコイル間を通過し、コイル間の距離が接近する。距離波形では M1 から M2 へと推移する(図 6 ①)。続いて、甲状軟骨が前方に移動し、コイルを押し広げる(図 6 ②)。距離波形では M2 から M3 になる。この時、咽頭内を液体が通過し、音波形にピーク(Sm)が現れる。その後、甲状軟骨は最初の位置に戻り、嚥下運動が終了する。甲状軟骨は後方(M4)から下方(M5)に移動し、2 つの磁気コイル間に戻る。

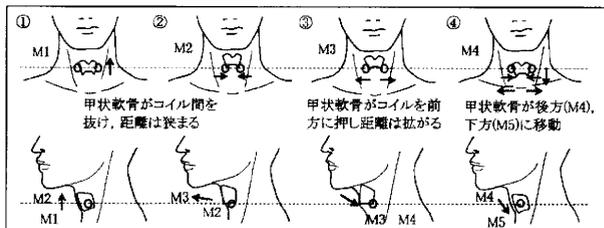


図 6 嚥下モニタリング装置装着中の甲状軟骨の運動。

VF はバリウム陰影から食物の移動を評価するのに優れた検査であるが、嚥下モニタリング装置は嚥下運動の経時変化を記録できる点で優れた検査装置であると考えた。PD 患者の嚥下障害は、運動障害が原因になっていることが多く、本装置で異常を検出しやすいことが示唆された。また、本装置は、非侵襲的、かつ、簡便に嚥下運動を評価でき、嚥下障害の出現時期が不明確な PD 患者の嚥下障害のスクリーニングとして有用である可能性があった。

## E. 結論

我々が開発した嚥下モニタリング装置で健常者と PD 患者の嚥下運動を評価した。嚥下モニタリング装置は、嚥下運動の異常を検出するのに優れた装置であり、PD 患者の嚥下障害のスクリーニングに適していることが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

2010 年 第 16 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会（新潟）

## 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

## パーキンソン病患者における四肢冷感の原因病態

研究協力者 瀧山嘉久<sup>1)</sup>  
・新藤和雅<sup>1)</sup>、長坂高村<sup>1)</sup>  
1) 山梨大学医学部神経内科学講座

### 研究要旨

パーキンソン病(PD)でみられる四肢末梢の冷感の原因病態を明らかにする為に、PD患者20例(年齢33-77歳)を対象とし、下肢の皮膚交感神経活動(SSNA)と皮膚血流量を記録した。皮膚血流減少反応直前のSSNAバーストの振幅、皮膚血流の減少量と基礎血流量に対する百分率、皮膚血流が基礎血流量まで回復するまでの時間について定量化し、健常成人20人(年齢34-75歳)の値と比較した。結果は、SSNAバーストの振幅、皮膚血流の減少量及びその百分率では、両群に有意差はなかったが、皮膚血流が基礎血流量まで回復する時間は四肢冷感のあるPD患者で有意に延長する傾向が認められた( $p < 0.05$ )。PDでは血流減少反応には量的な異常はなく、その持続時間が延長することが、四肢末梢の冷感と関連があるものと考えられた。

### A.研究目的

パーキンソン病(PD)では、様々な自律神経症状がみられ、四肢末梢の冷感を訴える患者は、日本では24%、欧米では40-52%の頻度で認められるとされている。しかし、その病態生理については不明の点が多い。昨年度の本班研究では、四肢冷感のあるPD患者において微小神経電図法を用いて、体温調節に重要な神経活動である皮膚交感神経活動(SSNA)と皮膚血流測定を行った。結果として、四肢冷感のあるPD患者では電気刺激によるSSNAの反射性バースト活動及び血流減少反応には量的な異常がみられず、血流減少反応が基線まで回復する時間が延長する傾向があることが明らかとなった。本年度は、四肢冷感のないPD患者も含めて、さらに症例数を増やして同様の検討を行うこととした。

### B.研究方法

対象は、PD患者20例であり、年齢は33-77(58.8±10.9)歳、男性14例女性6例、修正Yahr重症度2.0-4.0(2.9±0.7)であった。罹病期間は3-20(9.5±5.

2)年であった。自律神経症状としては、12例に四肢冷感を認め、便秘(16例)、立ちくらみ(9例)、頻尿(4例)もみられた。また、全例でレボドパ合剤とドパミン受容体刺激薬を服用しており、以下の検査は通常の抗パーキンソン病薬は服用中止せずに行った。

方法は、室温24-26℃の検査室において、患者を仰臥位安静とし、これまで報告してきたものと同様の検査機器及び記録同定方法を用いて、微小神経電図法(MNG)により右側腓骨神経から皮膚交感神経活動(SSNA)を導出・記録した。MNGの測定方法及び基本的な手技については、日本ニューログラム学会倫理指針に従って行い、全ての対象者について文書にて同意を得て行った。皮膚温は足背にて以下の検査実施前に計測し30度以下の場合は皮膚の加温を行った。皮膚血流量は、右足からレーザードップラー法によって記録し、SSNAとともに同時記録した。プロトコールは、右足関節部で電気刺激(30-50mA、0.1msec)を30秒以上の間隔をおいて行い、反射性バースト活動と皮膚血流減少反応(SVR)が

認められることを確認した後に、連続記録を行いながら20回以上の電気刺激を実施した。計測は、電気刺激を行った10-15ヶ所の記録から、SVR直前のSSNAバースト活動の振幅、皮膚血流の減少量、基礎血流量に対する減少量の百分率、皮膚血流が基礎血流まで回復するまでの時間、以上の4つのパラメーターについて行い、各個人の定量値を算出し、健常成人20人（年齢34-75歳、男性13人、女性7人）の値と比較した。統計には、unpaired t-testを用い、 $p < 0.05$ 以下を有意と判定した。

### C.研究結果

実際の記録では、反射性SSNAバースト活動にはPD患者と健常者の間に差がみられなかったが、健常者より四肢冷感のあるPD患者で皮膚血流が減少している時間が長くなる傾向が認められた。両群全体の比較では、SSNAバースト活動の振幅、皮膚血流の減少量、基礎血流量に対する減少量の百分率については有意差がみられなかったが、皮膚血流が基礎血流まで回復するまでの時間は、四肢冷感のあるPD患者群のみで有意に延長する傾向が認められた（図1、 $p < 0.05$ ）。また、血流回復時間と罹病期間や重症度との相関についても検討したが、有意な相関関係はみられなかった（図2）。

図1. PD患者群と健常者群の皮膚血流回復時間の比較を示す。

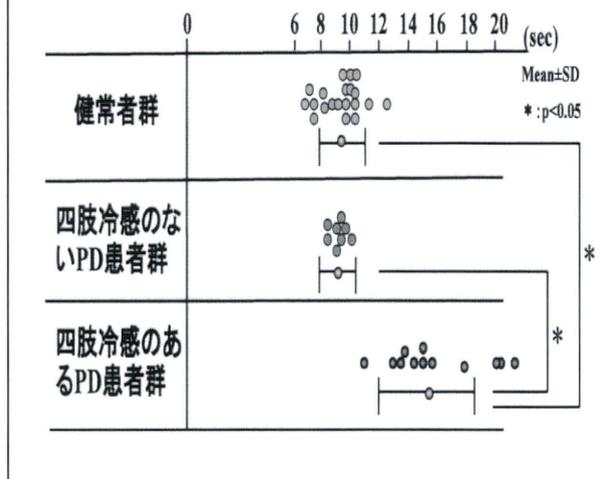
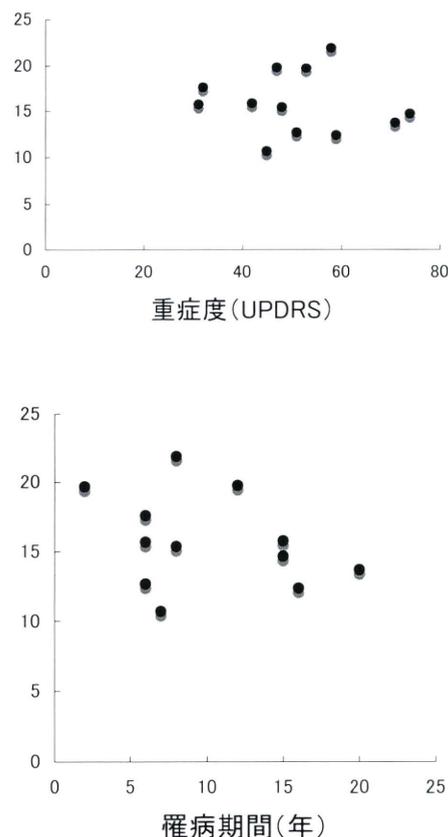


図2. 四肢冷感のあるパーキンソン病患者における皮膚血流回復時間と罹病期間及び重症度との相関を示す。有意な相関関係はみられなかった。



### D.考察

これまで、PD患者のSVRについて検討した報告は4つあるが、著者らのように、SVRの血流回復時間について検討した報告は、これまでにみられなかった。PDでは、神経薬理学的あるいは生理学的な検討からは、純粹自律神経不全症に類似した末梢血管のノルアドレナリンに対する脱神経過敏があるとの報告が多い。また、PD患者で皮膚生検を行って自律神経の脱神経を組織学的に確認したとの報告や、皮膚血流を調節する主な神経伝達物質は動脈系と同じノルアドレナリンであるとの報告もみられる。今回の結果と、これまでのPDの末梢血管異常についての報告を考え合わせて、PDの四肢冷感の病態機序は、以下のように考えられた。すなわち、視床下部を中心とした中枢

性の体温調節障害に加えて、末梢自律神経障害が比較的早期からPDでは存在し、末梢血管は $\alpha$ 受容体脱神経過敏から収縮し易くなっており、電気刺激などの血管収縮性刺激に過敏に反応して血管収縮時間が延長し、慢性的な四肢の血流障害から冷感を生じる可能性が推測された。今後は、今回異常のみられなかった四肢冷感症状のないPD患者においても、罹病期間が長くなるにつれて皮膚血流回復時間が延長してくるかどうか確認や、他のパーキンソニズムのみられる神経疾患との比較などの検討が必要と思われた。

#### E.結論

四肢冷感のあるPD患者においては、刺激後のSSNAバースト活動と皮膚血流減少反応に量的な異常はなく、血流減少反応の持続時間が延長することが、四肢末梢循環障害の原因病態と推測された。

#### F.健康危険情報

報告なし。

#### G.研究発表

##### 1.論文発表

- 1) Shindo K, et al.: Temporal prolongation of decreased skin blood flow in Parkinson's disease patients with distal coldness (submitted).
- 2) 新藤和雅: パーキンソン病におけるマイクロニューログラフィによる検討. 自律神経, in press.

##### 2.学会発表

- 1) 新藤和雅、ほか: パーキンソン病患者における四肢冷感の原因病態. 第51回日本神経学会総会、2010年5月21日、東京.
- 2) 新藤和雅: パーキンソン病における自律神経障害のすべて、マイクロニューログラフィによる検討. 第63回日本自律神経学会総会リレーセッション、2010年10月23日、横浜.

#### 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。

## パーキンソン病の皮膚温の検討，および甘味嗜好と病態に関する検討

研究分担者 近藤 智善<sup>1)</sup>

研究協力者 高 真守<sup>1)</sup>，村田顕也<sup>1)</sup>，村田加代子<sup>1)</sup>，中山宜昭<sup>1)</sup>

1) 和歌山県立医科大学 神経内科

### 研究要旨

I)近年，パーキンソン病(PD)の非運動症状が注目されているが，皮膚温に対する検討は少ない．今回我々は PD 患者の皮膚温左右差を運動症状や症状日内変動との関連に着目して検討した．外来通院する PD 患者 15 例を対象に，両手のサーモグラフィを施行した．15 例中 6 例において運動症状の優位側において低温となる傾向があり，そのうち 2 例では off 期にその傾向が顕著であった．皮膚温の変動は PD の nonmotor fluctuation の一現象として位置づけられる可能性がある．

II)甘味の食べ物を頻回に間食する PD 患者にしばしば遭遇する．PD 患者の甘味間食の状況や回数と，臨床症状との関連を調査・検討した．対象のうち，身の周りに食べ物を常時置いている症例では間食回数が有意に多かった．自覚症状とチェックリストから wearing off 現象を有する 69 例 (W-O 群) と有さない 14 例 (非 W-O 群 : C 群) に大別されたが，両群間では，年齢・罹病期間・間食回数に有意差は認めなかった．そこで，W-O 群を，さらに，間食にて元気が出る・動きやすくなるといった臨床症状の改善を自覚する 18 例 (A 群) と自覚しない 51 例 (B 群) に分けて解析すると，A 群は B・C 群に比べ，罹病期間が長く，間食回数も有意に多かった．①PD 患者のうち，W-O を有する症例のなかには間食により，運動・非運動症状の改善を自覚する一群がある (間食改善群) ② 間食改善群は，罹病期間が長く，非 W-O 群に比べ，間食回数が有意に多かった．③PD 患者における間食は，何らかの合目的行動である可能性が示唆された．

### A.研究目的

I) パーキンソン病(PD)患者の皮膚温の左右差と運動症状重症側との関連，wearing off 現象(W-O)との関連を明らかにする．

II)甘味の食べ物を頻回に間食する PD 患者にしばしば遭遇する．PD 患者の甘味間食の状況や回数を，臨床症状との関連を調査し，その特徴について検討する．

### B.研究方法

I) 外来通院する PD 患者 15 例 (罹病期間 6.9±5.0 年，W-O : 6 例) に対し，サーモグラフィ (サーモトレイサー TH3107ME [NEC]) を用いて両手の皮膚温を測定した．測定は日本サーモロジー学会の基準に準じて施行した．同意を得た症例に関しては，オンとオフの 2 時点での測定を行った．一般的にサーモグラフィの特性上，絶対値の比較は難しいため左右差を判定基準とした．左右差の判定は，指定点での 0.4℃以上の差を優位とした．また 0.4℃以下の

軽微な左右差について，サーモグラフの視覚による定性的検討も行った．

II) 当科通院中の PD 病患者 83 例 (男性 36 例，女性 47 例，平均年齢 69.5±8.4 歳，平均罹病期間 8.3±4.8 年) を対象とし，①W-O の有無 ②間食によるパーキンソン症状の自覚的变化の有無 ③身の周りに間食するための食べ物を置いているか否かにつき直接インタビューした．また，①1 週間の総間食回数 ②間食の時間につき，症状日記形式のアンケートで調査した．W-O については，外来診察での問診と W-O チェックリスト (Stacy M, et al., 2005) にて検討した．統計処理は有意水準 5%未満とし，独立 2 群・多重比較を検討した．

なお，本研究は和歌山県立医科大学大学倫理委員会の承認を得て行った．

### C. 研究結果

I)15 例中 4 例で 0.4℃以上の左右差を認め，そのうち 3 例は 10 年以上の長期経過例であった．定性的

左右差としては、15例中6例(40%)において重症側で皮膚温の低下を認め、そのうち2例ではオフ期にその傾向が顕著となった。

II) 対象のうち、身の周りに食べ物を置いている症例では、間食回数が有意に多かった。自覚症状とチェックリストから W-O を有する 69 例 (W-O 群) と有さない 14 例 (非 W-O 群 : C 群) に大別されたが、両群間では、年齢・罹病期間・間食回数に有意差は認めなかった。

そこで、W-O 群を、さらに、間食にて元気が出る・動きやすくなるといった臨床症状の改善を自覚する 18 例 (A 群) と自覚しない 51 例 (B 群) に分けて解析すると、A 群は B・C 群に比べ、罹病期間が長く、間食回数も有意に多かった。

各群の平均年齢、罹病期間、間食回数

	W-off群 69例		非W-off群14例
	間食改善群18例	間食非改善群51例	
平均年齢(歳)	70.7±5.8	68.3±9.3	72.2±7.0
平均罹病期間(年)	11.4±4.1 *	7.8±4.8 *	6.2±4.3 *
間食回数(回)	21.0±12.0 *	15.6±6.4	13.1±7.9 *

\* P<0.05

## D. 考察

I) PD 患者の運動症状の優位側に末梢 (手・指) に皮膚温の低下を認め、オフ期にそれが顕著になる症例を確認した。その傾向は罹病期間が長いほど顕著であった。Witjas らは質問紙法を用いて PD の非運動症状に対する検討を行っており、四肢冷感 (Distal cold sensations) を 40% の症例に認めているが、左右差に関する言及はない。一方、川津らの検討では、健康人男性の上肢で 3.5% に左右差をみとめている。われわれの検討では、40% の症例において運動症状優位側に優位な手・指の皮膚温低下を認め、頻度的には Witjas らの四肢冷感の頻度と同等、川津らの報告にみる健康人男性の上肢皮膚温の左右差の頻度より高かった。上に述べた PD の手・指の皮膚温低下は自律神経徴候の一部であり、オフ期に顕著になるその変動は、新たな nonmotor fluctuation と位置付

けられる。

II) 今回の検討から、PD 患者 83 例 (平均罹病期間 8.3 年) 中 69 例で W-O が存在し、②W-O 群のうち 18 例では間食にて何らかのパーキンソン症状の改善 (間食改善群) を自覚しており、③間食改善群は、非 W-O 群にくらべ間食回数が有意に多い、ことが判明した。

PD 患者にて間食回数が多い理由として、①食物嗜好の変化や②ドパミン調節異常症候群で生じる衝動制御障害の可能性が推測された。しかし、compulsive eating では、食行動に目的がないか、あっても苦痛やマイナスの影響を感じながらも、制御できない場合が多い。一方、W-O 群のうち間食にて臨床症状の改善を自覚する A 群 18 例では、間食に関して、苦痛や止められなくて困っているといった訴えはなく、compulsive eating には該当しない。

間食により何らかのパーキンソン症状の改善を自覚する理由として、①血中と脳内グルコース濃度が上昇すると脳内のドパミン放出が促進される可能性 (de Araujo IE, et al. Neuron 57: 9 30-941, 2008) や、②炭水化物摂取が血中トリプトファン濃度を高め、脳内セロトニン産生を促す可能性が (Wurtman RJ et al: Obes Res (Suppl.4) :477S-480S 1995) 想定され、間食が何らかの合目的的行動である可能性が推測された。

## E. 結論

I) 皮膚温の変動は PD の nonmotor fluctuation の一現象として位置づけられる。

II) ①PD 患者のうち、W-O を有する症例のなかには間食により、運動・非運動症状の改善を自覚する一群がある (間食改善群)。② 間食改善群は、罹病期間が長く、非 W-O 群に比べ、間食回数が有意に多かった。③PD 患者における間食は、何らかの合目的的行動である可能性が考えられる。

F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 学会発表

第 4 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む) なし

## パーキンソン病治療における八升豆の可能性について

研究分担者 近藤智善<sup>1)</sup>  
研究協力者 阪田麻友美<sup>1)</sup>，野元正弘<sup>2)</sup>

1) 和歌山県立医科大学神経内科, 2) 愛媛大学医学部病態治療内科

### 研究要旨

〔目的〕八升豆はL-DOPA (LD)を多く含む豆で、パーキンソン病(PD)への治療的適用が考えられる。われわれは健常人とPD患者を対象に八升豆摂取後のLD血中濃度推移と臨床症状について観察した。〔方法〕健常人4名とPD患者2名に八升豆11gを単回投与し、血漿LD濃度推移と症状を観察した。また健常人1名とPD患者2名ではLD/DCI 100mgの単回投与時のLD濃度推移との比較も行った。〔結果〕健常人4名の八升豆摂取後の平均LD血中濃度推移は摂取後30分に最大ピークを持つ2峰性の血中濃度推移を示した。健常人1名の八升豆摂取時とLD/DCI内服時のLD血漿濃度推移は近似した。PD患者では八升豆摂取時のCmaxがLD/DCI内服時より高かったが、ジスキネジアの出現程度は軽くon時間が80分間延長した。〔結論〕八升豆はPD治療の運動合併症対策として期待できる。

### A.研究目的

パーキンソン病患者（PD）では、長期のL-DOPA (LD)投与によるwearing off現象やジスキネジアなどの運動合併症が問題となる。

八升豆（学名：Mucuna pruriens）はインドおよび中央・南アメリカを含む熱帯地域を原産とするマメ科の植物であるが、インドでは古来よりアーユルベーダでPDの治療に用いられていたという記載がある<sup>1)</sup>。1937年にDamodaranらが八升豆からLDが分離されたことを報告し<sup>2)</sup>、八升豆にはLDが多く含まれることが知られるようになった。また、近年、八升豆により著明にパーキンソンニズムが改善したというPD患者を対象とした研究報告も複数ある<sup>3,4)</sup>。今回、われわれは、LD補充剤としての可能性を検討する目的で、健常人において八升豆およびLD製剤投与後のLD血中濃度推移について比較検討した。また、PD患者において、八升豆摂取後およびLD製剤投与後のLD血中濃度推移とその運動症状の変化について比較検討した。

### B.研究方法

健常人対象は50～60歳代の成人男性4名（平均年齢59.3歳）。健常人対象全員に対して八升豆11gを摂取させ、採血を摂取前、摂取後15分、30分、45分、60分、90分、120分、150分、180分に行い、HPLCにて血漿LD濃度を測定した。また、うち一名にはLD/DCI 100mg単独投与し、同様のスケジュールで採血を行い、血漿LD濃度推移を測定・比較した。

PD患者対象は2名（男性1名、女性1名、平均年齢57歳）。PD患者においては、LD/DCI 100mg投与時と八升豆11g摂取時に同様の採血を行い、血漿LD濃度を測定した。また、運動機能に関しては、採血と同時にUPDRS partIIIを用いて評価を行い、採血終了後の運動機能は症状日誌を用いて評価を行った。

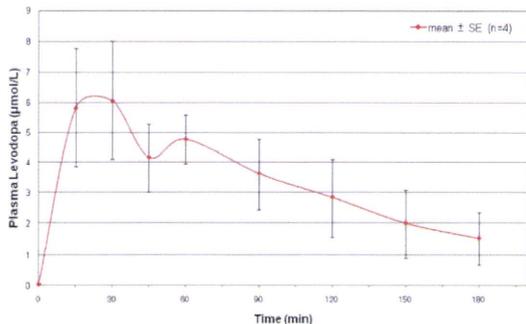
また、八升豆は、乾煎りして種皮を外したものをミルで粉末状に挽いた状態にして使用した。

### C.研究結果

健常人4名での八升豆摂取後のLD濃度推移は、

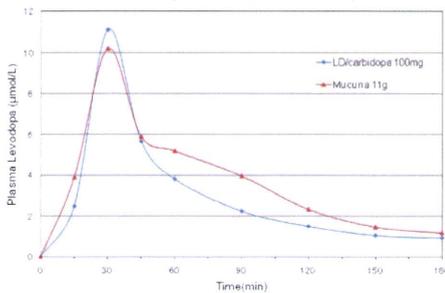
二峰性を示した (図 1)。健常人 1 名における LD/carbidopa 100mg 内服時と八升豆 11g 内服時の Cmax は 11.1  $\mu\text{mol/L}$  と 10.2  $\mu\text{mol/L}$ , Tmax はそれぞれ 30 分であり, ほぼ同様の薬物動態を示した。相違点としては, 血漿 LD 濃度の低下が八升豆において緩やかであった (図 2)。健常人において, 八升豆摂取による副作用は, 全身倦怠感が 1 名, 顔面潮紅が 2 名 (重複症例あり) であり, 特に重大な副作用は認められなかった。

Fig 1. Levodopa pharmacokinetics in healthy controls after the ingestion of Mp



Cmax ( $\mu\text{mol/L}$ )	6.06
Tmax (min)	30
AUC(0-180) ( $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ )	692.3

Fig 2. Difference in levodopa pharmacokinetics in one healthy control after the ingestion of Mp or LD/carbidopa



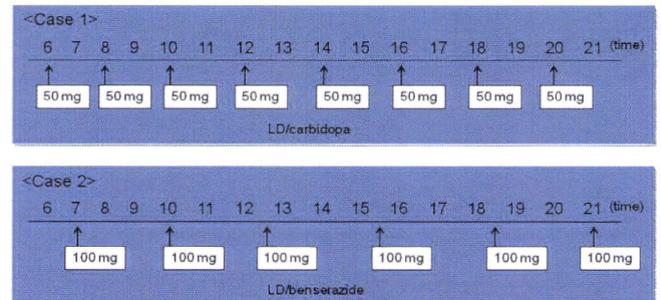
	Mucuna 11 g	LD/carbidopa 100 mg
Cmax ( $\mu\text{mol/L}$ )	10.2	11.12
Tmax (min)	30	30
AUC (0-180) ( $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ )	667.4	534.3

PD 患者は 2 名とも罹病期間が長く, wearing off 現象および LD 誘発性ジスキネジアがあり, LD/DCI を少量頻回に内服している症例であった (表 1.図 3)。

Table 1. PD患者のプロフィール

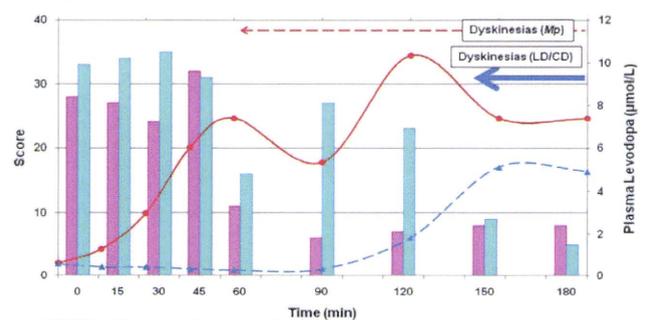
	Case 1	Case 2
年齢	64歳	54歳
性別	女性	男性
罹病期間	11年	9年
Hoehn and Yahr stage ("off")	4	3
1日の L-dopa/DCI 量	400 mg	600 mg
他の抗パーキンソン病薬	プラミベキソール ベルゴリド ゾニサミド	エンタカボン プラミベキソール ベルゴリド ゾニサミド
Wearing off 現象	+	+
L-DOPA誘発性ジスキネジア	+	+

Fig 3. PD 患者の内服スケジュール



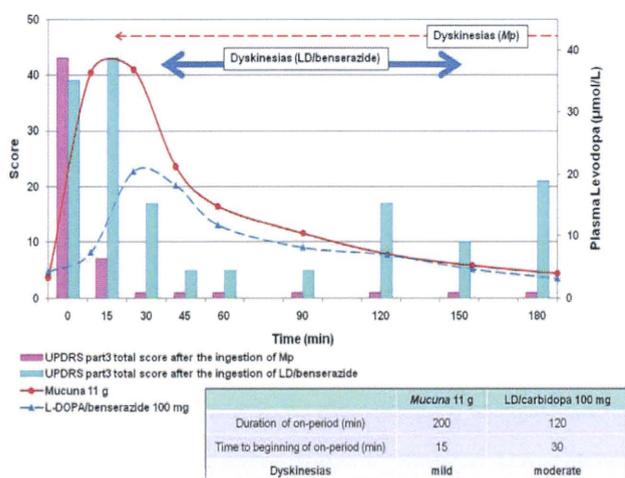
症例 1 では, 八升豆摂取時の血漿 LD 濃度は二峰性に推移し, LD/DCI 内服時より血中濃度は高値であった。また, 八升豆摂取時で On 時間が約 90 分延長し, ジスキネジアの程度もより軽かった (図 4)。症例 2 では, 八升豆摂取後の血漿 LD 濃度は一峰性であったが, 低下は緩やかであり, また症例 1 と同様に血漿 LD 濃度は, LD/DCI 内服時より高値であった。八升豆摂取時の方で On 時間が約 80 分延長し, ジスキネジアの程度もより軽かった (図 5)。

Fig 4. Difference in levodopa pharmacokinetics in PD patient (case 1) after the ingestion of Mp and LD/carbidopa



	Mucuna 11 g	LD/carbidopa 100 mg
Duration of on-period (min)	240	150
Time to beginning of on-period (min)	60	150
Dyskinesias	mild	moderate

Fig 5. Difference in levodopa pharmacokinetics in PD patient (case 2) after the ingestion of Mp and LD/benserazide



#### D. 考察

われわれの研究では、PD で八升豆を摂取した際、ジスキネジアの程度を増悪させることなく on 時間の延長を認めた。Katzenschlager らが行った八升豆と LD/DCI とのランダム化二重盲検試験でも、LD/DCI 内服時よりも八升豆摂取時で血漿 LD 濃度がより高値であるにも関わらず、ジスキネジアの増悪は認めず、On 時間の延長を認めたと報告されており<sup>4)</sup>、われわれの結果も同様であった。Katzenschlager らは、血漿 LD 濃度の低下が緩やかであること、On 時間が延長することは、八升豆に含まれる何らかの成分が血漿 L-DOPA 濃度の低下を阻害している可能性があるとして示唆している。ジスキネジアの程度を増悪させることなく on 時間の延長を認めた機序について、今後検討する必要があるが、高純度の LD 服用と LD を含む複合物質である八升豆摂取との相違に由来することは間違いなく、LD の代謝、生物学的利用率などに相違が生じたものと考えられる。

#### E. 結論

八升豆摂取により血中に LD の発現、上昇がみられた。健常人では八升豆摂取時と LD/DCI 内服時で、ほぼ同じ LD 薬物動態を示した。PD では、八升豆摂取によりジスキネジアの増悪なく、on 時間の延長を認めた。八升豆は PD の治療に有用と

考えられた。

#### <参考文献>

- 1) Manyam B. Paralysis agitans and levodopa in “Ayurveda”: ancient Indian medical treatise. *Mov Disord* 1990;5:47-8
- 2) Damodaran M, et al. Isolation of L-dopa from the seeds of Mucuna pruriens. *Bioche J* 1937; 31:2149-55
- 3) Nagashayana N, et al. Association of L-dopa with recovery following Ayurveda medication in Parkinson’s disease. *J Neurol Sci* 2000; 176:124-7
- 4) Katzenschlager R, et al. Mucuna pruriens in Parkinson’s disease: a double blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1672-7

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

14th Congress of the European Federation of Neurological Societies

第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres  
レス

#### H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

## STN-DBS 後に生じた言語障害に対する

### Lee Silverman voice treatment の有用性

研究分担者 祖父江 元<sup>1)</sup>

研究協力者 渡辺宏久<sup>1)</sup>，田中康博<sup>1)</sup>，宮崎 雄<sup>1)</sup>，熱田直樹<sup>1)</sup>，伊藤瑞規<sup>1)</sup>，  
千田 譲<sup>1)</sup>，平山正昭<sup>1)</sup>，梶田泰一<sup>2)</sup>，辰巳 寛<sup>3)</sup>，山本正彦<sup>3)</sup>

1) 名古屋大学神経内科，2) 同脳神経外科，3) 愛知学院大学心身学部

#### 研究要旨

〔目的〕 STN-DBS 後に生じたパーキンソン病 (PD) の言語障害に対する Lee Silverman voice treatment (LSVT) の有用性を検討した。〔方法〕 対象は名古屋大学神経内科通院中で、STN-DBS 後に十分な内服調整や刺激の強度や部位を調整しても改善が得られない言語障害を呈した 5 名。平均発症年齢は  $48 \pm 12$  歳、平均罹病期間  $14.2 \pm 7.6$  年、STN-DBS 施行から LSVT 開始までの平均期間は  $2.4 \pm 1.5$  年であった。客観的な音響学的評価法として Multi-Dimensional Voice Program、標準ディサースリア検査による聴覚的評価、心理社会評価としては Voice Handicap index (VHI) を用いた。〔結果および考察〕 STN-DBS 後の言語障害として、小声、不明瞭発語、早口、復唱と自発語の聞き取りやすさの解離を共通に認めた。また同語反復、後天性吃、視覚性反響言語を伴う症例も認めた。LSVT は、周期や振幅のゆらぎの安定化に寄与し、音声不整や雑音成分は軽減した ( $p < 0.05$ )。標準ディサースリア検査における言葉の明瞭度や自然度ともに改善し、特に声量の低下、声の大きさや高さの単調性、粗造性嗄声の改善が目立った。VHI は全例で改善し、大きな声を出している間は、同語反復、後天性吃も改善していた。〔結論〕 LSVT は、STN-DBS 後の言語障害にも有効であり、発声のみならず、会話能力の改善にも寄与することが期待される。

#### A. 研究目的

近年、パーキンソン病 (PD) では、視床下核脳深部刺激術 (STN-DBS) 後に、言語障害を生じる例のあることが知られている。しかし、その特徴や治療方法は十分に検討されていない。そこで、STN-DBS 後に生じた言語障害に対する Lee Silverman voice treatment (LSVT) の有用性を検討した。

#### B. 研究方法

対象は名古屋大学神経内科通院中で、STN-DBS 後に言語障害の増悪した 5 名。5 例中 3 例は日常生活の大部分で介助は不要であるなど ADL は保たれていた。全例 Brain bank の診断基準は probable 以上で、認知症と舌の麻痺は認めておらず、十分な内服調整や、刺激の強度・部位を調整しても改

善が得られない言語障害のため、日常生活に支障を来していた。平均発症年齢は  $48 \pm 12$  歳、平均罹病期間  $14.2 \pm 7.6$  年、STN-DBS 施行から LSVT 開始までの平均期間は  $2.4 \pm 1.5$  年であった。頭部 CT にて多発性脳梗塞は認めず、術後に出血や梗塞等の頭蓋内合併症は認めなかった。LSVT は、資格を有する言語聴覚士が行い、発声持続時間、客観的な音響学的評価法として Multi-Dimensional Voice Program (MDVP)、標準ディサースリア検査による聴覚的評価、心理社会評価として Voice Handicap index (VHI) を用いた。また STN-DBS 未施行の PD 男性 33 例の MDVP 結果を対象とした。

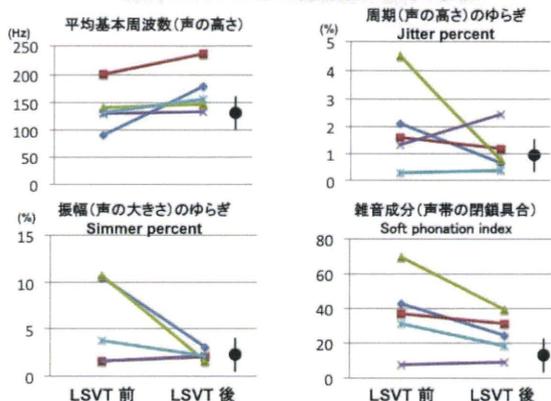
#### C. 研究結果

STN-DBS 後の言語障害は、小声、不明瞭発語、早口、復唱と自発語の聞き取りやすさの解離（復

唱が聞き取りやすい) を共通に認めた。また同語反復、後天性吃、視覚性反響言語を伴っている症例も認めた。

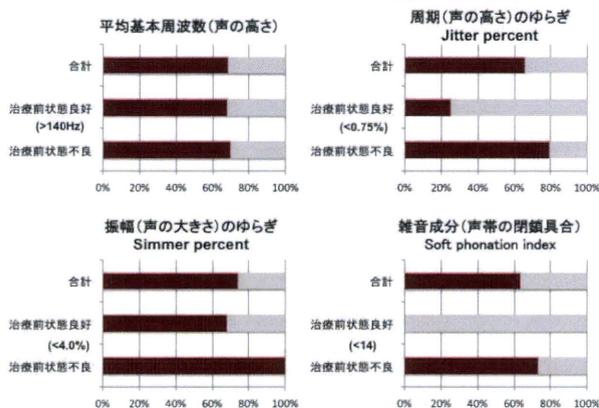
MDVP による音響学的評価では、初回 LSVT 後、全例において平均基本周波数の上昇を認め、周期(声の高さ)のゆらぎ、振幅(声の大きさ)のゆらぎ、雑音成分の低下も認め、特に LSVT 前に不良なスコアの改善が目立っていた(図1)。

図1; MDVP による音響学的評価  
初回 LSVT による各指標の改善の程度



全 LSVT 施行前後における音響学的指標の改善率の検討でも、周期・振幅のゆらぎ、雑音成分において治療前のスコアが平均値よりも不良の症例で著明であった(図2)。

図2; LSVT による音響学的指標の改善率



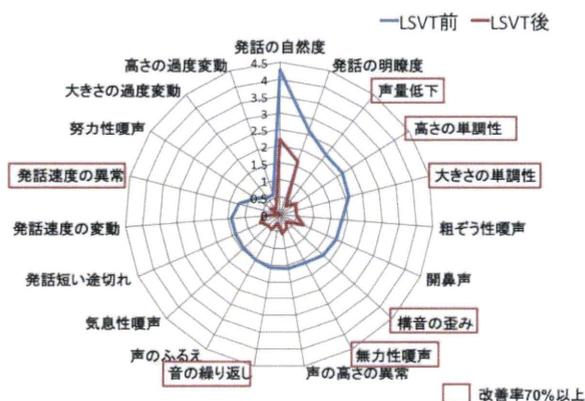
また、音響学的指標の経時的変化としては、最長1年間、平均基本周波数、周期のゆらぎ、振幅のゆらぎ、雑音成分ともに、改善効果が維持される傾向にあった。

平均最大発声持続時間は、治療前よりも平均 6.8±2.4 秒延長し、その効果は持続していた。

聴覚的評価の検討では、治療前の全患者平均ス

コアは、全指標において異常を示し、特に発話の自然度、発話の明瞭度、声量低下、声の高さの単調性、声の大きさの単調性のスコアが2以上と特に不良であった。LSVT 後は、全指標で改善を認め、声量低下、声の高さの単調性、声の大きさの単調性、高音のゆがみ、無力性嘔声、音の繰り返し、発話速度の異常の項目において、70%以上のスコアの改善を認めた。(図3)

図3; LSVT 開始前と終了後の聴覚的評価の結果



患者の自覚的心理社会評価である VHI も全例で改善していた。

#### D. 考察

STN-DBS 後の PD 群では非 DBS 群に比べて有意に発語の明晰性が進行性に増悪すると報告されている (Neurology 2010 Epub)。STN-DBS に伴う言語障害の増悪因子としては、左刺激 (Brain Lang 2003;87:253) や刺激頻度の上昇や刺激の位置 (内側もしくは後方) (Mov Disord 2008;23:2377) などが報告されている。また、言語障害の原因としては、錐体路や小脳-視床路まで刺激の影響が及ぶこと (Mov Disord 2008;23:2377) や、呼吸の過活動や声帯の過剰な閉鎖が生ずること (J Neurol 2010;257:192) などが報告されているが、正確な機序は良く分かっていない。

近年、PD の発話障害の原因として、視床-基底核-運動野・運動前野ループ以外に、会話のリズムを発生する領域の障害 (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:177) や、より高次病変の存在が重要との指摘を認める。今回の検討例でも、刺激のオフや、

刺激部位の変更によっても言語障害の改善は得られず、発話の明瞭度や声量の障害以外にも、音の繰り返し（反響言語）や発話速度の加速現象など、より高次病変の存在が示唆される所見を認めていることから、STN-DBSに伴う言語障害は、単に刺激が錐体路に影響を及んだ結果では無い可能性が考えられた。

LSVTは、米国のRamigらが考案した発声発語明瞭度改善目的の訓練法であり、大きな声で発声することを主な特徴とし、PDの構音障害に対して最も高いエビデンスレベルを有している（*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:493, *Am J Speech Lang Pathol* 2007;16:95）。LSVTでは喉頭や声門の動き、呼吸にかかわる機能の改善、姿勢、発声方法の改善といった末梢性の改善効果以外にも、PETを用いた研究によりLSVT前後で補足運動野や運動前野の過剰興奮の改善と基底核や島の活動性亢進

（*Neurology* 2003;60:432）、右大脳皮質の活動性亢進（*Human Brain Mapping* 2010;31:222）が報告されている。こうしたPET所見は、言語障害の代償機転として生じていた過剰な随意的発声行為から、より自動的な発声行為に変化した結果であり、非言語的発声や感情に関する右大脳半球機能も改善した結果であると推定されている。今回の検討でも、喉頭、声門、呼吸筋、姿勢の改善が大きな影響を及ぼす発話の明瞭度や声量スコアの改善以外にも、より高位の改善が影響していると考えられる音の繰り返しやリズムについても客観的スコアの改善が認められており、LSVTは末梢性のみならず、より中枢性の改善効果もあると推定される。

STN-DBS後の言語障害に対するLSVTの治療効果は十分に検討されていないが、本検討では、全例において何らかの改善を認めた。音響学的解析では、STN-DBSを受けていないPDと同程度まで各種指標が改善しており、試みるべき方法であると期待される。今後、より多数例、長期例の検討を予定している。

## E.結論

①STN-DBS後に生じた言語障害に対してLSVTは有効であった。

②その改善効果は、言語障害全般に渡って認められ、変動はあるものの持続する症例も認めた。

## 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) Hirayama M, et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine correlate with hallucinations rather than motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010 Epub ahead of print.

2) Nakamura T, et al. Lowered cardiac sympathetic nerve performance in response to exercise in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:1183.

3) Watanabe H, et al. Putaminal magnetic resonance imaging features at various magnetic field strengths in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2010;25:1916.

4) Watanabe H, et al. B-type natriuretic peptide and cardioalvulopathy in Parkinson disease with dopamine agonist. *Neurology.* 2009;72:621.

## 2.学会発表

渡辺宏久他. 視床下核深部脳刺激術後に言語障害を来したパーキンソン病に対するLSVTの効果. *MDS-J*、京都、2010. 10

## 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

## 側坐核ドーパミンとうつ症状

研究協力者 村松慎一<sup>1)</sup>

Monika Szyszka-Niagolov<sup>2)</sup>, Agnieszka Krzyżosiak<sup>2)</sup>, Marta Wietrzych<sup>2)</sup>,  
Serge Gobaille<sup>2)</sup>, Wojciech Krężel<sup>2)</sup>

1) 自治医科大学 神経内科学, 2) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, France

### 研究要旨

パーキンソン病におけるうつ状態の発現機構を解明する目的で研究を行った。側坐核におけるドーパミンシグナルの変化が推察されるレチノイド X 受容体  $Rxry$  ノックアウトマウス ( $Rxry^{-/-}$ ) を使用し、行動実験を行い、D2R 受容体阻害薬、D2R 遺伝子導入などの効果を解析した。その結果、 $Rxry^{-/-}$ マウスにおけるうつ状態には側坐核 shell における D2R シグナルの低下が関与していることが明らかになった。

### A. 研究目的

ドーパミン受容体作動薬には抗うつ作用があることが知られており、その機序として腹側線条体における D2 受容体 (D2R) の役割が注目される。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の慢性投与は側坐核の D2R の発現を増加させ、D2R を阻害すると抗うつ効果が消失する。また、軽度ストレスの持続は側坐核における D2R を増加させることが報告されている。一方、尋常性ざ瘡の治療薬 isotretinoin の副作用として抑うつが生じること、うつ状態ではレチノイド X 受容体に作用する多価不飽和脂肪酸 (n-3 PUFA) のシグナルが低下していることなどから、レチノイン酸と抑うつとの関連が示唆されてきた。

側坐核 D2R とうつ症状との関連をレチノイン酸受容体ノックアウトマウスで解析する。

### B. 研究方法

レチノイン酸の受容体は、レチノイン酸受容体 ( $Rar\alpha$ ,  $Rar\beta$ ,  $Rary$ ) とレチノイド X 受容体 ( $Rxr\alpha$ ,  $Rxr\beta$ ,  $Rxry$ ) のそれぞれがヘテロダイマーを形成し、側坐核を含む線条体では  $Rar\beta$  と  $Rxry$  の組み合わせが主体となっている。複合ノックアウトマウス ( $Rar\beta^{-/-} Rxry^{-/-}$ ) と  $Rxry$  のノックアウトマウス ( $Rxry^{-/-}$ ) を作製し、強制水泳試験、蔗糖嗜好試験などの行動実験を行った。また、D2R 受容体阻害薬、D2R 遺伝子導入などの効果を解析した。

### (倫理面への配慮)

遺伝子組換え実験・動物実験の実施にあたっては、施設内倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

複合ノックアウトマウス ( $Rar\beta^{-/-} Rxry^{-/-}$ ) では、線条体における D2R の発現が著明に低下し locomotor が低下した。 $Rxry$  のノックアウトマウス ( $Rxry^{-/-}$ ) では、運動機能は保たれているが絶望反応 (despair behavior) (図 1) と無快感症 (anhedonia) (図 2) が認められ、側坐核 shell における D2R 発現の低下を伴っていた (図 3 A-C)。この障害は fluoxetine (Prozac) の慢性投与 (図 3 D) および AAV ベクターによる D2R 発現によって回復し (図 4)、D2R 拮抗薬はこの改善効果を阻害した。

図 1:  $Rxry^{-/-}$ マウスでは強制水泳試験における無動時間が長い (絶望反応)。この反応は SSRI の慢性投与で改善する。

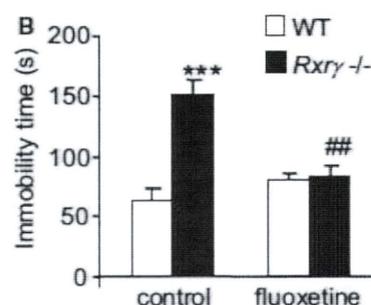


図 2:  $Rxry^{-/-}$ マウスでは蔗糖嗜好が低下する (無快感症). 蔗糖嗜好は SSRI の慢性投与で改善する.

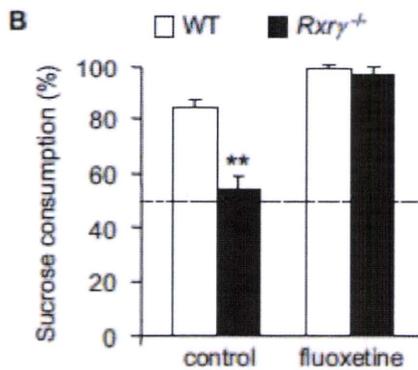


図 3:  $Rxry^{-/-}$ マウスでは側坐核 shell における D2R 発現が低下していた (A-C). SSRI の慢性投与で回復した(D).

A: D2R quantitative real-time RT-PCR

B-D: D2R in situ hybridization

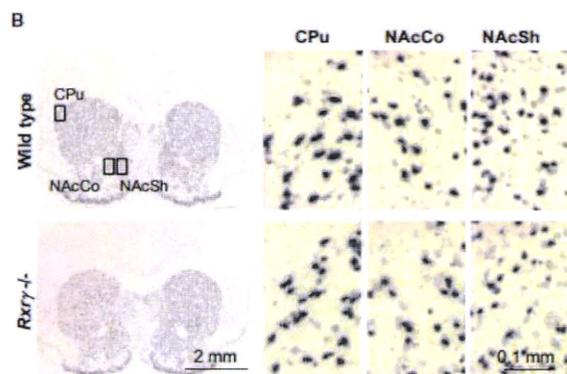
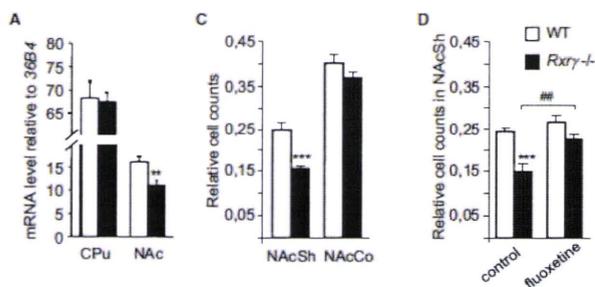


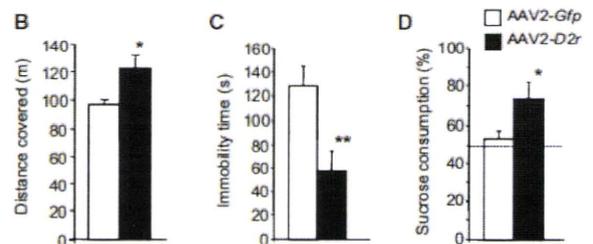
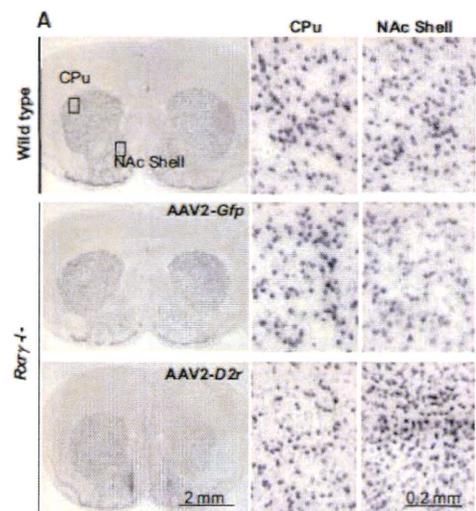
図 4: AAV ベクターによる側坐核 Shell での D2R 発現とうつ症状の改善

A: D2R in situ hybridization

B: locomotion

C: 強制水泳試験

D: 蔗糖嗜好試験



## D. 考察

近年、パーキンソン病では、静止時振戦、筋強剛 (固縮)、寡動・無動、姿勢反射障害などの運動症状に加えて、認知機能障害やうつ状態が問題になってきている。パーキンソン病の運動症状の発現には、被殻を中心とした背側線条体におけるドパミンの低下が関連しているが、うつ状態の発現機構は不明である。パーキンソン病では、側坐核を中心とした腹側線条体においてもドパミンの低下が生じているが、これまでその役割はあまり注目されていなかった。

今回、正常線条体に多く発現している  $Rxry$  をノックアウトしたマウスで見られるうつ状態には D2R の発現と低下が密接に関連していることが明らかに

なった。レチノイン酸の誘導体は、パーキンソン病に伴ううつ状態の治療薬候補となる。

## E. 結論

パーキンソン病におけるうつ症状の発現機序にも側坐核のドパミン機能が関与する可能性がある。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Muramatsu S, Asari S, Fujimoto K, Ozawa K, Nakano I: Gene therapy for Parkinson's disease. Strategies for the local production dopamine. *Gene Therapy & Regulation* 5:1-9, 2010.
2. Muramatsu S: The current status of gene therapy for Parkinson's disease, *Ann Neurosci*, 17(2):92-95, 2010.
3. Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Mizukami H, Asari S, Ikeguchi K, Kawakami T, Urabe M, Kume A, Sato T, Watanabe E, Ozawa K, Nakano I: A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. *Mol Ther*, 18(9):1731-1735, 2010.
4. Krzyżosiak A, Szyszka-Niagolov M, Wietrzyk M, Gobaille S, Muramatsu S, Wojtek K: Retinoid X receptor gamma control of motivated behaviours involves dopaminergic signalling in mice. *Neuron*, 66(6):908-920, 2010.

### 2. 学会発表

1. Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Asari S, Mizukami H, Ikeguchi K, Kawakami T, Urabe M, Kume A, Sato T, Watanabe E, Ozawa K and Nakano I: AADC gene therapy for Parkinson's disease: A phase I study. The Japan society of gene therapy's 16<sup>th</sup> annual meeting. Utsunomiya, July 1, 2010. (abstract p55)

## H. 知的所有権の取得状況

該当無し

## Parkinson 病治療薬による姿勢異常の全国疫学調査

研究分担者 藤本健一<sup>1)</sup>

研究協力者 池口邦彦<sup>1)</sup>，川上忠孝<sup>1)</sup>，安藤喜仁<sup>1)</sup>，

中野今治<sup>1)</sup>，上原里程<sup>2)</sup>，中村好一<sup>2)</sup>

1) 自治医科大学内科学講座神経内科学部門，2) 自治医科大学公衆衛生学

### 研究要旨

Parkinson 病 (PD) 患者はしばしば前傾や側屈などの姿勢異常を呈する。その原因は多岐にわたるが、近年 PD 治療薬に起因する姿勢異常の症例報告が相次いでいる。そこで PD 治療薬による姿勢異常の実態を把握するために、全国疫学調査を実施した。その結果、PD 患者の約 2% が PD 治療薬に起因する姿勢異常を経験していることが判った。被疑薬のほとんどはドパミンアゴニストであった。早期に気づき服薬中止すれば可逆的であるので、PD 治療薬の副作用として注意すべきと考えられた。

### A. 研究目的

Parkinson 病 (PD) 患者はしばしば前傾や側屈などの姿勢異常を呈する。姿勢異常は腰痛や背部痛の原因となるほか、バランス障害を悪化させ、腹圧上昇による逆流性食道炎や頻尿、静脈環流障害による下腿浮腫や下肢静脈瘤など、様々な合併症を誘発する。PD における姿勢異常の原因は多岐にわたるが、近年 PD 治療薬に起因する姿勢異常の症例報告が相次いでいる。その多くは本邦からのものである。そこで PD 治療薬による姿勢異常の実態を把握することを目的として、全国疫学調査を実施した。

### B. 研究方法

#### ◆1 次調査（郵送調査：2010 年 4 月に実施）

全病院の中から神経内科・脳外科を標榜する医療機関を選び、病院規模別に層化無作為抽出して調査医療機関を決定し、1267 施設に調査票を郵送した。各層の抽出率は大学附属病院 100%，500 床以上 100%，特に患者が集中すると考えられる特別な施設 100%，400～499 床 80%，300～399 床 40%，200～299 床 20%，100～199 床 10%，99 床以下 5% とし、全体の抽出率が約 20% となるようにした。過去 5 年間（2005 年 4 月 1 日～2010 年 3 月 31 日）に診療した PD の患者数、そのうち PD 治療薬に起

因する姿勢異常と考えられた患者数を調査した。PD 治療薬による姿勢異常とは、特定の治療薬の服薬開始により図 1 に示すような高度な体幹の前屈（腰曲がり，camptocormia, bent spine）、体幹の傾き（側屈，側彎，scoliosis，側方反張，pleurothotonus，Pisa 症候群）、高度な頭頸部の前屈（首下がり，dropped head，dropped head syndrome，disproportionate antecollis）を呈したか、特定の治療薬の服薬中止によりこれらの姿勢異常が改善した症例と定義した。

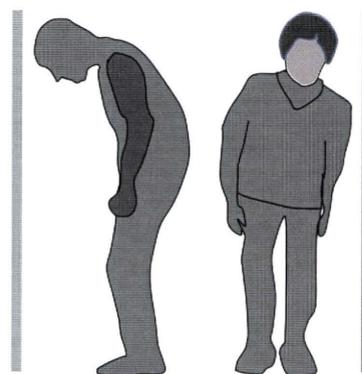


図 1  
高度な姿勢異常  
の具体例

#### ◆2 次調査（郵送調査：2010 年 6 月に実施）

1 次調査で PD 治療薬に起因する姿勢異常ありと回答した施設に個人調査票を郵送した。調査内容は性別、年齢、診断、罹病期間、Hoehn & Yahr の重

症度 (ON と OFF)、姿勢異常の発現時期、姿勢異常の種類、体型、被疑薬、被疑薬の服薬開始・中止と姿勢異常発現・回復の時間関係とした。

#### (倫理面への配慮)

各施設からのデータの提出にあたっては、特定の個人を識別できる情報を削除した形とし、データと被疑者との対応表は各施設で保管した (連結可能匿名化)。なお、データ収集・管理については「難病の患者数と臨床疫学象把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」に準拠した。研究は自治医科大学疫学研究倫理委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

#### ◆1次調査

調査票を発送した1265施設のうち16施設は宛先不明で着信しなかった。着信した1249施設のうち285施設より回答があった (回答率22.8%)。285施設のうちPD患者の診療をしている施設は151で、このうち60施設がPD治療薬に起因する姿勢異常ありと回答した。PD患者の診療をしていないと回答した134施設の担当科の内訳は、脳外科121施設、小児神経科4施設、内科3施設、神経内科3施設、脳卒中センター3施設であった。

#### ◆2次調査

1次調査でPD治療薬に起因する姿勢異常ありと回答し、個人調査票を郵送した60施設のうち41施設より回答があった (回収率68.3%)。なお、16施設は症例を詳細に検討した結果、PD治療薬に起因する姿勢異常なしに変更された。具体的には、姿勢異常の発現時期が今回の調査対象期間外の症例、被疑薬の服薬開始・中止と姿勢異常発現・回復の時間関係からPD治療薬の服薬と姿勢異常の因果関係を確認することが困難と考えられる症例を除外した。この結果、最終的にはPD患者の診察をしていてPD治療薬に起因する姿勢異常を確認した25施設における135例を解析対象とした。なお、これら25施設において過去5年間に診療したPD患者の総数は

6,482例であった。

PD治療薬に起因する姿勢異常と判断された症例135例の内訳は、平均年齢 $66.9 \pm 7.6$ 歳、男性46例：女性89例、罹病期間 $6.3 \pm 4.2$ 年 (最短1年～最長26年)、wearing-off現象あり：49例、なし：68例、不明：18例であった。Modified Hoehn & Yahr重症度はONで1：4例、1.5：2例、2：55例、2.5：3例、3：46例、4：10例、不明：15例、OFF

(+wearing-offなしのON)で1：3例、1.5：2例、2：27例、2.5：3例、3：59例、4：22例、5：1例、不明：18例であった。姿勢異常の内訳は単独障害で首下がり16例、猫背4例、腰曲がり55例、側屈23例、背屈1例であった。複数の姿勢異常の合併を加えると、首下がり19例、猫背13例、腰曲がり80例、側屈44例、背屈1例であった。

被疑薬は被疑薬が1剤の症例はpramipexole 85例、ropinirole 16例、pergolide 10例、cabergoline 7例、L-dopa・DCI 2例、entacapone 2例、selegiline 1例、bromocriptine 1例、zonisamide 1例であった。同時に2剤を変更しているため被疑薬を絞り込めない症例を加えると、pramipexole 90例、ropinirole 16例、pergolide 11例、cabergoline 8例、L-dopa・DCI 4例、entacapone 3例、selegiline 2例、bromocriptine 1例、zonisamide 1例、talipexole 1例であった (図2)。

### D. 考察

1次調査の回収率は22.8%と、全国疫学調査の中では低い方であった。疾患ごとの経験症例数を問う通常の難病疫学調査と比べて、「PD治療薬に起因する姿勢異常」という専門的な内容の疫学調査であったことが原因と考えられる。

2次調査でPD治療薬に起因する姿勢異常ありと確認された25施設において、過去5年間に診療したPD患者数は6,482例であった。2005年の全国疫学調査によると、全国のPD患者数は約145,000例である。1年間で新たに10,000例が発症すると仮定

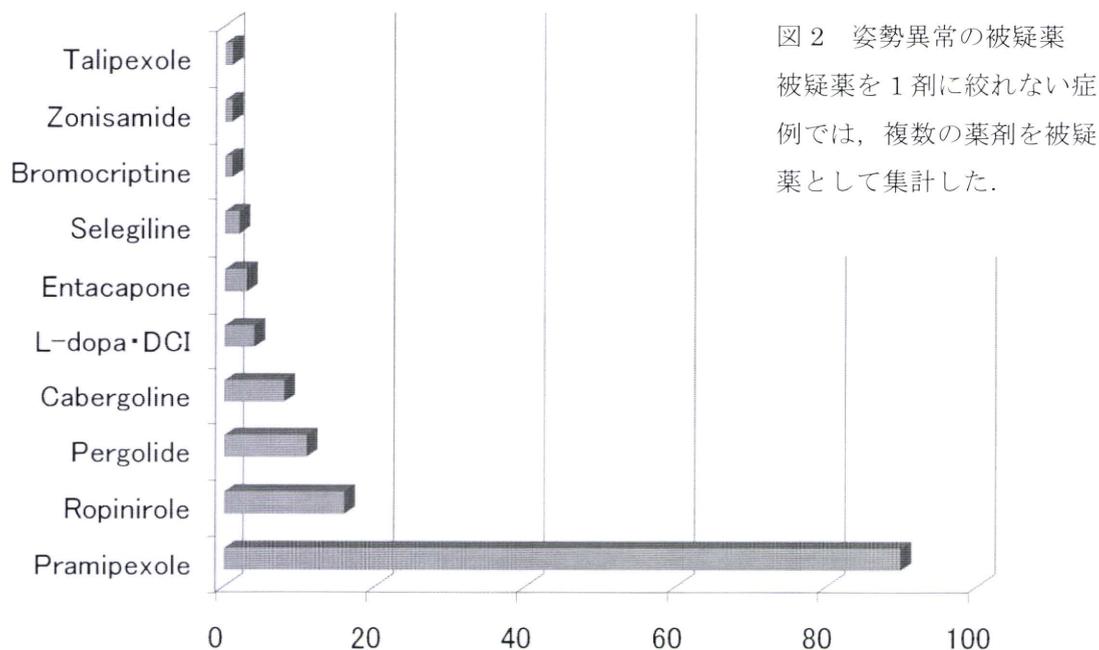


図2 姿勢異常の被疑薬  
被疑薬を1剤に絞れない症例では、複数の薬剤を被疑薬として集計した。

すると、我が国では5年間で195,000例のPD患者が存在したことになる。本調査のサンプル数6,482例は、その約3.3%に当たる。25施設においてPD治療薬に起因する姿勢異常と判断された患者数135例は、同施設において診察したPD患者6,482例の2.08%に当たる。

PD治療薬に起因する姿勢異常の危険因子に関して検討した。年齢、罹病期間、重症度とも一定の傾向は認められなかった。男女比に関しては、サンプルの男:女比が46:54であるのに対して、PD治療薬により姿勢異常を呈した症例の男:女比は34:66であり、やや女性に多い傾向を認めた。姿勢異常の種類は腰曲がり最も多く、症例報告の多い首下ガリを呈した症例は首下ガリを呈した症例の4分の1以下であった。

被疑薬の多くはドパミンアゴニストであり、従来の症例報告と一致していた。今回の調査では特にpramipexoleによる報告が目立ったが、姿勢異常が同薬で特異的に多いかどうかの判断は慎重にすべきであろう。なぜなら本研究の調査期間(2005年4月~2010年3月)は2004年のpramipexole発売開始から1年経過して同薬の長期投与が可能となった時期と重なっていた。また、2007年には麦角系ドパミンアゴニストによる心臓弁膜症問題がクローズア

ップされ、麦角系からpramipexoleなど非麦角系ドパミンアゴニストへの薬剤変更が行われた。これらの事情でpramipexoleの処方開始例が多く、それに伴って姿勢異常が目についた可能性も否定できない。

## E. 結論

全国疫学調査により、PD治療薬による姿勢異常の実態が明らかとなった。PD患者の約2%において、PD治療薬による姿勢異常が認められた。やや女性に多い傾向を認めたが、年齢や罹病期間、重症度との関係は明らかでなかった。全ての患者層で発現する可能性があるため、PD治療薬、特にドパミンアゴニストを使用するには注意が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

準備中

### 2. 学会発表

第52回日本神経学会総会(2011年5月)  
The 15th Meeting of Movement Disorder Society(2011年6月)を予定