

PD患者を発症時の運動症状の左右差からLPDとRPDの2群に分けたところ、LPDでは疾病に対する自己の認識が介護者による評価よりも低い傾向がみられ、逆にRPDでは障害に対する自己認識が他者による評価よりも高い傾向が認められた ($p < 0.005$).

D. 考察

PD患者と介護者間でのPCRS総点に解離が認められた。自己の能力を低く、または高く評価する傾向と運動症状の左右差が関連していた。外傷性脳損傷患者の研究では、右半球病変を有する患者が自己評価を不当に高く評価する傾向

(unawareness of deficits)があるとされる。当初われわれは、LPDにおいてunawareness of deficitsを有する可能性を予想した。しかしunawareness of deficitsはRPDにおいて有意に認められ、逆にLPDでは自己の能力を過小に評価していた。すなわちPD患者においてawareness of deficitsの障害がみられることが明らかにされ、自己能力の過小評価・過大評価と運動症状の左右差のみ関連性がみられ、年齢、性別、罹病期間、重症度、認知機能障害、前頭葉機能、うつ、QOLとの間には有意な関連性は認められなかった。PD患者におけるunawareness of deficitsに関する先行研究は希少であり、その結果に一定の結論は出ていない。これまでにLPDと比べRPDの方が重篤な精神症状を認める報告や、LPDよりもRPDの方がL-dopaによる運動症状の改善効果が高かったという報告があり、PET研究から右大脳半球よりも左大脳半球にドパミンの神経分布が多い可能性が指摘されている。推測の域を出ないが、PD患者において疾病に対する自己の意識性には、その大脳半球機能の左右差が関連している可能性が示唆された。

E. 結論

PD患者において疾病に対する自己意識性の障害がみられた。自信の能力を過大評価する傾向

(unawareness of deficits)は左大脳半球に病変が想定されるRPDにみられ、反対にLPDにおいては自信の能力を過小評価する傾向がみられた。PD患者において、疾病に対する自己の意識性には大脳半球機能の左右差が関連している可能性が推測された。

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4回パーキンソン病運動障害疾患コングレス
第52回日本神経学会学術大会
15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

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

パーキンソン病における視床下核脳深部刺激術後に生じた言語障害の特徴

研究分担者 祖父江元¹⁾

研究協力者 渡辺宏久¹⁾，坪井 崇¹⁾，田中康博¹⁾，原 一洋¹⁾，渡辺はづき¹⁾，
熱田直樹¹⁾，伊藤瑞規¹⁾，千田 譲¹⁾，井口洋平¹⁾，勝野雅央¹⁾，
中坪大輔²⁾，前澤 聡²⁾，梶田泰一²⁾

1) 名古屋大学神経内科，2) 同 脳神経外科

研究要旨

〔目的〕STN-DBS後に生じたパーキンソン病(PD)の言語障害の特徴をあきらかにする。〔方法〕対象は名古屋大学脳神経外科でSTN-DBSを受けた70例(DBS群、平均発症年齢53.7歳、罹病期間14.2年、検査時年齢67.9歳)。臨床評価として、UPDRSⅢ、UPDRSⅣ、PDQ-39、Schwab & England Scale、音声機能評価として、発話明瞭度、発話自然度、吃音尺度(SS)、嗶声度、発声持続時間、音響分析、声のハンディキャップ指数(Voice Handicap Index、VHI)、高次脳機能評価として、MMSE、MoCA、語想起、数唱、Stroop Test、Line Orientation、さらに精神面としてHAD、FrSBeを施行した。また検査時UPDRSⅢの一致したDBSを受けていないPD(非DBS群)40例と比較検討した。〔結果および考察〕発話・音声機能障害は、STN-DBS群は非DBS群に比べて有意に不良で、両側STN-DBS刺激群で最も高頻度かつ高度に認め、次いで左側刺激群であった。右側刺激群は非DBS群と著変は無かった。言語障害の特徴として、運動低下性構音障害(声の高さや大きさの単調性、発話速度の変動、軽微な音の繰り返し)に加え、失調性構音障害(声の大きさの過度の変動、声の大きさの単調性、構音の歪み)、痙性構音障害(構音の歪み、声の高さの低音化、発話速度の低下、声の高さの変動、努力性嗶声)が主体である群をそれぞれ認めた。また、氣息性嗶声と発話持続時間の短縮など、声帯閉鎖不全や呼吸筋群の障害が示唆される一群や吃音が強い一群も認められた。〔結論〕STN-DBS後の言語障害は、特に両側刺激群で高度であり、左側刺激群でも認めた。またその原因としては、発話・音声機能障害の内容は多様で、刺激が錐体路や歯状核-赤核-視床路に影響を及ぼす可能性や視床下核の刺激が大脳半球の血流に変化を及ぼす可能性などが考えられた。

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、その特徴は十分に検討されていない。そこで、1) STN-DBSを両側施行群(両側DBS群)、左のみ施行群(左DBS群)、右のみ施行群(右DBS群)、DBSを施行していない群(非DBS群)における発話・音声機能障害の重症度の比較・検討、2) 両側STN-DBS群で認める言語障害の特徴、をそれぞれ検討した。

B.研究方法

対象は、名古屋大学脳神経外科でSTN-DBSを受け、外来に通院中の71例(男性26例、女性45例)。検査時UPDRSⅢの一致した非DBS40例と

England Scaleを行い、発話・音声機能評価としては、発話明瞭度、発話自然度、吃音尺度(SS)、声質、発声持続時間、音響分析、Voice Handicap Index、嗶声度、標準ディサースリア検査を、高次脳機能評価としては、MMSE、MoCA-J、語想起(語頭音とカテゴリ)、数唱、Stroop Test、Line Orientationを、精神面評価としてはHAD、FrSBeを施行した。統計解析として、聴覚的評価については、因子分析を行い、固有値1以上の項目を採用した。各グループの因子負荷量は0.5異常を基本とした。

C.研究結果

1) 両側DBS群、左DBS群、右DBS群、非DBS群における音声・発話機能の比較

両側刺激群は46例（男性20例、女性26例）、左側のみ刺激群15例（男性5例、女性10例）、右側のみ刺激群10例（男性1例、女性9例）であった。発症時年齢、検査時年齢、罹病期間、手術から検査までの期間、ADL、各種高次脳機能検査において群間で統計学上有意差は認めなかった。音声・発話機能評価の特徴に関する非DBS群とDBS群の比較検討では、DBS群では、全体像（発話明瞭度、発話自然度）、発話特徴（発話の短い途切れ、声量の低下、声の高さの異常、声のふるえ、開鼻声、構音の歪み、発話速度の異常、発話速度の変動、音の繰り返し、大僅差の単調性、大きさの過度の変動、高さの単調性、高さの過度の変動）、声質（嗄声度、粗造性、気息性、無力性、努力性）、最長発声持続時間、Voice Handicap Indexともに有意に不良であった（表1）。

表1. STN-DBS群の音声・発話機能評価の特徴

	PDコントロール	DBS合計	p値	両側刺激	左刺激	右刺激
検査時年齢	71.2 (7.3)	66.8 (8.2)	< 0.05	65.9 (8.3)	68.7 (9.4)	67.8 (5.6)
UPDRS III	30.8 (22.2)	26.8 (11.7)	NS	26.1 (11.7)	28.5 (10.9)	27.0 (13.4)
VHI (総合)	39.6 (24.8)	55.9 (29.2)	0.007	61.5 (29.3)*	46.5 (27.4)	44.2 (27.5)
発話明瞭度	1.4 (0.53)	2.5 (1.0)	< 0.001	2.8 (1.1)*	2.2 (1.0)*	1.9 (0.6)
発話自然度	2.0 (0.6)	3.4 (1.1)	< 0.001	3.7 (1.1)*	3.1 (1.1)*	2.7 (1.0)
短い途切れ	0.1 (0.5)	0.8 (1.0)	< 0.001	1.0 (1.0)*	0.4 (0.6)	0.2 (0.5)
声量低下	0.5 (0.5)	1.6 (0.9)	< 0.001	1.6 (1.0)*	1.5 (0.6)*	1.5 (0.7)*
声の高さの異常	0.5 (0.6)	0.8 (0.7)	NS	0.9 (0.8)	0.6 (0.7)	0.4 (0.4)
声の震え	0.3 (0.4)	0.6 (0.6)	0.028	0.7 (0.7)*	0.4 (0.6)	0.3 (0.5)
開鼻声	0.07 (0.4)	0.4 (0.7)	0.011	0.5 (0.8)*	0.2 (0.5)	0.1 (0.2)
構音の歪み	0.2 (0.4)	0.8 (0.9)	< 0.001	1.0 (0.9)*	0.8 (0.2)*	0.2 (0.4)
繰り返し	0.5 (0.6)	0.9 (0.9)	0.016	1.0 (1.0)*	0.9 (0.8)	0.3 (0.5)
速度の変動	0.3 (0.6)	0.9 (0.8)	0.001	0.8 (0.8)*	1.1 (0.8)*	0.8 (0.8)
速度の異常	0.4 (0.6)	1.0 (1.1)	0.005	1.1 (1.1)*	1.0 (1.0)	0.6 (0.8)
大きさの単調性	0.4 (0.6)	1.0 (1.1)	0.011	1.0 (1.1)*	0.7 (1.0)	0.5 (0.4)
大きさの変動	0.3 (0.5)	0.9 (0.8)	< 0.001	1.0 (0.8)*	0.6 (0.7)	0.6 (0.7)
高さの単調性	0.4 (0.5)	1.0 (1.1)	0.005	1.0 (1.1)*	0.7 (1.0)	0.5 (0.4)
高さの変動	0.1 (0.4)	0.5 (0.7)	0.012	0.6 (0.7)*	0.2 (0.4)	0.4 (0.6)

*コントロール、DBS群間で有意差、コントロールと有意差

両側DBS群、左DBS群、右DBS群、非DBS群の比較検討では、両側DBS群では、発話明瞭度、発話自然度、発話の短い途切れ、声量低下、構音の歪み、発話速度の変動において、他の群に比して有意に不良であり（Bonferroni解析、 $p < 0.05$ ）、その他の項目でも非DBS群に比して声の高さの異常を除いて有意に不良であった（表1）。また、左側DBS群でも非DBS群よりも有意に不良な項目を5項目で認めたが、右側DBS群では声量低下以外の項目では有意差を認めなかった。

2) 両側 STN-DBS 群で認める言語障害の特徴

発話・音声機能評価項目である発話明瞭度、発話自然度、吃音尺度 (SSI)、声質、発声持続時間、

音響分析、Voice Handicap Index、嗄声度、標準ディサースリア検査の項目に関して因子分析を行ったところ、KMO法 0.613、Bartlett 試験 $p < 0.0001$ であり、解析に妥当であると判断された。主因子法による解析では、固有値1以上は5つのグループあり、累積%は64.96%であった。##が0.5以上の項目は、Group 1では気息性嗄声、無力性嗄声、発話持続時間、声量低下、Group 2では、速度の変動、速度の異常、音の繰り返し、SSI、Group 3では努力性、高さの変動、大きさの変動、短い途切れ、嗄声度、Group 4では、高さが単調、大きさが単調、粗造性嗄声、Group 5では開鼻声、構音の歪み、声のふるえであった。以上の結果をDuffy (2005)の運動障害性構音障害の分類にもとづいて評価した所、Group 1は声帯と呼吸障害、Group 2は進行PD+強い吃音、Group 3は小脳性構音障害、Group 4は進行PD、Group 5は進行PD+痙性タイプに分類された。また、いずれのグループも、非DBS PDで認める発話・音声機能異常の特徴を共通に有していた。また症例の比率としては、Group 1は9.1%、Group 2は9.1%、Group 3は29.5%、Group 4は16.0%、Group 5は36.3%であった。

表2. 非階層型クラスター分析を用いた両側STN-DBS群の再グループ化 - 各グループの臨床特徴: 重症度、認知機能について -

	Group1	Group2	Group3	Group4	Group5	p value
障害様式	PD+声帯・呼吸	PD+強い吃音	PD+失調性	進行PD	進行PD+痙性	
発話明瞭度	2.4 (0.6)	3.3 (0.9)	1.8 (0.5)	3.2 (1.1)	3.2 (1.0)	$p < 0.001$
発話自然度	3.9 (0.9)	4.2 (0.8)	2.5 (1.0)	4.3 (0.9)	4.2 (0.5)	$p < 0.001$
VHI 総合	58.0 (8.5)	90.5 (21.5)	42.9 (27.3)	61.7 (35.3)	69.4 (25.7)	$p = 0.03$
発症年齢	46.5 (5.4)	52.5 (9.5)	52.5 (9.3)	49.1 (8.0)	52.8 (7.3)	N.S.
検査時年齢	62.3 (7.8)	66.8 (11.4)	65.4 (10.2)	66.4 (7.2)	67.3 (6.1)	N.S.
発症～DBS	11.5 (3.7)	11.5 (2.4)	10.7 (3.1)	13.0 (5.9)	11.4 (3.7)	N.S.
S & E (ADL)	80.0 (0.0)	66.7 (15.3)	76.9 (18.0)	70.0 (27.7)	63.1 (22.7)	N.S.
L-dopa	425 (125)	225 (87)	285 (103)	392 (179)	377 (180)	N.S.
UPDRS III	25.5 (3.4)	27.0 (10.0)	19.1 (7.9)	30.9 (16.6)	28.6 (11.5)	N.S.
MMSE	26.3 (3.6)	22.3 (4.5)	27.7 (2.3)	25.3 (2.8)	23.1 (7.4)	N.S.
MoCA-J	21.5 (2.9)	14.5 (6.0)	23.8 (2.8)	19.9 (4.2)	17.6 (6.9)	$p = 0.01$
Stroop	32.9 (9.7)	56.2 (41.2)	20.6 (20.0)	33.3 (35.4)	43.7 (77.9)	N.S.
語想起 (単語)	4.0 (2.0)	4.0 (2.0)	6.9 (2.5)	6.3 (1.7)	6.4 (3.1)	N.S.
語想起 (カテゴリ)	9.3 (2.5)	7.0 (4.8)	10.9 (2.2)	8.0 (2.9)	10.1 (4.8)	N.S.

また、非階層型クラスター分析 (K-means 法) を用いて各症例を分類し直し、臨床特徴、重症度、認知機能に関して検討した所、Group 1は発話自然度と語想起 (語頭音) がコントロールに比べて不良であり、Group 2は認知機能が低下しており、Group 3は認知機能良好で重症度が低く、Group 4とGroup 5は、認知機能が低下しており重症度も

高いという特徴があった（表2）。

D. 考察

STN DBS 後の発話・音声機能は、両側手術群では多岐に渡る聴覚的評価項目の異常を示す一方で、右側のみ手術した群では非手術群と同程度であった。また、左側のみ手術した群では右側のみを手術した群よりも聴覚的評価で異常を示す項目を多く認めた。

左刺激は、発話のプロソディ、発音、明晰性を右刺激に比べて悪化させるとする報告 (Brain and Language 2003;87:253)や、左側の高電圧刺激は1年後の発話の明晰性を低下させるとした報告

(Neurology 2011;76:80) を認めるが、両側、左側、右側の刺激で長期観察した症例の検討は今回が初めてである。左側刺激がなぜ発話を悪化させるのかに関する機序は明らかでは無いが、STN DBS は同側の大脳半球の血流を変化させるとする報告 (Ann Neurol 2001;50:514)を認めており、言語を含めた運動系の回路に影響を及ぼすために発話障害を来していると推定されている。

症状の左右差が目立つ症例や、一側のみでも患者満足度を高めることが期待出来る症例では、言語障害を予防するために、まず一側のみを刺激術を施行し、待機的に両側刺激術を導入する方法もあるかと考えられた。

次に、両側刺激群の発話・音声機能障害の内容としては、パーキンソン病で認める運動低下性構音障害（声の高さや大きさの単調性、発話速度の変動、軽微な音の繰り返し）に加え、失調性構音障害（声の大きさの過度の変動、声の大きさの単調性、構音の歪み）、痙性構音障害（構音の歪み、声の高さの低音化、発話速度の低下、声の高さの変動、努力性嗄声）が主体である群をそれぞれ認めた。また、氣息性嗄声と発話持続時間の短縮など、声帯閉鎖不全や呼吸筋群の障害が示唆される一群や吃音が強い一群も認められた。

解剖学的に、視床下核の腹外側には錐体路、背内側には歯状核-赤核-視床路が走行している。最近の検討では、視床下角の背側～内側に刺激電極が設置

された場合に構音障害の出現頻度が高くなり、歯状核-赤核-視床路の刺激増強と関連するとの報告を認めるが (Mov Disord 2008;23:2377、Neurology 2011;76:80)、今回の小脳性構音障害も、同部位の刺激と関連している可能性がある。しかしながら、STN-DBS 後には小脳の血流はむしろ増加することが知られていること、小脳性構音障害のみで体幹や四肢の失調は認めない原因が不明であること、刺激部位と失調性構音障害との関連が必ずしも明確に示されていないことなど、小脳性構音障害の原因を歯状核-赤核-視床路に求めるには、今後解決すべき問題も多い。

吃音に関しては、PD 長期例（平均罹病期間 11 年）では、24 例中 13 例に認めたのに対して、早期例（平均罹病期間 5 年）では、29 例中 2 例にしか認めなかったとする報告がある (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:319)。このため、吃音は PD 病変の進行に伴って出現してきた可能性がある。一方、STN-DBS 実施後、刺激中には吃音が増悪し、刺激中止後には吃音が改善した症例において、発話負荷をかけて PET で血流変化を検討した報告では、刺激中には右吻側補足運動野、帯状回の血流増加が生じたが、Wernicke 野の血流は低下しており、STN の刺激が大脳半球の血流に影響を与えて吃音を増悪させる可能性が指摘されている。吃音は、一次運動野、運動前野、補足運動野前頭前野などの左右の働きの協調性が低下していることが原因の一つと考えられており、この結果は STN DBS が吃音の影響を及ぼしていることとして矛盾しない。今後、SPECT や PET を用いた脳血流の左右差、刺激のオン時とオフ時における吃音の変化の調査などを行う病態解析を進める必要がある。

痙性や氣息性嗄声については、両側錐体路刺激が影響している可能性以外にも声帯や喉頭筋群のジストニアが影響している可能性も考えられる。本病態のさらなる解明には、痙性構音障害や氣息性嗄声を示す症例に対するファイバースコープによる声帯や喉頭の観察、針筋電図などが必要である。

今回の検討では、PD の構音障害が進行した症例

では、高次脳機能障害や語想起の障害も認められた。これは、高度の構音障害を有する症例では長期例が多いため、認知症を有している症例が多い可能性と、前頭葉を含めた認知機能の低下が、発話障害や語想起障害を引き起こしている可能性も考えられる。近年の検討でも、認知症を伴うPDでは語想起や文法の障害を示す頻度が有意に高いこと (Brain Lang 2011 Epub ahead of Print) や、語想起を示すPDでは前頭葉を中心とした萎縮を認めること

(Neuroreport 2009;27:741) が報告されており今後のさらなる検討が必要である。

E. 結論

①両側 STN-DBS 群と左側 STN-DBS 群は、非 DBS 群に比べて高度かつ広範囲な発話・音声機能障害を呈しうる。

②両側 STN-DBS 群における発話・音声機能障害の特徴としては、PD 病変の進行に伴う障害以外に、小脳性構音障害、痙性構音障害、高度吃音、声帯・呼吸障害などが影響している。

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) Kato S, et al. Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness. J Neurol. 2011 Aug 18. [Epub ahead of print]

2) 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.

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

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

5) Watanabe H, et al. B-type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy 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

パーキンソン病手術治療説明会 10年の歩み

研究分担者 藤本健一¹⁾

研究協力者 村松慎一¹⁾，加藤正哉²⁾，川上忠孝¹⁾，木村唯子³⁾，中嶋 剛³⁾，中野今治¹⁾

1) 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

2) 自治医科大学脳神経外科 現：和歌山県立医大救急・集中治療部

3) 自治医科大学脳神経外科

研究要旨

パーキンソン病の患者・介護者に対する手術治療の説明会を実施し、その効果を検討した。神経内科医と脳外科医が共同で、毎月1回のペースで10年間に渡り、計92回の説明会を行った。1回あたりの参加者は平均5.3症例であった。参加者は関東圏が8割を占めたが、北は北海道から南は鹿児島まで、全国にまたがっていた。説明会の存在は、インターネットの検索で見つけた参加者が3分の2を占めた。手術選択に当たり、患者や介護者が情報を欲していることが浮き彫りになった。説明内容の理解度は比較的高く、説明内容は妥当と考えられた。説明会に参加して、手術治療を肯定的にとらえた参加者が多く、また、説明会への参加を他の患者にも勧めたいと考える参加者が多かった。手術治療説明会は、手術治療を理解し、選択を決断する上で有効な手段であることが確認された。

A. 研究目的

定位脳手術は薬物療法と並んで、パーキンソン病に対する有効な治療手段の一つである。定位脳手術は侵襲的な治療法であるため、僅かながらリスクを伴う。パーキンソン病は致死性疾患ではないので、手術を選択するにあたり、リスクも含めた患者の十分な理解とそれに基づく決断が必要である。また、優れた治療効果を得るには、覚醒下に手術を行い、適切な治療部位を見つける必要がある。定位脳手術の具体的な方法など、手術治療を選択する前に患者が理解しておくべき点も多い。そこで、パーキンソン病の手術治療を考慮している患者・介護者に対する説明会を定期的に行い、その効果を確認する。

B. 研究方法

定位脳手術に関わる神経内科医と脳外科医が共同で、パーキンソン病に対する手術療法を考慮している患者・介護者に対する説明会を実施した。説明会については、自治医科大学附属病院およびその関連

病院に通院中の患者に対しては主治医が紹介した。

また、インターネットのホームページで日程を公開し、広く参加者を募集した。開催は夏期休暇中や年末年始等を除く毎月1回（年約9回）とし、1回当たり60～90分かけて、パーキンソン病の治療における手術治療の位置づけ、手術の具体的な方法、手術前後での症状の変化、考えられる副作用について、動画を交えながら説明した。説明の後で、患者・介護者からの質問に答えた。最初の5年間は、純粹に定位脳手術の説明会とし、後半の5年間は、定位脳手術の説明の後で、パーキンソン病に対する遺伝子治療の説明会を継続して行った。

説明会の参加者にアンケートを行い、居住地、説明会に参加するに至った経緯、説明会の内容の理解度、定位脳手術を希望するか否か、この説明会への参加を他のパーキンソン病患者にも勧めたいか否かを調査した。また、参加者のうち何人が、自治医科大学附属病院において定位脳手術あるいは遺伝子治療を受けたかについて調査した。

(倫理面への配慮) 説明会への参加には特に制限を設けず、自治医科大学附属病院での治療歴の有無に関わらず、誰でも自由に参加できるようにした。また、アンケートへの回答は任意とした。

C. 研究結果

2001年7月から2011年6月までの10年間に、92回の説明会を開催し、合計485症例(1回あたり平均5.3症例)が参加した。単独で参加する患者は少なく、多くは家族や介護者とともに参加したので、参加人数は1000名を超えた。

以下はアンケートを実施した2006年6月以降に参加した275例に関するデータである。参加者の居住地は275例中217例(78.9%)が関東地方で、内訳は栃木県78例、埼玉県32例、東京都32例、茨城県25例、千葉県21例、神奈川県16例、群馬県13例であった。関東地方以外からの参加者は、福島県8例、愛知県と大阪府が各5例、北海道4例、秋田県、山形県、新潟県、京都府、兵庫県が各3例、宮城県、長野県、山梨県、静岡県、高知県が各2例、滋賀県、奈良県、徳島県、島根県、福岡県、大分県、佐賀県、鹿児島県が各1例であった。

説明会に参加するに至った経緯としては、インターネットで情報を得てが174例(63.3%)と最も多く、自治医科大学附属病院あるいはその関連病院の主治医に紹介されてが48例(17.5%)、その他の神経内科医に紹介されてが18例(6.5%)、その他の医師に紹介されてが7例(2.5%)、回答なし・未回収が28例(10.2%)であった(図1)。

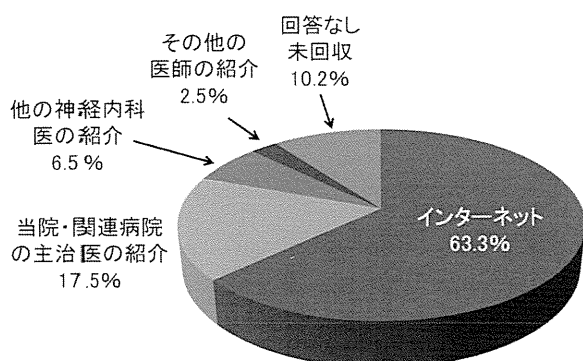


図1 説明会参加に至った経緯

説明会の内容の理解度に関しては、良く理解できたが76例(26.7%)、だいたい理解出来たが112例(40.7%)、理解出来なかったが9例(3.3%)、回答なし・未回収が78例(28.4%)であった(図2)。

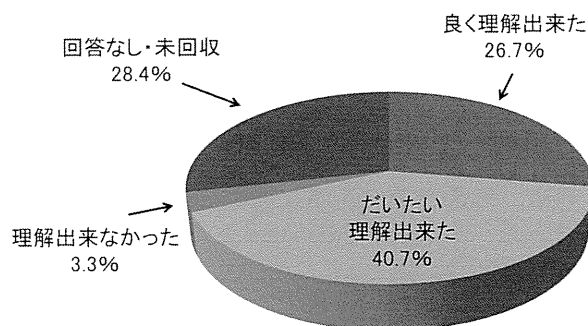


図2 説明会の内容の理解度

説明会に参加した結果、定位脳手術を希望するか否かについては、是非手術を受けたいが95例(34.5%)、必要な時考えたいが115例(41.8%)、手術は受けたくないが9例(3.3%)、回答なし・未回収が56例(20.4%)であった(図3)。

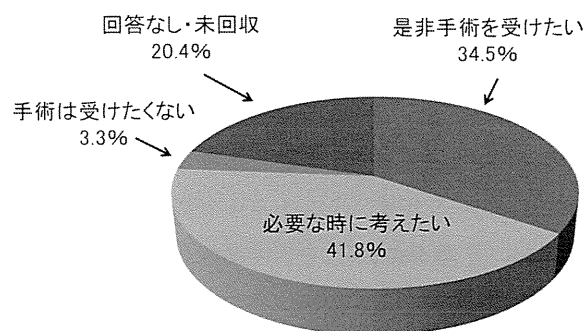


図3 定位脳手術を希望するか

説明会への参加を他のパーキンソン病患者にも勧めたいか否かについては、是非勧めたいが187例(68.0%)、どちらとも言えないが35例(12.7%)、勧めたくないが18例(6.5%)、回答なし・未回収が35例(12.7%)であった(図4)。

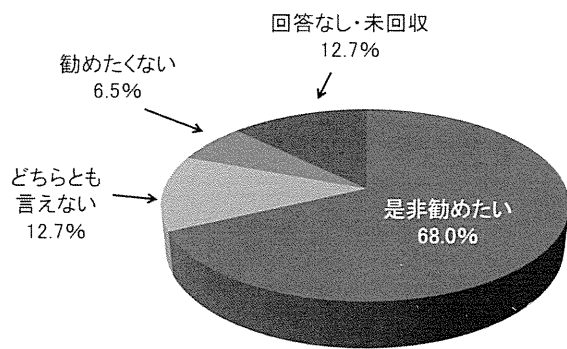


図4 他の患者にも参加を勧めたいか

275 例のうち 36 例が自治医科大学附属病院において定位脳手術を受けた。また、6 症例が自治医科大学附属病院における遺伝子治療の臨床試験に参加した。

D. 考察

パーキンソン病の手術治療説明会への参加者の居住地は、約 8 割が関東地方であったが、北は北海道から南は鹿児島県まで、全国に渡っていた。また、参加に至った経緯は、インターネットでホームページを見て参加を申し込んだ症例が全体の約 3 分の 2 を占めていた。説明会は、自治医科大学附属病院あるいはその関連病院を受診している患者のうち、主治医が定位脳手術の適応ありと判断したときに、患者および介護者に対して手術治療について説明する目的で開始したが、実際には自ら情報を求めて参加した参加者の方が遙かに多かった。一方、他の医師からの紹介は少数例に留まった。

説明会の内容や難易度に関しては、全体の 3 分の 2 の参加者が良く理解出来た、あるいはだいたい理解出来たと回答した。理解出来なかったと回答した参加者は 3.3%に過ぎなかったため、説明の内容はほぼ適切であったと考えられる。説明会を聞いて、全体の 4 分の 3 の症例は是非手術を受けたい、あるいは必要な時考えたいと肯定的に回答した。実際、275 例中 36 例が、その後自治医科大学附属病院において定位脳手術を受け、6 例が遺伝子治療の臨床研究に参加した。説明会に参加してから、実際に手術を決断するまでの期間は、説明会当日に決断した

症例から、数年経過して決断した症例まで様々であった。したがって、医学的に現状では手術適応とならない発症早期の症例でも、説明会に参加して、手術治療について理解しておくことは、将来の治療法の選択を考える上で有益と考えられた。説明会への参加を他のパーキンソン病患者にも勧めたいと考えた参加者が全体の 68%を占めたことも、これを支持すると思われる。

E. 結論

患者が手術選択に当たり、情報を欲している実態が明らかとなった。多くの参加者は、説明会に参加して手術治療に関する理解が深まったと回答した。説明会による患者への十分な情報提供は、手術治療を受けるかどうかを決断する上で有効な手段であることが確認された。

F. 研究発表（論文発表）

1. 藤本健一, 村田美穂, 服部信孝, 近藤智善: 大規模患者調査で明らかになった日本における Parkinson 病薬物治療の実態; Parkinson 病患者の服薬状況および疾患・治療に対する意識調査. Brain and Nerve 63, 255-265, 2011.
2. 藤本健一: パーキンソン病に対する遺伝子治療. 脳外誌 20, 87-92, 2011.
3. 藤本健一: Dopamin dysregulation syndrome. 神経内科 74, 7-13, 2011.
4. 藤本健一: 抗パーキンソン病薬の導入時期. 内科 107, 817-820, 2011.

パーキンソン病患者における四肢冷感の原因病態

—多系統萎縮症との比較—

研究協力者 瀧山嘉久¹⁾、
新藤和雅¹⁾、長坂高村¹⁾、

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)と多系統萎縮症(MSA)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、四肢冷感症状のあるPD患者12例(年齢42-72歳)とMSA患者8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、3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PD患者のみで有意に延長する傾向が認められた($p < 0.05$)。四肢末梢の冷感症状は、PDでは末梢性の自律神経障害が関与しているが、MSAでは中枢性自律神経障害が主体であると考えられた。

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、四肢冷感症状のあるPD患者と冷感症状の無い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、四肢冷感症状のあるPD患者のみで皮膚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。

一方、多系統萎縮症(MSA)でも、四肢末梢の循環障害による手指の冷感と色調変化の報告が多くあり、欧米では45-65%に認められるとされている。この病態機序についても不明の点が多いとされており、本年度は、四肢冷感のあるPD患者とMSA患者において、昨年度と同様の検査を

行い、両疾患における四肢冷感症状の病態機序に相違があるかどうか検討することとした。

B. 研究方法

対象は、PD患者12例であり、年齢は42-72(58.2±9.5)歳、男性9例女性3例、修正Yahr重症度2.0-4.0(3.0±0.6)であった。罹病期間は3-20(10.1±5.4)年であった。自律神経症状としては、12例に四肢冷感症状を認め、便秘(6例)、立ちくらみ(6例)、頻尿(6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。MSA患者は8例であり、年齢は33-77(57.9±12.4)歳、男性3例女性5例、UMSARS(part I)7-29(16.4±7.0)、UMSARS(part II)14-33(20.1±7.5)であった。罹病期間は1-7(3.1±2.0)年であった。自律神経症状としては、8例に四肢冷感症状を認め、便

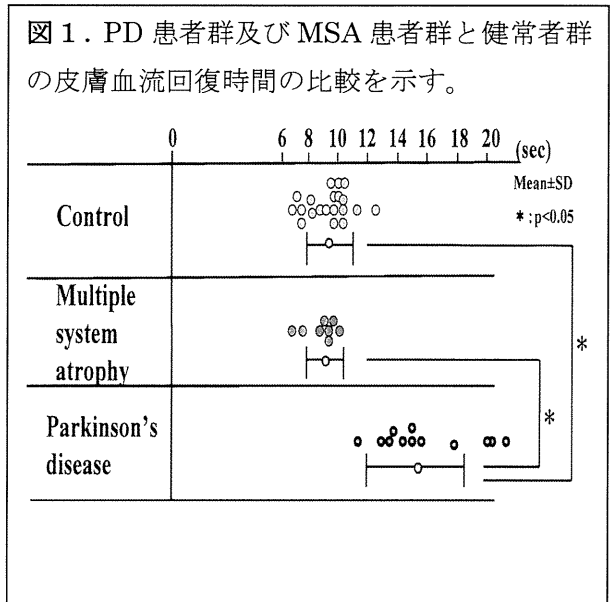
秘（8例）、起立性低血圧（6例）、頻尿（6例）、立ちくらみ（2例）、発汗低下（2例）もみられた。

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度以下の場合に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。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、MSA患者では健常者と差がない傾向が認められた。3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。皮膚血流が基礎血流まで回復するまでの時間

は、MSA患者群では健常者群と比較して有意差がみられなかったが、PD患者群では有意に延長する傾向が認められた（図1、 $p < 0.05$ ）。



D. 考察

これまで、MSA患者のSVRについて検討した報告は3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。MSAでは、PDと同様に神経薬理学的あるいは生理学的な検討からは、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ある。しかし、今回の検討からは、PD患者でみられた末梢血管の α 受容体脱神経過敏から血管収縮時間が延長し、四肢血流障害が生じる機序の関与はMSAでは少ないものと考えられた。MSAでは、中枢自律神経障害による体温調節の異常が主体となって四肢末梢の循環障害が起こっているものと推測された。今後は、さらなる四肢冷感症状の病態機序の解明が、PD患者及びMSA患者でも必要であり、各種血管拡張薬などの薬物治療の効果の確認についても検討する予定である。

E. 結論

四肢冷感症状のあるPD患者及びMSA患者においては、電気刺激後のSSNAバースト活動と皮膚血流減少反応に量的な異常はなかった。しかし、皮膚血流減少反応の持続時間は、MSA患者では健

常者と差がみられなかったが、PD 患者では有意に延長していた。PD と MSA では四肢末梢循環障害の病態機序に違いがあることが明らかとなった。

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.: Differences in cold hands between Parkinson's disease and multiple system atrophy (submitted).

2) 新藤和雅:パーキンソン病における皮膚血流障害. 自律神経 48:369-371、2011.

2.学会発表

1) 新藤和雅、ほか:パーキンソニズムを呈する疾患における病患者における皮膚血流回復時間の臨床的有用性の検討. 第52回日本神経学会総会、2011年5月20日、名古屋.

2) 新藤和雅:自律神経障害のみられる神経疾患における循環器系異常. 第64回日本自律神経学会総会シンポジウム、2011年10月27日、秋田.

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。

多系統萎縮症(MSA)における交感神経節病変の検討

研究分担者 吉田眞理¹⁾
研究協力者 三室マヤ¹⁾, 辰己新水¹⁾, 岩崎 靖¹⁾
1) 愛知医科大学 加齢医科学研究所

研究要旨

MSA と PD の synuclein 病理の相違点を明らかにする目的で、多数の MSA の交感神経節を用いて、臨床神経病理学的に詳細に検討した。病理診断された MSA65 例 (MSA-C 34 例, MSA-P 27 例) の交感神経節中 40 例(61.5%)と高頻度に synuclein 陽性構造物を認めた。うち、中枢に Lewy 小体を認めたのは 2 例(5%, PD+MSA 合併 1 例を除く)のみであったことから、MSA の末梢組織における synuclein 病理は、PD の synuclein 病理と一部共通する機序の存在が示唆された。

A. 研究目的

多系統萎縮症 (MSA) とパーキンソン病 (PD) は、臨床的に自律神経障害とパーキンソニズムを主症状とするなど類似点が多く、病理学的にも、ともに synucleinopathy の範疇に入る疾患で病変分布も共通しているため、病理診断の際、MSA のみであるのか、MSA に PD が合併しているのか困難な場合も少なくない。

PD と MSA の synuclein 病理の違いの一つに交感神経節病変が知られている。自律神経の中心である交感神経節において、PD では節前・節後線維とも変化があり早期より Lewy 小体病理が認められる。一方、MSA では節前線維の変化が中心で交感神経節には明らかな synuclein 陽性構造物は認められないとする意見が多いが、詳細は不明である。

今回、末梢組織における、MSA と PD の synuclein 病理の相違を明らかにする目的で、多数の MSA の交感神経節および全身臓器(消化管・心臓・副腎)を用いて、臨床神経病理学的に詳細に検討した。

B. 研究方法

当施設で病理診断された MSA161 例中、交感神経節が採取されている 65 例 (MSA-C 34 例, MSA-P 27 例)。平均死亡時年齢 67.6 歳 (MSA-C

68.7 歳, MSA-P 66.6 歳), 男:女は 34:30 (MSA-C 17:17, MSA-P 17:13), 平均罹病期間 8.8 年 (MSA-C 9.8 年, MSA-P 7.8 年)。

臨床症状に関しては各症例の臨床記録を後方視的に検討した。諸臓器に関しては、ホルマリン固定パラフィン包埋した検体を厚さ 4 μ m に薄切した。HE, Gallyas-Braak(GB)染色及び抗リン酸化 α -synuclein 抗体 (monoclonal, 1:3000, WAKO) による免疫染色を施行した後、synuclein 陽性構造物を評価した。

C. 研究結果

1) synuclein 陽性構造物の頻度について

HE では、MSA65 例中 9 例(13.8%)の交感神経節細胞や神経突起の中に Lewy 小体様構造物を認めた(図 1a)。リン酸化 synuclein による免疫染色では、65 例中 40 例(61.5%)に synuclein 陽性構造物を確認できた(図 1b)。

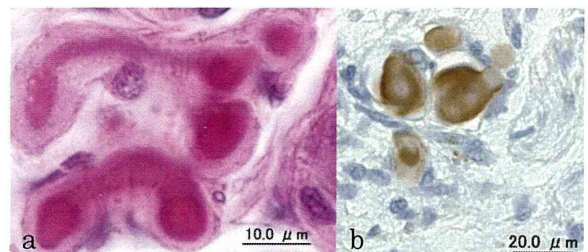


図 1. 交感神経節内に Lewy 小体様構造物を認めた。a HE 染色;b p α synuclein 染色

2) synuclein 陽性構造物の臨床的特徴について

交感神経節 synuclein 陽性例と陰性例では、死亡年齢に明らかな差を認めなかったが(平均死亡年齢;陽性例 67.1±8.0 歳, 陰性例 68.6±7.6 歳), 陽性例では MSA-C が多く, 優位に罹病期間が長かった(MSA-C/MSA-P;陽性例 22/16, 陰性例 11/14, 平均罹病期間;陽性例 10.1*±4.8 年, 陰性例 7.0 ±3.5 年). 自律神経症状の頻度は synuclein 陽性例と陰性例で明らかな差を認めなかったが, L-dopa に対する反応率は synuclein 陽性例で高い傾向にあった(L-dopa 反応率;陽性例 11/21 52.4%, 陰性例 3/13 23.1%).

3) synuclein 陽性構造物の病理的特徴について

synuclein 陽性例は SND 病変・OPCA 病変とも高度な例が多かった(SND/OPCA 高度例; 陽性例 28/40 70%, 陰性例 8/22 36.4%). 交感神経節のある MSA65 例中, HE で中枢に Lewy 小体を確認出来たのは 3 例, 全て交感神経節 synuclein 陽性例であった.

4) synuclein 沈着量と全身病理

交感神経節陽性 40 例中, 31 例 77.5%は一つの神経節に 1-数個ていど, 点状あるいは neurite 様の構造物を認める程度であった. しかし, 9 例 22.5%は PD と区別出来ないほど沈着量が多く, HE でも Lewy 小体や neurite 様構造物を確認出来る傾向にあった.

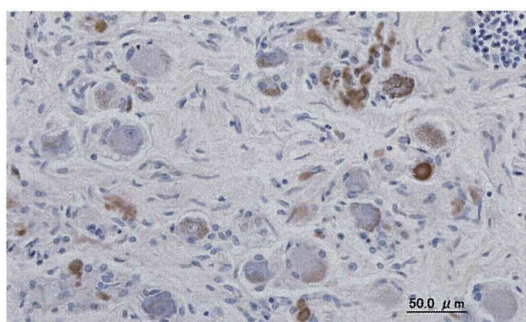


図 2. 交感神経節内に Lewy 小体・neurite 様構造物を多数認めた. p- α synuclein 染色

沈着量が高度な 6 例において消化管・副腎・心臓の synuclein 陽性構造物を検討したところ, 5 例 83.3%に synuclein 陽性構造物を認めた.

	頻度	%
食道	2/6	33.3
胃	0/6	0
小腸	1/6	16.7
大腸	0/6	0
副腎	0/6	0
心臓	3/6	50.0

表 1. 交感神経節陽性例 6 例中の全身臓器 p- α synuclein 陽性構造物出現率

心臓では, 6 例全例で心臓交感神経線維の TH 染色・リン酸化 neurofilament 染色の染色性が中等度から高度に低下していた. synuclein 陽性構造物は, 比較的 TH 染色・リン酸化 neurofilament 染色の染色性が保たれている 3 例に認められた.

D. 考察

MSA の交感神経節 65 例中(平均 67.6 歳), 40 例 61.5%にリン酸化 synuclein 陽性構造物を認めた. 60 歳代の交感神経節における潜在性のレビー小体出現頻度 0-8.3%に比し, 明らかに高頻度であり, MSA においても末梢組織である交感神経節に病変を認めることが確認された.

MSA の交感神経節では, synuclein 沈着量が軽微な例(31 例, 77.5%)がほとんどであった. しかし, 沈着が高度で, HE やリン酸化 synuclein 免疫染色の所見からは PD と区別困難な例(9 例, 22.5%)が存在し, PD 合併の有無が問題であると考えられた. そこで, PD 病変を確認するため, 中枢および末梢組織を詳細に検討した.

交感神経節 synuclein 陽性 40 例中, 中枢神経

に HE で Lewy 小体を認めたのは 3 例あり，うち PD 経過観察中に MSA を合併した 1 例を除くと，潜在性に Lewy 小体が出現したのは，2 例(5%)であった．60 歳代の中枢における HE での潜在性 Lewy 小体出現頻度(4.4%)とほぼ同じであったことから，今回の検討では，MSA において中枢組織での Lewy 小体病理出現頻度は健常人と同程度であると思われた．

続いて，交感神経節に synuclein 沈着が高度な 6 例の消化管・副腎・心臓を検索したところ，5 例(83.3%)に synuclein 陽性構造物を認めた．また，心臓交感神経の TH・NF 陽性線維は 6 例全例で低下していた．症例数が少ないため，今後の検討が必要であるが，今回の検討では，MSA において交感神経節に synuclein 沈着が高度な症例では，末梢組織にも synuclein 陽性構造物の出現頻度が高い傾向にあった．

以上より，MSA の末梢組織の synuclein 病理は，中枢神経系とは異なり，一部 PD の synuclein 病理とオーバーラップする機序を有する可能性が推察され，更なる検討が必要であると考えられた．

E. 結論

MSA の交感神経節 65 例でリン酸化 synuclein 陽性率を検討した．

MSA の交感神経節では，62.1%(40 例)と高頻度に synuclein 陽性構造物を認めた．

MSA の末梢組織における synuclein 病理は，PD の synuclein 病理と一部共通する機序の存在が示唆された．

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文

1. Mori F, Tanji K, Kon T, et al. FUS immunoreactivity of neuronal and glial intranuclear inclusions in intranuclear inclusion

body disease. Neuropathol Appl Neurobiol, 2011, 2011 Aug 25. [Epub ahead of print]

2. Fujita K, Yoshida M, Sako W, et al. Brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin inclusions in proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 82:12 1402-03
3. Hasegawa M, Nonaka T, Tsuji H, et al. Molecular Dissection of TDP-43 Proteinopathies. J Mol Neurosci 2011 45:480-5.
4. 吉田眞理. 原発性側索硬化症、下位運動ニューロン病、広汎型 ALS Clinical Neuroscience 29:991-994
5. 岩崎靖, 森恵子, 伊藤益美, 他. 初期には脊髄小脳変性症と診断され、オリブ・橋・小脳病変が高度であった進行性核上性麻痺の 1 剖検例. 臨床神経 51:756-760
6. 岩崎靖, 森恵子, 伊藤益美, 他. 高齢発症の前頭側頭葉変性症の 1 剖検例. 臨床神経 51:426-429

2. 学会発表

三室マヤ, 辰己新水, 吉田眞理, 橋詰良夫, 多系統萎縮症(MSA)における交感神経節病変の検討, 第 52 回日本神経病理学会総会, 6 月 2-4 日, 2011, 京都テルサ

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

進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症剖検例における

MRI・SPECT 所見の検討

研究分担者 饗場郁子¹⁾

研究協力者 齋藤由扶子¹⁾, 後藤敦子¹⁾, 横川ゆき¹⁾, 見城昌邦¹⁾, 片山泰司¹⁾, 田村拓也¹⁾
榊原聡子¹⁾, 犬飼 晃¹⁾, 辰己新水²⁾, 三室マヤ²⁾, 岩崎 靖²⁾, 吉田眞理²⁾
長縄慎二³⁾, 川井 恒⁴⁾, 二橋尚志⁵⁾, 加藤克彦⁶⁾

¹⁾ 国立病院機構東名古屋病院神経内科, ²⁾ 愛知医科大学加齢医科学研究所

³⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科分子総合医学専攻高次医用科学講座量子医学野

⁴⁾ 名古屋大学医学部付属病院放射線科, ⁵⁾ 名古屋大学医学部付属病院放射線部

⁶⁾ 名古屋大学医学部保健学科放射線技術科学専攻医用放射線技術学講座

研究要旨

進行性核上性麻痺(Progressive supranuclear palsy;PSP)と大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration;CBD)剖検例における生前の画像を後方視的に検討し、鑑別診断に寄与する所見があるかどうかを検討した。対象は、国立病院機構東名古屋病院にて病理診断された PSP12 例および CBD6 例。生前の MRI および IMP-SPECT 所見について、MRI は形態診断の専門医 2 名が、SPECT は核医学の専門医 2 名が年齢・性別のみの情報をもとに読影を行い、疾患毎に所見の特異度と感度を算出した。PSP では、MRI における脳幹・小脳の萎縮、CBD では側脳室拡大の左右差、頭頂葉萎縮、中心溝拡大および SPECT における頭頂葉を含む大脳広範の高度集積低下が各々の疾患に特異度の高い所見であり、両者の鑑別 に寄与する所見と考えられたが、感度は高くなかった。今後症例数を増やして検討する必要がある。

A.研究目的

進行性核上性麻痺(Progressive supranuclear palsy;PSP)と大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration;CBD)剖検例における生前の画像について共通点および相違点を抽出し、鑑別診断に寄与する所見があるかどうかを検討する。

B.研究方法

対象は、国立病院機構東名古屋病院にて病理診断された PSP12 例（死亡時年齢 75.3±4.9 歳、罹病期間 6.3±3.1 年）および CBD6 例（62.2±5.9 歳、5.3±2.0 年）。PSP12 例中 8 例は RS(Richardson's syndrome), 2 例は PSP-C(PSP with cerebellar ataxia), 1 例はパーキンソニズムが長期間先行し PSP-P(PSP-Parkinsonism)に準ずる症例と考え

られ、1 例は発症 7 ヶ月で死亡した初期例で、PSP の臨床特徴は認めなかった。CBD6 例中 3 例は PSP, 1 例は DLB, 1 例は ALS-D の臨床像をとり、CBS(Corticobasal syndrome)は 1 例もみられなかった。また PSP は 12 例中 11 例が最終的に PSP と臨床診断されたのに対し、CBD は 6 例中わずか 1 例のみが CBD と臨床診断されるに留まった。

生前の MRI および IMP-SPECT 所見について、MRI は形態診断の専門医 2 名が、SPECT は核医学の専門医 2 名が年齢・性別のみの情報をもとに読影を行った。読影前にトレーニングセッションを設けた後、検討症例の読影を行い、読影者間で所見が異なる場合は、経験年数の長い読影者の所見を採用した。複数回撮影している例では、初

回と最終回を検討の対象とした。

MRI は、水平断像(T2 強調像)および正中矢状断像(T1 強調像)において前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉, 小脳半球の萎縮の有無および左右差, Sylvius 裂・側脳室・中心溝拡大の有無および左右差, 第3 脳室拡大, Hummingbird sign, Morning glory sign, Penguin sign, 脳梁, 中脳被蓋, 橋被蓋, 橋底部, 延髄, 小脳虫部の萎縮の有無, T2 強調像における高信号(中脳被蓋, 橋被蓋, 淡蒼球, 側脳室周囲, 大脳深部白質)の有無および左右差を評価の対象とし, SPECT では, 水平断・矢状断・冠状断において前頭葉, 側頭葉, 後頭葉, 頭頂葉, 基底核(レンズ核), 視床, 小脳, 脳幹の集積低下の有無と程度および左右差について, 「なし」「おそらくなし」「おそらくあり」「あり」の4 point scale で評価を行った。各々の所見について「あり」のみを「所見陽性」, および「あり」と「おそらくあり」を「所見陽性」とする2種類の方法で, 疾患毎の感度(所見陽性/疾患あり)と特異度(所見陰性/疾患なし)を算出した。

(倫理面への配慮)

剖検時に研究利用に関する説明を行い, 文書同意の得られた患者を対象とした。また本研究については, 国立病院機構東名古屋病院倫理委員会にて承認を得た。

C. 研究結果

(1) MRI

PSP (表 1) では中脳被蓋, 橋被蓋, 橋底部の萎縮, Hummingbird sign, 小脳半球の萎縮, 小脳虫部萎縮, 第4 脳室拡大「あり」, Morning glory sign, 小脳萎縮の左右差「あり」「おそらくあり」の特異度が高かった(90%以上)。

CBD (表 2) では側脳室拡大の左右差, 頭頂葉萎縮, 中心溝拡大「あり」所見の特異度が高かった(90%以上)。

第3 脳室拡大, Sylvius 裂拡大, 側頭葉萎縮, 脳梁萎縮が「あり」「おそらくあり」は, 両疾患ともに

感度が高かった(表 3)。大脳萎縮の左右差は PSP・CBD ともに感度が低かった。

表 1. PSP に特異度の高い MRI 所見

	特異度(%)	感度(%)
中脳被蓋萎縮	100	29
Hummingbird sign	90	29
Morning glory sign*	91	24
橋被蓋萎縮(水平断)	100	24
橋被蓋萎縮(矢状断)	91	38
橋底部萎縮(矢状断)	91	57
小脳半球萎縮	91	43
小脳萎縮左右差*	100	29
小脳虫部萎縮	100	24
第4 脳室拡大	91	29

*「あり」「おそらくあり」

表 2. CBD に特異度の高い MRI 所見

	特異度(%)	感度(%)
頭頂葉萎縮	90	27
中心溝拡大	90	50
側脳室拡大左右差	100	36

表 3. PSP・CBD ともに感度の高い MRI 所見

	PSP の感度 (%)	CBD の感度 (%)
第3 脳室拡大*	81	82
Sylvius 裂拡大*	90	100
側頭葉萎縮*	95	91
脳梁萎縮*	81	82

*「あり」「おそらくあり」

(2) SPECT

PSP に特異度の高い所見はみられず, CBD では頭頂葉, 前頭葉・頭頂葉, 前頭葉・側頭葉・頭頂葉の高度集積低下の特異度が高かった(表 4)。

前頭葉, レンズ核, 視床の集積低下「あり」「おそらくあり」は両疾患ともに感度が高かった(表 5)。

集積低下の左右差については、PSP・CBD ともに特異度が低かった。

表 4. CBD に特異度の高い
SPECT 上の集積低下所見

	特異度 (%)	感度 (%)
頭頂葉高度低下	89	43
前頭葉・頭頂葉高度低下	89	43
前頭葉・頭頂葉・側頭葉高度低下	89	43

表 5. PSP・CBD ともに感度の高い
SPECT 上の集積低下所見

	PSP の感度 (%)	CBD の感度 (%)
前頭葉*	100	100
側頭葉*	100	100
レンズ核*	89	100

*「あり」「おそらくあり」

D. 考察

進行性核上性麻痺は、CBD と同じく 4R タウオパチーである。両疾患は各々特異的なグリア細胞の異常所見（質的な差異）が明らかにされる一方で、病変部位は黒質、基底核、大脳皮質など共通であり、CBD でも PSP の臨床像を呈する例や逆に PSP でも CBS を呈する例が報告されており、臨床症候のみで両者を区別することは現時点では困難ある。特に CBD では典型的な CBS を呈する例は少ないと報告されており、今回の 6 例においても CBS は 1 例もみられなかった。このような背景から PSP と CBD を生前に鑑別するバイオマーカーの開発が待たれている。

MRI の報告に関しては、PSP では中脳被蓋の萎縮 (Morning glory sign, Humming bird sign, Penguin sign), 橋被蓋の萎縮, 上小脳脚の萎縮, 中脳水道周囲の T2 高信号, 視床の萎縮, 第 3 脳室の拡大, 前頭葉の萎縮,

CBD では前頭葉, 頭頂葉の萎縮, 大脳萎縮の左右差などが報告されており, SPECT については PSP では前頭葉, 視床, 脳幹, 小脳で集積低下, CBD では前頭葉, 頭頂葉の集積低下および左右差などが報告されているが, MRI, SPECT いずれも臨床例での検討が多く, 病理診断例での報告は少ない。

今回剖検例の画像の検討より, PSP では, 脳幹・小脳の萎縮, CBD では側脳室拡大の左右差, 頭頂葉萎縮, 中心溝拡大および SPECT における頭頂葉を含む大脳広範の高度集積低下が各々の疾患に特異的な所見であることが明らかになり, 両者の鑑別診断に寄与する所見と思われたが, 感度は高くなかった。

剖検例での検討はきわめて重要であるが, 今回は少数例の検討であり, 今後多数例での検討や臨床像 (RS, CBS など) からみた画像の検討, 初期の所見や経時的な変化の検討などが課題である。前向きコホートとして観察し, 最終的に病理を確認するのが望ましい。

E. 結論

PSP では, 脳幹・小脳の萎縮, CBD では側脳室拡大の左右差, 頭頂葉萎縮, 中心溝拡大および SPECT における頭頂葉を含む大脳広範の高度集積低下が各々の疾患に特異的な所見であり, 鑑別診断に寄与する所見と考えられた。

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

・饗場郁子, 後藤敦子, 見城昌邦, 片山泰司, 齋藤由扶子, 横川ゆき, 田村拓也, 榊原聡子, 犬飼晃, 吉田眞理. 大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の解析. 第 52 回日本神経学会学術大

会（名古屋）. 2011.5

・後藤敦子，饗場郁子，齋藤由扶子，榊原聡子，早川恵理，田村拓也，片山泰司，見城昌邦，横川ゆき，犬飼 晃，祖父江 元. 進行性核上性麻痺における脳波所見の推移と認知障害，前頭葉の血流低下との関連. 第52回日本神経学会学術大会（名古屋）. 2011.5

・横川ゆき，榊原聡子，田村拓也，片山泰司，見城昌邦，後藤敦子，齋藤由扶子，饗場郁子，犬飼晃，吉田眞理，祖父江 元. レビー小体病の生命予後に関する検討. 第52回日本神経学会学術大会（名古屋）. 2011.5

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

Perry 症候群の診断基準案作成と疫学調査について

研究分担者 服部信孝^{1),2),6)}

研究協力者 富山弘幸^{1),2)}, 李林¹⁾, 中尾紘一³⁾, 京楽格⁴⁾, 栗崎玲一⁵⁾,
李元哲⁶⁾, 船山学^{1),6)}, 吉野浩代⁶⁾, 音成龍司⁷⁾, 坪井義夫⁸⁾,

- 1) 順天堂大学脳神経内科
- 2) 順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座
- 3) 自治医科大学神経内科
- 4) 宮崎大学第3内科
- 5) 熊本南病院神経内科
- 6) 順天堂大学老人性疾患病態・治療研究センター
- 7) 音成神経内科クリニック
- 8) 福岡大学神経内科

研究要旨

【目的】Perry 症候群はパーキンソニズム，うつ，体重減少，低換気をきたす予後不良の稀な遺伝性疾患である。2009 年，Perry 症候群の原因遺伝子として *DCTN1* が報告された。日本人パーキンソニズム症例において *DCTN1* 変異解析を行い，日本人における Perry 症候群の頻度，分布，臨床像を明らかにするとともに，診断基準の確立を目指す。【方法】複数の既知変異が報告されている *DCTN1* exon 2 について，日本人パーキンソニズム 924 例で直接塩基配列決定法により解析を行い，臨床的検討を行った。【結果】ヘテロのミスセンス変異をもつ Perry 症候群家系を 3 家系見出した。新規変異も 1 家系で同定した。それらの症例では 30-40 歳代発症の L-dopa 反応性のパーキンソニズムに加え，うつ，体重減少，中枢性低換気などを認め，10 年以上の罹病期間の症例もあった。MIBG 心筋シンチでの取り込みが低下している症例もあり，臨床的にパーキンソン病と鑑別が困難な症例も存在した。【考察】Perry 症候群は常染色体優性遺伝性の TDP-43 プロテノパチーであるが，臨床的にパーキンソン病と主要症候が似ており，中枢性低換気をきたし突然死に至るまで鑑別診断が困難な症例がある可能性がある。臨床診断基準に基づき，遺伝子診断の後，中枢性低換気をきたす前に，筋萎縮性側索硬化症のように病名告知，人工呼吸管理の適応の選択について検討していく必要があると思われる。【結論】日本人パーキンソニズムのなかに，Perry 症候群が複数家系存在しており，今後も臨床的評価とともに遺伝子解析，全国規模での疫学調査を行い，診断基準，診療指針を確立していく必要がある。

A. 研究目的

Perry 症候群はパーキンソニズム，うつ，体重減少，低換気をきたす予後不良の稀な遺伝性疾患であり，2009 年に *DCTN1* が原因遺伝子として報告された．報告例が稀なため，本疾患の分布や頻度，臨床像は十分には明らかにされていず，L-Dopa 反応性の症例もありパーキンソン病 (PD) との異同が問題となる．今回，日本人パーキンソニズム症例において *DCTN1* 変異解析を行い，日本人における Perry 症候群の疫学的頻度，分布，臨床像を明らかにし，臨床診断基準案を作成していくことを目的とした．

B. 研究方法

複数の既知変異が報告されている *DCTN1* exon 2 について，順天堂大学遺伝子バンクにおける日本人パーキンソニズム 924 例で，直接塩基配列決定法により解析を行った．

(倫理面への配慮)

患者，家族への説明と同意を得た上で，順天堂大学倫理委員会の承認のもとに本研究を遂行した．

C. 研究結果

ヘテロのミスセンス変異をもつ Perry 症候群の 3 家系 4 症例を優性遺伝性パーキンソニズム家系で見出した．新規変異も 1 家系で同定した．今のところすべて九州の家系であった．それらの症例では 30-40 歳代発症の L-dopa 反応性のパーキンソニズムに加え，うつ，体重減少，中枢性低換気などを認め，10 年以上の罹病期間の症例もあった．MIBG 心筋シンチでの取り込みが低下している症例もあり，臨床的に PD と鑑別が困難な症例も存在した．

D. 考察

Perry 症候群は常染色体優性遺伝性の TDP-43 プロテインパチーであるが，臨床的に L-dopa 反応性のパーキンソニズムに加え，うつ，体重減少と主要症候が似ており，MIBG 心筋シンチでの取り込みが低下している症例もあり，PD との鑑別が難しく，

中枢性低換気をきたし突然死に至るまで鑑別診断が困難である可能性がある．若年発症の家族性 atypical parkinsonism のみでなく，PD と診断した症例の中にも Perry 症候群が隠れている可能性があり，遺伝子診断の後，中枢性低換気をきたす前に，筋萎縮性側索硬化症のように病名告知，人工呼吸管理の適応の選択について検討していく必要があると思われる．しかしながら一方，現時点で若年発症の予後不良の疾患であり，浸透率も比較的高いことが想定され，遺伝子診断の適応，説明と同意，病名告知においても難しい問題が伴う．そのため，診断基準の確立，疫学調査，症例の蓄積による臨床像の評価から診療指針を作成しつつ，病態の解明，治療法の確立に繋げていくことが急務である．

さらには，Perry 症候群の研究から，広くパーキンソニズム，筋萎縮性側索硬化症をはじめとする TDP-43 プロテインパチーの病態解明および治療法開発へと繋がっていく可能性も期待される．今のところ Perry 症候群患者の *DCTN1* 変異は CAP-Gly ドメインの exon 2 に集中しており，この部位の機能的重要性が示唆され，今回見つかった新規変異も含め，この部位がよい分子遺伝学的アプローチ，機能解析研究のターゲットなりうると考えられる．

E. 結論

日本人パーキンソニズムのなかに，Perry 症候群が複数家系存在しており，今後も臨床的評価とともに遺伝子解析，診断基準案から大規模な疫学調査を行いつつ，さらに診断基準を確立し，診療指針を確立していく必要がある．

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tomiyama H. Axon guidance pathway genes and Parkinson's disease. *J Hum Genet* 2011;56:102-3.