

パーキンソン病患者の姿勢について；一般住民との対比から

研究分担者 藤本健一¹⁾

研究協力者 安藤喜仁¹⁾，中野今治¹⁾，関東パーキンソン病勉強会，
ジェイ・エム・エスⅡコホート研究グループ

1) 自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門

研究要旨

多数例の首下がり，腰曲がり，側屈の角度を計測することによって，パーキンソン病患者と一般住民の姿勢を比較した．パーキンソン病患者は一般住民と比べて首下がり，腰曲がりが強いが，側屈は差を認めなかった．首下がりや腰曲がりはパーキンソン病患者も一般住民も男性が女性と比べて有意に強かったが，腰曲がり，側屈は男女差を認めなかった．首下がりや腰曲がりは一般住民で年齢と相関，腰曲がりはパーキンソン病患者で年齢と相関した．パーキンソン病患者の首下がり，腰曲がりは総 LED と相関した．

A. 研究目的

パーキンソン病（PD）患者は首下がり，腰曲がり，側屈など様々な姿勢異常を呈する．その頻度に関する報告の多くは主観的なもので，実際に角度を計測した報告は少ない．健常人も年齢とともに首下がりや腰曲がりが増えると予想される．しかし，健常人の姿勢を計測した報告は見当たらない．本研究は，PD 患者と健常人の姿勢を同じ方法で計測し，その特徴を知ることが目的とする．

B. 研究方法

16 の専門医療機関を受診した PD 患者 1,024 名（男性 540 名，女性 584 名）と，栃木県下野市，富山県上市町，岐阜県和良町，香川県綾川町，佐賀県唐津市の 5 市町村の住民検診を受診した一般住民 2,219 名（男性 1,046 名，女性 1,173 名）を対象とした．文章による同意を得た上で，患者の背面と側面の立位写真を垂線とともに撮影した．写真上で外耳孔，肩峰，大転子を同定し，外耳孔と肩峰を結んだ線および肩峰と大転子を結んだ線がなす角を首下がりの角度，肩峰と大転子を結んだ線と垂線がなす角を腰曲がりの角度，左右の

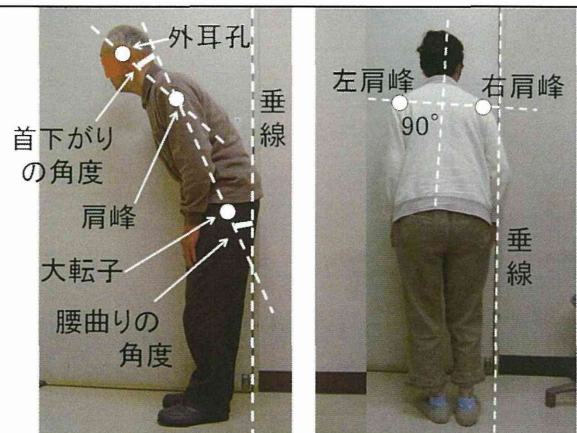


図 1 角度の計測方法

肩峰を結んだ線と 90 度で交わる線が垂線となす角を側屈の角度と定義し，それぞれの角度を計測した（図 1）．年齢，性別，発症側，罹病期間，重症度，内服薬等の症例情報と姿勢異常の関係を検討した．群間比較には Mann-Whitney U 検定を用い， $P < 0.05$ を有意差ありとした．研究は各施設の倫理委員会の承認を得て実施した．

C. 研究結果

年齢を補正すると，首下がりや腰曲がりは PD 患者で 21.8 ± 14.4 度（平均 \pm SD：以下同様），一般住民 12.6

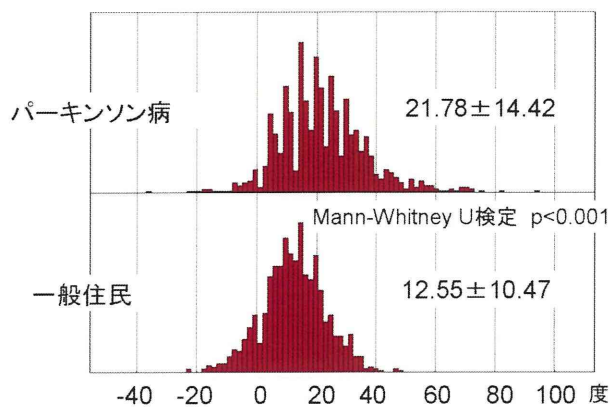


図2 首下がりの角度（年齢補正後）

±10.5度で、有意にPD患者の首下がりが強かった（図2）。腰曲がりはPD患者で6.0±12.7度、一般住民で-4.2±3.8度で、有意にPD患者の腰曲がりが強かった（図3）。側屈はPD患者で2.9±3.3度、一般住民で2.1±1.6度で有意差を認めなかった。

男女差に関しては表1に示すように、PD患者、一般住民とも男性が女性に比べて有意に首下がりが強かった。腰曲がり、側屈に関してはPD患者、一般住民とも男女差を認めなかった。

首下がり是一般住民で年齢とともに強くなった（図4）のに対してPD患者では年齢との相関を認めなかった。首下がりにはPD患者で年齢とともに強くなった（図5）のに対して一般人では年齢との相関を認めなかった。側屈はPD患者、一般人とも年齢との相関を認めなかった。

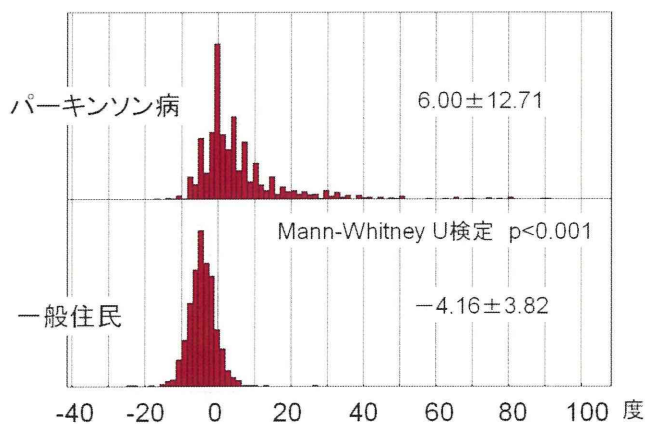


図3 腰曲がりの角度（年齢補正後）

表1 男女別の比較

		男性	女性	p	
一般住民	n	1046	1173		
	首下がりが	14.1±10.5	10.2±9.6	<0.001	
	腰曲がり	-4.4±3.7	-4.2±3.7	n.s.	
PD患者	n	540	584		
	首下がりが	25.4±13.7	18.3±14.2	<0.001	
	腰曲がり	4.9±10.7	7.0±14.2	n.s.	
		側屈	0.6±2.5	0.5±2.6	n.s.
		側屈	1.0±3.8	0.8±4.6	n.s.

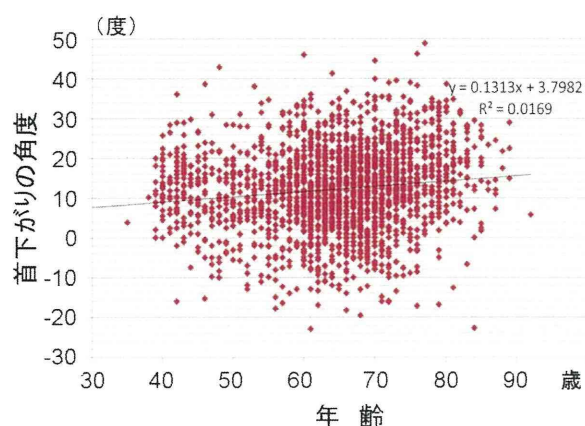


図4 一般住民の首下がりと年齢の関係

PD患者に関して、重症度と各角度の関係を調べた（表2）。Wearing-off現象の有無との関係では、首下がりには相関を認めなかったが、腰曲がりと側屈はwearing-off現象を有する群で有意に強かった（図6と図7）。ON時のHoehn & Yanr重症度がI～IIIの群とIV～Vの群の比較では、首

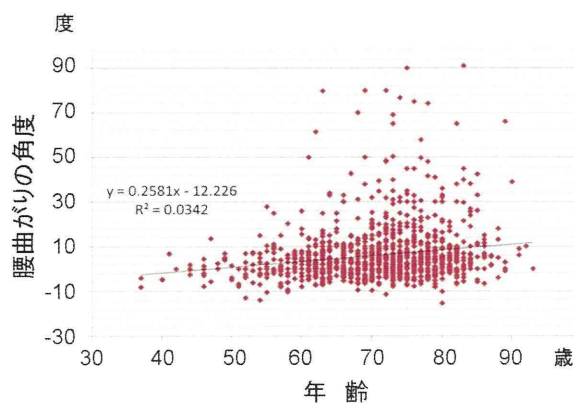


図5 PD患者の腰曲がりと年齢の関係

表 2 Wearing-off の有無, ON 時の
Hoehn & Yanr 重症度 (I ~ III / IV ~ V)
と各要素の関係 (数値は p 値)

	首下がり	腰曲がり	側屈
W/O の 有無	関連なし 0.215	関連あり <0.001	関連あり <0.001
H&Y の 差	関連なし 0.057	関連あり <0.001	関連なし 0.050

下がりと側屈は関連を認めなかったが、腰曲がりは Hoehn & Yanr 重症度が IV ~ V の群で有意に強かった (図 8) .

PD 治療薬との関係では、総 LED (levodopa equivalent dose) が首下がり (図 9) および腰曲がり (図 10) と相関を示した。姿勢異常の原因になることが指摘されているドパミンアゴニスト

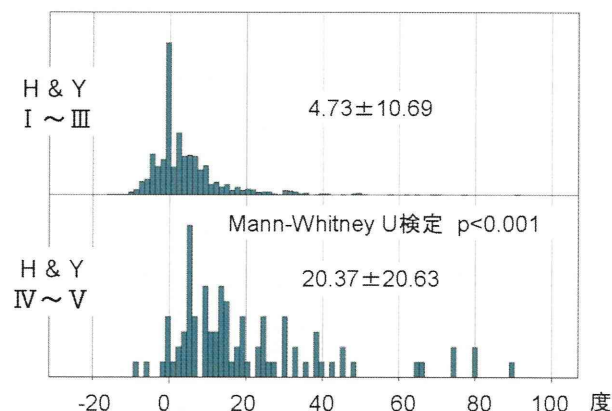


図 8 ON 時の Hoehn & Yahr 重症度 (I ~ III / IV ~ V) と腰曲がりの角度

による LED との相関は首下がり、腰曲がりとも認めなかった。側屈に関しては総 LED、ドパミンアゴニストによる LED とも相関を認めなかった。

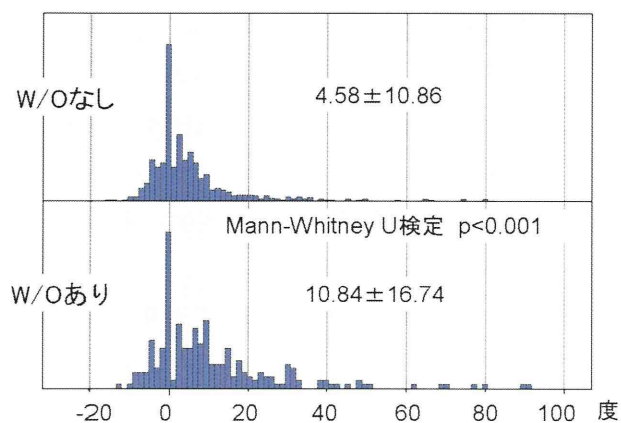


図 6 Wearing-off の有無と腰曲がりの角度

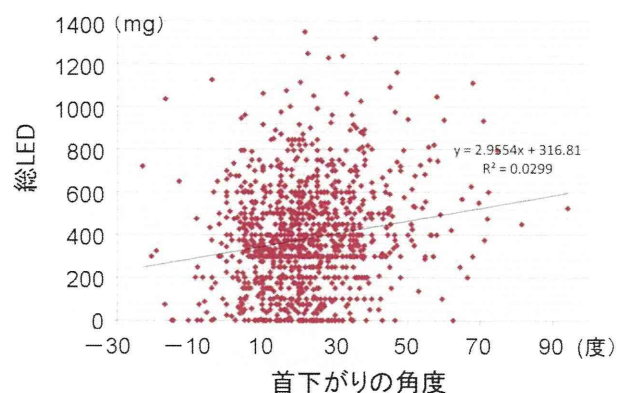


図 9 総 LED と首下がりの角度

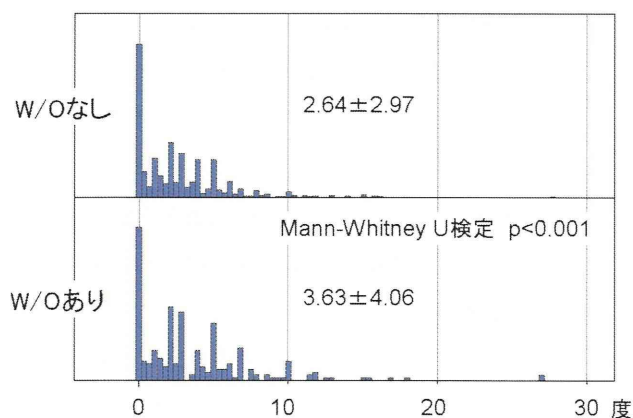


図 7 Wearing-off の有無と側屈の角度

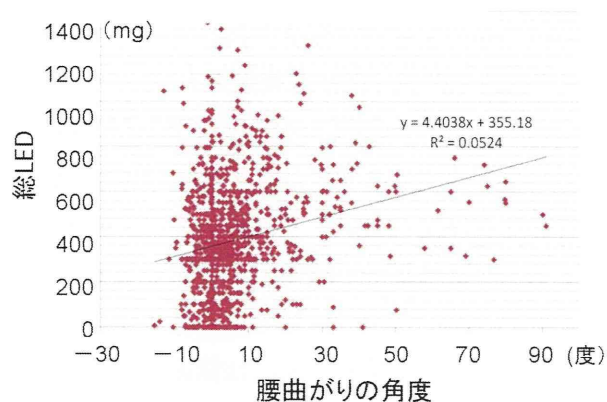


図 10 総 LED と腰曲がりの角度

D. 考察

PD では首下がり (dropped head) や腰曲がり (camptocormia) などの前傾や pisa 症候群と呼ばれる側屈が目立つ。今回の研究で住民健診を受診した一般住民と比べて、PD 患者は明らかに首下がり、腰曲がり強いことが明らかとなった。年齢補正をしても、PD 患者は一般住民と比べて、平均 9 度首下がり、平均 10 度腰曲がりであった。一般住民の腰曲がりの角度は平均 -4.2 度、すなわち後屈しているのに対して、PD 患者では平均 6.0 度前屈していた。側屈に関しては PD 患者と一般住民で統計学的有意差を認めなかった。PD 患者における SD は一般住民の 2 倍を超えていて、ばらつきが大きかった。これは極端に側屈の強い症例が存在するためと思われる。

首下がりや瘦せた女性に多い印象を持っていたが、実際に計測してみると PD 患者、一般住民とも男性が女性よりも首下がりが強かった。これとは対照的に、統計学的有意差を認めないものの PD 患者、一般住民とも女性の方が男性よりも腰曲がり強い傾向を認めた。女性は腰曲がり強いために頭を挙上して前方視界を確保するため、首下がりの角度が小さい可能性がある。

Wearing-off の有無や ON 時の Hoehn & Yahr が I ~ III に留まるか IV ~ V であるかは、PD の重症度と関係する。腰曲がり強い重症度と関連したのに対して、首下がり強い統計学的有意差を認めなかった。腰曲がりの結果、頭を挙上する代償起点が働き、首下がりが補正された可能性がある。

総 LED が多いほど姿勢異常も強かった。総 LED は PD の重症度と関係するため、このような結果になったと考えられる。2010 年に実施した全国疫学調査の結果、ドパミンアゴニストの服薬によって姿勢異常が誘発される可能性が示唆された。しかし今回の調査で、ドパミンアゴニストの服薬量と姿勢異常の間には関連を見いだせなかった。姿勢異常のためにドパミンアゴニストの服薬を制限している症例も存在するため、差を認めなかった可能性もある。

E. 結論

1. 年齢を補正しても、PD 患者は一般住民と比べて有意に首下がり・腰曲がり強かった。
2. PD 患者、一般住民とも、男性が女性よりも首下がりが有意に強かった。
3. 首下がり強い一般住民で年齢と相関、腰曲がり強い PD 患者で年齢と相関した。
4. PD 患者の腰曲がりは Wearing-off の有無、ON 時の Hoehn & Yahr 重症度 (I ~ III あるういは IV ~ V) と相関したが、首下がり強い wearing-off の有無だけと相関した。
5. PD 患者の首下がり、腰曲がりは総 LED と相関したが、アゴニストの LED とは関係を認めなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 藤本健一：脳深部刺激療法の適応と限界。Medical Practice 30 : 134-138, 2013
2. 藤本健一：パーキンソン病講座；運動症状の日内変動にどう対応するか；ドパミンアゴニストと COMT 阻害薬の使い分け。難病と在宅ケア 18 : 43-46, 2013
3. 藤本健一：パーキンソン病治療に伴う脱抑制性の行動異常。Brain and Nerve 64 : 373-383, 2012
4. 藤本健一：全身性疾患としてのパーキンソン病。CNS today 2 : 3-9, 2012
5. 藤本健一。レム睡眠行動異常症と夜間幻覚の鑑別点。Lewy 小体型認知症のパーキンソニズム、起立性低血圧、便秘などの認知機能低下以外の症状に対する治療法。In 中島健二、和田健二 編、認知症診療 Q&A 92, 東京、中外医学社、p76-77, p213-215, 2012

2. 学会発表

藤本健一、ほか：パーキンソン病患者の姿勢に関する研究：一般住民との対比から。日本神経学会総会、東京、2012 年 5 月 23 日

STN-DBS 後に生じた構音障害の病態と治療への展開

研究分担者 祖父江 元¹⁾

研究協力者 坪井 崇¹⁾, 渡辺宏久¹⁾, 田中康博¹⁾, 榎田道人¹⁾, 大嶽れい子¹⁾, 伊藤瑞規¹⁾,
千田 譲¹⁾, 原 一洋¹⁾, 藤本保志²⁾, 梶田泰一³⁾

1) 名古屋大学神経内科, 2) 名古屋大学耳鼻咽喉科, 3) 名古屋大学脳神経外科

研究要旨

進行期のパーキンソン病 (PD) において、視床下核脳深部刺激術 (STN-DBS) の運動機能障害改善に対する有効性は確立されている。一方で、術後に副作用として言語障害を生じることがあり、患者の QOL を低下させる要因となっているが、その言語障害の病態は未だ解明されていない。今回、我々は名古屋大学脳神経外科で STN-DBS を施行した 72 症例のパーキンソン病患者を対象に、言語機能を中心とした横断的な評価を実施した。言語の指標に基づく因子分析により、声帯・呼吸障害、吃音、運動低下性構音障害、痙性構音障害、リズム障害を表していると考えられる 5 つの因子が得られた。さらに、因子分析の因子スコアを用いたクラスター解析により、72 例の患者は 5 つのクラスターに分類された。各群の比率は、運動低下性群 34.7%、リズム障害群 26.4%、声帯・呼吸障害群 16.7%、吃音群 13.9%、痙性群 8.3%であった。リズム障害群では電極位置と言語障害に相関は見出されず、PD に起因するリズム障害が病態の中心と考えられた。運動低下性群は PD 固有の小声で単調な運動低下性構音障害が主体の群であった。声帯・呼吸障害群では、喉頭ファイバー所見にて、声帯の弓状化、声帯閉鎖不全を観察全例で認めた。また、左刺激のバッテリー切れ時に気息性嗄声の著明な改善を認めた症例があった。PD に起因する声帯・呼吸障害に加えて、DBS 刺激が声帯運動に影響を与えていると考えられた。吃音群では認知機能が有意に不良であり、PD の進行に伴う皮質病変の影響が推測されるとともに、DBS 刺激によって吃音が誘発されている可能性もあると考えられた。痙性群では全例で電極が錐体路もしくはその近傍に位置しており、錐体路障害に伴う麻痺性構音障害が起こっていると考えられた。STN-DBS 後の PD 患者では PD 固有の運動低下性構音障害に加え、リズム障害、声帯・呼吸障害、吃音、痙性構音障害の病態が加わることによって、特有の言語障害を呈していると考えられた。各群に対する治療法が異なる可能性があり、病態に応じた治療法の開発が求められる。

A. 研究目的

進行期のパーキンソン病 (PD) において、視床下核脳深部刺激術 (STN-DBS) は薬物療法を上回る運動機能、QOL 改善効果があることが過去の大規模研究によって証明されている。一方で、運動機能の改善にもかかわらず STN-DBS 後に言語障害が出現もしくは悪化する症例が知られており、臨床上大きな問題となっているが、その病態は解明されていない。この STN-DBS 後の言

語障害の病態を解明するために多数例での言語機能の解析を施行した。

B. 研究方法

対象は名古屋大学脳外科で STN-DBS を受けた PD 患者 72 例。言語機能として標準ディサースリア検査、GRABS 尺度、吃音尺度、発声持続時間、声のハンディキャップ指数、音響分析を評価し、UPDRS III、UPDRS IV、Schwab & England

scale、高次脳機能検査 (MMSE、MoCA-J、語想起、Digit Span、Stroop test、Line orientation)、精神面評価 (HAD、FrSBe)、PDQ-39 を施行した。また術後の頭部 CT で DBS 電極の位置を特定し、喉頭鏡による咽喉頭の観察を行った。統計学的解析は、標準ディサースリア検査、GRABS 尺度、吃音尺度 (SSI-3)、発声持続時間を指標に因子分析と階層型クラスター分析を行った。さらに群毎に臨床特徴、画像所見、喉咽頭所見を比較検討した。本研究は名古屋大学医学系研究科の倫理委員会によって承認されており、すべての患者において文書による同意を取得した。

C. 研究結果及び考察

各々の患者において得られた言語機能の評価指標に対して、因子分析を用いた解析を行った。初期解の推定には主因子法を用い、因子の回転としてバリマックス法を用いた。因子数はカイザーガットマン基準とスクリープロット基準に従い、第 5 因子まで有効であった。KMO 標本妥当性 0.668 (> 0.5)、Bartlett 球面性検定 $p < 0.0001$ であり、因子分析を適用させることの妥当性が保証された。第 1 因子は無力性嘔声、氣息性嘔声、声量低下、発声持続時間の短縮が大きな因子負荷量を示し、声帯・呼吸障害を表す因子と解釈した。第 2 因子は音の繰り返し、吃音尺度の高値から、吃音を表す因子と考えた。第 3 因子は声の大きさと高さの単調性の高値から、PD 固有の運動低下性構音障害を表す因子と解釈した。第 4 因子は開鼻声、構音の歪み、努力性嘔声の高値から、痙性構音障害に類似した言語障害を表す因子と考えられた。第 5 因子は声の大きさと高さの変動の高値から、リズム障害を表す因子と考えられた。次に、上記の因子分析によって得られた因子スコアに基づくクラスター解析 (Ward 法) を施行したところ、72 例は 5 つのクラスターに分類された。それぞれのクラスターの言語障害のタイプによって、運動低下性群、リズム障害群、声帯・呼吸障害群、吃音群、痙性群と名付けた。各群の比率

は、運動低下性群 34.7%、リズム障害群 26.4%、声帯・呼吸障害群 16.7%、吃音群 13.9%、痙性群 8.3%であった。いずれの群においても運動低下性構音障害を示唆する言語障害の指標が高値であった。小声で単調な発話を呈する運動低下性構音障害は PD 患者の 60-90%に伴うと報告されており (Logemann et al., 1978, Metter et al., 1986; Farrell et al., 2005)、我々の検討した症例においても言語障害の基礎をなしていると考えられた。運動低下性群は運動低下性構音障害を主体とする群であった。リズム障害群は小脳障害の際に典型的な失調性構音障害に類似した構音障害を呈していた。小脳赤核視床路への DBS 刺激波及が構音障害の原因との報告がある。しかし、電極位置の検討では、小脳赤核路近接部に電極を認める症例は限られ、吃音のスコアや言葉の短い途切れが目立つこと、ペーシングボードで改善する症例のあることなどから、小脳失調が病態の中心とは考えがたく、PD に起因するリズム障害が病態の中心と考えた。声帯・呼吸障害群では、喉頭ファイバー所見にて、声帯の弓状化、声帯閉鎖不全を観察全例で認め、左右非対称な声帯運動を認める症例もあった。また、1 例で左刺激のバッテリーが切れた際に氣息性嘔声の著明な改善を認め、高度の声帯閉鎖不全も改善した。PD では声帯閉鎖不全を起こす頻度が高いことが報告されている

(Hanson et al., 1984; Midi et al., 2008; Perez et al., 1996; Smith et al., 1995) が、我々の結果から DBS 刺激が声帯運動を悪化させている症例があると考えられた。声帯筋の萎縮や固縮、声帯支配筋群や喉頭筋群のジストニアもしくはジストニア様運動等が病態に関与していると考えた。吃音群では、重度の吃音を認めた。過去の報告では、吃音患者では発話の適切なキュー出しに障害があり、基底核および皮質病変によって引き起こされるとされている (Alm et al., 2004; Watkins et al., 2008)。また PD 発症後に吃音を生じた例や寛解していた発達性吃音を再発した例の報告があり (Shahed et al., 2001)、この吃音は進行期に頻度

が高いことも報告されている (Benke et al., 2000)。また、STN-DBS 後に吃音の改善 (Thiriez et al., 2012; Walker et al., 2009)、悪化・再発 (Burghaus et al., 2006; Moretti et al., 2003; Toft et al., 2011) も報告されており、STN-DBS は基底核の活動に影響することによって、吃音に影響しうると考えられる。また、我々の解析結果からは、MMSE や Stroop 試験が有意に不良であったことから、PD の進行に伴う皮質病変による影響も推測された。吃音群ではペーシングボードの有効例があった。痙性群では錐体路を障害する脳梗塞の際にみられるような痙性構音障害に類似した構音障害を呈していた。錐体路障害が言語障害の原因との報告がある (Narayana et al., 2009)。電極位置の解析にて全例で錐体路もしくはその近傍に電極があり、喉頭鏡で軟口蓋の閉鎖不全も明瞭であったことから錐体路障害に伴う麻痺性構音障害の病態への関与が考えられた。

E. 結論

STN-DBS 後の PD 患者では PD 固有の運動低下性構音障害に加え、リズム障害、声帯・呼吸障害、吃音、痙性構音障害の病態が様々な程度で加わることによって、特有の言語障害を呈していると考えられた。さらに、各群に応じて治療法が異なる可能性があり、病態に応じた治療法の開発が重要である。

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. 論文発表

Kato S, Watanabe H, Senda J, et al. Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness. J Neurol. 2012;259:318-26.

Nakamura T, Hirayama M, Hara T, et al. Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinson's disease? Mov Disord. 2011;26:1869-74.

Hirayama M, Nakamura T, Watanabe H, et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine correlate with hallucinations rather than motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17:46-9.

2. 学会発表

坪井崇, 田中康博, 原一洋, 中村亮一, 渡辺はづき, 千田譲, 熱田直樹, 伊藤瑞規, 渡辺宏久, 前澤聡, 中坪大輔, 梶田泰一, 祖父江元: 視床下核脳深部刺激術後のパーキンソン病患者における言語障害の解析 (平成 24 年度日本神経学会学術大会)

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

遅延聴覚フィードバック法を使った神経変性疾患の構音障害治療

研究分担者 村田美穂¹⁾

研究協力者 山本敏之¹⁾，織田千尋²⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，2) 国立精神・神経医療研究センター病院リハビリテーション科

研究要旨

われわれは運動低下性構音障害患者 31 人[パーキンソン病 20 人，進行性核上性麻痺 7 人，多系統萎縮症(MSA) 4 人]と失調性運動障害患者 11 人(MSA 9 人，脊髄小脳変性症 1 人，SCA6 1 人)にたいして遅延聴覚フィードバック法による治療を行った。DAF 法は構音障害のタイプ，疾患によらず「会話」と「音読」のどちらの課題でも，声量，発話明瞭度，発話速度が改善することを示した。

A. 研究目的

遅延聴覚フィードバック(delayed auditory feedback: DAF)法は，自分が話した言葉を DAF 装置に入力(マイクロフォン)し，わずかな時間遅らせて話し手の耳に出力(ヘッドフォン)する仕組みで，主に吃音治療に用いられている。われわれは神経変性疾患患者の構音障害にたいして DAF 法による治療を試み，その効果を検討した。

B. 研究方法

対象は運動低下性構音障害患者(運動低下性群) 31 人[男 20 人，女 11 人，年齢中央値 74.0 歳。パーキンソン病(PD) 20 人，進行性核上性麻痺(PSP) 7 人，多系統萎縮症(MSA) 4 人]と失調性運動障害患者(失調性群) 11 人(男 3 人，女 8 人，年齢中央値 60.0 歳。MSA 9 人，脊髄小脳変性症 1 人，SCA6 1 人)の合計 42 人とした。

DAF 装置には株式会社アニモ製「花鼓 II/III」周波数調整器ユニット(ANM-F1000 Ver.1.00)を使用した。言語聴覚士(ST)が聴覚的に DAF 装置の遅延時間を設定した。最適遅延時間を設定するために以下の方法を考案した。最初に患者が話した言葉を 200ms 遅延させて聴覚に戻し，その後，50ms ずつ戻し，その中でもっとも構音障害が改善した時間を暫定

遅延時間と設定した。そして，暫定遅延時間から 10ms ずつ変化させ，最適遅延時間を設定した。

対象が DAF 装置を装着し，DAF 法を使わずに発話した場合(DAF なし)と DAF 法で発話した場合(DAF あり)の以下について評価した。1)「音読」課題と「会話」課題の声量を騒音計(RION NL-21)で測定した。2)「音読」課題での発話速度[モーラ数/秒(M/s)]を評価した。3)「音読」課題と「会話」課題の発話明瞭度を ST が評価した。(1)構音障害のタイプ別に DAF ありと DAF なしを比較した。また，(2)疾患別に，PD 20 人，PSP 7 人，MSA13 人の DAF ありと DAF なしを比較した。統計はいずれも Wilcoxon 符号付順位検定を使い，有意水準 $p < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を受けた(承認番号 A2011-103「神経筋疾患に伴う dysarthria に対する遅延聴覚フィードバック(DAF)の効果と適用条件についての考察」)。

C. 研究結果

DAF 装置に設定した遅延時間は，運動低下性群は中央値 100 ms (30~1,000 ms)，失調性群は中央値 50 ms (50~100 ms)であった。不適切な遅延時間の設定では構音障害が増悪した。

(1) 構音障害のタイプ別比較

1) 声量(中央値):運動低下性群は DAF なし/DAF あり, それぞれ「音読」 67.2 dB/68.5 dB, 「会話」 64.3 dB/65.2 dB, 失調性群は DAF なし/DAF ありで, それぞれ「音読」 66.8 dB/70.8dB, 「会話」 66.7 dB/68.3 dB であった. どちらの群もすべての課題で DAF ありの時に声量は増加した ($p < 0.01, < 0.01, < 0.01, < 0.01$) (図 1).

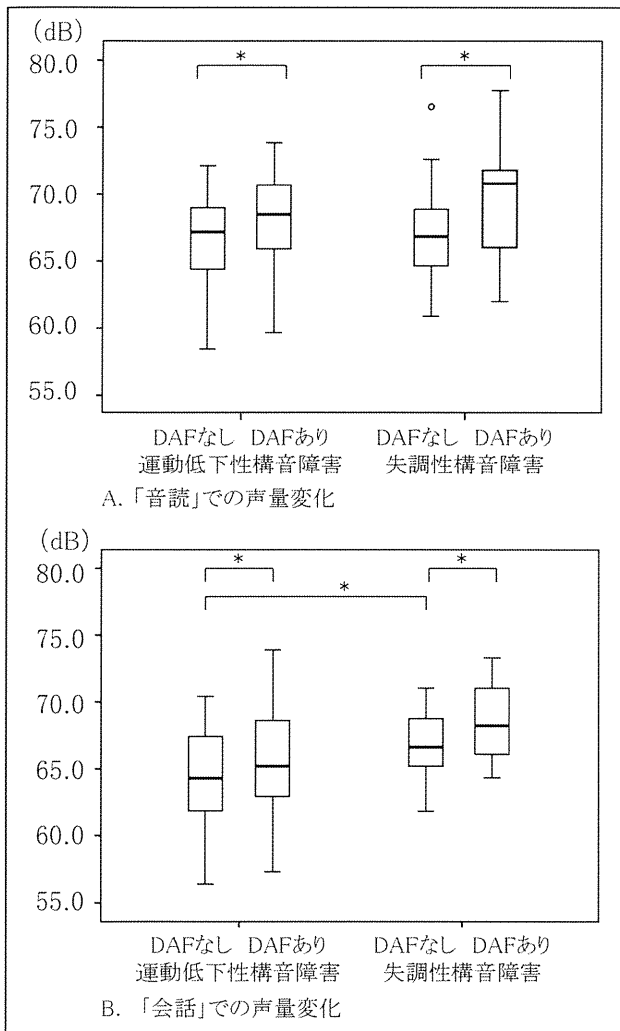


図1 構音障害のタイプ別 声量変化

2) 発話速度(中央値):運動低下群は DAF なし 4.9 M/s, DAF あり 4.4 M/s, 失調性群は DAF なし 4.7 M/s, DAF あり 3.8 M/s であった. どちらの群も DAF ありで発話速度が遅くなった ($p < 0.01, < 0.01$) (図 2).

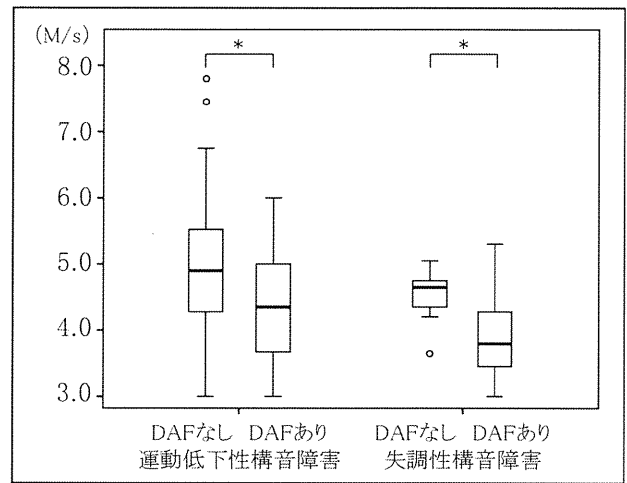


図2 構音障害のタイプ別 発話速度の変化

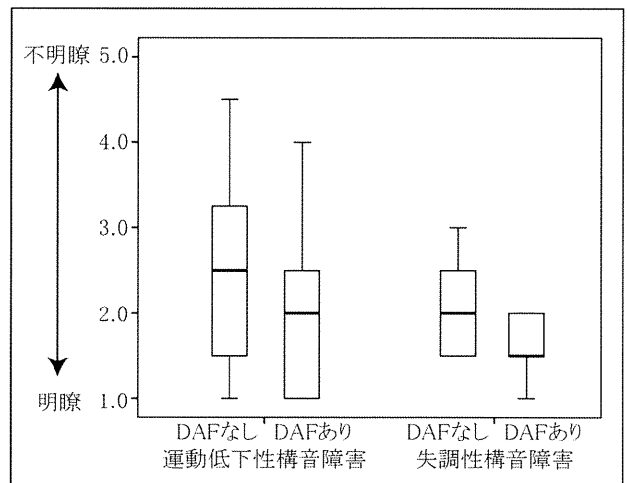


図3 構音障害のタイプ別 発話明瞭度の変化

し, 失調性群 8 人(72.7%)が改善した(図 3).

(2) 疾患別の比較

PD, MSA ではすべての評価項目において, DAF ありで有意に改善した. PSP では「会話」課題の声量は, DAF ありでも変化なかった. 他の評価項目は DAF ありで改善した(表 1).

疾患	n	DAF	「音読」課題		「会話」課題	
			声量(dB)	速度(M/s)	声量(dB)	発話明瞭度
パーキンソン病	20	なし	67.6*	4.9*	64.9*	2.0*
		あり	68.8	4.4	65.6	1.0
進行性核上性麻痺	7	なし	65.2*	5.0*	63.1	3.0*
		あり	66.4	5.0	64.6	2.5
多系統萎縮症	13	なし	67.3*	4.7*	67.1*	2.5*
		あり	68.5	3.8	66.9	2.0

* $p < 0.05$

3) 発話明瞭度:運動低下性群 23 人(74.2%)が改善

D. 考察

発話が過剰に速く、有声化が起こっている運動低下性構音障害話者に DAF は有効であるとされる (Hanson W, 1984). 日本語話者では、運動低下性構音障害があるパーキンソン病患者 5 人に対し、DAF は全例の発話速度を低下させた (山本晴美, 1996). また、失調性構音障害がある患者 2 人にたいしても DAF は発話明瞭度が改善したとする報告がある (志村栄二, 2011).

本研究から DAF 法は構音障害のタイプに依らず、声量を大きくし、発話速度を遅くし、発話明瞭度を改善した。DAF の使用で運動性構音障害が改善する機序は不明であるが、発声発語器官に異常がない疾患では、DAF 法によって自分の発した言葉が遅れて耳に入ると、普通に話す以上に自分の声の異常を認識でき、構音障害を補正しやすくなると考えた。

臨床への応用として、DAF 装置は、iPod® touch に DAF Assistant® をインストール使用することができる。この簡易的な DAF 装置を使うことで日常生活への導入も可能である。今後、より多くの患者に DAF 法を使うべく、適応を検討する予定である。

E. 結論

神経変性疾患患者 42 人の構音障害の治療に DAF 法を導入した。遅延時間の設定が適切な場合、DAF 法は運動低下性構音障害、運動失調性構音障害の両方に効果があった。疾患別でも、PD、PSP、MSA の構音障害が有意に改善した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, Annesi G, Brice A, Bertram L, Bozi M, Barcikowska M, Crosiers D, Clarke CE, Facheris MF, Farrer M, Garraux G, Gispert S, Auburger G, Vilarinho-Güell C, Hadjigeorgiou GM, Hicks AA, Hattori N, Jeon

BS, Jamrozik Z, Krygowska-Wajs A, Lesage S, Lill CM, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Lang AE, Libioulle C, Murata M, Mok V, Jasinska-Myga B, Mellick GD, Morrison KE, Meitnger T, Zimprick A, Opala G, Pramstaller PP, Pichler I, Park SS, Quattrone A, Rogaeva E, Ross OA, Stefanis L, Stockton JD, Satake W, Silburn PA, Strom TM, Thenus J, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Uitti RJ, Van Broeckhoven C, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Yomono HS, Yueh KC, Zhao Y, Gasser T, Maraganore D, Krüger R; on behalf of GEOPD consortium. A multi-centre clinic-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants. *J Med Genet* 2012;49(11):721-726

- 2) Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, Sano T, Nakamura H, Sakamoto C, Iwata Y, Wakita M, Nakata Y, Kamiya K, Kobayashi Y, Sakamoto T, Takiyama Y, Murata M. Long-term effect repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*.2012[Epub ahead of print]
- 3) Yamamoto T, Chihara N, Mori-Yoshimura M, Murata M. Videofluorographic detection of anti-muscle-specific kinase-positive myasthenia gravis *Am J Otolaryngology* 2012;33:758-761
- 4) Kandori A, Yamamoto T, Sano Y, Oonuma M, Miyashita T, Murata M, and Sakoda S. Simple Magnetic Swallowing Detection System *IEEE SENSORSJOURNAL* 2012;12(4):805-811
- 5) Furusawa Y, Mukai Y, Kobayashi Y, Sakamoto T, Murata M. Role of the external oblique muscle in upper camptocormia for patients with Parkinson's disease. *Mov.Dis.* 2012;27:802-803
- 6) Yamamoto T, Ikeda K, Usui H, Miyamoto M, Murata M. Validation of the Japanese translation of the Swallowing Disturbance Questionnaire in

parkinson's disease patients. Qual Life Res
2012;21:1299-1303

2.学会発表

- 1) 織田千尋, 山本敏之, 佐藤雅子, 中山慧悟, 村田美穂: 神経変性疾患に伴う運動性構音障害への遅延聴覚フィードバック法の効果. 第 38 回日本コミュニケーション障害学会学術講演会, 広島, 2012.5.12-13.
- 2) 織田千尋, 山本敏之, 佐藤雅子, 中山慧悟, 村田美穂, 前野 崇, 小林庸子. 神経変性疾患患者の日常生活への遅延聴覚フィードバック法の導入. 第 13 回日本言語聴覚学会, 福岡, 2012.6.15-16.
- 3) 織田千尋, 山本敏之, 佐藤雅子, 中山慧悟, 村田美穂, 前野崇, 小林庸子. 神経変性疾患に伴う運動性構音障害患者への遅延聴覚フィードバック法の効果. 第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 京都, 2012.10.11-13.

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

パーキンソン病の早期診断における胃電図の有用性：

MIBG 心筋シンチグラフィ・嗅覚試験との比較

研究分担者 桑原 聡¹⁾

研究協力者 山中義崇¹⁾，藤沼好克¹⁾，朝比奈正人¹⁾

1) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

研究要旨

発症早期の未治療パーキンソン病（PD）において早期診断における胃電図の有用性、および嗅覚試験または MIBG 心筋シンチグラフィ（MIBG）との相関を検討した。対象は未治療 PD 38 例。原波形（slow wave）、スペクトル解析による主要周波数（DF：slow wave の周波数を反映）、ランニングスペクトル解析による主要周波数変動係数（ICDF：主要周波数の変動の指標）を算出した。嗅覚試験には OSIT-J を用いた。ICDF 値は健常群（ $3.1 \pm 2.7\%$ ）に比べ PD 群（ $7.3 \pm 5.7\%$ ）で有意に高値であった（ $p < 0.05$ ）。食事による DF の変化は、PD 群と健常群で有意差はなかった。OSIT-J の点数は PD 群で健常群より有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。OSIT-J 得点と MIBG の H/M の間に有意な正の相関を認めたが、ICDF 値と OSIT-J 得点または MIBG の H/M の間に有意な相関はなかった。PD 群と健常群の鑑別において胃電図（ICDF）の感度は 63%、特異度は 86% であった。OSIT-J の感度は 97%、特異度は 71% であった。PD の 18% では MIBG が正常であるのに ICDF は異常高値であった。PD 診断において胃電図の感度は MIBG と同等であった。MIBG 正常でも胃電図異常を示す PD 例があり、両者を組み合わせることで、PD の診断感度をさらに高めることができると考えた。

A. 研究目的

胃平滑筋は胃体上部 1/3 の大弯側に存在するペースメーカーの働きで規則的に収縮する¹⁾。胃電計を用いてこの胃の電気活動を記録することができる。また、胃蠕動運動は迷走神経背側核からの副交感神経の支配を受けるため胃自律神経機能の評価にも応用できる^{2,3)}。

Braak らはパーキンソン病（PD）の α シヌクレイン病理は病初期は迷走神経背側核および嗅球にみられ、上行する Braak stage を提唱した⁴⁾。我々は発症早期の PD 患者では既に胃自律神経障害が出現しており、その障害を胃電計を用いて検出できると作業仮説を立てた。我々は過去の本研究班会議にて、早期未治療 PD 患者が胃電図で異常所見を示すこと、PD と多系統萎縮症（MSA）の鑑別において胃電図は MIBG 心筋シンチグラフィと同等の感度・特異度を持つ可能性があること、PD において心筋の MIBG 集積

低下と嗅覚障害は相関するが胃電図の異常は MIBG 集積低下と嗅覚障害いずれとも相関しないことを報告した⁵⁾。今年度は、早期未治療 PD の症例を増やしてこれまでの研究結果を検証するとともに、空腹時胃電図測定に加えて食事負荷による胃電図の変化についての検討も行なった。

B. 研究方法

対象は発症 2 年以内の未治療 PD 38 例（年齢 67 ± 9 歳、男 19 例、女 19 例、罹病期間 1.4 ± 0.6 年）と対照群として健常者 7 例（年齢 63 ± 6 歳、男 1 例、女 6 例）。PD 患者の重症度は Hoehn-Yahr 分類で 1-3 度であった。糖尿病などの胃自律神経機能に影響を与える合併症を持つ症例は除外した。

胃電図の測定にはポータブル型胃電計（EG、ニプロ社）を用いた。電極は正中線上で胸骨剣状突起と臍の中間点を基準電極とし、右・左の鎖骨中線上で

胸骨剣状突起と基準電極までの中間点をそれぞれ電極 1、2 とし、右・左の鎖骨中線上で基準電極と膈までの中間点をそれぞれ電極 3、4 とした。この 4 チャンネルの中で、最も良好に記録できたチャンネルのデータを解析に用いた。解析には胃電図解析ソフト (EGS2、グラム社) を用いた。胃電図の解析には空腹時 (30 分間)、食事負荷 0-15 分後 (食直後)、食事負荷 16-30 分後 (食後早期) のデータを用いた。まずは、肉眼的に原波形 (図 1) の評価を行い、さらに、高速フーリエ変換によるパワースペクトル解析を行った。パワースペクトラムでピークを示す周波数を主要周波数 (DF) とした (図 2 左)。また、スペクトル解析を経時的に時間を少しずつずらして行うランニングスペクトル解析を行い (図 2 右)、DF の標準偏差をその平均で除した主要周波数変動係数 (ICDF) を算出した。

嗅覚検査には OSIT-J を用いた。12 種類の匂いを 4 種類の物質、匂いが無い、分からないの 6 択から選ぶもので 12 点満点である。嗅覚検査は PD 群、健常群共に行った。MIBG 心筋シンチグラフィは PD 群のみに実施した。後期相の心縦隔比 (H/M) を統計解析に用い、カットオフ値としては施設基準値である 2.09 を用いた。

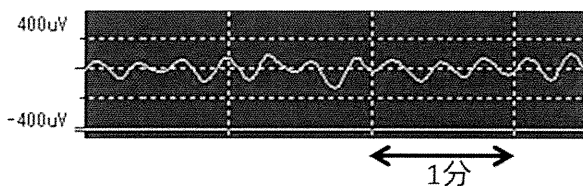


図 1. 健常者における胃電図の原波形。

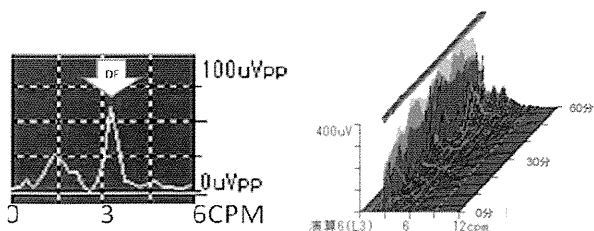


図 2. DF と ICDF の算出方法。高速フーリエ解析によるスペクトル解析 (右) とランニングスペクトル解析 (左)。

統計解析では、2 群間の平均値の差の検定には t 検定を用いた。各群における食事前後での平均値の

差の検討には、対応のある t 検定を用いた。ICDF、OSIT-J、MIBG 心筋シンチグラフィの結果の相関解析にはピアソン相関関係検定を用いた。胃電図、MIBG 心筋シンチグラフィ、OSIT-J の感度、特異度の評価には ROC 曲線を用いた。

*倫理面への配慮

本研究は千葉大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

健常者 (図 1) では 1 分間に 3 回の周期性波形 (slow wave) を認めたが、未治療 PD 患者では slow wave が不整であった (図 3)。DF は未治療 PD 患者群で 2.9 ± 0.3 回/分、健常対照群で 2.9 ± 0.2 /分と 2 群に差を認めなかったが、ICDF は未治療 PD 患者群で 7.3 ± 5.7 回/分、健常対照群で 3.1 ± 2.7 回/分と有意に PD 患者群で高値であった ($p < 0.05$, 図 5)。

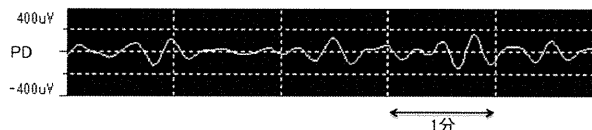


図 3. 未治療 PD 患者における胃電図原波形。

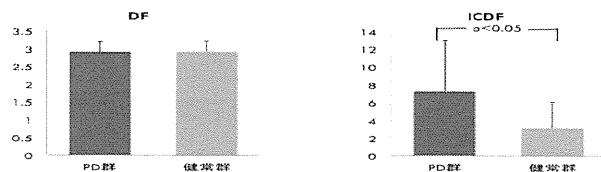


図 4. 2 群の DF 値と ICDF 値。

食事による胃電図の変化は、DF (図 5) は PD 群 (空腹時 2.9 ± 0.3 /分 → 食直後 2.8 ± 0.3 /分 → 食後早期 3.0 ± 0.3 /分) と健常群 (3.0 ± 0.2 /分 → 2.9 ± 0.2 /分 → 3.1 ± 0.1 /分) とも有意な変化を認めなかった。ICDF (図 6) は健常群では食直後に一過性に上昇したが (3.1 ± 2.7 → 8.7 ± 6.7 → 5.7 ± 3.5 , $p < 0.05$)、PD 群では有意な変動はなかった (7.3 ± 5.7 → 8.9 ± 5.0 → 8.4 ± 6.9)。

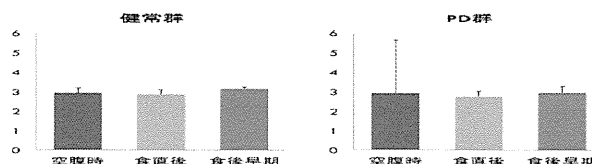


図5. 食事負荷におけるDF変化.

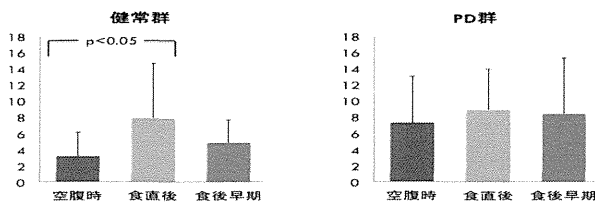


図6. 食事負荷におけるICDF変化.

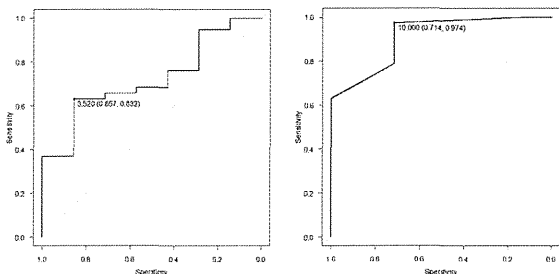


図7. ICDF (左) と嗅覚 (右) のROC曲線.

PD群と健常群の識別においてICDF(カットオフ値3.52)の感度は63%、特異度は86%であった(図8左). OSIT-J得点(12点満点)はPD群で 4.4 ± 3.3 点、健常群で 9.9 ± 2.3 点とPD群で有意に低かった($p < 0.05$). OSIT-J得点(カットオフ値10点)の感度は97%、特異度は71%であった(図7右). MIBG心筋シンチグラフィに関しては、PD26症例(68%)でMIBGの集積低下がみられ、PD7症例(18%)ではMIBGの集積が正常であるのにICDFは異常高値であった. OSIT-J得点とMIBGのH/Mの間に有意な正の相関を認めたが($p < 0.01$)、ICDF値とOSIT-J得点またはMIBGのH/Mの間に有意な相関はなかった.

D. 考察

早期未治療PDの胃電図においてslow waveは不整で、それを反映してICDFは高値であった. Slow waveの調律には、胃体上部1/3の大弯側に存在するCajalの介在細胞(ICC)が重要な役割をはたしていると考えられている¹. ICCは消化管のAuerbach神経叢と接して存在し、密接な関係にあることから⁶, Slow waveの不整はPDでみられる消化管壁在神経叢の α -シヌクレイン病理を反映していると推測される. 胃電図はPDの早期から胃壁在神経叢病変をとらえている可能性がある.

健常者では、食直後にDFが0.2-0.5回/分低下することが知られており、これはpostprandial dipと呼ばれ、食後の胃の拡張と関連していると考えられる⁷. 今回の検討では、PD群と健常群のいずれにおいても食事負荷によるDFの変化を認めなかった. 健常群においては、症例が7例と少なかった可能性があるが、PD群は38例と多数における検討にもかかわらず食事による変化がみられなかった. また、健常群では食後にICDFの一過性の上昇がみられたが、PD群ではこの変化は不明瞭であった. PDにみられた食後のDFやICDFの変化の消失が胃壁在神経叢や迷走神経背側運動核の病変を反映しているのかもしれない.

胃電図ICDFによる健常者とPDの識別に関しては、カットオフ値を3.52とすると感度は68%、特異度は86%で、感度はMIBGとほぼ同じ水準であった. OSIT-Jについては、カットオフ値を10点とすると感度は97%、特異度は71%と既報告(感度73-84%、特異度78-85%)^{8,9}に比べて感度が高かった. 既報告ではOSIT-Jのカットオフ値は7~8.5点と我々のカットオフ値よりも低く設定されている. 今回の検討では健常対照群が7例と少ないため、カットオフ値の設定に問題があった可能性があり、健常対照群の症例を増やして再検討する必要がある.

今回の検討では、早期未治療PD群において、OSIT-J得点とH/M比の間に正の相関がみられた. 既報告でもPDにおいて嗅覚とMIBG間には相関がみられている^{8,10}. 一方、胃電図と嗅覚あるいはMIBGの間に相関はなかった. α -シヌクレイン病理の進展には複数のパターンがあるのかもしれない.

今回の検討ではICDF、OSIT-J得点、H/M比のすべてが正常である症例は38症例中1例のみであった. 一方、7症例においてMIBGの集積が正常であるのにICDFは異常高値であった. MIBG心筋シンチグラフィと胃電図検査を組み合わせることで診断精度を高めることができるかもしれない.

E. 結論

PDでは発症早期からICDFが高値で、食事による

ICDF の変化が不明瞭であった。PD の診断において胃電図の感度は MIBG 心筋シンチグラフィと同等であった。MIBG の集積が正常な PD 例でも胃電図で異常を示すものもあり、MIBG 心筋シンチグラフィと胃電図を組み合わせることで、PD の診断精度をさらに高めることができると考えた。

F. 健康危険情報

報告なし。

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

特許取得・実用新案登録：なし

引用文献

- 1) Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterol.* 1996;111:492-515.
- 2) Suzuki A, et al. Impaired circadian rhythm of gastric myoelectrical activity in patients with multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 2005; 15: 368-72.
- 3) Sakakibara Y, et al. Gastric myoelectrical differences between Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009;24:1579-86.
- 4) Braak H, et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003; 110: 517-536.
- 5) 朝比奈正人、他：パーキンソン病の初期進展様式：未治療患者における胃電図、嗅覚検査、MIBG 心筋シンチグラフィ。神経変性疾患に関する調査研究班 研究報告書 平成 23 年度 68-71.
- 6) Garcia-Lopez P, et al. Updating old ideas and recent advances regarding the Interstitial Cells of Cajal. *Brain Res Rev* 2009;61:154-69.
- 7) Seligman WH, et al. Abnormal gastric myoelectrical activity in postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* (in press).
- 8) Izawa, H. et al. Combination of transcranial sonography, olfactory testing, and MIBG myocardial scintigraphy as a diagnostic indicator for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012, 19: 411-416.
- 9) Kikuchi A, et al. Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by ¹²³I meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test. *Parkinsonism Relat Disord* 2011,17: 698-700.
- 10) Oka H, et al. Olfactory dysfunction and cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease *J Neurol* 2010, 257:969-976.

発汗異常のあるパーキンソン病患者における皮膚交感神経活動と 効果器反応性について

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)において皮膚交感神経活動(SSNA)と交感神経性皮膚反応(SSR)と皮膚血流(SBF)について、発汗異常の有無により違いがあるかどうかの検討を行った。対象は、発汗異常のあるPD患者11例、発汗異常のないPD患者14例であった。方法は、これまでと同様に行い、安静時のSSNAバースト数、SSR及びSVR数、暗算負荷時のSSNA、SSR、SVRの増加反応について定量値を算出し比較した。結果は、発汗異常のあるPD患者群は、発汗異常のないPD患者群と比較して、罹病期間が長く重症度も高い傾向があり、四肢末梢の冷感症状も高い頻度で認められた。SSNAの安静時活動数及び自発性のSSRとSVRは、発汗異常のあるPD患者群で発汗異常のないPD患者群と比較して有意に低下し($p < 0.05$)、暗算負荷に対する反応性は、SSNAとSSRが発汗異常のあるPD患者群で有意に低下していた($p < 0.05$)。発汗異常のあるPD患者では、中枢性自律神経障害を示唆する安静時のSSNAとその効果器の活動及び暗算負荷に対する増加反応がより高度に低下していることが明らかとなった。

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、発汗異常についても半数以上の患者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。一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。昨年度には、PDと同様の四肢末梢循環障害のある多系統萎縮症(MSA)におい

ても、同様な皮膚血流異常があるどうかについて検討したところ、MSA患者では皮膚血流減少後の皮膚血流回復時間については健常者と差がなく、PDとは別な機序によって四肢末梢の血流障害がみられることが明らかとなった。

今年度は、PD患者において皮膚血流と同様に体温調節において重要な皮膚交感神経活動と発汗の効果器の反応性及び発汗異常の有無による違いが有るかどうかについて検討することとした。

B. 研究方法

対象は、PD患者27例であり、年齢は42～77(59.4±10.8)歳、男性18例女性9例、修正Yahr重症度2.0～4.0(3.0±0.7)であった。罹病期間は3～20(9.8±4.

8) 年であった。自律神経症状としては、15例に四肢冷感症状、13例で発汗異常を認め、その他は便秘(19例)、立ちくらみ(12例)、頻尿(10例)であった。また、全例でレボドパ合剤を服用し、ドパミン受容体刺激薬は24例で服用しており、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安静時記録20分と暗算負荷(100-7シリーズ)を実施した。計測したパラメーターは、安静時のSSNAバースト数、SSRとSVRの自発的変動回数及び暗算負荷時のSSNA、SSR、SVRの増加反応であり、それぞれについて定量化し、疾患群(発汗異常あり群となし群)及び健常成人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

臨床的所見の比較では、発汗異常あり群では、なし群と比較して、年齢と性別では差がなかったが、罹病期間には有意に長く、重症度も高いことが確認された(表1、 $p < 0.05$)。また、四肢冷感症状も多く例で認められる傾向があった。安静時SSNAバースト活動数、SSR、SVRについては、

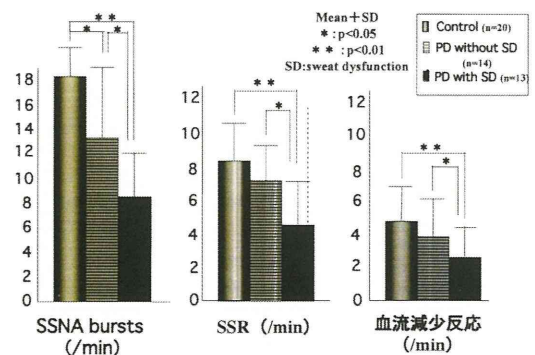
PD患者群では有意に低下していたが($p < 0.05$)、発汗異常のある群では、なし群よりそれぞれの低下傾向が高度であった(図1)。暗算負荷時のそれぞれのパラメーターの反応性の比較では、SVRには差がみられなかったが、SSNAとSSRの増加反応は、発汗異常のある群のみで有意に低下していた($p < 0.05$)。

表1 発汗異常の有無による臨床パラメーターの比較を示す。

	発汗異常(-)群 (n=14)	発汗異常(+)群 (n=13)
年齢	58.5 ± 12.5 歳	60.5 ± 8.5 歳
性別(M:F)	11:3	7:4
罹病期間	7.1 ± 2.8 年	13.2 ± 4.8 *
重症度(H-Y)	2.6 ± 0.6	3.4 ± 0.5 *
UPDRS	45.1 ± 10.9	57.6 ± 5.6 *
四肢冷感(有:無)	7:7	10:3

* : $p < 0.05$

図1 安静時の皮膚交感神経活動(SSNA)、交感神経皮膚反応(SSR)、皮膚血流減少反応の健常者及び発汗異常のないPD患者群、発汗異常のあるPD患者群の3群の比較を示す。



D. 考察

今回の著者らの検討結果からは、PD患者の発汗異常は罹病期間の長く重症度の高い患者でみら

れ易く、四肢末梢の循環障害のある患者で多い傾向が明らかとなった。また、安静時の SSNA と効果器の活動は発汗異常のある患者でよりいっそう低下しており、暗算負荷による反応性も発汗異常のある患者で高度に低下していた。

これまで、PD 患者の発汗異常についての報告は多数あり、胸部以下または上下肢末梢の発汗低下がみられ、代償性に体幹や顔面に発汗過多が認められるとする報告結果が多い。運動症状との関連では、OFF 時には発汗が増加し、ジスキネジアがある時も発汗が増加する傾向があるとされている。また、SSR について検討した報告も多数あり、四肢末梢では SSR 振幅の低下や反応性の消失がみられ易いとされている。発汗量の詳細な測定結果からは、中枢性の自律神経障害の関与を指摘している報告もある。今回の検討結果からも、PD 患者の発汗異常については末梢性よりも中枢性自律神経障害が主体である可能性を示唆する結果であった。

PD 患者では、多系統萎縮症患者のような夏期にうつ熱を繰り返したとの症例報告は少ないが、今回の検討からも体温調節系自律神経症状の重症度に対応した対策が必要と考えられた。すなわち、軽症例では、水分摂取や薬物療法は有効であるが、重症例では薬物療法は起立性低血圧などの副作用が出易く効果も一時的であり、生活環境温のこまめな調節や物理的な保温や冷却などが有効と考えられた。

E. 結論

発汗異常のある PD 患者は、罹病期間が長く重症度が高い患者に多く認められ、四肢の冷感症状がみられる患者が多い傾向がみられた。また、安静時の SSNA バースト活動と効果器の活動や負荷に対する反応性はよりいっそう低下していた。発汗異常と四肢末梢の循環障害を持つ患者では、体温調節障害が高度になり易く、薬物療法に対する反応も不良のことが多く、生活環境温のこまめな調節などが重要となってくるものと思われた。

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 causes cold limbs in Parkinson's disease. J Neural Transm, 2013, in press.
- 2) 新藤和雅: パーキンソン病における皮膚交感神経活動の特徴. 発汗学 18: 102—104, 2011.

2. 学会発表

- 1) 新藤和雅、ほか: 発汗異常のあるパーキンソン病患者における皮膚交感神経活動と効果器の反応性の特徴. 第53回日本神経学会総会、2012年5月23日、東京.
- 2) 新藤和雅: 体温調節障害のみられる神経疾患における皮膚交感神経活動. 第65回日本自律神経学会総会シンポジウム、2012年10月25日、東京.

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の幻覚、妄想に対するアリピプラゾールの効果

研究分担者 柏原健一¹⁾

研究協力者 前田哲也²⁾、吉田一人³⁾、山本光利⁴⁾

1)岡山旭東病院神経内科、2)秋田県立脳血管研究センター神経内科、
3)旭川赤十字病院神経内科、4)高松神経内科クリニック

研究要旨

パーキンソン病（PD）患者の幻覚、妄想に対するアリピプラゾールの治療効果を検討した。検討対象患者は治療を必要とする幻覚、妄想を呈する PD 患者 10 例（男 5、女 5、平均年齢 70.6 歳、平均罹病期間 9.2 年、ヤール重症度 2～5、MMSE18～30 点、FAB4～14 点）である。これら症例に同意を得た後、アリピプラゾール 1 日 3mg を連日眠前投与し、投与開始前、開始後 2、4、12 週後の認知機能、運動障害、精神症状の変化を MMSE、FAB、UPDRS、BPRS で評価した。症状が改善しない場合はアリピプラゾールを適宜増減した。結果であるが、10 例中 5 例が PD 症状の悪化を生じ投与を中断した。有効性であるが、中断例を含む 7 例で幻覚、妄想は消失、2 例では軽減した。3 例で意欲が改善した。PD 症状悪化以外の副作用として眠気が 1 例に認められた。アリピプラゾールは半数の症例で PD 症状を悪化させることなく、幻覚、妄想を改善した。対象を選択すれば、アリピプラゾールは PD の幻覚、妄想治療に有用である。

A. 研究目的

パーキンソン病（PD）患者はしばしば幻覚、妄想を生じ、患者、家族の QOL を障害する。改善のための第 1 の対処法は投与中の抗 PD 薬の減量や変更、第 2 はコリンエステラーゼ阻害薬など抗認知症薬の併用である。これらが奏功しない場合や抗 PD 薬減量によりパーキンソン症状が悪化する場合、抗精神病薬の使用を考慮する。この際用いる抗精神病薬として運動障害を悪化させにくいクロザピンの有効性が知られる。しかし、顆粒球減少症を生じるために厳密な血液検査によるフォローが要求され、臨床的には使いにくい。日本神経学会による PD 治療ガイドライン 2011 では、2 重盲検試験による検討の多いクエチアピンが推奨されているが、有効との報告には乏しい。実臨床では有効例もあるが、無効例や、過鎮静例も多く、また、糖尿病患者に禁忌でもある。本剤無効例、次善の薬物としてオランザピン、リスペリドン等の使用が考慮されるが、いずれもパーキンソン症状を悪化させ易い。そこで、錐体外路副作用が比較的少なく、糖尿病患者でも使用可能なアリピプラゾールの効果を検討した。

B. 研究方法

対象は班員、共同研究者の施設に通院中する PD 患者のうち、幻覚、妄想を呈し、抗 PD 薬の調整で改善しないか、調整が待てない患者である。これら症例に書面による同意を得た後、アリピプラゾール 1 日 3mg を眠前投与した。症状や副作用の経過により増減した。投与前、2、4、12 週後の精神症状、運動症状をそれぞれ Clinical Global Impression (CGI)-severity rating scale、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)で評価した。

本研究の施行に先立ち、倫理委員会の承認を得た。また、本試験は UMIN 臨床試験登録システムに 2012 年 4 月 12 日に登録した（タイトル：パーキンソン病治療中の精神症状に対するアリピプラゾール追加投与の有効性・安全性の検討）。

C. 研究成果

本報告までに 10 例が検討を終了した。内訳は男 5、女 5、平均年齢 70.6 歳、平均罹病期間 9.2 年、

ヤール重症度 2~5、MMSE18~30 点、FAB4~14 点である。この 10 例中 5 例は投与 3 か月以内に運動症状悪化を生じ、試験を中断した。中断群と完遂群間で年齢や重症度にまつわる臨床特性を表 1 に示した。完遂群で年齢が高く、罹病期間が長い傾向があるが、それ以外には 2 群間に差異は見られない。

有効性であるが、中断例を含む 7 例で幻覚、妄想は消失、2 例では軽減した。完遂群の CGI-severity スコア、BPRS スコアの変化を図 1、2 に示した。いずれも 4 週までに改善が認められた。幻覚、妄想消失以外の改善点として、3 例で意欲改善が認められた。完遂群においてはパーキンソン症状の悪化は見られなかった(図 3)。運動障害悪化以外の副作用として不眠 2 例、日中の眠気 1 例、流涎増加 2 例、体重増加 2 例 が認められたが、軽微であった。

表 1. 中断群、完遂群間における臨床徴候の差異

	中断群(n=5)	完遂群(n=5)
年齢	69.6±7.2	74.8±3.9
性別(M/F)	3/2	2/3
罹病期間(月)	103.2±67.4	142.8±40.2
MMSE	22.6±3.0	24.4±1.5
FAB	8.0±4.0	6.2±3.1
UPDRS I	9.8±1.3	8.4±1.9
UPDRS II	18.8±8.0	20.8±11.9
UPDRS III	31.8±12.7	32.4±17.8
BPRS	39.2±5.2	40.4±4.0

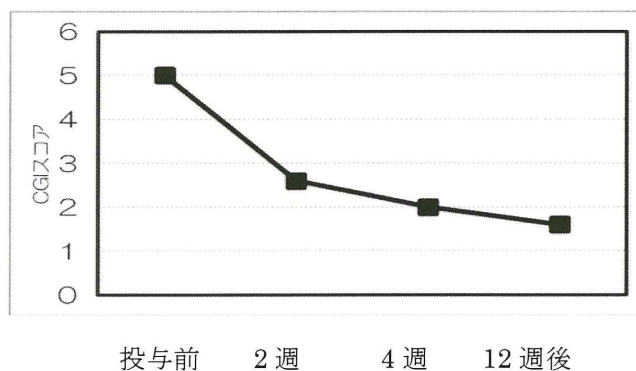


図 1. 完遂群における CGI-Severity スコアの変化

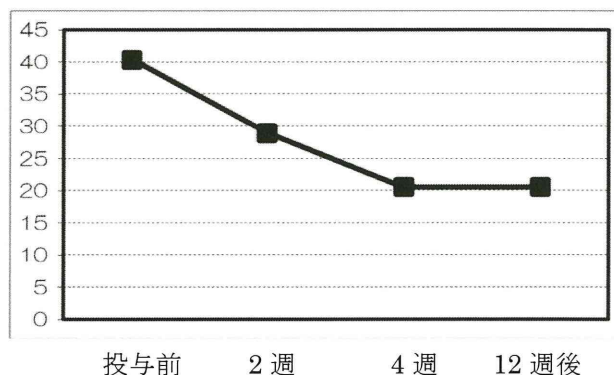


図 2. 完遂群における BPRS スコアの変化

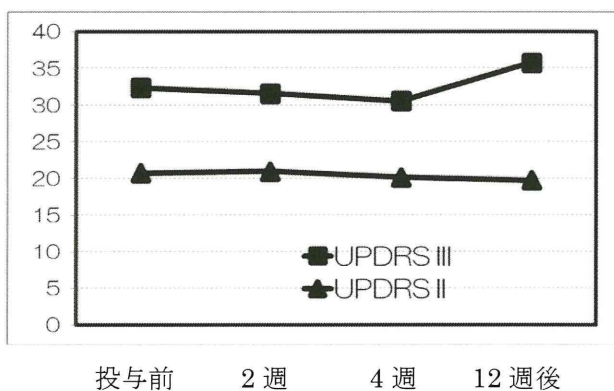


図 3. 完遂群における UPDRS スコアの変化

本成果のまとめ

本成果のまとめを以下に示す。

- 1 : PD 患者 10 例に施行。
- 2 : 5 例で 3 か月以内に PD 症状の悪化を生じ、試験を中断、残り 5 例は試験を完遂。
- 3 : 中断 5 例と完遂 5 例の間に臨床像の差異無し。
- 4 : 完遂群では投与開始 4 週後までに幻覚、妄想が改善。
- 5 : PD 症状悪化以外の副作用には不眠、過眠、流涎、体重増加があり、いずれも軽微。

D. 考察

アリピプラゾールは約半数の症例でパーキンソン症状を悪化させることなく、幻覚、妄想を改善した。パーキンソン症状を悪化させ易い臨床徴候は明らかでなく、予測は困難と考えられた。一方で、幻覚、妄想改善効果は高いと考えられる。従って、先ず使用し、パーキンソン症状の悪化があれば中止するよ