

ではなかった。発症6年目頃から右半身の筋力低下が出現し、発症9年目の現在、四肢脱力、筋萎縮が進行し、ALSの臨床像を呈している。

D. 考察

現在までにいくつかのPLS診断基準が提案されている。臨床症状として上位運動ニューロン徴候のみを認め、発症年齢は成人もしくは中年以降、経過年数は3もしくは4年以上としている。この経過年数を経たのちに下位運動ニューロン徴候が出現した場合、当初のPLSと診断された症例がALSへと診断変更される事になる。PLSがALSの一亜系と分類される原因である。当院におけるMND症例を調査したところ、3.9%にPLS疑い症例を認めたが、その多くは後にALSと診断されていた。

今までのPLS症例報告をまとめると、やや男性に多く、発症年齢は50歳前後、罹病期間は10年前後、初発症状は7割が痙性対麻痺型で1から2割が球麻痺型、残りが痙性対麻痺と球麻痺の混合型とされている。PLSの臨床面でのALSとの違いは、罹病期間が長い点と痙性対麻痺で発症する症例が多い点である。痙性対麻痺型で発症した場合には、遺伝性痙性対麻痺との鑑別が困難になる場合がある。本邦におけるPLS症例数の実態調査を行ったが、これらの症例が遺伝性痙性対麻痺および筋萎縮性側索硬化症との鑑別がなされているか否かの検討は行うことができなかった。

E. 結論

日本におけるPLS症例の実態調査および神経内科医の意識調査を行い、今後の症例および生体試料収集を行う際の基礎データを得ることができた。

今後PLS症例の集積および生体試料収集を行い、その臨床像および疾患特異的バイオマーカーの有無について検討を行う予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Rabkin J et al: Japanese and American intentions regarding TIV (Tracheostomy with Mechanical Ventilation): A cross-national survey. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014; 15(3-4): 185-191.
- 2) ○Doi Y: Prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. J Epidemiol. 2014; 24(6): 494-499.

2. 学会発表

なし

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

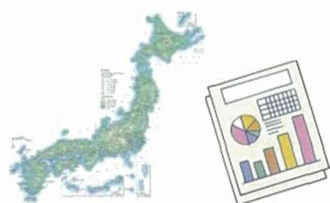
原発性側索硬化症 (PLS) の疾患独立性と臨床像

自治医科大学 神経内科 秋本千鶴, 森田光哉

疾患独立性

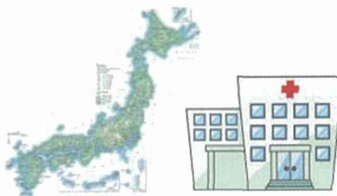


診断基準
独立疾患としての定義

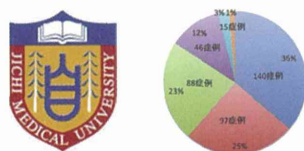


神経内科医アンケート
日本全国358医療機関
約3割でALSの一亜型

臨床像



アンケート調査
日本全国358医療機関
50施設で75症例

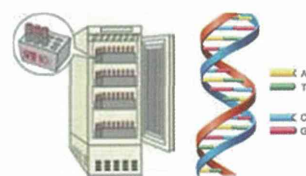


当院の調査
(初回入院時)
386症例中15症例疑い

今後の予定



臨床症状解析
Bulbar type / Spastic type



生体試料解析
遺伝子解析中心

原発性側索硬化症 (PLS) の疾患独立性と臨床像

自治医科大学 神経内科 秋本千鶴, 森田光哉

- PLSの疾患独立性について: 神経内科医の認識調査
約3割で筋萎縮性側索硬化症の一亜型
- PLSの症例数: 神経内科医へのアンケート 50施設で75症例
当院の結果 386症例で初回入院時に15症例が疑い
- PLSの臨床像: 球麻痺症状主体もしくは痙性対麻痺症状主体
- 当院の症例: 62歳時に構音障害で発症
発症6年目頃から右半身の筋力低下が出現
発症9年目 (現在) 四肢筋力低下筋萎縮が進行しALSの臨床像
- 今後の予定: 症例および生体試料収集
遺伝子解析を主体に解析を進める

パーキンソン病療養の手引きの改訂

高橋良輔¹⁾、澤本伸克¹⁾、山門穂高¹⁾、中島健二²⁾、野村哲志²⁾、
野元正弘³⁾、長谷川一子⁴⁾、服部信孝⁵⁾

京都大学医学部神経内科¹⁾ 鳥取大学医学部脳神経内科²⁾、
愛媛大学医学部薬物療法・神経内科³⁾、NHO 相模原病院神経内科⁴⁾、
順天堂大学医学部脳神経内科⁵⁾

研究要旨

「パーキンソン病と関連疾患（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症）の療養の手引き」が、「神経変性疾患に関する調査研究班」（主任研究者 葛原茂樹）の事業として、平成 17 年に作成された。広く利用されてきたこの手引きも発行後 10 年近くが経過した。この間に、QOL に大きな影響を与える因子として自律神経障害、睡眠障害、精神症状、認知機能障害、疼痛・感覚障害、疲労等の非運動症状が注目されて多くの知見が集積され、パーキンソン病の薬物療法、手術療法も顕著に進歩した。こうした背景から、本研究班の事業として改訂版を作成することになった。改訂版でも、前回の療養の手引きを踏襲し、Q&A 形式、イラストや図の多用、平易で簡潔な記載とする。一方、改訂版では、非運動症状についての内容をより充実させると共に、薬物療法、手術療法の進歩に対応する。神経変性班内外の有識者の協力を仰ぎ、より多くの患者さんやご家族、医療や福祉の関係者に役立つ手引きを作成する。

A. 研究目的

「パーキンソン病と関連疾患（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症）の療養の手引き」は平成 17 年 3 月、当時の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「神経変性疾患に関する調査研究班」（主任研究者 葛原茂樹）の事業として作成された。これは「研究班の成果をできるだけ分かりやすい形で、患者さんやご家族、医療や福祉の関係者に提供して、ご批判を仰ぐと同時に活用していただく」（「ごあいさつ」より引用）目的に沿ったものであった。神経難病が患者をはじめとする医師以外の関係者にとって理解しにくいことに配慮し、患者さんやご家族、医療や福祉の関

係者からよく質問される項目を抽出し、すべてが Q&A 形式で構成された、病気に関するわかりやすい手引き書に仕上げられた。これは現在も神経変性疾患領域における基盤的調査研究班（中島班）のホームページ

(<http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/index.html>) や難病ドットコム (<http://jpma-nanbyou.com/>) から無料でダウンロードでき、広く活用されている。しかしその後 10 年近くが経過し、その間の診療の進歩に対応する必要が生じたため、本研究班の事業として改訂版を作成することになった。

B. 研究方法

前回の療養の手引き以来、QOL に大きな影響を与える因子として自律神経障害、睡眠障害、精神症状、認知機能障害、疼痛・感覚障害、疲労等の非運動症状が注目され、多くの知見が集積されてきたこと、パーキンソン病の薬物療法、手術療法も顕著に進歩したことに対応した改訂を行う。執筆に関しては神経変性班内外の有識者の協力を仰ぎ、より多くの患者さんやご家族、医療や福祉の関係者に役立つ手引きを作成する。

C. 研究結果

改訂版では以下の内容を含めることを計画している。

【目次】(案)

I. パーキンソン病という病気について

1. 歴史
2. 疫学
3. 病因・病態

II. パーキンソン病の症状

1. 運動症状
2. 非運動症状
 - ①自律神経症状
 - a) 消化器症状
 - b) 循環器系
 - c) 排尿障害
 - d) 発汗障害
 - e) 流涎
 - f) 性機能障害
 - ②睡眠障害
 - ③精神症状、認知機能障害
 - a) うつ
 - b) 幻覚
 - c) 妄想
 - d) せん妄
 - e) アパシー
 - f) 認知症
 - g) 衝動制御障害
 - ④疼痛、感覚障害

⑤疲労

⑥体重減少

3. 長期治療中における運動合併症

4. 合併する身体疾患

転倒、骨折

火傷

誤嚥、肺炎

褥創

III. パーキンソン病の診断 (検査を含む)

1. 診断基準

2. 臨床検査

3. 鑑別診断

①PSP、CBS

②MSA-P

③血管性 PS

④薬剤性パーキンソニズム

⑤NPH

IV. パーキンソン病の経過

V. パーキンソン病の治療と対応

1. 薬物療法

①どのような薬剤があるか

②発症早期の治療：“最初に使用される薬剤”
などの項目を含めて

③進行期の治療

④パーキンソン病治療薬の副作用

2. 外科的治療

3. リハビリテーション

種類

外部からの刺激、音楽療法

嚥下障害

歩行のリハビリ

日常生活における注意と自宅でのリハビリテ
ーション

4. 非運動症状の治療

①自律神経症状の治療

②睡眠障害の治療

③精神症状 (幻覚、妄想、うつ) の治療

④認知機能障害の治療

⑤疼痛の治療

VI. 日常生活における注意

1. 転倒予防
2. 認知症の早期発見と早期治療
3. 運転
4. 褥創
5. 栄養、胃瘻
6. 自律神経症状

D. 考察

編集の方針については、前回の療養の手引きを踏襲し、Q&A形式、イラストや図の多用、平易で簡潔な記載とする。また、患者や介護者の立場に立った記載を心がけ、メディカルスタッフにも役立っていただけるように工夫する。

改訂版では、非運動症状についての内容をより充実させると共に、パーキンソン病診療ガイドラインと連携することを検討している。執筆者については、中堅、若手の専門家に依頼することを予定している。

広報については、難病情報センターのホームページへの掲載や、患者会への周知をお願いする。さらに、読者アンケートを行って、さらなる改訂に役立てることを検討したい。

E. 結論

本研究班の事業として、パーキンソン病療養の手引きの改訂版を作成することとなった。改訂版でも、前回の療養の手引きを踏襲し、Q&A形式、イラストや図の多用、平易で簡潔な記載とする。一方、改訂版では、非運動症状についての内容をより充実させると共に、薬物療法、手術療法の進歩に対応する。神経変性班内外の有識者の協力を仰ぎ、より多くの患者さんやご家族、医療や福祉の関係者に役立つ手引きを作成する。

F. 健康危険情報

該当なし

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

- 1) Minds 版 図解 パーキンソン病 やさしい解説 (Web 公開、2014 年) 監修：澤本伸克、高橋良輔 (http://minds.jcqh.or.jp/n/public_user_main.php)
- 2) 樽野陽亮、高橋良輔：パーキンソン病の疫学と診断。老年精神医学雑誌 25(11)：1199-1208, 2014

2. 学会発表(患者向け講演会を含む)

- 1) 高橋良輔：パーキンソン病と i P S 細胞研究関係について。パーキンソン病友の会全国総会北海道大会 記念医療講演会、札幌プリンスホテル、札幌 (2014. 6. 19)
- 2) 高橋良輔：パーキンソン病治療の現状と今後の展望。パーキンソン病の在宅ケア 2014 (NPO 法人パーキンソン病支援センター主催) ひとまち交流館、京都 (2014. 7. 6.)
- 3) 高橋良輔：パーキンソン病の診断と治療の最近の進歩。第 51 回近畿支部生涯教育講演会、メルパルク 京都 (2014. 12. 6)

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

パーキンソン病症例の自動車運転についての調査
安藤 利奈、野元 正弘
愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科

パーキンソン病（PD）では自動車運転や高所での作業、危険を伴った機器の操作では事故のリスクが高まることが予想されている。我々は外来通院中の PD 患者連続症例を対象に自動車運転について専任の看護師を配置し、診療とは独立して聞き取り調査を行った。今回は 2014 年 11 月 20 日までに聞き取り調査の終了した 73 人についてまとめを行った。PD 発症後に発症前と変わらず運転している患者は 26%、中止している患者が 17%。運転を継続している患者で運転の変化を自覚しているのは 93%であった。運転中止を勧められている患者は 30%であり、その中には運転を全くやめる気がないと回答した患者も見られた。発症後に事故を起こした患者とその他の患者では認知機能や L-dopa 内服量で有意差を認めなかった。家族からの評価では発症前と変わらないと回答している家族は 13%しか認めず、同乗して危ない、事故を起こしそうでやめさせたいと回答した家族が 17%見られた。今後は更に調査を進め、日中の眠気・衝動制御障害と事故との関連についてや地域差についても調査していく。

A.研究目的

パーキンソン病（Parkinson disease : PD）では自動車運転や高所での作業、危険を伴う機器の操作では事故のリスクが高まることが予想されている。また、PD が進行すると運転時の判断力低下や運転時のハンドリングミスが増えることが報告されているものの、運転中止の助言を行うための明確な指標はない。

現在、自動車運転の中止は医療者の経験的判断や事故をきっかけに中止していることを見かける。今回、PD 患者の QOL に関連が深く、かつ様々な環境因子や治療状況を考慮しなければならない自動車運転の状況について聞き取りによる調査を行った。

B.研究方法

2014 年 8 月以降に愛媛大学病院薬物療法・神経内科を受診する PD 患者に対し、来院順に全員 of PD 患者および付き添いの家族に対して同意を得てアンケートによる調査を行った。アンケートによる聞き取りは専任の看護師を配置し、診療とは独立して行った。基本情報として、

年齢、性別、H&Y 分類、UPDRS、薬剤治療状況、MoCA-J、MMSE、家族構成等を調査した。アンケート内容は以下の内容で実施した。自動車運転経験の有無、通院手段、日常生活での運転の頻度と時間、および走行距離、これまでの運転歴（年数）、運転の目的、運転時の安全性についての自身の印象、運転中止の助言の有無、日常生活における自動車運転への依存度、PD の診断を受けた頃の運転の状況、運転をやめた理由（中止した方に対して）、運転時の事故の有無と受傷について、運転に対する家族の評価（家族への聞き取り）を含むアンケート用紙を作成し、愛媛大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得て実施した。

C.研究結果

2014 年 11 月 20 日までにアンケート調査を終了した 73 人についてまとめを行った。まず患者背景として、男性 42 人、女性 31 人。年齢は平均 66.05 歳（range : 47 歳～83 歳）、運転歴は平均 41.02 年（range : 13～62 年）であった。認知機能評価では MMSE の平均が 27.85 点（range : 14～30 点）、MoCA-J の平均が 22.95 点（range :

10～30点)であり、家族構成は独居が6人、本人世帯のみが38人、親世代と同居が3人、その他が26人であった。

聞き取り調査では、運転の頻度が発症前と変わっていない患者が26%、頻度を減らしている患者が57%、運転を中止している患者が17%であった。現在運転している患者におけるPD発症後の運転変化は発症前と変わらないと回答した患者が7%、運転操作が鈍くなった患者が34%、運転操作が下手になった患者が42%、運転時の注意力が低下した患者が17%であった。運転時の注意力が低下したと回答した患者のL-dopa内服量は、その他の患者と比較しても有意差は認めなかった。

次に現在運転している患者における運転中止勧告の状況について聞き取りを行った結果は、中止をすすめられたことがあると回答した患者が30%であり、家族からすすめられている患者が多くみられた。また、運転中止への意思については全くないと回答した患者が大半を占めるものの、その半数以上が運転の頻度を減らしているという結果であった。一方で、運転中止をいつも考えているにも関わらず中止できない患者や周囲から中止をすすめられているにも関わらず運転をやめる気がないと回答している患者をみかけることは今後の課題と考えられた。

運転を中止している患者に対し、中止した理由を問う項目では家族から中止をすすめられた患者や自己判断で中止した患者、体力の衰えや他の疾患を合併したことで中止したと回答した患者が多かった。一方、医師からすすめられたことで中止したと回答した患者は一人もいなかった。自動車運転時の事故については、PD発症前に人が受傷する事故を起こした患者が5人、PD発症後に物損事故を起こした患者が10人であった。これらの患者の中には運転を中止している患者も1人は認めたが、大半が運転を継続しており、また事故を繰り返しており、周囲から運転を中止するようすすめられているにも関わらず中止してい

ない患者を認めた。

この発症後に事故を起こした患者について、その他の患者と年齢や認知機能評価、UPDRS、L-dopa内服量を比較したところ、年齢、認知機能、L-dopa内服量に有意差は認めなかった。UPDRSについては発症後に事故を起こした患者で点数が高い傾向にあった。

最後に家族によるパーキンソン病発症後の運転評価では、発症前と変わらないと回答した患者家族は13%しか認めず、大半が運転が下手になった、反応が鈍くなったなどの印象をもっていた。中には、同乗していて危ないと感じると回答した家族が8%、事故を起こしそうなのでやめさせたいと回答した家族が9%みられた。

D. 考察

現時点でのアンケートによる聞き取り調査では、運転を継続している患者の30%が運転中止をすすめられていたが、その半数が全くやめる気がないと回答していた。また事故を繰り返しているにも関わらず、運転を継続している患者もみられ、PD症状である衝動制御障害との関連もあるのではないかと考えられた。また、今回事故を生じた患者とその他の患者を比較したが、年齢や認知機能、L-dopa内服量など有意差がつく項目はみられなかった。PDは薬剤性を含め日中の眠気を訴える患者をよく見かけるため、事故と日中過眠との関係も診療情報により調査したが、外来中に日中の眠気を訴えている患者が事故を起こしやすいということはなく、今後はEpworth Sleepiness Scale (ESS) を用いた調査を行う必要があると思われる。

E. 結論

今回、パーキンソン病患者の自動車運転に関するアンケート調査の報告を行った。現時点では、交通事故を生じた患者とその他の患者で認知機能や運動症状、L-dopa内服量に有意差を認めなかった。PD発症後に自動車事故を生じやすくな

る状態を示唆する項目や運転中止をすすめるにあたり問題となる点は何か明らかにするため、更に調査する必要があると思われた。

今後も運転に対してアドバイスができる情報が得られるよう、運動症状や認知機能評価、家族の評価、事故の有無に加え、衝動制御障害や日中過眠評価の解析を継続する。

F.健康危険情報

特記事項なし

G.研究発表

1.論文発表

特記事項なし

2.学会発表

特記事項なし

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

特記事項なし

パーキンソン病患者連続症例をエントリーする

パーキンソン病症例の
自動車運転についての調査

自動車運転の非経験者

自動車運転経験者(運転免許保有者)

調査対象者

診察、評価: UPDRS, MMSE, MoCA-J

聞き取りアンケート

1. 日常生活での運転の頻度と時間、および距離
2. 運転歴(年数)
3. 運転の目的
4. 運転時の安全性についての自身の印象
5. 運転中止の助言の有無
6. 日常生活における自動車運転への依存度
7. PDの診断を受けた頃の運転の状況
8. 運転をやめた理由(中止した方に対して)
9. 運転時の事故の有無と受傷について
10. 運転に対する家族の評価(家族への聞き取り) 等

自動車運転の安全性に関するシグナルを拾い上げる

自動車運転の安全性に関する助言と指導のガイドラインを作成する

パーキンソン病の自然史

服部 信孝

下 泰司

波田野 琢

順天堂大学 神経学講座

パーキンソン病(PD)の自然史を明らかにするため、当院でPDと診断され2009年2月から2014年9月までの間に死亡した症例に関して診療記録をもとに後ろ向きに調査を行った。発症時の平均年齢は67.6歳、平均死亡年齢は78.9歳、平均経過年数は11.3年であった。死亡原因は誤嚥性肺炎が最も多く51%に認められた。発症年齢と経過年数は負の相関があるが、平均死亡年齢は発症が60歳未満、60から69歳、70歳以上の3群に分けて比較すると60歳未満で発症した症例は早期に死亡する傾向であった。認知症は74.2%の症例に認め、認知症までの平均発症年数は8.7年、認知症発症から死亡までは2.4年であった。発症年齢と認知症までの経過年数は負の相関を示した。70歳未満で認知症になった症例は平均余命12年であったが、70歳以上で認知症を発症した場合は平均4.4年であった。胃瘻を作成した5症例は作成から死亡まで平均94.8日であった。PDの自然史を把握することで治療の選択、患者本人や介護者への生活指導に有用であり、今後、多施設で検討し正確な経過を把握する必要があると考えられる。

A.研究目的

パーキンソン病(PD)は無動、固縮、振戦、姿勢反射障害などの運動機能障害が前景に認められる神経変性疾患である。予後が改善したことで、様々な非運動症状が生活の質に影響を与える事が明らかになっており、症状に応じて治療方針の的確な選択や日常生活指導などの対応が求められる。そのため本疾患の経過を正確に把握して、予後に影響を与える因子を抽出することは治療の選択、患者本人や介護者への生活指導に有用である。本研究はPDの自然史を把握するために当院で死亡したPD患者の経過において予後に影響を与える因子について検討した。

B.研究方法

当院でPDと診断され2009年2月から2014年9月までの間に死亡した35症例（男性18症例、女性17症例）の経過に関して、診療記録をもとに後ろ向きに調査を行った。診断基準は無動に加えて、固縮、姿勢反射障害、振戦のうち一つ以上の症状をみとめ、経過と共に進行し、抗PD薬の投与で有効性をみとめる症例とした。また、パーキンソニズムの原因となり得

る既往を持つ症例、神経放射線検査でパーキンソン症候群を疑わせるような症例は除外した。統計はGraphPad Prismによりpaired t-test, Dunette's multiple comparison testを行いp値が0.05以下を有意とし、相関関係はPearsonの相関係数を求めた。また、Cox回帰分析はSPSSにより解析を行った。データに関しては全員を匿名化し、ファイルにパスワードを設定しており倫理的に配慮した。

C.研究結果

発症時の平均年齢67.6歳、死亡時平均年齢78.9歳、平均経過年数11.3年であった。認知症を発症するまでの平均年数は8.7年であり、認知症発症から死亡までの平均年数は2.4年であった。運動合併症に関してはウェアリングオフ現象の方が有病者多く平均7.6年で発症した。L-ドパ誘発性ジスキネジアは必ずウェアリングオフと同時に発症しており、平均7.8年で発症していた。約3分の1の症例に骨折を合併しており、骨折するまでの平均年数は8.4年であった。また、胃瘻を作成してから死亡までの平均日数は94.8日であり、最長でも半年であった(表1)。

Item	Year (*Day)	症例数
発症時平均年齢	67.69±0.20	N=35
死亡時平均年齢	78.89±0.26	N=35
死亡までの平均経過年数	11.28±0.83	N=35
死亡前の平均Year	4.11±0.83	N=35
認知症発症までの平均年数	8.73±0.20	N=26
認知症発症から死亡までの平均年数	2.38±0.61	N=26
WO発症までの平均年数	7.57±0.24	N=21
WO発症から死亡までの平均年数	4.38±0.31	N=21
LID発症までの平均年数	7.79±0.48	N=14
LID発症から死亡までの平均年数	5.43±0.23	N=14
骨折するまでの平均年数	8.36±0.44	N=13
骨折してから死亡までの平均年数	5.00±0.14	N=13
胃瘻作成から死亡までの平均日数	94.80±5.39*	N=5

表 1. 事象から死亡までの平均年数 (*は日数)

パーキンソン病の死亡に関する因子として最もリスクが高いものは発症年齢と精神症状の有無であった(表 2)

Variables	Hazard ratio	95% CI	P
発症年齢	1.14	1.07-1.23	<0.001
初発症状	1.31	0.66-2.60	0.44
認知症有無	1.01	0.23-4.90	0.93
幻覚有無	0.79	0.11-23.9	0.82
精神症状有無	5.13	1.10-23.8	0.04
LID有無	0.43	0.13-1.46	0.18
尿道カテーテル有無	0.285	0.05-1.22	0.08
気管切開有無	3.43	0.55-1.22	0.19
胃瘻有無	0.16	0.03-1.00	0.05
骨折有無	0.65	0.21-2.05	0.47

Cox回帰分析

表 2. パーキンソン病の死亡に関係する因子

死亡原因の内訳としては肺炎が最も多く 51%であった(図 1)。肺炎が原因で死亡した症例と、それ以外が原因で死亡した症例についての死亡時平均年齢および死亡までの年数に有意差は認めなかった(図 2)。

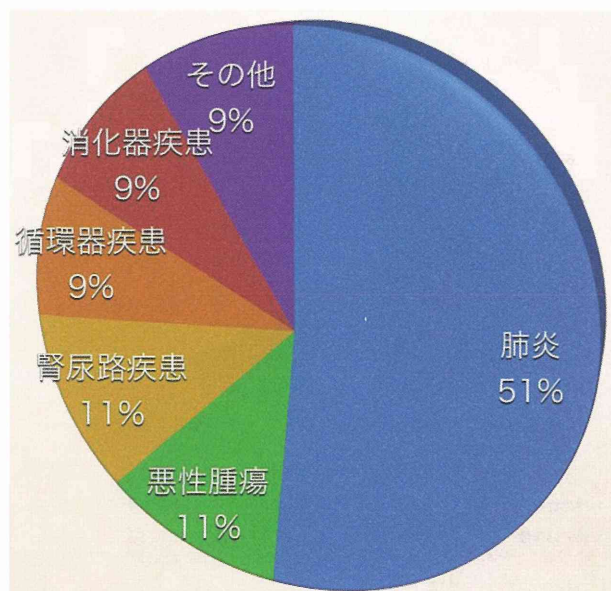


図 1. 死亡原因の内訳

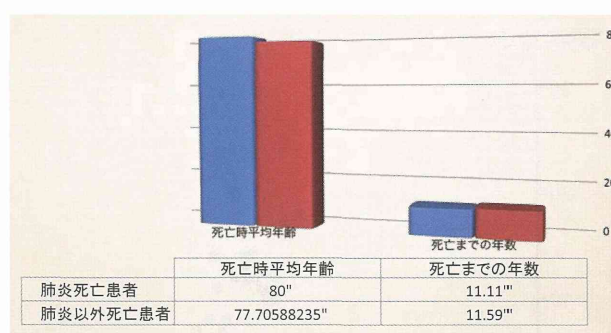
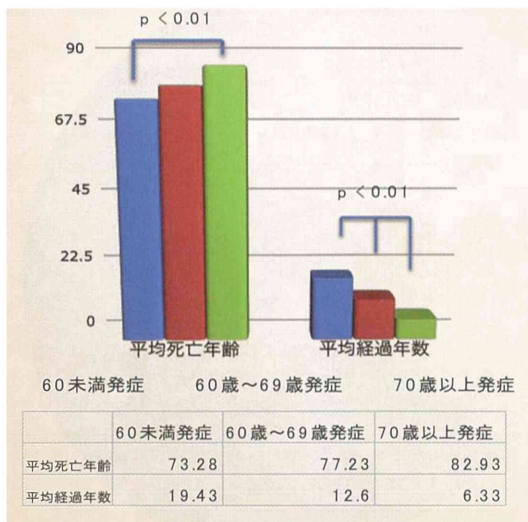


図 2. 死亡原因が肺炎と肺炎以外の疾患で比較して死亡までの年数、死亡時年齢に大きな差はみとめない

発症年齢と経過年数には負の相関($r=0.72$)をみとめ、発症年齢と死亡年齢は正の相関を示した($r=0.829$)(図 3B)。さらに、発症が 60 歳未満、60 歳から 69 歳、70 歳以上の 3 群で比較検討を行った。60 歳未満で発症した群の平均死亡年齢は 73.3 歳、平均経過年数は 19.34 年であり、60 歳から 69 歳で発症した群の平均死亡年齢は 77.23 歳、平均経過年数は 12.6 年、70 歳以上で発症した群では平均死亡年齢は 82.9 歳、平均経過年数は 6.3 年であった。各群に関して分散分析による統計学的処理を行ったところ、平均死亡年齢は 60 歳未満と比較して 70 歳以上発症した症例の方が有意に高かったが、発症年齢が上昇するに従い平均経過年数は有意に低下した($p<0.01$)(図 3 A)。

(A)



(B)

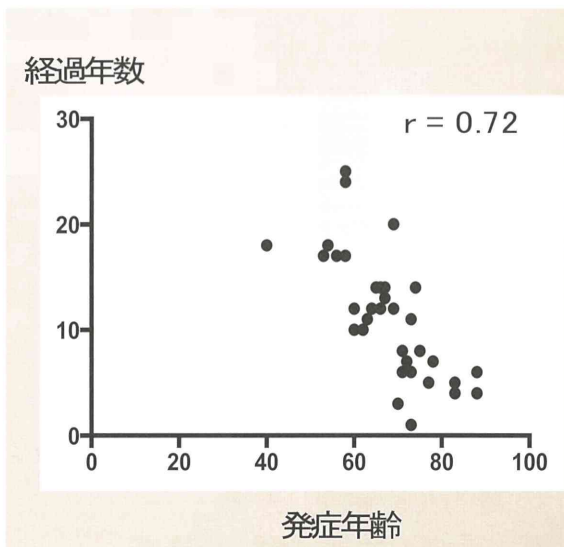
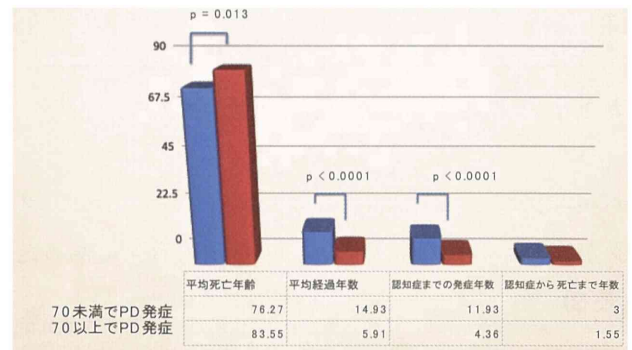


図3. 発症年齢と経過年数は負の相関がある. 三群に分けて ANOVA で解析(A), 年齢と経過年数について相関関係を算出(B).

発症年齢と認知症が出現する期間は負の相関を認めた ($r=0.761$)(図 4B). 認知症を合併した症例について, 70 歳未満で PD を発症した症例と 70 歳以上で PD を発症した症例の二群に分けて検討を行った. 70 歳未満で PD を発症し認知症を合併した群は平均死亡年齢 76.3 歳, 平均経過年数 14.9 年, 認知症までの発症年数 11.9 年, 認知症発症から死亡までの年数 3 年であり, 70 歳以上で PD を発症し認知症を合併した群は平均死亡年齢 83.6 歳, 平均経過年数 5.9

年, 認知症までの発症年数 4.4 年, 認知症発症から死亡までの年数 1.55 年であった. これらの群について統計学的処理を行ったところ, 70 歳以上で PD を発症し認知症を合併した群の方が有意に平均死亡年齢は高いが($p=0.013$), 平均経過年数, 認知症までの発症年数は 70 歳未満で PD を発症し認知症を合併した群の方が有意に長かった($p<0.0001$)(図 4A)

(A)



(B)

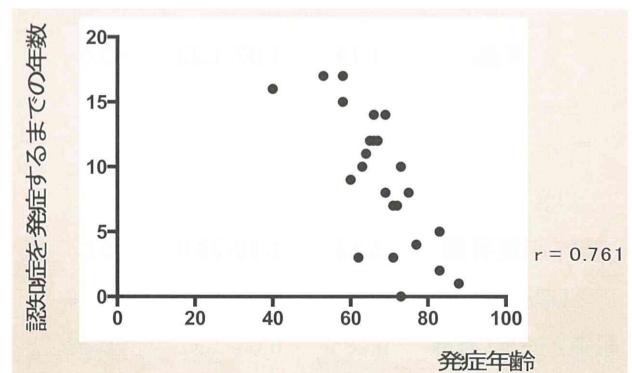


図4 発症年齢と認知症が出現する期間は負の相関がある. 二群に分けて ANOVA で解析(A), 発症年齢と認知症発症までの経過に関して相関係数を算出

D. 考察

Kempsterらは病理学的な検討でPDと診断された129症例について後方視的検討を行い, 死亡時の年齢と発症年齢に相関は認めていないと報告している (Brain 2010: 133; 1755-1762). しかし, 本検討では早期に発症した症例ほど死亡年齢が有意差を持って低かった. 死亡原因は既報告と同様に肺炎が最も多く約半数であった. 肺炎と肺炎以外の疾患で経過に差は無く, 必ずしも肺炎が生存期間を縮める因子ではないことが判明した. 認知症が出現してからの

予後は平均2.3年であった。Kempsterらの報告でも約3.3年で死亡すると報告されており(Brain 2010: 133; 1755-1762), 認知症は予後不良の因子である事が判明した。つまり, 認知症の早期発見及び治療介入が重要であると考えられた。既報告と同様, 高齢で発症した場合は認知症の発症期間が短かった。認知症が前景となるLewy小体型認知症と, パーキンソン病が前景となる認知症を伴うPDとの違いは加齢変化の始まりに規定されている可能性があると考えられた。胃瘻を作成した症例は5症例のみであったが作成後の予後は著しく悪かった。そのため, 胃瘻の適応は慎重に検討すべきと考えられた。本研究では35症例の検討であり少人数のためデータの解釈は慎重に行う必要がある。また, 当院は特定機能病院であり急性期の症例のみが対象になっているため病院の特性によるバイアスが結果に大きな影響を与えている可能性を考慮する必要がある。これらの点を考慮すると, 今後は多施設による検討が必要と考えられる。また, prospectiveな検討を行うことでどのような因子が症状に影響を与えるかが明らかにする事が可能となる。

E. 結論

PDの自然史を明らかにすることは経過を踏まえた治療の選択を判断する際に役立つ事が期待できる。今後は①多施設で死亡した症例の自然史を後方視的な検討を行うと同時に②前方視的な経過観察試験を行い本邦におけるPDの自然史を明らかにする事が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hatano T, Funayama M, Kubo SI, et al. Identification of a Japanese family with LRRK2 p.R1441G-related Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2014;35:2656.e17-23

Fukae J, Ishikawa KI, Hatano T, et al. Serum uric acid concentration is linked to wearing-off fluctuation in Japanese Parkinson's disease patients. J Parkinsons Dis. 2014;4:499-505

Kamagata K, Tomiyama H, Hatano T, et al. A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. Neuroradiology 2014;56:251-8.

Hatano T, Hattori N, Kawanabe Tet al. An exploratory study of the efficacy and safety of yokukansan for neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm 2014;121:275-81

2. 学会発表

Hatano T, Funayama M, Kubo S-I et al. Identification of a Japanese family with Parkinson's disease due to the LRRK2 p.R1441G mutation. Movement Disorders Society 18th international congress of Parkinson's disease and movement disorders, Stockholm Sweden June 8-12, 2014

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

進行期パーキンソン病の通院・診療状況調査

報告者氏名 望月秀樹¹⁾

報告者氏名 小仲邦¹⁾ 三原雅史¹⁾

¹⁾ 大阪大学医学部神経内科・脳卒中科

研究要旨（10～12 ポイント程度）400 字程度

特定疾患事業の見直しに伴い、難病患者への社会制度、研究事業、療養生活の整備がなされようとしている。パーキンソン病は初期から中期の診断や治療への注目がされやすい傾向があるが今後パーキンソン病の患者数が増えることが予測され、進行期の患者の通院や療養生活の問題点を明らかにする必要があると考えられる。我々は当大学病院におけるパーキンソン病進行期患者の症状、加療内容や社会制度の利用状況を調査した。その結果、進行期の重症パーキンソン病患者は訪問診療と並行した診療体制が取られていないことや身体障害者手帳を有している患者が決して多いとは言えず、利用状況の実態を把握する必要があると考えられた。外科治療後の患者の割合が多く、術後管理の必要性も兼ねて通院している可能性が考えられた。今後は通院が中止となった患者の追跡によるパーキンソン病患者の縦断的な療養状況の把握や地域差や医療圏による差異についても検討したい。

A.研究目的

今年度より特定疾患事業の見直しがなされ、難病患者にとってよりよい社会保障制度の確立、研究事業、療養生活環境整備事業の推進が進められようとしている。パーキンソン病の経過は長期に渡るが、初期治療や維持期の治療が注目される一方で病状がさらに進行した段階では通院の困難さまたは必要とされる治療やケアの内容が異なり、その後の症状や治療などの経過が分からなくなることが多いと思われる。パーキンソン病のよりよい医療環境、在宅療養の体制を整備し、また医療の重複を避け、医療の経済的効率化を図るため、進行期患者の実態を把握し、問題点を明らかにすることが目的である。

B.研究方法

(倫理面への配慮)

当大学病院神経内科・脳卒中科に通院中の Hoehn & Yahr の臨床重症度分類 4 度と 5 度のパーキンソン病患者の現状について患者の特徴や診療状況を調査した。本研究は当大学倫理審査を通過しており、倫理面への配慮を行った上で施行した。

C.研究結果

Hoehn&Yahr の臨床重症度分類 3 度以上のパーキンソン病患者が平成 22～25 年にかけて 233 人通院しており、このうち 4 度と 5 度のパーキンソン病患者はそれぞれ 90 人、23 人で平均年齢は 71.3 ± 10 , 73.5 ± 6 歳、罹病期間は 11.3 ± 5.4 , 13.1 ± 6.6 年、当院通院期間 7.4 ± 5 , 10.5 ± 7 年であった。就労状況はそれぞれ 15.7%, 0%、療養状況はそれぞれ自宅療養が 94.4%, 73.9%、施設入所または入院がそれぞれ 5.6%, 26.1%であった。往診を受けている者はそれぞれ 1 名と 0 名であった。栄養摂取状況は鼻腔栄養がそれぞれ 2 名、0 名、胃瘻増設が 1 名、2 名であった。身体障害者手帳を有している割合は 38.4%, 66.7%であった。介護認定を受けている者は 75.3%, 88.9%であった。定位脳手術後の患者は 16.9%, 8.7%であった。平成 25 年以降に通院が中止となった患者はヤール 4 度、5 度でそれぞれ 11 名、5 名であった。その理由としてヤール 4 度では死亡が 1 例(消化器癌)、主治医転勤に伴う転医が 5 例、入院が 1 例、施設入所が 2 例、不明が 2 例であった。ヤール 5 度で

は他府県の総合病院への転医が2例、他府県の療養型病院への転医が1例、不明が1例であった。進行期に問題となる認知、うつ、幻覚症状、ウェアリングオフ、ジスキネジアについて調べた。認知症状ありがそれぞれ12.2%、30.4%であった。うつ症状ありがそれぞれ13.3%、17.4%であった。幻覚症状ありがそれぞれ8.9%、21.7%であった。ウェアリングオフありがそれぞれ60.7%、54.5%。ジスキネジアありは39.7%、31.8%であった。L-dopa製剤はヤール4度、5度でそれぞれ97.7%、95.7%使用されていた。ドパミン受容体作動薬はそれぞれ74.4%、65.2%で使用されていた。L-dopa製剤の使用量はそれぞれ 439 ± 148 mg/日、 421 ± 189 mg/日であった。

D. 考察

当科通院中である進行期の重症パーキンソン病患者は概ね往診を受けておらず、鼻腔栄養、胃瘻造設患者合計5名おり、内科的管理が必要となる病期であるが訪問診療と並行した診療体制が取られていないことが分かった。身体障害者手帳を有している患者は決して多いとは言えず、利用状況の実態を把握する必要があると考えられた。外科治療後の患者が17名いたことから外科治療の術後管理の必要性も兼ねて通院している可能性が考えられた。

今後は進行期パーキンソン病患者の療養の状況把握を行うと共に、通院が中止となった患者の追跡によるパーキンソン病患者の縦断的な療養状況の把握や進行期患者で通院がより困難であると考えられる地域での療養状況など地域差や当院を含む大阪北摂地域における総合病院などとの比較による医療圏による差異についても検討することを課題としたい。

F. 健康危険情報

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

なし

2. 学会発表

なし

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

SWEDDs の全国調査

村田美穂 向井洋平

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

研究要旨

ドパミントランスポーター(DAT)SPECT が使用可能となり、パーキンソン病類似症状を呈しながら DAT SPECT で異常を見出せない状態 (Scans Without Evidence of Dopamine Deficit: SWEDDs) の存在が明らかになった。我が国における SWEDDs 頻度, 病態を明らかにするために実態調査を計画した。DAT SPECT 使用は 2014 年 1 月からで SWEDDs の認知度も不十分であったことから、今年度は SWEDDs に関する知見をまとめ、実態調査実施の準備を行った。SWEDDs には、dystonic tremor, 遺伝性ジストニア, FMR1 遺伝子異常等様々な病態が含まれ、さらに経過良好なパーキンソン病と考えられた患者にも SWEDDs が含まれている可能性があり、正確な診断と適切な治療方針を示すことが重要と考えられた。

A.研究目的

ドパミントランスポーター(DAT) SPECT が使用可能となりパーキンソン病類似症状を呈しながらドパミントランスポーター(DAT)SPECT で異常を見出せない状態 (Scans Without Evidence of Dopamine Deficit: SWEDDs) が、特に病初期パーキンソン病 (PD)を疑われる患者の中に 10%程度存在することが明らかになった。我が国でも 2014 年 1 月より DAT SPECT が保険診療にて使用可能となったことから、我が国における頻度を明らかにするとともに、SWEDDs の病態を明らかにする。実態調査によりまれではない病態としての SWEDDs を周知し、パーキンソン病と誤診され、不要なドパミン系製剤を使用されている実態を明らかにし、適正な薬物治療を進める指針を作成する。

B.研究方法

DAT SPECT の国内普及がほぼ一定となるのが来年度初頭となる見込みであることと、国内でまだ SWEDDs の概念の普及が不十分であることから、実態調査は

として 1) これまでの SWEDDs に関する知見のまとめ、
2) 調査方法策定、調査票作成を行なった。

(倫理面への配慮)

実態調査は来年度倫理委員会の承認を得て実施する予定である。

C.研究結果

1)SWEDDs に関する現時点での知見のまとめ

これまでの早期 PD を対象とした臨床研究等での SWEDDs の頻度は 5.7-14.7%, ほぼ 10%程度とされ、珍しい病態ではない。PRECEPT 研究の継続研究等の結果から、SWEDDs は 4 年後も DAT SPECT 低下は認められない (Marek K, *Neurol* 2014;82:1791-1797)。PPMI (Parkinson's Progressive Markers Initiative) 研究では、臨床症状で SWEDDs (n=64) を初期 PD (n=423) と鑑別することは困難であるが、同様の罹患期間 (6-7 カ月) でも、SWEDDs では PD よりも MDS-UPDRS part1 はやや高く (6.3 vs 5.6, $p<0.01$)、part 3 は低く (14.3 vs 20.5, $p<0.01$)、初発症状で固縮を伴う頻度がやや低い (58% vs 76%, $p<0.01$) とされている。(Marek K. *MDS* 2013: PPMI Breakfast Status Update)
<http://www.ppmi-info.org/presentation-details/Schneider> ら (*Mov Disord* 2007;22:2210-2215) は

SWEDDs ではジストニアを伴う場合が多く、PD に特徴的な静止時の振戦とともに運動時振戦を認め、時には運動時振戦の方が目立つ場合もあること、運動の遅さ(Slowness)はあっても交互変換運動時の易疲労性や振幅の漸減はなく、true akinesia はなく、L-dopa 効果が乏しいなどの特徴をあげ、SWEDDs は dystonic tremor であると提唱している。

Dystonic tremor については本態性振戦(ET)の一亜型であると考えられている。その他には瀬川病(DYT5)を初めとする、dopa responsive dystonia が含まれている可能性が考えられており、Cilia ら(Neurology 2014;83:1155-1162)により、DYT 遺伝子異常のスクリーニングがなされ、DYT11 の新規遺伝子変異が見出されている。また、fragile X mental retardation 1 (FMR1)の gray zone expansion (41-54) repeats 症例に L-dopa 反応性のパーキンソンニズムを認めながら DAT SPECT が正常である SWEDDs が含まれることが報告されている (Hall, et al. Parkinsonism Relat Disord 2010;16:608-611)

2) 実態調査方法

実態調査は2段階とし、一次調査で頻度を明らかにし、2次調査では臨床症状、家族歴 (PD, ET を含む)、嗅覚機能、RBD の合併などを調査する。さらに、遺伝性ジストニア及び FMR1 遺伝子異常の有無の確認や既知の PD 疾患感受性遺伝子 SNP の検索等を行えるよう、協力が得られた患者からは DNA 収集のための採血を行う予定である。

D.考察

SWEDDs は決して珍しくない病態で、様々な疾患が含まれる。今後我が国における SWEDDs 実態調査の結果を踏まえ、我が国における SWEDDs の頻度を明らかにするとともに、DYT5 を初めとする遺伝性ジストニアの頻度を明らかにするとともに、それらを除いた本態を明らかにしていく必要がある。また、これまで、比較的経過の良い PD と考えていた症例の中に SWEDDs が含まれている可能性があり、これらの探索と適切な治療方針を明らかにすることも重要であると考えられた。

E.結論

SWEDDs は頻度も少なくなく、一見経過良好の PD と思われる症例の中に様々な疾患が含まれることから、我が国における SWEDDs の実態調査を行い、適切な診断、治療を示していくことが重要と考えられる。

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

なし

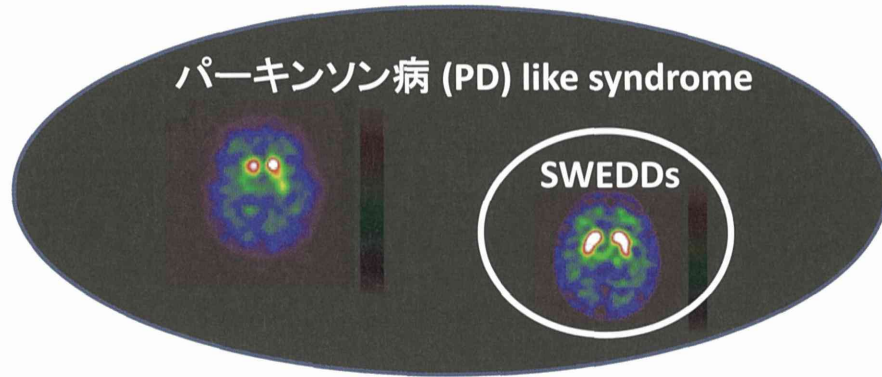
2.学会発表

なし

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



SWEDDs (Scans Without Evidence of Dopamine Deficit)
専門家に早期PDと診断された患者の5.7-14.7%

いったんPDと誤診されると、比較的経過の良いPDとして、
抗PD薬投与が持続されている恐れあり。

PD like syndrome の正確な診断、適切な治療

SWEDDs 全国実態調査

患者数、家族歴、経過、
投薬内容、併発症状

頻度
臨床的な特徴の抽出
疾患感受性遺伝子探索のための、
DNA収集など

JALPAC 研究の進捗状況について

中島健二¹⁾，○瀧川洋史¹⁾，森田光哉²⁾，饗場郁子³⁾，小野寺理⁴⁾，池内 健⁵⁾，
下畑享良⁶⁾，徳田隆彦⁷⁾，村山繁雄⁸⁾，安井建一¹⁾，渡辺保裕¹⁾，JALPAC 研究グループ

1) 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野，2) 自治医科大学内科学講座神経内科学部門，3) 国立病院機構東名古屋病院神経内科，4) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患資源解析学，5) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学，6) 新潟大学脳研究所神経内科，7) 京都府立医科大学大学院医学研究科分子脳病態解析学，8) 東京都健康長寿医療センター

研究要旨

パーキンソン症候群(PS)には，進行性核上性麻痺(PSP)や大脳皮質基底核変性症(CBD)などの神経変性疾患が含まれる．これらの神経変性疾患は，原因不明で根治療法は未だない．希少疾患であることから多数例の生体試料収集は困難であり，更なる臨床研究を進めるには，詳細な臨床情報が整った生体試料の収集とともに生体試料バンクの設立が要望されている．本研究に参加している主なメンバーを構成員として多施設での PS の臨床情報・画像情報・生体試料を収集する多施設共同前向き研究を行う研究組織として JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD)を設立し，詳細な臨床情報の整った生体試料を経時的変化を把握しながら All Japan で収集する体制を整備した．

A.研究目的

パーキンソン症候群(PS)のなかでも臨床的に進行性核上性麻痺(PSP)や大脳皮質基底核変性症(CBD)を疑う症例を主な対象として，詳細な臨床情報の整った生体試料を経時的変化を把握しながら All Japan で収集する体制を整備し，PSP/CBS の原因究明，治療方法の開発を目的としている．

B.研究方法

本研究班の班員，ならびに，研究班には属さないが，PS 研究を積極的に進めている施設にも協力を依頼し，PS などの臨床情報，画像，生体試料，遺伝子試料を収集する多施設共同前向き研究体制の整備を行った．

(倫理面への配慮)

本研究は，疫学研究に関する倫理指針，臨床研究に関する倫理指針，ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針について鳥取大学医学部倫

理委員会に申請し，承認を得て行った．

C.研究結果

本研究に関して鳥取大学医学部倫理委員会に申請して承認を受け，参加各施設の倫理委員会で本研究の承認を進めた．

本研究に参加している主なメンバーを構成員として多施設での PS の臨床情報・画像情報・生体試料を収集する多施設共同前向き研究を行う研究組織として JALPAC (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD)を設立した．関係者による 8 回の会議を開催し，生体試料の匿名化，対象疾患の診断基準，臨床情報チェックシート，検体採取・取り扱い，保管・管理のプロトコール，収集した試料の活用ルールなどを協議し，研究体制を整備した(図 1)．

本研究には 31 施設が参加し，20 施設において倫理委員会の承認を受けている(図 2)．平成 26

年 11 月より症例の登録，ならびに，試料収集を開始し，4 例の症例を登録し，臨床情報，ならびに，生体試料を収集した。

図 1. JALPAC 研究の流れ

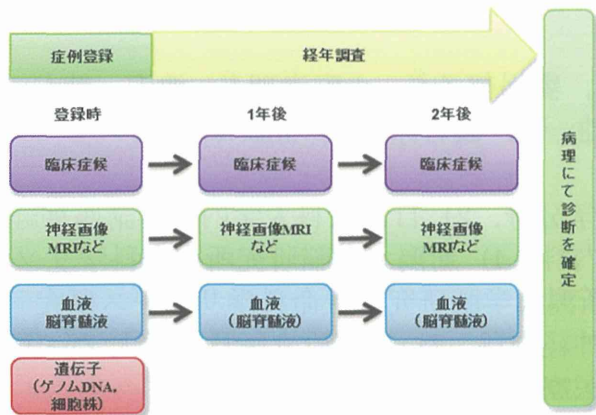
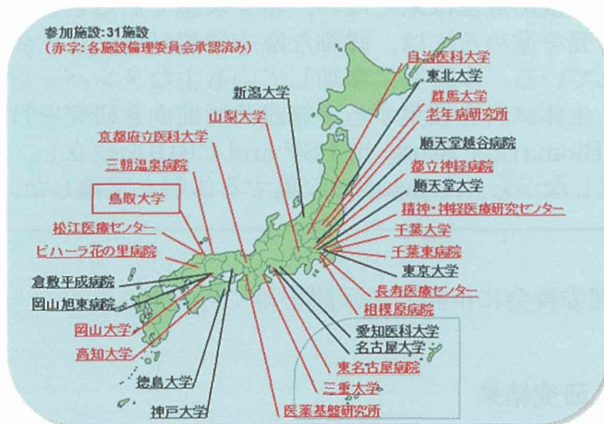


図 2. JALPAC 研究参加施設



D. 考察

生体試料収集体制の整備によって，詳細な臨床情報の揃った生体試料を共通のプロトコールに基づいて収集する体制が整った．本研究によって多数例の臨床情報と生体試料が収集されることによって PSP/CBD の原因究明，治療方法の開発に貢献できることが期待される．

E. 結論

全国共同研究による PS の生体試料収集に向けて研究協力体制が整備された．今後，本研究をさらに推進することにより，多数例での生体試料収集が望まれる．

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

- 1) Adachi T, Kitayama M, Nakano T, et al. Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 31 with severe dementia at the terminal stage. *Neuropathology*. 2014 Dec 11.
- 2) Tanaka K, Wada-Isoe K, Yamamoto M, et al. Clinical evaluation of fatigue in Japanese patients with Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2014 ;4(5):643-9.
- 3) Kurashiki-Osaka T, Adachi T, Nakayasu H, et al. Alpha-synuclein accumulation in a patient with Auerbach's plexus of pure autonomic failure. *Intern Med*. 2014;53(19):2261.
- 4) Miyashita A, Wen Y, Kitamura N, et al. Lack of genetic association between TREM2 and late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(4):1031-8.
- 5) Yasui K, Yabe I, Yoshida K, et al. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 118.
- 6) 野村哲志, 田中健一郎, 中島健二. パーキンソン治療薬とギャンブル依存症. *Clinical Neuroscience* 2014; 32(1): 87-89.
- 7) 伊藤悟, 安井建一, 田中健一郎, ほか. Parkinson 病にみられた性欲過剰症状にほう抑肝散が有効であった 1 例. *神経治療学* 2014; 31(4): 431-434.