

小児期発症の脊髄性筋萎縮症の自然歴調査

報告者氏名：斎藤加代子^{1), 2)}

金子芳^{1), 2)}、荒川玲子²⁾

1) 東京女子医科大学大学院先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野

2) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

研究要旨

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy：SMA）は、脊髄前角細胞の変性により体幹・四肢近位部優位に進行性の筋萎縮・筋力低下を示す遺伝性疾患で、臨床経過よりⅠ～Ⅳ型に分類される。本症では遺伝子をターゲットとした治験が国内外で開始されているが、治療研究における有効性評価には自然歴や臨床実態の把握は不可欠である。本研究で、Ⅰ型における侵襲的陽圧換気が必要とするまでの時期および、Ⅱ型における座位保持が不可能になるまでの時期は、臨床経過と統計学的に有意に関連がある事が明らかになった。

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy：SMA）は、脊髄前角細胞の変性により体幹・四肢近位部優位に進行性の筋萎縮・筋力低下を示す遺伝性疾患で、発症年齢、最高到達運動機能、経過によりⅠ～Ⅳ型に分類される（表1）。5q13に原因遺伝子の *SMN1* (survival motor neuron 1) が同定され、臨床型を修飾する *SMN2* 遺伝子と *NAIP* (neuronal apoptosis inhibitory protein) 遺伝子が存在する。本症では根本治療はいまだ確立していないが、遺伝子をターゲットとした治験が国内外で開始されている。本研究では小児期発症の SMA における運動機能の自然歴を把握し、臨床実態を明らかにする事で、治療研究における有効性評価に寄与することを目的に、臨床を分析し、*SMN1* 遺伝子と近傍の遺伝子を解析し、日本人の臨床型と遺伝学的解析結果の関係を検討した。

B. 研究方法

SMA 患者登録システムの登録者と東京女子医科大学附属遺伝子医療センター通院患者計 142 例の同意を得て、質問紙方式にて調査をした。

C. 研究結果

対象 80 例（図1）のうち 77 例；96.3%（Ⅰ型 30/32；93.8%、Ⅱ型 39/39；100%、Ⅲ型 8/9；88.9%）において *SMN1* 遺伝子 exon 7 のホモ接合性欠失を認めた。3 例は *SMN1* 遺伝子が 1 コピーの欠失変異とミスセンス変異の複合ヘテロ接合であった。定額獲得時期はⅠ型（4/32 例で獲得） 4.60 ± 0.89 ヶ月、Ⅱ型（38 例） 4.11 ± 3.07 ヶ月、Ⅲ型（9 例） 3.67 ± 0.5 ヶ月であった。座位保持獲得時期はⅡ型（39 例） 9.79 ± 6.43 ヶ月、Ⅲ型（8 例） 6.88 ± 1.55 ヶ月であり、つかまり立ち獲得時期はⅡ型（7 例） 10.0 ± 1.41 ヶ月、Ⅲ型（9 例） 8.78 ± 1.64 ヶ月であった（図2）。Ⅰ型において侵襲的陽圧換気が必要とするまでの時期を定額の有無にて亜群に分け検討したところ有意差があった ($p = 0.0025$)。Ⅱ型において座位保持が不可能（運動機能でⅠ型）になるまでの時期を座位保持獲得時期が正常範囲内・範囲外にて亜群に分け検討したところ有意差が認められた ($p = 0.04$)。また、*SMN2* exon 7 コピー数、*NAIP* コピー数においても病型との相関が認められた。

病型	病名	発症経過	最高運動機能	遺伝形式
I	Werdnig-Hoffmann病 急性乳児型	発症<6ヶ月 死亡<2歳(95%)	Never sit	常染色体劣性
II	Dubowitz病 慢性乳児型	発症<1歳半 経過>10歳	Never stand	常染色体劣性
III	Kugelberg-Welander病 若年型	経過:緩徐 寿命:短くない	Stand & walk alone	常染色体劣性 まれに優性
IV	成人型	発症>20歳 重症度:多彩	Normal	多くは孤発 常染色体優性か劣性

表1) SMAの病型と分類

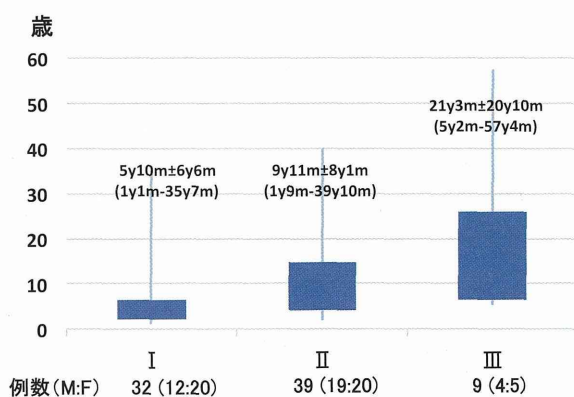


図1) 対象80例の型別年齢分布

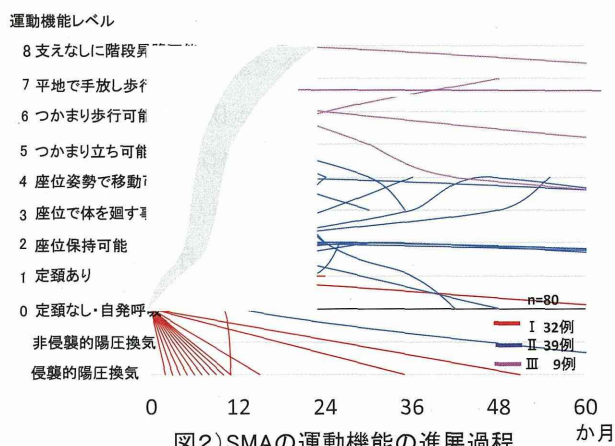


図2) SMAの運動機能の進展過程

D. 考察

日本における小児期発症のSMA患者80名の自然歴を検討した。運動機能の進展過程を解析し、各病型間に連続性がある事が示唆された。定額の有無はTPPV導入の時期に、座位獲得の時期は座位保持喪失のまでの期間にそれぞれ有意に関係し(p=0.0025、p=0.04)、臨床経過の予測に有用と考えた。I、II型の亜群間で、機能喪失の有意差がある事から、現在

進行している治験および、将来の臨床試験の有効性評価に有用である事が示された。SMN2、NAIP遺伝子のコピー数とSMAの病型には関係がある事が統計学的有意差をもって示された。

E. 結論

本研究は、日本における小児期発症のSMAに対し初めての自然歴研究であり、治験の有効性評価に寄与し得る。遺伝学的検査で確定診断されたSMAにおいて、運動機能のスペクトラムが広い事が改めて明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kubo Y, Nishio H, Saito K. A new method for SMN1 and hybrid SMN gene analysis in spinal muscular atrophy using long-range PCR followed by sequencing. *J Hum Genet* 2015;60:233-239.
- 2) Furukawa Y, Ogawa G, Hokkoku K, Hatanaka Y, Aoki R, Saito K, Sonoo M. Diagnostic use of surface EMG in a patient with spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2015;7:153-154.
- 3) Yamada H, Nishida Y, Maihara T, Sa'adah N, Harahap NI, Nurputra DK, Rochmah MA, Nishimura N, Saito T, Kubo Y, Saito K, Nishio H. Two Japanese patients with SMA type 1 suggest that axonal-SMN may not modify the disease severity. *Pediatric Neurology* 2015;52:638-641.
- 4) Sa'adah N, Imma Fatimah Harahap, Nurputra DK, Rochmah MA, Morikawa S, Nishimura N, Ahmad Hamim Sadewa, Indwiani Astuti, Sofia Mubarika Haryana, Saito S, Saito K, Nishio H. A rapid accurate and simple screening method for spinal muscular atrophy: high-resolution melting analysis using dried blood spots on filter

paper. Clin Lab 2015;62:575-580.

- 5) Harahap NI, Takeuchi A, Yusoff S, Tominaga K, Okinaga T, Kitai Y, Takarada T, Kubo Y, Saito K, Sa'adah N, Nurputra DK, Nishimura N, Saito T, Nishio H. Trinucleotide insertion in the SMN2 promoter may not be related to the clinical phenotype of SMA. Brain Dev 2015;37:669-676.
- 6) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症. こどもの病気 遺伝について聞かれたら. 2015:126-127. 松原洋一, 呉繁夫, 左合治彦編. 診断と治療社. 東京.
- 7) 斎藤加代子. 運動神経の変性疾患 脊髄性筋萎縮症. 2015:307-309. 永井良三編. 診断と治療社. 東京.

2. 学会発表

- 1) Arakawa M, Arakawa R, Saito K. A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy. Bit's 8th Annual world protein & peptide conference, 2015.4.27, Nanjing, China.
- 2) 斎藤加代子, 荒川玲子, 齋藤利雄, 西尾久英. 小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム多施設共同医師主導治験. 第57回日本小児神経学会学術集会, 2015.5.29, 大阪.
- 3) Arakawa M, Arakawa R, Aoki R, Nomoto A, Saito K, Shibasaki M. A novel evaluation method of survival motor neuron protein as a biomarker of spinal muscular atrophy. 20th International Congress of the World Muscle Society, 2015.10.4, Brighton, UK.
- 4) 荒川玲子, 大月典子, 金子芳, 青木亮子, 荒川正行, 斎藤加代子. イメージングフローサイトメトリー法を用いた新規 SMN タンパク質解析法. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.16, 東京.
- 5) 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症(SMA)について. メディアセミナー“フロッピーインファント”(からだのやわらかい赤ちゃん)の病気 脊髄性

筋萎縮症(SMA)の医療の進歩と患者の声, 2015.10.28, 東京.

- 6) 斎藤加代子. From bench to bedside: Diagnosis and treatment of the intractable disease. 第4回織田記念国際シンポジウム, 2015.11.20, 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

パーキンソン病療養の手引きの改訂

高橋良輔¹⁾、渡邊宏久²⁾、野村哲志³⁾、前田哲也⁴⁾、馬場康彦⁵⁾、下畑享良⁶⁾、齋木英資⁷⁾、
栗崎玲一⁸⁾、澤本伸克⁹⁾、平野成樹¹⁰⁾、金子鋭¹¹⁾、西川典子¹²⁾、高橋牧郎¹³⁾、下泰司¹⁴⁾、
服部信孝¹⁴⁾、山本敏之¹⁵⁾、大江田知子¹⁶⁾、高橋一司¹⁷⁾、柏原健一¹⁸⁾、山門穂高¹⁾、
中島健二³⁾、野元正弘¹²⁾、長谷川一子¹⁹⁾
京都大学神経内科¹⁾、名古屋大学脳とこころの研究センター・神経内科²⁾、
鳥取大学脳神経内科³⁾、秋田県立脳血管研究センター神経内科診療部⁴⁾、
東海大学神経内科学⁵⁾、新潟大学脳研究所神経内科⁶⁾、北野病院神経内科⁷⁾、
NHO 熊本南病院神経内科⁸⁾、京都大学人間健康科学⁹⁾、千葉大学神経内科¹⁰⁾、
関西医科大学神経内科¹¹⁾、愛媛大学薬物療法・神経内科学¹²⁾、大阪赤十字病院神経内科¹³⁾、
順天堂大学脳神経内科¹⁴⁾、国立精神・神経医療研究センター病院神経内科¹⁵⁾、
NHO 宇多野病院神経内科¹⁶⁾、埼玉医科大学神経内科¹⁷⁾、岡山旭東病院神経内科¹⁸⁾、
NHO 相模原病院神経内科¹⁹⁾

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 年に発行され、現在まで広く活用されてきた。しかし、発行後約 10 年が経過し、この間に非運動症状が注目されて多くの知見が集積され、治療についても顕著な進歩があった。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となった。神経変性班内外の中堅・若手の専門家を中心に協力、ご執筆をいただき、Q&A 形式の構成でイラスト・図を多用し、患者・介護者の立場に立った工夫された原稿をいただいた。現在、改訂版の手引きの完成に向け、用語や表現の全体の統一、イラストの追加などを進めている。改訂版第一版完成後は、「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」（中島班）や難病ドットコムのホームページへの掲載や患者会への周知をお願いし、ご批判をいただき、さらなる改訂に役立てることを検討したい。

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「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。親しみやすい Q&A 形式で構成され、多くのイラストと大きな字による平易・簡潔な記載で、一般の方にも読みやすい工夫がされている。この

手引きは、「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.htm>) や難病ドットコム (<http://jpma-nanbyou.com/>) からダウンロードすることが可能となっている。

現在まで、病気に関するわかりやすい手引き書（本文 75 ページ）として広く活用されてきたが、発行後約 10 年が経過した。この間に、病態理解

については、生活の質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、認知機能障害等の非運動症状が注目されて多くの知見が集積された。また、治療についても、ドパミンアゴニストの選択肢が増え、手術療法も進歩した。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。

B.研究方法

前回の療養の手引き作成以降の診療の進歩に対応し、改訂版の手引き「パーキンソン病：療養の手引き—良く知ろう、パーキンソン病とその治療—」を作成する。改訂版には、非運動症状と、新しい治療選択肢についての記載を加えることとした。

形式は平成17年度版を踏襲して、Q&A形式で構成し、イラスト・図を多用して、患者・介護者の立場に立ったわかりやすい記載を目指すこととした。

C.研究結果

神経変性班内外の中堅・若手の専門家を中心にご協力、ご執筆をいただき、多くの患者さんやご家族に活用いただけるよう平易・簡潔に記載された原稿を、以下の内容でいただいた(敬称略)。

【目次】

- | | |
|-----------|--------------|
| 1. 総論 | [京大: 高橋 良輔] |
| 2. 臨床症状 | |
| 運動症状 | [京大: 高橋 良輔] |
| 非運動症状 | |
| 自律神経症状 | [名大: 渡邊 宏久] |
| 睡眠障害 | [鳥取大: 野村 哲志] |
| 精神症状/認知障害 | [秋田脳: 前田 哲志] |
| | [福岡大: 馬場 康彦] |
| 疼痛/感覚障害 | [新潟大: 下畑 享良] |
| 治療の運動合併症 | [北野: 齋木 英資] |
| 合併する身体疾患 | [熊本南: 栗崎 玲一] |
| 3. 診断 | |

- | | |
|---------------|------------------|
| 診断基準/検査 | [京大: 澤本 伸克] |
| 鑑別診断 | [千葉大: 平野 成樹] |
| 4. 経過 | [関西医大: 金子 鋭] |
| 5. 治療 | |
| 運動症状 | |
| 早期治療/選択薬 | [愛媛大: 西川 典子] |
| 進行期治療 | [大阪日赤: 高橋 牧郎] |
| 外科的治療 | [順天堂: 下 泰司/服部信孝] |
| リハビリテーション | |
| | [国立精神神経セ: 山本 敏之] |
| 非運動症状 | |
| 自律神経症状 | [名大: 渡邊 宏久] |
| 睡眠障害 | [鳥取大: 野村 哲志] |
| 精神症状/認知障害 | [秋田脳: 前田 哲志] |
| | [福岡大: 馬場 康彦] |
| 疼痛/感覚障害 | [新潟大: 下畑 享良] |
| 6. 日常生活における注意 | |
| 運転/転倒予防など | [宇多野: 大江田 知子] |
| 自律神経症状など | [埼玉医大: 高橋 一司] |
| 7. 患者・家族への支援 | [岡山旭東: 柏原 健一] |
| 8. 開発中の診断/治療法 | [京大: 山門 穂高] |

D.考察

現在、改訂版の手引きの完成に向け、用語や表現の統一、イラストの追加などを進めている。用語は、「神経学用語集 改訂第3版」に基本的に従う。しかし、例えば'dopamine agonist'の和訳は、「神経学用語集」では'ドパミン作動薬'であるが、一般的には'ドパミンアゴニスト'が使われることが多く、非専門家向けの手引きであることを考慮して後者の選択も検討している。また、pathological gambling (病的賭博)、hypersexuality (性欲亢進)など「神経学用語集」に記載がない用語は、「パーキンソン病ガイドライン 2011」に従う方針とする。また、改訂版第一版の完成に向けた準備と並行して、神経内科診療チーム看護師からのフィードバックも受け、さらに親しみやすい手引きを目指している。

改訂版第一版完成後、広報については、「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」（中島班）や難病ドットコム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、読者アンケートなども行って、用語の選択も含めたご批判をいただき、さらなる改訂に役立てることを検討したい。

E. 結論

「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」が平成17年に発行され、現在まで広く活用されてきた。しかし、発行後約10年が経過したことから、本研究班の事業として改訂版を作成することとなった。神経変性班内外の中堅・若手の専門家を中心にご協力、ご執筆をいただき、前回の療養の手引き作成以降の診療の進歩に対応した改訂版の原稿をご準備いただいた。現在、完成に向け、用語や表現の統一、イラストの追加などを進めている。改訂版第一版完成後は、「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」（中島班）のホームページへの掲載や患者会への周知をお願いし、ご批判をいただき、さらなる改訂に役立てることを検討したい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 生野正嗣、高橋良輔「パーキンソン病と類縁疾患」臨床と研究 92 巻 6 号 728-732、2015
2. 服部信孝、村田美穂、高橋良輔、武田篤、坪井義男「パーキンソン病の進歩ー病態解明そして新規治療はどこまで進んだかー」日本医師会雑誌 第144巻第8号、1561-1574、2015

3. 樽野陽亮、高橋良輔「パーキンソン病の治療」Medical Practice 第33巻 臨時増刊号「最新のガイドラインを生かした日常内科診療」2016年ーその充実とレベルアップを目指してー」（印刷中）

2. 学会発表

該当なし

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¹⁾、野元 正弘¹⁾

山崎知恵子¹⁾、永井将弘¹⁾、西川典子¹⁾、矢部勇人¹⁾、饗場郁子²⁾、青木正志³⁾、中島健二⁴⁾

- 1) 愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科
- 2) 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科
- 3) 東北大学大学院医学系研究科 神経内科
- 4) 鳥取大学医学部脳神経内科

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。2014年より自動車運転の状況のアンケートを進めていくなかで、事故を経験した例や運転中に眠気を感じている例がみられた。今回、自動車運転の状況についての聞き取り調査に加えて、衝動制御障害・日中の眠気について調査を行った。神経内科外来通院中のPD患者連続症例を対象に自動車運転について聞き取り調査を行った。対象は144名で年齢平均は66.9歳であった。UPDRS partⅢの平均は26.4で、罹病期間に伴い上昇していた。発症後に大きな事故を起こした7例とその他の137例と比較すると、H&Y分類、UPDRS、MMSE、衝動制御障害評価スコアであるQUIPは大きな事故経験者で有意差をもって重症度、あるいはスコアが高いことが確認できた。また、QUIPスコアとパーキンソン病重症度は相関がなく、独立した因子であると考えられた。年齢、運転歴、L-dopa内服量、MoCA-J、眠気評価スコアであるESSは2群間で有意差を認めなかった。

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。このため、自動車運転に対して指導ガイドラインの作成を目的に調査を行う。

2014年8月よりPD患者を対象に自動車運転の状況について同意を得てアンケートによる調査を行っている。調査を進めていくなかで、事故を経験した例や運転中に眠気を感じている例が見られたことから、今回は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加えて、衝動制御障害、日中の眠気について調査を行った。

B.研究方法

2014年8月以降に神経内科外来を受診するPD患者で自動車運転経験者に対し、来院順に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、薬剤治療状況に加えて、認知機能評価としてMoCA-J、MMSE、移動手段環境の把握として家族構成等を調査した。運転状況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、各施設の臨床研究倫理委員会の承認を得て実施した。衝動制御障害については、日常診療の一部として Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease(以下、QUIP)を用いて評価を行った。日中過眠については、Epworth sleepiness Scale（以下、ESS）を用いて評価を行った。

C.研究結果

2015年11月31日までにアンケート調査を終了した144人についてまとめを行った。まず患者背景として、男性77人、女性67人。年齢は平均66.9歳（range：42歳～87歳）、運転歴は平均40.9年（range：13～67年）であった。罹病期間は平均6.8年（range：0.7～23.5年）であった。Parkinsonismの評価としてH&Y分類の平均は2.6（range 1～4）で2～3の症例が81%と大半を占めていた。UPDRS part Iは平均1.4（range：0～8）、part IIは平均7.8

（range：0～28）part IIIは平均1.4（range：1～64）part IVは平均1.8（range：0～12）であった。内服状況については、L-dopa内服量は平均352.7mg（range：0～850）、Total Levodopa equivalent dose（以下、Total LED）は平均537mg（range：0～1560）であった。Total LED、UPDRS重症度は罹病期間に伴い上昇を認めた。

認知機能評価ではMMSEの平均が27.7点（range：11～30点）、MoCA-Jの平均が22.9点（range：10～30点）であり、年齢に伴って低下を認めた。運転の中止を考慮する上で、通院や生活などの交通手段で重要な因子となる家族構成については、独居が10人、本人世帯のみが72人、親世代や子供世代との同居が62人であった。

日中の過眠について、ESSスコアは平均4.9（range：0～19）であり、11点以上の患者を8人認めた。衝動制御障害については、QUIPスコ

ア平均は0.4（range：0～4）であり、ESS、QUIPともに罹病期間に伴い上昇を認めた。

自動車運転の状況調査では、運転の頻度が発症前と変わっていない患者が18%、頻度を減らしている患者が58%、運転を中止している患者が24%であった。普段の通院状況については、自動車を自ら運転している患者が31%、家族の運転で受診している患者が55%、公共交通機関を利用している患者が11%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29%、運転操作が下手になった患者が36%、運転時の注意力が低下した患者が17%であった。変化がないと回答した患者の80%が家族から運転の変化を指摘されており、家族からの評価も大切であることが示唆された。

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、家族や配偶者からすすめられている患者が多くみられた。また、運転継続者における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ているものの、その20%が周囲から中止を勧められていた。

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が最多であり、その他自己判断で中止した患者、事故をきっかけにやめた患者、体力の衰えや他の疾患などの身体症状のために中止したと回答した患者がみられた。また、運転を中止したことで困っていると回答した患者は27人認められた。困っている患者の多くは、生活の自由度が減った、家族に負担がかかる、趣味にいけないなど感じていた。

次に、パーキンソン病発症後の事故の有無で有意な項目があるか解析した。パーキンソン病発症後に車を擦るなどの些細な事故も含め起こしていない群115例をA群、車を擦るなどの些

細な事故を起こした 23 例を B 群、大きな事故（運転手や相手が怪我をするような人身事故や車が廃車になるような物損事故）を起こした 7 例を C 群として分類し、統計的に解析した。解析は年齢、運転歴、L-dopa 内服量、H&Y 分類、UPDRS part I、part II、part III、part IV、L-dopa 内服量、QUIP、ESS で行った。A 群と B 群では有意差を認める項目は認めなかった。しかし、A+B 群と C 群で比較すると H&Y 分類、UPDRS、MMSE、QUIP で有意差を認めた。しかし、一方で運転歴や L-dopa 内服量、MoCA-J、ESS では有意差は認めなかった。

次に QUIP と大きな事故の有無について検討した。大きな事故を経験した群では QUIP スコアが高いことが明らかとなった。また、QUIP スコアとパーキンソン病の重症度との関連を解析したが、QUIP スコアとパーキンソン病重症度を表す H&Y 分類、UPDRS part III とともに相関はなく、QUIP が独立因子であることが考えられた。

D. 考察

今回のパーキンソン病を対象としたアンケート調査で、認知機能は MMSE、MoCA-J 共に、年齢に伴って低下した。また、パーキンソン病発症後に大きな事故を経験している患者をその他の患者と比較すると、事故経験者は H&Y 分類、UPDRS、MMSE の重症度が有意差をもって高値であった。QUIP スコアも事故経験者で高値であることが明らかであった。一方、年齢や L-dopa 内服量、MoCA-J、ESS スコアは有意差を認めなかった。パーキンソン病の重症度が高くなると事故を起こしやすくなることは予想されていたが、QUIP スコアについては予想されていなかった。パーキンソン病の重症度が高くなることで QUIP スコアが伴って高くなるのかを検討したが、重症度とは相関しなかった。そのことから、QUIP はパーキンソン病重症度とは独立因子であることが示唆された。

今後はパーキンソン病の重症度や QUIP スコアを用いて、自動車事故のリスクを予測できる

項目を検討する必要があると思われた。

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。予防すべき大きな自動車事故の有無と関連のある項目は、UPDRS、MMSE、QUIP スコアであり、パーキンソン病の重症度が高くなると大きな事故を起こしやすいことが確認できた。QUIP スコアとパーキンソン病重症度は相関がなく、独立した因子であると考えられた。今後も調査を継続し、運転に対してアドバイス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、事故の有無等を解析していく。

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

日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 2015
神経学会学術総会 2015

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

特記事項なし

進行期パーキンソン病患者の実態及び療養状況の調査
報告者氏名 小仲邦 三原雅史 望月秀樹

研究要旨

進行期パーキンソン病患者の増加に伴い、進行期における医療、療養状況、社会資源の利用の問題点を把握する必要がある。昨年は当大学病院における進行期パーキンソン病患者の療養の実態を調査したがさらに範囲を拡大し、2013年度のパーキンソン病類縁疾患の臨床調査個人票（更新分）54471件より Hoehn&Yahr の臨床重症度分類 Stage3~5 のパーキンソン病患者を抽出し、診療状況、療養状況について一部 2004 年の臨床調査個人票と比較し調査した。身障手帳の取得の割合が介護認定より低い、Stage4 における認知症が 26.9%であることに比し、Stage5 では 62.3%と大幅な増加を認め、また Stage5 では胃瘻増設の割合が 23.3%と急な上昇を認めた。2004 年と比し、入力件数の著明な増加、Stage5 の患者の割合の増加、外科治療では脳深部刺激療法が主流となったことが特徴であったが使用薬剤の傾向には著変は認めなかった。本邦の進行期パーキンソン病患者の療養の実態を示した。進行期では特に認知症、栄養摂取の方法が問題となると考えられた。

A.研究目的

パーキンソン病患者の増加に伴い、進行期における医療、社会資源の利用の問題点を把握する必要がある。

進行期パーキンソン病は患者数が多い、療養期間が長い、進行期特有の症状に対し専門的な加療を必要とするといった特徴があり、神経難病専門医と地域の一般内科医、介護、看護、リハビリテーションといった包括的なサポート体制を長期に渡って維持、継続することが重要となる。

昨年は当大学病院における Hoehn&Yahr の臨床重症度分類 4 度と 5 度の進行期パーキンソン病患者の療養の実態を調査したがさらに範囲を拡大し、全国の臨床調査個人票を集め、本邦における進行期患者の療養の実態を明らかにし、問題点を明らかにすることを試みた。

B.研究方法

(倫理面への配慮)

本研究は当院の倫理審査にて承認がなされた。
2013 年度のパーキンソン病類縁疾患の臨床調査

個人票（更新分）54471 件より Hoehn&Yahr の臨床重症度分類 3~5 度のパーキンソン病患者を抽出し、診療状況、療養状況について一部 2004 年の臨床調査個人票と比較し、調査した。

C.研究結果

2013 年度における基本情報を表 1 に示した。16 の都府県でデータが未入力であった。

表 1

登録件数 基本情報

2013	
登録件数	54471件
平均年齢	74.9±12.7歳
男：女	21924/32546(1:1.48)
初発年齢	64.9±13.2歳
Hoehn&Yahr分類3度	24921(45.8%)
4度	13579(24.9%)
5度	15971(29.3%)

図 1 では重症度毎に身体障害者手帳及び介護保険の有無についての患者数を示した。図 2 では患者の社会活動について重症度毎に人数を示した。図 3 はパーキンソン病の進行期において問題となる症状である認知症と抑うつ的人数を重症度毎に示した。

図 1

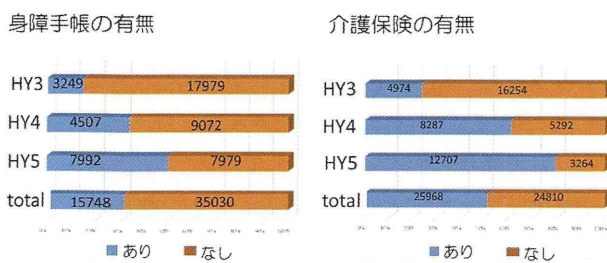


図 2

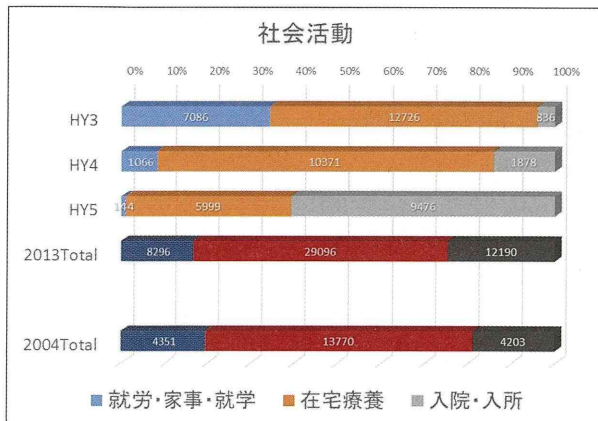


図 3

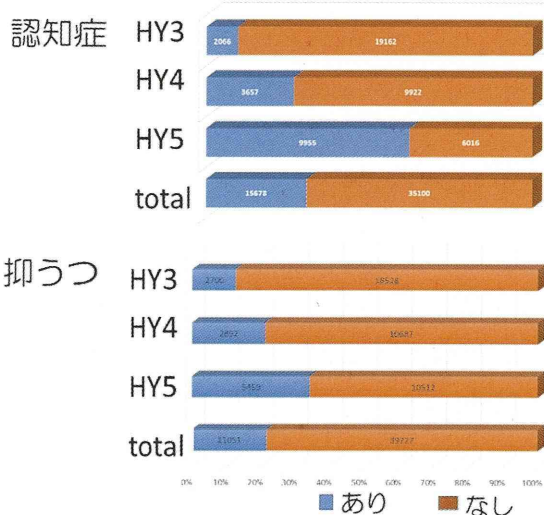


図 4 は重症度毎に胃瘻と気切を施行されている患者数を示す。表 2 は谷口ら（厚生労働省特定疾患治療研究事業臨床調査個人票の集計結果からみたパーキンソン病患者の現況，臨床神経，2008）の 2004 年度のパーキンソン病類縁疾患の臨床調査個人票（新規及び更新分）との基本情報の比較をした表である。図 5、図 6 はそれぞれ社会生活と外科治療の部位について 2004 年度と人数の比較をした図である。2013 年度に使用されていた

薬剤の割合は L-dopa 製剤が 93.9%，ドパミン受容体作動薬 57.6%，塩酸アマンタジン 21.2%，抗コリン薬 10.1%，塩酸セリギリン 22.2%，塩酸ドロキシドパ 14.0%であった。

図 4

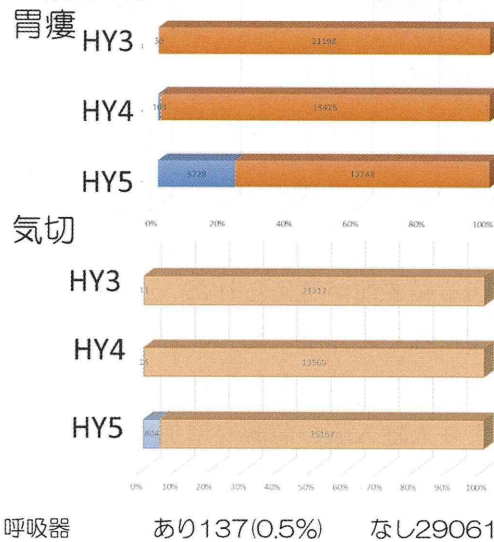


表 2

	2004	2013
登録件数	23058件	54471件
平均年齢	71.3±9.2	74.9±12.7歳
男:女	9349/13709(1:1.46)	21924/32546(1:1.48)
初発年齢	62.7±10.8	64.9±13.2歳
Hoehn&Yahr分類3度	11241(48.8%)	24921(45.8%)
4度	5317(23.1%)	13579(24.9%)
5度	5801(25.2%)	15971(29.3%)

図 5

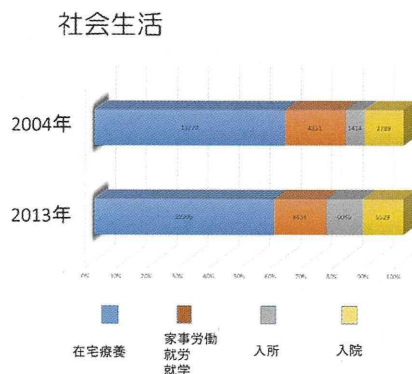
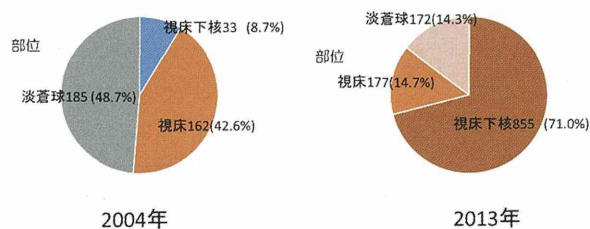


図 6

外科治療 部位



D. 考察

身障手帳の取得は介護保険の認定より少なく、身障手帳の利用の実際を明らかにし、医療制度の効率化を図る必要性が考えられた。通院状況ではヤール5度になると入院、往診の著明な増加が見られた。社会生活においてもヤール5度になると在宅療養より入院入所の急激な増加を認めた。進行期に問題となる症状ではヤール4度では認知症が26.9%であることに比べ、ヤール5度では62.3%であり、急な増加を認めた。栄養摂取についてはヤール5度では胃瘻の割合が23.3%と高く、栄養摂取の方法が問題であることが示唆された。気切はヤール5度では5.3%であったが呼吸器の装着の割合は0.5%と低いことが示された。2004年度との比較では入力件数の増加、ヤール5度の患者の割合に増加がみられたこと、脳深部刺激療法が主体となり視床下核が主な刺激部位になったことが目立った変化であった。社会活動では入所の割合の増加を認め、施設の普及または重症者数の増加が反映された可能性が考えられた。谷口らの2004年度の報告と使用されている薬剤の傾向に著変は見られなかった。

E. 結論

進行期のパーキンソン病患者の療養状況について一部2004年のデータと比較して示した。社会制度の利用の実態、認知症、栄養摂取の方法が問題となることが示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

大阪府における進行期パーキンソン病患者の実態及び社会資源利用についての調査 第9回日本運動障害学会、東京、2015

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 t

パーキンソン病における cerebral microbleeds の
頻度と危険因子に関する調査

服部 信孝

山城 一雄

波田野 琢

順天堂大学 神経学講座

パーキンソン病患者における cerebral microbleeds (CMBs) の頻度とその危険因子について調査するため、当科でパーキンソン病と診断され 2010 年 1 月から 2014 年 6 月までの間に入院し、T2*強調画像を含む頭部 MRI を施行した 167 名の診療録について後ろ向きに調査をおこなった。パーキンソン病患者の 17.4% に CMBs を認め、そのうち深部・テント下型 CMBs は 65.5%、脳葉限局型 CMBs は 34.5%であった。多変量解析では高血圧、起立性低血圧および虚血性脳卒中の既往が深部・テント下型 CMBs と関連していた。一方で抗血小板薬の使用が脳葉限局型 CMBs と関連していた。本調査によりパーキンソン病患者では自律神経障害による血圧変動が CMBs のリスクになる可能性が示唆された。CMBs は認知機能障害と関連することが報告されており、パーキンソン病における CMBs の影響について、今後さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

Cerebral microbleeds (CMBs) は、頭部 MRI T2*強調画像でドット状の低信号域としてみられる脳小血管病変マーカーで、病理学的検討により血管周囲の局所的なヘモジデリン沈着を反映していることが報告されている。基底核や脳幹、小脳などの穿通枝領域にみられる CMBs (深部・テント下型 CMBs) は高血圧性血管障害と関連し、脳梗塞や脳出血の患者に多く認める。一方で皮質や皮質下に限局性にみられる CMBs (脳葉限局型 CMBs) はアミロイドアンギオパチーと関連しておりアルツハイマー病患者において多く認める。CMBs の出現には年齢や高血圧、糖尿病、抗血栓薬など、様々な臨床的要因が関連している (Brain 2007: 130; 1988-2003)。

起立性低血圧はパーキンソン病 (PD) で高頻度に認める自律神経障害であるが、MRI でみられる大脳白質障害と関連していることが報告されている (J Mov Disord 2013: 6; 23-27)。今回、我々はパーキンソン病における CMBs の頻度とその危険因子について、

B. 研究方法

当科で PD と診断され 2010 年 1 月から 2014 年 6 月までの間に入院し、T2*強調画像を含む頭部 MRI を施行した 185 名の診療録を後ろ向きに調査をおこなった。起立性低血圧の有無の記載がない (n = 12)、アーチファクトにより画像評価が困難 (n = 2)、50 歳以下 (n = 4) の症例は除外し、167 名について解析をおこなった。

CMBs の場所は Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) (Neurology 2009: 73; 1759-1766) を用いて評価し、深部・テント下型 CMBs と脳葉限局型 CMBs の 2 つに分類した (図 1)。

統計解析は JMP Version 9.0 (SAS Inc. Cary, NC, USA) を用いて、連続変数に関しては Student t test あるいは Mann-Whitney U test、また名義変数に関してはカイ 2 乗検定にて群間比較をおこなった。さらに CMBs と独立変数との関連性を検討するために多変量解析をおこなった。独立変数の決定には変数減少法を用いた。

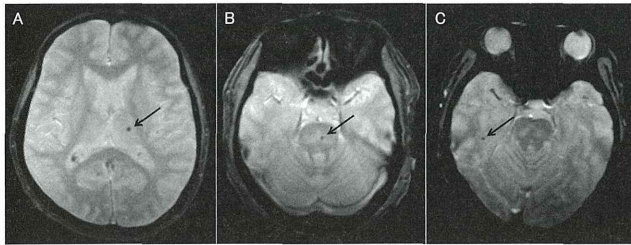


図 1. T2*強調画像にて視床(A)、橋(B)、側頭葉(C)にCMBを認める。

C. 研究結果

パーキンソン病患者の17.4%にCMBsがみられ、そのうち55.2%で1個、34.5%で2から4個、10.3%で5個以上のCMBsを認めた。CMBsの約半数は視床と基底核に認めた(表1)。CMBs(+)群のうち深部・テント下型CMBsを有する患者は65.5%、脳葉限局型CMBsを有する患者は34.5%であった。

CMBsの場所	CMBsを認めるPD患者の数	CMBsの数	CMBsの頻度
テント下			
脳幹/小脳	6	13	19.1
深部			
基底核	11	19	27.9
視床	9	16	23.5
白質	2	4	5.9
脳葉			
前頭葉	4	4	5.9
頭頂葉	0	0	0
側頭葉	8	10	14.7
後頭葉	2	2	2.9
合計	29	68	100

表 1. CMBsの場所と頻度

CMBs(+)群はCMBs(-)群と比較して年齢が有意に高く($p = 0.03$)、さらに起立性低血圧($p = 0.02$)、高血圧($p < 0.0001$)、脳梗塞の既往($p < 0.0001$)、抗血小板薬の使用($p < 0.0001$)および抗凝固薬の使用($p < 0.0001$)の頻度が有意に高かった。CMBsのタイプ別にみると深部・テント下型CMBsの有無では年齢($p = 0.04$)および高血圧($p < 0.0001$)、虚血性脳卒中の既往($p < 0.0001$)の頻度に有意差を認めた。また脳葉限局型CMBsの有無では、高血圧($p = 0.02$)、また抗血小板薬($p < 0.0001$)および

抗凝固薬の使用($p = 0.01$)の頻度に有意差を認めた(表2)。

	深部/テント下型CMBs			脳葉限局型CMBs		
	あり	なし	p値	あり	なし	p値
年齢	n = 19 73.6 ± 7.7	n = 148 69.7 ± 7.9	0.04	n = 10 72.1 ± 8.0	n = 157 70.0 ± 7.9	0.42
性別(男性)	7 (37)	74 (50)	0.28	5 (50)	76 (48)	0.92
PD罹患年数(年)	11.5 ± 6.9	10.5 ± 5.4	0.47	9.2 ± 3.5	10.7 ± 5.7	0.41
H & Y scale	3.7 ± 0.9	3.3 ± 0.9	0.06	3.0 ± 0.8	3.4 ± 0.9	0.18
認知症	9 (47)	43 (29)	0.10	2 (20)	50 (32)	0.43
高血圧	12 (63)	33 (22)	<0.0001	6 (60)	39 (25)	0.02
糖尿病	1 (5)	11 (7)	0.73	1 (10)	11 (7)	0.72
脂質異常症	5 (26)	22 (15)	0.20	2 (20)	25 (16)	0.73
起立性低血圧	9 (47)	27 (18)	0.004	2 (20)	34 (22)	0.90
虚血性脳卒中の既往	6 (32)	3 (2)	<0.0001	1 (10)	8 (5)	0.51
冠動脈疾患の既往	0 (0)	5 (3)	0.42	1 (10)	4 (3)	0.18
喫煙						
非喫煙者	14 (74)	113 (76)	0.56	9 (90)	118 (75)	0.54
元喫煙者	5 (26)	29 (20)		1 (10)	33 (21)	
喫煙者	0 (0)	6 (4)		0 (0)	6 (4)	
内服薬						
L-dopa 1日用量 (mg)	682 ± 276	594 ± 263	0.17	505 ± 186	610 ± 269	0.23
抗血小板薬	4 (21)	11 (7)	0.05	5 (50)	10 (6)	<0.0001
抗凝固薬	1 (5)	6 (4)	0.80	2 (20)	5 (3)	0.01

表 2. 臨床背景

多変量解析では、年齢(オッズ比 1.07、95%信頼区間 1.00-1.14、 $p = 0.04$)高血圧(オッズ比 5.88、95%信頼区間 2.19-16.8、 $p < 0.001$)、虚血性脳卒中(オッズ比 16.5、95%信頼区間 2.48-150.9、 $p = 0.003$)と抗血小板薬の使用(オッズ比 8.57、95%信頼区間 2.17-35.4、 $p = 0.002$)が、CMBsと関連していた。

また高血圧(オッズ比 4.46、95%信頼区間 1.41-14.9、 $p < 0.01$)、起立性低血圧(オッズ比 5.11、95%信頼区間 1.57-17.5、 $p = 0.007$)と虚血性脳卒中の既往(オッズ比 18.5、95%信頼区間 3.58-115.5、 $p < 0.001$)が深部・テント下型CMBsと、抗血小板薬の使用(オッズ比 16.0、95%信頼区間 3.67-74.9、 $p < 0.001$)が脳葉限局型CMBsと関連を認めた(表3)。

	オッズ比	95%信頼区間	p値
深部/テント下型CMBs			
年齢	1.07	0.99-1.16	0.08
高血圧	4.46	1.41-14.9	0.01
起立性低血圧	5.11	1.57-17.5	0.007
虚血性脳卒中の既往	18.5	3.58-115.5	<0.001
脳葉限局型CMBs			
抗血小板薬	16.0	3.67-74.9	<0.001
抗凝固薬	9.35	0.96-68.4	0.053

表 3. CMBsと関連する因子(多変量解析)

D.考察

本研究ではパーキンソン病の17.4%にCMBsを認めた。一般住民におけるCMBsの頻度は5%で、年齢とともに頻度は増加することが報告されている。アルツハイマー病では23%と、より多くCMBsを認めることが報告されている。脳血管障害においては、脳梗塞で34%、脳出血では60%と高頻度にCMBsがみられる(Brain 2007: 130; 1988-2003)。我々の結果は、韓国より報告されたパーキンソン病におけるCMBsの頻度(17.7%)とほぼ同じであった(Eur J Neurol 2015: 22; 377-383)。しかしながら、パーキンソン病患者のCMBsの頻度が健康成人と比較して多いかどうかについては、年齢をマッチングさせた健康成人との比較が必要である。

本研究では年齢と高血圧、虚血性脳卒中の既往及び抗血小板薬の使用がCMBsと関連していた。また部位別にみた場合には、高血圧と起立性低血圧、虚血性脳卒中の既往が深部・テント下型CMBsと関連し、また抗血小板薬の使用が脳葉限局型CMBsと関連していた。CMBsと高血圧および虚血性脳卒中との関連は、多くの研究から報告されている(Brain 2007: 130; 1988-2003)。CMBsと抗血小板薬と関連については、いくつかの研究において関連が示されているが、関連がないとする報告もある(Stroke 2014: 45; 2811-2817)。

本研究では起立性低血圧と深部・テント下型CMBsに関連を認めた。起立性低血圧による脳血流循環障害や臥位高血圧の合併がCMBsの形成に影響している可能性が考えられる。しかしながら本研究では臥位高血圧の有無はわからないため、今後の検討課題である。

CMBsは無症候性病変ではなく、認知症のない高齢者(Cerebrovasc Dis Extra 2014: 4; 212-220)や脳卒中患者(Stroke 2013: 44; 1267-1272)の認知機能障害と関連していることが報告されている。我々の研究ではCMBsのある患者とない患者で認知症の頻度に有意差は認めなかったが、より詳細な認知機能の評価が必要と考える。

E.結論

パーキンソン病患者の17.4%にCMBsを認めた。深部・テント下型CMBsの頻度が高く、これらのCMBsは高血圧の他に起立性低血圧とも関連していることが示唆された。CMBsは認知機能と関連することが報告されており、パーキンソン病におけるCMBsの影響について、今後さらなる検討が必要である。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表

Yamashiro K, Tanaka R, Hoshino Y, Hatano T, Nishioka K, Hattori N. The prevalence and risk factors of cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2015;21:1076-1081.

2. 学会発表

星野泰延、山城一雄、田中亮太、波田野琢、西岡健弥、服部信孝 Cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease 第56回日本神経学会学術大会 新潟 2015年5月21日

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

SWEDD の全国調査

報報告者氏名 向井洋平¹⁾、村田美穂¹⁾

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

海外の多施設共同大規模試験において、臨床診断はパーキンソン病（PD）だが DaT（Dopamine transporter）SPECT や[18F]DOPA PET でドパミン神経の脱落がみられない症例が存在することが明らかになり、SWEDD（Scans Without Evidence of Dopamine Deficit）とよばれるようになった。本邦では DaT SPECT が 2014 年 1 月に保険適応になって間もなく、日本人の SWEDD 患者については不明な点が多い。本研究では神経内科専門医を対象としたアンケート調査を行い、本邦で初めての疫学情報収集を実施した。パーキンソン病と診断された患者の約 3% が SWEDD に該当すると推測した。これは海外の報告（4-15%）と比べてやや少なかった。SWEDD 患者の罹病期間は 7 年未満がほとんどで、年齢は 60-70 歳代が多かった。SWEDD の原疾患としては、原因不明 100 例、本態性振戦 22 例、血管性 16 例、薬剤性 13 例などであった。PD 治療薬が効かない、真の寡動がない、症状が進行しない、非典型的な症状があるなどの理由で、過半数の SWEDD 患者では DaT SPECT 実施前に担当医師が PD の診断に疑問を持っていた。SWEDD と診断後も治療方針が変わらなかった患者が 7 割以上を占めた。

A.研究目的

海外で実施された複数のパーキンソン病（PD）の多施設共同大規模研究において、PD と診断された患者群の中に、DaT（Dopamine transporter）SPECT もしくは[18 F]-DOPA PET（DaT imaging）で線条体への集積が正常である被験者が 4-15% も存在することが明らかになった。臨床診断がパーキンソン病であるにもかかわらず、DaT imaging の所見が正常である患者は Scans Without Evidence of Dopamine Deficit（SWEDD）と呼ばれるようになった。病理所見からパーキンソン病は運動症状が出現する 4-5 年前から黒質・線条体のドパミン細胞の脱落が始まっているとされ、SWEDD は PD とはことなる病態であることが想定される。本邦では 2014 年に DaT SPECT が保険適応となって間もないため、日本人の SWEDD についての情報は乏しい。本研究の目的は、日本国内の SWEDD 患者の疫学的情報を収集することである。

B.研究方法

日本国内在住の神経内科専門医へアンケート用紙を送付し、診療している PD ならびに SWEDD 患者数、SWEDD 患者の性別・年齢・罹病期間・初発症状・Hoehn Yahr 重症度分類・DaT SPECT で SWEDD と診断する前に PD と確信していたか・確信していなかった場合はどのような点が PD として非典型的であったか・SWEDD の診断後の治療法の変化・SWEDD の原因疾患についての情報を収集した。

（倫理面への配慮）

本研究は神経内科専門医を対象としたアンケート調査であり、患者に影響を及ぼす介入は行っていない。また患者個人を特定できる情報収集もおこなっていないため倫理面の問題は生じないと判断した。

C.研究結果

神経内科専門医 4970 人にアンケートを送付し、

933人から回答を得た。うち SWEDD の診療経験がある医師は 78 名であった。報告された PD 患者の総数は 39532 例、うち SWEDD 患者は 235 例（男性 110 例、女性 124 名、性別記載なし 1 例）であった。DaT SPECT を実施していない施設もあるため、PD 患者全例に実施していると答えた神経内科医の PD 患者 3535 名と、そこに含まれていた SWEDD 106 名から、PD と診断された患者のうち約 3% が SWEDD であると推測した。

35 例の SWEDD 患者の罹病期間は 3 年未満が 53.6% であったが、3 年以上-7 年未満も 33% いた。年齢は 60-79 歳が 69% を占めた。

SWEDD の初発症状を表 1 に示す。

表 1. SWEDD 患者の初発症状（複数回答あり）

初発症状	SWEDD		パーキンソン病	
	本アンケート (N=173)	PPMI ¹⁾ (N=64)	PPMI ¹⁾ (N=423)	本邦の 報告 ²⁾
振戦 (静止時振戦を含む)	94例 (54.3%)			58.2%
静止時振戦	70例 (40.5%)	53例 (82.8%)	331例 (78.3%)	
寡動	65例 (37.6%)	51例 (79.7%)	321例 (75.9%)	20.9%
筋強剛	31例 (17.9%)	37例 (57.8%)	348例 (82.3%)	10.1%
姿勢反射障害	2例 (1.2%)	8例 (12.5%)	29例 (6.9%)	
歩行障害	6例 (3.5%)			24.0%
その他	11例 (6.4%)	9例 (14.1%)	71例 (16.8%)	

1) Ken Marek, PPMI Meeting, May 13, 2015

※ PPMI: Parkinson's Progression Markers Initiative

2) 柳沢信夫, 日内会誌, 1988

過半数の SWEDD 患者では DaT SPECT 前に担当医師が PD の診断に疑問を持っていた。PD として非典型的と考えた点は MIBG 心筋シンチが正常 (43%), パーキンソン病治療薬が効かない (37%), 真の寡動がない (28%), 症状が進行

しない (17%), PD として非典型的な症状がある (18%) などであった。

SWEDD と診断した後も、217 例中 158 例 (73%) が治療方針に変更がなかった。

SWEDD の原疾患を表 2 に示す。

表 2. SWEDD の原疾患

	本アンケート (N=173)	PRECEPT ³⁾ (N=90)
原因不明	100(58%)	-
パーキンソン病	4(2%)	42(47%)
本態性振戦	22(13%)	15(17%)
薬剤性パーキンソン症候群	13(8%)	0
心因性パーキンソン症候群	5(3%)	3(3%)
血管性パーキンソン症候群	16(9%)	5(6%)
ドーパ反応性ジストニア	2(1%)	1(1%)
ジストニア振戦	3(2%)	0
MSA, PSP	7(4%)	4(4%)
正常圧水頭症	1(1%)	2(2%)
その他		18(20%)

3) Marek K et al. Neurology. 82: 1791-1797, 2014

D. 考察

SWEDD はもともと海外で実施された多施設共同大規模研究でその存在が明らかになった経緯がある。これらの研究は発症早期パーキンソン病患者を対象としたものが多い。長期 follow 中に PD 以外の多くの疾患は正しく診断されたと考えられ、SWEDD の頻度が先行データより低いのは、この母集団の違いによると思われる。一方で、早期症例での SWEDD の診断は over-diagnosis の可能性も否定できないが、本研究では 3 年以上 7 年未満が約 1/3 を占め、しかも、その時点であってもなお、臨床的には PD が最も疑われる(薬物反応は不十分ではあるが)患者が一定数存在することが示された。この事実は SWEDD の病態は極めて興味深く、この病態を明らかにすることは極めて重要であることを示唆している。同時に、PD の臨床診断は実はかなり難しいことも示してい

る。薬物効果が不十分であるのに、漫然と抗 PD 薬を使用することいることは望ましくなく、診療に十分な配慮が必要であることが示された。

SWEDD の原疾患についての報告はいくつかあるが、大規模なものはほとんどない。表 2 では PRECEPT study のデータを比較のため提示したが、これは早期 PD 患者を対象に、SWEDD と診断された 4 年後においてなお、約半数の患者は臨床的には PD と考えられているところが興味深い。今回の我々の調査においては下人不明がと半数を超えているが、これも臨床的には PD と思われるが、DAT が落ちていないので PD とは言えないので原因不明としているものが大多数と思われる。その他の疾患としては本態性振戦の一部と思われるジストニア振戦、遺伝性ジストニアなどが報告されており、今回の調査でもそれぞれ数名認められた。今後、原因不明とされた SWEDD の原因疾患、病態を明らかにしていく必要がある。

E. 結論

本邦で初めての SWEDD 全国調査を行い、その結果を報告した。今後、原因疾患を明らかにするための 2 次調査（画像データ・血液検体収集、遺伝子検査等）の実施や、SWEDD の原疾患診断アルゴリズムの作成を検討している。

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 2016 年度第 57 回日本神経学会学術大会で発表予定

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

JALPAC 研究の症例登録状況について

中島健二¹⁾，○瀧川洋史¹⁾，安井建一¹⁾，渡辺保裕¹⁾，JALPAC 研究グループ
鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野

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力が要望されている。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。平成 26 年 11 月より症例登録を開始し，順調に登録数は増加し，平成 27 年 12 月現在において 83 例が登録され，詳細な臨床情報，生体試料，画像情報が収集された。

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。

JALPAC 研究グループ：

新潟大学（池内 健，小野寺理，下畑享良），NHO 東名古屋病院神経内科（饗場郁子，榊原聡子），自治医科大学内科学講座神経内科学部門（森田光哉），京都府立医科大学大学院医学研究科分子脳病態解析学（徳田隆彦），東京都健康長寿医療センター（村山繁雄，仙石鍊平，金田大太），神戸大学大学院医学研究科神経内科学／分子脳科学

（戸田達史），名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学（祖父江元），東京都神経病院，高知大学医学部老年病・循環器・神経内科学（大崎康史），NHO 松江医療センター（足立芳樹），倉敷平成病院（高尾芳樹），三朝温泉病院（森尾泰夫），群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学（池田佳生），NHO 相模原病院神経内科（長谷川一子，堀内恵美子），NHO 千葉東病院神経内科（新井公人），岡山旭東病院神経内科（柏原健一），山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座（瀧山嘉久，山城亘央），独立行政法人国立精神・神経医療研究センター（村田美穂），順天堂大学医学部脳神経内科（服部信孝），愛知医科大学加齢医科学研究所（吉田真理），徳島大学病院神経内科（和泉唯信），ビハーラ花の里病院（織田雅也），東京大学神経内科（辻 省二），公益財団法人老年病研究所（岡本幸市），三重大学大学院地域イノベーション学研究所（小久保康昌），千葉大学大学院医学研究院神経内科学（桑原 聡，平野成樹，安田真人，網野 寛，仲野義和），順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院神経内科（森 秀生），東北大学神経内科（青木正志，菊池昭夫），岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学（阿

部康二，佐藤恒太，本倉恵美)，福岡大学医学部神経内科（坪井義夫），大阪大学大学院医学系研究科神経内科学（望月秀樹），北海道大学大学院医学系研究科神経病態学講座神経内科学分野（佐々木秀直），産業医科大学医学部神経内科学講座（足立弘明），東京医科歯科大学脳神経病態学分野（横田隆徳），兵庫中央病院（舟川 格）。（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，研究体制を整備してきた。

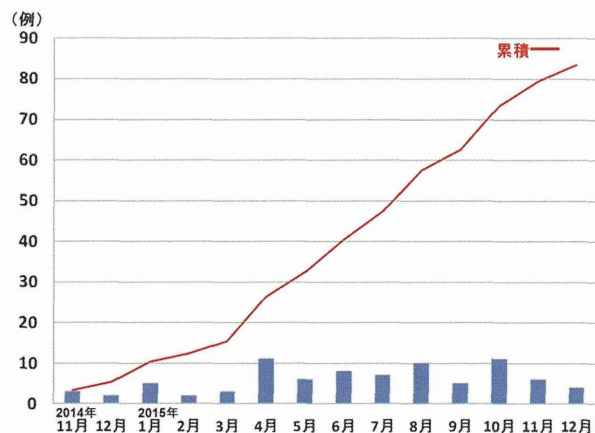
本研究には36施設が参加し，24施設において倫理委員会の承認を受けている（図1）。平成26年11月より症例の登録，ならびに，試料収集を開始した。

図1. JALPAC 研究参加施設



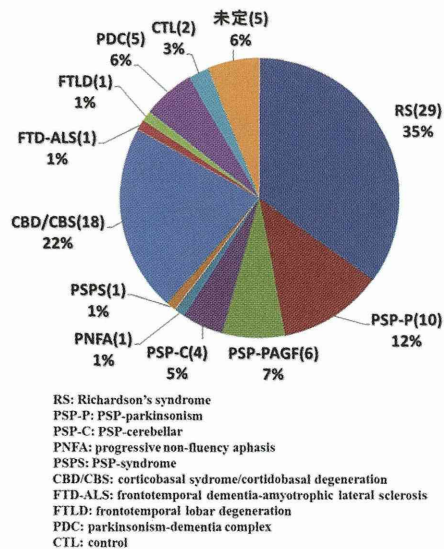
症例の登録は順調に増加し，平成27年12月現在において83例（男性42例，登録時平均年齢73.1±7.6歳，発症時平均年齢67.0±8.5歳）が登録された（図2）。

図2. JALPAC 登録状況



登録症例の内訳は，PSP（亜型を含め）51例が最も多く，CBD/CBD 18例が次いでおり（図3），詳細な臨床情報と生体試料（血清81例，血漿76例，脳脊髄液64例，ゲノムDNA76例，セルライン76例），画像情報（55例）が収集された。

図3. JALPAC 登録症例



D. 考察

生体試料収集体制の整備によって，詳細な臨床