

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ると考えられ、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