

SWEDD の全国調査
経腸管持続ドパ投与療法導入のガイドライン作成

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

2014年1月からドパミントランスポーター(DAT)SPECTが、2016年9月から経腸管持続ドパ投与療法(LCIG)がそれぞれ保険適応となった。

SWEDDの全国調査：海外での多施設共同大規模試験の結果から、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 Dopaminergic Deficit: SWEDDs)が存在することが知られている。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。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。

経腸管持続ドパ投与療法導入のガイドライン作成：LCIGと、競合する治療法である深部脳刺激療法(DBS)との選択基準は不明確である。LCIGは著明な運動合併症を呈する患者に一定の効果を得られる一方で、導入する患者には胃瘻作成、ポンプ携行・操作の負担が生じる。胃瘻・チューブ類・カセットのトラブルが決して少ないとは言えない頻度で発生するため、医療者の負担も大きい。我々はLCIGとDBSの両治療法の特長や導入維持コストを比較した。また、日本の医療事情に応じたトラブルシューティングマニュアルを作成した。

A.研究目的

SWEDDの全国調査：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: SWEDD)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

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。

経腸管持続ドパ投与療法導入のガイドライン作

成：2016年9月から経腸管持続ドパ投与療法（Levodopa-carbidopa intestinal gel、以下 LCIG）が保険適応となった。胃瘻作成、ポンプの携行が必要である等、患者には既存の治療法と異なる負担が生じる。今後本邦での本治療法の普及を見据え、導入基準を提案する。深部脳刺激療法（DBS）とのコスト比較を行う。

また、LCIGはデバイス関連の不具合をはじめとする問題が多発する、コストが高いといった欠点がある。国内最大数の LCIG 治験患者を治療した経験を基に、トラブル対処法マニュアルを作成する。

B.研究方法

SWEDDの全国調査：SWEDDに関する知見のまとめ、調査方法策定・調査票作成を行なった。（倫理面への配慮）アンケート形式による全国調査のデータ取りまとめについては当施設の倫理委員会の承認を得た（A2015-148）。

LCIG導入のガイドライン作成：Pubmedを用いて文献検索を行い、短期/長期効果、機器を用いた進行期パーキンソン病治療法の比較、副作用・有害事象について情報収集をした。導入適応について提案した。LCIGとDBSの導入・維持コストを試算し、比較した。トラブル対策マニュアルを作成した。（倫理面への配慮）倫理面の問題は無い。

C.研究結果

-1 SWEDDに関する知見のまとめ

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, Neurology 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SWEDD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、SWEDD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 SWEDDの全国調査

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 患者の罹患期間は 7 年未満が 90% 以上であり、年齢は 60-79 歳が 69% を占めた。初発症状は静止時振戦が最多であり、寡動・筋強剛とい

ったパーキンソン病で一般的な症状が次いで多かった。

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 の原疾患としては、原因不明 (58%) が最多であり、次いで本態性振戦 (13%)、血管性パーキンソン症候群 (9%)、薬剤性パーキンソン症候群 (8%) と続いた。

-1 LCIG に関する文献検索結果のまとめ

LCIG に関する研究は治療法の性質上、二重盲検は少数例のみで、多くはオープンラベル研究であった。ただし、長期的な効果の持続はほぼ確認できていると考えられた。LCIG は オフ時間を短縮し、生活に支障をきたすジスキネジアのないオン時間を延長する、オン時の UPDRS Part3 は変化せず、最適に調整された経口/経皮のパーキンソン病治療薬を超えた効果はえられない (運動症状の変動は抑えられる) 非運動症状への効果も示されているが、非運動症状を主要エンドポイントに設定した大規模研究はない、静止時振戦には DBS の方が有用、デバイス関連の不具合が多発する、dopamine dysregulation syndrome やビタミン欠乏に由来する末梢神経障害のリスクがある、導入した後にいつ中止するか基準がない、高価であるといった特徴があった。

-2 LCIG に関するトラブルシューティング

当施設での 7 名の治験患者の治験期間 (2014 年 3 月 25 日-2016 年 9 月 30 日) の合計は 147 か月であった。チューブトラブルで予定外の緊急対応を要したことが 14 回あった。また、治験期間中に定期交換 20 回を行い、この処置中に何らかのトラブルが発生したのは 6 回であった。最多のチューブトラブル

はキックの 12 件であり、チューブ交換を要したのが 4 件、透視下でのチューブ操作のみキックが解除されたのが 8 件であった。また、PEG チューブの体外部分が破損した症例が 1 例あった。被覆部のため日光 (紫外線) の影響は考えにくく、また体外部であるため消化液による劣化でもないと考えられた。ADL 完全自立の被験者であり、チューブへの物理的刺激が影響した可能性は否定できないが、チューブ全体に細かいひび割れが生じていたこともあり、現状のチューブの寿命は 2 年程度が限度である可能性を示していると考えられた。

PEG-J チューブの先端は pig tail となっているため、ガイドワイヤーを挿入して操作する必要があるが、ガイドワイヤーが pig tail 先端付近からチューブ外へと露出する事例が頻発した。消化管を内部から傷つける可能性があり、現状のデバイスは留置操作において危険性を伴うと判断した。

当施設での経験を基に、患者/家族から連絡を受けた際、頻発するトラブルには誰でも対処できるように手順を明記した対処法のフローチャートを作成した。また、連絡網について神経内科医師、外科医師、外来看護師、病棟看護師、治験管理部などが協力し、トラブル発生後の連絡網や対処法のフローチャートを作成した。

D. 考察

SWEDD の全国調査: 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く、一方今回の全国調査は罹病期間を制限していないため、母集団が異なる可能性がある。PD と診断された患者のうち SWEDD の割合が約 3% と海外の報告よりも低いのはその影響かもしれない。

SWEDD 患者の年齢、初発症状は一般的な PD 患者と似ており、両者を区別する上で参考にはならないと考えられた。一方、パーキンソン病治療薬が効かない、真の寡動がない、症状が進行しないなどの特徴が鑑別に有用とする報告があり (Schneider SA,

et al. Mov Disord. 22: 2210-2015, 2007, Schwingenschuh P, et al. Mov Disord. 25: 560-569, 2010.)本アンケートでも担当医がPDとしては非典型的と考えた根拠となっていた。

黒質線条体体系ドパミン神経の障害がないがパーキンソンズムを来す疾患ならば、SWEDD と診断される可能性がある。SWEDD には様々な疾患が含まれていることは容易に推測できる。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。本アンケートでは原因不明が過半数を占めた。SWEDD の原疾患として、他には本態性振戦、血管性パーキンソン症候群など、臨床現場で一般的によく経験する疾患が挙げられた。

SWEDD と診断後も、治療方針が変わらなかった患者が7割以上であった。原疾患の診断が困難であることの表れかもしれない。

LCIG 導入のガイドライン作成：LCIG は著明な運動合併症を呈する患者に一定の効果を得られる一方、これまで神経内科医が経験したことがないトラブルに遭遇する確率は、文献からも経験則からも決して低いとは言えないのは明らかである。特にチューブトラブルにおいては透視/内視鏡操作(sedation 含む)が必要となる可能性があり、病院内の複数の部署の協力が必要である。また夜間や休日などは、LCIG 治療の経験が浅い医療者が患者からの相談に対応する機会も生じうると考えられる。円滑な運用には、誰でも理解できるように明文化され、かつ、各医療施設の状況に応じた内容のトラブルシューティングマニュアルの作成が有用と考えられた。

E. 結論

SWEDD の全国調査：本邦で初めての SWEDD 全国調査を行い、その結果を報告した。

LCIG 導入のガイドライン作成：LCIG はパーキンソン病の運動合併症の治療に有用であるが、トラブルに対する対処手順を医療機関毎の実情に合わせて予め準備しておく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

向井洋平, 齊藤勇二, 坂本崇, 高橋祐二, 村田美穂.
Scans Without Evidence of Dopamine Deficit
(SWEDD)の全国調査. 第57回日本神経学会学術
大会. 神戸, 2016.5.19

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

