

## パーキンソン病の新しい診断基準作成へ向けて：改訂についての検討

研究分担者 高橋良輔 京都大学大学院医学研究科臨床神経学・教授

共同研究者 武田篤<sup>1)</sup>、西川典子<sup>2)</sup>、長谷川一子<sup>3)</sup>、服部信孝<sup>2)</sup>、望月秀樹<sup>4)</sup>、  
澤本伸克<sup>5)</sup>、樽野陽亮<sup>6)</sup>、山門穂高<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>国立病院機構仙台西多賀病院、<sup>2)</sup>順天堂大学脳神経内科、<sup>3)</sup>国立病院機構相模原病院、  
<sup>4)</sup>大阪大学神経内科・脳卒中科、<sup>5)</sup>京都大学医学部人間健康科学科、  
<sup>6)</sup>京都大学脳神経内科

### 研究要旨

近年の研究の進歩により、前駆症状、非運動症状が認識されるようになり、パーキンソン病の疾患概念が変貌している。こうした研究の成果を反映させた、新しいパーキンソン病の臨床診断基準が、2015年には国際運動障害学会(Movement Disorder Society: MDS)から発表された。本邦においても、診断基準の改訂が必要か、検討する必要がある。改訂による感度と特異度の向上が望まれるが、一方で評価項目が多くなると普及へのハードルが上がる。現在の神経変性班の診断基準は、指定難病の診断基準として用いられることから、脳神経内科以外の医師にとっても扱いやすい基準でなければならない。本研究では、これまでの診断基準とも比較して検討した結果、現在の神経変性班の診断基準は広く普及させることができ、日常診療でも扱いやすい診断基準であると判断した。

### A.研究目的

近年の研究の進歩により、前運動症状、非運動症状が認識されるようになり、パーキンソン病の疾患概念が変貌している。また、パーキンソン病の診断にメタヨードベンジルグアニジン(MIBG)心筋シンチグラフィが役立つことも明らかになっている。こうした研究の成果を反映させた、新しいパーキンソン病の臨床診断基準が、2015年に国際運動障害学会(Movement Disorder Society: MDS)から発表された。

現在、本邦の神経変性班によるパーキンソン病の診断基準は、パーキンソニズムがあるが、脳画像で形態異常が認められず、薬物性パーキンソニズムが除外でき、レボドパへの反応性が良好なものとしてされている。この診断基準についても、改訂が必要か、検討することとなった。この診断基準

は、指定難病の診断基準として脳神経内科以外の医師を含めて広く普及させることも考慮して、問題点を洗い出す必要がある。

### B.研究方法

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」による診断基準と、2015年に発表されたMDSの診断基準など他の基準を比較しつつ、指定難病の診断基準として普及させることも考慮して、問題点を検討した。

### C.研究結果

診断基準の項目数では、神経変性班の診断基準が4項目で構成されるのに対して、MDSの診断基準は絶対的除外基準と相対的除外基準だけでも合わせて19項目を確認する必要がある、後者の普及への

ハードルは高い。パーキンソニズムのとらえ方も異なり、神経変性班では「典型的な左右差のある静止時振戦が存在するか」、「歯車様筋強剛・運動緩慢・姿勢保持障害のうち2つ以上が存在するか」のいずれかが該当する場合に定義されるのに対し、MDSでは「運動緩慢を必須として静止時振戦・筋強剛が一方でも存在」する場合に定義される。また、姿勢保持障害についても、診断基準によって評価基準が異なっていた。

#### D. 考察

臨床診断基準の改訂によって、感度と特異度の向上が望まれるが、一方で評価項目が多くなると普及へのハードルが上がる。新しい診断基準は指定難病の診断基準として用いられることから、脳神経内科以外の医師にとっても扱いやすい基準でなければならない。臨床調査個人票の項目との整合性、悉皆性を保つためにも、簡略化に留意する必要があると考えられた。

#### E. 結論

現在の神経変性班の診断基準は、指定難病の診断基準として、脳神経内科以外の医師にも広く普及させることができ、日常診療でも扱いやすい基準であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takeda A, Takahashi R, Tsuboi Y, Nomoto M, Maeda T, Nishimura A, Yoshida K, Hattori N. Long-term safety and efficacy of opicapone in Japanese Parkinson's patients with motor fluctuations. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021 Mar;128(3):337-344.
2. Uemura N, Ueda J, Yoshihara T, Ikuno M, Uemura MT, Yamakado H, Asano M, Trojanowski JQ, Takahashi R.  $\alpha$ -Synuclein Spread from Olfactory

Bulb Causes Hyposmia, Anxiety, and Memory Loss in BAC-SNCA Mice. *Mov Disord*. 2021 Feb 6. Online ahead of print.

3. Oshima S, Fushimi Y, Okada T, Nakajima S, Yokota Y, Shima A, Grinstead J, Ahn S, Sawamoto N, Takahashi R, Nakamoto Y. Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging Using DANTE Pulse. *Mov Disord*. 2020 Dec 14. Online ahead of print.
4. Takeda A, Takahashi R, Tsuboi Y, Nomoto M, Maeda T, Nishimura A, Yoshida K, Hattori N. Randomized, Controlled Study of Opicapone in Japanese Parkinson's Patients with Motor Fluctuations. *Mov Disord*. 2021 Feb;36(2):415-423.
5. Suzuki H, Egawa N, Kondo T, Imamura K, Enami T, Tsukita K, Suga M, Shibukawa R, Okanishi Y, Uchiyama T, Inoue H, Takahashi R. Generation of a human induced pluripotent stem cell line derived from a Parkinson's disease patient carrying SNCA duplication. *Stem Cell Res*. 2020 May;45:101828.
6. Taguchi T, Ikuno M, Yamakado H, Takahashi R. Animal Model for Prodromal Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 13;21(6):1961.
7. Taguchi T, Ikuno M, Hondo M, Parajuli LK, Taguchi K, Ueda J, Sawamura M, Okuda S, Nakanishi E, Hara J, Uemura N, Hatanaka Y, Ayaki T, Matsuzawa S, Tanaka M, El-Agnaf OMA, Koike M, Yanagisawa M, Uemura MT, Yamakado H, Takahashi R.  $\alpha$ -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia: a prodromal Parkinson's disease model. *Brain*. 2020 Jan 1;143(1):249-265.
8. Uemura N, Yagi H, Uemura MT, Yamakado H, Takahashi R. Limited spread of pathology within the brainstem of  $\alpha$ -synuclein BAC transgenic mice inoculated with preformed fibrils into the gastrointestinal tract. *Neurosci Lett*. 2020 Jan 18;716:134651.
9. Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Tanaka K,

- Suenaga T, Takahashi R. Value of in vivo alpha-synuclein deposits in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2019 Oct;34(10):1452-1463.
10. Mizuno Y, Hattori N, Kondo T, Nomoto M, Origasa H, Takahashi R, Yamamoto M, Yanagisawa N. Long-Term Selegiline Monotherapy for the Treatment of Early Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*. 2019 Jul/Aug;42(4):123-130.
  11. Ikuno M, Yamakado H, Akiyama H, Parajuli LK, Taguchi K, Hara J, Uemura N, Hatanaka Y, Higaki K, Ohno K, Tanaka M, Koike M, Hirabayashi Y, Takahashi R. GBA haploinsufficiency accelerates alpha-synuclein pathology with altered lipid metabolism in a prodromal model of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2019 Jun 1;28(11):1894-1904.
  12. Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Nakaya R, Mochizuki H, Nagai M, Takahashi R. Long-term safety and efficacy of adjunctive rasagiline in levodopa-treated Japanese patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Mar;126(3):289-297.
  13. Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Kitagawa T, Mochizuki H, Nagai M, Takahashi R. Rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: A phase 3, randomized study in Japan. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Mar;60:146-152.

## 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