

30-4 運動障害疾患における疾患進展予測に基づく先制的包括医療モデル構築

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター病院

坂本 崇

総括研究報告

1. 研究目的

パーキンソン病, 局所性ジストニア, 脊髄小脳変性症という代表的な運動障害疾患を対象に, 病態を明らかにし, 疾患進展予測に基づく先制的包括医療モデルを構築する.

1) パーキンソン病(PD)の進展様式は脳幹からと嗅球からの2経路が想定されているが, これに伴う臨床症状やその進行様式の差異については明らかになっていない. 長い経過で, 運動症状のみならず様々な非運動症状を呈する多彩なPDでは, どのような患者群にいつ頃どのような非運動症状が出現し, どのような経過で進行していくのかが予測が可能となると, 適切な時期に症状伸展を予測した治療が可能となり, 患者や家族のQOLも, 医療経済上も有用性が極めて高い. 本研究では, PDで頻度が高くかつ機能的またQOL上も大きな問題である, 自律神経障害, 姿勢異常, 睡眠障害, 精神症状, 嚥下障害について当院の1000人のPD患者データから, その実態と症状の出現, 進展様式を明らかにし, そのリスク因子を明らかにし, これをもとに, 疾患伸展予測に基づく先制的包括医療モデルを構築することを目的とする.

2) 特発性ジストニアはいまだ病態も治療法も十分確立されていない. 我々はこれまで病態解析を進め, 重症度と相関する画像バイオマーカーを見出しつつあることからこれを確立する. さらに我々が開発したジストニアに対する認知行動療法(CBT)や薬物治療の評価における有用性を従来の運動指標, 心理指標のみならず我々が開発

する画像マーカーを用いて評価し, このマーカーをジストニアの客観的評価指標として確立することを目的とする. また, ナショナルセンターの責務としての疫学研究という観点からも実態調査を行う.

3) 脊髄小脳失調症(SCD)については運動機能に応じたリハビリテーション法を確立する. SCDでは決定的な治療法は確立しておらず, 経過や病型に合わせたリハビリテーション法の確立は必須であり, この成果は小脳失調症の患者全員にとって福音となる.

2. 研究組織

<主任研究者>

坂本 崇:国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科診療部

<分担研究者>

西川 典子:国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科診療部

向井 洋平:国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科診療部

山本 敏之:国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科診療部

野田 隆政:国立精神・神経医療研究センター 第一精神診療部

高橋 祐二:国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科診療部

花川 隆:国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター

<研究協力者>

新明 一星:国立精神・神経医療研究センター

3. 研究成果

1) PD: パーキンソン病 (PD), パーキンソン症候群 (PS) の患者レジストリの基盤構築のため, 当院通院中の該当疾患患者を抽出し, 全員の診断, 発症年齢を医師が確認し, ADL 調査を開始した. また, RBD コホート研究 (J-PPMI) で実施している症状評価項目と合致した評価を日常臨床で簡便に行い, レジストリのデータとして収集するために自記式の質問集を作成し, PD, PS 患者に実施した. 当院ブラッシュアップデータベースについては, L-dopa 薬物動態試験のデータを中心に, 検査時年齢, 診断, 発症年齢, 服薬状況, MDS-UPDRS などの症状評価をまとめた. NCNP・脳と心の総合ケア病棟において, 不安を呈した PD の入院患者 (Generalized Anxiety Disorder-7: GAD-7 が 5 点以上) を対象とした認知行動療法のパイロット研究を行った. これまでに 17 症例を集積し, 8 セッションの認知行動療法実施した後に, 不安 (Hamilton Rating Scale for Anxiety: HAM-A) において有意な改善を確認した. PD・PS に伴う姿勢異常に対し, 我々はこれまでに姿勢異常の分類と原因筋の同定, 統一化したリハビリテーションと原因筋に対するリドカイン注射を中核とした治療法の開発を行ってきた. 我々の開発した姿勢異常治療プログラムを Multidisciplinary Approach for Posture and Gait Disorders; MADI と名付けた. PD/レビー小体型認知症 (DLB) における嚥下障害発症のリスク因子の検討において, PD 群 193 人, DLB+パーキンソン病認知症 (PDD) 群 77 名を対象とし嚥下造影検査の所見を比較した. 性別等の傾向スコアからマッチングさせた 66 ペアについて, 口腔から咽頭への送り込み時間, 舌と咽頭壁の接触, 誤嚥の有無, 誤嚥の頻度について背景因子を調整し調べた. DLB+PDD 群で口腔送り込み期の異常が有意に多く, 認知機能の低下, あるいは覚醒レベルの低下が影響した可能性があった. 誤嚥の頻度は変わらなかった. PD 患者の嚥下

障害に対する自覚と胃瘻造設の検討において, PD 患者 143 人を対象とした. 日本語版嚥下障害質問票の結果, 嚥下造影検査の結果, その後 1 年以内の代替栄養法の有無について調査し, 代替栄養法導入の決定因子を検討した. 決定木分析により, 自覚から代替栄養法の適応を判定するアルゴリズムを作成した. この決定木によって有意に胃瘻造設のリスクを判定できた. 2017 年 4 月 1 日より 1 年間当院脳神経内科を受診した PD, PS 患者 1,418 名を調査した. 精神病症状 (幻視等) は 27.7% にみられ, その半分に抗精神病薬が処方されていた (オッズ比 16.4). 精神病症状に抗精神病薬の処方がない患者も 50% あり, 良性的幻覚, 病識・病感がありコントロール良好なことが主な理由と考えられた.

2) ジストニア: 特にボツリヌス治療や外科治療の適応ではない軽症例を中心に, その分析と治療を行った. 治療については前班で試みた CBT を踏襲し, 特に音楽家のジストニアで良好な結果を得た. 別途 PD の患者データベースに準じてジストニアのデータベース作成に着手した. また通常の治療に抵抗性の難治性ジストニアの治療についても検討した. 吹奏楽器奏者に発症するアンブシュアジストニアの口あるいは手運動中の脳活動, 身体部位局在を調べ, 一次体性感覚野に異常があることを見出し報告した (Uehara et al. 2019). そこで, さらに足, 手や口の局所性ジストニア患者および健常者が様々な身体部位を随意的に動かしている間の脳活動を調査し, 身体部位に依存した局在性ジストニアの脳状態の異常と身体部位に依存しない異常を切り分けることを試みている.

3) 小脳失調: 脊髄小脳変性症のリハビリテーションの効果を実証して論文報告した. 全国均霑化に向けた統一メニューを作成し, 障害の程度に合わせて, 上肢・下肢・体幹の各部位における適切なメニューを選択できるようにした. 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」班における分科会において統一メニューの策定を進めた. 一方, 脊

髄小脳変性症の歩行リズム障害の簡便な測定系を考案し、歩行リズム障害の特性を分析した。

まとめ

神経変性疾患の疾病進展予測とその対応という観点から、特に患者数も多い PD・ジストニア・SCD について、当院のデータベースを活用し検討を進めた。

PD においては自律神経症状、姿勢異常、嚥下障害、うつ・不安、睡眠障害などの非運動症状への評価治療法の開発を中心に、さらにはデータベースのブラッシュアップも念頭に検討を進めていく。

ジストニアの画像研究を通じて診断マーカーを探索する試みは継続していく。これは病態解明に迫りうる可能性を有するものと考え。治療の点からは特に軽症例での認知行動療法の有効性を示した。

SCD のリハビリテーションプログラムの有効性を確認し、短期集中リハビリを進めると主に個別化のシステムを確立した。これを当院から発信すべくさらなる検討を重ねていく。

パーキンソン病の不安を対象とした認知行動療法

分担研究者: 西川典子
国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経内科診療部

緒言

パーキンソン病 (PD) は、ドパミン神経細胞の変性脱落による運動症状だけではなく、非運動症状と呼ばれる自律神経障害、睡眠障害、感覚障害、精神障害、認知機能障害、疲労、体重減少など全身性に様々な症状が出現する¹⁾。

PD の精神症状で高頻度に出現するのがうつや不安である。PD における不安症の有病率は 31%²⁾で、過度に症状の変動に捉われたり、疾患の受容の困難であったりする。精神科領域では、不安症の治療として、認知行動療法 (cognitive behavioral therapy: CBT) が認知されている。我々は、PD のうつに対しての CBT の効果検証³⁾を行ってきた。PD のうつの主体は不安であり、不安に特化した CBT の必要性を感じてきた。特に、感情や心的な事象の把握が困難となるアレキシサイミア⁴⁾を合併しやすく、PD の特性に配慮した心理療法が必要である。そこで、我々は、不安を呈した PD 入院患者を対象に、不安削減を目指した CBT の有効性について探索的な研究を実施した。

方法

不安を呈した (GAD-7=5 点以上) PD の入院患者を対象に、1回 60 分の CBT を 8回実施した。PD に併存するアレキシサイミアを考慮して、患者の人生全体におけるポジティブな経験、困難を乗り越えた経験を振り返り、その際に経験した感情を振り返るセッションを 2-3 回実施した。そ

の上で、その感情体験やポジティブな体験を、現在の不安削減に応用するという文脈で CBT を実施した。主要評価項目は不安 (Hamilton Rating Scale for Anxiety: HAM-A)、副次評価項目を不安 (Generalized Anxiety Disorder-7: GAD-7)、うつ (Hamilton Rating Scale for depression: HAM-D, Patient Health Questionnaire-9: PHQ-9) とした。CBT は、臨床経験 10 年 (13 症例)、2 年 (4 症例) の臨床心理士 2 名が担当した。

結果

平成30年10月から令和元年12月までに、17症例に対してCBTを実施した。19症例(男性9名、女性10名)の被験者は、年齢=72.3 (SD=8.8)、罹病期間=6.5年 (SD=5.6)、Hoehn-Yahr=2.6 (SD=0.6) であった。CBT実施前後において、HAM-A:18.1→11.2 ($p<0.0001$)、HAM-D:13.4→8.9 ($p<0.0001$)に有意な症状改善を確認した。GAD-7、PHQ-9においては、有意差はなかった。脱落者は皆無であった。また有害事象はみられなかった。

考察

本研究では PD の不安に対して入院環境下で 8 セッションの CBT を実施し、HAM-A、HAM-D の有意な改善を認め、CBT が PD の不安の治療として有用である可能性が示された。一方で自記式の評価スケールである GAD-7、PHQ-9 では有効性を示せなかった。これは面接による他記式か自記式の評価かによる違いを反映したものと思われる。また、不安とうつのスケールはともに改善しており、不安とうつを分離して検討することは困難であった。

入院環境下で CBT を実施したことは、低脱落率の達成とともに不安軽減に寄与した。

また、PD 患者の不安の背景には、内面の言語化が困難であるアレキシサイミアの合併もあることから、一律に実施される構造化 CBT の実施は PD 患者にとっては比較的難易度が高く、CBT を完遂できない人が多かった。そのためこの研究では、従来の構造化 CBT ではなく、実施者がそれぞれの PD 患者に柔軟に対応したテーラーメイド CBT を実施し、これが PD の不安削減に有用であった。

今後は、このテーラーメイド CBT の有効性を盲検無作為化試験により検証する予定である。

結論

PD の特性であるアレキシサイミアに着目したテーラーメイド CBT は PD の不安軽減に寄与した。

参考文献

- 1) Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord.* 2015 ;30:229-37.
- 2) Broen MP, Narayen NE, Kuijf ML, et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2016 ;31:1125-33.
- 3) .Shinmei I, Kobayashi K, Oe Y, et al. Cognitive behavioral therapy for depression in Japanese Parkinson's disease patients: a pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1319-31.
- 4) Assogna F, Palmer K, Pontieri FE, et al. Alexithymia is a non-motor symptom of Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20: 133-141.

パーキンソン病の姿勢異常に関する研究

分担研究者: 向井 洋平

国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経内科診療部

緒言

パーキンソン病(PD)や関連疾患(PDRD)に伴う姿勢異常は薬物効果に乏しく、進行期の治療に難渋する運動症状と言える。我々はこれまでに①姿勢異常の分類と原因筋の同定、②統一化したリハビリテーションによる治療、③原因筋に対するリドカイン注射による治療、を中核とした治療法の開発を行ってきた。本治療法を

Multidisciplinary Approach for Posture and Gait Disorders; MADI と命名しロゴを作成した。

2019年度は以下の⑦⑧の研究を行った。

⑦斜角筋へのリドカイン注射と頸部コルセット着用による首下がり治療の有用性について検証し、報告した(参考文献1)。

⑧2018年にキール大学 Prof. Guenther Deuschl らと連携し、腰曲がりの角度評価方法について世界統一評価法を作成した(参考文献2)。一方、首下がりの統一された評価法は存在しないことから首下がりの評価法について検討した。

方法

⑦首下がり治療を受けたPD/PDRD患者を対象とした。

被検者は座位で頸部筋群の針筋電図評価を受けた。首下がりの姿勢から検者が他動的に被検者の頭部を持ち上げ正しい姿勢に修正し、針筋電図の波形変化を記録した。

片側あたり2.5-5 mlの1%リドカインを両側斜角筋に注入した(1日の総投与量, 5-10 ml)。リドカインの総投与量は、各個人の体格に基づいて調

整した。注射は1日1回、連続4-5日間実施した。患者は各注射後すぐに頸部コルセットを着用し、可能な限り着用を続けた。

首の屈曲角度は、水平線と外耳道を通る線との間の角度と外眼角(O-E線)と定義した。水平線から下向きの角度が+, 上向きの角度が-で表記した。注射前(ベースライン), 8日目, 90日目の首の屈曲角度を測定した。統計解析はウィルコクソンの符号順位検定を用いた。

⑧全身側面写真で、第5腰椎棘突起(L5)と第7頸椎棘突起(C7)を通る直線(L5-C7線)と、C7と外耳孔を通る直線(C7-E線)のなす角を首下がり角とした。L5-C7線に平行な背部輪郭の接線の接点をTとし、TとC7を通る直線(T-C7線)と、C7-E線のなす角を首曲がり角、L5とTを通る直線とT-C7線のなす角を胸曲がり角、C7-E線とOE線のなす角をSniff角とした。姿勢異常のないPD30例(正常群)と、首下がり伴うPD15例(首下がり群)で上記4種の角度を測定し、首下がり群の結果を正常群から算出した基準値と比較した。全身写真の外観から首下がり群を、首曲がり、胸曲がり、Sniffing姿勢の有無で分類し、各角度が分類に寄与するかを検証した。

結果

⑦被験者は男性7名と女性8名(平均年齢68.9歳)で、PD患者13名、多系統萎縮症患者1名、進行性核上性麻痺患者1名が含まれていた。

13名に実施した針筋電図では、首下がり時には斜角筋とSCM筋に放電は見られなかった。他動的に首の位置を補正すると、斜角筋では13名全てで、SCMでは9名で異常放電が出現した。ベースライン, 8日目, 90日目の平均首屈曲角度は、それぞれ $27.7^{\circ} \pm 13.9^{\circ}$,

11.7° ±14.6° (p = 0.0012), 15.3° ±17.2° (p = 0.0214)であり、首下がりの治療効果を確認した。

④正常群の平均値±SD は首下がり角 32.0±8.1 度、首曲がり角 13.3±8.5 度、胸曲がり角 28.1±5.1 度、Sniff 角 35.3±9.2 度であった。首下がり群 15 例を全身写真の外見で分類すると、首曲がり角は 9 例、胸曲がり角は 11 例、Sniffing 姿勢は 4 例で見られた。正常群の平均値±1.5SD の値から、陽性の基準値を首下がり角 ≥45 度、首曲がり角 ≥25 度、胸曲がり角 ≥35 度、Sniff 角 ≤20 度とした。首下がり群では全例で首下がり角と首曲がり角の基準値を超えた。胸曲がり、Sniffing 姿勢の有無に対して、上記基準値はそれぞれ感度 91%, 75%, 特異度 100%, 91%であった。一方、各角度を測定するには複数の補助線をひく必要があり簡便性の面では従来法(参考文献 1)に劣っていた。

考察

⑦NCNP で開発したリドカイン注射による腰曲がり治療法(参考文献 3-5)を応用し、首下がり治療を行った。

既報告では首下がり角は胸鎖乳突筋の過剰収縮が原因とするものが多い中、本研究により初めて斜角筋が胸鎖乳突筋よりも首下がり角に大きく影響していることを示した。

④首下がり角を、体幹の軸(LC 線)と頸部の軸(CE 線)のなす角度としたことで、体幹の後屈や Sniffing 姿勢による過小評価および腰曲がりによる過大評価が起りにくくなり、首下がり患者を検出しやすくなった。

首曲がり角と胸曲がり角の測定により、屈曲の高位(頸椎と胸椎どちらがメインか)の評価が可能になった。

個々の患者の首下がりの特徴や重症度をより正

確に表現でき、治療前後でどの角度がどの程度改善したかを詳細に分析できるため、治療戦略を考えるうえで有益な可能性がある。

一方、従来の方法に比べ、測定に手間がかかる、患者の視線の方向をイメージしにくい、背部の輪郭が丸まっていない患者では T 点が定めにくい、胸曲がり型の首下がり角と上腹部型の腰曲がり角を分離しにくいといった欠点がある。

結論

⑦PD/PDRD の首下がり角に対し、斜角筋へのリドカイン注射と頸部コルセット着用を組み合わせた治療法は有効であると示された。

④本法により首曲がり角を詳細に分類・評価できる可能性がある。

参考文献

- 1) Yohei Mukai, Yoshihiko Furusawa, Yuko Morimoto, et al. Lidocaine injections and neck corset wearing improve dropped head syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Clinical Parkinsonism Relat Disord.* 2019; 1; 82-85.
- 2) Margraf NG, Wolke R, Granert O, et al. Consensus for the measurement of the camptocormia angle in the standing patient. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 52:1-5.
- 3) Y. Furusawa, T. Hanakawa, Y. Mukai, et al. Mechanism of camptocormia in Parkinson's disease analyzed by tilt table-EMG recording, *Parkinsonism. Relat. Disord.* 2015; 21; 765-770.
- 4) Y. Furusawa, Y. Mukai, Y. Kobayashi, et al. Role of the external oblique muscle in upper camptocormia for patients with Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 2012; 27 ; 802-803.
- 5) Y. Furusawa, Y. Mukai, T. Kawazoe, et al. Long-term effect of repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease, *Parkinsonism. Relat. Disord.* 2013; 19; 350-354.

パーキンソン病/レビー小体型認知症における嚥下障害発症のリスク因子に関する研究

分担研究者: 山本敏之
国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経内科診療部

緒言

嚥下造影検査で誤嚥を認めたパーキンソン病患者は、その後の2年間の肺炎発症のリスクが高い(1)。しかしながら、嚥下造影検査で誤嚥した患者が経口摂取を継続できなくなるわけではない。代替栄養法を導入する際の臨床的な指標は不明である。

本研究では、パーキンソン病患者に代替栄養法を導入する場合に、その臨床判断に寄与する所見を検討した。

方法

対象は2016年1月1日から2018年12月31日までに当院で嚥下造影検査を実施したパーキンソン病患者173人(男100人, 女73人, 平均年齢 68.9 ± 6.7 歳, Hoehn & Yahr (H&Y)分類中央値3度)とした。すべての患者はDaT SPECT, およびMIBG心交感神経シンチで異常を認めた。Mini-mental state examinationで21点以下の患者, 80歳以上の患者, 50歳未満の患者, レビー小体型認知症が疑われた患者, 経口摂取していない患者は除外した。嚥下造影検査では液体の嚥下から、誤嚥、喉頭蓋谷の残留、梨状陥凹の残留を評価した。また、検査時の体格指数(BMI)と嚥下障害問診票(SDQ)による嚥下障害の自覚を評価した。検査から1年以内に、胃瘻造設、もしくは経鼻経管栄養を導入した患者を代替栄養法導入群、経口摂取を継続した患者を経口摂取群とし、2群を比較した(Mann-

Whitney U検定)。また、代替栄養法の導入に寄与する所見を検定した(ロジスティック回帰分析)。

結果

代替栄養法導入群は9人(男7人, 女2人, 平均年齢 72.7 ± 4.8 歳)で、H&Y分類中央値4, 平均BMI 15.3, SDQ総点中央値12.5であった。経口摂取群は164人(男93人, 女71人, 平均年齢 68.7 ± 6.7 歳)で、H&Y分類中央値3, 平均BMI 21.6, SDQ総点中央値5.5であった。2群の比較では、H&Y分類, BMI, そして、嚥下造影検査での誤嚥と梨状陥凹の残留, SDQ総点有意に代替栄養法導入群で悪かった(いずれも $p < 0.01$)。ロジスティック回帰分析ではBMIのみが代替栄養法導入に寄与する評価項目であった($p < 0.01$, 95%信頼区間0.10-0.71)。

考察

これまでの我々の研究で、パーキンソン病では、H&Y分類が重症で、かつ嚥下造影検査で誤嚥を認める場合に肺炎を発症するリスクが高いが、嚥下造影検査での誤嚥は、胃瘻造設の決定に寄与しなかった(1)。本研究からパーキンソン病患者に代替栄養法を導入する決定因子として、BMIの低下が重要であり、嚥下障害の自覚や嚥下造影検査の所見は必ずしも代替栄養法導入の決定に寄与しないことが示唆された。しかしながら、本研究は単一機関から対象を選んだため、対象への介入(代替栄養の導入)の決定に偏りがあった可能性があった。

結論

パーキンソン病患者に代替栄養法を導入する決定因子として、BMIの低下が重要である。

参考文献

- 1) Yamamoto T, Kobayashi Y, Murata M. Risk of pneumonia onset and discontinuation of oral intake following videofluorography in patients with Lewy body disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(8):503-6.

パーキンソン病における精神症状の評価、 予測を基にした治療指針の策定に関する研究

分担研究者:野田 隆政
国立精神・神経医療研究センター病院
第一精神診療部

緒言

パーキンソン病(Parkinson disease:以下 PD)において、患者の30～40%に精神病症状(幻覚は20%, 妄想は5%)が発生するとされており(Friedman et al., 2013), 精神病症状を合併したPD患者の治療に関しては、クエチアピンやクロザピンといった薬剤の有効性がメタ解析で示されている(Frieling et al., 2007). 現在, PD患者の精神病症状に対する治療ステップは提示されているが(Shotbolt et al.,2006), 実臨床場面における薬剤選択や用量設定に関しては明確な推奨は示されていない。

以上を踏まえ、本分担研究においては、当院におけるPD患者を対象としたカルテ調査から、精神病症状の頻度や性質、抗精神病薬の処方率、処方内容などの傾向を明らかにする。それにより、実際の治療場面において利用可能となる治療推奨事項を作成することを目指す。

方法

調査対象期間(2017年4月1日から2018年3月31日)に国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科を受診した患者のうち、レセプト上の病名として「パーキンソン病」「パーキンソン症候群」と登録されている患者1,407名を調査対象者とした。

対象者のカルテから患者背景情報(性別、年齢、重症度(Yahr)、精神病症状の有無(幻覚・妄想等)、抗精神病薬の処方内容(薬剤、用量)の情報を収集し解析を行った。

結果

解析対象者の平均年齢は72±10歳、女性が56%であった。重症度に関して1,030名にYahrが記載されており、平均は3.0±1.1であった。Yahr重症度は高齢ほど悪化する傾向があり、精神病症状は高齢者ほど有意に出現していた($p=0.00$)。調査有効症例1,227名中、精神病症状(幻視等)は27.7%にみられ、その半分に抗精神病薬が処方されていた($p=0.00$, *odds ratio* = 16.4)。処方の84%はクエチアピン、平均用量は60.7±63.9mgであり、最も多い処方量は25mgであった。

考察

PD患者のうち、精神病症状の見られる患者の割合は先行研究と矛盾しないものであった(Friedman et al., 2013 ; Sawada et al., 2013)。一方、精神病症状に抗精神病薬の処方がない患者は50%おり、良性的幻覚、病識・病感がありコントロール良好なことが主な理由と考えられた。実臨床においては精神病症状の質を評価し、薬物療法の必要性について慎重に検討していくことが推奨される。

結論

今回の調査では、PD患者の治療実態の概要を明らかにすることができた。来年度以降は、治療推奨事項に関するレビューと合わせ、抗パーキンソン薬と精神病症状との関連について検討していく。

参考文献

- 1) Helge Frieling, Thomas Hillemachera, Marc Ziegenhein, Bernhard Neundörfer, Stefan Bleich (2007). Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease : Structured review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 17, 165-171

ジストニアの認知行動療法有効性の検討

分担研究者:坂本 崇
国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経内科診療部

緒言

ジストニアの治療としてはボツリヌス治療や外科治療があるが、軽微な症状の場合は副作用が効果を上回ることも多く、治療に難渋する。また、不安・ストレスによって症状の完全消失を求める患者も少なくないが、その要望に完全に応じることは難しいし、何よりも医療経済的にも現実的ではない。今回、そうした心理的な因子への介入という意味から認知行動療法(CBT)に着目し、ジストニアへの導入による有効性を検討する。

方法

当院で治療を開始したジストニア患者の性情を後方視的に分析し、軽症例の経過を検討する。また、すでに作成されたジストニア患者へのCBTプログラムを用いてCBTを行う。30分8回を1クールとして施行、前後で不安・うつスケールの評価とともにジストニアの症状についても評価を行った。

結果

1年間のジストニア新患144名のうち、ボツリヌス治療・外科治療の適応とならない軽症例は17名であった。症状が軽微なためにいわゆるtherapeutic windowが狭いことがその原因の一つであった。また、一般的な分析において、治療経過での改善に関して医師・患者間の認識の差が強く認められた。患者は治療への理想が大きく、結果、改善の実態に満足せずむしろそれをストレスととらえてしまう傾向がある。この点に対

して心理療法を介在させることは有効であると考えられた。

CBTでは全例で不安うつのスケールが改善するとともに、ジストニアの症状改善を認めた。もともと軽微な症状であるために、数字上の改善があまり目立たない例も散見されたが、自覚的には満足ととも高く、長く演奏活動から遠ざかっていたアンブシュアジストニア罹患者が復職するなど、具体的な成功が明確に認められた。

考察

認知度が高まるについて軽症例のジストニアが増加している。これは早期発見・早期治療という観点では有益であるが、一定の割合で治療を求める患者に対しての手立てを検討する必要があった。その手法として心理療法的なアプローチとしてCBTの有効性が確認された。今後は全国的なレジストリーの確立によって、こうしたプロフィールの分析と対応をより深く検討していきたい。

結論

新たなアプローチではあるが有用な結果を生み出したことは患者の間にも福音として広まっており、その可能性を広げるとともにプログラムの改良や適応患者の拡大を目指して検討を進める。こうした研究はCBTセンターの併存する当センターならではの利点を最大限生かしたものであり、本開発費の成果としても世間にアピールし得るものと考ええる。

参考文献

- 1) Kobayashi K., Sakamoto T. et al.; A Pilot Study on Efficacy and Tolerability of Cognitive Behavioral Therapy (CBT-FD) for Japanese Patients with Focal Dystonia. Neurology and Clinical Neuroscience 2020;8:16-27 _

多モーダルイメージングによる局所性ジストニアの症状予測

分担研究者:花川 隆
国立精神・神経医療研究センター
脳病態統合イメージングセンター先進脳画像研究部

緒言

本研究の目的は、多モダリティイメージング計測情報を多次的に組み合わせた特徴量を、機械学習(AI)を活用した予測モデルに学習させることで、局所性ジストニア症状や重症度を予測するシステムの開発を行うことである。この研究は、局所性ジストニアのバイオマーカーの探索的発見にも結びつき、客観的診断法や症状評価法の開発に結びつく可能性がある。また、局所性ジストニアの治療法として、薬剤治療やボツリヌス毒素の投与が行われてきたが、決定的なものはない。バイオマーカーが確立すれば、最近精神神経疾患の治療として注目を集めているニューロフィードバックに基づくリハビリテーションのような新しい治療法の開発に結びつく可能性がある。

方法

機能的脳活動(fMRI)や、安静時機能的連結(rsfcMRI)、脳構造神経線維連結(DTI)、脳構造(VBM)を計測した。ピアニストのタッピング運動、アンブシュアの口唇運動など特異的な課題と身体部位のローカライザー課題を用いたfMRI実験を継続している。並行して、脳卒中や水頭症などで開発してきたrsfcMRIデータの機械学習(AI)判別を活用した重症度・症状回復予測技術をジストニアの症状予測に応用する技術開発を行っている。最終年度には、蓄積したデータを用いて、重症度・症状回復予測モデルが、汎化性能を持つシステムであるかを検証していく。

結果

基礎研究として前歯と臼歯の咬合課題による脳活動の差を検討し、運動野に表象の差を認めた。咬筋の筋電図との相関が運動関連領域に加え基底核にも認められた。(Yoshizawa et al. 2019 Sci Rep). さらにアンブシュアジストニアにおいて、身体部位のローカライザー課題、ならびにアンブシュア課題・スロー課題を課したfMRI実験を行なった。運動時の運動ネットワーク活動と重症度の相関を見出した。さらに一次体性感覚野では、手と口の運動表象の異常を認めたが、その程度は重症度とは相関していなかった(Uehara et al. 2019 Hum Bran Mapp). 身体部位のローカライザー課題を組み合わせたfMRI実験は、アンブシュアジストニア以外の局所性ジストニアに拡張している。また、指タッピングfMRI中の運動野・体性感覚野活動は健常ピアニストとジストニアピアニストの間で差がなかったが、ジストニア出現中の小脳活動が過剰であることを見出した。さらに、ジストニア患者において、小脳と運動野・体性感覚野の機能結合指標に異常を認め、この指標を用いてジストニアピアニストと健常ピアニストを機械学習(AI)判別することができた。一方、運動野・体性感覚野や小脳活動からは判別できなかったを(Kita et al. submitted).

考察

一連の研究は小脳を含む運動関連領域ネットワークの状態にジストニア病態を反映するキーがあることを示す。特に、小脳と運動野単独ではいずれもジストニアを十分説明できないが、小脳と運動野活動を組み合わせたモデル(Uehara et al. 2019)がジストニアの症状を説明できたこととか、小脳と運動野の機能結合によるジストニアの機械学習(AI)判別の成功は、小脳を含む運動関連領域ネットワークの状態を反映する特徴量が

ジストニアの病態を最も鋭敏に反映する可能性を示す.

結論

脳活動を用いてジストニアの鑑別や重症度スコアを予測する技術の開発に向かって着実に前進している.

参考文献

- 1) Yoshizawa H, Miyamoto JJ, Hanakawa T, Shitara H, Honda M, Moriyama K: Differential patterns in cortical activation during incisal and molar biting at several bite force levels: an fMRI study. *Sci Rep* 9(1):8419, 2019.06
- 2) Kita K, S Furuya, Osu R, Sakamoto T, Hanakawa T: Aberrant cerebello-cortical connectivity in pianists with focal task-specific dystonia. (submitted)
- 3) Uehara K, Furuya S, Kita K, Numazawa H, Sakamoto T, Hanakawa T: Distinct roles of brain activity and somatotopic representation in pathophysiology of focal dystonia. *Hum Brain Mapp* 40(6):1738-1749, 2019.04

脊髄小脳変性症のリハビリテーションに関する研究

分担研究者:高橋 祐二
国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経内科診療部

緒言

脊髄小脳変性症(以下 SCD)のリハビリテーションの有効性は検証されているが、統一されたメニューは提唱されていない。SCD のリハビリテーションを全国的に普及させるためには、具体的なメソッドの指針を作成することが必要である。これまで実施してきた SCD の集中リハビリテーションの手法の見直しを行い、より短期間でより集中して効果を上げられるメソッド開発を目指す。最終的には、厚生労働省「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」班(研究代表者 水澤英洋)と共同で、SCD・MSA 診療ガイドラインの改訂に資するリハビリテーションメソッドの開発を目指す。

一方、SCD においてはリズム障害が主症状の一つを占める。これまでのリハビリテーションでは、バランスや歩行訓練が主であり、リズム障害に本格的に取り組んだメソッドは少ない。本研究では、SCD の歩行リズムに特に注目し、測定系を確立して SCD の歩行リズムの特性を分析し、疾患のバイオマーカーの候補となるパラメーターを抽出する。音楽療法を活用したリズム訓練を取り入れ、SCD の運動機能に与える効果を検証する。特に、個々の患者の嗜好に合わせた音楽を選択し、歩行動作を規定する内的リズムにアジャストしたリズム設定を行うことで、個々の患者の特性に最適化した個別化音楽療法を行う。個別化音楽療法により、リハビリテーションに対するモチベーションを最大化することを目指す。

方法

①SCD に最適なリハビリメソッドの開発 (a)歩行可能な SCD におけるバランス評価指標 BESTest の Minimal Detectable Change (MDC) を算出し、2週間・4週間プログラムにおいて MDC を超える BESTest の変化があるかどうか、すなわち測定誤差以上の変化が得られたかどうかを検証した。

(b)厚生労働省「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」班(研究代表者 水澤英洋)のリハビリ分科会において宮井一郎班員(森之宮病院)と共同で患者重症度に合わせた具体的なリハビリメニューの策定を行った。

②SCD の個別化音楽療法

SCD の歩行リズム分析と個別化音楽療法の開発:自然歩行リズムを長時間取得可能な安価なシステムを開発した。SCD 9名(SCA31:4名, SCA6:2名, 診断未確定:3名)においてにおいて実際に歩行リズムのデータを取得し、分析を試みた。

結果

① (a)歩行可能な SCD における BESTest の MDC は 8.7 点であった。4週間リハプログラムでは MDC を超える変化が得られ、介入効果を確認できたが、2週間では MDC 以上の変化が得られず、測定誤差も内包していると考えられた

(b)患者重症度を自立歩行レベルから歩行不能レベルまで 6 段階に分類し、それぞれに対して基礎練習 3 項目、動作練習 11 項目の具体的なメニューを確定した。確定したメニューを運動失調班の HP に掲載し周知した。同時に、わかりやすい動画の作成を開始した。

②SCD の個別化音楽療法

SCD 患者において歩行リズムの変動の分布はべき乗分布と対数正規分布の線形結合で表現できることを見出した。べき乗分布と対数正

規分布の相対的寄与度は SARA の歩行/姿勢スコア(Score 1-3)と四肢動作スコア(Score 5-8)の比率と相関していた。べき乗指数で正常と患者との間に有意差を見いだした ($p=1.71 \times 10^{-4}$)。

考察

BESTest の MDC の算出は、リハビリテーションプログラムの効果判定に有用である。SCD 歩行リズム変動にべき乗分布が関連することは、リズム変動の分布がスケールフリーであることを意味し、正規分布を仮定した平均・分散などのパラメーターが適用できないことを示している。以上、①SCD に最適なリハビリメソッドの開発 ②SCD の歩行リズム分析と個別化音楽療法の開発 に向けて重要な進捗が得られた。

結論

SCD のリハビリテーションメソッドの開発に向けて順調に研究は進捗した。今後はリハビリテーションメソッドの周知・普及を図るとともに、リズム障害の数理的特性についてデータを集積し論文文化を目指す。

参考文献

- 1)近藤夕騎, 板東杏太, 有明陽佑, 勝田若奈, 小林庸子, 早乙女貴子, 高橋祐二. 歩行可能な脊髄小脳変性症患者に対する短期集中バランストレーニングが身体機能に及ぼす効果 - Balance Evaluation System Test (BESTest) を用いて - . 神経治療 35:628-632, 2018

Preemptive comprehensive medical care model construction based on disease progress prediction in movement disorder

National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

Takashi Sakamoto ,

N Nishikawa¹⁾ , Y Mukai¹⁾ , T Yamamoto¹⁾ , T Noda²⁾ , Y Takahashi¹⁾ , T Hanakawa⁵⁾

Department of Neurology¹⁾, Psychiatry²⁾, National Center Hospital, NCNP

IBIC³⁾, NCNP

The aim of this study group is to investigate the factors of the disease process and develop the comprehensive therapy to Parkinson's disease (PD) and other neurodegenerative disorders as dystonia or Spinocerebellar Degeneration (SCD), following the previous study 27-4.

1)PD

Subject:Cognitive Behavior Therapy for Depression and Anxiety in Japanese Parkinson's Disease Patients.

Name of researcher: Noriko Nishikawa, Shinmei Issei, Yuki Hirose

Summary:We conducted the Cognitive behavioral therapy (CBT) studies for depression and anxiety in Parkinson's Disease (PD). The scores in anxiety (Hamilton Rating Scale for anxiety: HAM-A) and depression (Hamilton Rating Scale for depression: HAM-D) significantly improved between the baseline and post assessment after 8 sessions. CBT is useful approach. CBT should be revised based on characteristics of anxiety in PD, including personality traits, alexithymia, and cultural aspects of Japanese PD patients.

Subject:Research on postural abnormalities in patients with Parkinson's disease

Name of researcher: Yohei Mukai

Summary:1. We reported lidocaine injections and neck corset wearing improve dropped head syndrome in Parkinson's disease and related disorders.

2. As an angle measurement method for assessing dropped head syndrome, four types of angles were devised, and the reference value and usefulness were verified.

Subject:Factors of introducing tubal feeding in patients with Parkinson's disease or Dementia with Lewy bodies

Name of researcher: Toshiyuki Yamamoto

Summary:In this retrospective study of 173 patients with Parkinson's disease or Dementia with Lewy bodies, we aimed to assess factors of introducing tubal feeding by

gastrostomy or a nasogastric tube. We examined 9 patients starting to have the tubal feeding within a year after videofluoroscopic examination of swallowing in comparison with remaining 164 patients having oral intake. Of demographic data including age, sex, Hoehn & Yahr stage, body mass index (BMI), the awareness of dysphagia and videofluoroscopic findings, we showed that decreased BMI was an important factor for the introduction of tubal feeding.

Manegement of psychotic symptoms in Parkinson's disease

Name of researcher : Takamasa Noda

Summary:The aim of this study, we clarify the outline of the treatment situation of PD patients."Parkinson's disease" "Parkinson's syndrome" as the name of the disease among the 1,227 patients who were able to carry out the medical record survey, psychotic symptoms were found in 27.7%. About half of them were prescribed antipsychotics ($p = 0.00$, *odds ratio* = 16.4), most of which were quetiapine (mean dosage = 60.7 ± 63.9 mg). The recommendations on treatment of psychosis with PD were assessment the psychotic symptoms and the need for antipsychotics.

2)dystonia

Subject: Cognitive Behavior Therapy (CBT) for dystonia

Name of researcher: Takashi Sakamoto

Summary: In order to treat such dystonia symptoms as rather too slight or too mild to adopt Botulinum therapy or surgical procedure, we developed the Dystonia CBT program; it was successful to improve the dystonia features by reducing the anxiety or mental stress.

Subject: Prediction of dystonic symptoms based on multimodal neuroimaging

Name of researcher: Takashi Hanakawa

Summary: Using multimodal neuroimaging, the team will explore imaging biomarkers reflecting symptoms in patients with focal dystonia. If we can identify such biomarkers, we will use machine-learning methods to construct a model to predict dystonic symptoms.

3)SCD

Subject:Research on the rehabilitation methods for spinocerebellar degeneration

Name of researcher:Yuji Takahashi

Summary:This study aims to develop intensive rehabilitation methods for spinocerebellar degeneration (SCD) and contrive personalized music therapy incorporating rhythm training methods. This study elucidated a scale-free property in the gait rhythms in SCD patients.