

## 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，嚥下障害，姿勢異常，精神症状，睡眠障害，体幹筋協調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り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病院 脳神経内科診療部

<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

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

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

都留 あゆみ：国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

松井 彩乃：国立精神・神経医療研究センター病院 総合外科部整形外科

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

花川 隆：京都大学医学研究科

<研究協力者>

松井 健太郎：国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

木村 綾乃：国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

大槻 怜：国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

安部 哲哉：筑波大学整形外科

梅田 達也：京都大学医学研究科

大井 由貴：京都大学医学研究科

### 3. 研究成果

#### 1) パーキンソン病

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、レビー小体型病(パーキンソン病, レビー小体型認知症, 認知症を伴うパーキンソン病) 患者 166 人[男 90 人/女 76 人, 年齢中央値 68.5 歳, 罹病期間中央値 7.0 年, Hoehn & Yahr (H&Y) 重症度中央値 3.0]を対象とし調査をした。嚥下造影検査の結果から、嚥下障害を認めた患者群(嚥下障害あり群)と嚥下障害を認めなかった患者(嚥下障害なし群)に分類し、性別、年齢、罹病期間、H&Y 重症度、認知症の有無、嗅覚、咳嗽反射について比較した。嚥下障害あり群は 47 人、嚥下障害なし群は 119 人であった。2 群の比較では、嚥下障害あり群は、有意に男性、認知症、咳嗽反射異常、嗅覚異常が多かった。ロジスティック回帰分析では、嚥下障害あり群は、性別と咳嗽反射異常が有意に多かった。嚥下障害のスクリーニングには咳テストが有用であることが示唆された。

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

一化したり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。MADI (振動刺激と姿勢学習から成る) と従来型リハ (ストレッチ, 背筋トレーニング, エルゴメーターなど) を比較する無作為化試験の計画を作成した。被験者を無作為に割り付ける EDC システムを立ち上げた。

当院では手技の簡便化や患者負担軽減を目的に、当院外科医が内視鏡を用いずに「PEG-J チューブの交換する方法」「腸管内でのチューブの折れ曲がり解消する方法」を考案し、実践してきた。内視鏡を用いない PEG-J チューブ操作法を普及させるため、所要時間や成功率を検証し、手技の動画を添えて報告した。

2017 年 4 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日の間に当院を受診した PD, PS 患者 1,407 名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。精神病症状は有効症例 1,227 名中, 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  $60.7 \pm 63.9$  mg であった。抗パーキンソン薬の使用状況については, L-dopa の使用が約半数を占めており, 抗パーキンソン薬の処方内容と精神病症状の有無については有意な差はみられなかった。一方, 抗パーキンソン薬の処方量による精神病症状の発現差異を検討したところ, 抗コリン薬において有意差がみられた ( $p = 0.07$ )。

2012年1月～2018年12月に当院脳神経内科へ入院しPDと診断された患者のうち、終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）および質問紙（PSQI, SF-36）を施行した患者を対象に、診療録を用いて後方視的に調査した。SF-36の身体的および精神的サマリースコア（それぞれPCS, MCS）に関して各々中央値で2群に分け、PSG指標とPSQI得点の群間比較を行った(Mann-Whitney U検定)。全症例におけるPCSおよびMCS得点とPSQIの下位項目との関連では、PCS, MCSいずれも日中覚醒困難と独立した有意な負の相関を認め、MCSについては入眠困難とも独立した有意な負の相関を認めた。PDの重症度によらず精神的QOL（MCS）とPSG指標との関連は認められなかった一方で自覚的な不眠症状は精神的QOLに関連し、不眠症状の中ではとくに自覚的な入眠困難との関連が強い可能性が示唆された。

パーキンソン病患者12名（男性6名女性6名、平均年齢71歳、Hoen-Yahr I～III）が腰HAL装着に同意し装着下での運動指導を実施した。特にパーキンソン病患者に難易度の高い課題として、下肢体幹協調運動と同時に動的バランスを保ちながら上肢帯を使用する二重課題運動も習得が可能であり、腰HAL取り外し後にも学習効果が遺残した。また概ね2～3週間は効果が残存し、再度実施時には初回より難易度の高いプログラムから開始が可能であった。運動時体幹ジストニアを生じる患者では腰HAL運動でもジストニアを生じ正常動作のトレースが困難であった。

## 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。局所性ジストニアを対象とし、ジストニアを引き起こすあるいは引き起こさない運動・感覚課題などを行っている間に、機能的MRI、脳波計測、筋電図・動作計測などの多モダリティ計測を行い、症状・重症度と関わる脳活動の動的な異常を検出する。8名の書痙患者と10名の年齢と性別の一致した健常被験者が、右手でペン把握課題（5秒間のペン把握課題後、5-6秒間の安静を100トライアル）を行う際の脳波を32チャンネルデジタル脳波計と筋電計により測定した。書痙患者からはwriter's cramp rating scale (WCRS)を取得した。脳波の機械学習判別を用いることでジストニア患者と健常の判別に加え、重症度の予測も可能であるという結果が得られた。

## 3) 脊髄小脳変性症

SCDに最適なリハビリメソッドの開発 (a) 2週間プログラム30人、4週間プログラム62人の効果を介入前後・介入期間の2要因を独立変数、SARA及びBESTの総得点を従属変数にした二元配置分散分析で比較した。SCD集中リハビリテーションは2週間でも十分な効果があることが示された。自覚的な改善度の違いや、リハビリ効果の保持効果については今後の検討が必要である。(b) 患者重症度に合わせた具体的なリハビリメニューを策定し、厚生労働省「運動失調症の医療水準、患者QOLの向上に資する研究」班(運動失調班)のホームページに公開して全国均霑化を推進した。

SCD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。歩行リズム分析に関しては、COVID-19対策を取りながらのデータ取得が課題であった。次年度は患者及び正常対照のデータを蓄積していく予定である。

#### 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においては嚥下障害、姿勢異常、うつ・不安、睡眠障害、体幹筋協調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られる。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は短期集中での有効性を確認した。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追加データを集積し論文化を目指す。

## パーキンソン病および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の検討

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

レビー小体病(パーキンソン病, レビー小体型認知症, 認知症を伴うパーキンソン病)の死因でもっとも多いのは肺炎であり, その背景には嚥下障害があると考えられている.

レビー小体病の疾患進展を予測し, 先制的包括医療モデルを構築するために, 本研究ではレビー小体病の嚥下障害発症のリスク因子を検討した.

### 方法

2012年5月1日から2016年5月1日までの間に当院に入院したレビー小体病患者 166人[男 90人/女 76人, 年齢中央値 68.5歳, 罹病期間中央値 7.0年, Hoehn & Yahr (H&Y)重症度中央値 3.0]を対象とした. 80歳以上の患者, 日常の食事を経口摂取していない患者, 頭部 MRI で脳梗塞や他の変性疾患が疑われる患者, MIBG 心交感シンチで, 心臓縦郭比(後期像)が 2.0 以上の患者は除外した.

嚥下造影検査の結果から, 嚥下障害を認められた患者群(嚥下障害あり群)と嚥下障害を認めなかった患者(嚥下障害なし群)に分類し, 性別, 年齢, 罹病期間, H&Y 重症度, 認知症の有無, 嗅覚, 咳嗽反射について比較した.

なお, Mini-Mental State Examination (MMSE) 24 点以下を認知症と判定した.

嗅覚の評価は, においステック (OSIT-J)で評価した[1].

咳嗽反射は, 対象に 1%クエン酸生理食塩水

を吸入させ, 60 秒以内に咳が出なかった者を異常と判定した[2].

2 群の比較は Mann-Whitney U 検定を行い, 交絡を避けるためロジスティック回帰分析を行った. 有意水準  $p$  が 0.05 未満のとき, 有意とした.

### 結果

嚥下障害あり群は 47 人[男 40 人/女 7 人, 年齢中央値 71 歳, 罹病期間中央値 8.0 年, H&Y 重症度中央値 3.0, 咳嗽反射の異常 22 人(47%), OSIT-J 中央値 3], 嚥下障害なし群は 119 人 [男 50 人/女 69 人, 年齢中央値 69 歳, 罹病期間中央値 7.0 年, H&Y 重症度中央値 2.0, 咳嗽反射の異常 24 人(20%), OSIT-J 中央値 3]であった.

2 群の比較では, 嚥下障害あり群は, 有意に男性, 認知症, 咳嗽反射異常, 嗅覚異常が多かった.

ロジスティック回帰分析では, 嚥下障害あり群は, 性別と咳嗽反射異常が有意に多かった.

### 考察

パーキンソン病では, 咳嗽反射の惹起が悪いことが知られている[3]. 本研究から, 嚥下障害があるレビー小体病患者は, 不顕性誤嚥が多いことが示唆された. 嚥下障害は, レビー小体病患者の肺炎発症のリスク因子である[4]. 嚥下障害をスクリーニングするのに咳テストは有用であると考えた.

本研究から嚥下障害を合併したレビー小体病患者は男性が多かった. 一般に誤嚥は男性に多いと言われており, レビー小体病患者においても同様であると考えた.

認知症を伴うパーキンソン病患者は, 嗅覚

が低下していることが知られている[1]。本研究から嚥下障害と嗅覚には関係がないことが示唆された。

## 結論

レビー小体病の嚥下障害は、咳嗽反射に異常がある男性患者に多かった。嚥下障害のスクリーニングには咳テストが有用であることが示唆された。

## 参考文献

1. Takeda, A., et al., *Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease*. J Parkinsons Dis, 2014. **4**(2): p. 181-7.
2. Sato, M., et al., *Simplified cough test for screening silent aspiration*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2012. **93**(11): p. 1982-6.
3. Ebihara, S., et al., *Impaired efficacy of cough in patients with Parkinson disease*. Chest, 2003. **124**(3): p. 1009-15.
4. Yamamoto, T., Y. Kobayashi, and M. Murata, *Risk of pneumonia onset and discontinuation of oral intake following videofluorography in patients with Lewy body disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2010. **16**(8): p. 503-6.

## ①パーキンソン病に伴う姿勢異常治療プログラム (Multidisciplinary Approach for Posture and Gait Disorders; MADI) の無作為化試験／②L-ドパ腸管内持続投与療法のチューブ交換に関する研究

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

①パーキンソン病・関連疾患に伴う姿勢異常に対し、我々は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し Multidisciplinary Approach for Posture and Gait Disorders; MADI と名付けた。MADI はリハビリテーション（市販のバイブレーターを用いた振動刺激による筋トヌス緩和と姿勢学習から成る）と原因筋へのリドカイン連日注射で構成される。MADI のリハビリテーション部分と、従来の PT の経験則に従ったリハとを比較する無作為化試験（以後、MADI-RCT）を開始するための準備を行った。

②レボドパ持続経腸療法 (LCIG) は進行期パーキンソン病 (PD) の治療法の一つであり、ゲル状のレボドパ製剤を小腸へ持続的に投与する。LCIG は薬液の投与経路として胃瘻を作成し胃瘻チューブ (PEG チューブ) や胃瘻-小腸チューブ (PEG-J チューブ) を留置する必要がある。運用中にチューブトラブルが多発する。PEG-J チューブ交換などの操作は上腹部内視鏡（以下、内視鏡）と透視併用での実施が一般的である。当院では主義の簡便化や患者負担軽減を目的に、本邦での LCIG の治験期間中（2012 年 4 月-2016 年 9 月）に当院外科医が内視鏡を用いずに

「PEG-J チューブの交換する方法」「腸管内でのチューブの折れ曲りを解消する方法」を考案し、実践してきた。COVID-19 の感染拡大により咳嗽や嘔吐を惹起する可能性がある上腹部内視鏡を用いた処置は極力避けたいという風潮が 2020 年前半に生じた。内視鏡を用いない PEG-J チューブ操作法を普及させるため、所要時間や成功率を検証し、手技の動画を添えて報告した<sup>1)</sup>。

### 方法

①MADI（振動刺激と姿勢学習から成る）と従来型リハ（ストレッチ、背筋トレーニング、エルゴメーターなど）を比較する無作為化試験の計画を作成した。被験者を無作為に割り付ける EDC システムを立ち上げた。

②2016 年 10 月から 2020 年 4 月の間に当院で LCIG 療法を受けた PD 患者を対象とした。胃瘻作成、チューブ類の定期交換、チューブ類に関連した不具合についての情報を収集した。③キンク解除の検証；PEG-J チューブが消化管内で折れ曲がり（キンク）、LCIG 薬液が流れなくなることがある。PEG-J チューブを造影するとキンク部の造影剤が途切れる所見を見出し、split sign と名付けた。キンクは PEG-J チューブを 10cm 程度引き抜いて解除、もしくは PEG-J チューブ交換で対処した。④PEG-J チューブ留置/交換の検証；PEG チューブを胃瘻孔から押し込み、その先端を幽門輪近くへ近づけてから PEG-J チューブを交換すると透視のみで交換が容易となる (push-in method)。透視のみで PEG-J チューブ留置/交換ができた症例を成功例とし、成功率に関与する要因を検証した。本研究は当センター倫理委員会にて承認されている (A2018-003, A2020-173)。

## 結果

①2020年度はCOVID-19が全世界で流行し、当院でも院内の患者移動が制限された。このためMADI-RCTに必要な評価が実施できない時期が続き、被験者のエントリーは断念した。

②被験者は19例（男性9例，女性10例），平均年齢63.1±9.9歳，PD平均罹病期間16.7±6.3年であった。PEG-Jチューブ操作の総数は97件であった。③PEG-Jチューブのキンクのうち37.5%（32件中12件）は透視を用いたチューブ操作のみで解決し，残りも透視のみでPEG-Jチューブの交換を行うことができた。④透視ガイドのみでのPEG-Jチューブの交換は，内視鏡処置の後に（胃瘻造設，PEG-Jチューブの絡まりの解除，胃石の除去など）実施すると成功率は59.4%（37件中22件）であった。直前に内視鏡操作を行わなかった症例では成功率91.7%（48件中44件）であった。

## 考察

①2021年度からMADI-RCTの被験者エントリーを開始予定である。

②LCIGに関連する報告は多いが，デバイスのチューブ類の扱いに関する報告はほとんどない。当センターで開発した「PEG-Jチューブ引き抜きによるキンクの解除法」「内視鏡を用いないPEG-Jチューブ留置/交換法」が広まれば，患者の負担軽減や医療者の安全確保に貢献すると考えられた。なおPEG-Jチューブ交換の成功率や所要時間は個人の技量に大きく影響されると考えられ，今後多くの医師が試みなければ，普遍的な技術となりうるか判断できない。④の結果から，ブチル

スコポラミンにより腸管蠕動が抑制されると透視下PEG-Jチューブ交換の成功率が下がると考えられた。

## 結論

- ①MADI-RCT実施の準備を行った。
- ②内視鏡を使用せずにLCIGのPEG-Jチューブを扱う方法について報告した。

## 参考文献

- 1) Mukai Y, Toyoda H, Miyama K, Takahashi Y. Operation of the percutaneous endoscopic gastrostomy-jejunoscopy tube without endoscopy in patients with Parkinson's disease on levodopa-carbidopa intestinal gel infusion therapy. *Clinical Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 3: 100079.

## 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いる (Friedman et al., 2013). PD 患者における精神病様症状のトリガーには、感染症や脱水症、睡眠障害などほか、抗コリン薬やドーパミン作動薬などの薬物療法などが指摘されているが (Levin et al.,2016) ,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、抗精神病薬処方内容のほか、抗パーキンソン薬との関連を明らかにし、実際の治療場面において利用可能となる治療推奨事項の作成を目指す。

### 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、Yahr 重症度の平均は 3.0±1.1 であっ

た。

精神病症状は有効症例 1,227 名中、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 であった。抗パーキンソン薬の使用状況については、L-dopa の使用が約半数を占めており、抗パーキンソン薬の処方内容と精神病症状の有無については有意な差はみられなかった。一方、抗パーキンソン薬の処方量による精神病症状の発現差異を検討したところ、抗コリン薬において有意差がみられた ( $p = 0.07$ ).

### 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). また、本研究において、抗コリン薬の処方量と精神病症状の発現リスクの可能性も示唆され、これは先行研究 (Sawada et al., 2013) と一致している。

### 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、特に服薬状況との関連を明らかにすることができた。しかしながら、精神病様症状のトリガーは服薬状況だけでなく、神経伝達物質や眼球運動等、多岐にわたることからも (Raquel et al.,2017) , 多面的、継続的に評価していくことが推奨される。

### 参考文献

Sawada et al. (2013) Trigger medications and patient-related risk factors for Parkinson disease psychosis requiring anti-psychotic drugs: a retrospective cohort study. BMC Neurology 13 : 145.

## PSG 解析に基づくパーキンソン病の睡眠障害の特徴と治療効果に関する研究

分担研究者：都留 あゆみ

国立精神・神経医療研究センター病院  
臨床検査部

### 緒言

パーキンソン病 (PD) では高率に睡眠障害が併存する<sup>1</sup>。PD 患者では運動症状だけでなく非運動症状 (NMS) も health-related quality of life (HRQoL) の低下に関与するため、その重要性が指摘されている<sup>2</sup>。NMS の一つに睡眠障害が挙げられるが、終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) による客観的睡眠指標と HRQoL との関連性について言及した研究はこれまでない。そこで今回我々はその関連性を探索する研究を行った。2018 年度は患者情報のデータベース化を行い、併存する睡眠障害の有無について検討した。2020 年度はこのデータベースを用いて PSG 指標と臨床症状および HRQoL との関連性について検討した。

### 方法

2012 年 1 月～2018 年 12 月に当院脳神経内科へ入院し PD と診断された患者のうち、PSG および質問紙 (PSQI, SF-36) を施行した患者を対象に、診療録を用いて後方視的に調査した。SF-36 の身体的および精神的サマリースコア (それぞれ PCS, MCS) に関して各々中央値で 2 群に分け、PSG 指標と PSQI 得点の群間比較を行った (Mann-Whitney U 検定)。サブグループ解析として重症 PD 群 (Hoehn and Yahr stage (H&Y) 2.5 以上) の患者に限定した場合にも同様の検定を行った。また、全症例における PCS, MCS

を従属変数、PSQI の下位項目を独立変数とした重回帰分析を行った。

### 結果

男性 72 例、女性 46 例の計 118 例が解析対象となった [平均年齢 67.06 歳 (SD 8.77)]。PD の重症度の平均は H&Y 2.25 (同 0.78) で、H&Y が 2.5 以上の重症 PD 群が 49 例だった。PD の平均罹病期間は 6.73 年 (同 4.71)、1 日あたりの平均 L-Dopa 換算量は 491.2 (同 307.14) mg だった。PCS, MCS の中央値は各々 32.1, 46.4 だった。全症例において、PCS 低下群で PCS 非低下群と比較し ODI 3% ( $p=0.045$ )、PSQI 得点 ( $p=0.046$ ) が有意に高値であり、MCS 低下群で MCS 非低下群と比較し、PSQI 得点 ( $p=0.023$ ) が有意に高値だった。重症 PD 群でサブグループ解析を行った結果、PCS 低下群で PCS 非低下群と比較し中途覚醒時間 (WASO) ( $p=0.008$ ) と全就床時間 (TIB) ( $p=0.044$ ) が、MCS 低下群で MCS 非低下群と比較し PSQI 得点 ( $p=0.009$ ) が有意に高値だった。全症例における PCS および MCS 得点と PSQI の下位項目との関連では、PCS, MCS いずれも日中覚醒困難と独立した有意な負の相関を認め、MCS については入眠困難とも独立した有意な負の相関を認めた。

### 考察

重症 PD 群において、身体的 QOL (PCS) の低下と WASO の増加との関連が認められたが、同時に TIB も有意に長いことから、日中の活動量の低下や臥床時間の長さが WASO の増加に関与した可能性がある。PD の重症度によらず精神的 QOL (MCS) と PSG 指標との関連は認められなかった一方

で自覚的な不眠症状は精神的 QOL に関連し、不眠症状の中ではとくに自覚的な入眠困難との関連が強い可能性が示唆された。精神的 QOL 低下群において PSG 指標では睡眠潜時の有意な延長を認めていないことから、精神的 QOL の低下には客観的な裏付けのない入眠困難の訴えが関連すると言える。したがって、PD 患者における不眠症状の改善のためには、精神的 QOL の改善に向けた何らかの取り組みが重要かもしれない。今回の検討では当初目標としていた睡眠障害に対する治療前後の PSG 指標および HRQoL の比較検討までは行っていないため、今後はこれらの縦断データについても検討していく予定である。

## 結論

精神的 QOL の低下は主観的不眠症状と関連する一方で客観的睡眠指標との関連は乏しく、治療介入においてはこれらの乖離に留意する必要があると考えられた。

## 参考文献

- 1      Sobreira-Neto, M. A. *et al.* High Frequency of Sleep Disorders in Parkinson's Disease and Its Relationship with Quality of Life. *Eur Neurol* **78**, 330-337, doi:10.1159/000481939 (2017).
- 2      Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R. & Jenner, P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* **18**, 435-450, doi:10.1038/nrn.2017.62 (2017).

## パーキンソン病の体幹筋協調障害に対する腰 HAL を用いた運動学習プログラムの立案と検証

分担研究者：松井 彩乃  
国立精神・神経医療研究センター病院  
総合外科部整形外科

### 緒言

パーキンソン病の腰曲がり症初期には体幹筋協調障害による脊椎不安定性がみられる。脊椎変形を来す以前の早期リハビリテーション介入により腰曲がり症の悪化予防効果が期待できる。しかしパーキンソン病は手続き記憶障害により”体で覚える”タイプの運動プログラムでの運動学習効果は得られにくい。ロボットスーツ HAL (Hybrid Assistive Limb, Cyberdyne 社, 日本) は”教師あり”運動学習によりエピソード記憶を通じた学習のエラーレスループを形成することが可能であり、パーキンソン病患者に有用と考えられる。ロボットスーツ HAL を適切に使用しながら行う定型的運動プログラムを立案し、体幹筋協調運動の再学習を行い、腰曲がり症の原因となる脊椎不安定性の軽減効果を検証する。今回は研究に用いるプログラム作成を主体とするパイロット研究を行った。

### 方法

対象：整形外科通院中のパーキンソン病患者のうち、体幹筋協調運動障害により腰痛を呈した患者、HAL®腰タイプ自立支援用（以下腰 HAL）の使用の同意を得た患者。

方法：通常の診療範囲内で行う運動指導を、腰 HAL 装着下を実施した。実施前後の変化や患者自身の感想、有害事象などをナラティブに記録すると共に、腰 HAL 装着下で実施

が可能な運動の種類を選定した。また腰 HAL 装着の有無で影響を受けやすいアウトカムの選定を行った。

内容：腰 HAL 装着下に上肢支持を用いない起立スクワット動作より開始し、徐々に上肢動作を複雑化し最終的に上肢挙上と同時のスクワット（上下肢協調運動）をまでを練習するプログラムを行った。2～8週の間隔を置いて2回以上1回40分程度で実施した。

### 結果と考察

パーキンソン病患者12名（男性6名女性6名、平均年齢71歳、Hoen-Yahr I～III）が腰 HAL 装着に同意し装着下での運動指導を実施した。

疼痛、皮膚障害その他の有害事象は発生せず全例が腰 HAL 装着下での運動の実施が可能だった。運動内容は分習法を用いて難易度の低い課題から難易度の高い課題へとステップアップ学習が可能だった。特にパーキンソン病患者に難易度の高い課題として、下肢体幹協調運動と同時に動的バランスを保ちながら上肢帯を使用する二重課題運動も習得が可能であり、腰 HAL 取り外し後にも学習効果が遺残した。また概ね2～3週間は効果が残存し、再度実施時には初回より難易度の高いプログラムから開始が可能であった。運動時体幹ジストニアを生じる患者では腰 HAL 運動でもジストニアを生じ正常動作のトレースが困難であった。

最終的に、9つの段階からなる分習的学習プログラムを作成した。また適格基準、除外基準の選定、ウォッシュアウト期間、アウトカム評価項目、エンドポイントの検討などを行い研究用プロトコールを作成した。

## 結論

作成したプロトコルを用い、前後評価及び比較研究に耐えうる研究計画を立案し、単施設・多施設研究へと繋げていく。

## 参考文献

1. 日本神経学会 監, 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会 編. パーキンソン病治療ガイドライン. 2011.
2. Miura, 2018, The hybrid assistive limb (HAL) for Care Support successfully reduced lumbar load in repetitive lifting movements. J Clin Neurosci vol.53 p276-279 2018.
3. Kotani, 2020, Biofeedback Core Exercise Using Hybrid Assistive Limb for Physical Frailty Patients With or Without Parkinson's Disease. Front Neurol vol.11 p215 2020.

## 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  
京都大学医学研究科脳統合イメージング分野

### 緒言

本研究の目的は、局所性ジストニアの症状や重症度を反映するイメージングバイオマーカーを発見し、客観的バイオマーカーによる症状予測モデルを作成することである。局所性ジストニアを対象とし、ジストニアを引き起こすあるいは引き起こさない運動・感覚課題などを行っている間に、機能的MRI、脳波計測、筋電図・動作計測などの多モダリティ計測を行い、症状・重症度と関わる脳活動の動的な異常を検出する。安静時fMRI・解剖MRIなどに基づいた時定数の長い静的バイオマーカーも補助的に用いる。これら多モダリティ情報を多次元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。予測するシステムの開発を行うことを目指した研究を推進する。

### 方法

8名の書痙患者と10名の年齢と性別の一致した健常被験者が、右手でペン把握課題（5秒間のペン把握課題後、5-6秒間の安静を100トライアル）を行う際の脳波を32チャンネルデジタル脳波計と筋電計により測定した。書痙患者からはwriter's cramp rating scale (WCRS)を取得した。筋電図から決定した運動開始、運動停止時にタイミングを揃えてFourier解析による周波数解析を行った。Hold out cross validationとforward

-sequential feature selectionによる特徴量選択とグループ判別を行った。またleast absolute shrinkage and selection operator (LASSO)を用いて、グループ判別に使用された特徴量からWCRSを予測できるかを検討した。

### 結果

運動開始時の脳波を用いて、個人が健常グループに属するか、疾患に属するかを判別させたところ、19個の特徴量を用いて64%程度の正答率が得られた。この特徴量19個を用いてWCRS (0-30)を予測したところ13個の特徴量が選択され平均二乗誤差が23程度での予測ができた。運動停止時にタイミングを揃えた場合の予測は困難であった。予測に寄与した電極としては運動対側の運動野・体性感覚野付近(C3)、運動前野や頭頂葉が含まれていた。

### 考察

被験者数が十分とは言えないが、脳波の機械学習判別を用いることでジストニア患者と健常の判別に加え、重症度の予測も可能であるという結果が得られた。運動野・体性感覚野や運動前野は従来から書痙における異常が報告されてきた領域であり、最近頭頂葉の異常も報告ができた。

### 結論

脳波律動やジストニアの病態に関わるバイオマーカーとして期待できる。

### 参考文献

Merchant SHI, Frangos E, Parker J, et al.: The role of the inferior parietal lobule in writer's cramp. Brain. 2020; 143(6): 1766-1779.

## 脊髄小脳変性症のリハビリテーションに関する研究開発

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 に最適なりハビリメソッドの開発 (a) 2015 年 4 月から 2020 年 3 月にかけて SCD 集中リハビリテーションプログラムに参加した 92 名のうち、繰り返し参加あるいは脱落者を除いた、2 週間プログラム 30 人、4 週間プログラム 62 人の効果を介入前後・介入期間の 2 要因を独立変数、SARA 及び BEST の総得点を従属変数にした二元配置分散分析で比較した。

(b) 患者重症度に合わせた具体的なりハビリメニューを策定し、厚生労働省「運動失調症の医療水準、患者 QOL の向上に資する研究」班(運動失調班)のホームページに公開して全国均霑化を推進した。

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。

### 結果

① SCD に最適なりハビリメソッドの開発 (a) 2 週間プログラムと 4 週間プログラムの SARA スコアは、介入前が各々  $10.9 \pm 4.3$  及び  $11.4 \pm 4.3$ 、介入後が各々  $9.9 \pm 3.9$  及び  $9.8 \pm 4.1$  であり、介入前後・介入期間の要因間に主効果ならびに交互作用を認めなかった。BESTest では、介入前が 2 週間： $69.4 \pm 14.3$  及び 4 週間： $67.3 \pm 17.8$ 、介入後が 2 週間： $77.5 \pm 13.1$  及び 4 週間： $76.5 \pm 17.6$  であり、介入前後の要因に主効果を認めしたが、介入期間の主効果ならびに 2 要因間に交互作用は認めなかった。一方、効

果を実感した患者の割合は2週間：70%，4週間：100%であった。

(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。重症度別・領域項目別のリハビリテーションメニューを運動失調班ホームページに公開し、18項目については動画を作成してアップロードした。

#### 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( $p=1.71 \times 10^{-4}$ )。本年度はCOVID-19の影響もあり新たなデータ取得は困難であった。

#### 考察

SCD集中リハビリテーションは2週間でも十分な効果があることが示された。自覚的な改善度の違いや、リハビリ効果の保持効果については今後の検討が必要である。また入院治療については2週間プログラムとヒルトン点滴と組み合わせるなどの方法も考えられた。SCDリハビリテーションの全国均霑化は順調に進んでいる。引き続きメニュー動画の作成とアップロードを継続する。歩行リズム

分析に関しては、COVID-19対策を取りながらのデータ取得が課題であった。次年度は患者及び正常対照のデータを蓄積していく予定である。以上、①SCDに最適なり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

本年度はCOVID-19パンデミックのため新たな被験者エントリーなどは大きく減少したが、そのような環境下にあっても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追加データを集積し論文化を目指す。

#### 参考文献

- 1) Kondo Y, Bando K, Ariake Y, Katsuta W, Todoroki K, Nishida D, et al. Test-retest reliability and minimal detectable change of the Balance Evaluation Systems Test and its two abbreviated versions in persons with mild to moderate spinocerebellar ataxia: A pilot study. NeuroRehabilitation. 2020.

## 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 ,

T Yamamoto<sup>1)</sup>, Y Mukai<sup>1)</sup>, T Noda<sup>2)</sup>, A Tsuru<sup>3)</sup>, A Matsui<sup>4)</sup>, T Hanakawa<sup>5)</sup>, Y Takahashi<sup>1)</sup>

Department of Neurology<sup>1)</sup>, Psychiatry<sup>2)</sup>, Laboratory Medicine<sup>3)</sup>, Orthopedics<sup>4)</sup>,

National Center Hospital, NCNP

Kyoto University<sup>5)</sup>

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: Risk Factors for Dysphagia in Parkinson's Disease and Lewy Body Dementia**

**Name of researcher: Toshiyuki Yamamoto**

**Summary:** We investigated the risk factors for dysphagia in patients with Lewy body disease based on age, gender, disease duration, Hoehn & Yahr stage, presence of dementia, olfactory dysfunction, and cough reflex impairment. Dysphagia in patients with Lewy body disease was more common in male patients with impaired cough reflexes.

**Subject: 1. Research on postural abnormalities in patients with Parkinson's disease/ 2.**

**Research on the percutaneous endoscopic gastrostomy-jejunostomy tube (PEG-J tube) of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion (LCIG) therapy.**

**Name of researcher: Yohei Mukai**

**Summary:** 1. Preparations for a randomized trial which comparing the rehabilitation part of the Multidisciplinary Approach for Posture and Gait Disorders (MADI) with conventional rehabilitation have been completed.

2. We reported that the maneuver of the percutaneous endoscopic gastrostomy-jejunostomy tube without endoscopy in patients with Parkinson's disease on LCIG therapy.

**Subject: Management of psychotic symptoms in Parkinson's disease**

**Name of researcher: Takamasa Noda**

**Summary:** The aim of this study is to clarify the outline of the treatment situation of PD patients. The 1,227 patients with Parkinson's disease or Parkinson's syndrome were extracted from medical records. We investigated the effect of prescription antiparkinsonian drugs on psychotic symptoms and significant difference was found in prescription of anticholinergic drugs.

**Subject: Characteristics and management of coexistent sleep disorders with Parkinson's disease; results from polysomnographic sleep measures.**

**Name of researcher: Ayumi Tsuru**

**Summary:** In patients with Parkinson's disease, poor mental quality of life (QOL) was significantly associated with subjective insomnia symptoms especially difficulty falling asleep. Nevertheless, none of the objective polysomnographic sleep measures were significantly associated mental QOL.

**Subject: Planning of a motor learning program for trunk muscle coordination in Parkinson's disease using HAL (Hybrid Assistive Limb) Lumber Type for Well-Being**

**Name of researcher: Ayano Matsui**

**Summary:** We created a motor learning program using HAL lumbar type for well-being for the purpose of planning a research protocol. We carried out that program in 12 patients with low back pain due to trunk muscle coordination abnormality in Parkinson's disease.

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 symptoms of focal dystonia by means of multimodal neuroimaging**

**Name of researcher: Takashi Hanakawa**

**Summary:** We recorded electroencephalography (EEG) from patients with writer's cramp and healthy volunteers. By applying machine learning technique to the EEG data, we were able to distinguish the patients with 64% accuracy. EEG also helped predict the degree of 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). This study demonstrated that the effect of a newly designed two-week intensive therapy was equivalent to that of the original four-week one.