

27-4 パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の包括医療に関する研究

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター病院

村田美穂

運動障害性の神経変性疾患の包括医療の構築が本研究の目的である。本研究の成果を多くの神経変性疾患への応用を想定し、運動障害性疾患のプロトタイプとして、筋緊張亢進疾患のパーキンソン病(PD)、筋緊張低下性疾患の小脳失調症(脊髄小脳変性症;SCD)、筋緊張異常症のジストニアを対象とする。これらの治療法は互いに関連するため、組み合わせ次第で多くの運動障害性神経変性疾患に対応できると考えられる。

最も薬物治療が進歩しているPDですら薬物による運動症状の改善のみでは患者や家族のQOL向上は不十分であり、精神的サポート、廃用予防、嚥下障害、姿勢異常等の薬物抵抗性症状を包括的に改善する必要がある。新規治療法の開発とともに、これまでにNCNP開発費で開発してきた治療法を国内外で実践可能とするための方法論を確立し、地域連携モデルを開発する。

1. PDに併存する不眠症に対する認知行動療法の開発と展開に関する研究(亀井)

PDでは睡眠障害の合併が多く、PD治療の妨げやQOL低下の一因となる。亀井らはこれまでにPDの睡眠障害に対する2セッションの認知行動療法(CBT-I)を開発し、不眠症状、QOL、運動症状に有用であると示してきた。今回はCBT-Iを患者自らが実施するための小冊子を作製した。13名を対象に実施し、PD患者の不眠症状、QOLの改善を確認した。特に抑うつが軽度またはない患者では対面式のCBT-Iに匹敵する効果の持続を確認できた。今後本法の普及に努める。

2. PD患者におけるうつ合併の評価と、不安に対するの軽度不安症状に対する注意訓練法(ATT)の試み(野田)

野田らはPDのうつや不安に対し、メタ認知療法の一つである注意訓練(ATT)の有効性を検討した。実施例の検討により罹病期間が長く、客観的な抑うつが強く、認知機能低下のある場合にドロップアウト率が高いことが示された。不安症状は軽度であるほど円滑に導入でき、比較的軽症例が適応になることが示された。今後軽症例の効果

を検証していく必要がある。

3. PDの精神症状に対する認知行動療法の確立に関する研究(堀越)

PDではうつとの合併が多く、QOL低下や薬物療法/理学療法の障害の原因となりうる。堀越らはこれまでPDに対する認知行動療法(CBT)プログラムを作成、19人のPD患者でのオープン研究を実施し、GRID-HAMDでうつ症状の有意な改善を報告した。今年度はRCTによる検証をするために、治療過程の詳細を示した治療者マニュアルを整備し、CBT実施者、評価者の育成及び、プロトコールの見直しを行い、RCTを進めた。

4. ジストニア患者に対する認知行動療法の有効性と安全性の検証(坂本)

ジストニアもPD同様、不安、抑うつ症状の合併が多く、PD以上にこれらの精神症状により症状が左右されやすく、かつ治療が困難である。坂本らは堀越らと共同で、局所性ジストニアに対するCBTプログラムを作成し、14例で効果を検証した。1回1時間全8回の介入により、QOL、抑うつ/不安の尺度が有意に改善し、ジストニアによる機能障害スコア(TWSTR)も有意に改善した。今後本邦の普及に努める。

5. 多角的脳計測による職業性ジストニアの病態生理の解明(花川)

花川らはfMRIと構造MRI、脳波、筋電図・動作計測などを統合、解析することで、職業性ジストニアの病態生理を反映するイメージングバイオマーカーの確立を試みた。楽器奏者のジストニア患者と正常演奏者のfMRIの解析から、ジストニアが小脳の担当領域の過活動及び活動範囲の増大と関連すること、健常者では基底核活動が、ジストニア患者では小脳活動が音のばらつきと相関することを見出した。また安静時fMRIの基底核RSN(安静時機能結合ネットワーク)が、職業性ジストニアの診断および症状判定の客観的マーカーになる可能性を示した。

6. 生体電気インピーダンス法によるパーキンソン症候群患者の嚥下評価(山本)

嚥下機能評価のgold standardである嚥

下造影検査は放射線被曝や煩雑さの問題があり、より簡便で侵襲性の低い評価法が望ましい。山本らが以前開発した磁気を用いた嚙下モニタリング装置は、嚙下障害の検出率が高いが再現性に問題があった。今回、生体電気インピーダンス(BI)法による非侵襲的嚙下評価機の有用性を検討した。3回嚙下パターンが健常群に比べ嚙下障害群ではばらつくことを見出し、このばらつき度を指標にパーキンソン症候群の嚙下障害の程度を評価できると明らかにした。新たな評価機器の開発の可能性が示された。

7. PD と PD 類縁疾患患者の姿勢異常の評価と治療に関する研究 (向井)

我々はPD及びその類縁疾患に伴う姿勢異常(腰曲がり、首下がりを)病型分類し、型別に責任筋へのリドカイン筋注療法を行い、その有用性を示した。本研究では評価及び治療手技決定の手順の簡略化や、上腹部型腰曲がりの有無を簡便に評価可能な方法を確認した。本年度は姿勢異常の治療におけるリハビリテーションの重要性を再評価し、その手順の標準化を進めた。統一手順原案を作成したので、今後多数例でその効果の評価を進める。

8. SCD のリハビリテーションにおける効果検証及びPDのリハビリテーションの継続性と地域連携の検討 (小林)

小脳症状が主体の歩行可能な SCD 患者を対象に週 5 日 4 週間実施し、バランス機能が改善しうると示した。現在までに 55 例で終了した。今後これらの症例の再解析により、リハビリテーション法を確認させる。

PD に関しては 2 週間入院の連日リハ、4 週間の LSVT-BIG、週 1 回 12 週間の外来リハを実施した。外来リハでは運動の習慣づけ、QOL 改善を認めた。2 週間入院プログラムや LSVT-BIG では 6 か月後まで有意な運動機能の改善を認めた。地域連携モデル構築のために、リハビリスタッフ対象の講習会を実施した(参加者 120 名以上)。

9. 脊髄小脳変性症の包括的臨床遺伝学実践モデルの確立と普及 (高橋)

本研究では脊髄小脳変性症(SCD)の網羅的遺伝子診断システムならびに診断結果の迅速な返答体制を構築、SCD の診療の質の向上を目指した包括的臨床遺伝学実践モデルを確立することを目的とした。

厚生労働省「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」で構築した運動失調症の患者登録・遺伝子検査・自然歴研究(J-CAT)の中央事務局として J-CAT 364 症例中、159 例の遺伝子検査を行い 43%に変異を認めた。AD-SCD 症例の解析から MJD intermediate allele の複合ヘテロ変異例を見出し報告した。若年発症の AR-SCD は臨床症状から診断が強く示唆された場合には直接塩基配列解析法が有用であるが、それ以外は全エクソーム解析(WES)が有用で 30 症例中 10 症例で病理性変異を見出した。10 例中 9 例は発症年齢が 10 歳以下であり、半数は SCD の原因遺伝子として分類されていない遺伝子であった。10 歳以下の AR-SCD 症例では WES による変異同定効率が高いことが示唆された。

10. 神経変性疾患の遺伝カウンセリングの研究 (後藤)

後藤らは、遺伝子診断前後の遺伝カウンセリングの標準化のために、各疾患の説明資料の作成、更新を実施した。発症前診断については、精神科診察の有用性を示した。次世代シーケンサー診断における本来の原因とは異なる病気の遺伝子変異の発見への対応について、発症前診断カウンセリングと同様の対応が必要であると示した。

結論

以上のように包括的な治療法の確立をめざし、いくつかの有効な治療法を示した。PD の睡眠障害については従来の対面式 CBT のみならずセルフ CBT の有用性を示した。姿勢異常については今後の普及を視野に評価や治療ターゲットの選択法の簡略化を進めた。PD リハビリテーションについては、3 種の効果と介入後の継続性について検討し、地域連携モデルの構築に資することができた。小脳失調症でのバランス障害に着目したリハビリテーションプログラムを構築し、有用性を示した。ジストニアについては、職業性ジストニアのイメージングバイオマーカーを明らかにするとともに、新たな治療法としてジストニア CBT の開発を行い、有用性を示した。脊髄小脳変性症については、包括的臨床遺伝学実践モデルの確立をめざして、効率的な遺伝子診断システムの構築を行い、これと対ともいべき遺伝カウンセリング体制の手順を確立した。