

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461311

研究課題名(和文) 病初期・未治療パーキンソン病における非運動症状と脳機能画像の追跡

研究課題名(英文) Tracking of non-motor symptoms and functional brain imaging in early, untreated Parkinson's disease.

研究代表者

大崎 康史 (Yasushi, Osaki)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・講師

研究者番号：20294829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：新規発症・未治療パーキンソン病患者52例を、18か月間前向きに運動症状、運動合併症、非運動症状を追跡した。27例では前駆非運動症状を認めた。40例では0-22ヶ月後に薬物治療が開始され、12例では未治療のままであった。3例では両側性の発症であったが49例では片側性の発症であり、49例中31例は15ヶ月後に両側性となった。この頃には、27例で運動症状出現後の最初の非運動症状が出現した。

約40%の症例ではドパミン作動性神経系以外から病態が始まり、ドパミン作動性神経系における病態の進展は一様ではなく、運動症状が両側性になる頃には、コリン作動性神経系などのほかの神経系にも病態が更に進展した。

研究成果の概要(英文)：We prospectively tracked for 18 months motor, non-motor symptoms and motor complications in 52 patients with early, untreated Parkinson's disease. 27 patients had prodromal non-motor features. Although 3 patients showed bilateral onset, 49 patients showed unilateral onset. 40 patients were introduced medical treatment, whereas 12 patients were still untreated. 31 among the 49 patients presented unilateral onset, the symptoms progressed to bilateral features 15 months after the motor onset. Around the time, 27 patients had the first non-motor symptom after the motor onset.

In approximately 40% of the patients, the disease started outside the nigrostriatal pathway. In most patients, the disease started from one side and thereafter it progresses to the other side. Around the time, they had the first non-motor symptom, namely, the disease progressed to the other neurotransmitter projection system(s), like cholinergic, serotonergic, noradrenergic or the others.

研究分野：パーキンソン病

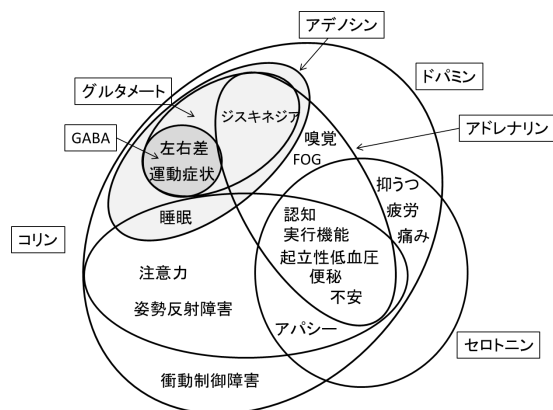
キーワード：Parkinson's disease motor complications non-motor symptom

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病の非運動症状の発現頻度を調べた PRIAMO 研究では、精神症状、睡眠障害、消化管症状、痛み、疲労が上位にあると報告された。このほか、嗅覚障害、REM 睡眠期行動異常、アパシーなどを伴うことが知られている。

我々は PD の経過中に発症する認知症は後部帯状回の血流低下と関連することを報告した。非運動症状の病理学的基盤は明らかになっていないが、パーキンソン病の診断時 (motor PD) のみならず運動症状出現前の premotor 期から存在することも多い。つまり「黒質・線条体路のドパミン作動性神経」の障害に伴う運動症状の出現前にも、非運動症状が存在することがある。

この premotor、motor の病期分類は、神経変性疾患であるアルツハイマー病で提唱されたものに由来する。アルツハイマー病のワクチン治療の結果では、病理学的封入体が消失してもアルツハイマー病の症状が改善しなかった。この結果、封入体が形成される以前から治療介入をするべきではないかと考えられるようになった。パーキンソン病においても、premotor 期から診断を行って治療を開始しないと、病態を修飾することができない可能性が高い。



現在までにパーキンソン病を発症するリスクの高い状態としては、遺伝子異常、嗅覚障害、便秘、REM 睡眠期行動異常が知られている。これら以外にも、premotor 期の非運動

症状のうちパーキンソン病を発症するリスクの高いものが同定できれば、preclinical から premotor 期の病態解析が進み、またより早期の治療介入につながる。従って運動症状発症前に存在する非運動症状を同定することが重要であると考えに至った。

2. 研究の目的

病初期の未治療パーキンソン病患者を収集し、premotor 期からパーキンソン病の診断が確定する時期における評価を治療開始前に行うこととした。そして 3 年間追跡して、ドパミン作動性神経系の症状である運動症状、コリン作動性神経系、セロトニン作動性神経系、ノルアドレナリン作動性神経系、複数のニューロトランスミッター作動性神経系の異常に由来する非運動症状、またドパミン作動性神経系やセロトニン作動性神経系の異常に由来する運動合併症、の出現をとらえて、パーキンソン病の病理学的基質とその病態の進展形式を明らかにすること。

3. 研究の方法

新規発症・薬物未治療パーキンソン病患者を収集し、運動症状 (左右差、転倒、歩行の補助、構音障害、嚥下障害、すくみ足)、非運動症状 (痛み・疲労・情緒に関連した症状 (痛み、疲労、抑うつ、不安、アパシー)、睡眠に関連した症状 (不眠、過度の日中の傾眠、質問票による REM 睡眠期行動異常)、幻覚、便秘、起立性低血圧、日中の尿意切迫、認知症、嗅覚低下)、治療合併症 (運動合併症、衝動性障害など) の発症を月単位で前向きに追跡した。薬物投与量は Levodopa equivalent dose で示した。

4. 研究成果

(1) 52 例中 27 例が合計 42 の前駆非運動症状を経験した。内訳は便秘 13 例、睡眠に関連した症状 9 例、日中の尿意切迫 8 例、嗅覚低下 8 例、痛み・疲労・情緒に関連する症状 4 例であった。

(2) 52 例の観察期間は (正中値) 18 か月、

うち 40 例では 0-22 か月後に薬物治療が開始されたが、12 例ではいまだ開始されていない。最終の Levodopa equivalent dose は（正中値）200mg であった。

（3）3 例が両側性の発症であったが、49 例では片側性の発症であった。

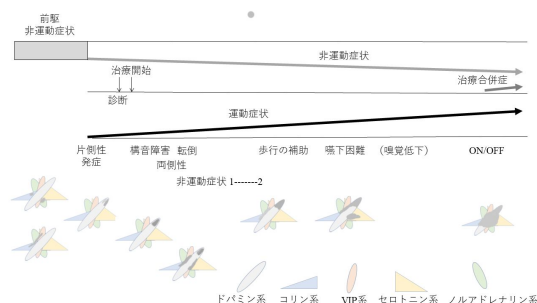
（4）運動症状の進展は以下のごとくであった。構音障害 8 例（正中値 14 か月）両側性への進展 31 例（15 か月）転倒 8 例（17 か月）歩行の補助が必要になったもの 6 例（24 か月）嚥下障害 2 例（28 か月）。

（5）運動症状出現後に非運動症状を発症したものが 27 例あった。詳細は、日中の尿意切迫 1 例（5 か月）便秘 5 例（14 か月）痛み・疲労・情緒に関連した症状 17 例（18 か月）睡眠に関連する症状 7 例（19 か月）症状を伴う起立性低血圧 2 例（27 か月）嗅覚低下 1 例（30 か月）であった。

（6）運動症状出現後に、1 つ目の非運動症状は 27 例（15 か月）で生じ、2 つ目の非運動症状は 8 例（16 か月）で生じた。

（7）ほとんどの症例において運動症状は片側性の発症であり、のちに運動症状が両側性になる頃に、27 例が運動症状出現後の 1 つ目の非運動症状を経験した。

（8）運動合併症としては 3 例でオン・オフ現象が（正中値）41 か月で生じた。Levodopa equivalent dose は（正中値）399mg であった。ジスキネジアと衝動性障害などを生じたものはいなかった。



Milestones で示すと、前駆非運動症状、運動症状の片側性の発症、構音障害、運動症状が両側性に進展、1 つめの非運動症状、転倒、

歩行の補助、嚥下障害、ON/OFF 現象の順に進行した。

運動症状はドパミン作動性神経系における病態の進展と考える。睡眠に関連した症状は主にコリン作動性神経系の異常に由来するものとする。痛み・疲労・情緒に関連する症状は主にセロトニン作動性神経系の異常に由来すると考える。また、便秘、日中の尿意切迫、嗅覚低下は複数のニューロトランスミッター作動性神経系の異常に由来する症状と考えられる。運動合併症はドパミン作動性神経系とコリン作動性神経系の異常に由来する症状と考える。

以上より、新規発症・薬物未治療パーキンソン病において、約 40%の患者では、黒質-線条体路のドパミン作動性神経系「以外」のコリン作動性神経系、セロトニン作動性神経系、複数のニューロトランスミッター作動性神経系から病態が始まっていた。運動症状の出現は約 90%で片側性であり、運動症状の進展つまりドパミン作動性神経における病態の進展速度や形式は一様ではないと考えた。そのあとはドパミン作動性神経系における病態が進行すると並列して、コリン作動性神経系、セロトニン作動性神経系、ノルアドレナリン作動性神経系、複数のニューロトランスミッター作動性神経系にその病態が進展していった。

5 . 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Osaki Y, Morita Y, Miyamoto Y, Furuta K, Furuya H. Freezing of gait is an early clinical feature of progressive supranuclear palsy. Neurology and Clinical Neuroscience 2017;5:86-90. DOI: 10.1111/ncn3.12122

Nishimori M, Murata Y, Iwasa H, Miyatake K, Tadokoro M, Kohsaki S, Nogami M, Hamada N, Ninomiya H, Osaki Y, Furuya H, Yamagami T. Comparison of MRI and 123-FP-CIT SPECT for the evaluation of

MSA-P clinical severity. Biomedical Reports 2018:8:523-528.
DOI: 10.3892/br.2018.1086.

〔学会発表〕(計5件)

Osaki Y, Morita Y, Miyamoto Y, Furushima T, Furuta K, Furuya H. Freezing of gait is an early clinical feature of progressive supranuclear palsy. 21st International meeting of Parkinson's disease and Movement Disorders. Vancouver, CANADA 2017

Furushima T, Miyamoto Y, Morita Y, Furuta K, Osaki Y, Fujii N, Furuya H. Clinical significance and usefulness of palmomentary reflex. The XXIIIrd World Congress of Neurology. Kyoto JAPAN 2017.

Osaki Y, Morita Y, Miyamoto Y, Furushima T, Furuta K, Furuya H. Cerebrospinal fluid pH level is low in Multiple System Atrophy. The XXIIIrd World Congress of Neurology. Kyoto JAPAN 2017.

Morita Y, Osaki Y, Miyamoto Y, Furushima T, Furuta K, Furuya H. Disease progression in Parkinson's disease. The XXIIIrd World Congress of Neurology. Kyoto JAPAN 2017.

大崎康史、森田ゆかり、宮本由賀、古島朋美、古田興之介、古谷博和。未治療パーキンソン病の病態の進展 第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 東京 2017

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大崎 康史 (OSAKI, Yasushi)
高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部
門・講師

研究者番号：20294829

(2) 研究分担者

森田 ゆかり (MORITA, Yukari)
高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部
門・助教

研究者番号：10363293

古谷 博和 (FURUYA, Hirokazu)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部
門・教授

研究者番号：60253415

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()