

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：86102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500636

研究課題名(和文) 神経難病のリハビリテーションにおけるプラセボ効果の検討とその治療的活用

研究課題名(英文) Placebo effects in rehabilitation for neurological disorders

研究代表者

川村 和之 (KAWAMURA, Kazuyuki)

独立行政法人国立病院機構徳島病院(臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：10450959

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではパーキンソン病リハビリテーションにおけるプラセボ効果を検討した。パーキンソン症状はリハビリテーションで有意に改善し、その改善度は患者の全般的認知機能、前頭葉機能、気分に影響されなかった。2回目以降のリハビリテーションにおいても改善度は初回と同等であった。リハビリテーションに対する患者の期待度は高く、パーキンソン病リハビリテーションではプラセボ効果が重要であると考えられた。遺伝性パーキンソン病が疑われた42名の患者に対してパーキンソン病原因遺伝子の解析をおこなった。1症例でParkin遺伝子エクソン3の欠損、2症例でKlokin1遺伝子の新規点変異を認めた。

研究成果の概要(英文)：This study was aimed to evaluate placebo effects in rehabilitation for Parkinson's disease. 113 patients with Parkinson's disease were enrolled in a 5-week inpatient rehabilitation program at Tokushima Hospital. Improvements of parkinsonism during the rehabilitation, assessed as the change of UPDRS scores, were significant and were not affected by status of general cognitive function, frontal lobe function, and mood. Similar improvements were seen when patients repeated the rehabilitation more than twice. Expectations for improvement were high among patients, and it was suggested that placebo effects might play an important role in the Parkinson's disease rehabilitation.

Genetic analyses of Parkin and Klokin 1 were performed on 42 patients in the study, who were suspected to have hereditary Parkinson's disease. An Exon 3 deletion in the Parkin gene was found in one patient, and novel point mutations in the Klokin 1 gene in two patients.

研究分野：臨床神経学、リハビリテーション医学

キーワード：パーキンソン病 リハビリテーション プラセボ効果

1. 研究開始当初の背景

(1) 「薬理学的性質では説明ができない、病状に対する薬や手技の効果」をプラセボ効果と呼ぶ。近年の基礎研究により、プラセボ効果は治療に対する患者の「期待」を中心とした脳内報酬系の活性化によってもたらされた神経生化学的現象であることが明らかになった。パーキンソン病では ^{11}C ラクロプリドを用いた PET 検査で、プラセボ効果の発現に側坐核を含む腹側線条体における内因性ドーパミンの分泌亢進が関与していることが見出された。

(2) 我々はストレス解消を主目的とした独自のパーキンソン病リハビリテーションプログラムを考案し、平成 21 年度より徳島病院にて 5 週間の入院リハビリテーションを開始した。個々の患者を観察する中で、リハビリテーションに対して前向きに取り組む患者は精神的にも満足し、顔の表情もにこやかであり、高い運動・精神機能の改善効果を得ることが出来ることに気づいた。我々のリハビリテーションはプラセボ効果を伴っていることが想起された。

(3) パーキンソン病の大部分は遺伝歴のない孤発性であるが、5~10%は単一遺伝子異常に起因する遺伝性パーキンソン病とされている。パーキン (Parkin) は常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子として本邦において同定された。我々は、パーキンをミトコンドリアへ運搬する未知の蛋白を探索し、新規遺伝子クロキン 1 (Klokin 1) を発見した。そして、クロキン 1 がパーキンの運搬のみならず機能発現の調節因子としても作用することを見出した。

2. 研究の目的

(1) プラセボ効果の神経生化学的機序が認識されるようになったものの、プラセボ効果を臨床へ応用しようとする実際を試みは未だされていない。特にリハビリテーションの分野では、近年医療における重要性が増しているにも関わらず、プラセボ効果は注目されていなかった。本研究では、我々のパーキンソン病リハビリテーションをモデルとして、リハビリテーションにおけるプラセボ効果とその効果発現に関与する因子を解明するとともに、プラセボ効果を最大限活用した新しいリハビリテーションプログラムの構築を目指した。

(2) 遺伝性パーキンソン病が疑われた患者を対象に、パーキン遺伝子とクロキン 1 遺伝子解析をおこない遺伝子変異の頻度とそのタイプを明らかにする。これらの解析を通して、遺伝性パーキンソン病発症におけるクロキン 1 遺伝子変異の意義を解明することを第二の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 平成 24 年 4 月から平成 27 年 3 月間に徳島病院で 5 週間の入院リハビリテーションを受けたパーキンソン病患者を対象とした。パーキンソン症状の評価には Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) を用いた。精神運動機能評価には Mini Mental State Examination (MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB) と Self-rating Depression Scale (SDS) を用いた。リハビリテーション開始時と終了時にこれらの評価をおこない、リハビリテーションによるパーキンソン症状の改善度と認知機能や気分が症状改善度に与える影響について統計学的に解析した。

(2) リハビリテーション開始時と終了時に、リハビリテーションに対する患者の「期待度」と「満足度」を 5 段階評価 (0 最低、5 最高) のアンケート方式で調査した。満足度に関しては、「リハビリテーションメニュー、症状の改善、一緒にリハビリテーションを受けている他患者との人間関係、医療従事者 (医師、看護師、リハスタッフ) の接遇や信頼関係」の四項目を設定した。患者の「期待度」、「満足度」とパーキンソン症状の改善度の間の相関を統計学的に解析した。

(3) リハビリテーションに参加した患者の中で、「発症年齢が 40 歳以下」あるいは「両親の血族結婚あるは家族歴を有する」のいずれかの条件を満たし遺伝性パーキンソン病が疑われた患者を対象とした。ヘパリン加末梢血 30 ml を採取し、末梢血単核球を分離後、DNA を抽出した。パーキンの全 12 エクソン、クロキン 1 の全 4 エクソンに対応するプライマーを用いて PCR を実施し、エクソン欠失の有無を調べた。エクソンの欠失を認められた場合は、ダイレクトシーケンス法によって全塩基配列を決定し、欠失部位を明らかにした。クロキン 1 に関しては、欠失の有無に関わらず全例で全塩基配列を決定し、点変異の有無を調べた。

4. 研究成果

(1) 上記期間中、徳島病院にて 113 名のパーキンソン病患者 (男性 52 名、女性 61 名、平均年齢 69 ± 8.4 歳) が 5 週間の入院リハビリテーションを受けた。113 名のうち 43 名の患者がリハビリテーションを複数回受けた (2 回 43 名、3 回 21 名、4 回 5 名)。患者の罹病期間は平均 7.3 ± 5.6 年、Yahr 重症度は平均 3.2 ± 0.43 であった。初回リハビリテーションで UPDRS Part 2 (日常生活動作) のスコアは 23 ± 6.0 から 16 ± 6.4 、Part 3 (運動機能検査) のスコアは 46 ± 10 から 35 ± 10 、Total スコアは 78 ± 16 から 58 ± 16 といずれも有意に改善した ($P < 0.05$ 、図 1)。

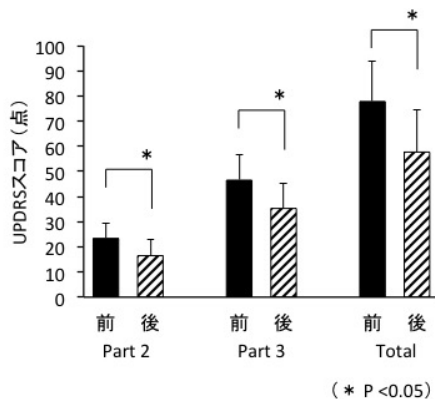


図1 初回リハビリテーションによるパーキンソン症状の改善

MMSE 23点以下である全般的認知機能低下群 (MMSE 20 ± 3.2 、12名) と24点以上の正常群 (MMSE 28 ± 2.0 、101名)の間では、リハビリテーション開始時のUPDRSとUPDRS改善度にはいずれも有意な差を認めなかった (図2)。FAB 15点以下の前頭葉機能低下群 (FAB 12 ± 2.6 、83名) と16点以上の正常群 (FAB 17 ± 0.72 、30名) SDS 40点以上のうつ状態群 (SDS 46 ± 5.1 、53名) と39点以下の正常群 (SDS 34 ± 4.4 、60名)の間にも、リハビリテーション開始時のUPDRSとUPDRS改善度に有意な差はなかった。

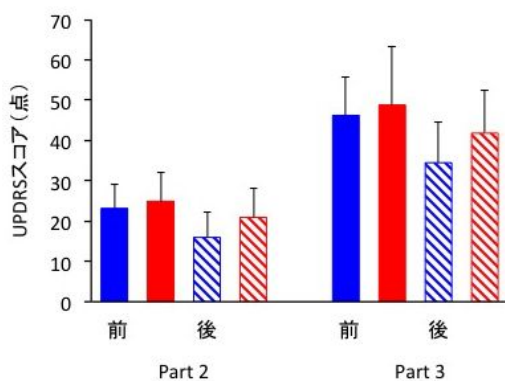


図2 認知機能低下群 (■) と正常群 (■) におけるパーキンソン症状の比較

複数回リハビリテーションを受けた患者では、初回と2回目以降のリハビリテーションで開始時のUPDRS Part 2とPart 3のスコアに統計学的に有意な差はなかった (UPDRS Part 2; 1回目 22 ± 6.1 、2回目 24 ± 5.6 、3回目 24 ± 6.7 、4回目 29 ± 7.5 、UPDRS Part 3; 1回目 45 ± 11 、2回目 48 ± 12 、3回目 49 ± 11 、4回目 55 ± 9.6)。リハビリテーションによるUPDRSスコアの改善度も、Part 2、3で差を認めなかった (図3)。認知機能低下やうつ状態は患者の期待度は低下させる可能性がある。また、リハビリ

ションを繰り返し受けることで、患者の期待度は増大あるいは低下いずれの方向にも影響される可能性がある。しかしながら、我々のリハビリテーションでは、パーキンソン症状の改善度はこれらの因子の影響を受けないことが判明した。

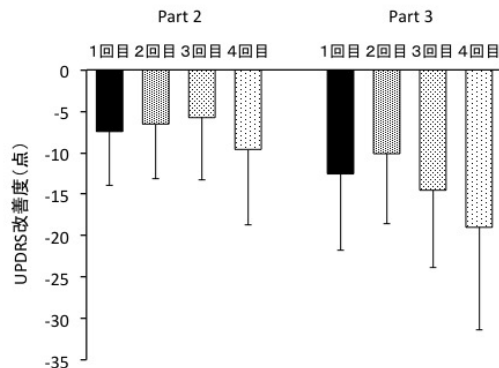


図3 複数回リハビリテーションを受けた患者のパーキンソン症状改善度の比較

(2) 全ての患者の期待度が5段階評価の4以上で高かった。そのため、統計解析では患者の期待度とパーキンソン症状の改善度の間の相関は有意でなかった。患者会や新聞、インターネットなどのメディアからリハビリテーションの効果について情報を得て受診した患者が大部分を占めていたことが、期待度が高かった理由であると思われる。パーキンソン病患者では内服治療や深部脳刺激治療におけるプラセボ効果が知られているが、リハビリテーションにおいても患者の「期待」が効果発現のために重要であることが示唆された。

「満足度」に関しては、一緒にリハビリを受けている患者間の関係が重要であることが示唆された。患者がリハビリテーションを通して良好な関係を築き連帯感を高めることで、リハビリテーションに対する期待や意欲が維持されると思われる。

(3) 42名の患者で遺伝性パーキンソン病が疑われた。遺伝子解析の結果、1名の患者でパーキンソン遺伝子エクソン3の欠失を認めた。クロキン1遺伝子に関しては、2名の患者で点変異 (c.745T>C、c.742G>A) を認めた。これらの患者にはパーキンソン遺伝子の欠失はなかった。今回の研究で、クロキン1遺伝子変異が遺伝性パーキンソン病の発症に関与している可能性が示唆された。

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 3件)

Kawamura K, Arii Y, Inui T, Mitsui T, Adductor laryngeal exhaling dystonia in progressive supranuclear palsy,

Neurology、査読有、Vol. 84、2015、545、
DOI: 10.1212/WNL.0000000000001206

Arii Y, Sawada Y, Kawamura K, Miyake S,
Taichi Y, Izumi Y, Kuroda Y, Inui T,
Kaji R, Mitsui T, Immediate effect of
spinal magnetic stimulation on
camptocormia in Parkinson's disease,
Journal of Neurology, Neurosurgery &
Psychiatry、査読有、Vol. 85、2014、
1221-1226、
DOI: 10.1136/jnnp-2014-307651

有井敬治、川村和之、乾 俊夫、三ツ井
貴夫、徳島病院におけるパーキンソン病
専門入院リハビリテーションの取り組み、
医療、査読有、68巻、2014、300-305、
<http://www.nhocrc.jp/iryo/gakkai.htm>

〔学会発表〕(計 2件)

川村和之、進行性核上性麻痺の声帯運動
障害 - 3 症例の検討 -、第 56 回日本神
経学会学術大会、平成 27 年 5 月 20 日
～ 23 日、朱鷺メッセ (新潟県新潟市)

川村和之、顔面の発汗過多を呈した進行
性核上性麻痺の 3 例、第 55 回日本神
経学会学術大会、平成 26 年 5 月 21 日～
24 日、福岡国際センター (福岡県福岡
市)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

取得状況 (計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.hosp.go.jp/~tokusimahosp-nho/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川村 和之 (KAWAMURA, Kazuyuki)
国立病院機構徳島病院・神経内科・医長
研究者番号: 10450959

(2) 研究分担者

乾 俊夫 (INUI, Toshio)
国立病院機構徳島病院・神経内科・部長
研究者番号: 40167268

三ツ井 貴夫 (MISTUI, Takao)
国立病院機構徳島病院・臨床研究部・部長
研究者番号: 80294726

(3) 連携研究者

梶 龍児 (KAJI, Ryuji)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部臨床神経科学分野・教授
研究者番号: 00214304

和泉 唯信 (IZUMI, Yuishin)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部臨床神経科学分野・臨床教授
研究者番号: 10335812