

パーキンソン病患者における姿勢異常と  
前頭葉機能との関連

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系神経内科学専攻

二宮 智子

修了年 2017年

指導教員 亀井 聡

パーキンソン病患者における姿勢異常と  
前頭葉機能との関連

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系神経内科学専攻

二宮 智子

修了年 2017年

指導教員 亀井 聡

## 目次

概要	1 ページ
第一章 緒言	4 ページ
第二章 対象と方法	16 ページ
第三章 結果	22 ページ
第四章 考察	24 ページ
第五章 まとめ	27 ページ
謝辞	29 ページ
略語一覧	30 ページ
表	31 ページ
図	46 ページ
図説	47 ページ
引用文献	48 ページ
研究業績	53 ページ

## 概要

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は安静時振戦、無動、筋強剛、姿勢反射障害を 4 大徴候とし、黒質ドパミン性神経細胞の変性を主病変とする、錐体外路性の神経変性疾患である。4 大徴候以外にも、嚥下障害や構音障害、すくみ足、姿勢に関連した障害などの運動症状がみられる。

PD 患者における姿勢に関連した障害は、姿勢反射障害と姿勢異常に分類される。姿勢異常の代表としては前屈前傾姿勢、腰曲がり、首下がり、側彎が挙げられる。その機序としては、中枢性のものとしてジストニア、固有感覚異常、体軸の筋強剛、前庭神経障害が、末梢性のものとして限局性ミオパチー、筋炎、脊椎や軟部組織の変化などが推定されているが、明確な機序は不明である。姿勢異常は PD 患者の約 3 分の 1 にみられ、背部痛、歩行障害、呼吸苦、易転倒性の原因となり、PD 患者の日常生活動作を低下させる要因となる。

一方、PD では運動症状のみならず、認知機能障害や遂行機能障害、抑うつなどの認知精神障害、睡眠覚醒障害、自律神経症状、嗅覚障害などの非運動症状が知られている。遂行機能障害は PD にみられる主要な非運動症状の一つである。遂行機能は目的を持った一連の活動を行うのに必要な機能であり、主に前頭葉と関連すると言われている。Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) は種々の問題解決課題を有機的に組み合わせ、より実際的かつ包括的な評価ができるよう作成された遂行機能の評価バッテリーであり、PD 患者の遂行機能評価においても有用であることが報告されている。

これまでに PD 患者において、姿勢反射障害や歩行障害、すくみ足などの運動症状と遂行機能障害の関連が報告されている。しかし、これまで PD 患者における姿勢異常と遂行機能障害の関連を検討した既報はない。今回、自施設の PD 患者における姿勢異常と遂行機能障害、BADS の年齢補正標準化得点との

関連を後方視的に検討した。

対象は 2006 年 12 月から 2008 年 10 月までに当科を受診し United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria に準拠し PD と診断された一連の患者 65 名のうちデータベースに不備のなかった 59 名で、レビー小体型認知症、薬剤性パーキンソニズム、脳血管性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、正常圧水頭症、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、純粋アキネジア、ドパミン製剤に全く不応の患者は除外した。Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III-28、姿勢の下位評価項目を用い、0 を姿勢異常のない群、1 を軽度である群、2 以上を中等度以上である群とし、3 群に区分した。

遂行機能は BADS を用いて評価し、BADS の年齢補正標準化得点が同年齢の健常者における 2 標準偏差未満である 70 未満を遂行機能障害ありと定義した。

まず、年齢、罹病期間、Hohen-Yahr 重症度分類ステージ (HY ステージ)、UPDRS 総得点、Mini-Mental State Examination (MMSE)、遂行機能障害の有無、BADS の年齢補正標準化得点、レボドパ換算量 (levodopa equivalent daily dose: LEDD)、各種抗パーキンソン病薬の服薬状況) と姿勢異常との関連を Kruskal-Wallis test を用いて検討した。次に、PD 患者の遂行機能障害に対する姿勢に関連した障害の影響要因を評価するために、従属変数として遂行機能障害を、独立変数として UPDRS Part III-28 姿勢の得点、Part III-30 姿勢の安定性の得点を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行った。

対象 65 例の患者において、Kruskal-Wallis test による単変量解析の 3 群による検討から、姿勢異常が高度な群ほど有意に高齢・長い罹病期間・高い HY ステージ・高い UPDRS 総得点・高い LEDD で示された。一方、MMSE は姿勢異常の重症度とは有意な関連は認めず、各種抗パーキンソン病薬の服薬状況に違いはみられなかった。

姿勢異常と遂行機能障害との関連では有意 ( $P = 0.0005$ ) に、遂行機能障害のある群で姿勢異常の程度がより高度であった。また、姿勢異常が高度な群では BADS の年齢補正標準化得点は有意に低かった ( $P = 0.005$ )。多変量ロジスティック回帰分析では、姿勢異常のみが遂行機能障害と関連した (95%信頼区間 0.051-0.622,  $P = 0.007$ )。

以上の結果より、PD 患者における姿勢異常は遂行機能障害に関連し、その病態生理に前頭葉機能障害が関連している可能性が示唆された。

#### 略語一覧

BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome

HY ステージ: Hohen-Yahr 重症度分類ステージ

LEDD: levodopa equivalent daily dose

MMSE: Mini-Mental State Examination

PD: Parkinson's disease

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## 第一章 緒言

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は安静時振戦、無動、筋強剛、姿勢反射障害を 4 大徴候とする錐体外路性の神経変性疾患である。主な症状は 4 大徴候をはじめとする黒質線条体のドパミン欠乏に伴う運動症状 (表 1) であるが<sup>1)</sup>、認知機能障害、自律神経障害、睡眠障害、嗅覚障害など様々な非運動症状 (表 2) も呈する<sup>2)</sup>。近年では非運動症状の一部は運動症状に先行することが報告されており<sup>1)</sup>、PD の診断・治療においてより重要視されている。

診断にはドパミントランスポーター (dopamine transporter: DAT) の脱落の視覚的な確認が可能な DAT スペクト (single photon emission computed tomography: SPECT)、節後性交感神経である心臓交感神経の障害とその分布を判定する<sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) 心筋シンチグラフィ等が用いられ、より早期かつ軽症な患者の診断が可能となっている。

主な治療は黒質線条体のドパミン欠乏に伴う運動症状に対するレボドパやドパミンアゴニストによるドパミン補充療法であるが、近年ではドパミン神経系以外にもコリン神経系、グルタミン酸受容体、アデノシン受容体への作動薬等も使用されている。薬物治療で症状改善が不十分な場合には脳深部刺激療法 (deep brain stimulation: DBS) などの外科治療も施行される。また、ウイルスベクターを使用した遺伝子治療の臨床試験や胚性幹 (embryonic stem: ES) 細胞、人工多能性幹 (induced pluripotent stem: iPS) 細胞を使用した臨床試験が計画、施行されている。

このように、PD の診断、病態研究、治療は新たな局面を迎えている。

## ① PD の概念・疫学

PD は安静時振戦、無動、筋強剛、姿勢反射障害を 4 大徴候とし、黒質ドパミン性神経細胞の変性を主病変とする錐体外路性の神経変性疾患である。わが国の PD の総患者数は、急速な高齢社会の到来とともに近年増加傾向にあり、有病率は人口 10 万人あたり約 150 人、罹患率は 10 万人あたり 10～15 人である。厚生労働省の概況報告によると 2014 年の総患者数は 16 万 3,000 人と報告されている<sup>3)</sup>が、患者数の増加が予想されている。

PD の好発年齢は 50～65 歳であり、50 歳以降では指数関数的に症例数が増加する。40 歳以前での発病はまれであり、40 歳以下で発病するものは若年性パーキンソン病と呼ばれ、中には遺伝子異常が明らかにされた例もある。PD には孤発性と家族性（遺伝性）があり、多くは孤発性であるが、全 PD 患者の約 10% が家族性であると推定されている<sup>4)</sup>。

## ② PD の診断

PD の診断基準は国内外で複数提案されているが、国際的に多く採用されている診断基準の一つが本研究でも用いた United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria（表 3）である<sup>5)</sup>。無動に加えて筋強剛、4 から 6Hz の安静時振戦、姿勢反射障害の少なくとも 1 つ以上があることを必要基準とし、中核となる運動症状の四徴（振戦、無動、筋強剛、姿勢反射障害）を抽出する第 1 ステップ、除外基準により鑑別疾患を除外する第 2 ステップ、症状や発症経過、レボドパに対する反応性を含む PD を示唆する支持項目から診断を確定する第 3 ステップからなる。鑑別疾患としては変性疾患として多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症などが、



症候性パーキンソニズムを呈する疾患として脳血管性パーキンソニズム、薬剤性パーキンソニズム、正常圧水頭症、中毒性パーキンソニズムなどが挙げられる<sup>4)</sup>。

PD患者の頭部MRIやCTは大部分が正常であり、他のパーキンソニズムを呈する疾患の鑑別が主な目的であった。しかし、近年画像技術の進歩とともに特に核医学を用いた検査技術が進歩し、PDの診断に用いられるようになった。

MIBG心筋シンチグラフィは、節後性交感神経である心臓交感神経の障害とその分布の判定が可能な画像検査である<sup>6)</sup>。PDでは中枢神経のみならず心臓交感神経を含む末梢神経交感神経節後線維にも脱落がみられる<sup>6)</sup>。PDやレビー小体型認知症でMIBGの集積が低下するため、PDと症状の類似した他のパーキンソン症候群（多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、本態性振戦、血管性パーキンソニズム）との鑑別、レビー小体型認知症と症状の類似した他の認知症性疾患（アルツハイマー型認知症、前頭側頭型認知症、血管性認知症）の鑑別に用いられる<sup>6)</sup>。

近年、黒質線条体ドパミン神経終末に存在するDATを直接可視化するSPECT（DAT SPECT）が開発され、わが国でも使用可能となった<sup>7)</sup>。わが国では<sup>123</sup>Iイオフルパン〔methyl(1R,2S,3S,5S)-8-(3-fluoropropyl)-3-(4-iodophenyl)-8-azabicyclo〔3,2,1〕octane-2-carboxylate : FP-CIT〕のDATへの結合能を評価することで黒質線条体ドパミン神経の変性・脱落の評価が可能である。黒質のドパミン細胞は健常人でも加齢とともに減少していくが、PD患者では運動症状が生じる5年ほど前からドパミン神経細胞の脱落が始まっていることが推測され、発症時にはコントロールの50%ほどにまで脱落することが報告されている<sup>8)</sup>。よってPDでは早期からDATの低下がみられる。PDではDATが線条体の尾側から低下し、症候の程度の左右差を反映した所見が得られ、中脳黒質ドパミン神経の変性を

よく反映していると考えられる<sup>9)</sup>。線条体における DAT の低下は PD に特異的ではなく、進行性核上性麻痺や多系統萎縮症でも低下がみられるが、PD での低下は被殻尾側が顕著であるのに対して、進行性核上性麻痺では尾状核、被殻での均等な低下が特徴である<sup>10)</sup>。

### ③ PD の病因・病態生理

PD では黒質ドパミン神経の変性脱落およびそれによる線条体でのドパミン欠乏により大脳基底核回路網の変調をきたすと考えられている。先に述べた PD の 4 大徴候の病態機序の理解には、Alexander らの大脳基底核回路図<sup>11,12)</sup> (図 1) が重要である。

大脳基底核は解剖学的に線条体 (尾状核、被殻)、淡蒼球 (外節、内節)、視床下核および黒質 (緻密部、網様部) からなる<sup>13)</sup>。異なった大脳皮質からの入力を受け、基底核内の神経回路網で処理される。処理された情報は、出力核を介して大脳皮質 (皮質-基底核ループ) と脳幹 (基底核脳幹系) の活動を制御する<sup>13)</sup>。皮質-基底核ループには、運動ループ、認知ループ、辺縁系ループなどがあり、運動制御、認知機能、情動、学習、眼球運動調節などの機能を担っている<sup>13)</sup>。

大脳皮質の異なった領野から発せられた情報は基底核の入力部である被殻に伝えられる。被殻から基底核の出力部である淡蒼球内節 / 黒質網様部に至る経路は直接路と間接路に分けられる。直接路は被殻から直接、淡蒼球内節 / 黒質網様部に至る経路であり、間接路は被殻から出て淡蒼球外節、視床下核を経由して淡蒼球内節 / 黒質網様部に至る経路である<sup>13)</sup>。

黒質緻密部と被殻とのシナプス形成は、被殻の D1 受容体へのドパミン性興奮ニューロンおよび D2 受容体へのドパミン性抑制ニューロンからなる。被殻の

D1 受容体から淡蒼球内節 / 黒質網様部に投射する直接路のニューロンはガンマ・アミノ酸 ( $\gamma$ (gamma)-aminobutyric acid: GABA)、substance P を伝達物質として抑制性に、被殻の D2 受容体から淡蒼球外節に投射する間接路のニューロンは GABA 性ニューロンに抑制性に投射し、視床下核のグルタミン酸性ニューロンに結合する。このグルタミン酸性ニューロンは淡蒼球内節 / 黒質網様部に投射し、淡蒼球、さらに視床腹外側核および視床前腹側核、脚橋被蓋核に抑制性に投射する。視床からのニューロンはグルタミン酸を伝達物質として大脳皮質運動領域（運動野、運動前野、補足運動野）に興奮性に投射、運動野、運動前野、補足運動野からグルタミン酸興奮ニューロンが被殻へ連絡することで、大脳皮質・線条体が閉じた回路を形成している<sup>13)</sup>。近年、この回路網に、大脳皮質からの入力被殻を介さずにグルタミン酸性興奮ニューロンを介して直接視床下核へ投射するハイパー直接路も提唱されている<sup>14)</sup>。

PD では黒質緻密部のドパミン性ニューロンが変性・脱落するため、D1 受容体を介する直接路ニューロンへの興奮性入力消失することにより線条体の活動性が減弱し、淡蒼球内節 / 黒質網様部は脱抑制されて神経活動は亢進する。他方、D2 受容体を介する間接路ニューロンへの抑制性入力減弱することにより線条体の神経細胞は脱抑制され、結果的に淡蒼球外節の神経活動は減弱し、視床下核が脱抑制され淡蒼球内節 / 黒質網様部の神経活動は亢進、視床の脱抑制が減少するため大脳皮質の活動が低下し運動減少、すなわち無動・固縮を生じる<sup>13)</sup>。

PD の振戦の機序としては、①淡蒼球外節-視床下核-視床-補足運動野・運動前野と②小脳-視床中間腹側核-運動野の 2 つの系の関与が考えられており、中でも淡蒼球外節と視床下核が振戦のペースメーカーとなっていることが想定されている<sup>15)</sup>。通常はある一定のバランスが保たれている淡蒼球外節と視床下核

の連絡が、PDのように淡蒼球外節の活動性が減弱するとそのバランスが崩れ発振するようになり、これを発振現象と呼ぶ。このような発振が淡蒼球全体に広がり、淡蒼球内節から視床を介して前頭葉に至り、四肢の振戦として表現されることがPDの振戦の機序として推定されている<sup>16)</sup>。

近年、脚橋被蓋核のコリン作動性神経が直立姿勢や歩行に重要な役割を果たしているという知見が得られている<sup>17)</sup>。サルにおいて選択的に脚橋被蓋核を破壊すると体幹優位の筋強剛、腹側への体幹屈曲、歩幅や歩行スピードの減少をきたすこと<sup>17)</sup>や、脚橋被蓋核の近傍には歩行誘発野が存在し、淡蒼球内節 / 黒質網様部からGABA性抑制ニューロンの投射を受け、歩行運動の開始や遂行に関与していることが判明している<sup>13)</sup>。

PDの特徴的な運動機能障害は、主に黒質ドパミン神経の変性や脱落によると考えられる無動・固縮に、脚橋被蓋核のコリン細胞の脱落によると推定される体幹固縮や姿勢反射異常が加わり生じていると考えられる。

#### ④ PDの治療

PDの治療は薬物療法が基本である<sup>18)</sup>。PDの治療薬は大きくドパミン系と非ドパミン系に分けられ、後者にはコリン神経系、グルタミン酸受容体、セロトニン受容体、アデノシン受容体に対する作動薬が含まれる。

ドパミン系薬剤には、ドパミンの前駆物質であるレボドパとドパミンアゴニストがあり、初期治療は基本的にいずれかで開始する<sup>18)</sup>。治療開始時期については、以前はレボドパの投与により神経細胞の変性脱落がかえって促進されるというレボドパ毒性説が提唱されており<sup>19)</sup>、運動障害の程度が日常生活に支障をきたしてからの治療開始がこれまでのコンセンサスであった。しかし近年で

は ELLDOPA study<sup>20)</sup> によりレボドパ自体の神経毒性は否定され、枯渇している神経伝達物質の早期からの補充、すなわち早期からの治療介入が重要であると考えられている<sup>21)</sup>。

レボドパとドパミンアゴニストのどちらを先に用いるかは患者の年齢、認知症の有無、運動障害の程度と生活の維持に要求される運動機能の程度による<sup>18)</sup>。運動症状に対する改善効果はレボドパがドパミンアゴニストに勝っているが、レボドパは半減期が短く、レボドパの効果の持続時間が短縮し、次のレボドパを服用する前に運動症状が悪化する現象である *wearing off* やジスキネジアなどの運動合併症が出現しやすい点から、非高齢者ではドパミンアゴニストが第一選択となる<sup>18)</sup>。一方で、高齢者または認知症のある患者では、高齢者では若年者に比べジスキネジアが出現しにくい点や、ドパミンアゴニストによる幻覚などの副作用の点からレボドパが第一選択となる<sup>18)</sup>。

非ドパミン系薬剤にはドパミンエコノマイザーとしてカテコラミン-O-メチル基転移酵素 (catechol-O-methyltransferase: COMT) 阻害薬やモノアミン酸化酵素 B (monoamine oxidase B: MAO-B) 阻害薬であるセレギリン、ドパミン遊離促進薬としてアマンタジン、抗コリン薬としてトリヘキシフェニジル、ノルアドレナリン前駆物質としてドロキシドパ、ドパミン賦活薬としてゾニサミド、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬としてイストラデフィリンなどがあり、病状に応じて追加投与される。

## ⑤ PD の重症度

PD の重症度分類の代表には Hohen-Yahr 重症度分類 (HY) (表 4) がある<sup>4)</sup>。HY は主に下肢の重症度を中心に、症状の左右差に着目しまとめられたものである。I 度は一側性の PD、II 度は両側性だがまだ後方突進現象のない状態、III 度

は後方突進があるが日常生活動作は一人でできる状態、IV 度は一人でどうにか歩けるが、歩行ならびに日常生活動作にあたって介助が必要な状態、V 度は車椅子か歩行不能に至った状態である<sup>4)</sup>。

また、PD の重症度を示す指標として Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) がある (表 5)<sup>22)</sup>。これは PD の各種症状の重症度を数値化して示すもので、現在全世界的に PD の評価項目として活用されている。Part I, II, III, IV の 4 つのパート、計 42 の下位項目から成り、Part I は非運動症状の評価、Part II は患者が自分でつける日常生活動作の評価 (Wearing off のある患者では on 時と off 時につける)、Part III は医師が評価する運動症状、Part IV は症状の日内変動などの評価となっている。それぞれの評価項目は 0,1,2,3,4 の 5 段階で評価され、点数が高いほど重症である<sup>22)</sup>。

## ⑥ PD における非運動症状

PD は運動症状のみならず、認知・感覚障害を含むさまざまな非運動症状を呈する疾患と認識されている。PD の非運動症状には記憶障害や遂行機能障害といった認知機能障害、うつ、幻覚といった精神症状、不眠や REM sleep behavior disorder

(RBD) といった睡眠障害、便秘、起立性低血圧、頻尿などの自律神経障害、しびれや痛みといった感覚障害などが認められる<sup>2)</sup> (表 2)。これら非運動症状は運動症状と同様、患者・介護者の quality of life (QOL) を低下させる一因となっており、適切な治療介入が必要である。

## ⑦ PD における遂行機能障害

PD 患者の過半数は長期経過の間に認知機能障害を呈する。PD の認知機能障

害の特徴の一つは遂行機能障害であり<sup>23)</sup>、病初期からみられる認知機能障害の中核障害であると考えられている。遂行機能とは、目的を持った一連の活動を行うために必要な機能であり、目標の設定、計画の立案、計画の実行、効果的な実行の4要素からなり、主に前頭葉、特に前頭前野、または線条体前頭葉投射系と関連する<sup>24)</sup>。これまでにWisconsin Card Sorting TestやTrail Making Testなどを用いてPDにおける遂行機能障害が報告されてきた<sup>25)</sup>。PD患者の遂行機能障害の特徴として、1つの視点・考え方(セット)から他の視点・考え方へ変更出来る能力(セット転換)が困難になる注意性セット変換の障害が出現し<sup>26)</sup> 保続が少ないこと<sup>27)</sup>、また、PD患者は遂行機能障害のために自発的に解決を要求される課題の解決が特に困難であったり、思考の柔軟性や転換能力の乏しさから一つの概念にこだわる傾向になりやすいことがいわれている<sup>28)</sup>。

## ⑧ PDにおける姿勢異常

姿勢異常はPD患者にみられる重要な運動症状の一つであり、PD患者の約3分の1に体幹、頸部、四肢の変形などの姿勢異常を認めると言われている<sup>29)</sup>。

PD患者が呈する姿勢異常は多彩であり、代表的なものとして前屈前傾姿勢

(stooped posture)、腰曲がり(camptocormia)、首下がり(antecollis)、側彎(scoliosis)・Pisa症候群、線条体手(striatal hand)・線条体足(striatal foot)などが挙げられ<sup>30)</sup>、PDの姿勢異常は全身に認めると言っても過言ではない。

前屈前傾姿勢(stooped posture)は肘および膝を軽く屈曲し、首は前方に突き出してやや下がり、背中を軽く丸めた姿勢であり、姿勢反射障害やすくみ足などと同様に体軸症状の一つと考えられている<sup>30)</sup>。ドパミン補充療法には比較的抵抗性を示し、臨床的に治療に難渋する症状の一つである。

腰曲がり (camptocormia) は胸椎下部ないし腰椎上部で体幹が前屈する現象である<sup>31)</sup>。臨床研究でよく用いられる診断基準は Azher らにより提唱された、“45度以上の胸腰部脊柱の屈曲であり、立位あるいは歩行時に明らかとなり、臥位により完全に消失する”というものである<sup>31)</sup>。腰曲がりを有する PD 患者の臨床的特徴としては高齢、運動症状の重症度が高いこと、レボドパの使用がより高用量であること、罹病期間が長期であることが挙げられる。他の体軸症状同様、確立された治療法はないが、実臨床では薬剤誘発性である場合も多く、抗 PD 薬が原因と思われる場合には迅速な減量、中止が必要とされる<sup>30)</sup>。

首下がり (antecollis) は、頸が前屈し、高度な場合には顎が前胸部についてしまう現象である。腰曲がりと同様に明確な診断基準はないが、Ashour らは“45度を超える著しい neck flexion で早期には随意的あるいは受動的に整復可能”、“座位あるいは立位で重力に拮抗して頭部を持ち上げることができないが、検査には抗することができる”の2点を antecollis と定義し<sup>29)</sup>、PD 患者における頻度は 5.5%であったと報告した。首下がりの機序は頸部伸筋の筋力低下と頸部筋のジストニアの2つに分けられており、PD や多系統萎縮症などの錐体外路性疾患の場合は後者が原因となる<sup>32)</sup> と言われているが、腰曲がり同様その病態は単一ではなく、通常の薬物治療には反応しないことが多い。

側彎 (scoliosis) ・Pisa 症候群は立位または歩行時に体幹が左右どちらかに傾く現象である。各々、前者は Duvoisin らにより、抗精神病薬とは無関係にパーキンソニズムに伴った体幹の側屈姿勢として<sup>33)</sup>、後者は Ekblom らにより、急性薬剤性ジストニアの一つで抗精神病薬によって惹起された側屈姿勢として<sup>34)</sup> 初めて報告された。側彎の機序としては体幹の筋強剛、ジストニア、前庭機能障害などが推測されているが<sup>30)</sup>、腰曲がりや首下がりと同様確定的なエビデンスはない。



線条体手 (striatal hand) ・線条体足 (striatal foot) は進行例にみられる手足の姿勢異常である<sup>35)</sup>。前者は遠位指節間関節で屈曲、近位指節間関節で過伸展、中手近位指節関節で屈曲を示す<sup>36)</sup>。後者は母趾が伸展、その他の4趾が屈曲する異常姿位である<sup>35)</sup>。

PD患者における姿勢異常は、患者の日常生活動作を低下させる要因となる。機序としてはジストニア、固有感覚異常、体軸の筋強剛、前庭神経障害など中枢性のもの、限局性ミオパチーなど末梢性のもの、薬剤性などが推定されている<sup>30)</sup>。患者各々の病態をよく把握し、それに応じた治療法の選択が求められる。

## ⑨ 研究の目的

これまでPD患者における運動症状全般、寡動、歩行障害、すくみ足、強剛、突進、転倒、言語・顔貌など、各種運動症状と遂行機能障害との関連が報告されている(表6)。前述のように姿勢異常は患者の日常生活動作を低下させる要因となり、治療にも難渋すると言われている。しかし、姿勢異常がみられるPD患者に対して全身運動を一定期間実施した結果、頸部屈曲角が有意に改善したこと、また頸部屈曲角がFrontal Assessment Batteryの結果と関連したことが報告されており<sup>37)</sup>、頸部屈曲角と前頭葉機能が関連する可能性、PD患者に対する運動介入により姿勢異常と遂行機能の両者が改善する可能性が示唆されている。このように、姿勢異常と遂行機能の共通の機序の既報はないものの、両者の関連、共通の機序の発見がPD患者の各種症状への治療介入や日常生活動作の改善に寄与する可能性がある。しかし、PD患者における姿勢異常と遂行機能障害の関連を検討した既報はない。

Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) は種々の問題解

決課題を有機的に組み合わせ、より実際的かつ包括的な評価ができるよう作成された遂行機能の評価バッテリーである<sup>38)</sup>。6つの異なる要素を評価する下位検査（規則変換カード検査、行為計画検査、鍵探し検査、時間判断検査、動物園地図検査、修正6要素検査）から構成され、生物学的妥当性を有し、より日常生活場面に沿った遂行機能の評価が可能である<sup>38)</sup>。我々はこれまでに、PD患者の遂行機能評価にBADSが有用であることを報告した<sup>39)</sup>。

本研究では、自施設のPD患者の姿勢異常とBADSを用いた遂行機能障害との関連について検討した。

## 第二章 対象と方法

### 対象患者

本研究では、2006年12月から2008年10月までに自施設を受診し、連続して集められ同意を得て脳波研究に参加したPD患者の記録を再検討した。United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria<sup>5)</sup>に準じPDと診断されていた一連の患者を対象とし、レビー小体型認知症、薬剤性パーキンソニズム、脳血管性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、正常圧水頭症、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、純粋アキネジア、ドパミン製剤に全く不応である患者は除外した。Fazekasの分類に準拠し、MRIで虚血性病変、periventricular high intensity、無症候性ラクナ梗塞がないことを確認した<sup>40)</sup>。レビー小体型認知症については運動症状の出現から1年以内に幻覚を伴い発症した認知症と定義した<sup>41)</sup>。全対象患者でHYステージ、UPDRS、Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>42)</sup>、BADSの得点(年齢補正標準化得点)、レボドパ換算量(levodopa equivalent daily dose: LEDD)<sup>41)</sup>(表7)、各種抗パーキンソン病薬(レボドパ、ドパミンアゴニスト、MAO-B阻害薬、アママンタジン、トリヘキシフェニジル)の服薬状況を評価した。

### 姿勢異常の評価

姿勢異常の評価にはUPDRS Part IIIの下位項目「28.姿勢」の評価項目を用いた<sup>22)</sup>(表8)。「姿勢」の評価は、0: 正常、1: 軽度の前屈姿勢(高齢者では正常としてもおかしくない程度の前屈)、2: 中等度の前屈姿勢、一側にやや傾くこともある、3: 高度の前屈姿勢、脊椎後彎を伴う、一側へ中等度に傾くこともある、4: 高度の前屈、究極の異常前屈姿勢の5段階に分類される。服薬の効果がある時間(on時)の姿勢について評価し、III-28の得点が0点を姿勢異常のない群、1点

を軽度である群、2点以上を中等度以上である群とし、3群に区分した。

### **姿勢反射障害の評価**

姿勢反射障害の評価には UPDRS Part IIIの下位項目「30.姿勢の安定性（後方突進現象）」の評価項目を用いた<sup>22)</sup>（表9）。「姿勢の安定性」の評価は、0: なし、1: 後方突進現象があるが自分で立ち直れる、2: 後方突進現象があり、支えないと倒れる、3: きわめて不安定で、何もしなくても倒れそうになる、4: 介助なしには起立が困難の5段階に分類される。本研究では、服薬の効果がある時間（on時）の姿勢の安定性について評価した。

### **遂行機能の評価**

遂行機能はBADS日本語版<sup>43)</sup>を用いて評価した。BADSは6つの下位検査（規則変換カード検査、行為計画検査、鍵探し検査、時間判断検査、動物園地図検査、修正6要素検査）から構成され<sup>38,43)</sup>、種々の問題解決課題を有機的に組み合わせ、より実際的かつ包括的な遂行機能評価が可能な検査バッテリーである。遂行機能障害は前頭葉機能障害と必ずしも同義ではないが、遂行機能は前頭葉機能の中核の一つであり<sup>24)</sup>、BADSなどの遂行機能の検査は前頭葉機能を反映していると考えられる。

規則変換カード検査は、規則の変化に対する柔軟性を評価する検査である<sup>38,43)</sup>。カードを用いて2種類の課題を行い、規則に正確に反応したり1つの規則から他の規則に移る能力を検査する。1番目の検査では、示されたカードが赤なら「はい」、黒なら「いいえ」と答えることが求められる。2番目の検査では、示されたカードがそのすぐ前に示されたカードと同じ色なら「はい」、異なる場合は「いいえ」と答えることが求められる。このように、被験者は最初の規則を忘れ、

新しい規則を適用することが求められる。記憶の要因を除外するために、規則は常に被験者に見えるところに示される。所要時間と2番目の検査の誤反応数から評価される。

行為計画検査は、問題解決のための創意工夫能力を評価する検査である<sup>38,43)</sup>。被験者は図に示された材料を用いて試験管の底にあるコルクを取り出すよう求められるが、その解決には5段階のステップを要する。被験者の前には長方形の台があり、中央に小さな穴のある取り外しが可能な蓋がつき、その3分の2ほどに水が入った大きな透明のビーカー、底に小さなコルクが入った薄い透明な試験管が置かれる。台の左側には、コルクには届かない長さのL型の針金フックと小さなネジ栓容器が置いてあるが、その栓は抜かれて横に置いてある。被験者は、試験管やビーカー、蓋を直接指で触ることなく、目の前にある物を使ってコルクを取り出すことが求められる。この問題を解く鍵は長い試験管の先端までコルクを浮かせるために水を入れることであり、①まず針金のフックでビーカーの蓋を外し、②図の左側にあるプラスチックの容器にネジ蓋をとりつけ、③その容器でビーカーの水をくみ、④くんだ水を試験管の中に注ぎ、⑤さらにそれを何度も繰り返すという5つのステップを必要とする。時間制限はなく、被験者が1つのステップも施行できない場合はヒントが与えられる。被験者が独力で施行できたステップの数で採点される。

鍵探し検査は、目標に向けたふさわしい戦略決定能力を評価する検査である<sup>38,43)</sup>。10cm四方の正方形とその5cm下に小さな点が打たれた1枚の紙が提示される。そして、この正方形が広場を示し、その広場のどこかで鍵をなくしたと仮定される。被験者は黒い点から歩きはじめ、鍵を探して歩く道筋を与えられた用紙にペンで描き示すよう指示される。被験者の描画のパターン（どの地点から広場に入りどこから出たか、1本の続いた線を描いているか、広場の中に描か

れた線はそれぞれが平行になっているか、正方形の四辺に対して平行か、あらかじめ計画して描かれているか、全体を探しているか、ムラなく探しているか)により評価される。

時間判断検査は、日常の身近な出来事に要する時間の推定から、常識的な推論が可能であるかが評価される検査である<sup>38,43)</sup>。数秒(風船を膨らませる時間)や数年(犬のおよその寿命)といった内容の4つの質問からなる。

動物園地図検査は規則を遵守しながらの問題解決、作業計画性を評価する検査である<sup>38,43)</sup>。被検者は動物園の地図上に指定された一連の場所をどのように訪れるとよいかを示すように求められる。入口から出発し、指定されたエリアで終わること、動物園の中の指定された道は1回しか使えないという規則に従わなければならない、規則に違反しないでたどるには4つのルートしかないよう作られている。2回の検査が行われるが、第1試験は、被検者の計画する能力を厳密にテストする要求度の高い検査であり、誤りを最小にするために被検者は指定された場所を訪れる順番を予め自力で計画する必要がある。要求度の低い第2試験では、被検者は誤りなく遂行するために検者の指示に従うだけでよい。第1試験では構造が単純な場合の自発的な計画能力を、第2試験では構造が高度な場合に具体的に外部からの指示に従う能力を評価する。順序、誤答数、課題終了までの時間により評価される。

修正6要素検査では、複数の課題に対する時間分配能力が評価される<sup>38,43)</sup>。被検者は2つのパートに分かれる3つの課題(書き取り、計算、絵画命名)を解くよう指示され、10分以内に6つの下位課題の少なくともいずれかを行うことを求められるが、同時に同じ課題の2つのパートを連続して行うことは許されない。例えば、被検者が1つのセットの絵画命名を行っているのであれば、もう一方の絵画命名に移ることはできない。個々の課題をいかにうまく成し遂げるかが重

要なのではなく、被験者がいかに自分自身を統制できるかという点がポイントである。完了した課題数、規則を破られた課題の数、各課題に費やされた時間に基づいて評価される。

以上の6つの下位項目の得点を合算して総プロフィール得点を算出するBADSでは、年齢が得点に影響することを考慮し、プロフィール得点は40歳以下、41歳から65歳、65歳から87歳の3群に群別した対照の平均値を100、標準偏差を15とした得点を年齢補正標準化得点とする<sup>43)</sup>。今回はこの年齢補正標準化得点が、同年齢の健常者における2標準偏差未満である70点未満を遂行機能障害ありと定義した。

### 統計学的解析

統計解析には SPSS (version 22(IBM Corp, Armonk, NY)) を用いた。連続変数における正規性は Shapiro-Wilk 検定を用いて評価し、非正規性分布のデータについてはノンパラメトリック検定を用いた。連続変数 (エントリー時の年齢、エントリーまでの罹病期間、HY ステージ、UPDRS 総得点、MMSE、BADS の年齢補正標準化得点、LEDD) は中央値 (最大値、最小値) と示した。名義変数 (男性の割合) は実数 (パーセント) で示した。姿勢異常のない群 (UPDRS III -28 score =0)、軽度である群 (UPDRS III -28 score =1)、中等度以上である群 (UPDRS III -28  $\geq 2$ ) の 3 群間における連続変数の違いは Kruskal-Wallis 検定を用いて、名義変数は Fisher 検定を用いて比較した。PD 患者における BADS の年齢補正標準化得点と姿勢異常の重症度の関連は Kruskal-Wallis 検定を用いて評価し、統計学的有意差の示された場合に、姿勢異常のない群-軽度である群、姿勢異常のない群-中等度以上である群、姿勢異常が軽度である群-中等度以上である群の組み合わせで *post hoc* 試験が施行された。姿勢異常の重症度と遂行機能障害の有無 (遂行

機能障害あり: BADS の年齢補正標準化得点< 70) の関連を Mann-Whitney U 検定を用いて検討した。Mann-Whitney U 検定は両側検定を施行した。次に、PD 患者の遂行機能障害に対する姿勢に関連した障害の影響要因を評価するために、従属変数として遂行機能障害を、独立変数として姿勢異常 (UPRDS Part III-28 姿勢の得点)、姿勢反射障害 (Part III-30 姿勢の安定性の得点) を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行った。P 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。



### 第三章 結果

患者背景を表 10 に示す。対象は一連の患者 65 名のうちデータベースに不備のなかった 59 名で、姿勢異常がない群は 20 例、軽度である群は 30 例、中等度から高度である群は 9 例であった。全体の患者の HY ステージの平均は  $2.57 \pm 0.81$  であった。罹病期間の中央値は姿勢異常のない群で 60 カ月、軽度である群で 57 カ月、中等度以上である群で 89 カ月、HY ステージの中央値は姿勢異常のない群で 2、軽度である群で 3、中等度以上である群で 3.5、UPDRS 総得点は姿勢異常のない群で 24、軽度である群で 38、中等度以上である群で 57.5 であった。表 10 に示すように、姿勢異常が高度である群ほど高齢で罹病期間が有意に長く、高い HY ステージ、高い UPDRS 総得点、であり、LEDD は大きかった。一方、両群間で男女比と MMSE には有意差を認めなかった (表 10)。各種抗パーキンソン病薬の服薬状況には、各群間で有意な違いは認められなかった (表 10)。

姿勢異常と BADS の年齢補正標準化得点の中央値との関連を表 11 に示す。姿勢異常が高度な群で BADS の年齢補正標準化得点はより低値であり、姿勢異常と BADS の年齢補正標準化得点の関連は  $P=0.005$  と有意であった (表 11)。Post hoc 試験では、姿勢異常のない群では中等度以上である群より有意に BADS の年齢補正標準化得点が低値であった ( $P=0.004$ ) (表 11))。

PD 患者における姿勢異常と遂行機能障害の関連を表 12 に示す。姿勢異常と遂行機能障害の関連は  $P=0.0005$  と有意で、遂行機能障害のある群で姿勢異常の程度はより高度であった (表 12)。

多変量ロジスティック回帰分析を用いた PD 患者における遂行機能障害と姿勢異常、姿勢反射障害との関連を表 13 に示す。多変量ロジスティック回帰分析では、姿勢異常のみが遂行機能障害と関連した ( $P=0.007$ ) (表 13)。

姿勢異常の重症度と BADS の下位項目との関連を表 14 に示す。BADS の各下

位項目の点数は姿勢異常が重症であるほどより低値であり、なかでも規則変換カード検査、行為計画検査、動物園地図検査において姿勢異常が中等度以上である群で点数は有意に低値であった（表 14）。

## 第四章 考察

本研究から、姿勢異常が高度であるPD患者群において、前頭葉機能の中核症状である遂行機能の検査バッテリーであるBADSの年齢補正標準化得点は有意に低いことが示された。BADSはより日常生活場面に近く、生物学的妥当性（ecological validity）を有し、日常生活上の問題の予測が可能な遂行機能の評価バッテリーである<sup>44,45)</sup>。遂行機能障害は前頭葉機能障害と必ずしも同義ではないが、遂行機能は前頭葉機能の中核の一つであり<sup>24)</sup>、BADSなどの遂行機能の検査は前頭葉機能を反映していると考えられる。すなわち、本研究結果からは、姿勢異常の病態に前頭葉機能が関連している可能性が示唆される。

PD患者の約3分の1に前屈前傾姿勢、腰曲り、側彎、首下がりなどの姿勢異常が生じる<sup>29)</sup>。PD患者の姿勢異常の機序として、ジストニア、体軸の筋強剛、固有感覚異常、前庭神経障害などが推定されている<sup>30)</sup>。しかし、例えば腰曲りに対する淡蒼球へのDBSは効果的でない点<sup>30)</sup>、これらの姿勢異常は一般的にはレボドパ製剤に不応である点<sup>30)</sup>、アルツハイマー病に関連したPisa症候群はコリンエステラーゼ阻害薬で改善する場合がある点<sup>30)</sup>などから、前述の機序ではこの姿勢異常のメカニズムを説明するには不十分であり、PD患者の姿勢異常の機序は明らかでない。

側彎、後彎などの姿勢異常には、ジストニア、体軸の筋強剛、固有感覚異常、前庭神経障害などを機序とする機能的姿勢異常のみならず、脊柱変形による構築学的姿勢異常があるが<sup>46)</sup>、PD患者の33.5%に脊柱変形があるといわれており<sup>29)</sup>、加齢や骨脆弱性による脊椎圧迫骨折や偽関節、それに起因する構築学的姿勢異常は機能的姿勢異常と同様に臨床上大きな問題となる。また、PD患者の構築学的姿勢異常に対する矯正手術の効果は短期的、限定的であることや再手術や追加手術が多いことがいわれており<sup>47)</sup>、PD患者のQOLに多大な影響を及ぼす。

これまでに、PD患者における各種運動症状、例えば転倒、後方突進などと遂行機能障害との関連はすでに報告されている<sup>48,49)</sup>。また、我々は以前、PD患者のすくみ足とBADSを用いた遂行機能障害に関連があることを報告した<sup>50)</sup>。

本研究では姿勢異常の程度とBADSの年齢補正標準化得点は有意な関連を認めることを明らかにしたが、一方でMMSEとは有意な関連を認めなかった。MMSEは一般的な認知機能のスクリーニング検査で、見当識、記銘、注意、計算、再生、言語、視空間認知を評価する<sup>42)</sup>。実施時間が短く簡便で実用性は高いが、軽度の認知機能障害や限局した脳機能の障害の検出には実用的でなく、前頭葉機能の障害の検出感度は低い<sup>51)</sup>。以上から、PDの姿勢異常は認知機能全般よりも遂行機能と関連する可能性が示唆された。

遂行機能は前頭葉の中でも特に外側前頭前野の関与が大きいと考えられている<sup>52)</sup>。外側前頭前野はさらに背外側前頭前野と腹外側前頭前野に分けられ、前者はBrodmannの8,9,46野に、後者は44,45,47野の一部にあたる。腹外側前頭前野は情報の能動的想起や選択といった一次的な遂行過程に関与し、背外側前頭前野は多数の情報の監視、操作統合の過程を含んだ行動の計画というより高次な遂行過程に関与すると考えられており<sup>52)</sup>、前頭葉機能の中でも特に外側前頭前野がPDの姿勢異常と関連している可能性が考えられた。

本研究では、多変量ロジスティック回帰分析において姿勢異常が姿勢反射障害に比べ遂行機能障害とより強く関連することが示唆された。近年は画像検査を用いて前頭葉自体の機能的・形態的变化を捉えようとする試みもなされている。Rosenbergらにより、姿勢反射障害・歩行障害が優位であるPD患者群と振戦が優位である患者群を比較した検討において、姿勢反射障害・歩行障害が優位であるPD患者群では振戦が優位である患者群に比較して有意に前補足運動野と一次運動野の灰白質の容積が減少していることが報告されている<sup>53)</sup>。姿勢異常

のあるPD患者についての神経放射線学的な大脳灰白質の容積を検討した報告はこれまでにないが、本研究の多変量ロジスティック回帰分析において姿勢異常が姿勢反射障害と比べ遂行機能障害に強く関連した点と前述のRosenbergらの研究結果を合わせると、姿勢異常のある患者において前頭葉に形態学的変化が生じている可能性も考えられる。

本研究では、UPDRS III-28 姿勢の下位項目を用いて姿勢異常を評価したが、その定義から姿勢異常が軽度である群は軽度の前屈姿勢を伴う患者群である<sup>22)</sup>。一方、姿勢異常が中等度以上である群は、前屈姿勢に加えて側彎を伴う患者群を示している<sup>22)</sup>。以上の姿勢異常の評価定義を踏まえれば、側彎の有無が遂行機能障害と関連する可能性が示唆される。

姿勢異常と BADS の下位項目との関連では、複数の下位項目において姿勢異常のある群で得点は低い傾向にあり、なかでも姿勢異常の高度である群では規則変換カード検査、行為計画検査、動物園地図検査の得点が有意に低値であった。これら下位項目の検査はそれぞれ、規則の変化に対する柔軟性、問題解決のための創意工夫能力、規則を遵守しながらの問題解決や作業計画性を評価する検査である<sup>38, 44, 54)</sup>。以上のことを踏まえて考えるならば、本研究結果からは、PD患者の姿勢異常は遂行機能の中でも特に問題解決、計画性のドメインと関連していると考えられ、背外側前頭前野が病態の機序に関与する可能性が示唆される。

本研究では、PDにおける姿勢異常と遂行機能障害の関連を神経心理検査によって明らかにし、PDにおける姿勢異常の病態に前頭葉機能が関連している可能性を提示した。

## 第五章 まとめ

### 研究の限界と今後の課題

本研究では、PDにおける姿勢異常と遂行機能障害の関連を神経心理検査によって明らかにし、PDにおける姿勢異常の病態に前頭葉機能が関連している可能性を提示した。

本研究では姿勢異常のない群、軽度である群、中等度以上である群の3群間で年齢、性別に有意な差を認めた。よって、遂行機能障害と姿勢異常の関連について、年齢や罹病期間、HYステージ、UPDRSなどのPDの重症度による交絡効果によりもたらされた可能性については否定できない。

また、本研究では、姿勢異常の程度をUPDRSで評価しており、例えば各群における胸椎後弯角、腰椎前弯角、仙骨傾斜角、仙骨大腿骨角の角度の違いなど構築学的な要素の検討を行っていない。よって、姿勢異常の重症度における構築学的な要素の影響の検討が不十分であり、今後の検討課題であると考ええる。

薬物治療との関係について、本研究では、LEDD、および各種抗パーキンソン病薬の投薬と姿勢異常の重症度、改善・増悪との関連についての検討は行っていない。姿勢異常においては定められた治療法がないが、今後は各種抗パーキンソン病薬の投薬内容や姿勢異常との関連について検討し、姿勢異常の機序や治療につなげていきたいと考える。

また、ニューロイメージングを用いた前頭葉の機能評価や形態学的評価は行っていない。今後は、テンソル画像や脳波を用いて前頭葉を含む脳内ネットワークなどの脳形態や機能の評価し、PDにおける姿勢異常の病態解明に繋げていきたい。また、PDの姿勢異常の病態へのドパミン神経系以外の関与について、さらに検討を要すると考えている。

## 結論

BADSを用いてPD患者における姿勢異常と遂行機能障害との関連を初めて検討した。姿勢異常のある群でBADsの年齢補正標準化得点は有意に低く、姿勢異常と遂行機能障害との関連が示唆された。PDにおける姿勢異常の病態の一つに前頭葉機能が関連している可能性が考えられた。

本研究の要旨は第56回日本神経学会学術大会（2015年5月23日・新潟）にて発表し、Parkinson's Diseaseに受理、掲載されている。

## 謝辞

本研究において全面的に懇切なご指導を賜りました日本大学医学部内科学系神経内科学分野 亀井聡教授、森田昭彦准教授、塩田宏嗣先生、寺本紘子先生に深謝申し上げます。



## 略語一覽

BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome

COMT: catechol-O-methyltransferase

DAT: dopamine transporter

DBS: deep brain stimulation

ES: embryonic stem

GABA:  $\gamma$ (gamma)-aminobutyric acid

HY: Hohen-Yahr

iPS: induced pluripotent stem

LEDD: levodopa equivalent daily dose

MAO-B: monoamine oxidase B

MIBG: meta-iodobenzylguanidine

MMSE: Mini-Mental State Examination

PD: Parkinson's disease

QOL: quality of life

RBD: REM sleep behavior disorder

SPECT: single photon emission computed tomography

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

**表 1. PD 患者にみられる運動症状**

---

- 四徴（安静時振戦、無動、筋強剛、姿勢反射障害）
  - 姿勢異常（前屈前傾姿勢、腰曲がり、首下がり、側彎、Pisa 症候群など）
  - 歩行障害（小刻み歩行、すり足歩行）
  - すくみ（歩行のすくみ、会話のすくみ）
  - 突進（加速歩行、後方突進）
  - 小声
  - 嚥下障害
  - ミオクローヌス
  - 治療と関連した運動障害（ジスキネジア、ウェアリング・オフ、ジストニアなど）
- 

文献 1 より一部改編引用.

PD; Parkinson's disease

表 2. PD 患者にみられる非運動症状

---

- 認知・精神障害
  - ・ 認知機能障害（MCI、認知症）、遂行機能障害、アパシー
  - ・ うつ、不安、パニック、幻覚・妄想、激越
  - ・ 行動異常（病的賭博、性欲過多、むちゃ食い、買いあさり、L-ドパ渴望（DDS）、punding
- 睡眠・覚醒障害
  - ・ 睡眠障害（入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、レム睡眠期行動異常症、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸、周期性四肢運動障害）
  - ・ 覚醒障害（日中過眠、突発性睡眠）
- 自律神経障害
  - ・ 消化管運動障害（流涎、嚥下障害、逆流性食道炎、腹満、鼓腸、便秘、イレウス）
  - ・ 排尿障害
    - 畜尿障害（尿意切迫、頻尿、切迫性尿失禁）
    - 排出障害（排尿困難、尿閉）
  - ・ 心血管障害（起立性低血圧、食事性低血圧、四肢冷感）
  - ・ 皮膚障害（発汗過多、脂漏、凍瘡）
  - ・ 性機能障害
- 感覚障害（頭痛、腰痛、肩関節周囲炎、下肢痛、大腿痛、腹痛）
- 嗅覚障害
- 疲労
- 呼吸器症状（呼吸苦、咳嗽）
- 体重減少

---

文献 2 より一部改編引用.

DDS : dopamine dysregulation syndrome, MCI : mild cognitive impairment,  
PD; Parkinson's disease

**表3. The United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria**

---

ステップ1: パーキンソニズムの診断

寡動に加え、少なくとも以下の1つの存在をもって診断する

- a. 筋強剛
- b. 4-6Hzの安静時振戦
- c. 姿勢反射障害（一次性の視覚障害、平行機能障害、小脳失調、深部感覚障害によらないこと）

ステップ2: パーキンソン病の除外事項

階段状に悪化するパーキンソニズムを呈する脳卒中再発歴

繰り返す頭部外傷歴

明らかな脳炎の既往歴

眼球回転発作

発症時の抗精神病薬の服用

2名以上の家族歴

症状の寛解状態の持続

発症3年後でも明らかである一側性パーキンソニズム

核上性注視麻痺

小脳徴候

発症早期からの重度の自律神経症状

発症早期からの記憶障害、失語、失行を伴う重度の認知症

バビンスキー徴候

CTによる脳腫瘍や交通性水頭症

高用量のレボドパ治療が無効である（吸収障害が除外されていること）

MTPT (1-methy-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)への暴露歴

ステップ3: パーキンソン病らしき所見（3つ以上でdefinite PD）

一側性の発症

安静時振戦

進行性の臨床経過

症状の非対称性の持続

レボドパの効果の最良時（70%～100%）にも発症時の左右差が認められる

重度のレボドパ誘発性舞踏運動

5年以上にわたるレボドパの有効性

10年以上の臨床経過

---

文献5より和訳して引用.

**表4. Hohen-Yahr 重症度分類**

---

Stage I	症状は一側性で、機能的障害はないか、あっても軽微.
Stage II	両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない. 日常生活、職業には多少の障害はあるが行いうる.
Stage III	姿勢反射障害がみられる. 活動はある程度制限されるが、 職業によっては仕事が可能である. 機能障害は軽度ないし中等度だが、一人での生活が可能である.
Stage IV	重篤な機能障害を呈し、自力のみによる生活は困難となるが、 まだ支えられずに立つこと、歩くことはどうにか可能である.
Stage V	立つことも不可能で、介助なしではベッドまたは車椅子に つきっきりの生活を強いられる.

---

文献4より引用.

表 5. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (日本語版)

Part I. 精神機能, 行動および気分		評価	
1. 知的機能障害		0 1 2 3 4	
2. 思考障害 (認知症または薬物の副作用による)		0 1 2 3 4	
3. 抑うつ状態		0 1 2 3 4	
4. 意欲・自発性		0 1 2 3 4	
Part II. 日常動作		評価	
(症状の日内変動がない場合は「On 時」のカラムに記入する)		On 時	Off 時
5. 会話		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
6. 流涎		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
7. 嚥下		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
8. 書字		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
9. 食事と食器の扱い		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
10. 着衣		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
11. 入浴・トイレ		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
12. 寝返りおよびふとん直し		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
13. 転倒 (すくみによらない)		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
14. 歩行中のすくみ		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
15. 歩行		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
16. ふるえ		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
17. パーキンソンニズムに関連した感覚症状		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Part III. 運動能力検査		評価	
(通常は On 時の評価のみを行う)		On 時	Off 時
18. 言語		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
19. 顔の表情		0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
20. 安静時振戦	顔面	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	左手	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	右手	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	左足	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	右足	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
21. 手の動作時振戦または姿勢時振戦	左	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	右	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
22. 固縮 (安静座位で検査. 歯車現象の有無は無視)	頸部	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	左上肢	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4

	右上肢	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
	右下肢	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
	左下肢	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
23. 指タップ	左	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
(母指と示指をできるだけ大きな振幅で素早くタッピングを行う)	右	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
24. 手の運動	左	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
(できるだけ大きくかつ素早く手の開閉運動を繰り返す. 片手ずつ行う)	右	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
25. 手の回内回外運動	左	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
(空中にてできるだけ早く両側同時に行う)	右	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
26. 下肢の敏捷性	左	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
(下肢全体を上げて踵で床をタップする. 踵は7.5cm以上上げる)	右	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
27. 椅子からの立ち上がり		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
(診察用の椅子から腕を組んだまま立ち上がる)											
28. 姿勢		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
29. 歩行		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
30. 姿勢の安定性 (後方突進現象)		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
31. 動作緩慢と運動減少		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Part IV. 治療の合併症							評価				
A. ジスキネジア											
32. ジスキネジアの出現時間							0	1	2	3	4
(起きている時間の何%でジスキネジアが起きているかを病歴から聴取する)											
33. ジスキネジアに起因する障害							0	1	2	3	4
(病室ならびに診察室での所見を総合的に評価)											
34. 痛みを伴うジスキネジア: (どのくらい痛むか)							0	1	2	3	4
35. 早朝のジストニア: (病歴より)							0			1	
B. 症状の日内変動											
36. 服薬時間から予測できるオフ期間の有無							0			1	
37. 服薬時間から予想できないオフ期間の有無							0			1	
38. 数秒間の中に突然起きるオフ期間の有無							0			1	
39. 起きている時間の何%がオフ期間か							0	1	2	3	4
C. その他の合併症状											
40. 食欲低下, 吐き気, 嘔吐の有無							0			1	
41. 不眠, 睡眠などの睡眠障害の有無							0			1	
42. 起立性低血圧による立ち眩み・失神の有無							0			1	

0は正常、4は最大の障害. 文献22より和訳して引用.

表 6. PD にみられる運動症状と遂行機能障害の関連の既報

運動症状	遂行機能検査評価バッテリー	報告者
	Trail Making Test	Xu, 2014, Riggeal, 2007
運動症状全般	Montreal Cognitive Assessment, Trail Making Test, Frontal Assessment Battery, Word Fluency	Murakami, 2013
	Trail Making Test -A・B	Takezawa, 2012
	Word Fluency	Green, 2002
寡動	Wisconsin Card Sorting Test	Schneider, 2015
	Wisconsin Card Sorting Test, Trail Making Test	Magdalena, 2011
	Wisconsin Card Sorting Test, Stroop test	Green, 2002
歩行障害	The Brixton test, The test of Everyday Attention	Lord, 2010
	Trail Making Test	Yogev-Seligmann, 2008
	Stroop test, dual task	Yogev, 2005
	Stroop test, Wisconsin Card Sorting Test	Green, 2002
すくみ足	Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome	Teramoto, 2014
	Frontal Assessment Battery, Word Fluency ,Stroop test,	Amboni, 2010,2008
強剛	Brief Test of Attention. Wisconsin Card Sorting Test	Schneider, 2015
	Trail Making Test	Xu, 2014
突進	Frontal Assessment Battery, Montreal Cognitive Assessment,	Kurata, 2014
転倒	Time Up and Go test	Meir, 2011
	Reaction time, Reaction time variability	Allcock, 2008
言語・顔貌	Stocking of Cambridge , Spatial Working Memory	Schneider, 2015
姿勢異常	Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome	Ninomiya, 2015

PD; Parkinson's disease



表 7. レボドパ換算量 (levodopa equivalent daily dose: LEDD)

薬の種類	薬剤名	LEDD (mg/100 mg レボドパ)
レボドパ	レボドパ	100
COMT 阻害薬	エンタカポン	レボドパ×0.33
ドパミンアゴニスト	プラミペキソール	1
	ロピニロール	5
	ロチゴチン	3.3
	ブロモクリプチン	10
	ペルゴリド	1
	カベルゴリン	1.5
MAO-B 阻害薬	セレギリン 10mg 内服	10
その他	アマンタジン	100

COMT: catechol-O-methyltransferase

MAO-B ; monoamine oxidase B

文献 41 より一部改編、和訳して引用.

表 8. 姿勢の評価

姿勢異常	UPDRS Part III-28. 姿勢
なし	0= 正常
軽度	1= 軽度の前屈姿勢 (高齢者では正常としてもおかしくない程度の前屈)
中等度以上	2= 中等度の前屈姿勢 一側にやや傾くこともある 3= 高度の前屈姿勢、脊椎後彎を伴う 一側へ中等度に傾くこともある 4= 高度の前屈、究極の異常前屈姿勢

文献 22 より引用.

UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

表 9. 姿勢反射障害の評価

姿勢反射障害	30.姿勢の安定性（後方突進現象）
なし	0= なし
軽度	1= 後方突進現象があるが自分で立ち直れる
中等度以上	2= 後方突進現象があり、支えないと倒れる 3= きわめて不安定で、何もしなくても倒れそうになる 4= 介助なしには起立が困難

文献 22 より引用.

UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

表 10. 患者背景

	姿勢異常			P 値
	なし	軽度	中等度以上	
例数	20	30	9	
年齢 (歳)	56.5 (34, 76)	71 (50, 84)	71.5 (57, 84)	< 0.001
男性 (n)	12 (60%)	14 (42%)	5 (42%)	0.421
罹病期間 (月)	60 (12, 228)	57 (1, 138)	89 (36, 216)	0.017
HY ステージ	2 (1, 2)	3 (2, 3)	3.5 (2, 5)	<0.001
UPDRS 総得点	24 (13, 41)	38 (20, 61)	57.5 (30, 111)	<0.001
MMSE	29 (24, 30)	26.5 (19, 30)	25.5 (6, 30)	0.087
LEDD (mg)	300.00 (0.00, 616.67)	350.00 (0.00, 816.67)	533.33 (0.00, 1150.00)	0.022
抗パーキンソン病薬の内服状況				
内服薬なし(%)	5	9	8	0.862
レボドパ (%)	6	88	92	0.072
ドパミンアゴニスト(%)	70	55	67	0.497
MAO-B 阻害薬(%)	25	21	25	0.937
アマンタジン(%)	10	15	33	0.222
トリヘキシフェニジル(%)	40	21	17	0.233

中央値 (最小値, 最大値) ないし n (%).

HY; Hoehn and Yahr, LEDD; levodopa equivalent daily dose

MAO-B; monoamine oxidase B, MMSE; Mini-Mental State Examination,

UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Kruskal-Wallis 検定を使用.

表 11. PD 患者における姿勢異常と BADS の年齢補正標準化得点との関連

	n	BADS の年齢補正標準化得点	P 値
なし	20	97.5 (54, 123)	0.005
姿勢異常 軽度	30	76.5 (34, 124)	
中等度以上	9	64.0 (19, 109)	
<i>Post hoc</i> 試験			
姿勢異常のない群 vs. 姿勢異常が軽度である群			0.200
姿勢異常が軽度である群 vs. 姿勢異常が中等度以上である群			0.134
姿勢異常のない群 vs. 姿勢異常が中等度以上である群			0.004

中央値（最小値, 最大値）。

BADS; Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome, n; number of patients,

PD; Parkinson's disease

Kruskal-Wallis 検定を使用。

表 12. 姿勢異常と遂行機能障害の関連

	遂行機能障害 あり	遂行機能障害 なし	遂行機能障害あり の割合 (%)
姿勢異常のない群	1	19	5
姿勢異常が軽度である群	12	18	40
姿勢異常が中等度以上である群	6	3	67

データは例数, ないし%.

BADS の年齢補正標準化得点が 70 点未満 (対象年齢の健常母集団における 2SD 未満) を遂行機能障害ありと定義した.

姿勢異常の重症度を UPDRS Part III 28. 姿勢の評価項目を用いて、姿勢異常のない群 : 0、姿勢異常が軽度である群 : 1、姿勢異常が中等度以上である群 : 2-4 と分類した.

分割表を用いた Mann-Whitney U 検定で評価し、遂行機能障害のある PD 患者では遂行機能障害のない PD 患者と比較して、姿勢異常の重症度は有意に高かった ( $P = 0.0005$ ).

BADS; Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome, PD; Parkinson's disease,

SD; standard deviation, UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

表 13. 多変量ロジスティック回帰分析を用いた PD 患者における遂行機能障害と

姿勢異常、姿勢反射障害との関連

		オッズ比	95%信頼区間	P 値
UPDRS III -28 得点	姿勢異常	0.179	0.051-0.622	0.007
UPDRS III -30 得点	姿勢反射障害	1.000	0.337-2.970	0.999

PD; Parkinson's disease , UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

検定には多変量ロジスティック回帰分析を使用

表 14. 姿勢異常の重症度と BADS の下位項目との関連

	姿勢異常			P 値
	なし	軽度	中等度以上	
規則変換カード検査	4.00 (0, 4)	3.00 (0, 4)	2.00 (0, 4)	0.008
行為計画検査	4.00 (2, 4)	3.00 (0, 5)	2.00 (-1, 4)	0.009
鍵探し検査	2.00 (-1, 4)	2.00 (0, 4)	0.50 (0, 4)	0.185
時間判断検査	2.00 (1, 4)	2.00 (0, 4)	2.00 (0, 3)	0.255
動物園地図検査	2.00 (0, 4)	1.00 (-1, 4)	0.00 (-2, 4)	0.017
修正 6 要素検査	3.50 (0, 4)	3.00 (0, 4)	2.00 (0, 4)	0.08

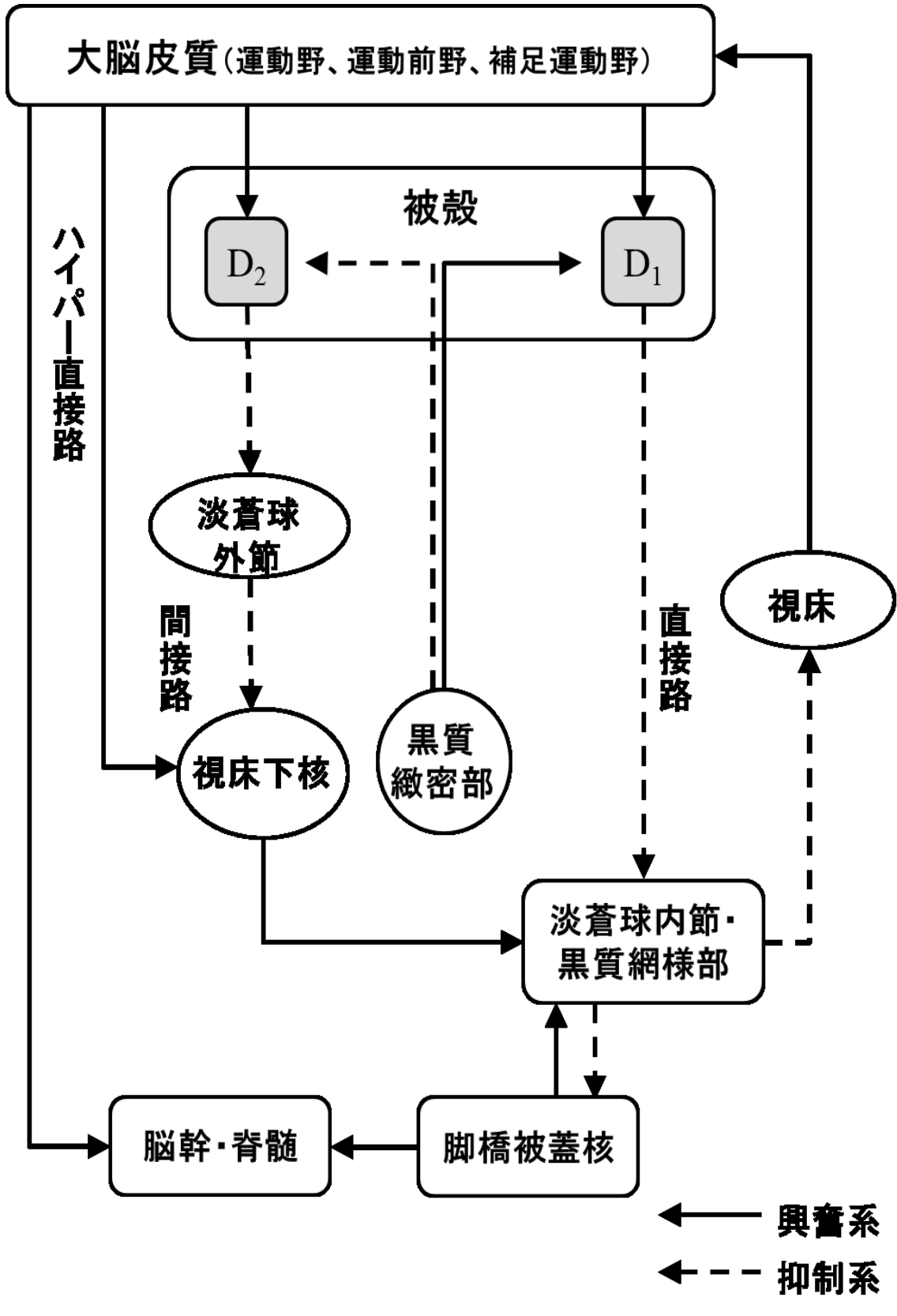
中央値 (最小値, 最大値) .

BADS; Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome,

Kruskal-Wallis 検定を使用.



図 1.



## 図説

### 図 1. 大脳基底核回路図

実線は興奮系刺激を、点線は抑制系刺激を示す。被殻は大脳皮質からの刺激を受ける。被殻から淡蒼球内節 / 黒質網様部に至る経路は直接路と間接路に分けられる。直接路は被殻から直接、淡蒼球内節 / 黒質網様部を抑制する。間接路は被殻から淡蒼球外節、視床下核を経由して淡蒼球内節 / 黒質網様部を興奮させる。黒質緻密部のドパミン神経は被殻の D1 受容体を介して直接路を、D2 受容体を介して間接路を調節し、淡蒼球内節 / 黒質網様部を抑制していると考えられている。黒質のドパミン神経の脱落により淡蒼球内節 / 黒質網様部への抑制が減弱する結果、淡蒼球内節 / 黒質網様部から視床への抑制性の刺激が亢進し、視床から大脳皮質への興奮性の刺激が減弱することで無動が生じると考えられている。さらに、淡蒼球内節 / 黒質網様部から脚橋被蓋核を含む脳幹・脊髄への投射は歩行や姿勢の制御に関与すると考えられている。

## 引用文献

1. 柏原健一. パーキンソン病の症状と対処法. みんなで学ぶパーキンソン病—患者さんとともに歩む診療をめざして(柏原健一, 武田篤, 前田哲也著). 南江堂, 東京, 2013; 17-40.
2. Berone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-1649.
3. 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成26年患者調査(傷病分類編). 2014. p.41.
4. 水野美邦, 服部信孝. パーキンソニズムを主とする疾患(水野美邦編). 神経内科ハンドブック第5版. 医学書院, 東京, 2016; 1030-1071.
5. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-752.
6. Orimo S, Suzuki M, Inaba A, et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 494-500.
7. Marek K, Innis R, van Dyck C, et al. [123I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001; 57: 2089-2094.
8. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-2301.
9. Schwarz J, Linke R, Kerner M, et al. Striatal dopamine transporter binding assessed by [I-123]IPT and single photon emission computed tomography in patients with early Parkinson's disease: implications for a preclinical diagnosis. *Arch Neurol* 2000; 57: 205-208.
10. Ilgin N, Zubieta J, Reich SG, et al. PET imaging of the dopamine transporter in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 52: 1221-1226.

11. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-271.
12. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-285.
13. 高草木薫. 大脳基底核-脳幹網様体-脊髄における姿勢制御機構. 姿勢の脳・神経科学—その基礎から臨床まで—(大築立志, 鈴木三央, 柳原大姿編著). 市村出版, 東京, 2013; 70-84.
14. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 2002; 43: 111-117.
15. Plenz D, Kital ST. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 1999; 400: 677-682.
16. 浜喜和, 三輪英人. 病態生理：パーキンソン病における大脳基底核機能障害. *最新医学* 2007; 62: 1598-1604.
17. Karachi C, Grabli D, Bernard FA, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest* 2010; 120: 2745-2754.
18. 日本神経学会, 監修.「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. 医学書院, 東京, 2011; 73-78.
19. Asanuma M, Miyazaki I, Ogawa N. Dopamine- or L-DOPA-induced neurotoxicity: the role of dopamine quinone formation and tyrosinase in a model of Parkinson's disease. *Neurotox, Res* 2003; 5: 165-176.
20. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-2508.
21. Schapira AH, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol* 2006; 59: 559-562.

22. Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care; 1987; 153-163.
23. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-1707.
24. Lezak MD. The Problem of assessing executive functions. *Int J Psychol* 1982; 17: 281-297.
25. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol* 2013; 7: 193-224.
26. 福井俊哉. 遂行（実行）機能をめぐって. *認知神経学* 2010; 12: 156-164.
27. 馬場徹. 進化するパーキンソン病治療 Unmet needs としての非運動症状とその対策 認知機能障害. *Progress in Medicine* 2014; 34: 231-234.
28. 金澤章, 水野美邦, 檜林博太郎. パーキンソン病における Executive Function (遂行機能)の障害 –Hoehn&Yahr の重症度分類, 加齢との関連–. *臨床神経* 2001; 41: 167-172.
29. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2006; 21: 1856-1863.
30. Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2011; 10: 538-549.
31. Azher SN, Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology* 2005; 65: 355-359.
32. Quinn N. Disproportionate antecollis in multiple system atrophy. *Lancet* 1989; 1: 844.

33. Duvoisin RC, Marsden CD. Note on the scoliosis of Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 787-793.
34. Ekblom K, Lindholm H, Ljungberg L. New dystonic syndrome associated with butyrophenone therapy. *Z Neurol* 1972; 202: 94-103.
35. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 423-431.
36. Goetz CG. Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1: 27-32.
37. Mikami K, Shiraishi M, Kamo T. Effects of General Exercise Intervention on Postural Abnormalities in Parkinson's Disease. *Jpn J Clin Physiol* 2014; 44: 69-75.
38. Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, et al. Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. Bury St. Edmunds, U.K.: Thames Valley Test Company; 1996.
39. Kamei S, Hara M, Serizawa K, et al. Executive dysfunction using behavioral assessment of the dysexecutive syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 566-573.
40. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 351-356.
41. Geser F, Wenning GK, Poewe W, et al. How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art. *Mov Disord* 2005; 20 Suppl 12: S11-20.
42. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
43. 鹿島晴雄, 監訳. 遂行機能障害症候群の行動評価 (BADS 日本語版). 新興医学出版社, 東京, 2003.

44. John R. Hodges, 著. 森悦郎, 監訳. 臨床家のための高次脳機能のみかた. 新興医学出版社, 東京, 2011; 234-235.
45. Spreen O, Strauss E, 著. 秋元波留夫, 監修. 神経心理学検査法 第2版. 創造出版, 東京, 2006; 185-188.
46. 四方實彦. 脊柱変形. 臨床脊椎脊髄医学 (伊藤達雄, 服部孝道, 山浦晶編). 三輪書店, 東京, 1996; 374-394.
47. 中川幸洋, 吉田宗人. Parkinson 病患者における腰椎変性疾患の手術成績. 脊椎脊髄ジャーナル 2012; 25: 1033-1038.
48. Kurata T, Hatanaka N, Morimoto N, et al. Pulsation severity showed a good correlation with cognitive function in Parkinson's disease. *Neurol Res* 2014; 36: 962-967.
49. Allcock LM, Rowan EN, Steen IN, et al. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 110-115.
50. Teramoto H, Morita A, Ninomiya S, et al. Relation between freezing of gait and frontal function in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 1046-1049.
51. Chou KL, Amick MM, Brandt J, et al. A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2501-2507.
52. 菊池大一, 森悦朗. 前頭葉 前頭前野. *Clin Neurosci* 2010; 28: 1125-1128.
53. Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, et al. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. *Neurology* 2013; 80: 1476-1484.
54. Oosterman JM, Wijers M, Kessels RP. Planning or something else? Examining neuropsychological predictors of Zoo Map performance. *Appl Neuropsychol Adult* 2013; 20: 103-109.

## 研究業績

二宮 智子

I	発表	①一般発表	19	(筆頭 7/共同 12)
		②特別発表	0	
II	論文	①原著論文	3	(単 0/共 3)
		②症例報告	3	(単 0/共 3)
		③総説	なし	
III	著書		なし	

以上



## I 発表

### ① 一般発表

1. 寺本紘子、二宮智子、原誠、森田昭彦、亀井聡: MRIにて海綿静脈洞近傍に硬膜肥厚を呈したステロイド反応性両側外眼筋麻痺の63歳男性例. 第202回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2012年9月
2. 二宮智子、森田昭彦、原誠、寺本紘子、向後隆章、織田美紀、平良直人、亀井聡: 細菌性髄膜炎に低ナトリウム血症を合併した成人男性の1例. 第17回日本神経感染症学会総会学術集会, 京都, 2012年10月
3. 二宮智子、塩原恵慈、江橋桃子、齋藤磨理、高橋恵子、寺本紘子、土佐素史、原誠、森田昭彦、石川晴美、南正之、塩田宏嗣、大石實、亀井聡: 脳腫瘍との鑑別を要した tumefactive multiple sclerosis の一例. 第520回日本大学医学会例会, 東京, 2013年10月
4. 二宮智子、森田昭彦、平良直人、原誠、土佐素史、塩原恵慈、江橋桃子、齋藤磨理、高橋恵子、寺本紘子、石川晴美、南正之、塩田宏嗣、大石實、亀井聡: 抗 NMDA 受容体脳炎の再発と鑑別を要した38歳女性例. 第18回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 2013年10月
5. 江橋桃子、石川晴美、塩原恵慈、齋藤磨理、二宮智子、高橋恵子、寺本紘子、土佐素史、原誠、森田昭彦、南正之、塩田宏嗣、大石實、亀井聡: 幻視を呈し、水痘・带状疱疹ウイルスが原因と考えられた髄膜脳炎の2例. 第18回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 2013年10月
6. 齋藤磨理、石川晴美、塩原恵慈、江橋桃子、二宮智子、高橋恵子、寺本紘子、土佐素史、原誠、森田昭彦、南正之、塩田宏嗣、大石實、亀井聡、新見康成: 結核性髄膜炎との鑑別が困難であった脊髄硬膜動静脈瘻の一例. 第18回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 2013年10月
7. 土佐素史、原誠、森田昭彦、二宮智子、塩原恵慈、齋藤磨理、江橋桃子、高橋恵子、寺本紘子、石川晴美、南正之、塩田宏嗣、大石實、亀井聡: 当院で経験した無疱性带状疱疹 (zoster sine herpete) による髄膜炎の2症例. 第18回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 2013年10月

8. 寺本紘子、二宮智子、土佐素史、原誠、森田昭彦、大石實、亀井聡:嚥下障害の合併を認めた慢性炎症性脱髄性多発神経根炎の69歳女性例. 第31回日本神経治療学会総会, 東京, 2013年11月
9. 土佐素史、原誠、江橋桃子、二宮智子、森田昭彦、大石實、亀井聡、逸見明博:特発性脊髄肥厚性硬膜炎の63歳男性例. 第207回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2013年11月
10. 二宮智子、原誠、森田昭彦、小川克彦、湊之上史、根本則道、亀井聡:自律神経障害を伴う多発ニューロパチーを呈したAAアミロイドーシスの60歳男性例. 第55回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 2014年6月
11. 江橋桃子、二宮智子、齋藤磨理、森田昭彦、南正之、塩田宏嗣、大石實、亀井聡:小脳を中心に辺縁系まで病変の広がりを認め、マイコプラズマ感染が疑われた急性脳炎の22歳女性例. 第209回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2014年6月
12. 寺本紘子、森田昭彦、二宮智子、塩田宏嗣、亀井聡:定量脳波を用いたParkinson病患者におけるすくみ足の検討. 第17回日本薬物脳波学会学術集会, 静岡, 2014年6月
13. 二宮智子、森田昭彦、寺本紘子、原誠、楠進、中根俊成、樋口理、亀井聡:自律神経障害が主体のギラン・バレー症候群に経静脈的免疫グロブリン療法が奏効した41歳男性例. 第32回日本神経治療学会総会, 東京, 2013年11月
14. 二宮智子、寺本紘子、森田昭彦、石川晴美、塩田宏嗣、大石實、亀井聡:パーキンソン病患者における姿勢異常と遂行機能障害の関連. 第56回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015年5月
15. 寺本紘子、森田昭彦、二宮智子、石川晴美、塩田宏嗣、大石實、亀井聡:パーキンソン病における前頭-頭頂間の脳波コヒーレンスと遂行機能障害の関連. 第56回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015年5月

16. 吉橋廣一、秋本高義、二宮智子、原誠、亀井聡:多発脳膿瘍治療後に再発した、ADC 値の低下を呈さなかった脳実質炎の 73 歳女性例. 第 214 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2015 年 9 月
17. 二宮智子、森田昭彦、原誠、平良直人、高橋幸利、亀井聡:NMDA 型 GluR 抗体を継時的に測定した抗 NMDA 受容体脳炎後の 40 歳女性例. 第 20 回日本神経感染症学会総会学術集会 長野, 2015 年 10 月
18. 寺本紘子、秋本高義、二宮智子、森田昭彦、亀井聡、永井康、金子宜之、鈴木正泰、内山真、渡邊祐亮、阿部修:パーキンソン病患者におけるドロキシドパの脳波への影響. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016 年 5 月
19. 横田優樹、見附和鷹、二宮智子、寺本紘子、森田昭彦、高橋宏通、三浦勝浩、亀井聡:ホジキン病に合併し治療が奏効した末梢神経障害の 17 歳男性例. 第 217 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2016 年 6 月

## II 論文

### ① 原著論文

1. Teramoto Hiroko, Morita Akihiko, Ninomiya Satoko, Shiota Hiroshi, Kamei Satoshi: Relation between freezing of gait and frontal function in Parkinson's disease, Parkinsonism and Related Disorders, 20: 1046-1049, 2014.
2. Ninomiya Satoko, Morita Akihiko, Teramoto Hiroko, Akimoto Takayoshi, Shiota Hiroshi, Kamei Satoshi: Relationship between Postural Deformities and Frontal Function in Parkinson's Disease, Parkinson's disease, 2015: 462143, 2015.
3. Teramoto Hiroko, Morita Akihiko, Ninomiya Satoko, Akimoto Takayoshi, Shiota Hiroshi, Kamei Satoshi: Relation between Resting State Front-Parietal EEG Coherence and Executive Function in Parkinson's Disease, BioMed Research International, 2016: 2845754, 2016.

② 症例報告

1. Ninomiya Satoko, Hara Makoto, Morita Akihiko, Teramoto Hiroko, Momose Mitsuru, Takahashi Toshiyuki, Kamei Satoshi: Tumefactive Demyelinating Lesion Differentiated from a Brain Tumor Using a Combination of Magnetic Resonance Imaging and <sup>11</sup>C-methionine Positron Emission Tomography, *Internal Medicine*, 54: 1411-1414, 2015.
2. Teramoto Hiroko, Morita Akihiko, Hara Makoto, Ninomiya Satoko, Shigihara Shuntaro, Kusunoki Susumu, Kamei Satoshi: Relapse with Dysphagia in a Case of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, *Internal Medicine*, 54: 1791-1793, 2015.
3. Tosa Motofumi, Makoto Hara, Akihiko Morita, Ninomiya Satoko, Ebashi Momoko, Kamei Satoshi, Maseda Masafumi, Tokuhashi Yasuaki, Hemmi Akihiko, Nemoto Norimichi: Idiopathic Hypertrophic Spinal Pachymeningitis, *Internal Medicine*, 54: 1923-1926, 2015.