

神経変性疾患における治療経過と予後およびてんかんの関わりに関する研究（22-6）

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳神経内科部（部長）

#### 研究要旨

パーキンソン病（PD）はアルツハイマー病について多い神経変性疾患であり、社会の高齢化とともに有病率の増加が進んでいる\*<sup>1</sup>。その一部は認知症を併発し、レビー小体病（LBD）として同一スペクトラムの疾患であるレビー小体型認知症（DLB）と臨床的に区別が困難な例も存在し、認知症の観点からも重要な位置づけをなす。PDの主たる症状は無動をはじめとする運動症状であるが、前屈・側屈などの姿勢異常、幻視や記憶障害、うつなどの精神症状、起立性低血圧をはじめとする自律神経症状、原因のはっきりしない疼痛ややせなど多彩な症状を示すことでADL・QOLの悪化要因となり、高齢者のフレイル要因となる。PD治療薬は姿勢異常や突発性睡眠、幻視をはじめとする精神症状の誘発など、特に高齢のPDに見られやすい症状を修飾・増悪させることがあり、フレイルの進んだ高齢者では若年者とは異なる治療戦略も必要となる。多数例の解析から、病態そのものの特性や薬剤による修飾を明らかにしていく事は高齢PDの治療を考えていく上で重要である。

外来通院LBD患者に関して433名、のべ評価回数1320回につき、データベース化を行った。PDを75歳未満発症と75歳以上発症に分け高齢PDの特徴を調べると高齢群は症状の出現から受診までの期間が短かった。罹病期間を3年間、3-5年間、5年以上に分けた場合、どの罹病期間においてもYahr重症度は高齢群の方が高い傾向があった。

高齢のPDの運動症状、非運動症状は、発症年齢に依存するものと、その時点の年齢に影響をうけるものがあると考えられる。これらを明らかにするため、発症年齢、評価時の年齢をそれぞれ64才以下、65～74才、75才以上に層別化し、自覚症状評価に用いているMASAC-PD31\*<sup>3</sup>の結果のある192名に関して症状の保有率を分析した。年齢階層別の解析では、運動のOFF症状、ジスキネジアなど明らかに発症年齢が若い者に頻度が高く見られる症状があるが、特に非運動症状の多くが調査時の年齢に依存して高齢者に頻度が高くなることが示された。また、PDの運動症状に着目した診療では見逃されがちな夜間の頻尿や疲労感の自覚などは非常に頻度が高く、QOLを重視していく上で着目が必要と考えられた。うつ症状に関しては、ドパミンアゴニストの使用は症状を軽減している可能性が示された。流涎もPDのQOLを下げる一因となるが、これに関連する因子の分析では、嚥下のレベルのオッズ比が高く見られ、流涎の問題のある患者への栄養状態の評価や嚥下トレーニングなどの介入の必要性などが示唆された。治療介入時期と重症度の進行の分析では、診断後の薬剤開始が遅い方が運動症状の進行が遅い可能性が示された。

姿勢異常に関しては、医師の観察評価と患者の自覚には乖離があり、医師評価で姿勢異常が無いとされた者の約40%が、姿勢の悪化を自覚している事が示され、軽微な状態が見逃されている可能性がある。関連する因子の検討では、医師観察による姿勢の異常はそのときの年齢が高いことが影響するが、治療薬であるドパミンアゴニストの投与はさらに高いオッズ比で姿勢異常に関与している可能性が示された。全脊柱レントゲンの解析では、冠状面アライメント、矢状面アライメントの各測定パラメーターに異常が高頻度で見られ、矢状面で高度バランス不良とされるC7-SVA90mm以上の患者は45.2%と高率で、ヤール重症度とともに増悪がみられた。

入院PDに関し、退院時のADL、QOLに関わる因子の分析を行った。2週間以上の入院を行ったPDおよび非レビー小体病(nLBD)高齢患者を対象に退院時点におけるSF-8<sup>2</sup>で測られるQOLに関する因子の分析を行った。PD 71例(年齢78.2±7.0才)とnLBD 669例(83.1±7.4才)の比較では、PDでは運動機能に関するADLのスコア(FIMm)が有意に低く、うつスコアであるGDS-15は有意に高かった。身体的健康観を表すSF-8のPCSスコアはPD(37.6±9.4)で有意に低値であるが、nLBD(41.2±9.7)も双方ともに日本人平均の50を大きく下回っていた。ADL(FIMm)、年齢、背景疾患をマッチさせた同数(68例)の非レビー小体病の高齢者群(nLBD)との比較において、GDS-15の差は消失するが、PCSが低い傾向がある(t-test, p<0.1)ことが示され、PDの満足度にはADLの水準やうつといった側面以外の様々な要因の関与があることが推測された。

一方、てんかんは一過性の記憶障害や意識変動を繰り返す原因となる発作を繰り返す病態であるが、特に高齢者においては認知症と誤って診断される場合がある。現状分析を行い、効率的な診断および治療に結びつける事は重要な課題である。質問紙を利用し、一定の基準を満たした患者へ脳波を施行、問診と併せることによりてんかん診断を行う等、効率的にてんかん患者を把握できる方法を開発に結びつける。てんかんの研究については、年度内に倫理委員会の承認を得、データリストの作成を開始とともに、てんかんの問診表の作成と高齢者てんかん外来受診患者への試行を開始した。

#### 主任研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳神経内科部 (部長)

#### 分担研究者

山岡 朗子 国立長寿医療研究センター 脳神経内科部 (医師)

辻本 昌史 国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター  
治験・臨床研究推進部 治験・臨床研究推進室 (室長)

松井 寛樹 国立長寿医療研究センター 整形外科部 (医長)

今井絵里子 国立長寿医療研究センター 脳神経内科部 (医師)

横井 克典 国立長寿医療研究センター 脳神経内科部 (医師)

## A. 研究目的

### 1. 高齢 LBD の特性と治療に関わる研究

パーキンソン病 (PD) の有病率は 1~3 人/1000 人程度であり、アルツハイマー病について多いと考えられる神経変性疾患である。65 歳以上に限ると有病率は 10 倍程度の頻度があり、社会の高齢化とともに今後さらに増加が見込まれている\*1。一方レビー小体型認知症 (DLB) は病理学的に  $\alpha$  シヌクレインの蓄積によるレビー小体を共通とする PD と同一スペクトラムのレビー小体病 (LBD) の一疾患であり、PD と DLB は臨床的にも病理学的にも区別が困難な例も存在する。PD の一部は認知症を併発し、DLB と臨床的に区別が困難な例も存在し、認知症の観点からも重要な位置づけをなす。PD の主たる症状は、無動と固縮を中心とする運動症状であるが、前屈・側屈などの姿勢異常、幻視や記憶障害、うつなどの精神症状、起立性低血圧をはじめとする自律神経症状、原因のはっきりしない疼痛ややせなど多彩な症状を示し ADL・QOL を悪化させ、高齢者のフレイルの要因となる。高齢 PD では、転倒・骨折からさらに ADL を悪化させるため、骨粗鬆や姿勢障害の評価や治療は重要である。一方、PD 治療薬は姿勢異常や突発性睡眠、幻視をはじめとする精神症状の誘発など、PD に見られる症状を修飾・増悪させることがあり、フレイルの進んだ高齢者では若年者とは異なる治療戦略も必要となる。多数例の解析から、病態そのものの特性や薬剤による修飾を明らかにしていく事は高齢 PD の治療を考えていく上で重要である。以下を行い、統合し、LBD (PD/DLB) の特性や薬剤の修飾を明らかにするとともに、ADL・QOL 悪化の予防に関する介入法を検討する。

#### (1) 入院 PD/DLB 患者を対象とする研究：

当センター地域包括ケア病棟に 2 週間以上の入院を行った PD/DLB 患者を対象として、フレイル因子、退院 3 か月後、1 年後の生活状況、ADL、QOL 指標の変化、転倒骨折合併等に関し、非 LBD の高齢患者 (nLBD) と対比し、高齢 PD の臨床的特性や予後の分析を行う。

#### (2) LBD データベース研究：

高齢 PD の臨床的特性を明らかとし適切な介入に結び付けるため、PD/DLB 患者の横断的かつ縦断的変化を含めたデータベース化を行い解析する。治療法や罹病期間、年齢階層別にみた重症度、重症化の速度の違い、非運動症状、姿勢異常や骨折合併などでの予後の変化の分析を行う。横断的・縦断的に ADL・レム睡眠行動障害・睡眠障害・もの忘れ・幻視・アパシー・発汗障害・嚥下障害・流延・痛み等の非運動症状、姿勢障害の変化に関し分析を行う。姿勢異常に関しては、当院整形外科と共同し、脊柱 X-P より各種パラメーターを測定した客観的評価をすすめる。治療薬剤と姿勢異常の関係、

運動障害の程度・骨粗鬆・筋肉量の低下やそのリスク要因、姿勢障害について評価を行い、PD/DLB の ADL・QOL の改善に結びつける。

## 2. 高齢者てんかん診断の検証と効率的なてんかん診断に関わる研究

てんかんは一過性の記憶障害や意識変動を繰り返す原因となる発作を繰り返す病態であるが、特に高齢者においては認知症と誤って診断される場合がある。その一方で、アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症の原因疾患は、てんかんをひき起こす背景ともなり得る。AD 患者のてんかん合併は多く、10~22%で非誘発性痙攣を認めるともいわれ、認知症の病態を修飾している場合がある。また、てんかん診断のない者の 42%にてんかん性放電を認めるとの報告もある。てんかんは高齢者に頻度が増えることが知られているが見過ごされやすい。てんかんの多くは薬剤で発作の抑制が可能であるため、現状分析を行い、効率的な診断および治療に結びつける事は重要な課題である。てんかんの認知症への関わりに関する研究を進め、認知症として見過ごされている可能性のあるてんかんにつき、より正確に診断を可能とする事を目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 高齢 LBD の特性と治療に関わる研究

#### (1) 入院 PD/DLB 患者を対象とする研究：

当センター地域包括ケア病棟に 2 週間以上の入院を行った PD/DLB 患者を対象としている。

評価項目：

ADL (Functional Independence Measure (FIM) および Flow-FIM)、うつ尺度 (GDS-15)、認知機能 (MMSE+野菜想起)、嚥下機能 (Functional Oral Intake Scale: FOIS)、QOL (SF-8) \*2、筋肉量 (BIA 法)。

退院 3 か月後、1 年後に、生活状況、歩行状態、転倒、骨折の有無などに関する郵送調査を行った。生命予後に関しては、郵送調査結果に加え、カルテ調査による情報の拾い上げを行った。

PD の歩行状態の変化の分析をした。また、QOL に関する因子について、nLBD 高齢者との比較を行った。

#### (2) LBD データベース研究：

以下に関する情報を診療録より経時的に収集し、データベース化を進めている。初診時症状：ヤール重症度、運動症状 (振戦、固縮、動作緩慢、歩行障害、転倒、姿勢異常、嚥下)、精神症状 (記憶障害、幻覚、レム睡眠行動障害、不眠、意欲、疲労感)、自律神経症状 (便秘、排尿障害、発汗異常、浮腫)、嗅覚障害の自覚  
調査時症状：ヤール重症度、運動症状 (振戦、固縮、動作緩慢、歩行障害、転倒、姿勢異常、嚥下)、精神症状 (記憶障害、幻覚、レム睡眠行動障害、不眠、意欲、疲労感)、自律

神経症状（便秘、排尿障害、発汗異常、浮腫）、嗅覚障害の自覚、運動合併症（on-off、wearing-off、ジスキネジア）

PD 治療薬・その他の関連薬剤：a) 向精神病薬・鎮静薬・気分調整薬・抗うつ薬、b) 睡眠薬、c) 排尿関連薬、d) 便秘薬、e) 昇圧薬 d) 骨粗鬆症治療薬

姿勢障害・骨粗鬆症合併の有無：脊柱 X 線・MRI、骨塩・体組成定量結果、カルシウム値、血液検査結果（カルシウム、ビタミン D 等）

入院歴：PD による入院および合併症による入院（転倒・骨折、肺炎、尿路感染、その他）データベースを元に、年齢階層別の症状や現状の治療法の差異、運動症状と非運動症状の自覚とこれに関わる要因の分析、姿勢障害の程度とこれに関わる要因の分析、薬剤の症状への影響、薬剤投与開始時期と運動予後の分析、脊柱 X 線のアライメント評価を進めた。

## **2. 高齢者てんかん診断の検証と効率的なてんかん診断に関わる研究**

高齢者てんかんの現状分析：AD 患者のうち、てんかんの診断のついでいる患者数を検証する。AD 患者のてんかん有病率について既報告との比較により、当院でのてんかんの診断の余地について検討する。また、脳波の施行の割合、施行回数についても併せて検討する。

効率的なてんかんの診断法の策定：質問紙を利用し、一定の基準を満たした患者へ脳波を施行、問診と併せることによりてんかん診断を行う等、効率的にてんかん患者を把握できる方法を開発に結びつける。

これにより、認知症として見過ごされている可能性のあるてんかんにつき、より正確に診断を可能とする。

（倫理面への配慮）

入院患者の分析に関しては、「フレイルという側面から見た、地域包括ケア病棟システムの意義に関する研究」として当センター倫理・利益相反委員会の承認をうけ、以前より継続的に研究を行ってきた。外来患者対象の研究に関しては「高齢レビー小体病患者の運動障害の進行・精神症状・姿勢異常の実態とそれに関わる要因に関する研究」として 2020 年に新たに当センター倫理・利益相反委員会の承認を受け行った。

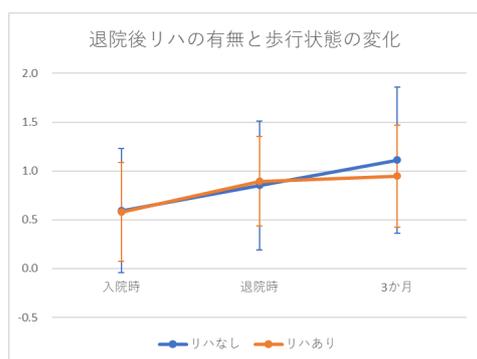
### **C. 研究結果**

#### **(1) 入院 PD/DLB を対象とする研究（新畑）**

前研究（長寿医療研究開発費 20-30）における解析で、Fried のフレイル診断基準<sup>\*4</sup>にあげられる 5 要素を、代替マーカーを用いて評価した場合、PD は平均年齢が 5 才上の nLBD のほぼ同じ割合（各々 57.6%、58.6%）がフレイルに相当すること、PD 患者の生命予後には全般的な運動機能、認知機能などの影響は少なく嚥下機能の寄与が大きい事などを示してきた。

### 退院後 3 ヶ月の歩行状態に関する分析

今回、退院後 3 か月のデータ欠損のない PD 患者について、退院後のリハビリテーション利用と歩行状態に関し解析を行った。歩行レベルについては入院時、退院時、退院後 3 か月調査の MNA-SF の歩行状態に関する質問 (0: 寝たきり～車いす, 1: 屋内歩行, 2: 屋外歩行) を用いた。退院後 3 か月調査において、訪問リハビリテーションもしくはデイケアリハビリテーションを受けていると答えたものをリハビリテーションあり、そうでないものをリハビリテーションなしとした。リハビリテーション利用ありは 19 名、無しは 27 名で、各々平均年齢は  $76.9 \pm 7.9$  才、 $77.5 \pm 6.5$  才で 2 群に有意な年齢差はなかった。リハビリテーション非利用の群において退院時レベルが歩行不能の 8 名のうち屋内歩行可能となったものが 3 名、退院時屋外歩行可能が 4 名に対し 3 か月では 9 名と改善者の割合が高い傾向があった。歩行レベルを連続変数とみなし二元配置分散分析 (対応あり) を行った結果、リハビリテーションを行っていない群での 3 か月後の歩行レベルは退院時より有意な改善があったが ( $p < 0.01$ , Turkey の多重比較)、リハビリテーションを受けていた群では、歩行レベルに有意な差はなかった。これは、退院以後のパーキンソン病治療薬の変更、疼痛改善度など、他の要因が関わっている可能性も示唆される結果であった。



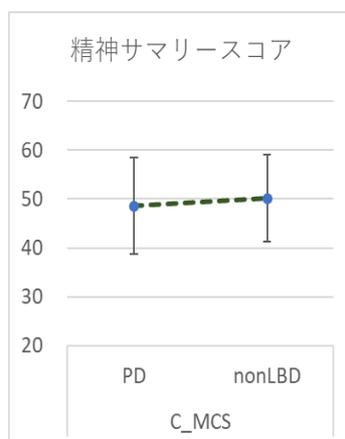
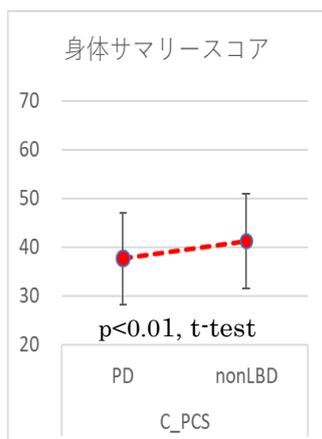
### PD の QOL に関わる分析

PD では運動障害以外に、自律神経症状、種々の程度の認知機能障害、不安・抑うつなどの精神症状など多彩な症状の出現がみられ、それに向き合った長期の生活を強いられるため、ADL を改善させるのみでなく、生活の質 (Quality of Life: QOL)、すなわち生活の質の満足感や幸福感を保つことが望まれる。地域包括ケア病棟退院前に評価を行った健康関連 QOL 尺度である SF-8<sup>\*1</sup> に影響する要素について検討を行った。ADL 尺度である Functional Independence Measure (FIM)、うつ尺度 (GDS-15)、認知機能 (MMSE) を解析に用いた。当該入院の原因となった主病名を骨関節疾患 (B)、中枢神経疾患 (C)、心疾患 (H)、その他 (O) に類型化した。解析対象は PD 群 71 名、PD および DLB を除いた非レビー小体病 (nLBD) 群 669 名で各々の年齢は平均±標準偏差  $78.2 \pm 7.0$  才および  $83.1 \pm 7.4$  才であり PD は平均で 5 歳程度年齢が低かった ( $t$ -test,  $p < 0.01$ )。PD と nLBD の間に MMSE 得点、FIMc 得点の差はなかった。GDS-15 得点は PD で有意に高くみられた。SF-8 下位尺度では PD が総じて低いが、特に RP (身体的な日常役割機能) が低くみられた。PCS スコアは

PD (37.6±9.4) で有意に低値であるが、nLBD (41.2±9.7) も双方ともに日本人平均の 50 を大きく下回っていた。

|        |      | 平均値  | 標準偏差 | t-test |
|--------|------|------|------|--------|
| FIM_m  | PD   | 55.4 | 22.2 | p<0.01 |
|        | nLBD | 63.0 | 22.6 |        |
| FIM_c  | PD   | 25.1 | 8.0  |        |
|        | nLBD | 25.8 | 8.4  |        |
| MMSE   | PD   | 22.4 | 6.2  |        |
|        | nLBD | 21.1 | 7.0  |        |
| GDS-15 | PD   | 7.3  | 4.2  | p<0.01 |
|        | nLBD | 5.8  | 3.7  |        |

|    |      | 平均値  | 標準偏差 | t-test |
|----|------|------|------|--------|
| PF | PD   | 38.3 | 11.2 | p<0.05 |
|    | nLBD | 41.3 | 11.1 |        |
| RP | PD   | 32.9 | 10.3 | p<0.01 |
|    | nLBD | 38.4 | 11.8 |        |
| BP | PD   | 47.4 | 11.1 | p<0.05 |
|    | nLBD | 50.2 | 10.2 |        |
| GH | PD   | 46.7 | 9.1  |        |
|    | nLBD | 48.5 | 8.4  |        |
| VT | PD   | 46.5 | 8.2  |        |
|    | nLBD | 48.0 | 8.4  |        |
| SF | PD   | 44.5 | 11.5 |        |
|    | nLBD | 46.2 | 11.3 |        |
| RE | PD   | 45.8 | 9.7  | p<0.05 |
|    | nLBD | 48.4 | 9.0  |        |
| MH | PD   | 45.7 | 9.7  | p<0.05 |
|    | nLBD | 48.7 | 9.0  |        |



PD で FIM 運動スコア (FIMm) が有意に低くみられるため、FIMm スコアを共変量として調整した後も PD は nLBD に比べ PCS は有意に低くみられた。

比較の条件をそろえるため、年齢、FIMm スコア、入院時の主病名分類を propensity score を用いてマッチさせた PD 68 例、nLBD 68 例での比較をさらに行った。両群の間にマッチング前に見られた GDS-15 得点の有意な差は消失がみられた。PCS は統計学的に有意とは言えないが PD 群で低い傾向が残った (t-test,  $p<0.1$ )。高齢パーキンソン病患者では、非レビー小体病患者との比較で客観的な ADL のレベルが同程度でも、身体関連の健康感に関する満足度が低い事が示唆された。

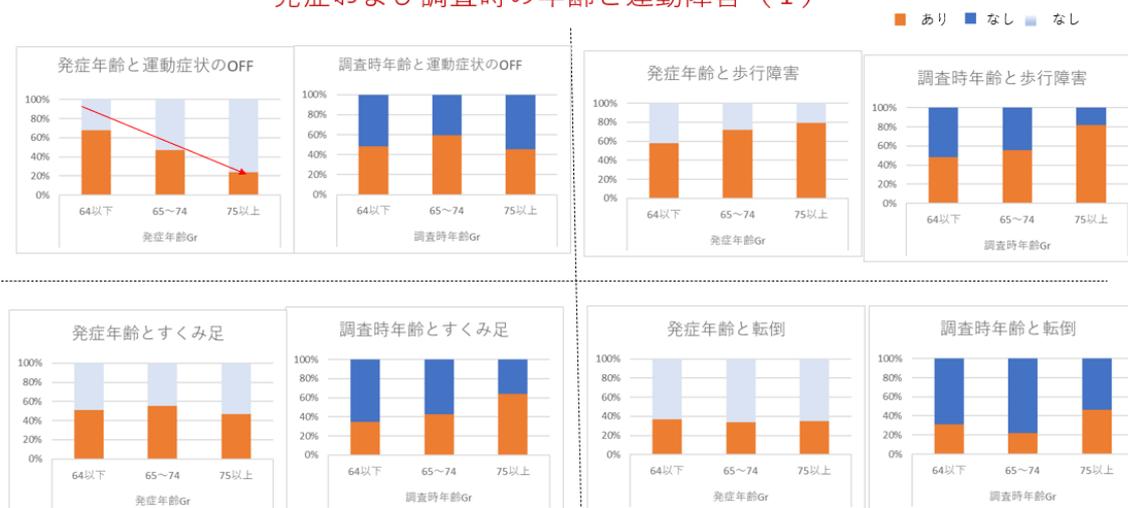
## (2) LBD 患者データベース研究

初診時症状、2019年以後の受診歴のある者の横断的な症状、所見の集積とともに、約1年ごとの縦断的な症状変化の集積を行っている。パーキンソン病の運動合併症や姿勢異常と治療薬剤の関連を分析するため、すでに集積されたデータに加え、症状評価時の治療薬の詳細について追加情報収集を進めた。2023年3月までに433名、のべ評価ポイント回数1320回についてのデータベース化を行った。また、現在のデータベースシステムにおいて、縦断的データ収集解析に難点があるため、新規診療情報システム上にファイルメーカーを用いた新規データベースへの移行を行うため、必要場所へのソフトウェア導入を完了し、移行のための項目再選定を行った。これらに関し、倫理審査の一部変更申請を実施し承認を得た。

### ① 高齢PDの運動症状・非運動症状の特徴に関する総合的解析（新畑）

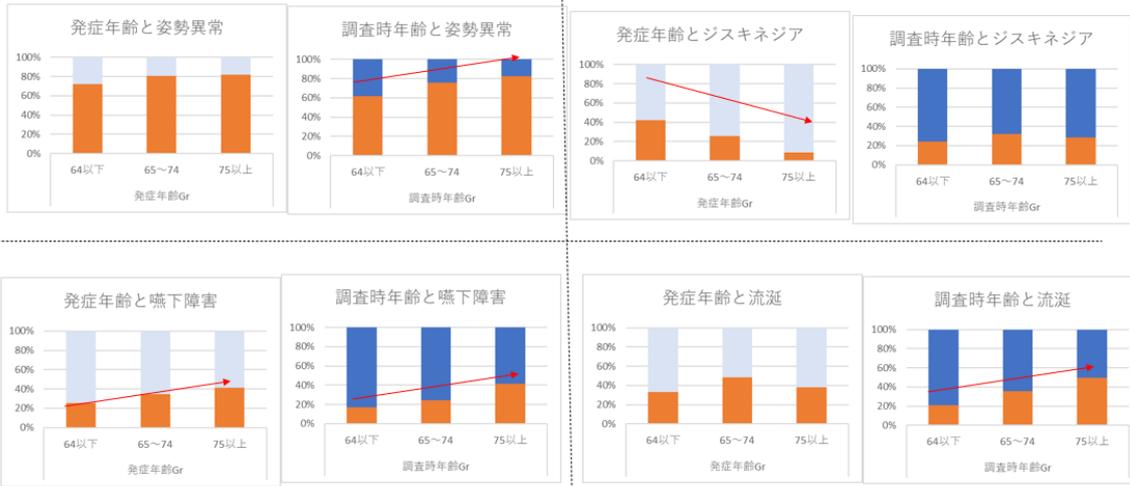
2023年3月までの集積結果に関し、発症年齢階層別、調査時年齢階層別に運動症状、非運動症状の頻度に関する分析を行った。一概に高齢のPDといっても、高齢になって初めてPDを発症したのもあれば、50歳代程度で発症し、すでに10年以上の病歴を持っているものもあるということになる。高齢のPDの運動症状、非運動症状が、発症年齢に依存するものと、その時点の年齢に影響をうけるものがあると考えられる。これらを明らかにするため、発症年齢、評価時の年齢をそれぞれ64才以下、65～74才、75才以上に層別化し、症状の保有率を分析した。解析対象は416名のPD患者のうち、運動及び非運動症状の自覚的評価指標であるMASAC-PD31\*3の記載のある192名（男性81名、女性111名）で、発症年齢は65.2±11.1才（11～85才）、罹病期間は8.2±6.5年（0～55年）、調査時年齢は73.6±8.6才（43～94才）であった。PDの重症度であるヤール重症度分類は2.8±1.1であった。

### 発症および調査時の年齢と運動障害（1）



## 発症および調査時の年齢と運動障害（2）

■ あり ■ なし ■ なし

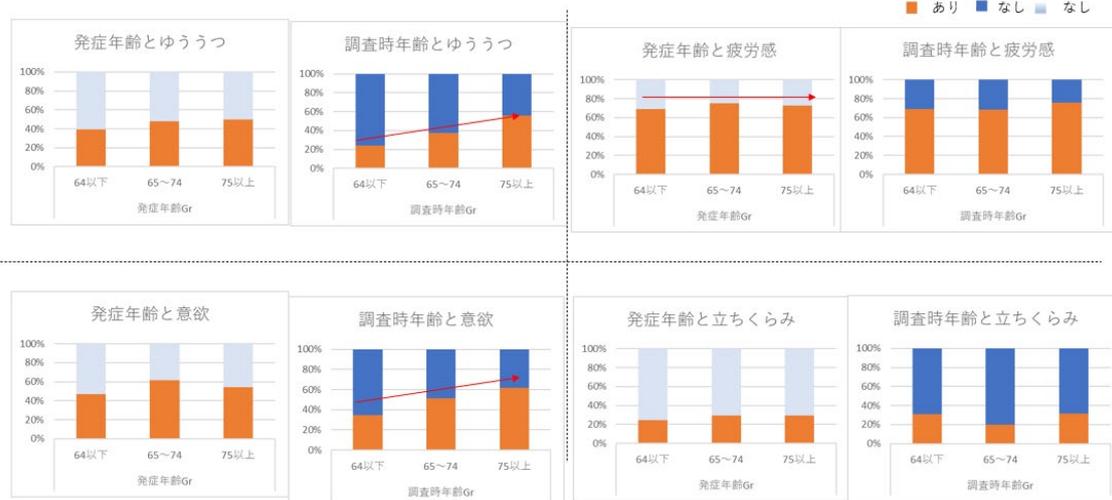


## 発症および調査時の年齢と非運動症状（1）

■ あり ■ なし ■ なし



## 発症および調査時の年齢と非運動症状（2）



運動の OFF 症状は調査時の何れの年齢階層においても 50%以上に見られたが、発症年齢が若いほど高頻度にみられ、75 才以上の発症者においては 25%程度であった。ジスキネジアは治療に関する合併症とも言えるが、発症年齢が若いほど保有割合が高くみられた。一方、歩行障害の有無は発症年齢が上がるにつれ高率となるが、特に調査時年齢が 75 歳以上で高い割合が示され、同様に転倒、すくみ足は調査時年齢が 75 歳以上に高い割合でみられた。姿勢異常の自覚は発症年齢を問わず 70%以上の高い割合に示されたが、調査時の年齢階層の上昇に依存して増える傾向がみられた。非運動症状では日中の眠気は発症年齢を問わず 60%以上に見られたが、調査時年齢が上がるとともに高頻度で見られた。夜間の頻尿は高頻度であるが、調査時 65 才以上で特に高頻度であった。幻視、もの忘れといった認知機能に関わる症状は調査時年齢に応じ高率であった。疲労感は年齢階層を問わず 70%以上の高頻度で示され、うつうつ感はこれより頻度が高いが調査時年齢が上がるとともに高頻度であった。

パーキンソン病治療の一種であるドパミンアゴニスト (DA) は日中の過眠や突発性睡眠、衝動性行動障害、姿勢異常の悪化、下肢浮腫などのマイナス面に影響する可能性がある。運動障害・非運動症状に関わる要因の分析のため、ヤール重症度 (1-5)、調査時年齢、発症年齢、罹病期間、DA 使用の有無を共編量とし、以下の項目の有無について 2 項ロジスティック回帰分析を行った。

| 従属変数   | 共変量     | 有意確率 | オッズ比 | オッズ比の95%信頼区間 |      |
|--------|---------|------|------|--------------|------|
|        |         |      |      | 下限           | 上限   |
| 姿勢異常   | ヤール分類   | .000 | 2.07 | 1.40         | 3.05 |
| 嚥下困難   | 調査時年齢   | .001 | 1.09 | 1.03         | 1.14 |
| ジスキネジア | 罹病期間    | .000 | 1.16 | 1.08         | 1.24 |
| 夜間覚醒   | 調査時年齢   | .011 | 1.07 | 1.02         | 1.13 |
|        | ヤール分類   | .013 | 2.21 | 1.18         | 4.13 |
| 日中眠気   | 調査時年齢   | .025 | 1.05 | 1.01         | 1.09 |
|        | ヤール分類   | .001 | 1.87 | 1.31         | 2.66 |
| 夜間頻尿   | 調査時年齢   | .000 | 1.10 | 1.04         | 1.15 |
| 疲労     | —       | —    | —    | —            | —    |
| ゆううつ   | ヤール分類   | .000 | 1.97 | 1.39         | 2.80 |
|        | DA使用の有無 | .015 | 0.40 | 0.20         | 0.84 |
| 意欲     | —       | —    | —    | —            | —    |

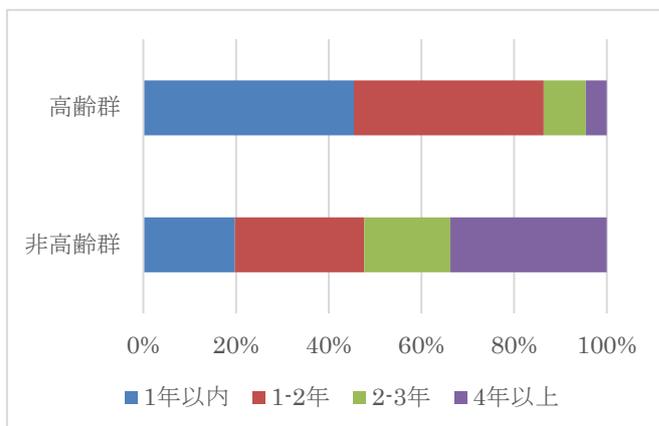
姿勢異常（自覚）はヤール重症度に関係が見られ、ジスキネジアは罹病期間と嚥下困難は調査時の年齢との関連がみられた。夜間頻尿は年齢による調査時年齢との関連が有意であった。ゆううつはヤールの重症度が上がるほど高くなるとともに、DA使用者ではこの頻度が下がることが示された。

## ② 高齢PDの進行と治療に関する分析（辻本）

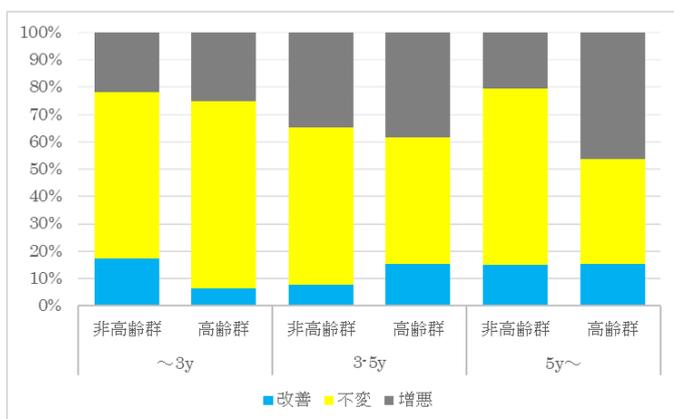
PD患者を学会ガイドラインで治療法が分かれる75歳を区分として高齢群：75歳以上発症、非高齢群：75歳未満の2群に分け、受診までの期間、進行度、薬剤の特徴について解析を行った。加えて、罹病期間により3年間、3-5年間、5年以上に層別化し進行の変化を調べた。

高齢群は症状の出現から受診までの期間が短かった。罹病期間を3年間、3-5年間、5年以上に分けた場合、どの罹病期間においてもYahrステージは高齢群の方が高い傾向があった。1年間におけるYahr重症度の変化をみると、高齢群で増悪した割合も高い傾向にあり、特に経過5年以上の高齢群では50%弱に増悪があった。使用薬剤について調べると登録後の1年間の薬剤変化については、高齢群において、発症初期（5年以内）からL-Dopaを投与・追加する症例が多かった（薬剤変更における、L-Dopaの割合：非高齢群23.8% 高齢群30.4%）。一方で、アゴニストの投与・追加は非高齢群に多かった（薬剤変更における割合：非高齢群38.1% 高齢群13.0%）。

(図) 発症から医療機関受診までの期間



(図) 1年間に於ける Yahr 値の変化



### ③ PD の治療開始時期と重症度変化に関する研究 (今井)

運動合併症併発などの観点から、パーキンソン病の薬物治療をどのタイミングで開始するのがよいのかは、見解が種々ある。薬物治療開始時期が特定できる 277 例について、発症から薬物治療開始までの期間と発症から Yahr3、4、5 に達するまでの期間の関係について検討を行った。発症～薬物治療開始につき、中央値で早期群と晩期群に層別化した。Yahr3、4 に達した時期をアウトカムとした Cox 比例ハザード分析では、薬剤投与開始までの期間は発症年齢、初発症状とともに有意な予後因子として示された。(Yahr3:HR=0.986 p<0.001 Yahr4:HR=0.987 p=0.005)が、Yahr5 では有意ではなかった。これらから、発症から薬物治療開始までの期間は年齢、初発症状と並び独立した運動症状の増悪に関わる因子となる可能性が推察されたが、発症早期に重症化が進む例が早期に薬剤治療が開始されている可能性など、今後さらに個別的な背景因子の検討を加え、適切な薬物治療開始時期の検討をすすめる必要がある。

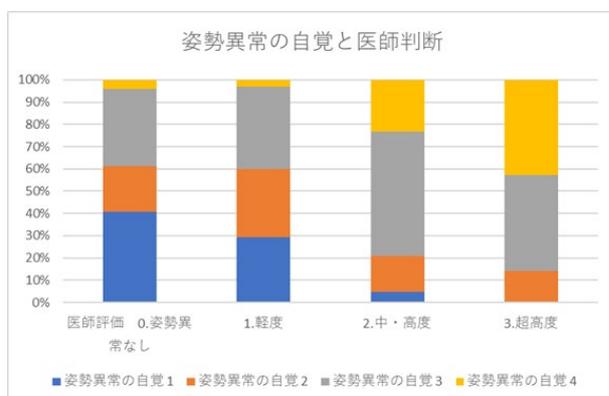
### ④ PD の流涎に関する解析 (山岡)

PDのQOLを下げる因子である流涎に関わる因子の分析を行った。192例を対象に自覚症状スコアであるMASAC-PDの「よだれ」に関する項目について、流涎なし（スコア1）と流涎での支障あり（スコア2～4）に2値化した。よだれ有無を従属変数、ヤール重症度、MAS姿勢障害程度、食事動作の障害程度、嚥下状障害の程度を共編量としてロジスティック回帰分析（変数増加法）を行い解析した。よだれのあり/なしに関係するものはオッズ比から嚥下障害の程度（ $p < 0.001$ 、オッズ比 3.889、95%信頼区間 1.861～8.125）、ヤール重症度（ $p < 0.001$ 、オッズ比 1.884、95%信頼区間 1.286～2.760）、姿勢障害程度（ $p < 0.05$ 、オッズ比 1.632、95%信頼区間 1.077～2.474）の順に影響が大きいことが示された。嚥下障害が影響することからも栄養状態にも影響することが考えられ、流涎の強い患者には栄養障害が起こりやすい可能性が推察される。

#### ⑤ PDの姿勢異常に対するリドカイン治療効果の分析（横井）

リドカイン治療に関する研究を進めるため、年度内に倫理・利益相反委員会の申請を諮り承認を得た。既存9症例の施行を確認しており、今後、脊柱レントゲンの各パラメーターの変化などの分析をすすめる予定である。

今年度は、PD患者のデータベースから姿勢異常の自覚と客観的評価の関連、客観的異常に関わる要因に関する検討を行った。姿勢異常に関しては臨床的に医師の客観的評価として「0なし、1軽度（年齢相応）、2中高度、3超高度」の4段階で評価を行っている。一方、患者の自覚的症状評価として行っているMASAC-PD<sup>31\*</sup><sup>3</sup>では姿勢の異常に関し、「1前屈を指摘されることはない 2前屈を指摘されるが自覚はない 3明らかに前屈で自覚あり 4斜めに前屈み」の4段階評価を行っている。自覚症状と医師の評価がどの程度一致しているのかを分析したその結果、双方には乖離があり、医師評価で姿勢異常が無いとされた者の約40%が、姿勢の悪化を自覚している事が示された。その一方、医師評価で超高度の姿勢異常があるとされたものの10%は自覚を持っていないといった結果であった（下図）。



客観的姿勢異常に関与する項目について、ヤール重症度（1～5）、調査時年齢、発症年齢、罹病期間、ドパミンアゴニスト使用の有無を共変量としたロジスティック回帰分析を

行った。

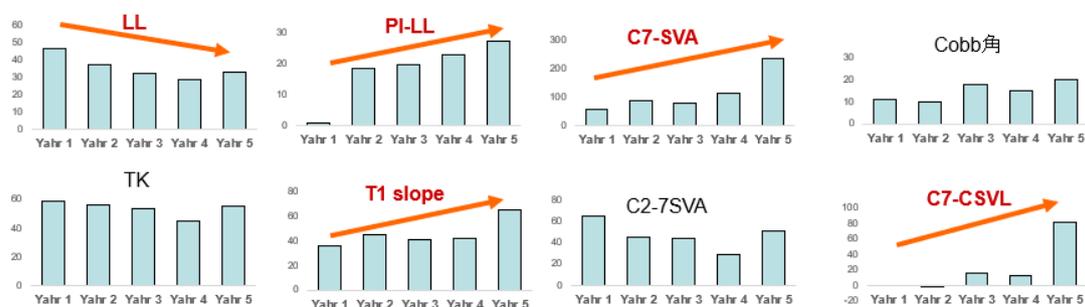
姿勢異常（医師判断）

| 共変量     | 有意確率 | オッズ比  | オッズ非の 95% 信頼区間 |       |
|---------|------|-------|----------------|-------|
|         |      |       | 下限             | 上限    |
| そのときの年齢 | .000 | 1.094 | 1.047          | 1.144 |
| DAの投与   | .029 | 2.263 | 1.086          | 4.715 |

医師評価での「姿勢異常あり」に関わる因子として、調査時年齢が高いことに加え、ドパミンアドニストの投与が有意でありオッズ比はより高かった。

#### ⑥ PD の姿勢異常の客観的評価に関する研究（松井）

PD の姿勢異常に関する客観的評価：全脊柱レントゲンに関し、アライメントの評価を行っている。55名の解析結果では、冠状面、矢状面アライメントは Cobb 角：15. ±13.8 度、C7-CSVL(右に shift が+表記)：+12.4 ±32.5mm、PT：22.4 ±9.3 度、SS：33.1 ±7.8 度、PI：53.2 ±10.4 度、腰椎前弯角：32.5 ±23.8 度、PI-LL：20.7 ±23.2 度、C7-SVA：98.3 ±74.5mm、胸椎後弯角：55.6 ±13.2 度、C2-7 前弯角：19.1 ±20.9 度、C2-7 SVA：49.7 ±18.4mm、T1 slope：44.5 ±18.2 度で冠状面での側弯変形と冠状面、矢状面ともにバランス不良で、PI-LL ミスマッチと胸椎後弯角と T1 slope の上昇を認め、矢状面で高度バランス不良とされる C7-SVA90mm 以上の患者は 48.2%と高率であった。ヤール分類別のパラメーターは LL、PI-LL、C7-SVA、T1 slope が病期進行でバランス不良となる傾向にあったが、TK、cobb 角は重症度で変わらなかった(図)。



骨格筋評価は四肢筋量：14.65 ±2.88kg、SMI：6.26 ±1.02kg/m<sup>2</sup>で Sanada 基準での筋量サルコペニアを有する患者は 22 名(40%)で住民健診でのサルコペニア有病率(10-20%)より多く、ヤール 3 以上では 48.0%と高率であった。骨粗鬆症については腰椎 YAM 値：81.2%、大腿骨 YAM 値：71.3%と平均では 70%を割ることはなかったが、脊椎圧迫骨折を有する患者は 9 名(16.3%)で、何らかの骨粗鬆症薬を使用している患者は 16 名(29.1%)であった。バランス不良、悪化や代償機構の破綻の要因として PD の病態と共に骨格筋量や骨粗鬆症の合併が考えられるが、特にサルコペニア、病期と共に合併率が高くなっていることより、PD における姿勢異常、脊椎バランスはサルコペニアが関係する可能性が示唆された。今後も集積例の測定分析を続け、縦断的变化、薬剤など他の因子の修飾に関し、分

析を進める。

### (3) てんかんの認知症への関わりに関する研究（横井）：

高齢者のてんかん患者に関する研究について、今年度に倫理委員会の承認を得た。2021年4月に開設した高齢者てんかん外来において、認知機能の推移、薬剤の反応性等を継続的に確認している。また、ものわすれ外来における脳波検査の施行率を確認し、認知症患者から効果的にてんかんを診断する方法を検討中である。非専門医でも効率的にてんかん診断を可能とすることを目的とし、てんかんのスクリーニングを行うための質問紙を試行・改善している。データリストの作成と、問診表の検討により、認知症患者の中でのてんかんの診断に寄与する項目の検討を進めている。

## D. 考察と結論

PD患者は運動症状以外に多彩な症状をもち、また、進行性疾患であるため、近年ではADLのみならず、QOLを重視した治療介入の重要性がより強調されている。入院患者の分析では、身体的ADLに関わると考えられる項目の満足度の低さとともに、痛みや不安感に関する項目の満足度の低さがPDでみられた。年齢、入院時の背景疾患、ADLの能力をマッチさせたnLBD高齢者との比較では、うつスコアにも差が無くなるが、PDではやはり身体面の満足度が低い傾向があった。このことは、PDの身体に関する健康感が、FIMで評価されるADLの水準やうつといった側面だけでなく、痛みや不安、姿勢の障害、他に一般にPDでみられやすい頻尿や起立性低血圧でのめまい感など今回の検討で捉えられていない要因の関与があることも推測させる。

外来通院PD患者のデータベースよりの分析では、年齢階層別の解析では、運動のOFF症状、ジスキネジアなど明らかに発症年齢が若い者に頻度が高く見られる症状があるが、特に非運動症状の多くが調査時の年齢に依存して高齢者に頻度が高くなることが示された。また、PDの運動症状に着目した診療では見逃されがちな夜間の頻尿や疲労感の自覚などは非常に頻度が高く、QOLを重視していく上で着目が必要と考える。

前屈・側屈・首下がりといった姿勢異常はPDで多く見られ、腰痛や背部痛に結びつくとともに、バランス異常による転倒の原因となりうる。姿勢異常に関する医師の観察評価と患者の自覚には乖離があり、医師評価で姿勢異常が無いとされた者の約40%が、姿勢の悪化を自覚している事が示された。その逆に、医師の観察では超高度の姿勢異常があるとされた者の10%は自覚が無かった。医師の臨床判断は、短時間の着衣の上からの診察では軽度の状態が見逃されやすいこと、診察時間帯以外の状態の評価が不十分である事などが考えられ、また、緩徐な進行は患者に異常の自覚を与えていないといった可能性がある。姿勢異常の有無（医師観察）はそのときの年齢が高いことが影響するが、今回の検討では治療薬であるドパミンアゴニストの投与はさらに高いオッズ比で姿勢異常に関与している可能性が示された。姿勢異常に関しては脊柱X-Pの解析が最も客観的といえる。X-Pの解

析では、アライメントが冠状面、矢状面ともにバランス不良となっており、病期が進行するにつれて、特に矢状面バランスが高度不良となっているため代償機構の破綻が起こっている可能性が示された。また、PDの骨塩量は有意に低下していなくても、圧迫骨折の所見がみられ、転倒頻度の高さや動きの鈍さで転倒時の身体防御が不十分なため骨折を起こしやすいといった可能性なども推察される。今後、姿勢異常に関しては、実施しているリドカイン療法に関する評価を進める予定をしている。

流涎もPDでしばしばみられ、激しい場合は常時拭ったり、ハンカチを咥えているといった状態になりQOLを損ねる原因となる。これに着目した検討では、流涎は嚥下の程度に最も関係が深く、流涎の問題のある患者に対し栄養障害の評価や嚥下リハビリテーションの介入を考えるなどの必要性が示唆された。

高齢のPDでは発症からの経過年数のどの段階でも非高齢PDより増悪が速い事が示され、症状の顕在化が早いいため非高齢発症より早期に受診している者が多い。薬剤治療をどの時点ではじめるかは議論の余地があるところであり、今回の検討では薬剤投与開始が早い者で重症度が進みやすい現象も示されたが、これに関してはさらに検討を進める必要がある。

今回は治療薬の投与状況につき情報収集をすすめドパミンアゴニスト（DA）使用の有無による症状への関与を一部解析した。DAの使用は先述のように姿勢障害の増悪への関与がある一方、うつ症状の軽減への関与の可能性がある事が示された。今後用量との関係、他の薬剤の症状への影響の分析を進める。また、今回までの分析に加え、次年度は、PD患者の姿勢障害に対するリドカイン療法の検証、PDの便秘に対する超音波エコーを用いた診断と治療薬選択に関わる検証を進める。また、高齢者てんかんの研究について倫理・利益相反委員会の承認を得ており、これに関する現状分析を進めるとともに、簡易な診断法の確立について具体的に進める。

## 結論

PD患者は同年齢で同程度のADLを持つ高齢者と比べても身体的な健康観に対する満足度が低い。高齢PDでは頻尿をはじめとする非運動症状の頻度が増えるとともに、運動症状の進行も速く、姿勢バランスも不良となりやすい。治療薬による運動症状、非運動症状の修飾も見られる。これらに関連する要因の分析をさらに進め転倒骨折予防、姿勢異常や非運動症状を含めた包括的な評価を進め、QOLを重視した有効な介入につなげる必要がある。また、高齢者てんかんの実情把握と簡易な診断の確立は高齢社会において重要な課題であり研究を進める。

## 参考文献：

1. Savica R, Grossardt BR, Rocca WA, Bower JH. Parkinson disease with and without Dementia: A prevalence study and future projections. *Mov Disord*.

2018;33(4):537-543.

2. 福原俊一、鈴鴨よしみ、SF-8 日本語版マニュアル：特定非営利活動法人 健康医療評価研究機構、京都、2004
3. 野川茂ら 臨床神経 2011 ; 51 : 321-329
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:M146-156

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表・原著

1. Sakurai K, Nihashi T, Kimura Y, Iwata K, Ikenuma H, Arahata Y, Okamura N, Yanai K, Akagi A, Ito K, Kato T, Nakamura A, Mulniad Study Group. Age-related increase of monoamine oxidase B in amyloid-negative cognitively unimpaired elderly subjects. *Ann Nucl Med*. 2022;36(8):777-84.
2. Nihashi T, Sakurai K, Kato T, Iwata K, Kimura Y, Ikenuma H, Yamaoka A, Takeda A, Arahata Y, Washimi Y, Suzuki K, Bundo M, Sakurai T, Okamura N, Yanai K, Ito K, Nakamura A, Mulniad Study Group. Patterns of Distribution of 18F-THK5351 Positron Emission Tomography in Alzheimer's Disease Continuum. *J Alzheimers Dis*. 2022;85(1):223-34.
3. Yasuoka M, Shinozaki M, Kinoshita K, Li J, Takemura M, Yamaoka A, Arahata Y, Kondo I, Arai H, Satake S. Prediction of Nursing Home Admission Using the FRAIL-NH Scale Among Older Adults in Post-Acute Care Settings. *J Nutr Health Aging*. 2023;27(3):213-218.
4. Tsujimoto M, Suzuki K, Saji N, Sakurai T, Ito K, Toba K; Registry Study Group ORANGE. Organized Registration for the Assessment of Dementia by the Nationwide General Consortium Toward Effective Treatment (ORANGE) Registry: Current Status and Perspectives of Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2022;88(4):1423-1433. doi: 10.3233/JAD-220039. PMID: 35811519.
5. Reply to the letter titled, "Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease Sometimes Coexist" Masashi Tsujimoto *Intern Med*. 2022 Aug 15;61(16):2557. doi: 10.2169/internalmedicine.9108-21. Epub 2022 Feb 1.
6. Tsujimoto M, Suzuki K, Takeda A, Saji N, Sakurai T, Washimi Y. Differentiating Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer's Disease Using the Fall Risk Evaluation Questionnaire *Intern Med*. 2022 Jun 1;61(11):1687-

1692. doi: 10.2169/internalmedicine.8383-21. Epub 2021 Oct 26.

7. 辻本昌史、佐治直樹、鈴木啓介 脳神経内科認知症レジストリ「認知症レジストリ：現状と課題」科学評論社 Vol. 98 No. 2 P. 218-226
8. Yoshihito Sakai, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Tsuyoshi Watanabe, Hiroki Iida, Ken Watanabe. Clinical characteristics of geriatric patients with non-specific chronic low back pain. *Sci. Rep.* 12(1): 1286, 2022.
9. Yoshihito Sakai, Tsuyoshi Watanabe, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Naoaki Osada, Takaya Sugiura, Yoshifumi Morita, Keitaro Kawai, Tadashi Ito, Kazunori Yamazaki. Proprioception and Geriatric Low Back Pain. *Spine Surg Relat Res.* 6(5): 422-432, 2022.
10. Hiroki Iida, Yoshihito Sakai, Taisuke Seki, Tsuyoshi Watanabe, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Shiro Imagama. Bisphosphonate treatment is associated with decreased mortality rates in patients after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 33(5): 1147-1154, 2022.
11. 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、森田良文、河合佳太郎、福原 晟、伊藤忠、山崎一徳. 固有感覚機能診断の高齢者慢性腰痛への応用. *脊椎脊髄ジャーナル* Vol. 35(5) : 309-314, 2022.

## 2. 学会発表

1. 佐竹勇紀, 服部誠, 横井克典, 平賀経太, 坪井崇, 佐藤茉紀, 鷺見幸彦, 新畑豊, 鈴木啓介, 堀明洋, 勝野雅央. パーキンソン病患者における尿中 titin 濃度と ADL との関連. 第 16 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2022. 7. 21 東京
2. 辻本昌史、鈴木啓介、横井克典、山岡朗子、堀部賢太郎、武田章敬、新畑豊、鷺見幸彦. 高齢発症のパーキンソン病における治療方法の検討. 第 6 回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会 2022. 7. 30 WEB 開催
3. 二橋尚志, 櫻井圭太, 加藤隆司, 岩田香織, 池沼宏, 木村泰之, 武田章敬, 新畑豊, 中村昭範, 伊藤健吾 1, 2, 4, ADSAT Study Group. AD continuum における 18F-MK-6240 の集積分布 - 第 2 報 -. 第 62 回日本核医学会学術総会、2022. 9. 7 京都
4. 新畑豊. 認知症診療における SPECT の役割. 第 63 回日本神経学会学術集会 ランチョンセミナー39 2022. 5. 20 東京
5. 金子直樹、高橋亮太、加藤隆司、新畑豊、関谷禎規、岩本慎一、田中耕一、中村昭範、BATON study group. IP-MS による血漿中 Neurogranin バイオマーカーの探索. 第 41 回日本認知症学会学術集会, 2022. 11. 25 東京
6. 二橋尚志, 徳田隆彦, 櫻井圭太, 建部陽嗣, 新畑豊, 武田章敬, 加藤隆司, 中村昭範, BATON Study Group. 前頭側葉変性症とアルツハイマー型認知症の血液バイオマーカーを用いた鑑別診断能. 第 41 回日本認知症学会学術集会, 2022. 11. 25 東京

7. 岩田香織, 徳田隆彦, 加藤 隆司, 建部陽嗣, 二橋尚志, 櫻井圭太, 新畑 豊, 武田章敬, 中村 昭範, study group BATON. ATN 対応血液バイオマーカーと脳ネットワークの機能的連結との関連. 第 41 回日本認知症学会学術集会, 2022. 11. 25 東京
8. Mikako Yasuoka, Mio Shinozaki, Kaori Kinoshita, Jiaqi Li, Marie Takemura, Akiko Yamaoka, Yutaka Arahata, Izumi Kondo, Hidenori Arai, Shosuke Satake. Association between home-visit or day-care services use and acute illness or mental stress in patients discharged from a community-based integrated care ward. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILTY AND SARCOPENIA (ACFS), Oct 27-28, Nagoya, Japan.
9. 辻本昌史 スポーツに関わるめまいとふらつき 第 33 回日本臨床スポーツ医学会 札幌、2022 年
10. 辻本昌史、鈴木啓介、横井克典、山岡朗子、堀部賢太郎、武田章敬、新畑豊、鷺見幸彦 高齢発症のパーキンソン病における治療方法の検討 第 6 回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会、Web、2022 年
11. 辻本昌史、鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二 MCI レジストリ (ORANGE-MCI) の構築と解析 第 63 回日本神経学会学術大会、東京、2022 年
12. 松井寛樹 酒井義人 若尾典充 長田直祥 サルコペニアは腰椎変性すべり発生に関連する 第 51 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2022/4/21-23 横浜
13. 松井寛樹 酒井義人 渡邊剛 若尾典充 長田直祥 杉浦喬也 サルコペニアは腰椎変性すべり発生に関連する 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022/5/19-22 神戸
14. 松井寛樹 酒井義人 渡邊剛 若尾典充 長田直祥 金子怜奈 下位腰椎骨粗鬆症性椎体骨折における入院保存治療成績 第 24 回日本骨粗鬆症学会 2022/9/2-4 大阪
15. 松井寛樹 酒井義人 若尾典充 長田直祥 高齢者圧迫性頸髄症手術における年代別手術成績とサルコペニアの関与 第 25 回日本低侵襲脊椎外科学会学術集 2022/11/17-18 京都
16. 松井寛樹 酒井義人 若尾典充 長田直祥 PLIF における  $\beta$ -TCP とヒト脱灰骨基質 (DBM) を併用した短期骨癒合成績の比較 第 31 回日本脊椎インストルメンテーション学会 2022. 11. 25-26 大阪
17. 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 腰部脊柱管狭窄症における黄色靭帯肥厚とインスリン抵抗性 第 51 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2022. 4. 21-23 横浜
18. 酒井義人 渡邊剛 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 杉浦喬也 高齢者の固有感覚機能低下に影響する因子の検討 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022. 5. 19-22 神戸
19. 酒井義人 渡邊剛 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 杉浦喬也 老化に伴うサルコペニアと腰痛 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022. 5. 19-22 神戸

20. 酒井義人 渡邊剛 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 杉浦喬也 高齢者の非特異的慢性疼痛におけるゲノムワイド関連解析 第64回日本老年医学会 2022.6.2-4 大阪
21. 酒井義人 渡邊剛 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 金子怜奈 高齢者慢性腰痛における骨量と骨格筋量の推移 第24回日本骨粗鬆症学会 2022.9.2-4 大阪
22. 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 固有感覚機能改善による腰痛治療 第30回日本腰痛学会 2022.10.21-22 盛岡
23. 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 高齢者の慢性腰痛における難治性に関する因子の検討 第30回日本腰痛学会 2022.10.21-22 盛岡
24. 渡邊剛 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 杉浦喬也 下肢人工関節手術におけるロコモ度改善度と筋肉量、フレイルの関係 第95回日本整形外科学会学術総会 2022.5.19-22 神戸
25. 渡邊剛 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 杉浦喬也 老年内科医が関わるFLSの実例 第64回日本老年医学会 2022.6.2-4 大阪
26. 若尾典充 酒井義人 松井寛樹 長田直祥 骨粗鬆症性椎体骨折後生命予後の検討 受傷時MRI輝度変化情報を含む多変量解析結果 第51回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2022.4.21-23 横浜
27. 若尾典充 酒井義人 松井寛樹 長田直祥 OVF 受傷時MRI信号変化と一年後機能予後の相関 受傷時MRI輝度変化情報を含む多変量解析結果 第51回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2022.4.21-23 横浜
28. 長田直祥 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 腰部脊柱管狭窄症における下腿浮腫 多変量解析によるリスク因子の検討 第51回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2022.4.21-23 横浜
29. 長田直祥 酒井義人 渡邊剛 若尾典充 松井寛樹 杉浦喬也 腰部脊柱管狭窄症における下腿浮腫 多変量解析によるリスク因子の検討 第95回日本整形外科学会学術総会 2022.5.19-22 神戸
30. 杉浦喬也 酒井義人 渡邊剛 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 後期高齢者における関節リウマチ長期罹患による影響 第95回日本整形外科学会学術総会 2022.5.19-22 神戸

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特記事項無し