

高齢レビー小体病の特性と治療およびてんかんの認知症への関わりに関する研究

(25-8)

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)

研究要旨

本研究班では、レビー小体病 (LBD) 及びてんかんと認知症に関する研究を行っている。LBD は加齢とともに頻度が増え、高齢者の ADL、QOL の大きな阻害因子となり、脳神経内科領域で重要な位置づけを占める疾患群である。パーキンソン病 (PD) はレビー小体型認知症 (DLB) と同一スペクトラムの LBD の一型である。PD は多彩な症状を併せ持つ神経難病であり、主症状である運動障害以外にも、認知機能低下、精神症状、起立性低血圧、自律神経症状や原因のはっきりしない疼痛ややせといった症状を呈し、フレイルの状態に結びつく。長期の薬剤治療経過とともに症状変動やジスキネジアなどの運動合併症、姿勢異常、突発性睡眠、幻視や妄想などの精神症状の増悪などの修飾が加わることで病態はさらに複雑となり ADL、QOL の障害を招く。特に高齢患者は、骨折、肺炎、心不全等、様々な合併症が入院のきっかけとなり、これを契機に大きく ADL を低下させることがある。高齢 PD では若年患者と臨床的特性も異なる点があり、異なる治療戦略も必要となる。これらの現状を分析し、ADL・QOL の改善に結びつける方法を考案することは重要な課題である。症状経過、薬剤治療歴に関する横断的状态および縦断的变化に関しデータベース化をすすめる多数例の解析を行う。これにより、PD 治療において問題となる、運動症状、非運動症状とサルコペニアや薬剤との関連の分析を進める。

一方、てんかんは高齢者において見逃されやすい病態であり、十分な診断がなされずに ADL の悪化要因となっている可能性がある。認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病 (AD) では、てんかんの合併頻度が一般高齢者より高い事は知られており、てんかん合併 AD は認知機能の悪化がより見られやすいとされている。AD における脳波のてんかん性放電と PET によるアミロイド病理の関連につき分析を行った。

主任研究者

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	今井 和憲	国立長寿医療研究センター	脳神経内科部 (医長)
	横井 克典	国立長寿医療研究センター	脳神経内科部 (医師)
	松井 寛樹	国立長寿医療研究センター	整形外科部 (医長)

A. 研究目的

A) 高齢レビー小体病に関わる研究：

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次いで多い神経変性疾患である。65 歳以上に限ると PD の有病率はそれ以下の 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。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 患者は振戦、筋強剛、姿勢反射障害や姿勢異常といった運動障害とともに、漠然とした痛み、排尿障害や便秘、起立性低血圧などの自律神経症状や、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が出現しフレイルの状態に結びつく。長期にわたる治療経過の中で 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・増悪させる可能性があり、これを明らかにする事は重要であると考えられる。多数例の PD 患者の症状、使用薬剤などに関しデータベース化し、高齢 PD の臨床的特徴を抽出し、治療薬剤等との関係を分析する。また、入院治療に関わる要因の分析を行う。

B) てんかんの認知症への関わりに関する研究：アルツハイマー病におけるてんかん性放電とアミロイド病理の関連に関わる研究

アルツハイマー病 (Alzheimer' s disease: AD) では、てんかん性活動が認知機能低下に関与する可能性が示唆されているが、日常診療で行われるルーチン脳波 (EEG) で検出されるてんかん性放電 (epileptiform discharges: EDs) とアミロイド病理との関連は十分に明らかではない。本研究では、memory clinic における実臨床コホートを用いて、EDs とアミロイド PET による脳アミロイド病変との関連を検討した。

B. 研究方法

A) 高齢レビー小体病に関わる研究

A-1) 高齢パーキンソン病の臨床的特性と症状修飾因子に関する研究：(新畑)

1) LBD 患者データベース集積

PD/DLB 患者を対象として、以下の情報を診療録より収集し、横断的かつ経年的な変化を含めた縦断的なデータベース化を進める。初診時および調査時症状：重症度 (ヤール分類)、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 自覚症状スケール MASAC-PD31*²。治療薬・姿勢障害・骨粗鬆症合併の有無：脊柱 X 線・骨塩・体組成定量結果。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)

2) 高齢PDの運動症状・非運動症状の特徴に関する解析：

発症年齢、調査時年齢、罹病期間、ヤールの重症度、運動症状、非運動症状、治療薬

(種類・量) 関する各パラメーターにつき記述的統計を行う。年齢階層別にみた重症度、運動症状、非運動症状の頻度の違いを横断的に分析した。

3) PD治療薬の使用頻度、使用量と運動・非運動症状の関連：

評価時に投与されていた抗パーキンソン病薬の種類と量を調べた。各薬剤はL-DOPA換算量に等力価換算し解析に用いた。年齢、罹病期間などを含めた多変量解析を用い症状との関係を解析した。

A・2) 高齢PDの入院治療が症状に与える影響の実態に関する研究—PD患者における入院状況および入院頻度に関連する要因の検討：(今井)

パーキンソン病患者における入院の診療科構成および入院頻度に関連する要因を明らかにすることを目的とする。特に、臨床症状(Hoehn-Yahr分類)の変遷と、年齢、性別、罹病期間といった患者背景が、入院回数にどのような影響を与えているかを検証した。入院診療科の内訳、および入院前後1年以内における臨床症状(Hoehn-Yahr分類)の変化を調査した。また、1年間あたりの入院回数を目的変数とし、年齢、性別、罹病期間を説明変数とした重回帰分析を実施した。

A・3) 高齢PDの姿勢異常の程度とそれに関わる要因に関する分析：(松井)

姿勢異常の程度を脊椎X-Pの各パラメーター測定から評価し、横断的な分析とともに縦断的变化を分析する。PDの各臨床症状や治療薬との関連とともに骨粗鬆、サルコペニアとの関わりの分析をすすめ、姿勢障害の実態と危険因子を分析する。

B てんかんの認知症への関わりに関する研究：アルツハイマー病におけるてんかん性放電とアミロイド病理の関連：(横井)

認知機能低下を主訴として受診し、抗アミロイド抗体治療の適応評価の一環としてアミロイドPETを施行した166例を対象とした。このうち61例に対してルーチンEEGを施行し、明確なspike-and-waveまたはsharp-and-waveをてんかん性放電(ED)陽性と定義した。アミロイドPET陽性率、Centiloid(CL)値、ならびにEDとアミロイドPET陽性との関連について解析した。さらに、年齢、性別、Mini-Mental State Examination(MMSE)を調整因子とした多変量ロジスティック回帰解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は各々、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て行った。データの解析は個人を特定できる情報を切り離し実施した。

C. 研究結果

A) 高齢レビー小体病に関わる研究

A-1) 高齢パーキンソン病の臨床的特性と症状修飾因子に関する研究

2026 年 3 月末までに 482 名、延べ評価 1658 件の臨床情報を集積した。医師による客観的評価、自覚症状評価 (MASAC-PD31)、その時点での投与薬剤の情報のある 300 例を選択し、そのうち最も新しい評価回のデータを対象とした。

属性は以下であった。

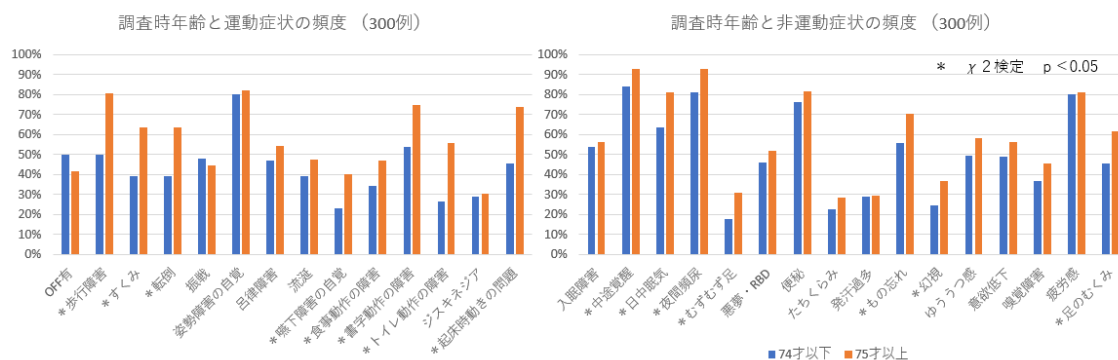
発症年齢 (平均±SD) : 67.5±10.5 才、調査時年齢 (平均±SD) : 76.0 才±8.0 才

罹病期間 (平均±SD) : 8.4±6.4 年、ヤール重症度 : I -29 例 II -75 例 III -93 例 IV -70 例 V -33 例

調査時の年齢をもとに 74 才以下 (nLSE 群) と後期高齢者に相当する 75 才以上 (LSE 群) の 2 群に分けた。nLSE 群は 106 名 (平均年齢 67.6±6.3 才)、LSE 群は 194 名 (80.6±4.1 才) であった。LSE 群ではヤール重症度が有意に高いが、統計学的には有意ではないが平均罹病期間が短い傾向がみられた (下表)。

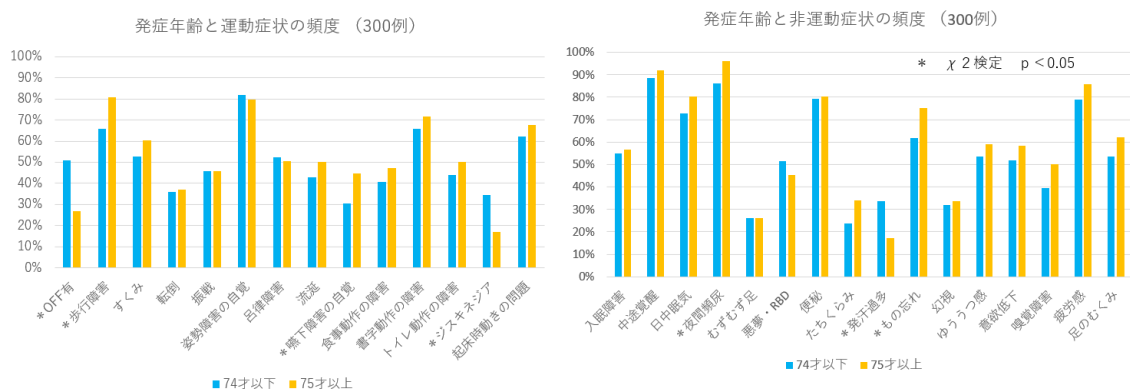
	調査時年齢	N	平均	標準偏差	p 値 (t-test)
発症年齢	74才以下	106	58.2	9.9	<.001
	75才以上	194	72.6	6.5	
罹病期間	74才以下	106	9.3	8.0	0.082
	75才以上	194	7.9	5.3	
ヤール分類	74才以下	106	2.6	1.1	<.001
	75才以上	194	3.2	1.1	

MASAC-PD31 による運動、非運動症状の自覚的な頻度をしらべた。各症状は症状保有の有無で 2 値化し、解析を行った。図に発症時年齢階層別および調査時年齢階層別の症状保有割合と年齢群による頻度差 (Person の χ^2 検定) を示す。



歩行障害、すくみ足、転倒、嚥下障害、食事動作および書字動作の障害、トイレ動作の障害、起床時の動きの問題が LSE 群で高頻度であったが (χ^2 検定、 $p < 0.05$)、Wearing-off

と振戦、姿勢障害、呂律障害、流涎、ジスキネジアの頻度は有意な差はなかった。一方、非運動症状の多くも LSE 群に高頻度だが悪夢・RBD、便秘、立ちくらみ、発汗過多、意欲低下、嗅覚障害、疲労感の評価時年齢群での頻度差は有意ではなかった。中途覚醒、夜間頻尿は LSE 群に多い (χ^2 検定、 $p < 0.05$) が、nLSE 群においても 80% 以上と高頻度に見られた。疲労感は群間差はないが、いずれの年齢群も 80% と高率であった。同様に発症年齢により 74 才以下と以上の群にわけ、各症状の頻度を比較した場合には、wearin-off、ジスキネジアは 74 才以下発症の群に有意に高頻度であった (χ^2 検定、 $p < 0.05$) (下図)。



評価時の治療薬の内容に関し使用頻度を分析した。PD 治療薬の使用頻度の内訳では L-DOPA は 96% とほぼ全員に使用されており、次いでドパミンアゴニスト (DA)、MAO-B 阻害剤 (MAOBI) の順に高頻度に用いられていた。MAO-B 阻害剤 抗コリン剤 アマンタジンは評価時年齢で 75 才未満の使用割合が高かった。

300例における各抗パーキンソン病薬の使用頻度(評価時年齢群別)					
		全体の使用割合	74才以下	75才以上	p(χ ² 検定)
LDOPA		96.0 %	94.3 %	96.9 %	0.28
DA	内服	28.7 %	27.4 %	29.4 %	0.71
	外用	20.3 %	19.8 %	20.6 %	0.87
DA	TOTAL	48.7 %	47.2 %	49.5 %	0.87
MAOBI		39.0 %	47.2 %	34.5 %	0.03
COMTI		25.6 %	25.5 %	25.7 %	0.96
ゾニサミド		13.3 %	13.2 %	13.4 %	0.96
イストラデフィリン		11 %	9.4 %	11.9 %	0.52
抗コリン		11 %	19.8 %	6.2 %	<0.001
アマンタジン		9.7 %	14.2 %	7.2 %	0.001

各治療薬剤量を 1 日あたりの L-DOPA 換算用量相当量 (levodopa equivalent daily dose : LEDD) に変換し^{*3、4}、薬剤投与量について調べた。各々の群の抗パーキンソン病薬の LEDD は以下であった。LDOPA-DCI と COMT 阻害剤であるエンタカポンの合剤であるスタレボ® (STL) は L-DOPA 量と COMT 阻害剤による L-DOPA 等価量に分けて計

算した。

LDOPA換算用量相当量 (levodopa equivalent daily dose : LEDD)				
	調査時年齢	平均	SD	p (t-test)
LDOPA(mg)	74才以下	286.8	137.9	0.024
	75才以上	327.1	151.4	
DA_LEDD	74才以下	94.2	131.9	0.399
	75才以上	109.1	169.1	
MAOBI_LED D	74才以下	35.8	48.9	0.139
	75才以上	27.2	47.0	
COMTI_LED D	74才以下	41.3	67.1	0.533
	75才以上	47.3	86.2	
アデノシン RI_LEDD	74才以下	6.0	19.8	0.086
	75才以上	11.3	33.0	
ゾニサミド _LEDD	74才以下	12.3	33.0	0.778
	75才以上	13.4	34.2	
アマンタジン _LEDD	74才以下	25.0	65.2	0.010
	75才以上	7.5	28.9	
抗コリン _LEDD	74才以下	34.0	77.0	0.006
	75才以上	11.3	46.4	
LEDD合計	74才以下	535.4	312.1	0.653
	75才以上	553.7	376.3	

薬剤の投与量に関しては、2群の間に全薬剤合計の LEDD は有意な差はなかった。L-DOPA 量は LSE 群で多くみられた。抗コリン剤、アマンタジンの LEDD は nLSE 群で多かった。ドパミンアゴニスト (DA)、MAO-B 阻害剤 (MAOBI)、アデノシン受容体拮抗剤、ゾニサミドの LEDD は、両群に差がなかった。

TOTAL_LDOPA 量 (LDOPA 量および COMT 阻害剤の LDOPA 増幅分 LEDD を加えた量)、MAO-B 阻害剤の LEDD (MAOBI_LED)、DA の LEDD (DA_LED) の各薬剤投与量、調査時年齢、罹病期間、ヤール重症度を従属変数とし、各自覚症状の有無との関係につきロジスティック回帰分析を用いて解析を行った。結果を以下の表に示す。

Logistic回帰分析結果 (300例 6共変量 変数漸増法)

従属変数	共変量	B	有意確率	Exp(B)	EXP(B) の 95% 信頼区間		従属変数	共変量	B	有意確率	Exp(B)	EXP(B) の 95% 信頼区間	
					下限	上限						下限	上限
OFF時間有無	そのときの年齢	-0.039	0.018	0.962	0.931	0.993	入眠障害	罹病期間	0.063	0.003	1.065	1.021	1.11
	罹病期間	0.129	<.001	1.137	1.079	1.199	中途覚醒	そのときの年齢	0.068	0.002	1.07	1.026	1.117
	DA_LEDD	0.003	0.001	1.003	1.001	1.005	日中眠気	ヤール分類	0.566	<.001	1.761	1.366	2.269
歩行障害	そのときの年齢	0.101	<.001	1.106	1.061	1.153	夜間の尿意	そのときの年齢	0.081	<.001	1.084	1.037	1.133
	ヤール分類	0.752	<.001	2.122	1.529	2.946	ヤール分類	ヤール分類	0.384	0.036	1.469	1.025	2.105
	Total_LDOPA量	0.003	0.009	1.003	1.001	1.004	むずむず感	そのときの年齢	0.043	0.022	1.044	1.006	1.083
すくみ	そのときの年齢	0.046	0.011	1.047	1.011	1.085	罹病期間	罹病期間	0.065	0.003	1.067	1.023	1.114
	ヤール分類	0.851	<.001	2.343	1.783	3.079	悪夢・RBD	Total_LDOPA量	0.002	0.004	1.002	1.001	1.003
振戦	Total_LDOPA量	-0.002	0.008	0.998	0.997	1	便秘	ヤール分類	0.37	0.01	1.448	1.091	1.921
	ヤール分類	0.575	<.001	1.778	1.333	2.372	Total_LDOPA量	Total_LDOPA量	0.003	0.007	1.003	1.001	1.004
姿勢障害	ヤール分類	0.484	<.001	1.622	1.305	2.015	立ちくらみ	—					
	ヤール分類	0.271	0.017	1.312	1.05	1.639	発汗過多	罹病期間	0.046	0.032	1.047	1.004	1.092
流涎	Total_LDOPA量	0.002	0.021	1.002	1	1.003	DA_LEDD	DA_LEDD	0.004	<.001	1.004	1.002	1.005
	そのときの年齢	0.059	0.002	1.061	1.022	1.101	もの忘れ	そのときの年齢	0.062	<.001	1.064	1.031	1.098
嚥下障害	ヤール分類	0.253	0.033	1.288	1.021	1.624	幻覚	ヤール分類	0.643	<.001	1.902	1.493	2.422
	ヤール分類	0.137	<.001	1.147	1.086	1.212	ゆううつ	ヤール分類	0.414	<.001	1.513	1.219	1.877
ジスキネジア	罹病期間	0.003	<.001	1.003	1.001	1.004	意欲低下	ヤール分類	0.359	0.002	1.432	1.139	1.801
	Total_LDOPA量	0.067	0.002	1.07	1.026	1.115	DA_LEDD	DA_LEDD	-0.003	<.001	0.997	0.995	0.999
起床時の起き上がり	そのときの年齢	0.098	0.003	1.103	1.034	1.177	嗅覚障害	—					
	罹病期間	1.21	<.001	3.353	2.325	4.835	疲労感	ヤール分類	0.275	0.039	1.316	1.013	1.709
	ヤール分類						下腿むくみ	そのときの年齢	0.055	<.001	1.057	1.025	1.09

運動関連症状では wearing-off (OFF 時間) ありと関連する項目として、年齢が低いこと、罹病期間の長いことともに DA 量が多いことが示された。一方、ジスキネジアは罹病期間の長さとともに L-DOPA 量が多いこととの関連が示された。非運動症状に関しては L-DOPA 投与量が多いことは悪夢・RBD、便秘の出現に影響することが示された。DA 投与量が多いことは、発汗過多の増悪に関与するが、意欲低下に関しては軽減方向に働いている可能性が示された。

A-2) パーキンソン病患者における入院状況および入院頻度に関連する要因の検討

期間中の対象患者の全診療科における入院回数はのべ 348 回であった。診療科別では、脳神経内科 (166 回) が最多であり、次いで整形外科 (42 回)、眼科 (20 回)、循環器内科 (15 回)、皮膚科 (14 回)、消化器内科 (13 回)、泌尿器科 (12 回)、老年内科 (11 回) であった。

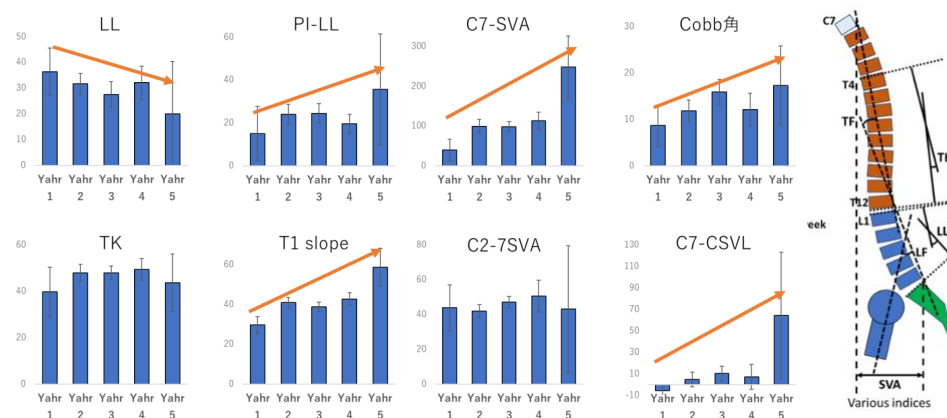
入院前後 1 年以内の臨床症状を調査した 36 例において、Hoehn-Yahr 分類の平均は、入院前 3.06 ± 1.15 から退院後 3.31 ± 1.24 へと上昇した。症例別では、重症度が上昇したものが 13 例、不変が 16 例、低下したものが 7 例であった (重複例を除く)。

入院回数に関する重回帰分析の結果、年齢は統計学的に有意な正の関連を示したが ($p < 0.05$)、罹病期間 ($p = 0.398$) および性別 ($p = 0.433$) については、統計学的な有意差は認められなかった。

A-3) 高齢PDの姿勢異常の程度とそれに関わる要因に関する分析

PD 患者の姿勢異常に関する全脊柱レントゲンと骨格筋量、骨粗鬆に関する分析を行った。67 名に関する解析の結果を示す。解析対象者の平均年齢は 74.6 ± 6.5 歳、PD 罹

病期間は 7.7 ± 5.2 年、ヤール分類は 1 度：3 名、2 度：26 名、3 度 27 名、4 度 8 名、5 度 3 名であった。姿勢異常の有病率は前屈位 59.1%、側屈位 64.2% と高かった。冠状面バランスは Cobb 角（脊柱の上下で最も曲がりの強い椎体同士のなす角度）、C7-Central sacrum vertical line；CSVL) を計測、側面像における矢状面バランスは骨盤傾斜角（Pelvic tilt；PT）、仙骨傾斜角（Sacral slope；SS）、骨盤固有角（Pelvic incidence；PI）、腰椎前弯角（Lumbar lordosis；LL, L1-L5）、PI-LL ミスマッチ、C7-sagittal vertical axis(C7-SVA)、胸椎後弯角(TK; Th2-Th12)、C2-7 前弯角、C2-7 SVA、T1 slope を計測し客観的な姿勢異常の指標とした。67 名の解析結果では、冠状面での側弯変形と冠状面、矢状面両方のバランス不良、PI-LL ミスマッチ、胸椎後弯角と T1 slope の上昇がみられた。矢状面で高度バランス不良とされる C7-SVA90mm 以上の患者は 47% と高率で、ヤール分類別での平均 C7-SVA は 1 度：47.7mm、2 度：99.6mm、3 度：98.3mm、4 度：113.1mm、5 度：248mm とヤール 2 以上で矢状面バランス不良となり、病期進行とともに高度バランス不良となることが示された。TK は 40 未満が正常とされるが、ヤール II 度において平均でこれを超え、重症度での変化は明確にはみられなかった。骨格筋評価は SMI： $6.4 \pm 1.0 \text{ kg/m}^2$ で(表 1)、Sanada 基準での筋量サルコペニアを有する患者は 36.1% と多く、Hoehn&Yahr 3 以上では 45.9% と有意に高率であった。骨粗鬆症については腰椎 YAM 値：86.4%、大腿骨 YAM 値：73.4% と平均では骨粗鬆症診断基準を満たさなかったが、脊椎圧迫骨折を有する患者は 15 名(22.4%) と高かった。



骨格筋量

	Total(n=67)	Yahr1(n=3)	Yahr2(n=26)	Yahr3(n=27)	Yahr4(n=8)	Yahr5(n=3)
L2-4 BMD(g/cm^2)	1.00 ± 0.24	1.07 ± 0.25	1.04 ± 0.23	0.99 ± 0.26	0.91 ± 0.23	0.97 ± 0.10
L2-4 YAM(%)	86.4 ± 20.7	94.3 ± 21.4	89.7 ± 19.2	85.7 ± 22.8	78.0 ± 20.0	83.5 ± 6.4
Femo BMD(g/cm^2)	0.70 ± 0.12	0.68 ± 0.12	0.73 ± 0.14	0.69 ± 0.13	0.69 ± 0.11	0.68 ± 0.01
Femo YAM(%)	73.4 ± 11.9	66.5 ± 13.4	77.3 ± 13.0	71.9 ± 11.5	71.1 ± 9.7	68.0 ± 4.2
VCF(%)	22.7	0	32	18.5	12.5	33.3

骨粗鬆症評価

	Total(n=67)	Yahr1(n=3)	Yahr2(n=26)	Yahr3(n=27)	Yahr4(n=8)	Yahr5(n=3)
L2-4 BMD(g/cm ²)	1.00±0.24	1.07±0.25	1.04±0.23	0.99±0.26	0.91±0.23	0.97±0.10
L2-4 YAM(%)	86.4±20.7	94.3±21.4	89.7±19.2	85.7±22.8	78.0±20.0	83.5±6.4
Femo BMD(g/cm ²)	0.70±0.12	0.68±0.12	0.73±0.14	0.69±0.13	0.69±0.11	0.68±0.01
Femo YAM(%)	73.4±11.9	66.5±13.4	77.3±13.0	71.9±11.5	71.1±9.7	68.0±4.2
VCF(%)	22.7	0	32	18.5	12.5	33.3

B) てんかんの認知症への関わりに関する研究

アルツハイマー病におけるてんかん性放電とアミロイド病理の関連に関する結果を示す。

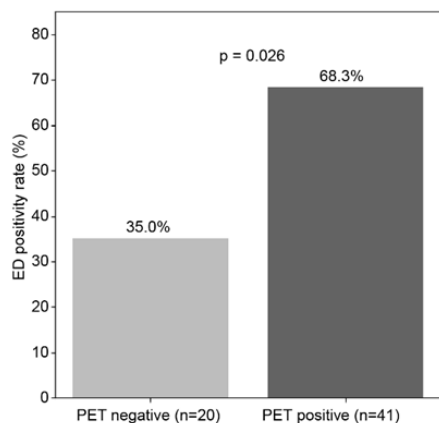


Fig. 1

全体の 63.3%がアミロイド PET 陽性であった。EEG 施行群 61 例中 35 例 (57.4%) に ED を認めた。ED 陽性群では、ED 陰性群と比較してアミロイド PET 陽性率が有意に高かった (80.0% vs. 50.0%、 $p=0.026$)。また、アミロイド PET 陽性群では ED 出現頻度が高かった (68.3% vs. 35.0%)。(Fig.1)

多変量ロジスティック回帰解析では、ED の存在は年齢、性別、MMSE を調整後も独立してアミロイド PET 陽性と関連していた (オッズ比 8.98、95%信頼区間 1.42-56.64)。

(Table1)

Variable	Coefficient	Std. Err	z-value	p-value	95% CI Lower	95% CI Upper	Odds ratio	OR 95% CI
Age	-0.0211	0.0498	-0.4235	0.6719	-0.1187	0.0765	0.98	0.89-1.08
MMSE	-0.1041	0.1787	-0.5826	0.5602	-0.4544	0.2463	0.9	0.64-1.28
Sex (male)	-0.3186	0.8052	-0.3956	0.6923	-1.8967	1.2595	0.73	0.15-3.52
Epileptiform discharges	2.1957	0.9408	2.3346	0.0195	0.3517	4.0397	8.98	1.42-56.7

また、アミロイド蓄積量を示す Centiloid (CL) 値においても、ED を有する患者ではより高値を示し、さらにアミロイド PET 陽性例に限定した解析でも、ED 陽性群で有意に CL が高かったことから、ED は単なるアミロイド陽性の指標にとどまらず、病理負荷の強さとも関連する可能性が示唆された。

図に示すように、多変量調整後のアミロイド陽性確率は、ED 陰性群で約 60%、ED 陽性群で約 80%と明確な差を認め、臨床的にも理解しやすい形でその関連が示された。(Fig. 2) また、ED のアミロイド陽性予測能は中等度 (AUC 0.76) であり、単独の診断ツールとしては限定的であるものの、既存の臨床指標に付加することで予測精度を向上させる可能性が示された。

これらの結果は、AD におけるアミロイド病理と神経ネットワーク過興奮との間に *in vivo* での関連が存在することを支持するものである。病態的

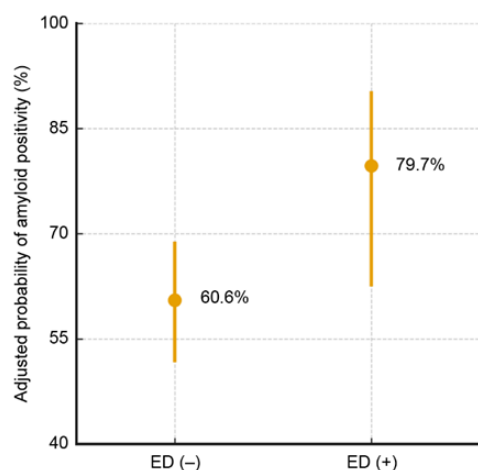


Fig. 2

には、アミロイド β の蓄積が神経回路の興奮性を亢進させ、逆に過興奮がさらなるアミロイド蓄積を促進するという双方向的な悪循環の存在が想定されており、本研究はその臨床的裏付けの一端を示す結果と考えられる。

D. 考察と結論

A) 高齢レビー小体病に関わる研究：

後期高齢者の PD は 74 才以下の PD と比較して、罹病期間に差がないかむしろ短い傾向があるにも関わらず運動症状重症度であるヤール重症度が高くみられた。後期高齢者では、骨・関節疾患など PD 以外での運動障害の修飾も受ける頻度が増えるため、見かけ上のヤール重症度が上がっているという可能性もあるが、運動の悪化が速いといえる。

高齢の PD はますます増加しているが、一口に高齢 PD といっても、高齢となり初めて発症する者もあれば、中年期に発症しすでに 10 年以上の経過を持つ者もあり、種々の症状も発症年齢による違い、そのときの年齢による違いもある。運動の症状の OFF (wearing-off)、およびジスキネジアは L-DOPA 治療に関する運動合併症とも言えるが、発病年齢が低い方がこの二つの症状は高頻度であった。この観点では、高齢発症者では、L-DOPA 中心の治療を行いやすいことを示すものと考えられる。

その他の多くの運動症状は高齢群で高頻度であったが、姿勢異常の自覚は群間差がなく、いずれの年齢でも 80% 程度と高率にみられた。中途覚醒、夜間の頻尿は年齢を問わず 80% 以上に見られたが、高齢群ではより高頻度であった。PD の治療においては運動障害に目が行きがちであるが、非運動症状である睡眠障害、夜間頻尿などは極めて高率に自覚されており QOL を低下させているため目を向ける必要がある。もの忘れの自覚は発症年齢、評価時の年齢ともに 75 歳以上に高頻度であった。疲労感は年齢階層を問わず 80% 程度と高頻度に自覚されているが、ロジスティック回帰分析の結果からは運動症状の重症度との関連が深い結果であった。

PD の治療薬は運動症状の改善を主眼に投与され、その中心となるのは欠乏した脳内ドパミンを補充する L-DOPA であるが、他にも COMT 阻害剤、DA、MAOBI、抗コリン剤、アデノシン受容体拮抗剤、アマンタジン、ゾニサミドなど異なる作用機序の複数の薬剤が用いられている。このうち COMT 阻害剤は血中での L-DOPA の分解抑制作用が主であり、L-DOPA そのものの効果増強と作用延長ともいえる。今回の解析からは DA 使用量が多いことは発汗過多を増長している可能性があるが、意欲低下に関しては抑制方向に働いている可能性が示された。PD の発汗過多はひどい場合には一晩に何度も着替えを要するケースもあり、やはり不眠や QOL 低下につながる事象である。臨床的問題となるケースでは、他剤への置き換えなども考慮が必要である。DA と同時期に投与の選択を考慮されることが多い MAOBI の投与量と各症状への影響は、今回の解析では明らかなものはなかった。現在国内で用いられている MAOBI 剤はセレギリン、ラサギリン、サフィナミドの 3 種がある。基本の作用は脳内でドパミン分解酵素である MAO-B を阻害することでドパミン神経シナプス間隙におけるドパミン量の減少を抑える作用やパミンの再取り込みを阻害する作用であるが、セレギリンはアンフェタミン骨格を持つため不眠をおこしやすいとされる。ラサギリンはアンフェタミン骨格を持たず、セレギリンより MAO-B 選択性がより高いとされ、サフィナミドはグルタミン酸放出抑制作用を併せもつなど、薬理作用は少しずつ異なる。各々の薬剤にわたる解析が望まれるが、これにはさらに症例の蓄積が必要である。PD 治療薬を服薬した患者の約 2% に急激な姿勢異常が生じることが知られており^{*5, 6}、姿勢障害に関しては薬剤の影響を事前に推察していたが、ヤール重症度との関係がみられたのみであり、治療薬剤との関係は見出せなかった。

中途覚醒と夜間の頻尿はお互いに影響し合う可能性があり、昼間の眠気にも影響すると考えられる。これらの非運動症状に着目したマネジメントや薬剤治療を行う事が、高齢 PD の QOL 改善には必要であると考えられ、個々の患者の症状を十分に把握し適切な薬剤治療を考慮していくことが重要である。現在の LBD データベースは外来通院中の症状が比較的安定しているときの評価が多いため、姿勢異常や精神症状をはじめ急激な症状変化があったときの薬剤変更結果などが反映されていないという問題がある。これに関してはイベント前後の薬剤変化と症状変化の関係などをさらにすすめる必要がある。

脊柱レントゲンに関するアライメントによる PD の姿勢障害に関する評価では、PD 病患者は冠状面、特に矢状面バランスが高度不良で、重症度と共に冠状面、矢状面どちらもバランス不良となる傾向にあることが示された。従って、矢状面バランス高度不良患者はパーキンソン病を罹患している可能性を念頭に置き、骨格筋量や骨密度を含め精査を進めた方がよいと考えられた。本研究は担当者の年度内転勤により、今年度で研究終了とした。

B) てんかんの認知症への関わりに関する研究

ルーチン EEG で検出される ED が、AD におけるアミロイド病理の存在および病理負荷

と関連することが示された。これらの結果は、アミロイド β 蓄積による神経ネットワーク過興奮、さらに過興奮によるアミロイド蓄積促進という双方向性病態の存在を支持する所見と考えられる。臨床的には、EDは単独でAD診断を確定するものではないが、高齢発症てんかん、一過性認知障害、診断に迷う症例において、背景にアルツハイマー型病理が存在する可能性を示唆する補助的指標となり得る。また、ルーチン EEG という比較的簡便かつ広く利用可能な検査で評価可能である点は、実临床上重要である。一方、本研究は後ろ向き研究であり、EEG 施行が非系統的で選択バイアスを有する可能性があること、EEG 施行群の症例数が比較的小規模であることなどの限界を有する。今後は前向き研究やタウ病理を含めた統合的解析により、ED の臨床的意義および治療介入への応用可能性を検証する必要がある。

参考文献

1. Pringsheim T., et.al. ; MovDisord 2014 ; 29 1583
2. 野川茂ら ; 臨床神経 2011 ; 51 : 321
3. Schade S, et al., Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors: An Updated Proposal Including Opicapone and Safinamide. Mov Disord Clin Pract. 2020;7(3):343-345.
4. Jost ST, et al., Levodopa Dose Equivalency in Parkinson's Disease: Updated Systematic Review and Proposals. Mov Disord. 2023;38(7):1236-1252.
5. 大岩康太郎ら ; 首下がりの日内変動を観察することでドパミンアゴニスト投与量を決定できたパーキンソン病の1例. 臨床神経 2016;56:93-97
6. 藤本健一. Parkinson 治療薬による姿勢異常の全国疫学調査. 厚生労働科学研究補助金神経変性疾患に関する調査研究班, 平成 22 年度報告書. 2011. p. 188-190.

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yokoi K, Tsujimoto M, Suzuki K, Takeda A, Horibe K, Yamaoka A, Okada E, Kawakami O, Katsuno M, Arahata Y. Factors associated with epileptiform discharges in patients visiting a memory clinic: A retrospective study. Epilepsy Behav Rep. 2026;33:100853.
2. Yokoi K, Tsujimoto M, Suzuki K, Takeda A, Horibe K, Imai E, Imai K, Hatakeyama N, Okada E, Nakamura A, Katsuno M, Arahata Y. Antiseizure therapy attenuates cognitive decline in Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. J Alzheimers Dis. 2026;110(1):227-41.

3. Yokoi K, Tsujimoto M, Suzuki K, Takeda A, Horibe K, Yamaoka A, Imai E, Imai K, Katsuno M, Arahata Y. A case series on the effect of lidocaine injection on camptocormia in Parkinson disease: Determination of injection site using muscle hardness tester. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(30):e43149.
4. Yokoi K, Suzuki K, Yamaoka A, Katsuno M, Arahata Y. A Case Series on the Effectiveness of Abdominal Belts for Postural Blood Pressure Disorders in Parkinson's Disease. *Cureus*. 2025;17(6):e86109.
5. Tanaka E, Nihashi T, Kato T, Arahata Y, Takeda A, Sakurai K, Yokoi K, Iwata K, Diers K, Maess B, Nakamura A. Modulation of middle-latency somatosensory evoked magnetic field waveforms associated with the pathophysiological states of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2025;108(2):862-72.
6. Takenaka A, Nihashi T, Sakurai K, Notomi K, Ono H, Inui Y, Ito S, Arahata Y, Takeda A, Ishii K, Ishii K, Ito K, Toyama H, Nakamura A, Kato T, Group BS. Interrater agreement and variability in visual reading of [18F] flutemetamol PET images. *Ann Nucl Med*. 2025;39(1):68-76.
7. Shinozaki M, Hishida H, Gondo Y, Yamamoto M, Suzuki T, Miura R, Sakurai T, Takeda A, Arahata Y. Machine learning model for predicting the conversion to dementia using the Cube Copying Test. *J Alzheimers Dis*. 2025;108(1_suppl):S141-S58.
8. Mitsumori R, Sawamura K, Yamakoshi K, Nakamura A, Arahata Y, Niida S, Shigemizu D, Ozaki K, Shimoda N. Identification of diagnostic DNA methylation markers in the blood of Japanese Alzheimer's disease patients using methylation capture sequencing. *Clin Epigenetics*. 2025;17(1):107.
9. Hiraga K, Hattori M, Tamakoshi D, Satake Y, Fukushima T, Saito Y, Uematsu T, Tsuboi T, Sato M, Yokoi K, Suzuki K, Arahata Y, Ueki Y, Kinoshita F, Matsuda H, Murata A, Yamamoto M, Wakai M, Matsukawa N, Washimi Y, Katsuno M. Phase II pilot randomized trial of zonisamide for disease modification in prodromal Lewy body disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2025;11(1):322.
10. Cai C, Kato T, Arahata Y, Takeda A, Nihashi T, Sakurai K, Tanaka E, Diers K, Fujita K, Sugimoto T, Sakurai T, Ito K, Nakamura A. Altered functional connectivity between primary visual cortex and cerebellum in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2025;103(3):797-808.
11. Yokoi K, Tsujimoto M, Suzuki K, Takeda A, Horibe K, Yamaoka A, Okada E, Kawakami O, Katsuno M, Arahata Y. Factors associated with epileptiform discharges in patients visiting a memory clinic: A retrospective study. *Epilepsy Behav Rep*. 2026;33:100853.

12. Yokoi K, Tsujimoto M, Suzuki K, Takeda A, Horibe K, Imai E, Imai K, Hatakeyama N, Okada E, Nakamura A, Katsuno M, Arahata Y. Antiseizure therapy attenuates cognitive decline in Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. J Alzheimers Dis. 2026;110(1):227-41.
13. 松井 寛樹、酒井 義人、竹市 陽介、長田 直祥、新畑 豊、山岡 朗子 パーキンソン病における脊椎バランス、骨格筋量の特徴—パーキンソン病患者データベースから— Journal of Spine Research 2025 年 16 巻 1 号 p. 2-8.

2. 学会発表

1. 加藤雅斗、新畑豊、伊藤淳津子、千野満子、朝田美幸、福里優海、上野貴之、今井遼太郎、小島由紀子、松林大成、長坂元臣、深谷芽里、田口大輔、石野晶大、竹内有名：パーキンソン病治療指導士による当センターでの取り組み：第 19 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2025. 7. 25 東京
2. 武田章敬、新畑豊、横井克典、今井和憲、堀部賢太郎、岡田絵里子、畠山奈緒、佐治直樹、佐藤正之、南博之、南ひかる、安野史彦、神里千瑛、大沢愛子、櫻井圭太、二橋尚志、加藤隆司、辻本昌史、鈴木啓介、前島伸一郎 当センターもの忘れ外来受診から抗アミロイドβ抗体薬治療までの流れ 第 44 回日本認知症学会学術集会 2025. 11. 21 新潟
3. 篠崎未生、新畑豊、菱田寛之、山本倫生、権藤赤之、鈴木貴、三浦利奈、杉本大貴、内田一彰、小野山絢香、横山陽子、武田章敬、荒井秀典、櫻井孝 Cube Copying Test 画像と論理的記憶 I スコアを用いた認知症移行予測モデルの開発 第 44 回日本認知症学会学術集会 2025. 11. 22 新潟
4. 二橋尚志、田中絵美、櫻井 圭太、新畑豊、武田章敬、工藤純平、加藤隆司、中村昭範、BATON Study Group 非認知症高齢者における自発脳磁図の徐波化とアミロイド及びタウ病理との関連； 第 44 回日本知症学会学術集会 2025. 11. 22 新潟
5. 横井 克典、辻本 昌史、今井 和憲、今井 絵里子、鈴木 啓介、堀部 賢太郎、武田 章敬、中村 昭範、新畑 豊；Probable AD 患者でのてんかんの有無、治療介入による認知機能の推移の比較, 第 66 回日本神経学会学術大会 2025/5/24 大阪
6. 横井 克典、辻本 昌史、鈴木 啓介、武田 章敬、堀部 賢太郎、今井 和憲、今井 絵里子、岡田 絵里子、中村 昭範、新畑 豊；認知症外来からてんかん外来への橋渡し；第 58 回てんかん学会学術大会 2025 年 10 月 4 日宇都宮
7. 横井 克典、辻本 昌史、鈴木 啓介、武田 章敬、堀部 賢太郎、今井 和憲、今井 絵里子、岡田 絵里子、中村 昭範、新畑 豊；アルツハイマー病合併てんかんへの治療介入が認知機能に与える影響；第 44 回日本認知症学会学術大会 2025 年 11 月 22 日新潟
8. 横井克典、辻本昌史、今井和憲、今井絵里子、岡田絵里子、鈴木啓介、堀部賢太郎、武田章敬、川上治、勝野雅央、新畑豊；認知症外来初診患者におけるてんかん性放電

の出現と関連因子の検討;第 55 回日本臨床神経生理学会学術大会 2025 年 11 月 14 日
宜野湾市

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

なし