

Part II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING 日常生活動作

(問診により評価する。なお、L-DOPA 製剤併用例については、on 時および off 時に分けて評価する。)

5. <i>Speech:</i> 会 話 :	0 = Normal. 1 = Mildly affected. No difficulty being understood. 2 = Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements. 3 = Severely affected. Frequently asked to repeat statements. 4 = Unintelligible most of the time.	0 = 正 常。 1 = 軽度の障害だが完全に理解できる。 2 = 中等度の障害。時々聞き返す必要がある。 3 = 高度の障害。頻繁に聞き返す必要がある。 4 = ほとんど聞き取り不可能。
6. <i>Salivation:</i> 流 涎 :	0 = Normal. 1 = Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling. 2 = Moderately excessive saliva; may have minimal drooling. 3 = Marked excess of saliva with some drooling. 4 = Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.	0 = 正 常。 1 = 口中の唾液軽度増加, 睡眠中流涎を見ることあり。 2 = 中等度の口中唾液増加, しかし, 流涎はごくわずか。 3 = 高度の口中唾液増加, 時に流涎。 4 = 高度の口中唾液増加, 流涎のためティッシュまたはハンカチが常に必要。
7. <i>Swallowing:</i> 嚥 下 :	0 = Normal. 1 = Rare choking. 2 = Occasional choking. 3 = Requires soft food. 4 = Requires NG tube or gastrostomy feeding.	0 = 正 常。 1 = 稀にむせることあり。 2 = 時々むせる。 3 = 柔らかい食事にしないとむせる。 4 = チューブ栄養が必要
8. <i>Handwriting:</i> 書 字 :	0 = Normal. 1 = Slightly slow or small. 2 = Moderately slow or small: all words are legible. 3 = Severely affected: not all words are legible. 4 = The majority of words are not legible.	0 = 正 常。 1 = 多少のろいか多少字が小さい。 2 = 中等度にのろいか中等度に字が小さい。 3 = 高度の障害, 読めない字がある。 4 = ほとんど読めない。
9. <i>Cutting food and handling utensils:</i> 食事と食器の扱い :	0 = Normal. 1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed. 2 = Can cut most foods, although clumsy and slow some help needed. 3 = Food must be cut by someone, but can still feed slowly. 4 = Needs to be fed.	0 = 正 常。 1 = 少しのろきこちないが全て一人でできる。 2 = 大部分の食事は, 箸またはナイフとフォークで食べられる。時に介助を要する程度。 3 = 硬いもの, 大きいものは切ってもらい必要がある。その他はのろいが自分で食べられる。 4 = 介助で食べさせてもらう必要がある。

10. Dressing: 着 衣 :	0 = Normal. 1 = Somewhat slow, but no help needed. 2 = Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves. 3 = Considerable help required, but can do some things alone. 4 = Helpless.	0 = 正 常 1 = やや遅いが全て自分でできる。 2 = ボタンを止める, 袖の所に手を持っていくなどで時に助けが必要。 3 = 自分でできる部分もあるが, かなり介助が必要。 4 = 自分では, なにもできない。
11. Hygiene: 入浴・トイレ :	0 = Normal. 1 = Somewhat slow, but no help needed. 2 = Needs help to shower or bathe: or very slow in hygienic care. 3 = Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, going to bathroom. 4 = Foley catheter or other mechanical aids.	0 = 正 常。 1 = やや遅いが全て自力でできる。 2 = 入浴には一部介助が必要, あるいは洗顔・トイレは極めてのろい。 3 = 洗顔, 歯磨き, 整髪, トイレに介助が必要 4 = 膀胱カテーテルが必要な状態。
12. Turning in bed and adjusting bedclothes: 寝返りおよびふとん直し :	0 = Normal. 1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed. 2 = Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty. 3 = Can initiate, but not turn or adjust sheets alone. 4 = Helpless.	0 = 正 常。 1 = 少しのろいが自分でできる。 2 = 寝返りやふとんを直すのは一人でどうか可能だが努力を要する。 3 = 寝返りやふとん直しをしようとするが一人ではできない。 4 = 自分では全くできない。
13. Falling (unrelated to freezing): 転倒(すくみによらない) :	0 = None. 1 = Rare falling. 2 = Occasionally falls, less than once per day. 3 = Falls an average of once daily. 4 = Falls more than once daily	0 = な し。 1 = 稀にある。 2 = 時々あるが1日1回以内。 3 = 平均して1日に一度は転ぶ。 4 = 1日に1回以上転ぶ。
14. Freezing when walking: 歩 行 中 の す く み :	0 = None. 1 = Rare freezing when walking: may have start-hesitation. 2 = Occasional freezing when walking. 3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing. 4 = Frequent falls from freezing.	0 = な し。 1 = 稀にあり, start hesitation を起こすことあり。 2 = 歩行中時々すくむ。 3 = しばしば, すくみ足を生じ, そのために時々転倒する。 4 = すくみ足のためしばしば転倒する。
15. Walking: 歩 行 :	0 = Normal. 1 = Mild difficulty. May not swing arms or may tend to drag leg. 2 = Moderate difficulty, but requires little or no assistance. 3 = Severe disturbance of walking, requiring assistance. 4 = Cannot walk at all, even with assistance	0 = 正 常。 1 = 軽度の障害, 手をふらないか足を引きずることがある。 2 = 中等度の障害があるが, 介助は不要。 3 = 高度の障害があり, 介助が必要。 4 = 介助があっても歩行は不能。
16. Tremor: ふるえ :	0 = Absent. 1 = Slight and infrequently present. 2 = Moderate; bothersome to patient. 3 = Severe; interferes with many activities. 4 = Marked; interferes with most activities.	0 = な し。 1 = 軽度: 時に見られる程度。 2 = 中等度: 気になる程度のふるえ。 3 = 高度: かなりの日常生活動作の障害となる。 4 = 極めて高度: 大部分の日
17. Sensory complaints related to parkinsonism: パーキンソンズ病に関連し	0 = None. 1 = Occasionally has numbness, tingling, or mild aching. 2 = Frequently has numbness, tingling, or aching; not distressing. 3 = Frequent painful sensations. 4 = Excruciating pain.	0 = な し。 1 = 時にしびれ感, ビリビリ感, 軽い鈍痛を感じる。 2 = しばしば, しびれ感, ビリビリ感, 鈍痛を感じるが, 気に障るほどではない。 3 = しばしば, 痛みを感じる。 4 = 耐え難い痛みを感じる。

た感覚症状：		
--------	--	--

Part III. MOTOR EXAMINATION 運動能力検査

(検査により評価する。なお、L-DOPA 製剤併用例については、on 時に検査し評価する。)

18. Speech: 言語:	0 = Normal. 1 = Slight loss of expression, diction, and / or volume. 2 = Monotone, slurred but understandable; moderately impaired. 3 = Marked impairment, difficult to understand. 4 = Unintelligible.	0 = 正 常。 1 = 表現、用語、声量の軽度の減少がある。 2 = 単調で不明瞭な発音、しかし、理解可能。 3 = 高度の構音障害、理解するのはかなり困難。 4 = 理解不能。
19. Facial expression: 顔の表情:	0 = Normal. 1 = Minimal hypomimia, could be normal "Poker Face". 2 = Slight but definitely abnormal diminution of facial expression. 3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time. 4 = Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted 1/4 inch or more.	0 = 正 常。 1 = わずかの表情の乏しさ、ポーカーフェイス。 2 = 軽度であるがはっきりした表情の乏しさ。 3 = 中等度の表情の乏しさ、口を開けていない時がある。 4 = 著明な表情の乏しさ、ほとんど表情が無く、口は 1/4inch(0.6cm)以上開いている。
20. Tremor at rest (Face Left Hand Rihgt Hand Left Hand Rihgt Foot 安静時振戦(顔面、 左手、右手、左足、 右足):	0 = Absent. 1 = Slight and infrequently present. 2 = Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present. 3 = Moderate in amplitude and present most of the time. 4 = Marked in amplitude and present most of the time.	0 = な し。 1 = ごくわずかでたまに出現する程度。 2 = 軽度の振幅の振戦で持続的に出現しているか中等度の振幅で間欠的に出現する。 3 = 中等度の振幅で、大部分の時間出現している。 4 = 大きな振幅の振戦が、大部分の時間出現している。
21. Action or postural tremor of hands(Left,Right): 手の動作時振戦または 姿勢振戦(左、右):	0 = Absent. 1 = Slight; present with action. 2 = Moderate in amplitude, present with action. 3 = Moderate in amplitude with posture holding as well as action. 4 = Marked in amplitude; interferes with feeding.	0 = な し。 1 = 動作時に出現する軽度の振戦。 2 = 動作時に出現する中等度振幅の振戦。 3 = 動作時および姿勢保持で出現する中等度振幅の振戦。 4 = 高度の振幅で、食事動作が障害される振戦。
22. Rigidity(Neck, Left Upper Extremitities, Rihgt Upper Extremitities, Left Lower Extremitities, Rihgt Lower Extremitities): (Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored.) 固縮(頸部、左上肢、 右上肢、左下肢、右 下肢): (安静坐位で検 査、歯車現象の有無 は無視)	0 = Absent. 1 = Slight or detectable only when activated by mirror or other movements. 2 = Mild to moderate. 3 = Marked, but full range of motion easily achieved. 4 = Severe, range of motion achieved with difficulty.	0 = な し。 1 = 軽微な固縮、または他の部位の随意運動で誘発される固縮。 2 = 軽~中等度の固縮。 3 = 高度の固縮。しかし関節可動域は正常。 4 = 著明な固縮。正常可動域を動かすには、困難を伴う。

23. <i>Finger Taps(Left Rihgt):</i> <i>(Patient taps thumb with index finger in rapid succession with widest amplitude possible, each hand separately.)</i> 指タップ(左, 右): (母指と示指をできるだけ大きな振幅です早くタッピングを行う, 左右別々に検査する)	0 = Normal. 1 = Mild slowing and / or reduction in amplitude. 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement. 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement. 4 = Can barely perform the task.	0 = 正 常。 1 = やや遅いか, 振幅がやや小さい。 2 = 中等度の障害。明らかにまた早期に疲労を示す。動きが止まってしまうこともある。 3 = 高度の障害。運動開始時に, hesitation をしばしば起こすか, 動きが止まることもある。 4 = 殆どタッピングの動作にならない。
24. <i>Hand movements</i> <i>(Left,Right):</i> <i>(Patient opens and closes hands in rapid succession with widest amplitude possible, each hand separately.)</i> 手の運動(左, 右): (できるだけ大きくかつ す早く手の開閉運動を繰り返す。片手ずつおこなう。)	0 = Normal. 1 = Mild slowing and / or reduction in amplitude. 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement. 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement. 4 = Can barely perform the task.	0 = 正 常。 1 = 少し遅くなるか, 振幅がやや小さくなる。 2 = 中等度の障害。すぐ疲れてしまう。運動が止まってしまうことが時にある。 3 = 高度の障害。運動開始時, しばしば hesitation を起こすか, 運動が途中で止まってしまうことがしばしばある。 4 = 殆ど指の開閉運動ができない。
25. <i>Rapid alternating movements of hands</i> <i>(Left,Right): (Pronation-supination movements of hands, vertically or horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)</i> 手の回内回外運動(左, 右): (空中にてできるだけ早く両側同時に行う。)	0 = Normal. 1 = Mild slowing and / or reduction in amplitude. 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement. 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement. 4 = Can barely perform the task.	0 = 正 常。 1 = 軽度に緩慢か振幅がやや小さい。 2 = 中等度の障害。早期に疲労する。時に運動が中断することもある。 3 = 高度の障害。しばしば運動の開始に hesitation があるか運動の停止がある。 4 = 殆ど所定の運動ができない。
26. <i>Leg agility</i> <i>(Left,Right): (Patient taps heel on ground in rapid succession, picking up entire leg. Amplitude should be about 3 inches.)</i> 下肢の敏捷性(左, 右): (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。)	0 = Normal. 1 = Mild slowing and / or reduction in amplitude. 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement. 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement. 4 = Can barely perform the task	0 = 正 常。 1 = 軽度に緩慢か振幅がやや小さい。 2 = 中等度の障害。早期に疲労する。時に運動が中断することもある。 3 = 高度の障害。しばしば運動の開始に hesitation があるか運動の停止がある。 4 = 殆ど所定の運動ができない。

27. Arising from chair: (Patient attempts to arise from a straight-back wood or metal chair with arms folded across chest.) 椅子からの立ち上がり：(診察用の椅子から腕を組んだまま立ち上がる。)	0 = Normal. 1 = Slow; or may need more than one attempt. 2 = Pushes self up from arms of seat. 3 = Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help. 4 = Unable to arise without help	0 = 正 常。 1 = 可能だがおそい。一度でうまく行かないこともある。 2 = 肘掛けに腕をついて立ち上がる必要がある。 3 = 立ち上がろうとしても椅子に倒れ込むことがある。しかし、最後には一人で立ち上がれる。 4 = 立ち上がるには、介助が必要。
28. Posture: 姿 勢：	0 = Normal erect. 1 = Not quite erect., slightly stooped posture; could be normal for older person. 2 = Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side. 3 = Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side. 4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture.	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，脊椎後弯を伴う。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。
29. Gait: 歩 行：	0 = Normal. 1 = Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination or propulsion. 2 = Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have some festination, short steps, or propulsion. 3 = Severe disturbance of gait, requiring assistance. 4 = Cannot walk at all, even with	0 = 正 常。 1 = 歩行は緩慢，小刻みでひきずることもあり，しかし，加速歩行や前方突進はない。 2 = 困難を伴うが，一人で歩ける。加速歩行，小刻み歩行，前方突進がみられることもある。 3 = 高度の歩行障害，介助を要する。 4 = 介助があっても歩けない。
30. Postural stability (Response to sudden posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.) 姿勢の安定性：(後方突進現象)	0 = Normal. 1 = Retropulsion, but recovers unaided. 2 = Absence of postural response; would fall if not caught by examiner. 3 = Very unstable, tends to lose balance spontaneously. 4 = Unable to stand without assistance.	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 = 極めて不安定で，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。
31. Body bradykinesia and hypokinesia: (Combining slowness, hesitancy, decreased arm swing, small amplitude, and poverty of movement in general.) 動作緩慢と運動減少：(動作緩慢，躊躇，腕振り減少，運動の振幅の減少，運動量の減少を総合的に評価。)	0 = None. 1 = Minimal slowness, giving movement a deliberate character; could be normal for some persons. Possibly reduced amplitude. 2 = Mild degree of slowness and poverty of movement which is definitely abnormal. Alternatively, some reduced amplitude. 3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement. 4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.	0 = な し。 1 = わずかに緩慢，慎重にやっているように見える。運動の振幅がやや小さいこともある。 2 = 軽度に運動緩慢がある。運動量が低下している。または運動の大きさが低下している。 3 = 中等度の動作緩慢。中等度に運動量が低下するか運動の大きさが低下する。 4 = 高度の動作緩慢。高度に運動量が低下するか運動の大きさが低下する。

Part IV. COMPLICATIONS OF THERAPY 治療の合併症（問診により評価する）

A. Dyskinesias ジスキネジア

32. Duration: What proportion of the waking day are dyskinesias present? (Historical information.) ジスキネジアの出現時間：（起きている時間の何% ジスキネジアが起きているかを病歴から聴取する）	0 = None. 1 = 1-25% of day. 2 = 26-50% of day. 3 = 51-75% of day. 4 = 76-100% of day.	0 = な し。 1 = 1-25% 2 = 26-50% 3 = 51-75% 4 = 76-100%
33. Disability: How disabling are the dyskinesias? (Historical information; may be modified by office examination.) ジスキネジアに起因する障害：（病歴ならびに診察室での所見を総合的に判断）	0 = Not disabling. 1 = Mildly disabling. 2 = Moderately disabling. 3 = Severely disabling. 4 = Completely disabled.	0 = 不自由はない。 1 = 軽度に障害となる。 2 = 中等度に障害となる。 3 = 高度に障害となる。 4 = ジスキネジアのため、殆どなにもできない
34. Painful dyskinesias: How painful are the dyskinesias? 痛みを伴うジスキネジア：どの位痛むか	0 = No painful dyskinesias. 1 = Slight. 2 = Moderate. 3 = Severe. 4 = Marked.	0 = 痛まない。 1 = 少し痛む。 2 = かなり痛む。 3 = とても痛む。 4 = ものすごく痛む。
35. Presence of early morning dystonia: (Historical information) 早朝のジストニア：（病歴より）	0 = No. 1 = Yes.	0 = な し 1 = あ り

B. Clinical Fluctuations 症状の日内変動

36. Are any "off" periods predictable as to timing after dose of medication? 服薬時間から予想できるオフ期間の有無	0 = No. 1 = Yes.	0 = な し 1 = あ り
37. Are any "off" periods unpredictable as to timing after a dose of medication? 服薬時間から予想できないオフ期間の有無	0 = No. 1 = Yes.	0 = な し 1 = あ り
38. Do any of the "off" periods come on suddenly, e.g., over a few seconds? 数秒間の中に突然起きるオフ期間の有無	0 = No. 1 = Yes.	0 = な し 1 = あ り
39. What proportion of the waking day is the patient "off" on average? 起きている時間の何%がオフ期間か？	0 = None. 1 = 1-25% of day. 2 = 26-50% of day. 3 = 51-75% of day. 4 = 76-100% of day.	0 = な し 1 = 1-25% 2 = 26-50% 3 = 51-75% 4 = 76-100%

C. Other Complications その他の合併症状

40. Does the patient have anorexia, nausea, or vomiting? 食欲低下、吐き気、嘔吐の有無	0 = No. 1 = Yes.	0 = な し 1 = あ り
41. Does the patient have any sleep disturbances, e.g., insomnia or hypersomnolence? 不眠、眠気などの睡眠障害の有無	0 = No. 1 = Yes.	0 = な し 1 = あ り
42. Does the patient have symptomatic orthostasis? 起立性低血圧による立ち眩み・失神の有無	0 = No. 1 = Yes.	0 = な し 1 = あ り

別表＊

Geriatric Depression Scale (GDS) short form

次の質問を読んで、「はい」と「いいえ」のうち、あてはまる方に○印をつけてください。

- | | |
|---|------------|
| 1. 自分の生活に満足していますか。 | (はい いいえ) |
| 2. これまでやってきた事や興味のあった事の多くを、最近やめてしまいましたか。 | (はい いいえ) |
| 3. 自分の人生はむなしい物と感じますか。 | (はい いいえ) |
| 4. 退屈と感ずることがよくありますか。 | (はい いいえ) |
| 5. ふだんは気分の良いほうですか。 | (はい いいえ) |
| 6. 自分に何か悪いことが起こるかもしれないという不安はありますか。 | (はい いいえ) |
| 7. あなたはいつも幸せと感じていますか。 | (はい いいえ) |
| 8. 自分が無力と感ずることがよくありますか。 | (はい いいえ) |
| 9. 外に出て新しい物事をするより、家の中にいるほうが好きですか。 | (はい いいえ) |
| 10. 他の人に比べ、記憶力が落ちたと感じますか。 | (はい いいえ) |
| 11. いま生きていることは、素晴らしいことと思えますか。 | (はい いいえ) |
| 12. 自分の現在の状態は、まったく価値のないものと感じますか。 | (はい いいえ) |
| 13. 自分は活力が満ちあふれていると感じますか。 | (はい いいえ) |
| 14. 今の自分の状況は、希望のないものと感じますか。 | (はい いいえ) |
| 15. 他の人は、あなたより恵まれた生活をしていると思えますか。 | (はい いいえ) |

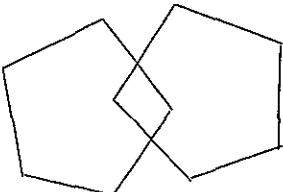
患者には「はい」と「いいえ」が太字になっていない書式を渡して回答してもらう。

太字に○印がつくと「うつ」であることを示す。5個異常太字に○印がついた場合には、「うつ」の可能性がある。

10個以上○印がついた場合には、ほぼ間違いなく「うつ」と考えられる。

別表＊

Mini-Mental State Examination (MMSE)

	質 問 内 容	回 答	得 点
1. 5点	今年は平成何年ですか。 今の季節はなにですか。 今日は何曜日ですか。 今日は何月何日ですか。	年 曜日 月 日	
2. 5点	ここは、なに県ですか。 ここは、なに市ですか。 ここは、なに病院ですか。 ここは、なん階ですか。 ここは、なに痴呆ですか。(例：関東地方)	県 市 病院 階	
3. 3点	物品名3個（相互に無関係）。 検者は物品名を1秒に1個ずつ言い、その後被検者に くり返させる。正答1つごとに1点を与える。3個全て 言えるまでくり返す。(最大6回まで) 何回くり返したかを記す。() 回		
4. 5点	100 から順に7を引く(5回まで)		
5. 3点	3で提示した物品名を再度復唱させる。		
6. 2点	(時計を見せながら) これはなんですか。 (鉛筆を見せながら) これはなんですか。		
7. 1点	次の文章をくり返す。 「みんなで力を合わせて綱を引きます」		
8. 3点	(3段の命令) 「右手にこの紙を持ってください」 「それを半分に折りたたんでください」 「机の上に置いてください」		
9. 1点	(次の文章を読んで、その指示に従ってください) 「目を閉じなさい」		
10. 1点	(なにか文章を書いてください)		
11. 1点	(次の図形を書いてください)		
		得点合計	
		(30点満点)	

よくお読みください

臨床研究「パーキンソン病遺伝子治療」

参加のしおり

(060915 改訂後)

このしおりは『AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期
パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究』に参加される予定の患者さんに、
具体的な内容を説明するために作られたものです。

内容について、わからないことや聞きたいことがありましたら、
いつでもご遠慮なくお申し出ください。

平成 18 年 1 月 25 日

改訂：平成 18 年 9 月 15 日

自治医科大学用

<目 次>

1. 臨床研究とは-----	4
2. パーキンソン病とドパミン-----	4
3. パーキンソン病の治療法とその問題点-----	6
4. この臨床研究の概要について-----	8
5. AAV ベクターとは-----	10
6. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究の海外での状況-----	11
7. 臨床研究の具体的な方法	
A. 参加できる人、できない人-----	12
B. 臨床研究のスケジュール-----	14
C. 線条体への治療用ベクターの注射-----	16
D. 期待される効果-----	17
E. 予想される危険性および副作用-----	17
1) ウイルスベクターを使うことで起こる危険性-----	19
① 炎症	
② 免疫反応	
③ 神経細胞に遺伝子を入れることで起こる異常	
④ ベクターが生殖細胞に感染する危険性	
⑤ ベクターが増えて散らばる危険性	
2) 手術に伴う危険性-----	21
① 出血	
② 感染	
③ 麻酔の副作用・合併症	
3) その他、手術に関係した予想し得ない副作用-----	22
8. 臨床研究への参加予定期間、参加患者数-----	22
9. 臨床研究の参加をことわったら-----	22
10. 途中でやめたくなったら-----	22
11. 健康被害の治療とその医療費に関して-----	23
12. あなたの個人情報の保護について-----	24
13. 臨床研究の成績の使用と公表について-----	25

14. 個人情報保護と診療情報の開示についての問い合わせや苦情の窓口	2 5
15. 臨床研究に参加するために必要な費用について	2 6
16. 臨床研究に参加する間にお願いすること	2 6
17. その他	2 7

1. 臨床研究とは

臨床研究とは、ある病気の患者さんに新しい治療法を試みて、それが安全であるかどうか、あるいは効果があるかどうかを判定するために医師が行う研究です。その治療法は、患者さんで行う前に動物実験をはじめとして様々な実験を行って、少なくとも動物実験レベルでは安全であることと効果があることが確認されています。

さらに、臨床研究は、国が定めた指針に基づいて計画され、実施する病院の倫理委員会と国の審議会の厳格な審議を受けて承認された後に行われます。私たちの研究もこのような厳しい審査を受けて認められたものです。

ただし、動物で安全であって効果があったからといって人でも同じように安全で効果があるとはいいきれません。したがって、多くの患者さんに応用する前に、少ない患者さんで治療を行ってみて、安全性と効果を確認する必要があります。このように、臨床研究には文字どおり研究的な一面があることを十分ご理解の上、以下の文章を読み、説明をお聞きください。

2. パーキンソン病とドパミン

脳はものを考えたり動く命令を発するなど、様々な働きをしています。脳にはたくさんの神経細胞があります。肝臓にも細胞はたくさんありますが、肝臓はものを考えたり動く命令を発することはありません。脳と肝臓はどう違うのでしょうか？

脳はたくさんの神経細胞があり、お互いに情報をやりとりしながらネットワークを形成して複雑な働きをします。これに対して肝臓の細胞は、細胞それぞれが重要な働きをしますが、お互いに情報をやりとりすることはほとんどありません。

細胞間の情報のやりとりは「神経伝達物質」と呼ばれる化学物質によって行われます。たとえばA細胞がB細胞に情報を伝えとしましょう(図1)。A細胞は神経伝達物質を放出します。これがB細胞の受容体に結合して情報が伝えられます。現在脳では約40種の神経伝達物質が見つかっており、ドパミンはその1つです。ドパミンが不足するとパーキンソン病になります。

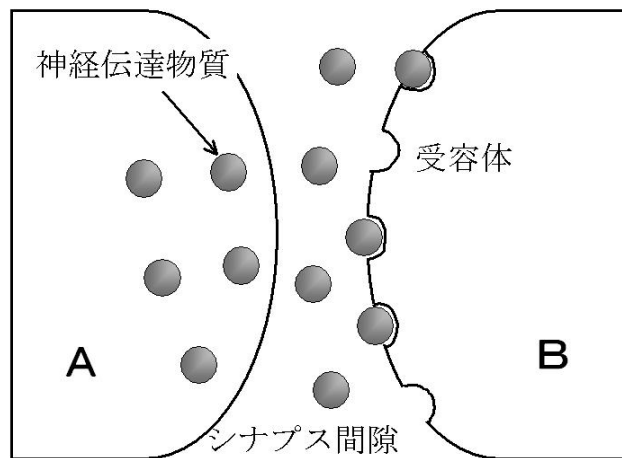


図1 神経細胞間の情報の伝達

神経伝達物質は1つの神経細胞(A)から放出され、次の神経細胞(B)の受容体に結合して情報を伝えます。この神経細胞(A)と神経細胞(B)の間のすきまをシナプス間隙かんげきと呼びます。

ドパミンを作る神経細胞は、黒質こくしつと呼ばれる部分にたくさん集まっています。ドパミンを作る細胞は突起を伸ばして線条体にドパミンを送ります(図2)。ドパミンは、線条体細胞の受容体に結合して情報を伝えます。パーキンソン病では黒質のドパミンを作る細胞が減って線条体に情報が届かなくなり、その結果①ふるえ、②関節が硬い、③動作が遅い、④さっと足が出なくて転びやすいなどの症状が出ます。

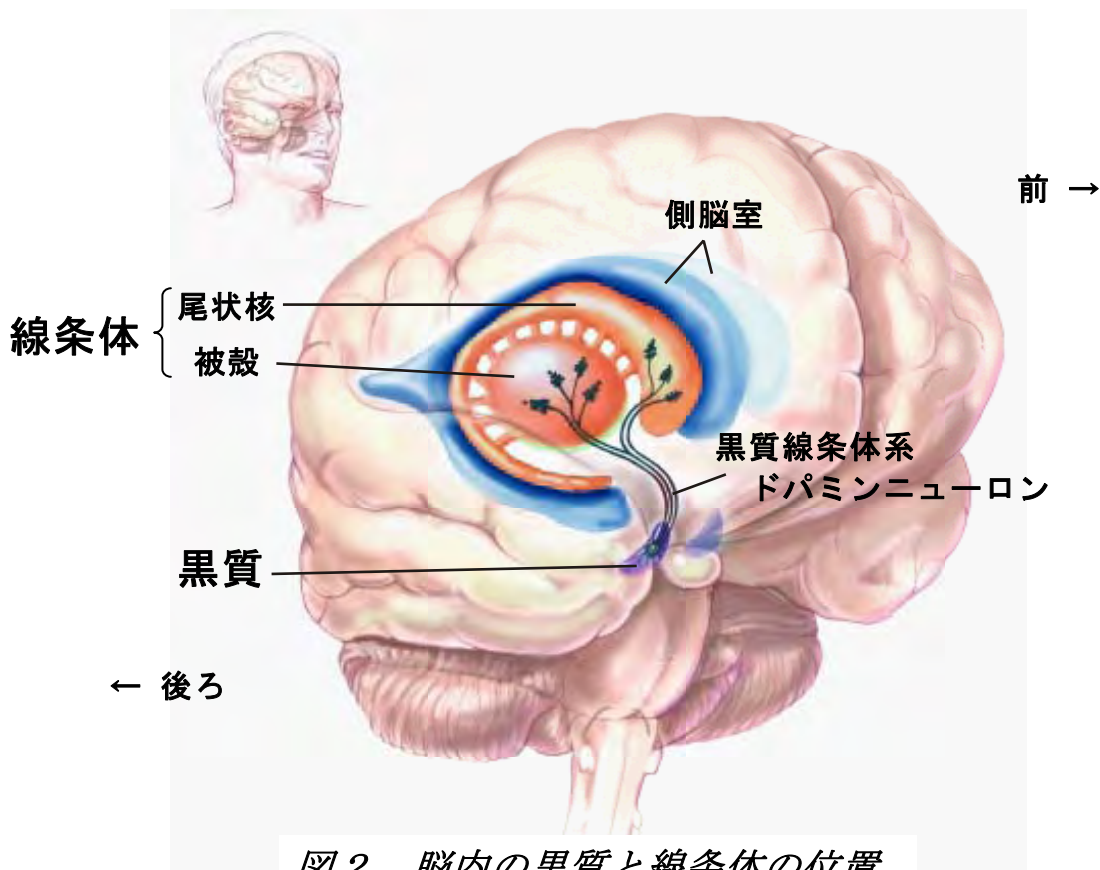


図2 脳内の黒質と線条体の位置

中脳にある黒質の神経細胞からは突起が線条体に伸びています。この突起でドパミンが合成されて線条体に放出されることによって運動がなめらかに行われます。

3. パーキンソン病の治療法と問題点

基本はお薬による治療です。しかし病気を根本的に治療する「原因療法」ではありません。不足したドパミンをお薬で補って症状を緩和する「補充療法」です。お薬の中で最も強力なのがレボドパです。ドパミンをそのままのんでも脳に到達しないため、ドパミンの原料であり脳に到達できるレボドパを使います。レボドパは線条体の中で芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) の働きによってドパミンに変わります (図 3 A)。

パーキンソン病の初期には AADC が十分にあるため、レボドパをのむと速やかにドパミンとなり症状が良くなります (図 3 B)。しかし病気が進行すると AADC が減ってしまうので、レボドパをのんでもドパミンができません (図 3 C)。あなたがレボドパをのんでも満足できる効果が得られない原因の 1 つは、線条体における AADC の極端な減少と考えられています。

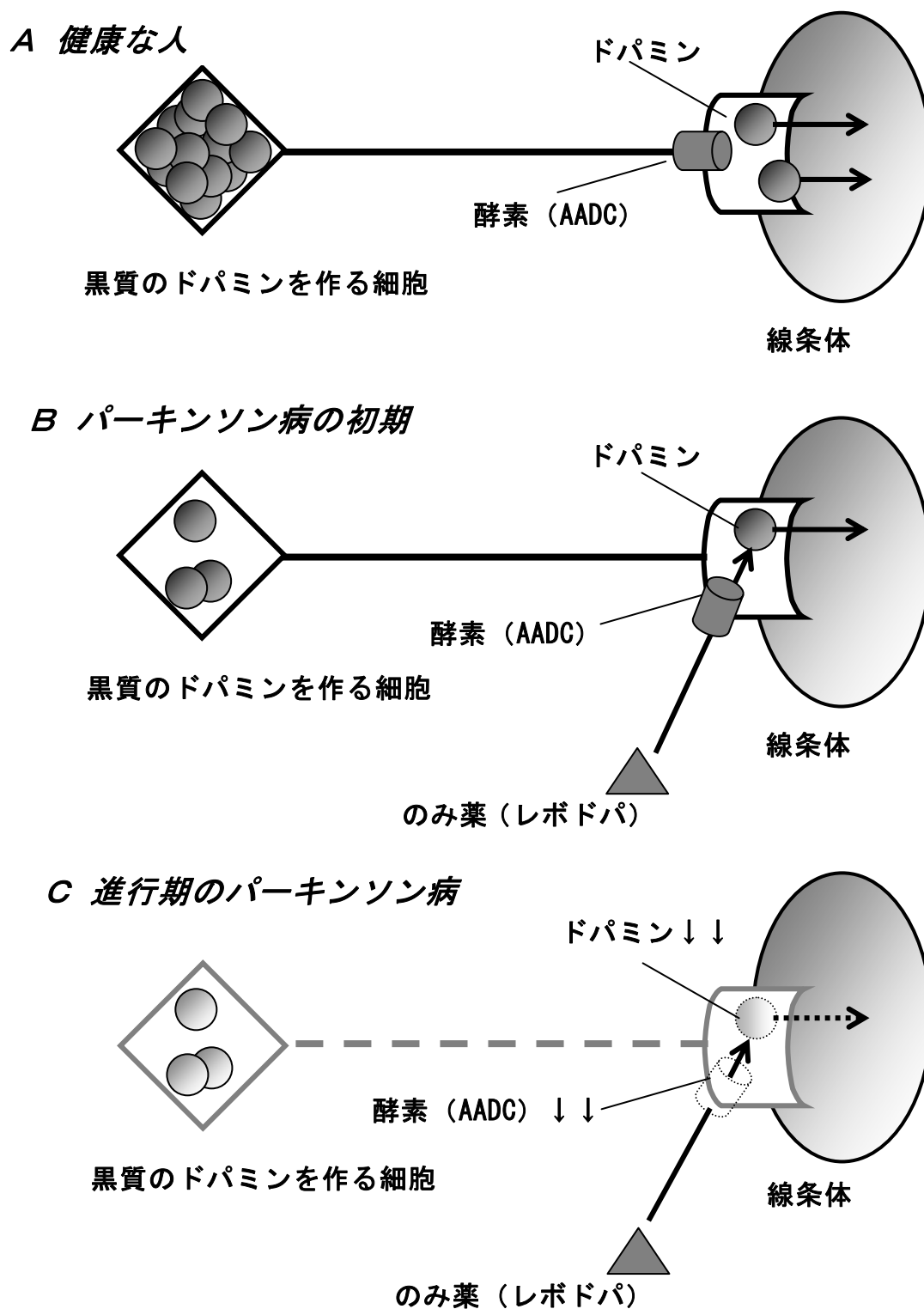


図3 パーキンソン病の病期による違い

パーキンソン病の初期には黒質の細胞が作るドパミンが減るので、レボドパを服用して補うことができます。進行期パーキンソン病では、レボドパをドパミンに変える AADC という酵素が極端に減りますので、レボドパを服用してもドパミンを補えなくなります。

レボドパ以外のお薬としては、線条体細胞のドパミンの受容体に直接働くドパミン受容体作動薬や、ドパミン以外の神経伝達物質を変化させる薬がありますが、いずれもレボドパより効果が弱く、進行したパーキンソン病では効果はほとんどありません。お薬以外の治療法として①手術によって脳の一部を熱凝固する凝固療法、②手術によって脳内に電極を植え込み前胸部の刺激装置で持続刺激する脳深部刺激療法、③ドパミンを作る細胞の移植、④幹細胞の移植、⑤カプセルに入れた腫瘍細胞の移植などがあります。このうち保険適用があって現実に実施可能な治療法は①と②です。

凝固療法は原則として片側にしか実施できないため、あなたのように両側に症状があるときには片側の効果しか期待できません。またふるえや関節の硬さ、不随意運動には効果があっても、歩行障害や転びやすさに対しては効果が期待できません。脳深部刺激療法は両側に行うことが可能ですが、レボドパの効果がない症例には効きません。また根本的な治療法ではありませんので、一時的にはレボドパの必要量を減らすことができても症状は徐々に進行します。さらに脳内の刺激電極や前胸部の刺激装置が異物として体内に残る点も問題です。

4. この臨床研究の概要について

『AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療』は現在開発中の治療法です。極端に減少した AADC という酵素の遺伝子を、2 型アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを使って線条体の細胞に入れ AADC を作らせます。その結果レボドパからドパミンが効率よく作られるようになり、症状が改善することが期待されます。

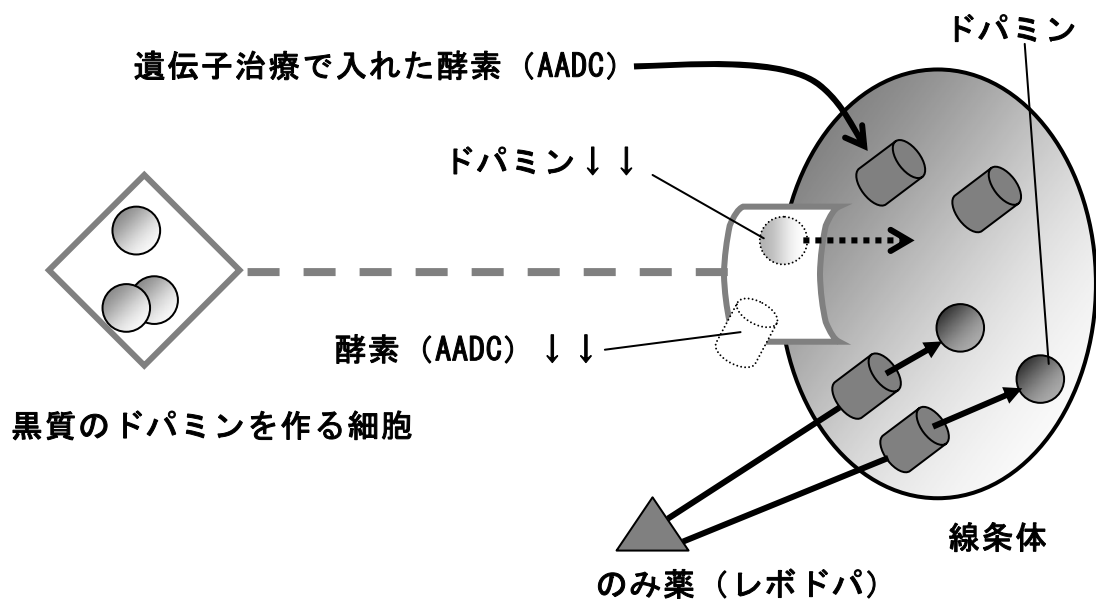


図4 この治療法の模式図

パーキンソン病は黒質の神経細胞が減少して線条体でドパミンが減ることによって発病します。
ドパミンを合成する酵素の遺伝子を線条体に注射して酵素を産生させ、
レボドパをのんでドパミンの合成を回復させます。

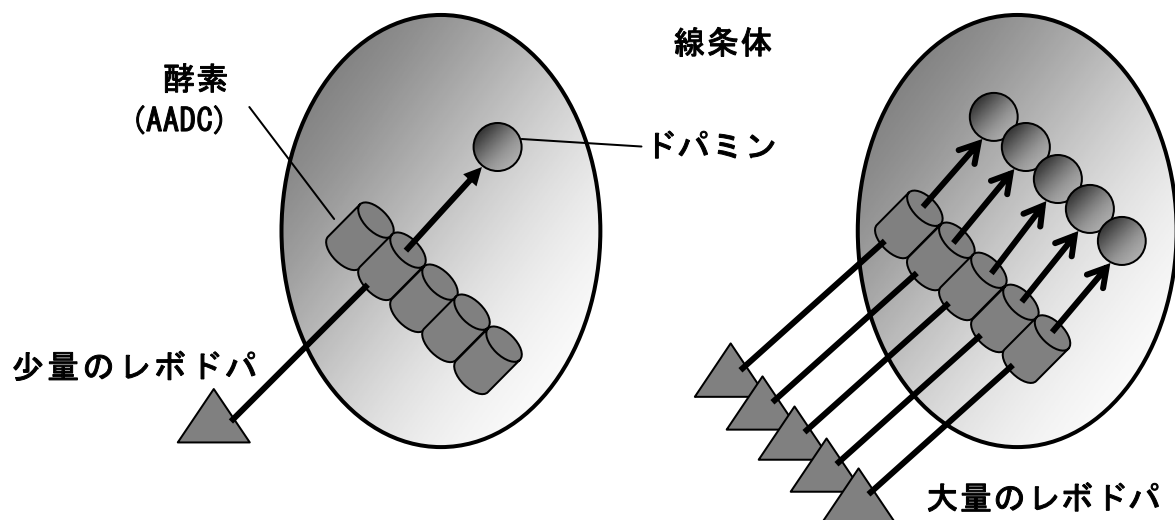


図5 作られるドパミンの量の調節

ドパミンを合成する酵素 (AADC) は十分量作られますが、
実際に作られるドパミンの量は、服用するレボドパの量で調節できますので、
副作用が防げます。

ドパミンが作られ過ぎると、自分の意志とは関係なく身体が勝手に動く「不随意運動」が起こる心配がありますので、レボドパをのむ量を変えることによって作られるドパミン量を調整します（図5）。

この臨床研究は、米国においても同様のやり方で平行して行われています。自治医科大学附属病院では、症状が進行してレボドパの効きが悪くなった患者さんを対象にこの臨床研究を実施します。

5. AAV ベクターとは

アデノ随伴ウイルス（AAV）は自然界に存在するありふれたウイルスの1つで、多くの人が気づかぬうちに感染しています。それ自身では増えることができず、人の病気を起こしません。ウイルス由来のタンパク質の遺伝子を取り外して、空いた部分に治療用の遺伝子を載せたものが治療用ベクターです。今回は空いた部分に AADC の遺伝子を入れます（図6）。AAV にはウイルス表面のタンパク質の違いによっていくつかの型がありますが、今回使用するベクターはそのうちの2型の AAV を元にして作製されたものです。米国においては、2型 AAV ベクターを使用したいくつかの臨床研究が既に行われており、これまでに、のう胞性線維症（欧米に多い遺伝病）80 名、血友病 15 名、カナバン病（小児の遺伝性病）10 名、パーキンソン病 23 名の合計 128 名の患者さんに使用されていますが、特段の問題は報告されていません。

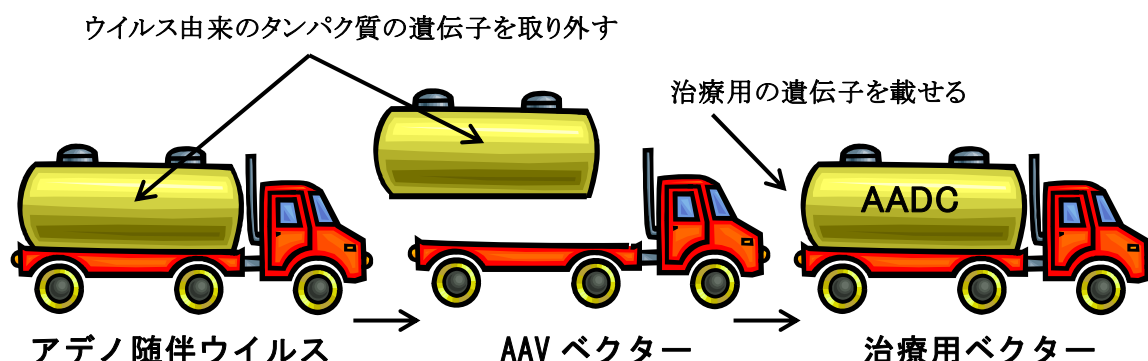


図6 治療用ベクターの構造

自然界のアデノ随伴ウイルスは、荷台にウイルスのタンパク質を合成する遺伝子を積んだトラックにたとえられます。このウイルス由来の遺伝子を取り除いて、ドパミンを合成するヒトの酵素の遺伝子（AADC）に積み替えたトラックが治療用ベクターです。

あなたに注射するベクターは、私たちと共同研究を行っているアメリカの
アビジェン
Avigen社という会社で作られて、日本に送られてきます。この製造は米国食品医
薬品局（FDA）という公的機関の基準に沿って行われました。なお、2005 年の 12
月から、Avigen 社に代わり^{ジェンザイム}Genzyme社がこのベクターの管理を行うことになりました。

6. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究の海外での状況

現在、2 型 AAV ベクターを用いて、パーキンソン病の遺伝子治療臨床研究がア
メリカで 3 つ行われています。

1 つは、カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）の神経内科と脳神経
外科の共同研究で、私たちと同じ方法で行われています（相違点については、下
記の表を参照ください）。つまり、AAV ベクターを使って AADC の遺伝子を脳の線
条体（被殻）に手術的に注射するものです。2004 年 12 月に最初の患者さんの治
療が行われ、2005 年 7 月に 2 人目、2005 年 9 月に 3 人目、2006 年 2 月に 4 人目、
2006 年 5 月に 5 人目の治療が行われました。この研究は、今回の日本での臨床研
究と異なり安全性の検証のみを目的とする（第 1 相）試験であるため、効果につ
いては詳細な発表がされていませんが、最初の患者さんの 6 ヶ月後の PET 検査で、
線条体に入れた AADC の遺伝子から AADC が合成されていることが認められました。
手術後にすぐに治癒した軽い頭痛の他には特に副作用は報告されていません。

2 つ目は、コーネル大学のグループが行っている臨床研究で、AAV ベクターを
使って、抑制作用のある神経伝達物質である γ-アミノ酪酸（GABA）を作るために
必要な GAD という酵素の遺伝子を脳の視床下核というところにやはり手術で注射
する方法です。2003 年 8 月に最初の患者さんの治療が実施され、2005 年 6 月まで
に 12 人の患者さんがこの治療を受けました。効果については発表がありませんが、
副作用は報告されていません。

3 つ目は、やはり UCSF の神経内科と脳神経外科の共同研究で、神経細胞に対し
て保護作用があるニューロトリンという神経栄養因子の遺伝子を、AAV ベクター
を使って被殻に注入するものです。2006 年 4 月までに 6 人の患者さんに行われて

います。効果については発表がありませんが、副作用は報告されていません。

参考：最初に紹介した UCSF で実施中の遺伝子治療臨床研究では、今回あなたに注射するのと全く同一の AAV ベクターを使用しています。先行して臨床研究が始まった UCSF では安全性を重視して、今回あなたに注射する 1/3 の量のベクターを使用しました。当初、1 人の患者さんに注入してから 4 ヶ月間以上の間隔をおいてから、次の患者さんに注入するという慎重な計画で実施されましたが、上述したように AAV ベクターを使用した GAD あるいはニューロトロリンの遺伝子治療でも副作用がないことから、今後、あなたに注射するのと同じ量のベクターを使用した研究に進む予定です。

実施施設名	自治医科大学	UCSF
試験開始日		2004 年 12 月 16 日
試験実施予定期間	ベクターを投与後、9 ヶ月間	ベクターを投与後、5 年間
ベクター投与量	3×10^{11} 、 9×10^{11}	9×10^{10} 、 3×10^{11} 、 9×10^{11}
予定人数	各群 3 人、合計 6 人	各群 5 人、合計 15 人

7. 臨床研究の具体的な方法

A. 参加できる人、できない人

この臨床研究に参加できるのは次の患者さんです。

- ① 特発性（家族性ではない）パーキンソン病の患者さん。
- ② 年齢が 75 歳以下の方。
- ③ パーキンソン病の発症が 40 歳以降の方。
- ④ レボドパによる治療を 5 年以上続けられた方。
- ⑤ OFF の状態（お薬の切れたとき）で、Hoehn & Yahr の重症度が IV の方。
- ⑥ OFF の状態で UPDRS のスコアの合計が 20～80 点の方。
- ⑦ ドパミン治療に対する反応が明らかで、ON（お薬の効いているとき）と OFF での UPDRS-III（運動スコア）の改善が明らかであること。具体的には UPDRS-III が 8 点以上改善する方。
- ⑧ 耐え難い運動合併症を認め（具体的には UPDRS-IV の項目 B：症状の日内変動のスコアが 3～7）、適切なお薬によって満足できる治療効果が得られず、かつ定位脳手術を受けようと思えば受けることのできる方。

- ⑨ 女性の場合は閉経している方。男性の場合コンドームを用いた避妊に同意された方。
- ⑩ 治療後 5 年間、頻回の診察を含めて、臨床研究に必要な条件を守ることが可能な方。また、可能な限り治療後 10 年間は通院していただける方。
- ⑪ 臨床研究に参加する前の少なくとも 2 ヶ月間、パーキンソン病のお薬の種類と量を変更していない方。
- ⑫ 患者さん本人に十分な説明が行われた上で同意が得られ、同意書に署名された方。

この臨床研究に参加できないのは次の患者さんです。

- ① 特発性パーキンソン病以外の病気と思われる患者さん。
- ② 過去 6 ヶ月以内に、3 時間以上続く激しいジスキネジアを経験した方。
- ③ 既にパーキンソン病に対する手術治療を受けたことのある方。
- ④ 認知症、統合失調症、重度のうつ病、薬物依存症の患者さん。
- ⑤ 過去 6 ヶ月以内に精神疾患に基づく幻覚や妄想を認めた方。
- ⑥ 脳血管障害をはじめ、明らかな心血管疾患を有する方。
- ⑦ 脳腫瘍や、年齢に比べて明らかな脳萎縮など、臨床的に明らかな脳の病気を持っている方。
- ⑧ 5 年以内に、癌の治療を受けた方（ただし、完治している皮膚癌の場合は参加できます）。
- ⑨ 収縮期血圧 160 mmHg 以上の高血圧を認める方。
- ⑩ 血液凝固異常のある方、あるいは抗凝固療法の必要な方。
- ⑪ 臨床的に明らかな免疫異常のある患者さん、あるいは免疫抑制剤の必要な方。
- ⑫ MAO-A 阻害薬あるいは抗精神薬をのんでいる方。
- ⑬ MRI が撮影できない方。
- ⑭ FMT-PET 検査で、パーキンソン病で一般的に認められる異常所見を認めない方。
- ⑮ 既に今回使用する AAV ベクターに対する抗体をたくさん持っている方。
- ⑯ 閉経前の女性、子供をもうけることを希望する男性。ただし遺伝子治療前に精子を凍結保存し、その精子を用いて子供をもうける場合^{注)}はこの

限りではありません。

注：この方法では通常体外受精を行って、妊娠効率を上げるために受精卵を複数個子宮に戻しますので、多胎（双子、三つ子等）に伴う危険性が高まります。

- ⑰ 3年以内に痙攣発作を起こした方、てんかんの薬をのんでいる方、脳波検査でてんかん性の異常がみられる方。
- ⑱ 重い薬物アレルギーのある方。
- ⑲ 過去6ヶ月以内に、他の臨床研究や治験に参加したことのある方。
- ⑳ 重い肝臓病、重い腎臓病、管理の悪い糖尿病の方。
- ㉑ その他、総括責任者が本研究の対象として不適当と判断した方。

これらの条件に当てはまるかどうかの判断には、高度の医学的知識が必要なことが含まれています。あなたがこの条件に当てはまるかどうかの判断は、総括責任者が行います。

B. 臨床研究のスケジュール

治療用ベクターの注射10日前から注射後2週間の間は、自治医科大学附属病院に入院していただきます。この間に診察やビデオの撮影、各種の検査を行います。これらは治療効果の評価とともに、治療による副作用の有無を確認する目的で行われます。定期的に症状日誌を記載していただくことも予定されていますので、ご協力をお願いします。詳細については日程表をご覧ください。

治療効果の判定のため、治療用ベクターの注射2ヶ月前から注射6ヶ月後の間は、原則としてパーキンソン病の治療薬は変更できません。ただしドパミンの合成が多過ぎるときにはレボドパをのむ量を減らして対処します。

あなたから治療用ベクターがどのようにからだの外に出るかを調べるため、あなたの血液、尿、便、唾液を手術前、手術の後連続3日間および1週間目に採取して検査します。もし、これらの中から治療用ベクターが検出されたときは、検出されなくなるまで調べます。

表 臨床研究のスケジュール

	スクリーニング 8週 以前	術前 評価 10日 以内	手術・ ベクター樹	評価 1**	評価 2**	評価 3	評価 4	評価 5	評価 6	評価 7	評価 8	評価 9	評価 10	評価 11	評価 12	評価 13	評価 14	評価 15
			(0日)	7日	14日	28日	42日	56日	3ヶ月	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月	7ヶ月	8ヶ月	9ヶ月	10ヶ月	11ヶ月	12ヶ月
診 察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
記憶検査 うつの評価	○											○						
症状日誌	○	○				○		○	○			○						○
ビデオ撮影	○	○			○	○		○	○			○						○
心電図検査	○								○			○						
血液検査	○	○		○	○	○			○			○						○
PCR 検査*	○			◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
PET スキャン		○				○						○						
頭部 MRI		○ (1日前)	○	○	○	○						○						

(つづき)

	評価 16 15ヶ月	評価 17 18ヶ月	評価 18 21ヶ月	評価 19 24ヶ月	評価 20 27ヶ月	評価 21 30ヶ月	評価 22 33ヶ月	評価 23 36ヶ月	評価 24 39ヶ月	評価 25 42ヶ月	評価 26 45ヶ月	評価 27 48ヶ月	評価 28 51ヶ月	評価 29 54ヶ月	評価 30 57ヶ月	評価 31 60ヶ月
診 察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
症状日誌				○				○				○				○
ビデオ撮影				○				○				○				○
血液検査				○				○				○				○
PCR 検査*	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

* PCR 検査は血液、唾液、尿、便の中にウイルスベクターが残っていないか調べる検査です。手術後1、2、3日目にも実施します。3回連続して陰性のとき◎は実施しません。
** は遺伝子導入後の入院期間中（ベクター注射10日前～14日後）に行います。