

図2 黒質内側 (TH 免疫染色) MPTP 処理後 levodopa 15 mg/kg (a), 30 mg/kg (b), 45 mg/kg (c), 60 mg/kg (d) を 50 日間投与

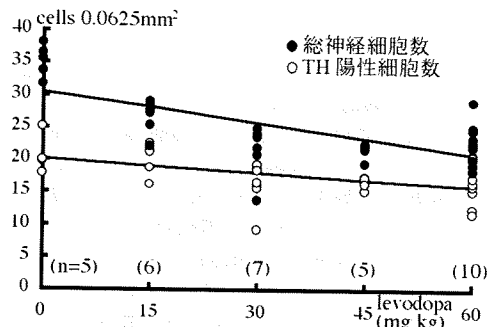


図3 MPTP 処理後 levodopa 投与量変化群各マウスの黒質総神経細胞数と TH 陽性細胞数

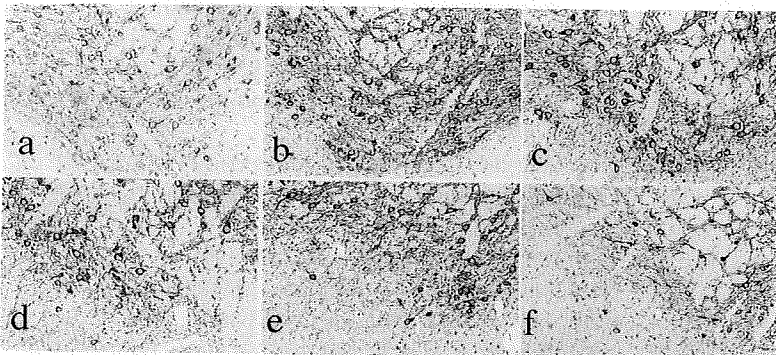


図4 黒質内側 (TH 免疫染色) MPTP 処理後 levodopa 60 mg/kg を 0 日 (a), 10 日 (b), 20 日 (c), 30 日 (d), 40 日 (e), 50 日 (f) 投与

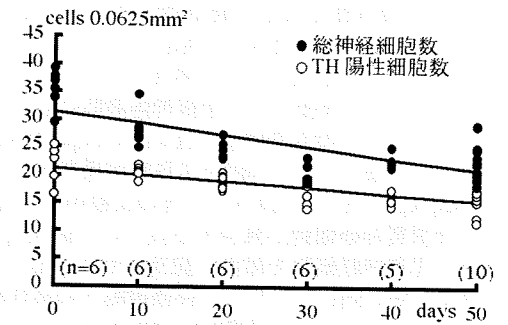


図5 MPTP 処理後 levodopa 投与期間変化群各マウスの黒質総神経細胞数と TH 陽性細胞数

日の投与期間が長期になる群ほど、黒質各部位の総神経細胞数と TH 陽性細胞数は減少する傾向がみられた。特に黒質外側・中央よりも黒質内側 (図4) および腹側被蓋部にその傾向は強く認められた。黒質総神経細胞数(y/0.0625mm²)と levodopa 投与期間(x days)との関連は、回帰直線 $y=31.30-0.21x$ ($R^2=0.484$, $n=39$, $p<0.0001$) によく相関した。黒質 TH 陽性細胞数(y)と levodopa 投与量(x)との関連は、回帰直線 $y=21.06-0.11x$ ($R^2=0.366$, $n=39$, $p<0.0001$) によく相関した (図5)。

MPTP 処理後溶媒を 50 日投与した群と比べても、MPTP 処理後 levodopa 60mg/kg/日 を 50 日投与した群の黒質の総神経細胞数 ($p<0.01$) と TH 陽性細胞数 ($p<0.05$) は有意に減少していた (図6)。

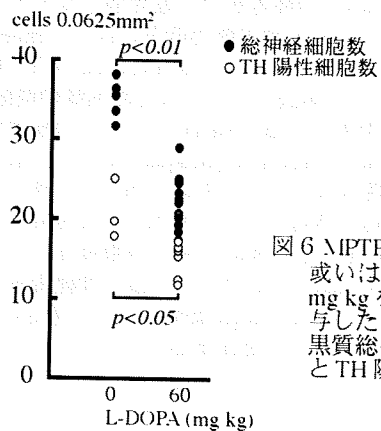


図6 MPTP 処理後溶媒 あるいは L-DOPA 60 mg/kg を 50 日間投与した各マウスの黒質総神経細胞数と TH 陽性細胞数

考 察

マウスにMPTPを投与することにより黒質の総神経細胞数とTH陽性細胞数は減少し、MPTPのドパミン神経細胞への毒性を認めた。MPTPの細胞毒性の機序として、1)ミトコンドリアの呼吸鎖酵素であるcomplex Iと α -ケトグルタル酸脱水素酵素の活性を阻害し、ATP産生を阻害¹⁵⁾。2)フリーラジカルを産生し酸化的ストレスを惹起¹⁶⁾。3)アポトーシスの誘導¹⁷⁾。4)細胞内Ca²⁺ホメオスタシスを攪乱¹⁸⁾することなどが考えられている。

MPTP処理後levodopa投与量が多い群ほど、特に黒質内側と腹側被蓋の総神経細胞数とTH陽性細胞数は減少する傾向がみられたが、levodopa 45 mg/kg/日投与群と60 mg/kg/日投与群ではその減少傾向は少なくなっていた。MPTP処理後levodopa 60 mg/kg/日の投与期間が長期になる群ほど、特に黒質内側と腹側被蓋の総神経細胞数とTH陽性細胞数は減少する傾向がみられたが、40日および50日投与群ではその減少傾向は少なくなっていた。いずれも、levodopa投与中に死亡したマウスを対象としていないことが原因の一つと考えられた。これらの結果より、MPTP処理後マウス黒質神経細胞に対して、用量依存性あるいは投与期間依存性のlevodopa毒性が存在することが示唆された。MPTP処理後溶媒あるいはlevodopa 60mg/kg/日を50日投与した群の比較から、MPTP投与終了後黒質神経細胞が減少する以上に、levodopaの投与により黒質神経細胞を障害し脱落させていることを示唆させた。levodopaのドパミン神経細胞への毒性がないとする報告のほとんどは実験的6OHDAパーキンソニズムを対象としてある。6OHDAの毒性は、脳内投与により酸化的脱アミノ化でH₂O₂を産生し、酸化的ストレスでカテコールアミン系ニューロンを障害すると考えられている¹⁹⁾。一方、MPTPは先に述べた神経毒性機序で、ミトコンドリアcomplex Iの障害を介し還元型グルタチオンの産生が減少し²⁰⁾、H₂O₂消去能力低下の存在が推測される。MPTPパーキンソニズムではlevodopaの自己酸化で産生されたH₂O₂の除去が不完全なため黒質神経細胞に毒性が現れたと考えられる。MPTPマウスでの検討は生化学的にdopamineとdihydroxyphenylacetic acidを計測しlevodopaの毒性はないとしたものであり²¹⁾、我々の結果と単純に比較はできなかった。MPTPサル黒質のTH陽性細胞数とTH蛋白量の検討でも、長期投与によるlevodopaの毒性は認められず¹³⁾、今後、神経毒物や動物種の違いなどによるlevodopa毒性に対する感受性の発生機序を詳細に検討する必要がある。

結 論

levodopaの投与により、MPTP処理マウスの黒質ドパミン神経細胞は減少する。

文献

- 1) Cotzias GC, et al. N Engl J Med 276:374-9, 1967
- 2) Fahn S. Neurology 47(Suppl):S184-95, 1996
- 3) Wick MM, et al. Science 197:468-9, 1977
- 4) Mena MA, et al. Mov. Disord 7:23-31, 1992
- 5) Hefti F, et al. Neurology 31:1194-5, 1981
- 6) Perry TL, et al. J Neurochem 43:990-3, 1984
- 7) Quinn N, et al. Mov. Disord 1:65-8, 1986
- 8) Steece-Collier K, et al. Exp Neurol 110:201-8, 1990
- 9) Blunt SB, et al. Neuroscience 43:95-110, 1991
- 10) Ogawa N, et al. Neurosci Lett 171:55-8, 1994
- 11) Blunt SB, et al. Mov Disord 8:129-33, 1993
- 12) Dziewczapolski G, et al. Neuroreport 8:975-9, 1997
- 13) Kastner A, et al. Ann Neurol 36:206-14, 1994
- 14) Gustavo M, et al. Ann Neurol 43:561-75, 1998
- 15) Mizuno Y, et al. Biochem Biophys Res Commun 143:297-9, 1987
- 16) Chiueh CC, et al. Bree Rad Biol Med 13:581-3, 1992
- 17) Dipasquale B, et al. Biochem Biophys Res Commun 181:1442-8, 1991
- 18) Turski L, et al. Nature 349:414-8, 1991
- 19) Jonsson G. Ann Rev Neurosci 3:169-87, 1980
- 20) Yong VW, et al. Neurosci Lett 63:56-60, 1986
- 21) Melamed E, et al. In: Nagatsu T, et al eds. Basic clinical and therapeutic aspects of Alzheimer's and Parkinson's diseases. New York: Plenum Press, 253-6, 1990

日本脳炎ウイルスによるパーキンソン病モデルラットの発症機構におけるApoptosisの解析

田代邦雄¹⁾ 緒方昭彦¹⁾ 長嶋和郎²⁾ 保井孝太郎³⁾

はじめに

パーキンソン病における黒質のnerve cell deathの原因とメカニズムは明らかではないが、最近、apoptosisの関与が注目されている。しかし、否定的な報告もあり、今後さらに検討が必要と考えられる。以前、ラットの日齢に応じて日本脳炎ウイルス(JEV)の感染部位が著しく変化することを報告した¹⁾。われわれは、この特徴を応用して、ウイルスによるラットのパーキンソン病モデルを作製し²⁾、Postencephalitic Parkinsonismの病態ではapoptosisの関与があるかどうかを病理学的に解析した。また、脳内の神経生化学的変化を調べた。

方法

生後13日齢のラットに日本脳炎ウイルスを感染させると比較的選択的に黒質、線条体の神経細胞、特に黒質に障害を起こすことを報告した^{1、2)}。従って今回の実験でも同様の病理学的変化を起こすために、生後13日齢のラットに日本脳炎ウイルス

(JaGAR-01 strain)を 3×10^9 PFU 直接頭蓋内に接種し、感染後5日目と3カ月目にエーテル麻酔下で4%paraformaldehydeで灌流固定し、パラフィン切片を作製、TUNEL法にてapoptosisの出現部位、細胞種を調べた。同時にHE染色KB染色を行い病理学的変化を確認した。また、細胞種の同定のためにGFAPとの2重染色を行った³⁾。感染3カ月目のadult ratに関しては凍結脳を取り出し、high performance liquid chromatographを用いて線条体等のdopamine量を測定しcontrolと比較した。また、このモデルラットのbradykinesiaを確認するためにpole testを行った。また、感染早期と感染3カ月後に脳をとりだし、DNA Ladderを調べた。

結果

感染5日後の脳内では線条体、黒質ともapoptosis陽性細胞がみられ、特に黒質では神経細胞を中心に多くのapoptotic cellが認められた。このモデルである感染3カ月後の脳では、黒質のグリア系細胞に陽性細胞が散見されたが、神経細胞にははっきりしなかった。また、ependymal cellsにも陽性細胞が出現した。線条体のdopamine量はcontrolに比べ著しく低下しており(Figure 1)、神経化学的にもパーキンソン病に類似した病態を示していることを証明した。動きの面でも明らかなbradykinesiaを示した(Figure 2)。感染早期にはDNA ladderを認め、apoptosisを確認したが、感染3カ月後にはDNA ladderは認めなかった。

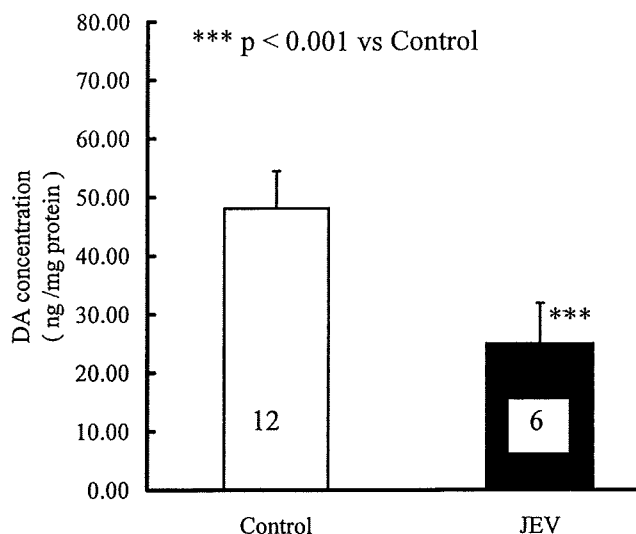


Figure 1. Concentration of dopamine in the striatum. The concentrations of dopamine in the striatum of the JEV-infected rat brains were lower than those in controls. The difference is significant.

1) 北海道大学医学部神経内科
2) 同 分子細胞病理
3) 東京都神経科学総合研究所

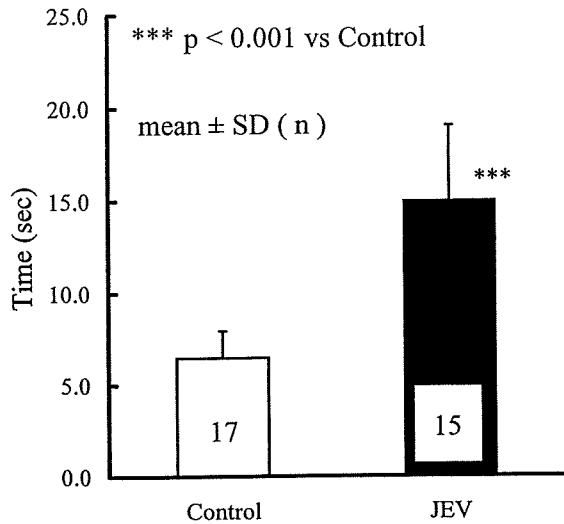


Figure 2. Time required for the pole test. JEV-infected Postencephalitic Parkinsonism rats revealed bradykinesia as compared with controls.

- 1) Ogata A. et al. J Virol 65 : 880-886, 1991.
- 2) Ogata A. et al. J NeuroVirol 3 : 141-147, 1997
- 3) Ogata A. et al. Acta Neuropathol 94:444-449,1997.
- 4) Teodoro JG, et al. J Virol 71: 1739-1746. 1997
- 5) Zin I, et al. Movement Disorders 13 : 865-870, 1998
- 6) Ogata A. et al. J Neurol Sci 159 : 135-139, 1998

考察

最近、いくつかのウイルス感染に伴うapoptosisの機序が報告されている⁴⁾。今回Postencephalitic Parkinsonismの病態でapoptosisの関与を証明し、特に興味深いことは黒質内にapoptotic cell が散見されたことである。

Postencephalitic Parkinsonismの病因機序は、Parkinson病とは異なっているが、同様の症状と病理学的に類似の障害部位を示す。パーキンソン病の病因におけるapoptosisの関わりについて議論されており⁵⁾、この実験結果はパーキンソン病でも同様のapoptosisの病態機構が関わっていることが推測された。また、感染後かなり経過した時点でも症状の進行することへの1つの説明になると考えられた。ウイルス性脳炎後のパーキンソンニズムの治療に関しては抗apoptosisの考え方が重要であると思われる。

昨年、TRH がこのモデルに有効であることを報告したが⁶⁾、現在、このモデルを用いて、さらに新しい抗パーキンソン病薬についてその可能性を検証中である。

L-DOPA 反復投与のドパミン受容体を介する Fos 発現への効果

柏原健一、真邊泰宏、城 洋志彦、甲平一郎、割田 仁、阿部康二

目的

パーキンソン病患者に L-dopa を長期投与すると on-off 現象などの薬効変動や不随意運動が出現する。これら異常は一旦発現すると改善し難く、病者の QOL を損なう。予防、治療的対応には発現機序の理解が求められる。その機序には末梢性要因として L-dopa 吸収動態の変化、中枢神経系の要因にはドパミンニューロンのシナプス前終末の消失によるドパミン放出緩衝能の低下などが報告されている(Colosimo & De Michele, 1999)。シナプス後終末側の変化はドパミン D1、D2 受容体の数や mRNA 量の変化で検討された(Gerfan et al, 1990)が、満足できる結果は得られていない。これは受容体数や結合親和性がシナプス後終末側の細胞の反応性を必ずしも反映しないためと思われる。我々は l-dopa 長期投与で生じる薬効変動のシナプス後における発現機序を調べる目的でパーキンソン病モデル動物に methyl L-dopa を反復投与し、ドパミンニューロンシナプス後膜側の反応性変化を行動、Fos 発現性の変化で検討した。

方法

ラットの左側内側前脳束に 6-OHDA を Paxinos & Watson の図譜に従い bregma より後方 1.8、側方 2.0、腹側へは硬膜表面から 7.8 mm ; 同、4.5、1.4、8.3 に注入し、パーキンソン病モデル動物を作成した。注入 2 週間後よりこの動物に methyl L-dopa 50 mg/kg/日を塩酸ベンセラジド 12.5 mg/kg と共に 10 日間反復腹腔内投与した。断薬 1 週間後アポモルフィン 0.3 mg/kg を負荷し、障害反対側への回転運動数を調べた。動物によっては投与経過中、背を下に倒れ込み、上体を右方によじって四肢を振るジストニー様異常姿勢を示すことがあり、これを同一基準で評価する目的で以下の行動評価尺度に換算した。すなわち、0 : 右側への回転が見られない。1 : 回転数が 1 分間に 1-5 回、2 : 同、6-10 回、3 : 同、11-15 回、4 : 15-20 回、5 : 21 回以上またはジストニー様異常姿勢の出現、とした。一方、アポモルフィン投与 2 時間後、動物を麻酔下 4%パラホルムアルデヒドで灌流後断頭し、脳を取り出した。この脳から障害側線条体、淡蒼球の 30 μ m 凍結切片を作成、Hamamura ら (1997) の方法に拠り Fos 免疫活性陽性細胞を検出し

た。得られた標本から検鏡下、線条体、淡蒼球における 0.5 mm 四方内の Fos 陽性細胞数を数えた。各群 n = 6。統計学的検定には行動評価には Friedman test を用い、各群間における有意差の有無は Wilcoxon matched paires signed rank test で検定した。Fos 陽性細胞数の検定には one-way ANOVA test および Friedman test を用いた。

結果

Methyl L-dopa 反復投与過程における回転行動の変化を図 1 に示した。Methyl L-dopa を反復投与すると、回を追って回転運動が著明となった。生食の反復等ではこのような変化は生じなかった。断薬一週間後、これらの動物にアポモルフィン 0.3 mg/kg を負

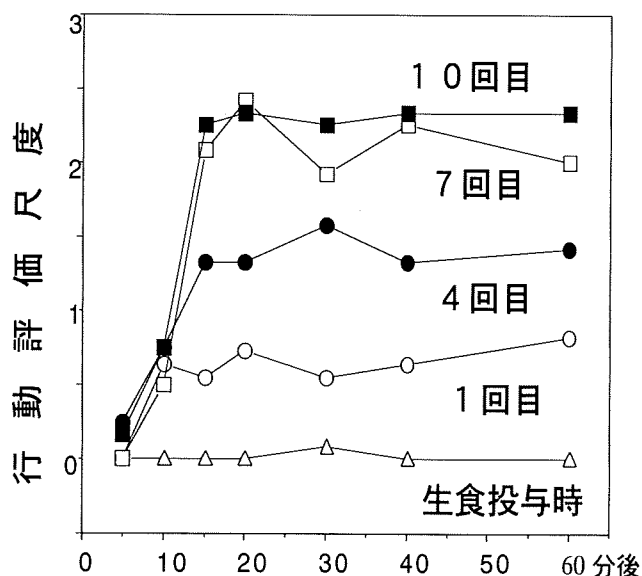


図 1 Methyl L-dopa 50 mg/kg 反復投与時の回転

行動の変化

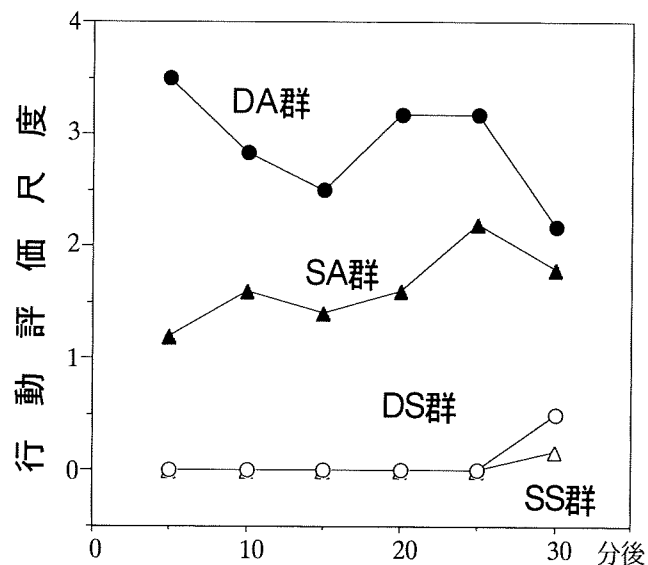


図 2 アポモルフィン負荷時の回転行動

荷したところ、L-dopa 反復投与群(DA 群)は生食反復投与群 (SA 群) に比べ、有意に障害反対側への回転行動が増加していた (図 2: $z = 3.8, p < 0.01$)。生食投与では両者(DS 群、SS 群)とも回転運動は生じなかった (図 2)。

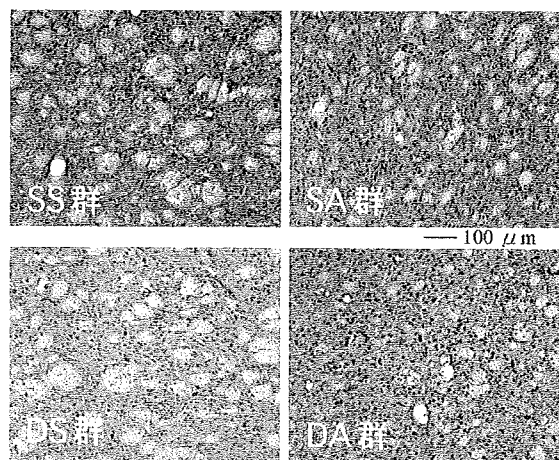


図 3 線条体における Fos 陽性細胞

線条体での Fos 免疫活性はアポモルフィン負荷で増加した (図 3)。しかし、L-dopa 前処置群 (DA 群)、生食前処置群(SA 群)の間で差はなかった (図 5: $p =$

0.13)。一方、淡蒼球では Fos の発現は少量であったが (図4)、DA 群では SA 群に比べ有意に Fos 陽性細胞数が増加していた (図5: $p < 0.05$)。

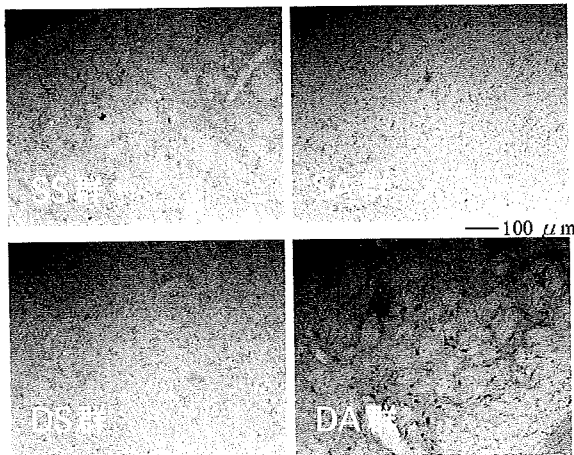


図4 淡蒼球における Fos 陽性細胞

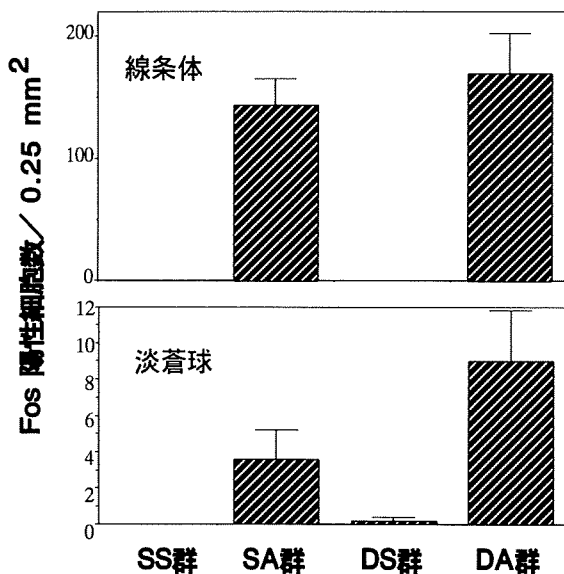


図5 線条体、淡蒼球における Fos 陽性細胞数

各群とも $n = 6$ 。

考察

行動実験からは L-dopa の反復投与がシナプス後ドパミン受容体に、断葉後も持続する過敏反応性を生

じることが示された。この過敏反応性に対応する後シナプス側の細胞の反応性の変化を、細胞内3次情報伝達物質とも言われる Fos の発現を基に検討したところ、線条体では methyl L-dopa 反復投与ラットと、生食投与コントロールラット間に差はなく、淡蒼球では methyl L-dopa 反復投与ラットでコントロールに比べ有意な Fos 発現の増加を認めた。線条体での Fos 発現は主にドパミン D1 受容体を持つ線条体から黒質に投射するニューロンの活動を反映すると考えられる。一方、淡蒼球での Fos 発現は線条体から淡蒼球に投射する、D2 受容体により抑制的に制御される抑性ニューロンの細胞活動を反映している可能性がある。すなわち L-dopa 前処置ラットでは、アポモルフィン投与に対する行動上の過敏反応性に対応する変化として、D2 受容体刺激時に線条体から淡蒼球への抑制性入力により緩和されており、Fos 発現が増した可能性が考えられた。

文献

- Colocimo C, De Michele M; Eur J Neurology 6: 1-21 1999
- Gerfen CR, et al; Science 250: 1429-1432, 1990.
- Hamamura T & Ichimura Y; Brain Res 767: 140-143, 1997.

モノアミン酸化酵素 A 阻害剤による L-dopa の抗パーキンソン病作用増強効果 —パーキンソン病モデルサルにおける検討—

久野貞子¹⁾ 齋木英資^{1,2)} 山崎俊三³⁾ 水田英二³⁾

はじめに

パーキンソン病治療において、選択的モノアミン酸化酵素(MAO)-B 阻害剤が、dopamine の代謝を阻害する事により運動症状の改善効果を持つ事はよく知られている。

一方、MAO-A 阻害剤については、antidepressant として主として欧米で以前から臨床応用されてきたにもかかわらず、抗パーキンソン病効果についてはあまり着目されてくることがなかった。これは human brain に存在する MAO のほとんどが MAO-B であるとされてきたことと深い関係がある。

ところが最近、dopaminergic neuron に存在するのは MAO-B ではなく、MAO-A であることが判明し^{1,2)}、dopamine 代謝における MAO-A の役割に再び注目が集まりつつある。

今回、我々はサルのパーキンソン病モデルを用いて MAO-A 阻害剤の抗パーキンソン病効果を検討したので、その結果を報告する。

方 法

対象

MPTP を静脈内投与して作成した、パーキンソン症状を示す雄性カニクイザル³⁾のうち、4ヶ月以上安定して症状を示している5頭を用いた。

実験1 単独投与実験

MAO-A 阻害剤 T-794 を単独で 0mg/kg、0.3 mg/kg、1.0mg/kg、3.0 mg/kg、10.0 mg/kg の5段階の用量を用いて腹腔内に投与した。

実験2 L-dopa との併用実験

MAO-A 阻害剤 T-794 10mg/kg と carbidopa 10.0mg/kg もしくは vehicle に carbidopa 10.0mg/kg を加えたものをあら

かじめ腹腔内に投与し、その30分後に L-dopa methyl ester 10.0mg/kg を皮下に投与した。

評価

評価者は単独投与実験では MAO-A 阻害剤 T-794 の用量に対して、併用実験では前投薬に対して、各々 blind な状態で運動症状を観察した。観察は30分毎に、前投薬または L-dopa 投与後240分後まで行なった。観察に際しては rating scale⁴⁾を用いて、運動症状を数値化し、統計学的に比較検討した。

結 果

実験1 単独投与実験

いずれの用量の T-794 を投与しても、パーキンソン病モデルサルの運動症状には何ら影響を及ぼさなかった(図1)。

実験2 L-dopa との併用実験

vehicle 前投与群と比較して、T-794 前投与群では L-dopa 投与後により著明な運動症状の改善を示した。両群とも L-dopa 投与後60分の時点で最も運動症状の改善を認め、vehicle 群 8.0 ± 0.63 点に対して T-794 群 3.8 ± 0.75 点と有意な差を認めた。(図2)

考 案

MAO-A 阻害剤 T-794 は単独投与ではいずれの用量でも抗パーキンソン病効果を認めず、L-dopa との併用において、vehicle に比べて著明かつ有意にその抗パーキンソン病効果を増強した。

¹⁾国立療養所宇多野病院臨床研究部

²⁾京都大学医学部神経内科

³⁾国立療養所宇多野病院神経内科

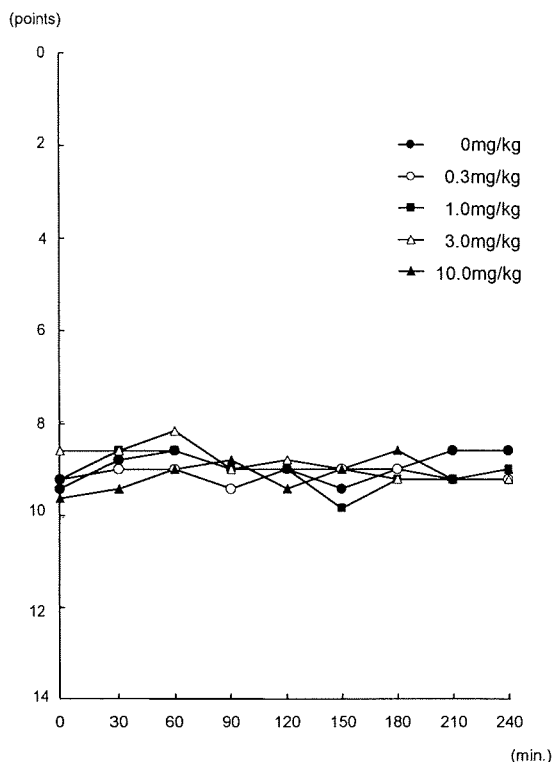


図1 実験1 T-794 単独投与実験の結果

MAO-B 阻害剤 selegiline はパーキンソン病患者においては単独でも抗パーキンソン病効果を持つとされている⁹⁾。neuron 外で作用する MAO-B 阻害剤に対して、MAO-A 阻害剤は neuron 内で作用することから、T-794 は selegiline よりも単独で抗パーキンソン病効果を発揮することが期待された。今回の結果ではこの点が想定と合致しなかったが、より多量を投与すれば単独でも抗パーキンソン病効果を有することが明らかになるかもしれない。

また、この実験系では rating scale に運動症状の変化を反映させる必要上、サルのパーキンソン症状をヒトの重症度で Hoehn-Yahr III 度相当以上になるよう、MPTP を投与してモデルを作成している。故に、MAO-A 阻害剤による、軽度の抗パーキンソン作用は捉えていない可能性がある。

L-dopa は障害された dopaminergic neuron に対して peroxidation 促進効果を持つ事が見出されており、長期にわたる高用量の L-dopa 投与は neuron の変性を促進

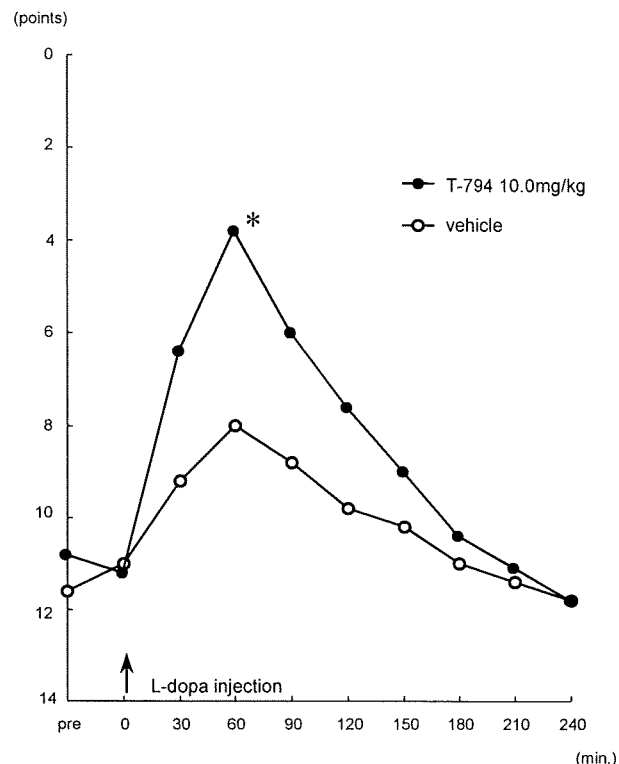


図2 実験2 L-dopa との併用実験の結果

する可能性が示唆されている⁹⁾。MAO-A 阻害剤は L-dopa の抗パーキンソン病効果を増強することから、併用することにより ADL を保ちながら L-dopa の投与量を節減する事が可能と考えられ、パーキンソン病患者の予後を改善する可能性がある。

以上のことから、MAO-A 阻害剤は symptomatic effect としての抗パーキンソン病効果を持つと考える。今後、より詳細な知見を積み重ねる必要がある。

謝 辞

T-794 を提供して頂いた田辺製薬株式会社に深謝する。

文 献

- 1) Jahng JW, et al: Synapse 25: 30-36, 1997
- 2) Luque JM, et al: J Comp Neurol 363: 665-680, 1995

- 3) Kuno S, et al: Clin Neuropharmacol 15: 381-386, 1992
- 4) Arai N, et al: J Neuro Transm 103: 1307-1316, 1996
- 5) LeWitt PA, et al: Clin Neuropharmacol 16: 332-337, 1993
- 6) Ogawa N, et al: Adv Neurol 60: 242-250, 1993

パーキンソン病の¹²³I-IMP 脳血流 SPECT

加知輝彦 阿部祐士 堀部賢太郎 山田孝子 柳澤信夫

新畑 豊 加藤隆司 伊藤健吾 祖父江元

はじめに

パーキンソン病患者における脳血流分布の変化に関する報告は数多く存在するが、前頭葉で低下する¹⁾²⁾、頭頂葉で低下する³⁾、変化はみられない⁴⁾など、一定した結論は得られていない。この不均一な結果の原因としては、患者選択の問題、つまり dementia with Lewy bodies (DLB) のような痴呆を主症状とする症例が入り混じっていたり、また、画像解析手技の精度の問題などが挙げられる。最近の画像解析法の進歩は目覚ましく、とくに英国のFriston らが考案した Statistical parametric mapping (SPM)⁵⁾は、voxel-by-voxel で脳血流の変化を捉えることが可能で、かつ極めて客観的に評価できるという特徴を備えており、画期的な画像解析法の一つである。そこで、本年度の研究では、パーキンソン病における脳局所血流分布を N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP SPECT) により測定し、SPM 96 を用いて分析した。

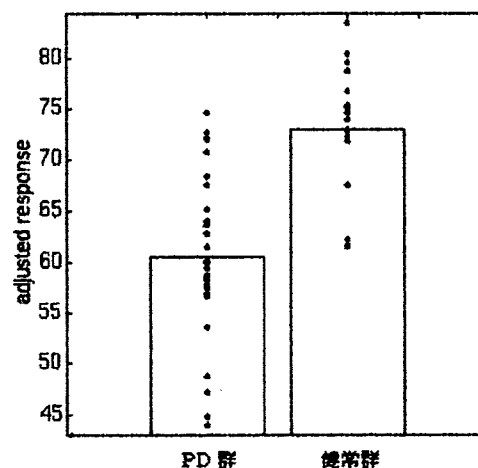
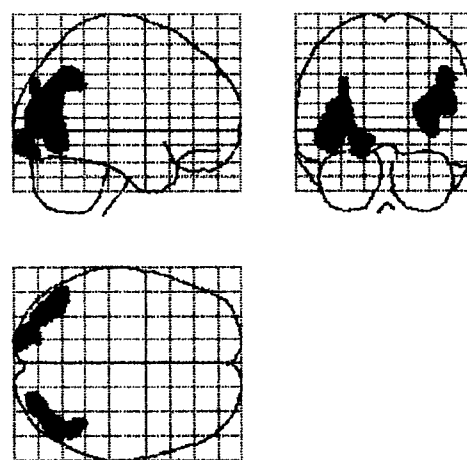
対象および方法

対象は痴呆を合併していないパーキンソン病患者28例で、年齢は 67 ± 7.3 歳、男性11名、女性17名である。罹病期間は2~16年。Hoehn and Yahr stage では stage II が8名、stage III が14名、stage IV が6名、MMSE は全例25点以上で、MRI 上信号異常、脳萎縮は認めていない。年齢を近似させた健常成人17例 (69.6 ± 10.2 歳、男性7名、女性9名) を比較対照とした。SPECT 装置は東芝製 GCA7200A を使い、128 × 128 マトリックスで撮影した。¹²³I-IMP 222 MBq を静注し、その15分後から30分間、安静仰臥位、閉眼の状態に撮像した。続いて、SPM96 を用いて画像の解剖学的標準化、voxel-by-voxel basis での統計計算を行った。なお、個人間のばらつきを減らすため、全脳平均カウントを reference とした。

結果および考察

パーキンソン病群と健常群との群間比較を行うと、パーキンソン病では両側後頭葉とくに高次視覚野と右頭頂葉後部の一部において局所脳血流が低下するという結果が得られた ($\alpha > 3.09$, corrected $p < 0.05$) (図1)。

パーキンソン病と後頭葉の関連性という点に関してはこれまで、視覚性 ERP における P300 の延長⁶⁾、神経心理学的検査における視覚認知障害、とくに視空間認知障害⁷⁾、さらに同様に黒質の変性をきたす DLB において



*全脳平均カウントを50とした。

図1. パーキンソン病群で局所脳血流が低下している部位

も後頭葉で血流、糖代謝が低下するという報告がある⁹⁾。後頭葉での血流低下の原因に関しては不明だが、後頭葉自身の変性というよりは、後頭葉、線条体、変性した黒質の間に存在する線維連絡を介した機能的な異常であろうと考えられる。

次に、運動機能障害の重症度に相関して血流の低下する部位があるかどうか SPM を用いて分析したところ、両側後頭葉と両側頭頂葉後部が統計学的に有意な両域として算出された ($z > 2.58$, corrected $p < 0.05$) (図2)。

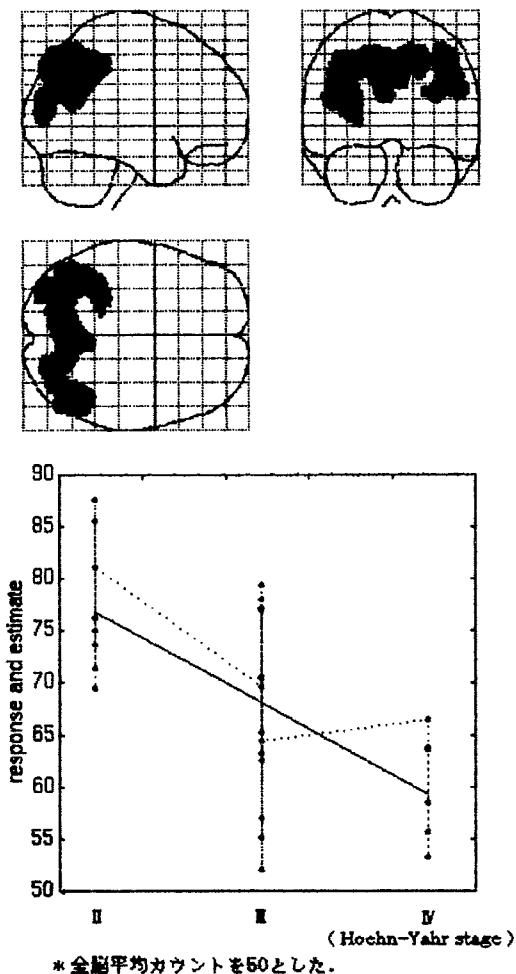


図2. 運動機能障害の程度と局所脳血流低下が相関する部位

つまり、運動機能障害が進行すると後頭葉、頭頂葉後部での血流低下も増悪するという結果である。なお年齢、罹病期間については血流低下との間に有意な関係は認められなかった。

最後に、レーブン色彩マトリックステスト (RCPM)

の成績低下に相関して血流が低下する部位があるかどうか SPM を用いて分析したところ、右後頭葉高次視覚野、右頭頂葉後部において有意な相関関係が認められた ($z > 3.09$, corrected $p < 0.05$) (図3)。

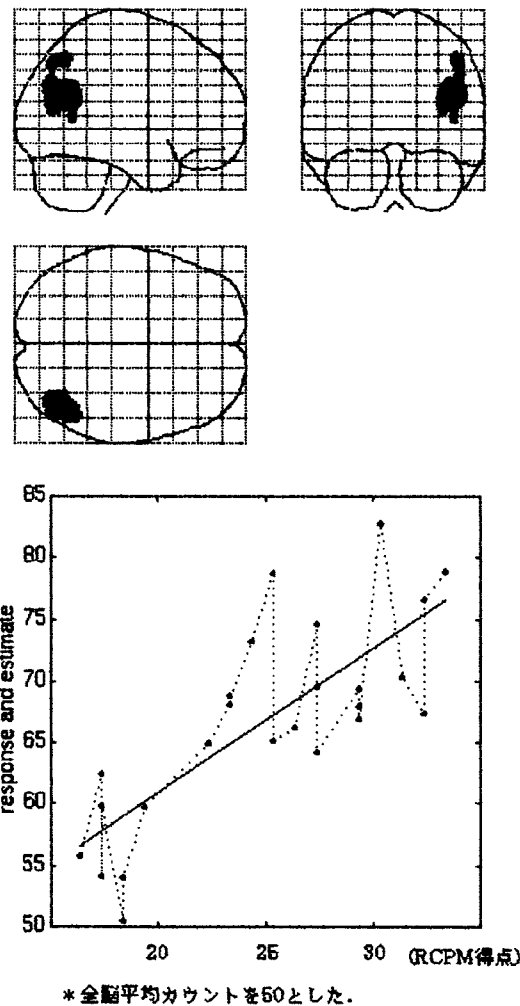


図3. RCPM 成績低下と局所脳血流の低下が相関する部位

この場所は健常群に比べて、パーキンソン病群で血流分布の低下がみられた領域の一部と完全に重なっていた。RCPM で正確な答えを導き出すためには視覚認知、構成行為、実行機能などの諸機能を必要とするが、今回の結果から、パーキンソン病における RCPM の成績低下の要因として、実行機能など前頭葉機能の障害だけでなく、右後頭葉高次視覚野、右頭頂葉後部の機能低下、すなわち視覚認知障害、とくに視空間認知障害が強く関与している可能性が示唆された。

結 論

パーキンソン病において、両側後頭葉高次視覚野での血流低下が認められた。この低下は運動機能障害が進行すると強くなる傾向にあった。右後頭葉高次視覚野と右頭頂葉後部の一部での血流低下は RCPM の成績低下と強く相関し、パーキンソン病における視覚認知障害を反映していると考えられた。

文 献

- 1) Wolfson L I et al: Alterations of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease. *Neurology* 35: 1399-1405, 1985
- 2) Defebvre L et al: Tomographic measurements of regional cerebral blood flow in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 92: 235-241, 1995
- 3) Pizzolato G et al: [^{99m}Tc]-HM-PAO SPECT in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 8: s101-s108, 1988
- 4) Spampinato U et al: (^{99m}Tc)-HM-PAO SPECT and cognitive impairment in Parkinson's disease: a comparison with dementia of the Alzheimer type. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 54: 787-792, 1991
- 5) Friston K J et al: Statistical Parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2: 189-210, 1995
- 6) Bodis-Wollner I et al: Modality dependent changes in event-related potentials correlate with specific cognitive functions in nondemented patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm[P-D sect]* 9: 197-209, 1995
- 7) Boller F et al: Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 41: 485-490, 1984
- 8) Vander Borght T et al: Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's disease matched for dementia severity. *J Nucl Med* 38: 797-802, 1997

パーキンソン病における精神症状 —自律神経不全症の有無による比較—

祖父江 元¹⁾ 家田 俊明¹⁾ 平山 正昭²⁾ 伊藤 宏樹¹⁾
 児玉 佳久¹⁾ 新畑 豊¹⁾ 古池 保雄³⁾

はじめに

パーキンソン病には精神症状として幻視やうつ症状がしばしば出現する¹⁾が、定性的な記載にとどまり、その頻度を検討する程度が限界であった。われわれは、パーキンソン病における精神症状を定量的に評価し、自律神経不全症の有無によって二つの群にわけ、それぞれの群において検討した。

パーキンソン病は便秘や瞳孔不同などの自律神経症状を合併することが多い²⁾が、起立性低血圧のように循環動態の破綻を伴うような自律神経不全症は通常伴わないとされている³⁾。しかし、パーキンソン病においても自律神経不全症を伴う一群の存在も認知され⁴⁾、その臨床生理学的特徴も明らかになっている⁵⁾。

対象および方法

表1に、今回検討した症例を示した。前述のようにパーキンソン病を、自律神経不全症を伴わない群（以下、PD-AF）と、自律神経不全症を伴う群（以下、PD+AF）の2群に分類した。PD+AFは表2の臨床診断基準を満し、5例を検討した。PD-AFはUK Parkinson's Disease Society Brain Bankのパーキンソン病臨床診断基準を満し、典型的なパーキンソン病と考えられる我々の施設における最近の登録例363例中からPD+AFと年齢と罹病期間が一致するよう13例が選ばれた。さらに、正常対

表1 症例

群	例数	男女比	年齢	Hoehn-Yahr 病期分類	L-dopa量 (mg/day)
PD+AF	5	(4:1)	69 ± 6	III to IV	330 ± 164
PD-AF	13	(4:9)	71 ± 4	II to IV	250 ± 58
NC	12	(7:5)	68 ± 6	-	0

¹⁾名古屋大学医学部神経内科

²⁾名古屋大学医学部付属病院検査部

³⁾名古屋大学医学部保健学科

表2 パーキンソン病を伴う自律神経不全症の臨床診断基準

- 1) 起立性低血圧・食事性低血圧などの自律神経不全が存在する。
- 2) パーキンソン症状を呈する。
- 3) パーキンソン症状に対してL-dopaが有効である。
- 4) 小脳症状を欠き、画像診断からも小脳・橋の萎縮を認めない。
- 5) 二次性のパーキンソン症状を否定しうる。
- 6) 二次性の自律神経不全症を否定しうる。

(文献⁶⁾から一部改変)

照群 (NC) として、PD+AFと年齢が一致するよう12例を検討した。男女比はPD+AFは男性が多く、PD-AFは女性が優位だった。Hoehn-Yahrの病期分類ではPD+AFのほうが重症であった。レボドパの量はかなりばらつきがあったが、統計学的に差はなかった。

精神症状を客観的かつ定量的にとらえる手段として陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS)⁷⁾を用いた。PANSSは元来、精神分裂病の評価尺度として開発され、陽性症状評価尺度 (7項目)・陰性症状評価尺度 (7項目)・総合精神病理評価尺度 (16項目)の合計30項目からなる。各項目は、1:なし・2:ごく軽度 (正常上限)・3:軽度・4:中等度・5:やや重度・6:重度・7:最重度の7段階に評価される。評価方法は「PANSS マニュアル」⁸⁾によって、設問ごとに一定の評価基準と設問の方法が決められており、患者本人に対する面接のみでなく、家族や看護婦などの介護者からの情報も参考とする。

統計学的検定は、AF+PD、AF-PD、NCの3群においてはKruskal-Wallis' testsを、3群中の2群間においてはMann-Whitney's testsを用い、p valueが0.05未満を有意差とした。図1から4においては“###”(p<0.01、3群間)、“***”(p<0.01、AF+PD・AF-PD間)、“#”(p<0.05、3群間)、“*”(p<0.05、AF+PD・AF-PD間)を用いて表示した。

結果

図1から4に各評価尺度ごとの結果を示した。

PD+AFは他の2群にくらべ、陽性症状評価尺度では、概念の統合障害・幻覚による行動・興奮・猜疑心などの

項目において、陰性症状評価尺度では、情動の平板化・抽象的施行の困難・会話の自発性と流暢さの欠如・常同的思考などの項目において、総合精神病理評価尺度では、衝奇性と不自然な姿勢・運動減退・非協調性・不自然な思考内容・衝動性の調節障害・没入性・自主的な社会回避などの項目において障害が著しいことが示された。

一方、PD-AFでは、幻覚による行動・抑うつ・運動減退などの項目において障害が著しい傾向が示された。しかし、幻覚による行動・運動減退などにおける障害の程度はPD+AFほどではなかった。

幻視は、PD-AFの13例中4例に出現したが、4例とも幻覚であることを自覚し、日常生活に支障をきたすことはなかった。それに対し、PD+AFにおいては、幻視は患者の全例に出現し、そのうち3例は妄想をきたし、日常

生活に著しい影響を与えた。抑うつではPD+AFとPD-AFとの差はなかった。

考 察

猜疑心・衝奇性と不自然な姿勢・非協調性・不自然な思考内容・衝動性の調節障害・没入性・自主的な社会回避などの項目は性格の変化を表すものと考えられる。このような変化はPD+AFの患者を経過観察していく上で、日頃私たちが主観的にとらえていた変化であり、定量的・客観的記載がPANSSによって可能になった。

運動減退などの項目は主に運動症状の重症度を表すが、自律神経不全症を合併する場合の運動機能の評価には今後の検討を要する。表1に示すようにHohen-Yahrの病期

図1 陽性症状評価尺度

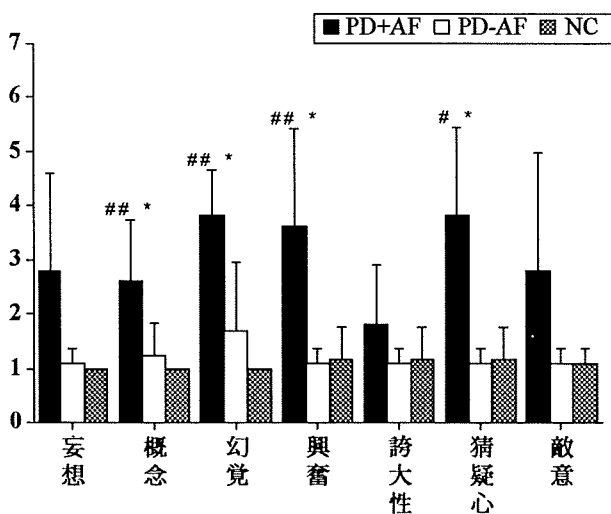


図3 総合精神病理評価尺度 (前半)

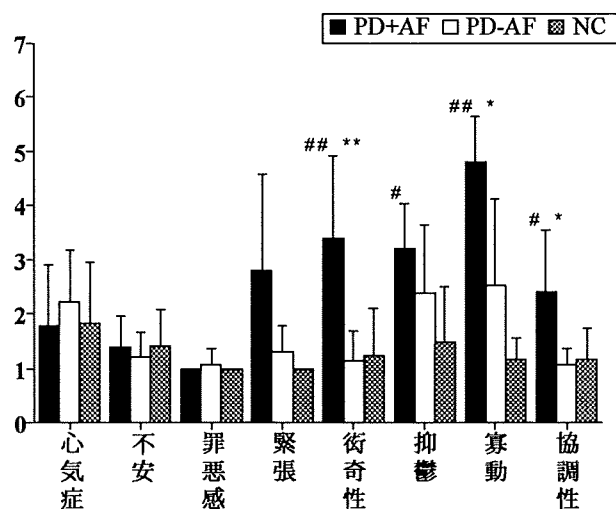


図2 陰性症状評価尺度

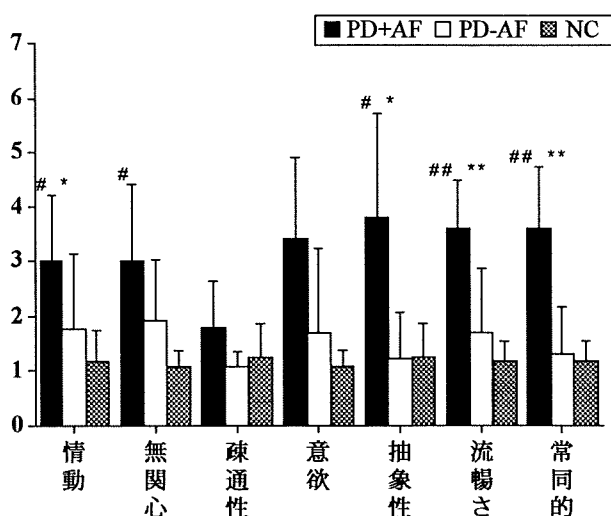
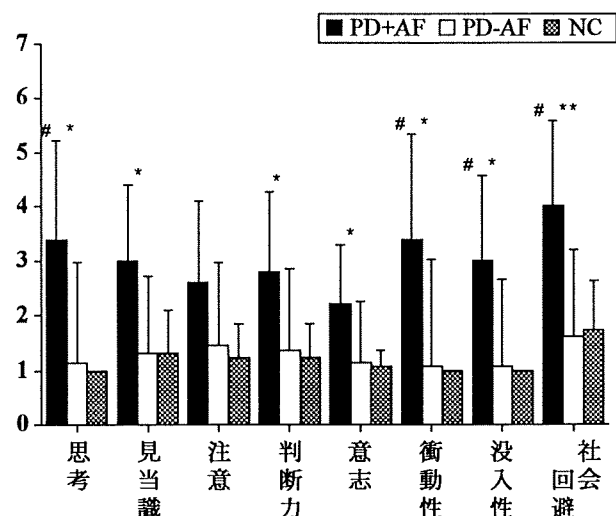


図4 総合精神病理評価尺度 (後半)



分類ではPD+AFのほうが重症であった。単純に運動機能からみると両者に大きな差はなかったのだが、起立・歩行が可能であっても、起立性低血圧をきたすことによってPD+AFではそれを維持することが困難である場合が少なくなかった。

幻覚による行動・興奮などはパーキンソン病における精神症状として無視できない。幻視はパーキンソン病患者の6%から30%に出現する¹⁰⁾といわれているが、その大多数は、見えるものが幻覚であって実在するものではないことを自覚していることが多い。同様の現象は古くからCharles Bonnet syndromeとして知られていた。その原因としては視力の低下や白内障などの病変などがきっかけとなっていることから、視覚機能の低下が示唆されている。

一方、パーキンソン病においては視覚認知機能の低下¹⁰⁾が指摘され、事象関連電位の異常¹¹⁾も明らかになっている。祖父江ら¹²⁾はFDGを用いたPETをPD+AF・PD-AFの2群において施行し、比較した。PETではPD+AFにおける後頭・頭頂・側頭葉を中心とした糖代謝の低下はPD-AF以上に著明であった。さらに、加知ら¹³⁾は¹²³I-IMPを用いたSPECTによってパーキンソン病では後頭葉高次視覚野において血流が低下していることを示した。こうした電気生理学的所見、画像所見はパーキンソン病における視覚認知機能の低下を示しており、幻視を中心とした幻覚の起序の解明につながるものと思われる。

PANSSにおいては、PD-AFでは問題とならない幻覚がPD+AFにおいては妄想につながり日常生活に著しい支障をきたす場合のあることが示された。また、痴呆と関連性のある項目としては、概念の統合障害・情動の平板化・抽象的施行の困難・会話の自発性と流暢さの欠如・常同的思考などがあり、いずれも、PD+AFにおいては障害の程度が著しかった。幻視が幻覚・妄想へと変容する因子として痴呆との関連¹⁴⁾が考えられている。

PD+AFの経過観察を開始した頃には、いずれも痴呆はなかったが、脳波では基礎波が徐波化し、sporadicにもθ波や時にはδ波のような徐波が出現していた¹⁵⁾。脳波は予後を判定するうえでも重要な意味を持つ。

これらの痴呆をきたしたPD+AFの症例はいずれも、レヴィ小体を伴う痴呆 dementia with Lewy bodies

(以下、DLB)の臨床診断基準¹⁶⁾を満たしており、臨床的にDLBと診断してよいと考える。脳波所見・画像所見も矛盾せず、これらの検査で痴呆をきたしていない例においても同様の所見が認められることは、PD+AFにおいては潜在的に精神症状と痴呆が進行している可能性を示唆している。

今後、パーキンソン病やDLBとの関連を解明していくうえで、これらの疾患の臨床病理学的検討が必要となり、自律神経機能検査と同様、精神症状の評価がその手がかりとなるものと思われる。

文 献

- 1) Sanchez-Ramos JR et al: Arch Neurol, 1265~1268, 1996
- 2) Takahashi A et al: Eur Neurol, S1~S8, 1991
- 3) Hughes AJ et al: J Neurol Neurosurg Psychiat, 181~184, 1992
- 4) The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology: Neurology, 1470, 1996
- 5) 古池保雄 ほか: 神経内科, 109~116, 1998
- 6) 家田俊明 ほか: 自律神経, 1~8, 1996
- 7) Kay SR et al: Schizophrenia Bulletin, 261~276, 1987
- 8) 山田寛 ほか: 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル, 1991
- 9) Graham JM et al: J Neurol Neurosurg Psychiat, 434~440, 1997
- 10) Lepore FE et al: Arch Neurol, 799, 1997
- 11) 栗田正 ほか: 臨床脳波, 721~725, 1998
- 12) 祖父江元 ほか: 厚生省特定疾患・運動失調症調査研究班・平成7年度研究報告書, 85~89, 1996
- 13) 加知輝彦 ほか: 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班・平成10年度抄録集, 48, 1999
- 14) Stewart JT et al: Am J Psychiat, 150, 1995
- 15) 新美由紀 ほか: 自律神経, 532~539, 1996
- 16) McKeith IG et al: Neurology, 1113~1124, 1996

パーキンソン病の固縮に対する淡蒼球破壊術の治療効果 —長潜時反射による評価—

進藤政臣¹⁾ 林 良一²⁾

目的

進行性のパーキンソン病に対して数年前から淡蒼球破壊術が盛んに行われるようになった(1). 淡蒼球の破壊により筋の固縮とジスキネジアが高率に軽減することが報告されている(1,2). 筋固縮は持続性の伸張反射の亢進状態であり, 筋の他動的伸張にさいして持続的な抵抗として感知される. 長潜時反射(M2-3)はパーキンソン病患者で亢進し, 反射の大きさは筋固縮の程度と相関することが報告されている(3).

今回, 淡蒼球破壊術を行ったパーキンソン病患者で長潜時反射を誘発し反射の大きさを手術前後で比較検討したので報告する.

対象と方法

対象は, 健常成人男子11名(20-21歳)と左後腹側淡蒼球破壊術を行ったパーキンソン病患者(PD)3名とした. 患者3名のうち2名はYahr III, 1名はYahr IVであった. 被験者を椅子に座らせ, 右前腕を固定し, 右手関節の回転軸を可変性粘弾性装置のトルクモーターの回転軸と一致させた. 被験者にとって最も楽な手の位置を正

中位とし, 0.7kgmのトルクを手に負荷した状態で正中位を保持させた. 2-4秒毎に手に3.7kgmのトルクを500ms間負荷することによって前腕の屈筋を伸張した. 被験者には伸張刺激に対して抗しないよう(passive)に指示した. 十分練習を行った後に25試行おこなった. 前腕の屈筋群・伸筋群の筋活動は皿電極を用いて記録し全波整流後積分した. 同時に手関節角度, トルクを測定した. 長潜時反射は20-25回の試行を加算平均して求めた. 伸張により誘発される筋電図で30-60msを短潜時反射(M1), 60-90msを長潜時反射(M2-3)とした.

結果

筋固縮は淡蒼球破壊術により3症例とも消失した.

伸張刺激に誘発された長潜時反射の例を図1に示す. トルクを増加させると手は手関節まわりに伸展され伸張された屈筋群には, 伸展後30msから増加し, さらに60msから著明な増大を示した. 健常者とPD患者ではM1の大きさはほぼ同じであったが, PD患者のM2-3成分は健常者に比べ明らかに増大していた. 手術前後お

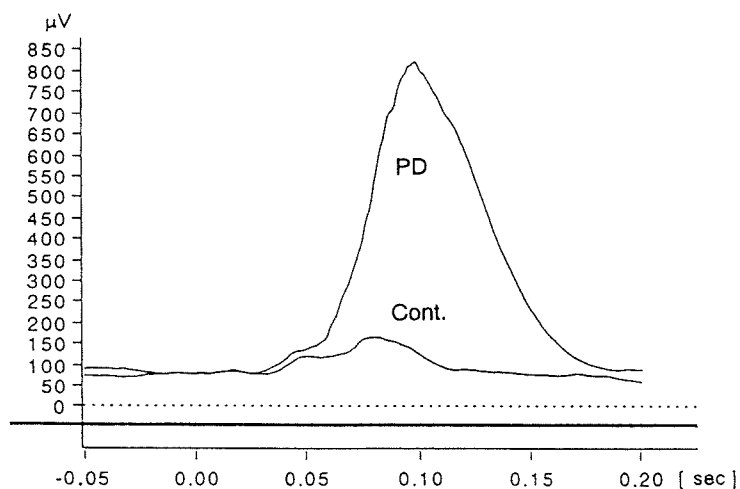


図1 伸張刺激に誘発された長潜時反射
健常者(Cont.)およびパーキンソン
病患者(PD)各1名の右手を手関節
回りに500ms伸張したときに誘発さ
れた筋活動を全波整流後積分した.

1) 信州大学保健管理センター
2) 信州大学医療技術短期大学部

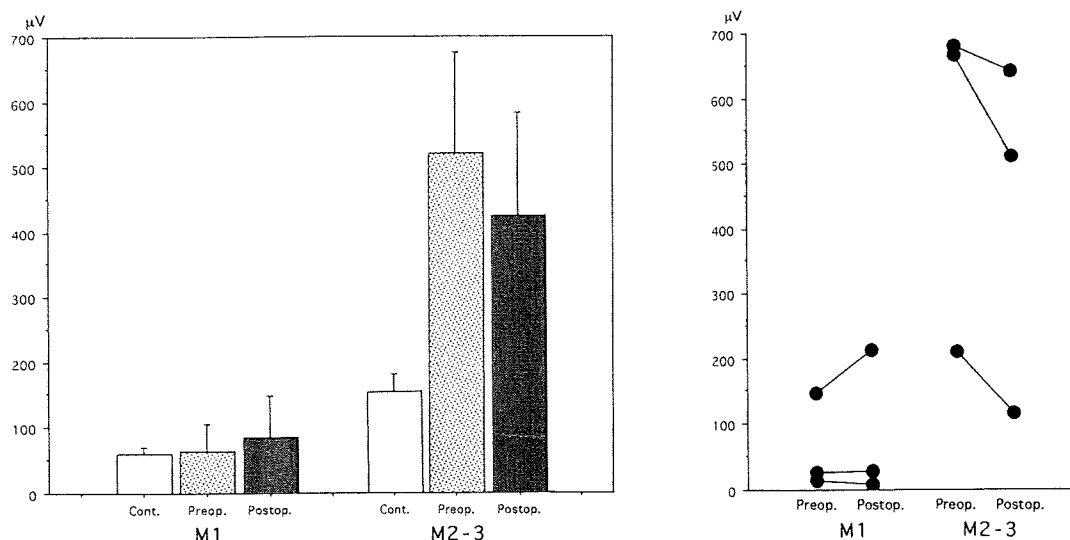


図2 健常者およびPD患者の短時反射(M1), 長潜時反射(M2-3)
 健常者 (Cont.)11名とPD患者3名のM1およびM2-3成分の平均値と標準偏差を右図示す。
 左図には各PD患者の手術前(Preop.)および手術後(Postop.)のM1およびM2-3成分の変化
 を示す。

よび健常者の各反射成分の大きさを図2に示す。健常者および手術の前後のM1成分には有意差は認められなかった。M2-3成分では健常者に比べPD患者では大きく、PD患者では手術により小さくなる傾向を認めたが有意ではなかった。患者ごとにM2-3成分を比較すると3患者とも手術後小さくなった。PD患者では、手術後手関節角度の変位量は手術前に比べ20-30%大きくなった。すなわちPD患者では、手術後手関節角度の変位量から求めた筋のスティフネスは手術前に比べ20-30%減少した。

考察

ヒトの一関節を機械的に素早く伸張すると伸張された筋に一連の筋活動が認められ、最初にみられる短潜時成分(M1)は主にgroup Ia線維を介する単シナプス性伸張反射によるとされている。M1に引き続いてみられる長潜時成分(M2-3)に関する求心性線維および反射弓については議論があるがsupraspinal centerを介するものと考えられている(3,4,5)。

筋固縮は持続的な伸張反射の亢進状態であるが、その神経機序はいまだ不明である。筋固縮のあるPDでは長潜時反射が亢進し、この長潜時成分の大きさと持続が臨床的にみた筋固縮の程度と相関することから、筋固縮は長潜時反射の亢進による可能性が考えられている(6)。今回の結果では、淡蒼球破壊術後筋固縮が消失したが、長潜時反射成分は健常者に比較して明らかに亢進した状態であった。このことは筋固縮と長潜時反射の亢進

とが単純に結びつかないことを示している。

長潜時反射の機能的役割としては、手関節回りのスティフネスを増加させることによって外乱刺激による手の変位量を最小とし、素早く手を元の位置に戻すために有効な反射と考えられている(7)。今回、淡蒼球破壊術を行ったパーキンソン病患者では手術後伸張刺激に対する手関節角度の変位量が大きくなったことから手術により筋のスティフネスが小さなることが示された。淡蒼球内節は視床運動核および脚橋核にGABA作動性抑制線維を投射していることが知られている(8,9)。手術後長潜時反射および筋のスティフネスの減少の一因としては破壊術によりこの抑制系が減少したことによると考えられた。

まとめ

淡蒼球破壊術を行ったパーキンソン病患者3名を対象として、長潜時反射を誘発し、長潜時反射の大きさを手術前後で比較検討した。筋固縮は淡蒼球破壊術により3症例とも消失した。健常者および手術前後のM1成分には有意差は認められなかった。M2-3成分では健常者に比べPD患者では大きく、PD患者では手術により小さくなる傾向を認めたが、手術後も長潜時反射成分は健常者に比較して明らかに亢進していた。PD患者では、手術後手関節角度の変位量から求めた筋のスティフネスは手術前に比べ20-30%減少していた。淡蒼球破壊術後筋固縮が消失したが、長潜時反射成分は健常者に比較して明らかに亢進した状態であった。このことは筋

固縮と長潜時反射の亢進とが単純に結びつかないことを示している。手術後長潜時反射および筋のステイフネスの減少の一因としては破壊術によりこの抑制系が減少したことによると考えられた。

文献

- 1) Laitinen LV. et al.: J.Neurosurg. 76:53-61,1992.
- 2) Mitchell IJ. et al.: Neuroscience 32:213-226,1989.
- 3) Lee RG, et al:Cand.J.Neurol.Sci. 2: 285-293,1975.
- 4) Becker WJ et al: J.Physiol.(Lond.) 382: 509-522, 1987.
- 5) Hayashi R: Neurosci Res, 8: 100-113, 1990.
- 6) Sinkjaer T. & Hayashi R: J.Biomechanics. 22:1133-1140,1989.
- 7) Tatton WG & Lee RG.: Brain Res, 100: 671-676, 1975.
- 8) Page RD.: Acta Neurochir. 114: 77-117, 1992.
- 9) Garcia RE.: Brain res. 396: 47-63, 1986.

パーキンソン病における皮質脊髄路機能に関する検討

森田 洋¹⁾, 進藤 政臣²⁾, 森田 小百合¹⁾, 橋本 隆男¹⁾,
多田 剛³⁾, 丸山 哲弘⁴⁾, 池田 修一¹⁾

目 的

パーキンソン病における随意運動障害を考える場合、筋固縮と寡動が最も重要である。これらはいわゆる錐体外路症状であるが、特に寡動は随意運動の緩慢さとして表れる。また、近年の研究結果からパーキンソン病における基底核の機能障害は視床-皮質投射に対する過剰な抑制と考えられている(DeLong 1990)。

この研究成果をふまえて、運動皮質の活動性の低下がパーキンソン病における寡動などの本疾病の病態である可能性が示唆される。このような観点からパーキンソン病患者における運動皮質の活動性に関する検討が行われている。その主たるものは随意運動中に運動野を刺激した際に生じる silent period を用いた検討や運動野を2連発刺激した皮質内抑制の検討である。この方法による検討ではパーキンソン病では運動野における正常な皮質内抑制系路の異常が示唆されている(Ridding et al. 1995, Beraldelli et al. 1996, Young et al. 1997)。

しかし、本疾患の主症状である寡動の病態を理解する上では、運動の開始の拙劣さが重要である。従って、本疾病では、運動の開始に際して、運動野の興奮性が十分に高まることが障害されていると考える方が病態を考える上で妥当であり、運動開始時の運動野の活動性を検討することは非常に重要である。

そこで本研究では、パーキンソン病患者において随意運動の開始に際して運動野の興奮性がどのように変化しているかについて、経頭蓋磁気刺激のヒラメ筋 H 反射への効果を観察することにより検討した。

対 象

パーキンソン病患者 12 名および正常対照。

方 法

本研究ではヒラメ筋に単シナプス性脊髄反射である H 反射を導出し、これに数 ms 先行する経頭蓋磁気刺激を加え、その H 反射への効果を記録した。この方法により、運動野から皮質脊髄路を下行し、脊髄前角細胞へ投射

する系の興奮性及び抑制性出力量(前角細胞に生じる運動野由来の EPSP および IPSP の総和)を定量することが出来る。

本研究は信州大学医学部倫理委員会に承諾され、個々の被検者からインフォームドコンセントを得た後に行われた。

被検者は安楽椅子に坐り、足はトルクメーターを内蔵したフットプレートに固定した。

記録電極はヒラメ筋、前脛骨筋の筋腹に置き、表面電極で筋活動を記録した。

ヒラメ筋 H 反射を導出するために膝窩で脛骨神経を連続 1ms の矩形波で電気刺激した。条件刺激を加えない試験 H 反射の大きさは、どの記録条件においても最大 M 波の 20 から 25%とした。

条件刺激である経頭蓋磁気刺激は、Magstim200® (UK)を用いて行った。Double cone coil を使用し、ヒラメ筋に誘発される活動電位(MEP)を得るために最も閾値の低くなる部位に固定した。実際の記録に際しては、各々の条件下で MEP を導出し、その閾値の-2%の刺激強度で刺激した。

記録は試験刺激に対して条件刺激を-6~20ms 先行させ、条件刺激の試験 H 反射への効果を記録する、いわゆる Time course を記録した。記録は 1)安静時、2)足関節等張性伸展中(最大収縮の 20%)、3)収縮開始時の 3 条件下で行った。

結 果

正常者においては、安静時に条件試験刺激間隔(CTI)が-2 から 0ms の短潜時の抑制がみられ、随意運動中には CTI が-3.5 から-2ms とさらに短潜時の促通が出現し、抑制は消失した。

それに対して、パーキンソン病患者の多くでは、安静時には正常者で観察された抑制がみられなかった。また、随意運動開始時に促通の増加が認められず、逆に正常対照で安静時に記録された抑制が出現する症例もあった。促通が随意収縮開始時に記録された例でも促通量は正常対照よりも少なかった。

さらに淡蒼球破壊術を施行した 2 症例では、筋固縮・寡動の改善と共に安静時の抑制と運動開始時のさらに短潜時の促通が出現した。

- 1) 信州大学医学部第三内科
- 2) 同 保健管理センター
- 3) 同 医学部脳神経外科
- 4) 鹿教湯病院神経内科