

結 論

上衣細胞における UbIs は種々の神経疾患と非神経疾患でみられ、疾患特異性は無かった。UbIs は PAS 染色で淡く染色されたが、他の組織化学染色、およびユビキチン・EMA 以外の免疫染色では染色されなかった。UbIs の生成機序として、1) 上衣・上衣下細胞に起きた何らかの変性により生じた、2) 上衣細胞内の代謝産物が蓄積して生じた、などの可能性を推測した。本研究は、成人の脳の上衣細胞に UbIs がしばしば認められることを示した最初の報告である。

文 献

1. Dickson DW, et al. *Lab Invest* 63: 87-99; 1990.
2. Mizutani T, et al. *J Neuropathol Exp Neurol* 57: 507 (abstr); 1998.
3. Mori H. *Science* 235: 1641-1644; 1987.
4. Horstmann E. *Z Zellforsch* 39: 588-617; 1954.
5. Nag S. Ependyma. In: Davis RL, et al., editor. *Textbook of Neuropathology*, 3rd edn. : 111-136; 1997.
6. Roessmann U, et al. *Brain Res* 200: 13-21; 1980.
7. Pearse AGE . Carbohydrates and mucosubstances. Part 1. Histochemistry. Theoretical and Applied. Analytical Technology, vol. 2. Edinburgh: 675-753; 1985.
8. Biondi G . *Z ges Neurol Psychiatr* 144: 161-165; 1933.
9. Miklossy J, et al. *J Neuropathol Exp Neurol* 57: 1202-1212; 1998.
10. Mayer RJ, et al. Ubiquitin and the molecular pathology of human disease. In: Peters J-M, et al. *Ubiquitin and the Biology of the Cell*. Plenum Press: 429-462; 1998.
11. Hershko A . The ubiquitin system. Past, present, and future perspective. In: Peters J-M, et al. , editors. *Ubiquitin and the Biology of the Cell*. Plenum Press: 1-17; 1998.
12. Bruni JE, et al. *Brain Res* 356 : 1-19; 1985.
13. Sarnat HB. *J Neuropath Exp Neurol* 54: 1-15; 1995.

感覚刺激による皮質障害検出の試み functional MRI を用いて

小笠原淳一¹⁾, 森松光紀¹⁾, 根来 清¹⁾, 三隅俊吾¹⁾

1) 山口大学医学部脳神経病態学

研究要旨 大脳皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺との鑑別診断が困難な非典型例が多く報告されている。皮質障害の差異の検出は鑑別診断の一助となると考えられ、機能的 MRI による皮質性感覚の生理検査の確立を試みた。一次感覚野は十分に賦活されたが疾患ごとの差異は検出できなかった。さらなる刺激課題の検討が必要である。

はじめに

近年、臨床的に大脳皮質基底核変性症 (CBD) と進行性核上性麻痺 (PSP) との鑑別診断が困難な非典型例が多く報告され、その臨床的鑑別が問題となっている。CBD と PSP の皮質性感覚障害の有無が鑑別点の一つとされ、CBD と PSP の診断基準にも取り入れられている。皮質性感覚障害の差異の検出は鑑別診断の一助となると考えられる。感覚刺激を課題とした機能的 MRI を撮像し、CBD と PSP との皮質障害の差異の検出を試みた。

対象及び方法

臨床的に診断された probable CBD 2例, probable PSP 2例 (表1), 正常被験者4例を対象とした。CBD は森松の診断基準¹⁾, PSP は NINDS-SPSP の診断基準²⁾ に従い臨床的に診断した。機能的 MRI の脳賦活刺激課題は木製スティックの先端にて一側手掌をランダムに触れる事とした。触れる頻度は2 Hz 前後であり、用手的に刺激を加えた。課題に対するコン

トロールは安静閉眼状態とした。刺激課題-安静を交互に繰り返すブロックパラダイムを用い、右手・左手で各々課題を一施行ずつ行った。一施行は364秒で、刺激・課題とも42秒であるが、初回の安静のみ70秒とした。

機能的 MRI 撮像の条件では、MR 装置は Siemens 社製 Vision 1.5T, 撮像シーケンスは Single shot EPI を使用した。FOV は256 mm,

表1 症例プロフィール

症例	1	2	3	4
疾患	CBD	CBD	PSP	PSP
年齢 (歳)	66	71	65	71
性別	男	男	女	男
経過 (年)	2	2	2	5
痴呆 (HDS-R)	20	25	30	14
核上性眼筋麻痺	-	-	+	+
症状の優位側	左	左	-	-
肢節運動失行	+	+	-	-
皮質性感覚障害	+	-	-	-
感覚障害	-	+	-	-
Yahr stage	IV	III	III	IV
易転倒性	+	+	+	+

図1 CBD例の機能的MRI

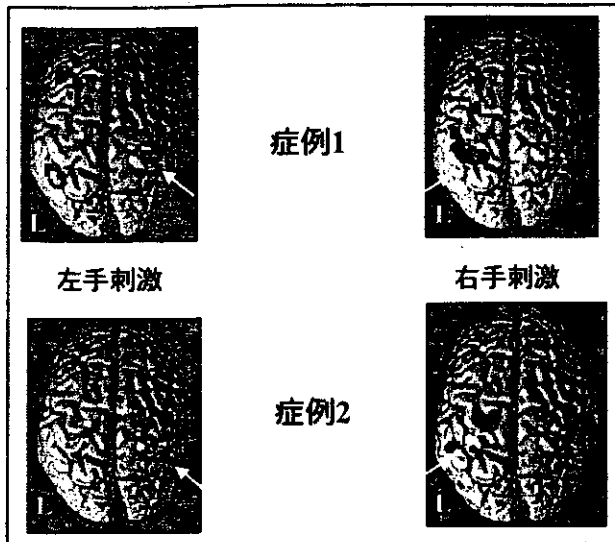
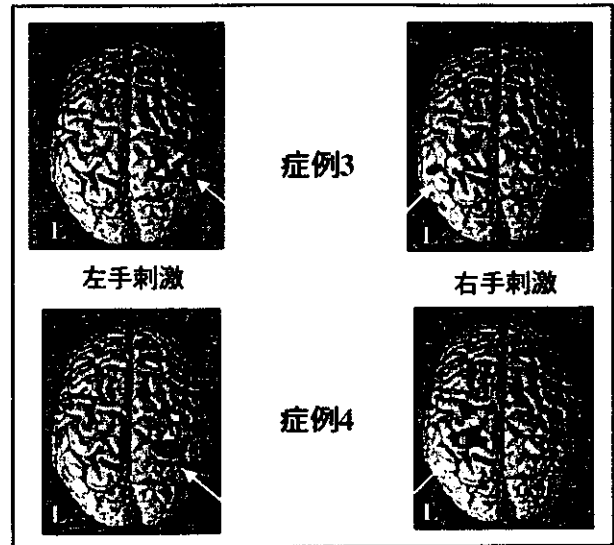


図2 PSP例の機能的MRI



matrix size は 64×64 , 繰り返し時間は 3500 ミリ秒, flip angle = 90 度, エコー時間は 55.24 ミリ秒. ギャップなしの厚さ4ミリスライスで30枚を1ボリュームとし, 1回の検査で104回撮像した. 得られた画像データは, statistical parametric mapping 99により動き補正を行った後に基準脳に投射し, さらに Gaussian フィルターにより平滑化した. 症例ごとに single subject analysis を行い, $p < 0.01$, ボクセル数2個以上を有意な賦活部位とし, 一次感覚野のボクセル数の左右差を比較した.

セル数の左右差を比較した.

結果

各症例の一次感覚野の賦活ボクセル数は145個から350個まで大きくばらついていた. 左側一次感覚野のボクセルカウントから右側のボクセルカウントを引き算した結果を比較した. 結果が+であれば左側半球優位で, 結果が-であれば右半球優位である. 正常被験者4例ではボクセルカウントの左右差は-18個から+29個までで, 平均では+15.9個であり, 被験者ごとに差があるが, 総じて左半球のカウント数が多い傾向であった. CBD 症例1では左側上肢に皮質性感覚障害があるにもかかわらず, 右半球の一次感覚野のボクセルカウントは217個と左半球の189個より多く, 左右差は-28個であり右半球優位であった. しかし, 右手刺激の場合は, 左手刺激と異なり, 左頭頂葉の活動を認めたことが特徴であった. CBD 症例2では, 左半球の一次感覚野のボクセルカウントは200個と右半球の182個より多く, 左右差は+18であった. (図1) また PSP 例では (図2), 症例3は-35個, 症例4は-17個と正常被験者やCBD例と同程度のカウント数の左右差を認

表2 症例毎のボクセル数

被験者	年齢	性	左(個)	右(個)	左-右(個)
正常1	42	男	206	224	-18
正常2	38	男	350	328	+22
正常3	37	男	172	145	+27
正常4	34	男	223	194	+29
平均値			238.7	222.8	+15.9
症例1	66	男	189	217	-28
症例2	71	男	200	182	+18
症例3	65	女	280	315	-35
症例4	71	男	233	250	-17

めた。CBD・PSP・正常被験者では一次感覚野の賦活範囲の左右差は明らかではなかった。(表2)

考察

CBDでの皮質性感覚障害の頻度について、Rinneらは45%³⁾・水澤らは38%⁴⁾と報告している。CBD以外のヘミパーキンソニズムでは皮質性感覚障害を呈することはなく、CBDの臨床診断の補助に有用と考えられる。感覚系の電気生理学的検査としてSEPが一般的であるが、CBD患者ではN20振幅が正常ないし軽度低下を来すとの報告があるが⁵⁾、鑑別診断の一助とはならない。皮質障害の画像的検出方法にはMRI・PET・SPECT・MRSが有用であると従来報告されている。これらの方法で感覚関連皮質の変性を検出できることは容易に考えられるが、早期診断としては機能検査が望ましい。昨年我々は運動課題を用いた機能的MRIの検討で、運動皮質機能障害の検出の有用性を報告した⁶⁾。しかし、ヘミパーキンソニズムの症例では十分に運動課題を達成出来ない例も多く、運動課題の機能的MRIは生理検査としての汎用性に欠けると思われた。そこで今回我々は感覚課題を用いた皮質障害の検出を試みた。皮質性感覚は要素性体性感覚と識別性体性感覚に分けられる。今回の実験では要素性体性感覚の集合である触圧覚刺激を試みた。一次感覚野での賦活をCBD・PSP・正常被験者で認めた。しかし、二次感覚野の賦活は認められず、またCBD・PSP間での感覚関連皮質障害の差異は検出できなかった。単純な触圧覚刺激の入力は単なる大脳皮質の一次感覚野の賦活には十分であったが、判断を必要とする高次の感覚刺激ではないため二次感覚野の賦活は認めなかったと考えた。高次感覚である識別性体性感覚は触点定位能力、2点識別能力、線図形識別能力、触覚性運動方向識別能力、立体識別能力、触覚性物体同定能力、位置覚、運動覚、重量覚など多種類存在する⁷⁾、このような高次の判断が必要とされる皮質性感覚がCBDではしばしば障害されており、これらを課題とするほうが有用と思われる。ま

た、個々の症例で左右差は明らかでなかったが、症例ごとのボクセルカウント数は大きく異なっていた。機能的MRIの賦活域は意識レベル・課題の達成度・年齢などの影響を受けるとされている。今回の検討では課題は自動化されずに用手的に提示しており、受動的に課題が与えられるのみで意識レベルの評価も行わなかった。今後の検討では提示課題の自動化・定量化また被験者自身の意識レベルが維持されやすい形の課題が必要であると思われた。

結論

今回の検討の問題点として、最適な課題の検討・刺激の均一化・自動化、検査中の意識レベルの維持などの必要性があると思われた。今後は機能的MRIの課題として2点識別能力、線図形識別、立体識別、触覚性物体同定などを使用し、検討を続ける予定である。

文献

- 1) 森松光紀ほか: 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「神経変性疾患に関する研究班」1999年度研究報告書, 2000, pp117-119
- 2) Litvan I, et al: Neurology 47: 1-9, 1996
- 3) Rinne JO, et al: Brain 117: 1183-1196, 1994
- 4) 水澤英洋: 臨床神経 37: 1131-1133, 1997
- 5) 加藤幹元: 臨床神経 37: 969-975, 1197
- 6) 森松光紀ほか: 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「神経変性疾患に関する研究班」2001年度研究報告書, 2001, pp99-101
- 7) 山鳥 重: 脳科学大辞典, 2000, pp341-344

「パーキンソン症候群のすくみ足評価と薬物治療の試み」 に関する研究

近藤智善，河本純子，紀平為子，三輪英人

和歌山県立医科大学 神経内科

すくみ足の発現は客観的・定量的評価の困難な症状のひとつである。本研究では、すくみ足を再現性よく評価するためのよりよい尺度を求め、Giladiら（2000）が開発した質問票 Freezing of gait questionnaire for patients with Parkinson's disease (FOGQ) の日本語訳 (JFOGQ) を用い、すくみ足・歩行障害、易転倒性を有する患者（パーキンソン病 35 例、進行性核上性麻痺 10 例、純粋無動症 7 例、脳血管性パーキンソニズム 18 例）を対象に、質問票で採点したスコアの再現性、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の移動能に関する部分の尺度との平行性を検討し、JFOGQ が日本人患者を対象に適用可能であることを明らかにした。また、これら一部症例に薬剤 (donepezil) 介入試験を行い、介入に対する JFOGQ の反応性と JFOGQ で測定したすくみ足に対する donepezil の効果を検討し、JFOGQ が薬剤効果判定に使用可能であること donepezil がすくみ足に有効であることを明らかにした。

はじめに

すくみ足はパーキンソン病 (PD) をはじめ進行性核上性麻痺 (PSP)、純粋無動症 (PA)、脳血管性パーキンソニズム (CVP) など種々の疾患で観察されるが、その出現は状況によって変化し、客観評価し難い症状であるとともに、確実に有効な治療薬もない症状である。

Giladiら（1）は診察時の歩行状態が必ずしも日常生活上の歩行状態を反映しないことから、すくみ足や転びやすさを種々の状況に応じて段階づけするアンケート形式の質問票 (Freezing of gait questionnaire for patients with Parkinson's disease, FOGQ) を作成し、その評価法としての妥当性と信頼性を検証し報告している。

本報告では Giladi らの FOGQ を日本語訳 (JFOGQ) し、このスケールを用いた評価法の再現性と妥当性について日本人患者を対象に検討した。また、一部症例に JFOGQ の薬剤介入反応性を検討する目的で、すくみ足を呈する複数疾患、複数症例を対象に、donepezil を投与し、JFOGQ の反応性をみると同時に donepezil のすくみ足への効果についても検討した。

対象

JFOGQ の妥当性・信頼性に関する検討のための対象患者は、PD 35 例（男性 14 例、女性 21 例、平均年齢 70.0 歳）、PSP 10 例（男性 9 例、女性 1 例、平均年齢 74.3 歳）、PA 7 例（男性 4 例、女性 3 例、平均年齢 74.3 歳）、CVP 18 例（男性 10 例、女性 8 例、平均年齢 74.2 歳）である。これらの患者にアンケートを依頼するに際し、自由参加であること、不同意や同意の撤回が患者の不利益にならないこと、個人情報秘守されること、等を記載した文書による説明を行い文書で同意を得た。またこれらのうち PSP 3 例、PA 7 例、CVP 4 例の患者には donepezil の一般的作用機

序、副作用の説明、試験的服薬の目的を説明し、上述の理念に基づいた同意を文書で得たうえで、同薬服用前後の JFOGQ スコアの変化に関する検討をおこなった。Donepezil を服用した PA、PSP、CVP 患者の平均年齢・平均罹病期間はそれぞれ 71 歳・2.7 年、67 歳・3 年、73 歳・3 年であった。

PD の臨床診断は厚生省の診断基準 (2)、PSP の臨床診断は Litvan の診断基準 (3) をみだし MR 画像上中脳被蓋の萎縮を認めたものとした。また PA は今井の純粋無動症の記載 (4) に準じ、注視障害や四肢に固縮や振戦がなく、L-DOPA 無効のすくみ足を認めた症例で、頭部 MR 画像上中脳被蓋部萎縮その他の病変を欠くもの、CVP はいわゆる lower body parkinsonism (5) を呈し、MR 画像上、びまん性の leukoaraiosis、ないし lacunar state を認めるものを基準とした。いずれの患者も改訂版長谷川式簡易知能スケールで 21 点以上で明らかな痴呆はみられない患者であった。

方法

1. すくみ足評価尺度の再現性・妥当性に関する検討
すくみ足・転倒に関する質問票は Giladi らが考案した FOGQ (1) を日本語訳し、日本語版すくみ足・転倒質問票 (JFOGQ) とした。すくみ足スケールの日本語訳と学術使用に関しては前もって Giladi に文書による許可を得た。UPDRS は折笠ら (6) の日本語版を用いた。

同一患者へのテスト・再テストを 7 名の患者 (PA 3 例、PSP 1 例、PA 1 例、CVP 2 例) に 1 週間の間隔をおいて行った。またパーキンソン病評価尺度の UPDRS とどの程度平行するかを明らかにする目的で、UPDRS 総スコア (以下「総 UPDRS」と呼ぶ) および UPDRS のアイテム 14 (すくみ足、以下「UPDRS すくみ足」と呼ぶ)、UPDRS 移動能に関するスコア (パート II のアイテム 13, 14, 15 とパート III のアイテ

△ 25~30 のスコアの合計、以下「UPDRS 移動能」と呼ぶ) および JFOGQ スコアの相互の相関関係について検討した。

2. 薬剤 (donepezil) 介入に対する JFOGQ の反応性と介入効果の検討

薬剤は donepezil (3~5mg/日) を朝一回、4 週間連日服用とした。すでに他の薬剤が投与されている場合は服用前 4 週間から効果判定期間にかけその内容を変更しないこととした。donepezil 服用前と後の評価は、上記のような JFOGQ と UPDRS の総スコア、UPDRS すくみ足、UPDRS 移動能を用いて行い、JFOGQ スコアと UPDRS 各スコアの薬物治療反応性について検討した。

JFOGQ のテスト・再テストの評価の再現性については対応のある平均値の差の検定 ($p < 0.05$ を統計上の有意差とした)、相関係数の検定は Fisher の r の z 変換による検定を行った。薬剤介入前後の比較は Student t-test を用い、統計学的有意差は $p < 0.05$ とした。

結果

1. JFOGQ のテスト・再テストの結果

7 例の患者の JFOGQ の各質問 (16 質問) ごとに第 1 回目スコアと第 2 回目スコアの差の検定を行ったところ、有意差はみられなかった ($p > 0.05$)。

2. JFOGQ スコアと総 UPDRS、UPDRS 部分尺度との相関

対象全症例の総 UPDRS、UPDRS すくみ足、UPDRS 移動能のスコアと JFOGQ スコアの相関係数、 z 値、 p 値を表に示した(表 1)。

表 1 に示した通り、PA 症例の JFOGQ スコアと総 UPDRS スコアとの間に相関関係が認められなかった以外は、すべての疾患群において JFOGQ スコアと総 UPDRS、UPDRS すくみ足、UPDRS 移動能の各スコアとの間に相関関係がみとめられた。

3. Donepezil 投与前後の JFOGQ および総 UPDRS、UPDRS 部分尺度変化

PSP 症例では、総 UPDRS スコアで 16 点、UPDRS 移動能スコアで 5 点の低下がみられた症例が一例あったが、JFOGQ スコアが 6 点低下した症例とは一致せず、それぞれについての統計上の有意差も認められなかった。

PA 症例では、総 UPDRS スコアの 15 点低下例が 1 例、UPDRS 移動能スコアで 4~6 点の低下が 4 例みられた。JFOGQ スコアでは全例に 5~26 点程度の低下が認められた。PA 全 7 例における donepezil 投与前後の総 UPDRS スコアの平均値±標準偏差はそれぞれ 29.0 ± 15.1 、 24.9 ± 15.9 で統計上の有意差はなかった。一方、UPDRS 移動能スコアはそれぞれ 16.0 ± 8.1 、 12.3 ± 7.3 、JFOGQ スコアはそれぞれ 36.6 ± 12.7 、 25.6 ± 6.8 であり、ともに donepezil 服用後のスコアに統計上の有意な低下がみとめられた ($p < 0.05$)。薬剤介入前後の UPDRS 移動能のスコアの変化と JFOGQ スコアの変化との間には相関関係はみとめられなかった(相関係数 -0.1 、 $p = 0.841$)。

CVP 症例に関しては、総 UPDRS スコアが 48 点低下した症例が 1 例、UPDRS 移動能スコアが 5 点低下した例が 1 例、22 点低下した例が 1 例みられ、

JFOGQ スコアでは 3 例で 5~29 点の低下がみとめられた。CVP 4 症例全体としては治療前後の各尺度のスコアとも統計上の有意差には達しなかった。

考察

JFOGQ のテスト・再テストの検討からは患者個人々の質問時期による JFOGQ の解答の変動はきわめて少なく、そこから得られるスコアには再現性があると結論された。

疾患ごとの JFOGQ スコアと UPDRS すくみ足、UPDRS 移動能、総 UPDRS スコアとの相関性の検討では、PA 症例群において JFOGQ スコアと総 UPDRS スコアとの間に相関性がなかったことを除いて JFOGQ スコアとのあいだに相関性があることが確認された。PA 症例ではすくみ足歩行が主症状であり、言語や手の交互反復動作の「すくみ」ないしリズム促進現象が特徴で、広義の無動症や四肢の固縮、振戦などのパーキンソニズムをみとめず、パーキンソニズムを伴う PSP や CVP とは異なる。また、UPDRS すくみ足スコアは UPDRS パート II の「すくみ足」の評価項目そのものであり、UPDRS 移動能も、すくみ足に加えて UPDRS パート II の転倒、歩行の評価項目、UPDRS パート III は下肢の俊敏性、立ち上がり、姿勢、歩行、後方突進、に関する項目である。したがって、PA 症例において JFOGQ スコアと総 UPDRS スコアの間に相関が見られず、UPDRS すくみ足、UPDRS 移動能伸スコアで相関関係が認められた点は、JFOGQ のすくみ足、転倒に対する測定尺度としての特異性が高いことを反映すると考えられた。

上記の結果を踏まえ、JFOGQ はすくみ足評価尺度として信頼性が高いとの判断で、JFOGQ の薬剤介入に対する反応性の検討を行うことにした。介入薬剤として donepezil を選択した理由は、われわれが本薬投与によって著しくすくみ足が改善した CVP 症例を経験したことと、すくみ足に高率に有効な薬剤がないことによる。

疾患ごとの検討において、CVP 症例の一部と PA 症例で donepezil 服用によって UPDRS 移動能とすくみ足質問票のスコアが大きく低下する症例がみられた。また PA 症例群では USDRS 移動能のスコアと JFOGQ スコアが薬剤介入前後の比較で統計上の有意に低下した。しかし PA 症例群における薬剤介入前後の USDRS 移動能のスコアの変化と JFOGQ スコアの変化には相関関係は認められなかった。その理由として、少なくとも二つの理由が考えられた。すなわち、すくみ足は医師による診察時には軽減ないし消失することが多く診察時の所見が必ずしも日常の障害を反映しないことと、UPDRS のスコアが量的にわずかな変化を評価するのに適していない可能性があることである。いずれにしても JFOGQ が患者の歩行障害を UPDRS よりもより鋭敏に反映するものであることを示唆している。

donepezil は中枢性アセチルコリンエステラーゼ阻害薬であり、すくみ足に対する効果発現機序は明らかではない。今回の成績のより客観性の高い試験方法による検証と、効果発現機序に関する検討が必要である。

結論

本研究では、Giladi らの開発した FOGQ の日本語訳 JFOGQ を用い、患者の自己申告による評価の再現性と信頼性に関する検討を UPDRS の部分尺度との対比のうえで、JFOGQ がすくみ足・易転倒性の臨床評価の補助的指標として信頼できることを明らかにした。

また donepezil を用いた薬剤介入試験において、JFOGQ が UPDRS 移動能よりもより鋭敏に変化することが明らかになった。PA 症例群と CVP の一部症例のすくみ足に donepezil 投与が有効であることがあきらかとなった。donepezil がすくみ足に対する治療薬剤として普遍性を持つかどうかについては、より大規模で客観的な試験での検討が必要である。

表 1. 各疾患群における JFOGQ スコアと総 UPDRS スコアまたは UPDRS 移動能、UPDRS すくみ足との相関係数および z 値, p 値

PD (n = 35)			
評価項目	相関係数	z 値	p 値
JFOGQ/UPDRS すくみ足	0.726	5.045	<0.0001
JFOGQ/UPDRS 移動能	0.735	5.143	<0.0001
JFOGQ/総 UPDRS	0.413	2.404	<0.0162
PSP (n = 10)			
評価項目	相関係数	z 値	p 値
JFOGQ/UPDRS すくみ足	0.643	2.017	0.0437
JFOGQ/UPDRS 移動能	0.820	3.059	0.0022
JFOGQ/総 UPDRS	0.689	2.238	0.0252
PA (n = 7)			
評価項目	相関係数	z 値	p 値
JFOGQ/UPDRS すくみ足	0.964	2.017	0.0005
JFOGQ/UPDRS 移動能	0.885	3.059	0.0156
JFOGQ/総 UPDRS	-0.343	2.238	0.5359
CVP (n = 18)			
評価項目	相関係数	z 値	p 値
JFOGQ/UPDRS すくみ足	0.729	3.208	0.0013
JFOGQ/UPDRS 移動能	0.820	4.009	<0.0001
JFOGQ/総 UPDRS	0.621	2.519	0.0118

引用文献

- 1) Giladi N, Shabtai H, Simon E.S., et al.: Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. Parkinsonism&Related Disorders 6: 165-170, 2000
- 2) 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班 (班長: 柳澤信夫). 1995 年度研究報告書, 1996, p22
- 3) Litvan I, Agid Y, Calne D: Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. Neurology 47: 1-9, 1996
- 4) 今井寿正: L-DOPA 無効の純粋アキネジア - すくみ現象のみを呈した症例. 神経進歩 24:838-848, 1980
- 5) FitzGerald PM and Jankovic J: Lower body parkinsonism: Evidence for vascular etiology. Movement Disorders 4:249-260, 1989
- 6) 折笠秀樹(富山医科薬科大学 統計情報科), 久野貞子, 長谷川一子, 水野美邦: Parkinson 病の重症度を測る日本語版 unified Parkinson's disease rating scale(UPDRS)の信頼性評価. 神経治療学 17:577-591, 2000

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患研究事業）

神経変性疾患に関する研究班

（分担）研究報告書

進行性核上性麻痺臨床診断基準（神経臨床研究班）の sensitivity と specificity

湯浅龍彦，饗場郁子¹⁾，飛田宗重²⁾，舟川 格³⁾，西宮 仁

国立精神・神経センター国府台病院神経内科 国立療養所東名古屋病院神経内科¹⁾
国立療養所宮城病院神経内科²⁾ 国立療養所兵庫中央病院神経内科³⁾

研究要旨 剖検で確定診断されたパーキンソニズムを呈する神経変性疾患において，神経臨床研究班進行性核上性麻痺(PSP)一次登録基準（以下一次登録基準と略す）の sensitivity と specificity を検討した。一次登録基準の sensitivity は 89%，specificity は 87%であった。“除外項目に抵触せず，大前提を満たすもので主要症候 3 項目を満たすもの”と改訂した場合，sensitivity は 83%とやや劣るが，specificity は 97%と上昇した。神経臨床研究班 PSP 一次登録基準を possible PSP，改訂基準を probable PSP として提案する。

はじめに

進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy: PSP)の臨床診断には 1996 年に提唱された NINDS-SPSP の criteria¹⁾が国際的に受け入れられている。NINDS-SPSP の criteria は specificity は高いが sensitivity が低い，すなわち他の疾患は除外できるが PSP の中でこの基準に該当しない場合が多くなると報告されている¹⁾。さて平成 13 年度神経臨床研究班において疫学調査のための PSP 一次登録基準が起案された²⁾。本登録基準の有用性を検討するため，剖検で確定診断のついたパーキンソニズムを呈する神経変性疾患において PSP 一次登録基準の sensitivity と specificity について検討し，NINDS-SPSP の診断基準と比較検討を行った。

対象及び方法

神経臨床研究班・班員 38 施設において病理診断され，他の中枢神経疾患および脳血管障害合併例を除いた多系統萎縮症(MSA) 32 例（死亡

時平均年齢/平均罹病期間：66.3 歳/8.8 年），大脳皮質基底核変性症(CBD) 5 例（67.2 歳/5.4 年），パーキンソン病(PD) 18 例（75 歳/11.2 年），びまん性レビー小体病 (DLBD) 14 例（72.5 歳/7.4 年），PSP 20 例（72.5 歳/5.2 年）において一次登録基準および NINDS-SPSP の診断基準の各項目について診療録を retrospective に調査し，各基準の sensitivity (病理で確定した PSP における臨床診断 PSP の割合)，および specificity (病理で診断した non-PSP における臨床診断 non-PSP の割合)，Positive predictive value (PPV)(臨床診断 PSP における病理診断 PSP の割合)を比較検討した。

結果（表 1）

1. Sensitivity

病理で確定診断された PSP 症例のうち，一次登録基準の各項目の調査が可能であった 18 例中 16 例が一次登録基準に合致しており，sensitivity は 89%であった。一方 NINDS-SPSP

の診断基準における possible PSP の sensitivity は 80%, probable PSP の sensitivity は 65%であった。

2. Specificity

病理診断が non-PSP 症例の中で一次登録基準に該当したのは MSA 3/32, CBD 0/5, PD 4/17, DLBD 2/14 で, PSP 一次登録基準の specificity は 87% (59/68) であった。NINDS-SPSP の possible PSP では 91%, probable PSP では 99%であった。

3. Positive predictive value (PPV)

一次登録基準の PPV は 64%, NINDS-SPSP の possible PSP では 73%, probable PSP では 93%であった。

考察

Litvan らの報告によれば NINDS-SPSP の criteria における sensitivity は possible で 83%, probable で 50%で, specificity は possible で 93%, probable で 100%であり⁹⁾, 今回の本邦での検討と比較すると, probable では今回の検討の方が若干 sensitivity が高かったものの possible PSP の sensitivity および specificity については Litvan らの報告とほぼ同様であった。すなわち本邦の PSP 症例における NINDS-SPSP の sensitivity と specificity は欧米での検討とほぼ同様であった。

一次登録基準は神経臨床研究班において, PSP 疫学調査のために作られた基準で, 平成 13 年度に行った PSP 剖検例における臨床像調査の結果をもとに作成された²⁾。NINDS-SPSP の criteria との相違点は以下の通りである。すなわち主症候については NIND-SPSP では‘発症 1 年以内の転倒を伴う著明な姿勢の不安定さ’となっているが, H13 年度神経臨床研究班の PSP 剖検例における臨床像調査結果より, 転倒の出現時期は 1 年以内では 60%, 2 年以内では 87%であったため, ‘発症早期 (概ね 1-2 年以内) からの姿勢の不安定さや易転倒性’とした。また除外基準について, PSP では小脳性運動失調で発症する例や, 幻覚・妄想を伴う症例も存在したことより, NINDS で取り上げられていたこれら

の項目は除外項目には含めなかった。このように一次登録基準は疫学調査のため, できるだけ多くの PSP をすくい上げる目的で作成された。今回の剖検例での検討においても, 一次登録基準の sensitivity は 89%と高く, NINDS-SPSP の possible, probable いずれに比べても優れていた。しかし除外基準を付したことで一次登録基準に他の疾患が合致し, specificity については 87%となり NINDS-SPSP の基準に比べ劣っていた。

そこで, 一次登録基準の各項目について各々の疾患における出現頻度を比較したところ, 登録基準の各項目の中で PSP に特異性が高い項目は主要症候 3 項目 (垂直性核上性眼球運動障害発症早期 (概ね 1-2 年以内) からの姿勢の不安定さや易転倒性・体幹部や頸部に強い対称性の無動・強剛) であり, 副症候・検査所見では中脳被蓋の萎縮以外は non-PSP でも高頻度に見られるため specificity が低くなっていると考えられた。以上より一次登録基準の specificity を高めるため, “除外項目に抵触せず, 大前提を満たすもので主要症候 3 項目を満たすもの”と改訂した場合, sensitivity は 83%とやや劣るが, specificity は 97%と上昇し, PPV も 88%となった。神経臨床研究班 PSP 一次登録基準を possible PSP, 改訂基準を probable PSP として提案したい。

表 1: PSP 各診断基準の sensitivity および specificity

基準	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value
NINDS-SPSP possible	16/20 80%	60/66 91%	16/22 73%
NINDS-SPSP probable	13/20 65%	67/68 99%	13/14 93%
湯淺班 PSP 一次登録基準	16/18 89%	59/68 87%	16/25 64%
湯淺班 PSP 改訂基準	15/18 83%	67/69 97%	15/17 88%

(参)神経臨床研究班 PSP 一次登録基準

大前提：40歳以降の発症で、緩徐進行性であること

主要症候：

- ・ 垂直性核上性眼球運動障害
- ・ 発症早期（概ね1-2年以内）からの姿勢の不安定さや易転倒性
- ・ 体幹部や頸部に強い対称性の無動・強剛

副症候・検査所見：

- ・ 進行性の構音障害や嚥下障害
- ・ 前頭葉性の特徴を有す進行性の認知障害
（思考の緩慢、抽象化や概念化の障害、人格の変化、把握反射、探索反応、模倣行動、使用行動、語彙の流暢性低下など）
- ・ 画像所見（CTあるいはMRI）：
中脳被蓋部の萎縮、脳幹部の萎縮、第3脳室の拡大のうち1項目以上

除外項目：

- ・ 著しく且つ初期からの自律神経障害
- ・ 著明な多発ニューロパチー
- ・ 皮質性感覚障害やalien hand 徴候
- ・ 著しい非対称性

特別経過観察例：

- ・ 純粹無動症に属するもの
- ・ ほぼ純粹に易転倒性を呈するもの
- ・ レボドパが著効するもPSPが疑われる例
- ・ 小脳症状で発症しその後PSPが疑われる例
- ・ その他非典型的な徴候を伴うが主治医がPSPと判断する例

判定：

除外項目に抵触せず、大前提を満たすもので

1. 主要症候3項目を満たすもの
2. 主要症候2項目と副症候・検査所見のうちの1項目以上を有する
3. 特別経過観察例

謝辞

剖検例の臨床像調査にご協力を賜りました下記施設の神経内科医および病理医の先生方に感謝いたします。

国立療養所東名古屋病院 国立療養所犀潟病院
国立精神・神経センター国府台病院 国立精神・神経センター武蔵病院 国立療養所宇多野病院 国立療養所南京都病院 国立療養所宮城病院 国立療養所新潟病院 国立療養所南岡山病院 国立療養所西鳥取病院 国立療養所広南病院 国立療養所兵庫中央病院 国立療養所箱根病院 国立療養所西新潟中央病院 国立療養所徳島病院 国立療養所静岡神経医療センター 国立療養所鈴鹿病院 国立療養所刀根山病院 国立療養所山形病院 国立療養所道北病院 国立療養所川棚病院 国立療養所筑後病院 国立療養所原病院

文献

1. Litvan, I. et al.: JNNP, 61:615-620, 1996.
2. 舟川 格ほか：神経内科, 56(2):125-130, 2002.

研究成果に関する一覧表

英文単行本

著者名	題名	書名	(編集者名)	発行社名	(発行地名)	出版西暦年	頁
Mizuno Y, Hattori N, Shimura H, Kitada T, Kubo S, Wang M, Satpl K, Suzuki T, Chiba T, Tanaka K, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N	Etiology, pathogenesis, and genetics of Parkinson's disease.	In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease	Mizuno Y, Fisher A, Hanin I	Kluwer Academic / Plenum Publishers	New York	2002	239-244
Eibol B, Kobayashi T, Atac FB, Hattori N, G·er G, Mizuno Y	Familial Parkinsonism with apathy, depression and central hypoventilation (Perry's syndrome).	In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease	Mizuno Y, Fisher A, Hanin I	Kluwer Academic / Plenum Publishers	New York	2002	285-290
Mizuno Y, Asakawa S, Suzuki T, Hattori N, Minoshima S, Chiba T, Yoshino H, Shimizu N, Tanaka K.	28. Parkin Mutations (Park2)	In Genetics of Movement Disorders	Pulst SM	Academic Press	San Diego	2002	297-301
Hattori N, Asakawa S, Shimura H, Kubo S, Sato K, Kitami T, Chikaoka- Kawamura Y, Imai Y, Takahashi R, Suzuki T, Tanaka K, Shimizu N, Mizuno Y	Ubiquitin-proteasome pathway is a key to understanding of nigral degeneration in autosomal recessive juvenile Parkinson's disease	In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease	Mizuno Y, Fisher A, Hanin I	Kluwer Academic / Plenum Publishers	New York	2002	291-296
Schlossmacher MG, Prosch MP, Gai WP, Sharma N, Medina M, Ochiishi T, Shimura H, Hattori N, Mizuno Y, Hyman BT, Selkoe DJ, Kosik KS.	Colocalization of parkin with α -synuclein in the Lewy bodies of Parkinson's disease.	In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease		Kluwer Academic / Plenum Publishers	New York	2002	297-300

著者名	題名	書名	(編集者名)	発行社名	(発行地名)	出版西暦年	頁
Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N, Prosch MP, Tockenbacher A, Schneider R, <u>Mizuno Y</u> , Kosik K, Selkoe DJ.	Ubiquitination of a novel form of α -synuclein by parkin.	In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease	Mizuno Y, Fisher A, Hanin I	Kluwer Academic / Plenum Publishers	New York	2002	301-304
Ozawa K, Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shen Y, Wang L, Okada T, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Ichinose H, Nagatsu T, Terao K, <u>Nakano I</u>	Gene therapy for Parkinson's disease using AAV vectors.	In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's disease.	Mizuno et al	Kluwer Academic	Plenum Publishers	2002	459-462
Arasaki K	MUNE by intraneural microstimulation and the effects of averaging of unitary muscle action potentials	Motor Unit Number Estimation	Mark Bromberg	Elsevier	Holland	2003	46-50
Arasaki K	Correlation between MUNE obtained by the intraneural microstimulation technique and the Appel clinical rating scale	Motor Unit Number Estimation	Mark Bromberg	Elsevier	Holland	2003	253-257
Arasaki K	MUNE by intraneural microstimulation: animal studies	Motor Unit Number Estimation	Mark Bromberg	Elsevier	Holland	2003	308-313
<u>Iwasaki Y</u> , Ikeda K, Kinoshita M	Molecular and cellular mechanism of glutamate receptors in relation to amyotrophic lateral sclerosis.	Current Drugs Targets- CNS & Neurological Disorders 1				2002	511-518
Maruyama W, Yamada T, Washimi Y, <u>Kachi T</u> , Yanagisawa N, Ando F, Shimokata H, Naoi M	Neutral (R)salsolinol n- methyl-transferase as a pathogenic factor of Parkinson's disease.	Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease	Mizuno Y et al	Kluwer Academic Plenum Publishers	New York	2002	277-280
Kondo T	Neuroprotection by dopamine agonists and application of immunophilin ligands.	Advances in Behavioral Biology Vol 51	Mizuno Y, Fisher A and Hanin I	Kluwer Academic/Pl enum Publishers		2002	391-396
Sawada H, <u>Shimohama S</u>	Neuroprotective effects of estrogen in nigral dopaminergic neurons	Neuroplasticity, Development, and Steroid Hormone Action	Honda RJ, Hayashi S, Terasawa E, Kawata M	CRC Press LLC	Boca Raton	2002	93-100

英文原著

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Saito Y, Geyer A, Sasaki R, <u>Kuzuhara S</u> , Nanba E, Miyasaka T, Suzuki K, Murayama S.	Early-onset, rapidly progressive familial tauopathy with R406W mutation.	Neurology	58	811-813	2002
Machii K, Ugawa Y, Kokubo Y, Sasaki R, <u>Kuzuhara S</u> .	Somatosensory evoked potential recovery in Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex(Kii ALS/PDC).	Clin Neurophysiol	114	564-568	2003
Kokubo Y, Ito K, <u>Kuzuhara S</u>	Ophthalmomyiasis-like pigmentary retinopathy in ALS/PDC in the Kii peninsula of Japan	Neurology	2003;	(in press)	
Kokubo Y, <u>Kuzuhara S</u>	Neuroradiological study on amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula of Japan	Arch Neurol,	in press		
Hyun DH, Lee M, Hattori N, Kubo S, <u>Mizuno Y</u> , Halliwell B, Jenner P.	Effect of wild-type or mutant Parkin on oxidative damage, nitric oxide, antioxidant defenses, and the proteasome.	J Biol Chem	277(32)	28572-28577	2002
Kobayashi H, Krüger R, Markopoulou K, Wszolek Z, Chase B, Taka H, Mineki R, Murayama K, Riess O, <u>Mizuno Y</u> , Hattori N.	Haploinsufficiency at the α -synuclein gene underlies phenotypic severity in familial Parkinson's disease.	Brain	126	32-42	2003
Kobayashi K, Mori H, Okuma Y, Dickson D W, Cookson N, Tsuboi Y, Motoi Y, Tanaka R, Miyashita N, Anno M, Narabayashi H, <u>Mizuno Y</u> .	Contrasting genotypes of the tau gene in two phenotypically distinct patients with P301L mutation of frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17.	J Neurol	249	669-675	2002
Kobayashi T, Ota S, Tanaka K, Ito Y, Hasegawa M, Umeda Y, Motoi Y, Takanashi M, Yasuhara M, Anno M, <u>Mizuno Y</u> , Mori H.	A novel L266V mutation of the tau gene causes frontotemporal dementia with a unique tau pathology	Ann Neurol	53	133-137	2003
Miwa H. <u>Mizuno Y</u> .	Enlargements of somatosensory-evoked potentials in progressive supranuclear palsy	Acta Neurol Scand	106	209-212	2002
Miwa H. Kondo T. <u>Mizuno Y</u> .	Bell's palsy-induced blepharospasm	J Neurol	249	452-454	2002
Miwa H. <u>Mizuno Y</u> . Kondo T.	Familial hemifacial spasm: report and cases and review of literature.	Journal of the Neurological Sciences	193	97-102	2002

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Mori H, Oda M, Komori T, Arai N, Takanashi M, Mizutani T, Hirai S, Mizuno Y.	Lewy bodies in progressive supranuclear palsy	Acta Neuropathol	104	273-278	2002
Mori H, Hattori N, Mizuno Y	Genotype-Phenotype Correlation: Familial Parkinson Disease	Neuropathology	2003	in press	2002
Ohizumi H, Okuma Y, Fuake J, Fujishima K, Goto K, Mizuno Y	Head tremor in dentatorubral-pallidoluyasian atrophy	Acta Neurol Scand	106	319-321	2002
Okuma Y, Mizuno Y, Lee RG	Reciprocal Ia inhibition in patients with asymmetric spinal spasticity	Clin Neurophysiol	113	292-297	2002
Schlossmacher MG, Frosch MP, Gai WP, Medina M, Sharma N, Forno L, Ochiishi T, Shimura H, Sharon R, Hattori N, Langston JW, Mizuno Y, Hyman BT, Selkoe DJ, Kosik KS.	Parkin localizes to the lewy bodies of Parkinson disease and dementia with lewy bodies	Am J Pathol	160	1655-1667	2002
Suzuki A, Obi K, Urabe T, Hayakawa H, Yamada M, Kaneko S, Onodera, Mizuno Y, Mochizuki H.	Feasibility of ex vivo gene therapy for neurological disorders using the new retroviral GCDNsap packaged in the vesicular stomatitis virus G protein.	Journal of Neurochemistry	82	953-960	2002
Takanashi M, Mori H, Arima K, Mizuno Y, Hattori N.	Expression patterns of tau mRNA isoforms correlate with susceptible lesions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration.	Molecular Brain Research	104(2)	210-219	2002
Takanashi M, Ohta S, Matsuoka S, Mori H, Mizuno Y.	Mixed multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy: a clinical and pathological report of one case.	Acta Neuropathol	103	82-87	2002
Tanaka R, Mochizuki H, Suzuki A, Katsube N, Ishitani R, Mizuno Y, Urabe T.	Induction of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) expression in rat brain after focal ischemia/reperfusion	J Cereb Blood Flow Metab	22	280-288	2002
Tanaka R, Komine-Kobayashi M, Mochizuki H, Yamada M, Furuya T, Migita M, Shimada T, Mizuno Y, Urabe T	Migration of EGFP expressing bone marrow-derived microglia/macrophage into the mice brain following permanent focal ischemia	Neuroscience	117	531-539	2003
Urabe T, Tanaka R, Noda H, Mizuno Y.	Anticoagulant Therapy with a Selective Thrombin Inhibitor for Acute Cerebral Infarction: Usefulness of Coagulation Markers for Evaluation of Efficacy	Journal of Thrombosis	13(3)	155-160	2002

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Furuya T, Tanaka R, Urabe T, Hayakawa J, Migita M, Shimada T, Mizuno Y, Mochizuki H	Establishment of modified chimeric mice using GFP bone marrow as a model for neurological disorders.	Brain Imaging	13		2003
Mochizuki H, Hayakawa H, Migita M, Shibata M, Tanaka R, Suzuki A, Nakanishi YS, Urabe T, Yamada M, Tamayose K, Shimada T, Miura M, Mizuno Y	An AAV-derived Apaf-1 dominant negative inhibitor prevents MPTP toxicity as antiapoptotic gene therapy for Parkinson's disease	PNAS	98	10918-10923	2001
Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, Shizuma N, Kawasaki K, Ono F., Shen Y, Wang LJ, Mizukami H, Kume A, Matsumura M, Nagatsu I, Urano F., Ichinose H, Nagatsu T, Terao K, Nakano I, and Ozawa K	Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesizing enzymes.	Hum Gene Ther	13	345-354	2002
Wang L, Muramatsu S, Lu Y, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada K, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Urano F, Ichinose H, Nagatsu T, Nakano I, and Ozawa K	Delayed delivery of AAV-GDNF prevents nigral neurodegeneration and promotes functional recovery in a rat model of Parkinson's disease.	Gene Ther	9(6)	381-389	2002
Tanaka Y, Nakano I, Obayashi T	Environmental sound recognition after unilateral subcortical lesions	Cortex	38	69-76	2002
Wang L-J, Lu Y-Y, Muramatsu S, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada T, Mizukami H, Matsushita T, Hanazono Y, Kume A, Nagatsu T, Ozawa K, Nakano I	Neuroprotective effects of glial cell line-derived neurotrophic factor mediated by an adeno-associated virus vector in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis.	The Journal of Neuroscience	22	6920-6928	2002
Okada T, Nomoto T, Shimazaki K, Wang L-J, Lu Y-Y, Matsushita T, Mizukami H, Urabe M, Hanazono Y, Kume A, Muramatsu S, Nakano I, Ozawa K	Adeno-associated virus vectors for gene transfer to the brain.	METHODS	28	237-247	2002
Ishihara K, Nonaka A, Fukui T, Kawamura M, Shiota J, Nakano I	Lewy body-free nigral degeneration - a case report	J Nrurol Sci.	198	97-100	2002
Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, Kuwashima M, Yoshida K, Nakai Y, Itoh M, Takashima S	Concentric structure of thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy	Neuroradiology	44	489-493	2002

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K, Ikeguchi K, Nijima K, Kaneko J, Namekawa M, Ogawa T, Date H, Tsuji S, Nakano I, Nishizawa M	Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia. The aprataxin gene mutations.	Neurology	59	590-595	2002
Tsuchiya K, Ikeda K, Mimura M, Takahashi M, Miyazaki H, Anno M, Shiotsu H, Akabane H, Niizato K, Uchihara T, Tominaga I, Nakano I	Constant involvement of the Betz cells and pyramidal tract in amyotrophic lateral sclerosis with dementia: a clinicopathological study of eight autopsy cases.	Acta Neuropathol	104	249-259	2002
Tsuchiya K, Takahashi M, Shiotsu H, Akiyama H, Haga C, Watabiki S, Taki K, Nakano I, Ikeda K	Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with circumscribed temporal atrophy: a report of an autopsy case without dementia and with ubiquitinated intraneuronal inclusions.	Neuropathology	22	308-316	2002
Namekawa M, Takiyama Y, Sakoe K, Nagaki H, Shimazaki H, Yoshimura M, Ikeguchi K, Nakano I, Nishizawa M	A Japanese SPG4 family with a novel missense mutation of the <i>SPG4</i> gene: intrafamilial variability in age at onset and clinical severity.	Acta Neurol Scand	106	387-391	2002
Namekawa M, Takiyama Y, Aoki Y, Takayashiki N, Sakoe K, Shimazaki H, Taguchi T, Tanaka Y, Nishizawa M, Saito K, Matsubara Y, Nakano I	Identification of GFAP gene mutation in hereditary adult-onset Alexander's disease.	Ann Neurol	52	779-785	2002
Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Sang C, Pagoulatos G, Kobayashi Y, Doyu M, Sobue G	HSP70 chaperone over-expression ameliorates phenotypes of the SBMA transgenic mouse model by reducing nuclear-localized mutant AR protein.	J Neurosci	23(6)	2203-2211	2003
Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, Koike H, Nakagawa N, Yoshikawa H, Ohnishi A, Hayasaka K, Onodera O, Baba M, Yasuda H, Saito T, Nakashima K, Kira J, Kaji R, Oka N, Sobue G and the Study Group for Hereditary Neuropathy in Japan	Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients.	Brain	126(1)	134-151	2003
Takeuchi H, Kobayashi Y, Ishigaki S, Doyu M, Sobue G	Mitochondrial localization of mutant superoxide dismutase 1 triggers caspase-dependent cell death in a cellular model of familial amyotrophic lateral sclerosis.	J Biol Chem	277(52)	50966-50972	2002
Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, Yamamoto M, Hattori N, Sobue G	Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form.	Arch Neurol	59(11)	1771-1776	2002

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Yoshihara T, Ishigaki S, Yamamoto M, Liang Y, Niwa J, Takeuchi H, Doyu M, <u>Sobue G</u>	Differential expression of inflammation- and apoptosis-related genes in spinal cords of a mutant SOD1 transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurochem	80	158-167	2002
Mori K, Hattori N, Sugiura M, Koike H, Misu K, Ichimura M, Hirayama M, <u>Sobue G</u>	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS.	Neurology	58	979-982	2002
Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, <u>Sobue G</u>	Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan.	Neurology	58	1001-1007	2002
Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba K, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M, <u>Sobue G</u>	Progression and prognosis in multiple system atrophy. An analysis of 230 Japanese patients.	Brain	125	1070-1083	2002
Ishigaki S, Liang Y, Yamamoto M, Niwa J, Ando Y, Yoshihara T, Takeuchi H, Doyu M, <u>Sobue G</u>	X-linked inhibitor of apoptosis protein is involved in mutant SOD1 mediated neuronal degeneration.	J Neurochem	82	576-584	2002
Katsuno M, Adachi H, Kume A, Li M, Nakagomi Y, Niwa H, Sang C, Kobayashi Y, Doyu M, <u>Sobue G</u>	Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy.	Neuron	35	843-854	2002
Niwa J, Ishigaki S, Hishikawa N, Yamamoto M, Doyu M, Murata S, Tanaka K, Taniguchi N, <u>Sobue G</u>	Dorfin ubiquitylates mutant SOD1 and prevents mutant SOD1-mediated neurotoxicity.	J Biol Chem	277(39)	36793-36798	2002
I. Nishino, S. Noguchi, K. Murayama, A. Driss, K. Sugie, Y. oya, T. Nagata, K. Chida, T. Takahashi, Y. Takusa, T. Ohi, J. Nishimiya, N. Sunohara, E. Ciafaloni, <u>M. Kawai</u> , M. Aoki, I. Nonaka	Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy	Neurology	59	1689-93	2002
Sudo K, Miyazaki Y, Tajima Y, Matsumoto A, Tashiro K, <u>Moriwaka F</u>	Mexiletine on segmental hyperhidrosis	J Nurol Neurosurg Psychiatry	73	351	2002
Yabe I, Sasaki H, Kikuchi S, Nonaka M, <u>Moriwaka F</u> , Tashiro K	Late onset ataxia phenotype in Dentatorubro-pallidoluysian atrophy (DRPLA)	J Neurol	249	432-436	2002

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Momose Y, Murata M, Kobayashi K, Tachikawa M, Nakabayashi Y, Kanazawa I, <u>Toda T.</u>	Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease using single nucleotide polymorphisms.	Ann Neurol	51	133-136	2002
Tachikawa M, Nagai Y, Nakamura K, Kobayashi K, Fujiwara T, Han H-J, Nakabayashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Kanazawa I, Nakamura Y, <u>Toda T.</u>	Identification of CAG repeat-containing genes expressed in human brain as candidate genes for autosomal dominant spinocerebellar ataxias and other neurodegenerative diseases.	J Hum Genet	47	275-278	2002
Li M, Ishikawa K, Toru S, Tomimitsu H, Takashima M, Goto J, Takiyama Y, Sasaki H, Imoto I, Inazawa J, <u>Toda T.</u> , Kanazawa I, Mizusawa H.	Physical map and haplotype analysis of 16q-linked autosomal dominant ataxia (ADCA) type III in Japan.	J Hum Genet	48	111-118	2003
Sasaki S, Warita H, <u>Abe K.</u> , Iwata M	nNOS immunoreactivity in the spinal cord of transgenic mice with G93A mutant SOD1 gene.	Acta Neuropathol	103	421-427	2002
Manabe Y, Warita H, Murakami T, Shiote M, hayashi T, Omori N, Nagano I, Shoji M, <u>Abe K.</u>	Early decrease of the immunophilin FKBP52 in the spinal cord of a transgenic model for ALS.	Brain Res	935	124-128	2002
Manabe Y, Nagano I, Gazi MSA, Murakami T, Shiote M, Shoji M, Kitagawa H, Setoguchi Y, <u>Abe K.</u>	Adenovirus-mediated gene transfer of GDNF prevents motor neuron loss of transgenic model mice for ALS.	Apoptosis	7	329-334	2002
Warita H, Manabe Y, Murakami T, Shiote M, Shiro Y, hayashi T, nagano I, Shoji M, <u>Abe K.</u>	Tardive decrease of astrocytic glutamate transporter protein in transgenic mice with ALS-linked mutant SOD1.	Neurol Res	24	577-581	2002
Ilieva H, Nagano I, Murakami T, Shiote M, Manabe Y, <u>Abe K.</u>	Change in superoxide dismutase 1 protein localization towards mitochondria: an immunohistochemical study in transgenic G93A mice.	Neurosci Lett	332	53-56	2002
Nagano I, Murakami T, Manabe Y, <u>Abe K.</u>	Early decrease of survival factors and DNA repair enzyme in spinal motor neurons of presymptomatic transgenic mice that express a mutant SOD1 gene.	Life Sci	72	541-548	2002
Nagano I, Murakami T, Shiote M, <u>Abe K.</u> , Itoyama Y.	Ventral root avulsion leads to downregulation of GluR2 subunit in spinal motoneurons in adult rats	Neuroscience	117	139-146	2003
<u>Arasaki K.</u> , Kato Y, Hyodo A, Ushijima R, Tamaki M	Longitudinal study of functional spinal alpha motor neuron loss in amyotrophic lateral sclerosis	Muscle Nerve	25	520-526	2002

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Iwasaki Y, Ikeda K, Ichikawa Y, Igarashi O, Kinoshita M, Marubuchi S, Ono S	T-588 enhances neurite outgrowth and choline acetyltransferase in cultured rat spinal ventral horn neurons.	Neurochem Res	27	225-228	2002
Iwasaki Y, Ikeda K, Ichikawa Y, Igarashi O, Iwamoto K, Kinoshita M	Protective effect of interleukin-3 and erythropoietin on motor neuron death after neonatal axotomy.	Neurol Res	24	643-646	2002
Iwasaki Y, Ikeda K, Ichikawa Y, Igarashi O, Kinoshita M	The diagnostic interval in amyotrophic lateral sclerosis.	Clin Neurol Neurosurg	104	87-89	2002
Iwasaki Y, Ichikawa Y, Igarashi O, Kinoshita M, Ikeda K	Trophic effect of Olmesartan, a novel AT1R antagonist, on spinal motor neurons in vitro and in vivo.	Neurol Res	24	468-472	2002
Iwasaki Y, Ichikawa Y, Igarashi O, Iwamoto K, Kinoshita M, Ikeda K	Neuroprotective actions of FK506 and cyclosporin A on motor neuron survival following neonatal axotomy.	Neurol Res	24	573-576	2002
Ikeda K, Watabe K, Sakamoto T, Iwasaki Y, Kinoshita M, Marubuchi M, Nakagawa M, Ono S	T-588, a novel neuroprotective compound, rescues motoneurons following facial nerve avulsion of adult rats.	Ann Neurol	(suppl 1)	S27	2002
Iwasaki Y, Ikeda K, Kinoshita K	Temocapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, enhances neurite outgrowth and choline acetyltransferase in cultured rat spinal ventral horn neurons.	Ann Neurol	(suppl 1)	S46	2002
Iwasaki Y, Ikeda K, Kinoshita M	T-588 protects spinal motor neurons from glutamate-mediated neurotoxicity.	Ann Neurol	(suppl 1)	S55	2002
Iwasaki Y, Ichikawa Y, Igarashi O, Ikeda K	Temocapril prevents motor neuron damage and upregulation of cyclooxygenase-II in glutamate-induced neurotoxicity.	ALS	(suppl 2)	68	2002
Fujita Y, Okamoto K, Sakurai A, Kusaka H, Aizawa H, Mihara B, Gonatas NK	The Golgi apparatus is fragmented in spinal cord motor neurons of amyotrophic lateral sclerosis with basophilic inclusions	Acta Neuropathol	103	243-247	2002
Sakurai A, Okamoto K, Yaguchi M, Fujita Y, Mizuno Y, Nakazato Y, Gonatas NK	Pathology of the inferior olivary nucleus in patients with multiple system atrophy	Acta Neuropathol	103	550-554	2002
Uesugi M, Okamoto K, Tanaka M, Gonatas NK	Masses of phosphorylated neurofilaments are associated with abnormal Golgi apparatus of anterior horn neurons of beta, beta'-iminodipropionitrile-intoxicated rats	Neuropathology	22	61-65	2002