

傍腫瘍性小脳変性症と自己免疫性小脳炎

田中 恵子

はじめに

傍腫瘍性神経症候群 paraneoplastic neurological syndrome (PNS) とは、担癌患者に出現する神経障害のうち、腫瘍の転移・化学療法や放射線照射の影響・栄養障害・日和見感染症などの要因がなく、自己免疫機序により生じると考えられているものである。PNS は、主たる症候から、傍腫瘍性小脳変性症 paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD), 亜急性感覚性ニューロパチー subacute sensory neuropathy (SSN), 辺縁系脳炎 paraneoplastic limbic encephalitis (PLE), Lambert-Eaton 筋無力症候群 Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), オプソクローヌス-ミオクローヌス症候群 paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome (POM) などの病型がよく知られている。これらの神経症状そのものは、様々な神経変性疾患、炎症・中毒・代謝疾患などと区別できるものではないが、一般に PNS は急性・亜急性の経過をとり、短期間に高度の神経障害を呈しやすい特徴がある。多くの病型でそれぞれ特徴的な自己抗体が認められ、神経症候と抗体の種類と悪性腫瘍原発巣の間には比較的一定の関連がある。また、これらの抗体は悪性腫瘍の発見前に神経症状とともに高い力価で検出されることが多いことから、抗体の検出が PNS の診断を示唆するとともに、背景にある悪性腫瘍の早期発見のマーカーとしても有用である^{1,2)}。

多くの悪性腫瘍が PNS を生じうるが、小児では神経芽

細胞腫 neuroblastoma (NB), 成人では肺小細胞癌 small cell lung cancer (SCLC) が最も多く、乳癌・卵巣癌・Hodgkin 病・胸腺腫が続く。多くは腫瘍発見に数ヶ月から数年先立って神経症状が出現する。

PNS では、腫瘍抗原に対する自己免疫反応が、共通抗原を有する神経組織を傷害するという自己免疫機序が考えられているが、直接的な証明があるのは、電位依存性カルシウムチャンネル voltage gated calcium channel (VGCC) 抗体による LEMS, 電位依存性カリウムチャンネル voltage gated potassium channel (VGKC) 抗体による neuro-myotonia, Hodgkin 病での glutamate receptor (GluR) 抗体による PCD, recoverin 抗体による cancer-associated retinopathy (CAR) のみである。

一方、抗体自体の意義は不明ながら、抗体との対応が比較的明確な病型は、PCD と Yo, Tr 抗体があげられる。この他の抗体では様々な神経症状が報告されている。また、腫瘍との関係が緊密なものは SCLC と Hu, VGCC 抗体、卵巣癌・乳癌・子宮癌と Yo 抗体、睾丸癌と Ma-2 抗体がある。この Hu, Yo, Ma-2 抗体は PNS にかかなり特異性が高く、false positive が少ない。しかし、他の抗体は非担癌者にも見られることがある。また、これらの抗体が検出できなくても PNS は否定できない³⁾。

PNS の診断に関して、欧州の共同研究グループから criteria が提唱されている。PNS に特異的な抗体の基準として、1) 抗原特異的なリコンビナント蛋白と反応し、特徴的組織染色パターンがみられる、2) 腫瘍と密接に関連して発症した複数例の報告がある、3) 抗体の種類と密接に関連する特徴的神経症状を呈する、4) 複数の施設から矛盾のない報告がある、5) 腫瘍のない例では抗体の出現頻度が極めて低いもの、としている。さらに抗体の有無に関係なく、1) 特徴的な神経症状と癌が5年以内に相次い

たなか けいこ 新潟大学助教授/脳研究所神経内科学

小脳疾患を主病とする傍腫瘍性神経症候群

病型	随伴腫瘍	抗体
PCD	肺癌、乳癌、卵巣癌、卵管癌、子宮癌、Hodgkin 病	Yo, Tr, Hu, VGCC Ri, CRMP-5, Ma-2, Zic, mGluR I
POM	乳癌、神経芽細胞腫、胸腺腫、肺小細胞癌、睾丸癌、子宮癌	Ri, Hu, Ma-2, Yo, CRMP-5, VGKC
PEM	肺小細胞癌	Hu, CRMP-5, Amphiphysin, Ma/Ta

PEM : paraneoplastic encephalomyelitis

で出現し、2) 癌の治療により神経症状が改善・進行停止する、3) false positive が極めて少ない Hu, Yo, Ri, Ma-2, VC2, amphiphysin 抗体を伴った神経症状である、ものを definite PNS としている⁹⁾。

治療については、腫瘍に対する治療・各種免疫療法・非特異的療法に反応しやすいのは LEMS, neuromyotonia, stiff-person 症候群, POM があげられる。一般に、Yo 抗体陽性 PCD や Hu 抗体陽性群では症状が比較的急速に完成してしまうため、治療に反応しにくい、早期の積極的な治療で 10%弱は神経症状の改善が報告されている。

傍腫瘍性小脳変性症

Paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD)

PCD では、急性(突然~数日)・亜急性(数週)の経過で起立歩行不能に至るほど重篤な小脳失調を呈する場合が多い。初期には小脳失調が片側性であったり、途中で進行が止まる例、緩徐な経過をとる例もある。眼振、振戦、痲呆、腱反射亢進あるいは四肢筋萎縮が目立つ例もある。

PCD は全体としてみれば肺小細胞癌を背景とすることが多いが、女性の場合は、卵巣・子宮・卵管の腺癌、乳癌が多く、その半数に抗 Yo 抗体が検出される。Rojas-Marcos ら⁴⁾は、婦人科癌・乳癌に伴う PNS と考えられた 92 例を解析し、57 例(62%)が PCD であり、そのうち 88%が Yo 抗体陽性であった。Yo 抗体陰性 PCD は全例乳癌で、うち 4 例は癌治療で小脳失調が改善したと報告している。

少数ながら、Hodgkin 病、消化器癌、non-Hodgkin リンパ腫などに伴う例も報告されている⁶⁾。以前は Yo 抗体は女性でのみ出現すると考えられていたが、近年数名の男性例(消化器腺癌が多い)が報告されている。

ちなみに、臨床的に PNS を疑われ抗神経抗体のスクリーニングが行われた中での Yo 抗体陽性率は、筆者が全国諸施設から抗体解析依頼を受けた 2700 検体では 25 例(0.9%)、Mayo Clinic では 120,000 検体で 0.2%⁶⁾、英国では 1045 検体で 0.6%に陽性⁷⁾であった。

PCD の病型では Yo 抗体以外の抗体が検出されることもある。SCLC に伴う PCD ではしばしば Hu 抗体が認められ、この場合の PCD は傍腫瘍性脳脊髄炎の部分症状である。この 20%に VGCC 抗体陽性 LEMS を合併するが、時に LEMS の症候を認めず VGCC 抗体陽性で PCD のみ

を呈する例もある。乳癌に伴う Ri 抗体陽性例、Hodgkin 病に伴い Tr 抗体あるいは代謝調節型グルタミン酸受容体(mGluR1)に対する抗体を認める例、肺癌に伴い CV2, Ma 抗体を認める例の報告もある。通常の方法では抗体が見つからないものの、臨床・病理学的には PCD と診断される例もある。通常 60%前後の例では、神経症状が腫瘍発見に 6ヵ月から 2 年以上先行する。発症早期の髄液中に細胞・蛋白増多が目立つ例が多く、経過とともに正常化する。発症後 1 年くらいは頭部画像上、小脳の萎縮は認めず、その後徐々に萎縮してくる。腫瘍そのものは原発巣あるいは所属リンパ節に留まっていることが多く、時には剖検で顕微鏡的によく認められるほどの小さい腫瘍であることもあり、腫瘍に対しては自然免疫療法になっている可能性も考えられている。しかしながら Hu 抗体陽性 PCD の生命予後は不良な場合が多い。

PNS の神経障害は一般に急速に進行し、各種治療に抵抗性であることが多く、急速かつ高度に小脳 Purkinje 細胞が脱落する病態を反映していると考えられている。しかし、VGCC 抗体や VGKC 抗体陽性例、あるいは胸腺腫・Hodgkin 病に伴う例では、腫瘍に対する治療や血漿交換療法などにより神経症状が改善する場合がある。

病理像は、Purkinje 細胞の広汎な脱落、Bergman glia 増生や分子層・顆粒層の菲薄化が認められる。時に皮質脊髄路、脊髄小脳路の変性が見られることもある。また多くの例で、小脳周囲の軟膜や小脳実質内に軽度の炎症性細胞浸潤を認める。発症早期に剖検された例では小脳実質に広汎なリンパ球浸潤を認めたとの報告もある。

PCD の病態機序

Yo 抗体の特徴は、ヒトやラットの小脳切片を用いた免疫組織化学染色で、選択的に Purkinje 細胞の細胞質が粗顆粒状に染色され、免疫電顕では粗面小胞体、リボソーム、Golgi 体に反応する(図)。神経細胞を抗原としたウェスタンブロットでは 58 kd(52-62 kd)に反応バンドを認める。補体結合性のポリクローナル IgG 抗体であり、神経症状発症早期から血清・髄液中に高力価で認められ、髄液中の相対力価が高いことから、中枢神経内でも産生されていると考えられる。この 58 kd の対応抗原分子は、ロイシンが 7 アミノ酸毎に繰り返す leucine zipper motif(LZM)構造を有

とともに抗原ペプチドが認識されて T 細胞が活性化される。この場合, class I 分子に結合しうるペプチドには一定の規則性があり, 2 番目, 8~9 番目のアミノ酸が一定であることが必要である。筆者らは, Yo 抗体陽性 PCD あるいは Hu 抗体陽性 PNS では CTL が重要な役割を担う可能性を考え, 本邦の両群の HLA を解析し, Yo 陽性者のほとんどが HLA class I の A 24 が共通であり, Hu 陽性者も B7 superfamily に共通のモチーフ構造を有していることを見出した。そこで, HLA A 24 に結合するペプチドモチーフを Yo 抗原蛋白のアミノ酸配列から探しだし, このペプチドを発現させた自己の細胞を標的として, 患者の末梢血中の CD 8 陽性 T 細胞分画に CTL 活性が認められることを報告してきた。その後, 米国でも HLA A 2.1 陽性の 3 例で HLA A 2.1 特異的ペプチド発現細胞に対する CTL が筆者らと同様な方法で証明されている。抗 Hu 症候群については, 当初 HLA からのペプチドモチーフの類推が困難であったため, 筆者らはリコンビナント Hu 蛋白を発現させた自己の細胞を用いて, 患者リンパ球の CD 8 陽性分画が CTL 活性を有することを明らかにした。その後 Hu 抗体陽性群でも HLA の supertype が共通であることを明らかにし, Yo と同様の方法で Hu 蛋白に含まれるペプチドを標的とした CTL 活性が証明できた。また, 培養神経細胞を標的とする ex vivo の CTL モデルも作成することができた。以上より Yo, Hu 陽性群の病態は, 腫瘍組織内で免疫原性の高い抗原が樹状細胞などの抗原提示細胞を介して免疫応答を誘導し, 活性化された CD 8 陽性 T 細胞が神経組織に移行して共通抗原を有する神経細胞を攻撃し, 一方では CD 4 陽性 T 細胞の活性化を介して B 細胞も刺激され抗体を産生する可能性が考えられる¹⁴⁾。しかしながら, これらのペプチド特異的に反応する CD 8 陽性 CTL を用いての in vivo の疾患モデル作成にはまだ至っていない。

自己免疫性小脳炎 Autoimmune cerebellitis

悪性腫瘍と関係なく, 急性に小脳失調を生じる小脳炎は, post-, para-infectious cerebellitis として小児ではよく知られている。成人でも散発的に報告されており, 感染を契機に自己免疫機序で生じると考えられ, ステロイドなどによく反応する¹⁵⁾。EB ウィルス感染後に生じた例などの報

告¹⁶⁾があるが, 多くは起炎ウィルスが同定できない。PCD との鑑別が問題となる例があるが, 急性小脳炎の多くは, 発症時の髄液細胞増多が目立ち, MRI で小脳の腫脹や intensity の異常を認める, ステロイドその他の治療に反応がよい, などの点で区別が可能なが多い。

以上, 免疫学的異常に伴う小脳失調症について概説した。早期の自己抗体の解析を踏まえて傍腫瘍性である可能性が考えられる場合は, 悪性腫瘍の検索と並行して, 積極的な治療介入を試みるのが神経症状の予後にとって重要と考えられる。

文 献

- 1) Dropcho EJ. Update on paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18: 331-6.
- 2) 田中恵子, 他. 抗体からみた傍腫瘍性神経症候群. *神経内科.* 2000; 53: 191-8.
- 3) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. For the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *JNNP.* 2004; 75: 1135-40.
- 4) Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, et al. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine.* 2003; 82: 216-23.
- 5) Perterson K, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology.* 1992; 42: 1931-7.
- 6) Pittock SJ, Luchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol.* 2005; 58: 96-107.
- 7) Karim AR, Hughes RG, Winer JB, et al. Paraneoplastic neurological antibodies. A laboratory experience. *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1050: 274-85.
- 8) Sakai K, et al. Analysis of autoantibody binding to 52-kd paraneoplastic cerebellar degeneration-associated antigen expressed in recombinant proteins. *Ann Neurol.* 1993; 33: 373-80.
- 9) Lang B, Newsom-Davis J, Vincent A, et al. Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet.* 1981; ii: 224-6.
- 10) Smitt PS, Kinoshita A, Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *New Engl J Med.* 2000; 342: 21-7.
- 11) Maeda A, Maeda T, Ohguro H, et al. Vaccination with recoverin, a cancer-associated retinopathy antigen, induces autoimmune retinal dysfunction and tumor cell regression in mice. *Eur J Immunol.* 2002; 32: 2300-7.
- 12) Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet.* 2005; 365: 1406-11.
- 13) Tanaka K, Ding X, Tanaka M. Effects of antineuronal antibodies from patients with paraneoplastic neurological syndrome on primary cultured neurons. *J Neurol Sci.* 2004; 217: 25-30.
- 14) Tanaka M, Tanaka K. Pathogenesis and treatment of paraneoplastic neurological syndrome. *Expert Rev Neurotherapeutics.* 2002; 2: 901-9.
- 15) Sugiyama Y, Homma M, Yamamoto T. Acute rhombencephalitis: neuroimaging evidence. *Intern Med.* 2000; 39: 486-9.
- 16) Ito H, Sayama S, Irie S, et al. Antineuronal antibodies in acute cerebellar ataxia following Epstein-Barr virus infection. *Neurol.* 1994; 44: 1506-7.

傍腫瘍性辺縁系脳炎

田中 恵子 田中 正美

はじめに

傍腫瘍性神経症候群 paraneoplastic neurological syndrome (PNS) は、自己免疫学的機序により生じると考えられる担癌者の神経障害で、辺縁系脳炎などのように一定の神経系統を傷害することが多い。一般に、神経症状は亜急性に進行し高度の神経障害を生じる傾向があるものの、他疾患と区別できる PNS に特異的なものはなく、また、腫瘍発見に先行して神経症状を呈する機会が多いため、その診断は難しい。しかし一部の例では、腫瘍と神経組織を共通に認識する特異的な自己抗体が存在し、抗体の種類と神経症候および腫瘍原発巣の間には、ゆるいながらも一定の傾向があるため、抗体の検出が PNS の診断に大きく寄与すると共に、腫瘍の早期発見のマーカーとしても有用である。

最近、欧米のグループが PNS の診断基準を提唱している¹⁾。彼らは PNS を definite と possible に分け、PNS で特徴的とされる limbic encephalitis, subacute cerebellar degeneration, subacute sensory neuronopathy などの症候を呈し、5 年以内に悪性腫瘍が明らかになる場合、あるいは腫瘍の治療に直接的に関係して神経症状の改善がある場合、または PNS 特異的な抗体がある場合を definite としている。PNS の頻度は、診断の困難さもあり正確には把握されていないが、悪性腫瘍全体でみると 1% 前後と類推されている。原因となる腫瘍は肺小細胞癌 small cell lung cancer (SCLC) が最も多く、次いで乳癌、子宮・卵巣癌、リンパ腫があげられるが、基本的には脳腫瘍以外のどの臓器に由来する悪性腫瘍でも報告がある。腫瘍が極めて小さく、リンパ節に限局する場合や、剖検でも発見できず自己免疫的機序により消退してしまったのではないかと考えられている例もある。

本稿の、傍腫瘍性辺縁系脳炎 paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) は PNS の代表的一群である。

PLE の臨床的特徴

数日から 3 ヶ月ほどの経過で、急性・亜急性に進行する

たなか けいこ 新潟大学助教授/脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野

たなか まさみ 国立病院機構 西新潟中央病院/神経内科医長
0289-0585/05/¥500/論文/JCLS

記憶力・認知機能障害、幻覚・うつ・性格変化などの精神症状、けいれん、意識障害などを呈する。神経症状は腫瘍発見に先行することが多く (60%)、通常数ヶ月以内 (平均 3.5 ヶ月) に腫瘍の存在が明らかになることが多いが、4 年後に腫瘍が発見された例もある。腫瘍としては、Gultekin らの 50 例の解析では、肺癌 (50%)、睾丸癌 (20%)、乳癌 (8%)、その他 Hodgkin 病、未分化奇形腫、胸腺腫が認められたとしている²⁾。検査所見では、脳脊髄液で軽度の単核球および蛋白の増加、IgG 上昇が見られる。脳波では徐波や発作性鋭波・棘波を認めることが多い。頭部 MRI では、一側または両側の側頭葉内側面に T2 強調画像や FLAIR 画像で高信号病変を認め、しばしば造影効果を認める。画像上異常がない場合も多いが、てんかん発作を伴う PLE では、MRI が正常でも FDG-PET で側頭葉内側部に高信号を呈する場合がある。病理学的には、扁桃核、海馬の錐体細胞層やアンモン角での神経細胞脱落、血管周囲性リンパ球浸潤、ミクログリアの増殖などが見られる。

PLE に関連する抗神経自己抗体

Gultekin らの PLE 50 例では、抗神経抗体陽性は 30 例 (60%) で、抗 Hu 抗体が 18 例、抗 Ma/Ta 抗体が 12 例で陽性であった。20 例は抗体陰性、4 例は抗原未同定の抗体が陽性であった²⁾。臨床的に PLE が疑われ鑑別診断のために筆者のもとに寄せられた検体 93 例の解析では、各抗体の検出頻度は、Hu : 6/93, amphiphysin : 1/93, CRMP-5 : 1/10, VGKC : 3/41, VGCC : 5/41 例であった。

抗 Hu 抗体

抗 Hu (type II, ANNA-1) 抗体は、免疫組織化学でヒトやラットの中枢および末梢神経細胞核に広く反応し、神経細胞を抗原としたウェスタンブロットでは 35-40 kD に複数のバンドが染色される。対応抗原には数種の isotype があり、Hu family (HuD, PLE 21/Hel N 1/HuC, HuR) をなす。いずれも 3 個の RNA recognition motif (RRM) を有し、細胞増殖を制御する分子 (*c-fos*, *c-myc*, Gap 43, GM-CSF など) の mRNA 3'-非翻訳領域 AU-rich element に結合する。抗 Hu 抗体は HuD/HuC/Hel-N 1 の第 1・第 2 RRM を認識する³⁾。Hu 蛋白は神経発生の早期から神経細

胞に発現し、神経細胞の分化増殖などに重要な役割を担うと考えられている。SCLC や神経芽細胞腫その他の腫瘍細胞にも発現している。HuR は神経系以外の組織にも広く分布する。SCLC に伴う PLE では 50% 以上に抗 Hu 抗体が認められ、一方、抗 Hu 抗体陽性の PNS 全体では、その 94% が SCLC に伴うもので、約 30% が辺縁系に局限した脳炎の病像を呈する。Alamowitch らは肺小細胞癌に伴う PLE を抗 Hu 抗体陽性群 (8 例) と陰性群 (8 例) にわけて比較し、Hu 陽性群では 7 例で辺縁系のみならず広汎な神経障害を呈したとしている⁹⁾。

■ 抗 Ma 抗体

抗 Ma/Ta 抗体は、当初脳幹脳炎の症状を呈した肺癌/乳癌/耳下腺癌/大腸癌例で見出された 37 kD の神経細胞核を認識する抗体で、抗 Ma 抗体として報告されたが、最近 Ma 抗原に 5 つの isoform が存在することが明らかにされ、精巣癌の男性例では Ma-2, 3, 4 が、肺癌・耳下腺癌を伴う女性例で Ma-1, 5 の各 isoform が認識抗原になることが報告された。その後、精巣癌に伴う傍腫瘍性脳脊髄炎で抗 Ta 抗体として報告されたものの認識抗原が Ma-2 に一致することが明らかとなり、上記 37 kD に反応する抗体は Ma-1 と呼ばれるようになった⁹⁾。Ma-2 は神経細胞核および細胞質・精巣の spermatogenic cell に発現しており、ウェスタンブロットで 40 kD のバンドに対応する。

抗 Ma-2 抗体陽性例は、数週から 6 ヶ月程度の間進行する過眠・高体温などの視床下部症状、辺縁系・上部脳幹症状を呈する。MRI では側頭葉内側面・視床下部・基底核・視床・四丘体領域に信号異常を認め、髄液は軽度の炎症反応を呈する。45 歳以下の男性では睪丸腫瘍、そのほかの群ではその他の様々な腫瘍があるが、SCLC はまれである。腫瘍治療および免疫療法で改善する場合が多い⁹⁾。

■ 抗 voltage-gated potassium channel : VGKC 抗体

PLE の一部に VGKC に対する抗体が見出される。VGKC は Kv 1.1-1.7 の 7 つの subunit の homo- または hetero- の 4 量体で、Kv 1.1, 1.2 は脳および末梢神経系に分布している⁷⁾。VGKC 抗体は Isaac 症候群や Morvan 症候群 (ニューロミオトニア・発汗過多・精神症状を三徴とし、胸腺腫の合併が多い) にも認められるが、これらの病像が認識される subunit の差によるのかどうかは不明である。Thieben らは VGKC 抗体陽性の PLE 7 例を報告している⁹⁾。全例が認知機能障害、行動異常、けいれんを呈し、1 例で唾液分泌過多があったが、ミオトニアを呈した例はなかった。1 例で前立腺腺癌、1 例で舌癌の既往があり、4 例で VGKC 抗体以外に抗 AChR 抗体、抗筋抗体、P/Q 型 VGCC 抗体、抗 GAD 65 抗体、抗 thyroperoxidase 抗体が陽性であった。なお髄液中の VGKC 抗体価は低く、中枢神経内での抗体産生はないと考えられた。早期にメチルプレドニソロンパルス療法を行った例では、速やかに症状が改善

し、9 ヶ月以降の治療では部分的改善、1 例は自然寛解した。

Buckley らの 2 例は⁹⁾ PLE に加え、発汗過多、唾液・涙液分泌過多が見られ、ミオトニア現象はなかったものの、Morvan 症候群に類似していた。2 例のうち 1 例は、胸腺腫の再発時に神経症状が出現し、もう 1 例は腫瘍は見つっていない。いずれも血漿交換により症状が軽快している。

■ 抗 amphiphysin 抗体

抗 amphiphysin 抗体は、当初乳癌を伴う stiff-person 症候群の 3 女性で、その後肺小細胞癌に伴う脳脊髄炎で報告された抗体である。Amphiphysin は神経終末に局在し、前シナプス終末に共存する α adaptin や GTPase の一つである dynamin と結合しエンドサイトーシスに関わることが知られている¹⁰⁾。免疫組織化学では大脳・小脳の神経細胞および neuropil が染色され、大脳神経細胞を抗原としたウェスタンブロットで 128 kD 付近に 2 本のバンドが認められる。mRNA の解析では培養肺小細胞癌や乳癌組織にも発現がみられる。

Dorresteijn らは、肺小細胞癌に伴う抗 amphiphysin 抗体陽性の 63 歳女性を報告した¹¹⁾。亜急性の経過で記銘力低下、認知障害、けいれん発作を呈し、髄液細胞・蛋白の軽度増加を認めたが、頭部 CT では異常がなかった。神経症状は進行性であり、その後の検索で SCLC が見出され、化学療法で癌の消退とともに神経症状も軽快している。

PLE の病態機序

PNS の多くの例で特徴的な自己抗体が見出され、これらの抗体と、背景癌、神経症状の組み合わせには一定の関連があることが知られている。これらの抗体のうち、Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) で生じる抗電位依存性カルシウムチャネル voltage-gated calcium channel (VGCC) 抗体に代表される、細胞表面に存在する抗原を認識する抗体では、抗体を用いて実験的に病態を再現できることが示されている。PLE でも抗 VGKC 抗体陽性例の神経症状が血漿交換療法により改善している。これらの場合は抗体が神経症状の発現に一義的な意義を担っていると考えられる。一方、細胞内・核内に存在する抗原を認識する抗 Hu・Yo・Ri・Ma/Ta 抗体などは、様々な検討の結果、抗体のみでの組織傷害は生じないと考えられる。

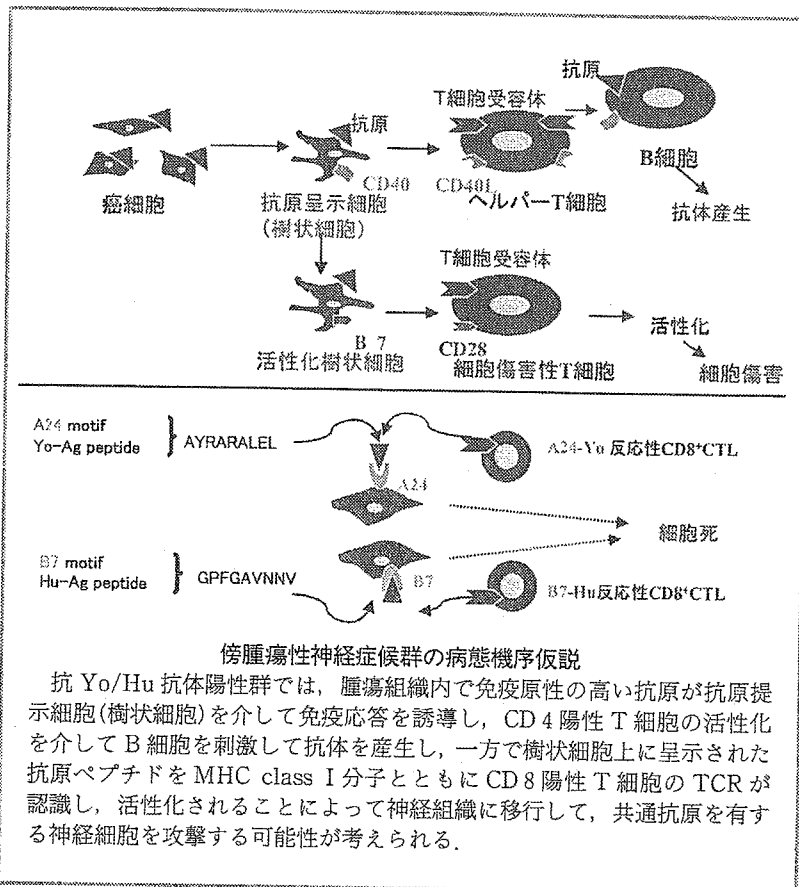
PLE を含め多くの PNS では、病初期には罹患神経組織および腫瘍内に細胞傷害性 T 細胞 cytotoxic T cell (CTL) のマーカーである CD 8 陽性 CD 11 b 陰性 T リンパ球が浸潤しており、髄液中に細胞増多を認めるなど、CTL を介する組織傷害の可能性が考えられる。実際、PNS 患者の腫瘍および罹患神経組織に浸潤している T 細胞受容体のレパトアを解析してみると、いずれの組織でも特定の抗原を認識して T 細胞が集積していると考えられる結果が得られた。CTL が病変形成に関与する場合、細胞内抗原は 8~10

個のアミノ酸からなるペプチドの形で主要組織適合抗原 major histocompatibility complex (MHC) class I 分子に結合して細胞表面に呈示され、CD8陽性T細胞のT細胞受容体 T cell receptor (TCR)で、MHC class I分子とともに抗原ペプチドが認識されてT細胞が活性化される。この場合、class I分子に結合しうるペプチドには一定の規則性があり、2番目、8~9番目のアミノ酸が一定であることが必要である。筆者らは、抗Yo抗体陽性小脳変性症あるいは抗Hu抗体陽性PNSでは、CTLが重要な役割を担う可能性を考え、本邦の抗Yo抗体陽性傍腫瘍性小脳変性症および抗Hu抗体陽性PNS例のHLAを解析し、Yo陽性者のほとんどがHLA class IのA24が共通であり、Hu陽性者もB7 superfamilyに共通の型を有していることを見出した。そこで、HLA A24に結合するペプチドモチーフをYo抗原蛋白のアミノ酸配列から探しだし、このペプチドを発現させた自己の細胞を標的として、患者の末梢血中のCD8陽性T細胞分画にCTL活性を誘導できることを報告してきた^{12,13)}。以上よりYo/Hu陽性群の病態は、腫瘍組織内で免疫原性の高い抗原が抗原提示細胞を介して免疫応答を誘導し、活性化されたCD8陽性T細胞が神経組織に移行して共通抗原を有する神経細胞を攻撃し、一方ではCD4陽性T細胞の活性化を介してB細胞も刺激され抗体を産生する可能性が考えられる(図)。しかしながら、これらのペプチド特異的に反応するCD8陽性CTLを用いての疾患モデル作成にはまだ至っていないため、さらに直接的な証明が必要である。

傍腫瘍性神経症候群の神経障害は一般に急速に進行し、副腎皮質ホルモン、血漿交換療法、免疫抑制剤、大量ガンマグロブリン投与などの積極的な治療にも反応しないことが多い。しかし、抗VGCC抗体や抗VGKC抗体陽性例、あるいは胸腺腫・Hodgkin病に伴う例では、腫瘍に対する治療や血漿交換療法などにより神経症状が改善する場合がある。特にPLEでは抗VGKC抗体などが見られない場合でも、腫瘍の治療で神経症状が改善したり、時には自然寛解したと思われる例もある。

■ むすび

PNSは、上述のように腫瘍抗原の呈示が引き金となって、その後の免疫応答が神経傷害を引き起こす可能性が高い。腫瘍は原発巣内や転移リンパ組織などに限局してなかなか発見に至らない場合も多く、PETを用いた早期診断も試みられているが、現時点では特異抗体の検出が重要な位置を占めており、これらを駆使して免疫源となる腫瘍に対する治療を速やかに行うことが重要と思われる。



文献

- 1) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1135-40.
- 2) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000; 123: 1481-94.
- 3) Liu J, Dalmau J, Szabo A, et al. Paraneoplastic encephalomyelitis antigens bind to the AU-rich elements of mRNA. *Neurology*. 1995; 45: 544-50.
- 4) Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, et al. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain*. 1997; 120: 923-8.
- 5) Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld NR, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1788-95.
- 6) Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004; 127: 1831-44.
- 7) Beeson D. Autoantibodies in the CNS—Encephalopathy and potassium channelopathy. *Neurology*. 2004; 62: 1040-1.
- 8) Thielen MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology*. 2004; 62: 1177-82.
- 9) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 73-8.
- 10) David C, McPherson PS, Mundigl O, et al. A role of amphiphysin in synaptic vesicle endocytosis suggested by its binding to dynamin in nerve terminals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 331-5.
- 11) Dorresteijn LDA, Kappelle AC, Renier WO, et al. Anti-amphiphysin associated limbic encephalitis: a paraneoplastic presentation of small-cell lung carcinoma. *J Neurol*. 2002; 249: 1307-8.
- 12) Tanaka M, Tanaka K, Tsuji S, et al. Cytotoxic T cell activity against the peptide, AYRARALEL, from Yo protein of patients with the HLA A24 or B27 supertype and paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci*. 2001; 188: 61-5.
- 13) Tanaka M, Maruyama Y, Sugie M, et al. Cytotoxic T cell activity against peptides of Hu protein in anti-Hu syndrome. *J Neurol Sci*. 2002; 201: 9-12.

非ヘルペス性辺縁系脳炎

—自己抗体が介在する急性可逆性辺縁系脳炎について—

湯浅 龍彦 根本 英明

はじめに

非ヘルペス性辺縁系脳炎をその字句通りに解釈すれば、単純ヘルペス脳炎以外のあらゆる疾患ということになる。そうすると多様な疾患が対象となるが、それらを網羅的に解説する紙面的余裕はここにはない。本稿では最近我々が経験し、悩んだ一つの疾患について、その出会いから現在の到達点までを順次解説する。

その疾患とは、ヘルペス脳炎でなく、主要な自己免疫性疾患や傍腫瘍性症候群が否定され、しかも依然として原因が不明の辺縁系脳炎である。ただ最近我々は、抗グルタミン受容体 $\epsilon 2$ に対する自己抗体 (AGRE 2) の存在を明らかにし、この疾患を自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 autoantibody mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE: ないしは最初に抗体を指摘し報告した当科医師の名前をとって根本脳炎) と呼称したいと考えている。これは新たな概念である。

辺縁系脳炎の診断は まず臨床症状から

1969年, Glaser と Pincus¹⁾は剖検や脳生検で辺縁系に病変が確認された5症例の辺縁系脳炎を報告した。これらの5症例においては以下のような多彩な症状が記載されている。すなわち、変動する失見当識と記憶障害を呈した例, catatonic schizophrenia と診断された症例, 唇と舌打ち, 咀嚼, 嚥下運動などの自動運動, 一過性低ナトリウム血症, 発熱, 精神運動発作を来した妄想型の統合失調症と診断された例, あるいは, てんかん大発作やミオク

ローヌ発作, 叫び, 怒り, 幻聴, 興奮などを呈した例である。これらから我々は辺縁系に関わる多彩な臨床症状の一面を伺い知ることができるのである。強調されるべきことは、これらが画像診断の未だ発達しない時代の、しかし、しっかりと病理診断に裏打ちされた辺縁系脳炎の診断であるということである。画像診断技術の進歩した現代であれば尚更のこと、辺縁系脳炎の診断があまりにも画像に頼りすぎてはならないということである。

辺縁系脳炎をどう整理するのか： 新しい枠組みと疾患

これに関する初期の考え方は、すでに別の紙面²⁾で論じた。しかし、その後ここにとりあげる自己抗体の関与する

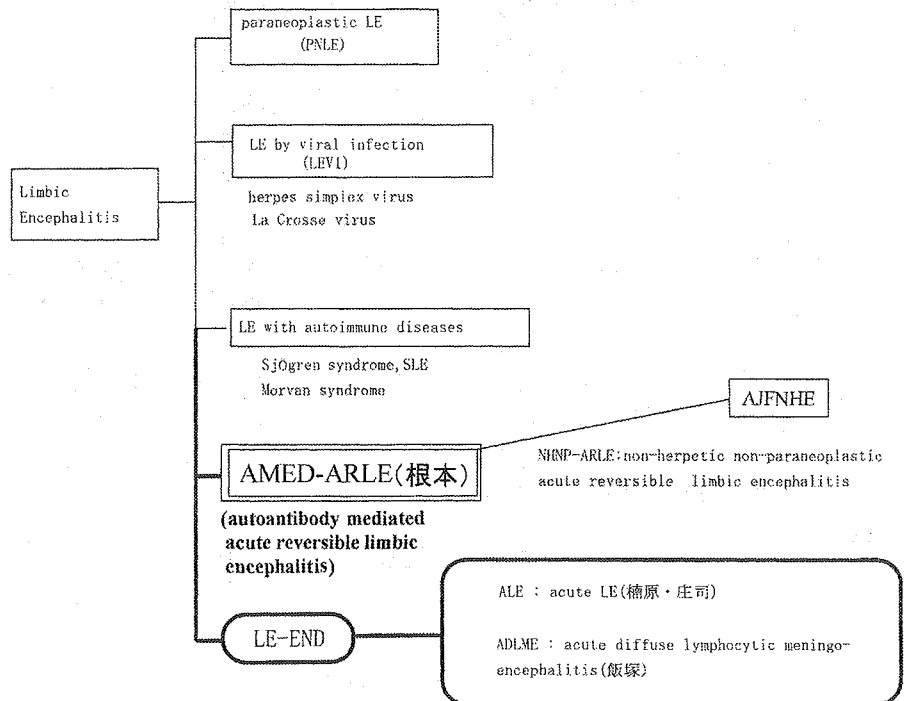


図 1 辺縁系脳炎の枠組み(湯浅改訂試案 2004.9)

ゆあさ たつひこ 国立精神・神経センター-国府台病院/神経内科部長
ねもと ひであき 国立精神・神経センター-国府台病院/神経内科

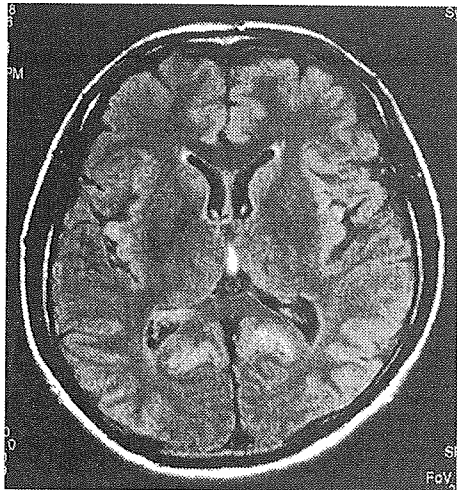


図2 非ヘルペス脳炎のMR画像: Retrosplenial region に病変を認めた59歳男性例

重なりあう部分も多いが、脳MR所見に乏しいなど幾分異なる部分もある。

■ 当科で経験した脳MR所見に乏しい非ヘルペス性非傍腫瘍性急性可逆性辺縁系脳炎

著者らが最初に出会った症例は、その特異な経過からある時点までは異型CJDを疑った⁹⁾。結局、はっきりとした原因も判らず、診断もつかず内心忸怩たるものがあつた。ところが、その後次々と同様の患者が入院してきて、奇妙なこととは思いつつも2003年春までに5症例が集まった。臨床症状から辺縁系脳炎であると診断したが、これらの症例の脳MR所見は軽微で、扁桃や海馬の局所的腫脹、小さな病変、経過で消長する病変、造影MRではじめて確認できる病変などであった(図2)。このような症例をわれわれは、脳MR画像所見に乏しい非ヘルペス性非傍腫瘍性急性可逆性辺縁系脳炎 non-herpetic non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis (NHNP-ARLE) と呼び、NHNP-ARLE-MR(N)、あるいは単にARLE-MR(N)と表すことにした。

表1 NHNP-ARLE-MR(N) 自験例の特徴(男女、根本、病因による)

若い女性に多いが、男性も(3:2)、前駆症状(感冒)がある。その後精神症状を前景にして亜急性に経過。時にけいれんで急性に発症。精神症状: 行動異常、思考減退、興奮状態、幻聴、幻臭、味覚障害、カタレプシー、痙攣発作頻回、発熱(高熱)、意識障害。錐体路症状は軽度、一過性にBabinski陽性。各種の不随意運動(チック、アテトーゼ、ヒョレア、opisthotonus、ヒステリー様発作、ミオクローヌス発作、持続性の覚醒、睡眠障害。Chewing、縮腫、多量の発汗、循環(頻脈、血圧変動)、呼吸障害(人工呼吸器を必要とする) 記憶力障害、健忘(前向、逆行性) 脳波は全般性徐波、MRIにては海馬の腫脹、但し、強い信号変化は来さない、白質の斑状病変。薬剤過敏性(抗精神病薬、抗てんかん薬、抗生剤) 極期を乗り切れば予後は比較的良好 NHNP-ARLE-MR(N): non-herpetic non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis with negative MR findings

これらの臨床の特徴を表1にまとめる。まず前駆症状(感冒)をもって発病し、その後、精神症状を前景として急性あるいは亜急性に経過する。発熱(高熱)と意識障害、痙攣重積状態を来す。その間に各種の不随意運動(舞踏、ジストニア、ミオクローヌスなど)、持続性の覚醒や睡眠障害、さらに縮腫、多量の発汗、循環(頻脈、血圧変動)、呼吸障害などの自律神経障害を呈し、呼吸不全のために人工呼吸器による支持を必要とする。極期を乗り切れば予後は比較的良好で呼吸器管理を離脱できるが、回復期には記憶力障害、健忘(前向、逆行性)を呈すというものである。

類似例としては、1990年代から“精神症状で発症し、比較的若年女性を冒す急性脳炎”などとして報告されている⁶⁻⁸⁾ものが近い疾患と思われた。

■ 楠原と庄司の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

原因不明の辺縁系脳炎の中に楠原と庄司⁹⁾が報告した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(ALE)がある。彼らによれば、ALEは急性辺縁系脳炎であつて、両側海馬・扁桃体などにMRIで異常を指摘でき、髄液で軽度の細胞増加、蛋白増加を呈し、ELISA、PCRにてHSV 1、および2ともに陰性であり、悪性腫瘍の合併が否定され、比較的経過はよいものであるとされる。つまり、ここではMR画像所見の有無がかなり診断的ウエイトを占める。楠原と庄司らのいうALEを画像陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎であることから、ここではALE-MR(P)と表現する。

急性可逆性辺縁系脳炎(AMED-ARLE: 根本)が分離されて来たので、新たな分類枠を設けるべきと考え、本稿では先の辺縁系脳炎の枠組みを幾分改正して以下のような枠組を提案する。1) 傍腫瘍性(PNLE)、2) ウイルス感染性(LEVI)、3) 自己免疫疾患合併性(LEAD)、4) 自己抗体介在性(AMED)の4項目に分類し、別項に原因未同定枠(LE-END)を設ける(図1)。各項目に所属する夫々の疾患については別誌²⁾を参照されたい。

著者らが経験した非ヘルペス性非傍腫瘍性急性可逆性辺縁系脳炎について

著者らは2000年秋以降今日までに原因が不明で、かつ単純ヘルペス脳炎や傍腫瘍性症候群が否定される急性可逆性脳炎例を次々と経験した³⁾。楠原・庄司らのいうMR所見のはっきりとした非ヘルペス性辺縁系脳炎⁹⁾とは臨床的に

■ 楠原と庄司の非ヘルペス性脳炎 ALE-MR(P)と

我々の ARLE-MR(N)の異同について

楠原と庄司の ALE-MR(P)と我々の ARLE-MR(N)の異同について比較検討した。両者の臨床経過は極めて類似し、重なりが多い。ただし発症年齢別に検討すると、ALE-MR(P)の男性例では30代と60代に2峰性のピークをなすのに対し、ALE-MR(P)の女性例では20代から30代に1峰性のピークをなしている。一方、ARLE-MR(N)の女性例では20代に1峰性の発症のピークを呈す。このことから、ALE-MR(P)の男性例には異種の疾患が混在している可能性が考えられる。一方20~30代に発症する女性例においては、画像所見の有無(実際には程度の差)のみから両者を完全に区別することは困難であった。

以上のことから著者は、両者には画像所見の程度に多少の差はあるとしても、殊に若年例を視野に入れた場合には両者の違いを指摘出来ず、両者に共通する病態を探ることの方がより重要であろうと考えた。

■ 過去の報告例：急性びまん性リンパ球性髄膜脳炎

最近急に注目されるようになったとはいえ、NHNP-ARLEは当然昔から存在していたはずである。文献的に調査してみると、1960年代から80年代にかけて報告された急性びまん性リンパ球性髄膜脳炎 acute diffuse lymphocytic meningoencephalitis(ADLME)が、ARLEに極めて近い疾患であると思われる。ADLMEは、1964年飯塚ら^{9,10)}が最初に報告し、その後1980年代の間に文献例として42例が報告されている^{11,12)}。その当時は精神科領域からの報告が殆んどであり、最近の事例が神経内科からの報告であることを考えれば、幾分わが国の医療事情の変化が報告例の消長に関連しているのかもしれない。

ADLMEの臨床的特徴は、性別では男性16例、女性26例と、女性にやや多く、発症年齢は男性で平均30歳、女性で25歳である。57%の症例は、発熱、頭痛、下痢等感冒様症状をもって始まり、その後、精神運動興奮、全身けいれん、けいれん重積、分裂病様症状、緊張病の診断、不安、不眠、多動、支離滅裂思考、健忘、失見当識、妄想、発汗、多弁、まとまりのない行動、錯乱、無気力、異常行動、意識の変容、易怒性、奇異な行動、泣き、わめき、オピストトヌスを呈し、極期にはけいれん重積状態、呼吸促進、高熱、昏睡、失禁、ヒステリー様発作、幻視、不眠、譫妄、カタレプシー、無言無動、強迫笑い、ミオクローヌス発作などを来した。

このようなADLMEの臨床症状の特徴はARLE-MR(N)やALE-MR(P)の女性例に極めて類似している。

ADLMEにおいては当時死亡例も多く、死亡率は48%にも達した。ADLMEでは13例の剖検報告がなされている¹³⁾。その脳の病変分布を見ると側頭葉・海馬・島回の病変は12例に報告され、前頭葉病変は8例に、視床下部、視床がそれぞれ2例と1例であった。脳幹病変は1例も記載されていない。つまり、ADLMEは辺縁系脳炎であることが病理的にも示されているのである。

新展開：自己抗体の発見と自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎の提唱

非ヘルペス性非傍腫瘍性急性可逆性辺縁系脳炎 NHNP-ARLEの原因は不明であるが、発症メカニズムに迫るバイオロジカルマーカーを見つけることが極めて重要であると考えていた。著者らはRasmussen 脳炎の考え方に倣ってNHNP-ARLEに何らかの自己免疫機序が働いているかもしれないとの仮説を立てて検討した。その結果、自験の5例のARLE-MR(N)の血清と髄液で測定した抗グルタメイト受容体 ϵ 2抗体(AGRE 2)が陽性であった¹⁴⁾。

これによりNHNP-ARLEのあるものでは、自己抗体によって辺縁系脳炎が引き起こされる可能性が示された。自己抗体によって引き起こされる辺縁系脳炎は、従来は傍腫瘍性辺縁系脳炎で知られてきたことであるが¹⁵⁾、しかしここに示したような、主要な自己免疫性疾患や傍腫瘍性症候群によらない自己抗体介在性の急性可逆性辺縁系脳炎 autoantibody mediated acute reversible limbic encephalitis(AMED-ARLE)という概念はまったく新たな発想である。

■ AMED-ARLEの概念と診断(表2A)

ここでいう autoantibody mediated acute reversible limbic encephalitis(AMED-ARLE)は、NHNP-ARLE-MR(N)例に発見された新たな知見から生じた概念である。抗グルタメイト受容体 ϵ 2抗体(AGRE 2)の存在は今のところ主にARLE-MR陰性例において指摘されているが、最近、岐阜大のMR陽性症例でも同様に本抗体の存在が指摘されていて(林、犬塚：私信)、画像所見の有無に関わらずNHNP-ARLEの病態に共通の病態が関与する可能性が示されている。

AMED-ARLEはARLE-MR(N)から抽出されてきたものである。AMED-ARLEの臨床的特徴は既述したARLE-MR(N)の特徴そのものである。確定診断にはAGRE 2の測定が必要である。

■ AMED-ARLEの治療(表2B)

確立された治療法はない。現時点で著者らは以下のよう

(A) 診断手順

- 臨床：辺縁系症候群であること
 髄液検査
 頭部 MRI (DWI も含めて)
 MR (P) も MR (N) もある
 HSV-PCR：nested PCR
 各種ウイルス抗体
 HHV-6, エンテロウイルス
 プリオン検査
 Paraneoplastic syndrome として各種の抗神経抗体
 抗 Yo, 抗 Hu 抗体, 抗 VGKC 抗体
 抗グルタメイト Re 2 抗体

(B) 治療手順

- 当初は HSV に対する治療が必要
 けいれんに対する抗けいれん薬 (薬剤アレルギーに注意)
 呼吸障害の管理 (気管切開, 人工呼吸器)
 脳圧亢進に対する処置
 循環動態のモニターを要す
 不穏, 不眠, うつ状態, 幻覚, 精神的興奮状態などに対する
 抗精神病薬
 IVIG
 メチルプレドニンパルス療法

に考えている。まず発症早期で単純ヘルペス脳炎が否定出来ない段階においては、まずその治療を行う。早期の精神症状に対して抗精神病薬を用いる。けいれん発作に対して抗けいれん薬は出来るだけ単剤で実施する (これは万一薬剤過敏症状を併発した時にあとに使える薬を残す)。血圧管理や脳圧亢進に対する処置、呼吸支援 (挿管, 気管切開, 人工呼吸器) は躊躇しない。病態に則した根本的な治療として

は未だ確立されていないが、状況を判断して IVIG やステロイドパルス療法を行うのがよい。抗けいれん薬は数年間は必要であるが、自験例 (5 例) では社会復帰を果たし、その後、抗けいれん薬も off (3 例) となっている。

■ むすび

近年注目されている非ヘルペス性辺縁系脳炎について解説した。楠原と庄司らの MR 画像所見のはっきりした非ヘルペス性辺縁系脳炎 ALE-MR (P) と、我々が報告した画像所見の乏しい非ヘルペス性非傍腫瘍性急性可逆性辺縁系脳炎 ARLE-MR (N) とは一部でオーバーラップする。ALE-MR (P) の中には特に高齢発症群においては、傍腫瘍性辺縁系脳炎 paraneoplastic limbic encephalitis (PNLE) の混入があり得るであろう。ARLE-MR (N) は過去に報告された飯塚脳炎 ADLME に近いと考えられた。

ARLE-MR (N) の患者の血清と髄液中に経過とともに推移する自己抗体、抗グルタメイト受容体 $\epsilon 2$ 抗体が存在する。最近 ALE-MR (P) 例にも同抗体の陽性の例が報告されていて、ALE-MR (P) と ARLE-MR (N) の一部にあっては画像所見の差異にかかわらず共通の病態が存在すると推論された。われわれは、このような自己抗体が介在する脳症を自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 autoantibody mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE) と呼ぶことを提案した。

今後は疫学調査、原因の解明と治療法の確立が急務である。

文 献

- 1) Glaser GH, Pincus JH. Limbic encephalitis. J Nervous Mental Disease. 1969; 149: 59-67.
- 2) 湯浅龍彦. 辺縁系脳炎の新しい枠組み. 神経内科. 2003; 59: 1-4.
- 3) 湯浅龍彦, 根本英明, 木村暁夫. 精神症状で発症, 比較的若年女性に冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4 症例の報告と考察. 神経内科. 2003; 59: 45-50.
- 4) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, 他. 非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経. 1994; 34: 1083-8.
- 5) 湯浅龍彦, 木村暁夫. 英国例と疑診例から学ぶ異型 Creutzfeldt-Jakob 病の精神症状: その臨床的意義. 脳と精神の医学. 2002; 13: 175-81.
- 6) 山田治来, 黒川勝己, 舟川 格, 他. 著しい精神症状で発症し急激に意識障害に陥るもほぼ完全に回復した原因不明の脳炎症例 (会). 日本神経感染症研究会第 2 回研究集会・抄録集プログラム. 1997. p. 23.
- 7) 西村敏樹, 三木健司, 小川克彦, 他. 無菌性, 非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態—若年女性に起こり, 強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰比較的良好な 1 群について— (会). 日本神経感染症研究会第 2 回研究集会・抄録集プログラム. 1997. p. 22.
- 8) 瀬川文徳, 上木英人, 河野知之, 他. 精神症状で発症し, その後意識障害, 発熱を呈した非定型脳炎 (会). Neuro infection. 2000; 5: 59-60.
- 9) 飯塚礼二, 小林義康. 急性瀰漫性リンパ球髄膜脳炎および脳症の病理. 神経進歩. 1964; 8: 417-26.
- 10) 飯塚礼二. 非定型脳炎の臨床, 病理学的概念—特に急性経過をとるものについて. 脳神経. 1967; 19: 143-54.
- 11) 石井 毅, 坂本皓哉, 森松善雄, 他. いわゆる急性致死性緊張病を思わせる臨床症状を示し, 脳病理で脳腫脹. 急性リンパ球髄膜脳炎の見られた例. 精神医学. 1972; 14: 1043-7.
- 12) 岡田文彦, 遠藤雅之, 斎藤嘉郎, 他. 精神症状を前景とした予後良好な脳炎. 精神医学. 1972; 14: 1013-20.
- 13) 前田 進, 中山 宏, 井坂健一. 急性びまん性リンパ球髄膜脳炎の三例—特にヘルペス脳炎との鑑別について. 最新医学. 1974; 29: 568-74.
- 14) 根本英明, 田丸ひろみ, 木村暁夫, 他. 抗 Glutamate Re 2 抗体を認めた非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎の 3 例 (会). 第 45 回日本神経学会総会 プログラム・抄録集. 2004. p. 281.
- 15) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann Neurol. 2001; 50: 73-8.

症例報告

PABPN1 遺伝子(GCG)₈のヘテロ変異が同定された 老年期発症の眼咽頭筋ジストロフィーの1例

徳武 孝允¹⁾ 池内 健¹⁾²⁾ 田中 恵子¹⁾ 小野寺 理¹⁾²⁾ 西澤 正豊¹⁾

要旨:老年期に発症した眼咽頭筋ジストロフィーの1例を報告する。症例は72歳女性である。父親は86歳、母親は74歳で死亡しており、両親をふくめて家族内に類症をみとめない。66歳から鼻声が出現し、68歳より両側眼瞼下垂、嚥下時のむせ、階段昇降困難が緩徐に進行した。72歳入院時、両側眼瞼下垂、嚥下障害、開鼻声、上下肢近位筋筋力低下をみとめた。CKは軽度高値であった。筋生検では筋線維の大小不同と少数のrimmed vacuoleをみとめた。ポリA結合タンパク(PABPN1; PABP2)遺伝子内の(GCG)リピート数は6/8であり、眼咽頭筋ジストロフィーと確定診断した。(GCG)₈ヘテロ接合体の既報の表現型は高齢発症で軽症例が多く、本例も類似の臨床像を呈した。眼瞼下垂、嚥下障害を呈する高齢者では、とくに家族歴が明らかでないばあい、老人性眼瞼下垂もしくは嚥下障害として見過ごされる危険性があり、眼咽頭筋ジストロフィーの鑑別が必要であると考えられた。

(臨床神経, 45: 437-440, 2005)

Key words: 眼咽頭筋ジストロフィー, 眼瞼下垂, 遺伝子診断, 嚥下障害, GCGリピート

はじめに

眼咽頭筋ジストロフィー (oculopharyngeal muscular dystrophy: OMPD, OMIM 164300) は、常染色体優性遺伝性の筋疾患であり、臨床的には眼筋と咽頭筋の筋力低下で発症することが多い¹⁾²⁾。OPMD患者の骨格筋筋線維には外径8.5nmの筋鞘核内封入体が検出される³⁾。1998年、OPMDの原因遺伝子としてpoly(A)-binding protein, nuclear 1(PABPN1; PABP2)が同定され、発症者ではGCGくりかえし配列が増加していることが明らかにされた⁴⁾。本邦においても、Uyamaらの報告に始まり、遺伝子診断にて確認されたOPMD家系は10家系以上におよぶ⁵⁾。今回われわれは、老年期に眼瞼下垂、嚥下障害で発症し、臨床症状および筋生検所見よりOPMDをうたがひ、遺伝子診断にてPABPN1遺伝子の(GCG)₈変異を同定した症例を報告する。

症 例

患者: 72歳, 女性。

主訴: 眼瞼下垂, 鼻声, 四肢近位筋筋力低下。

家族歴: 発端者より聴取した範囲では、家系内で血族婚をみとめず、両親およびその兄弟、祖父、祖母に類症をみとめなかった(Fig. 1)。発端者の両親については、晩年期の顔写真を確認したが、OPMDを示唆する顔貌はみとめなかった。

既往歴: 67歳から骨粗鬆症。

現病歴: 生来健康であったが、6年前(66歳)より発語が不明瞭になり、徐々に開鼻声が出現した。4年前より階段を昇りにくくなり、眼瞼下垂を自覚した。また固形物を嚥下する時のむせを自覚した。これらの症状が緩徐に進行するため、2004年1月精査を目的に当科に入院した。

入院時現症: 身長146cm, 体重48kg(体重減少なし)。神経学的所見では、両側の眼裂の狭小化(7mm, 6mm)をみとめた。眼球運動は、年齢を加味しても有意な両側中等度の上転および外転制限をみとめた。眼輪筋・口輪筋は両側軽度の筋力低下をみとめ、軟口蓋の挙上は不良であった。開鼻声を呈し、固形物優位の嚥下障害をみとめた。運動系では握力右15kg, 左15kg, 徒手筋力テストで頸部屈筋4, 三角筋4/4, 腸腰筋4/4, 大腿屈筋4/4, 腓腹筋5-/5-と上下肢近位筋・頸筋主体の筋力低下をみとめた。Gowers' sign陽性であった。筋萎縮はみとめなかった。協調運動に異常なく、深部腱反射は正常であり、歩行に異常をみとめなかった。感覚系、自律神経系に異常をみとめなかった。

検査所見: 血算正常, 生化学検査ではCPK 420IU/l(正常41~129), Ca 10.7mg/dlと軽度高値を示した。内分泌検査でintact-PTH 82pg/ml(正常10~60pg/dl)と軽度上昇していた。自己抗体では抗核抗体, 抗アセチルコリン受容体抗体をふくめ異常はなかった。髄液検査は乳酸(15.9mg/dl), ビルビン酸(1.04mg/dl)をふくめ異常をみとめなかった。テンシロントテストは陰性。電気生理学検査では、神経伝導速度は正常

¹⁾新潟大学 脳研究所 神経内科 [〒951-8585 新潟市旭町通1]

²⁾新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター

(受付日: 2004年9月24日)

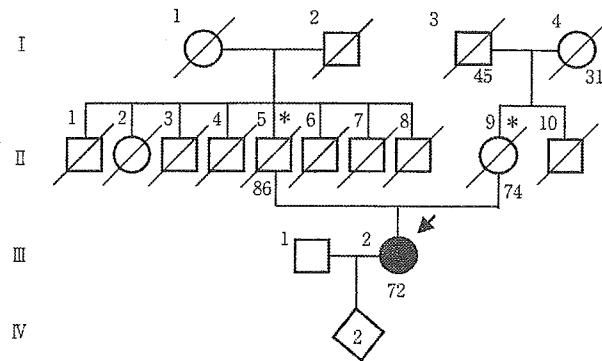


Fig. 1 Family pedigree. Squares represent males; circles, females. Filled symbols indicate affected, and open symbols indicate unaffected. Slashes indicate deceased. The numbers below the symbols indicate ages at examinations or at death.

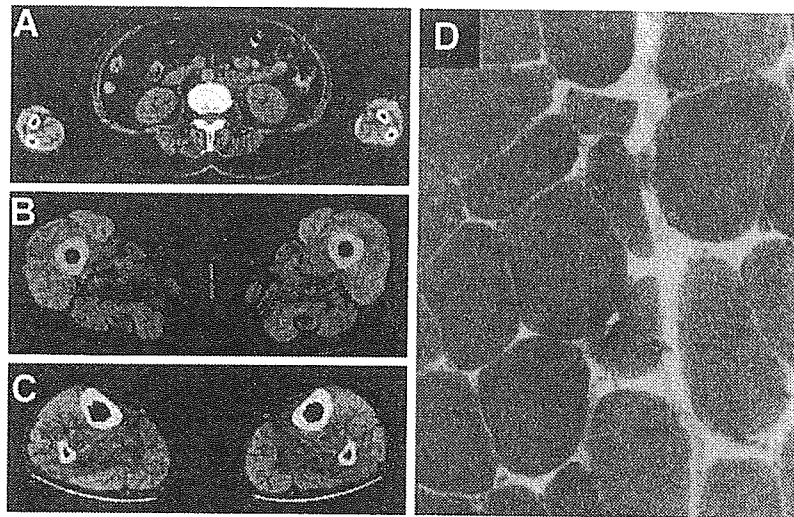


Fig. 2 A-C: CT scans of the skeletal muscles of the patient. The fatty degeneration of paraspinous (A), hamstring (B), and soleus muscles (C) is noted. D: The histological examination of the quadriceps muscle displays variation in the size of muscle fibers with atrophic fibers as well as the presence of rimmed vacuoles in hypotrophic fibers. Gomori trichrome stain ($\times 250$).

で、針筋電図では大腿直筋、舌、咬筋に低振幅・短持続性の運動単位がみられ、軽度筋原性変化と考えた。嚥下造影検査では軟口蓋の動きは小さく、固形物の摂取時に残留物をみとめ、食塊の喉頭への進入もわずかにみとめた。骨格筋CTでは傍脊柱筋、大殿筋、下肢屈筋群に脂肪変性を反映していると考えられる虫食い像をみとめた (Fig. 2A~C)。左大腿外側広筋より筋生検を施行した。HE染色では筋線維の基本構造は比較的保たれているが、大小不同をみとめた。Gomori-Trichrome染色では変性線維に少数のrimmed vacuoleをみとめた (Fig. 2D)、多数の標本切片のいずれにも炎症細胞浸潤はみとめなかった。以上より、本例の臨床診断は、遺伝歴は明らかでないものの眼咽頭筋ジストロフィーと考えた。

遺伝子解析：確定診断を目的として、患者の同意をえた上で、白血球ゲノムDNAをもちいたPABPN1遺伝子解析をお

こなった。(GCG)_nリピート領域をふくむ領域を増幅する特異的プライマーをもちいてpolymerase chain reaction (PCR)をおこない、PCR産物のサイズを自動シーケンサー (ABI 3100)で解析した。健常者では245bpに単一のピークをみとめるのに対し、患者では、245bpのピークに加え、約6塩基長い部位に変異アレルと思われるピークをみとめた (Fig. 3A)。さらにPCR産物のTAクローニングをおこない、10個のプラスミドクローンの塩基配列を決定したところ、変異アレルではGCGリピートが正常アレルの6回から8回に延長していることが判明した (Fig. 3B)。以上より、本例はPABPN1遺伝子 (GCG)_nリピートの眼咽頭筋ジストロフィーと診断した。

- Engl J Med 1962 ; 267 : 1267—1272
- 2) Brais B : Oculopharyngeal muscular dystrophy : a late-onset polyalanine disease. *Cytogenet Genome Res* 2003 ; 100 : 252—260
 - 3) Tomé FMS, Fardeau M : Nuclear inclusions in oculopharyngeal dystrophy. *Acta Neuropathol* 1980 ; 49 : 85—87
 - 4) Brais B, Bouchard J-P, Xie Y-G, et al : Short GCG expansions in the *PABP2* gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998 ; 18 : 164—167
 - 5) 宇山英一郎 : 眼咽頭筋ジストロフィー. *神経進歩* 2000 ; 44 : 212—221
 - 6) Nakamoto M, Nakano S, Kawashima S, et al : Unequal crossing-over in unique *PABP2* mutations in Japanese patients : a possible cause of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 474—477
 - 7) Van der Sluijs BM, van Engelen BGM, Hoefsloot LH : Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) due to a small duplication in the *PABPN1* gene. *Hum Mutat* 2003 ; 21 : 553
 - 8) Müller T, Schröder R, Zierz S : GCG repeats and phenotype in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2001 ; 24 : 120—122
 - 9) Uyama E, Tsukahara T, Goto K, et al : Nuclear accumulation of expanded *PABP2* gene product in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000 ; 23 : 1549—1554
 - 10) Hill ME, Creed GA, McMullan TFW, et al : Oculopharyngeal muscular dystrophy : phenotypic and genotypic studies in a UK population. *Brain* 2001 ; 124 : 522—526
 - 11) Boukriche Y, Maisonobe T, Masson C : Neurogenic involvement in a case of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2002 ; 25 : 98—101
 - 12) 宇山英一郎 : 眼咽頭筋ジストロフィー (OPMD)/眼咽頭型ミオパチー. *日本臨床, 骨格筋症候群 (上巻)*, 日本臨床社, 大阪, 2001, pp46—49

Abstract

A late-onset case of oculopharyngeal muscular dystrophy carrying a (GCG)₈ repeat expansion in the *PABPN1* gene

Takayoshi Tokutake, M.D.¹⁾, Takeshi Ikeuchi, M.D.¹⁾²⁾, Keiko Tanaka, M.D.¹⁾,
Osamu Onodera, M.D.¹⁾²⁾ and Masatoyo Nishizawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

²⁾Center for Bioresource-Based Researches, Brain Research Institute, Niigata University

We report a sporadic case of a female patient with oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD). Her father died at age 86 and mother at age 74. There was no familial occurrence of the disease. The patient initially developed a nasal voice at age 66. Neurological examinations on admission at age 72 revealed bilateral ptosis, a limitation of ocular movement without diplopia, dysphagia, and proximal muscle weakness. Serum creatine kinase level was slightly increased. Biopsied muscle specimens showed variation in fiber size as well as the occasional presence of rimmed vacuoles. On the basis of these clinical and laboratory findings, we suspected a diagnosis of OPMD, although a family history was absent. To confirm the diagnosis of OPMD, we performed a gene analysis for poly A binding protein, nuclear 1 (*PABPN1* ; *PABP2*), which revealed a mild expansion of GCG repeat (8 repeats) as a heterozygous state. Clinical features of the patient were consistent with those in a previous literature reporting that patients carrying (GCG)₈ repeat as a heterozygous state show a relatively late onset and a mild phenotype. The case of this patient emphasizes the importance of the *PABPN1* gene analysis for patients showing muscular weakness involving oculopharyngeal and proximal limb muscles even when a familial occurrence of the disease is not apparent.

(Clin Neurol, 45 : 437—440, 2005)

Key words : Oculopharyngeal dystrophy, ptosis, dysphagia, gene diagnosis, GCG repeat expansion

L-Dopa 分割投与, 長時間半減期のアゴニスト, 高用量の amantadine が著効した diphasic dyskinesia と思われた 1 例

林 祐一* 松山善次郎* 橋爪 龍磨*
西田 浩** 保住 功* 犬塚 貴*

【要約】 diphasic dyskinesia は, L-Dopa 誘発性ジスキネジーの一つで, L-Dopa の効果消退時と L-Dopa 服用後効果発現前に生じる二相性のジスキネジーのことをいう。

我々は, Parkinson 病の経過中に diphasic dyskinesia が顕著であった 58 歳男性に対し, L-Dopa 合剤を分割投与し, 半減期の長いアゴニストおよび amantadine 300mg を併用することによりジスキネジーの著明な改善が認められた。

(神経治療 22 : 245-250, 2005)

Key Words : diphasic dyskinesia, multi-divide intake of levodopa/DCI, long acting dopamine agonist, high dose of amantadine, Parkinson's disease

はじめに

L-Dopa 合剤を長期内服している Parkinson 病症例において, しばしば L-Dopa 誘発性ジスキネジーが生じ, コントロール困難となる場合がある。L-Dopa 誘発性ジスキネジーは, Fig. 1 に示すように L-Dopa 血中濃度との関係から peak dose dyskinesia, off period dystonia, diphasic dyskinesia の 3 病型に分類¹⁾されており, そのときに出現する不随意運動の形態もそれぞれ異なる。我々は, Parkinson 病長期経過中に diphasic dyskinesia が顕著となった患者に対し, L-Dopa 合剤分割投与と半減期の長いアゴニストおよび高用量の amantadine を併用することによりジスキネジーの著明な改善が得られた 1 例を経験したので報告する。

症 例

症 例 58 歳 男性

主 訴 不随意運動。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：1988 年から右手の振戦, 歩行時の突進現象を自覚し, 次第に症状が増悪し 1991 年, 近医を受診し Parkinson 病と診断され, L-Dopa 合剤, droxidopa などを投与されていたが, 1996 年ごろより周期的に首を横に振る, 股の開閉, 下腿を前後に振る, 体幹を前に折りたたむような激しい, 一見暴力的な不随意運動が出現した。またこのような不随意運動が停止しているときには, 無動と安静時振戦がみられた。同年, 近医で amantadine 150mg を試みられたが, 効果は得られなかったため中止された。bromocriptine, trihexyphenidyl, cabergoline, L-Dopa 合剤, diazepam を併用していたが, 不随意運動が続くので, 薬剤のコントロールのため, 2002 年 10 月当科に入院した。

入院時現症：一般身体所見に異常なく, 神経学的には, 意識清明, 知能正常で, 脳神経領域では異常はな

* 岐阜大学大学院医学研究科神経統御学講座神経内科・老年学分野

** 岐阜県立岐阜病院神経内科

(2004 年 8 月 2 日受付 / 2004 年 10 月 12 日受理)

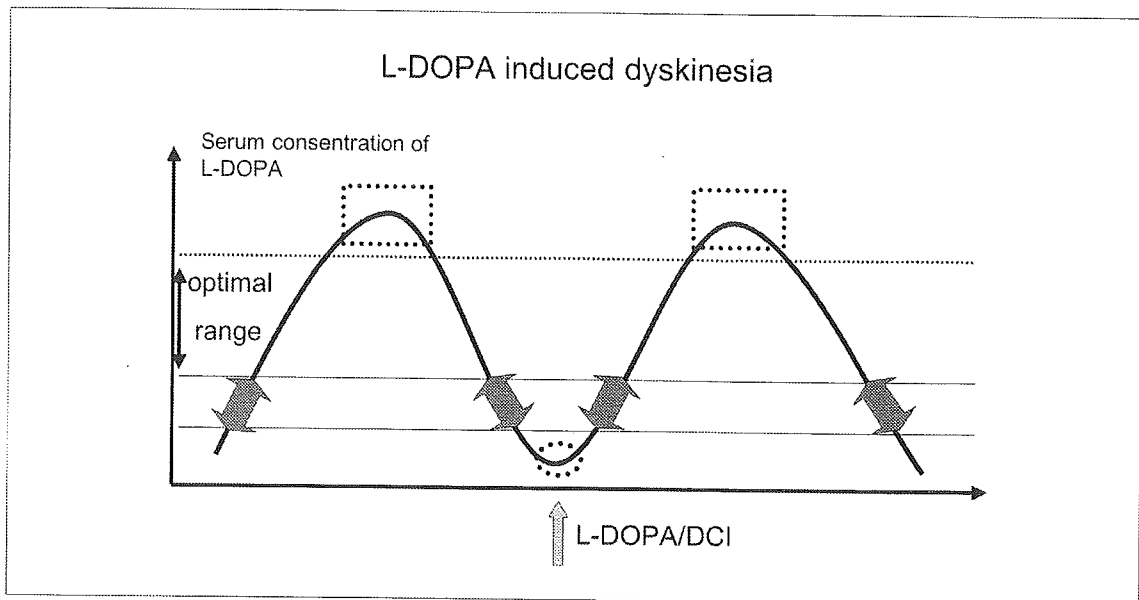


Fig. 1 L-Dopa-induced dyskinesia

□: peak dose dyskinesia, ◆: diphasic dyskinesia, ○: off-period dystonia

L-Dopa-induced dyskinesias are mainly of three types: peak dose dyskinesia, diphasic dyskinesia, and off-period dystonia. Diphasic dyskinesia occurs at the beginning and the end of L-Dopa dosing.

く、四肢筋力、深部腱反射は正常で、小脳、感覚系に異常を認めなかった。錐体外路系については、L-Dopa合剤の効果が消失している時間では、両手首に軽度の固縮、四肢の安静時振戦、姿勢反射障害、無動を認めた。またL-Dopaの効果消退時と効果発現前には、周期的に前述の不随意運動が出現し、安静時の振戦や固縮、無動はみられなかった。またL-Dopaの効果が発現している時には前述の不随意運動も安静時振戦、固縮も認められなかった。

検査所見: 血液、一般生化学検査は特に異常はなく、血清銅、セロプラスミンも正常範囲で、血清、尿中アミノ酸分析も異常を認めなかった。髄液検査、頭部MRI、脳波も有意な異常所見も認めなかった。MIBG心筋シンチでは、心筋への取り込み低下とwash outの亢進を認めた。臨床症状、経過、これらの所見からParkinson病と診断し、不随意運動については、Fig. 2に示すようにL-Dopa合剤の内服時間との関連からL-Dopa誘発性ジスキネジーの一つであるdiphasic dyskinesiaと診断した。

経過: 入院時には、L-Dopa合剤400mgを4回に分割投与(分4)し、cabergoline、trihexyphenidyl、bromocriptine、diazepamの中止を試みたが、off時間が延長するため断念した。次にこれらの薬剤の量を変更せず、L-Dopa合剤のみを8回に分割投与したところ、前

述の暴力的な不随意運動は減少したが、一日を通してoff状態となり、無動、固縮、振戦が顕著となった。次にamantadine 150mg分3の併用を試みるも、効果は認められなかったため、amantadine 300mg分3に増量したところ、off状態もジスキネジーも激減した。しかしジスキネジーが完全に停止にいたらない時間があったため、さらに長時間作用型であるcabergolineを3mgに増量したところジスキネジーは完全に消失し良好なコントロールを得ることができた(Fig. 3)。

考 察

Parkinson病で長期L-Dopa合剤使用患者においては、wearing on/off現象やL-Dopa誘発性ジスキネジーなどの問題が起こり、生活の質の低下を引き起こす場合がある。L-Dopa誘発性ジスキネジーは、L-Dopa血中濃度との関係からpeak dose dyskinesia、off period dystonia、diphasic dyskinesiaの3病型に分類されており、そのときに出現する不随意運動の形態もそれぞれ異なる¹⁾。その中でもdiphasic dyskinesiaは、Fig. 1に示すようにL-Dopa効果消退時と効果発現前に二相性に起こるものをいう。一般的には、diphasic dyskinesiaの運動は粗大で暴力的でステレオタイプな動き¹⁾であるとされ、本例にみられた股の開閉運動や体を折りたたむような運動が相当する。diphasic dyskinesiaは、peak dose

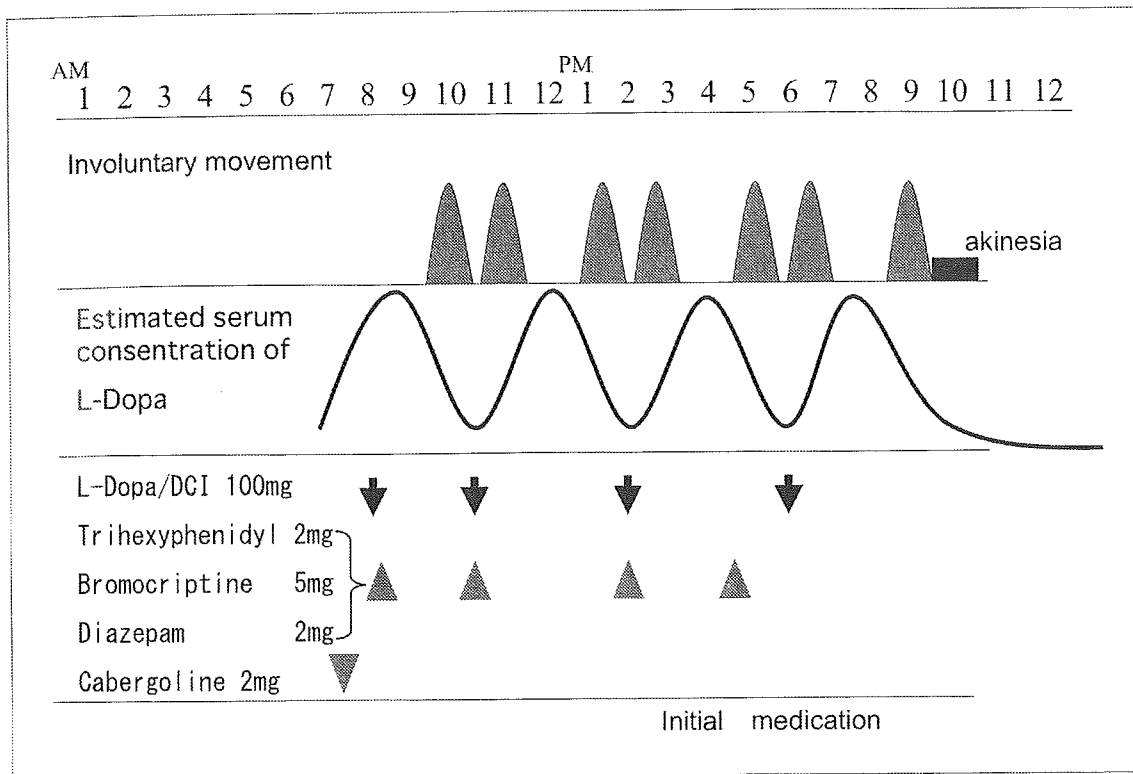


Fig. 2 Involuntary movements related to L-Dopa

Involuntary movements occurred before and after intake of L-Dopa/DCI, i.e., at the beginning and the end of L-Dopa dosing. In the L-Dopa on-period, no dyskinesia and no Parkinsonism occurred. In the off-period, he often showed akinesia with resting tremor of the hands. He had taken L-Dopa/DCI at 400mg, trihexyphenidyl 8mg, diazepam 8mg, bromocriptine 20mg four times a day and cabergoline 2mg in the morning before admission to our hospital (initial medication).

dyskinesiaよりもはるかに頻度は少なく、1975年 Barbeau²⁾により最初に報告され、その後、本邦では、真野ら³⁾、Wakayamaら⁴⁾、勝木ら⁵⁾が報告しているが、臨床経験の少ない合併症の一つで、比較的若年発症例にみられる。ジスキネジー一般の対処法として、ジスキネジーを生じやすい薬剤の中止や、L-Dopa合剤の分割投与、アゴニストの投与が試みられているが、なかでも diphasic dyskinesiaは、コントロールが最も困難とされている。日本神経学会、パーキンソン病治療ガイドライン2002⁶⁾には、diphasic dyskinesiaの治療法として、L-Dopaの減量ないし分割投与を行い、その後症状に応じてドーパミンアゴニストを追加、増量すること、その後の変化に応じて amantadine を追加投与し、それでも不十分ならば、tiaprideないし risperidoneの追加などが検討されると記載されている。我々も本ガイドラインに従い、L-Dopa合剤の減量や分割投与を行ったが、パーキンソンズムが悪化し、コントロール困難であった。

すでに半減期の短いアゴニストである bromocriptine と半減期の長い cabergoline の両者を服用しており、増減を試みたが、効果はみられなかったため、amantadine 150mgを加えた。しかし、効果は全くみられなかったため、300mgへ増量したところ、明らかな改善が得られ、わずかにジスキネジーが残存した。

diphasic dyskinesiaは、L-Dopa合剤の服用や levodopaの静脈内投与により出現しやすく、L-Dopaの腸溶剤に変更したことにより改善がみられることから薬剤投与による急激な脳内dopamine濃度の変化との関連が推測されている³⁾ので、さらに追加する薬剤として、血中濃度の上昇、下降を起しにくい半減期の長いアゴニストを増量したところ、ジスキネジーは消失し、良好なコントロールを得ることができた。

Metmanら^{7,8)}は peak dose dyskinesia やいわゆる on dyskinesia の症例で amantadine 併用群とプラセボ群を比較し amantadine を高用量使用した時にジスキネジー

Diphasic dyskinesiaの1例

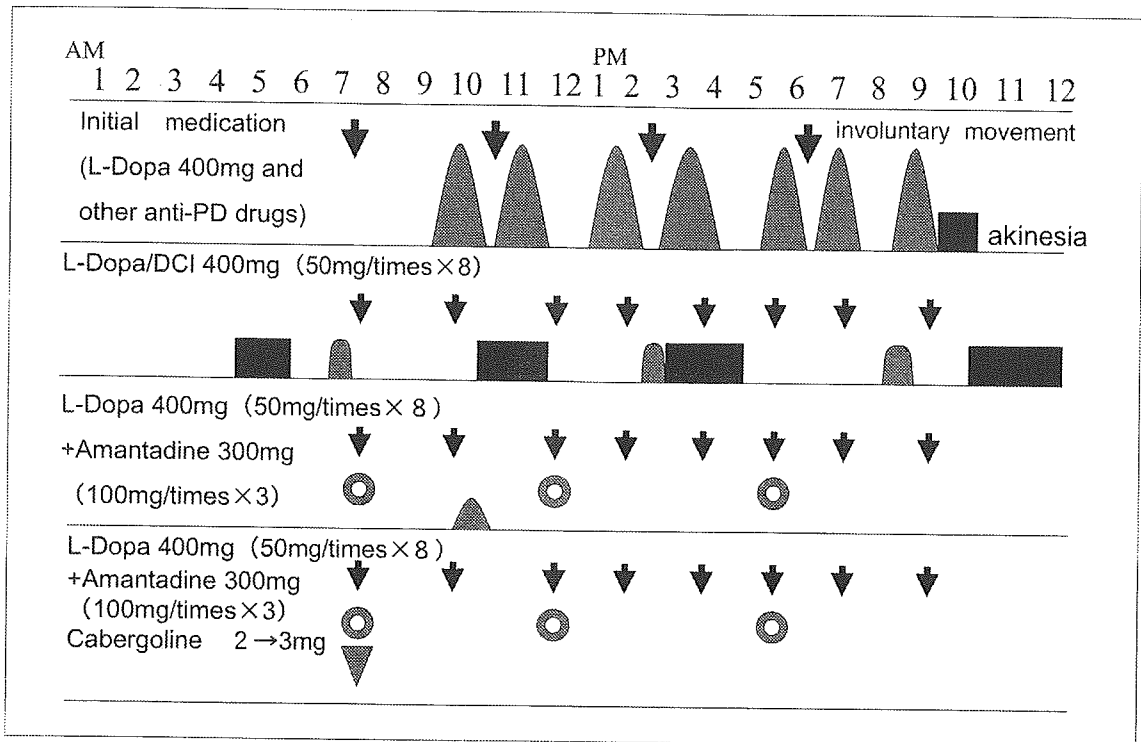


Fig. 3 Amantadine 300mg is effective for diphasic dyskinesia

L-Dopa/DCI 100mg/dose (↓), L-Dopa/DCI 50mg (↓), amantadine 100mg/dose (○), cabergoline 3mg (▼). After changing the administration schedule of the same amount of L-Dopa/DCI from four to eight times a day along with other drugs, he developed continual akinesia. Increasing the amount of amantadine to 300mg/day resulted in disappearance of akinesia and a reduction in diphasic dyskinesia.

やwearing on/offの改善効果があり、1年以上の有効性があると報告している。amantadineの薬理作用としてドーパミン放出促進作用、抗コリン作用⁹⁾に加え、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体遮断作用¹⁰⁾などが知られており、ジスキネジーの治療薬として再評価されている。ジスキネジーの原因は不明であるが、近年、NMDA受容体の関与が指摘され、ラットやサルを用いた研究では、levodopa投与によるジスキネジーが、NMDA受容体拮抗薬により改善されると報告されている¹¹⁾。投与量については、amantadineは、临床上150mg前後を投与することが多いが、本例同様にジスキネジーを停止させるにいたらなかった例も多いのではないかと考えられる。抗ジスキネジー効果を期待するならば300mg程度の投与は必要であると思われた。

diphasic dyskinesiaは、L-Dopa投与による急激な脳内dopamine濃度の急峻な上昇や下降が関与していると推定されているので、L-Dopa合剤の分割投与や半減期の長いアゴニストの併用に加え、さらに300mg程度の高用量のamantadineの併用がジスキネジーの改善に重

要と考えられた。

結 論

diphasic dyskinesiaを生じた症例においては、L-Dopa合剤分割投与、半減期の長いアゴニスト、さらには300mg程度の高用量のamantadineの併用が有用であると考えられた。

〔註〕

(一般名)	(商品名)
amantadine hydrochloride	シンメトレル
bromocriptine	パーロデル
cabergoline	カバサル
diazepam	セルシン
droxidopa	ドプス
levodopa/DCI	ネオドパゾール
trihexyphenidyl hydrochloride	アーテン

本論文の主旨は、第21回日本神経治療学会総会（2003年6月、郡山）にて発表した。

文 献

- 1) Quinn N : Drug treatment of Parkinson disease. *BMJ* 310 : 575-579, 1995
- 2) Barbeau A : Diphasic dyskinesia during levodopa therapy. *Lancet* 1 : 756, 1975
- 3) 真野行生, 安藤一也, 村本 治ほか : Levodopa 治療中に diphasic dyskinesia を呈したパーキンソン病の2症例. *臨床神経* 22 : 209-215, 1982
- 4) Wakayama Y, Nakashima Y, Tanaka K et al : Parkinson's disease with diphasic dyskinesia and early morning dystonia. *Arch Neurol* 39 : 531, 1982
- 5) 勝本孝明, 清水夏繪, 水野美邦 : L-dopa 治療による onset-and end-of-dose dyskinesia の発症機序に関する一考察. *脳神経* 36 : 117-124, 1984
- 6) 水野美邦, 大熊泰之, 菊池誠志ほか : 日本神経学会治療ガイドライン パーキンソン病治療ガイドライン2002. *臨床神経* 42 : 471-473, 2002
- 7) Metman LV, Del Dotto P, van den Munckhof P et al : Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 50 : 1323-1326, 1998
- 8) Metman LV, Del Dotto P, LePoole K et al : Amantadine for levodopa-induced dyskinesia. A 1-year follow-up study. *Arch Neurol* 56 : 1383-1386, 1999
- 9) Nastuk WL, Su PC, Doubilet P : Anticholinergic and membrane activities of amantadine in neuromuscular transmission. *Nature* 264 : 76-79, 1976
- 10) Greenamyre JT, O'Brien CF : N-methyl-D-aspartate antagonists in the treatment of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 48 : 977-981, 1991
- 11) Olanow CW, Koller WC : An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease : Treatment guidelines. *Neurology* 50 (supple 3) : 20, 1998