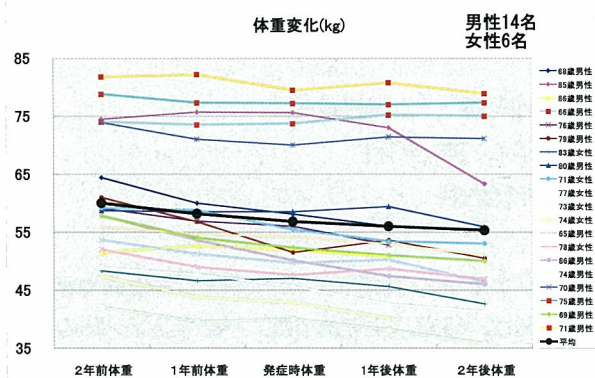


後も体重が減少しなかった3例はパーキンソン病の発病5年以上前から糖尿病が先行していた。

図1. 発病前後の体重変化



発病2年前と比べて、発病1年前と発病時の体重が有意に低下している。発病時と発病2年後、発病1年後と2年後の間で有意な体重減少を認める。
($p < 0.01$)

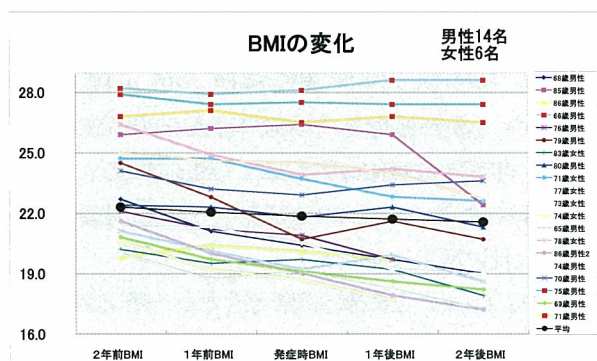


図2. 発病前後のBMI変化

BMI に関しても体重減少を同様な経過を示している。
($p < 0.01$)

D. 考察

人間ドック受診者を対象にパーキンソン病の粗有病率は国内の住民調査による既報告¹⁾⁻⁴⁾と比較して、約半分程度の割合であった。訂正有病率は2004年度の米子市¹⁾に比べて半分程度、2000年度の岩見沢市²⁾や1990年度の出雲市⁴⁾と比べてほぼ同程度であった。喫煙による影響は、欧米のレビューでも、喫煙者における有病率の有意な低下が報告されているが、女性パーキンソン病に関する喫煙の影響に関しては不十分であることが指摘されている⁵⁾。今回のわれわれの検討でも、男性群では喫煙による有病者の有意な低下が認められた。一方、パーキンソン病女性は

全例が非喫煙者だったので、喫煙との関連は統計学的な意義は見出すことができなかった。体重とBMIの変化に関しては、パーキンソン病の発病1年前から既に有意な減少が確認された。よって、毎年ドックを受けている健診者では、体重減少に着目することがパーキンソン病を診断する際に参考所見となると考えられた。

E. 結論

パーキンソン病の有病者の中で、約3割は人間ドックを契機に早期診断ができた。ドックで診断できたパーキンソン病は65歳以上の高齢者であり、これからの高齢者健診のあり方を考えていく上でも、本疾患の早期診断と治療に健診が有用であると考えられた。

F. 文献

- 1) 中島健二ほか：厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）神経変性疾患に関する調査研究班(分担) 研究報告書 p149-151, 2005
- 2) 伊藤和則ほか：神経内科 57:492-497, 2002
- 3) 木村英紀ほか：神経内科 57:485-491, 2002
- 4) Okamoto K, et al: Gerontology 36:340-344, 1990
- 5) Allam MF, et al: Mov Disord 19: 614-621, 2004

G. 健康危険情報

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwasaki Y, et al. Neurology 66: 956, 2006
- 2) Iwasaki Y, et al. Arch Neurol 63: 991, 2006

2. 学会発表

- 1) Ikeda K, et al. 131st Annual Meeting of the ANA, Chicago, 2006.
- 2) Igarashi O, et al. 10th Intern Cong of PD and Mov Disord. Kyoto, 2006.
- 3) Ikeda K, et al. 17th Intern Symp ALS/MND, Yokohama, 2006.

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

ニコチンとドーパミン神経保護

○下濱 俊¹⁾、竹内啓喜²⁾、青柳信寿²⁾、山川健太郎²⁾
澤田秀幸³⁾、赤池昭紀⁴⁾、北村佳久⁵⁾、谷口隆之⁵⁾

1)札幌医科大学医学部神経内科学 2)京都大学大学院医学研究科臨床神経学 3)国立病院機構宇多野病院臨床研究部
4) 京都大学大学院薬学研究科薬品作用解析学 5)京都薬科大学病態生理学

研究要旨

ラット中脳細胞初代培養系において、ニコチンがミトコンドリア電子伝達系複合体 I の阻害薬であるロテノンの毒性に対して保護作用を持つことを示した。保護効果は容量依存性で $\alpha 7$ 、 $\alpha 4\beta 2$ それぞれのニコチン性受容体を介していることが明らかになった。また、将来の Tg マウスへの応用を考慮してマウスのロテノンによるパーキンソン病モデル動物の作製を試みた。今後、この動物モデルによるニコチンの保護効果の検討を行っていく予定である。

A.研究目的

孤発性パーキンソン病の有病率と喫煙との間には負の相関が認められ¹⁾、ニコチンによる神経保護作用の可能性が指摘されているが²⁾、その機序についてはよくわかっていない。一方、我々はこれまでにラット大脳皮質ニューロン初代培養系において、ニコチンが、ニコチン性受容体を介して、グルタミン酸神経毒性やベータアミロイド毒性を抑制することを明らかにしてきた³⁾⁴⁾⁵⁾。今回、ニコチンがドーパミンニューロンに対して保護作用を有するか否かについて検討した。

B.研究方法

ラット中脳黒質由来の初代培養ニューロンを用い、ミトコンドリア電子伝達系複合体 I の阻害薬であるロテノンのドーパミンニューロンに対する毒性に対してニコチンが保護作用を持つか否かについて検討した。ニコチンやニコチン性受容体拮抗薬はロテノンと同時に 48 時間投与を行い、生存率は免疫染色により、神経細胞は Microtubule Associated Protein 2 (MAP2)、ドーパミン神経細胞は Tyrosine Hydroxylase (TH) 陽性となった細胞数の割合で評価した。また、ロテノンを用いたパーキンソン病モデ

ルマウスの作製を試みたが、これまでの報告⁶⁾⁷⁾とは異なり経口で 28 日間投与を行った。

(倫理面への配慮)

実験動物の扱いは米国 NIH の *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* に従い、研究は事前に本学医学部動物実験委員会の認可を得た方法で行った。

C.研究結果

免疫組織化学的にラット中脳黒質由来のドーパミンニューロンの細胞体にニコチン性受容体サブユニットが発現していた。ロテノン投与によりドーパミンニューロンがより選択的に障害された。また、ニコチンは容量依存性にロテノン誘発ドーパミンニューロン死を抑制した(図1)。ニコチンによる保護効果はニコチン性受容体全般の拮抗薬の Mecamylamine、 $\alpha 4\beta 2$ 受容体拮抗薬である Dihydro- β -Erythroidine、および、 $\alpha 7$ 受容体拮抗薬である α -Bungarotoxin で抑制された(図2)。一方、ロテノンによる *in vivo* マウスモデルでは Rotarod テストで運動機能の低下が認められ、中脳黒質のドーパミンニューロンも減少し、細胞質全体が α -Synuclein で強く染色されるドーパミン神経細胞もみられた(図3)。

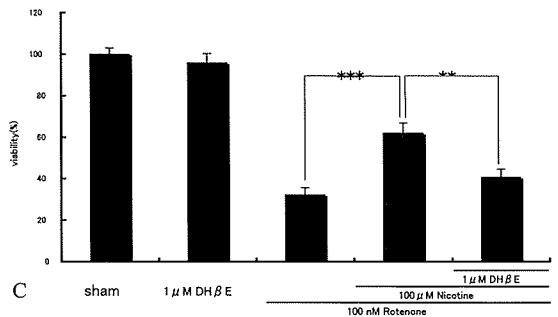
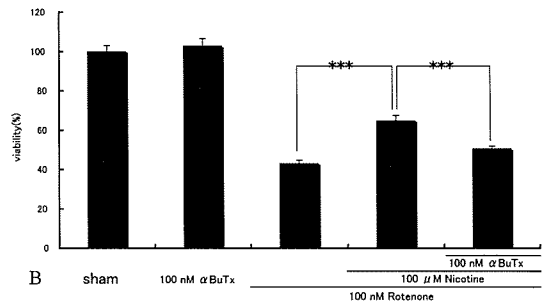
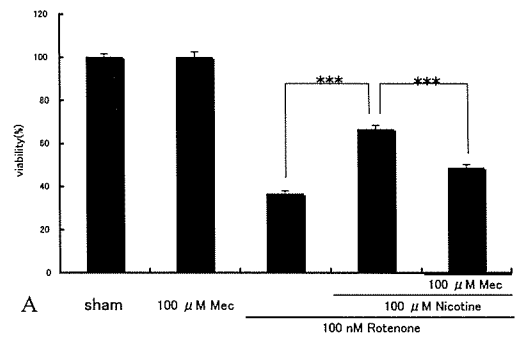
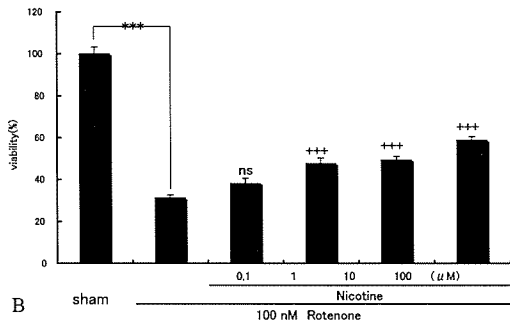
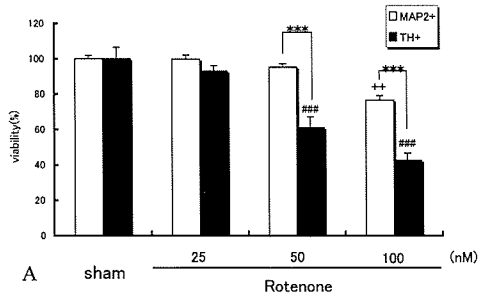


図1 ラット中脳黒質初代培養系でのロテノン毒性 (A) とニコチンの神経保護効果 (B)。ロテノンはTH陽性ドーパミンニューロンをより選択的に障害した (A)。ニコチンはロテノンによるドーパミンニューロン死を濃度依存性に抑制した (B)。

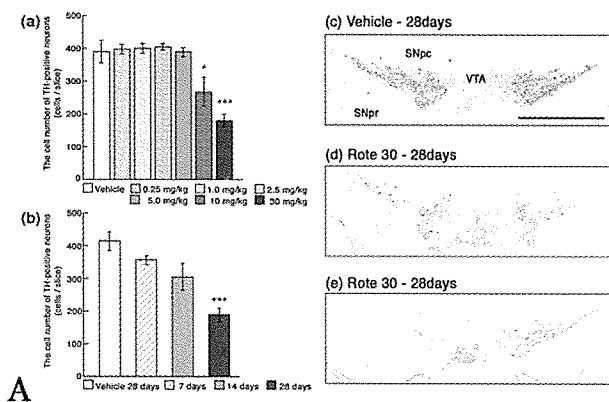
D. 考察

ニコチンはすでに知られているシナプス前からのドーパミン放出促進作用⁸⁾に加えて、ドーパミンニューロンに対してニコチン性受容体を介して神経保護作用を発揮することが示唆された。ニコチンによるドーパミン放出促進は $\alpha 4 \beta 2$ 受容体を介していることが知られており⁹⁾、ドーパミンとニコチンによる神経保護作用が何らかの関連を持っているかもしれない。また、ロテノンによるモデルマウスはこれまでの報告と異なり線条体での神経終末よりも黒質での細胞体脱落が優位であり、 α -Synuclein 強染色細胞の存在と合わせて、より孤発性パーキンソン病の病理組織に近い病理像が得られ、妥当なモデルであると思われる。今後はニコチン受容体以後の細胞保護効果のメカニズム、また *in vivo* モデルマウスでのニコチンの保護効果の検証が重要である。

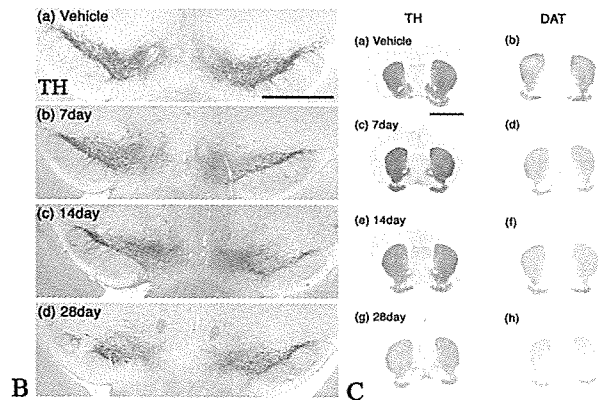
図2 ニコチンの保護効果に対するニコチン性受容体拮抗薬の作用。ニコチンによる保護効果はニコチン受容体全般の拮抗薬の Mecamylamine (A)、 $\alpha 7$ 受容体拮抗薬である α -Bungarotoxin (B) および $\alpha 4 \beta 2$ 受容体拮抗薬である Dihydro- β -Erythroidine (C) で抑制された。

E. 結論

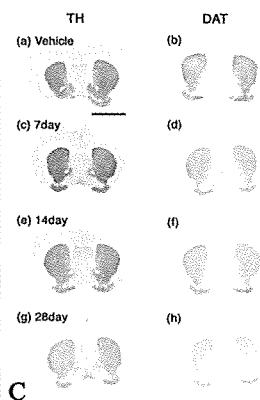
ニコチンはドーパミンニューロンに対して神経保護作用を示し、少なくともその一部にニコチン性受容体を介する保護機構が存在する。また、マウスを用いたロテノン慢性投与による疾患モデルはより孤発性パーキンソン病に近い病理組織像を示し、モデルとして妥当なものであると考えられる。



A



B



C

図3 ロテノンによる *in vivo* マウスモデル。ロテノンによるモデルマウスはこれまでのラットでの報告と異なり線条体での神経終末よりも黒質での細胞体脱落が優位であった。

F.文献

- 1) Wirdefeldt et al: Ann Neurol 27-33 2005
- 2) Morens et al: Neurology 1041-1051 1995
- 3) Akaike et al: Brain Res 181-187 1994
- 4) Kihara et al: Ann Neurol 159-163 1997
- 5) Kihara et al: JBC 13541-13546 2001
- 6) Betarbet et al: Nat Med 1301-1306 2000
- 7) Sherer et al: Exp Neurol 9-16 2003
- 8) Barochovsky et al: J Neurochem 798-803 1987
- 9) Champiaux et al: J Neurosci 7820-8929 2003

G.健康危険情報

ロテノンは元来農薬や有害魚駆除に用いられる毒物である。皮膚への曝露でも毒性を発揮するため、取り扱い時には手袋を着用、また溶液調製時に粉末を吸い込まないようにマスクを着用することが必要である。また、ロテノン自体は自然界由来の物質であるが環境汚染物質とされており（農薬取締法第12条の2第1項の水質汚濁性農薬に指定）、ロテノンを含んだ廃液は紙に吸わせるなどしてそのまま水へ流さないよう注意が必要である。保管時は含んだ容器を密閉し、冷暗所に保管する。

H.学会発表

- 1 竹内啓喜、青柳信寿、山川健太郎、下濱 俊、高橋良輔、赤池昭紀、澤田秀幸、北村佳久、谷口隆之：ニコチンとドーパミン神経保護、第14回カテコールアミン研究会、東京、平成18年4月
- 2 竹内啓喜、青柳信寿、山川健太郎、植村健吾、下濱俊、高橋良輔、赤池昭紀、澤田秀幸、北村佳久、谷口隆之：ラット中脳ドーパミン作動性神経でのロテノン毒性に対するニコチンの保護効果の検討、第47回日本神経学会総会、東京、平成18年5月

I.知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

パーキンソン病治療における塩酸アマンタジン薬物動態の個体差

（分担）研究者 野元正弘 1)

研究協力者 永井将弘 1)、矢部勇人 1)、西川典子 1)、森豊浩代子 1)、森豊隆志 1)

1) 所属 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科学

研究要旨

パーキンソン病患者における塩酸アマンタジン薬物動態の個体差を検討した。アマンタジン血中濃度は腎機能に大きく影響されたが、腎機能がほぼ同等の患者間においても約 7 倍の個体差を認めた。アマンタジン血中濃度が 3000ng/ml を超えた症例においてミオクローヌス、幻覚、興奮などの中枢神経系副作用が発現した。アマンタジン高用量使用時には、中枢神経系副作用発現に注意する必要がある。

A.研究目的

塩酸アマンタジンは抗インフルエンザ活性をもつ三環型アミン化合物である。1975年パーキンソン症候群治療薬として、本邦で承認されて以降、今日までパーキンソン病患者に対しても広く使用されている薬剤である。NMDA受容体拮抗作用を有し、近年、パーキンソン病運動合併症であるジスキネジアに対する抑制効果が報告され^{1,2)}再び注目をあつめている。本剤は主に未変化体として腎臓より排泄されるため、腎機能低下例においては血中濃度が増加し、幻覚、せん妄、興奮、ミオクローヌスなどの中枢神経系副作用が発現しやすくなる。しかし、腎機能正常例においてもアマンタジン血中濃度の上昇を認めることがある。今回、我々はパーキンソン病治療におけるアマンタジン薬物動態の個体差を明らかにする目的で、パーキンソン病患者を対象に血中アマンタジン濃度

を測定し、腎機能を含めて解析した。

B.研究方法

アマンタジン服用中のパーキンソン病患者 31 例（男性 14 例、女性 17 例、平均年齢 65.8 才、平均体重 54kg）を対象とした。また、全ての症例はアマンタジンを 1 週間以上服用しており、アマンタジン血中濃度は定常状態になっているものとみなした。アマンタジン服用約 3 時間後に採血し、血漿を分離。血漿を塩酸、クロロホルムで処理後、ガスクロマトグラフィーにてアマンタジン濃度を測定した。また、同時採血検体を用い血清クレアチニン値を測定、下記の Cockcroft-Gault の式を用いて腎糸球体濾過率 (Ccr) を求めた。

[男性]

$$\text{Ccr (ml/min)} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (Kg)} \\ / 72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dl)}$$

[女性]

$$\text{Ccr (ml/min)} = \text{上記式} \times 0.85$$

C. 研究結果

平均血中アマンタジン濃度は 800.2ng/ml で最高値は 4400ng/ml であった。アマンタジン 100mg 服用に換算した時の平均血中アマンタジン濃度は 605.4ng/ml であり、40 から 3200ng/ml と約 80 倍の個体差を認めた。平均血清クレアチニン値は 0.8mg/dl であり、計算式より求められた Ccr は 27ml/min から 109ml/min であった。血中アマンタジン濃度は Ccr と相関し (図 1)、Ccr 別に三群に分けると、Ccr 50ml/min 以下、50~70ml/min、70ml/min 以上において、平均血中アマンタジン濃度はそれぞれ 1264ng/ml、530ng/ml、347ng/ml と腎機能低下群においては正常群に比べて血中アマンタジン濃度は約 4 倍高かった (図 2)。

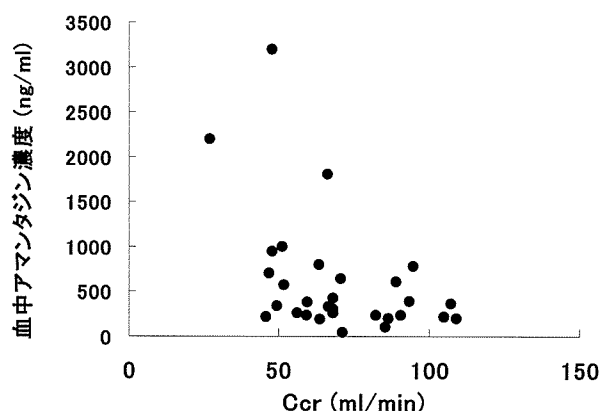


図 1. 血中アマンタジン濃度と Ccr との関係

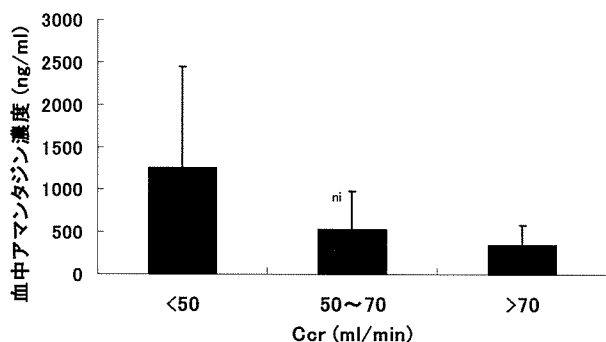


図 2. Ccr 別各群における血中アマンタジン濃度

また、Ccr が 70ml/min 以上の場合でも血中アマンタジン濃度に約 7 倍の個体差を認めた。

換算前アマンタジン血中濃度が 1000ng/ml を超えた 6 症例全てが Ccr 70ml/min 以下であり、そのうちの 2 例に中枢神経系副作用が発現していた。1 例はミオクローヌスを呈し、血中アマンタジン濃度は 4400ng/ml であり、他 1 例は幻覚、興奮を呈し血中アマンタジン濃度は 3200ng/ml と同じく高値を示した。しかし、これらの症状はアマンタジン中止により、数日で改善する可逆性のものであった。中枢神経系副作用を呈しなかった症例は血中アマンタジン濃度が全て 3000ng/ml 以下であった (図 3)。

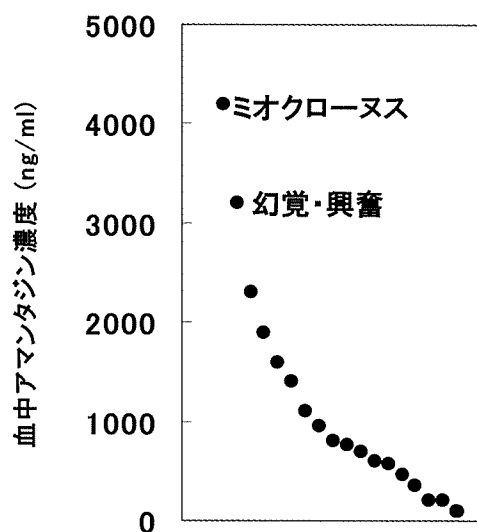


図 3. 血中アマンタジン濃度と中枢神経系副作用発現との関係

ジスキネジアの抑制を目的として、今後一日量 300mg ぐらいのアマンタジン使用が増加してくると予想されるため、Ccr 50~70ml/min の症例におけるアマンタジン投与量とアマンタジン血中濃度の変化を検討した (図 4)。アマンタジン 100mg、200mg、300mg 投与における血中アマンタジン濃度 mean±SD は、それぞれ 530±450、1060

±900、1590±1350ng/mlであった。この結果より Ccr 50~70ml/min の症例において、血中アマンタジン濃度が 3000ng/ml を超える確率は、アマンタジン 200mg 投与時、300mg 投与時において、それぞれ 1.5%と 15%であった。

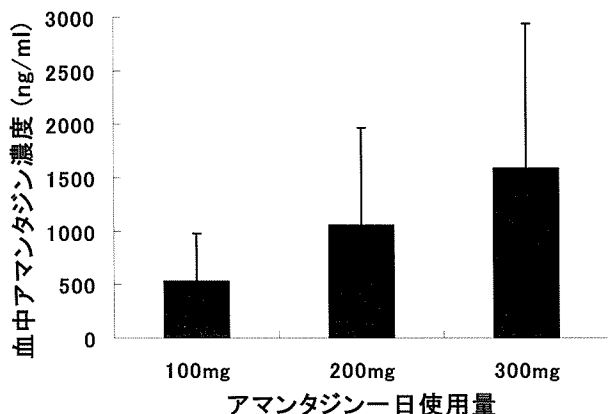


図 4. アマンタジン一日投与量と血中アマンタジン濃度の変化

D. 考察

アマンタジンは NMDA 拮抗作用を有し、パーキンソン病運動症状に対する効果以外にも、抗ジスキネジア効果が報告されている。パーキンソン病治療においては、通常一日使用量は 150mg 前後であるが、抗ジスキネジア効果を目的とする場合は 300mg 前後の高用量で使用される。アマンタジンは腎排泄性であるため、その薬物血中濃度には Ccr が大きく影響する。しかし、通常 Ccr の評価には蓄尿が必要であり、外来患者に対しては煩雑で日常診療上現実的でない。そこで、本研究では Cockcroft-Gault の式を用いて Ccr を評価した。クレアチンは筋肉においてクレアチンから変化するため、血清クレアチン値は腎機能の他、筋肉量によっても左右される。従って、筋肉量に影響する体重、年齢、性別は血清クレアチン値に影響を及ぼし、その結果 Ccr 概算式に変数として組み込まれている。この式から高齢者、特に女性の場合は、血清クレアチン値に比べて Ccr が

低下しているため、アマンタジン投与時には注意を要する。例えば、体重 40kg の 70 歳女性においては血清クレアチン値が 0.8mg/dl の場合でも Ccr は 41ml/min と想像以上に低下している。

本研究において Ccr の要因を除外しても、血中アマンタジン濃度に約 7 倍の個体差を認めた。アマンタジンの腎臓での排泄は、糸球体での濾過に加えて、近位尿細管における有機カチオントランスポーター (OCT) も関与している。OCT には遺伝子多型が知られており、これらも薬物動態の個体差を生み出す要因の一つと考えられる。

E. 結論

アマンタジン薬物動態の個体差には Ccr が大きく影響するが、Ccr 以外の要因も約 7 倍の個体差を生み出すのに関与している。

高齢者、特に女性に対して高用量のアマンタジンを投与する場合は、副作用の発現に十分留意する必要がある。

F. 文献

- 1) Metman LV, et al.: Neurology, 1323-1326, 1998
- 2) Metman LV, et al.: Arch Neurol, 1383-1386, 1999

G. 健康危険情報

血中アマンタジン濃度が 3000ng/ml 以上では、中枢神経系副作用発生の危険性が高くなる。

H. 学会発表

第 14 回パーキンソン病治療研究会 (2005 年)

I. 知的所有権の取得状況

なし

Selegiline の dopamine (DA)代謝に及ぼす影響の検討 —中枢 DA 作動性副作用対策の見地から—

近藤智善¹⁾

足立公一¹⁾，三輪英人¹⁾

¹⁾公立大学法人 和歌山県立医科大学 神経内科

研究要旨

Selegiline は B 型モノアミン酸化酵素阻害薬であり，dopamine (DA)代謝阻害により脳内の DA 濃度を高め，L-DOPA の効果の増強を図るのが，この薬剤の主な作用機序である．幻覚・妄想，ジスキネジアなどの中枢性副作用が生じた場合には早期に中止すべき薬剤のひとつとされている．また副作用に対する通念的な考え方として，薬を追加して副作用が生じた場合には最後に加えた薬剤をまず中止するのが一般的である．しかしながら，本研究の結果からは，selegiline の作用は薬剤中止後も，L-DOPA 由来の線条体細胞外 DA 濃度の増大効果は 7 日間，DA 代謝の抑制効果は 28 日間持続することが示唆された．また投与した L-DOPA による線条体細胞外 DA 濃度の上昇の増強は L-DOPA 用量依存的であることも明らかとなった．したがって selegiline 投与下で生じた副作用は L-DOPA 投与とその用量に密接に関連した副作用であるということが出来る．DA 作動性の中枢性副作用が selegiline と L-DOPA 併用下で出現した場合には L-DOPA の用量を減じることが，副作用をより迅速に消失させるための措置であると考えられた．

A. 研究目的

パーキンソン病の治療は DA 作動性治療が主体であり，DA 作動性治療薬による安全治療閾値内での安定した受容体刺激は効果・副作用発現の両面から重要である．B 型モノアミン酸化酵素 (MAO-B) 阻害薬である Selegiline は中枢神経系において DA 分解のひとつの経路を阻害し，L-DOPA の効果を増強させることが主な作用機序の薬剤であるが，その L-DOPA との併用は軽症の安全治療域の広い患者に対しては効果的に作用する．しかし，進行期の安全治療域の狭小化した患者の場合にはむしろ中枢性副作用（幻覚・妄想，ジスキ

ネジア，など）の発現が増強される恐れが高くなる．

日本神経学会が編纂したパーキンソン病治療ガイドライン 2002⁽¹⁾によると，抗パーキンソン病薬の新たな投与によって中枢性副作用が発現した場合には，まず，そのきっかけとなった薬剤を中止することが推奨されている，しかし，Selegiline は MAO-B 蛋白と不可逆的に結合する⁽²⁾ため，中止後も効果は減衰しつつ持続するはずで，速やかな副作用の消失は望めない．むしろ併用中の L-DOPA 用量を減じた方が，より効果的な DA 作動性治療レベルの緩和，すなわち副作用軽減には効果的である可能性が考えられる．

本研究では、臨床における L-DOPA, selegiline 併用下で生じる中枢性副作用の発現防止、または発現した副作用を速やかに改善・消失させるにはどのような処方・処置がより適切か、を検討するために以下の動物実験を行った。

B. 研究方法

対象として Sprague-Dawley ラット (雄) 4~6 週齢を用いた。

麻酔 (75 mg/kg ketamine および 10 mg/kg xylazine を筋注) 下で定位的に線条体内にガイドカニューレを留置、実験時に灌流プローブを挿入し、free moving の状態で灌流液中に回収される線条体内細胞外液可溶性成分を測定した。予備的に行った灌流プローブの DA 回収率は約 15%であった。

各灌流液 40 μ l に 0.01 N 塩酸 40 μ l を加え、うち 10 μ l をただちに電気化学検出器を装着した逆相高速液体クロマトグラフィー装置 (HPLC-ECD) に注入し、DA, dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA), 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) を測定した (実験法の詳細は文献 2 を参照)。

Selegiline 投与中および中止後の総 MAO および MAO-B 活性は Amplex Red Monamine Oxidase Assay kit を用いて測定した。

Selegiline は灌流実験を行う 7 日前から 10 mg/kg/day を連日投与した。

実験 1 : Selegiline 中止後の DA 代謝の経時的変化の検討

Selegiline 最終投与日を 0 として、selegiline 投与中止後 0, 3, 7, 14, 21, 28 日に carbidopa 50 mg/kg, L-DOPA 100 mg/kg (以後 carbidopa の記載を省略) を腹腔内投与し、L-DOPA 投与前から投与後 5 時間まで灌

流実験を行った。

実験 2 : Selegiline 投与下での L-DOPA 用量の変更に伴う線条体内 DA の変化の検討

0 日において L-DOPA 25, 50, 75, 100 mg/kg をそれぞれ投与し、実験 1 と同様の時間灌流した。各実験とも carbidopa, L-DOPA の投与は灌流開始後それぞれ 150 分, 180 分に行った。

統計学的有意差検定は post-hoc Dunnett' s test, post-hoc Kruskal-Wallis' test 等を用い $p < 0.05$ を有意差とした。

(本研究は和歌山県立医科大学の動物取り扱い規約に則り行われた。また、同大学動物実験管理委員会の承認を得て行われた。)

C. 研究結果

実験 1 :

L-DOPA 未投与時の灌流液中の DA 基礎値は selegiline 投与中止後 0, 1 日で有意に高値であった (table 1)。

DOPAC の基礎値は 0~28 日にわたって低値が持続した (table 1)。

L-DOPA 投与後の DA 上昇の増強効果は 0~7 日において有意にみられた (table 1)。

L-DOPA 投与後の DOPAC の上昇はどの時間経過においてもみられなかった (table 1)。

5-HIAA 濃度はいずれの実験においても変化はなかった。

総 MAO 活性は selegiline 中止後 14 日, MAO-B 活性は 7 日までに活性抑制が持続した (Figure 1)。

実験 2 :

DA のピーク値および L-DOPA 投与後灌流 5 時間中の累積 DA 値の上昇は用量依存的であった (Figure 2)。

Table 1. Cumulative extracellular striatal DA and DOPAC levels in rats injected with selegiline in combination with L-DOPA and carbidopa

Days after selegiline-treatment	Dopamine		DOPAC	
	Basal levels (pg / 0 – 180 min)	Post-L-DOPA levels (pg / 180 – 480 min)	Basal levels (pg / 0 – 180 min)	Post-L-DOPA levels (pg / 180 – 480 min)
Control	142 ± 33	406 ± 105	33019 ± 3398	81942 ± 3652
0	339 ± 79*	5012 ± 807***	6938 ± 322***	70832 ± 6802
1	418 ± 58**	3895 ± 867***	6758 ± 782***	62736 ± 3553
3	304 ± 43	2444 ± 661*	10304 ± 1200***	68978 ± 6092
7	263 ± 41	1172 ± 168	14564 ± 1150***	74750 ± 1910
14	312 ± 52	867 ± 225	17518 ± 889***	76498 ± 4502
21	164 ± 26	471 ± 74	21474 ± 1466***	75506 ± 7112
28	222 ± 52	444 ± 95	24042 ± 2241***	72136 ± 5743

Rats were repeatedly injected with selegiline at 10 mg/kg, i.p. daily for 7 days, and microdialyses were performed using the rats that were further injected with L-DOPA + carbidopa. Carbidopa at 50 mg/kg, i.p. was administered 0.5 h before 100 mg/kg, i.p. L-DOPA administration. Rats were injected with L-DOPA at 0 (3 h), 1, 3, 7, 14, 21, or 28 days after the last injection of selegiline. Rats in the control group were injected with 100 mg/kg, i.p. L-DOPA and 50 mg/kg, i.p. carbidopa 30 min before L-DOPA, respectively. Statistical analyses were performed by ANOVA and

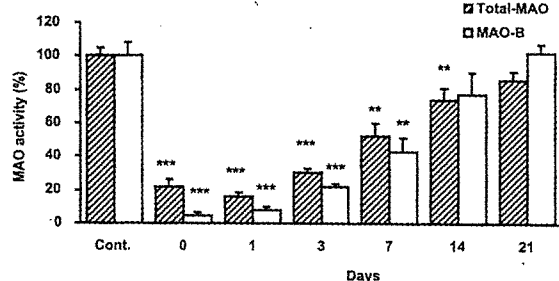


Fig. 1. Total MAO and MAO-B activities in striatum of rats repeatedly injected with selegiline. Treatments of rats are described in the legend of Fig. 2. Rat brains were isolated immediately after microdialysis studies and stored at -80°C until fluorometric enzyme assay. Values represent means \pm S.E.M. ($n=4-10$). ** $P<0.01$ and *** $P<0.001$ vs control group (Kruskal Wallis' test and post hoc Wilcoxon's test).

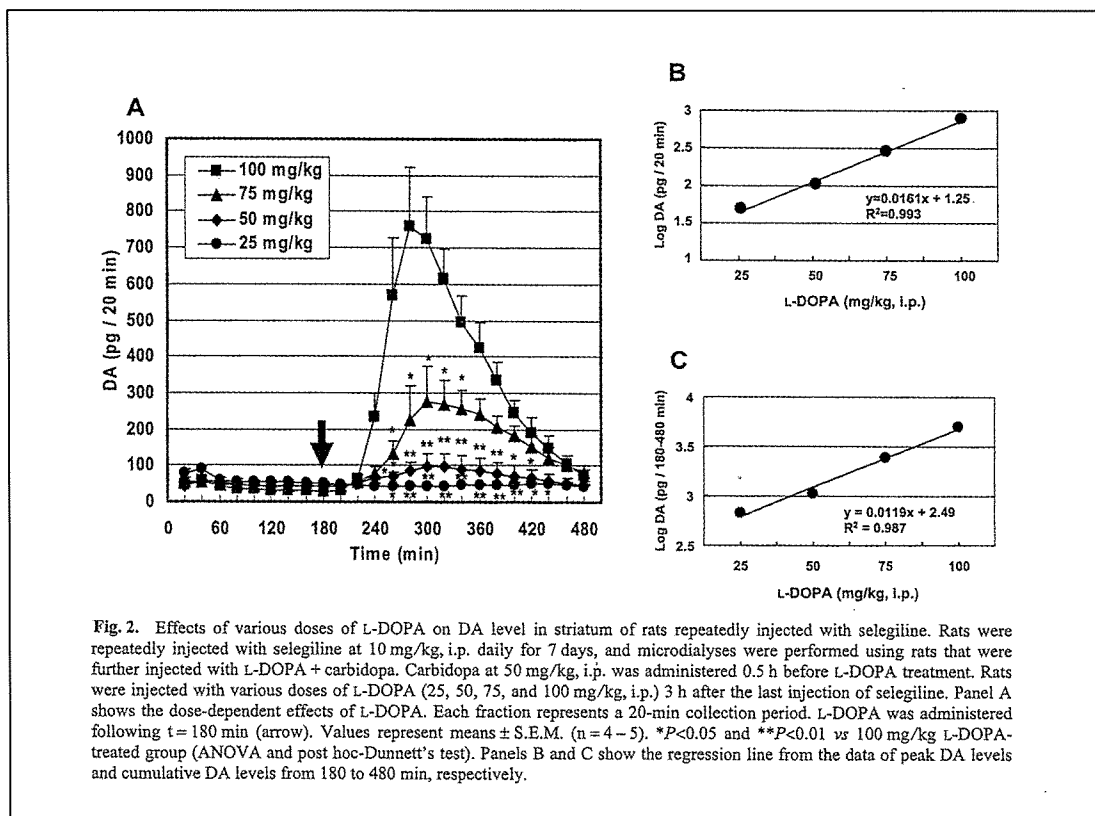
D. 考察

Selegiline は MAO と不可逆的に結合するため、その活性抑制期間は蛋白の turnover 期間と一致するとされている⁽³⁾。

本実験のラットを用いた検討では、DOPAC の基礎値からは selegiline 中止後も 28 日間は MAO-B 活性の抑制が持続し、また MAO-B 活性の実測値と L-DOPA 投与後の DA 上昇の増強からみた効果は selegiline 中止後も 7 日間持続してみとめられ、効果がすぐには消失しないことが確認された。これらが示す線条体 MAO-B 活性阻害の持続期間は、血小板における約 2 週間⁽³⁾ という阻害期間に近時するものである

と考えられる。さらに selegiline 投与下では線条体細胞外 DA レベルは L-DOPA 用量依存的に変化することが明らかになった。

Selegiline と L-DOPA 併用下で出現した中枢性副作用対策としては、selegiline の中止、L-DOPA 減量の両者が考えられる。また、パーキンソン病治療ガイドライン 2002 では、selegiline の追加投与で中枢性副作用が出現した場合には selegiline をまず減量・中止することが推奨されている。しかしながら、selegiline の効果が投与中止後もすぐには消失しないことに加えて、L-DOPA の血中濃度半減期⁽⁴⁾が 1.5 時間と短い (L-DOPA と末梢脱炭酸酵素阻害薬併用下) ことや、L-DOPA 由来の線条体細胞外 DA 濃度が密接に L-DOPA 用量に依存するという今回の実験結果からは、L-DOPA 用量を減じることが、より速効性の期待できる対策であることを示唆している。すなわち、selegiline と L-DOPA 併用下で出現した DA 作動性の副作用は L-DOPA の減量が速効性のある対策と考えられ、selegiline の減量・中止に加えて、緊急度や重篤度に応じて L-DOPA の減量も必要であることが示唆された。また、治療経過のなかで既に高用量の L-DOPA 投与が行われている患者の場合には selegiline の追加によって安全治療域を越えた脳内 DA の上昇を生む可能性があることを念頭においた薬剤調整が必要と考えられる。



E. 結論

Selegiline と L-DOPA 併用下で出現した DA 作動性とと考えられる中枢性副作用対策としては、selegiline の減量・中止に加えて L-DOPA 減量も考慮すべきであり、後者は速効性のある対策といえる。

F. 文献

- 1) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会パーキンソン病治療ガイドライン作成小委員会：パーキンソン病治療ガイドライン 2002. 臨床神経 42: 428-494, 2002
- 2) Adachi K, et al.: Effects of subchronic treatment with selegiline on L-DOPA-induced increase in extracellular dopamine level in rat striatum. J Pharmacol Sci 101:286-292, 2006
- 3) Mahmood I. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selegiline. An update. Clin Pharmacokinet 33: 91-102, 1997

4) Nyholm D: Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease: an update. Clin Pharmacokinet 45:109-136, 2006

G. 健康危険情報

なし

H. 学会発表

- 1) 第47回日本神経学会総会 ポスター発表
- 2) 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Kyoto) ポスター発表

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

パーキンソン病の運動合併症状に対する塩酸アポモルフィン療法

報告者氏名 野元正弘¹⁾

西川典子¹⁾ 矢部勇人¹⁾ 永井将弘¹⁾ 森豊浩代子¹⁾ 森豊隆志¹⁾

¹⁾ 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科

研究要旨

進行期パーキンソン病患者の motor fluctuations に対する薬物治療として apomorphine の皮下注射を行い、その有効性および適応症例について検討した。off 時に合わせて apomorphine (Apo-go® PEN 10mg/ml) を 1 mg (0.1 ml) 皮下注射して、UPDRS Part III を用いて経時的に運動症状の評価を行った。Apomorphine は 8 症例中 7 例で著効した。apomorphine の皮下注射という投与方法は、即効かつ安定した血中動態を示し、wearing-off 現象、delayed-on などの運動合併症、L-dopa 内服の効果減弱、術前・検査前の内服中止時に適応があると考えられた。

A. 研究目的

進行期パーキンソン病では wearing off 現象や delayed on 現象などの Motor fluctuations が現れる。これに対して種々の内服療法が試みられているが治療に難渋することも多い。特に内服薬の吸収が不十分な時には、内服以外の投薬方法が検討されるべきである。

近年、欧米においてはドパミン受容体作動薬である apomorphine を皮下注射することで、即効性の治療効果が得られるため、off 時の rescue drug として注目されている。一方、本邦においては apomorphine は未承認薬であり日常臨床での使用経験は数少ない。

進行期パーキンソン病患者の Motor fluctuations に対する薬物治療として Apomorphine を使用し、その有効性および適応症例について明らかにする。

B. 研究方法

当科にてパーキンソン病と診断し内服加療中である Motor fluctuations、特に wearing off 現象をきたしている患者 8 名を対象とした（表 1）。男性 2 名、女性 6 名で、年齢は 55 歳から 78 歳（平均 66.7

歳）、罹患年数は 6 年から 34 年（平均 13.1 年）であった。Modified H-Y 重症度分類では on 時で 2.5 から 4、off 時で 3.5 から 4.5 で、L-dopa 製剤の一日内用量は 300mg から 600mg であった。

症例	年齢	性	罹患年数	mH-Y		L-dopa (mg/day)	他の合併症
				on	off		
1	55	F	14	3	4	500	幻覚・ジストニア
2	72	F	8	2.5	3.5	500	
3	64	M	34	2.5	4.5	450	ジスキネジア
4	65	F	6	4	4.5	300	幻覚
5	74	F	13	3	4.5	600	
6	65	M	10	3	4	400	幻視
7	78	F	13	4	4.5	450	うつ
8	61	F	7	3	4	300	

表 1 対象一覧

方法は、それぞれのパーキンソン病症状が off の時に合わせて apomorphine (Apo-go® PEN 10mg/ml) を 1 mg (0.1 ml) 皮下注射した。初回単回投与前、5、10、15、20、40、50、60 分後に UPDRS Part III を用いて運動症状の評価を行った。

なお、この研究は2004年9月27日愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認された後に施行した。

C. 研究結果

8症例中7例においてパーキンソン病症状の著明な改善を認め、UPDRS part III スコアで平均 36.625 から 20.875 で改善を認めた。有効時間は投与から約10分後から50分後までの40分間であった(表2)。off 時の症状としては、振戦が強いタイプやすくみ足や動作緩慢が強いタイプなど種々の症状がみられたが、いずれにおいても症状の改善を認めた。

副作用としては、2例でジスキネジア、1例であくび・眠気を認めたが、悪心・嘔気を訴えた例はなかった。

症例	症状	UPDRS III		有効時間	副作用
		off	on		
1	歩行困難	36	21	10~50	ジスキネジア
2	振戦	31	6	10~60	
3	振戦, 歩行障害	38	6	5~70	あくび
4	振戦, 動作緩慢	41	36	10~50	
5	固縮, 歩行障害	37	37	—	
6	すくみ足	30	19	10~40	
7	動作緩慢,	47	25	10~40	ジスキネジア
8	固縮, 歩行障害	33	17	10~50	

表2 結果 UPDRS part III の変化

症例 1

55歳、女性。1993年から左下肢を引きずって歩くようになり、1995年から左手が動かしづらくなった。2000年にパーキンソン病と診断され内服治療が開始となった。2002年にジスキネジアが出現したため退職。2004年から wearing-off 現象が出現。2005年11月から幻覚が出現したため服薬量を減少したところ、off 時間が延長して off ジストニアが悪化した。On 時には Yahr 3 度、UPDRS part III 21 点、off 時には Yahr 4 度、UPDRS part III 36 点であつた。

た。レボドパ・カルビドパ合剤(メネシット®)の内服後約30分で症状は on になり、その時の L-dopa 血中濃度は 8-12 μM と十分に上昇していた。しかし、その約2時間後には血中濃度が低下し、症状も off となり全身の引きつり感が出現した。L-dopa は約4時間おきに1日4回に分けて計500mg 内服していたが、これ以上に服薬を増やすと強い幻覚症状や被害妄想が出現するため、内服薬によるコントロールが困難であった。そこで、夕方の off 時に合わせて、apomorphine 1mg の皮下注射を行った。投与後約10分ですぐに on に変わり、約40分間 on 時間の継続がみられた。apomorphine は off 時間の短縮と off ジストニアの症状軽減に有効であった。

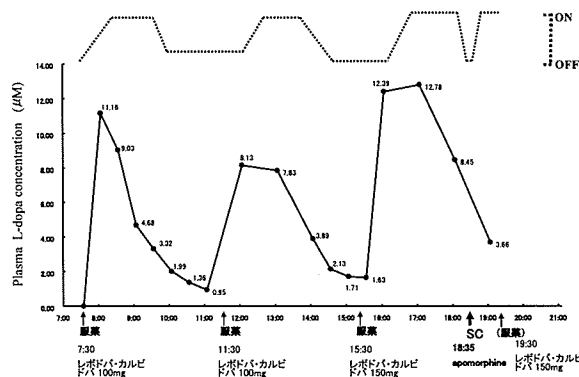


図1 症例1の症状とL-dopa血中濃度の変化

症例 2

72歳、女性。2000年から歩行障害が出現した。2001年左手の安静時振戦も出現し、パーキンソン病と診断され内服開始となった。2005年頃から午後の内服薬が効果不安定となり、No-on 現象が出現。Off 時にはバリズム様の全身性振戦が強く現れるため、日常生活が困難となっていた。On 時には Yahr 2.5 度、UPDRS part III 6 点、off 時には Yahr 3.5 度、UPDRS part III 31 点であった。レボドパ・カルビドパ合剤(メネシット®)の内服量は計500mg であった。内服後約30分~1時間程度経過する血中濃度は8-10 μM となって on となるが、午後には血中濃度が十分に上昇せず、効果を発現できていない。no-on 現象

や delayed on 現象がみられた。そこで、午後の off に合わせて、apomorphine 1mg 皮下注射を行ったところ約 10 分程度で on となり、強い振戦が消失し、約 50 分間 on 状態を維持することができた。apomorphine は delayed on 現象、no on 現象に対して有効であった。

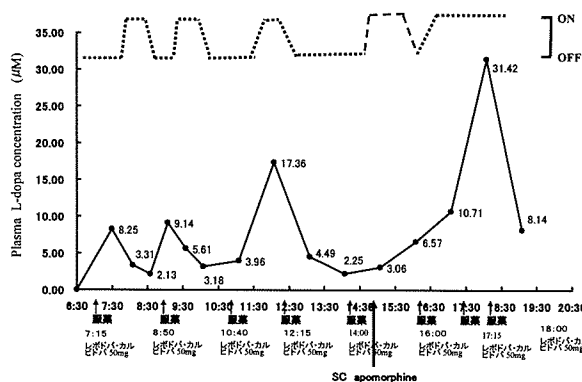


図2 症例2の症状とL-dopa血中濃度の変化

D. 考察

apomorphine は 1869 年に初めて合成され、1951 年に初めてパーキンソン病の患者に投与されたが、作用時間が短い上に催吐作用が非常に強く、その後は継続して使われることはなかった。しかし 1989 年 off 状態の改善に急速に効果発現する非経口薬として apomorphine が有効ではないかと注目され、ペンタイプ自己注射器が開発され、1993 年に英国で承認、臨床応用されてきた。2004 年には米国においてもパーキンソン病の off 症状に対して承認を受けた。apomorphine はドパミン受容体作動薬に位置づけられ、その薬理作用は主に D2 受容体を postsynaptic に刺激していると考えられている。apomorphine は腹壁や上腕、大腿に皮下注射をして投与する。文献的には皮下の他にも鼻腔、舌下、座薬などの投与方法が試みられているが、皮下への投与が T_{max} が速く、最も安定した C_{max} を示し、投与方法として最適と考えられている。皮下投与という方法のため、皮下脂肪や末梢循環、注射部位の進達度などの要素によって variability に多少の影響が出るが、内服治療で

みられるような variability の差はみられず、安定した効果発現が期待できる。皮下注射の場合の血中動態は、半減期 α 相が 5 分と非常に短く、速効性があるがその持続時間も約 60 分と短いのが特徴である。これは、off 状態を素早く回避すること、L-dopa 依存性の副作用を軽減できることにつながり、従来の治療と組み合わせて使うことで Motor fluctuations のより良いコントロールを目指すことができる。症例提示した 2 症例については、自己注射の手技を獲得し、自宅での連用を行っている。

今回、8 例中 7 例で off 症状を速効性に改善することができた。改善しなかった 1 例については、投与量の不足があると考えられた。今回投与例の中に悪心・嘔気を訴えた例はなかったが、これはドパミンアゴニスト製剤の使用経験があることや、ドンペリドンを併用して内服している症例が多かったためと考えられる。

apomorphine は wearing off 現象での off 時間の短縮、delayed on 現象や no on 現象の薬剤吸収が不十分な時に安定的な効果を発揮することができる。検査や手術前の内服中止時や経口摂取不能時にも使用することができると考えられる。

E. 結論

Motor fluctuations のある進行期パーキンソン病患者 8 例に apomorphine を投与した。

apomorphine は off 症状に対して即効性の改善を認め、wearing off 治療に有効であった。

apomorphine は wearing off 現象や delayed on 現象などの運動合併症、L-dopa 内服の効果減弱、内服中止時などにも適応があると考えられた。

F. 文献

- Peter A. et al. : Neurology, S8-11, 2004
- Davud M. et al : Neurology, S27-31, 2004
- D. J. Hofstee et al : Clin Neuropharmacol , 45-52, 1994
- Cees Neef et al. : Clin Pharmacokinetics, 257-271, 1999

髄液中 α -synuclein 定量と $[^{123}\text{I}]$ -MIBG 心筋シンチグラムの 組み合わせによるパーキンソニズムの鑑別

池田修一¹⁾，兼子一真¹⁾，日根野晃代¹⁾，東城加奈¹⁾

Sultan Salem²⁾，Omar El-Agnaf²⁾³⁾，David Allsop²⁾

1)信州大学医学部脳神経内科・リウマチ膠原病内科

2)Department of Biological Sciences, Lancaster University

3)Department of Biochemistry, Faculty of Medicine and Health Science,
United Arab Emirates University

【目的】髄液中 α -synuclein (aSy) 濃度と $[^{123}\text{I}]$ -MIBG 心筋シンチグラムを組み合わせ、Parkinson 病 (PD)、多系統萎縮症 (MSA-P)、その他の Parkinsonism (PS) の鑑別を試みる。【方法】対象; PD: 1) aSy 定量 23 名, 2) MIBG 31 名, 3) 両方 18 名。MSA-P 各々 19 名, 22 名, 12 名。PS 各々 10 名, 11 名, 10 名。髄液 aSy は Sandwich-ELISA 法により測定。【結果】aSy 濃度; PD: 20.58 ± 8.76 (ng/ml), MSA-P: 16.21 ± 5.91 , PS: 33.47 ± 10.06 。MIBG シンチ; PD: 心縦隔比 (H/M) = 1.61 ± 0.18 , MSA-P: 2.13 ± 0.29 , PS: 2.28 ± 0.26 。aSy 濃度では PD 群, MSA-P 群は PS 群に対し有意に減少, PD 群, MSA-P 群間では有意差なかった。H/M では PD 群は MSA-P 群, PS 群に対し有意に低下し, MSA-P 群, PS 群間の有意差はなかった。第一段階で MIBG シンチを行うことにより, ほぼ 100% の確率で PD を区別することができ, 第二段階で髄液中 aSy 濃度を測定し, 83% の MSA-P を PS と区別することが可能であった。【考察結論】MSA 患者の髄液中 aSy 濃度低下は, 恐らく PD と同様の機序によるものであり, synucleinopathy に共通した所見であると推測される。一方, 心筋での MIBG 取り込み低下は Lewy 小体関連疾患に特徴的で MSA には認められないことから, 両検査の組み合わせは parkinsonism を呈する疾患の鑑別に有効であると考えられた。また, 今回の結果は synucleinopathy に属していても, 疾患毎に異なる病態機序が存在することを示しており, 極めて興味深い知見であると思われた。

A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) と多系統萎縮症 (MSA) は原因不明の神経変性疾患である。臨床症状のみならず, 中枢神経組織での α -synuclein (aSy) 凝集沈着が認められる点で病理学的にも類似した疾患であると考えられる。L-DOPA に対する反応性や aSy 沈着部位, 予後など, 根本的に異なる要素も含んでいるものの, 酷似する臨床像を呈し, 鑑別困難な症例も少なから

ず存在する。

aSy 濃度については, 昨年の本会議での我々の報告や, Tokuda らの報告¹⁾で, PD 患者髄液中では低下している事が示唆されているが, MSA 患者における体内動態を示した報告は, 現時点では見あたらない。

一方, PD や Lewy 小体型認知症など, Lewy 小体関連疾患では心臓交感神経の脱神経支配が認められ

る事が明らかになり、1990年代後半からノルアドレナリン・アナログである MIBG を利用した心筋シンチグラムが補助診断に利用されるようになった²³⁾。今回我々は、PD および MSA 患者髄液中 aSy 定量と MIBG 心筋シンチグラムを施行し、両疾患の生化学的特徴を解析するとともに、これらの検査の診断的利用の可能性について検討した。

B.研究方法

1) 対象

2003年10月から2006年11月にかけて信州大学附属病院脳神経内科に入院した患者を対象とした。

全例に関し説明と同意を得た上で検査を施行した。対象患者内訳、年齢構成は以下に示す通りであった。

PD : 1) α -synuclein 定量 23 名(平均年齢 64.2 \pm 9.0 歳),

2) MIBG 34 名(66.4 \pm 8.6), 3) 両方 20 名(63.7 \pm 9.4).

MSA-P : 1) 19 名(61.6 \pm 9.9), 2) 22 名(64.6 \pm 10.7),

3) 12 名(60.3 \pm 11.6),

その他のパーキンソン症候群(PS) :

1) 10 名(63.4 \pm 14.4), 2) 11 名(64.9 \pm 14.5),

3) 10 名(63.4 \pm 14.4).

PD については本会議診断基準(1994年)、MSA については Gilman らの possible~probable 基準⁴⁾を用いた。すべて臨床診断で、病理診断例は無い。

2) 測定法

[123I]MIBG 心筋シンチグラム:MIBG 静注後 15 分、3~4 時間で撮像。直後に T1 シンチグラムを行い、虚血による集積低下と考えられる患者は除外。縦隔(M:バックグラウンド)と心筋(H)に関心領域を設定し、領域内の平均カウントの比率(H/M)を求める。

α -synuclein 定量:腰椎穿刺(L4/5)により髄液採取。遠心分離により細胞成分を取り除いた後、Sandwich-ELISA 法により測定。標準曲線作成のため recombinant α -synuclein を使用。Capture 抗体としてマウス抗ヒト α -synuclein 抗体(C-211, 200 倍希釈)(Santa Cruz)、Detector 抗体としてウサギ抗ヒト $\alpha/\beta/\gamma$ -synuclein 抗体(FL-140, 1000 倍希釈)(Santa

Cruz)を使用し、2次抗体として HRP 付着ヤギ抗ウサギ IgG 抗体(10000 倍希釈)(DAKO)を用いた。各反応後、発色基質(Sure Blue Substrate, KPL)による 450nm 域の発色を spectrophotometer で測定。同一検体を 3 回測定し、平均値を採用した。

なお、統計解析には Student T-test を用い、危険値(p) $<$ 0.05 を有意とした。

C.研究結果

1) [123I]MIBG 心筋シンチグラム(early image)

PD 群 : H/M=1.61 \pm 0.18(平均 \pm SD), MSA-P 群 : 2.13 \pm 0.29, PS 群 : 2.28 \pm 0.26

2) 髄液中 α -synuclein 濃度

PD 群 : 20.58 \pm 8.76ng/ml(平均 \pm SD), MSA-P 群 : 16.21 \pm 5.91ng/ml, PS 群 : 33.47 \pm 10.06ng/ml

H/M において PD 群は MSA-P 群, PS 群に対し有意に低下していたが(p $<$ 0.001), MSA-P 群, PS 群間では有意な差はなかった(Figure 1)。髄液中 α -synuclein 濃度では PD 群, MSA-P 群は PS 群に対し有意に減少していたが(p $<$ 0.05), PD 群, MSA-P 群間では有意差を認めなかった(Figure 2)。

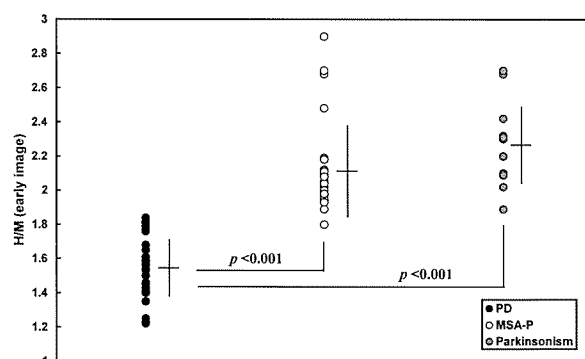


Figure 1

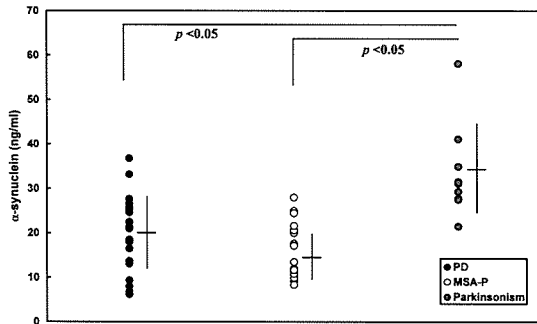


Figure 2

D. 考察

今回の検討では、MSA 患者髄液中で aSy 濃度が PD と同様に低下していることが明らかとなった。検索し得た範囲では、MSA に関し髄液中 aSy 濃度に言及した報告は過去に存在せず、新しい知見と考えられた。剖検脳組織を用いた実験では、PD、MSA とともに緩衝液可溶性分画で aSy 濃度が正常対照に比し低下し、緩衝液不可溶性あるいは SDS 不可溶性分画では反対に aSy 濃度が高いと報告されている⁵⁾ことから、髄液中でもこれに類似した状態、即ち、aSy 凝集、不溶化の亢進により相対的に可溶化、つまり測定可能な蛋白量が低下していると考えられた。

PD、MSA とともに synucleinopathy であり、髄液中の aSy 動態は同じ傾向にあるにも関わらず、MIBG の心筋への取り込みでは、明らかに異なる結果が認められ、両疾患の病態機序を考察する上で極めて興味深い事実と考えられた。

また、髄液中 aSy 濃度と MIBG 取り込み心/縦隔比(H/M)を組み合わせることにより、敏感度、特異度ともに 80%以上の確率で PD、MSA および PS を鑑別することが可能であり (Figure 3), parkinsonism を呈する疾患の補助診断として有効であると考えられた。

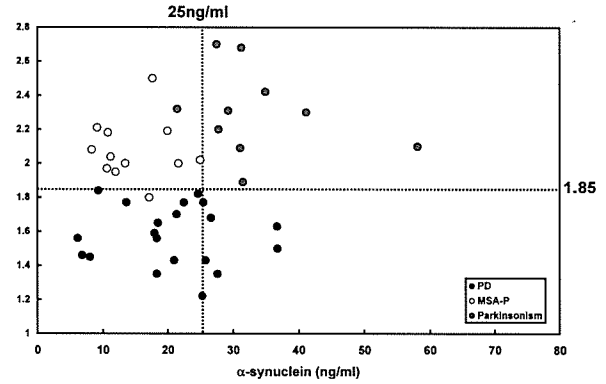


Figure 3

E. 結論

PD、MSA とともに髄液中 aSy 濃度は低下していたが、心筋の MIBG 取り込みは異なっていた。

Synucleinopathy の病態機序を考察する上で、極めて興味深い知見であることに加え、両検査の組み合わせは parkinsonism を来す疾患の鑑別に有効であると考えられた。

F. 文献

- 1) Tokuda T. et al. *BBRC* 349 pp162-166, 2006
- 2) Yoshita M. *J Neurol Sci.* 155 pp60-67, 1998
- 3) Orimo S. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 pp 189-194, 1999
- 4) Gilman S. et al. *J Neurol Sci.* 163 pp94-98, 1999
- 5) Campbell B. et al. *J Neurochem.* 76 pp87-96, 2001

G. 健康危険情報

なし

H. 学会発表

なし

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

パーキンソン病診断における MIBG 心筋シンチグラムの意義

澤田秀幸¹⁾

大江田知子¹⁾、山本兼司¹⁾、水田英二¹⁾、下濱 俊²⁾、高橋良輔³⁾、川村 孝⁴⁾

1) 宇多野病院関西脳神経筋センター 臨床研究部

2) 京都大学医学部神経内科（現、札幌医科大学神経内科）

3) 京都大学医学部神経内科

4) 京都大学保健管理センター

研究要旨

MIBG シンチグラムでの心・縦隔比(H/M)の低下を指標とした場合、パーキンソン病の診断にどの程度有用であるかを、2施設 403 名について検討した。標準診断法として、UK brain bank の診断基準を用いた。2施設間での測定値の一致度は後期像 H/M よりも早期像 H/M で高かった。標準診断法に対する早期像 H/M、後期像 H/M の診断 ROC 曲線下面積は、それぞれ、0.89, 0.90、感度は 81.3%, 84.3%、また特異度は 85.0%, 89.5%であった。MIBG はパーキンソン病診断に有用な検査である。

A.研究目的

パーキンソン病は、中脳から線条体へ投射するドパミンニューロンの変性による筋固縮、安静時振戦、動作緩徐などの運動症状を特徴とし、臨床診断はこれらの運動症状とレボドパによる症候の改善に基づいている。fluorodopa¹⁾ や carbomethoxy-iodophenyl-tropane^{2,3)} を用いた画像検査により線条体のドパミンニューロン終末の変性をとらえることができるが、多系統萎縮症や進行性核上性麻痺でも異常が観察され、疾患特異的とはいえない⁴⁾。最近の病理学的検討からパーキンソン病の神経変性は脳幹から始まり、中脳に至り、その後大脳皮質へと進展する可能性が指摘されており、その点からは、運動症状は脳病変がある程度進んだ段階で発現すると考えられる⁵⁾。今後、神経保護治療を進める上で、運動症状発現以前の早期の診断が望まれるが、そのためには疾患特異的な客観的診断指標が必要である。また、パーキンソン病では、心筋内交感神経節後線維の脱落が生じることが示されており^{6,7)}、

MIBG 心筋シンチグラムでの取り込み低下が診断の指標となる可能性がある。そこで、MIBG 心筋取り込み低下を指標とした場合の診断有用性を明らかにすることを目標とした。

B.研究方法

宇多野病院関西脳神経センターおよび京都大学神経内科を受診した錐体外路症候を呈し、MIBG 心筋シンチグラムを施行した連続 403 例について検討した。全例に MIBG 心筋シンチグラムを施行し、UK brain bank Parkinson's disease criteria による診断を行った。その結果、403 例中 267 例がパーキンソン病の診断基準を満たし、133 例が満たさなかった。133 例の臨床診断の内訳は、多系統萎縮症 36 例、進行性核上性麻痺 15 例、本態性振戦 12 例、錐体外路徴候を伴うアルツハイマー病 5 例、皮質基底核変性症 3 例、脳梗塞 3 例、薬剤性パーキンソニズム 1 例、錐体外路徴候を伴う運動ニューロン疾患 1 例、不明 57 例であった。本研究ではこれらの 133 例全例を非パーキンソン

病として取り扱った。

MIBG の心筋への取り込みは、MIBG 投与後 20 分、4 時間後の縦隔に対する心の取り込み比率(早期像 H/M および後期像 H/M)を指標とした。2 施設で検査を受けた 10 名について、H/M の病院間一致度を Bland-Altman 法にて評価した。ついで、H/M 低下を指標とした場合のパーキンソン病診断の感度、特異度を求め、Receiver-operator characteristic curve (ROC 曲線)を作成、ROC 曲線下面積を求めた。

267 名のパーキンソン病患者については on 時の Hoehn-Yahr(H-Y)分類に基づいて 5 段階に重症度を分類した。18 例については H-Y 重症度を特定できなかったが、重症度が特定できた 249 名について重症度と H/M との関連を解析した。同様に on 時の UPDRS-3 スコアが決定された 116 名について、UPDR-3 と H/M との関連を解析した。罹病期間が特定されなかった 10 例を除く 257 例について罹病期間と H/M との関連を解析した。H/M 低下の閾値を変化させた場合の UK brain bank Parkinson's disease criteria による診断に対する感度、特異度をプロットし、ROC (receiver-operator characteristics)曲線を作成し、これをもとにもっとも診断に有用な閾値を決定した。

C.研究結果

病院間一致度は早期像 H/M で 1.03 (SD, 0.09) 、後期像 H/M で 1.10 (0.18)で、早期像の一致度が高かった。早期像 H/M はパーキンソン病群で 1.66 (0.33)は、非パーキンソン病群で 2.39 (0.49)、後期像 H/M はパーキンソン病群で 1.44 (0.39)、非パーキンソン病群で 2.42 (0.62)といずれもパーキンソン病群で低下していた。パーキンソン病群では、早期像、後期像いずれも H/M は、罹病期間、H-Y 重症度、UPDRS-3 の増大とともに低下し、有意な負の相関を認めた。

早期像 H/M と後期像 H/M の ROC 曲線下面積は、0.89 (0.85-0.92, 95%信頼区間)、0.89 (0.86-0.93)

で、もっとも診断に有用な閾値は早期像 H/M 1.92, 後期像 H/M 1.68 で、感度は、それぞれ、81.3% (76.1-85.8%)、84.3% (79.3-88.4%)、特異度は 85.0% (77.7-90.6%)、89.5% (83.0-94.1%)であった。

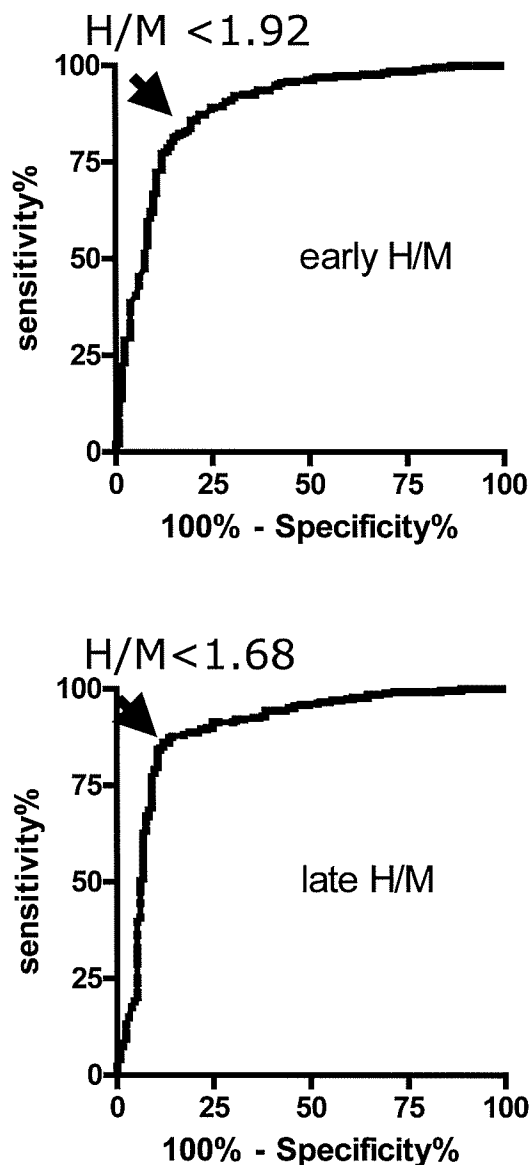


図1 早期像 H/M (上) および後期像 H/M (下) の低下を指標とした場合の ROC 曲線。矢印を閾値とした場合がもっとも診断に有用であった。

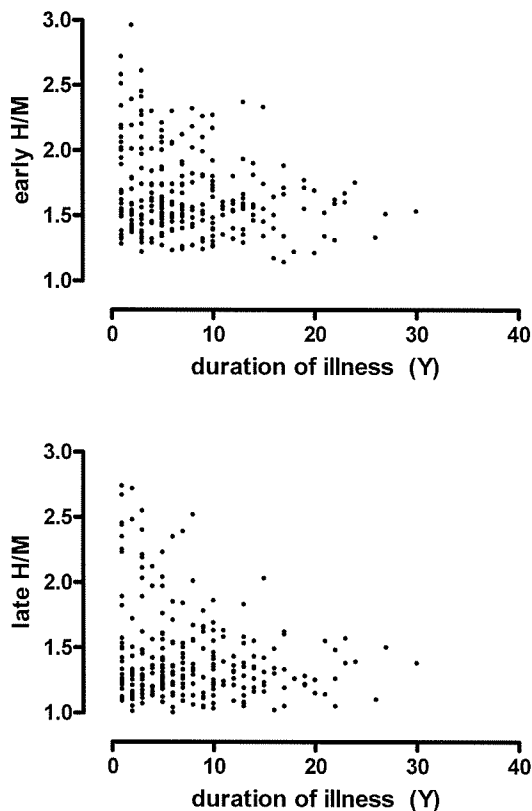


図2 罹病期間(年)と早期像 H/M(上)、後期像 H/Mとの関係。罹病期間と H/M とのあいだには緩やかな負の相関が見られた。

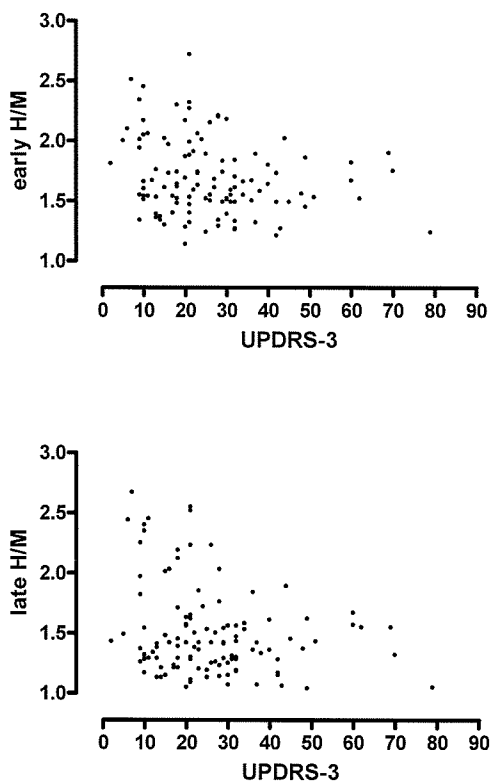


図3 UPDRS-3 と早期像 H/M(上)、後期像 H/M(下)との関係。両者には緩やかな負の相関が見られた。

D. 考察

過去の報告と同様に、パーキンソン病では有意に H/M の低下が認められた。これまでの検討では、H/M の低下が罹病期間や重症度と負の相関を持つかどうか結論が得られていなかった^{8,9}が、本研究では緩やかであるが、有意な負の相関が示された。Orimo らは剖検例をもとに、MIBG の心への取り込み低下が交感神経節後線維の脱落を反映していることを示しており¹⁰、MIBG がパーキンソン病の生物学的診断指標となりうることを支持される。本研究での結果をもとに陽性尤度比を求めると早期像 H/M では 5.4、後期像 H/M では 8.0 となった。これまでに私たちが報告したコカインとフェニレフリンを用いた散瞳反応を指標とした診断法では陽性尤度比は 3.9、Double が報告している嗅覚検査法 (B-SIT) では 3.5 であることから^{11,12}、同等以上に優れた診断指標であると考えられる。

E. 結論

MIBG 心筋シンチグラムはパーキンソン病の診断に有用で、H/M を早期像では 1.92、後期像では 1.68 を閾値とした場合に高い感度と特異度を示した。低侵襲ではあるが、被爆を伴うことから、一次スクリーニング検査には適していないが、瞳孔検査などのより簡便なスクリーニング検査と組み合わせることにより、すぐれた診断方法として利用可能である。

F. 文献

1. Brooks DJ, et al. *Neurology*. 42(8):1554-1560, 1992
2. Seibyl JP, et al. *Ann Neurol*. 38(4):589-598, 1995
3. Spiegel J, et al. *Mov Disord*. 20(5):552-561,