

振幅、皮膚血流の減少量、基礎血流量に対する減少量の百分率、皮膚血流が基礎血流まで回復するまでの時間、以上の4つのパラメーターについて行い(図1)、各個人の定量値を算出し、健常成人12人(年齢38-72歳、男性9人、女性3人)の値と比較した。統計には、unpaired t-testを用い、 $p < 0.05$ 以下を有意と判定した。

C. 研究結果

実際の記録では(図2)、SSNAバースト活動には差がみられなかったが、健常者よりPD患者で皮膚血流が減少している時間が長くなる傾向が認められた。両群全体の比較では(表)、SSNAバースト活動の振幅、皮膚血流の減少量、基礎血流量に対する減少量の百分率については有意差を認めなかったが、皮膚血流が基礎血流まで回復するまでの時間は、PD患者群で有意に延長する傾向が認められた。また、血流回復時間と罹病期間や重症度との相関についても検討したが、有意な結果は認められなかった。

D. 考察

これまで、PD患者のSVRについて検討した報告は4つのみであり、反応性が低下するとの報告から正常との報告もあり、一定した見解は得られていない。著者らのように、SVRの血流回復時間について検討した報告は、今回検索した範囲ではみられなかった。PDでは、神経薬理学的あるいは生理学的な検討からは、純粹自律神経不全症に類似した末梢血管のノルアドレナリンに対する脱神経過敏があるとの報告が多い。また、PD患者で皮膚生検を行って自律神経の脱神経を組織学的に確認したとの報告や、皮膚血流を調節する主な神経伝達物質は動脈系と同じノルアドレナリンであるとの報告もみられる。今回の結果と、これまでのPDの末梢血管異常についての報告を考え合わせて、PDの四肢冷感の病態機序は、以下のように考えられた。すなわち、視床下部を中心とした中枢性の体温調節障害に加えて、末梢自律神経障害が比較的早期からPDでは存在し、末梢血管は α 受容体脱神経過敏から収縮し易くなっており、

電気刺激などの血管収縮性刺激に過敏に反応して血管収縮時間が延長し、慢性的な四肢の血流障害から冷感を生じる可能性が推測された。今後は、四肢冷感のないPD患者や他のパーキンソニズムのみられる変性疾患との比較などの検討が必要と思われた。

E. 結論

PDにおいては、SSNAバースト活動と皮膚血流減少反応に量的な異常はなく、血流減少反応の持続時間が延長することが、四肢末梢の冷感と関連があるものと考えられた。

F. 健康危険情報

報告無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shindo K, et al.: Temporal prolongation of decreased skin blood flow in Parkinson's disease patients with distal coldness (submitted).

2. 学会発表

新藤和雅、ほか：パーキンソン病患者における四肢冷感の原因について、第62回日本自律神経学会総会、2009年11月6日、和歌山。

H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

図1 SSNA パースト活動の振幅 (a)、基礎血流量 (b)、血流減少量 (c)、血流回復時間 (d) の計測方法を示す。また、血流減少率 (%) については $c/b \times 100$ の式より算出した。

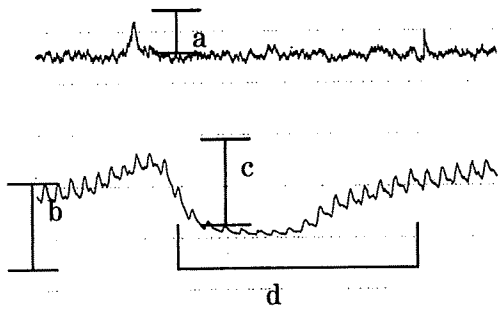


図2 健常対照者 (A、43歳、男性) とパーキンソン病患者 (B、55歳、男性、罹病期間15年、修正H-Y重症度4.0) の実際の記録を示す (矢印：電気刺激部位を示す)。

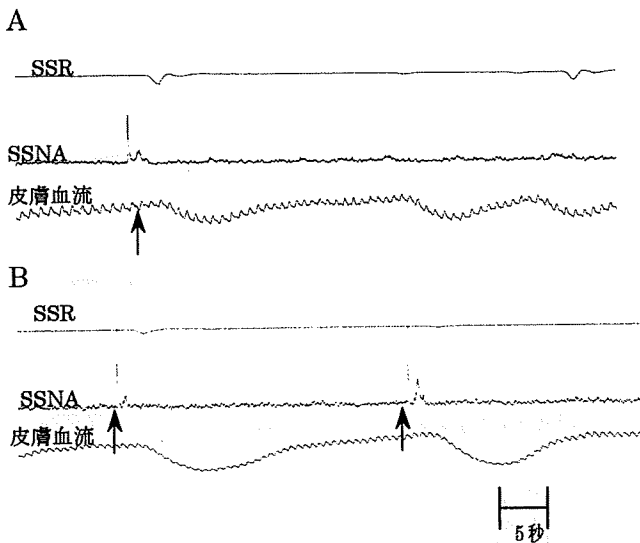


表 両群の測定データの比較を示す。

患者 No.	SSNA パーストの振幅 (uV)	皮膚血流減少量 (ml/min/100gr)	皮膚血流減少率 (%)	皮膚血流回復時間 (sec.)
1	12.4	10.5	58.3	12.7
2	13.5	9.6	54.5	12.4
3	10.6	11.6	45.0	13.7
4	11.7	8.9	45.0	14.7
5	6.5	7.3	50.0	15.4
6	8.5	8.6	68.6	15.7
7	10.8	8.3	57.2	21.9
8	10.9	8.1	58.1	15.8
9	12.0	12.3	56.7	19.8
10	12.4	33.3	71.2	10.7
Mean ± SD	10.9 ± 2.1	11.9 ± 7.7	56.5 ± 8.7	15.3 ± 3.4
対照群 Mean ± SD	10.1 ± 4.7	14.8 ± 6.2	55.7 ± 16.2	9.4 ± 1.5
P value	NS	NS	NS	0.05

SD, standard deviation; NS, not significant

パーキンソン病および関連疾患における胃電図

研究分担者 桑原 聡

研究協力者 朝比奈正人, 榊原優美, 福島剛志

千葉大学大学院医学研究院神経内科

研究要旨

パーキンソン病 (PD) 22 例、多系統萎縮症 (MSA) 17 例、進行性核上性麻痺 (PSP) 6 例において胃の電気活動を非侵襲的に記録し、slow wave (3 回/分周期の電気活動) の視覚的評価およびスペクトル解析による主要周波数 (DF)、DF の変動係数 (ICDF) などを算出し、疾患による異同を評価した。Slow wave は、PD で不整であったが、MSA、PSP では健常者と同様に整であった。各疾患の DF は健常者と差を認めなかった。ICDF は PD で高値、MSA で低値、PSP では健常者と違いはなかった。胃電図所見は PD では胃のペースメーカー障害を示唆し、MSA では胃のペースメーカーを支配する迷走神経機能の障害を示唆した。胃電図はパーキンソン症候群の鑑別に役立つ可能性がある。

A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) では胃の壁在神経叢の α シヌクレイン病理が運動症状発現前の早い時期から出現している可能性が指摘されており、PD では早期から胃の電気活動に異常が起きている可能性がある。胃の電気活動の異常は胃電計により評価でき、我々は、PD、多系統萎縮症 (MSA)、進行性核上性麻痺 (PSP) において胃の電気活動を非侵襲的に記録し、鑑別診断の補助検査法としての有用性を検討する。

B. 研究方法

同意を得られた PD 22 例 (67 \pm 8 歳)、MSA 17 例 (64 \pm 7 歳)、PSP 患者 6 例 (73 \pm 6 歳)、健常対照 10 例 (64 \pm 7 歳) において胃電気活動を胃電計 (EG、ニプロ) にて腹部に装着した皮膚電極を用いて非侵襲的に 24 時間連続記録した。胃電図の解析は各区間 20 分の 8 区間 (起床前の睡眠時、朝食前、朝食後、昼食前、昼食後、夕食前、夕食後、就寝後の睡眠時) で行われた。記録された胃電図は、肉眼での波形観察後、スペクトル解析にて主要周波数 (DF; 胃電気活動のペースメーカー機能を反映)、DF 変動係数 (ICDF; 胃の自律神経活動の指標)、全積算パワーに対する徐波成分 (1.6-2.0 回/分)・正常波 (2.0-4.0 回/分)・速波 4.0-9.0 回/分) の各領域の積算パワーの比率を算出し、指標として用いた。

各疾患群と健常群との比較には Mann Whitney の検定、食事前後での各パラメーターの比較には

Wilcoxon の符号付順位検定、PD 群内での各パラメーターと重症度などとの相関の評価には Spearman の相関を用いた。

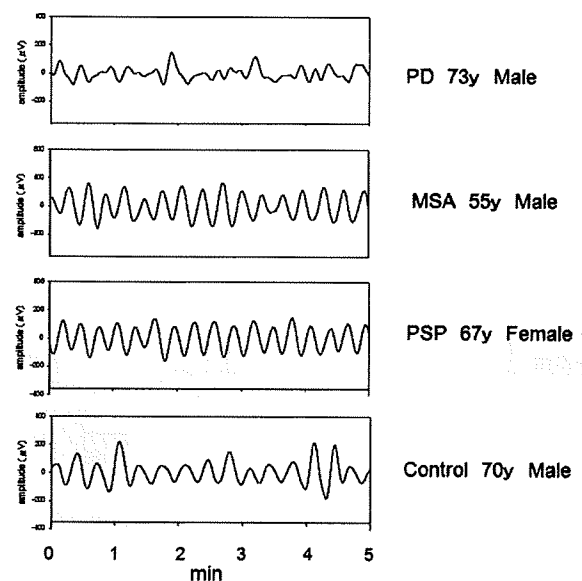


図 1. PD、MSA、PSP、健常者の胃電図原波形。健常者および MSA、PSP では基礎波である 3 回/分の周期的な slow wave が認められるが、PD では slow wave が不整である。

C. 研究結果

健常者では slow wave と呼ばれる 3 回/分周期の基礎波が全例で明瞭に確認できた。この slow wave は MSA 患者、PSP 患者では整であったが、PD 患者で不整であった (図 1)。

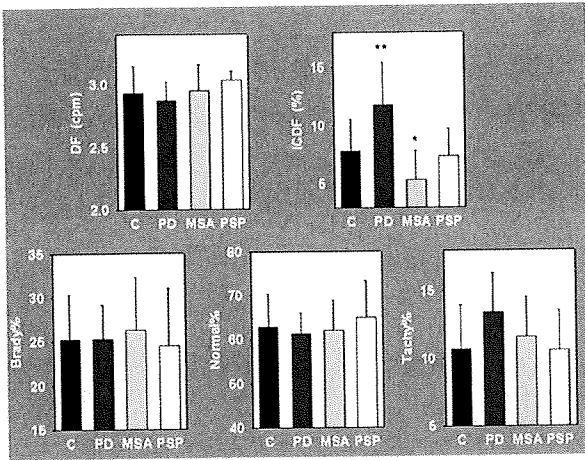


図2. 各パラメーターの8区間平均。
 主要周波数 (DF)、主要周波数変動係数 (ICDF)、徐波領域 (Brady%)・正常波領域 (Normal%)・速波領域 (Tachy%) のパワー比率を示す。
 * p<0.05, **p<0.0005

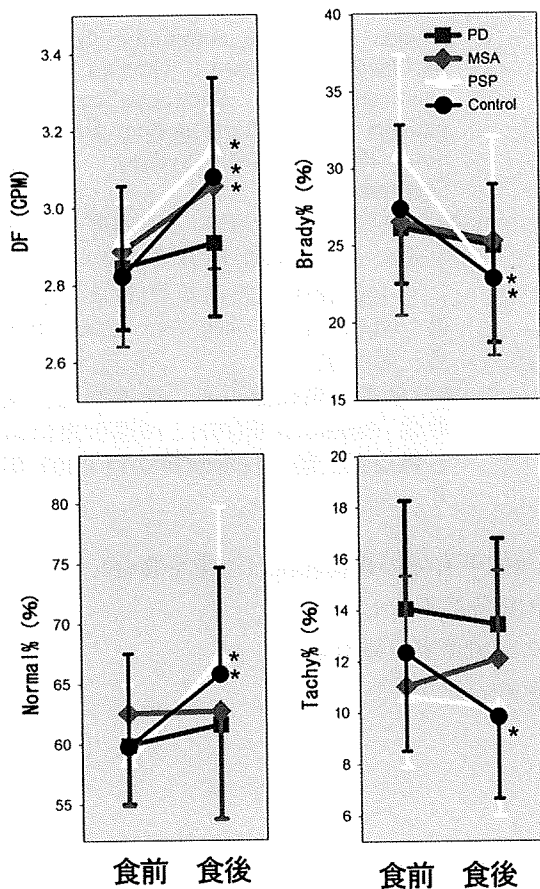


図3. 各パラメーターの食事による変化。
 主要周波数 (DF)、徐波領域 (Brady%)・正常波領域 (Normal%)・速波領域 (Tachy%) のパワー比率を示す。
 * p<0.05

図2に各パラメーターの8区間の平均値を示す。DF はいずれの疾患群も健常群と比べて有意な差はみられなかった。ICDFは健常群 (7.9±5.5%) に比べ PD 群 (11.8±3.6%) で有意に高値であった (p<0.05)、MSA 群 (4.9±4.7%) は有意に低値であった (p<0.0005)。PSP 群 (7.4±2.3) は健常者と差を認めなかった。徐・正常・速波領域の積算パワーの比率はいずれの疾患群も健常群と較べて有意な差を認めなかった。

食事による変化を図3に示す。健常者では食事によりDFおよび正常波領域のパワーは増加し、徐波領域と速波領域のパワーは低下した。健常者でみられた食後のDF上昇と正常波領域パワー増加は、PD、MSAで不明瞭であり、特にPDで顕著であった。一方、PSPでは健常者と同様の変化がみられた。

PD群においては胃電図の各パラメーターと罹病期間、H&Y重症度、抗パーキンソン病薬の服薬量 (L-dopa換算) との相関を解析したが、いずれも有意な相関は得られなかった。

D. 考察

胃の電気活動のペースメーカーは胃体上部3分の1の大彎側付近にあると考えられており、ここで発生した1分間に3回程度の周期的な電気活動は幽門部に伝播する。この周期的な電気活動を表面筋電図を用いて体外から記録すると3回/分のサインカーブを描くslow waveとしてとらえることができる。今回の検討ではPDにおいてslow waveの不整が確認され、この不整を反映して、slow waveの周波数を反映するDFの揺らぎの大きさを示すICDFは高値を示した。これらの所見はPDにおいて胃のペースメーカーが障害されていることを示唆する。胃の周期的な電気活動の発生および伝播にはCajalの間質細胞と胃の壁在神経叢が重要と考えられている。PDにおけるCajalの間質細胞に関する病理学的検討は過去にないが、胃の壁在神経叢に関しては、かなり早期からαシヌクレイン病理がみられることがBraakらにより指摘されている。今回、PD患者の胃電図でみられた異常所見は胃の壁在神経叢のαシヌクレイン病理を反映していると考えられた。

一方、今回の検討でMSAではslow waveの不整は確認されなかった。MSAの自律神経病変は中枢および節前であり、節後自律神経は障害されない

ことが知られている。病理学的検討でも、MSA の胃の壁在神経叢に病変が存在するという報告はない。MSA では胃のペースメーカーは障害されない可能性が高いと考えられた。しかしながら、今回検討した MSA 例では slow wave の周波数の変動の大きさを示す ICDF は低下していた。胃のペースメーカーは空腹時も自律神経系または内分泌系により調節を受けており、健常者においても一定の変動があることが知られている。MSA では胃を支配する副交感神経である迷走神経背側運動核に病変がみられる。MSA では胃のペースメーカーを調節する自律神経の機能低下により、ICDF が低下したと考えられた。一方、迷走神経背側運動核は PD においても障害される。このような病変は、PD の胃のペースメーカーの変動を低くする方向に働くが、PD では胃のペースメーカー自体が障害されて slow wave が不整となっているため、ICDF は低下せずに高値を示したと考えられた。

食事による胃の電気活動の変化は、食事による物理的・化学的刺激、消化管ホルモンによる調節、自律神経による調節などが関与していると考えられる。胃のペースメーカー自体に異常があれば、これらの調節が適切に働かなくなり、食事による DF や正常波領域のパワーの増加がみられなくなると推測される。PD では胃のペースメーカーとそれを支配する迷走神経の両者に病変がみられるため、食事に対する胃電気活動の反応が顕著に低下していたと考えられた。MSA においても食事に対する胃電気活動の反応が低下していたが、PD に比べてその程度は軽度であった。MSA における食事に対する反応低下は、迷走神経背側運動核の病変を反映していると考えられた。

今回の検討では、PSP においては胃の電気活動に特に異常は認められなかった。MSA や PD と異なり、PSP は顕著な自律神経不全症状を呈することは通常ない。PSP では胃自律神経においても顕著な異常を呈することはないと考えられた。

今回の検討では PD、MSA、PSP の胃電図所見はそれぞれ異なっていた。PD でみられた slow wave の不整と ICDF の高値は、PD の運動症状発現前から起きている可能性のある胃壁在神経叢の α シヌクレイン病理を反映していると考えられた。今回の検討により胃電図がパーキンソン症候群の鑑別および PD の早期診断に役立つ可能性が示された。

E. 結論

胃電図における基礎波の不整は PD に特徴的で PD 関連疾患における所見とは異なっていた。胃電図は PD の早期診断およびパーキンソン症候群の鑑別に役立つ可能性がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakakibara Y, Asahina M, Suzuki A, Hattori T. Gastric myoelectrical differences between Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2009;24:1579-1586.
- 2) 榊原優美、朝比奈正人、鈴木淳也、服部孝道. パーキンソン病患者における携帯型胃電計による 24 時間胃電気活動の評価. *自律神経* 2006;43:69-74.

2. 学会発表

- 1) Patients with pure autonomic failure and Parkinson's disease showed similar characteristics in electrocardiogram, but patients with multiple system atrophy did not. ISAN 2009, Sydney, Australia, September, 2009
- 2) 榊原優美、朝比奈正人、鈴木淳也、服部孝道. 進行性核上性麻痺(PSP)とパーキンソン病(PD)における胃電気活動の相違. 第 48 回日本神経学会 2007 年 5 月、名古屋
- 3) 榊原優美、朝比奈正人、鈴木淳也、服部孝道. Parkinson 病(PD)と関連疾患における胃電気活動. 日本内科学会 2007 年 4 月、大阪

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

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麦角アルカロイド血中濃度の検討

研究分担者 野元正弘¹⁾

研究協力者 永井将弘¹⁾、久保 円¹⁾、田邊奈千¹⁾、西川典子¹⁾、森豊隆志¹⁾

1) 愛媛大学 神経内科・薬物療法内科

研究要旨

麦角系ドパミンアゴニスト（ペルゴリド、カベルゴリン）服用中パーキンソン病患者の血中濃度を測定した。ペルゴリド血中濃度には 30～304pg/ml と約 10 倍の患者間のばらつきが認められた。また、カベルゴリン血中濃度にも 12～97pg/ml と約 8 倍の個体差を認めた。麦角系ドパミンアゴニストを長期使用する症例では血中濃度を確認し、投与量を調整することが心臓弁膜症発症リスクの軽減に有用であると思われる。

A.研究目的

ドパミンアゴニスト(DA アゴニスト)はパーキンソン病(PD)治療薬として広く用いられており、本邦では麦角系 DA アゴニストとしてプロモクリプチン、ペルゴリド、カベルゴリンが、非麦角系 DA アゴニストとしてタリペキソール、プラミペキソール、ロピニロールが上市されている。近年、麦角系 DA アゴニスト特にペルゴリド、カベルゴリンの副作用として心臓弁膜症が知られるようになり、その発症には服薬量、服薬期間が関係することが報告されている。しかし薬物血中濃度には個体差があり、そのリスク評価において服薬量のみでは十分ではなく薬物血中濃度の情報が有用と思われる。本研究では麦角系 DA アゴニスト内服中の PD 病患者を対象に薬物血中濃度の測定を行い検討した。

B.研究方法

麦角系 DA アゴニスト服用中の PD 患者 35 人(ペルゴリド服用 15 名 40 検体、カベルゴリン服用 20 名 43 検体)を対象とした。服薬量、服薬時間は変更せず、通常診療の一環として麦角系 DA アゴニスト血中濃度の測定を実施した。外来にて EDTA-2Na 採血管を用い採血、血漿を遠心分離にて分離した後、 -80°C

にて凍結保存した。ペルゴリド、カベルゴリン濃度を HPLC/MS/MS を用い測定した。服薬から採血までの時間を記録し解析に用いた。

C.研究結果

服薬 3 時間前後のペルゴリド血中濃度を用いて患者間におけるペルゴリド血中濃度の違いを検討した。ペルゴリド血中濃度はペルゴリド服薬量 250 μg 当たりで補正した。ペルゴリド血中濃度の mean \pm SD は 122 \pm 87pg/ml で、患者間で 30～304pg/ml と約 10 倍の個体差を認めた(図 1)。

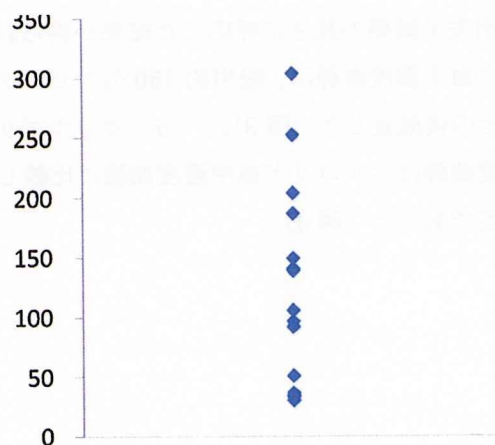


図 1 ペルゴリド血中濃度 (pg/ml) の個体差

服薬3時間前後のカベルゴリン血中濃度を用いて患者間におけるカベルゴリン血中濃度の違いを検討した。カベルゴリン血中濃度はカベルゴリン服薬量1mg当たりで補正した。カベルゴリン血中濃度のmean±SDは43±21pg/mlで、患者間では12~97pg/mlと約8倍の個体差を認めた(図2)。

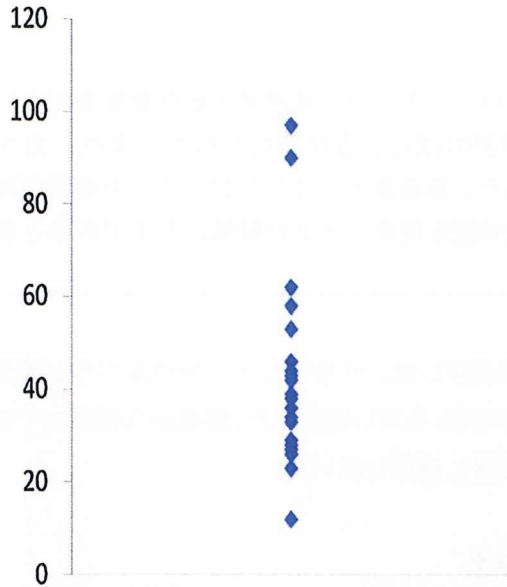


図2 カベルゴリン血中濃度(pg/ml)の個体差

同一患者の採血時間の異なる検体も含めたすべての検体を用い、横軸に服薬から採血までの時間、縦軸に血中濃度をプロットしペルゴリド、カベルゴリン薬物動態を検討した (population pharmacokinetics study)。

各薬剤の消失半減期の長さに応じた結果が得られ、ペルゴリド血中濃度曲線は、服用約150分でピークに達し、その後減衰した(図3)。一方、カベルゴリン血中濃度曲線はペルゴリド血中濃度曲線に比較してほぼ一定であった(図4)。

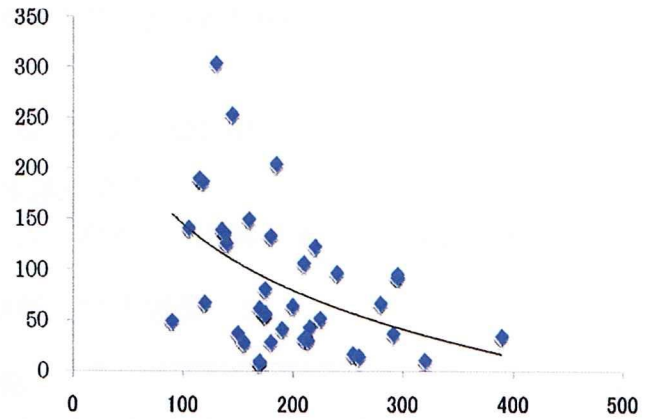


図3 ペルゴリド population PK study

縦軸：ペルゴリド血中濃度(pg/ml)

横軸：服薬から採血までの時間(min)

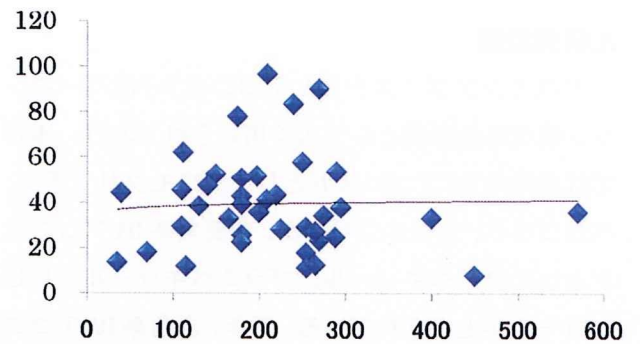


図4 カベルゴリン population PK study

縦軸：カベルゴリン血中濃度(pg/ml)

横軸：服薬から採血までの時間(min)

D. 考察

麦角系 DA アゴニストの副作用としての心臓弁膜症は弁膜が線維化に伴う形態異常を呈し、弁の閉鎖不全、逆流症を合併することが特徴である。この特徴的な病変はセロトニン産生腫瘍であるカルチノイド症候群、fenfluramine (本邦未承認薬) などの食欲抑制薬により引き起こされる心臓弁膜症と類似しており、また、ヒト心臓弁にセロトニン受容体(5-HT_{2B}受容体)が発現しており、5-HT_{2B}受容体刺激は線維芽細胞分裂を促すことより、麦角系 DA アゴニストによる心臓弁膜症発症の機序として5-HT_{2B}受容体の関与が考えられている。加えてペルゴリド、カベルゴリンとも *in vitro* の系において

セロトニンと同程度の 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性を有することが報告されている。多くの臨床研究により心臓弁膜症発症には麦角系 DA アゴニスト服薬量、服薬期間が関係することが知られている。これら基礎研究、臨床研究の結果は心臓弁膜症発症にはアレルギー等免疫機序を介するのではなく、麦角系 DA アゴニストがもつ薬理作用が関与していることを強く示唆している。

現在本邦での麦角系 DA アゴニストの 1 日使用量はペルゴリドで 1250 μ g、カベルゴリンで 3mg (心臓弁膜症の報告を受けて減量された) に制限されている。しかし、本研究の結果 PD 患者においてペルゴリド血中濃度には約 10 倍、カベルゴリン血中濃度には約 8 倍の個体差を認めた。5-HT_{2B} 受容体アゴニスト活性が麦角系 DA アゴニスト血中濃度に依存することと血中濃度個体差を考慮すると、麦角系 DA アゴニストを長期使用する症例では血中濃度を確認し、投与量を調整することが心臓弁膜症発症リスクの軽減に有用であると思われる。

E. 結論

PD 患者においてカベルゴリン、ペルゴリド血中濃度に 8~10 倍の個体差を認めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 3 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS (2009) 東京

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

パーキンソン病診断における点眼試験の有用性

研究分担者 野元正弘¹⁾

研究協力者 矢部勇人¹⁾，田邊奈千¹⁾，西川典子¹⁾，永井将弘¹⁾

1) 愛媛大学 神経内科・薬物療法内科

研究要旨

パーキンソン病(PD)の自律神経に着目し PD 患者、多系統萎縮症(MSA)患者に点眼試験および MIBG 心筋シンチを施行した。点眼は 40 μ L と一定量のジピペフリンを点眼。MIBG 心筋シンチで H/M 比の低下している PD 群では点眼でも散瞳しやすい傾向が見られた。MSA 群では有意な散瞳は見られなかった。定量的なジピペフリンの点眼は PD の診断に有用である可能性がある。

A.研究目的

パーキンソン病(PD)の自律神経障害については、近年注目されており、病理学的にも交感神経節などに神経細胞脱落や Lewy 小体等が認められることが確認されている。早期診断の分野においても心交感神経機能検査(MIBG 心筋シンチ)の有用性が示されている。しかし、MIBG 心筋シンチは時間的・経費的負担が少なくなく、より簡便な検査が求められる。そこで、当科では、交感神経節後線維機能評価に以前より用いられている交感神経刺激薬の点眼試験を行い MIBG 心筋シンチの結果と比較した。

B.研究方法

対象は PD 患者 7 名（若年性 PD2 名を含む）、多系統萎縮症(MSA)患者 5 名、進行性核上性麻痺(PSP)患者 1 名、健常者 3 名。点眼薬にはエピネフリンではなく、0.04%ジピペフリンを使用。40 μ L と一定の量をピペッターにて点眼。点眼前および点眼 60 分後に赤外線カメラを用いて瞳孔径を測定した。ピペッターは点眼しやすいようグリップ式のものとし、先端が鋭利でないチップを選択した。PD 患者および MSA 患者では MIBG 心筋シンチも施行し、H/M 比を測定した。本研究を

行うにあたっては、愛媛大学医学部附属病院の倫理委員会において承認を得、患者に対して十分な説明を行い、書面にて同意を得た。

C.研究結果

○瞳孔径の変化と MIBG 心筋シンチ

PD 患者のうち H/M 比の低下している群では 5 例目を除き散瞳が見られた。H/M 比の低下しない若年性 PD 群では明らかな散瞳は見られなかった。MSA、PSP、健常者ではいずれも明らかな散瞳は見られなかった。MSA 群のうち 5 例目のみは H/M 比が低下した。(表 1)

表 1 点眼試験および MIBG 心筋シンチの結果

	瞳孔径(mm) 前→後	変化量 (mm)	変化率	MIBG心筋シンチ (早期相/後期相)
PD①	3.8→5.3	1.5	39.5%	1.45/1.22
PD②	2.1→3.8	1.7	81.0%	1.35/1.15
PD③	3.7→7.1	3.4	74.4%	1.39/1.22
PD④	2.6→3.7	1.1	42.3%	1.50/1.30
PD⑤	3.8→4.0	0.2	5.3%	1.33/1.23
PD④(ARJP)	4.0→4.1	0.1	2.5%	1.88/2.10
PD⑤(ARJP)	4.9→6.0	1.1	22.4%	2.02/2.23
MSA①	5.0→4.8	-0.2	-4.0%	1.73/1.54
MSA②	3.8→3.3	-0.5	-13.2%	2.01/1.93
MSA③	4.6→4.8	0.2	+4.3%	2.45/2.19
MSA④	4.6→5.2	0.7	15.6%	1.80/1.40
MSA⑤	5.0→5.4	0.4	8.0%	1.31/1.18
PSP	4.2→4.0	-0.2	-4.7%	
コントロール①	5.7→6.1	0.4	7.0%	
コントロール②	7.3→6.8	-0.5	-6.8%	
コントロール③	4.5→4.8	0.3	6.7%	

MIBG 心筋シンチの施行できた PD 患者と MSA 患者は H/M 比の低下群と正常群に分けて瞳孔径の変化量をグラフ化した。MIBG 低下群において変化量が多い傾向があるが重複する部位も多く見られる (図 2)。

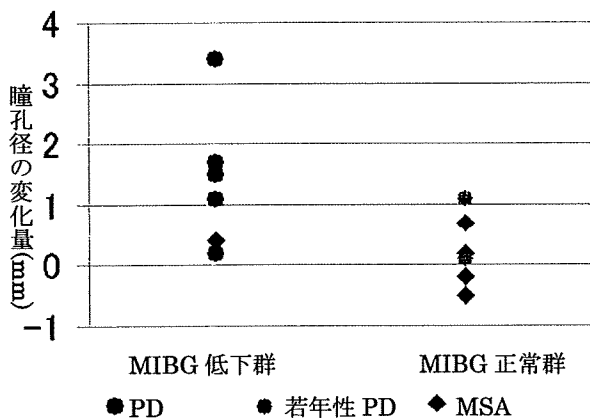


図 1 点眼試験前後の瞳孔径の変化量

同様に瞳孔径の変化率でグラフ化した。この場合、H/M 比の低下している PD 患者で瞳孔径が変化していることが確認できる。H/M 比低下群のうち PD の 1 例および H/M 比が低下した MSA 患者では散瞳が認められていない。これらの症例は MIBG 心筋シンチや点眼試験の再検、臨床症状の経過観も必要になるとと思われる (図 2)。

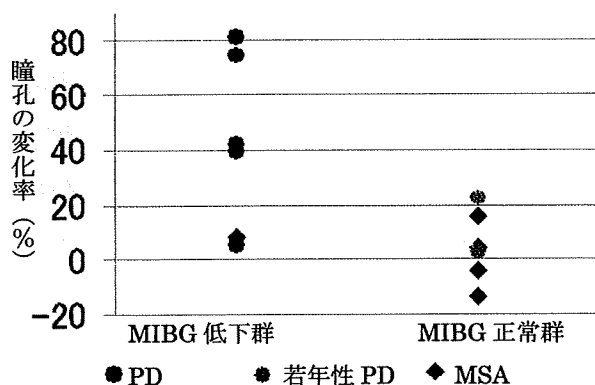


図 2 点眼試験前後の瞳孔径の変化率

有害事象の発現は、点眼試験を施行した被験者全

てにおいて認められなかった。

D. 考察

PD の自律神経障害の主体は交感神経節後線維であるのに対して、MSA 病変の主座は中枢であることが知られている。このため、PD においては MIBG 心筋シンチにおける集積の低下が見られるが、同時に交感神経受容体の過敏性も獲得されるため、点眼試験においても過敏性が認められることとなる。このことを利用して PD と MSA の鑑別を行う試みは過去にも報告がある。Sawada らは PD 患者と MSA 患者にエピネフリン点眼とコカイン点眼を行い、その散瞳の差を計算したところ、PD 患者においてエピネフリン点眼により有意な散瞳が見られ診断に有用であると報告している。しかしながら、エピネフリン単独の結果では、MSA 群と比較し散瞳しやすい傾向はあるものの有意差は見られなかったとしている。また、小松原らは我々と同じジピペフリン点眼を行っているが、この際には PD 群において有意な散瞳は認められなかったと報告している。ただ、この報告では点眼量についての記載は見られなかった。

今回の結果では PD 群において散瞳する傾向が見られた。過去の報告および今回の結果から点眼試験の pit fall について検討してみると 2 つの問題点が浮かび上がる。1 つ目の問題点として点眼量を一定化させることが困難である点が挙げられる。通常の方法では大量に点眼されてしまうことがある。規定の $40 \mu\text{L}$ の点眼を行うと散瞳しない健常者でもピペッターを用いて 2 倍量の $80 \mu\text{L}$ を点眼すると散瞳することが確認された。ピペッターを用いた点眼では点眼液の重量の誤差は 1mg までであったが、通常の方法では重量に約 2 倍のばらつきが見られた。点眼量が一定しないことが、点眼試験の報告において結果が一定しない原因のひとつとなっている可能性がある。また、2 つ目の問題点として薬物の移行率の問題も考えられる。今回の試験に用いたジピペフリンはエ

ピネフリンに2個のピバリル酸をエステル結合させ眼内移行をよくさせたプロドラッグであり、眼内に入ると加水分解によりエピネフリンに変換され効果を発揮する。エピネフリンと比較し眼内移行率が良く、効果が安定することが知られている。この2点を考慮すると、定量的なジピペフリン点眼を行うことにより、単剤による点眼試験でもPDの診断に有用である可能性がある。

E. 結論

PD患者およびMSA患者に点眼試験を施行した。PD患者では交感神経節後神経機能障害を反映し、交感神経作動薬に対して過敏反応を呈する傾向を示した。定量的なジピペフリンの点眼では、単剤でもPDの診断に有用である可能性がある。

参考文献

Hideyuki Sawada. Et al, JAMA 2005

小松原千鶴子ら 自律神経 1998

F. 健康危険情報

点眼試験による有害事象は認められなかった

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第50回日本神経学会総会(2009) 宮城

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 予定なし

2. 実用新案登録 予定なし

3. その他 予定なし

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

パーキンソン病の傍脊柱筋の病理学的検討

研究分担者 近藤智善¹⁾

研究協力者 村田顕也¹⁾, 三輪英人¹⁾

1) 和歌山県立医科大学神経内科

研究要旨

経過 13 年の軽度側彎を呈するパーキンソン病患者（P 病）の傍脊柱筋部にて生検を行い病理学的検討を行った。P 病の筋線維は円形で大小不同を呈し、結合織増生と脂肪混在が高度であった。タイプ 1, タイプ 2 線維の筋線維直径は P 病では対照に比べいずれも有意に萎縮しており特に、タイプ 2 線維萎縮が著明であった。P 病のタイプ 1 線維比率は 63%と、対照の 53%に比べ増大していた。P 病ではシトクローム C 染色にて筋線維の染色性の粗造化が認められたが、間質・血管周囲・筋線維内への炎症細胞浸潤や壊死・再生筋線維も認めなかった。これらの変化は、脊柱起立筋の虚血性変化や廃用性変化により出現した可能性が想定される。側彎を有するパーキンソン病患者では腰痛出現時には、既に傍脊柱筋の筋萎縮や脂肪混在が高度で不可逆的变化を呈していることも多い。これらの変化が出現する前から治療的介入（適切な薬物療法やリハビリテーション）を積極的に行い、側彎予防を行うことが重要である

A.研究目的

私たちは、これまでに本班会議にて、パーキンソン病患者では、脊柱起立筋の筋緊張異常により筋線維が虚血状態に陥り、筋萎縮・脂肪変性が誘発される可能性を報告してきた。

パーキンソン病患者に出現する側彎の原因としてこれまで様々な要因が報告されているが、傍脊柱筋の病理学的検討はほとんどなされていない。今回、側彎症を有するパーキンソン病患者の傍脊柱筋の病理学的検討を行う機会を得たので報告する。

B.研究方法

【対象】症例（P）は、72 歳男性。13 年前に右手の安静時振戦を自覚。1-dopa/DCI を処方され経過観察されていた。3 年前から症状進行しプラミベキソールが処方された。1 年前から幻覚（虫が這う）を自覚。半年前から幻覚が増悪し、また起立時に Th10 を中心に右に凸方向へ傾く様になり、同部位に背部痛を自覚していた。幻覚・不眠が高度になったため、当科紹介され入院となった。入院時、1-dopa/DCI 600mg, プラミベキソール 0.5mg, エンタカポン 300mg, クエチアピン 50mg 内服していた。方法] 患者の同意を得て、背部痛を訴える Th10 付近の右最長筋にて筋生検を施行した（図 1）。採取筋は急速凍結させ、連続切片を作製し、組織化学染色と免疫染色（anti-human myosin heavy chain fast/developmental monoclonal antibody; Novo Castra）を行った。一方、同意を取得し、脊柱管狭窄症の手術時に採取

した 70 歳男性の最長筋を対照（C）とした。

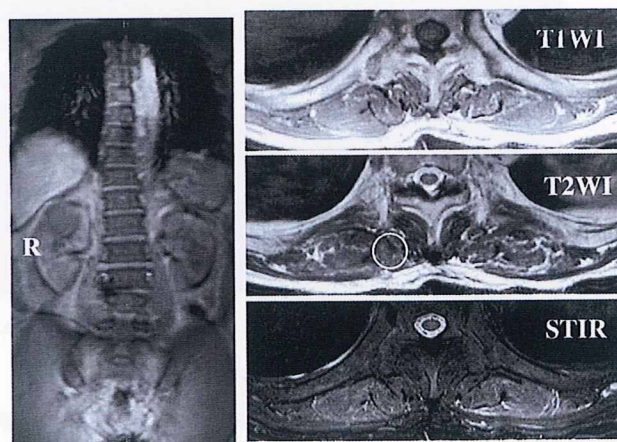


図 1 患者の MRI 像

軽度の右に凸の側彎を認める。○部で生検を施行した。

C.研究結果

P 病の筋線維は円形で大小不同を呈し、結合織増生と脂肪混在が高度であった（図 2）。タイプ 1, タイプ 2 線維の筋線維直径は P 病では C に比べいずれも有意に萎縮しており特に、タイプ 2 線維萎縮が著明であった（図 3, 4）。P 病のタイプ 1 線維比率は 63%と、C の 53%に比べ増大していた（図 5）。P 病ではシトクローム C 染色にて筋線維の染色性の粗造化が認められたが（図 6）、間質・血管周囲・筋線維内への炎症細胞浸潤や壊死・再生筋線維

も認めなかった (図 2)。

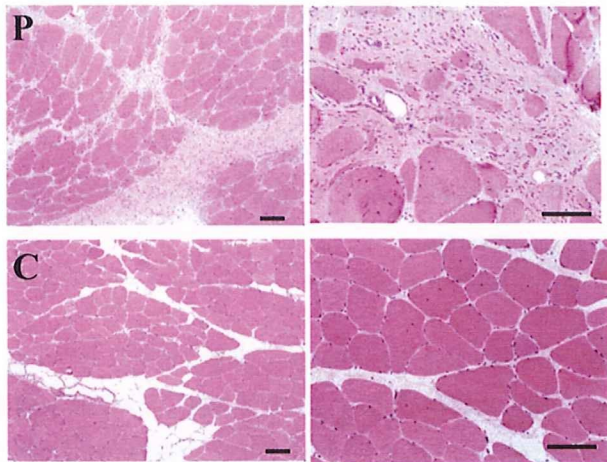


図 2 傍脊柱筋の HE 染色 (Bar 100 μm)

P: Parkinson's disease C: Control

P 病の筋線維は円形で大小不同を呈し、結合織増生と脂肪混在が高度であった細胞浸潤なく壊死・再生像は認めない。

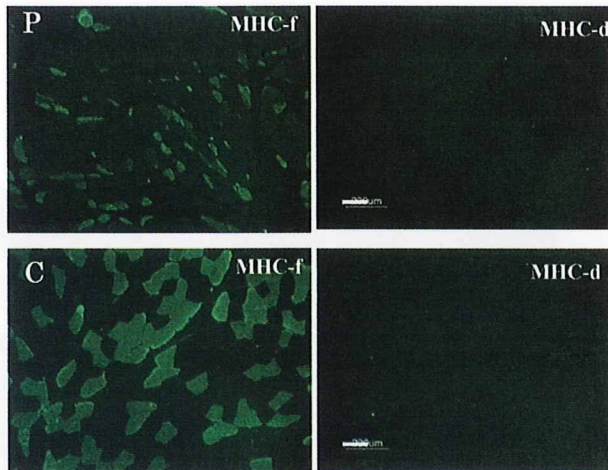


図 3 免疫染色 (anti-MHC-f, MHC-d) (Bar 150 μm)

P: Parkinson's disease C: Control

P 病では、MHC-d 陽性の再生筋線維はなく、MHC-f (速筋) 萎縮が著明

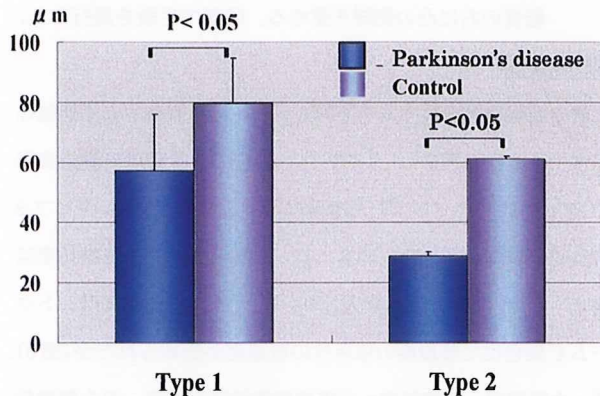


図 4 筋線維直径

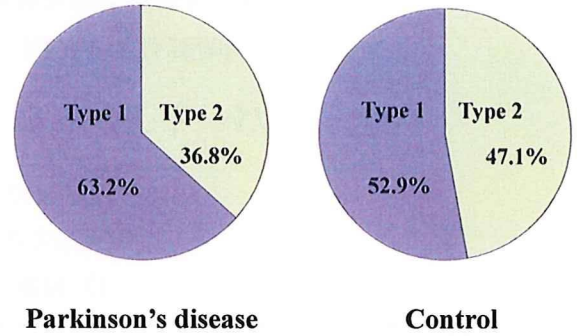


図 5 筋線維タイプ分布

Parkinson 病では、タイプ 2 (速筋) 萎縮が著明

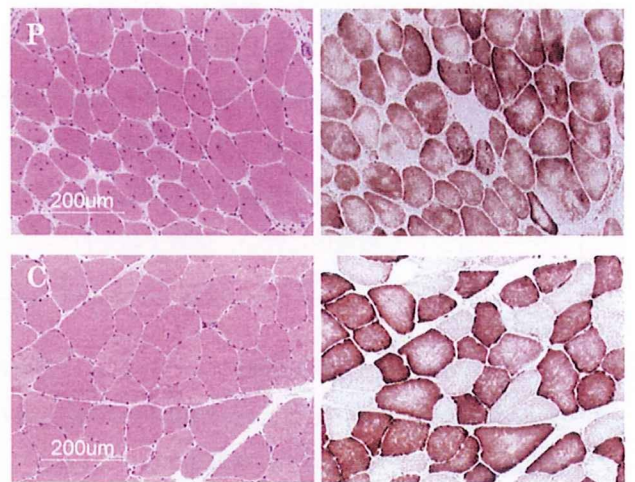
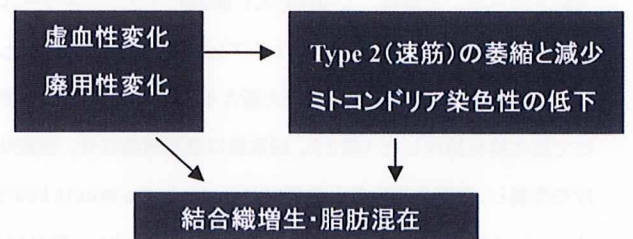


図 6 HE と CCO (シトクロム C オキシターゼ) 染色

P: Parkinson's disease C: Control

P 病では、CCO の染色性に粗造化が認められる。

側彎を呈した傍脊柱筋の筋線維は、壊死・再生を伴わない筋原性変化を認め、廃用性萎縮を示すタイプ 2 線維 (速筋) 萎縮と 2 次性変化としてタイプ 1 線維 (遅筋) 優位を示した。さらに、結合織増生と脂肪混在が高度であった。これらの変化は、脊柱起立筋の虚血性変化や廃用性変化により出現した可能性が想定される。



E. 結論

今回の検討から、傍脊柱筋は腰痛出現時には、既に不可逆的変化を呈している可能性がある。これらの変化が出現する前から治療的介入（適切な薬物療法やリハビリテーション）を積極的に行い、側彎予防を行うことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1) 第3回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस

2) The Movement Disorder Society's

13th International Congress of Parkinson's disease

and movement disorders

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

パーキンソン病の姿勢異常に対する傍脊柱筋トレーニングの効果

研究分担者 藤本健一

研究協力者 川上忠孝，中野今治

自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

パーキンソン病ではしばしば姿勢異常を認める。姿勢異常の原因は多岐に渡るが、傍脊柱筋の筋力低下はその主たる原因と考えられる。そこで傍脊柱筋の筋力トレーニングのための簡単な運動を考案し、姿勢異常を呈するパーキンソン病患者 50 人に指導した。6ヶ月間継続できたのは 13 名だったが、そのうち 8 名で姿勢異常の改善を認めた。また、この運動によって姿勢異常のみならず、痛みや便秘なども改善した。傍脊柱筋の筋力トレーニングは姿勢異常を伴うパーキンソン病患者の治療法として有用である。

A.研究目的

パーキンソン病ではしばしば①頭頸部の前屈（首下がり，dropped head, dropped head syndrome, disproportionate antecollis），②体幹の前屈（腰曲がり，camptocormia, bent spine），③体幹の傾き（側屈，側彎，scoliosis，側方反張，pleurothotonus，Pisa 症候群）などの姿勢異常を伴う。姿勢異常によってバランス障害を生じて転倒や骨折のリスクが増すほか，筋緊張による腰痛や背部痛，腹圧上昇による逆流性食道炎や頻尿，肺活量低下による呼吸不全や声量の減少，静脈環流障害による下肢の浮腫や静脈瘤を引き起こすなど，姿勢異常は様々な面でパーキンソン病患者の日常生活の阻害要因となっている。姿勢異常の原因は多岐に渡るが，傍脊柱筋の筋力低下はその主たる原因と考えられる。そこで傍脊柱筋の筋力トレーニングのための簡単な運動を考案し，パーキンソン病患者の姿勢異常に対する効果を検討した。

B.研究方法

外来通院中のパーキンソン病患者の中で，姿勢異常を呈する患者 50 名を対象として，以下に示す傍脊柱筋の筋力トレーニングを指導した。実施状況を記録するためのワークブックを作成し，実施するた

びに各運動を実施した回数を記入することとした。トレーニングの実施状況はこのワークブックの記録で確認した。

傍脊柱筋の筋力トレーニングは，横になって実施する①～④の運動と，立位で実施する⑤の運動からなる（図 1）。横になって実施する運動は①～④を 1 クールとして毎食前に行うこととし，1 日 3 クール実施した。筋力トレーニングを長時間行うと筋肉痛の原因となるので，1 クールの実施時間は 3 分以内とした。立位で実施する運動⑤はより短時間で実施できるように 1 クールを 3 回とし，10 秒前後で実施できるようにした。

横になって実施する運動

- ① 仰臥位に寝てお尻を持ち上げる。回数を競うわけではないので，ゆっくりと弓なりになるまでお尻を持ち上げる。
- ② 仰臥位に寝て空中で自転車漕ぎをする。難しければ両足を伸ばしてゆっくり上下させる運動から開始する。
- ③ 仰臥位に寝て両肩を固定し，両膝を揃えてゆっくりと左右に腰をひねって腰の筋肉をストレッチする。④の前に行うことでぎっくり腰を予防する。

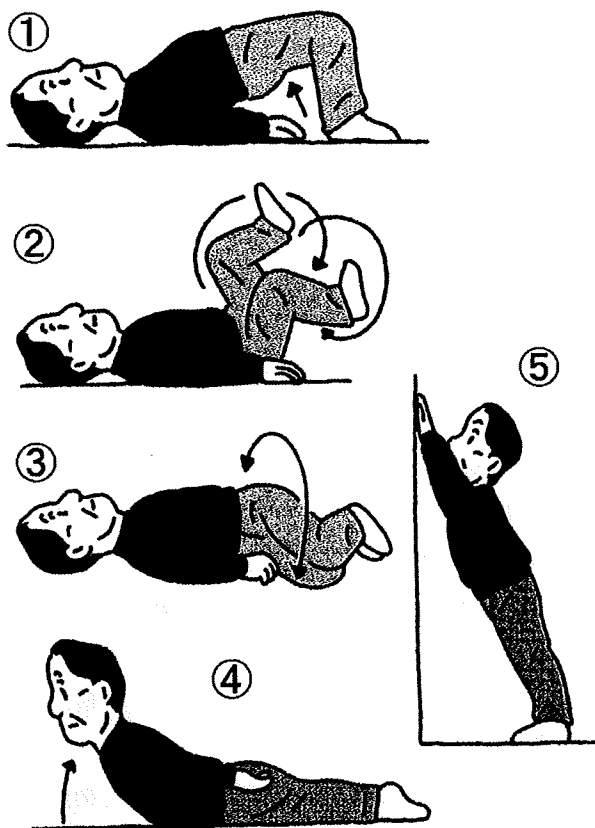


図1 傍脊柱筋の筋力トレーニングの実際

- ④ 腹臥位になり両手を後ろに組んで上半身を反らす。背筋の筋力をつける一番大切な運動である。難しくければ四つん這いになって天井を見る運動から開始する。

立位で実施する運動

- ⑤ 手を高く伸ばして壁の前に立ち、お腹を壁に付けて戻す。最初は壁の近くに立って実施するが、上手に出来るようになったら徐々に壁から離れて立つ。日常生活の中での習慣となるように、トイレから出たら必ず1クール3回を実施する。

(倫理面への配慮) 本研究は介入を伴う臨床研究であるが、介入の内容は被験者が自主的に実施する軽い体操(筋力トレーニング)であり、被験者に危害がおよぶことはない。研究は通常の日常診療の範囲内で行った。

C.研究結果

傍脊柱筋の筋力トレーニングを指導した50例のうち①～④の運動を6ヵ月以上にわたり規定の75%以上実施できたのは13例(男性7例,女性6例)にすぎなかった。⑤の運動は記録が不完全な症例が多く、今回の検討から除外した。

13例中8例で姿勢異常の改善を認めた。①～④の運動のなかでは、特に④の運動を継続して実行し、トレーニングの回数を徐々に増やした症例で姿勢異常の改善が明らかだった。効果を認めるまでの期間はトレーニング開始前の姿勢異常が軽い症例ほど早かった。しかし呈示症例のように著しい姿勢異常を呈する症例でも、時間をかければ効果を得ることができた。トレーニングによって多くの症例で、姿勢異常の改善に先行して腰痛や背部痛の改善を認めた。また、副次的な効果として、便秘が改善した症例があった。

(チャンピオンケースの呈示)

症例：79歳の男性

71歳のときに右手の振戦と歩行緩慢で発症

72歳でL-dopa・DCIとpergolideの服薬開始

79歳のときに急激に姿勢異常が出現したため、3ヵ月後に当科を紹介受診した。図2に示すような著明な姿勢異常を示し、背部痛を訴えた。両側の胸鎖乳突筋に著明な筋緊張を認め、臥位になっても頭部が宙に浮いたままであった。UPDRS-III(運動スコア)は表情0, 会話0, 安静時振戦(頭頸部0, 四肢とも各1), 姿勢時振戦(両側0), 筋強剛(首3, 右手1, 左手0, 右足0, 左足0), 指タップ(右0, 左0), グーパー(右0, 左0), 回内回外(右0, 左0), 片足踏み(右0, 左0), 起立2, 姿勢4, 歩行1, 姿勢反射2, 動作緩慢2の合計19点であった。この時点での服薬はL-dopa・DCI 500 mg, pergolide 1250 μg, selegiline 2.5 mgで、pergolideの用量は少なくとも過去3年間は変化していなかった。

3年間は用量変更していないので関係ないとは思いつつも、ドパミンアゴニストによる姿勢異常が報告されているためpergolideを中止し、L-dopa・

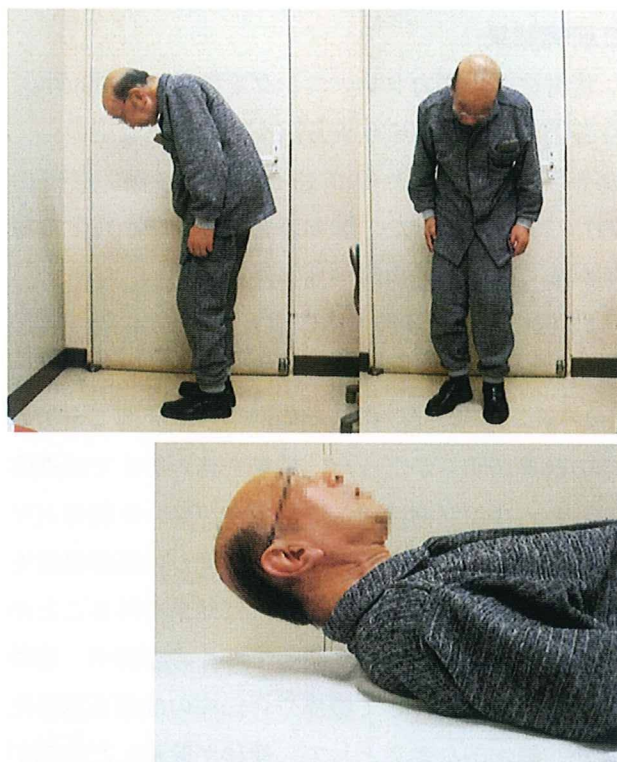


図2 初診時の姿勢異常

立位では著明な首下がり，軽度の腰曲がり，軽度の右への側屈を認め，後頸部痛を伴う。両側の胸鎖乳突筋の筋緊張が強く，仰臥位になっても頭がベッドに付かない。

DCI を 500 mg から 550 mg に増量した。傍脊柱筋の筋力トレーニングを指導したが，著しい姿勢異常のために腹臥位になって④を実施することができなかった。そこで四つん這いになって天井を見て背筋を収縮させる運動から開始した。2ヵ月後再診時に姿勢異常は改善していなかったが，臥位で頭がベッドに付くようになった。4ヵ月後も姿勢異常は変化なかった。半年を過ぎた頃から腹臥位になって④の運動ができるようになり，その後急速に姿勢異常が改善した。10ヵ月目には見違えるほど改善し，16ヵ月目にほぼ正常となった（図3）。

D. 考察

傍脊柱筋の筋力トレーニングを指導した 50 例のうち 6 ヶ月以上にわたりトレーニングを持続できたのは 13 例に過ぎなかった。口頭で筋力トレーニングを指示では 6 ヶ月後の実施率は約 1 割に過ぎなかったため，ワークブック作り記録する効果は認めら

れたが，それでも実施率は著しく低かった。運動障害のある患者に自主トレーニングを実践させることの難しさを改めて認識させられる結果であった。今後チャンピオンケースを紹介したりコンテストを実施したりするなど，患者の意欲を引き出す取り組みが必要であると考えられた。

パーキンソン病の姿勢異常の原因は多岐にわたる。研究開始前には，傍脊柱筋の筋力トレーニングは後頸筋群の筋力低下が原因の症例には有効だが，前頸筋の筋トーン亢進に起因する症例には無効ではないかと推察していた。ところが呈示した症例のように，仰臥位でも頭部がベッドに付かないほど両側の胸鎖乳突筋の筋トーンが高い症例においてもトレーニングの効果を認めた。すなわち傍脊柱筋の筋力トレーニングは，原因を問わず姿勢異常を呈する全てのパーキンソン病症例において試みる価値があると考えられた。

姿勢異常の改善は，副次的な効果として腰痛，背部痛の改善や便秘の改善を認めた。今回の症例には含まれなかったが，パーキンソン病に多い逆流性食道炎や下肢の浮腫などにも良い影響を与えることが期待される。従来パーキンソン病の治療は薬物療法に重点が置かれていたが，傍脊柱筋の筋力トレーニングは安全かつ安価にできる方法であり，今後多くのパーキンソン病患者に試みるべき運動療法と考えられる。

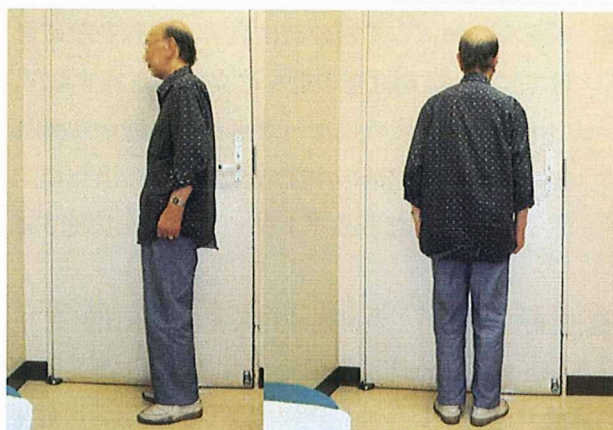


図3 傍脊柱筋の筋力トレーニング開始 16 ヶ月後首下がり，腰曲がり，右への側屈とも改善している。後頸部の痛みも消失した。

E. 結論

傍脊柱筋の筋力トレーニングはパーキンソン病の姿勢異常に対する有効な治療法であることが明らかとなった。姿勢異常のみならず、痛みや便秘などに対する効果も認められるので、多くのパーキンソン病患者に勧められる治療法である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 藤本健一：治療上の問題点と対策「姿勢異常」。日本臨床増刊号「パーキンソン病」67,475-478,2009.
2. Fujimoto K : Management of non-motor complications in Parkinson's disease. J Neurol 256 Suppl 3, S299-305, 2009.
3. 藤本健一：パーキンソン病におけるジスキネジアへの対応は？いきなり名医，パーキンソン病 Q&A (服部信孝 編) 日本医事新報社，東京，pp74-77，2009.
4. 藤本健一：パーキンソン病の遺伝子治療。パーキンソン病診療 Q&A (水野美邦編) 中外医学社，東京，pp343-351.
5. 藤本健一：Parkinson 病治療における COMT 阻害薬の位置づけは。EBM 神経疾患の治療 (岡本幸市，棚橋紀夫，水澤英洋 編) 中外医学社，東京，pp250-256,2009.
6. 藤本健一：パーキンソン病治療薬。Nursing Mook 56;薬の作用メカニズム&服薬指導 (藤村昭夫編) 学研メディカル秀潤社，東京，pp106-110.

2. 学会発表

1. Fujimoto K, Kawakami T, Ikeguchi K, Nakano I. High incidence of impulse control disorders (ICD) in Parkinson's disease (PD) patients with sudden onset of sleep (SOOS) at the wheel. The 13th

international Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. パリ，2009年6月9日

2. 藤本健一，中野今治：突発的睡眠によるパーキンソン病患者の自動車事故の検討。第50回日本神経学会総会，仙台，2009年5月21日
3. 清水綾子，藤本健一，中野今治：多系統萎縮症のパーキンソン型 (MSA-P) を疑う最初の症状について。第50回日本神経学会総会，仙台，2009年5月22日
4. 中村優子，菱田良平，川上忠孝，池口邦彦，藤本健一，中野今治：レビー小体型認知症 (DLB) の臨床スペクトラムの検討。第50回日本神経学会総会，仙台，2009年5月22日

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

特になし

Ⅲ. 研究成果に関する一覧表

英文単行本

著者名	論文題名	書名	(編集者名)	発行社名	(発行地名)	出版西暦年	頁
Inoue H, Kondo T, Lin L, Mi S, Isacson O, Takahashi R	Protein Misfolding and Axonal Protection in Neurodegenerative Diseases	In Protein folding and misfolding: neurodegenerative diseases	Ovadi J	Springer	Hungary	2009	97-109