

Fig. 1 Relationship of 36 patients with FK506. There were 36 patients who had been treated with FK506 for at least one year between 2001 and 2008. Thirty-four patients were divided into groups A and B consisting of 24 and 10 patients, respectively, while 2 patients were omitted from this analysis because one was transferred to another hospital and the other has been treated for less than one year.

より1年以内に投与終了とした患者1例をA群 (N=24)、副作用のために継続中止とした10例をB群とし、1年以内に転院のため追跡できなかった1例と投与期間が1年に満たない1例は解析から除外した (Fig. 1)。A群とB群の患者背景を Table 1 にまとめた。

PSLにFK506を追加投与することにより、①短期的 (~1年)にPSLの減量ができたかどうか、②FK506の投与期間が2年以上と長期になってもPSLの減量は維持できたか否かを調べ、FK506の有効性及び安全性を検討した。解析対象はA群の23例とし、Fisher正確検定とWilcoxon検定を用いて有意差検定を行った。

結 果

A群24例とB群10例の群間には性別、発症年齢、胸腺腫の有無、発症から胸腺摘出までの期間、発症から当科受診までの期間、FK506投与開始年齢、発症からFK506投与開始年齢までの期間、胸腺摘出からFK506投与開始までの期間に有意差はなかった (Table 1)。唯一有意差があったのはFK506の投与年数であった (Ta-

ble 1)。A群には2例、B群には1例の小児期発症の患者が存在していた。A群の2例は1歳、3歳で発症、それぞれ10歳 (現在20歳)、13歳 (現在37歳)のときに胸腺摘出手術を施行、どちらも退縮胸腺であった。B群の1例は8歳時発症の難治性眼筋型MGで現在40歳であるが、手術を行っていなかった。また、A群には抗MuSK抗体陽性のため手術を施行していない1例の患者が含まれていた。一方、B群のFK506の投与中止の理由としては、クリプトコッカス髄膜炎、敗血症、肺炎の感染症合併が3例、糖尿病 (DM)の悪化が3例、肝機能障害が1例、その他入浴時のかゆみ、手足のむくみ・不眠、倦怠感・下肢の脱力・息苦しさがそれぞれ1例ずつであった。これらB群の患者10人において特異な患者背景は認めなかった。また、中止までの期間は、1ヵ月以内が3例、3ヵ月以内が3例、6ヵ月以内が2例、1年以内が2例であった。

A群の中から症状改善により1年以内に投与を終了した1例を除いた23例を、FK506投与開始から1年間に注目し、PSL投与量の推移を見た (Fig. 2)、23例の平均

Table 1 Comparison between groups A and B. Fisher's exact test or Wilcoxon test was performed for seven items. There were no significant differences in six items between the two groups, while the duration of FK506 treatment was longer in A group with a significant difference.

	A	B	A and B	Comparison between A and B
Sex (Male/Female)	8 (33.3%)/16 (66.7%)	5 (50.0%)/5 (50.0%)	13 (38.2%)/21 (61.8%)	P = 0.451 ¹⁾
Age at onset	45.1 (1~78)	37.5 (8~65)	42.9 (1~78)	P = 0.228 ²⁾
Thymoma (+/-/no operation)	14 (58.3%)/9 (37.5%)/1 (4.2%)	6 (60.0%)/3 (30.0%)/1 (10.0%)	20 (58.8%)/12 (35.3%)/2 (5.9%)	P = 1.000 ¹⁾
Duration from onset to thymectomy	2.46 (-4.8~11.7)	1.64 (0.2~4.1)	2.23 (-4.8~11.7)	P = 0.901 ²⁾
Duration from onset to hospital	3.3 (0.1~21.9)	4.08 (0.1~14.0)	3.53 (0.1~21.9)	P = 0.955 ²⁾
Age at FK506 treatment	53.96 (18~79)	52.6 (28~73)	53.56 (18~79)	P = 0.722 ²⁾
Duration from onset to FK506 treatment	8.87 (0.5~29.2)	15.1 (0.3~35.0)	10.7 (0.3~35.0)	P = 0.306 ²⁾
Duration from thymectomy to FK506 treatment	6.76 (0.1~20)	12.01 (-0.6~34.5)	8.23 (-0.6~34.5)	P = 0.648 ²⁾
Duration of FK506 treatment	3.63 (0.7~7.8)	0.27 (0.0~0.8)	2.64 (0.0~7.8)	P < 0.001*** ²⁾

1) : Fisher's exact test

2) : Wilcoxon test

values : mean (minimum-maximum)

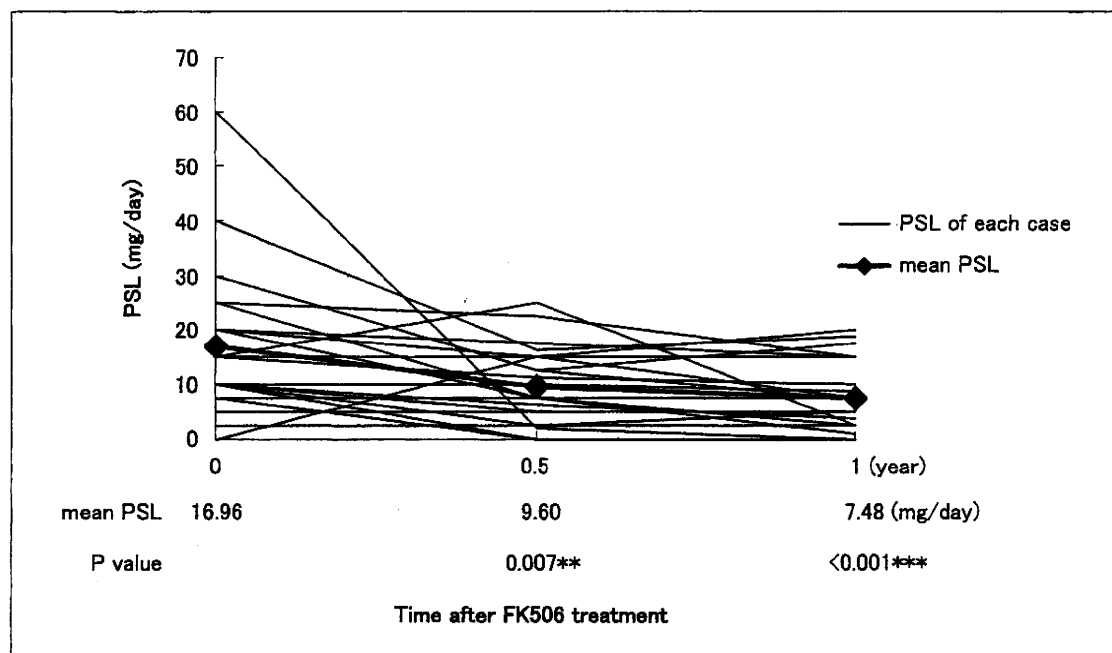


Fig. 2 PSL dosage of 23 patients for the first year. PSL dosages for each of the 23 patients are shown by line graphs. The mean dosages were 16.96 mg, 9.60 mg, and 7.48 mg at 0, 6 months later and one year later, respectively with a significant difference.

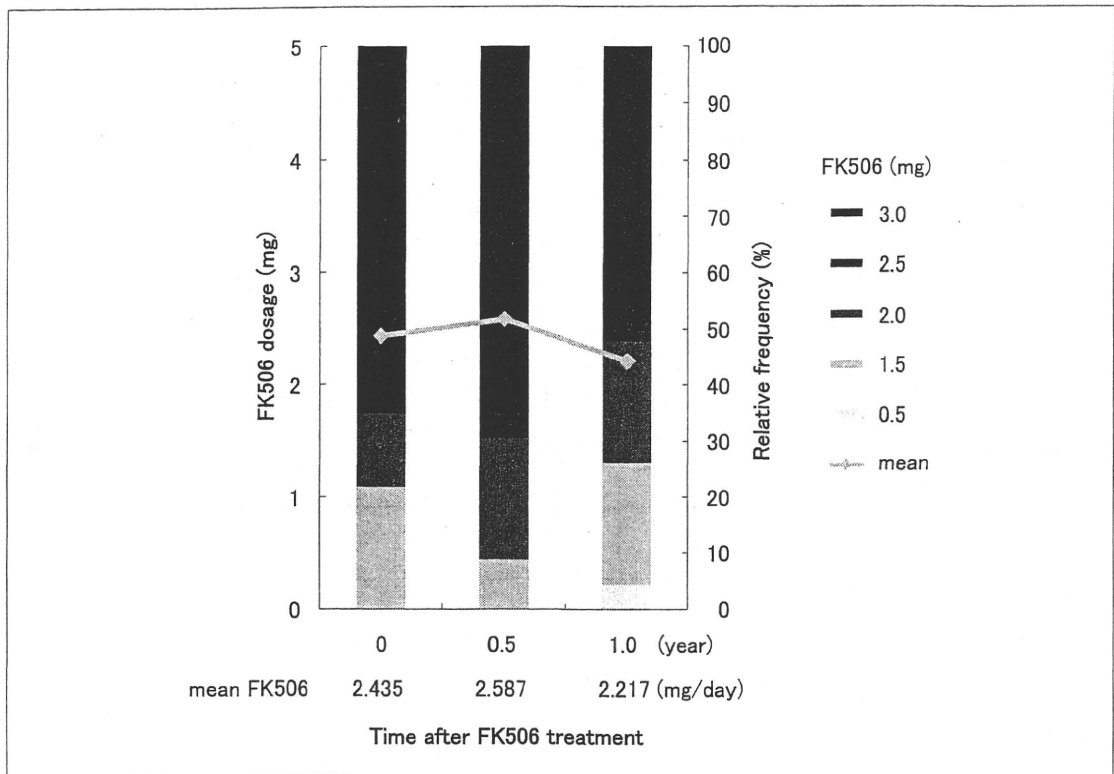


Fig. 3 FK506 dosage of 23 patients for the first year. The mean FK506 dosages 6 months later and one year later were not significantly reduced compared to that at the beginning.

PSL量はFK506開始時16.96mg/日、0.5年後は9.60mg/日 ($P = 0.007^{**}$)、1年後は7.48mg/日 ($P < 0.001^{***}$)と有意に低下した (Fig. 2, Table 2)。また初期の投与量から50%以上の減量のできた患者は11例であった。一方、FK506量は2.435mg/日、0.5年後2.587mg/日、1年後2.217mg/日と推移し、大きな変動はなかった (Fig. 3)。しかし、1日3mgを服用する患者の割合はわずかに減少した (Fig. 3)。1年後のPSL増減幅を個々の患者で調べると、5mg/日未満は1例、5mg/日以上～10mg/日未満の減量患者は6例、10mg/日以上～20mg/日未満の減量のできた患者は5例、それ以上の減量が可能であった患者は4例であった (Fig. 4)。60mg/日の大幅な減量のできた1症例の詳細は以下の通りである。患者は57歳女性で、2005年2月中旬にクリーゼとなり、入院翌日には人工呼吸器装着、そしてICU管理となった。それまでは抗コリンエステラーゼ薬のみでコントロールされていた。入院後にPSL 20mg/日で開始し、2月下旬には60mg/日に増量、3月中旬にFK506を3mg/日追加した。PSL 60mg/日の投与4週間後から50mg/日へと漸減を始め、10月には1mg/日、2006年の1月には終了した。ま

た、PSL量に変化のなかった患者は6例、逆に7.5mg/日の増量となった患者は1例であった (Fig. 4)。PSLの投与量を減らすことができた患者は23例中16例の約70%であった。

FK506によるPSLの減量効果を1年から5年後まで追跡した。Table 2に患者のPSL投与量をまとめた。今回の検討では1年以上FK506を投与できた23例のうち、3例が1年以上2年未満の投与中、2例が改善のため投与終了、1例が咽頭痛の合併により中止となったため、2年後の有効性を確認できた患者数は17例であった。3年後と4年後は13例、12例と減少したが、いずれも投与期間が満たなかった。5年後は4例減少して8例となったが、1例は肺炎の合併により4年11ヵ月で中止、3例は4年以上5年未満の投与中の患者であった。いずれの投与期間においてもPSLは有意な減少を維持できたが、2～3年以降は7mg/日前後に落ち着いた。また、7年以上投与している患者も3例存在し、FK506は有効であると同時に安全であると考ええる。5年間投与した8例において、FK506は開始時平均投与量2.5mg/日、5年後は2.31mg/日と不変であった。なお、抗AchR抗体と

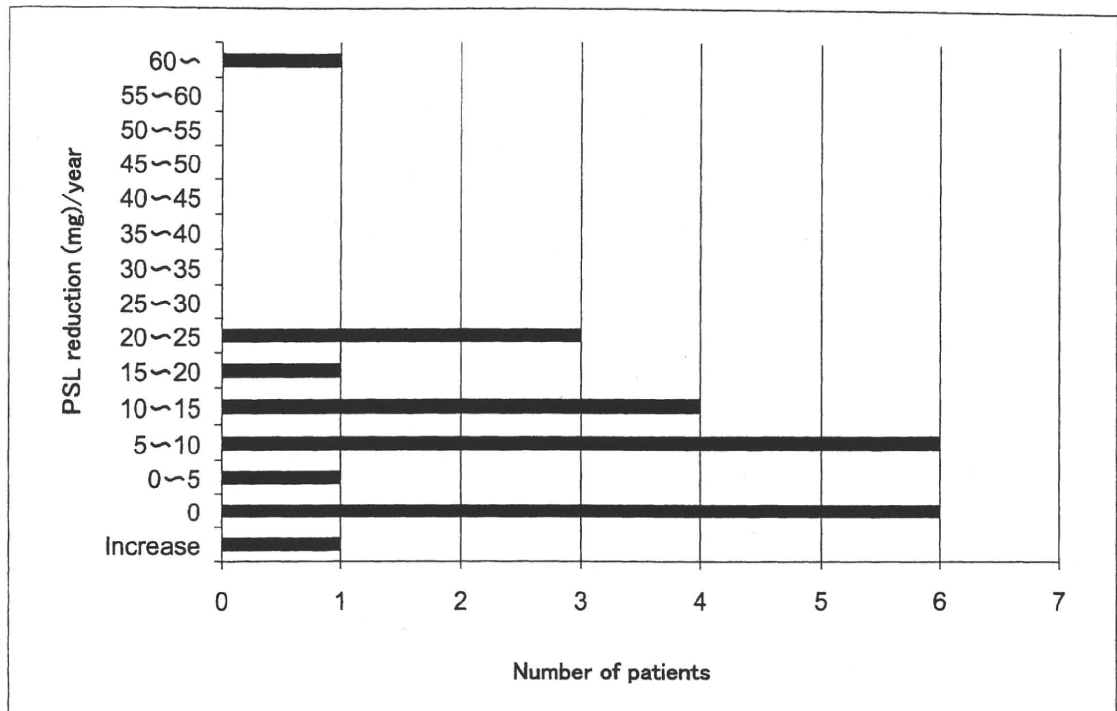


Fig. 4 Change in PSL dosage for each of the 23 patients. Sixteen patients showed PSL reduction with a range of 1.25 mg/day to 60 mg/day one year later, while no change was seen in 6 patients and an increase of 7.5 mg/day was noted in one patient.

Table 2 PSL dosage after FK506 treatment. Dosages of PSL every six months for one to five years are shown. Mean PSL dosages were significantly reduced compared to that at the beginning.

	FK506 treatment	0.5 year	1.0 year	1.5 year	2.0 year	2.5 year	3.0 year	3.5 year	4.0 year	4.5 year	5.0 year
PSL (N = 23) (mg)	16.96	9.60	7.48								
P value		0.007**	< 0.001***								
PSL (N = 17)	17.79	9.60	7.32	7.029	7.132						
P value		0.011*	0.004**	< 0.001***	0.001**						
PSL (N = 13)	20.00	9.77	7.96	7.788	7.212	7.788	6.769				
P value		0.004**	0.002**	0.004**	0.002**	0.004**	0.004**				
PSL (N = 12)	16.67	10.42	8.63	8.438	7.396	8.021	6.917	6.25	6.563		
P value		0.008**	0.004**	0.008**	0.004**	0.008**	0.008**	0.006**	0.005**		
PSL (N = 8)	20.63	12.66	10.44	10.313	8.75	9.688	8.031	7.344	7.666	6.563	7.813
P value		0.031*	0.031*	0.031*	0.023*	0.031*	0.031*	0.031*	0.031*	0.023*	0.039*

N indicates number of patients.

P value is obtained by Wilcoxon test.

HbA1cについては定期的に測定されていないため、評価が困難であった。

考 察

MGの治療薬には、経口薬として①抗コリンエステラーゼ薬、②PSLなどのステロイド薬、③免疫抑制薬

(FK506とCyA), 注射薬もしくは点滴薬としては, ④methylprednisolone, ⑤免疫グロブリン, その他に⑥胸腺摘出, ⑦血液浄化が挙げられる^{1,6)}. MG治療の基本は胸腺摘出後のステロイド薬(PSL)の経口投与であるが, 難治症例の場合, ステロイドパルス療法が必要になる. しかし副作用(糖尿病⁷⁾, 骨粗鬆症, 胃潰瘍, 感染症など)を考慮すると投与できない場合や, 継続治療が困難となることもある. さらに患者の高齢化にともない, PSLの投与はさらに慎重にならざるを得ない.

今回の検討では, FK506投与開始後の1年間で23例中16例で, 平均16.96mg/日から7.48mg/日まで, すなわち9.48mg/日のPSLの減量を認め, そのうちの11例は初期PSL量の50%以上を減らすことができ, 非常に有効な結果を得た. しかしながら, もともとPSLの減量ができた患者に, FK506を併用した可能性や抗コリンエステラーゼ薬の使用量の変化及びステロイドパルス療法や免疫グロブリンの大量療法の併用が影響している可能性は否定できない. その点Kawaguchiら⁸⁾はPSLの減量によりMG症状の再燃した経験のある17例の患者について, FK506の有効性を報告している. 今回のPSLの減量のできた16例のうちの1例は60mg/日から0mg/日へと完全に投与中止できた. これがFK506の真の効果かどうか不明である. しかしFK506の投与により急速なPSLの減量が可能となり, 1年後には95%の患者でPSLの離脱ができたとするPonsetiら⁹⁾の報告もあり, 決して特異な症例とは思われない.

我々は1年という短期に加え, 2~5年の長期に及ぶFK506の有効性を検討することができた. 投与開始時の平均PSL量が16~20mg/日, 2年後は約7~8mg/日, その後も6~9mg/日の投与量を維持できた(Table 2). 今回の結果は, 投与期間にかかわらず, 1年後にはほぼPSL量を半減できたという点はTadaら¹⁰⁾の報告と一致していた. また, FK506投与時のPSL(12.5mg/日)が有意差を持って減少したのは6ヵ月後(9.0mg/日)で, その後は著変なく, 3年後が8.0mg/日であったとするFurukawaら¹¹⁾の報告に類似していた.

我々は2009年に, CyAを投与した9例のMG患者について報告した⁹⁾. 定量的な検討は行っていないが, CyAを併用することで10mg/日以上PSLの減量ができた3例とPSLを併用しない状態を維持している1例を有効群, PSLの減量が10mg/日に達しない1例をやや有効群とし, 計5例(約56%)をCyA有効例と判定した. 副作用による中止は2例, PSLの増量が1例, 転院のために追跡不可能が1例であった. 今回の36例の検討では, 23例(約64%)が1年以上の継続投与が可能であったが, 実際にPSLの減量に至った患者は16例(約44

%)であった. しかしながら, 症状改善のために1年に満たないうちにFK506を中止できた患者や未だ1年に満たない患者を有効とすれば50%(18/36例)である. また副作用出現による中止率は約33%(12/36例)で, そのうち感染症が原因となった割合が約42%(5/12例)であった. CyAとFK506との有効性の比較に関しては, CyAからFK506に変更することにより, PSLの投与中止や減量及び副作用の軽減が可能となったとする報告もある^{12,13)}. 我々の検討ではCyAの投与患者数が少なく, 定量的な評価を行っていないため比較は困難であった.

FK506及びCyAは難治性MG患者においては期待できる治療薬であるが, どちらを第一選択薬にするかは決まっていない. また投与する時期に関しても一定の基準はない. 両薬剤ともMG治療においては新しく, 今後は有効性, 安全性に関するエビデンスを蓄積し, 個々の患者に適した治療法を検討する必要がある.

結 論

PSLにFK506を併用することにより, 36例中16例(約44%)の患者において, 投与1年後にPSL量を減量することができた. また, 5年に及ぶ長期投与でも有効性と安全性を確認できた.

[註]

(一般名)	(商品名)
cyclosporin	ネオーラル
methylprednisolone	ソル・メドロール
prednisolone	プレドニン
tacrolimus	プロGRAF

本論文の要旨は第27回日本神経治療学会総会(2009年6月11日, 熊本)において発表した.

文 献

- 1) 吉川弘明: 重症筋無力症の治療. 神経眼科 22: 336-346, 2005
- 2) 吉川弘明: 重症筋無力症における免疫療法の現状と展望—tacrolimusを中心に—. 神経治療 21: 31-40, 2004
- 3) 横山和正: タクロリムス・シクロスポリンの導入. 日臨 66: 1158-1164, 2008
- 4) 藤井義敬, 村井弘之, 吉良潤一: 全身型重症筋無力症の難治症例に対する免疫抑制療法—シクロスポリンマイクロナゾール製剤(ネオーラル®)の有効性と安全性に関する報告—. 神経内科 63: 371-377, 2005
- 5) 水野裕司, 岡本幸市: Cyclosporinを投与した重症筋無力症9例の検討. 神経治療 26: 189-196,

- 2009
- 6) García-Carrasco M, Escárcega RO, Fuentes-Alexandro S et al : Therapeutic options in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 6 : 373-378, 2007
- 7) 植田浩平, 谷澤幸生 : 薬物による耐糖能障害 タクロリムス, シクロスポリン. *日臨* 63 : 333-337, 2005
- 8) Kawaguchi N, Yoshiyama Y, Nemoto Y et al : Low-dose tacrolimus treatment in thymectomised and steroid-dependent myasthenia gravis. *Curr Med Res Opin* 20 : 1269-1273, 2004
- 9) Ponseti JM, Gamez J, Azem J et al : Tacrolimus for myasthenia gravis : a clinical study of 212 patients. *Ann NY Acad Sci* 1132 : 254-263, 2008
- 10) Tada M, Shimohata T, Tada M et al : Long-term therapeutic efficacy and safety of low-dose tacrolimus (FK506) for myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 247 : 17-20, 2006
- 11) Furukawa Y, Yoshikawa H, Iwasa K et al : Clinical efficacy and cytokine network-modulating effects of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 195 : 108-115, 2008
- 12) Ponseti JM, Azem J, Fort JM et al : Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 64 : 1641-1643, 2005
- 13) Ponseti JM, Azem J, Fort JM et al : Benefits of FK506 (tacrolimus) for residual, cyclosporin- and prednisone-resistant myasthenia gravis : one-year follow-up of an open-label study. *Clin Neurol Neurosurg* 107 : 187-190, 2005

Thirty-six Cases of Myasthenia Gravis Receiving Treatment with Tacrolimus

Yuji MIZUNO, Koichi OKAMOTO

Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

The treatment of myasthenia gravis (MG) has greatly improved since immunosuppressive drugs have been prescribed together with prednisolone (PSL). We examined 36 MG patients treated with tacrolimus (FK506) between September 2000 and May 2008 in our department. As of December 2008, the number of patients treated with FK506 was 18, indicating 50% of continuity. The details of these 36 patients were as follows ; 23 patients previously or currently treated with FK506 for more than a year, 10 patients showing side effects less than one year after treatment with FK506 resulting in cessation of the treatment, and three other patients. The

mean PSL dosage of 23 patients was 16.96 mg/day at the beginning of treatment with FK506, 9.60 mg/day 6 months later, and 7.48 mg/day one year later, indicating a significant reduction in the PSL dosage compared to that at the beginning. The PSL dosages of 16 patients (about 70%) were actually reduced one year later with a range of 1.25 mg/day to 60 mg/day. However, the mean FK506 dosages at these time points were 2.435 mg/day, 2.587 mg/day, and 2.217 mg/day, respectively. Eight patients treated with FK506 for 5 years have maintained a level of 7 to 8 mg/day of PSL 3 years after FK506 treatment. We conclude that FK506 is an effective drug for MG.

マーカー・遺伝子検査による診断法は 認知症に有効か？

池田将樹* 岡本幸市

要 旨

- ・アルツハイマー病(AD)をはじめとする認知症疾患は今後も増加する傾向にあるが、治療の観点から早期の診断と適切な薬物療法や機能訓練が必要である。
- ・ADの診断には、MRIやCTによる形態学的画像検査、SPECT、PETなどの脳機能画像検査が有用である。
- ・脳脊髄液(CSF)でのアミロイドβ蛋白(Aβ)の低下、総tau、リン酸化tau(p-tau)の増加、とくにtauとAβの組み合わせが診断に有用である。
- ・さらに、脳アミロイド画像との比較検討から、軽度認知障害(MCI)からADへの移行(conversion)の判断が可能になりつつある。
- ・また、他の認知症性疾患についても近年、原因遺伝子の発見や診断マーカーの開発の進歩が目覚ましい。
- ・今後は遺伝子検査、CSFの診断マーカー、MRIなど形態画像とPET(アミロイドの画像化、FDG-PET)など機能画像を組み合わせることで、精度の高い認知症の早期診断システムを構築していく必要がある。

はじめに

本邦における認知症患者数は現在、200万人を超え、さらに増加の一途を辿っており、その半数がADであるといわれている。ADの治療薬として塩酸ドネペジル(アリセプト®)が普及しており、さらにAβ免疫療法の開発が進み、本邦でも臨床試験が進んでいる。これらの薬物療法は、早期に開始すればより高い効果が期待できるため、早期診断に対する期待が高まっている。治療内容を検討する際には、ADの病態を反映するようなマーカーが望まれる。また、AD以外の他の認知症疾患においても診断に有用なマーカーの開発が

なされており、本稿ではその現況を紹介する。

認知症にかかわる遺伝子*1(表)

1. アルツハイマー病(AD)

1) ADの原因遺伝子

① アミロイドβ蛋白前駆体遺伝子(βAPP)

1991年にGoateらによりAPP717変異(V717I)が初めて発見された。翌年には、APP717変異(N670/671L)が報告され、AβのN末端側とC末端側に変異が確認された。その後、種々の部位にて変異が確認され、脳血管アミロイドを示す家系の原因遺伝子であることも明らかになった。最近、βAPPの重複変異も報告されている。

IKEDA Masaki, OKAMOTO Koichi *群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学〔〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-22〕

*1<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/>; <http://www.alzforum.org/>を参照

② プレセニリン 1(PS1)

PS1 は早期発症型家族性アルツハイマー病 (EOFAD) の原因遺伝子であり、染色体 14 番長腕に位置する。発症年齢の多くは 30~50 歳代(65 歳未満)であり、ミスセンス点変異とエクソン 9 欠失変異によるスプライシング異常が報告されている。その後、PS1 は β APP から $A\beta$ を切り出す γ セクレターゼの構成成分であることが明らかにされた。PS1 遺伝子変異は早期発症の孤発性 AD でも認められることがあり、AD の原因遺伝子としては最多である。

③ プレセニリン 2(PS2)

PS1 ホモログである PS2 は染色体 1 番に位置し、Volga-German 家系などの家族性 AD 家系にみられる。発症年齢には PS1 変異の症例より幅がみられる。

2) AD の危険因子遺伝子

① アポリipoprotein E(ApoE)

ApoE は $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ の三つのアレルの組み合わせよりなるが、 $\epsilon 4$ を有するアレル数に応じて AD 発症の可能性が高くなることが知られている。

② sortilin-related receptor(SORL1)

SORL1 遺伝子変異を有すると SORL1 の産生量が減少し、APP が $A\beta$ を産生する経路(後期エンドソームを經由)へ輸送され、その結果 $A\beta$ 産生が増加して AD を引き起こすと考えられている。

2. 前頭側頭葉変性症(前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia ; FTD)

① Tau(MAPT)

FTDP-17(第 17 染色体遺伝子に連鎖しパーキンソンニズムを伴う家族性 FTD)の原因遺伝子として同定された。FTD を示し、パーキンソンニズムを伴わない症例もある。

② Progranulin(PGRN)

FTLD-U(ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症)

第 17 染色体に連鎖し tau 陰性 FTD の原因遺伝子として同定された。

③ TDP-43(TAR DNA binding protein 43)

ALS(筋萎縮性側索硬化症)および FTLD-U の原因遺伝子として同定された。

表 主な認知症疾患の原因遺伝子/危険因子遺伝子

アルツハイマー病(原因遺伝子)
β APP(アミロイド蛋白前駆体(点変異, 重複変異))
PS1(プレセニリン 1)
PS2(プレセニリン 2)
アルツハイマー病(危険因子遺伝子)
ApoE($\epsilon 4$)(アポリipoprotein E)
SORL1(sortilin-related receptor)
前頭側頭型認知症(原因遺伝子)
MAPT(tau)
PGRN(progranulin)
TDP-43(TAR DNA-binding protein of 43 kDa)
VCP(valosin-containing protein)
CHMP2B(chromatin modifying protein 2B)
FUS(fused in sarcoma gene)
パーキンソン病(レビー小体病)(原因遺伝子)
SNCA(α -synuclein(点変異, 重複変異))
LRRK2(leucine-rich repeat kinase 2)

これ以外にも、④ CHMP2B(chromatin modifying protein 2B), ⑤ VCP(valosin-containing protein), ⑥ FUS(fused in sarcoma gene)の各遺伝子変異を示す患者において FTD を認める症例がみられる。

3. レビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies ; DLB)

① α -synuclein(PARK1 : 点変異, PARK4 : 重複変異)

② LRRK2(leucine-rich repeat kinase 2 : PARK8)

これらの変異を有する患者の中で認知症を呈する症例がある。

アルツハイマー病の CSF バイオマーカー ($A\beta 42$ と総 tau/p-tau)

脳脊髄液(CSF)のバイオマーカーとしての $A\beta$ と tau は、AD の病理学的変化である老人斑と神経原線維変化のそれぞれの構成成分である。バイオマーカーとしては、Motter らが AD 患者の CSF において $A\beta 42$ が低下することを初めて明らかにした¹⁾。同年には、Arai らが CSF・総 tau が増加することを報告し²⁾、さらに $A\beta$ と tau を組み合わせた測定結果で AD の診断の感度と特

異度を高めることができた³⁾。

1. リン酸化タウ(p-tau)

この後、より特異的なバイオマーカーとしてリン酸化 tau(phosphorylated tau ; p-tau)の定量法が開発された。Tau は C 末端側が切断されたフラグメントとして CSF に存在しており、AD ではいくつかの部位でリン酸化されていることが知られていた。Ishiguro らは、199 番目の Ser がリン酸化された tau と Thr231/Ser235 部位がリン酸化された tau を CSF で測定し、AD で有意に上昇していることを報告した⁴⁾。Itoh らは、Ser199p-tau を用いて、感度 85.2%、特異度 85%と高い成績を報告している⁵⁾。

2004 年には Hampel らが同一検体を用いて AD の診断感度と特異度を三つのリン酸化 tau 測定系で比較検討した⁶⁾。AD の診断感度を 85%以上に設定する特異度は Thr231 が 83%、Thr181 で 79%、Ser199 で 60~71%であった。Thr231 では、AD と FTD の鑑別に優れており(診断感度を 88%、特異度 92%)、Thr181 は AD と DLB の鑑別に優れていた(診断感度を 94%、特異度 64%)⁶⁾。

2. 脳脊髄液中の Aβ (CSF・Aβ)

Aβ は脳、CSF、血漿中では主に 40 アミノ酸からなる Aβ40 と、42 アミノ酸からなる Aβ42 として存在し、これらを ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)にて蛋白量を測定する系が開発されている。CSF・Aβ42 が AD において低下すると報告されたが、Kanai らは AD を診断する際に、総 tau 値ばかりでなく、CSF・Aβ42 に総 tau を乗じた値を算出し、non-AD 群と比較したところ、有意差を認めることができた³⁾。Aβ42、Aβ40 と総 tau の測定結果を組み合わせることで AD 診断の感度と特異度を高めることができ、AD index (AD index=総 tau × Aβ40/Aβ42)を用いることで、AD と FTD との鑑別に有用であると報告されている。2003 年の JAMA にて多施設多検体を用いた解析にて、CSF・総 tau の増加、Aβ42 の低下が示された⁷⁾。最近では、CSF の総 tau と p-tau の増加は AD 早期での脳萎縮と有意に関連しており、一方で CSF・Aβ42 の低下は非認知症群での脳萎縮と関連していた。CSF・

Aβ42 の低下は Aβ の凝集と強く関連し、発症前段階での脳萎縮に関与しているものと考えられ、CSF・総 tau/p-tau の増加はその後に脳組織へのダメージと臨床症候の悪化にかかわるものと考えられた⁸⁾。

3. その他の開発中のバイオマーカー

① 血漿中の Aβ40、Aβ42

Mayeux らは、血漿 Aβ の経時的変化(3.6 年追跡調査)を報告している。AD を発症した 64 症例と発症しなかった 105 例の Aβ42 を比較すると、AD を発症した症例では Aβ42 濃度が高いことが明らかにされた。これは 530 例で再度検討され、血漿 Aβ42 が高い上位 25%の群の AD 発症の危険率は 2 倍に上昇し、しかも発症後の予後が悪いことが明らかにされた⁹⁾。Matsubara らは 178 例のダウン症患者、100 例の AD、241 例の健常対照群にて、血漿 Aβ40、Aβ42 を測定し、AD 発症以前に血漿 Aβ が上昇し、経過とともに低下することを示した。この傾向は、リポ蛋白と結合していない Aβ でさらに著しいことを示している¹⁰⁾。血漿 Aβ42 は、AD や MCI 症例の脳室周囲の高信号病変や脳アミロイドアンギオパチーと関連が高いこと、amnesic MCI の女性で血漿 Aβ が上昇していることが明らかにされた¹¹⁾。

② Aβ oligomer

Aβ oligomer あるいは Aβ-derived diffusible ligands (ADDLs) と呼ばれる小さな Aβ 凝集体が培養神経細胞死を起し、海馬の long term potentiation の障害を起すことが知られている。この Aβ oligomer は、MCI や AD 患者の初期から出現しており(正常の約 70 倍)、脳アミロイドを再現するマウスでは老人斑アミロイドの沈着以前に行動障害がみられ、Aβ に対する治療を行うことによりこの行動障害が改善したことから、Aβ oligomer は AD における神経細胞障害の直接の原因物質として注目されている。Nano particle-based bio-bar code を用いた超感度の測定系を用いて、15 例の AD 群と 15 例の健常者群で ADDLs を比較したところ、ADDLs は AD 群で健常者群に比べ上昇し、健常者群とのオーバーラップが少ないことが示された¹²⁾。これは直接的な AD のバイオマーカーとして注目されている。

③ α -synuclein

α -synuclein は家族性パーキンソン病の PARK1 と PARK4 の原因遺伝子であり、レビー小体の主要構成成分であることが明らかにされている。また、この α -synuclein は生化学的にレビー小体に含まれていることが報告されており、CSF、血液に存在しており、パーキンソン病と AD との鑑別に有効であるかどうかを検討されている。パーキンソン病患者の CSF では α -synuclein が低下しており¹³⁾、血液では増加しているとの報告があり¹⁴⁾、レビー小体病としてのマーカーとしての有用性について今後の検討が待たれる。

④ BACE 1

BACE 1 は $A\beta$ 前駆体 (APP) から $A\beta$ を切り出す酵素であり、 $A\beta$ 増加には、まずこの BACE 1 による切り出しが必要となる。発症前から AD において有意に増加しており、バイオマーカーとしての有用性が期待される¹⁵⁾。

⑤ Neprilysin

Neprilysin は、Saido らにより発見された $A\beta$ の分解酵素であり、加齢とともに低下することから AD 発症における役割が重要視されている¹⁶⁾。Maruyama らは、neprilysin が MCI、AD の CSF において低下していることを報告しており、バイオマーカーとして有用性が期待される¹⁷⁾。

⑥ Isoprostanes

F2-isoprostanes は、生体過酸化脂質反応の敏感なマーカーであり、2000 年、AD 患者の血液や CSF で増加していることが報告された。AD 患者脳においても F2-isoprostanes は上昇しており、 $A\beta 42$ と F2-isoprostanes の測定の組み合わせにより、FTD と AD が鑑別できると報告されている¹⁸⁾。また、PS1 変異 AD 症例の CSF においては、F2-isoprostanes は上昇しており、APP の分解過程にかかわっているものと考えられている¹⁹⁾。

⑦ Sulfatide

AD 脳の大脳白質における sulfatide の重要性が示唆されている。electrospray ionization mass spectrometry (ESI/MS) による AD 脳の実験室での分析で、sulfatide は AD のマーカーの可能性が認められた。さらに、MCI 症例では sulfatide が大脳灰白質において 93% 低下しており、大脳白質 58% と低

下を示した。Ceramide は、sulfatide が変性を起こした後に生じる物質であるが、MCI 症例の大脳白質において 3 倍以上増加が示されている。CSF・sulfatide は MCI から感度 90%、特異度 100% で鑑別可能だったという報告がなされている²⁰⁾。

軽度認知障害 (MCI) とバイオマーカー

MCI から AD への発症予測が検討されている。MCI のうち AD への進行例では総 tau の増加、p-tau の増加、 $A\beta 42$ の低下は診断感度が 80% 以上であることが多く、逆に進行しない MCI (stable MCI) では特異度が 90% であった。

Hansson らによる 180 例の MCI 例の約 5 年間の前向き研究結果からは、追跡された MCI のうち 42% は MCI のまま進行しない。このコホートでは CSF の $A\beta 42$ 、総 tau、181p-tau の組み合わせが検討され、予測感度 95%、除外感度 87%、hazard ratio 19.8% と極めて高い信頼度を報告している²¹⁾。

アミロイド・イメージングとバイオマーカー

Jagust らは、AD 10 例、健常者群 11 例、MCI 34 例の CSF・ $A\beta 42$ 、総 tau、p-tau を測定し、これらの数値と認知症の重症度の関連性を検討した。MMSE 数値は FDG-PET と有意な関連性を示したが、PIB (Pittsburgh Compound B (¹¹C-PIB)) を用いた PET や CSF・ $A\beta 42$ との相関は見いだせなかった。後向き研究では、診断の一致では PIB-PET は有意に CSF・ $A\beta 42$ 、総 tau、p-tau との関連性を示したが、FDG-PET で関連性を示したのは CSF・ $A\beta 42$ のみであった²²⁾。

おわりに

遺伝子学的に AD の発症にかかわる原因遺伝子は 3 種類あり、この他、危険因子になるものとして ApoE ($\epsilon 4$) と SORL1 などがある。いずれも、アミロイド沈着に関係する因子であり、AD の発症の引き金になる役割を有している。今後も新たな原因遺伝子が発見される可能性があり、AD 発

症としての分子機能に注目する必要がある。バイオマーカーについては、CSFのAβ42, 総tau, p-tauが重要であるが、患者の侵襲を考え、血液・尿などでのバイオマーカー開発が急がれる。また、すでに行われているPIBを用いたアミロイドPETと組み合わせた診断システムも有効であることが報告されている。

表題の通り、認知症疾患の原因遺伝子・危険因子、またバイオマーカーは、いずれも患者症例の検体を分析することにより得られてきた物質である。近年においては疾患を診断するうえで、大変有用なツールとなっており、その信頼度も高まっている。

今後、さらなる認知症疾患の診断精度を向上し、より有効な治療法が開発されることを望む。

文 献

- 1) Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, et al : Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38 : 643-648, 1995
- 2) Arai H, Terajima M, Miura M, et al : Tau in cerebrospinal fluid : a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38 : 649-652, 1995
- 3) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al : Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42(43) in Alzheimer's disease : a study in Japan. *Ann Neurol* 44 : 17-26, 1998
- 4) Ishiguro K, Ohno H, Arai H, et al : Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 270 : 91-94, 1999
- 5) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al : Large-scale, multi-center study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 50 : 150-156, 2001
- 6) Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, et al : Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease : a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry* 61 : 95-102, 2004
- 7) Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al : Decreased beta-amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 289 : 2094-2103, 2003
- 8) Fagan AM, Head D, Shah AR, et al : Decreased cerebrospinal fluid Abeta(42) correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly. *Ann Neurol* 65 : 176-183, 2009
- 9) Mayeux R, Honig LS, Tang MX, et al : Plasma A [beta] 40 and A [beta] 42 and Alzheimer's disease : relation to age, mortality, and risk. *Neurology* 61 : 1185-1190, 2003
- 10) Matsubara E, Ghiso J, Frangione B, et al : Lipoprotein-free amyloidogenic peptides in plasma are elevated in patients with sporadic Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Ann Neurol* 45 : 537-541, 1999
- 11) Assini A, Cammarata S, Vitali A, et al : Plasma levels of amyloid beta-protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment. *Neurology* 63 : 828-831, 2004
- 12) Georganopoulou DG, Chang L, Nam JM, et al : Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 2273-2276, 2005
- 13) Tokuda T, Salem SA, Allsop D, et al : Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 349 : 162-166, 2006
- 14) El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, et al : Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J* 20 : 419-425, 2006
- 15) Zetterberg H, Andreasson U, Hansson O, et al : Elevated cerebrospinal fluid BACE1 activity in incipient Alzheimer disease. *Arch Neurol* 65 : 1102-1107, 2008
- 16) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al : Identification of the major Abeta1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma : suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nat Med* 6 : 143-150, 2000
- 17) Maruyama M, Higuchi M, Takaki Y, et al : Cerebrospinal fluid neprilysin is reduced in prodromal Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 57 : 832-842, 2005
- 18) Grossman M, Farmer J, Leight S, et al : Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 57 : 721-729, 2005
- 19) Ringman JM, Younkin SG, Pratico D, et al : Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 71 : 85-92, 2008
- 20) Han X, M Holtzman D, McKeel DW Jr, et al : Substantial sulfatide deficiency and ceramide elevation in very early Alzheimer's disease : potential role in disease pathogenesis. *J Neurochem* 82 : 809-818, 2002
- 21) Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al : Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment : a follow-up study. *Lancet Neurol* 5 : 228-234, 2006
- 22) Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, et al : Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology* 73 : 1193-1199, 2009

症例報告

発汗障害によるうつ熱をきたしたパーキンソン病の1例

迫 祐介* 麻生 泰弘 中村憲一郎 木村 成志 熊本 俊秀

要旨：症例は71歳の男性である。1995年にパーキンソン病と診断され、抗パーキンソン病薬が開始された。2006年6月下旬より38℃～39℃台の発熱が出現し、9月中旬に自然に消失した。2007年7月上旬よりふたたび発熱し、持続するため当科に入院した。神経学的には前傾姿勢、小歩をみとめ、オフ時には著明な筋強剛、無動、静止時振戦をみとめた。血液検査や全身CT検査では異常はなかった。起立性低血圧、および発汗テストにて腹部以下の発汗低下をみとめた。発熱は周囲環境温度の調節により低下傾向を示し、発汗障害にともなううつ熱と診断した。パーキンソン病では様々な自律神経症状をともなううつ熱をきたした症例の報告はしばしばなく、貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2010;50:151-155)

Key words：パーキンソン病、自律神経機能障害、体温調節、発汗機能障害、うつ熱

はじめに

外気温の異常な上昇によって体温の放散が障害されたり、激しい運動により放散の限界以上に体熱が生産され、その結果体内の熱量が増して高体温をきたすばあいをうつ熱（高体温）という。Shy-Drager症候群や線条体黒質変性症(SND)などの多系統萎縮症などでは、しばしば自律神経障害による体温調節障害によってうつ熱をきたすことがある^{1)~4)}。パーキンソン病では起立性低血圧、排尿障害、便秘をはじめ自律神経障害を高頻度にとめ、一方、自覚症状としての頻度はこれらの症状にくらべると高くはないものの、発汗低下ないし発汗過多などの発汗異常をともなうことが知られている^{5)~12)}。しかし、パーキンソン病にうつ熱を合併した報告はほとんどない。今回、われわれは発汗減少にともなう放熱障害によると思われるうつ熱をきたしたパーキンソン病の1例を報告する。

症 例

患者：71歳、男性

主訴：発熱、無動

既往歴：69歳、肝血管腫を指摘。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1995年から下肢のふるえが出現し、秋頃からは歩みにくさが出現し、パーキンソン病と診断された。抗パーキンソン病薬(レボドパ/カルビドパ、トリヘキシルフェニジル、ベルゴリド)投与により症状は改善したが、その後しだいに内

服薬が増加し、2006年よりwearing-off現象が出現した。同年6月下旬より38℃～39℃台の発熱が出現するようになった。しかし、上気道症状や消化器症状、頭痛などはみとめなかった。近医で不明熱の精査を受けるも、血液検査をはじめ胸・腹部CT検査に異常なく、原因不明のまま無治療で経過観察されていたが、9月下旬には自然に改善した。立ちくらみや頻尿の自覚はないが、以前より便秘がある。

2007年7月上旬よりふたたび38℃～39℃の高体温(発熱)が出現するようになり、同下旬に不明熱の精査目的で当科入院となった。

入院時現症：一般理学的所見は臥位血圧117/69mmHg、脈拍84/分、整、体温38.4℃、貧血、黄疸なく、胸腹部をはじめ理学所見に異常はなかった。頭部の皮膚は湿潤しているが、体幹や四肢の皮膚は乾燥していた。

神経学的所見ではオフ時では、意識は清明、見当識は正常であったが改訂長谷川式認知症スケールで16点と低下していた。妄想や幻覚はみとめなかった。顔面は脂漏性ではないが仮面様であった。眼球運動は正常で眼振はみとめなかった。軽度嚥下障害をみとめ、構音は小声・単調であった。動作は緩慢で四肢の筋強剛と左上下肢の静止時振戦をみとめた。膝蓋腱反射が亢進したが左右差はなかった。協調運動障害や体幹失調はなく、歩行は前傾姿勢で小歩、姿勢反射障害をみとめた。感覚系に異常はない。オン時には動作緩慢はめだたず、筋強剛、静止時振戦はみとめなかった。頸部・口部のジスキネジアをみとめた。自律神経系では軽度の頻尿、便秘、起立性低血圧をみとめた。

入院時検査所見は検尿に異常なく、血液検査では、WBC 5,300/ μ l (好塩基球 1.0%、桿状好中球 2.0%、分葉好中球

*Corresponding author: 大分大学医学部総合内科学第三講座〔〒879-5593 大分県由布市扶間町医大ヶ丘1丁目1番地〕

大分大学医学部総合内科学第三講座

(受付日：2009年7月9日)

65.0%, リンパ球 24.0%, 単球 7.0%), RBC 332 万/ μ l, CRP 0mg/dl, 血沈 5mm/h と上昇はみとめなかった。また, BUN 26.5mg/dl が高値を示した以外は血液生化学および血清免疫検査でも異常はなく, 感染症の合併を示唆する異常所見もみられなかった。甲状腺機能も正常であった。髄液検査では細胞数 1/ mm^3 , 蛋白 88mg/dl と上昇した。糖は正常であった。心電図, 胸部 X 線は正常で, 全身造影 CT 検査でも肝血管腫以外の異常所見はみられなかった。頭部 MRI では, FLAIR 画像で両側大脳深部白質に軽度高信号域をみとめるのみで, 大脳皮質, 海馬, 脳幹, 小脳の萎縮はみられなかった。脳血流シンチグラフィ (SPECT) では後頭葉の血流低下をみとめた。MIBG 心筋シンチグラフィでは後期相の心臓縦隔比 (H/M 比) 1.39 と低下をみとめた¹³⁾。

自律神経機能検査では傾斜台検査で臥位血圧 155/78 mmHg が立位 5 分後に 79/41mmHg へ低下したが, 心拍数は 85/分から 93/分へ増加した。また臥位の血中ノルアドレナリンは 1.12ng/ml とやや高値を示し, 立位 10 分後の上昇は示さなかった。CVR-R は 2.16% と軽度低下していた。Valsalva 試験では第 2 相における脈拍の上昇が欠如し, また第 4 相におけるオーバーシュートは欠如した。シストメトリーでは過活動性膀胱パターンを示した。ヨード澱粉法による温熱性発汗試験では, 第 6 胸髄以下の体幹部と下肢に発汗低下をみとめた (Fig. 1)。検査時の深部体温は検査前が 37.0°C であり,

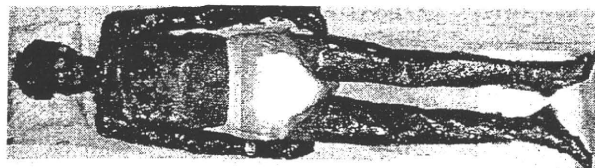


Fig. 1 Iodine starch staining test shows a distribution of anhidrosis involving in thoracic, lumbar and lower limb regions. Sweating is completely absent in abdomen and lower limbs.

終了時には 37.6°C に上昇していた。アセチルコリンによる発汗誘発試験では温熱性発汗がみとめられなかった下腿でも, 正常人と同等の発汗が誘発された (Fig. 2)。

臨床経過: 以上より, 高体温は感染などによる発熱ではなく, 発汗低下にともなう体温調節障害によるうつ熱と診断し, 入院部屋の室温を 26°C に保つよう調節した。その結果, 入院時からみとめられた 38°C 以上の高体温は, 平均体温 36.9°C と低下傾向を示した (Fig. 3)。しかし外泊を機にふたたび体温は 38°C~39°C 台に上昇した。自宅の室内温度は 28°C~32°C であった。

入院当初はオフ時間が比較的に長かったため L-ドパを分割投与とし, さらにカテコール-O-メチル転写酵素 (COMT) 阻害薬を追加しオフ時間の短縮がえられた。またリハビリテーションを開始し, 運動機能の改善を図った。しかし, これらの治療後も体温に変化はみられず, 入院時みられたような体温の低下は外泊後はみられなかった。しかし, 9 月に退院したが, 外気温の低下とともにうつ熱は消失した。

考 察

本症例は小脳失調症状, 錐体路徴候がなく, L-ドパに対する反応が良好であることからパーキンソン病と診断した。発症後 12 年経過しており, 経過中に夏季の暑い時期のみにくりかえし出現する高体温をみとめた。臨床所見および検査では白血球増多, CRP 高値などの炎症所見を欠き, 全身性の感染症や自己免疫性疾患などの炎症性疾患は否定的であった。このことから高体温は発熱ではなく, 体内の熱発散障害からくるうつ熱であると判断した。うつ熱は, 成人では主に発汗障害にともなって出現することが多く, 事実, 頸髄損傷や全身性無汗症などでは自律神経障害による発汗低下でうつ熱を生じたとの報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾。本症例でも起立性低血圧, 便秘等の自律神経障害をみとめ, 自覚症状はないものの発汗機能が胸髄以下で低下, 消失していた。また, 室温が平均 26°C に調節され

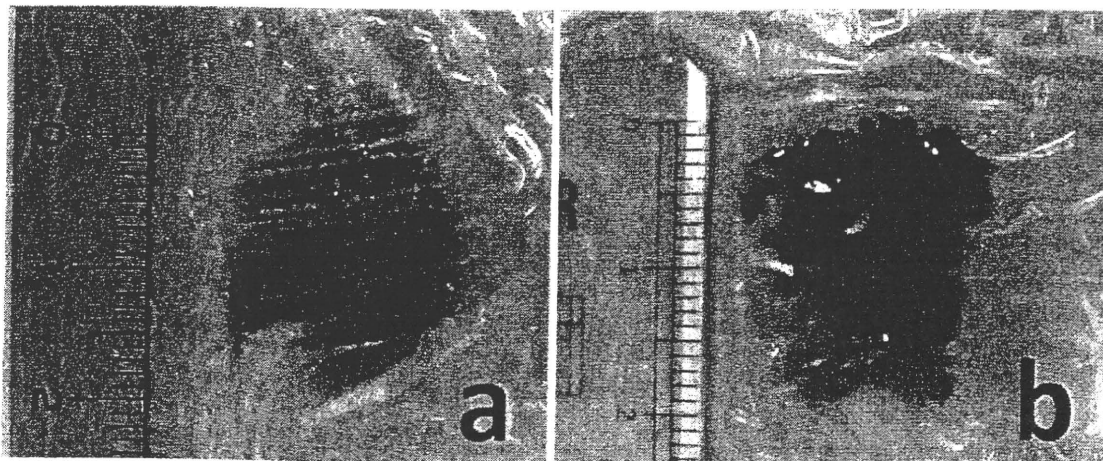


Fig. 2 Sweat response to intradermal acetylcholine injection shows normal in the patient (a) as well as healthy volunteer (b).

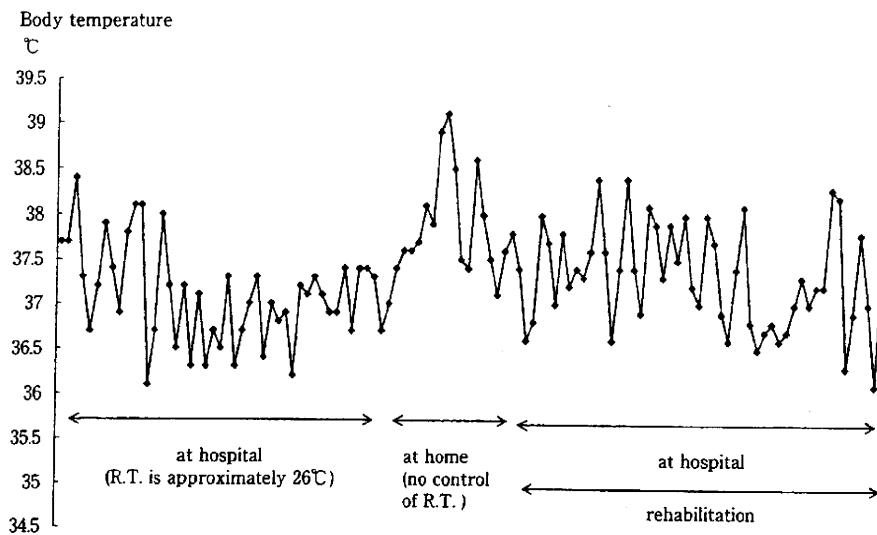


Fig. 3 Maintaining the room temperature at 26°C, Patient's body temperature decreased during hospital admission. His body temperature started to increase again once he went back home, where the room temperature was higher. His body temperature remained high throughout the rehabilitation. R.T. = room temperature

た病室に入室後に体温はやや低下傾向を示し、調節のない自宅への外泊中にふたたび上昇したが、環境の温度の変化によって体温が低下、ないし上昇することが示唆された。このことは本症例にみられる夏季時のうつ熱が、パーキンソン病にともなう自律神経機能障害、とりわけ発汗調節障害によるものと考えられた。

パーキンソン病では自律神経障害がよくみられるが、高頻度にみられる起立性低血圧、便秘、排尿障害などにくらべて頻度は少ないものの、発汗障害もみとめられる。斎藤らは50人のパーキンソン病患者に発汗検査をおこない、そのうち14%に体幹部・下肢の発汗消失をみとめた¹⁰⁾。また、Appenzellerらは19人のパーキンソン病患者に発汗検査をおこない、その53%に発汗低下をみとめ、その低下部位は同様に体幹部および下肢であり、反対に顔面や頸部では亢進したと報告した¹²⁾。これらの報告からパーキンソン病における発汗障害は、体幹下部および下肢の発汗低下が特徴的で、上半身、とくに顔面および頸部では、むしろ代償性に発汗が亢進すると考えられている。本症例では発汗の定量的測定はおこなっておらず、代償性の発汗亢進は確認できなかったが、発汗障害の分布パターンはこれらの報告の特徴に合致していた。したがって、本症例ではパーキンソン病にともなう発汗障害による体温調節機能のためうつ熱が生じたと考えられた。しかし、これまでの報告では、パーキンソン病では、自律神経機能障害が比較的高度である Shy-Drager 症候群や SND などの多系統萎縮症のようにうつ熱をきたした症例の報告はない。

ところでパーキンソン病における発汗障害の責任病巣については、未だ不明な点が多い。パーキンソン病では Lewy 小体の存在や神経細胞の脱落は視床下部・迷走神経背側核・中間質外側核などの中枢神経系組織だけでなく、交感神経節や内臓神経叢までおよび、自律神経障害の病巣は節前線維に加え

節後線維もふくまれる。Kihara らは体温中枢に作用し発汗量を増加させる TRH 負荷試験にてパーキンソン病では TRH による発汗増加が観察されないことから、発汗障害は視床下部の障害によるとしている¹⁶⁾。一方、斎藤らは薬物誘発試験にて発汗が誘発されるものと誘発されないものがあることから、病巣として中枢性および節後性の両者に障害があるとしている¹⁰⁾。また、Rajput らは病理学的に脊髄中間外側核と交感神経節の細胞数の減少と Lewy 小体の出現をみとめた1例および交感神経節に Lewy 小体の出現のみをみとめた1例を報告した¹⁷⁾。Dabby らはパーキンソン病患者の皮膚組織における末梢自律神経線維の脱落をみとめ、発汗障害は節後線維の障害によるとしている¹⁸⁾。本症例では薬物誘発試験にて発汗がえられたことから発汗障害の主病変は節前線維にあると考えた¹⁹⁾。しかし、発汗障害の責任病巣は、これまで様々な報告があるように未だ明らかになっていない。平島らはアセチルコリン局所皮膚反応にて発汗の低下をみとめたが形態的には何ら異常がみられなかった症例を報告し、経シナプス作用による機能的な異常の可能性を示唆した²⁰⁾。すなわち、パーキンソン病患者における発汗障害は病理形態学的変化にとどまらず、機能的な体温調節障害が関与している可能性もある。また本症例ではトリヘキシルフェニジルを内服していたが、同薬はコリン作動性神経終末を抑制することで発汗をおさえることが知られている²¹⁾。したがって本症例のうつ熱に影響をおよぼした可能性は考慮されなければならない。しかしトリヘキシルフェニジルの内服のみでうつ熱をきたしたとする報告はなく、本症例でみられたうつ熱がこの薬剤のみによるものとは考えにくい。

前述したようにパーキンソン病では発汗障害をとまることがあるが、高体温(うつ熱)をきたすことはきわめて少ない。したがって、本症例でうつ熱を生じた原因として、自律神経障

害による発汗障害だけでなく、トリヘキシルフェニジルによる発汗の抑制や視床下部における体温調節障害が影響している可能性が推測される。パーキンソン病では視床下部にも障害があることが報告されており¹⁶⁾、また、病理学的に視床下部にLewy小体や神経細胞の脱落がみられたとする報告もある²²⁾²³⁾。また湯浅らはパーキンソン病患者が悪性症候群を生じやすい理由として、ドパミンニューロンを介した体温調節システムに脆弱性があるのではないかと指摘している²⁴⁾。しかし、本症例では視床下部の機能障害についての検討は起こっておらず、どのような機序で高体温を呈したのか、今後さらに検討する必要がある。

本論文の要旨は、第180回日本神経学会九州地方会(平成19年12月8日、大分)で報告した。

文 献

- 1) Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. A clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 1960;25:11-527.
- 2) 高橋 昭, 高城 晋, 山本耕平ら. Shy-Drager 症候群—オリブ橋小脳萎縮症との関連—. *臨床神経* 1969;9:121-129.
- 3) 山本寛二, 森田小百合, 池田修一ら. 著しい高体温をきたした Shy-Drager 症候群の1例—起立性低血圧に対する体温およびL-DOPSの影響について—. *臨床神経* 1993;33:68-73.
- 4) 稲葉 彰, 横田隆徳, 林 理之. 多系統萎縮症(MSA)の発汗障害. *体温調節障害. 神経治療* 1996;13:237-241.
- 5) Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1459-1463.
- 6) Riley DE, Chelimsky TC. Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:56-60.
- 7) Choi BO, Bang OY, Sohn YH, et al. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease. *Yonsei Med J* 1998;39:439-445.
- 8) Wang SJ, Fuh JL, Shan DE, et al. Sympathetic skin response and R-R interval variation in Parkinson's disease. *Mov disord* 1993;8:151-157.
- 9) Sandroni P, Ahlskog JE, Fealey RD, et al. Autonomic involvement in extrapyramidal and cerebellar disorders. *Clin Auton Res* 1991;1:147-155.
- 10) 斎藤 博, 小暮久也. パーキンソン病における温熱発汗機能異常. *臨床神経* 1989;29:734-740.
- 11) 宇尾野公義. パーキンソニズムと自律神経障害. *自律神経* 1973;10:163-170.
- 12) Appenzeller O, Goss J. Autonomic dysfunction in Parkinson's syndrome. *Trans Am Neurol Assoc* 1970;95:200-203.
- 13) 滝 淳一. 神経疾患におけるMIBGシンチグラフィの位置づけ. *神経内科* 2006;64:585-592.
- 14) Guttmann L, Silver J, Wyndham CH. Thermoregulation in spinal man. *J Physiol* 1958;142:406-419.
- 15) 中里良彦, 田村直俊, 山元敏正ら. 全身性無汗症によるうつ熱を主徴とした Sjögren 症候群の1例. *臨床神経* 2002;42:171-174.
- 16) Kihara M, Kihara Y, Tukamoto T, et al. Assessment of sudomotor dysfunction in early Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1993;33:363-365.
- 17) Rajput AH, Rozdilsky B. Dysautonomia in Parkinsonism: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:1092-1100.
- 18) Dabby R, Djaldetti R, Shahmurov M, et al. Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2006;113:1169-1176.
- 19) Wada M, Arai T, Takagaki T, et al. Axon reflex mechanism in sweat responses to nicotine, acetylcholine and sodium chloride. *J Appl Physiol* 1952;4:745-752.
- 20) 平島富美子, 横田隆徳, 宮武 正ら. パーキンソン病における sudomotor 系の障害について. *臨床神経* 1993;33:709-714.
- 21) Goodall M. Innervation and inhibition of eccrine and apocrine sweating in man. *J Clin Pharmacol J New Drugs* 1970;10:235-246.
- 22) den Hartog Jager WA, Bethlem J. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:283-290.
- 23) 三竹重久, 水谷俊雄. 特発性パーキンソニズムにおける自律神経中枢の臨床病理学的検討—孤発性オリブ橋小脳萎縮症との対比において—. *臨床神経* 1987;27:472-478.
- 24) 湯浅龍彦, 鎌田正紀. パーキンソン病における熱性ストレス症候群. *医療* 2007;61:449-457.

Abstract

A case of Parkinson disease with heat retention due to sweating dysfunction

Yusuke Hazama, M.D., Yasuhiro Asou, M.D., Kenichiro Nakamura, M.D.,

Noriyuki Kimura, M.D. and Toshihide Kumamoto, M.D.

Department of General Internal Medicine III, Faculty of Medicine, Oita University

A 71-year-old man was diagnosed as Parkinson disease at age 59, and levodopa therapy was started. Eleven years after the beginning of treatment, he noticed high fever (38.0°C ~ 39.0°C) in July, but hyperthermia spontaneously disappeared three months later. In early July of the following year, he was re-admitted to our hospital because of continuous high fever, despite no any inflammation. Neurological examination revealed flexion posture of trunk and limbs and short step gait. He also presented limb rigidity, akinesia, and resting tremor during off period. Routine laboratory examinations and radiological examinations showed no remarkable findings. Autonomic testing revealed orthostatic hypotension and anhidrosis below trunk and lower limbs. By controlling the room temperature at 26°C, hyperthermia showed a marked decline. In despite of no reports found associations between heat retention and Parkinson disease, in this case we speculate hyperthermia was caused by heat retention.

(Clin Neurol 2010;50:151-155)

Key words: Parkinson disease, autonomic dysfunction, thermoregulation, sweating dysfunction, heat retention

症例報告

周期性一側てんかん型放電をともない、てんかん性失語重積状態をくりかえした辺縁系脳炎の1例

増田 曜章* 木村 成志 中村 憲一郎
岡崎 敏郎 荒川 竜樹 熊本 俊秀

要旨：症例は51歳男性例で、痙攣、精神症状、感覚性失語をみとめ、入院した。髄液検査で単核球優位の細胞数増多、頭部MRIでは海馬、扁桃体を中心とした左側頭葉内側部、前頭葉眼窩部に病変をみとめ、辺縁系脳炎と診断した。脳波では左半球に周期性一側てんかん型放電(periodic lateralized epileptiform discharges : PLEDs)をみとめた。経過中に、感覚性失語とPLEDsが同期して出現し、抗てんかん薬の投与にて両者の消失をみとめ、てんかん性失語重積状態と考えられた。辺縁系脳炎の診療をする際、てんかん性失語重積状態も念頭におく必要がある。(臨床神経2011;51:135-140)

Key words：てんかん性失語重積状態、辺縁系脳炎、MRI、周期性一側てんかん型放電

はじめに

非けいれん性てんかん重積状態(non-convulsive status epilepticus : NCSE)は、明確な国際的診断基準はないものの、一般的に運動徴候をとまなわぬ発作症状と発作にとまなう脳波異常をみとめる部分てんかんの重積状態と考えられている¹⁾。NCSEの発作症状は、意識、感情、記憶、性格の変容を中心とした高次機能障害が多いが、まれながらてんかん性失語重積状態(aphasic status epilepticus : ASE)を呈することがあり、その原因として脳血管障害が多いことが報告されている^{2)~6)}。今回、われわれは周期性一側てんかん型放電(periodic lateralized epileptiform discharges : PLEDs)をともない、ASEをくりかえした辺縁系脳炎の一例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳、男性

主訴：痙攣 言語障害

既往歴：1990年：急性B型肝炎、1996年：胃癌(胃全摘)、2000年：アルコール性肝障害。

家族歴：類症なし。血族結婚なし。

現病歴：2005年10月上旬より、37℃台の発熱をみとめていた。10月中旬(第1病日)、家族との会話が合わず、的はずれな返答をするようになった。翌日、自宅で倒れているところを発見された。近医搬送中に車内で全身性間代性痙攣が出現

した。意識障害、言語障害の改善がみとめられないため、第4病日に当科転院となった。

入院時現症：身長165cm、体重60kg、血圧116/60mmHg、脈拍70回/分・整、体温37.5℃、胸部に異常なし。腹部正中に手術痕あり。リンパ節腫脹なし。

神経学的所見：意識障害(Glasgow Coma Scale (GCS) : 13点 : E3V4M6)をみとめ、Mini-Mental State Examination (MMSE)は7/30と低下していた。発話の流暢性・プロソディーは保たれるも、語性および音韻性錯語がめだち復唱はできず、強い呼称障害をみとめ感覚性失語がうたがわれた。失認、失行はみとめなかった。また、不安・恐怖感、易怒性を主体とした精神症状を強くみとめた。脳神経系に異常所見はみとめず、髄膜刺激徴候はなかった。運動系では、右上下肢に徒手筋力検査で4/5の筋力低下をみとめ、時折、右下肢にミオクローヌス様の不随意運動をみとめた。深部反射は右上下肢で亢進し、病的反射はみとめなかったが、右足底反射が消失していた。感覚系、自律神経系は正常であった。口周囲に不随意運動はみとめなかった。

入院時検査所見：血算では赤血球数325万/mm³、Hb11.5g/dlと貧血をみとめた。血液生化学では、GOT550.5IU/l、GPT104.5IU/l、γ-GTP516IU/l、LDH513IU/l、CK11,147IU/l、CRP16.26mg/dl、可溶性IL-2受容体642U/ml、と上昇をみとめた。また、ビタミンB1、B2、B12、葉酸、乳酸、ピルビン酸は正常値であった。凝固能では、fibrinogen872mg/dlと上昇をみとめた。免疫血清では、血中の抗核抗体、リウマトイド因子、抗ds-DNA抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体などの各種自己抗体は陰性であった。甲状腺機能検査は正常で抗サイロ

*Corresponding author: 大分大学医学部総合内科学第3講座 (〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地)
大分大学医学部総合内科学第3講座
(受付日：2010年8月13日)

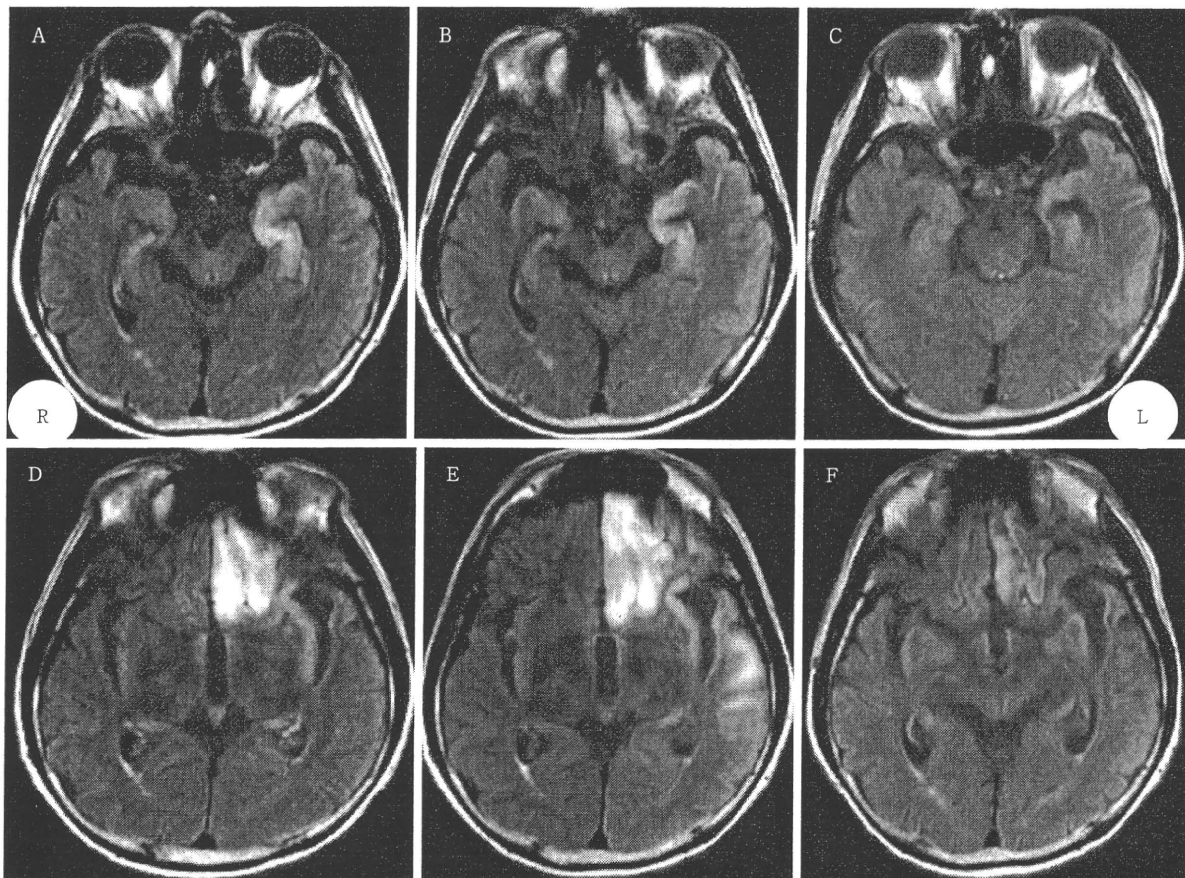


Fig. 1 Axial brain MRI obtained on day 4 (A, D), day 27 (B, E), and day 83 (C, F) after admission. (1.5T, TR = 9,602, TE = 157.5)

(A, D) Axial hyperintense on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images show abnormal lesions in the left medial temporal area and basal frontal area. (B, E) Axial FLAIR images show abnormal lesions in the left medial temporal area, basal frontal area, and cortex of superior temporal gyrus. (C, F) Axial FLAIR images show resolution of signal abnormalities in the left medial temporal area, basal frontal area, and cortex of superior temporal gyrus, and show left hippocampal atrophy.

グロブリン抗体, 抗 TPO 抗体は陰性であった。各種腫瘍マーカーは陰性であり, Hu 抗体も陰性であった。脳脊髄液は無色透明で, 初圧 190mmH₂O, 細胞数 148/μl (単核球 148), 蛋白 15mg/dl, 糖 74mg/dl と単核球の細胞数増多をみとめた。IgG index は 0.26 と正常であった。オリゴクローナルバンドは陰性でミエリン塩基性蛋白の上昇はなかった。単純ヘルペスウイルス (HSV), ヒトヘルペスウイルス 6 の PCR は陰性であった。細菌・真菌培養, 結核菌塗末・培養および結核菌 PCR はすべて陰性であった。細胞診では腫瘍細胞はみとめなかった。血清および髄液の HSV, 帯状疱疹ウイルス, Epstein-Barr virus, サイトメガロウイルス, インフルエンザウイルス, エンテロウイルス, ムンプスウイルスのペア抗体価の有意な増加はみとめなかった。血清および髄液の抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体は陰性であった。入院時の頭部 MRI (Fig. 1A, D) では海馬, 扁桃体, 島皮質, 前頭葉眼窩部, 帯状回, 前頭葉皮質に, T₁強調像で低～等信号, T₂強調像, FLAIR

像で高信号域を呈する病変をみとめ, Gd 造影効果はなかった。^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT では側頭葉内側部から前頭葉下面の血流低下を示し (Fig. 2), easy Z-score Imaging System (eZIS) においても同部分の血流低下をみとめた。頭部 MRI, 脳血流 SPECT ではウェルニッケ領域をふくめた上側頭回に異常所見はみとめなかった。脳波 (Fig. 3A) では, 左大脳半球に 0.5~1Hz の PLEDs をみとめた。胸部 CT スキャンでは右肺 S2, 3, 8 中心に肺炎像をみとめた。頭部～骨盤部 CT スキャン, 消化管内視鏡, 超音波検査では悪性腫瘍はみとめなかった。

入院後経過: 発熱, 痙攣, 意識障害, 精神症状をみとめ, 臨床症状と髄液検査, 頭部 MRI 所見より急性辺縁系脳炎と診断した。当院入院日 (第 4 病日) よりアシクロビル (10mg/kg/回×3 回/日) の点滴, バルプロ酸の内服 (400mg/日) を開始し, また, 誤嚥性肺炎をうたがひ, アンピシリン・スルバクタムの点滴 (3g/日) も併用した。治療開始後, 第 8 病日には意

識清明 (GCS : 15 点 ; E4V5M6) となり、第 15 病日には軽度の近時記憶と計算力の障害をみとめたが、感覚性失語は改善し、MMSE は 23/30 となり病棟での日常生活も普通におこなえる状態になった。また、髄液細胞数は 5/ μ l (単核球 5) と正常化し、脳波検査では入院時にみとめた左大脳半球の PLEDs

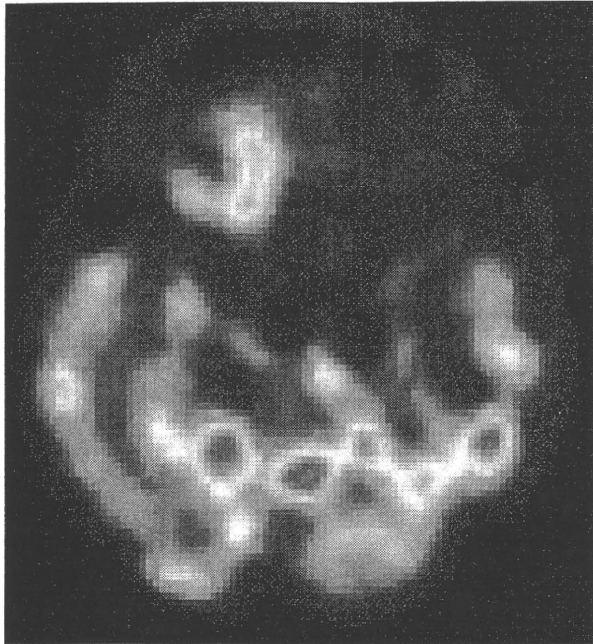


Fig. 2 99mTc-ethylcysteinate dimmer (ECD)-SPECT image shows hypoperfusion in the left medial temporal area and basal frontal area.

は消失した。しかし、第 26 病日より易怒性をみとめるとともに自発語は流暢であるが、言語理解が不良となり、物品呼称で「テレビ」を「タレビ」、「リモコン」を「スリッパ」とした音韻性錯語や語性錯語が出現した。発話の流暢性・プロソディーは保たれており、Western Aphasia Battery (日本語 WAB 失語症検査) では、流暢性 9/10、話し言葉の理解 5.3/10、復唱 1.7/10、呼称 0.4/10 であり、感覚性失語と診断した。この時、食事、排泄などの日常生活は可能であり、意識は保たれていると考えられた (GCS : 15 点 ; E4V5M6)。翌 27 病日に右下肢に始まり、右上肢、その後に対側の半身へと進展する Jackson てんかんをみとめたため、ジアゼパムの点滴をおこない改善した。同日に施行した髄液検査は正常であったが、頭部 MRI (27 病日) では側頭葉外側の皮質に拡散強調画像および FLAIR で高信号を呈する病変を新たにみとめた (Fig. 1B, E)。また、脳波検査では感覚性失語の出現と一致して左大脳半球の PLEDs をみとめた。ジアゼパムの点滴をおこなったところ、PLEDs が消失するとともに感覚性失語も改善した (Fig. 3B)。失語と PLEDs が同期して出現し、消失した経過から、NSCE による感覚性失語と考えられた。その後、1 カ月に 1~2 回、数日間の感覚性失語をみとめる発作があった。バルプロ酸を 1,000mg/日まで増量したが、てんかん性失語をくりかえすためカルバマゼピンを併用したところ、発作は出現しなくなった。第 83 病日の頭部 MRI ではてんかん性失語の消失とともに側頭葉外側部皮質の病変は消失していた。また、入院時よりみとめた側頭葉内側部や前頭葉眼窩部の病変は改善したが、同部位の萎縮をみとめた (Fig. 1C, F)。

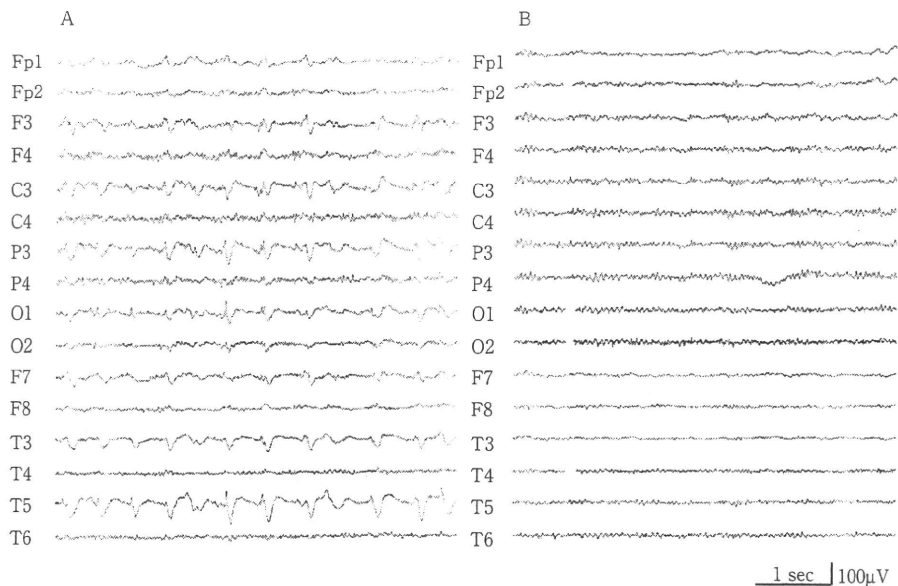


Fig. 3 The Electroencephalogram (EEG) obtained ictal (A) and inter-ictal seizures (B). (A) The EEG obtained ictal seizure shows periodic lateralized epileptiform discharges; PLEDs over the left hemisphere, occurring at intervals of 0.5-1Hz. (B) PLEDs are almost completely disappeared at inter-ictal seizure after the administration of antiepileptic drugs.

Table 1 Summary of previously cases with aphasic status epilepticus.

Author	Year	Age (ys)/ Sex	Type of aphasia	Left hemisphere ictal EEG findings	CT/MRI findings	Etiology
Racy et al. ¹⁶⁾	1980	67/F	Wernicke	PLEDs (0.5-1Hz)	normal	Unknown
Case 1		55/M	Wernicke	PLEDs (0.5-1Hz)	Lt parieto-occipital area	Glioblastoma
Case 2	1981	60/M	Global	11-12Hz rhythmic waves	normal	Unknown
Dinner et al. ²¹⁾		60/M	Broca	12Hz rhythmic waves	Lt parieto-temporal area	Infarction
Rosenbaum et al. ²⁾	1986	62/F	Wernicke	PLEDs (2-3Hz)	normal	Unknown
Knight et al. ²²⁾	1988	77/F	Global	Paroxysmal fast activity	Lt temporo-occipital area	Hemorrhage
Primavera et al. ³⁾	1992	45/M	Global	PLEDs (3-4Hz)	Lt temporal area	Glioblastoma
Wells et al. ¹⁷⁾	1995	50/M	Wernicke	Ictal discharges	Lt basal temporal gyrus	Unknown
Kirshner et al. ²³⁾	1996	44/F	Global	PLEDs (0.8-1.5Hz)	Bilateral periventricular and subcortical lesions	Multiple sclerosis
Primavera et al. ¹⁸⁾	1997	49/F	Global	Spike and sharp waves	Lt temporo-parietal area	Infarction
Grims et al. ⁴⁾		62/F	Wernicke	PLEDs (1-1.5Hz)	Lt parieto-occipital area	Infarction
Ueki et al. ⁵⁾	2000	62/M	Global	5-7Hz rhythmic waves	Lt anterior temporal lesion?	Unknown
Chung et al. ²⁴⁾	2002	26/M	Wernicke	PLEDs (2Hz)	Rt caudate, lentiform nuclei, and insula	Creutzfeldt-Jakob disease
Cohen et al. ¹⁹⁾	2005	78/F	Global	Spike and sharp waves	Lt front-temporal area	Multiple ischemic lesions
Hasegawa et al. ⁶⁾		53/M	Wernicke	PLEDs (2Hz)	Lt parietal area	AIDS-toxoplasmosis complex
Özkaya et al. ²⁰⁾	2010	51/M	Wernicke	PLEDs (0.5-1Hz)	Lt medial temporal area, Lt basal frontal area	Limbic encephalitis
Present Case						

M: male, F: female, EEG: Electroencephalogram, CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging.

考 察

本例は、発熱、痙攣、意識障害、精神症状をみとめ、髄液細胞数が増多し、頭部 MRI で海馬、扁桃体を中心とした側頭葉内側部に病変をみとめたことから辺縁系脳炎と診断した⁷⁾。辺縁系脳炎の原因として、単純ヘルペスウイルス脳炎などのウイルス感染症、傍腫瘍症候群および橋本病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、関節リウマチ、再発性多発軟骨炎、原田病などの自己免疫性疾患^{8)~13)}などは、臨床症状や検査所見からいずれも否定的であり、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と診断した⁷⁾¹¹⁾¹⁴⁾。また、本症例では辺縁系脳炎症例の一部にみとめられる抗 GluR 抗体は陰性であった¹⁵⁾。

本例の辺縁系脳炎で特異的な点は、経過中に NCSE の発作症状として感覚性失語をくりかえした点である。入院時の所見として意識障害下ではあったが、発話の流暢性・プロソディーは保たれながら語性および音韻性錯語がめだち復唱はできず、強い呼称障害をみとめた。その後、脳炎が改善し日常生活も可能となり意識清明と判断できた経過中にも、失語症状がくりかえし出現し、失語の形式、および日本語 WAB 失語症検査より感覚性失語と考えられた。本例の感覚性失語は、①てんかん発作中に発話がある、②失語症状を呈している、③意識は保たれている、④脳波と症状が関連した失語発作をみとめる、⑤失語はてんかん発作の治療により改善する、などのてんかん性失語の定義のすべての項目を満たしていた²⁴⁾。また、失語症状が長時間、持続したことから、NCSE の一症状である ASE と考えられた。Table 1 に示すように、過去に報告された成人発症の ASE は、脳血管障害がその原因としてもっとも多い^{2)~6)}。その他に脳腫瘍¹⁶⁾¹⁷⁾、多発性硬化症¹⁸⁾、クロ

イツフェルトヤコブ病¹⁹⁾、トキソプラズマ症²⁰⁾、原因不明例^{21)~24)}の報告はあるが、われわれの検索したかぎり、辺縁系脳炎を原因としたものはみとめられなかった。失語の形式は、感覚性失語、全失語と聴覚的理解障害を特徴とする失語が多く、運動性失語は 1 例のみであった。脳波検査では、本例をふくめた全例で左大脳半球に発作波がみとめられ、16 例中 9 例に PLEDs がみられた。頭部 CT/MRI の画像所見では、病変は側頭葉を主体として分布することが多く、ブローカ領域やウェルニッケ領域などの言語野にはみとめない例もみられた。本例は、入院時に左側頭葉内側部および前頭葉眼窩部を主体として病変をみとめたが、ウェルニッケ領域にみとめなかった。この辺縁系の病巣のみでは、感覚性失語をきたす説明にはいたらず、辺縁系に隣接する左側頭葉底面の basal temporal language area やウェルニッケ領域に炎症、もしくはてんかん放電が波及し、感覚性失語を呈していると考えた²⁵⁾。その後、ASE をくりかえした時に、FLAIR 像で上側頭回の皮質の一部に高信号域をみとめ、ASE の消失と同時期に消失したことから、上側頭回の皮質の高信号域はてんかん重積による病変の可能性が考えられた²⁶⁾²⁷⁾。以上より、辺縁系の病巣からのてんかん性放電が上側頭回の皮質に波及したか、もしくは上側頭回にてんかん性放電をおこす焦点の存在のため、ASE が出現した可能性が考えられた。本例をふくめ、ASE の予後は良好であった。

NCSE は、てんかんの一般的な概念である痙攣がなく短時間の発作でないため診断が困難であり、適切な治療がおこなわれなければ多い¹⁾。また、脳炎などの意識障害をきたす疾患では、正確な失語の評価が難しい。

辺縁系脳炎においても、発作によって感覚性失語を呈する NCSE を念頭に置き診療することが重要であると考えられ