

うな対処が実用的と考えられた。

PD 患者の幻覚、妄想に対するアリピプラゾールの効果を検討した報告は少なく、小規模なオープンスタディ 2 報告を認めるのみである。Friedman ら (Mov Disord 2006) は 14 例に 1-5mg を投与し、4 例でパーキンソン症状の悪化なしに幻覚、妄想の改善を得た。Fernandez ら (Clin Neuropharmac 2004) は 8 例に投与し、2 例で有用と報告した。有用性の認められない原因として運動症状悪化以外に、精神症状の悪化や無効が挙げられている。我々の検討では運動症状悪化例が半数と多かったが、完遂群では精神症状悪化例や無効例はなかった。アリピプラゾールは幻覚、妄想を呈する PD 患者の症状を改善し得ると考えられた。

#### F. 臨床現場等への研究成果の活用

幻覚、妄想に悩まされる PD 患者のうち、抗 PD 薬や抗認知症薬の調整で改善しない症例に対し、クエチアピンに次ぎ有用性が期待できる抗精神病薬となる可能性がある。クエチアピンと比べ、欠点はパーキンソン症状の悪化率が高いこと、利点は糖尿病合併患者でも使用できること、過眠発現作用が軽いことである。有効性の優劣は症例数が少ないために十分な解析が出来ないが、クエチアピンよりも改善率が良い可能性がある。

#### G. 健康危険情報

半数で PD 運動症状を悪化させた。

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kashihara K. Postural disorders in Parkinson's disease: clinical characteristics, frequency, pathophysiology and management. Neurodegenerative Disease management 2012; 2:577-588.

Kashihara K, Imamura T. Clinical correlates of anterior and lateral flexion of the thoracolumbar spine and dropped head in patients with Parkinson's disease.

Parkinsonism Relat Disord 2012;18:290-293.

Kashihara K, Imamura T. Frequency and clinical correlates of retrocollis in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2013;324:106-108.

#### 2. 学会発表

Kashihara K, Imamura T. Retrocollis develops in the end stage Parkinson's disease. 16<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Dublin, Ireland, 2012.

Kashihara K. Surface electromyogram of neck extensor and flexor muscles in Parkinson patients with antecollis and retrocollis. 16<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies. Stockholm, Sweden, 2012.

柏原健一. 初診時うつを呈するパーキンソン病患者への L-dopa の効果. 第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 京都, 2012.

柏原健一. パーキンソン病患者の幻覚、妄想に対するアリピプラゾールの効果. 第 53 回中国・四国精神神経学会, 岡山, 2012.

## パーキンソン病遺伝子治療における AADC 遺伝子の長期発現

研究協力者 村松慎一<sup>1)</sup>

藤本健一<sup>1)</sup>, 浅利さやか<sup>1)</sup>, 中村優子<sup>1)</sup>, 池口邦彦<sup>1)</sup>, 佐藤俊彦<sup>2)</sup>, 福嶋敬宜<sup>3)</sup>, 中野今治<sup>1)</sup>

1) 自治医科大学 神経内科学, 2) 宇都宮セントラルクリニック, 3) 自治医科大学 病理診断学

### 研究要旨

パーキンソン病に対する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)遺伝子治療の臨床研究において、遺伝子導入3～5年後の長期効果を評価した。認知機能が低下した1例を除く5例で運動症状は改善していた。FMT-PETでは5年後にも計測した2例でFMT集積の増加が持続していた。3年5か月後に亡くなった1例の剖検では、被殻にAADC抗体陽性となる神経細胞を認めた。

### A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) に対する遺伝子治療として、L-dopa をドパミンに変換する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)の遺伝子をアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターで両側の被殻に導入する臨床研究を2007年に開始した。導入した芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)遺伝子の長期発現を検証する。

### B. 研究方法

対象は特発性 PD 患者6人(51-68歳, 男性4, 女性2)。AADC 遺伝子を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを総量  $3 \times 10^{10}$  vg/200 $\mu$ l, 両側の被殻へ注入した。臨床効果は Unified Parkinson Disease Rating Score (UPDRS), Mini-Mental State Examination (MMSE), 症状日誌などで評価した。術前, 術後4週, 6か月, 24か月に AADC のトレーサー, 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-*m*-tyrosine (FMT)を使用してPET計測を行った。2人では60か月後にも計測した。遺伝子導入41か月後に亡くなった1人の脳組織を免疫染色で解析した。

#### (倫理面への配慮)

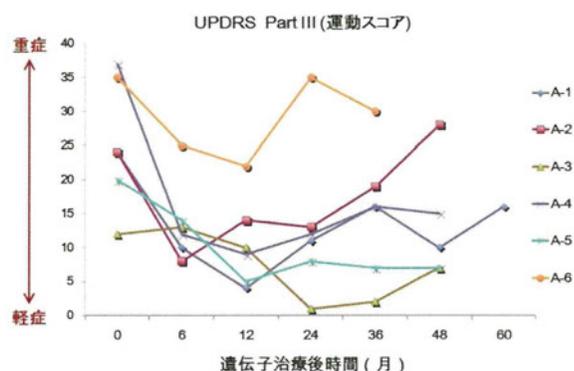
遺伝子治療, FMT-PET, 動物実験の実施にあたっては、施設内倫理委員会の承認を得た。被験者には、検査の目的・危険性などについて十分な説明を行い、時間をおいて文書による同意を得た。

### C. 研究結果

遺伝子導入3～5年後の臨床評価では、2年後より認知機能障害が増悪したのに伴い運動スコアが増悪

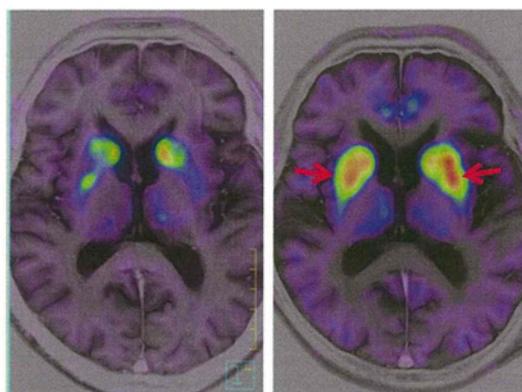
したA-2を除く5人で運動症状の改善効果が持続していた(図1)。

図1

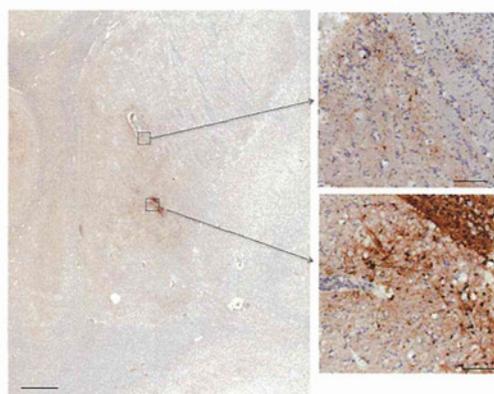


5年後にもPET検査を実施したA-1, A-2では両側被殻でFMT集積の増加は持続していた(図2)。

A-2 治療前 5年度



A-3 では、遺伝子治療後にも残存した L-dopa 誘発性ジスキネジアに対して脳深部刺激を行った。A-6 では遺伝子治療前より存在したドパミン調節障害が増悪したため Quetiapin を開始した。それに伴い一時的に運動症状が増悪したが、L-dopa 製剤の再調整により改善した。41 か月後に急性心不全で亡くなり剖検が得られた。被殻のベクター注入部位を中心に AADC 抗体陽性の細胞が多数認められた(図 3)。明らかな炎症反応や組織障害は認められなかった。



被殻の AADC 染色

左 : Bar = 2 mm, 右 : Bar = 100  $\mu$ m

#### D. 考察

AAV ベクターは霊長類を含む動物の脳内の神経細胞に効率よく遺伝子を導入し、長期間発現させる。今回の臨床試験では、AADC の長期発現を FMT-PET および剖検例で確認した。運動障害に対する効果は、遺伝子導入後 3 ~ 5 年間持続しており、被殻内の AADC 遺伝子発現に伴う線条体ドパミン機能の回復が維持されていると考えられる。認知機能の低下が認められた A-2 ではレビー小体病変の大脳皮質への進展や Alzheimer 病と同様の  $\beta$  病変の合併が推察される。

#### E. 結論

AAV ベクターによる AADC 遺伝子治療は、被殻内での導入遺伝子の長期発現によるドパミン機能の回復が期待できる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Muramatsu S, Asari S, Nakano I and Hirata K: Preclinical substantia nigra dysfunction in rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep Med*, 13(1):102-106, 2012.
- Miyazaki M, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Jiang YM, Huang Z, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Iida M, Tohnai G, Tanaka F, Muramatsu S and Sobue G: Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2. *Nat Med*, 18(7):1136-1141, 2012.
- Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, Snyder RO, Brune BJ, Tai CH and Wu RM: Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med*, 4(134):134-161, 2012.
- Jin D, Muramatsu S, Shimizu N, Yokoyama S, Hirai H, Yamada K, Liu HX, Higashida C, Hashii M, Higashida A, Asano M, Ohkuma S and Higashida H: Dopamine release via the vacuolar ATPase V0 sector c-subunit, confirmed in N18 neuroblastoma cells, results in behavioral recovery in hemiparkinsonian mice. *Neurochem Int*, 61(6): 907-912, 2012.
- Nakamura K, Ota M, Kawatani A, Isozaki E, Muramatsu S and Matsubara S: Careful clinical observation is essential for diagnosis of Huntington disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 70(8):646, 2012.
- Popiel HA, Takeuchi T, Fujita H, Yamamoto K, Ito C, Yamane H, Muramatsu S, Toda T, Wada K and Nagai Y: Hsp40 gene therapy exerts therapeutic effects on polyglutamine disease mice via a non-cell autonomous mechanism. *PLoS ONE*, 7(11):e51069, 2012.
- Muramatsu S: Gene therapy for continuous dopamine production in Parkinson's disease. *Dopamine: Functions, Regulation and Health Effects* (editors: Endo Kudo and Yuriko Fujii), Nova Publishers, 283-286, 2012.
- Muramatsu S, Asari S: Assessment of dopaminergic function in Parkinson's disease by SPECT/PET. *Horizons in Neuroscience Research Volume 7* (editors: Andres Costa and Eugenio Villalba), Nova Publishers, 219-224, 2012.
- 村松慎一: 神経難病の治療のトピックス 遺伝子治療・細胞治療, 神経難病のリハビリテーション-症例を通して学ぶ, 江藤文夫, 中馬孝容, 葛原茂樹 監修, pp15-20, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2012.
- 村松慎一: パーキンソン病の AADC 遺伝子治療, *Parkinson's Disease 2012*, 山本光利 編, pp115-120, アルタ出版, 東京, 2012.
- Yan Y, Miyamoto Y, Nitta A, Muramatsu S,

## H. 知的所有権の取得状況

該当なし

Ozawa K, Yamada K and Nabeshima T: Intrastriatal gene delivery of GDNF persistently attenuates methamphetamine self-administration and relapse in mice. *Int JNP, in press.*

12. Kondo Y, Okuno T, Asari S and Muramatsu S: Cell therapy for Parkinson's disease. Clinical implications of fetal transplantation in Medicine (editors: Stubblefield P and Bhattacharya N), Springer-Verlag, *in press.*
13. Lee NC, Shieh YD, Chien YH, Tzen KY, Yu IS, Chen PW, Hu MH, Hu Mk, Muramatsu S, Ichinose H and Hwu WL: Regulation of the dopaminergic system in a murine model of aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency. *Neurobiol Dis, in press.*

## 2. 学会発表

1. Muramatsu S: AADC Gene therapy for Parkinson's disease: results of 3-5 years of follow up. The 15th Annual Meeting of the American Society of Gene & Cell Therapy, May 16, 2012, Philadelphia. (program p32)
2. 村松慎一: Gene therapy for Parkinson's disease. 第53回日本神経学会総会シンポジウム, 2012年5月24日, 東京.
3. 浅利さやか, 村松慎一, 藤本健一, 齋藤順一, 佐藤俊彦, 中野今治: パーキンソン病のすくみ足と青斑核のFMT-PET解析. 第53回日本神経学会学術大会, 2012年5月25日, 名古屋. (プログラム p134)
4. 村松慎一: Parkinson病の遺伝子治療. 第11回日本再生医療学会総会 パネルディスカッション, 2012年6月12日, 横浜. (再生医療 Vol.11 Suppl, p137, 2012)
5. Sumi K, Miyamoto Y, Ishikawa Y, Iegaki N, Muramatsu S, Hibi Y, Nabeshima T, Uno K and Nitta A: The differences of the action of shati between the nucleus accumbens and dorsal striatum on the methamphetamine-induced addictive behaviors in mice. The 11<sup>th</sup> Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/55<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Oct 2, 2012, Kobe. (*Journal of Neurochemistry*, Vol .123 (supp 1) p79, 2012)
6. Muramatsu S: Gene therapy for Parkinson's disease: Progress and current challenges. 2012 Annual meeting of Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease, Oct 9, 2012, Seoul. (program p18)
7. 浅利さやか, 中村優子, 川上忠孝, 池口邦彦, 佐藤俊彦, 村松慎一, 福嶋敬宣, 藤本健一, 中野今治: パーキンソン病の遺伝子治療におけるAADC遺伝子長期発現. *Movement Disorder Society Japan* 第6回学術集会, 2012年10月13日, 京都. (抄録集 p84)
8. 村松慎一: AADC 欠損症の遺伝子治療. 日本人類遺伝学会 第57回大会, 2012年10月26日,

## 日常診療時の Levodopa, アゴニストの血中動態の検討

### —併用薬、剤型、食事についての検討—

研究分担者 野元正弘<sup>1)</sup>

研究協力者 西川典子<sup>1)</sup>, 久保 円<sup>1)</sup>, 辻井智明<sup>1)</sup>, 岩城寛尚<sup>1)</sup>, 永井将弘<sup>1)</sup>

1) 愛媛大学大学院 病態治療内科学（薬物療法・神経内科）

#### 研究要旨

日常診療におけるパーキンソン病治療薬の薬物動態について検討した。

抗コリン薬はしばしば Levodopa と併用されるが、消化管運動抑制のために L-dopa の血中動態の変動が緩やかになる例がみられた。Levodopa 内服時の粉碎化は錠剤に比べて T<sub>max</sub> が遅延し、C<sub>max</sub> が低下した。アゴニスト製剤である PPX の IR 錠と ER 錠で血中動態を検討したが、双方ともに一日を通してほぼ一定の動態が得られた。

#### A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) 治療薬の Levodopa は半減期が 60 分と短い上に、消化管運動の影響を受けやすいことや食物等との吸収競合が起こりやすいことから、動態が不安定となり臨床効果の変動の一因となる。

一方、ドパミンアゴニストは半減期が数時間で一般の治療薬と同様に、通常は薬物吸収の差が臨床症状に直結しない。

今回、PD 治療効果の向上の参考とするために、パーキンソン病治療薬の動態について日常診療を中心に検討した。

#### B. 研究方法

1. 抗コリン薬は PD 治療に古くから使用されており特に振戦タイプの PD では若年者で認知機能に問題のない症例では著効する例がある。抗コリン薬は末梢では副交感神経をブロックして消化管運動を抑制することが知られている。このため、抗コリン薬を併用中の症例において、levodopa の血中動態を検討した。

2. 健常成人例を対象として Levodopa 単剤製剤 500mg の錠剤と粉末をクロスオーバーで服用し、Levodopa 血中動態の剤形による違いを検討した。

3. 非麦角系ドパミンアゴニストは、アドヒアランスの改善や血中動態の更なる安定化を目指して徐放製剤が開発されている。これらの薬物動態についてプラミペキソール速放 (PPX-IR) 錠とプラミペキソール徐放 (PPX-ER) 錠について比較した。

#### C. 研究結果

##### 1. 抗コリン薬について

抗コリン薬であるトリヘキシフェニジル 6mg 分 3 との併用で levodopa の血中動態は、T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> が高度に延長した。一日を通した動態では本来は内服ごとにできる血中濃度曲線の山谷が消失し、一つの大きな一山が描かれた。(図 1)

##### 2. 剤形による動態の違いについて

錠剤と粉末の Levodopa 500mg を服用して血中動態を比較した。その結果、粉末では錠剤に比べて T<sub>max</sub> は遅延し C<sub>max</sub> は低下した。個人差もあるが錠剤に比べて粉末ではバイオアベイラビリティが低下していた。(図 2, 3, 4)

##### 3. ドパミンアゴニストについて

PPX-IR 錠の 1 日 3 回投与では、夕方に PPX の血中濃度が高めとなる症例がみられたが、一日を通してほぼ一定の血中濃度が保たれており、

PPX・ER錠の1日1回投与と同様の動態を示した。  
また、個体間差は2倍程度認められた。(図5,6)

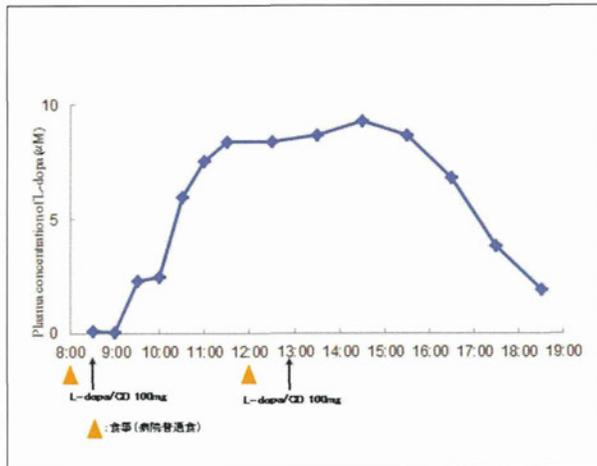


図1 抗コリン薬併用時の Levodopa 血中動態

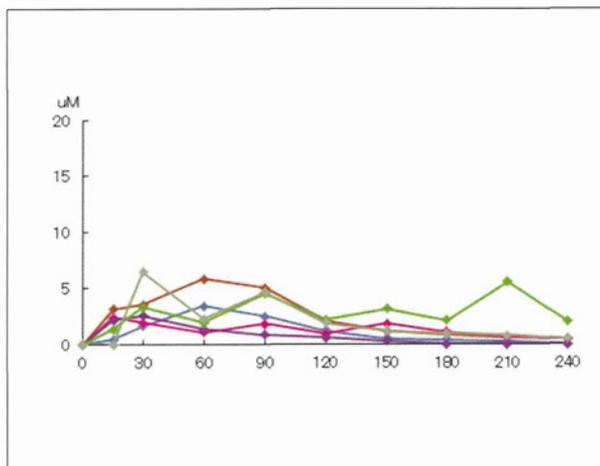


図2 粉末 Levodopa500 mg内服時の血中動態

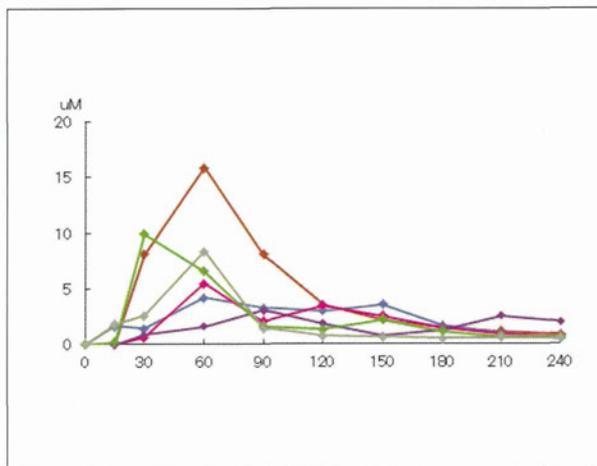


図3 錠剤 Levodopa500 mg内服時の血中動態

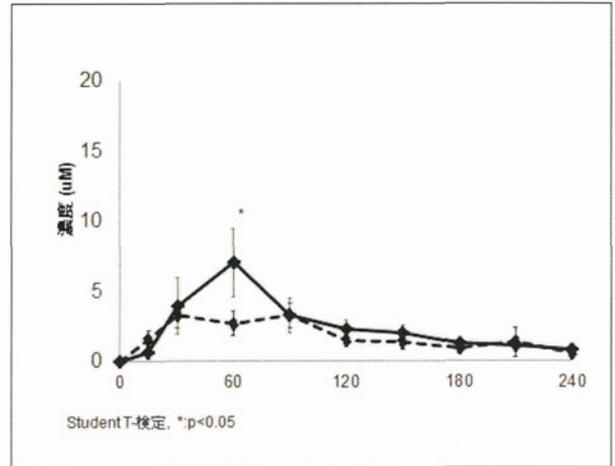


図4 粉末と錠剤の比較

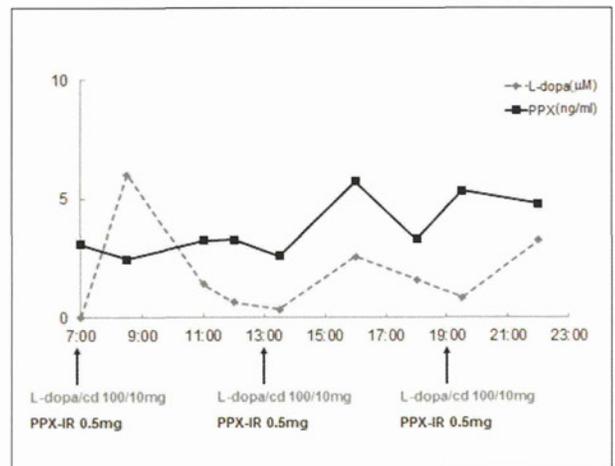


図5 PPX-IR錠の血中動態

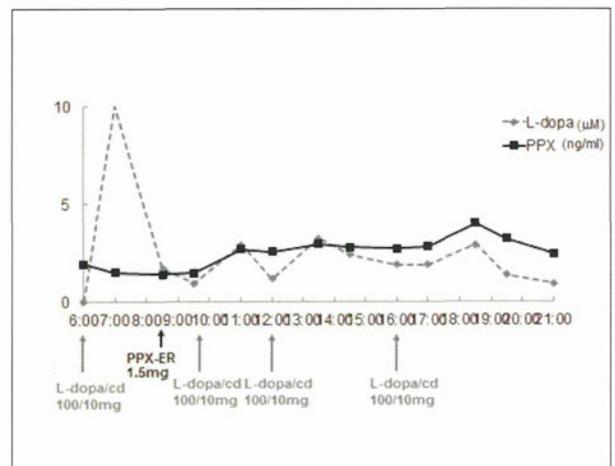


図6 PPX-ER錠の血中動態

#### D. 考察

PD治療では様々な薬剤を併用して治療を行うが、Trihexyphenidylを併用した症例の中に

Tmax や T1/2 が遅延するものが認められた。これは抗コリン薬の消化管抑制作用によるものと考えられた。

Levodopa の経口内服時の剤形による違いを検討したところ、錠剤に比べて散剤では Tmax の遅延、Cmax の低下を認めた。胃排出による差と推測されるが、症例を増やして検討する余地があると考ええる。

PPX の速放錠と徐放錠の薬物動態を比較したが、どちらも一日中ほぼ一定の動態を示した。PPX の動態は PD 症状の変動とは関連しないと思われた。IR 錠では夕方にやや濃度が上昇する傾向を示すものがあり、夕方の眠気や突発性睡眠に関与するのかが、ER 錠への変更で副作用軽減につながるものか興味深いと思われた。

## E. 結論

日常診療における PD 治療薬の薬物動態について検討した。

抗コリン薬の併用では L-dopa の血中動態の変動が緩やかになる例がみられた。

内服時の粉砕化は錠剤に比べて Tmax が遅延し、Cmax が低下した。

PPX の IR 錠と ER 錠では血中動態はともに一定であった。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

### 1. 論文発表

### 2. 学会発表

## H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

## 尿酸と神経保護作用—イノシンを用いた実験的研究—

研究分担者 野元正弘<sup>1)</sup>

研究協力者 岩城寛尚<sup>1)</sup>、久保 円<sup>1)</sup>、Farzana Islam<sup>1)</sup>、Kyaw WT<sup>1)</sup>、西川典子<sup>1)</sup>、  
辻井智明<sup>1)</sup>、永井将弘<sup>1)</sup>

1) 愛媛大学大学院 病態治療内科

### 研究要旨

尿酸値が高くなると神経疾患における疾患リスクが低くなるという疫学調査があり、パーキンソン病発症率も低下する。このことから、尿酸の神経保護作用について、尿酸の前駆物質であるイノシンを投与したパーキンソン病モデルマウスを用いて検討した。マウスを6つのグループにわけ、7日後に線条体のドパミン含有量をHPLCにて測定した。control群：生理食塩水を皮下に投与した。イノシン群：イノシン 30mgを1回経口投与した。MPTPx4群：MPTP 15 mg/kgを2時間ごとに4回(計60mg/kg)皮下に投与した。イノシン+MPTPx4群：イノシン 30mgを経口投与し、15分後にMPTP 15 mg/kgを2時間ごとに4回した(計60mg/kg)皮下に投与。MPTPx1群：MPTP 15 mg/kgを1回皮下に投与した。イノシン+MPTPx1群：イノシン 30mgを経口投与し、15分後にMPTP 15 mg/kgを1回皮下に投与した。コントロール群のドパミン含有量は $5.67 \pm 2.70 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ SD)であった。MPTPx4群では $0.89 \pm 0.73$ に、イノシン+MPTPx4群では $1.28 \pm 0.91$ に減少し、有意差はなかった。MPTPx1群では $3.04 \pm 2.03$ に、イノシン+MPTPx1群では $7.32 \pm 3.93$ になり、有意差が得られた( $p < 0.01$ )。MPTP高濃度投与(60mg/kg)においては、イノシンの投与によりドパミン含有量は低下した。しかし、MPTP低濃度投与(15mg/kg)においては、イノシンの投与によりドパミン含有量を保持した。このことから、イノシンには、MPTPによる線条体ドパミン神経細胞への変性を保護する可能性が示された。

### A.研究目的

血清尿酸値が上昇すると、心血管障害や腎機能障害のリスクが上がるため注意が必要とされる。一方で尿酸は体内で最大の抗酸化物質であり、血清尿酸値の高い群では神経疾患のリスクが低いとの調査結果が報告されている。パーキンソン病は黒質ドパミン神経細胞の変質を主体とする神経変性疾患であり、尿酸値との関わりについても研究がおこなわれている。尿酸値が高くなるほどパーキンソン病罹患率が低下するとされ、当大学病院で外来患者353人を対象に行った分析においてもパーキンソン病患者の尿酸値が他の病気の患者群に比べ有意に低下していた。しかし、尿酸そのものを経口摂取しても分解され、体内に吸収はされない。しかし、尿酸の前駆体であるイノシン

を摂取することにより、体内の尿酸の濃度を上昇させることが可能である。イノシンは肉類に多く含まれる核酸の一種であり、栄養補助剤として広く服用されている。

このことから、尿酸のもつ神経保護作用について、イノシンをPDモデルマウスに投与して検討した。

### B.研究方法

マウス(C57/BL, 9w)60匹を10匹ずつ6つのグループにわけた後それぞれ薬物を投与し、7日後に線条体のドパミンおよび代謝物質を高速液体クロマトグラフィーにて測定した。control群：生理食塩水を皮下に投与した。inosine群：イノシン 30mg/匹を1回のみ経口投与した。MPTPx4群：MPTP 15 mg/kgを2時間ごとに4回(計60 mg/kg)皮下

に投与した。inosine+MPTPx4 群：イノシン 30mg/匹を MPTP 投与の 15 分前に経口投与し、MPTP 15 mg/kg を 2 時間ごとに 4 回(計 60 mg/kg) 皮下に投与した。MPTPx1 群：MPTP 15 mg/kg を 1 回のみ(計 15 mg/kg) 皮下に投与した。inosine+MPTPx1 群：イノシン 30mg/匹を MPTP 投与の 15 分前に経口投与し、MPTP 15 mg/kg を 1 回のみ(計 15 mg/kg) 皮下に投与した。

### C. 研究結果

control 群の線条体ドパミン含有量は  $5.67 \pm 2.70$   $\mu\text{g/g}$  (mean  $\pm$  SD, n=10) であった。MPTPx4 群では  $0.89 \pm 0.73$  (17%,  $p < 0.01$ ) に、inosine+MPTPx4 群では  $1.28 \pm 0.91$  (24.8%,  $p < 0.05$ ) に減少した。MPTPx4 群と inosine+MPTPx4 群の間に有意差はなかった。MPTPx1 群では  $3.04 \pm 2.03$  (59.0%) に、inosine+MPTPx1 群では  $7.32 \pm 3.93$  (142%) になり、control 群に比較して有意差はなかった。MPTPx1 群と inosine+MPTPx1 群の間には有意差が得られた。

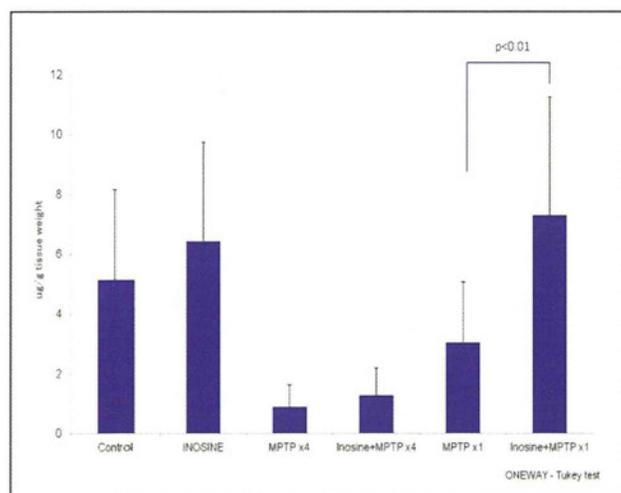


図 マウス線条体ドパミン含有量 (mean  $\pm$  SD, 各 n=10)

### D. 考察

イノシン 30mg の経口投与により MPTP 低濃度 (15mg/kg) 投与群の線条体ドパミン量が保たれていたことから、イノシンから代謝された尿酸には

MPTP による線条体神経細胞に対する保護作用がある可能性がある。しかし、MPTP 高濃度 (60mg/kg) 投与群でははっきりとした保護作用は確認できなかった。MPTP は血液脳関門を通過し、グリア細胞ミトコンドリア外膜の MAO-B により MPP+ へと酸化される。この MPP+ はドパミントランスポーターを介して黒質線条体ドパミン神経細胞に選択的にとりこまれ、ミトコンドリアの電子伝達系の複合体 I を阻害することにより細胞変性を引き起こす。このとき、MAO-B の作用阻害、ドパミン再取り込みを阻害することで MPTP の毒性は阻害される。また、MPP+ はミトコンドリア NADH-デヒドロゲナーゼを阻害し、細胞を破壊するとされている。尿酸は MAO-B 阻害、ドパミン再取り込み阻害、NADH-デヒドロゲナーゼ保護どれかの作用を微量ながら持っている可能性がある。もしくは MPTP の神経毒作用への阻害作用ではなく、障害を受けた細胞の再生をうながしている可能性もある。機序については今後の検討が必要である。

### E. 結論

イノシンの投与は、MPTP による線条体ドパミン神経細胞への変性を保護する可能性が示される。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

該当なし

#### 2. 学会発表

第 54 回日本神経学会学術大会にて発表予定  
MDS meeting, Sidney 2013 にて発表予定

### H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

該当なし

## Lewy 小体病における生命予後と機能予後

研究分担者 饗場郁子<sup>1)</sup>

研究協力者 横川ゆき<sup>1)</sup>、齋藤由扶子<sup>1)</sup>、後藤敦子<sup>1)</sup>、見城昌邦<sup>1)</sup>、片山泰司<sup>1)</sup>、  
田村拓也<sup>1)</sup>、榊原聡子<sup>1)</sup>、犬飼 晃<sup>1)</sup>、辰巳新水<sup>2)</sup>、三室マヤ<sup>2)</sup>、  
岩崎 靖<sup>2)</sup>、吉田眞理<sup>2)</sup>

1) 国立病院機構東名古屋病院神経内科、2) 愛知医科大学加齢医科学研究所

### 研究要旨

Lewy 小体病[Lewy 小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB) 35 例、認知症を伴うパーキンソン病(Parkinson's disease with dementia: PDD) 109 例、パーキンソン病(Parkinson's disease: PD) 115 例]を対象に、生命・機能予後を検討した。生命予後は、性、発症年齢（平均発症年齢で 2 群に分類）、発症時症候の有無、起立性低血圧の有無、病型で比較した。機能予後は、車椅子、寝たきり、嚥下障害、経管栄養までの期間を比較した。Lewy 小体病全体の 50% 生存期間は、20.5 年であった。生命予後は「男性」、「高齢発症」、発症時「振戦なし」「動作緩慢あり」「精神症候あり」「認知症あり」、「起立性低血圧あり」で不良( $p < 0.05$ )であった。Lewy 小体病全体の車椅子までの期間（中央値）は 11.5 年、臥床までの期間（中央値）は 17.5 年であった。機能予後は「男性」、「高齢発症」、発症時「振戦なし」「精神症候あり」「認知症あり」、「起立性低血圧あり」で不良( $p < 0.05$ )であった。病型別では、DLB は PDD、PD に比べ生命・機能予後ともに不良( $p < 0.0001$ )であった。

### A. 研究目的

Lewy 小体病は病理学的には Lewy 小体が出現する疾患を総称した概念であり、臨床的には Lewy 小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)、認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia: PDD)、パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) に分けられる。臨床診断上 DLB と PDD は、診断基準で認知症出現時期により厳密に区別されている。このうち、PD についてはこれまで生命予後に関する要因についてのさまざまな報告があるが、DLB や PDD を含めた Lewy 小体病の生命予後についての報告は少なく、さらに機能予後についての報告はほとんどみられない。そこで、今回われわれは、DLB と PDD を含めた Lewy 小体病の生命予後と機能予後に関連する要因について検討した。

### B. 研究方法

1995 年 1 月から 2012 年 4 月までに入院診療を行い、診断基準に合致した DLB 35 例（死亡 12、生存 23）、PDD 109 例（死亡 37、生存 72）、PD 115 例（死亡 13、生存 102）について、診療録を retrospective に調査した。生存曲線は発症時点を 0 点として、死亡をエンドポイントとし、生存例は打ち切り例として、Kaplan-Meier 法により計算した。生存曲線の差の検定は logrank 検定を用いた。生存曲線は性、発症年齢（平均発症年齢で 2 群に分類）、発症時の症候の有無、経過中の起立性低血圧の有無、診断基準に基づいた病型で比較をおこなった。発症時の症候は、運動症候では、振戦、動作緩慢、歩行障害、精神症候では、幻覚、うつ、高次機能障害では認知症、自律神経障害では立ちくらみについて検討した。

機能予後については、車椅子まで、臥床まで、

嚥下障害出現まで、経管栄養導入までの期間について、性、発症年齢(平均発症年齢で2群に分類)、発症時の症候の有無、経過中の起立性低血圧の有無、診断基準に基づいた病型で比較をおこなった。機能障害をきたした時点をエンドポイントとし、機能障害に達していない症例は打ち切り例として、出現率をKaplan-Meier法により計算し比較をおこなった。また、活動度が病気の自然経過以外の原因で低下した症例について、その原因を検討した。

### C. 研究結果

#### (1) 発症年齢、発症時の症候

Lewy小体病の発症年齢は41～89歳、平均66.0±9.5歳であった。発症時の症候については、運動症候で発症した症例が多く、そのうち振戦が、全体の49.0%にみとめられた。ついで、歩行障害31.3%、動作緩慢23.6%であった。精神症候は8.5%にみとめられ、認知症は、12.5%にみとめられた。

#### (2) 生命予後の検討

Lewy小体病全体の50%生存期間は20.5年であった(図1)。

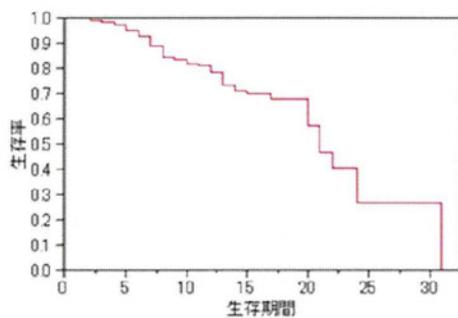


図1. Lewy小体病の生存曲線

#### 1. 性別

男性の50%生存期間は19.5年、女性は23.0年であり、男性が女性に比べ有意に生存期間が短かった( $p < 0.0001$ )。

#### 2. 発症年齢

平均発症年齢で2群に分けた検討では、発症年齢が66歳未満の50%生存期間は23.0年、66歳

以上では13.5年で、66歳以上で発症した症例において有意に生存期間が短かった( $p < 0.0001$ )。

#### 3. 発症時の症候

発症時に振戦が存在した群の50%生存期間は21.5年、振戦がなかった群では18.5年で、発症時に振戦がなかった群の生存期間が有意に短かった( $p < 0.001$ )。発症時に動作緩慢が存在した群は61例で、50%生存期間は16.0年、動作緩慢がなかった群では20.5年で、発症時に動作緩慢が存在した群の生存期間が有意に短かった( $p < 0.05$ )。発症時に歩行障害が存在した群は16例で、50%生存期間は22.5年、歩行障害がなかった群では20.5年であり、両群間で生存期間に有意差はみとめられなかった。

精神症候については、うつ症状で発症した症例は10例、幻覚で発症した症例も10例と症例数がともに少なかった。そのため、各々の症候を精神症候としてまとめて検討をおこなった。発症時に精神症候が存在した群は22例で、50%生存期間は12.5年、精神症候がなかった群では21.5年で、発症時に精神症候が存在した群で有意に生存期間が短かった( $p < 0.05$ )。

発症時に認知症が存在した群は17例で、50%生存期間は5.5年、認知症がなかった群では20.5年で、発症時に認知症が存在した群で有意に生存期間が短かった( $p < 0.0001$ )。

#### 4. 起立性低血圧

経過中に、起立性低血圧を認めた群は82例で、50%生存期間は13.5年、起立性低血圧を認めなかった群では21.5年で、起立性低血圧を認めた群の生存期間が有意に短かった( $p < 0.05$ )。

#### 5. 病型

病型別の検討では、50%生存期間はDLBが8.5年で、PDDが20.5年、PDが23.0年であった。DLBの50%生存期間は、PDD、PDに比べ有意に短かった( $p < 0.0001$ )。また、PDDの50%生存期間は、PDに比べ有意に短かった( $p < 0.001$ ) (図2)。

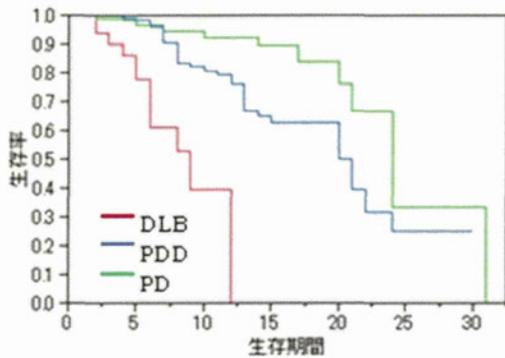


図2. 病型別生存曲線

### (3) 機能予後の検討

Lewy 小体病全体の車椅子までの期間（中央値）は11.5年、臥床までの期間（中央値）は17.5年、50%嚥下障害出現期間は14.5年、50%経管栄養導入期間は17.5年であった。

#### 1. 性別

車椅子までの期間では、男女間に有意差は認めなかった。臥床までの期間、嚥下障害出現期間、経管栄養導入期間で、男性が女性に比べ有意に短かった( $p < 0.0001$ )。

#### 2. 発症年齢

車椅子までの期間、臥床までの期間、嚥下障害出現期間、経管栄養導入期間すべてで、発症年齢66歳以上が66歳未満に比べ有意に短かった( $p < 0.0001$ )。

#### 3. 発症時の症候

車椅子までの期間、臥床までの期間、嚥下障害出現期間、経管栄養導入期間すべてで、発症時に振戦がなかった群の方が、振戦が存在した群に比べ有意に短かった( $p < 0.05$ )。動作緩慢の有無と歩行障害の有無は、ともに機能予後には関連していなかった。発症時に精神症候ありの群は、車椅子までの期間、臥床までの期間、嚥下障害出現期間、経管栄養導入期間すべてで、精神症候なしの群に比べ有意に短かった( $p < 0.05$ )。発症時に認知症ありの群は、車椅子までの期間、臥床までの期間、嚥下障害出現期間、経管栄養導入期間すべてで認知症なしの群に比べ有意に短かった( $p < 0.0001$ )。

#### 4. 起立性低血圧

経過中に、起立性低血圧を認めた群は、臥床までの期間、嚥下障害出現期間、経管栄養導入期間で、起立性低血圧を認めなかった群に比べ有意に短かった( $p < 0.05$ )。

#### 5. 病型

車椅子までの期間（中央値）はDLB3.5年、PDD9.5年、PD15.5年でDLBが3病型のうちで有意に短い結果であった( $p < 0.0001$ )。臥床までの期間（中央値）はDLB4.5年、PDD13.5年、PD21.5年で車椅子までの期間と同様にDLBが3病型のうちで有意に短い結果であった( $p < 0.0001$ )。50%嚥下障害出現期間はDLB3.5年、PDD10.5年、PD20.5年であり、50%経管栄養導入期間は、DLB4.5年、PDD14.5年、PD25.0年で、どちらもDLBが有意に短い結果であった( $p < 0.0001$ )。

#### 6. 移動能力低下をきたす原因

歩行レベルから車椅子レベルになる原因としては、大腿骨頸部骨折が多く、次いで脊椎圧迫骨折、肺炎の順であった。車椅子レベルから寝たきりレベルになる原因では、肺炎が最も多かった。また、歩行レベルから寝たきりレベルになる原因でも肺炎が最も多かった。

#### (4) 死因

死因は62例中21例(33.9%)が肺炎で、ついで呼吸不全11例(17.7%)、悪性腫瘍5例(8.1%)、心不全5例(8.1%)の順であった。

### D. 考察

今回の検討ではLewy 小体病の発症年齢は平均66.0歳で、50%生存期間は20.5年であった。ほとんどの場合、生存期間に男女差はないとされているが、今回のわれわれの検討では、男性の生命予後が女性に比べ有意に短い結果であった。PDでは発症年齢が生命予後因子とされ、高齢で発症した場合は若年発症よりも病状の進行が速いと報告されている。今回のLewy 小体病の検討でも、平均年齢66歳で分けた発症年齢の老若による生存期間に有意差をみとめ、66歳以上で生命予後が不良であった。

発症時症候の有無での検討では、振戦で発症した症例で生存期間が長く生命予後良好であり、これまでの報告と一致していた。さらに今回の検討では、動作緩慢で発症した症例は予後が不良であった。精神症候では、幻覚やうつが生命予後を不良にする因子とする報告があり、われわれの検討でも、精神症候で発症した症例は生命予後が不良であった。PD が認知症を合併した場合の生命予後については、認知症合併が予後不良因子であるとする報告がある。われわれの検討でも、発症時に「認知症あり」の症例、すなわち DLB の症例で生命予後が最も不良であった。また、認知症を伴う PDD のほうが、認知症を伴わない PD に比べ生命予後が不良であった。臨床において、パーキンソンニズムで発症した症例では、認知症の出現の有無と出現時期に注意を払う必要があると考えられた。

機能予後については、生命予後と同様に、男性、66 歳以上の発症、振戦なしの症例で不良であった。その他には、精神症候あり、認知症ありの症例で機能予後が不良であった。病型別では、3 病型のうち DLB が最も機能予後が不良で、車椅子、寝たきり、嚥下障害、経管栄養のそれぞれの 50% 出現期間は 5 年以下でもっとも短く、次いで PDD が 10 から 15 年の間、PD が 20 から 25 年の間であった。このように病型で機能予後が異なるため、臨床においては、DLB、PD の診断基準をもとに臨床診断を的確におこない、経過をみていくことが重要と考えられた。

経過中に起立性低血圧を認めた症例では、起立性低血圧を認めなかった症例に比べると生命予後が不良であった。また、寝たきりまで、嚥下障害出現、経管栄養導入までの期間についても、経過中に起立性低血圧を伴う症例では有意に短く、機能予後が不良であった。Lewy 小体病では、経過中に起立性低血圧の有無を評価することは、患者の生命予後、機能予後を予測するうえで重要と考えられた。

病気の自然経過以外で機能低下をきたす要因

としては、歩行レベル患者では骨折が多いため、転倒予防対策を検討して転倒予防をはかることが必要と考えられた。車椅子レベルの患者では、嚥下障害の評価や食形態の検討、さらに口腔ケアを行うなど肺炎併発に注意することが重要と考えられた。

今回の検討は、単変量解析にとどまったが、今後は多変量解析を行い、生命予後と機能予後を検討する必要がある。

## E. 結論

Lewy 小体病では、「男性」、「高齢発症」、発症時に「振戦がない」、「動作緩慢がある」、「精神症候がある」、「認知症がある」、「経過中に起立性低血圧を伴う」症例で生命予後が不良であった。機能予後は、「男性」、「高齢発症」、発症時に「振戦がない」「精神症候がある」「認知症がある」「経過中に起立性低血圧を伴う」症例で不良であった。病型別では、DLB が PDD、PD に比べ生命予後、機能予後ともに不良であった。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

## 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

## 既往外科材料を用いたレビー小体病診断に関する臨床病理学的検討

研究分担者 村山繁雄<sup>1)</sup>

研究協力者 伊藤慎治<sup>1)</sup>, 初田裕幸<sup>1)</sup>, 隅蔵大幸<sup>1)</sup>, 野上 茜<sup>1)</sup>, 内野彰子<sup>1)</sup>, 高尾昌樹<sup>1)</sup>, 齊藤祐子<sup>2)</sup>

1) 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

2) 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

### 研究要旨

[目的] レビー小体病（LBD）の生前診断における、既往外科材料の有用性の検討を行った。[方法] 2007年～2011年に当施設で消化器系外科手術を受けた1030例中、レビー小体病の臨床診断名を持つものを抽出した。手術材料ホルマリン固定パラフィン包埋標本より未染切片を作成し、抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体単クローン・多クローン抗体免疫染色で、陽性所見の有無を検討した。染色時にはVentana BenchMark GX自動免疫染色装置を使用した。[結果] 8例が抽出され、レビー小体型認知症6人、認知症を伴うパーキンソン病2人に分類され、いずれの症例も自律神経症状を有していた。切除標本部位は、胃3例、十二指腸1例、小腸2例、結腸2例、胆嚢2例（重複を含む）であった。うち6人（75%）にレビー小体病理が、Meissner粘膜下神経叢、Auerbach筋間神経叢、漿膜下神経束に認められた。レビー小体病理は、発症7年前の胃検体、発症2年前の胆嚢検体で、それぞれ陽性所見が一例ずつ認められた。[結論] LBD レビー小体病症例消化器系外科手術検体を、抗リン酸化 $\alpha$ -synuclein抗体免疫染色でスクリーニングすることは、レビー小体病診断に有用である。

### A. 研究目的

本研究では、パーキンソン病、認知症を伴うパーキンソン病、レビー小体型認知症、純粋自律神経不全症を総称し、レビー小体病の名称を用いる。レビー小体病では、末梢自律神経系にレビー小体病理の出現が、しばしば中枢神経系に先行することが知られている。近年、末梢臓器の生検でレビー小体病理を確認し、診断に役立てようとする試みが見られる。また、既往外科材料のレビー小体病理の有無を検討し、陽性例を臨床的経過をみたところ、高率にパーキンソン病を発症したとの報告がある。我々は高齢者ブレインバンク登録剖検症例検体において、中枢神経系だけでなく、末梢自律神経系も含め、レビー小体病理の有無を網羅的に検討しているが、消化管のレビー小体病理は、レビー小体剖検例では全例で陽性である。

この検討結果が、臨床診断に役立てることが出来ないかを、検討した。

### B. 研究方法

#### 方法概要

レビー小体病の臨床診断例の、既往消化器外科検体でのレビー小体病理の有無を、免疫組織科学的に検討した。

#### (1) 対象

当施設2007年～2011年に消化器系外科手術を受けた1030例について、病歴を検討し、レビー小体病の臨床診断名を現時点で持つものを抽出した。8例が該当し、年齢は76-86歳、平均83 $\pm$ 4.0歳、男性5人、女性3人であった。網羅的にレビー小体病理の有無をチェックした、当施設開頭剖

検例（高齢者ブレインバンク登録例）中、中枢・末梢自律神経系にレビー病理を認めず、かつ既往消化器系外科材料を有する10名を、正常対象とした。男性5人、女性5人で、平均82±6.8 [SD]歳であった。

## (2) 方法

臨床診断レビー小体病例の臨床症状は、病歴より後方視的に収集した。抽出においては、パーキンソン症状、認知症、末梢自律神経症状の項目に注目した。

手術検体については、20%緩衝ホルマリンで最低24時間固定された上、パラフィン包埋されている。この蓄積パラフィンブロックより、6μm厚連続切片を作製し、通常染色としてH&E染色を、免疫組織化学染色として、一次抗体に抗リン酸化αシヌクレイン抗体 (psyn#64 単クローン抗体、PSer129 多クローン抗体)、抗リン酸化ニューロフィラメント抗体、抗チロシン水酸化酵素抗体を用い、ベンタナ社ベンチマークGX自動免疫染色装置を使用した。レビー小体病理については、H.E.染色でレビー小体を神経束内に認めるか、psyn#64単クローン抗体免疫染色で、thread状陽性所見、あるいは比較的大きなdotsを認める場合を陽性と判断した。確認には、PSer129多クローン抗体免疫染色を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京都健康長寿医療センター研究所倫理委員会の承認を得た。また、手術検体については、当施設倫理委員会承認を前提とする包括研究同意を、手術承諾時に得ている。

## C. 研究結果

### 1. レビー小体病例の臨床症状

8人のレビー小体病患者は、いずれも認知症状を有しており、いわゆる1年ルールにより、レビー小体型認知症 (DLB) 6人、認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) 2人に分類された。いずれの症例も自律神経症状を有していた。

## 2. レビー小体病例の免疫組織科学結果

8人中6人 (75%) において、抗リン酸化α-synuclein抗体免疫染色陽性レビー小体病理が、外科手術検体中に確認された。そのうち3例は、H&E染色でレビー小体の存在が確認された。レビー小体病理は、これまで報告のある、Meissner粘膜炎下神経叢、Auerbach筋間神経叢に加え、漿膜炎下神経束にも認められた。これらの結果を表1にまとめる。

表1 レビー小体病患者8例の外科手術検体におけるレビー病理

症例	診断	診断時年齢	性別	MMSE	H&Yステージ	パーキンソンニズム	自律神経症状	手術検体			レビー病理
								手術～発症までの期間/発症年齢	手術部位	病理学的診断	
1	DLB	85	男	10	IV	姿勢反射障害	失神 排尿困難 発汗障害	-7/78	胃	腺癌	+ (LBs+LNs)
2	PDD	76	男	17	V	暴動 姿勢反射障害	便秘 起立性低血圧	-2/74	胆嚢	慢性胆嚢炎	+ (LN)
3	DLB	86	男	17	V	暴動 姿勢反射障害	便秘	0/86	小腸	絞扼性イレウス 粘膜炎 腸重積	+ (LBs+LN)
4	DLB	84	女	0	V	暴動 姿勢反射障害	便秘 起立性低血圧	0/84	回腸末端 -S状結腸	虚血性腸炎	+ (LN)
5	DLB	86	女	16	III	姿勢反射障害	発汗障害 起立性低血圧	0/86	胃	腺癌	+ (LN)
6	PDD	77	女	22	IV	暴動 姿勢反射障害	便秘	0/77	胃	腺癌	+ (LBs+LN)
7	DLB	85	男	14	III	暴動 姿勢反射障害 振戦	便秘	0/85	S状結腸	腺癌	-
8	DLB	82	男	25	IV	暴動 姿勢反射障害	失神	+3/85	十二指腸 胆嚢	十二指腸潰瘍 アミロイドーシス 慢性胆嚢炎	-

手術時期と、臨床診断との関係においては、一例においては、発症7年前の胃で、陽性所見が豊富に認められた(図1)。

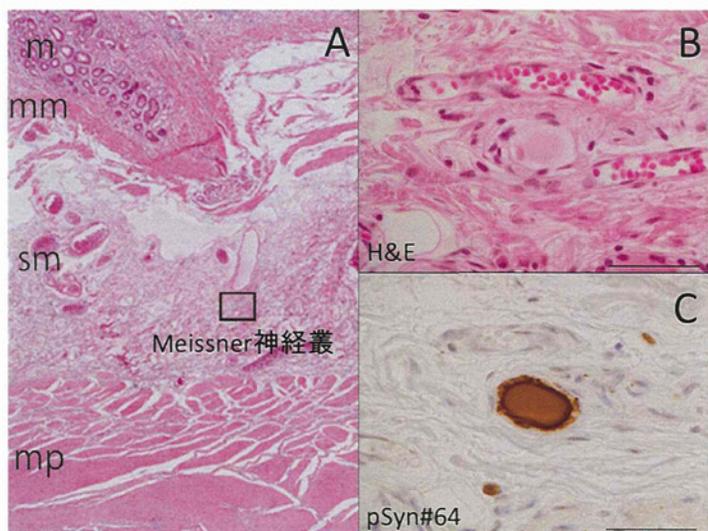


図1. A. Meissner神経叢の位置。B. A四角内の拡大図。レビー小体病理を認める。C.連続切片で、抗リン酸化αシヌクレイン抗体免疫染色で、陽性である。

また、2年前（胆嚢）の手術検体を検討した症例においても、検出可能であった。

他の5例は、外科手術時にレビー小体病が診断された症例であったが、うち4例に陽性所見を認めた（図2）。

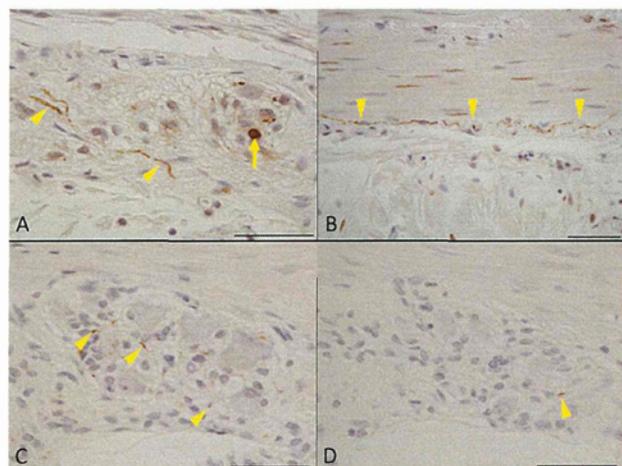


図2. 症例3（小腸）。A. Auerbach神経叢陽性所見。B. 筋層から漿膜下神経叢に及ぶ神経束の陽性所見。C.D. Auerbach筋間神経叢陽性所見（矢尻）。（A-C: 抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体単クローン抗体免疫染色、D: 同多クローン抗体免疫染色、bar = 50 $\mu$ m）。

発症後3年目の1例では陽性所見を認めなかったが、アミロイドーシスの存在が確認された。

陽性例6例の、部位別出現頻度を表2にまとめる。

症例	ブロック総数	レビー病理を有するブロック数/ブロック総数			合計
		Meissner神経叢	Auerbach神経叢	漿膜下神経束	
1	6	6/6 (100%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)
2	2	*	*	1/2 (50%)	1/2 (50%)
3	13	11/13 (85%)	13/13 (100%)	7/13 (54%)	13/13 (100%)
4	21	†	8/21 (38%)	10/21 (48%)	13/21 (62%)
5	8	3/8 (38%)	5/8 (63%)	3/8 (38%)	5/8 (63%)
6	10	4/10 (40%)	10/10 (100%)	7/10 (70%)	10/10 (100%)
合計	60	24/37** (65%)	42/58* (72%)	34/60 (57%)	48/60 (80%)

\*: 症例2(胆嚢)は、Meissner神経叢とAuerbach神経叢を含んでいない。  
†: 症例4(回腸-S状結腸)は、炎症細胞浸潤を伴った高度の粘膜下虚血を認め、Meissner神経叢が観察困難である。

### 3. 非レビー小体病の免疫組織化学結果

剖検でレビー小体の存在を認めなかった10例の、消化器外科検体においては、レビー小体病理は認められなかった。

### D. 考察

消化管レビー小体病理の出現頻度について、当施設連続剖検例での検討では、パーキンソン病・レビー小体型認知症の全例で、食道・胃移行部にはレビー小体病理を認める。

レビー小体病理に関しては、口側肛門側勾配の存在が指摘されており、特に食道・胃移行部が最好発部位と考えられており、我々はその部位での網羅的検討を継続している。

本研究では、胃、小腸、結腸に加え、胆嚢においてもレビー小体病理を検出することが可能であった。また、Auerbach、Meissner神経叢に加え、漿膜下神経叢にも陽性所見を認めた。消化管、胆嚢とも、腸間膜脂肪織内には豊富な神経叢が存在することが知られており、手術検体ではその部分の評価が行える点が有用性が高くなる点と考えられた。

現在結腸粘膜生検標本をマイクロダイセクション法で検討し、Meissner神経叢内のレビー小体病理を検出する方法の報告があるが、あくまで研究レベルである。

症状発現のどれくらい前からレビー小体病理が出現するかに関して、高齢者ブレインバンク連続剖検例の検討では、症状発現がないが黒質に脱色素を認める発症前レビー小体病例においても、また脱色素を認めない偶発性レビー小体病例においても、消化管病理陽性例が存在することを確認している。

本例において、7年前、2年前の検体で陽性所見を確認出来たことは、既往外科検体については、発症との時期がいかにか古くても、手に入るものは検討する価値があることを示唆する結果と考える。

一方レビー小体病理が認められなかった2例は、

症例 7 は、11F・CFT PET で背外側有意の脱落を認め、11F・raclopride PET で代償性亢進、Pittsburgh Compound B PET では陽性所見、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチは正常で、末梢自律神経系の病変が軽い、DLB common form と考えられる。

また症例 8 は、Tilt 検査が正常で、髄液バイオマーカーとして、タウ、リン酸化タウ、アミロイドβ、HVA、5HIAA は全て正常で、外科検体ではアミロイドーシスを認めており、現在慎重に経過を観察中である。

## E. 結論

レビー小体病事例に、消化器系外科手術の既往がある場合、外科検体が保存されていれば、抗リン酸化 α-synuclein 抗体免疫染色を施行して、レビー小体病理を検索することは、レビー小体病診断の補助となり得る。

## F. 健康危険情報

報告すべきものなし。

## G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

### 1. 論文発表

1) Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S: Neuropathologic analysis of Lewy-related alpha-synucleinopathy in olfactory mucosa. *Neuropathology* (in press)

### 2. 学会発表

1) Morimoto S, Kokubo Y, Kihira T, Saito Y, Takahashi H, Kuzuhara S, Murayama S: Immunochemical and immunocytochemical studies of tauopathy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ Parkinson dementia complex (PDC)-Kii. 2012 AANP Meeting, Chicago, June,

2012.

2) Morimoto S, Kokubo Y, Saito Y, Hasegawa M, Kihira T, Yoshida S, Takahashi H, Yoshida M, Kuzuhara S, Murayama S: Establishment of pathology center for ALS/ PDC-Kii, Japan. 2012 AAIC, Vancouver, July 2012

## 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

## PSP-PNLA：自験3例の臨床病理学および生化学的検討

研究分担者 高橋 均<sup>1)</sup>

研究協力者 豊島靖子<sup>1)</sup>, 宮原弘明<sup>1)</sup>, 横山裕一<sup>1)</sup>, 志賀 篤<sup>1)</sup>, 池内 健<sup>2)</sup>, 柿田明美<sup>1)</sup>

1) 新潟大学脳研究所病理学分野, 2) 新潟大学 研究推進機構 超域学術院

### 研究要旨

PSP-PNLAは2008年にAhmedら(Brain 131: 460-72, 2008)が報告したPSPの中のまれな一群で、本邦で古くから報告のあるpallido-nigro-luysian atrophy (PNLA)と同一の疾患と考えられる。我々はこの疾患の3剖検例を経験し、臨床病理学、生化学的な検討を加えた。3症例は、歩行障害が強い、眼球運動障害が軽度であるなど非典型的なPSP様の症候を呈し比較的長期に経過、病理組織学的にはaxonal spheroidを伴う高度な変性を淡蒼球、視床下核、黒質に認めるが、タウ病理に乏しいという特徴があった。また、典型的なtuft-shaped astrocyteがみられず、PSPとはアストロサイトのタウ病理が異なると思われ、病理組織学的に本疾患を特徴付ける所見である可能性が示唆された。

### A. 症例

症例1: 死亡時81歳女性。(全経過24年) 家族歴なし。58歳、下肢のふるえ、歩行障害で発症。パーキンソン病が疑われた。+8y、後方への易転倒性のみられPSPと診断。+13y、神経内科入院。眼球運動障害、開眼失行、頸部後屈、すくみ足、前頭葉徴候あり。+17y、自力歩行不可。+20y、左上肢に関節拘縮が出現、嚥下障害が進行し胃瘻を造設。+24y、死亡。

症例2: 死亡時65歳男性。(全経過9年) 家族歴なし。56歳、構音障害、嚥下障害、右上下肢筋力低下で発症。緩徐に進行。上位運動ニューロン徴候あり、ALS (PLS) と診断。+2y、後方への易転倒性とbradykinesiaを指摘された。+3y、神経内科入院。HDS-R 20/30、無動、retropulsion、四肢DTR亢進、病的反射なし、前頭葉徴候あり。頻回に転倒。+9y、仮性球麻痺のため嚥下できず、胃瘻を造設。聴離解良好、眼球運動制限(垂直>水平)、項部の固縮著明、無動。最終診断PSP。誤嚥性肺炎で死亡。

症例3: 死亡時86歳男性。(全経過4年) 家族歴なし。82歳、歩行障害(引きずり歩行)、右上下肢ふるえ、物忘れ出現。無動、右上下肢固縮、右優位の動作時振戦、歩行障害が認められパーキンソン

病と診断。L-dopa 100mg/日で治療開始。+2y、幻覚、妄想出現。転倒悪化し入院。HDS-R 16/30。眼球運動上方に制限(6割)、無動、姿勢時振戦、ひきずり、こきざみ歩行。すくみ足なし。DTR消失、病的反射なし。+3y、姿勢反射障害進行(立位を保てない)、固縮が頸部、手首に出現。水平方向眼球運動障害出現。HDS-R 10/30。歩行に介助を要する。すくみ足出現。嚥下障害あり。+4y、固縮が全身に出現。最終診断PSP。感染症を機に腎不全、心不全悪化し死亡。

### B. 剖検所見

症例1: 脳重1,025g。肉眼的には前頭葉、脳幹被蓋部、淡蒼球の萎縮を認め、黒質に高度な色素脱出を認めた(図1)。組織学的には黒質(図1)、淡蒼球、視床下核に高度のグリオシスを伴う神経細胞脱落があり、上丘、青斑核、脳幹網様体に軽度から中等度の変性を認めた。タウ免疫染色陽性のNFTとcoiled bodies, threadsが上記病変部位に出現していたが、典型的なtuft-shaped astrocytes (TA)は認められず、突起の数が少なく、形態も太く短いものが少数みとめられるのみであった。PSPでは比較的明らかな病変が認められる橋核や運動野皮質はよ

く保たれ、タウ陽性の構造物はごく少数であった。

症例 2: 脳重 1,450g。症例 1 とほぼ同様の所見 (図 1) であったが、大脳皮質運動野で明らかな神経細胞の脱落が認められ、上位運動ニューロン徴候を説明するものと思われたが、タウの蓄積は非常に軽微であった。

症例 3: 脳重 1,150g。症例 1、2 に比して変性の程度は軽かったが、分布はほぼ一致していた。症例 2、3 でもタウ陽性 astrocyte は、症例 1 と同様に太く短い突起が少数伸びる形態を示していた (図 2)。

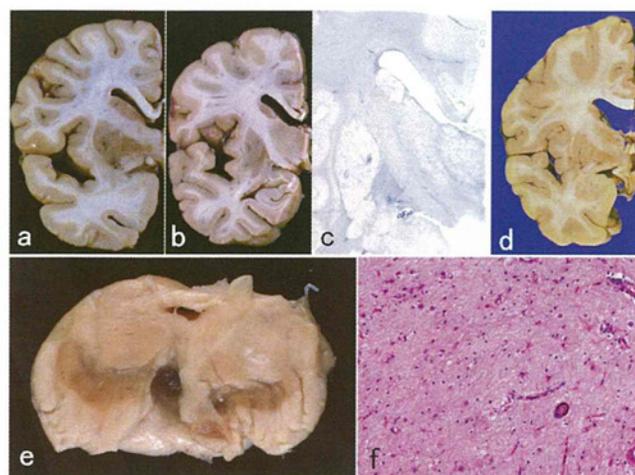


図 1. 症例 1 の淡蒼球と視床下核の萎縮、色調変化 (a, b)。同部位は強い線維性グリオシスを認める (c)。症例 2 でも淡蒼球は強い萎縮を認める (d)。症例 1 の黒質の脱色素 (e) と高度の神経細胞脱落 (f)。

脳重 (g)	症例 1 1025		症例 2 1150		症例 3 1450	
	変性	タウ	変性	タウ	変性	タウ
大脳皮質	-	+	+	+	-	+
線条体	-	+	-	+	-	+
淡蒼球	+++	+	+++	+	++	+
視床	-	+	+	+	-	+
視床下核	+++	+	+++	+	++	++
扁桃核	-	-	-	-	-	-
海馬傍回	-	-	-	-	-	-
上丘	+	+	+	+	+	+
黒質	+++	+	+++	++	++	+
青斑核	+	+	+	+	+	++
橋核	-	+	-	+	-	-
網様体	+	+	+	+	+	+
下オリブ核	-	+	~+	+	~+	-
小脳皮質	-	-	-	-	-	-
歯状核	-	+	-	+	-	-
脊髄	-	-	ne	ne	-	-

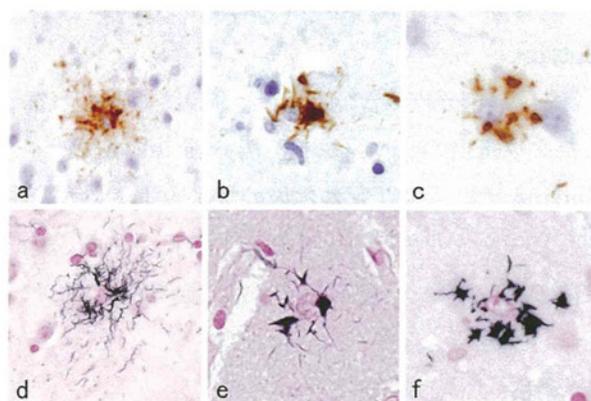


図 2. PSP 症例 (a, d)、症例 2 (b, e)、症例 3 (c, f) のアストロサイトのタウ病理。症例 2、3 は典型的な tufted astrocyte (a, d) に比し突起が太くて短い。a, b, c: AT8 免疫染色、d, e, f: Gallyas-Braak 染色。

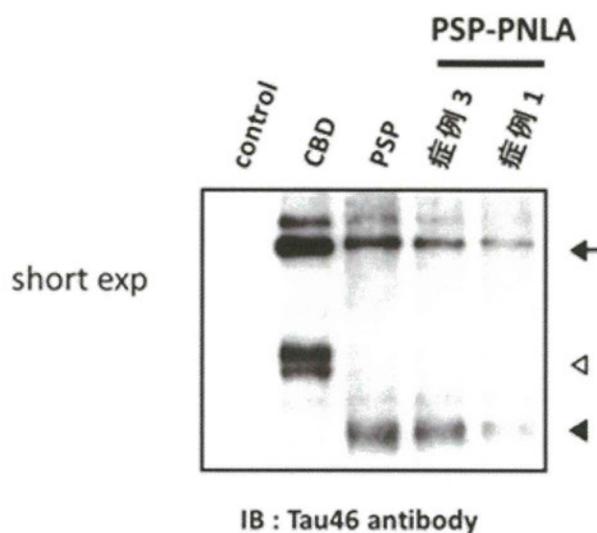


図 3. 淡蒼球のサルコシル不溶分画の Western blotting. 症例 1、3 とも低分子のパターンは PSP のそれと一致する。

表 (左) . 3 症例の変性分布とタウの蓄積。淡蒼球、視床下核、黒質に変性が強く、橋核、歯状核は変性を免れる。タウの蓄積は全体的に軽い (なお、剖検組織標本の研究への使用については、個々の症例において、書面によるご遺族の同意が得られている)。

### C. 淡蒼球から抽出したタウ蛋白の Western blotting

凍結標本を得られた症例 1 と 3 の淡蒼球から抽出したタウ蛋白のサルコシル不溶分画の Western blotting では、脱リン酸化後のプロットでいずれも 4 リPEAT タウのバンドを検出し、低分子量のバンドは PSP パターンを示していた (図 3)。

### D. 考察

3 症例の臨床定期的な特徴は、初期にパーキンソン病、PLS が疑われ、最終診断まで時間がかかっている、眼球運動は後期に出現し、比較的軽度、歩行障害が強い、体幹優位の固縮が後期になって出現などと、PSP-pure akinesia and gait freezing (PAGF) と類似点を認めた。しかし、2 例の発症早期に振戦が認められ、この点はむしろ、PSP-parkinsonism に近く、PSP-PAGF としては非典型的と思われた。

病理組織学的所見をまとめると表のようになる。タウの蓄積する範囲は広く、その程度を考慮に入れなければ PSP のタウ病変の分布と一致するものと考えられる。また、サルコシル不溶分画の Western blotting の結果も PSP パターンを呈していた。しかし、1) 橋核と歯状核が変性を免れる、2) 典型的な TA と異なる形態のアストロサイトがみられる、という 2 点が PSP と異なる所見と思われた。

我々は以前、運動ニューロン症状とパーキンソニズムを伴う孤発性の非典型的 4 リPEAT タウオパチーにおいて、タウがアストロサイトの核近傍に、花弁状に蓄積するという所見を報告した (Fu *et al.*, 2010)。この疾患の場合、G-B 染色ではこのアストロサイトのタウ構造物は嗜銀性を示さず、本症例のアストロサイトの形態が多少似てはいるものの、G-B 染色で明らかに描出される点が異なっていた。

今後、より詳細に Western blotting のパターンと病理組織所見を検討することにより、4-repeat tauopathy がさらに細かく分類されてゆく可能性がある。今後、本症例についてはサルコシル不溶分画以外のタウ分子の生化学的解析や、蓄積している構造物の超微細構造の検討を予定している。

### E. 結論

PSP-PNLA は変性部位、アストロサイトのタウ病理ともに典型的な PSP とは異なる。サルコシル不溶分画の低分子量タウの Western blotting は PSP パターンを示したが、病理組織学的所見 (アストロサイトのタウ病理など) との詳細な対比によって、今後、4-repeat tauopathy が細分化されてゆく可能性が考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Soma K, Fu Y-J, Wakabayashi K, Onodera O, *et al.* Co-occurrence of argyrophilic grain disease in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 38: 54-60, 2012
2. Hideyama T, Yamashita T, Aizawa H, *et al.* Profound downregulation of the RNA editing enzyme ADAR2 in ALS spinal motor neurons. *Neurobiol Dis* 45: 1121-1128, 2012
3. Kanazawa M, Shimohata T, Endo K, *et al.* A serial MRI study in a patient with progressive supranuclear palsy with cerebellar ataxia. *Parkinsonism Relat Disord* 18: 677-679, 2012
4. Kosaka T, Fu Y-J, Shiga A, *et al.* Primary lateral sclerosis: upper-motor-predominant amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobar degeneration - immunohistochemical and biochemical analyses of TDP-43. *Neuropathology* 32: 373-384, 2012
5. Shiga A, Ishihara T, Miyashita A, *et al.* Alteration of *POLDIP3* splicing associated with loss of function of TDP-43 in tissues affected with ALS. *PLoS One* 7: e43120, 2012
6. Tanaka H, Shimazawa M, Kimura M, *et al.* The potential of GPNMB as novel neuroprotective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep* 2: 573,