

不良のうち認知症を伴った症例の占める割合は徐々に増加し、10～12年では全例が認知症を伴っていた。

3. 代替医療の利用状況

調査対象患者の年齢は 68.8 ± 9.1 (平均 \pm SD: 以下同様) 歳、罹病期間は 10.4 ± 6.4 年、男性 124 人、女性 176 人であった。300 人中 206 人 (68.7%) が何らかの代替医療を利用していた。経口摂取するもの (いわゆるサプリメント) と健康器具に分けて集計を行った。サプリメントの使用経験があるのが 128 名 (42.7%)、健康器具の使用経験があるのが 163 人 (54.3%)、両方とも使用経験があるのが 85 人 (28.3%) であった。

使用しているサプリメントの種類は多岐にわたっていた。現在の使用状況は 25～100% と製品によって様々であったが、使用継続率は比較的高かった。これに対して健康器具の使用継続率は低かった。マッサージ機や特殊な布団など受動的に使用するものは、それぞれ 46.8%、66.7% の患者が継続して使っていたが、ルームランナー 14.3%、各種の筋トレ器具 9.8%、エアロバイクに至っては 2.6% と、能動的に使う器具の使用継続率は著しく低かった。

サプリメントにしても健康器具にしても、多くの患者はパーキンソン病に対する直接的な効能、効果を期待して使用しているわけではなかったが、中にはパーキンソン病に効くという宣伝を信じて使用している患者も見受けられた。

D. 考察

1. 姿勢異常

今回の研究で住民健診を受診した一般住民と比べて、PD 患者は明らかに首下がりが、腰曲がり強いことが明らかとなった。年齢補正をしても、PD 患者は一般住民と比べて、平均 9 度首下がり、平均 10 度腰曲がりであった。一般住民の腰曲がりの角度は平均 -4.2 度、すなわち後屈しているのに対して、PD 患者では平均 6.0 度前屈していた。側屈に関しては PD 患者と一般住民で統計学的有意差を認めなかった。

首下がりは痩せた女性に多い印象を持っていたが、実際に計測してみると PD 患者、一般住民とも男性が女性よりも首下がりが強かった。これとは対照的に、統計学的有意差を認めないものの、PD 患者、一般住民とも女性の方が男性よりも腰曲がり強い傾向を認めた。女性は腰曲がり強いために頭を挙上して前方視界を確保するため、首下りの角度が小さい可能性がある。

総 LED が多いほど姿勢異常も強かった。総 LED は PD の重症度と相関するため、このような結果になったと考えられる。2010 年に実施した全国疫学調査の結果、ドパミンアゴニストの服薬によって姿勢異常が誘発される可能性が示唆された。しかし今回の調査で、ドパミンアゴニストの服薬量と姿勢異常の間には関連を見いだせなかった。姿勢異常のためにドパミンアゴニストの服薬を制限している症例も存在するため、差を認めなかった可能性もある。

2. 脳深部刺激治療

神経内科医と脳外科医が合同で行う手術治療説明会は珍しい。そのためもあってか、参加者の居住地は関東地方のほか、北は北海道から南は鹿児島県まで全国に広がっていた。参加に至った経緯は、インターネットでホームページを見て参加を申し込んだ症例が全体の約 3 分の 2 を占めていた。これは多くの PD 患者が、もっと多くの情報を得たいと考えていることの証であろう。

説明会の内容や難易度に関しては、理解出来なかったと回答した参加者は 3.3% に過ぎなかったため、説明会の内容はほぼ適切であったと考えられる。説明会を聞いて、全体の 4 分の 3 の症例は是非手術を受けたい、あるいは必要な時考えたいと肯定的に回答した。参加した 275 例中 36 例が、その後当施設において定位脳手術を受け、6 例が遺伝子治療の臨床研究に参加した。説明会に参加してから実際に手術を決断するまでの期間は、症例によって様々であった。現状では医学的に手術適応とされない発症早期の症例でも、説明会に参加して手術治療について理解しておくことは、将来の治療法の選択の上で有益と考えられた。

両側 STN-DBS 後の予後調査では、最初の 4 年間は比較的良好な状態が維持出来るが、時間が経つにつれて良好な状態の維持が困難になることが明らかとなった。良好な状態が維持できない原因として、認知症の合併がクローズアップされた。例えば発症後 10～12 年の症例は手術時年齢 60.3 ± 10.7 歳、術前罹病期間 14.9 ± 5.6 年である。その後 10～12 年経過すると、平均 70～72 歳、罹病期間が 25～27 年になる。脳深部刺激によって認知症が誘発されたのか、PD の自然経過なのか、今回の調査では判らなかった。今後の検討が期待される。

3. 代替医療の利用状況

PD 患者の約 3 分の 2 が何らかの代替医療を利用している実態が明らかとなった。サプリメントにしても健康器具にしても、現在のところパーキンソン病に対する効能、効果が公に認められているものはない。その点に関して、正

確な情報を提供するとともに、直接的な効能、効果があるのであれば、それを科学的に証明する努力が必要であろう。また、購入しても継続して使用される可能性の少ない製品も見受けられた。患者から代替医療について相談を受けるケースもあると思われる。その際には、今回の調査結果も踏まえたうえで、適切に説明することが必要である。

E. 結論

1. 年齢を補正しても、PD 患者は一般住民と比べて有意に首下がり・腰曲がりが強かった。
2. PD 患者、一般住民とも、男性が女性よりも首下がりが有意に強かった。
3. PD 患者の首下がり、腰曲がりは総 LED と関連したが、アゴニストの LED とは関係を認めなかった。
4. 神経内科医と脳外科医が合同で行う、PD に対する手術治療説明会は、PD 患者が手術治療について考えるうえで有効な手段と考えられた。
5. 両側 STN-DBS の長期予後は、必ずしも良いものではなかった。
6. 両側 STN-DBS の予後不良の原因として、認知症の合併がクローズアップされた。
7. PD 患者の約 3 分の 2 が代替医療を利用している実態が明らかとなった。効能、効果を誤解していたり、高額な商品売りつけられるなど、様々な問題があることも判った。

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：脳深部刺激療法の適応と限界。Medical Practice 30 : 134-138, 2013
2. 藤本健一：姿勢異常を伴う神経疾患。脊椎脊髄ジャーナル 6, 633-640, 2013
3. 藤本健一：Parkinson 病および関連疾患に伴うジストニア。ジストニアのすべて（梶龍児 編）診断と治療社、東京、pp77-80, 2013
4. 藤本健一：パーキンソニズムの経過中に、急に首下がりを呈した 61 歳女性。パーキンソン病と運動異常（辻省次、高橋良輔 編）中山書店、東京、pp493-496, 2013
5. 藤本健一：パーキンソン病治療に伴う脱抑制性の行動

異常。Brain and Nerve 64, 373-383, 2012

6. 藤本健一、村田美穂、服部信孝、近藤智善：大規模患者調査で明らかになった日本における Parkinson 病薬物治療の実態；Parkinson 病患者の服薬状況および疾患・治療に対する意識調査。Brain and Nerve 63, 255-265, 2011
7. 藤本健一：パーキンソン病に対する遺伝子治療。脳外誌 20, 87-92, 2011
8. 藤本健一：Dopamin dysregulation syndrome。神経内科 74, 7-13, 2011
9. 藤本健一：抗パーキンソン病薬の導入時期。内科 107, 817-820, 2011

2. 学会発表

1. K Fujimoto, et al: Abnormal posture in Parkinson's disease patients compared with the general population . 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, 2013-06-18
2. 藤本健一、ほか：パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激の長期予後。第 54 回日本神経学会総会、東京、2013 年 5 月 30 日
3. 藤本健一：パーキンソン病の非薬物療法とエビデンス；エビデンスの無い治療法の対応。第 54 回日本神経学会総会シンポジウム、東京、2013 年 5 月 30 日
4. K Fujimoto, et al: Nationwide survey of drug-induced postural abnormalities in Parkinson's disease. 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Toronto, 2011-06-07

H. 知的所有権の取得状況

特になし

神経変性疾患に関する調査研究
研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症の呼吸症状（換気不全）は生命予後を規定する重要な要因である。しかし、通常の呼吸機能検査では球麻痺症状のために正確に評価することが困難である。われわれは横隔膜超音波によって横隔膜の呼吸運動の動的観察および横隔膜筋萎縮の観察によって呼吸機能を評価できることを示した。さらに、パーキンソン病の早期診断に有用な臨床的バイオマーカーに関する検討を行い、黒質超音波高輝度変化および嗅覚機能検査を組み合わせるときわめて高い診断感度が得られることを明らかにし、同病の早期診断に有用であることを報告した。これらの研究を通じて、超音波検査が神経変性疾患に診断または病状把握に実践的有効性を有することを明らかにした。超音波検査は低侵襲、低コストかつ容易に施行できることから、その応用範囲の拡大が臨床的に期待される。

研究分担者：三輪 英人

所属機関名：順天堂大学医学部附属練馬病院

神経内科

A.研究目的

神経変性疾患、特に筋萎縮性側索硬化症ならびにパーキンソン病の診断・治療方法を開発することは臨床的に求められている課題である。われわれは平成23年度から25年度の3年間に、これらに関する臨床的・基礎的研究を継続してきた。

非侵襲的な超音波検査を神経変性疾患に用いることによって新たな診断方法の臨床応用を行ったので当該期間における研究に関して述べる。

- ① 筋萎縮性側索硬化症の呼吸状態を正確に把握するため方法として、超音波検査を用いて横隔膜を観察し、その収縮状態と筋萎縮に関するパラメーターが呼吸機能を反映することの検討。
- ② パーキンソン病の早期診断を行うために同病患者的の黒質が超音波で高輝度に観察されることを応用した診断感度に関する検討。

B.研究方法

対象は筋萎縮性側索硬化症またはパーキンソン病と臨床的に診断された患者および健常対照。

筋萎縮側索硬化症の横隔膜を超音波で観察し、横隔膜厚の呼吸性変動を記録。その最大厚、最少厚、変化率を計測し、呼吸機能検査データとの関連性を統計学的に解析した。

パーキンソン病患者に中脳黒質を超音波で観察し、特徴的な所見（高輝度変化）の陽性率とその他の既知の診断マーカー（嗅覚低下、心筋 MIBG 取り込み

低下）の陽性率との関連性を比較検討した。

研究計画は当該大学における倫理委員会の承認を得ており、データ収集は対象者よりの同意を取得した後に行われた。

C.研究結果

- ① 筋萎縮性側索硬化症における横隔膜超音波検査：健常対照と比較して、筋萎縮性側索硬化症患者の横隔膜は、横隔膜厚、横隔膜の呼吸性収縮率ともに有意に低かった。また、呼吸機能検査の中で、特に肺活量（%VC）と横隔膜厚、横隔膜の呼吸性収縮率は正の相関を示した（図1）。

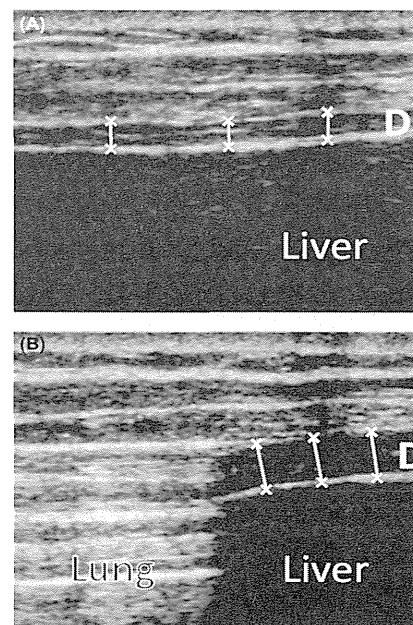


図1 横隔膜超音波像。横隔膜（D）は肝臓と肺に

挟まれる領域として比較的明瞭に描出され得る。上段は呼気終末時で横隔膜（D）厚は最も薄い。下段は最大吸気時で横隔膜厚は最も暑い。

② パーキンソン病における黒質高輝度変化：黒質高輝度面積は、パーキンソン病患者で $0.21 \pm 0.07 \text{ cm}^2$ 、健常対照者で $0.08 \pm 0.06 \text{ cm}^2$ で、パーキンソン病患者において有意な増加が認められた（図2）。黒質高輝度陽性はPD患者79%で認められたが、健常者では6.3%で認められたにすぎなかった。黒質高輝度と嗅覚低下または心筋 MIBG 取り込み低下の間に有意な相関は認められなかった。黒質高輝度と嗅覚低下を組み合わせると感度および陰性的中率ともに100%に達し、パーキンソン病患者に診断に大きく寄与し得ることが明らかとなった。

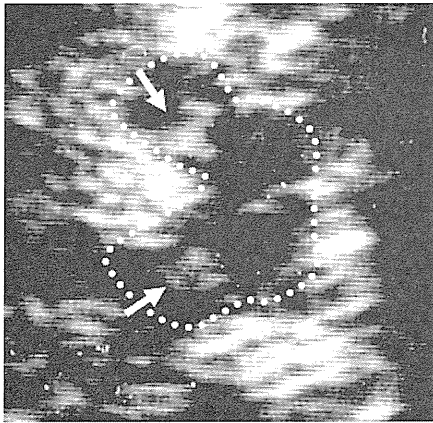


図2 超音波で観察した中脳。蝶形に周囲の脳槽と明瞭に区別されて描出される。矢印は黒質の高輝度変化を示す。

D. 考察

本研究の結果、①筋萎縮性側索硬化症の超音波横隔膜所見、さらに②パーキンソン病における経頭蓋超音波の黒質高輝度変化は、それぞれ呼吸状態の評価、および疾患診断の精度向上に貢献し得ることが示唆された。

① 筋萎縮性側索硬化症における横隔膜超音波

球麻痺症状が存在すると口輪筋の筋力低下のためのエアームれが生じるために正確な肺活量測定が困難となる。また血液ガス測定は患者に苦痛を与えるのみならず、呼吸機能低下が進行した状態に陥るまで異常を検出できない場合がある。したがって、超音波検査で観察される横隔膜圧は筋萎縮性側索硬化

症患者の呼吸機能の継時的把握にも有用であると期待される。

② パーキンソン病における黒質高輝度変化

黒質高輝度変化の原因はいまだ不明であるが、これまでの研究報告からドパミン神経の変性の結果を反映したものではないと考えられている。いまだ仮説の域を出ないものの、黒質高輝度変化は、鉄沈着と関連したドパミン神経細胞の脆弱性を示すマーカーであると位置づけられている。したがって、レビー小体病理の結果生じる嗅覚機能低下や心筋 MIBG 取り込み低下などの所見と鉄代謝異常のマーカーという二つの異なる診断マーカーを合わせ検討することは診断パワーを高める上で重要であると期待される。

E. 結論

筋萎縮性側索硬化症の横隔膜超音波によって横隔膜の呼吸運動の動的観察および横隔膜筋萎縮の観察によって呼吸機能を評価できることが明らかとなった。さらに、パーキンソン病においては、黒質超音波高輝度変化および嗅覚機能検査を組み合わせるときわめて高い診断感度が得られることが明らかとなり、早期診断に有用である可能性が示唆された。

超音波検査は低侵襲、低コストであり、比較的簡便かつ容易に反復施行できるという利点がある。今回の研究結果は、神経変性疾患の診断・病状把握に超音波検査の臨床応用拡大を期待させるものである。

F. 健康危険情報

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

Hiwatani Y, Sakata M, Miwa H. Ultrasonography of the diaphragm in amyotrophic lateral sclerosis: clinical significance in assessment of respiratory functions. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2013;14(2):127-31. Izawa MO, Miwa H, Kajimoto Y, Kondo T. Combination of transcranial sonography, olfactory testing, and MIBG myocardial scintigraphy as a diagnostic indicator for

Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2012
Mar;19(3):411-6.

2.学会発表

Hiwatani Y, Sakata M, Kajimoto Y, Miwa H,
Kondo T. Sonography of the diaphragm in
patients with amyotrophic lateral sclerosis. The
15th Congress of the European Federation of
Neurological Societies, Budapest, September 2011

檜皮谷泰寛、坂田麻友美、梶本賀義、三輪 英人、
近藤智善. 筋萎縮性側索硬化症における横隔膜エコー
の臨床的有用性の検討. 第 52 回日本神経学会学
術大会、名古屋、5月、2011

三輪英人：パーキンソン病の経頭蓋超音波診断.
シンポジウム：パーキンソン病の初期診断、第 54
回日本神経学会学術大会、東京、5月、2013

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

神経変性疾患に関する調査研究
研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

パーキンソン病は多数の薬剤の開発により、20年前に比較して運動症状はかなり改善した。しかし、認知症、うつ、嚥下障害、構音障害、姿勢異常などは抗パーキンソン病薬の効果が低く、現在のパーキンソン病治療においてはこれらが大きな問題点となっている。我々は本研究班の3年間でこのうちの構音障害と姿勢異常について、新たな治療法を開発した。姿勢障害については、著明な前屈姿勢（いわゆる腰曲り）について変曲点により、上腹部型と腰部型に分類し、上腹部型腰曲りの責任筋が外腹斜筋であり、同筋へのリドカイン投与で改善することを明らかにした。さらに、tilt台を用いたdynamic surface-EMGにより異常姿勢出現直前に異常筋放電が出現することを明らかにした。異常姿勢に関連して受動的伸長により異常放電が出現する筋にリドカインを投与して伸張反射をブロックすることで異常姿勢が改善することは、頸部前屈（いわゆる頸下がり）でもリドカインの斜角筋への投与で確認された。責任筋へのリドカインの5日間連続投与と、リハビリテーション、コルセットの併用により、腰曲り、頸下がりとも3か月以上の効果の持続を得ており、治療法として有効であることが示された。

一方、構音障害については、DAF (Delayed auditory feedback)法が有効であることを明らかにした。本法では、効果を得るためには遅延時間の設定が最も重要であり、我々は最適遅延時間の設定方法を開発し、声量、発話速度、発話明瞭度の改善が得られることを示した。

研究分担者：村田 美穂

所属機関名：独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科診療部

A. 研究目的

パーキンソン病は多くの柵座位の開発により、20年前に比較して機能予後は著明に改善している。しかし、認知症、うつなど精神症状や、嚥下障害、構音障害、姿勢異常などは抗パーキンソン病薬に抵抗性であることが多く、現在のパーキンソン病治療において、患者のADL, QOLの大きな阻害因子となっている。この点を鑑み、我々は、この3年間は姿勢異常と構音障害に着目し、新たな治療法を開発を行った。

では腰曲りや体幹の側屈、首下がりなどの様々な姿勢異常を合併する。患者のADLを著しく低下させるが、その病態や治療法は確立していない。本研究では、パーキンソン病に合併する腰曲り、首下がりの病態および治療法について検討する。

B. 研究方法

1. 姿勢異常

①上腹部型腰曲りに対する外腹斜筋へのリドカイン連続投与の有効性の検証上腹部型腰曲り：胸腰椎移行部で40度以上(UTC角度)屈曲する体幹の前屈姿勢と定義した。当科外来通院中で上腹部型腰曲りを呈したパーキンソン

病患者13人(女性7人、男性6人、平均年齢70.8±6.5歳)を対象とした。両側外腹斜筋へ1%リドカイン5mlを(a)単回投与、(b)4～5日間連続投与を行った。(c)連続投与後90日間観察した。また体幹伸展トレーニングを中心としたリハビリテーションは治療中および治療後に継続した。

②上腹部型腰曲りに対する外腹斜筋へのリドカイン投与の有効性の検討上腹部型腰曲りを呈したパーキンソン病患者を対象とした。外腹斜筋への1%リドカイン5mlと偽薬(生理食塩水5ml)の投与を行い、クロスオーバーを用いたdouble blind randomized control study(RCT)を行った。登録患者をA群またはB群へ無作為割り付けし、それぞれ介入1実薬→介入2偽薬、介入1偽薬→介入2実薬の順で投与した。介入1から介入2までのwash out期間として1週間を設定した。腰曲り改善角度をprimary outcomeとして設定した。

③腰曲りに対する電気生理学的検討

電気生理学的検討として、通常の筋電図では評価困難であったために、起立台を用いて患者を臥位姿勢から立位姿勢へ変化させた際の筋電図(dynamic surface-EMG)を記録し、責任筋を明らかにした。同様の検査を股関節で体幹が

屈曲する腰部型腰曲がりを有する患者および腰曲がりがない患者でも施行し、上腹部型腰曲がり患者での結果と比較した。上腹部型腰曲がり患者では責任筋に対しリドカイン連続投与を行い改善効果および効果持続期間を観察した。連続投与後は上腹部型腰曲がりではリハビリテーションを行った。

④首下がりに対する電気生理学的検討

首下がりとは、下位頸椎から上位胸椎に変曲点をもつ頸部の前屈姿勢と定義し、静止時と頸部伸展位にて頸部伸筋群および屈筋群の針筋電図を記録し、責任筋を明らかにした。対象筋にリドカイン連続投与を行い改善効果および効果持続期間を観察した。なお、連続投与後はコルセットを併用した。

上腹部型腰曲がりに対する二重盲検ランダム化比較試験は当センター倫理委員会に承認を得た。また UMIN への事前登録を行ったうえで、対象患者に書面で同意を得て施行した。リドカインを用いた腰曲がりおよび首下がりの治療については、患者の同意のもと施行し、当センター倫理委員会に承認を得たうえで、後方視的にデータを取得し解析した。

2. 構音障害

運動低下性構音障害 31 人 (PD 20 人、PSP 7 人、MSA 4 人) 及び失調性運動障害患者 (MSA 9 人、SCD 1 人、SCA6 1 人) を対象に、DAF 装置 (アニモ社製、花鼓 II/III 周波数調整器ユニット ; ANM-F1000 Ver 1.00) を用いた。まず最適遅延時間設定方法を開発した。言語聴覚士が患者ごとに最適遅延時間を設定し、DAF 法を使用して発話したとき (DAF あり) と DAF 法を使用せずに発話したとき (DAF なし) で、1) 音読課題と会話課題の音量 (騒音計で測定)、2) 音読課題での発話速度 (モーラ数/秒)、3) 音読課題と発話課題の発語明瞭度を ST が評価した

当センター倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 姿勢異常

①上腹部型腰曲がりに対する外腹斜筋へのリドカイン連続投与の有効性の検証 (オープン試験)

(a) 単回投与

13 人中 9 人で単回投与後曲がり改善した。UTC 角度は、全患者で平均 61.5 ± 13.5 度から 50.1 ± 19.1 度に改善した ($p=0.106$)。平均改善率は $19.9 \pm 16.8\%$ だった。4 人で 30%

以上の改善がみられた。改善効果は 2 日~12 日間で消失した。なお、腰曲がりがないパーキンソン病患者 [8 人、平均年齢 64.7 歳] の UTC 角度は 29.4 ± 3.7 度であった。

(b) 連続投与

13 人中 12 人で連続投与後に腰曲がり改善した。UTC 角度は、全患者で平均 61.5 ± 13.5 度から 43.9 ± 19.8 度に改善した ($p=0.01$)。平均改善率は $30.7 \pm 20.6\%$ だった。6 人で 30%以上の改善がみられた。

(c) 連続投与後の長期効果

連続投与で改善を認めた 12 人中 9 人で 90 日間の観察期間中治療前と比較して UTC 角度の改善が維持された。連続投与直後の改善を 100%として、80%以上の改善が維持された患者は、30 日後で 7 人、60 日後に 6 人、90 日後で 5 人だった。

②上腹部型腰曲がりに対する外腹斜筋へのリドカイン投与の有効性の検討 (二重盲検試験)

クロスオーバー法を用いたランダム化プラセボ対照二重盲検試験では、上腹部型腰曲がりを呈したパーキンソン病患者 10 人 (男性 5 人、女性 5 人、平均年齢 73.6 ± 6.2 歳) が対象になった。腰曲がり角度は実薬 (リドカイン) 投与により 3.9 ± 6.4 度の改善をみとめ、偽薬 (生理食塩水) 投与による改善 (1.4 ± 3.8 度) よりも大きかったが、介入 1 と介入 2 における腰曲がり変化量の差の群間比較では有意差を認めなかったが、全員で RCT 後に連続投与を行ったところ、9 人で統計学的優有意差を持って腰曲がり角度が改善し ($p=0.007$)、追跡できた 7 人の内 5 人で改善効果が持続した。

③腰曲がりに対する電気生理学的検討

対象は上腹部型腰曲がりを呈するパーキンソン病患者 14 人 (女性 7 人、男性 7 人、平均年齢 72.1 ± 5.4 歳)。Dynamic surface-EMG では、全員で立位姿勢となる前に腰曲がり姿勢を呈し、14 人中 13 人で腰曲がり姿勢出現前に両側または片側外腹斜筋に異常放電をみとめた。前屈が高度な患者は両側に、軽度の患者は側屈と対側の外腹斜筋に放電がみられる傾向があった。腰部型腰曲がり患者では 8 人中 2 人、腰曲がりがない患者では 10 人中 3 人で片側外腹斜筋に放電をみとめた。上腹部型腰曲がり患者 14 人中同意が得られた 13 人で外腹斜筋 (9 人で両側、3 人で片側) にリドカイン投与を行い、11 人で前屈が改善した ($58.8 \pm 12.2 \rightarrow 50.2 \pm 14.4$ 度)。3 か月追跡できた 6 人の内 5 人で効果が持続した。

④首下がりに対する電気生理学的検討

対象は 7 人 (女性 4 人、男性 3 人、平均年齢 67.0 ± 5.5 歳)、

針筋電図では安静座位で頸部伸筋群(頭板状筋、肩甲挙筋)に持続放電をみとめた。屈筋群(斜角筋、胸鎖乳突筋)では放電はみとめなかったが、他動的に頸部を伸展させると、斜角筋では全員で、胸鎖乳突筋では4人で持続放電をみとめた。7人全員に両側斜角筋にリドカインを投与し、全例で改善をみとめ(29.4±17.8→9.0±15.0度)、内6人で3か月間効果が持続した。改善が顕著であった一人で筋電図を3か月後に再検したところ、頸部伸筋群の持続放電および他動的伸展時の斜角筋の放電は消失していた。

2. 構音障害

最適遅延時間の設定:まず、遅延時間を200msecに設定し、このあと、50msecずつ戻し、最も構音障害が改善した時間を暫定遅延時間と設定した。さらに、暫定遅延時間から10msecずつ変化させ、最適遅延時間を設定した。なお、不適切な遅延時間の設定では構音障害は増悪した。

運動低下性群、失調性群とも、会話、音読いずれも、DAF使用により有意に声量は増加した。発話速度についても、両群ともDAF使用により有意に改善した。発話明瞭度は、運動低下性群で23/31人(74.2%)、失調性群で8/11人(72.2%)が改善した。

疾患群の比較では、PD、MSAでは、DAF使用によりすべての評価項目で有意に改善した。一方、PSPでは会話課題の声量を除いたすべての評価項目でDAF使用による有意な改善を認めた。

D. 考察

1. 姿勢異常

外腹斜筋および斜角筋へのリドカイン投与の結果から、上腹部型腰曲がりには外腹斜筋の過剰収縮が、首下がりには斜角筋の過剰収縮が関与していることが示唆された。ともにリドカイン連続投与で治療効果が十分に持続しており、治療法として有用である事が示された。

上腹部型腰曲がりおよび首下がりでは責任筋の伸展時に筋電図で放電をみとめた。筋紡錘は伸張反射に関与しており、 γ 線維は筋紡錘の活動性を調整している(γ ループ)。プロカイン(リドカインと同様のNaチャンネル阻害薬)は γ 線維を選択的に阻害するとされており、リドカインが γ 線維を阻害し、筋トーンスを調整している γ ループの亢進状態を抑制したことが姿勢異常の改善をもたらした可能性が示唆された。

2. 構音障害

本研究からDAF法は構音障害のタイプにかかわらず、声量を大きくし、発話速度を遅くし、発話明瞭度を改善する

ことが示された。効果の機序は不明であるが、発声発話期間に異常がない疾患では、DAF法により自分の発したことが遅れて聞こえることで、普通に話す以上に自分の声の異常を認識でき、構音障害を補正しやすくなる、一種のcueと使えるものと考えられた。

DAF装置はiPod[®] touchにDAF assistant[®]をインストールして使用することが可能であり、容易に日常生活に導入可能である。

E. 結論

パーキンソン病の抗パーキンソン病薬でのコントロール困難な症状のうち、構音障害と姿勢異常について有効な治療法の検討を行った。tilt第を用いたdynamic sEMGを考案し、腰曲り、頸下がり等の姿勢異常の発現には特定の筋の伸張反射が関与していることを示し、さらにその責任筋にリドカインを5日間連続投与し、リハビリテーション、コルセットの併用により、3か月以上の効果の持続を認めうることを示した。効果の程度の効果持続期間から、十分有用な治療法として確立しようと考えている。

構音障害に対してはDAF法の有用性を示し、簡易な方法で日常生活を改善しうることを示した。

F. 健康危険情報

13人を対象としたリドカイン連続投与で1人で急性腰痛症をみとめた。その他の患者では観察期間中明らかな有害事象は認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Ikeda K, Usui H, Miyamoto M, Murata M. Validation of the Japanese translation of the Swallowing Disturbance Questionnaire in parkinson's disease patients. Qual Life Res 2012;21:1299-1303
- 2) Furusawa Y, Mukai Y, Kobayashi Y, Sakamoto T, Murata M. Role of the external oblique muscle in upper camptocormia for patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2012; 27:802-3.
- 3) Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, Sano T, Nakamura H, Sakamoto C, Iwata Y, Wakita M, Nakata Y, Kamiya K, Kobayashi Y, Sakamoto T, Takiyama Y, Murata M. Long-term effect of repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related

Disorders 2013; 19: 350-354.

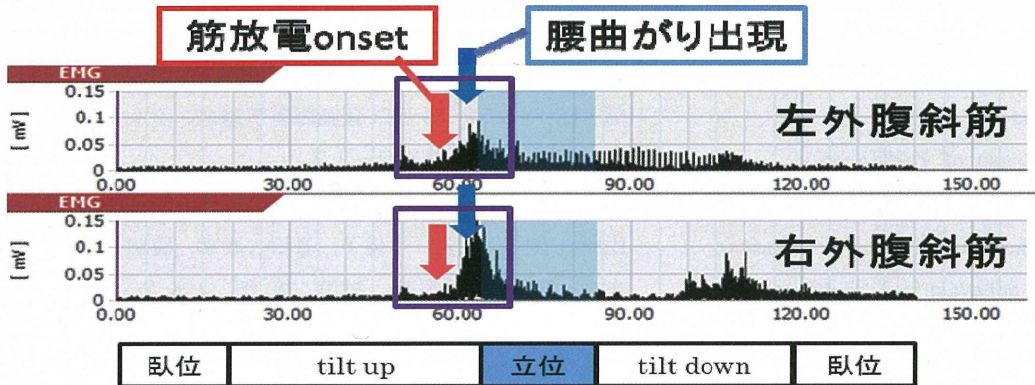
2. 学会発表

- 1) Y. Furusawa, H. Nakamura, Y. Mukai, K. Ikeda, T. Sakamoto, Y. Iwata, M. Wakita, Y. Kobayashi, T. Sakamoto, M. Murata. External oblique muscle is responsible for upper type camptocormia in patients with Parkinson's disease. 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Toronto June 5-9 2011
 - 2) Y. Furusawa, Y. Mukai, T. Kawazoe, T. Sano, T. Sakamoto, Y. Iwata, M. Wakita, Y. Kobayashi, T. Sakamoto, M. Murata. Lidocaine injection into external oblique muscle improves upper type camptocormia in Parkinson's disease patients. The XX World Congress of Neurology Marrakesh 12-17 November 2011
 - 3) Y. Furusawa, Y. Mukai, T. Kawazoe, T. Sano, T. Sakamoto, Y. Iwata, M. Wakita, Y. Kobayashi, T. Sakamoto, M. Murata. Lidocaine injection into external oblique muscle improves upper type camptocormia in Parkinson disease patients. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Dublin June 17-21 2012
 - 4) Y. Furusawa, Y. Aihara, Y. Iwata, T. Taminato, Y. Mukai, T. Takei, T. Hanakawa, T. Sakamoto, M. Murata. Abnormal external oblique muscle activity in camptocormic patients with Parkinson's disease. ISPGR World Congress Akita June 22-26 2013
 - 5) Y. Furusawa, Y. Aihara, Y. Iwata, T. Taminato, Y. Mukai, T. Takei, T. Hanakawa, T. Sakamoto, M. Murata. Abnormal external oblique muscle activity in camptocormic patients with Parkinson's disease. ISPGR World Congress Akita June 22-26 2013
 - 6) 古澤 嘉彦, 中村 治雅, 山本 敏之, 坂元 千佳子, 岩田 泰幸, 脇田 瑞木, 小林 庸子, 坂本 崇, 村田 美穂. パーキンソン病に合併した腰曲がりの検討. 第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 京都 2010年10月7日~9日
 - 7) 古澤 嘉彦, 中村 治雅, 向井 洋平, 池田 謙輔, 坂元 千佳子, 岩田 泰幸, 脇田 瑞木, 渡部 琢也, 小林 庸子, 坂本 崇, 村田 美穂. パーキンソン病に合併した上腹部の腰曲がりに対する治療的検討. 第52回日本神経学会学術大会 名古屋 2011年5月18日~20日
 - 8) 古澤 嘉彦, 向井 洋平, 川添 僚也, 佐野 輝典, 中村 治雅, 坂元 千佳子, 岩田 泰幸, 脇田 瑞木, 小林 庸子, 坂本 崇, 村田 美穂. パーキンソン病の上腹部型腰曲がりに対する治療的検討. 第5回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 東京 2011年10月6日~8日
 - 9) 古澤 嘉彦, 向井 洋平, 川添 僚也, 佐野 輝典, 佐藤 宏匡, 坂元 千佳子, 岩田 泰幸, 脇田 瑞木, 小林 庸子, 坂本 崇, 村田 美穂. パーキンソン病の腰曲がり: 上腹部型腰曲がりに対する治療的検討. 第53回日本神経学会学術大会 東京 2012年5月23日~25日
 - 10) 古澤 嘉彦, 川添 僚也, 三橋 佳奈, 田港 朝也, 西川 敦子, 向井 洋平, 坂本 崇, 村田 美穂. パーキンソン病の体幹側屈に対する傍脊柱筋の役割. 第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 京都 2012年10月11日~13日
 - 11) 古澤 嘉彦, 向井 洋平, 佐野 輝典, 三橋 佳奈, 西川 敦子, 田港 朝也, 坂本 崇, 村田 美穂. パーキンソン病の首下がりに対する治療的検討. 第54回日本神経学会学術大会 東京 2013年5月29日~6月1日
 - 12) 古澤 嘉彦, 藍原 由紀, 田港 朝也, 滝澤 歩武, 向井 洋平, 武井 智彦, 坂本 崇, 花川 隆, 村田 美穂. パーキンソン病の腰曲がり評価における受動的立位試験の有用性. 第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 東京 2013年10月10日~12日
 - 13) 織田千尋, 山本敏之, 佐藤弥生, 安啓一, 新井隆之, 村田美穂, 小林庸子. 運動低下性構音障害を伴うパーキンソン症候群患者への遅延聴覚フィードバック空間の構築とその効果. 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2013.10.10-12 東京
- H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)
1. 特許取得
本件については腰曲がり治療剤として 2011 年 4 月に特許申請 (特願 2011-097374) を行った。
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

パーキンソン病の姿勢異常の病態

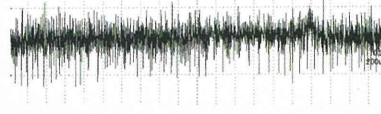
難治性疾患克服研究事業 神経変性疾患に関する調査研究班研究分担者: 村田 美穂 所属機関名: 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院

① 上腹部型腰曲がり tilt台を用いた表面筋電図

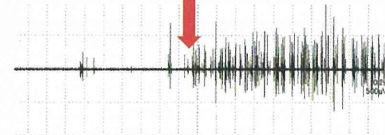
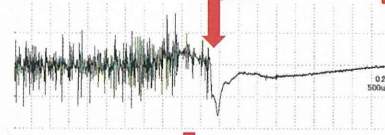


② 首下がり 頸部屈筋群・伸筋群の針筋電図

頭板状筋
(伸筋群)



斜角筋
(屈筋群)



他動的頸部伸展



腰曲がり・首下がりとともに責任筋の伸展時に筋放電あり
→伸張反射が病態の一つであることが示された

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

[目的] 高齢者ブレインバンクを、レビー病理進展解明のためのリソースとして整備した。それを基板とし、梨状葉・消化管病理の位置付けを明らかにすることを試みた。[方法] 研究期間連続剖検 205 例について、中枢神経・末梢自律神経系を、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (psyn#64) 免疫染色で一次スクリーニングし、陽性所見がある場合は二次スクリーニングを行った。それを前提に、PD/PDD/DLB 症例の既往消化管手術外科材料について検討した。[結果] 75 例(36.6%)において、何れかの臓器にレビー病理を確認した。臨床病理学的に PD/PDD/DLB と診断されたのは 17 例(8.3%)で、他の 28.3%は偶発的あるいは発症前 LBD に分類された。梨状葉皮質は嗅球・扁桃核系と強い関連を示した。また消化管は PD/PDD/DLB で全例陽性であり、消化管病理陽性例は全て中枢神経系陽性であった。臨床診断 PD/PDD/DLB で消化管手術材料が検索可能であった 8 例中 6 例に、手術材料内にレビー病理を認めた。[考察・結語] ①レビー病理進展研究の死後脳リソースを構築した。②梨状葉は嗅皮質であることを示す結果を得た。③消化管既往外科材料の検索は、

研究分担者：村山 繁雄

所属機関名：地方独立行政法人東京都健康長寿

医療センター研究所 老年病

A.研究目的

本研究では、パーキンソン病 (PD)、認知症を伴うパーキンソン病 (PDD)、レビー小体型認知症 (DLB)、純粋自律神経不全症 (PAF) を総称し、レビー小体病の名称を用いる。レビー小体病理出現解明のため、発症前からを含め、中枢神経系・末梢自律神経系を含む、包括的ティッシュリソースの構築を試み、その臨床病理的応用を行った。

B.研究方法

方法概要

剖検時中枢神経系は半脳凍結保存、半脳は中性ホルマリン固定後神経病理学的に検索した。脊髄は第 4, 8 頸髄、第 4, 8, 12 胸髄、第 2, 5 腰髄、第 2 仙髄、馬尾、交感神経節をパラフォルム固定し、残りを髄節毎に迅速凍結保存した。末梢神経系は、嗅粘膜、交感神経節、胃・食道吻合部、副腎、左室前壁、皮膚を採取、一部凍結保存した。末梢神経系は全て、中枢神経系は胸髄、嗅球、延髄、橋、黒質、扁桃核を抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (psyn#64) 免疫染色で一次スクリーニン

グし、いずれかの部位に陽性所見があった症例については、海馬・嗅内野、梨状葉皮質 (前頭葉部・側頭葉部)、橋脚間被蓋核、前帯状回、第二前頭回、第二側頭回、縁上回を二次スクリーニングし、 α シヌクレインパチーの分布を明らかにした。同様のスクリーニングはタウ、アミロイド β 、TDP43についても行った。

これを元に梨状葉と胃・食道吻合部のレビー小体病理における位置付けを検討した。さらに臨床診断例の既往外科材料が診断に役立たないかを検討した。

(2) 方法

当施設連続開頭剖検例で、2008年10月から2012年3月までの205例を対象とした。男性129例、女性76例で、51-104歳、平均死亡年齢82+/-9.2歳、平均死後時間14:46、死後冷蔵庫への移行は全て2時間以内であった。

病歴の検討を後方視的に行い、パーキンソン症状、認知症、PAFの臨床診断を受けている症例を抽出した。

レビー小体病理の検出には、パラフィンブロックより、6 μ m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)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。末梢自律神経系については、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追加し、疑わしい場合は別の抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (PSer64多クローン抗体)での確認を行った。

DLBの病理診断基準は、末梢神経系、辺縁系・新皮質、嗅球扁桃核系に加え、海馬CA2病変、嗅内野に海綿状変化を伴うレビー小体病理が存在する場合とした。PDの病理診断基準は、臨床的にパーキンソン症状を伴うこと、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、多系統萎縮症が存在する場合は、末梢自律神経系、脊髄病変に加え、青斑核の色素脱失を含む、脳幹のレビー小体病理が高度であるものとした。

レビー小体病理ステージ分類には高齢者ブレインバンク分類を用いた。

グレード分類には、DLB 3rd Consensus Guidelineを一部改変したもの(論文業績1に詳述)を用いた。

梨状葉皮質は、予備検討で、嗅球・扁桃核陰性例で、梨状葉皮質陽性例はないことから、二次スクリーニングに追加するかたちで検討を加えた。

消化管生検材料に関しては、手術検体に関しては手術時に包括研究同意をとっており、それに基づいて作成されているデータベースを元に、PD/ PDD/ DLBの臨床診断のついでに抽出した。消化管としては、食道・胃・小腸・大腸・胆嚢手術例を選択し、保存ブロック全てを免疫組織学的に検討した。(倫理面への配慮)

死後脳リソース構築は東京都健康長寿医療センター倫理委員会、梨状葉皮質研究は同研究所倫理委員会、消化管手術材料研究は同病院倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. レビー小体病死后脳・全身リソースの構築

17例が臨床病理学的にPD/ PDD/ DLBと診断され、PAF例は一例もなかった。臨床的にはレビー病理由来の症状はないと判断されるが、レビー病理がスクリーニング部位のいずれかに陽性である例は58例

であった。全75例中、末梢自律神経系のみ陽性5例、中枢のみ陽性27例、両者陽性43例であった。

2. 梨状葉皮質研究

梨状葉のレビー病理は、背景がびまん性にレビー突起・顆粒を伴う中に、細胞内陽性所見を伴い、前嗅覚、扁桃核と同様の、嗅覚中枢の染色性を示した。

梨状葉レビー病理陽性例について、嗅球辺縁部、前嗅覚、迷走神経背側核陽性例との関連を検討した。高齢者ブレインバンク (BBAR) レビー病理ステージ0.5 (スクリーニング部位のところに、免疫染色でレビー突起・顆粒あるいは細胞内びまん性陽性所見を認めるのみで、H.E.では判定できない) で、梨状葉陽性例中、嗅球辺縁部陽性は90%、前嗅覚陽性は54%であったが、迷走神経背側核陽

性例はなかった。BBARステージ1 (神経細胞ないし突起内凝集を認め、H.E.染色でも判定できるが、対物10倍視野で4個以下) では、嗅球辺縁部・前嗅覚ともほぼ100%近く一致がみられ、迷走神経背側核は72%であった。BBARステージ2 (レビー病理に由来する黒質細胞脱落を認める) では、嗅球辺縁部、前嗅覚、迷走神経背側核の陽性頻度に有意差を認めなかった。

3. 消化管病理と臨床応用

食道・胃接合部は41%にレビー病理陽性であり、PD/ PDD/ DLBでは全例で陽性であった。陽性は部位として、これまで指摘されていた腸管神経叢 (Meissner, Auerbach) に加え、漿膜下神経叢の頻度が高いことが確認できた。

食道・胃接合部陽性例全例を検討すると、交感神経節、迷走神経背側核には100%陽性であった。一方食道陰性例では、嗅球・扁桃核系は66%陽性であり、他の部位の陽性率が40%以下である点とは大きく異なっていた。

手術材料からは、臨床的PD/ PDD/ DLBの診断8例が抽出できた。8例中6例にレビー病理陽性が確認された。陰性2例はバイオマーカー・画像診断では確認できず、うち1例はアミロイドーシスを伴っていた。これら2例は剖検での確定診断は行えなかった。

D. 考察

1. レビー小体病死后脳・全身リソースの構築

高齢者連続剖検例を免疫組織科学的スクリーニン

グを行うことで、レビー小体病理を伴わないものから伴うものまでを、全身における分布を含めたリソースを構築できた。レビー病理陽性例と陰性例のゲノム研究、レビー病理進展仮説の検証を全身で検討する研究等に、対応可能となった。

代表的部位の検索ではあるが、早期例の検討からは、末梢自律神経・脳幹上行系と、嗅球・扁桃核系が独立していることが明らかとなった。

この成果を2013 Movement Disorder Society International Conferenceで発表したところ、Michael J Fox財団が全世界レベルで推進している、Parkinsondisease Progressive Marker Initiative (PPMI) に、preclinical Lewy body diseaseの死後脳リソースとして、国際共同研究に協力するよう申し入れを受け受諾した。今後の本邦研究者の参入を期待する。

2. 梨状葉皮質研究

梨状葉皮質はレビー病理上、嗅覚中枢に分類されることが明らかとなった。またレビー病理進展パターンにおいて、嗅球・扁桃核系と強い関連を持ち、末梢自律神経・脳幹系とは独立傾向を示した。今後さらに症例を蓄積していく予定である。

3. 消化管病理研究と臨床応用

食道・胃接合部のスクリーニングで、PD/ PDD/ DLBでは全例陽性であること、腸管神経叢だけでなく、漿膜下神経叢にも陽性所見が高いことを確認できた。

現在世界的に粘膜生検での診断を試みる動きがあるが、Meissnerの観察のみにとどまる。

これを元に、既往外科材料の免疫染色の有用性を検討したところ、画像・バイオマーカー陽性例のPD/ PDD/ DLBでは全例陽性所見を得ることが出来た。

この方法は、さらなる負担ゼロであり、臨床診断に貢献出来る可能性が高いと考えられる。

E. 結論

1. レビー小体病の蓄積に関するリソースを、コントロール、偶発性、発症前、発症後にわたり、中枢・末梢を総合するかたちで構築した。
2. 梨状葉皮質はレビー病理上も、嗅皮質に属する。
3. 既往外科手術材料の抗リン酸化 α シヌクレイン免疫染色による検討は、レビー小体病診断に有用である。

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

原文原著

1. Kokubo, Y., Morimoto, S., Shindo, A., Hirokawa, Y., Shiraishi, T., Saito, Y., Murayama, S., & Kuzuhara, S: Cardiac (1)(2)(3)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and lewybody pathology in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Kii, Japan. *Mov Disord*, 2011; 26(12): 2300-2301
2. Seki, N., Takahashi, Y., Tomiyama, H., Rogaeva, E., Murayama, S., Mizuno, Y., Hattori, N., Marras, C., Lang, A. E., George-Hyslop, P. S., Goto, J., & Tsuji, S. Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *Journal of human genetics*, 2011; 56(9): 671-675.
3. Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, Kurisaki H, Mihara B, Murayama S. Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology. *BMJ Case Rep* 2011; April 1, doi: 10.1136/bcr.01.2011.3685
4. Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S: alpha-synuclein pathology in the amyotrophic lateral sclerosis/ Parkinsonism demntia complex in the Kii Peninsula, Japan. *J Neuropath Exp Neurol* 2012; 71 (7): 625-30
5. 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* 2013; 33: 47-58
6. Miyakawa S, Ogino M, Funabe S, Uchino A, Shimo Y, Hattori N, Ichinoe M, Mikami T, Saegusa M, Nishiyama K, Mori H, Mizuno Y, Murayama S, Mochizuki H: Lewy body pathology in a patient with a homozygous Parkin deletion. *Mov Disord* 2013; 28(3): 388-391.

日本語症例報告

1. 高梨雅史, 舟邊さやか, 村山繁雄: 左側の失行とパーキンソニズムを認め,経過6年で寝たきりとなった84歳男性. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2011;63:901-908.

総説

1. 村山繁雄, 齊藤祐子, 小尾智一, 今福一郎: 【遺伝子・再生医療研究から学ぶパーキンソン病】 PARK 遺伝子研究の現状 【 α -synuclein(PARK1/4)】 Park1/Park4 病理. 医学のあゆみ 2013; 247: 1009-1012

2.学会発表

1. Morimoto S, Hatsuta H, Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, Takao M, Funabe S: CSF biomarker is useful for differential diagnosis of Alzheimer disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB) –autopsy-confirmed study. 11th, 2011, Paris, France

2. MorimotoS,KokuboY, SaitoY, HasegawaM, KihiraT, YoshidaS, TakahashiH, YoshidaM, KuzuharaS, MurayamaS: Establishment of pathologycenter for ALS/PDC-Kii, Japan. 2012 AAIC, Vancouver, July 2012

3. Murayama S, Takao M, Hatsuta H, Sumikura H, Itoh S, Nogami A, Uchino A, Saito Y,: Systemc distribution of Lewy body pathology in an aging cohort. 17thInternational Congress of Parkinson's Disease and

Movement Disorders, Australia Sydney, June 16-20 2013

4. Morimoto S, Kokubo Y, Hatsuta H, Kuzuhara S, Murayama S: Immunohistochemical Study of the Cerebellum in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)/Parkinson-Dementia Complex (PDC) in Kii Peninsula (ALS/PDC Kii, Muro Disease) . Alzheimer's Association International Conference. Boston, Massachusetts, July 13-18, 2013

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。

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

パーキンソン病(以下 PD)及びその関連疾患に関して、疫学(2011年度)・分子生物学(2012年度)・病理学的(2013年度)に疾患の原因究明、治療をめざした研究を行った。疫学に関しては、厚生労働省特定疾患臨床調査個人票の項目を元に、大阪大学及び関連施設で確立したデータベースに基づき PD 患者の骨折の危険因子に関して検討した。精神症状の有無が骨折の危険因子になることを報告した。今後は、精神症状を主体とするレビー小体型認知症(DLB)における検討が重要である。分子病理学的な検討では、PD、DLB や多系統萎縮症(MSA)の共通原因蛋白のひとつである α -synuclein(Syn) 蛋白に注目した。その集積・凝集を引き起こすメカニズムに、SNAP25 蛋白の機能異常が関与することを、遺伝子改変マウスを用いて解明した。SNAP25 蛋白の機能異常は、MSA の線条体で減少していることが報告されているため、次に MSA 線条体の病理学的解析を行った。MSA 線条体において、Syn のオリゴドンドロサイトの蓄積が最初に認められた後に、カルシウム結合タンパクである calbindin の発現が低下し、神経変性が生じる可能性を病理学的に報告した。今後は、Syn の集積制御が重要な治療ターゲットであると思われる。

研究分担者：望月 秀樹

所属機関名：大阪大学医学系研究科 神経内科学

A. 研究目的

パーキンソン病(以下 PD)及びその関連疾患において、発症機序及び治療開発を目的として、臨床疫学、分子生物学、病理学的手法を用いて検討している。まず PD 患者が寝たきりになる原因として最も多い骨折の直接の危険因子の検討を大阪大学及び関連疾患において検討する(2011年度)。病因の検討のため、 α synuclein (Syn) 蛋白に注目した。Syn は、SNARE 複合体の形成制御に関与することが報告された。SNARE 複合体の構成蛋白である SNAP-25 と syn の集積関与を、遺伝子改変モデルを用いて分子生物学的に検討する(2012年度)。SNAP-25 が選択的に線条体で減少する多系統萎縮症(MSA)に焦点を当てて剖検病理脳を詳細に解析した。特に神経変性の過程がどのように進行するか、重症度を考慮しながら関連蛋白の解析を行い、早期イベントや増悪因子を検討する(2013年度)。

B. 研究方法

疫学的アプローチ(2011年度)

大阪大学医学部附属病院(以下当院)神経内科外来に通院中の PD 患者のうち、当院で PD 特定疾患を新規/継続申請しており、NPO 法人 SCCRE が運営する PD データベース

(図1)に登録された172

名に、郵送にてアンケート調査を行った。臨床調査個人票の項目は、個人情報削除、匿名化の後、アンケート項目(以下個人調査票の項目と合わせて「変数」と記載)と連結して多重ロジスティック回帰分析を行った。

分子生物学的アプローチ(2012年度)

本研究では PKC によるリン酸化を受けない *Snap25^{S187A/S187A}* マウス(変異マウス)の線条体を用いて、免疫組織化学的及び生化学的解析を行い、SNARE 複合体の機能異常が α Syn の存在様式に影響を及ぼす可能性について検討した。

病理学的アプローチ(2013年度)

MSA 患者剖検脳の線条体(caudate head、anterior putamen、posterior putamen)パラフィン包埋ブロックから厚さ 6 μ m の切片を作製し、免疫組織化学的手法を用い神経変性の程度にスコアを付け、 α -synuclein(Syn)、calbindin (CALB)、DARPP-32 (D-32)、150-kDaspectrin fragment の発現を半定量的に解析し比較検討した。

C. 研究結果

疫学的アプローチ(2011年度)

158名から有効回答を得、22名(13.9%)がPD発症後に

骨折していた。14 変数（罹病期間、失神・眼前暗黒感、指タップ、椅子からの立ち上がり、歩行、姿勢、重症度分類、認知症症状、症状の日内変動、ジスキネジア、精神症状、1年以内の転倒、ふらつき感）中での任意の2変数の相関係数の絶対値はいずれも0.7未満と強い相関は認めなかったため、この14変数すべてを独立変数、骨折の有無を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。この結果「精神症状 (p=0.002, 調整オッズ比 4.8, 95%CI ; 1.7~13.3)」および「最近1年での転倒の有無 (p=0.034, 調整オッズ比 3.6, 95%CI ; 1.1~11.3)」の2項目が有意と判定された(表1)。

	P値	オッズ比	95%CI	
			下限	上限
精神症状	0.002	4.8	1.7	13.3
1年以内の転倒	0.035	3.5	1.1	11.3

表 1. 多変量ロジスティック回帰分析により有意と判定された項目

分子生物学的アプローチ(2012年度)

11 及び 60 週齢のマウス線条体を対象として、 α Syn の免疫染色を実施した結果、変異マウスではいずれの週齢においても α Syn 陽性顆粒の出現が観察された。このことから、変異マウス線条体での α Syn の集積が示唆された。本所見は 11 週齢に比べて 60 週齢で顕著であったことから、加齢に伴い増悪する変化と考えられた。電子顕微鏡による観察では、興奮性シナプス前部において、シナプス小胞の集積並びに α Syn の細胞内局在変化

が観察された。線条体に投射する興奮性神経としては皮質及び視床由来の神経があるが、 α Syn 陽性顆粒は皮質由来神経マーカーである vesicular glutamate transporter (VGLUT) 1 とのみ共局在を示した。このことから、 α Syn の集積は皮質から線条体へ投射する神経終末部での所見と考えられた。黒質由来神経マーカーである tyrosine hydroxylase (TH) 又は dopamine transporter (DAT) との共染色を実施した結果、 α Syn 陽性顆粒は両分子ともほとんど共局在せず、電子顕微鏡による観察でも DAT 陽性終末部に形態的異常並びに α Syn の細胞内局在変化は認められなかった。

病理学的アプローチ(2013年度)

軽度な神経変性が見られた MSA 軽症例では、posterior putamen において、D-32(c)と CALB(d)の中程度の低下が見られるが HE 染色で観察される神経変性は見られない(a)。

MSA では全例で Syn の蓄積をオリゴドンドロサイト(GCI)で確認した。軽症例の anterior putamen において、D-32(g)は正常、CALB(h)は軽度な低下にもかかわらず、p-syn(f)の蓄積を確認した(図1)。

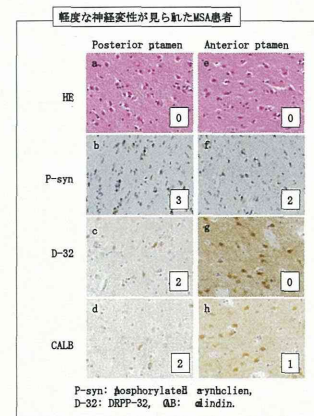


図 1. MSA 軽症例線条体における免疫組織化学

D. 考察

疫学的アプローチ(2011年度)

本研究では、姿勢反射障害を有し、転倒のリスクが高いと考えられるヤール3度以上のPD患者において、精神症状の有無が骨折の最大の危険因子であることを示した。

PD患者の転倒は、姿勢反射障害や寡動のため健康人の転倒より骨折し易いと推測されるが、それでも十分な注意が払われれば転倒時に何らかの防御姿勢を取ることができる。一方、精神症状を有するケースでは、防御反応に乏しい転倒を生じ、骨折の直接の危険因子となる可能性が推察される。今後は、精神症状を主とするパーキンソン症例すなわちレビー小体型認知症に関しても同様の検討が必要である。

分子生物学的アプローチ(2012年度)

α シヌクレイノパチーの病理学的な特徴は α Syn の集積・凝集形成であることから、これまでその原因を解明するために α Syn の発現量あるいは特性の変化に焦点を当てた多くの研究が実施されてきた。しかしながら、正常の内因性 α Syn の集積・凝集を引き起こす因子に関する報告は限られている。今回の発見は、そのメカニズムに SNARE 複合体の機能異常が関与することを示唆する新たな知見と考えられる。

興味深いことに、本所見の発現の有無は神経細胞の種類によって異なっており、パーキンソン病で障害を受ける黒質由来のドーパミン作動性の神経終末部ではみられず、大脳皮質から投射したグルタミン酸作動性の神経終末部で

観察された。このことは、同じように α Syn の集積・凝集が原因と考えられる疾患においても、各々で病態発現メカニズムに違いがある可能性を示唆するものと考えられる。

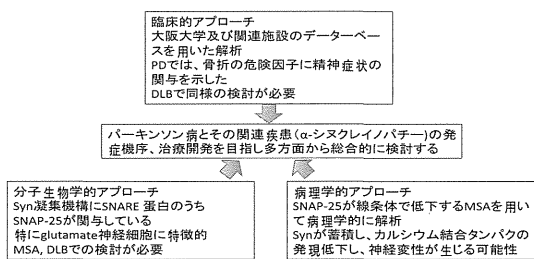
病理学的アプローチ(2013年度)

今回の検討では、MSA 線条体で早期に α -syn がオリゴペプチドサイトに蓄積していた。その後、線条体神経細胞において D-32、CALB の発現低下を呈し、神経細胞変性が生じる可能性を指摘した。タンパクのリン酸化基質の乱れやカルシウム毒性が神経変性を促進、増悪した可能性も考えられる。

E. 結論

我々は、PD 及びその関連疾患に対して、疫学的、分子生物学的、病理学的など多方面からのアプローチで、その発症機序、治療研究を解明しようと検討してきた(図2)。その結果、 α シヌクレイノパチーである PD、DLB、MAS は、その共通性と相違性に関してもそれぞれで徐々に明確になってきている。その結果、やはり α synuclein が key となるため、この蛋白解析を多方面から行い、その凝集制御などを中心に治療研究も継続して検討する予定である。さらに、認知症が大きな社会問題になってきているために、我々の研究の中心の一つである認知症を呈する α シヌクレイノパチーであるレビー小体型認知症に関しても、さらなる解析が急務であると思われる。

図 2



F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. アンケート調査に基づいたパーキンソン病患者の骨折危険因子の検討. 深田慶, 横江勝, 狭間敬憲, 山本洋一, 望月秀樹, 佐古田三郎, BRAIN and NERVE 65, 6

(2013) 687-692

- 1 Accumulation of α -synuclein triggered by presynaptic dysfunction. Nakata Y, Yasuda T, Fukaya M, Yamamori S, Itakura M, Nihira T, Hayakawa H, Kawanami A, Kataoka M, Nagai M, Sakagami H, Takahashi M, Mizuno Y, Mochizuki H. J Neurosci. 2012;32(48):17186-96.
- 2 Loss of DARPP-32 and calbindin in multiple system atrophy. Hayakawa H, Nagai M, Kawanami A, Nakata Y, Nihira T, Ogino M, Takada M, Saido T, Takano J, Saegusa M, Mikami T, Hamada J, Nishiyama K, Mochizuki H, Mizuno Y. J Neural Transm. 2013;120(12):1689-98

2. 学会発表

横江勝 他 パーキンソン病患者の骨折 特定疾患個人調査票を用いた危険因子の評価。

第52回日本神経学会学術大会, 2011, 名古屋

Hideki Mochizuki, The 17th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, "Therapeutic Approach for Neurodegenerative Diseases: Focusing on Alzheimer & Parkinson Diseases" December 6-7, 2012, Osaka, Japan.

早川英規 他 MSA の発症機序に関する免疫組織化学的検討 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス 2013, 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

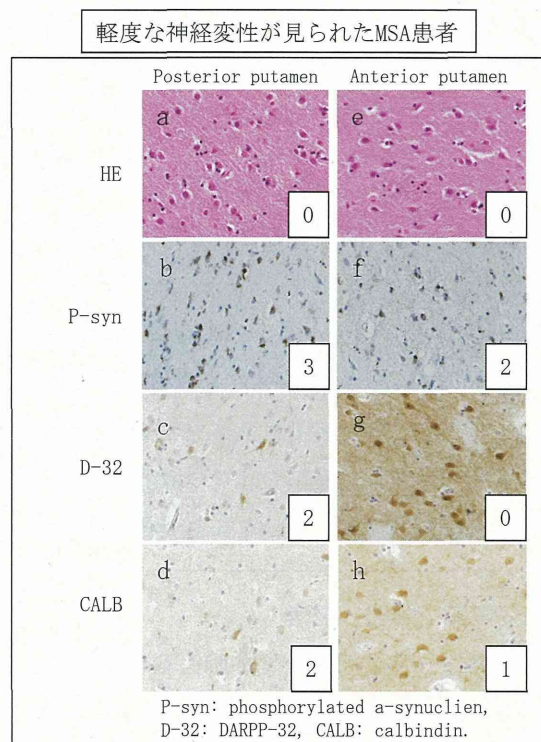
2012年度の分子生物学的解析結果の発表は、治療に結びつく研究成果として注目され、日経産業新聞やYahoo Japanニュースなど各種のマスコミで紹介された(2012年12月7日)。患者会からの問い合わせも多く、市民公開講座(2013年3月24日)の依頼があり大阪で開催した。

MSAの発症機序に関する免疫組織化学的検討

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

研究分担者：望月 秀樹 所属機関名：大阪大学医学系研究科神経内科学

MSA剖検脳線条体を用いて、神経変性と α -synuclein(Syn)、calbindin (CALB)、DARPP-32 (D-32)の発現を各重症ステージで比較検討した。軽度な神経変性が見られたMSA軽症例では、posterior putamenにおいて、D-32(c)とCALB(d)の中程度の低下が見られるがHE染色で観察される神経変性は見られない(a)。MSAでは全例でSynの蓄積をオリゴドンドロサイト(GCI)で確認した。軽症例のanterior putamenにおいて、D-32(g)は正常、CALB(h)は軽度な低下にもかかわらず、p-syn(f)の蓄積を確認した。今回の検討では、MSA線条体で早期に α -synがオリゴドンドロサイトに蓄積していた。その後、線条体神経細胞においてD-32、CALBの発現低下を呈し、神経細胞変性が生じる可能性を指摘した。タンパクのリン酸化基質の乱れやカルシウム毒性が神経変性を促進、増悪した可能性も考えられる。
J Neural Transm. 2013;120(12):1689-98



MSAにおける発症機序(仮説)

オリゴドンドロサイトに Syn、p-syn蓄積 → 線条体中型有棘神経細胞においてD-32、CALB低下 → 神経変性

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 東京都立神経病院

研究要旨

病理学的に確定診断された PSP95 例と CBD29 例を後方視的に検討して臨床病理学的スペクトラム、タウオパチーの病態の類似性と相違を明らかにした。PSP と CBD は病変分布に重畳があるため臨床像に類似が生じる。両者は 4 リポートタウオパチーだが、病理学的に PSP では NFT と tufted astrocyte、CBD は pretangle と threads、astrocytic plaque が形成され、小脳歯状核、上小脳脚変性は PSP では CBD より強い傾向があった。PSP では細胞体近位部に線維形成性があるのに対して、CBD ではより線維形成が乏しく、突起遠位部に封入体を形成する傾向があり、また CBD では高率に argyrophilic grain の合併を認めた。PSP と CBD ではタウ凝集の部位と線維形成性に違いがあり、これが萎縮の進行速度や大脳白質病変の強さに関連している可能性が示唆された。

研究分担者：吉田 眞理

所属機関名：愛知医科大学加齢医科学研究所

神経病理部門

A.研究目的

進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy, PSP）と大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration, CBD）はパーキンソニズムをきたすタウオパチーの大きなサブグループを形成しているが、病変分布の重複により臨床診断が逆転することが少なくなく、臨床診断の特異度や感度の低下、治療薬の有効性を評価する際の障壁となっている。そこで病理学的に確定診断された PSP と CBD を集積し、後方視的検討により、臨床病理学的スペクトラムを明らかにすること、病理像から両者のタウオパチーの病態の類似性と相違を明らかにすること、臨床診断の感度と特異性に結びつく病変探索を目的とした。

B.研究方法

愛知医科大学加齢医科学研究所の 4896 剖検例中、病理診断された PSP95 例と CBD29 例に関して、病理学的な変性の分布と強弱、組織学的所見によるスペクトラムと後方視的解析により臨床像と病理像と対比する。PSP と CBD の病理診断基準は Hauw ら³⁾、Dickson ら⁴⁾の基準に準拠した。病理解剖の同意は剖検時に文書で得られている。

C.研究結果

1) PSP の病理学的スペクトラム

病理学的に PSP と診断された中で、重大な合併病理像のある 20 例（アルツハイマー病 2 例、パーキンソン病/レヴィー小体型認知症 12 例、多系統萎縮症 1 例、SCA6+レヴィー小体型認知症 1 例、筋萎縮性側索硬化症 1 例、外傷 1 例、血管障害 1 例、膠芽腫 1 例）を除外した 75 例を検討した。死亡時平均年齢は 73.9 (49~106) 歳、平均発症年齢 66.1 (39~92) 歳、平均罹病期間 8 (1~28) 年であった。

PSP の病変分布は、typical PSP type, pallido-nigro-luysian (PNL) type, CBD type の 3 つに類型化された (図 1)。typical PSP type は、淡蒼球・視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核の神経細胞脱落とグリオーシス、タウ陽性 globose 型神経原線維変化、tufted-astrocyte、coiled body、threads の出現を特徴とし、被殻・尾状核、大脳皮質にも NFT とタウ陽性グリアの出現を伴う。PNL type は、淡蒼球・視床下核、黒質の変性が高度でかつ限局し、脳幹部被蓋や小脳歯状核の変性が軽い。CBD type は大脳皮質に左右差を伴う皮質変性が強く出現する。臨床像の後方視的解析^{5,6)}では、PSP-Richardson は 50 例 (67%) でこの中で 11 例は