

# MDSJ Letters

Founded in 2001

会員数：676名（2011年6月1日現在）

## Controversy

### パーキンソン病の薬物治療はできるだけ早く始める方がよい

#### No

**大崎 康史**

高知大学医学部老年病・循環器・神経内科学

パーキンソン病（PD）の薬物治療と運動合併症について、多数例を収集した英国の地域在住患者での検討がある。10年以上治療するとmotor fluctuationが63%に生じ、ジスキネジアは53%に生じている。前者は罹病期間とレボドパ量に相関し、後者はレボドパ治療の期間に相関する。つまり周知の事実であるが、薬物治療と運動合併症には有意の相関がある<sup>1)</sup>。

ここで仮に、レボドパがドパミン神経の変性を促進することを支持するデータがあれば、PDの薬物治療は早期から開始すべきではないと結論づけることが可能である。ところが2002年のPD治療ガイドラインでも、それ以後の研究をみても、これは明確に否定されているのである<sup>2)</sup>。

では実践に戻って、われわれが対面して治療を行う患者を見てみよう。早期治療の有効性を述べている大規模試験の参加者とはかなり異なり、高齢の患者も多く、運動症状のみならず各種非運動症状を呈する患者も多い。

そこで年齢や非運動症状の観点から、PD患者を再検討してみた。Satoらがわが国の多数例を収集し、PDの平均余命を算出した研究がある<sup>3)</sup>。男性は76.69歳（平均余命78.36歳）、女性は76.23歳（平均余命85.33歳）であった。欧州で238例を20年追跡した調査でも、死亡率は79%、標準人口と比較した標準化死亡比は1.3であり、PD患者はかなりの長寿を享受している<sup>4)</sup>。

PDを長期に患った患者の問題は何であろうか？ Sydney multicenter studyの結果では、転倒、排尿障害、

#### Yes

**長谷川一子**

（独）国立病院機構 相模原病院 神経内科

PD治療は、患者が自立したADLを維持でき、QOLが改善・維持することを目的として行う。QOLを向上するためにはADLの改善、motor fluctuationの抑制もしくはコントロール、その他がある。もちろん、治療法の選択については患者の病状、社会的背景、人生観、社会的要求度、認知機能障害の有無とresearch evidenceに加えて、専門家の意見を加味して担当医が決定する必要がある。患者の気持ちは早く症状を改善することにあると思えるが、ここではresearch evidenceに沿った早期PDの治療法について「早く治療を開始すべきである」の立場から論じてみる。

レボドパが治療に導入された当初から、治療薬の選択や治療時期に関して検討された。わが国では加瀬ら、および印藤らの報告がある<sup>12,13)</sup>。報告内容を要約するとPDの治療開始時期と治療効果について、①罹病期間、治療開始年齢との関係はない、②治療開始時の重症度は軽い方が治療効果がよい、③振戦型PDの方が治療効果がよい、④若年発症の場合は早期に効果が得られるが悪化も早い（wearing-off現象やジスキネジアが発現しやすい）、⑤発症年齢が高いと治療効果に乏しい、⑥悪化の要因は無動の悪化と姿勢制御障害が大きい、とされる。すなわち1980年代の検討から、治療開始時の重症度が軽い方がよいことが示されている。海外でもほぼ同様の報告があり、Markhamらは発症年齢および、レボドパ投与年齢をほぼ同一とし、罹病期間をそれぞれ平均2.05年、4.56年、7.65年のグループに分けてレボドパを投与している<sup>14)</sup>。当然、罹病期間が長期であるほど障害度は高くなる。図1

抑うつ、幻覚、認知症という多くのレボドパ抵抗性の症状がクローズアップされた<sup>5)</sup>。ノルウェーの一地域で233例を長期に追跡した研究結果は、大変興味深い。70歳で認知症のないPD患者の場合、男性なら平均余命は8.0年だが、そのうち最後の3.0年は認知症を併発するであろう。女性なら平均余命は11.0年だが、そのうち最後の3.8年は認知症を併発するであろう。また、70歳ですでに認知症がある場合、男性なら平均余命は4.2年、女性では5.2年と算出できるというものであった<sup>6)</sup>。つまり、認知症を筆頭とする非運動症状が大きな問題となる。34例の少数例ではあるが14年にわたり長期間追跡した研究では、経過中に認知症を併発すると、パーキンソン症状が重症化するとともにレボドパの効果が薄れることも報告された<sup>7)</sup>。

最近では、PD初期の非運動症状の検討結果も報告されるようになった。発症後2年以内のPD患者573例の検討での予後不良因子は、高齢、姿勢反射障害・歩行障害サブタイプ、対称性の発症、認知機能障害、嚥下障害、幻視の存在であった<sup>8)</sup>。つまり病初期の運動症状のみならず非運動症状も予後に関連している。言い換えれば病初期から病変が多系統に及ぶものは予後が悪い。病初期から非運動症状を呈する患者は意外にも多く、新規診断・未治療患者196例での検討では、18.9%が軽度認知機能障害ありと診断されている<sup>9)</sup>。

近年Baroneらは、PDの病態を神経伝達の観点からドパミン系とコリン系やセロトニン系などドパミン系以外の経路に分けて症状を分類し、これが受け入れられるようになってきた<sup>10)</sup>。しかしながら、ドパミン系に比べて非ドパミン系の症状に対する治療のエビデンスレベルは低く、実践的にも選択肢が限られているのが現状である<sup>11)</sup>。

以上まとめると、PDの初期から、非ドパミン系つまり黒質・線条体路以外の症状が多く存在することが明らかになってきた。非運動症状の多くがこれに該当する。そして、これらの症状にはレボドパ治療の有効性は低く、ほかの治療のエビデンスレベルも低い。1人の患者を、運動症状・非運動症状の観点から治療する場合、非運動症状に有効な治療がない限りにおいては、PDの初期の薬物治療は慎重に適応を考えながら行うべきである。

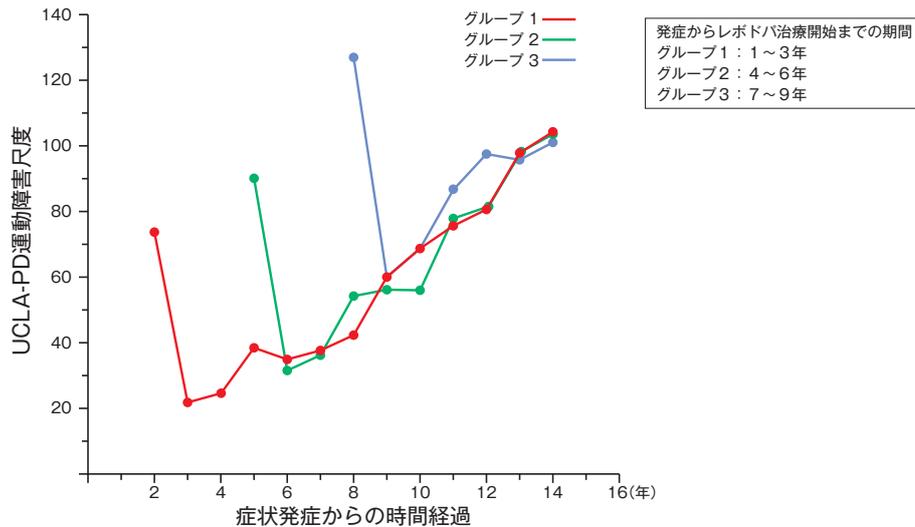
に示すようにグループ1、2、3と罹病期間が長期になるほど、障害度は高く、レボドパを投与してもグループ2はグループ1のレベルに、グループ3はグループ1、2のレベルにまで軽快しない。すなわち、障害度が重症化すると、レボドパは症状を改善する効果はあるものの、軽症の場合の障害度までは改善しない。

最近の報告ではELLDOPA study<sup>15)</sup>と、いわゆるdelayed study<sup>16,17)</sup>がある。ELLDOPA studyではレボドパ治療開始時のUPDRSの評価素点を0点とし、治療による改善をUPDRSの変化量を指標として、レボドパ投与量0mg、150mg、300mg、600mgの群間比較を行っている。この臨床試験結果は、偽薬投与群よりも150mg投与群、150mg投与群よりも300mg投与群、300mg投与群よりも600mg投与群の方が有意にUPDRS値の改善を示している。さらに、それぞれ治療薬を中止しても実薬投与群の方が、偽薬群よりもUPDRSでの障害度は軽度に留まっている。すなわち、治療薬を早期から十分投与することにより、ADLが改善することが示されたといえる。ELLDOPA studyがもたらした結果は、レボドパは症状改善効果を用量依存性に示すこと、適切なレボドパ投与は症状改善効果を維持すること、早期から治療薬を投与した方がよりよい症状改善効果を示すこと、に要約できる。

Delayed studyは試験開始早期に治療薬を開始する早期治療開始群（rasagiline 1mg投与群と2mg投与群）、それから24週遅れて治療薬を開始する遅延治療開始群（同2mg）に分けて、UPDRSの変化が2群間で同等であるか、治療開始効果について遅延治療開始群が先行治療開始群に追い付くかどうかを検討した臨床試験である。この試験によれば、先行治療開始群の方がUPDRSの改善効果が遅延治療開始群に比較して良好であること、遅延治療開始群は先行治療開始群に症状改善効果が劣ることが明らかとされた。すなわち、最近の治療開始時期に関連したevidenceからも、治療開始は早期の方が良さそうだと結論できる。

Research evidenceの観点からみても、PDのADLの改善の程度は早期治療開始の方が良好である。疾病受容やstigma、疾病罹患に基づく“うつ”はQOLを低下させる要因である。患者の早期のADL改善は、QOLを考慮した場合に望ましい。よって、PDの治療開始時期は早いほうがよい。

図1 レボドパ治療開始時期と障害度の関連性



文献14) より

## 文献

- Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 123 : 2297-2305, 2000.
- 日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン. *臨床神経学*42 : 430-494, 2002.
- Sato K, Hatano T, Yamashiro K, et al. Prognosis of Parkinson's disease : time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Mov Disord* 21 : 1384-1395, 2006.
- Diem-Zangerl A, Seppi K, Wenning GK, et al. Mortality in Parkinson's disease : a 20-year follow-up study. *Mov Disord* 24 : 819-825, 2009.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease : the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 23 : 837-844, 2008.
- Buter TC, van den Hout, Matthews FE, et al. Dementia and survival in Parkinson's disease : a 12-year population study. *Neurology* 70 : 1017-1022, 2008.
- Alty JE, Clissold BG, McColl CD, et al. Longitudinal study of the levodopa motor response in Parkinson's disease : relationship between cognitive decline and motor fluctuation. *Mov Disord* 24 : 2337-2343, 2009.
- Lo RY, Tanner CM, Albers KB, et al. Clinical features in early Parkinson disease on survival. *Arch Neurol* 66 : 1353-1358, 2009.
- Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, et al. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease : the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 31 : 1121-1126, 2009.
- Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease : beyond dopamine. *Eur J Neurol* 17 : 364-376, 2010.
- Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Practice Parameter : treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease : report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 74 : 924-931, 2010.
- 加瀬正夫、新城之介、安藤一也ら. Parkinson病に対するLevodopa療法10年間の治療経過-27施設における239例の調査結果から-. *神経進歩*25 : 737, 1981.
- 印藤利勝、高橋昭. パーキンソン病における長期L-dopa療法の効果の推移とL-dopa療法開始時期に関する検討-122例の14年間の分析から-. *臨床神経* 26 : 363, 1986.
- Markham CH, Diamond SG. Evidence to support early levodopa therapy in Parkinson disease. *Neurology* 31 : 125-131, 1981.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351 : 2498-2508, 2004.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 361 : 1268-1278, 2009.
- Hauser R, Lew M, Hurtig H, et al. Early treatment with rasagiline is more beneficial than delayed treatment start in the long-term management of Parkinson's disease : Analysis of the TEMPO ITT cohort. Presented at : 16th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders ; June 5-9, 2005. Berlin, Germany.



患者さんのために  
信頼と愛がいっぱいつまった

藤本製薬グループ

**エフピー** 株式会社

【お問い合わせ先】 〒580-0011 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号  
TEL:0120-545-427 FAX:0120-728-093  
URL:<http://www.fp-pharm.co.jp/>

平成23年5月作成

# ハンチントン病：update

長谷川 一子

独立行政法人国立病院機構相模原病院 神経内科

Keywords : Huntington’s disease, Huntingtin, Juvenile Huntington’s disease, chorea, dystonia

## はじめに

ハンチントン病（Huntington’s disease：HD）は有病率が低く、知名度に比較して診療の機会が少ない疾患の一つである。HD診療の現場においては舞踏病という呼称による医療側の先入観や医学教育による固定概念と偏重、さらにはat risk経験による患者側の医療への不信、精神症状を加味した医療拒否など、さまざまな問題点が認められる。ここではHDの概念、治療の現状、療養生活での問題点などについて概説する。

## ハンチントン病の概念

HDは舞踏運動と精神症状を主症状とする浸透率がほぼ100%の常染色体優性遺伝疾患である。かつてはハンチントン舞踏病と呼ばれたが、舞踏運動はHDの一症状に過ぎないため、ハンチントン病と呼称されるようになった。HDは遺伝性舞踏病、大舞踏病、慢性舞踏病などとして報告され、16世紀後半から記載がみられる。ハンチントン病の名称は1872年にGeorge Huntington<sup>1)</sup>が遺伝性、慢性進行性の舞踏運動と精神症状を主徴とする疾患群の詳細な臨床像に関する講演を、シデナム舞踏病と対比して行ったことに由来する。

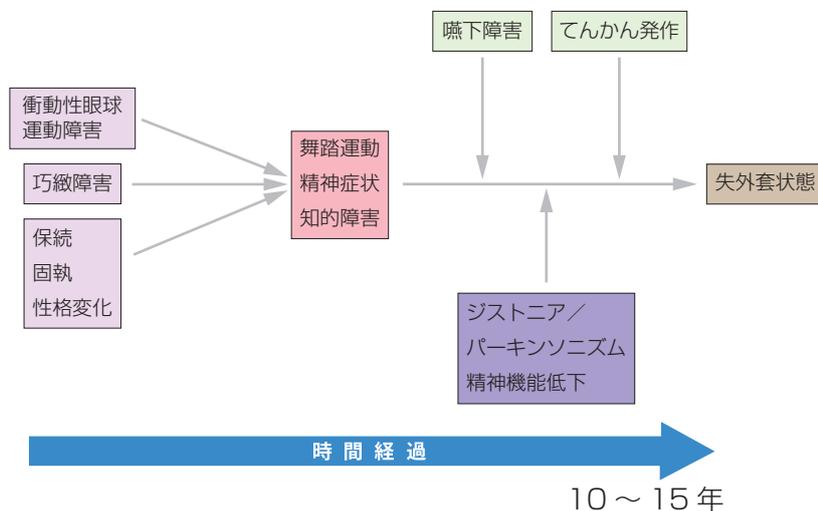
### 1. ハンチントン病の臨床像

HDは平均30歳代で発症するが、幼児期から老齢期までさまざまな年齢で発症する。10%程度は20歳以下で発症し、若年型HDと呼ぶ。一般に若年発症群および、性別では男性のほうが重症である。多くの症例で舞踏運動、精神症状をさまざまな程度で認める。一般的なHDの病状の進展を図1に示す。全経過は通常の成人発症HDでは約15年であるが、一般に、発症年齢が低いほど短い経過を示す。

#### (1) 運動症状

発症早期には協調運動の微細な障害と軽微な不随意運動、遂行運動の障害を認め、“くせ”や“粗忽者”とみなされることが多い。わが国では注目されることが少ないが、眼球運動系や舌の持続提出の障害が早期から

図1 ハンチントン病の臨床像の変化



みられる。眼球運動障害はinitial saccadeの障害や固視障害、測定障害、ocular motor apraxia様と観察される。病期の進行に伴い舞踏運動が明らかとなり、また、他の不随意運動の加味により随意運動が障害される。併存する不随意運動はさまざまで、ジストニアの頻度が高い。病状が進行すると不随意運動および随意運動遂行障害により日常生活すべてに要介助となり、最終的には無言、自制不能、経口摂取不能となる。

### (2) 精神症状

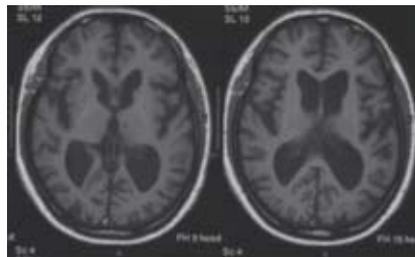
精神症状はHDの社会生活を著しく阻害する因子であり、不随意運動の発現前に見られることもある。中核症状は人格の変化と知的機能低下である。人格変化では情動の不安定さ、短気、易刺激性、不機嫌さが目立ち、若年型でより著しい。その他、易疲労性、不眠、うつ状態も頻度の高い症状である。発症早期から中期にかけて、自殺企図の頻度も高く留意する必要がある。易怒性、不機嫌、固執などが感情面や社会活動のうえで執拗に表出され、社会生活や対人関係の維持が不能になる要因となりやすい。妄想、感情の不安定化、思考の減裂さもさまざまな程度でみられる。てんかん発作の合併もあり、若年型HDや進行期HDで頻度が高い。なお、若年型HDでは強迫性、もしくは欲動障害によると思われる執拗なマスターベーションを認めることもあり、親族の精神的負担の要因となりやすい。

知的機能障害は舞踏運動や構語障害、全身状態の悪化などにより、実際よりもより悪くみなされる傾向がある。知的機能障害は若年型で著しい。記憶力低下、判断力低下、学習機能低下などを主体とする。保続が見られることが多く、思考の柔軟性、思考の構築が障害される。注意力の低下、説明能力の低下、思考の階層性や論理性の低下もみられる。病状が進行すると、感情面は枯渇し、精神機能は低下し失外套状態となる。

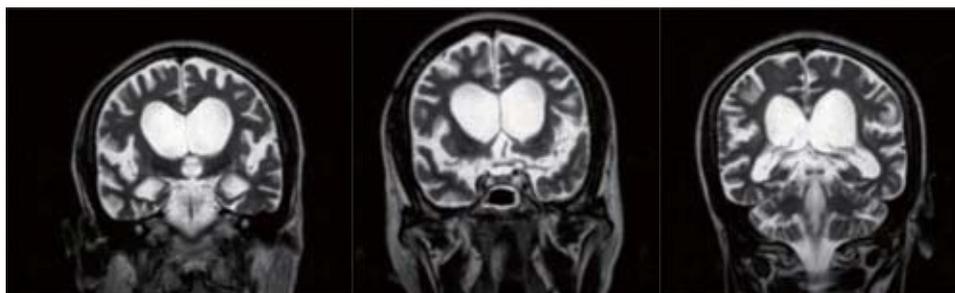
### (3) 検査所見

図2に示すようにMRIで全脳萎縮とともに尾状核頭部の萎縮を認める。側脳室前角部の拡大を示すstriatal indexにより病状の経過を検討する方法もかつて考案された。発症早期や若年型HDでは側脳室前角部の拡大が目立たないこともあり、注意を要する。脳血流シンチグラムでは全般に血流が低下するが、自験例からは前頭葉、側頭葉有意の血流低下を示す症例が多かった。18F-2-fluoro-2-deoxyglucoseによるPET像では全脳および基底核の代謝低下を示す<sup>2)</sup>。GABA受容体への結合能に関する検討では、尾状核で著明な低下と被殻の相対

図2 ハンチントン病のMRI像  
全脳萎縮と側脳室前角の拡大を認める



症例1



症例2

的增加が報告されている<sup>3)</sup>。

(4) 若年型HD (別名Westphal variant)

成人型HDよりも臨床像が多彩で、痙攣発作、知的障害やさまざまな不随意運動（舞踏運動、ミオクローヌス、ジストニア、失調様症状）を示し、筋トーヌスは固縮を示す頻度が高い。痙攣発作は3分の1の症例で認められ、成人発症の2~3%と対照的である。なお、家系によっては若年型HD発症後に両親のどちらかが発症することもあり、後述する遺伝子診断での問題点となる。

2. 病期分類

病期分類や評価法にはさまざまなものがあるが表1に示すShoulsonとFahnの分類、UHDRS : unified Huntington disease rating scaleなどがある<sup>4)</sup>。なお、UHDRSの日本語版については現在、日本語版の信頼性検定が終了し、投稿中である。

(1) 神経病理

肉眼的には大脳皮質の全般性萎縮と尾状核萎縮を認める。大脳皮質は均等proportionalな萎縮である。脳重は減少し、1,000g以下となることが少なくない。尾状核の萎縮は尾部が最も高度で、頭側に向かって軽度となる<sup>5)</sup>。組織学的には神経細胞脱落とグリオーシスをほぼ全脳で認める。神経細胞脱落は全細胞脱落であるが、線条体の大多数を占めるmedium spiny cellがより特異的に障害される。免疫染色からは線条体はstriosomeとmatrixとのパッチ様構造からなることが神経伝達物質やneuromodulatorにより明らかとされている。HDでは双方とも神経細胞の脱落をみるが、Calbindin DやEnkephalinそしてSubstance Pを含むmedium spiny cellがより特異的に障害され<sup>6)</sup>、Enkephalin含有神経細胞はSubstance P含有細胞よりも、より早期に脱落する。一方、コリン作動性およびsomatostatin含有神経細胞は比較的障害が軽く、これにより線状体のmatrix部分は減少し、相対的にstriosome部分が保存される。

抗ポリグルタミン抗体により神経細胞核内に封入体が検出される。さらに、抗変異huntingtin抗体での免疫染色の報告もあり、大脳皮質および線状体の神経細胞で核内封入体として見出されている。抗変異huntingtin抗体で染色すると、臨床病期（発症前、発症早期、進行期など）に対応した頻度で核内封入体が見出される。封入体はユビキチン化されており、かつapopainで分解される<sup>7)</sup>。封入体内のhuntingtinはN末断端が多く、核内に移行する際に断片化すると想定されている。

(2) 鑑別診断

舞踏運動を来す疾患として薬剤性舞踏病、老人性舞踏病、neuroacanthocytosis、McLeod症候群、遺伝性

表1 ハンチントン病の病期

	雇用状態	家計管理	自己責任管理	日常生活動作	生活の場
Stage I 0-8y	正常範囲	正常範囲	正常範囲	正常範囲	自宅
Stage II 3-13y	簡単な労働	一部介助	正常範囲	正常範囲	自宅
Stage III 5-16y	雇用の限界	おおむね介助	不十分	軽度障害	自宅
Stage IV 9-21y	不能	不能	不能	中等度障害	自宅もしくは施設
Stage V 11-26y	不能	不能	不能	高度障害	自宅もしくは施設

脊髄小脳変性症のうちDRPLA、SCA17、neuronal ceroid lipofuscinosesなどを鑑別する。その他舞踏運動をときに伴う疾患として、Wilson病、PKAN (Pantothenate kinase-associated neurodegeneration)、捻転ジストニア、ミオクロヌスてんかんを来たす疾患群が挙げられる。Nueroacanthocytosisについては有棘赤血球の有無を検討すること、舞踏運動がHDよりも体幹、下肢に生じ易いことで鑑別できる。なお、neuroacanthocytosisの原因遺伝子choreinも近年同定された。

## ハンチントン病の疫学

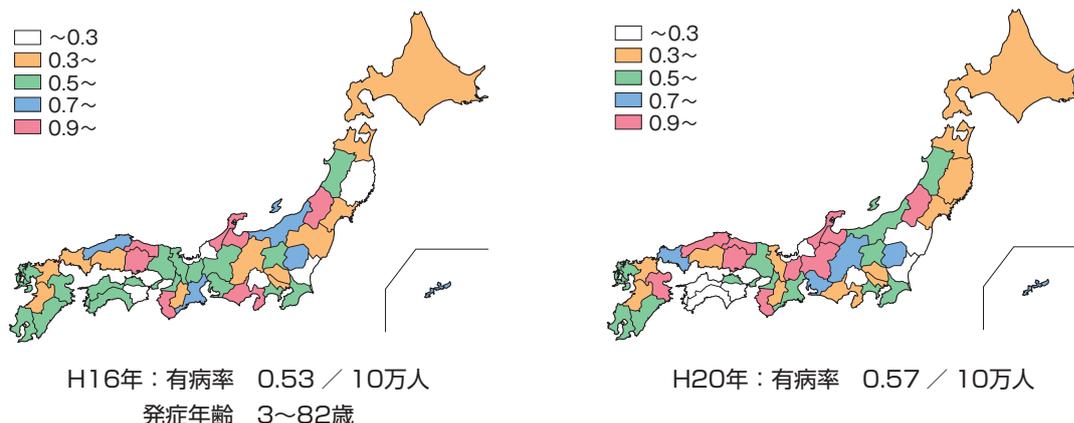
HDの有病率はコーカソイドでは人口10万人あたり2~5人程度とするものが多いが、地域によっては560人とするものまであり<sup>8-10)</sup>、人種間および地域による有病率の差異がある。わが国の調査では<sup>11)</sup>、人口100万人あたり5人と推定され、厚生労働省による特定疾患受給者証から検討すると、**図3**のように全国で1,000人前後と推定できる<sup>12)</sup>。診断率の向上および遺伝子診断料の保険収載により罹患人数は若干増加することが予想される。

## ハンチントン病の診断

HDの臨床診断は家族歴、臨床像により可能であるが、遺伝子診断で確定診断する。非発症者、未発症者の遺伝子診断については、家族内の問題や社会的問題を生じやすいため、遺伝関連10学会の指針<sup>13)</sup> および日本神経学会の遺伝子診断に関する指針<sup>14)</sup> に準ずる必要がある。日本神経学会におけるHDに対する遺伝子診断の立場は、①十分なインフォームド Consent を行うこと、②有効な予防法や治療法が確立されていないことを考慮すること、③遺伝子診断の時点で係累に対する影響が大きいことを考慮すること、④原則として未発症者に対する遺伝子診断は臨床遺伝専門医に委ねること、としている。なお、at-riskの者にとっては遺伝子診断の結果よりも、HD患者が家系内に存在することが最も遺伝的差別と認識していることを忘れてはならない。

HDの病因遺伝子は1993年にGusellaらをはじめとするグループ<sup>15)</sup> により、第4染色体短腕4p16.3のIT15 (interesting transcript 15) 領域の不安定な三塩基配列CAGの異常伸長が病因であることが明らかとされた。この遺伝子産物を“huntingtin”と呼ぶ。Huntingtinは67のexonからなり、348kDのタンパク質である。繰り返し配列であるCAGは第1exonにあり、CAGはグルタミンをコードするので、HDはグルタミン配列延長を病因遺伝子内に示すポリグルタミン病の一つである。HuntingtinでのCAG繰り返し回数 (Qn:CAGはグルタミンをコードする。グルタミンはQと表記される) は健常人では12~30回であるが、HD発症者では36~121回である<sup>16)</sup>。HDでも他のポリグルタミン病と同様に表現促進現象anticipationを示し、病因遺伝子が父親由来の際に著しい。人種差と遺伝子変異との関係では、コーカソイドではQnが30~35回の間中型を示す頻度が健常人で

図3 特定疾患医療受給者証交付からみた有病率



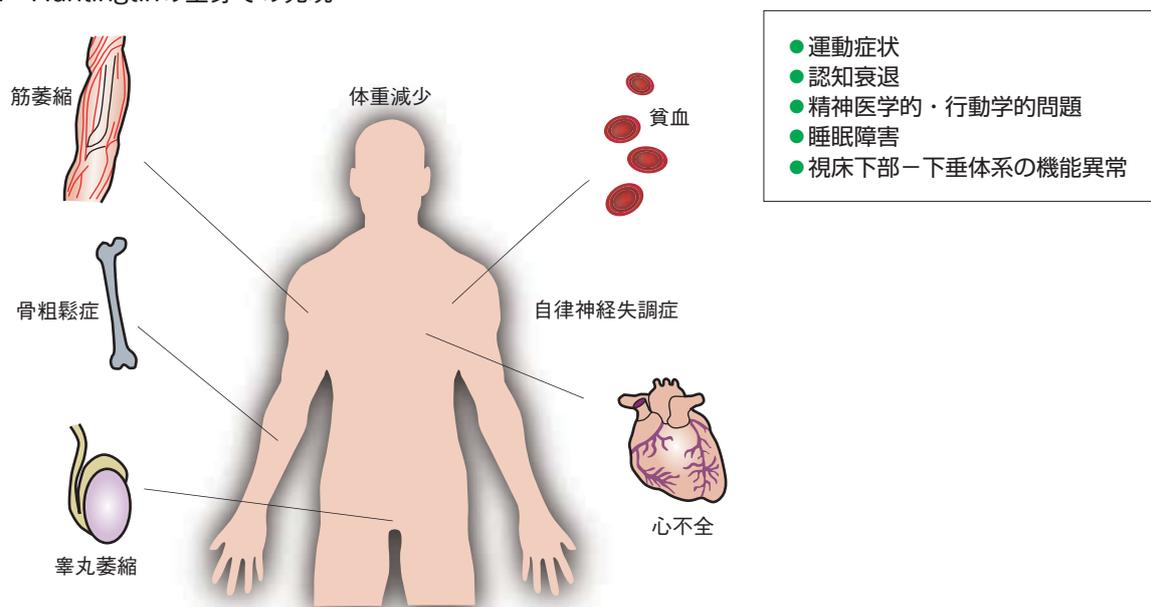
1%と高頻度であることが知られているが、その他の人種での中間型の頻度は明らかとされていない。HD同様の臨床像を示すものの、IT15に異常に伸張したCAG繰り返し配列を示さない症例が報告され、これらはCAG/CTG繰り返しを41回以上junctophilin-3遺伝子に示すことが明らかとなり、この群をHuntington disease-like-2と呼ぶ。HDに比較してやや高齢発症で、若年型HDに類似した臨床像を示すことが多い。皮質下痴呆が目立ち、舞踏運動はより軽症である。現時点ではわが国での報告はない。

## Huntingtinについて

Huntingtinはさまざまな組織で発現しており、近年、**図4**のように“beyond the brain”として示された<sup>17)</sup>。HDでは体重減少、筋萎縮、心不全、テストステロン値の低下、骨粗鬆症などが知られている。これらの多くはHDの不随意運動や精神症状に基づく二次的变化とみなされていたが、huntingtinはすべての体細胞、神経細胞に発現しており、HDの全身症状の表現として捉えるべきといえる。神経細胞では細胞体、軸索、シナプスで存在が確認されている。

Huntingtinと結合するタンパク質も数種類明らかとされた。Huntingtin associated protein-1:HAP-1<sup>18)</sup>はhuntingtinと結合し、軸索に輸送される。HAP-1はkinesin light chainと結合し順行性に輸送され、この際Tyrosine kinase (TrkA)とも結合するが、異常なhuntingtinはこれらの結合ができず、神経終末から変性が生じる<sup>19)</sup>。行動解析実験から、HAP-1はオレキシン神経に発現することが示されており<sup>20)</sup>、HD患者の異常な食欲や睡眠障害の要因となっている可能性もあり興味深い。また、huntingtinはinflammatory kinase IKKによりリン酸化され、プロテアゾームやライソゾームで分解される。リン酸化された異常なhuntingtinはpost-translational modificationを受け、ユビキチン化やSUMO化、アセチル化され、lysosomal-associated membraneprotein2AやHsc70により消去され、正常なhuntingtinを増すように働く。IKKは加齢と共に活性が低下するため、それと共に異常huntingtinの除去不全となり、HDが発症するというデータもある<sup>21)</sup>。Huntingtinと結合するタンパク質は諸種検討されてきており、huntingtinの機能解析は現在途上にある。

図4 Huntingtinの全身での発現



病変は脳が先か？ 全身臓器が先か？

## 薬物療法の現状

原因療法は現在のところない。概要で述べた諸症状に対して対症療法を行う。対症療法として精神症状や舞踏運動に対して抗精神病薬が使用される<sup>22)</sup>。四肢の舞踏運動が強度でない場合には非定型抗精神病薬の使用が薦められる。なお、欧米ではHD治療薬としてtetrabenazineが使用されており、わが国でも臨床試験が開始されたところである<sup>23)</sup>。その他、エビデンスは高くないが、抗グルタミン酸作用を有するアマンタジンが全般的症状改善を目的として使用されることもある<sup>24,25)</sup>。舞踏運動が強度である場合には、定型抗精神病薬が有用である。定型抗精神病薬としてはフェノチアジン系、ブチロフェノン系双方を症状に応じて使い分けることが必要である。また、ミオクロヌスが目立つ症例にはクロナゼパム、てんかんを示す症例では抗けいれん薬を併用する。

## 結語

現時点ではHD治療は、HDの症状に対する対症療法のみであり、精神症状、運動症状双方について満足できる治療法は開発されていない。HDはわが国の特定疾患受給者証発行患者の現状を調査しても、最も重篤な疾患の一つである。近年のショウジョウバエや線虫を用いた動物実験を通じてHDの根本療法につながる治療法の開発が望まれる。

## 文献

- Huntington G. On chorea. Medical and surgical reporter 26 : 320-321, 1872.
- Harris GJ, Codori AM, Lewis RF, et al. Reduced basal ganglia blood flow and volume in pre-symptomatic, gene-tested persons at-risk for Huntington's disease. Brain 122 : 1667-1678, 1999.
- Künig G, Leenders KL, Sanchez-Pernaute R, et al. Benzodiazepine receptor binding in Huntington's disease: [11C]flumazenil uptake measured using positron emission tomography. Ann Neurol 47 : 644-648, 2000.
- Shoulson I. Huntington disease : functional capacities in patients treated with neuroleptic and antidepressant drugs. Neurology 31 : 1333-1335, 1981.
- Gómez-Tortosa E, MacDonald ME, Friend JC. Quantitative neuropathological changes in presymptomatic Huntington's disease. Ann Neurol 49 : 29-34, 2001.
- Ferrante RJ, Kowall NW, Richardson EP Jr. Proliferative and degenerative changes in striatal spiny neurons in Huntington's disease: a combined study using the section-Golgi method and calbindin D28k immunocytochemistry. J Neurosci 11 : 3877-3887, 1991.
- DiFiglia M, Sapp E, Chase KO, et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. Science 277 : 1990-1993, 1997.
- Kokmen E, Ozekmekçi FS, Beard CM, et al. Incidence and prevalence of Huntington's disease in Olmsted County, Minnesota (1950 through 1989). Arch Neurol 51 : 696-698, 1994.
- Okun MS, Thommi N, Americo Negrette (1924 to 2003) : diagnosing Huntington disease in Venezuela. Neurology 63 : 340-343, 2004.
- Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. Hum Genet 89 : 365-376, 1992.
- 長谷川一子 : ハンチントン病. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 神経変性疾患 平成17年度報告書
- 難病情報センター. 特定疾患医療受給者証交付件数 [http://www.nanbyou.or.jp/what/nan\\_kouhul.htm](http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhul.htm)
- 遺伝学的検査に関するガイドライン (遺伝医学関連10学会) 平成15年8月
- 日本神経学会. 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン2009. 第11章 1. ハンチントン病. 医学書院, 東京, 2009.
- Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell 72 : 971-983, 1993.
- Kremer B, Goldberg P, Andrew SE. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. N Engl J Med 19 : 330 : 1401-1406, 1994.
- van der Burg JM, Björkqvist M, Brundin P. Beyond the brain : widespread pathology in Huntington's disease. Lancet Neurol 8 : 765-774, 2009.
- Li H, Li SH, Johnston H, et al. Amino-terminal fragments of mutant huntingtin show selective accumulation in striatal neurons and synaptic toxicity. Nat Genet 25 : 385-389, 2000.
- Rong J, McGuire JR, Fang ZH, et al. Regulation of intracellular trafficking of huntingtin-associated protein-1 is critical for TrkA protein levels and neurite outgrowth. J Neurosci 26 : 6019-6030, 2006.
- Lin YF, Xu X, Cape A, et al. Huntingtin-associated protein-1 deficiency in orexin-producing neurons impairs neuronal process extension and leads to abnormal behavior in mice. J Biol Chem 285 : 15941-15949, 2010.
- Thompson LM, Aiken CT, Kaltenbach LS, et al. IKK phosphorylates Huntingtin and targets it for degradation by the proteasome and lysosome. J Cell Biol 187 : 1083-1099, 2009.
- Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. Lancet Neurol 8 : 844-856, 2009.
- Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease : a randomized controlled trial. Neurology 66 : 366-372, 2006.
- O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. A randomized trial of amantadine in Huntington disease. Arch Neurol 60 : 996-998, 2003.
- Lucetti C, Del Dotto P, Gambaccini G, et al. IV amantadine improves chorea in Huntington's disease: an acute randomized, controlled study. Neurology 60 : 1995-1997, 2003.

# MDS関連報告 : MDS-AOS(Asian and Oceanian Section)

山本 光利 MDS-AOS Treasurer

第15回MDS国際学会が2011年6月5-9日までトロントで開催された。MDS-AOSは同時に総会、役員会を行った。以下はその議事報告である。

## 1. MDS-AOSの活動状況

### 1) 第3回AOPMCについて

- ・ 2011年3月25-27日の3日間、国立台湾大学病院神経内科Ruey-Meei Wu教授を組織委員長として台北市で開催された。総計600名の参加があり日本からは58名が参加した。
- ・ 学会発表では中村友彦先生（名古屋大学）、浅利さやか先生（自治医科大学）、澤田知世先生（京都大学）の3名の日本人がポスター賞を獲得した。

### 2) 第4、5回のAOPMC開催国について

- ・ 役員会で各国代表が5分間のプレゼンテーションを行い、質疑応答を行った後に投票を実施した。
- ・ その結果、第4回をタイ（2014年）、第5回をフィリピン（2016年）で開催することが決定した。

### 3) 発展途上国の医師への教育支援について

- ・ MDSの目的の1つに発展途上国の医師に対する教育があるが、その活動状況が報告された。MDS本部からの資金提供により、毎年多くの教育コース開催の申請がなされている。

### 4) 財務状況

- ・ MDS本部からの基金の提供とAOPMCの開催余剰金の繰り越しがあり、黒字である。
- ・ AOPMCの毎回の余剰金はMDS-AOSに繰り入れられており、MDS本部が財務管理を行っている。

## 2. 次期役員選出

現在の役員はトロントのMDS総会をもって退任した。次期役員は以下の通りである（任期：2011-2015年）。

- ・ Chair-elect : Louis Tan (Singapore)
- ・ Secretary-elect : Roongroj Bhidayasiri (Thailand)
- ・ Treasurer-elect : Yoshikazu Ugawa (Japan)

## 3. MDSおよびMDS-AOSの会員構成報告（2011年5月現在）

日本はアジアオセアニア地区では最大の会員数を有するが、MDS-AOSでの役員としての活動は各国が平等になるように選出されている。

### 地区別会員数

総計	3,148（会費支払い免除、軽減措置者を含む）
アジアオセアニア地区	556
ヨーロッパ地区	1,135
パンアメリカ地区	1,442
サハラアフリカ以南	15

### 国別会員数

米国	1,060
日本	203
英国	196
ドイツ	150



Otsuka-people creating new products for better health worldwide



## 会告

# 第5回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres開催にあたって

## Welcome message

第5回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres学術集會を2011年10月6日、7日、8日に開催するにあたり、ご挨拶申し上げます。開催は第1回、第3回と同様に品川プリンスホテルアネックスタワーで行います。

Movement Disorder Society、Japan (MDSJ) の活動は2001年から開始され10年が経ちます。当初は日本神経学会総会のサテライトシンポジウムとして開催されておりましたが、Movement Disorder Society に準じた組織を基にして、2007年に第1回学術集會を開催し、今秋で第5回を迎えます。第1回から、“基礎と臨床の最新の進歩を伝えられるよう配慮し、また教育にも力を入れている学会”としてのプログラム作成を主眼としております。プログラムで取り上げてほしい内容について公募を行い、さらにMDSJ役員で討議を重ね、偏らない内容のプログラムを目指しております。

パーキンソン病や不随意運動を呈する疾患などの病態・治療の研究は、日々進歩していると申しても過言ではありません。それぞれの疾患や症候、機能についての最新のレビューを勉強することは、経験の長さにかかわらず、この分野の臨床・研究に携わる者にとりまして大変に役に立つと考えています。また、講演もいろいろな分野の先生方をお願いしております。

多くの方々の参加を期待しております。

### 〈会場〉

品川プリンスホテル  
アネックスタワー5F  
プリンスホール

### 〈参加費〉

医師および一般（会員）	10,000円
医師および一般（非会員）	15,000円
研究者、コメディカル	5,000円
レセプション	2,000円
イブニングビデオセッション	5,000円

2011年4月

組織委員長

横地 房子

横地 房子

Value through Innovation



健やかな関係、ずっとあなたと。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
<http://www.boehringer-ingenheim.co.jp/>



GlaxoSmithKline

生きる喜びを、もっと  
Do more, feel better, live longer

会告

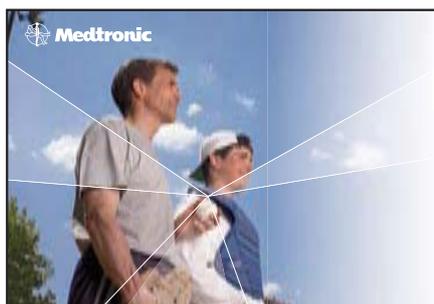
第5回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム

2011年10月6日(木) オープニングセミナー(各講演25分、質疑応答5分)	
9:00~10:00	<b>1. パーキンソン病の発症機序</b> 1) 孤発性パーキンソン病 武田篤(東北大学医学部神経内科) 2) 遺伝性パーキンソン病 高橋良輔(京都大学大学院医学研究科臨床神経学神経内科)
10:00~11:00	<b>2. パーキンソン病治療に伴う運動合併症</b> 1) 臨床症状および病態 吉井文均(東海大学医学部神経内科) 2) 治療 久保紳一郎(順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター)
11:00~12:00	<b>3. パーキンソン病とコリン作動性障害</b> 1) 認知障害 中島健二(鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科分野) 2) 歩行障害 大熊泰之(順天堂大学医学部附属静岡病院脳神経内科)
12:00~13:00	<b>ランチオンセミナー：抗パーキンソン病治療薬</b> 1) symptomatic 高橋一司(慶應義塾大学医学部神経内科) 2) disease modifying drugs 野元正弘(愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科)
13:00~14:00	<b>4. 多系統萎縮症</b> 1) 分類と臨床病態 平山正昭(名古屋大学医学部神経内科・検査部) 2) 治療および予後 下畑享良(新潟大学脳研究所)
14:00~15:00	<b>5. 進行性核上性麻痺および皮質基底核変性症</b> 1) 臨床症状・診断・鑑別診断 森秀生(順天堂越谷病院神経内科) 2) 病理・発症機序 村山繁雄(東京都健康長寿医療センター)
15:00~16:00	<b>6. Tourette症候群</b> 1) 臨床症状・病態 野村芳子(瀬川小児神経学クリニック) 2) 治療(外科治療を含む) 谷口真(東京都立神経病院脳神経外科)
16:00~16:30	コーヒープレイク
16:30~17:30	<b>7. 代謝性疾患</b> 1) Wilson病・Menkes病 児玉浩子(帝京大学医学部小児科) 2) 遺伝性dystonia-parkinsonism 宮嶋裕明(浜松医科大学第一内科)
17:30~18:30	<b>8. 遺伝性脊髄小脳変性症 update</b> 1) 常染色体優性SCD 水澤英洋(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学) 2) 常染色体劣性SCD 西澤正豊(新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野)
18:30~21:00	懇親会
2011年10月7日(金)	
8:00~ 9:00	<b>教育講演 1</b> 1) パーキンソン病 visual dysfunction 平山和美(山形県立保健医療大学作業療法学科) 2) パーキンソン病 biomarker 最新知見 徳田隆彦(京都府立医科大学神経内科)
9:00~11:00	<b>シンポジウム 1 嗅覚</b> 1) 分子メカニズム 小早川高(大阪バイオサイエンス研究所) 2) 生理メカニズム 森憲作(東京大学医学系大学院 細胞分子生理学) 3) 孤発性・家族性パーキンソン病における嗅覚障害 望月秀樹(北里大学医学部神経内科学)
11:00~13:00	ポスター討論・昼食

13:00~15:00	<b>シンポジウム2 DLB臨床研究の進歩</b> 1) DLBの初期精神症状：うつ状態は認知症の前駆症状となるか 高橋晶（筑波メディカルセンター病院精神科） 2) DLBの精神症状分析 長濱康弘（滋賀県立成人病センター老年内科） 3) DLBの脳画像と病態生理 羽生春夫（東京医科大学病院老年病科） 討論
15:00~15:30	コーヒーブレイク
15:30~17:00	<b>ビデオセッション</b> 1) 顔面の不随意運動 目崎高広（榊原白鳳病院神経内科） 2) 心因性不随意運動 福武敏夫（亀田メディカルセンター神経内科）
17:00~18:00	総会
18:30~21:00	イブニングビデオセッション

2011年10月8日（土）

8:00~ 9:00	<b>教育講演2</b> 1) 不随意運動の診察・評価法 熊田聡子（東京都立神経病院神経小児科） 2) 遅発性ジスキネジア・ジストニア 柏原健一（岡山旭東病院神経内科）
9:00~11:00	<b>シンポジウム3 ジストニア</b> 1) 総論 長谷川一子（国立病院機構相模原病院） 2) DBSから考え得る病態 横地房子（東京都立神経病院脳神経内科） 3) DBS以外の治療 宇川義一（福島県立医科大学神経内科） 討論
11:00~13:00	ポスター討論・昼食
13:00~15:00	<b>Controversy</b> 1) 孤発性PDは単一の疾患である Yes 田久保秀樹（東京都保健医療公社荏原病院） No 菊地誠志（国立病院機構北海道医療センター） 2) DLBは脳に始まり病変は下降する Yes 澤田秀幸（国立病院機構宇多野病院） No 坪井義夫（福岡大学医学部神経内科） 3) L-dopaはドパミン不足の症状に対していつまでも有効である Yes 永井将弘（愛媛大学大学院病態治療内科） No 藤本健一（自治医科大学内科学講座） 4) PANDASは確立した症候群である Yes 岡 明（杏林大学医学部小児科学） No 須貝研司（国立精神・神経医療研究センター病院）



## 明日の笑顔を

脳深部への電気刺激により、  
 パーキンソン病又は本態性振戦に伴う振戦等の症状を軽減し、  
 「明日の笑顔」を取り戻していただきたい。  
 それが私たちメドトロニックの願いです。

日本メドトロニック株式会社

〒105-0021 東京都港区東新橋2-14-1 コモディオ汐留  
<http://www.medtronic.co.jp>

## 関連国際学会 : Congress Calendar

### 2011年開催

第15回 Congress of the European Federation of Neurological Societies

2011年9月10-13日 ハンガリー、ブダペスト  
efns2011.efns.org



第20回 World Congress of Neurology

2011年11月12-17日 モロッコ、マラケシュ  
www2.kenes.com/wcn/Pages/Home.aspx



第19回 WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders

2011年12月11-14日 中国、上海  
www2.kenes.com/parkinson/pages/home.aspx



### 2012年開催

第8回 International Congress on Mental Dysfunction & Other Non-Motor Features in Parkinson's Disease and Related Disorders

2012年5月3-6日 ドイツ、ベルリン  
www2.kenes.com/MDPD2012/Pages/home.aspx



第16回 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

2012年6月17-21日 アイルランド、ダブリン  
www.movementdisorders.org/congress/congress12/



### 2013年開催

第11回 International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD 2013)

2013年3月6-10日 イタリア、フローレンス  
www2.kenes.com/adpd/Pages/Home.aspx



人を見つめる。生きるものを見つめる。

バイオの力で、薬の可能性を広げていく。  
私たちは、「協和発酵キリン」です。

**KYOWA KIRIN**



協和発酵キリン株式会社  
www.kyowa-kirin.co.jp

## 会務報告

宇川 義一 Secretary

前回のMDSJ レターから、現在までの学会の事務報告を致します。

### 1. 学会の終了と次期学会の準備状況

2010年10月7-9日、京都において、久野貞子先生を会長として第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresが行われた。多くの方に参加いただき、盛会であった。

2011年度の学会は、横地房子先生を会長に東京で開催される。そのプログラムについては、executive committeeで話し合われ、一般演題以外はほぼ決定している。

### 2. 名簿作成

2010年末の時点での会員名簿を作成して、会員に配布した。

### 3. 国際MDSビデオオリンピックの申し込み

今年、6月5-9日にカナダのトロントで開催された第15回国際MDSコンgresのビデオオリンピックに、昨年のMDSJのビデオセッションで推薦された3題を申し込んだ。

### 4. UPDRS日本語版

新しいUPDRSの正式な日本語訳をMDSJで作成し、国際MDSの評価が終了したため、細かい訂正を加えて再度提出予定である。

### 5. 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

カナダのトロントで第15回の国際学会が開催された。日本からも多くの方が参加され、盛会であった。次期国際MDSの役員が決定した。ビデオゲームに日本から一題参加した。

#### Editor's note

本レターは山本と宇川の共同編集ですが、次号からは主に宇川がその任にあたることとなります。各号の表紙右肩にMDSJ会員数を示していますが、会員数増加の伸び悩みが伺えます。早くもMDSJの存在意義について再考する時期に至ったのかもしれませんが。

MDS-AOSの中ではAOPMCの日本開催を期待する役員は少なくありません。そのような要請があった場合、開催に名乗りを上げるのか、開催にあたってはどう対応するか、決断が求められます。

このことは、日本がMDSのaffiliateになった以上、当然考えられる問題です。日本の学会の国際化が問われている現在、MDSJもまた問われていることを自覚しなければなりません。国内では神経学会との関係もまだまだ距離があり、こうした関係の改善も含めて、今後の重要な検討課題であることを指摘しておきます。MDSJの役員をはじめ、会員の皆さんにも考えていただきたいと思います。

本レターでは会員からの投稿を歓迎しています。より開かれた学会への改革に向けて、多くの方のLetters to the editorsへの投稿をお待ちしております。

今回より、国際MDS方式にならない、役員・委員の名前の掲載について少し体裁を変えました。この辺りも検討の余地が残されていると思われます。なお、本レターは医学中央雑誌刊行会のデータベースから文献検索可能で、総説等は論文として認められています。会員、および執筆者の皆さんはこの点を認識して、ご協力の程、よろしく御願います。今回も興味あるcontroversyと総説を掲載できましたことをお礼申し上げます。

最後に3月11日の震災についてAOPMCよりお見舞いのメールが届いていることを報告いたします。私たちは国際社会において、多くの外国の友人たちをもつアジアの一員であることを認識する必要があります。これは国際化の第一歩かも知れません。

MDSJ Letters  
Co-Editor  
山本 光利



# 第5回 MDSJ パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस

Movement Disorder Society, Japan

**日時** 2011年  
**10/6** **7** **8**  
木 金 土

**会場** 品川プリンスホテル  
アネックスタワー5F プリンスホール  
〒108-8611 東京都港区高輪4-10-30  
TEL 03-3440-1100(代)

**【重要なお知らせ】**  
 演題募集開始:平成23年5月21日 演題締め切り:平成23年6月30日  
 日本神経学会専門医更新認定企画に認定され、出席者は2単位取得できます。  
 第5回ホームページ <http://www.asas.or.jp/mdsj5th/>  
 MDSJホームページ <http://mdsj.umin.jp/>

**組織委員長**  
横地 房子

**組織委員**  
 植木 彰 宇川 義一 柏原 健一  
 菊地 誠志 久野 貞子 近藤 智善  
 武田 篤 田代 邦雄 坪井 義夫  
 中島 健二 野村 芳子 水野 美邦  
 森 秀生 山本 光利 吉井 文均

**■ オープニングセミナー**  
 パーキンソン病 発症機序 (孤発性・遺伝性)  
 パーキンソン病治療に伴う運動合併症 (病態・治療)  
 パーキンソン病とコリン作動性障害 (認知・歩行)  
 Tourette症候群 (臨床病態・治療)  
 代謝性疾患 (Wilson病・遺伝性dystonia-parkinsonism)  
 他

**■ 教育講演**  
 パーキンソン病 visual dysfunction  
 パーキンソン病 biomarker 最新知見  
 不随意運動の診察・評価法  
 遅発性ジスキネジア・ジストニアの病態と治療

**■ シンポジウム**  
 嗅覚 (分子機構・生理・臨床)  
 DLB臨床研究の進歩  
 ジストニア (臨床・DBSを含めた治療)

事務局:学会支援機構 〒112-0012 東京都文京区大塚5-3-13 小石川アーバン4F Tel: 03-5981-6011 Fax: 03-5981-6012 E-mail:mdsj@asas.or.jp

- MDSJ役員**
- (2010-2011) Officers  
 久野 貞子 S. Kuno  
 President  
 宇川 義一 Y. Ugawa  
 Secretary  
 横地 房子 F. Yokochi  
 Treasurer  
 吉井 文均 F. Yoshii  
 President-elect  
 柏原 健一 K. Kashiwara  
 Secretary-elect  
 菊地 誠志 S. Kikuchi  
 Treasurer-elect  
 近藤 智善 T. Kondo  
 Past President
- Executive committee**  
 植木 彰 A. Ueki (2007-2011)  
 中島 健二 K. Nakashima  
 (2007-2011)  
 野村 芳子 Y. Nomura (2007-2011)  
 武田 篤 A. Takeda (2009-2013)  
 坪井 義夫 Y. Tsuboi (2009-2013)  
 森 秀生 H. Mori (2009-2013)
- Auditor**  
 田代 邦雄 K. Tashiro
- Auditor-elect**  
 水野 美邦 Y. Mizuno
- MDSJ広報委員会**  
 武田 篤 (委員長) A. Takeda  
 深谷 親 C. Fukaya  
 高橋 一司 K. Takahashi
- MDS-AOSの役職**
- Officer**  
 宇川 義一 Y. Ugawa (2011-2015)  
 Treasurer-elect
- Education committee**  
 高橋 良輔 R. Takahashi  
 Chair
- Web-editor**  
 武田 篤 A. Takeda

## Contents

1. Controversy: パーキンソン病の薬物治療はできるだけ早く始める方がよい 大崎 康史 長谷川 一子 .....	1
2. Review: ハンチントン病: update 長谷川 一子 .....	4
3. MDS関連報告: 山本 光利 .....	10
4. 会告: 第5回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस開催にあたって Welcome messageおよびプログラム .....	11
5. 関連国際学会: Congress Calendar .....	14
6. 会務報告: 宇川 義一 .....	15

## MDSJ Letters

- Co-Editors** 山本 光利 M. Yamamoto  
 宇川 義一 Y. Ugawa
- 発行** 2011年6月30日
- 発行者** MDSJ©