

MDSJ *Letters*

Founded in 2001

会員数：844名（2015年8月末現在）

Controversy

DBSは早期に行うべきである

No

大島 秀規

日本大学医学部 脳神経外科学講座 神経外科学分野

1. はじめに

本命題の対象疾患はパーキンソン病（PD）であることを前提に議論を進める。PDに対して『DBSは早期に行うべきである』、換言すれば『まだ薬物治療によりコントロールが可能と思われる比較的早期のPDに対しても積極的にDBSを導入すべきである』という命題に賛意を表すには、過去のRCTsでbest medical therapy（BMT）単独の効果を上回るDBS併用の有用性が示された導入時期よりも更に早期のPDに対する有効性が高いエビデンスで示されている必要がある。

過去にBMT単独群とDBS併用群とのhead-to-headのRCTにおいて、DBS併用の有効性が示されている2つのRCTs^{1,2)}の対象は薬物によるコントロールが困難となった運動合併症（motor complication；MC）を有することの多い進行期PDであり、いずれのstudyもその対象の平均罹病期間は10年以降（11年および13年）である。2013年に、従来の報告よりも早期のPD（平均罹病期間7.5年、MC出現から3年以内）に対するEARLYSTIM study³⁾の結果が報告された。PDQ-39による術後2年のQOLの評価においてDBS併用群はBMT単独群に比べて有意なQOLの改善が示され、従来推奨されているよりも早期のPDに対するDBS導入の可能性に大きな注目が集まっている。しかしながら、このstudyにはinclusion criteriaやstudy designに関する問題点が指摘されている^{4,5)} ことに加えて、比較的若年のPDにDBSを導入する際の非運動症状のリスクに関する問題^{6,7)}がある。

Yes

齋木 英資

（公財）田附興風会医学研究所 北野病院 神経内科

1. はじめに

日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン2011では、薬物治療で改善が不十分な主要運動症状ならびに運動症状の日内変動とジスキネジアに対して、両側視床下核脳深部刺激療法（STN-DBS）と両側淡蒼球内節刺激療法（GPi-DBS）が推奨されており、手術時年齢が若いほど手術効果も高い傾向にあることが記載されている。一方、進行期の運動合併症に対する治療アルゴリズムにおいてはDBSを含む外科治療は最後に位置づけられており、適切な施行時期に関する判断は必ずしも容易ではなかった。近年、エビデンスの蓄積により、早期の年齢および早期の病態でのDBS導入の有効性が確立してきている。

2. 早期の年齢におけるDBS

STN-DBSによる治療効果と手術時年齢の間に負の相関があり、より若年で成績がよいことはDBS普及の最初期に示されている⁸⁾。また、年齢層別にSTN-DBSの効果を検討した研究では、60歳代ではオフ時の運動症状のみ改善するのに対して、60歳未満ではオフ時の改善の上乗せに加えてオン時の運動症状の改善も得られる。一方、70歳以上ではオフ時の運動症状の改善が60歳未満の約1/3に留まるだけでなく、オン時の運動症状は術前よりも悪化することが示されている⁹⁾。安全性の面からも、10年間の累積的なDBS症例による合併症を検討した研究では、若い患者で入院中死亡率が低いことが示されている¹⁰⁾。STN-DBS導入後10年間のfollow upを報告した研究では組み入れた半数以上が脱落しており、非脱落群では発症年齢と手術時年齢が脱落群に比べて有意に若く、脱落群の半数は死亡している¹¹⁾。これらの早期の年齢における

2. EARLYSTIM studyにおける incursion criteriaの問題

Incursion criteriaに関して、EARLYSTIM studyでは従来のstudyと同様のMCを有するとともにbest-onで自立歩行が可能 ($H\&Y \leq 3$) であることに加えて、①年齢が60歳以下 (18~60歳)、②ドパ負荷試験によるUPDRS part IIIスコアの改善が50%以上、③MC出現から3年以内の早期の症例を対象としている。この①~③のinclusion criteriaにより、EARLYSTIM studyには大きなselection biasが掛かっていることが指摘されている⁴⁾。Sprengerら⁴⁾は、2012年の一年間に彼らの施設を受診したPD患者を対象に調査した結果、EARLYSTIM studyのcriteriaを満たす患者は僅か2.5% (15/594人) であり、60歳以下の患者を対象としても16%であったことから、EARLYSTIM studyの対象は本来のPD患者の母集団全体から見れば偏った一部の患者群であることを指摘して、この結果をすべてのPD患者に当てはめることに注意を喚起している。

3. EARLYSTIM studyにおけるstudy designの 問題

EARLYSTIM studyにおけるstudy designの問題点としてplacebo効果が多い可能性が指摘されている⁵⁾。薬物の有効性試験における対照群への擬似薬投与のように、外科的治療の有効性試験においてplacebo効果を除外するためには、対照群にsham operationが必要となる。しかしながらEARLYSTIM studyにおいては非手術患者が対照群であるため、DBS併用群のplacebo効果に加えて、対照群には手術の対象とはならなかったことによるlessebo (placeboと逆の) 効果が結果に上乘せされている可能性が指摘されている。Mestreら⁵⁾の試算によれば、EARLYSTIM studyにおけるDBS群のplacebo効果は最大で+20%、対照群のlessebo効果は最大で-5%であり、両者の実質的な差は僅少である可能性が指摘されている。

4. 早期 (比較的若年) のDBS導入による 非運動症状の問題

比較的若年のPDにDBSを導入することによる非運動症状のリスクの問題がある。DBS術後のdepressionのリスクファクターとして若年発症のPDおよび手術時年齢が比較的若年であることが報告されており⁶⁾、EARLYSTIM

DBSの有効性と安全性は幾多のエビデンスで示されており、疑う余地はない。

3. STN-DBS導入後の運動合併症の経過

STN-DBSの適応と判断された患者において、実際にSTN-DBSを導入した群と希望撤回など病態とは無関係の理由により導入しなかった群を年齢や罹病期間を一致させて長期経過を比較した研究では、DBS群で導入6年後の運動合併症が非DBS群に比して有意に抑制されただけでなく、オフ時の日常生活活動度が有意に良好に保たれていた¹²⁾。STN-DBSは一旦導入すれば施行時点での運動合併症を改善するだけでなく、薬剤肩代わり効果によりその後の運動合併症の増悪に対しても抑制的に働くと考えられ、この点はSTN-DBS導入10年後に運動症状改善が保たれていた報告とも合致する¹¹⁾。

4. 早期の病態におけるDBS

多くの症例でDBSが導入される平均的なタイミングは罹病期間10~15年である。運動合併症出現後からは5~10年程度であり、この間は薬剤によるコントロールが行われる。これに対して、運動合併症出現3年以内の早期の病態でのSTN-DBS導入と最善の薬剤治療の継続をランダム割り付けによって比較した研究では、STN-DBS群で2年間にわたって有意によりよい生活の質が保たれた。本研究ではSTN-DBS群で薬剤治療群よりも衝動制御障害の発現が少数であった。また、生活の質のスコアにおける認知機能ドメインは薬剤治療群では2年後にベースラインより悪化したのがSTN-DBS群では改善した¹³⁾。STN-DBS導入後には非運動症状の進行が問題となるが、これらの症状は導入前の病状の進行に伴ってリスクが高くなる。PDの進行に伴う遂行機能低下や軽微な全般的知的機能低下はDBS導入後の認知症リスクであり^{14, 15)}、やはり認知症のリスクとなる抑うつは罹病期間の長さに関連がある^{16, 17)}。DBS導入後のアパシーは術前のジスキネジアの重症度と関連し¹⁸⁾、術後の構語障害は罹病期間の長さに関連する¹⁹⁾。一般にDBS導入後の長期合併症として問題になる症状の多くは、比較的進行した病態でDBSを導入した時に生じやすく、より早期の病態で導入した場合には低リスクとなると考えられる。また、STN-DBSは薬剤減量を可能とするため、早期に適切なタイミングで導入すれば衝動制御障害やドパミン調節異常症候群、突発性睡眠などの薬剤に関連した有害事象を低減できることも考慮されるべきであろう。これらのことから、運動合併症が発現してから時間が経っていない早期でのSTN-DBSの導入はその後の運動合併症の進行

studyにエントリーした患者群の平均年齢（51歳）は、従来のRCTs^{1,2)}のエントリー患者の平均年齢（59歳および60歳）に比較して8~9歳も若年であるという点で、depressionの頻度の増加が懸念される。同studyでは、depressionの頻度はDBS併用群とBMT群で明らかな差がなかったが、実数は自殺企図・遂行のいずれもDBS併用群で多い結果であった。また、両側視床下核脳深部刺激療法（STN-DBS）の術後にapathyとなる傾向が報告されており⁷⁾、生産年齢のPDの就業の継続が困難となるなどの問題点が残されている。

5. 結論

現状では、薬物治療によりコントロールが可能と思われる比較的早期のPDに対して、DBSを導入することを許容する唯一のエビデンスであるEARLYSTIM studyの評価がまだ定まっていない。加えて、DBS導入後には就業の継続性などを含めた社会的生産力に負の影響を及ぼしかねない非運動合併症のリスクの増加が比較的若年のPD患者で報告されており、DBSの早期導入により増加すると予想される生産年齢のPD患者に与える影響が懸念される現状では、DBSの早期導入を積極的に勧める確固たる理由も証拠もない。

の抑制や、長期薬剤治療に伴う合併症に対する抑止手段といった、進行情での導入にはない付加価値をもたらす、より自由で柔軟な薬剤治療の可能性をもたらす点が考慮されるべきである。

5. DBSが患者の人生になにをもたらすか

ただ、なによりも考えられなければならないのは、より若い年齢や運動合併症がそれほど進行していない病態でのDBSの患者の人生における価値である。最終的にDBSの適応になりうるのはPD患者の5%程度であり、全体のごく一部である。ただ、これらの患者のほとんどは40~50歳代という人生において大きな役割を果たさなければいけない時期に発症している。こういった患者において運動合併症が生じた場合に薬剤によるコントロールは十分に試みながら、生活の質や日常生活活動度が十分に保たれているうちにDBSを組み合わせる運動合併症を一旦大きく改善し、家庭や社会での役割を不安なく果たし続けられるように考えることは臨床医の本質的な責務であろう。一方、人生におけるDBSの本質的な価値は最終的には患者や家族にしか判断できないことから、診療するうえではDBSを含めたPD治療について十分な情報を伝え、適切で自律的な判断を手助けすることが重要である。DBSが有用である可能性があれば早期の導入を検討すべきである。

文献

- 1) Deuschl G, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 896-908.
- 2) Williams A, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial) : a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 581-591.
- 3) Schuepbach WM, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 610-622.
- 4) Sprenger FS, et al. Relevance of EARLYSTIM in a tertiary movement disorders center. *Mov Disord* 2014 ; 29 : 1220-1221.
- 5) Mestre TA, et al. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease—the EARLYSTIM trial : Early is not always better. *Mov Disord* 2014 ; 29 : 1751-1756.
- 6) Voon V, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008 ; 131 : 2720-2728.
- 7) Lhommée E, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease : restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 2012 ; 135 : 1463-1477.
- 8) Charles PD, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002 ; 59 : 932-934.
- 9) Russmann H, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 2004 ; 63 : 1952-1954.
- 10) Rughani AI, Hodaie M, Lozano AM. Acute complications of movement disorders surgery : effects of age and comorbidities. *Mov Disord* 2013 ; 28 : 1661-1667.
- 11) Castrioto A, et al. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease : a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2011 ; 68 : 1550-1556.
- 12) Merola A, et al. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease : a different long-term outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 ; 85 : 552-559.
- 13) Schuepbach WM, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 610-622.
- 14) Kim HJ, et al. Long-term cognitive outcome of bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2014 ; 261 : 1090-1096.
- 15) Yáñez L, et al. Cognitive predictors of cognitive change following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2014 ; 21 : 445-450.
- 16) Umemura A, et al. Factors affecting early decline of executive function after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Advances in Parkinson's Disease* 2013 ; 2 : 75-80.
- 17) Leentjens AF, et al. Modeling depression in Parkinson disease : disease-specific and nonspecific risk factors. *Neurology* 2013 ; 81 : 1036-1043.
- 18) Higuchi MA, et al. Predictors of the emergence of apathy after bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Neuromodulation* 2015 ; 18 : 113-117.
- 19) Tripoliti E, et al. Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014 ; 29 : 532-538.

NBIA最近の進歩：BPANとneuroferritinopathyを中心に

瀧山 嘉久

山梨大学大学院総合研究部医学域神経内科学講座

Keywords : Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA), Beta-protein-associated neurodegeneration (BPAN), neuroferritinopathy, MRI

はじめに

脳内鉄沈着を伴う神経変性症（neurodegeneration with brain iron accumulation : NBIA）は、主として進行性の錐体外路症状を呈し、脳内、特に基底核に異常な鉄沈着を認める疾患群であり、臨床的にも遺伝学的にも幅広いスペクトラムを持つ。

本稿では、NBIAの歴史的な経緯、臨床像、分子遺伝学的研究の最近の進歩について概説する。これまでに筆者はNBIAのうち4疾患を経験したが、ここでは主にbeta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) とNeuroferritinopathyについて概説する。

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)

ジストニアとパーキンソニズムを主症状として、基底核に過剰な鉄沈着を生じる疾患群は、1922年以降、広くHallervorden-Spatz病として認識されてきた¹⁾。最近の分子遺伝学的アプローチの進歩により、これまでにaceruloplasminemia、pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)、neuroferritinopathy、phospholipase A2-associated neurodegeneration (PLAN)、Kufor-Rakeb syndrome、Woodhouse-Sakati syndrome、fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN)、mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN)、beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN)、coenzyme A synthase protein-associated neurodegeneration (CoPAN) の10疾患について、NBIAの原因遺伝子が同定されている(表1)^{2,4)}。

遺伝型式は、BPANがX連鎖性優性、neuroferritinopathyが常染色体優性であり、それ以外の8疾患は常染色体劣性遺伝である。

有病率に関するデータは乏しいものの、すべてのNBIAは人口100万あたり1未満のきわめてまれな疾患群であると考えられている³⁾。各疾患の頻度は、PKAN (35-50%)、PLAN (20%)、MPAN (6-10%)、BPAN (1-7%)、FAHN (1%) であり、他は1%未満ときわめて稀である(表1)^{2,4)}。

NBIAの臨床像の中核症状はジストニアとパーキンソニズムであるが、疾患により、筋緊張低下、痙縮、小脳失調、認識能低下など多岐にわたる症状が加わる。ある1つの疾患でも軽症から重症まで存在すること、ある1人の患者でも病期により臨床像の変化があること、異なる疾患でも同様の症状を呈することに注意が必要である。さらに、遺伝性痙性対麻痺(spastic paraplegia ; SPG) や遺伝性パーキンソン病(PARK) として登録されている疾患とオーバーラップするNBIAのサブタイプがあることも病態を考えるうえで興味深い(表1)。

頭部MRIでは、各サブタイプにかなり特徴的な鉄沈着パターンがあるので、特に淡蒼球以外の中枢神経系の鉄沈着部位に着目すべきであると思われる(T2強調像で低信号が見られたら、T2*強調像を確認する)。さらに、中枢神経系以外の鉄沈着の有無、大脳萎縮や小脳萎縮の有無を評価する(例えば、aceruloplasminemiaの自験例では、尾状核、被殻、視床、小脳歯状核と肝臓・脾臓の鉄沈着を認めた。BPANとneuroferritinopathyは後述する)⁵⁾。さらに、発症早期では、神経症状を認めても鉄沈着をMRIでとらえられない時期があること

表1 NBIAのサブタイプ

疾患名	原因遺伝子	頻度 (%)	遺伝型式	臨床症状
PKAN	<i>PANK2</i>	35-50	AR	ジストニア, 痙縮, パーキンソニズム (認識能はしばしば保たれる)
PLAN/INAD/PARK14	<i>PLA2G6</i>	20	AR	筋緊張低下, 痙縮, ジストニア, パーキンソニズム, 小脳失調
MPAN/SPG43	<i>C19orf12</i>	6-10	AR	痙縮, ジストニア, 構音障害, パーキンソニズム, 認識能低下
BPAN/SENDA	<i>WDR45</i>	1-7	XLD	パーキンソニズム, ジストニア, 認知症, 発達遅延, 認識能低下
FAHN/SPG35	<i>FA2H</i>	1	AR	痙縮, 小脳失調, ジストニア
Kufor-Raked syndrome/PARK9	<i>ATP13A2</i>	<1	AR	パーキンソニズム, 認知症, 錐体路徴候
Neuroferritinopathy	<i>FTL</i>	<1	AD	ジストニア, 痙縮, 固縮, パーキンソニズム, 認識能低下
Aceruloplasminemia	<i>CP</i>	<1	AR	ジストニア, ジスキネジア, 小脳失調, 認識能低下
Woodhouse-Sakati syndrome	<i>DCAF17</i>	<1	AR	ジストニア, 精神遅滞
CoPAN	<i>COASY</i>	<1	AR	痙縮, ジストニア, 構音障害, パーキンソニズム, 認識能低下

PKAN : pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PLAN : phospholipase A2-associated neurodegeneration, INAD : infantile neuroaxonal dystrophy, MPAN : mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration, BPAN : beta-propeller protein-associated neurodegeneration, SENDA : static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood, FAHN : fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration, CoPAN : coenzyme A synthase protein-associated neurodegeneration, AR : autosomal recessive, AD : autosomal dominant, XLD : X-linked dominant

文献2-4より作表

にも注意が必要である (筆者は、*PLA2G6*変異を認めた発症早期の小児例での経験がある)。

NBIAのサブタイプの診断に関しては、家族歴、発症年齢、臨床像、頭部MRI所見から絞り込んでいくことになるが、Kruerら⁶⁾による診断アルゴリズムが参考になる。最終的には、遺伝子診断により確定疾患に至る。

NBIAの分子病態としては、*ceruloplasmin*と*ferritin light chain*の2つの遺伝子のみが直接鉄代謝に関係していると思われる。他の8つの遺伝子は異なる機能を持つ蛋白をコードしているが、興味深いことに*PANK2*、*PLA2G6*、*FA2H*、*COASY*、*C19orf12*の5つの遺伝子は、直接的あるいは間接的に脂質代謝に関係していると考えられ、なぜ鉄沈着を起こすのかは明確ではない。*ATP13A2*は金属イオンの移送に、*WDR45*はオートファジーに関与していると思われる。*DCAF17*は核小体に存在するが、その詳細な機能は不明である^{2),7)}。

現在のところNBIAの有効な治療法はない。PKANについて淡蒼球内節の深部脳刺激療法による運動能力の改善が報告されている⁸⁾。その他、定位脳手術、髄腔内バクロフェン療法などの対症療法が治療の主体となる。L-DOPAは一般的には無効とされている。

Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN)

2011年、NBIAの新しい病型として成人期神経変性を伴う小児期非進行性脳症 (static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood ; SENDA) が報告された⁹⁾。X連鎖性優性遺伝形式をとり、男性例は胎生致死のためかまれである。臨床像は、早期発症の痙性対麻痺と精神遅滞であり、20歳代後半から30歳代前半までは安定しているが、その後はパーキンソニズムとジストニアが進行する。その他に、眼球運動障害、睡眠障害、前頭葉徴候や自律神経障害を呈する。

2012年暮れから2013年はじめにかけて、*WD-repeat domain 45* (*WDR45*) 遺伝子の*de novo*変異が本疾患の原因であることが判明した^{10),11)}。*WDR45*遺伝子は、オートファジーに重要な役割を果たすことが知られており、患者では、出芽酵母のオートファジー関連遺伝子である*Atg 18*のヒトにおけるホモログの1つである*WIPI4*の発現低下とオートファジーの活性低下が認められている¹¹⁾。オートファジーの障害と神経変性の直接の関連がはじめて示された疾患であると思われる。*WDR45*遺伝子がコードする蛋白から、最近ではBeta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) と呼ばれるようになった。

自験例¹²⁾は、32歳の女性であり、家族歴はなく、血族婚もなかった。1歳時から精神遅滞、5歳から12歳までミオクローヌスてんかんがあった。30歳頃から、小刻み歩行、突進歩行があり、姿勢反射障害、左下肢ジストニアが出現した。左上肢・右上下肢にもジストニアが出現してきたため、当科を受診した。神経学的には、精神遅滞があり、自発語は喃語のみ。寡動、すくみ足、小刻み歩行、前傾姿勢、頸部・四肢の固縮、左頸部・左口唇・四肢（左上下肢優位）のジストニア、便秘を認めた。血液検査では、銅、鉄、フェリチン、セルロプラスミンに異常は認めず、*PANK2*遺伝子と*PLA2G6*遺伝子には変異は認めなかった。*WDR45*遺伝子解析の結果、*de novo*変異と思われるc.519+1_519+3delのヘテロ接合体変異が見出された。

頭部MRI（図1）では、T1強調像水平断にて、BPANに特徴的とされる黒質の中心部に帯状の低信号を伴った高信号を認め、淡蒼球も同様の所見であった。この高信号は頭部CTでは、軽度高吸収域であった。T2*強調像では淡蒼球と黒質は低信号であり、鉄沈着を示していた。加えて、大脳皮質の萎縮を認めた。

L-DOPA/DCI 200mg/日の内服治療により固縮と寡動の改善がみられ、寝返りや食事に介助を必要としなくなった。さらに、「ありがとう」、「さようなら」と話せるようになった。パーキンソン症状は、一定期間L-DOPAへの反応性がよいものと思われる^{12), 13)}。*WDR45*遺伝子変異に関しては、本邦ではこれまで16例の報告がある¹¹⁻¹⁶⁾。

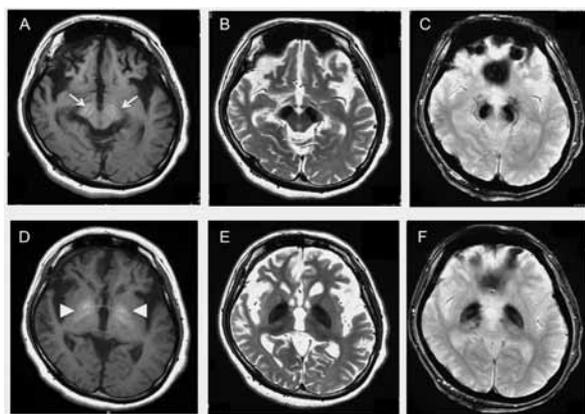
Neuroferritinopathy

2001年、フェリチンL鎖（*FTL*）遺伝子変異が原因である、成人発症の大脳基底核疾患がneuroferritinopathyとして報告された¹⁷⁾。本疾患は、常染色体優性遺伝性形式をとり、緩徐進行性の経過を辿り、ジストニア、コレア、振戦、固縮などの錐体外路症状が前景に立ち、症例により錐体路徴候、小脳症状、認知機能障害、精神症状など多彩な臨床像を呈する。喉頭部のジストニアによると思われる無声も高頻度に認める¹⁸⁾。

血液・生化学検査では、血清フェリチン値の低下を認め、本疾患を疑うきっかけになるが、正常の場合があり注意が必要である。鉄、ヘモグロビン、銅、セルロプラスミンは正常である。

頭部MRIは特徴的であり診断の手がかりとなるが、図2に自験例について示す¹⁹⁾。早期には、T2強調および

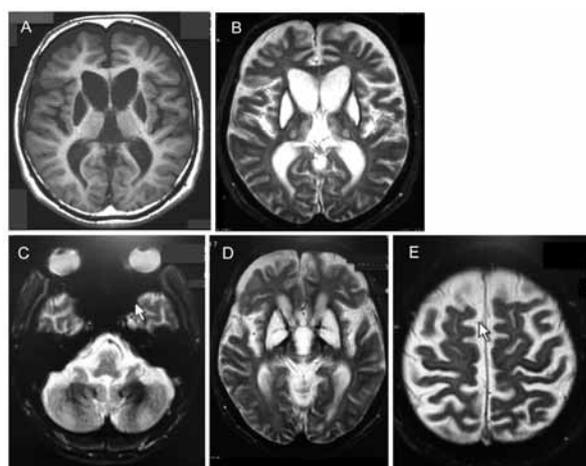
図1 BPANの頭部MRI所見（自験例）



A, D: T1強調像水平断、B, E: T2強調像水平断、C, F: T2*強調像水平断。

BPANでは、T1強調像水平断にて黒質の中心部に帯状の低信号を伴った高信号を認めることが特徴的である（A：矢印）。淡蒼球にも同様な所見を認める（D：矢頭）。T2強調像とT2*強調像では、淡蒼球と黒質は低信号であり鉄沈着を示している（B, C, E, F）。加えて、大脳皮質の萎縮を認める（A, B, D, E）。

図2 Neuroferritinopathyの頭部MRI所見（自験例）



A: T1強調像水平断、B: T2強調像水平断、C-E: T2*強調像水平断。淡蒼球、被殻は、T1強調で低信号、T2強調で高信号を呈しており、嚢胞性変化を示している（A, B）。嚢胞周囲を縁取るようにT2強調像で低信号を認める（B）。尾状核頭部も同様に髄液の信号に置き換わっている（A, B）。視床は斑状の高信号を認める（B）。両側前頭葉萎縮を認める（A, B）。T2*強調画像で小脳歯状核（C）、基底核周囲（D）、大脳皮質（E）の低信号を認め、鉄沈着を示している。

T2*強調像にて基底核、歯状核、黒質、赤核、大脳皮質など広汎に信号の低下を認め、鉄沈着を示す。淡蒼球と黒質は初期から鉄沈着が起こりやすい。鉄沈着は発症前から起こっていると考えられている²⁰⁾。進行してくると、基底核は嚢胞性変化を示すので、この点は他のNBIAとの鑑別点となる。

無セルロプラスミン血症は、NBIAのうち唯一糖尿病や肝障害など末梢臓器障害をきたすことが知られているが、神経フェリチン症でも肝内鉄沈着をきたす例がある²¹⁾。

*FTL*遺伝子変異は、イギリス、フランス、ポルトガル、イタリア、北米、カナダ、日本で報告されており、1例を除いて全例exon 4の重複変異であり、フレームシフト変異である。本邦では3家系の報告がある^{19), 22), 23)}。

本疾患では、*FTL*遺伝子変異により、L鎖フェリチンのEヘリックス構造が損なわれ、ポリマー安定性の低下、鉄貯蔵能の低下から鉄の組織傷害が引き起こされる。さらに、酸化ストレスがプロテアソームの障害をきたすこと、自由鉄の増加により異常フェリチンL鎖蛋白の蓄積を促すことで、組織の傷害が強くなると考えられている¹⁸⁾。

おわりに

現時点ではNBIAに対する治療は対症療法に留まり、満足のいくものではない。今後もNBIAの新しい原因遺伝子が同定されてくると思われ、個々のNBIAの分子病態機序の解明から根治療法の開発への繋がりが期待される。

文献

- Hallervorden J, Spatz H. Eigenartige erkrankung im extrapyramidalen system mit besonderer beteiligung des globus pallidus und der substantia nigra. *Z Ges Neurol Psychiat* 1922 ; 79 : pp254-302.
- Arber CE, Li A, Houlden H, et al. Insights into molecular mechanisms of disease in neurodegeneration with brain iron accumulation : unifying theories. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015 Apr 14. doi : 10.1111/nan.12242. [Epub ahead of print]
- Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation : diagnosis and management. *J Mov Disord* 2015 ; 8 : 1-13.
- Tonekaboni SH, Mollamohammadi M. Neurodegeneration with brain iron accumulation : an overview. *Iran J Child Neurol* 2014 ; 8 : 1-8.
- 瀧山嘉久, 永田三保子, 中野今治. 無セルロプラスミン血症の血液検査と画像. *神経内科* 2004 ; 61 : 140-145.
- Kruer MC, Boddaert N. Neurodegeneration with brain iron accumulation : a diagnostic algorithm. *Semin Pediatr Neurol* 2012 ; 19 : 67-74.
- Colombelli C, Aoun M, Tiranti V. Defective lipid metabolism in neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) syndromes : not only a matter of iron. *J Inherit Metab Dis* 2015 ; 38 : 123-136.
- Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation : outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010 ; 133 : 701-712.
- Gregory A, Hayflick SJ. Genetics of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011 ; 11 : 254-261.
- Haack TB, Hogarth P, Kruer MC, et al. Exome sequencing reveals de novo WDR45 mutations causing a phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA. *Am J Hum Genet* 2012 ; 91 : 1144-1149.
- Saito H, Nishimura T, Muramatsu K, et al. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 445-449.
- Ichinose Y, Miwa M, Onohara A, et al. Characteristic MRI findings in beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN). *Neurol Clin Pract* 2014 ; 4 : 175-177.
- Nishioka K, Oyama G, Yoshino H, et al. High frequency of beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) among patients with intellectual disability and young-onset parkinsonism. *Neurobiol Aging* 2015 ; 36 : 2004. e9-2004. e15.
- Ozawa T, Koide R, Nakata Y, et al. A novel WDR45 mutation in a patient with static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SEND). *Am J Med Genet A* 2014 ; 164A : 2388-2390.
- Okamoto N, Ikeda T, Hasegawa T, et al. Early manifestations of BPAN in a pediatric patient. *Am J Med Genet A* 2014 ; 164A : 3095-3099.
- Ohba C, Nabatame S, Iijima Y, et al. De novo WDR45 mutation in a patient showing clinically Rett syndrome with childhood iron deposition in brain. *J Hum Genet* 2014 ; 59 : 292-295.
- Curtis AR, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001 ; 28 : 350-354.
- 太田恵美子. ニューロフェリチノパチーの臨床. *臨床神経学* 2012 ; 52 : 951-954.
- Ohta E, Nagasaka T, Shindo K, et al. Neuroferritinopathy in a Japanese family with a duplication in the ferritin light chain gene. *Neurology* 2008 ; 70 : 1493-1494.
- Keogh MJ, Jonas P, Coulthard A, et al. Neuroferritinopathy : a new inborn error of iron metabolism. *Neurogenetics* 2012 ; 13 : 93-96.
- Mancuso M, Davidzon G, Kurlan RM, et al. Hereditary ferritinopathy : a novel mutation, its cellular pathology, and pathogenetic insights. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005 ; 64 : 280-294.
- Kubota A, Hida A, Ichikawa Y, et al. A novel ferritin light chain gene mutation in a Japanese family with neuroferritinopathy : description of clinical features and implications for genotype-phenotype correlations. *Mov Disord* 2009 ; 24 : 441-445.
- Nishida K, Garringer HJ, Futamura N, et al. A novel ferritin light chain mutation in neuroferritinopathy with an atypical presentation. *J Neurol Sci* 2014 ; 342 : 173-177.

会務報告

武田 篤 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. MDSJ教育研修会

2015年3月21日、札幌において菊地誠志先生を会長として第4回MDSJ教育研修会が開催されました。参加は医師、その他の医療従事者など含め、計256名でした。

第5回MDSJ教育研修会は2016年3月19日、岡山（会場：岡山コンベンションセンター）において柏原健一先生を会長として開催予定です。

2. 国際MDSコンgres

2015年6月15～16日に米国のサンディエゴで第19回国際MDSコンgresが開催され、日本からも多くの参加者がありました。また2015年8月6～8日には、服部信孝先生を会長として東京でMDS-AOS Basic Scientists Summer Schoolが開催され、アジアを中心に多数の若手が研修に参加しました。

次回の第20回MDSコンgresは、2016年6月19～23日にドイツのベルリンで開催予定です。また2016年3月11～13日には、フィリピンのマニラにて第5回アジアオ

セアニアMDS（5th MDS-AOS）コンgresが開催される予定です。

3. 第9回MDSJ年次集会

第9回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresは2015年10月15～17日、長谷川一子先生を会長に品川プリンスホテルにて開催されます。演題募集は終了しましたが、今年もオープニングセミナーや教育講演など最新の話題を網羅する内容となっています。特にイブニングビデオセッションは例年定員を超える申し込みがありますので、事前参加登録をされていない方は会場受付にて早めの登録をお願いします。

4. MDS-Unified Dyskinesia Rating Scale

（MDS-UDysRS）日本語版作成について

MDSが作成したパーキンソン病患者のジスキネジア評価スケールMDS-UDysRSの日本語版についてバリデーションスタディが終了し、公式版として下記に公開されました。

<http://www.movementdisorders.org/MDS/Education/Rating-Scales.htm>



私たちの使命は
「生きる喜びを、もっと」

グラクソ・スミスクラインは、研究に基盤を置く世界をリードする製薬企業です。呼吸器領域、中枢神経領域、抗アレルギー領域などの医療用医薬品やワクチン、「コンタック」「シュミテクト」「ポリデント」などの消費者向け製品を通じて、人々の「生きる喜びを、もっと」に貢献してまいります。

グラクソ・スミスクライン株式会社
<http://glaxosmithkline.co.jp>




世界で**12万5千人**以上、国内で**6千人**以上の患者様が脳深部刺激療法を受けられています。

脳深部刺激療法を通して、多くの患者様をサポートしていきたい。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 <http://www.medtronic.co.jp>





家族の
気持ちに、
新しい薬で
こたえたい。



大日本住友製薬
www.ds-pharma.co.jp



Otsuka-people creating new products
for better health worldwide



Otsuka 大塚製薬株式会社



患者さんのために
信頼と愛がいっぱい詰まった

Fujimoto 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26年8月作成

協和発酵キリン株式会社
<http://www.kyowa-kirin.co.jp>




Commitment to Life

グローバル・スペシャリティファーマ。
抗体医薬をリードする、協和発酵キリンです。

KYOWA KIRIN

Value through Innovation




健やかな関係、ずっとあなたと。

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




新薬で人々のいのちと健康に貢献します。

ノバルティス ファーマ株式会社
<http://www.novartis.co.jp/>

会告

第9回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム

2015年10月15日 (木)		会場：プリンスホール「富士」
8:30～ 9:30	オープニングセミナー1 パーキンソン病に関する新しい知見 Chair：望月秀樹 (大阪大学) / 戸田達史 (神戸大学) 1) CHCHD2は家族性パーキンソン病の新規原因遺伝子である 船山 学 (順天堂大学) 2) イメージングからみたパーキンソン症候群の病態 澤本伸克 (京都大学)	共催：グラクソ・スミスクライン (株)
9:30～10:30	オープニングセミナー2 シヌクレイノパシーの幻視、幻覚 Chair：菊地誠志 (北海道医療センター) / 下濱 俊 (札幌医科大学) 1) 幻視の生理学的機序：視覚認知の観点から 飛松省三 (九州大学) 2) レビー小体病の幻視とパレイドリア 西尾慶之 (東北大学)	共催：ノバルティスファーマ (株)
10:45～11:45	オープニングセミナー3 ハンチントン病最近の進歩 Chair：葛原茂樹 (鈴鹿医療科学大学) / 久野貞子 (京都四条病院) 1) ハンチントン病：その病態とタンパク質の品質管理 貫名信行 (同志社大学) 2) ハンチントン病～病態と治療～ 長谷川一子 (相模原病院)	共催：アルフレッサファーマ(株)
12:00～13:00	ランチオンセミナー1 パーキンソン病診療～クリニックでここまで頑張る Chair：寺山靖夫 (岩手医科大学) / 伊藤和則 (いわみざわ神経内科・内科CLINIC) 1) 神経内科開業医の役割～訪問診療、リハビリ、音楽療法、病診 (診診) 連携～ 服部優子 (本町クリニック) 2) クリニックでのPD診療 川嶋乃里子 (かわしま神経内科クリニック)	共催：グラクソ・スミスクライン (株)
13:15～14:15	オープニングセミナー4 DLB診療の進歩 Chair：服部信孝 (順天堂大学) / 河村 満 (昭和大学病院附属東病院) 1) DLBの臨床と検査所見 山田正仁 (金沢大学) 2) DLBの様々な病態に対する治療 村田美穂 (国立精神・神経医療研究センター病院)	共催：エーザイ (株)
14:15～15:15	オープニングセミナー5 不随意運動発症のメカニズムにせまる Chair：高田昌彦 (京都大学) / 水野美邦 (順天堂大学) 1) 脳内電位からみた不随意運動のメカニズム 小林一太 (日本大学) 2) 神経病理からみた不随意運動のメカニズム 吉田眞理 (愛知医科大学)	共催：エフピー (株)
15:45～16:45	教育講演1 難病の新規治療法 Chair：青木正志 (東北大学) / 水澤英洋 (国立精神・神経医療研究センター) 1) 難病の新規治療法総論 辻 省次 (東京大学) 2) 難病の新規治療法各論～シャペロン療法～ 難波栄二 (鳥取大学生命機能研究支援センター)	
16:45～17:45	オープニングセミナー6 FP-CIT Chair：鈴木則宏 (慶應義塾大学) / 織茂智之 (関東中央病院) 1) FP-CITによるパーキンソンニズムの鑑別 波田野 琢 (順天堂大学) 2) FP-CITの標準化の試みと定量化の問題点 松田博史 (国立精神・神経医療研究センター)	共催：日本メジフィジックス(株)
17:45～18:45	オープニングセミナー7 画像診断の進歩 Chair：武田 篤 (仙台西多賀病院) / 富山誠彦 (青森県立中央病院) 1) 線条体スパインの形態と機能のイメージング 柳下 祥 (東京大学) 2) Cu-ATSM PETによる脳内酸化ストレスイメージング 米田 誠 (福井県立大学)	共催：大日本住友製薬(株)
19:00～21:00	レセプション (会場：プリンスホール「石鎚」)	
2015年10月16日 (金)		会場：プリンスホール「富士」
8:00～ 9:00	オープニングセミナー8 タウオパシーupdate Chair：村山繁雄 (東京都健康長寿医療センター) / 中島健二 (鳥取大学) 1) タウオパシーの生化学 長谷川成人 (東京都医学総合研究所) 2) 4リピータウオパシー病理update 高尾昌樹 (埼玉医科大学国際医療センター)	共催：協和発酵キリン (株)
9:00～11:00	シンポジウム1 大脳基底核は何をしているのか？～基礎から病態まで～ Chair：南部 篤 (生理学研究所) / 小林和人 (福島県立医科大学) 1) 大脳基底核は、どのように運動を制御しているのか？ 知見聡美 (生理学研究所) 2) 大脳基底核は何をしているのか？報酬系の観点から 小林俊輔 (福島県立医科大学) 3) ドーパミンニューロンの部位特異的な情報表現とその機能的意義 松本正幸 (筑波大学)	
11:00～12:00	ポスターセッション1 (会場：プリンスホール「浅間」)	

12:00~13:00	ランチョンセミナー2 パーキンソン病などの運動障害・認知機能の改善に向けて 共催：日本ペーリンガーインゲルハイム（株） Chair：柳澤信夫（全日本労働福祉協会）／武田克彦（文京認知神経科学研究所） 1) 神経疾患におけるニューロリハビリテーション：ロボットスーツHALの臨床 中島 孝（新潟病院） 2) 安静時の脳活動から作業記憶トレーニング効果の個人差を予測する： ゲームで認知機能は改善するか？ 今水 寛（ATR認知機構研究所）
13:30~15:00	ビデオセッション 神経疾患診断の基本－眼球運動と歩行 Chair：廣瀬源二郎（浅ノ川総合病院）／平山恵造（千葉大学名誉教授） 1) 眼球運動と神経疾患 弓削田晃弘（東京大学医学部附属病院） 2) 歩行の診かた・考えかた 福武敏夫（亀田メディカルセンター）
15:15~16:45	Controversy Chair：西山和利（北里大学）／千葉 進（札幌山の上病院） 1) 健康食品（伝統医療、八升豆、水素水を含む）はPDに有用か？ Yes：西川典子（愛媛大学）／No：花島律子（北里大学） 2) パーキンソン病の早期からのリハビリは有効か？進行予防効果はあるか？ 進行期からで十分：市川 忠（埼玉県総合リハビリテーションセンター）／ 早期開始が当たり前：中馬孝容（滋賀県立成人病センター） 3) QOL評価尺度本当にQOLを見ているのか？集団としてのQOLを測れるか？ Yes：古谷博和（高知大学）／No：大塚千久美（岩手医科大学）
16:45~17:15	総会
17:45~21:00	イブニングビデオセッション（会場：プリンスホール「石鎚」） Chair：宇川義一（福島県立医科大学）／長谷川一子（相模原病院） 東軍：団長 福武敏夫（亀田メディカルセンター）／長谷川隆文（東北大学）／下畑享良（新潟大学脳研究所）／波田野 琢（順天堂大学）／平野成樹（千葉大学）／濱田 雅（東京大学医学部附属病院）／花島律子（北里大学）／熊田聡子（東京都立神経病院） 西軍：団長 廣瀬源二郎（浅ノ川総合病院）／渡辺宏久（名古屋大学脳とこころの研究センター）／ 目崎高広（榊原白鳳病院）／高橋牧郎（大阪赤十字病院）／金子 鋭（関西医科大学）／太田康之（岡山大学）／野村哲志（鳥取大学）／上原 平（九州大学） 審査委員長：柳澤信夫（全日本労働福祉協会）／柴崎 浩（京都大学名誉教授）／葛原茂樹（鈴鹿医療科学大学）／水野美邦（順天堂大学）／久野貞子（京都四條病院）

2015年10月17日（土）

会場：プリンスホール「富士」

8:00~ 9:00	教育講演2 NBIA研究の進歩 Chair：豊島 至（あきた病院）／横地房子（東京都立神経病院） 1) NBIAの臨床像 熊田聡子（東京都立神経病院） 2) 鉄沈着の画像診断 藤原広和（慶應義塾大学）
9:00~11:00	シンポジウム2 DBSは本当に有用か？ Chair：宇川義一（福島県立医科大学）／平 孝臣（東京女子医科大学） 1) DBSの適応拡大と倫理的側面 梶 龍児（徳島大学） 2) DBSの機序はどこまで解っているのか 橋本隆男（相澤病院） 3) 運動障害に対するDBSの最近の考え方 深谷 親（日本大学）
11:00~12:00	ポスターセッション2（会場：プリンスホール「浅間」）
12:00~13:00	ランチョンセミナー3 パーキンソン病の自律神経症状 共催：大塚製薬（株） Chair：平田幸一（獨協医科大学）／祖父江 元（名古屋大学） 1) 自律神経不全update 渡辺宏久（名古屋大学脳とこころの研究センター） 2) パーキンソン病における排尿排便機能の障害 榊原隆次（東邦大学医療センター佐倉病院）
13:30~15:30	シンポジウム3 小脳は何をしているのか？～基礎から病態まで～ Chair：北澤 茂（大阪大学）／西澤正豊（新潟大学脳研究所） 1) 小脳機能の生理学 狩野方伸（東京大学） 2) 小脳の時間情報処理の解析 寺尾安生（東京大学） 3) 小脳症状をどう捉えるか：小脳機能に基づく小脳症状の再構築 他田正義（新潟大学脳研究所）
15:45~17:45	ハンズオンセミナー DBSの極意！私はこうやっている！ 共催：日本メドトロニック（株） Chair：梅村 淳（順天堂大学）／谷口 真（東京都立神経病院） 1) DBS調整の極意 下 泰司（順天堂大学） 2) DBSの極意！私はこうやっている！ 宮城 靖（貝塚病院）
15:45~17:45	達人によるグランドラウンド（会場：プリンスホール「石鎚」） Chair：長谷川一子（相模原病院）／服部信孝（順天堂大学） 柴崎 浩（京都大学名誉教授）／水野美邦（順天堂大学）／柳澤信夫（全日本労働福祉協会）



Beyond the New Horizon



第9回 パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस

2015年10月15日(木)~17日(土)

会場 | 品川プリンスホテル 会長 | 長谷川 一子 独立行政法人国立病院機構 神経医療部 神経内科

www2.c-linkage.co.jp/mdsj9/

〒102-0075 東京都千代田区三番町2 三番町KSビル (株)コンベンションリンケージ内 TEL:03-3263-8688 FAX:03-3263-8693 E-mail:mdsj9@c-linkage.co.jp

日本パーキンソン病・運動障害疾患学会

MDSJ役員

(2013-2015) Officers

野元 正弘 M. Nomoto
President

武田 篤 A. Takeda
Secretary

長谷川 一子 K. Hasegawa
Treasurer

宇川 義一 Y. Ugawa
President-elect

森 秀生 H. Mori
Secretary-elect

坪井 義夫 Y. Tsuboi
Treasurer-elect

吉井 文均 F. Yoshii
Past President

Executive committee

高橋 良輔 R. Takahashi
(2011-2015)

服部 信孝 N. Hattori (2011-2015)

村田 美穂 M. Murata (2011-2015)

望月 秀樹 H. Mochizuki
(2011-2015)

織茂 智之 S. Orimo (2013-2017)

藤本 健一 K. Fujimoto (2013-2017)

Auditor (2013-2015)

山本 光利 M. Yamamoto

Auditor-elect

久野 貞子 S. Kuno

MDSJ広報委員会

高橋 良輔 (委員長) R. Takahashi

服部 信孝 N. Hattori

梅村 淳 J. Umemura

柏原 健一 K. Kashihara

村松 慎一 S. Muramatsu

熊田 聡子 S. Kumada

Web-editor

村田 美穂 M. Murata

Web-editor-elect

藤本 健一 K. Fujimoto

MDS-AOSの役職

Officer (2013-2015)

服部 信孝 N. Hattori Chair-elect

宇川 義一 Y. Ugawa Treasurer

Executive committee (2013-2015)

村田 美穂 M. Murata

MDSJ Letters

Co-Editors 武田 篤 A. Takeda
織茂 智之 S. Orimo

発行 2015年10月1日

発行者 MDSJ©

Contents

- Controversy : DBSは早期に行うべきである
大島 秀規 / 齋木 英資 1
- Review : NBIA最近の進歩 : BPANとneuroferritinopathyを中心に
瀧山 嘉久 4
- 会務報告 : 武田 篤 8
- 会告 : 第9回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
プログラム 10