

MDSJ *Letters*

Founded in 2001

会員数：851名（2020年12月10日現在）

Review

免疫抗体療法の現状と未来 —パーキンソン病の疾患修飾療法に向かつて—

長谷川 隆文

東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

Keywords：パーキンソン病、 α シヌクレイン (α S)、レビー小体、細胞間伝播、免疫療法、抗体、ワクチン

はじめに

近年、作用機序の異なる治療薬の上市が続いており、複数のデバイス補助療法や理学療法も積極的に導入され、PDの機能・生命予後は着実に向上してきた。レボドパ登場以前、PD発症から死亡までの平均年数は9.4年であったが、レボドパ登場後から深部脳刺激療法（DBS）登場前までに13.1年と改善され、さらにレボドパ・カルビドパ経腸療法（LCIG）が確立した2016年には14.6年にまで延びている¹⁾。一方、これらの対象療法の効果には限界があるのも事実である。多くの患者は病期の進行とともに薬剤不応性の運動・非運動症状に直面し、やがては認知症を併発する。認知症を発症したPD患者の余命は3年前後であり、症状進行への対策を講じること無くして患者の機能・生命予後改善を実現することは不可能である²⁾。1997年家族性PDの原因遺伝子として α S遺伝子が初めて報告されて以降、PDの分子病態に関する多くの知見が集積され、神経細胞死に至る様々な病態カスケードが明らかとなってきた³⁾。なかでも、レビー小体（Lewy body：LB）の主要構成成分である α Sの病的代謝を中心とした変成経路が重視されている。加えて近年、異常凝集蛋白の細胞間伝播説が提唱され、従前の細胞自律的な神経変性に加え細胞非自律的な発症機構が注目される様になり、疾患修飾療法の開発ターゲットとして期待が集まっている⁴⁾。

α S細胞間伝播阻止による進行抑制治療

細胞間伝播説が事実であれば、細胞外にある凝集 α S

を抗体により除去することで、症状進行を食い止めることが出来るのではないかと期待されている。また、細胞外 α Sは神経細胞に加え、アストロサイトやミクログリアなどグリア系細胞にも取り込まれることが示されており、抗体治療は細胞外 α Sに起因した神経炎症に対しても抑制的に働く可能性がある。実際、培養神経細胞・嚙歯類モデルにおいて、凝集 α Sを標的とした抗体・ワクチン治療実験が複数施行され、脳内 α S病変と運動症状への改善効果が示されている⁵⁾。これらの結果をふまえ、現在、早期PDを対象として、複数の α Sオリゴマー抗体による臨床試験が進行/準備中である（表1）。また、早期PD・多系統萎縮症（MSA）を対象に、 α Sを模倣したペプチドワクチンによる臨床試験も進行中である。以下順に解説する。

表1 α シヌクレイン (α S) を標的とした抗体・ワクチン療法開発の現状

	薬剤名	開発元	作用機序	対象	ステージ
受動免疫	PRX002	Roche/ Prothena	抗凝集 α Sモノクローナル抗体（エビトープ：C末）	PD	Phase 2 進行中 (PASADENA 試験)
	BIIB054	Biogen	抗 α Sフィブリル・オリゴマーモノクローナル抗体（エビトープ：N末）	PD	Phase 2 進行中 (SPARK 試験)
	MEDI1341	Astra Zeneca 武田薬品	抗 α Sオリゴマーモノクローナル抗体（エビトープ：C末）	PD	Phase 1 進行中
	BAN0805/ ABBV- 0805	Bioarctic AbbVie	抗 α Sオリゴマー・プロトフィブリルモノクローナル抗体	PD	Phase 1 予定
能動免疫	PD01A	AFFIRIS	合成 α Sペプチド（C末配列）	PD、MSA	Phase 2 予定
	PD03A	AFFIRIS	合成 α Sペプチド	PD、MSA	Phase 2 予定

1) α Sオリゴマー抗体

α Sオリゴマーを標的とした受動免疫療法開発の先駆的研究として、米国のEliezer Masliarらは、 α SのC末端領域（118-126アミノ酸）をエピトープとするモノクローナル抗体9E4を作製し、細胞および嚙歯類モデルにて α S病理、運動および認知機能の改善効果を報告した⁶⁾。その後、PD患者を対象とした臨床応用を念頭に、アイルランドのProthena社が9E4のヒトホモログとしてヒトIgG1モノクローナル抗体PRX002（RG7395/Prasinezumab）を開発した。PRX002の α Sモノマーおよび凝集物に対する平衡解離定数（ K_D 値）は各々20nM、0.048nMであり、同抗体は α S凝集物をより強く認識すると推定された。早期PDを対象としたPRX002単回静脈内投与（0.3-60mg/kg、4週毎に計3回）による第1b相試験で、同抗体の血中半減期は10.2日であった⁷⁾。血清中遊離 α SはPRX002投与1時間後に速やかに低下し、60mg/kg投与群では投与前の3%のレベルとなった。同抗体は髄液中にも検出されたが（血清中濃度との比率で約0.3%）、髄液中の遊離 α Sには有意な変化はみられなかった。2017年からRoche社の協力により早期PD患者を対象としたPRX002の第2相試験（PASADENA試験）が始まっている。

PRX002に続いて、スイスのNeurimmune社は α SのN末端配列（1-10アミノ酸）をエピトープとするヒトIgG1モノクローナル抗体BIIB054（Cimpanemab）を開発した（図1）。BIIB054は前述のPRX002と比べ α S凝集物をより特異的に認識するとされ、*in vivo*での結合試験およびドットプロット解析では、フィブリルに対する親和性はモノマーの800倍と推定されている。複数の α Sトランスジェニックマウスを用いた線維化 α S接種実験において、BIIB054は神経変性と運動症状への改善効果が確認されている⁸⁾。2015年からBiogen社は米国において、健常成人と早期PD患者を対象としたBIIB054の単回静脈内投与（15および45mg/kg）による臨床第1相を開始している⁹⁾。BIIB054

投与群では運動症状評価スケールに有意な悪化はなかった。BIIB054の血中半減期は28-35日で、同抗体は髄液中でも検出されている（血清中濃度との比率で0.13-0.56%）。現在米国で第2相試験（SPARK試験）が進行中で、本邦でも第1b相試験（Pulse試験）が始まっている。このほかのヒト α Sオリゴマー抗体として、AstraZeneca社と武田薬品が共同開発したMEDI1341、Bioarctic社と、AbbVie社が共同開発したBAN0805/ABBV-0805がそれぞれ第1相試験中/準備中である⁵⁾。

2) α Sペプチドワクチン

α Sを標的とした能動免疫療法として、オーストリアのAFFIRIS社は α SのC末端配列を模倣するペプチドとKLHキャリアタンパクからなるワクチン（AFFITOPE® PD1A）を開発し、早期PD患者を対象に、第1相試験（AFF008）を実施している⁵⁾。4週毎に計4回のPD1A（15 μ gもしくは75 μ g）皮下注が行われた結果、19例中12例（63%）で血清中に α S抗体が検出され、17例中6例（35%）では髄液中にも α S抗体が検出された。臨床症状は52週間の観察期間にPD1A投与群で有意な悪化傾向はなかったとされる。AFF008試験に続くPD1Aのブースター接種試験（AFF008A、AFF008AA）では、抗体産生の再活性化も確認されている。AFFIRIS社では、早期PDとMSA患者を対象に、PD1Aとは別の α Sエピトープに相当するペプチドワクチン（PD03A）を用いた臨床試験も実施しているが、免疫原性はPD1Aに及ばなかったとされる（MDS 2018, Hong Kong）。能動免疫によるペプチドワクチンは、抗体治療より低コストであり、効果の持続が期待出来るというメリットがある。一方、抗体産生には個体差があることや、末梢血中で産生される抗体は総じて微量であり、中枢移行性を考えると十分な効果が期待出来ない可能性があることが課題となる。

免疫抗体療法の展望

2019年Biogen社とエーザイは、主要評価項目が達成される可能性が低いと判断され一旦第3相試験を中止したアルツハイマー病（AD）治療薬の抗アミロイド β 抗体アデュカヌマブについて、無益性解析後に得られたデータを加えて最終解析した結果、高用量投与群の増加などを受け、臨床症状悪化をプラセボ群に比較して有意に抑制したことを発表した¹⁰⁾。アミロイド仮説に基づいた抗体治療の有効性が確認されたという

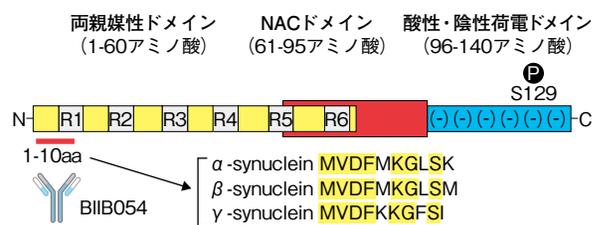


図1 α シヌクレイン（ α S）の構造とBIIB054抗体認識部位

点で、この成果は大変意義のあるものといえる。しかしながら、これまでに試みられてきた神経変性疾患領域における免疫抗体療法の多くは、実臨床での有効性確認には至らず苦難が続いてきたのも事実である。PDをはじめとするシヌクレインopathyの分野における免疫抗体療法研究は未だ始まったばかりであるが、複数存在する凝集化 α Sストレインのどれが神経変性の真犯人であるのか？、末梢から中枢への抗体デリバリーの改良（例：トロイの木馬抗体など）、細胞外 α Sのみならず細胞内 α Sを標的とした免疫抗体治療の可能性（例：intrabody/nanobodyなどの低分子化抗体）、複数の抗体を用いたカクテル療法や移植治療と免疫治療のハイブリッド療法など、未だ検討すべき課題が残っている（図2）。さらに、臨床試験の成功率を高めるためのより性格に病態を反映した動物モデルの作成、アミロイドPETイメージングなどバイオマーカーを活用した診断精度向上が望まれる。

おわりに

1817年に英国人医師James Parkinsonは、自著の

文献

- 1) Golbe LI, Leyton CE. Life expectancy in Parkinson disease. *Neurology* 2018 ; 91 : 991-992.
- 2) Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010 ; 133 : 1755-1762.
- 3) Hasegawa T, Sugenou N, Kikuchi A, et al. Membrane Trafficking Illuminates a Path to Parkinson's Disease. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2017 ; 242 : 63-76.
- 4) Antonini A, Bravi D, Sandre M, et al. Immunization therapies for Parkinson's disease: state of the art and considerations for future clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2020 ; 1-11.
- 5) Zella SMA, Metzendorf J, Ciftci E, et al. Emerging Immunotherapies for Parkinson Disease. *Neurology and therapy* 2019 ; 8 : 29-44.
- 6) Masliah E, Rockenstein E, Mante M, et al. Passive immunization reduces

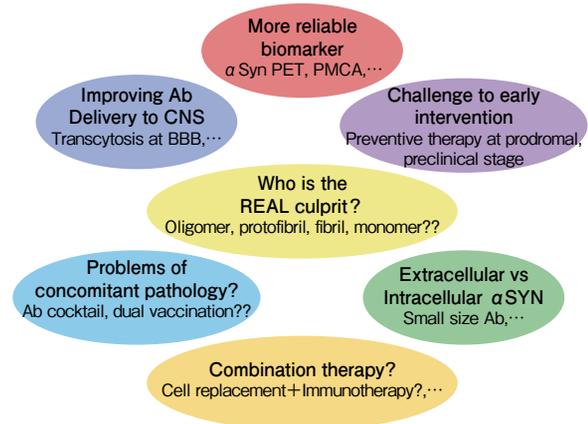


図2 α シヌクレイン (α S) 免疫抗体療法の課題

“An Essay on the Shaking Palsy”の中で以下の様に述べている：「やがて何かの治療法が発見されると確信している。その治療により、少なくとも病気の進行は抑えられるであろう。最初の2年間は振戦が上肢以外に広がることは殆どない。（中略）病初期に治療介入すれば、かなりの確率で上手く行くであろう」。早期治療と進行抑制治療の重要性を説いた先見の明に改めて驚かされる。免疫抗体療法をはじめとした α Sを標的とする疾患修飾療法の成功を祈りつつ項を終えたい。

- behavioral and neuropathological deficits in an alpha-synuclein transgenic model of Lewy body disease. *PLoS One* 2011 ; 6 : e19338.
- 7) Jankovic J, Goodman I, Safirstein B, et al. Safety and Tolerability of Multiple Ascending Doses of PRX002/RG7935, an Anti-alpha-Synuclein Monoclonal Antibody, in Patients With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018 ; 75 : 1206-1214.
- 8) Weihofen A, Liu Y, Arndt JW, et al. Development of an aggregate-selective, human-derived alpha-synuclein antibody BIIB054 that ameliorates disease phenotypes in Parkinson's disease models. *Neurobiol Dis* 2019 ; 124 : 276-288.
- 9) Brys M, Fanning L, Hung S, et al. Randomized phase I clinical trial of anti-alpha-synuclein antibody BIIB054. *Mov Disord* 2019 ; 34 : 1154-1163.
- 10) Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2020 ; 19 : 111-112.



患者さんのために
信頼と愛がっぱいつまった

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/>

私たちができる全てを、
待っている人のために

アッヴィ合同会社
<http://www.abbvie.co.jp/>



abbvie

瀬川病50年：瀬川病の理解のために

野村 芳子

野村芳子小児神経学クリニック

Keywords：瀬川病、著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア（HPD）、ドパ反応性ジストニア、姿勢ジストニア型、動作ジストニア型、L-dopa、GCH-1遺伝子

はじめに

瀬川病は染色体14q22.1-q22.2に存在するGTP cyclohydrolase 1 (GCH-1) 遺伝子異常によるドパ反応性ジストニアである。瀬川が本症を発見、その臨床的特徴、治療、病態、病因遺伝子の解明を果たした経緯は稀に見る研究者の目と真の臨床家の成果といえる。私は、1975年以来瀬川小児神経学クリニックにて副院長として瀬川先生に学び、共に研究に携わる貴重な経験に恵まれた一学徒としてその経緯を以下に記す。

疾患概念の確立

1970年瀬川は6歳と8歳発症、著明な日内変動を呈し、L-dopaが著効を示した筋緊張異常のいとこ例を経験した。主症状はジストニアであったが、成人になりパーキンソン病（PD）に変容する可能性を考え「著名な日内変動を呈する遺伝性大脳基底核疾患」として報告。その後、8歳発症、51歳まで無治療で経過した女性例を診察、本症がPDでなく、ジストニアであることを確信、「著名な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア（Hereditary Progressive Dystonia with marked diurnal fluctuation；HPD）として報告。

黒質線条体（NS）・ドパミン（DA）ニューロン（N）の尾状核チロシン水酸化酵素（TH）活性は減衰性経年変化を示すという報告があり（McGeerら）、51歳症例の臨床経過はこの経過で説明できると考えられ、本症の主病変はNS・DA-N終末部のTH活性低下にあるとした（図1）。また、本例がL-dopaで完全寛解したことから本症は変性性疾患でなく、形態的变化をきたさない疾患であると考えた。

1990年藤田、新宅がHPD一症例の髄液検査にてデオプテリン（B）とネオプテリン（N）の低下を見出し、本症がGCH-1部分欠損に起因するとした。Furukawaらは瀬川らのHPD3例、PD、他の髄液検索よりB, N共に低下するのはHPDのみであることを示した。

これらよりHPDはGCH-1部分欠損に起因することを確証。時を同じくして瀬川らはGCH-1遺伝子解析に成功、瀬川らの7症例の遺伝子を解析、本症の病因がGCH-1遺伝子異常である事を明らかにした。

臨床症状

瀬川らは長期フォロー例の解析より臨床症状の特徴をまとめた。大部分は小児期（ 6.4 ± 2.7 歳）発症、成人発症は少数あり。初発症状は、一側下肢内反尖足、

歩行障害が多く、手指振戦、上肢ジストニア姿勢もあり。振戦は10歳以降にみることもある。成人例は、下肢振戦、書痙、手指振戦、全身性筋強剛で発症。小児発症は全例姿勢ジストニアを呈し、8歳以降に動作ジストニアを発現する例がある。成人発症は、動作ジストニア型家系に認められ、全身性姿勢ジストニア例はない。臨床的に姿勢ジストニア型と動作ジストニア型の2病型に大別される。日内変動は小児期発症例に認めるが、成人発症例では明らかでない。女性優位の性差を有する。

臨床神経学的検査所見

筋緊張亢進（筋固縮）はplastic rigidityでない。振戦は8-10Hzの姿勢振戦で、歯車様固縮はない。腱反射亢進、足クロウズスを認め、striatal toe signを示す例もあるが、Babinski徴候陰性、rigid-akinetic pattern歩行で、上下肢協調運動保持。

優位罹患側を胸鎖乳突筋と四肢筋でみると姿勢ジストニアでは対側、振戦と成人発症例の全身性筋固縮は同側、動作ジストニアの斜頸は四肢筋優位罹患側と同側である。

症状の多様性

姿勢ジストニア型、動作ジストニア型の二病型、乳幼児期発症例がある。動作ジストニア型は発作性ジストニア、dystonic cramp、ムズムズ足症候群を示す例もある。頭痛、鬱傾向など、セロトニン（5HT）低下を示す例がある。乳幼児期発症例は5HT活性低下併発、

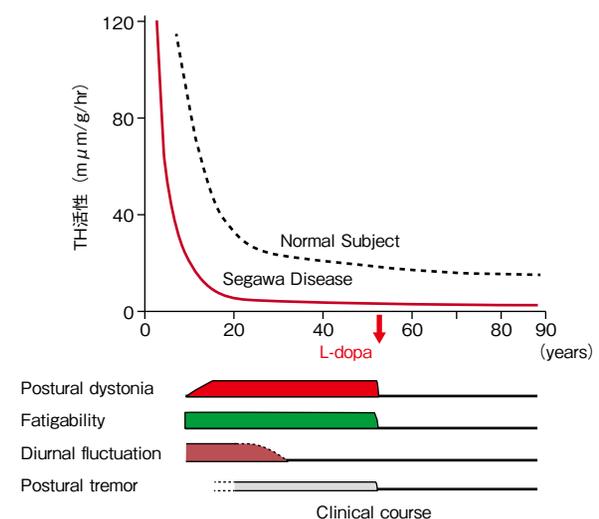


図1 尾状核におけるチロシン水酸化酵素活性の年齢変化と瀬川病の臨床経過 文献12) より引用

姿勢維持筋緊張低下、ロコモーション障害、精神・知能障害、自閉性徴候、小児期以降、前屈症、強迫性障害（OCD）を呈することもある。

治療と予後

L-dopa単剤20mg/kg/日、あるいは脱炭酸酵素阻害薬との合剤5mg/kg/日で完全寛解する。罹病期間に関係なく著効、効果は副作用なく持続。抗コリン剤はL-dopa開発以前に試みられ、ジストニアに長期著効を示したが、振戦には無効。Tetrahydrobiopterin (BH4)は複合ヘテロ接合体例、乳幼児期発症例に考慮される。

検査所見

1. 生化学的検査

髄液homovanillic acid低値、B, N著明低下、非発症保因者は中等度の低下。

2. 画像所見

[¹⁸F] dopa PET、[¹¹C] raclopride PET、[¹¹C] N-spiperone PETに異常がなく、DA transporterに異常はない。

3. 神経生理学的検査

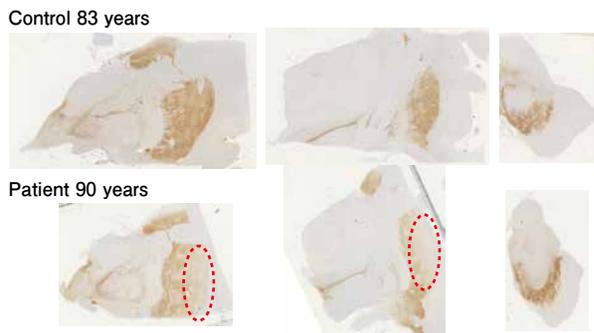
終夜睡眠ポリグラフ（PSG）では、NS・DA-N終末部の活性を反映する要素が正常児の約20%レベルで、動作ジストニア型ではDA D2受容体過感受性パターンを呈した。衝動性眼球運動検査では大脳基底核線条体直接路と間接路両者の関与が示唆された。

4. 病理、組織化学的検査

最初の病理学的検索は、黒質緻密部（SNc）腹側部優位メラニン色素減少、DA含量正常以下、線条体DAは被殻優位に正常以下。尾状核吻側部ではPDと異なり、腹側部DA減少顕著。被殻ではPDと同様背側優位の減少。THタンパク量は線条体で低下、SNcで正常範囲。

若年性パーキンソン病として報告された動作ジストニア型1例の剖検はSNc-DA-Nが円形未熟型、メラニン色素に乏しく、レビー小体様の構造が認められた。組織化学的に線条体被殻優位にDA減少、SNcで有意な減少なし。

Furukawaらは2例の剖検脳で、被殻でB, Nの著明減少を認めた。



チロシン水酸化酵素の免疫染色は被殻外側において減少していたが、黒質緻密部では保たれていた。

図2 瀬川病—姿勢ジストニア型—の剖検

文献15) より引用

51歳で瀬川病と診断され女性例は90歳死亡、剖検所見は、黒質で年齢相応のメラニン色素を認め、レビー小体認めず、組織化学的にTHは被殻外側striosomeで減少、黒質で正常（図2）。瀬川病はNS・DA-N terminalでのTHレベルの低下によるもので、PDとは異なることを示した。

5. 分子生物学的検索

GCH-1遺伝子コード領域に多くの変異が見出されている。生化学的検査からGCH-1欠失が示唆された症例でコード領域の変異が認められない例があり、intron genomic deletion、large deletion、intragenic duplicationあるいはinversionまたはregulatory geneの存在等が想定されている。

病態

ヘテロの遺伝子異常が症状を発現、優性遺伝をとる機序にdominant negative effectの示唆がある。BH4はTH及びトリプトファン水酸化酵素（TPH）の補酵素であり、5HT生成にも関与するが、THがより選択的に侵されDA低下が優位である。複合ヘテロ接合体および乳児期発症例ではTHとTPHも侵される。臨床経過、PSGの結果はTH活性の経年齢変化が低レベルでフォローすることで説明でき、本症がDA-N終末部の非進行性TH欠損に起因することが示唆される。striosomeはSNcに投射するGABA系ニューロンを有し、この回路は齶歯類で胎生期に成熟レベルに達するとされ、ヒトでも最も早期に発達する。D1受容体直接路及び大脳基底核下行性出力路は小児期早期6歳までに、D2受容体間接路、大脳基底核上行性出力路は10歳代中頃に成熟レベルに達する。

瀬川病の病態は以下のように考えられる（図3）。

胎生期後期から乳児期早期、striosome-SNc回路上の終末部TH活性低下は、この時期促進系として働くGABA-Nを介し、SNcのDA神経の形態的発達を障害する。6歳以前、腹側部D1受容体上の終末部THの低下は直接路を介し、下行性出力路を脱抑制し、網様体脊髄路を抑制、姿勢ジストニアを発現。10歳以降発症する姿勢振戦、動作ジストニア型にみる症状の優位罹患側

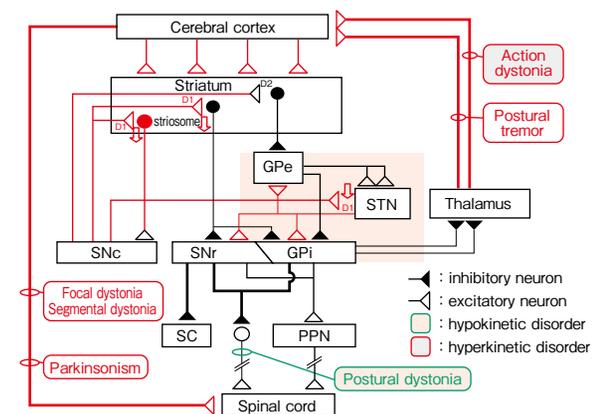


図3 瀬川病の病態

文献11) より一部改変

がSCMと四肢で同側であることは、主病変が線条体、またはその下流に位置することを示唆。

これら全てがL-dopaで改善すること、D2受容体が本症病態に関与していないことから、この病態に視床下核へのD1受容体を介し投射するNS・DA-N終末部TH活性低下が関与、下行性出力路の促通性障害により動作ジストニアを、10歳以降に発達する上行路を介し振戦、部分および分節ジストニア、全身性筋固縮を発現させる。これは、線条体直接路を介する病態は低活性障害、STNを介する病態は高活性障害であることを示す。終末部の病変は、striosome-SNc回路を除くと、形態障害はもたらさず、特異な臨床経過とL-dopaが疾病経過に関係なく奏効することにつながる。プテリジン代謝により生成されるTHは、早期に発達するDA受容体に投射するNS・DA-N終末部に現れるといえる。5HT低下は、抗重力筋緊張低下とatoniaのREM期への限局発現を阻害、脚橋被蓋核の活性を低下させる。これはSNcおよび腹側被蓋野DA活性低下をきたし、大脳基底核-視床-皮質路を介し、パーキンソニズム、前頭葉障害による知能・精神障害を発現。OCDは、5HTとDA-N活性低下がDA受容体過感受性を伴い、非運動系大脳基底核-視床-皮質回路を介し眼窩前頭皮質の障害を齎すことによる。

女性優位の性差の発現は、GCH-1活性の性差、男性にて浸透率が低いことで説明されている。DA-Nは遺伝子に規制された性差を持つとも考えられる。瀬川病はターミナルにおける高活性THによりDA伝達を調節するNS・DA-N活性低下が関与、SNcにおけるDA低下によるPDの病態とは異なる。これらは、それぞれ年齢依存性の役割を持つNS・DA-Nの存在を示唆す

るといえる。他のアミン神経系にも同様の状態が存在、臨床的に年齢依存性変化を示し、中枢神経系の形態学および機能的発達に関連する役割を持つと考えられる。

診断

臨床徴候から比較的容易であるが、動作ジストニア型、成人発症例には補助診断が必要となることがある。確定診断は遺伝子解析であるが、生化学的異常があっても遺伝子異常が見出されないことがある。髄液B、Nの低値をみるのが最も有用といえる。鑑別診断はジストニアを有する小児神経疾患、瀬川病以外のドパ反応性ジストニア、PARK2、成人発症はPDとの鑑別を有する。

まとめにかえて

今回「瀬川病50年：瀬川病の理解のために」を記載するにあたり、改めて瀬川先生が書かれた100篇近い論文を読んでみた。繰り返し読むことによりそこに記された意味の理解が深まったと思う。また、瀬川先生が築いてこられた学問の深さに感動の念を覚えた。今後に課されたテーマを解析していくことが、瀬川先生が明らかにされた学問の継続となると考える。

瀬川先生ご自身が本疾患の発見について「臨床所見から推察した病態が、後に修正を加えることなく基礎医学的に証明され、遺伝子発見につながった」過程について、「地の利、時の利、人の利」の意味を記されている。瀬川先生の科学者としての真摯なお人柄を示しているといえる。

今回、本文を纏めるにあたり、瀬川先生が書かれたそのものを多くの部で記させて頂いた。

文献 (年代順)

- 1) 瀬川昌也, 近江一彦, 伊東 繁, 他. L-DOPAが著効を呈した小児基底核疾患 - 著明なる変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患 -. 診療24 : 667-672, 1971.
- 2) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14 : 215-233, 1976.
- 3) 瀬川昌也. 著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア. *神経進歩* 25 : 73-81, 1981.
- 4) Segawa M, Nomura Y, Kase M. Diurnally fluctuating hereditary progressive dystonia. In Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of Clinical Neurology, Vol.5 (49) : Extrapyramidal Disorders*, Amsterdam : Elsevier Science Publishers B.V. : p.529-539, 1986.
- 5) Narabayashi H, Yokochi M, Iizuka R, et al. Juvenile Parkinsonism. In Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of Clinical Neurology, Vol.5 (49) : Extrapyramidal Disorders*, Amsterdam : Elsevier Science Publishers B.V. : p.153-165, 1986.
- 6) 藤田 繁, 新宅治夫. 著明な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア (HPD : 瀬川病) の病因とプテリジン代謝異常. *市立釧路医誌* 2 : 64-67, 1990.
- 7) Segawa M, Nomura Y. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In Segawa M, editor. *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation*. The Parthenon Publishing Group, Lancs, UK, New York, USA, p.3-19, 1993.
- 8) Segawa M, Nomura Y. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation-Pathophysiological importance of the age of onset. *Adv Neurol* 60 : 568-576, 1993.
- 9) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 8 : 236-242, 1994.
- 10) Segawa M, Nomura Y. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation and Dopa-responsive dystonia : Pathognomonic clinical features. In : Segawa M, Nomura Y, editors. *Age-related Dopamine-Dependent Disorders*. *Monogr Neural Sci*. 1995 : Vol.14. Karger, Basel. P.10-24.
- 11) Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 54 (Suppl 6) : S32-S45, 2003.
- 12) Segawa M, Nomura Y. Dopa-Responsive Dystonia. In. *Handbook of Dystonia*, Stacy MA, editor, Informa New York, USA, p.219-243, 2006.
- 13) 瀬川昌也. 日本発、臨床から遺伝子へ 1瀬川病, *臨床神経学*, 47 : 730-734, 2007.
- 14) 瀬川昌也. 特集 : 日本人の発見した神経疾患 瀬川病, *Brain and Nerve*, 60 : 5-11, 2008.
- 15) Segawa M, Nomura Y, Hayashi M. Dopa-Responsive Dystonia is caused by particular impairment of nigrostriatal dopamine neurons different from those involved in Parkinson disease : Evidence observed in studies on Segawa Disease. *Neuropediatrics*, 44 : 61-66, 2013.

Current Topics

COVID-19と運動障害

下畑 享良

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は呼吸器症状を主徴とするものの、神経筋症状を高頻度で合併する。味覚障害、嗅覚障害が特徴的であるが、頭痛、めまい、筋障害といった非特異的の症状を呈し、重症例では意識障害の合併も多い。さらに表1に示すようなさまざまな神経筋合併症を呈することが報告されている。本稿ではCOVID-19に伴う運動異常症と、感染に伴うパーキンソン病（PD）への影響について提示する。

COVID-19に伴う運動異常症

スペインからの報告で、841名のCOVID-19患者のうち57.4%が神経症状を呈した。筋肉痛（17.2%）、頭痛（14.1%）、めまい（6.1%）などの非特異的な症状は、主に感染早期に見られた。無嗅覚症（4.9%）と味覚異常（6.2%）も感染早期に認められ、重症度の低い患者でより高頻度であった。意識障害は19.6%で認められ、主に高齢者と重度例に多かった。運動異常症は0.7%で認められ、ミオクローヌス様振戦が多かった¹⁾。

同じくスペインから、全身性ミオクローヌスを呈した3症例（63～88歳）が報告された²⁾。いずれもCOVID-19の炎症症状、嗅覚障害後に軽度の過眠症に引き続き、ミオクローヌスを急性発症した。陽性、陰性いずれのミオクローヌスも認め、鼻咽頭、顔面、上肢に出現した。音刺激・触覚刺激、ないし随意運動によっても誘発され、ときに驚愕反応を伴った。抗てんかん薬は無効であり、ステロイドパルス療法を行ったところ、消失ないし改善したことから、感染後・免疫介在性ミオクローヌスと考えられた。

また我々は、小脳性運動失調にて発症した75歳男性

を経験した³⁾。失調性歩行と左手の動作時振戦にて発症し、頭部MRI拡散強調画像にて脳梁膨大部に高信号病変を認めた。小脳性運動失調はすみやかに消失したものの、呼吸器症状が出現、悪化し、発症から12日目に呼吸不全にて死亡した。可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion；MERS）と考えられた。

COVID-19感染に伴うパーキンソン病への影響

まずイタリアと英国からCOVID-19に感染したPD患者10名の転帰が報告された⁴⁾。イタリアの2例のうち、1例は感染後も無症状であったが、認知障害と幻覚を認めた1例は呼吸器症状出現し死亡した。英国の8名は全例60歳以上であったが、感染後、5/8例でL-ドパの必要量が増加した。また不安や疲労、起立性低血圧、認知機能障害、精神症状といった非運動症状が増悪した。3名が死亡した。高齢で罹病期間の長い患者における死亡率は40%（4/10名）と高く、デバイス補助療法中の4名では50%だった。高齢、進行期、デバイス補助療法は予後不良因子の可能性がある。

つぎにイタリアから、軽度から中等度のPD患者1486名とその家族（対照）1207名を比較した症例対照研究が報告された⁵⁾。それぞれの群で罹患者は105名（7.1%）と92名（7.6%）、死亡者は6名（5.7%）と7名（7.6%）で、差はなかった。PD患者において、感染した105名は、感染しなかった患者と比較し、2.5歳ほど若く、肥満や慢性閉塞性肺疾患の頻度が高く、ビタミンDの内服が少なかった。またPD群で罹患した者は、対照群における罹患者と比較して、息切れを訴える頻度が少なく、入院も少なかった。軽度から中等度のPD患者におけるCOVID-19の罹患率および死亡率は一般集団と変わらず、症状も軽度である可能性がある。

さらにPD患者が軽症となりうる原因として、 α シヌクレインが免疫防御において重要な役割を果たし、末梢から中枢神経へのウイルスの侵入を防御しているという仮説が提唱された⁶⁾。 α シヌクレインは末梢で、赤血球のみならず、免疫細胞にも発現し、感染に反応すること、 α シヌクレインKOマウスではT細胞発達が阻害されることなどが根拠としてあげられているが、仮説の域は出ない。しかし最近の研究で、孤発性パーキンソン病では末梢（血清） α シヌクレインが有意に増加しているとの報告もあり⁷⁾、興味深い。

最後にイタリアより、軽症から中等症のCOVID-19症例12名（8.5%）を性別、年齢、罹病期間をマッチさせた36人の「PD対照群」と、MDS-UPDRSパートII・IV、

表1 神経筋合併症

1. 脳血管障害	・脳梗塞 ・脳出血 ・静脈洞血栓症
2. 髄膜脳炎	・髄膜炎 ・ステロイド反応性脳炎 ・急性出血性壊死性脳症
3. その他の脳症・脳炎	・急性散在性脳脊髄炎 ・可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 ・後部可逆性脳症症候群
4. 免疫性ニューロパチー	・ギラン・バレー症候群 ・ミラー・フィシャー症候群 ・多発脳神経炎
5. 急性筋炎	
6. COVID-19治療薬に伴う神経筋症状	・ヒドロキシクロロキン硫酸塩 ・レムデシビル ・favipiravir など

非運動症状尺度等を用いて比較した研究が報告された⁸⁾。COVID-19群では運動症状と非運動症状が有意に悪化し、1/3の症例で治療薬の調整が必要であった。症状の悪化は、感染の直接の影響と抗パーキンソン剤の薬物動態の変化に伴うものの双方が考えられた。最も顕著な非運動障害は排尿障害と疲労であった。PD患者は、年齢や疾患期間に関係なく、COVID-19感染により運動症状・非運動症状の顕著な悪化を来す可能性があ

る。まず治療薬の調整の前に、発熱・下痢・食欲低下に伴う脱水による薬物動態の変化を考慮すべきである。

終わりに

COVID-19に伴う運動異常症の機序については不明であり、COVID-19がPDに及ぼす影響についてもさらなる症例の蓄積が必要である。さらに流行期間中の診療やリハビリテーションについても十分な議論が必要である。

文献

- 1) Romero-Sánchez CM, Diaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. 2020 ; 10.1212/WNL.00000000000009937. doi : 10.1212/WNL.00000000000009937
- 2) Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology*. 2020 ; 10.1212/WNL.00000000000009829. doi : 10.1212/WNL.00000000000009829
- 3) Hayashi M, Sahashi Y, Baba Y, et al. COVID-19-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *J Neurol Sci*. 2020 ; 415 : 116941. doi : 10.1016/j.jns.2020.116941
- 4) Antonini A, Leta V, Teo J, et al. Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. *Mov Disord*. 2020;35 (6) :905-908. doi:10.1002/mds.28104
- 5) Fasano A, Cereda E, Barichella M, et al. COVID-19 in Parkinson's Disease Patients Living in Lombardy, Italy. *Mov Disord*. 2020 ; 10.1002/mds.28176. doi:10.1002/mds.28176
- 6) Emmanouilidou E, Papagiannakis N, Koulouliou S, et al. Peripheral alpha-synuclein levels in patients with genetic and non-genetic forms of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 ; 73 : 35-40. doi : 10.1016/j.parkreldis.2020.03.014
- 7) Ait Wahmane S, Achbani A, Ouhaz Z, et al. The possible protective role of α -synuclein against the SARS-CoV-2 infections in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2020 ; 10.1002/mds.28185. doi : 10.1002/mds.28185
- 8) Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, et al. Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease Clinical Features : A Community-Based Case-Control Study. *Mov Disord*. 2020 ; 10.1002/mds.28170. doi : 10.1002/mds.28170

会務報告

織茂 智之 総務

前回のMDSJレターから現在までの学会事務報告を致します。

1. MDSJ年次集会

第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESは2021年2月22日～24日に会長坪井義夫先生のもと、福岡県：ホテル日航福岡にて開催予定である。第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESは2021年7月1日～3日に会長武田篤先生のもと、宮城県：仙台国際センター展示棟にて開催予定である。

2. MDSJ教育研修会

第10回MDSJ教育研修会は2021年2月20日に会長高橋良輔先生のもと、Webにて開催予定である。

3. PDナース研修会

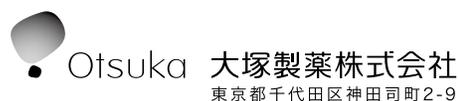
第15回PDナース研修会は2020年9月6日にオーガナイザー花島律子先生のもと、Webにて開催された。第16回PDナース研修会は2020年11月1日にオーガナイザー前田哲也先生のもと、アイーナいわて県民情報交流センターにて開催された（岩手県在住者限定）。

命のために、
できること
すべてを。



Innovation today, healthier tomorrows

Otsuka-people creating new products
for better health worldwide



Message

第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS (MDSJ-15) へのお誘い

第15回 **パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS** **MDSJ**

根治への道標：見えてきた克服への道

会期 **2021年7月1日(木)～3日(土)**

会場 **仙台国際センター 展示棟**

大会長 **武田 篤** (国立病院機構 仙台西多賀病院)

主催
一般社団法人 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
Movement Disorder Society of JAPAN, MDSJ
http://mdsj.umin.jp/

大会事務局
国立病院機構 仙台西多賀病院
〒982-8555 宮城県仙台市太白区鉤取本町2丁目11番11号

運営事務局(お問い合わせ先)
株式会社コンベンションセンター LINKAGE東北内
〒980-6020 仙台市青葉区中央4-4-1 SS30ビル 20階
TEL:022-722-1657 FAX:022-722-1658 E-mail:mdsj15@c-linkage.co.jp

大会URL
https://www.c-linkage.co.jp/mdsj15/

2021年7月1日(木)～3日(土)に杜の都仙台で初めて本大会を開催致します。大会テーマは「根治への道標：見えて来た克服への道」としました。新型コロナウイルス感染症拡大への対策を踏まえた具体的な開催形式については、検討の段階ではございますが、現在、第14回大会と並行し開催に向けて鋭意準備を進めております。

最新の進歩を議論できる第15回MDSJに

パーキンソン病を始めとして、進行性核上性麻痺や多系統萎縮症などその関連疾患についても病態の本質に迫る知見がここ数年目白押しに報告されており、その根底から治療できる可能性も示唆されてきました。実際、疾患修飾の治療も複数開始となっております。先行するアルツハイマー病ではついに抗体療法による進行抑制の可能性が報告されました。遠い未来のゴールと思われた“Cure PD”が手の届くところまで近づいて来た様に感じられます。ぜひ、そうした最新の進歩をま



一般演題募集開始

【演題募集期間】

2020年11月30日(月)～2021年2月5日(金)

【演題登録の詳細はこちらから】

<https://www.c-linkage.co.jp/mdsj15/enda>

皆様からのご登録を心よりお待ちしております。

開催概要

会期：

2021年7月1日(木)～3日(土)

会場：

仙台国際センター 展示棟

大会長：

武田 篤 (国立病院機構 仙台西多賀病院)

テーマ：

「根治への道標：見えてきた克服への道」

ホームページ：

<https://www.c-linkage.co.jp/mdsj15/>

とめて議論できる様な会にしたいと考えております。

復興を遂げた仙台・宮城での記念的開催

仙台・宮城は2011年3月の東日本大震災で甚大な被害を受けましたが、来年はちょうどそれから10年目にあたります。ぜひ多くの皆様に復興を遂げた仙台の姿をご覧頂ければと考えております。COVID-19感染により、第14回大会は2021年2月に延期となりました(p.10、11参照)。そこから半年後ですのやや変則的となりますが、ポストコロナを祝う盛大な会にしたいと考えております。初夏の仙台でお会いできることを楽しみにしております。

第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS

大会長

国立病院機構仙台西多賀病院

武田 篤

会告 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム

本コンgresは、現地開催とLIVE配信を併用したハイブリッド開催といたします。

2021年2月22日 (月)		会場：ホテル日航福岡 講演会場A
11:40～	開会式	
11:50～12:35	オープニングセッション「パーキンソン病の症候と早期治療」 司会：久野貞子（京都市づ川病院）、高橋一司（東京都立神経病院） 演者：武田 篤（仙台西多賀病院）、Roongroj Bhidayasiri（Chulalongkorn University）	共催：藤本製薬グループ エフビー（株）
12:45～13:30	特別プログラム「COVID-19と運動障害疾患」 司会：坪井義夫（福岡大学） 演者：下畑享良（岐阜大学）、加藤浩晃（京都府立大学/デジタルハリウッド大学/アイリス（株））	共催：協和キリン（株）
13:45～14:45	ランチョンセミナー 1「PSP/CBD研究の現状」 司会：祖父江元（愛知医科大学/名古屋大学）、瀧川洋史（鳥取大学） 演者：下畑享良（岐阜大学）、池内 健（新潟大学）	共催：エーザイ（株）
15:00～16:30	優秀演題発表 基礎部門・臨床部門（ジュニア・シニア）	
16:45～17:30	プレナリーセッション 1「神経機能外科の新たな展開」 司会：平 孝臣（東京女子医科大学）、横地房子（東京都立神経病院） 演者：阿部圭市（熊谷総合病院）、森下登史（福岡大学）	共催：ボストン・サイエンティフィック ジャパン（株）
18:00～18:45	教育講演 1「Movement Disorders 遺伝学 update」 司会：戸田達史（東京大学）、服部信孝（順天堂大学） 演者：Chin-Hsien Lin（National Taiwan University）、瓦井俊孝（徳島大学）	
18:55～19:40	教育セッション 1「PDと睡眠」 司会：勝野雅央（名古屋大学）、下濱 俊（札幌医科大学） 演者：鈴木圭輔（獨協医科大学）、村山正宜（理化学研究所）	共催：小野薬品工業（株）

2021年2月23日 (火・祝)		会場：ホテル日航福岡 講演会場A
8:00～ 9:00	シンポジウム 1「瀬川病50年」 司会：熊田聡子（東京都立神経病院）、長谷川一子（相模原病院） 演者：野村芳子（野村芳子小児神経学クリニック）、古川芳明（順天堂大学）、新宅治夫（大阪市立大学）	
9:10～ 9:55	教育講演 2「MSA研究の現状」 司会：小野寺理（新潟大学）、辻 省次（国際医療福祉大学/東京大学） 演者：三井 純（東京大学）、華山力成（金沢大学）	
10:05～11:05	シンポジウム 2「免疫抗体療法の現状と未来」 司会：坪井義夫（福岡大学）、水野敏樹（京都府立医科大学） 演者：岩坪 威（東京大学）、饗場郁子（東名古屋病院）、長谷川隆文（東北大学）	
11:15～12:00	教育講演 3「Ataxiaの鑑別診断」 司会：近藤智善（リハビリテーション花の舎病院）、中島健二（松江医療センター） 演者：渡辺宏久（藤田医科大学）、石川欽也（東京医科歯科大学）	
12:15～13:15	ランチョンセミナー 2「DATの現状（DBS, LCIG）と新規治療の導入」 司会：柏原健一（岡山脳神経内科クリニック）、前田哲也（岩手医科大学） 演者：市川 忠（埼玉県総合リハビリテーションセンター）、永井将弘（愛媛大学）	共催：アッヴィ（同）
13:45～14:30	教育講演 4「眼・眼球運動から見た大脳基底核疾患」 司会：廣瀬源二郎（浅ノ川総合病院）、水野美邦（順天堂大学） 演者：Jee-Young Lee（Seoul National University）、寺尾安生（杏林大学）	
14:40～15:25	プレナリーセッション 2「日本における医療連携・多職種連携の現状」 司会：菊地誠志（北海道医療センター）、田所良之（東京医科大学） 演者：植竹日奈（まつもと医療センター）、山本澄子（福岡大学）、関 守信（慶應義塾大学）	共催：大塚製薬（株）
15:35～16:15	最優秀賞受賞者講演	
16:30～17:40	ビデオセッション①	




患者様の想いを見つめて、薬は生まれる。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ

エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。



MDSJ 第14回 改めての開催
パーキンソン病・運動障害疾患
コンGRESS

大会長 坪井 義夫
 福岡大学 医学部 脳神経内科学

会期 2020年 ※日程変更
7月22日(金)~4日(日)
 2021年
2月22日(月)~24日(水)

会場 **ホテル日航福岡**
 〒812-0011
 福岡市博多区博多駅前
 2丁目18-25

祈禱水 聖一園師 太閤町割り 土居流 起源七百七十年

チームで挑む難病克服! オイサ!

【運営事務局】株式会社コンベンションリンケージ 〒812-0016 福岡市博多区博多駅前1-3-8 第三博多相互ビル
 TEL: 092-437-6188 FAX: 092-437-4152 E-mail: mdsj@linkage.co.jp MDSJ14HPはコチラ

MDSJ役員

代表理事 (President)

服部 信孝 N. Hattori

理事

総務 (Secretary)

織茂 智之 S. Orimo

財務 (Treasurer)

花島 律子 R. Hanajima

次期代表 (President-elect)

武田 篤 A. Takeda

次期総務 (Secretary-elect)

高橋 一司 K. Takahashi

次期財務 (Treasurer-elect)

富山 誠彦 M. Tomiyama

前代表 (Past president)

高橋 良輔 R. Takahashi

熊田 聡子 S. Kumada

深谷 親 C. Fukaya

村松 慎一 S. Muramatsu

戸田 達史 T. Toda

前田 哲也 T. Maeda

永井 将弘 M. Nagai

監事 (Auditor)

野元 正弘 M. Nomoto

宇川 義一 Y. Ugawa

広報委員会

西川 典子 N. Nishikawa

前田 哲也 T. Maeda

大江田 知子 T. Oeda

編集委員会

斎木 英資 H. Saiki (2019-2021)

坪井 義夫 Y. Tsuboi (2017-2021)

波田野 琢 T. Hatano (2019-2023)

ホームページ作成委員会

Editor

熊田 聡子 S. Kumada

Editor-elect

西川 典子 N. Nishikawa

MDSJ Letters

Co-Editors: 斎木 英資 H. Saiki

坪井 義夫 Y. Tsuboi

発行日: 2020年12月25日

発行者: 一般社団法人日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)©

Contents

1. Review: 免疫抗体療法の現状と未来 -パーキンソン病の疾患修飾療法に向かって- 長谷川 隆文 1

2. Review: 瀬川病50年: 瀬川病の理解のために 野村 芳子 3

3. Current Topics: COVID-19と運動疾患 下畑 享良 7

4. 会務報告: 織茂 智之 8

5. Message: 第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS (MDSJ-15) へのお誘い 武田 篤 9

6. 会告: 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS (MDSJ-14) プログラム 10

編集後記

本号から編集後記を掲載することといたしました。COVID-19のため交流が極めて限られる中、本誌が皆様の結びつきを強く保つ一助になることを願っております。本号では、この状況下ならではの試みとして、次回のコンGRESSのプログラムの中からご執筆頂きました。状況が許せば、ぜひともご参加の上で直接ご講演をお聞き下さい。(HS)

まずご執筆いただいた先生方に深謝いたします。実に思慮に富んだ論文ばかりでした。本年7月開催予定だったMDSJコンGRESS福岡はCOVID-19流行により2021年2月22-24日に延期されましたが、プログラムにはほとんど変更がありません。多くのご参加をお願いいたします。(YT)