

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591280

研究課題名(和文)パーキンソン病および関連疾患における姿勢異常の病態の解明と治療法の開発

研究課題名(英文)Posture abnormality in patients with Parkinson's and related disease

研究代表者

村田 顕也 (Murata, Kenya)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90264853

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン患者の70%に側彎症が存在し、側彎症例の75%には、脊柱起立筋の脂肪混在を認めた。脂肪混在は、脊柱起立筋にびまん性または局所的に存在していた。また、脂肪の局所浸潤部には浮腫性変化が混在することがMRIにて確認された。非側彎のパーキンソン患者では正常対象に比べ最長筋の萎縮が高度であった。また、側彎症を有し、脊柱起立筋の脂肪混在が高度な症例ほどH-Yや姿勢障害が高度であった。側彎症を伴ったパーキンソン病患者では、脊柱起立筋の脂肪混在が高度であるほど日常生活動作は低下しているため、早期から治療的介入(適切な薬物療法やリハビリテーション)し、側彎症を予防することが重要である。

研究成果の概要(英文)：Approximately 70% of the Parkinson's disease patients showed scoliosis. Fat in the erector spinae muscles were diffusely infiltrated in the half of the scoliosis patients. Paraspinal muscle atrophy, in the middle portion of the longissimus muscles, was remarkable in Parkinson's disease patients with scoliosis. The degree of fat infiltration and atrophy of the paraspinal muscles correlated with the severity of ADL disturbance in Parkinson's disease patients with scoliosis. Various mechanisms may contribute to the development of Parkinsonian scoliosis. Dopaminergic depletion in Parkinson's disease may induce functional changes in the organization of the corticospinal and reticulospinal tracts, and dysfunction may contribute to axial rigidity. To prevent the scoliosis, treatment interventions such as an appropriate pharmacotherapy and rehabilitation at the early stage of Parkinson's disease is very important.

研究分野：神経内科学

キーワード：筋病理

1. 研究開始当初の背景

腰曲がり、胸腰椎を中心に体幹が前屈した姿勢であり、加齢現象に加え、脊椎病変・運動異常症・神経筋疾患・代謝性疾患など種々の疾患で報告されている。

近年、パーキンソン病患者の腰曲がり注目されている。臥位姿勢により是正可能例と不可能例があり、その成因も種々の病態が推定される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、パーキンソン病の腰曲がり (camptocormia) の発症機序の解明と治療法の開発である。パーキンソンモデル動物を用い、傍脊柱筋などの姿勢制御筋へのドパミンの直接作用を検討し、さらに薬剤やリハビリテーション介入を通して姿勢異常の予防法や治療法を研究する。

3. 研究の方法

A) 画像研究

対象は当院神経内科に外来通院中のパーキンソン病患者 34 名(女性 22 名、男性 12 名。平均年齢 73.2±6.3 歳 (平均 Y-H 2.5))。対照は 6 名(女性 2 名、男性 4 名。平均年齢 73.5±5.8 歳) 腰椎 X 線および腰椎 MRI (T1,T2,FS) を撮影し側彎の有無を検討した。側彎症を有する症例では、脊柱起立筋 (Erector spinae:ES)の脂肪混在の有無およびその混在パターンを検討し臨床症状と比較した(図 1)。側彎症を有さない症例では、脊柱起立筋の筋萎縮の程度を健康成人と比較検討した

B) 病理学的研究

対象例 (P) は、72 歳男性。13 年前に右手の安静時振戦を自覚。1-dopa/DCI を処方され経過観察されていた。3 年前から症状進行しプラミペキソールが処方された。1 年前から幻覚 (虫が這う) を自覚。半年前から幻覚が増悪し、また起立時に Th10 を中心に右に凸方向へ傾く様になり、同部位に背部痛を自覚し

ていた。幻覚・不眠が高度になったため、当科紹介され入院となった。入院時、1-dopa/DCI 600mg, プラミペキソール 0.5mg, エンタカボン 300mg, クエチアピン 50mg 内服していた。患者の同意を得て、背部痛を訴える Th10 付近の右最長筋にて筋生検を施行した (図 1)。採取筋は急速凍結させ、連続切片を作製し、組織化学染色と免疫染色

(anti-human myosin heavy chain fast/developmental monoclonal antibody; Novo Castra) を行った。一方、同意を取得し、脊柱管狭窄症の手術時に採取した 70 歳男性の最長筋を対照 (C) とした。

4. 研究成果

パーキンソン患者の 70%に側彎症が存在し、側彎症例の 75%には、脊柱起立筋の脂肪混在を認めた (図 1)。

脂肪混在は、脊柱起立筋にびまん性または局所的に存在し、後者の場合は、側彎の凸側の最長筋や腸筋筋に浸潤していた。

また、脂肪の局所浸潤部には浮腫性変化が混在することが MRI にて確認された。

非側彎のパーキンソン患者では正常対象に比べ最長筋の萎縮が高度であった (図 2)。

また、側彎症を有し、脊柱起立筋の脂肪混在が高度な症例ほど H-Y や姿勢障害が高度であった (図 3)。

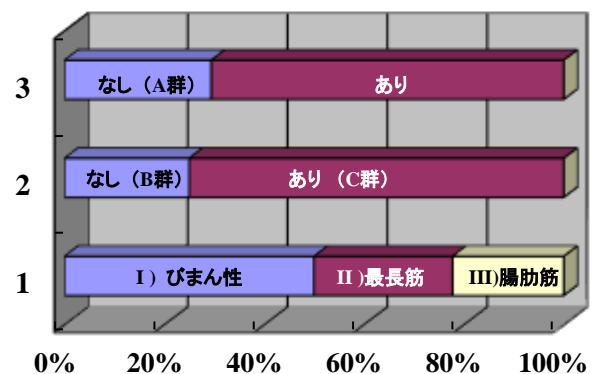


図 1 パーキンソン病患者の側彎症と ES 脂肪混在
1:側彎症の有無 2:ES の脂肪混在 3:脂肪混在パターン

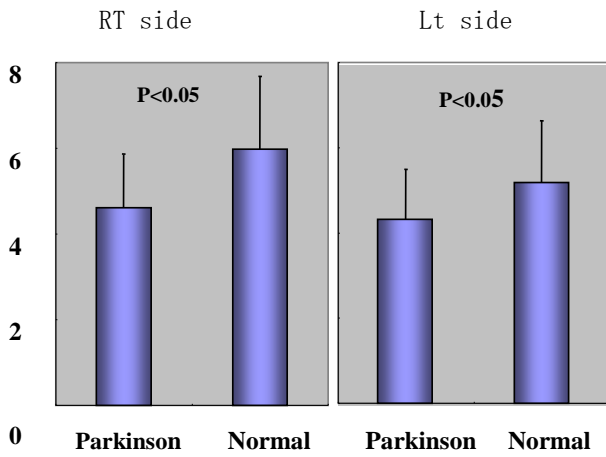


図2 ESの横断面積 (最長筋)

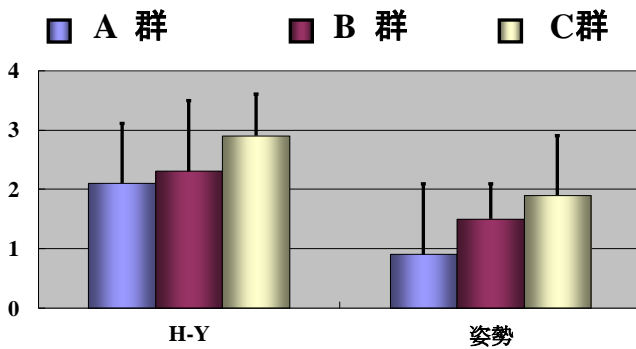


図3 ESの脂肪混在の程度と運動能力

B. 病理学的検討

P病の筋線維は円形で大小不同を呈し、結合織増生と脂肪混在が高度であった(図4)。タイプ1、タイプ2線維の筋線維直径はP病ではCに比べいずれも有意に萎縮しており特に、タイプ2線維萎縮が著明であった。P病のタイプ1線維比率は63%と、Cの53%に比べ増大していた(図5)。P病ではシトクロームC染色にて筋線維の染色性の粗造化が認められたが(図6)、間質・血管周囲・筋線維内への炎症細胞浸潤や壊死・再生筋線維も認めなかった

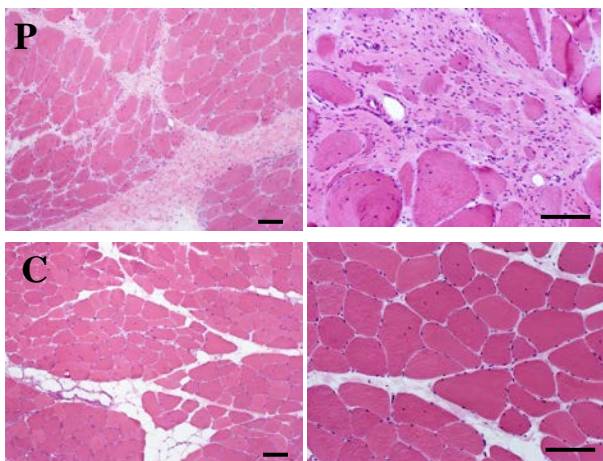


図4 傍脊柱筋のHE染色 (Bar 100 μ m)

P: Parkinson's disease C: Control

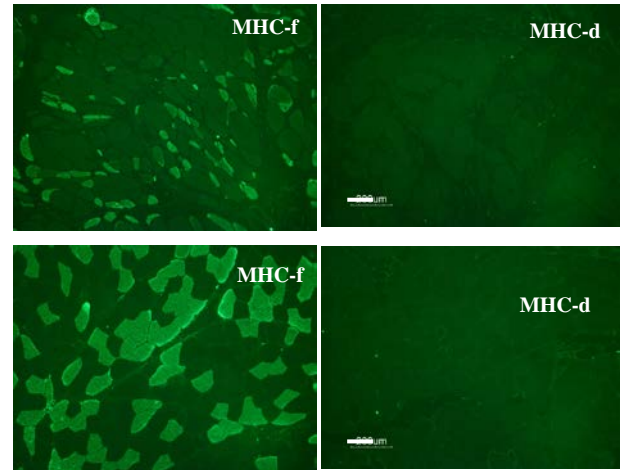


図5 免疫染色 (anti-MHC-f, MHC-d) (Bar 150 μ m)

P: Parkinson's disease C: Control

P病では、MHC-d陽性の再生筋線維はなく、MHC-f(速筋)萎縮が著明

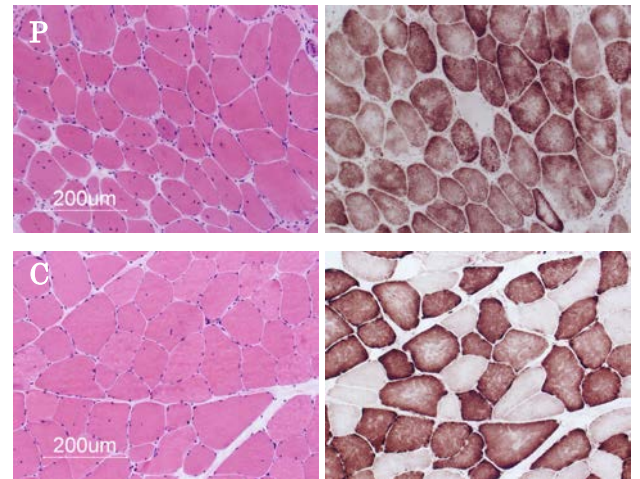


図6 HEとCCO(シトクロームCオキシターゼ)染色

P: Parkinson's disease C: Control

P病では、CCOの染色性に粗造化が認められる。

側彎を呈した傍脊柱筋の筋線維は、壊死・再生を伴わない筋原性変化を認め、廃用性萎縮を示すタイプ2線維(速筋)萎縮と2次性変化としてタイプ1線維(遅筋)優位を示した。さらに、結合織増生と脂肪混在が高度であった。これらの変化は、脊柱起立筋の虚血性変化や廃用性変化により出現した可能性が想定される。今回の検討から、傍脊柱筋は腰痛出現時には、既に不可逆的变化を呈していることも多く、これらの変化が出現する前から治療的介入(適切な薬物療法やリハビリテーション)を積極的に行い、側彎予防を行うことが重要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線
[雑誌論文] (計 10 件)

1. Murata K, Maeba A, Yamanegi M, Nakanishi I, Ito H: Methotrexate myelopathy after intrathecal chemotherapy: a case report: Journal of Medical Case Reports 9:135, 2015 DOI: 10.1186/s13256-015-0597-5 (査読有)
2. Nakane S, Higuchi O, Koga M, Kanda T, Murata K, Suzuki T, Kurono H, Kunimoto M, Kaida K, Mukaino A, Sakai W, Maede Y and Matsuo H (5/13): Clinical features of autoimmune autonomic ganglionopathy and the detection of subunit-specific autoantibodies to the ganglionic acetylcholine receptor in Japanese patients, PLoS one, in press (査読有)
3. Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, Murata K, Kurashige T, Ikawa M, Asahi M, Konishi H, Mitsuma S, Kawabata S, Suzuki N, Nishino I : Statins and myotoxic effects associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies: an observational study in Japan. Medicine,94:e416,2015 (査読有)
4. 川西幸貴、森島康策、加藤 順、村田顕也、深津和弘、玉置秀彦、伊藤大策、和田有紀、一瀬雅夫：抗gAChR抗体陽性を呈し自己免疫性自律神経節 障害が疑われた慢性偽性腸閉塞症の1例. 日消誌 112:62-69,2015 (査読有)
5. Murata K, Sugie H, Nishino I, Kondo T, Ito H: A primigravida with very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Muscle Nerve 49:295-296,2014 (査読有)
6. Nakamura M, Hachiya N, Murata K, Nakanishi I, Kondo T, Yasutake A, Miyamoto KI, Ser PH, Omi S, Furusawa H, Watanabe C, Usuki F, Sakamoto M.: Methylmercury exposure and neurological outcomes in Taiji residents accustomed to consuming whale meat. Environ Int 68:25-32,2014 (査読有)

7. Murata K, Ishiguchi H, Ando R, Miwa H, Kondo T: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with primary biliary cirrhosis. J Clin Neurosci 20: 179-1801,2013 (査読有)
8. Murata K, Miwa H, Kondo T: Myelin-associated glycoprotein-related neuropathy associated with psoriasis: a case report: Journal of Medical Case Reports 7:4-7, 2013 (査読有)
9. Murata K, Kouda K, Tajima F, Kondo T: Balloon Dilation in sporadic inclusion body myositis patients with dysphagia: Clinical Medicine Insights: Case Reports 6:1-7,2013 (査読有)
10. Murata K, Kouda K, Tajima F, Kondo T: A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM). Neurol Sci.33:765-770,2012 (査読有)

[学会発表] (計 4 件)

1. Murata K, Ito H: Inclusion body myositis treated with intravenous immunoglobulin: a long-term study. American Academy of Neurology 67th Annual Meeting, Washington DC, USA, April 18-25, 2015
2. Murata K, Ito H: Analysis of Myostatin and related proteins in a cardiotoxin injury muscle atrophy models, American Academy of Neurology 66th Annual Meeting, Philadelphia, USA, April 26-May 5, 2014

3. Murata K, Miwa H, Kondo T: Camptocormia in Parkinson's disease: Study of Paraspinal Muscles Using Magnetic Resonance Image and Near-Infrared Spectroscopy (NIRS), American Academy of Neurology 64th Annual Meeting, New Orleans, USA, April, 2012
4. Murata K, Sugie H, Nishino I, Kondo T : A primigravida with the myopathic form of very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with cardiomyopathy, 11th Asian Oceania Myology Center, Kyoto, June, 2012

[図書] (計 7 件)

1. 村田顕也 : 増殖性筋炎. 領域別症候群シリーズ, 骨格筋症候群 上 (第2版)日本臨床社, 389-390,2015
2. 村田顕也 : 巢状筋炎. 領域別症候群シリーズ, 骨格筋症候群 上 (第2版) 日本臨床社, 391-393,2015
3. 村田顕也, 伊東秀文 : 封入体筋炎の病態と原因. Brain and Nerve 66, 1385-1394, 2014
4. 村田顕也 : 偽性髄膜瘤. 新領域別症候群シリーズ, 神経症候群 (第2版) V 日本臨床社, 817-821,2014

5. 村田顕也 : 領域別症候群シリーズ, 微小管障害性ミオパチー. 骨格筋症候群 下 日本臨床社, 印刷中
6. 村田顕也 : 領域別症候群シリーズ, Cushing 症候群, Cushing 病 骨格筋症候群 下 日本臨床社, 印刷中
7. 村田顕也 : 領域別症候群シリーズ, 封入体筋炎 日本臨床社, 印刷中

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

5. 研究組織

(1) 研究代表者

村田 顕也 (MURATA Kenya)
和歌山県立医科大学 医学部 准教授
研究者番号 : 90264853

(2) 研究分担者

三輪 英人 (MIWA Hideto)
順天堂大学 医学部 准教授
研究者番号 : 50231626

中西 一郎 (NAKANISHI Ichiro)
和歌山県立医科大学 医学部 助教
研究者番号 : 40364088

檜皮谷 泰寛 (HIWATANI Yasuhiro)
和歌山県立医科大学 医学部 助教
研究者番号 : 40405452

幸田 剣 (KOUDA Ken)
和歌山県立医科大学 医学部 非常勤講師
研究者番号 : 20433352