



Movement Disorders

INCLUDED IN THIS ISSUE

Full Articles

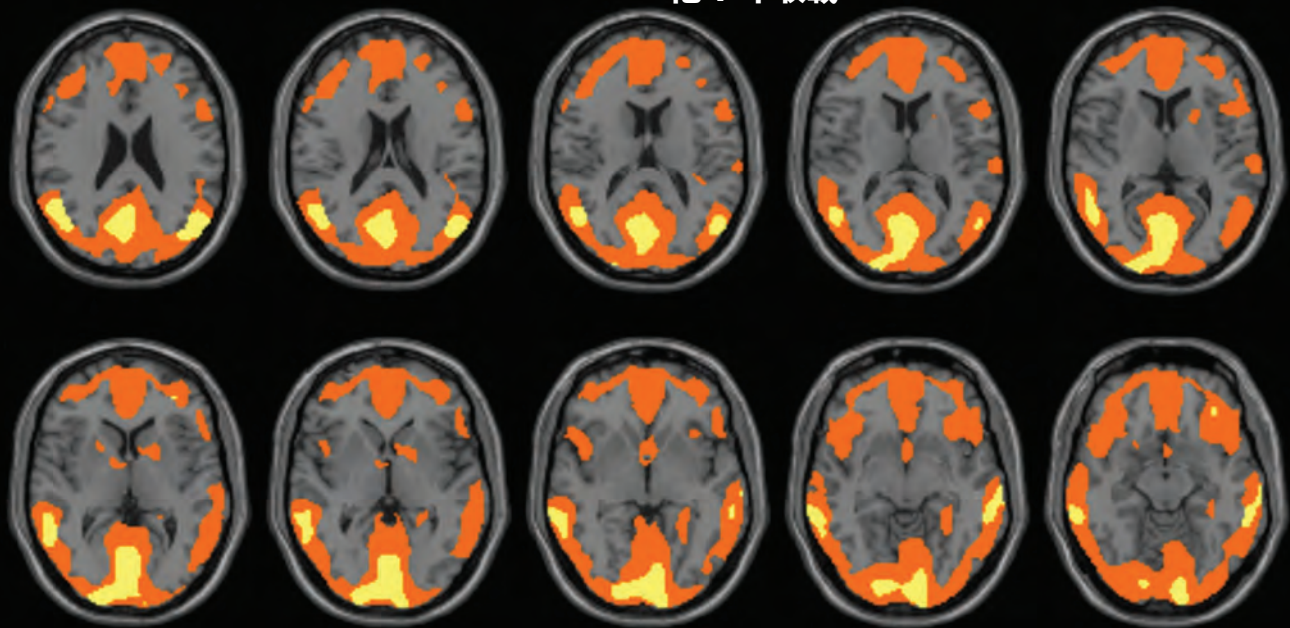
運動障害の鑑別診断における神経化学的バイオマーカー

傍腫瘍性運動障害

Abstracts

セロトニンとパーキンソン病：運動機能，気分，精神疾患との関連

他 7 本収録



Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

Günther Deuschl, MD
Department of Neurology
Christian-Albrechts University
Schittenhelmstrasse 10
Kiel D-24105, Germany
Phone: 49-431-597-8817
Fax: 49-431-597-8818

E-mail: movementdisorders.east@neurologie.uni-kiel.de

Christopher G. Goetz, MD
Neurology, Suite 755
Rush University Medical Center
1725 W. Harrison Street
Chicago, IL 60612
Phone: 1-312-942-8010
Fax: 1-312-563-2024

E-mail: MovementDisordersJournal_West@rush.edu

BASIC SCIENCE REVIEWS

SUB-SPECIALTY EDITOR

Etienne Hirsch
Paris, France

HISTORICAL REVIEWS

SUB-SPECIALTY EDITOR

Andrew J. Lees
London, United Kingdom

CLINICAL REVIEWS

SUB-SPECIALTY EDITOR

David Burn
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Richard P. Allen
Arnold, Maryland, USA

Angelo Antonini
Monza, Italy

Alim L. Benabid
Grenoble, France

Catherine Bergeron
Toronto, Ontario, Canada

Kailash Bhatia
London, United Kingdom

Bastiaan Bloem
Nijmegen, The Netherlands

Vincenzo Bonifati
Rotterdam, The Netherlands

Helen M. Bronte-Stewart
Stanford, California, USA

Marie-Françoise Chesselet
Los Angeles, California, USA

Carlo Colosimo
Rome, Italy

Nico Diederich
Luxembourg City, Luxembourg

Richard C. Dodel
Bonn, Germany

Bruno Dubois
Paris, France

Murat Emre
Istanbul, Turkey

Hubert Henry Fernandez
Gainesville, Florida, USA

Victor Fung
Westmead, Australia

Oscar Gershanik
Buenos Aires, Argentina

Nir Giladi
Tel Aviv, Israel

John Timothy Greenamyre
Atlanta, Georgia, USA

Donald Grosset
Glasgow, United Kingdom

Regina Katzenschlager
Vienna, Austria

Christine Klein
Luebeck, Germany

Jeffrey H. Kordower
Chicago, Illinois, USA

Patricia Limousin-Dowsey
London, United Kingdom

Hiroshi Matsuda
Saitama, Japan

Joel S. Perlmutter
St. Louis, Missouri, USA

Stephen G. Reich
Baltimore, Maryland, USA

Ludger Schoels
Tuebingen, Germany

Anette Schrag
London, United Kingdom

Harvey S. Singer
Baltimore, Maryland, USA

Glenn T. Stebbins
Chicago, Illinois, USA

Barbara C. Tilley
Charleston, South Carolina, USA

Yoshikazu Ugawa
Tokyo, Japan

Francesc Valdeoriola
Barcelona, Spain

Valerie Voon
Bethesda, Maryland, USA

Thomas T. Warner
London, United Kingdom

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Blackwell Publishing KK

Blackwell Publishing was acquired by John Wiley & Sons in February 2007. Blackwell's publishing program has been merged with Wiley's global Scientific, Technical, and Medical business to form Wiley-Blackwell.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2009 by the Movement Disorder Society. This material is published by Blackwell Publishing K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner.

This material is supported by an educational grant from Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2009

ISSN 1881-901X

© 2009 Blackwell Publishing KK

Tokyo Office: Frontier Koishikawa Bldg. 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

Telephone: 81-3-3830-1221 Fax: 81-3-5689-7276

Internet site: <http://www.wiley.com/wiley-blackwell>

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

Printed and bound in Japan by Souei Co., Ltd.

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Manager: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society

日本語版

Vol.3 No.3 January 2010

監修： 水野 美邦 順天堂大学医学部附属
順天堂越谷病院院長

編集委員： 宇川 義一 福島県立医科大学医学部
(五十音順) 神経内科学講座教授

梶 龍児 徳島大学医学部神経内科教授
近藤 智善 公立大学法人和歌山県立医科大学
神経内科教授

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学教授
野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科

病態治療内科教授
服部 信孝 順天堂大学医学部脳神経内科教授
山本 光利 香川県立中央病院神経内科主任部長

Full Articles

運動障害の鑑別診断における神経化学的バイオマーカー ————— 2

傍腫瘍性運動障害 ————— 17

Abstracts

セロトニンとパーキンソン病：
運動機能，気分，精神疾患との関連 ————— 27

進行性核上性麻痺における小脳病変：
臨床病理学的研究 ————— 28

パーキンソン病患者の衝動性障害・強迫性障害に関する
質問票の妥当性検討 ————— 30

代謝比率で評価したパーキンソン病患者の大脳皮質の代謝
低下は主に認知機能低下を反映する： [¹⁸F] FDG-PET — 32

パーキンソン病における衝動行動と強迫行動 ————— 34

パーキンソン病と多系統萎縮症における
胃筋電図所見の違い ————— 36

早期パーキンソン病における抑うつ症状の経過 ————— 38

パーキンソン病におけるレボドパ空腸内注入：非運動症状
およびQOL への効果に関する予備的多施設共同試験 — 40

運動障害の鑑別診断における神経化学的バイオマーカー

Neurochemical Biomarkers in the Differential Diagnosis of Movement Disorders

*, **Brit Mollenhauer, MD and Claudia Trenkwalder, MD

*Paracelsus-Elena Klinik, Kassel, Germany

**Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Georg August University, Goettingen, Germany

近年、アルツハイマー病やクロイツフェルト - ヤコブ病などの神経変性認知症の診断に際し、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中の神経蛋白質の神経化学的解析が行われるようになってきた。CSF は中枢神経系を取り囲むように存在し、CSF 蛋白質の中には、血液由来の蛋白質よりも意義のある脳特異的蛋白質も認められている。CSF 中の特異的蛋白質濃度は、中枢神経系疾患のきわめて有望なバイオマーカーとなりうる。我々は、さらに採取が容易な血中バイオマーカーを確立する必要がある。認知症合併の有無にかかわらず、神

経変性疾患では CSF および血中の蛋白質に関する研究においてバイオマーカーによる鑑別診断の有用性が検討されてきた。パーキンソン病、Lewy 小体型認知症、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症の臨床診断は、現在でも主に国際分類基準で定義された臨床症状に頼っている。本論文では、これらの運動障害における CSF バイオマーカーをレビューするとともに、神経変性疾患の神経化学的な生前診断に関して最近発表された報告 (最近の CSF 中 α -シヌクレインに関する知見も含む) について考察する。

Movement Disorders Vol. 24, No. 10, 2009, pp. 1411–1426

Key Word 運動障害, バイオマーカー, 脳脊髄液

科学界は国際臨床分類基準の導入を通じ、神経変性疾患の分類に少なからず努力してきた。特異的で神経防御・神経保護効果の期待できる新薬の登場に伴い、神経変性疾患の正確かつ早期の鑑別診断はとりわけ重要となっている。しかし、神経画像検査などの専門的検査 (technical investigation) に関するコンセンサスが得られ、多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) の補助的診断基準の 1 つとして受け入れられるようになったのは、つい最近のことである。

理想的なバイオマーカーとは何かを考えた場合、その条件として、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の「本質的な神経病理学的特徴を検出できること、神経病理学的な確定症例で妥当性が確認されていること [(AD を検出するための) 診断の感度 > 80%, 他の認知症との鑑別の特異度 > 80%], 信頼性が高く、再現性があり、非侵襲的で、容易に実施でき、安価であること、少なくとも 2 つの独立した試験で検討されていること」が挙げられる^{1,2}。

最近、National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders (NINCDS-ADRDA) の AD 作業部会による基準が改訂され、AD のバイオマーカーに関しては次のように記載された。「AD のバイオマーカーに関するエビデンスも増えつつあり、これらを新たな AD 診断研究基準に加えることが容認される」³。この研究基準の最新版では、専門的検査 (画像検査や CSF 蛋白質検査など) を補助的手段と位置づけている。最近開発された病態特異的アミロイド蛋白質の *in vivo* 画像検査 (Pittsburg compound B による)⁴ も研究基準に取り入れられた。CSF を用いる診断技術はエビデンスに基づいており、比較的安価で、広く利用可能であるにもかかわらず、検討対象となるまでに 15 年を要した^{5,6}。

CSF バイオマーカー

神経変性疾患では、脳周囲の体液である CSF は腰椎穿

刺で採取できる。CSF 組成が脳の生化学的変化をある程度反映していることは明らかである。

一般に疾患特異的バイオマーカーは、その疾患の生化学的特徴 [例えばパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) ではドパミン作動性経路]、神経病理学的特徴および/または神経生理学的特徴 (例えばシヌクレイノパチーでは α -シヌクレイン) を反映する。代用マーカーと呼ばれる別のタイプのバイオマーカーは、疾患に特異的な生化学的、神経病理学的および/または神経生理学的特徴とは独立した様々な発現パターンを反映する。

CSF における蛋白質動態

血液-脳 (厳密には血液-CSF) 関門を形態学的に捉えた「漏出 (leakage)」モデルとは対照的に、これを分子流速と CSF 流量のより動的なプロセスとして捉える最近の理論により、少なくとも CSF 蛋白質濃度の調節に関する我々の理解は深まった⁷。CSF 蛋白質濃度はその起源 (血液または脳) に依存し、血液由来蛋白質濃度は、脊髄に沿った CSF への受動拡散によって脳室から腰椎腔 (lumbar space) に至るまでの間、持続的に上昇していく^{7,8}。CSF が流れるための駆動エネルギーは、動脈血液系と静脈血液系の圧力差で生じる⁹。血液-脳関門が障害された場合には、主として CSF 流量が³ CSF 中の血液由来蛋白質濃度を調節することになる。CSF 流量が低下すると、それらの蛋白質の分子流速が増加する^{8,10}。

方法

Table 1 に、PD, Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB), MSA, 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP), 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) を対象とした CSF バイオマーカーに関する既発表研究の概要を示す。この一覧表はすべての研究を網羅したものではなく、以下の用語で検索した PubMed 論文である (2008 年 5 月まで)。単一疾患名としての「パーキンソン病 (Parkinson disease)」 「Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies)」 「多系統萎縮症 (multiple system atrophy)」 「進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy)」 「大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration)」, ならびに「脳脊髄液 (cerebrospinal fluid)」。適格基準は、(a) バイオマーカーに焦点を絞った研究、(b) 対象患者が 7 名を超える研究、

(c) 死後ではなく生前のヒトへの腰椎穿刺で得た CSF の研究、とした。

すべての研究に共通する限界として、感度と特異度が低い、独立したコホートによって結果の再現性が検証されていない、疾患特異的な蛋白質もしくは蛋白質パターンの測定方法はごく新しいものである、などが挙げられる。

神経変性疾患に関連する CSF 蛋白質

タウ蛋白質

リン蛋白質タウ (68 kDa) は微小管の安定化に重要な役割を果たし、自然状態では折りたたまれていない微小管関連蛋白質である¹¹。AD における神経原線維変化は、対をなすらせん状の蛋白フィラメントで、神経細胞の細胞骨格に認められる^{12,13}。これらの蛋白フィラメントは、微小管に関連する不溶性かつ安定性の低分子タウ蛋白ポリマーである¹⁴。微小管への親和性は、潜在する 79 部位の異なるリン酸化によって調節されている^{15,16}。フィラメント状沈着物を伴うヒト疾患の場合、タウ蛋白質は過剰にリン酸化されているが、これはフィラメント集合に先立つ初期変化であると考えられる^{13,17}。

AD 患者では CSF 総タウ蛋白質 (以下、CSF タウ蛋白質とする) 濃度が³ 上昇するが、その濃度は 300 ~ 900 pg/mL と研究によって異なっている^{18,19}。ただし、タウオパチー以外の神経変性疾患でも、複数の単独例で CSF タウ蛋白質濃度の上昇が認められている^{20,21}。一方、タウオパチーであっても正常な CSF タウ蛋白質が³ 検出される場合もある^{22,23}。これらの結果から、CSF タウ蛋白質はタウ関連疾患に特異的な所見ではないと考えられる。

クロイツフェルト-ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) 患者の CSF タウ蛋白質濃度は通常 1,300 pg/mL を超え、広範な神経細胞喪失による細胞内分画を反映している^{24,25}。さらに、脳卒中のような他の急性神経疾患でも CSF タウ蛋白質濃度の上昇を示すことから、神経細胞喪失のマーカーとしての役割を担っていることが示唆される²⁶。

CSF タウ蛋白質濃度の測定は、PD ならびに認知症を伴う PD (Parkinson's disease with dementia; PDD) と AD との鑑別に役立つ可能性がある²⁷。対照群と比べると PD および PDD の CSF タウ蛋白質の差はわずかである²⁸ (PDD 73 例, PD 23 例, 非認知症性神経疾患の対照 41 例; カットオフ値 250 pg/mL での PDD に対する感度 42%, 特異度 88%)。DLB の場合には、CSF タウ蛋白質濃度は AD より

Table 1 パーキンソン病 (PD), Lewy 小体型認知症 (DLB), 多系統萎縮症 (MSA), 進行性核上性麻痺 (PSP), 大脳皮質基底核変性症 (CBD) の CSF バイオマーカー

Marker	PD	DLB	MSA	PSP	CBD
8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHDG), 8-hydroxyguanosine (8-OHG)	129,130		129		
Acetyl choline	126-128				
Angiotensin-converting enzyme (ACE)	131,132	133		131	
Acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE)	134-139		140	141-143	
Amino acids and metabolites	144-158	159,160	156,158,161		
Annexin V	162				
Bcl-2 protein	163				
Biogene amine and their metabolites	30,132,135,139, 155,164-193	119,120	(30,101,140,164, 165,184,194,195		
C4d complement protein				196	
cAMP and cGMP	197-201				
Carnitine	202				
Ceruloplasmin	203				
Chromogranin A and B	204				
Coenzyme Q-10	205				
Delta-sleep-inducing peptide (DSIP), phosphorylated Delta-sleep-inducing peptide (p-DSIP)	206				
DJ-1 (PARK7)	207				
Dipeptidyl-aminopeptidase II (DAP II)	208				
Ferroxidase	209				
Ferritin	210,211		210		
Glial fibrillary acidic protein (GFAP)	30,116		30,116		
Glutathione peroxidase (GPx)					
4-hydroxynonenal (HNE)-conjugated GPx				212	
Growth hormone (GH), GH-releasing hormone (GHRH)				213	
Growth-associated protein 43 (GAP-43)	214				
Harman and norharman	215				
Heart-fatty acid binding protein (H-FABP)	93	91-93			
Homocarnosine	151				
Homocystein	216				
Hydroxyindoleacetic acid (HYDA)			140		
Interleukins	217,218	219			
Isoprostanes	220				
Lysosomal enzymes	221				
Metals	222-228	229	230		
Methionine-enkephalin	172,231				
Methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (2-MDTIQ); (1-MDTIQ, salsolinol); N-methyl-norsalsolinol	187,188,232				
Myelin basic protein (MBP)	30		30,31		
Neopterin and biopterin	157,233,234				
Neural thread protein	235			236	
Neurofilaments heavy and light chain (NFL, NFH)	31,115,116	237	101,115,116, 195,238,239	115,116,239	
Neuronspecific enolase (NSE)	30		30,101		
Neuropeptides	135,139, 165, 172, 185, 197, 231, 240-248		165,249	249,250	
Neuroserpins		133			
Nitrite, nitrate, nitric oxide metabolites	199,210, 251-253	159	210		
Orexin A/hypocretin-1	110	110,254	101,255	110	110
Oxidative stress indices	227				
Post-proline cleaving enzyme	208				
Proteins 14-3-3		256-259			
Reelin	260			260	
S100B protein	30	20,261	30,101		
Secretogranin II	204				
Soluble forms of intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) and platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (sPECAM-1)		133			
Superoxide dismutase activity (SOD) (Cu, Zn, MN)	227,262			212,263	
Tau isoforms	264	264		264	264
Tau protein (total)	27,28,31,154, 214,235,265	20,33,39,54,93, 219,237,261, 264,266-270	30,101	22,32,271	22,32,56, 271,272
Tau protein phosphorylated	27	39,237,261,264, 267,270,273-275		271	56,271

Table 1 (つづき)

Marker	PD	DLB	MSA	PSP	CBD
Thyroid-stimulating hormone (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH)				213	
TNF-alpha	276				
Transglutaminase	277				
Urate	278				
Vitamins alpha-tocopherol (vitamin E); Thiamine (vitamin B1)	154,279,280		194		
Xanthine	278				
α -synuclein (total and oligomeric)	74,77-79, 86,281	78,281	281		
β 2-microglobulin	282				
β -Amyloid 1-40		20,269			
β -Amyloid 1-40* (oxidized)	58,59,266	58,59,266			
β -Amyloid 1-42	28,54,55,214, 265,283	20,33,39,54,219, 237,270,275	55	55,271	56,289
β -Amyloid peptide pattern	57	57	57	57	57

死後ではなく生前のヒトへの腰椎穿刺で得た CSF を対象とし、バイオマーカーに焦点を当てた対象患者 8 例以上の研究のみを掲載した (齧歯類の CSF のみを扱った研究は除外)。

も低く、PD および PDD よりも高い²⁰ (DLB 71 例, AD 67 例, 非認知症性神経疾患の対照 41 例)。興味深いことに、分類基準²⁹で「DLB がほぼ確実 (probable DLB)」と判定された患者は、CSF タウ蛋白質濃度が低い傾向にある²⁰。最近の研究では、MSA 患者 [パーキンソン型多系統萎縮症 (parkinsonian variant of multiple system atrophy; MSA-P) および小脳型多系統萎縮症 (cerebellar variant of multiple system atrophy; MSA-C)] の CSF タウ蛋白質濃度が PD 患者よりも高いことが示されたが、これは PD に比べ MSA では軸索変性がより広範囲なせいかもしれない³⁰ (MSA-P 15 例, MSA-C 14 例, PD 35 例; 感度 95%, 特異度 77%)³¹ (MSA-P 19 例, PD 31 例; 感度 76%, 特異度 97%)。Urakami ら²²が報告しているように、CBD では、CSF タウ蛋白質濃度が対照および PSP 患者に比べてわずかに高かった (CBD 10 例, PSP 12 例)³² (CBD 27 例, PSP 30 例; カットオフ値 180 pg/mL で感度 81%, 特異度 80%)。この所見は、非常に小規模ではあるが、独立したサンプルセット³³でも確認された (CBD 3 例, PSP 6 例)。

タウ蛋白質のリン酸化が過剰に亢進すると、神経原線維変化の促進プロセスを通してその凝集が加速されることから、CSF 中のリン酸化タウ蛋白質の定量化は、神経細胞喪失とは別に、AD のより特異的なマーカーとして用いられる可能性がある³⁴。1995 年に Blennow らは、スレオニン 181 でリン酸化された CSF タウ蛋白質 (p タウ蛋白質 181) 濃度は、AD 患者では健常対照および他の神経変性疾患患者よりも高いことを初めて示した²⁷。CSF タウ蛋白質の異なるエピトープのリン酸化については、その診断的価値が解析されている^{23,27,35,36}。

タウ蛋白質のリン酸化は、DLB と AD との神経病理学

的な共通点であるが、DLB の方がより小規模である^{37,38}。一部の CSF 研究では、DLB と AD との鑑別における特異度は、総タウ蛋白質よりも p タウ蛋白質 181 の方が高いとしている³⁹ (DLB 18 例, AD 23 例)。

アミロイド β ペプチド

120 kDa の膜貫通性アミロイド前駆体蛋白質 (amyloid precursor protein; APP) が 3 つの異なるセクレターゼで酵素的に切断されると、長さの異なる複数のアミロイド β (A β) ペプチドが産生される。これらはカルボキシル末端側が短縮もしくは延長された A β ペプチドである⁴⁰。この切断は、 β セクレターゼ (BACE-1 と呼ばれる) と γ セクレターゼによるアミロイド産生プロセッシング^{41,42}と、 α セクレターゼと呼ばれるメタロプロテアーゼによる非アミロイド産生プロセッシング⁴³に分けられる。切断後に生じるペプチドは、その長さや翻訳後酸化程度によって凝集傾向が異なる⁴⁴。AD および DLB 患者の脳内に沈着するアミロイドプラーク^{40,45}は、主として A β 1-42 などの A β ペプチドのカルボキシル末端延長型からなる。トランスジェニックマウスを用いた研究では、APP の欠損が神経機能障害を引き起こすことが示されている⁴⁶。

1992 年に、Seubert らは CSF などの細胞外にも A β が存在することを明らかにした⁵。この観察所見は、AD の診断検査法を開発する新たなきっかけとなった。まず Motter らは、神経疾患の対照群 32 例ならびに非認知症の対照群 20 例に比べ、AD 患者 37 例では CSF の A β 1-42 濃度が有意に低いことを報告した⁶。その後、この成績を再現するいくつかの独立した多施設共同研究が報告されている¹⁹。その中には神経病理学的変化との相関を

示す研究もあったが⁴⁷、その研究は最適とは言えない死後採取 CSF で実施されていた（下記参照）。脳内の A β プラークが A β 1-42 の「巣窟（sink）」として働き、脳と CSF 間の可溶性 A β 1-42 の輸送を妨げるとの理論^{6,48}は、AD 患者で CSF 中の A β 1-42 が少ない理由として広く受け入れられている。

CSF 中の A β 1-42 は従来の ELISA（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay）法、免疫沈降質量分析法、ウエスタン/イムノブロット法で測定することができる^{6,49,50}。A β のドデシル硫酸ナトリウム（sodium dodecylsulfate; SDS）-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（polyacrylamide gel electrophoresis; PAGE）/イムノブロット法は Wiltfang ら⁵⁰によって導入された方法で、A β ペプチドと他の APP 代謝物を電気泳動により分離し、ウエスタン/イムノブロットで超高感度に検出することができる。この方法では、8 M 尿素処理を加えることによって1つのアミノ酸のみが異なる CSF A β ペプチドも分離可能である。本法で検討した結果、A β ペプチド 1-42、1-40、1-39、1-38、1-37 が CSF およびその他の細胞外体液中に恒常的に存在することが明らかになった⁵¹。検出限界は、A β ペプチド 1-40 が 600 pg/mL、A β ペプチド 1-42 が 1 pg/mL であった⁵²。アッセイ間およびアッセイ内変動は 10% 未満であった⁵³。この方法には従来の ELISA 法を上回る価値のあることは明らかであるが、複数の独立した研究グループあるいはより多くのサンプルによって結果の妥当性が確認されていないため、本法をハイスループット解析（大量高速解析）に用いるのは適当ではない。

一般に A β ペプチドは翻訳後修飾（特にメチオニン 35 の酸化）を非常に受けやすいため、解析前試料の取り扱いにはきわめて重要である（下記参照）。

大部分の研究では、PD 患者の CSF A β 1-42 は対照群と比べ正常ないし軽度低下していると報告されているが、DLB 患者の CSF A β 1-42 は通常低下している⁵⁴（PD 15 例、DLB 11 例、対照 19 例）。PD 患者の CSF A β 1-42 濃度は、より長期の罹病期間および認知障害の併発に伴って低下する傾向がある²⁸（PD 73 例、PDD 23 例、神経疾患の対照 41 例；カットオフ値 350 pg/mL での PDD に対する感度 85%、特異度 41%）⁵⁵（PD 48 例、健常対照 32 例）。このような A β 1-42 濃度の低下は、MSA⁵⁵（MSA 36 例）に加え、一部の研究では PSP と CBD でも認められ⁵⁵（PSP 15 例）⁵⁶（PSP 18 例、CBD 9 例、神経疾患の対照 43 例；AD と比較した場合の感度と特異度は PSP では 43% と 92%、CBD では 64% と 91%）、ウエスタン/イムノブロッ

ト法でも確認されている⁵⁷（PD 11 例、PSP 20 例、CBD 12 例、MSA 18 例、DLB 20 例、神経疾患の対照 19 例）。

A β 1-40^{OX}

最近、SDS-PAGE/イムノブロット法により、新規の A β ペプチドが同定された。このペプチドは、すでに知られている断片 A β 1-40 によく似た生理化学的性質をもつことが示されたが、易動度は非定型的であった。その後、このペプチドは α ヘリックス構造を有する、A β 1-40 の酸化型（A β 1-40^{OX}）と同定された^{58,59}。DLB 患者（21 例）では、PDD 患者（21 例）や非認知症対照群（23 例）に比べ A β 1-40^{OX} が特異的に上昇することが示されている。AD 患者では A β 1-40^{OX} がやや上昇しているが、DLB との重複はわずかであるため、DLB では A β 1-40^{OX} が独自の病態生理学的代謝を受けているとの議論も成り立つと考えられる。ただし、これについては独立した研究グループによるさらなる解明と結果の再現が必要である。A β 1-40^{OX} をマーカーとする診断感度はそれぞれ 81% および 71% であった。

CSF および血清中の α -シヌクレイン

α -シヌクレインは 140 個のアミノ酸からなり、主としてシナプス前に存在し、PD と DLB の病理学的特徴である Lewy 小体や、MSA のグリア細胞質封入体に認められる細胞内凝集体の主要成分である^{60,61}。約 16 kDa の α -シヌクレインをコードする SNCA 遺伝子において、遺伝性のパーキンソンニズムと認知障害を引き起こす 3 つ（本論文執筆時）のミスセンス変異が発見されたのに続き⁶²⁻⁶⁴、新たに SNCA 遺伝子の重複（multiplication）現象が確認されている^{65,66}。発症年齢や臨床症状の重症度、とりわけ認知機能の低下は、遺伝子量（duplication ないし triplication）に依存すると考えられる。

α -シヌクレインのホメオスタシスに関する生体内動態は様々な代謝イベントによって変化し、この動態に応じてシヌクレイノパチーが促進される²²³。 α -シヌクレインの動態を変化させる代謝イベントには、合成速度の上昇⁶⁸、protofibril（原線維）を生成する変異体の沈着増加⁶⁹、セリン 129 の持続的リン酸化⁷⁰、C 末端の短縮、分解の低下⁷¹などがある。最近、 α -シヌクレインの分解経路が検討され、プロテオソームあるいはリソソーム活性の関与が示された⁷¹⁻⁷³。細胞内 α -シヌクレインが減少する別の機序として、細胞間腔への放出が考えられる⁷⁴。完全長の α -シヌクレインは、血漿や調製細胞培養液などの生

体試料中において検出されている^{73,74}。したがって、我々のグループや他の研究者は、細胞外 α -シヌクレインの定量化がシヌクレイノパチーの有望なバイオマーカーになりうると判断している⁷⁵⁻⁷⁸。

ヒト CSF 中に α -シヌクレインが存在することは、これまで2つの研究で報告されている。1つ目の研究では、 α -シヌクレインに対する同一抗体が濃縮と検出に使用されたため、非特異的反応である可能性が残されている⁷⁹。2つ目の研究では、剖検時に CSF が採取されたため、自己融解が結果に影響した可能性がある⁷⁴。CSF 中に α -シヌクレインが存在することの最終的な証明は、アフィニティ濃縮と質量分析によって示された⁷⁸。

腰椎穿刺で採取した CSF に関する複数の独立した横断的研究では、PD および DLB 患者の CSF α -シヌクレインは、対照患者や AD 患者に比べ有意に少ないことがサンドイッチ ELISA 法による測定で示された⁷⁸ (PD 8 例, DLB 55 例, 神経疾患の対照 13 例; これは独立したサンプルサブセットは PD 5 例, DLB 6 例, 健常対照 4 例)⁷⁷ (PD 33 例, 健常対照 9 例と神経疾患の対照 29 例からなる対照被験者 38 例; 受信者動作特性曲線下面積 0.874)。これらとは別の ELISA 法による研究では、同様の結果は認められなかった⁸⁰ (PD 15 例, DLB 15 例, 健常対照 55 例)。

現時点では CSF 中の α -シヌクレインが減少する機序は明らかにされていないが、第1に α -シヌクレインの細胞内凝集による細胞間腔への放出低下、第2に SNCA 遺伝子転写の変化⁸¹, mRNA 発現の変化⁸², あるいは蛋白質プロセッシング⁷⁰の変化、第3に CSF への血漿 α -シヌクレインの透過低下を伴う CSF 流量増加、第4に CSF からの α -シヌクレインのクリアランス率の上昇⁸³, 第5に未知の因子あるいは複数の機序の協同による可能性が考えられる。

末梢血漿中の α -シヌクレインに関する研究では、一貫した結果が得られていない。Lee らは、市販の ELISA キットを用いて、PD および MSA では年齢を一致させた健常対照と比べ血漿 α -シヌクレイン濃度が上昇していることを報告した⁸⁴ (PD 105 例, MSA 38 例, 健常対照 51 例)。一方、Li らはウエスタンブロット法による測定で、PD 患者では健常対照に比べ血漿 α -シヌクレイン濃度が低下していることを報告した⁸⁵ (PD 27 例, 健常対照 11 例)。この不一致は、ELISA 法ではオリゴマーとその他の交差反応分子も併せて定量されたためと考えられている。一方、El-Agnaf らはオリゴマー α -シヌクレイン特異的 ELISA 法を開発し、PD 患者では対照に比べ血漿濃度が

上昇していることを見出した²⁴² (PD 34 例, 非神経疾患の対照 27 例; 感度 51%, 特異度 85%)。

抗体ならびに全 α -シヌクレインおよびオリゴマー α -シヌクレインの ELISA 法については、特異性に関してさらなる検証が必要であり、血液および CSF を様々なコホートで検討する独立した研究も必要である。

心臓由来脂肪酸結合蛋白質

当初、心臓由来脂肪酸結合蛋白質 (heart-type fatty acid-binding protein; H-FABP) は、CJD の CSF バイオマーカー候補として2次元ゲル電気泳動法で同定された⁸⁷。脂肪酸結合蛋白質は、脂肪酸の取り込み、輸送、代謝に関与する 14 ~ 16 kDa の細胞質蛋白質である。心筋から最初に精製された H-FABP は⁸⁸, 心虚血と脳傷害の生化学マーカーとしてすでに評価されている⁸⁹。H-FABP は、脳での発現も含め、広汎な組織分布を示すことが確認されている⁹⁰。

CJD 症例では CSF 中 H-FABP 濃度が上昇していることが独立した複数の研究グループによって示されているが、これは神経変性に起因する可能性が最も高い^{87,91}。血清 H-FABP 濃度の上昇はすでに DLB と PD で示されており⁹² (PD 63 例, DLB 17 例, AD 23 例, 神経疾患の対照 10 例; DLB と AD を比較した場合の感度 47%, 特異度 91%)⁹³ (PD 45 例, PDD 25 例, 神経疾患の対照 51 例; DLB と AD を比較した場合の感度 71%, 特異度 69%, PDD と対照を比較した場合の感度, 特異度 64%), その原因として心臓交感神経組織の損傷が考えられる。血清 H-FABP 濃度と¹²³I-メタヨードベンジルグアニン (metaiodobenzyl guanine; MIBG) 心筋シンチグラフィの相関は、血清濃度が交感神経組織の損傷を反映することを示している⁹⁴。

S100B 蛋白質

S100 蛋白質は、細胞質に存在する 21 kDa の二量体カルシウム結合蛋白質ファミリーの一員で、星状膠細胞とシュワン細胞に認められる⁹⁵ (Bloomfield⁹⁶ の総説参照)。様々な機序で細胞間腔に放出される S100B 蛋白質の β アイソマー⁹⁷は、急性神経疾患⁹⁸のみならず神経変性疾患^{99,100}においても CSF 中での増加が示されている。S100B 蛋白質は一部の DLB 患者でわずかに増加することが示されているが²⁰ (DLB 71 例, 非認知症性神経疾患の対照 41 例), MSA と PD³⁰ (MSA-C 14 例, MSA-P 15 例, PD 35 例; PD と MSA の鑑別に関する感度 79%, 特異度 45%), あるいは MSA-P と MSA-C¹⁰¹ (MSA-P 19 例, MSA-C 26 例)との間で差は認められていない。

ヒポクレチン-1 (オレキシン-A)

ヒポクレチン-1は、外側視床下部ニューロンの小さなサブセットで産生される33アミノ酸からなる神経ペプチドで、脳のほぼ全域に広く投射し、睡眠と覚醒の調節に関与している (Zeitlerら¹⁰²の総説参照)。ノックアウトマウスのデータでは、ヒポクレチン-1の神経伝達障害とナルコレプシー様症状との関連が示されている¹⁰³。ナルコレプシー患者ではヒポクレチン-1ニューロン数が減少している¹⁰⁴。臨床的には、ナルコレプシー患者におけるこのニューロンの減少はCSF中のヒポクレチン-1濃度の低下を伴っており、特に脱力発作を併発する患者で著しい^{105,106}。このような減少は、神経変性など¹⁰⁷、他の神経学的状態 (例えば腫瘍および多発性硬化症) による二次性ナルコレプシーでも認められる¹⁰⁶。PDでは、変性変化とLewy小体病変は視床下部領域に及ぶ^{108,109}。

腰椎穿刺によるCSF中のヒポクレチン-1濃度は、ほとんどのPD, DLB, MSA, CBD症例では正常であるが¹⁰⁷ (PD 7例およびその他、健常対照 48例)¹¹¹ (PD 62例, DLB 13例, CBD 7例)¹¹¹ (MSA-P 6例, MSA-C 6例, 年齢を一致させた対照), PSP患者 16例を対象としたある研究では、PSPでは低下することが示された¹¹⁰。その研究ではヒポクレチン-1濃度は罹病期間と逆相関していたが、これはPSPでは特定領域に神経変性が広く分布していることによると考えられた¹¹⁰。

ニューロフィラメント

細胞骨格蛋白質の一員であるニューロフィラメント (neurofilament; NF) はニューロンにのみ発現し、細胞の安定性の維持と、細胞質内粒子や細胞小器官の輸送の円滑化を担っている。NFは、60 kDaのNF-light (NF-L)、100 kDaのNF-medium (NF-M)、110 kDaのNF-heavy (NF-H) の3つのサブユニットからなり、糖化、リン酸化 (phosphorylated neurofilament; NFp) などの翻訳後修飾を受ける。細胞質内におけるNFの異常な蓄積や再分布は、ADやMSA (主としてNFp)^{112,113} およびDLBやPDなど、多くのヒト神経変性疾患で検出されている (Liuら¹¹⁴の総説参照)。

CSF中のNF-L (一部の研究ではNFpも) は、PDや他の神経疾患の対照に比べMSAとPSPで増加が認められ¹¹⁵ (PD 35例, MSA 36例, PSP 14例)¹¹⁶ (PD 19例, PSP 12例, MSA 10例)³¹ (PD 31例, MSA-P 19例, 感度76~94%, 特異度83~97%), DLBでも対照に比べ増加していた¹¹⁷ (DLB 18例, 非神経疾患の対照 26例)。

アミン代謝物

生化学的研究によるとソマトスタチンはドパミン放出の生化学的機構、ひいてはPDの総体的症状に関与している可能性があり¹¹⁸、これを受けてPD, DLB, MSA患者のCSFにおけるモノアミンとその代謝物が研究されている。いくつかの研究で、PDおよびDLB (ADおよび対照と比較) におけるホモバニリン酸 (homovanillic acid; HVA) の減少が報告されているが¹¹⁹ (PD 56例, DLB 14例, 対照 34例)¹²⁰ (AD 58例, DLB 24例; 死後診断), 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindole acetic acid; 5-HIAA) と3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール (3-methoxy-4-hydroxyphenyl-ethylene glycol; MHPG) のCSF濃度は正常ないしわずかに低下することが示されている。

イソプロスタニン

イソプロスタニンとは、フリーラジカル由来の脂質過酸化によって生成される安定なプロスタグランジンアイソマーで、酸化ストレスを反映すると考えられている¹²¹。イソプロスタニンの代謝物は尿、血漿およびCSF中に認められ、ヒト体液中のこれらの定量化は、神経変性疾患における生体内酸化ストレスを評価する上で信頼性の高い基本手段になるとの仮説も提唱されている¹²²。ADにおいてイソプロスタニンは前臨床期や経過観察期も含め広範に研究されているが^{123,124}、神経変性性シヌクレイノパチーに関するデータは未だにわずしかしない¹²⁵。

PD, DLB, MSA, PSP, CBDで実施されたCSF蛋白質バイオマーカーの研究の一覧をTable 1に示す。

複数のCSFバイオマーカーの併用

複数のバイオマーカーの併用が診断精度の向上に有用であることが、最近の研究で示されている^{284,285}。今後も、少量の試料で様々なマーカーを同時に測定できる基本手段が増すにつれ、このような併用はますます一般的となるであろう²⁸⁶。

DLBでは、ELISA法で測定したCSFタウ蛋白質とAβ1-42/Aβ1-37比の併用は、ADとの鑑別において感度100%、特異度92%であった²⁸⁷。血清マーカーとCSFマーカーの併用に関しては、血清H-FABPとCSFタウ蛋白質の比はDLBとADとの鑑別において感度91%、特異度66%であった²⁸⁵。

運動障害における CSF 蛋白質バイオマーカー（具体的には、A β 1-42, NF-L, NF-H, タウ蛋白質, グリア線維性酸性蛋白質, ニューロン特異的エノラーゼ, S100B 蛋白質, ミエリン塩基性蛋白質, 脳関連蛋白質）に関する最近のある総説では、鑑別診断を補助する上で、複数のマーカーの併用が有用であることが明らかにされた²⁸⁷。さらに、神経画像検査、神経化学的検査、嗅覚機能検査など、CSF によらないバイオマーカーと CSF バイオマーカーとの併用も今後重要となる可能性がある¹⁶⁴。

CSF バイオマーカー研究における交絡因子

一般に、解析前試料の取り扱いや生物学的交絡因子などのいくつかの要因がバイオマーカーの研究結果に影響を与える。不適切な試料処理、遠心分離ステップ、保存状態（-80°C以下）、保存容器（ポリプロピレンを除く）は、しばしば翻訳後修飾、変性および/または蛋白質喪失の原因となるが、プロテオミクスやその他のバイオマーカー研究では、凍結解凍サイクルの反復にも考慮する必要がある²⁸⁸。標準操作手順を決めておくことが望ましい²⁸⁹。また死後採取 CSF は、血液や死後自己融解物を混入している可能性があるため（死後経過時間による）、バイオマーカー研究には推奨されない。バイオマーカー研究では試料の小さいサブグループを対象とする独立した検証が必要であり、マーカーと疾患との誤った関連性が検出されることを避けるためには異なる研究グループによる実施が望ましい²⁹⁰。

これらの交絡因子はすべてに当てはまるわけではなく、具体的な試料処理や保存条件はマーカー候補ごとに異なると考えられる。

今後のバイオマーカーの展望

質量分析に基づく新たな方法論は、今後、神経変性疾患や運動障害の新たなバイオマーカーを見出す上で役立つであろう^{290,291}（Zetterberg²⁸⁸の総説参照）。

腰椎穿刺のリスクは低い²⁹²、将来の目標は、末梢血で神経変性疾患の信頼性の高いバイオマーカーを見つけることである。AD のバイオマーカーの領域では、AD は他の神経変性疾患よりも開発が 10 年先行しているが、血液バイオマーカーに関してはまだ高い成功率は得られていない^{293,294}。ただし、フィルターを用いるアレイ方式の

サンドイッチ ELISA など、新たな方法も開発されており、今後、血液によるバイオマーカー検査が発展する可能性がある^{295,296}。さらに、PD の血液トランスクリプトームマーカーの妥当性確認の見通しは明るい²⁹⁷。単核血液細胞は血液と脳コンパートメントとの間を行き来して脳の転写の異常状態を末梢に伝えるが²⁹⁸、これは血液トランスクリプトームに反映されることが示されている。

現時点では個々の患者でカットオフ値を決定できないため、CSF 解析は運動障害の臨床診断を単に補強する程度である。当分の間、運動障害の CSF および血液バイオマーカーについて、エビデンスに基づく研究はあまり出てこないであろう。また、特に早期、さらには前臨床段階における診断能力および予後判定能力に関し、大部分のマーカーは未だに疾患非特異的であり、さらに一部のマーカーではさらなる妥当性確認が必要である。CSF 中の α -シヌクレインのような有望なバイオマーカーについては、臨床分類が同等の独立した大規模サンプルサブセットでの妥当性確認が必要であり、他の疾患特異的マーカーについても最適なコホート（剖検で疾患が証明済み）および健常対照で検討する必要がある。

謝辞

本研究は、Dr. W. Jackstaedt Fellowship des Stiftersverbandes fuer die Deutsche Wissenschaft, 米国パーキンソン病協会 (APDA), Michael J. Fox Foundation の支援を受けた (B.M. に対して)。

著者の役割

B.M. は本総説の目的とデザインの策定、表の項目の選択、原稿作成を担当した。C.T. はアイデアの提供と原稿の校閲を担当した。

REFERENCES

1. Trojanowski JQ, Growdon JH. A new consensus report on biomarkers for the early antemortem diagnosis of Alzheimer disease: current status, relevance to drug discovery, and recommendations for future research. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57:643–644.
2. Wiltfang J, Lewczuk P, Riederer P, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: the role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:69–84.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734–746.
4. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306–319.
5. Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, et al. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature* 1992;359:325–327.
6. Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, et al. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995;38:643–648.
7. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF)—a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1994;122:189–203.
8. Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 2001;310:173–186.
9. Reiber H. Liquorraume, liquorbildung und liquorfluss. In: Wildemann B, Reiber H, Oschmann P, editors. *Neurologische Labordiagnostik*. Thieme Verlag; 2006.
10. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001;184: 101–122.
11. Cleveland DW, Spiegelman BM, Kirschner MW. Conservation of microtubule associated proteins. Isolation and characterization of tau and the high molecular weight microtubule associated protein from chicken brain and from mouse fibroblasts and comparison to the corresponding mammalian brain proteins. *J Biol Chem* 1979;254:12670–12678.
12. Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Occurrence of neurofil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neurosci Lett* 1986; 65:351–355.
13. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem* 1986; 261:6084–6089.
14. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1121–1159.
15. Billingsley ML, Kincaid RL. Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration. *Biochem J* 1997;323 (Part 3):577–591.
16. Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;33:95–130.
17. Lee VM, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies: human disease and transgenic mouse models. *Neuron* 1999;24: 507–510.
18. Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, et al. Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology* 1999;53:1488–1494.
19. Hulstaert F, Blennow K, Ivanou A, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999;52:1555–1562.
20. Mollenhauer B, Cepek L, Bibl M, et al. Tau protein, Abeta42 and S-100B protein in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19:164–170.
21. Paraskevas GP, Kapaki E, Liappas I, et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluid tau protein in dementing and nondementing neuropsychiatric disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:163–173.
22. Urakami K, Mori M, Wada K, et al. A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 1999;259: 127–129.
23. Itoh N, Arai H, Urakami K, et al. Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001;50:150–156.
24. Otto M, Wiltfang J, Cepek L, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002;58:192–197.
25. Mollenhauer B, Serafin S, Zerr I, et al. Diagnostic problems during late course in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2003; 250:629–630.
26. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* 2001;297:187–190.
27. Blennow K, Wallin A, Agren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol* 1995;26:231–245.
28. Mollenhauer B, Trenkwalder C, von Ahnen N, et al. Beta-amyloid 1-42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:200–208.
29. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113–1124.
30. Abdo WF, De Jong D, Hendriks JC, et al. Cerebrospinal fluid analysis differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:571–579.
31. Abdo WF, Bloem BR, Van Geel WJ, Esselink RA, Verbeek MM. CSF neurofilament light chain and tau differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2007;28:742–747.
32. Urakami K, Wada K, Arai H, et al. Diagnostic significance of tau protein in cerebrospinal fluid from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2001;183:95–98.
33. Arai H, Morikawa Y, Higuchi M, et al. Cerebrospinal fluid tau levels in neurodegenerative diseases with distinct tau-related pathology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236:262–264.
34. Hampel H, Goemitz A, Buerger K. Advances in the development of biomarkers for Alzheimer's disease: from CSF total tau and Abeta(1-42) proteins to phosphorylated tau protein. *Brain Res Bull* 2003;61:243–253.
35. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, et al. Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. *Arch Neurol* 2002;59: 1267–1272.
36. Hu YY, He SS, Wang XC, et al. Elevated levels of phosphorylated neurofilament proteins in cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients. *Neurosci Lett* 2002;320:156–160.
37. Arima K, Hirai S, Sunohara N, et al. Cellular co-localization of phosphorylated tau- and NACP/alpha-synuclein-epitopes in lewy bodies in sporadic Parkinson's disease and in dementia with Lewy bodies. *Brain Res* 1999;843:53–61.
38. Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, et al. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2003;60:1586–1590.
39. Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease with Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Biol Psychiatry* 2008;64:850–855.
40. Glenner GG, Wong CW, Quaranta V, Eanes ED. The amyloid deposits in Alzheimer's disease: their nature and pathogenesis. *Appl Pathol* 1984;2:357–369.
41. Vassar R. BACE1: the beta-secretase enzyme in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2004;23:105–114.
42. Takasugi N, Tomita T, Hayashi I, et al. The role of presenilin cofactors in the gamma-secretase complex. *Nature* 2003;422: 438–441.
43. Parkin ET, Trew A, Christie G, et al. Structure-activity relationship of hydroxamate-based inhibitors on the secretases that cleave the amyloid precursor protein, angiotensin converting

- enzyme, CD23, and pro-tumor necrosis factor-alpha. *Biochemistry* 2002;41:4972–4981.
44. Guntert A, Dobeli H, Bohrmann B. High sensitivity analysis of amyloid-beta peptide composition in amyloid deposits from human and PS2APP mouse brain. *Neuroscience* 2006;143:461–475.
 45. Jendroska K, Kashiwagi M, Sassoon J, Daniel SE. Amyloid beta-peptide and its relationship with dementia in Lewy body disease. *J Neural Transm Suppl* 1997;51:137–144.
 46. Perez RG, Zheng H, Van der Ploeg LH, Koo EH. The beta-amyloid precursor protein of Alzheimer's disease enhances neuron viability and modulates neuronal polarity. *J Neurosci* 1997;17:9407–9414.
 47. Strozzyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003;60:652–656.
 48. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 2006;59:512–519.
 49. Portelius E, Zetterberg H, Andreasson U, et al. An Alzheimer's disease-specific beta-amyloid fragment signature in cerebrospinal fluid. *Neurosci Lett* 2006;409:215–219.
 50. Wiltfang J, Smirnov A, Schmierstein B, et al. Improved electrophoretic separation and immunoblotting of beta-amyloid (A beta) peptides 1-40, 1-42, and 1-43. *Electrophoresis* 1997;18:527–532.
 51. Lewczuk P, Esselmann H, Bibl M, et al. Electrophoretic separation of amyloid beta peptides in plasma. *Electrophoresis* 2004;25:3336–3343.
 52. Wiltfang J, Esselmann H, Cupers P, et al. Elevation of beta-amyloid peptide 2-42 in sporadic and familial Alzheimer's disease and its generation in PS1 knockout cells. *J Biol Chem* 2001;276:42645–42657.
 53. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, et al. Highly conserved and disease-specific patterns of carboxyterminally truncated Abeta peptides 1-37/38/39 in addition to 1-40/42 in Alzheimer's disease and in patients with chronic neuroinflammation. *J Neurochem* 2002;81:481–496.
 54. Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:1875–1876.
 55. Holmberg B, Johnels B, Blennow K, Rosengren L. Cerebrospinal fluid Abeta42 is reduced in multiple system atrophy but normal in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2003;18:186–190.
 56. Noguchi M, Yoshita M, Matsumoto Y, Ono K, Iwasa K, Yamada M. Decreased β -amyloid peptide42 in cerebrospinal fluid of patients with progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* 2005;237:61–65.
 57. Mollenhauer B, Bibl M, Esselmann H, et al. Tauopathies and synucleinopathies: Do cerebrospinal fluid beta-amyloid peptides reflect disease-specific pathogenesis? *J Neural Transm* 2007;114:919–927.
 58. Bibl M, Mollenhauer B, Lewczuk P, et al. Validation of amyloid-beta peptides in CSF diagnosis of neurodegenerative dementias. *Mol Psychiatry* 2007;12:671–680.
 59. Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, et al. CSF amyloid-beta-peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Brain* 2006;129 (Part 5):1177–1187.
 60. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839–840.
 61. Gai WP, Power JH, Blumberg PC, Blessing WW. Multiple-system atrophy: a new alpha-synuclein disease? *Lancet* 1998;352:547–548.
 62. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045–2047.
 63. Kruger R, Kuhn W, Muller T, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998;18:106–108.
 64. Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004;55:164–173.
 65. Chartier-Harlin M-C, Kachergus J, Roumier C, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *The Lancet* 2004;364:1167–1169.
 66. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003;302(5646):841.
 67. Cookson MR. The biochemistry of Parkinson's disease. *Annu Rev Biochem* 2005;74:29–52.
 68. Outeiro TF, Lindquist S. Yeast cells provide insight into alpha-synuclein biology and pathobiology. *Science* 2003;302:1772–1775.
 69. Conway KA, Lee SJ, Rochet JC, Ding TT, Williamson RE, Lansbury PT, Jr. Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both alpha-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: implications for pathogenesis and therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:571–576.
 70. Anderson JP, Walker DE, Goldstein JM, et al. Phosphorylation of Ser 129 is the dominant pathological modification of alpha-synuclein in familial and sporadic Lewy body disease. *J Biol Chem* 2006;281:29739–29752.
 71. Cuervo AM, Stefanis L, Fredenburg R, Lansbury PT, Sulzer D. Impaired degradation of mutant alpha-synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science* 2004;305:1292–1295.
 72. Shin Y, Klucken J, Patterson C, Hyman BT, McLean PJ. The co-chaperone carboxyl terminus of hsp70-interacting protein (CHIP) mediates [alpha]-synuclein degradation decisions between proteasomal and lysosomal pathways. *J Biol Chem* 2005;280:23727–23734.
 73. Lee HJ, Patel S, Lee SJ. Intravesicular localization and exocytosis of alpha-synuclein and its aggregates. *J Neurosci* 2005;25:6016–6024.
 74. El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, et al. Alpha-synuclein implicated in Parkinson's disease is present in extracellular biological fluids, including human plasma. *FASEB J* 2003;17:1945–1947.
 75. van Geel WJ, Abdo WF, Melis R, Williams S, Bloem BR, Verbeek MM. A more efficient enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of alpha-synuclein in cerebrospinal fluid. *J Neurosci Methods* 2008;168:182–185.
 76. Fjorback AW, Varming K, Jensen PH. Determination of alpha-synuclein concentration in human plasma using ELISA. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:431–435.
 77. Tokuda T, Salem SA, Allsop D, et al. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;349:162–166.
 78. Mollenhauer B, Cullen V, Kahn I, et al. Direct quantification of CSF alpha-synuclein by ELISA and first cross-sectional study in patients with neurodegeneration. *Exp Neurol* 2008;213:315–325.
 79. Borghi R, Marchese R, Negro A, et al. Full length alpha-synuclein is present in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease and normal subjects. *Neurosci Lett* 2000;287:65–67.
 80. Ohrfelt A, Grognet P, Andreassen N, et al. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein in neurodegenerative disorders—A marker of synapse loss? *Neurosci Lett* 2008;450:332–335.
 81. Cantuti-Castelvetri I, Klucken J, Ingelsson M, et al. Alpha-synuclein and chaperones in dementia with Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:1058–1066.
 82. Beyer K, Humbert J, Ferrer A, et al. Low alpha-synuclein 126 mRNA levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Neuroreport* 2006;17:1327–1330.
 83. Chodobski A, Szmydynger-Chodobska J. Choroid plexus: target for polypeptides and site of their synthesis. *Microsc Res Tech* 2001;52:65–82.
 84. Lee PH, Lee G, Park HJ, Bang OY, Joo IS, Huh K. The plasma alpha-synuclein levels in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2006;113:1435–1439.
 85. Li QX, Mok SS, Laughton KM, et al. Plasma alpha-synuclein is decreased in subjects with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2007;204:583–588.
 86. El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, et al. Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J* 2006;20:419–425.

87. Guillaume E, Zimmermann C, Burkhard PR, Hochstrasser DF, Sanchez JC. A potential cerebrospinal fluid and plasmatic marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Proteomics* 2003;3:1495-1499.
88. Heuckeroth RO, Birkenmeier EH, Levin MS, Gordon JI. Analysis of the tissue-specific expression, developmental regulation, and linkage relationships of a rodent gene encoding heart fatty acid binding protein. *J Biol Chem* 1987;262:9709-9717.
89. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta* 2005;352:15-35.
90. Veerkamp JH, Zimmerman AW. Fatty acid-binding proteins of nervous tissue. *J Mol Neurosci* 2001;16:133-142; discussion 151-137.
91. Steinacker P, Mollenhauer B, Bibl M, et al. Heart fatty acid binding protein as a potential diagnostic marker for neurodegenerative diseases. *Neurosci Lett* 2004;370:36-39.
92. Wada-Isoe K, Imamura K, Kitayama M, Kowa H, Nakashima K. Serum heart-fatty acid binding protein levels in patients with Lewy body disease. *J Neurol Sci* 2008;266:20-24.
93. Mollenhauer B, Steinacker P, Bahn E, et al. Serum heart-type fatty acid-binding protein and cerebrospinal fluid tau: marker candidates for dementia with Lewy bodies. *Neurodegener Dis* 2007;4:366-375.
94. Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Ongoing myocardial damage relates to cardiac sympathetic nervous disintegration in patients with heart failure. *Ann Nucl Med* 2005;19:535-540.
95. Kligman D, Hilt DC. The S100 protein family. *Trends Biochem Sci* 1988;13:437-443.
96. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care* 2007;6:121-138.
97. Shashoua VE, Hesse GW, Moore BW. Proteins of the brain extracellular fluid: evidence for release of S-100 protein. *J Neurochem* 1984;42:1536-1541.
98. Berger RP, Pierce MC, Wisniewski SR, et al. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatrics* 2002;109:E31.
99. Maeck L, Meller J, Otto M, Stiens G, Wiltfang J, Stoppe G. Abeta peptide 1-42, Tau protein and S-100B protein level in cerebrospinal fluid of three patients with primary progressive aphasia. *Neurosci Lett* 2002;333:33-36.
100. Sussmuth SD, Tumani H, Ecker D, Ludolph AC. Amyotrophic lateral sclerosis: disease stage related changes of tau protein and S100 beta in cerebrospinal fluid and creatine kinase in serum. *Neurosci Lett* 2003;353:57-60.
101. Abdo WF, van de Warrenburg BP, Kremer HP, Bloem BR, Verbeek MM. CSF biomarker profiles do not differentiate between the cerebellar and parkinsonian phenotypes of multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:480-482.
102. Zeitzer JM, Nishino S, Mignot E. The neurobiology of hypocretins (orexins), narcolepsy and related therapeutic interventions. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:368-374.
103. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-451.
104. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-474.
105. Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001;50:381-388.
106. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59:1553-1562.
107. Ripley B, Overeem S, Fujiki N, et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001;57:2253-2258.
108. Jellinger KA. The pathology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001;86:55-72.
109. Langston JW, Forno LS. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ann Neurol* 1978;3:129-133.
110. Yasui K, Inoue Y, Kanbayashi T, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K. CSF orexin levels of Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* 2006;250:120-123.
111. Abdo WF, Bloem BR, Kremer HP, Lammers GJ, Verbeek MM, Overeem S. CSF hypocretin-1 levels are normal in multiple-system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:342-344.
112. Sternberger NH, Sternberger LA, Ulrich J. Aberrant neurofilament phosphorylation in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:4274-4276.
113. Yazawa I, Giasson BI, Sasaki R, et al. Mouse model of multiple system atrophy alpha-synuclein expression in oligodendrocytes causes glial and neuronal degeneration. *Neuron* 2005;45:847-859.
114. Liu Q, Xie F, Siedlak SL, et al. Neurofilament proteins in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:3057-3075.
115. Holmberg B, Johnels B, Ingvarsson P, Eriksson B, Rosengren L. CSF-neurofilament and levodopa tests combined with discriminant analysis may contribute to the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;8:23-31.
116. Holmberg B, Rosengren L, Karlsson JE, Johnels B. Increased cerebrospinal fluid levels of neurofilament protein in progressive supranuclear palsy and multiple-system atrophy compared with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:70-77.
117. de Jong D, Jansen RW, Pijnenburg YA, et al. CSF neurofilament proteins in the differential diagnosis of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:936-938.
118. Chesselet MF, Reisine TD. Somatostatin regulates dopamine release in rat striatal slices and cat caudate nuclei. *J Neurosci* 1983;3:232-236.
119. Kanemaru K, Yamanouchi H. Assessment of CSF homovanillic acid levels distinguishes dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *J Neurol* 2002;249:1125-1126.
120. Weiner MF, Risser RC, Cullum CM, et al. Alzheimer's disease and its Lewy body variant: a clinical analysis of postmortem verified cases. *Am J Psychiatry* 1996;153:1269-1273.
121. Awad JA, Morrow JD, Takahashi K, Roberts LJ, 2nd. Identification of non-cyclooxygenase-derived prostanoid (F2-isoprostane) metabolites in human urine and plasma. *J Biol Chem* 1993;268:4161-4169.
122. Montine TJ, Markesbery WR, Morrow JD, Roberts LJ, 2nd. Cerebrospinal fluid F2-isoprostane levels are increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998;44:410-413.
123. de Leon MJ, Mosconi L, Li J, et al. Longitudinal CSF isoprostane and MRI atrophy in the progression to AD. *J Neurol* 2007;254:1666-1675.
124. Ringman JM, Younkin SG, Pratico D, et al. Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71:85-92.
125. Connolly J, Siderowf A, Clark CM, Mu D, Pratico D. F2 isoprostane levels in plasma and urine do not support increased lipid peroxidation in cognitively impaired Parkinson disease patients. *Cogn Behav Neurol* 2008;21:83-86.
126. Welch MJ, Markham CH, Jenden DJ. Acetylcholine and choline in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease and Huntington's chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:367-374.
127. Manyam BV, Giacobini E, Colliver JA. Cerebrospinal fluid choline levels are decreased in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;27:683-685.
128. Yamada H, Otsuka M, Fujimoto K, Kawashima K, Yoshida M. Determination of acetylcholine concentration in cerebrospinal fluid of patients with neurologic diseases. *Acta Neurol Scand* 1996;93:76-78.
129. Kikuchi A, Takeda A, Onodera H, et al. Systemic increase of oxidative nucleic acid damage in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurobiol Dis* 2002;9:244-248.
130. Abe T, Isobe C, Murata T, Sato C, Tohgi H. Alteration of 8-hydroxyguanosine concentrations in the cerebrospinal fluid and serum from patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2003;336:105-108.
131. Zubenko GS, Volicer L, Drenfeld LK, Freeman M, Langlais PJ, Nixon RA. Cerebrospinal fluid levels of angiotensin-converting enzyme in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain Res* 1985;328:215-221.

132. Zubenko GS, Marquis JK, Volicer L, Drenfeld LK, Langlais PJ, Nixon RA. Cerebrospinal fluid levels of angiotensin-converting enzyme, acetylcholinesterase, and dopamine metabolites in dementia associated with Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a correlative study. *Biol Psychiatry* 1986;21:1365–1381.
133. Nielsen HM, Londos E, Minthon L, Janciauskiene SM. Soluble adhesion molecules and angiotensin-converting enzyme in dementia. *Neurobiol Dis* 2007;26:27–35.
134. Ruberg M, Rieger F, Villageois A, Bonnet AM, Agid Y. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in frontal cortex and cerebrospinal fluid of demented and non-demented patients with Parkinson's disease. *Brain Res* 1986;362:83–91.
135. Jolkkonen J, Soininen H, Halonen T, et al. Somatostatin-like immunoreactivity in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease and its relation to dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1374–1377.
136. Sirvio J, Soininen HS, Kutvonen R, Hyttinen JM, Helkala EL, Riekkinen PJ. Acetyl- and butyrylcholinesterase activity in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1987;81:273–279.
137. Yoshinaga J, Sasaki T, Ideshita H, Hikiji A, Kuwaki T. Acetylcholinesterase activity in CSF in senile dementia of Alzheimer type, vascular dementia, and Parkinson's disease. *Rinsho Shinkeigaku* 1989;29:376–378.
138. Konings CH, Kuiper MA, Mulder C, Calliauw J, Wolters EC. CSF acetylcholinesterase in Parkinson disease: decreased enzyme activity and immunoreactivity in demented patients. *Clin Chim Acta* 1995;235:101–105.
139. Hartikainen P, Reinikainen KJ, Soininen H, Sirvio J, Soikkeli R, Riekkinen PJ. Neurochemical markers in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis and normal controls. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1992;4:53–68.
140. Polinsky RJ, Brown RT, Burns RS, Harvey-White J, Kopin IJ. Low lumbar CSF levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in multiple system atrophy with autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:914–919.
141. Konagaya M, Konagaya Y, Iida M. [CSF acetylcholinesterase activity in central neurological diseases involving cholinergic systems]. *Rinsho Shinkeigaku* 1992;32:266–271.
142. Ruberg M, Villageois A, Bonnet AM, Pillon B, Rieger F, Agid Y. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activity in the cerebrospinal fluid of patients with neurodegenerative diseases involving cholinergic systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:538–543.
143. Atack JR, Litvan I, Thal LJ, May C, Rapoport SI, Chase TN. Cerebrospinal fluid acetylcholinesterase in progressive supranuclear palsy: reduced activity relative to normal subjects and lack of inhibition by oral physostigmine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:832–835.
144. Abbott RJ, Pye IF, Nahorski SR. CSF and plasma GABA levels in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:253–256.
145. Kuroda H, Ogawa N, Yamawaki Y, et al. Cerebrospinal fluid GABA levels in various neurological and psychiatric diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:257–260.
146. Manyam BV. Low CSF gamma-aminobutyric acid levels in Parkinson's Disease. Effect of levodopa and carbidopa. *Arch Neurol* 1982;39:391–392.
147. Ferraro TN, Manyam BV, Hare TA. Further characterization of in vitro conditions appropriate for GABA determination in human CSF: impact of acid deproteinization and freeze/thaw. *J Neurochem* 1983;41:1057–1064.
148. de Jong PJ, Lakke JP, Teelken AW. CSF GABA levels in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1984;40:427–430.
149. Manyam BV, Tremblay RD. Free and conjugated GABA in human cerebrospinal fluid: effect of degenerative neurologic diseases and isoniazid. *Brain Res* 1984;307:217–223.
150. Araki K, Takino T, Ida S, Kuriyama K. Alteration of amino acids in cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease and spinocerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand* 1986;73:105–110.
151. Bonnet AM, Tell G, Schechter PJ, et al. Cerebrospinal fluid GABA and homocarnosine concentrations in patients with Friedreich's ataxia, Parkinson's disease, and Huntington's chorea. *Mov Disord* 1987;2:117–123.
152. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Vargas C, et al. Neurotransmitter amino acids in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1996;141:39–44.
153. Mally J, Szalai G, Stone TW. Changes in the concentration of amino acids in serum and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1997;151:159–162.
154. Molina JA, Jimenez-Jimenez FJ, Gomez P, et al. Decreased cerebrospinal fluid levels of neutral and basic amino acids in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1997;150:123–127.
155. Tohgi H, Abe T, Takahashi S, Nozaki Y, Kikuchi T. Concentrations of tyrosine, L-dihydroxyphenylalanine, dopamine, and 3-O-methyl-dopa in the cerebrospinal fluid of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1991;127:212–214.
156. Kuiper MA, Teerlink T, Visser JJ, Bergmans PL, Scheltens P, Wolters EC. L-glutamate, L-arginine and L-citrulline levels in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Alzheimer's disease patients. *J Neural Transm* 2000;107:183–189.
157. Widner B, Leblhuber F, Fuchs D. Increased neopterin production and tryptophan degradation in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002;109:181–189.
158. Konings CH, Kuiper MA, Teerlink T, Mulder C, Scheltens P, Wolters EC. Normal cerebrospinal fluid glutathione concentrations in Parkinson's disease, Alzheimer's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;168:112–115.
159. Molina JA, Leza JC, Ortiz S, et al. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of nitric oxide metabolites are increased in dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett* 2002;333:151–153.
160. Molina JA, Gomez P, Vargas C, et al. Neurotransmitter amino acid in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *J Neural Transm* 2005;112:557–563.
161. Tosca P, Canevari L, Di Paolo E, et al. Glutamate and GABA levels in CSF from patients affected by dementia and olivoponto-cerebellar atrophy. *Acta Neurol Scand* 1992;85:430–435.
162. Vermes I, Steur EN, Reutelingsperger C, Haanen C. Decreased concentration of annexin V in parkinsonian cerebrospinal fluid: speculation on the underlying cause. *Mov Disord* 1999;14:1008–1010.
163. Mogi M, Harada M, Kondo T, et al. bcl-2 protein is increased in the brain from parkinsonian patients. *Neurosci Lett* 1996;215:137–139.
164. Goldstein DS, Holmes C, Benth O, et al. Biomarkers to detect central dopamine deficiency and distinguish Parkinson disease from multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:600–607.
165. Martignoni E, Blandini F, Petraglia F, Pacchetti C, Bono G, Nappi G. Cerebrospinal fluid norepinephrine, 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and neuropeptide Y levels in Parkinson's disease, multiple system atrophy and dementia of the Alzheimer type. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1992;4:191–205.
166. Papeschi R, Molina-Negro P, Sourkes TL, Erba G. The concentration of homovanillic and 5-hydroxyindoleacetic acids in ventricular and lumbar CSF. Studies in patients with extrapyramidal disorders, epilepsy, and other diseases. *Neurology* 1972;22:1151–1159.
167. Casati C, Agnoli A, Jori A, Dolfini E. On the relationship between L-DOPA therapy and CSF monoamine metabolites in Parkinson's disease. *Z Neurol* 1973;204:149–154.
168. Watson E, Wilk S. Assessment of cerebrospinal fluid levels of dopamine metabolites by gas chromatography. *Psychopharmacologia* 1975;42:57–56.
169. Chase TN, Eng N, Gordon EK. Biochemical aids in the diagnosis of Parkinson's disease. *Ann Clin Lab Sci* 1976;6:4–10.
170. Extein I, Van Woert M, Roth RH, Bowers MB, Jr. 14C-homovanillic acid in the cerebrospinal fluid of parkinsonian patients after intravenous 14C-L-dopa. *Biol Psychiatry* 1976;11:227–232.
171. Davidson DL, Yates CM, Mawdsley C, Pullar IA, Wilson H. CSF studies on the relationship between dopamine and 5-hydroxytryptamine in Parkinsonism and other movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:1136–1141.
172. Pezzoli G, Panerai AE, Di Giulio A, Longo A, Passerini D, Carenzi A. Methionine-enkephalin, substance P, and homovanillic acid in the CSF of parkinsonian patients. *Neurology* 1984;

- 34:516-519.
173. Drenfeld LK, Albert ML, Volicer L, Langlais PJ, Marquis J, Kaplan E. Parkinson's disease. The possible relationship of laterality to dementia and neurochemical findings. *Arch Neurol* 1984;41:935-941.
174. Volicer L, Drenfeld LK, Freedman M, Albert ML, Langlais PJ, Bird ED. Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in CSF. Difference in Parkinson's disease and dementia of the Alzheimer's type. *Arch Neurol* 1985;42:127-129.
175. Gibson CJ, Logue M, Growdon JH. CSF monoamine metabolite levels in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1985;42:489-492.
176. Kurlan R, Goldblatt D, Zaczek R, et al. Cerebrospinal fluid homovanillic acid and parkinsonism in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1988;24:282-284.
177. Nishi K, Kondo T, Narabayashi H, Takubo H, Muramoto S, Araki H. Unresponsiveness to L-DOPA in parkinsonian patients: a study of homovanillic acid concentration in the cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 1989;92:65-70.
178. Fukuda H, Nakamura S, Hara K, Udaka F, Kameyama M. [Study on the concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in the lumbar cerebrospinal fluid (CSF) in neurological diseases]. *Rinsho Shinkeigaku* 1989;29:1192-1194.
179. Chia LG, Cheng FC, Kuo JS. Monoamines and their metabolites in plasma and lumbar cerebrospinal fluid of Chinese patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1993;116:125-134.
180. Cerebrospinal fluid homovanillic acid in the DATATOP study on Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 1995;52:237-245.
181. Eldrup E, Mogensen P, Jacobsen J, Pakkenberg H, Christensen NJ. CSF and plasma concentrations of free norepinephrine, dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA), and epinephrine in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1995;92:116-121.
182. Chia LG, Cheng LJ, Chuo LJ, Cheng FC, Cu JS. Studies of dementia, depression, electrophysiology and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1995;133:73-78.
183. LeWitt PA, Galloway MP, Matson W, et al. Markers of dopamine metabolism in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1992;42:2111-2117.
184. Gonzalez-Quevedo A, Garcia JC, Fernandez R, Fernandez Cartaya L. Monoamine metabolites in normal human cerebrospinal fluid and in degenerative diseases of the central nervous system. *Bol Estud Med Biol* 1993;41:13-19.
185. Strittmatter M, Hamann GF, Strubel D, Cramer H, Schimrigk K. Somatostatin-like immunoreactivity, its molecular forms and monoaminergic metabolites in aged and demented patients with Parkinson's disease--effect of L-Dopa. *J Neural Transm* 1996;103:591-602.
186. Kanemaru K, Mitani K, Yamanouchi H. Cerebrospinal fluid homovanillic acid levels are not reduced in early corticobasal degeneration. *Neurosci Lett* 1998;245:121-122.
187. Moser A, Scholz J, Nobbe F, Vieregge P, Bohme V, Bamberg H. Presence of N-methyl-norsalsolinol in the CSF: correlations with dopamine metabolites of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1995;131:183-189.
188. Krygowska-Wajs A, Szczudlik A, Antkiewicz-Michaluk L, Romanska I, Vetulani J. Salsolinol, 3-O-methyl-dopa and homovanillic acid in the cerebrospinal fluid of Parkinson patients. *Neurol Neurochir Pol* 1997;31:875-885.
189. Godwin-Austen RB, Kantamaneni BD, Curzon G: Comparison of benefit from L-dopa in Parkinsonism with increase of amine metabolites in the CSF. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:219-223.
190. Pullar IA, Dowson JH, Ahmed R, Chow R, Gillingham FJ. Biochemical investigations in Parkinsonism. A study of the metabolites of the biogenic amines in the lumbar CSF. *Confin Neurol* 1972;34:143-148.
191. Cheng FC, Kuo JS, Chia LG, Dryhurst G. Elevated 5-S-cysteinyldopamine/homovanillic acid ratio and reduced homovanillic acid in cerebrospinal fluid: possible markers for and potential insights into the pathoetiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1996;103:433-446.
192. Kuhn W, Muller T, Gerlach M, et al. Depression in Parkinson's disease: biogenic amines in CSF of "de novo" patients. *J Neural Transm* 1996;103:1441-1445.
193. Zhou G, Shoji H, Yamada S, Matsuishi T. Decreased beta-phenylethylamine in CSF in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:754-758.
194. Botez MI, Young SN. Biogenic amine metabolites and thiamine in cerebrospinal fluid in heredo-degenerative ataxias. *Can J Neurol Sci* 2001;28:134-140.
195. Abdo WF, van de Warrenburg BP, Munneke M, et al. CSF analysis differentiates multiple-system atrophy from idiopathic late-onset cerebellar ataxia. *Neurology* 2006;67:474-479.
196. Yamada T, Moroo I, Koguchi Y, Asahina M, Hirayama K. Increased concentration of C4d complement protein in the cerebrospinal fluids in progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 1994;89:42-46.
197. Volicer L, Beal MF, Drenfeld LK, Marquis JK, Albert ML. CSF cyclic nucleotides and somatostatin in Parkinson's disease. *Neurology* 1986;36:89-92.
198. Covickovic-Sternic N, Kostic VS, Djuricic BM, Bumbasirevic-Beslac L, Nikolic M, Mrsulja BB. Cyclic nucleotides in cerebrospinal fluid of drug-free Parkinson patients. *Eur Neurol* 1987;27:24-28.
199. Ikeda M, Sato I, Yuasa T, Miyatake T, Murota S. Nitrite, nitrate and cGMP in the cerebrospinal fluid in degenerative neurologic diseases. *J Neural Transm Gen Sect* 1995;100:263-267.
200. Navarro JA, Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, et al. Cerebrospinal fluid cyclic guanosine 3'5' monophosphate levels in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1998;155:92-94.
201. Cramer H, Warter JM, Renaud B. Analysis of neurotransmitter metabolites and adenosine 3',5'-monophosphate in the CSF of patients with extrapyramidal motor disorders. *Adv Neurol* 1984;40:431-435.
202. Jimenez-Jimenez FJ, Rubio JC, Molina JA, et al. Cerebrospinal fluid carnitine levels in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1997;145:183-185.
203. Loeffler DA, DeMaggio AJ, Juneau PL, et al. Ceruloplasmin is increased in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease but not Parkinson's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994;8:190-197.
204. Eder U, Leitner B, Kirchmair R, et al. Levels and proteolytic processing of chromogranin A and B and secretogranin II in cerebrospinal fluid in neurological diseases. *J Neural Transm* 1998;105:39-51.
205. Isobe C, Murata T, Sato C, Terayama Y. Increase of oxidized/total coenzyme Q-10 ratio in cerebrospinal fluid in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2007;14:340-343.
206. Ernst A, Cramer H, Strubel D, Kuntzmann F, Schoenenberger GA. Comparison of DSIP- (delta sleep-inducing peptide) and P-DSIP-like (phosphorylated) immunoreactivity in cerebrospinal fluid of patients with senile dementia of Alzheimer type, multi-infarct syndrome, communicating hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol* 1987;235:16-21.
207. Waragai M, Wei J, Fujita M, et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345:967-972.
208. Hagihara M, Mihara R, Togari A, Nagatsu T. Dipeptidyl-aminopeptidase II in human cerebrospinal fluid: changes in patients with Parkinson's disease. *Biochem Med Metab Biol* 1987;37:360-365.
209. Boll MC, Sotelo J, Otero E, Alcaraz-Zubeldia M, Rios C. Reduced ferroxidase activity in the cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1999;265:155-158.
210. Kuiper MA, Mulder C, van Kamp GJ, Scheltens P, Wolters EC. Cerebrospinal fluid ferritin levels of patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and multiple system atrophy. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1994;7:109-114.
211. Dexter DT, Carayon A, Vidailhet M, et al. Decreased ferritin levels in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990;55:16-20.
212. Aoyama K, Matsubara K, Kobayashi S. Aging and oxidative stress in progressive supranuclear palsy. *Eur J Neurol* 2006;13:89-92.
213. Gomez JM, Aguilar M, Navarro MA, Ortolá J, Soler J. Secretion of growth hormone and thyroid-stimulating hormone in patients with dementia. *Clin Investig* 1994;72:489-493.
214. Sjogren M, Minthon L, Davidsson P, et al. CSF levels of tau,

- beta-amyloid(1-42) and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. *J Neural Transm* 2000;107:563-579.
215. Kuhn W, Muller T, Grosse H, Rommelspacher H. Elevated levels of harman and norharman in cerebrospinal fluid of parkinsonian patients. *J Neural Transm* 1996;103:1435-1440.
 216. Isobe C, Murata T, Sato C, Terayama Y. Increase of total homocysteine concentration in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Life Sci* 2005;77:1836-1843.
 217. Blum-Degen D, Muller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H, Riederer P. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 1995;202:17-20.
 218. Muller T, Blum-Degen D, Przuntek H, Kuhn W. Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid inversely correlate to severity of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1998;98:142-144.
 219. Gomez-Tortosa E, Gonzalo I, Fanjul S, et al. Cerebrospinal fluid markers in dementia with lewy bodies compared with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:1218-1222.
 220. Montine KS, Quinn JF, Zhang J, et al. Isoprostanes and related products of lipid peroxidation in neurodegenerative diseases. *Chem Phys Lipids* 2004;128:117-124.
 221. Balducci C, Pierguidi L, Persichetti E, et al. Lysosomal hydrolases in cerebrospinal fluid from subjects with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1481-1484.
 222. Alimonti A, Bocca B, Pino A, Ruggieri F, Forte G, Sancesario G. Elemental profile of cerebrospinal fluid in patients with Parkinson's disease. *J Trace Elem Med Biol* 2007;21:234-241.
 223. Qureshi GA, Qureshi AA, Memon SA, Parvez SH. Impact of selenium, iron, copper and zinc in on/off Parkinson's patients on L-dopa therapy. *J Neural Transm Suppl* 2006;229-236.
 224. Forte G, Bocca B, Senofonte O, et al. Trace and major elements in whole blood, serum, cerebrospinal fluid and urine of patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004;111:1031-1040.
 225. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Aguilar MV, et al. Cerebrospinal fluid levels of transition metals in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1998;105:497-505.
 226. Gazzaniga GC, Ferraro B, Camerlingo M, Casto L, Viscardi M, Mamoli A. A case control study of CSF copper, iron and manganese in Parkinson disease. *Ital J Neurol Sci* 1992;13:239-243.
 227. Ilic T, Jovanovic M, Jovicic A, Tomovic M. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Vojnosanit Pregl* 1998;55:463-468.
 228. Kjellin KG. The CSF iron in patients with neurological diseases. *Acta Neurol Scand* 1967;43:299-313.
 229. Bostrom F, Hansson O, Gerhardsson L, et al. CSF Mg and Ca as diagnostic markers for dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging* 2008.
 230. Polinsky RJ, Holmes KV, Brown RT, Weise V. CSF acetylcholinesterase levels are reduced in multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology* 1989;39:40-44.
 231. Sandyk R, Snider SR. CSF Met-enkephalin levels in Parkinson's disease. *Neurology* 1985;35:776-777.
 232. Moser A, Kompf D. Presence of methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, derivatives of the neurotoxin isoquinoline, in parkinsonian lumbar CSF. *Life Sci* 1992;50:1885-1891.
 233. Fujishiro K, Hagihara M, Takahashi A, Nagatsu T. Concentrations of neopterin and biopterin in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Biochem Med Metab Biol* 1990;44:97-100.
 234. Williams A, Ballenger J, Levine R, Lovenberg W, Calne D. Aging and CSF hydroxylase cofactor. *Neurology* 1980;30:1244-1246.
 235. Kahle PJ, Jakowec M, Teipel SJ, et al. Combined assessment of tau and neuronal thread protein in Alzheimer's disease CSF. *Neurology* 2000;54:1498-1504.
 236. Yamada T, Chong JK, Asahina M, Koguchi Y, Hirayama K. Concentration of neural thread protein in cerebrospinal fluid from progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993;47:631-635.
 237. de Jong D, Jansen RW, Kremer BP, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid amyloid beta42/phosphorylated tau ratio discriminates between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:755-758.
 238. Rosengren LE, Karlsson JE, Karlsson JO, Persson LI, Wikkelso C. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF. *J Neurochem* 1996;67:2013-2018.
 239. Brettschneider J, Petzold A, Sussmuth SD, et al. Neurofilament heavy-chain NfH(SMI35) in cerebrospinal fluid supports the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2006;21:2224-2227.
 240. Jolkkonen J, Hartikainen P, Soikkeli R, Bisette G, Nemeroff C, Riekkinen P. A correlation study of CSF neuropeptides in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neuropeptides* 1991;19:97-102.
 241. Dupont E, Christensen SE, Hansen AP, de Fine Olivarius B, Orskov H. Low cerebrospinal fluid somatostatin in Parkinson disease: an irreversible abnormality. *Neurology* 1982;32:312-314.
 242. Beal MF, Growdon JH, Mazurek MF, Martin JB. CSF somatostatin-like immunoreactivity in dementia. *Neurology* 1986;36:294-297.
 243. Poewe W, Benke T, Karamat E, Schelosky L, Wagner M, Sperk G. CSF somatostatin-like immunoreactivity in dementia of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1105-1106.
 244. Espino A, Calopa M, Ambrosio S, Ortola J, Peres J, Navarro MA. CSF somatostatin increase in patients with early parkinsonian syndrome. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1995;9:189-196.
 245. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Vargas C, et al. Normal cerebrospinal fluid levels of insulin in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000;107:445-449.
 246. Sundquist J, Forsling ML, Olsson JE, Akerlund M. Cerebrospinal fluid arginine vasopressin in degenerative disorders and other neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:14-17.
 247. Nappi G, Petraglia F, Martignoni E, Facchinetti F, Bono G, Genazzani AR. beta-Endorphin cerebrospinal fluid decrease in untreated parkinsonian patients. *Neurology* 1985;35:1371-1374.
 248. Jolkkonen JT, Soininen HS, Riekkinen PJ. beta-Endorphin-like immunoreactivity in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1987;77:153-159.
 249. Nutt JG, Mrox EA, Leeman SE, Williams AC, Engel WK, Chase TN. Substance P in human cerebrospinal fluid: reductions in peripheral neuropathy and autonomic dysfunction. *Neurology* 1980;30:1280-1285.
 250. Litvan I, Berrettini WH, Atack JR, Chase TN. CSF galanin and neuropeptide Y immunoreactivity in progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 1992;86:204-206.
 251. Qureshi GA, Baig S, Bednar I, Sodersten P, Forsberg G, Siden A. Increased cerebrospinal fluid concentration of nitrite in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1995;6:1642-1644.
 252. Shukla R, Rajani M, Srivastava N, Barthwal MK, Dikshit M. Nitrite and malondialdehyde content in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 2006;116:1391-1402.
 253. Molina JA, Jimenez-Jimenez FJ, Navarro JA, et al. Cerebrospinal fluid nitrate levels in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1996;93:123-126.
 254. Baumann CR, Dauvilliers Y, Mignot E, Bassetti CL. Normal CSF hypocretin-1 (orexin A) levels in dementia with Lewy bodies associated with excessive daytime sleepiness. *Eur Neurol* 2004;52:73-76.
 255. Martinez-Rodriguez JE, Seppi K, Cardozo A, et al. Cerebrospinal fluid hypocretin-1 levels in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007;22:1822-1824.
 256. Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M, De Deyn P, Martin JJ, Cras P. Differential diagnosis of 201 possible Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neurol* 2004;251:298-304.
 257. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811-815.
 258. Burkhard PR, Sanchez JC, Landis T, Hochstrasser DF. CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with de-

- mentia. *Neurology* 2001;56:1528–1533.
259. Tschampa HJ, Neumann M, Zerr I, et al. Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:33–39.
260. Botella-Lopez A, Burgaya F, Gavin R, et al. Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5573–5578.
261. Mollenhauer B, Bibl M, Trenkwalder C, et al. Follow-up investigations in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2005; 112:933–948.
262. De Deyn PP, Hiramatsu M, Borggreve F, et al. Superoxide dismutase activity in cerebrospinal fluid of patients with dementia and some other neurological disorders. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:26–32.
263. Aoyama K, Matsubara K, Fujikawa Y, et al. Nitration of manganese superoxide dismutase in cerebrospinal fluids is a marker for peroxynitrite-mediated oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 2000;47:524–527.
264. Borroni B, Gardoni F, Parnetti L, et al. Pattern of Tau forms in CSF is altered in progressive supranuclear palsy. *Neurobiol Aging* 2007;30:34–40.
265. Lins H, Wichart I, Bancher C, Wallesch CW, Jellinger KA, Rosler N. Immunoreactivities of amyloid beta peptide((1-42)) and total tau protein in lumbar cerebrospinal fluid of patients with normal pressure hydrocephalus. *J Neural Transm* 2004; 111:273–280.
266. Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, et al. CSF diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neural Transm* 2006;113:1771–1778.
267. Parnetti L, Lanari A, Amici S, Gallai V, Vanmechelen E, Hulstaert F. CSF phosphorylated tau is a possible marker for discriminating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies. Phospho-Tau International Study Group. *Neurol Sci* 2001;22:77–78.
268. Tschampa HJ, Schulz-Schaeffer W, Wiltfang J, et al. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2001;56:576.
269. Mollenhauer B, Bibl M, Wiltfang J, et al. Total tau protein, phosphorylated tau (181p) protein, beta-amyloid(1-42), and beta-amyloid(1-40) in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:192–195.
270. Engelborghs S, Maertens K, Vloeberghs E, et al. Neuropsychological and behavioural correlates of CSF biomarkers in dementia. *Neurochemistry International* 2006;48:286–295.
271. Urakami K, Nakashima K. Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy--biochemical marker. *Rinsho Shinkeigaku* 2002;42:1162–1164.
272. Mitani K, Furiya Y, Uchihara T, et al. Increased CSF tau protein in corticobasal degeneration. *J Neurol* 1998;245: 44–46.
273. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:95–102.
274. Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K, et al. Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med* 2006;44: 1472–1480.
275. Wada-Isoe K, Kitayama M, Nakaso K, Nakashima K. Diagnostic markers for diagnosing dementia with Lewy bodies: CSF and MIBG cardiac scintigraphy study. *J Neurol Sci* 2007;260: 33–37.
276. Mogi M, Harada M, Riederer P, Narabayashi H, Fujita K, Nagatsu T. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett* 1994;165:208–210.
277. Vermes I, Steur EN, Jirikowski GF, Haanen C. Elevated concentration of cerebrospinal fluid tissue transglutaminase in Parkinson's disease indicating apoptosis. *Mov Disord* 2004;19: 1252–1254.
278. Tohgi H, Abe T, Takahashi S, Kikuchi T. The urate and xanthine concentrations in the cerebrospinal fluid in patients with vascular dementia of the Binswanger type, Alzheimer type dementia, and Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993;6:119–126.
279. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Hernanz A, et al. Cerebrospinal fluid levels of thiamine in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1999;271:33–36.
280. Buhmann C, Arlt S, Kontush A, et al. Plasma and CSF markers of oxidative stress are increased in Parkinson's disease and influenced by antiparkinsonian medication. *Neurobiol Dis* 2004; 15:160–170.
281. Mollenhauer B, Trenkwalder C, Cullen V, et al. A platform for the quantification of alpha-synuclein in cerebrospinal fluid: evidence for a potential biomarker for synucleinopathies. *Neurodegenerative Diseases* 2007;4 (Suppl 1):1–350 (P463).
282. Mogi M, Harada M, Kojima K, et al. Beta 2-microglobulin decrease in cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett* 1989;104:241–246.
283. Verbeek MM, Abdo WF, De Jong D, Horstink MW, Kremer BP, Bloem BR. Cerebrospinal fluid Abeta42 levels in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2004;19:238–240; author reply 240–231.
284. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:228–234.
285. Mollenhauer B, Steinacker P, Bahn E, et al. Serum Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein and Cerebrospinal Fluid Tau: Marker Candidates for Dementia with Lewy Bodies. *Neurodegenerative Diseases* 2007;4:366–375.
286. Vignali DA. Multiplexed particle-based flow cytometric assays. *J Immunol Methods* 2000;243:243–255.
287. Constantinescu R, Zetterberg H, Holmberg B, Rosengren L. Levels of brain related proteins in cerebrospinal fluid: An aid in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;15:205–212.
288. Zetterberg H, Ruetschi U, Portelius E, et al. Clinical proteomics in neurodegenerative disorders. *Acta Neurol Scand* 2008;118:1–11.
289. Lewczuk P, Kornhuber J, Wiltfang J. The German Competence Net Dementias: Standard operating procedures for the neurochemical dementia diagnostics. *J Neural Transm* 2006;113: 1075–1080.
290. Mollenhauer B, Krastins B, Trenkwalder C, Schlossmacher MG, Sarracino DA. Proteome analysis of cerebrospinal fluid by mass spectrometry: A platform for marker development in synucleinopathies. *Movement Disorders* 2006;21 (Suppl 15): P780.
291. Lewczuk P, Esselmann H, Groemer TW, et al. Amyloid beta peptides in cerebrospinal fluid as profiled with surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: evidence of novel biomarkers in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2004;55:524–530.
292. Peskind ER, Riekse R, Quinn JF, et al. Safety and acceptability of the research lumbar puncture. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19:220–225.
293. Irizarry MC. Biomarkers of Alzheimer disease in plasma. *NeuroRx* 2004;1:226–234.
294. Mehta PD, Pirttila T, Patrick BA, Barshatzky M, Mehta SP. Amyloid beta protein 1-40 and 1-42 levels in matched cerebrospinal fluid and plasma from patients with Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 2001;304:102–106.
295. Huang RP. Cytokine protein arrays. *Methods Mol Biol* 2004; 264:215–231.
296. Ray S, Britschgi M, Herbert C, et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med* 2007;13:1359–1362.
297. Hennecke G, Scherzer CR. RNA biomarkers of Parkinson's disease: developing tool for new therapies. *Biomarkers Med* 2008;2:41–53.
298. Tabchy A, Housman D. Huntington's disease: A transcriptional report card from the peripheral blood: can it measure disease progression in Huntington's disease? *Eur J Hum Genet* 2006; 14:649–650.

傍腫瘍性運動障害

Paraneoplastic Movement Disorders

*Robin Grant, MB, ChB, MD, FRCP and Francesc Graus, MD

*Edinburgh Centre for Neuro-Oncology, Western General Hospital, Edinburgh, United Kingdom

傍腫瘍性運動障害は癌の転移によるのではなく、自己免疫性機序で起こる、稀に見られる合併症である。傍腫瘍性運動障害でよくみられるのは、小脳症候群、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、大脳基底核障害、stiff person 症候群、神経性筋強直症である。通常、これらの症候群は癌と診断される前に発現し、単一あるいは複数の血清抗体を伴うことが多い。原因となる多くの抗体が認識されつつある (Hu, Yo, Ri, CV2, amphiphysin, Ma, Ta, Tr, NMDA, mGluR1, PCA2, ANNA-3, VGCCA)。抗体が存在する場合は、基礎疾患として癌がある可能性が高く、抗体の種類はある特定の腫瘍と密接に結びついている。傍腫瘍性の病因を示唆

する臨床的な特徴としては、発症が急であること、重症であること、進行が早いこと、治療に抵抗すること、そして傍腫瘍性以外の病因では考えられないほど広汎な神経学的症状を呈することにある。典型的な症状を示す患者や、傍腫瘍性抗体を有して疑わしい症状を呈する患者では、癌を検索すべきである。最初の検索で腫瘍がみつからなかった場合には、時間を置いて再度スクリーニングするのが望ましい。本症に最も良く伴う癌は、肺小細胞癌、乳癌、婦人科領域の癌、精巣癌、リンパ腫、胸腺腫である。早期発見と早期治療によって神経学的改善が得られる場合があり、癌の予後も改善する可能性がある。予後は、腫瘍の種類と治療反応性に依存する。

Movement Disorders Vol. 24, No. 12, 2009, pp. 1715–1724

Key Word 傍腫瘍性、小脳性、オプソクローヌス、ミオクローヌス、舞踏病、パーキンソン、stiff person

傍腫瘍性神経症候群は癌の転移によらない、自己免疫性の合併症で、発症率は全癌患者の1%未満と稀である。中枢神経系 (central nervous system; CNS) 自己抗体が同定された患者の一部では、運動障害が認められる。

CNS 傍腫瘍性症候群では、神経抗原に対する抗体が血清および脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中に高レベルに検出されることが多い (ただし常に認められるわけではない)。どの抗体が検出されたかにより、基礎疾患としての癌がどのような癌であるかを予測でき、またどの部位の癌かを推定するのに大きな助けとなる場合がある。しかしどのような神経症候群を呈するかは特異的でないことが多い¹。癌神経抗原 (onconeural antigen) は、CNS または末梢神経系ニューロンに発現している抗原と同一ないしは関連性があるが、正確な免疫学的・病理学的発生機序は未だ不明である。CNS 傍腫瘍性症候群に関連す

る抗神経抗体は、細胞内に標的があり、おそらく病因ではないと考えられる。

アポトーシスを起こした腫瘍細胞から放出される腫瘍抗原は末梢リンパ節を灌流するTリンパ球に提示され、これが複雑な免疫応答のきっかけとなり、その結果CNS内で類似抗原を発現しているニューロンが攻撃されると考えられる²。このような機序の例外として、稀ではあるが、P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体 (基礎疾患が肺小細胞癌の場合)、あるいはmGluR1グルタミン酸受容体抗体 (基礎疾患がホジキン病の場合) が関与する純粋型小脳変性症例がある^{3,4}。また、基礎疾患に卵巣奇形腫がある場合には、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (N-methyl-D-aspartate receptor; NMDAR) 抗体が脳炎を引き起こす直接の病因となることがあり、これは治療に反応する可能性がある⁵。

傍腫瘍性神経症候群の診断に関するエビデンス

約70%の症例では、癌と診断される前に神経学的所見が認められている。傍腫瘍性神経症候群の診断基準は国際的に受け入れられ、合意に達している (Figure 1 参照)⁶。「典型的」および「非典型的」な症状も定義されている。典型的な症候群は、脳脊髄炎、辺縁系脳炎、亜急性小脳変性症、オプソクローヌス・ミオクローヌス、亜急性感覚性末梢神経障害 (subacute sensory neuropathy) と慢性消化管偽閉塞症、Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome; LEMS)、皮膚筋炎である。傍腫瘍性神経症候群に典型的な、あるいは疑わしい症状が認められた場合には、癌の検索を急ぐべきである (Figure 1)。癌が見つかった場合には、血清抗体の同定結果の如何にかかわらず、傍腫瘍性神経症候群であると確信してよい。非典型的な症候群であっても、腫瘍が特定されて抗体が存在すれば、その診断は「確実 (definite)」である。傍腫瘍性神経症候群が疑われるが、癌が見つからない場合には、臨床的ジレンマが生じる。典型的な症候群を伴う患者の血清で「性質が十分に明らかにされている (well characterised)」抗体が同定されれば、病因が傍腫瘍性であることの裏付けとなる (Table 1)。

腫瘍のスクリーニング検査として胸部・腹部 CT スキャンを行うが、必要に応じて骨盤超音波検査とマンモグラフィも行う。スクリーニング結果が陰性で、他の診断

も明らかでない場合には、PET スキャンが腫瘍の原発部位の特定に役立つであろう⁷。早期に傍腫瘍性と診断された場合には、すべての患者に対症療法 [例えばステロイド療法、免疫グロブリン静注 (intravenous injection of immunoglobulin; ivIg)、血漿交換] を行うべきである⁸。

傍腫瘍性小脳変性症

臨床像

傍腫瘍性小脳変性症は最も頻度の高い CNS 傍腫瘍性症候群の一つである。患者は亜急性小脳性運動失調症を呈し、数週間ないし数ヶ月かけて進行して最終的に6ヶ月以内に安定化するが、患者には重度の身体能力障害が残る。小脳性運動失調症の40%は非対称性で、しばしば構音障害、上肢の協調障害、眼振を伴う。通常、眼振は下向眼振であるが、滑動性追従眼球運動の消失やオプソクローヌスがみられることもある^{9,10}。

小脳性運動失調症の症状には次の4パターンがある。

- 小脳失調以外に、診察で比較的びまん性の脳脊髄炎の徴候 (例えば、痙攣、気分の変化、人格変化、記憶障害、眼振、舞踏病) を伴うか、辺縁系脳炎または感覚性ニューロパチーの併存を認める。血清および CSF 中に抗 Hu 抗体が認められる場合が多く、通常、基礎疾患として肺癌が存在する^{9,11}。
- 女性に発症する純粋型小脳症候群では一般に抗 Yo 抗体がみられ、基礎疾患として乳癌あるいは婦人科領

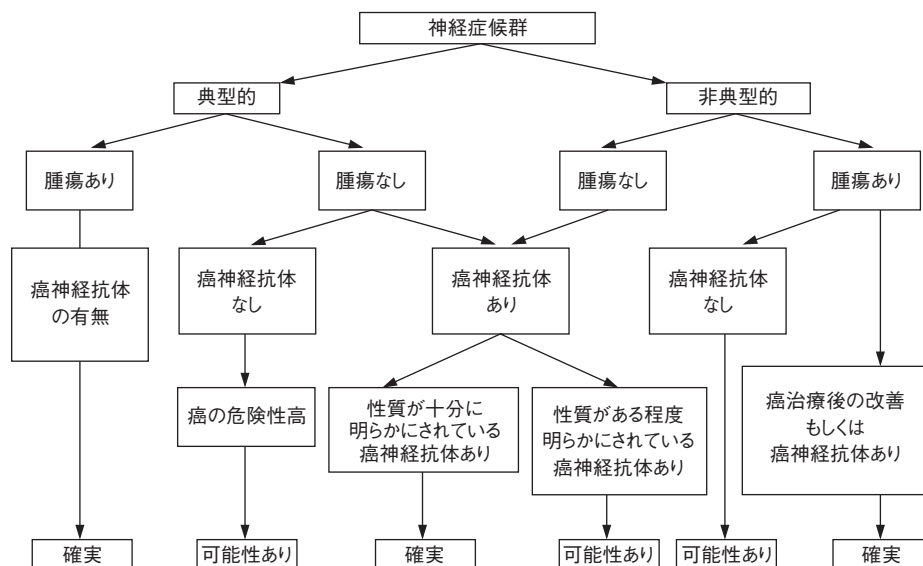


Figure 1 傍腫瘍性神経症候群の診断根拠のフローチャート (Graus F, et al: *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2004, 75: 1135-1140)

Table 1 傍腫瘍性抗体とその臨床的関連性

	Antibody	Molecular Wt (kD)	Site	Staining pattern	Movement disorder	Associated cancer	Associated paraneoplastic syndromes
Well characterised	ANNA-1 (anti-Hu)	34-40	Nuclear	CNS nuclei + peripheral neurones	PCD, OMS, ^a epilepsy partialis continuans, ^b chorea	Lung (86%) Other (12%) None (2%)	PEM, PLE, PSN
	ANNA-2 (anti-Ri)	55, 80	Nuclear	CNS nuclei	OMS, PCD	Lung (46%) Breast (32%) Other (13%) None (<9%)	BSE
	PCA-1 (anti-Yo)	34, 52, 62	Cytoplasmic	Cerebellar Purkinje cell and axons	PCD, chorea	Ovary/breast (90%) Other (8%)	Nil
	CV2/CRMP-5	66	Cytoplasmic	Oligodendrocyte, neurons	PCD, chorea	None (2%) Lung (60%) Thymoma (13%) Extrathoracic (23%)	PEM, PSN
Partially characterized antibodies	Ma2/Ta	41.5	Nuclear	CNS nuclei	PSP, Parkinsonism	None (4%) Testis (53%) Lung (21%) Other (14%)	PLE
	Amphiphysin	128	Synaptic	Central presynaptic terminals	SFS, spinal myoclonus ^b	None (12%) Breast (mainly) Lung, ovary	PEM, PSN
Associated with PNS and autoimmune syndromes	Tr	unknown	Cytoplasmic	Cerebellar Purkinje cells, dots in molecular layer	PCD	None (20%) Hodgkin	Nil
	ZIC4 and ANNA-3	Various 290	Nuclear	CNS nuclei	PCD	None (2%)	PEM, PSN
	PCA-2		Cytoplasmic	Cerebellar Purkinje cells/other neurones	PCD	Lung (>=90%) Lung (>=90%)	Nil
	GAD 65	65, 67	Synaptic	Central presynaptic terminals	SFS, PCD, extrapyramidal Neuromyotonia	Thymoma, Renal SCLC, Thymoma	PEM, BSE
	VGKCA	VGCCA	Membrane	Neuropile	None	None (>=90%) SCLC	PLE
	NMDAR		Membrane	Neuropile	Oro-facial dyskinesias, ^c Muscle rigidity, dystonia	None (50%) Ovary/testicular Teratoma (50%)	LEMS
AchR		Other	Postsynaptic Neuromuscular junction	Myasthenia	None (50%) Thymoma	Encephalitis	

^a 例外的な患者。オプソクローヌス・ミオクローヌス運動失調症 (opsoclonus myoclonus ataxia; OMA) および肺小細胞癌 (small cell lung cancer; SCLC) 患者の大部分は血清抗体陰性である。

^b わずか数例の症例報告のみ。

^c ジスキネジアは、より複雑な脳症候群の一部である。

ANNA = 神経細胞抗体, CNS = 中枢神経系, PCD = 傍腫瘍性小脳変性症, OMS = オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群, PEM = 傍腫瘍性脳脊髄炎, PLE = 傍腫瘍性辺縁系脳炎, PSN = 傍腫瘍性感覚性ニューロパチー, Tr = 抗プルキンエ細胞抗体-Tr, BSE = 脳幹脳炎, PCA = 抗プルキンエ細胞抗体, CV2 = crossveinless-2, CRMP5 = collapsing response mediator protein-5, PSP = 進行性核上性麻痺, SPS = stiff person 症候群, ZIC4 = ジンクフィンガー蛋白質, GAD = グルタミン酸炭酸酵素, VGKC = 電位依存性カリウムチャネル, SCLC = 肺小細胞癌, VGCC = 電位依存性カルシウムチャネル, LEMS = Lambert-Eaton 筋無力症候群, NMDA GluR = N-メチル-D-アスパラギン酸型グルタミン酸受容体, NMDA GluR1 = N-メチル-D-アスパラギン酸型グルタミン酸受容体 1 型, AchR = アセチルコリン受容体, Ma2/Ta = ニューロンと精巢に発現する蛋白質アミリー

域の癌を伴う。患者の90%は車椅子生活となる。

- c. 純粋型小脳症候群（症例の93%）はホジキンリンパ腫が確認された患者にみられ、男性のほうが女性よりも多い（3:1）。小脳症候群が腫瘍診断に先行するのはわずか30%である¹⁰。血清検査で抗体が認められない場合もあるが、CSF中に抗Tr抗体が検出されることもある¹²。ホジキンリンパ腫では、稀に腫瘍が治癒して何年も経過したのちにmGluR1に対する自己抗体（autoantibody against mGluR1; mGluR1-Ab）が認められる症例もある⁹。
- d. LEMSを随伴する小脳症候群（あるいは、LEMSの臨床所見がなく、電位依存性カルシウムチャネル抗体を伴う小脳症候群）。通常これらの症例では、基礎疾患として肺小細胞癌がみられる。

病因

病理学的所見は小脳プルキンエ細胞のびまん性の消失で、周囲の星状グリア細胞の反応性増殖と血管周囲へのリンパ球浸潤（cuffing）を伴う。脳脊髄炎の一部として本症候群が認められる場合には、さらに広汎なCNSの炎症性変化が報告されている¹³。傍腫瘍性小脳変性症には数多くの様々な抗体が関係している（Table 1）^{9,14-16}。傍腫瘍性小脳性運動失調症患者137例を対象とした研究では、38%が抗Yo抗体を有し、36%が抗Hu抗体、14%が抗Tr抗体、12%が抗Ri抗体、4%が抗mGluR1抗体を有していた。肺癌を合併した小脳性運動失調症患者では、39例中16例（41%）でP/Q型電位依存性カルシウムチャネル抗体が上昇していたが、この16例のうちLEMSの臨床所見を示したのは7例のみであった³。抗Hu抗体は39例中9例（23%）で認められたが、抗CV2/CRMP5抗体、あるいはANNA-3、PCA-2、amphiphysinなどの抗体陽性者は少なかった^{3,17-21}。同一患者にこれらの抗体のいくつかが存在する場合もしばしばみられる。

診断

成人発症の亜急性小脳性運動失調症の鑑別診断は多岐にわたる。クロイツフェルト-ヤコブ病や一部の感染性疾患が類似の病態を示す場合がある。アルコールに関連した小脳性運動失調症や、Wernicke Korsakoff症候群、ビタミンB₁₂欠乏症、葉酸欠乏症などの欠乏症は亜急性の運動失調の経過をとりうる。甲状腺機能低下症や橋本甲状腺炎などの内分泌疾患も、亜急性の小脳失調徴候を

生じることがある。多系統萎縮症や遺伝性成人発症型運動失調症は、数ヶ月ないし数年という、はるかに緩徐な経過をたどるのが一般的である。

MRIは通常早期には正常で、症候群が進展する後期になると小脳萎縮がみられる。症例の80%でCSFに異常がみられ、約1/3に蛋白質の軽度増加やオリゴクローナルバンドが認められる^{10,14}。胸部、腹部、骨盤部CTによる予備的検索で腫瘍がみつからなかった場合には、傍腫瘍性抗体の同定が診断に役立つ。血清抗体が陽性であれば、運動失調症の病因が傍腫瘍性であることが裏付けられ、より詳細な評価あるいは経過観察すべき、原発の可能性が高い腫瘍を指摘できる。

管理および予後

通常、患者は数週間ないし数ヶ月間かけて神経学的に悪化し、重度の身体能力障害となり安定化する。治療による神経学的回復の確率ならびに全体的な予後は、抗体と癌の種類に左右される。傍腫瘍性小脳性運動失調症を全体として見ると、患者の14%が改善し、32%が症状が安定してしまい、54%が増悪する。改善した患者は、いずれも基礎疾患としての癌に対する抗腫瘍療法によりもとの癌が完全寛解に到達した。抗腫瘍療法（免疫抑制療法を併用しなくても）を受けた患者の生存期間は有意に延長した〔ハザード比（hazard ratio; HR）0.3, 95%信頼区間（confidence interval; CI）0.1～0.6, $p = 0.004$ 〕⁹。抗Yo抗体あるいは抗Hu抗体関連の小脳性運動失調症に対しては、抗腫瘍療法や免疫抑制療法は一般に有効ではない^{9,15,16,22}。ただし、稀に奏効例も報告されている²³。抗Hu抗体関連小脳性運動失調症を呈する肺小細胞癌における生存期間の中央値は約7ヵ月である。抗Ri抗体関連小脳性運動失調症の症例では、50%が治療により神経学的に改善し、生存期間の中央値は69ヵ月であった⁹。抗Tr症候群では、15%で小脳症状の寛解が報告されているが、寛解するのは通常、比較的若い患者である。小脳失調の症候群と抗体が存在しても、リンパ腫がみつからないか、腫瘍が良好に治療できた場合には、小脳症候は消失しうる¹²。

■ オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群

臨床像

オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群（Opsoclonus-

Myoclonus Syndrome; OMS) は、不随意かつ非律動性で、全方向に振幅の大きな共同性サッケードが認められる無秩序な眼球運動と、ミオクローヌスを伴う稀な症候群である。ミオクローヌスは持続時間が短く、自発的で、通常刺激感受性でもある筋収縮 (jerk) で、四肢や口蓋・顔面・喉頭あるいは呼吸筋に認められる。通常、本症候群は亜急性に発症し、速やかに進行する²⁴。

OMS の原因は発症時年齢により異なる。小児では、OMS は 6 ヶ月～3 歳の女児の発症頻度が最も高い。OMS の発症前に明らかな感染エピソードがなければ、傍腫瘍性 OMS を疑うべきである。50% を超える症例で神経芽細胞腫が確認されているが、その症状は感染後 OMS や特発性 OMS と区別できない。自然に寛解する場合もあるが、再発も多い^{25,26}。70～80% の小児に神経学的後遺症、認知あるいは行動関連の後遺症が長期にわたって残る。成人では、ほとんどの症例で OMS が腫瘍の診断に先行する。器質的疾患または感染性の原因を除外すると、OMS は特発性か傍腫瘍性のいずれかである²⁷。年齢中央値は、ある比較研究では傍腫瘍性群が 66 歳、特発性群が 40 歳で、傍腫瘍性群には 50 歳未満の患者はいなかった²⁸。傍腫瘍性群ではほぼ例外なく脳症がみられ、一部の症例は重度かつ致命的であった。ほとんどの症例で CSF および MRI 脳スキャン所見は完全に正常であるが、少数例で脳幹と小脳に非特異的变化が認められている²⁸。

病因

傍腫瘍性 OMS 症例の半数では、脳幹または小脳に病理学的変化は認められていない。ただし、小脳萎縮と血管周囲へのリンパ球浸潤 (cuffing) を示す症例が報告されている^{29,30}。オプソクローヌスは脳幹のオムニポーズニューロンの障害が原因であると考えられている³¹。OMS の抗体は小児ではめったに検出されないが、一部の患児はプルキンエ細胞の細胞質と結合する IgM および IgG 抗体をもっている。腫瘍周囲の著明なリンパ球浸潤から、腫瘍抗原に対する T 細胞依存性応答とそれに続く B 細胞活性化が裏付けられる³²⁻³⁴。特異的自己抗原は同定されていない。

診断

小児では、軽度のウイルス性脳炎に罹患した後に OMS が生じる場合がある^{24,35}。成人では、中脳出血、視床出血、もしくは腫瘍 (例えば、非ホジキンリンパ腫、腎癌) に伴っ

て出現する場合がある。結合組織病、炎症性疾患、連鎖球菌感染後疾患は傍腫瘍性 OMS に類似した症状を呈し、いずれの疾患でも精神医学的所見を随伴する可能性がある。リチウム、アミトリプチリン過量投与、シクロスポリン毒性、タリウムなどの薬剤によるものを含め、中毒性ないし代謝性脳症も OMS を引き起こすことがある。少数例ではあるが、糖尿病患者の高浸透圧性昏睡でも OMS をきたすとの報告がある。他の原因が除外されれば、傍腫瘍性 OMS の可能性は非常に高くなる。小児では、全例に対し基礎疾患としての神経堤腫瘍の検索が必要である。抗体検査の結果は陰性であることが多い。成人では、画像検査によって肺小細胞癌、乳癌、または稀ではあるがその他の癌 (腎癌、胃癌、甲状腺癌、膵癌、卵巣癌、リンパ腫、胸腺腫、成人神経芽細胞腫、肉腫) が検出される場合がある²⁸⁻³⁶。ただし、成人症例では癌の初回検索結果はほとんどが陰性である。患者が 50 歳を超えており、認知もしくは行動所見を呈する場合には、傍腫瘍性抗体の血清検査が特に有用となる。さらに、広範な傍腫瘍性脳脊髄炎の一部としてオプソクローヌス・ミオクローヌス運動失調症 (opsoclonus myoclonus ataxia; OMA) が存在する場合には、抗 Ri 抗体がしばしば同定される³⁶。抗 Ri 抗体は、肺癌、乳癌、子宮頸癌、膀胱癌に伴う事が多い³⁶。

管理および予後

発症は亜急性で、きわめて重症で、患者の 30% は 1 ヶ月以内に車椅子生活となることが多いが、オプソクローヌスは自然寛解する場合もあれば、再発と寛解を繰り返す経過をとる場合もある。小児では、症例の 70～80% で著しい神経障害、認知障害、行動障害が長期に残り、これらは腫瘍を治療しても改善しない^{25,26}。ただし、神経芽細胞腫に伴う OMS では、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone; ACTH) や高用量デキサメタゾンパルス療法³⁷、ivIg または血漿交換^{38,39} による治療で、良好な臨床的軽快が得られたとの報告が多数ある。オプソクローヌスが消失しても、正式な検査を行うと、追従眼球運動の異常や、程度は低いものの衝動性眼球運動が持続して認められる²⁶。傍腫瘍性 OMS の成人では、特に特発性の場合に自然軽快や免疫療法への反応がみられることがある²⁷。抗 CD20 モノクローナル抗体のリツキシマブは、補助療法として有用な場合がある⁴⁰。成人患者の生存期間は、基礎疾患の腫瘍の反応性とその腫瘍の予後に左右される。

単独ミオクローヌス（オブソクローヌスを伴わない）

単独ミオクローヌス（オブソクローヌスを伴わない）は、傍腫瘍性症候群の所見の1つとして生じることがある。抗 amphiphysin 抗体をもつ患者の6%は、臀部、脊柱、四肢または横隔膜にミオクローヌスを有し、振戦、ジストニア、舞蹈病、筋強剛など、その他の運動障害を併発することもある⁴¹。Amphiphysin 関連のミオクローヌスで、基礎疾患の腫瘍として最も頻度が高いのは、肺癌（64%）、乳癌（32%）、黒色腫（4%）である。傍腫瘍性の固有脊髄性ミオクローヌス（propriospinal myoclonus）が甲状腺乳頭癌に伴い発症した事が報告されている。いずれの抗体も同定されていない⁴²。

傍腫瘍性大脳基底核障害

傍腫瘍性大脳基底核障害は稀であるが、一般に次の型に分けられる。すなわち、初発症状が運動障害で後により広汎な CNS 傍腫瘍性症候群となる運動過多型と、しばしば発熱・意識レベルの低下・痙攣・その他の所見を伴う急性で重症の運動減少型である。

臨床像

傍腫瘍性の舞蹈病、片側バリスム、ジスキネジア、ジストニアが報告されている。正確な発症率を示すことはできないが、発症はきわめて稀である。通常、亜急性に生じ、重度で、急速に進行し、しばしば薬剤抵抗性である。傍腫瘍性神経症候群で抗 CRMP5/CV2 抗体陽性の症例では、通常、舞蹈病が初発症状であると同時に最も顕著な症状でもある（69%）。非対称性または一側性である場合が多いが（31%）、進行すると87.5%の患者でより広汎な CNS 障害がみられるようになる¹⁸。傍腫瘍性大脳基底核運動障害を呈する全例で、脳脊髄炎関連の自己抗体がみられる。また、精神障害や行動障害⁴³、辺縁系脳炎⁴⁴、視神経炎⁴⁵を伴う場合もある。

病因

病理学的所見としては、他の傍腫瘍性神経症候群と同様に、血管周囲炎とミクログリア活性化が認められている。片側バリスムを呈した一例では、MRI で異常が認められた大脳基底核の生検で、限局性の脳炎性変化が明らかにされた⁴⁶。

診断

舞蹈病、片側バリスム、ジストニアを引き起こす他の原因、特に血管障害、感染症（HIV など）、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus; SLE）、代謝性疾患、薬剤（ラモトリジン、メタドン、リチウムなど）を除外しなければならない⁴⁵。舞蹈病、片側バリスム、ジストニアを引き起こす血管性または構造的な病変は、通常、画像検査により除外できる。MRI スキャンは正常または軽微な大脳基底核異常を示す。ただし、占拠性病変がみられる症例も報告されている⁴³。場合によっては、MRI 所見から腫瘍の疑いが浮上することもある。そのため、一部の症例では生検も行われている⁴⁶。CSF は正常または蛋白質増加を伴う軽度の白血球増多を示し、オリゴクローナルバンドが認められる場合もある⁴⁷。

抗体陽性の頻度が最も高いのは、抗 CRMP5/CV2 抗体である。この抗体が同定されたとき、基礎疾患の腫瘍としてよくみられるのが、肺癌（81%）、腎癌、胸腺腫、リンパ腫である^{46,48}。抗 CRMP5 抗体陽性患者 121 例を対象とした研究では、大部分の患者で多巣性の神経学的徴候が認められた²⁰。舞蹈病は患者の11%で認められたが、最も多い所見は末梢ニューロパチー（47%）、自律神経ニューロパチー（31%）、小脳性運動失調症（26%）、亜急性認知症（25%）、神経筋接合部障害（12%）、脳神経ニューロパチー（17%）であった。傍腫瘍性舞蹈病と抗 CRMP5/CV2 抗体は、辺縁系脳炎⁴⁴と視神経炎¹⁸に併存する形で認められている。抗 NMDAR 抗体は、卵巣または精巣奇形腫を有し口腔顔面ジスキネジアとジストニアを伴う脳炎症例の一部で同定されている⁴⁹。

管理および予後

舞蹈病、ジストニア、ジスキネジアは、通常の治療には抵抗性の場合が多い。早期に診断された場合には、メチルプレドニゾロン、ivIg あるいは血漿交換による治療が妥当であろう。腫瘍に対する化学療法またはメチルプレドニゾロン静注で、大脳基底核の症状も改善したと思われる症例も存在する^{44,49,50}。

非定型パーキンソン病症状

臨床像

傍腫瘍性の原因によるパーキンソンニズムはいかなる CNS 傍腫瘍性脳脊髄炎でも生じうるが、非常に稀である

(Table 1 参照)。脳幹病変は患者の53%で認められる⁵¹。垂直性注視麻痺はよくみられ(60%)、時に完全外眼筋麻痺を伴う。一部の患者に運動機能低下、重度筋強剛あるいは蠟屈症を伴う緊張病様所見や、閉眼、発語減少の傾向が認められた⁵¹⁻⁵³。本症候群は、頭痛、発熱、不安などのウイルス性感染症の前駆症状に似た症状の後に発症することが多く、自律神経不安定症、低換気、高体温を続発する場合もあり、筋強剛、しかめ顔、腹部収縮(abdominal contraction)、間欠性ジストニアを伴う⁵²。経過観察中に急速に進行し、原因不明の発熱、末梢ニューロパチー、CSF異常を示した後、潜在性のB細胞リンパ腫が検出された亜急性核上性麻痺の症例が報告されている⁵⁴。この男性患者は重度神経障害に伴った合併症のため死亡した。肺がん患者に合併した、パーキンソニズムや多系統萎縮症の症例も報告されている⁵⁵⁻⁵⁷。

病因

運動減少型の大脳基底核障害の病因は、他の脳脊髄炎の場合と同様に考えられており、大脳基底核の変性がいっそう強調されているだけである⁵⁵⁻⁵⁶。

診断

傍腫瘍性の運動減少型大脳基底核障害の鑑別診断では、癌の直接的影響、水頭症、感染症、血管性パーキンソニズムまたは進行性核上性麻痺を考慮する⁵⁸。精神状態の変化、筋強剛、自律神経失調症の三徴候は、セロトニン症候群、致死性緊張病あるいは抗精神病薬による悪性症候群に類似すると考えられる。MRIでは、傍腫瘍性脳脊髄炎の最大3/4の症例に非特異的な大脳基底核の変化を認める。

傍腫瘍性の病因と判断する糸口となるのは、亜急性の発症、数週間または数ヵ月間で急速に進行する経過、ならびに症例の86%でみられるCSFの炎症性変化である²⁰。傍腫瘍性自己抗体検査は、もし陽性であれば、原因を確定し、腫瘍原発巣の部位を推定することができる。運動減少型の症状はしばしば抗Ma2抗体関連脳炎患者に特徴的な所見となりうる。若年男性に抗Ma2抗体が存在する場合には、精巣腫瘍の検索を行うべきである⁵³。

管理および予後

Ma2関連脳炎患者の約30%は腫瘍に対する治療、あるいは免疫療法に反応する⁵¹。

Stiff person 症候群

臨床像

Stiff person 症候群(stiff person syndrome; SPS)は、体幹の筋強剛と間欠的かつ有痛性の攣縮を特徴とする稀な疾患である。自己免疫性、傍腫瘍性、特発性の3つの病型が報告されている。SPSは男性よりも女性に多い(30%:70%)。SPSの類型(variant)には、stiff limb 症候群、jerking stiff person 症候群、筋強剛とミオクローヌスを伴う進行性脳炎(progressive encephalitis with rigidity and myoclonus; PERM)がある⁵⁹。体幹の屈曲を妨げる腰部脊柱過前彎がみられる場合がある。症状は変動し、睡眠中は改善するが、ストレッチング、情動あるいは感覚性刺激によって誘発される。転倒や骨折の原因となりうる攣縮やミオクローヌス反射を併発する場合がある。疼痛を伴うこともある。経過は緩徐であるが確実に進行する。SPS症例の50~90%では、グルタミン酸脱炭酸酵素(glutamic acid decarboxylase; GAD)に対する自己抗体が陽性である。抗GAD抗体陽性SPSと器官特異的自己免疫性疾患(例えば、原発性インスリン依存性糖尿病)との合併がよく見られるが、他の自己免疫的な障害がみられない腎癌症例も報告されている⁶⁰。

SPS全体としてみると、基礎疾患の癌と合併するのは、症例の約5%である。傍腫瘍性でない症例と傍腫瘍性の症例とを臨床的に鑑別する信頼性の高い方法はないが、通常、傍腫瘍性SPSは抗amphiphysin抗体を伴う⁴¹。ある研究では、患者13例中4例(31%)が腫瘍と合併しており、この4例のうち3例が抗amphiphysin抗体をもっていた⁶¹。傍腫瘍性SPSの発症は特徴的に速やかであり、一肢のみが侵され、診断が困難な場合もある。本症では、脳脊髄ニューロパチーの一部として、一側または両側の上肢のみが侵される場合や、感覚性ニューロパチーを伴う場合も比較的多いと考えられる。抗amphiphysin抗体は、筋強剛を伴う進行性脳脊髄炎でも報告されている⁶²。この疾患は、筋強剛、異常姿勢、有痛性の筋攣縮およびミオクローヌスを特徴とし、脳幹および脊髄の炎症を伴う⁶²。

病因

いくつかの研究で感覚運動皮質のγ-アミノ酪酸(gamma amino butyric acid; GABA)の低下が見出され、責任抗原が同定されているかどうかにかかわらず、本症候群には抑制性GABA経路が障害されていることが示唆

されている⁶³。このように運動系での中枢性抑制が減弱することで、体幹と四肢の筋肉に有痛性攣縮が生じる。血管周囲炎や、前庭神経核と脊髄のニューロン消失が認められる場合もある⁴¹。本症候群の徴候を示すラットの CNS では IgG 結合が証明された⁶⁴。抗 GAD IgG を傍脊椎部に投与すると、腓腹筋に持続的な収縮が誘発された⁶⁵。amphiphysin に対する抗体を有する SPS をラットに移すことができた。すなわち、ヒトの SPS に類似した攣縮を伴う用量依存性の硬直を誘導できた⁶⁴。この知見は、上記抗体の直接的な病因的役割を裏付けている⁶⁶。

診断

筋電図検査 (electromyography; EMG) で随意運動時のような持続活動電位が認められ、体幹筋で最も顕著であれば、臨床的に SPS が支持される。持続時間 50～60 ミリ秒の群化放電が、5～6 Hz で数多く見られ、それらが攣縮により中断されている。SPS の 80% では CSF 中にオリゴクローナルバンドが認められる。MRI スキャンは正常所見を示す場合が多い。抗 amphiphysin 抗体は、傍腫瘍性と推定される症例を選び出すのに役立つが、この抗体は本病態に特異的ではない。抗 amphiphysin 抗体が血清中に検出された場合でも、実際に SPS を呈するのは女性では 39%、男性では 12% にすぎない⁴¹。抗 amphiphysin 抗体は主として乳癌に伴うが、肺癌や腎癌、さらに胸腺腫での報告もある。女性では潜在性の乳癌を、喫煙者では肺癌を検索するのが望ましい。

管理および予後

ベンゾジアゼピンあるいは GABA 作動性の抑制作用を増強する薬剤 (例えば、バクロフェン、チザニジン、クロニジン) は攣縮を軽減するが、基礎にある病態には影響を及ぼさない。ステロイド、免疫グロブリン G 静注 (intravenous injection of immunoglobulin G; ivIgG)、血漿交換、リツキシマブは、本病態を治療する目的で使用されている^{62,63,65,66}。腎癌患者に対する ivIgG と腎摘出術、乳癌治療、胸腺腫に対する胸腺摘出術については、臨床的な有効性が報告されている^{67,68}。

傍腫瘍性末梢神経興奮性亢進症

臨床像

末梢神経興奮性亢進症は、神経性筋強直症、有痛性攣

縮・線維束性収縮症候群 (cramp fasciculation syndrome) あるいは CNS 所見も認められる Morvan 症候群をきたしうる自己免疫性の病態である。これらの 3 つの病態はいずれも胸腺腫と合併することがあり、傍腫瘍性のこともありうる⁶⁹。神経性筋強直症は末梢神経興奮性亢進症の最も一般的な病型で、遺伝性の場合も後天性の場合もある⁷⁰。後天性の病型は、自己免疫性の場合 (糖尿病や慢性炎症性脱髄性ニューロパチーなどの後天性ニューロパチーに伴う)、薬剤/毒素誘発性の場合、あるいは胸腺腫やその他の腫瘍に関連する傍腫瘍性の場合がある。本疾患ではミオキミア [「虫を入れた袋 (bag of worms)」と形容される、筋の持続的でうねるような運動]、強直を伴う有痛性攣縮、手足攣縮、筋収縮後の弛緩障害 (偽性筋強直症) が認められる。運動により増悪する遠位筋の硬直、体重減少、脊柱後彎、構音障害あるいは嚥下障害がみられる場合もある。運動は睡眠中も持続し、全身麻酔下でも軽快しない⁷⁰。Morvan 症候群では、神経性筋強直症に加え、幻覚、錯乱、不眠などの精神症状が認められる。

これらの病態の症例の 40% に抗電位依存性カリウムチャンネル (voltage gated potassium channel; VGKC) 抗体が認められる。これらの抗体を有する症例のうち、25% もの患者に基礎疾患として腫瘍が認められている。胸腺腫であることが多いが、肺癌、腎癌、リンパ腫あるいは形質細胞腫の場合もある⁷¹⁻⁷⁴。傍腫瘍性の神経性筋強直症は、しばしば自律神経障害 (50% は多汗症を有する) や感覚症状 (33%) を随伴する。

病因

抗体は筋からのカリウム流出を減少させ、静止膜電位を低下させて神経性筋強直性の放電を生じる^{71,75}。臨床的な神経性筋強直症をマウスへ受動的に伝達することが、神経性筋強直症患者から精製された IgG を注入することで達成され、臨床的な病態が認められている⁷⁵。

診断

標準的な運動神経伝導検査の刺激後にしばしば後放電がみられ、針 EMG では持続性の運動単位活動電位の発火が認められる。最もよくみられる異常放電は、線維束性収縮、二重放電または多重放電、ミオキミア性放電である。抗 VGKC 抗体の血清検査は行うべきである。抗 VGKC 抗体は傍腫瘍性の病因に特異的なわけではない。抗 VGKC 抗体は、本症候群の自己免疫型では 1/3 を超え

る患者で認められる。ただし、基礎疾患に胸腺腫があると、これらの抗体をもつ患者は80%に達する⁷⁵。腰椎穿刺でオリゴクローナルバンドが認められる場合もある。胸部/腹部のCT/MRI スキャンによって症例の25%で腫瘍、特に胸腺腫、肺癌、腎癌、リンパ腫/形質細胞腫が同定される。抗Hu抗体陽性の肺小細胞癌患者の一例で、傍腫瘍性末梢神経興奮性亢進症 (paraneoplastic peripheral nerve hyperexcitability; PPNH) が認められ、基礎疾患としてホジキンリンパ腫や形質細胞腫を有し抗体陰性の患者でも PPNH が報告されている^{73,75,76}。

管理および予後

PPNH/筋強直症の症状は、フェニトイン、カルバマゼピン、ガバペンチン、ダントロレンナトリウムで改善可能である。また、基礎疾患の腫瘍に対する治療、免疫グロブリン・血漿交換・ステロイドおよびアザチオプリンによる免疫療法でも、筋強直症は軽快する可能性がある⁷⁷。胸腺腫の予後は良好である⁷⁸。胸腺腫の大部分はステージIないしステージIIであり、患者の80%は20年間生存する⁷⁹。基礎疾患に癌のある症例の生存期間は、その腫瘍が治療可能かどうかによって左右される。

著者の役割

R. Grant は、本論文の構想の立案、現在入手可能な文献の検索、本総説の初稿の作成を担当した。F. Graus は傍腫瘍性症候群の幅広い論文執筆経験があり、他の重要文献についてアドバイスするとともに、第2稿以降では論文のデザインと内容について助言した。

REFERENCES

- Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004;56:715-719.
- Roberts WK, Darnell RB. Neuroimmunology of paraneoplastic neurological degenerations. *Curr Opin Immunol* 2004;16:616-622.
- Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, Saiz A, Casamitjana R, Vincent A. P/Q type calcium channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002;59:764-766.
- Coesmans M, Sillevs Smitt PA, Linden DJ, et al. Mechanisms underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies. *Ann Neurol* 2003;53:325-336.
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibody positive paraneoplastic neurological syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology* 2004;63:282-286.
- Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682-690.
- Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003;126:1409-1418.
- Hammack JE, Kotanides H, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration: clinical and immunological findings in 21 patients with Hodgkin's disease. *Neurology* 1992;42:1938-1943.
- Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002;59:1773-1775.
- Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003;60:230-234.
- Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Brain* 1997;120:1279-1300.
- Petersen K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration: a clinical analysis of 55 anti-Yo antibody positive patients. *Neurology* 1992;42:1931-1937.
- Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear auto-antibodies. *Neurology* 1998;50:652-657.
- Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-1148.
- Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 antineuronal nuclear antibody: marker of lung cancer related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001;50:301-311.
- Vernino S, Tuite P, Adler CH, et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal autoantibody and lung carcinoma. *Ann Neurol* 2002;51:625-630.
- de la Sayette V, Bertran F, Honnorat J, Schaeffer S, Iglesias S, Defer G. Paraneoplastic cerebellar syndrome and optic neuritis with anti-cv2 antibodies. *Arch Neurol* 1998;55:405-408.
- Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001;49:146-154.
- Honnorat J, Antoine JC, Derrington E, Aguera M, Belin MF. Antibodies to a paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:270-276.
- Uchya M, Graus F, Rene R, Delattre JY. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:388-392.
- Counsell C, McLeod M, Grant R. Reversal of subacute paraneoplastic cerebellar syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurol* 1994;44:1184-1185.
- Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol* 2007;20:25-31.
- Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, et al. Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the children's cancer group study. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:612-622.
- Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurological sequelae. *Pediatrics* 2002;109:86-98.
- Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001;124:437-443.
- Ohara S, Iijima N, Hayashida K, Oide T, Katai S. Autopsy case of opsoclonus-myoclonus-ataxia and cerebellar cognitive affective syndrome associated with small cell carcinoma of the lung. *Mov Disord* 2007;22:1320-1324.
- Baets J, Pals P, Bergmans B, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome: a colinicopathological confrontation. *Acta Neurol Belg* 2006;106:142-146.
- Giordana MT, Soffietti R, Schiffer D. Paraneoplastic opsoclonus: a neuropathologic study of two cases. *Clin Neuropathol* 1989;8:295-300.
- Ridley A, Kennard C, Scholtz CL, Büttner-Ennever JA, Summers B, Turnbull A. Omnipause neurons in two cases of opsoclonus associated with oat cell carcinoma of the lung. *Brain* 1987;110:1699-1709.
- Pranzatelli MR, Tate ED, Wheeler A, et al. Screening for autoan-

- tibodies in children with opsoclonus myoclonus ataxia. *Pediatr Neurol* 2002;27:384–387.
33. Bataller L, Rosenfeld MR, Graus F, Vilchez JJ, Cheung NK, Dalmau J. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2003;53:347–353.
 34. Caviness JN, Forsyth PA, Layton DD, McPhee TJ. The movement disorder of adult opsoclonus. *Mov Disord* 1995;10:22–27.
 35. Martino D, Giovannoni G. Autoaggressive immune mediated movement disorders. *Adv Neurol* 2005;96:320–335.
 36. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Antineuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003;53:580–587.
 37. Ertle F, Behnisch W, Ali Al Mulla N, et al. Treatment of neuroblastoma related opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome with high dose dexamethasone pulses. *Pediatr Blood Cancer* 2007;45:365–608.
 38. Yiu VW, Kovithavongs T, McGonigle LF, Ferreira P. Plasmapheresis as an effective treatment for opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;24:72–74.
 39. Armstrong MB, Robertson PL, Castle VP. Delayed, recurrent opsoclonus-myoclonus syndrome responding to plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 2005;33:365–367.
 40. Bell J, Moran C, Blatt J. Response to rituximab in a child with neuroblastoma and opsoclonus myoclonus. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:370–371.
 41. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005;58:96–107.
 42. Attarian H, Applebee G, von Lepel A. Paraneoplastic myoclonus with papillary thyroid carcinoma. *Eur Neurol* 2007;58:182–183.
 43. Muehlschlegel S, Okun MS, Foote KD, Coco D, Yachnis AT, Fernandez HH. Paraneoplastic chorea with leukoencephalopathy presenting with obsessive-compulsive and behavioural disorder. *Mov Disord* 2005;20:1523–1527.
 44. Kinirons P, Fulton A, Keoghan M, Brennan P, Farrell M. Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) and chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody. *Neurology* 2003;61:1623–1624.
 45. Martino D, Giovannoni G. Anti-basal Ganglia antibodies and their relevance to movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2004;17:425–432.
 46. Kujawa KA, Niemi VR, Tomasi MA, Mayer NW, Cochran E, Goetz CG. Ballistic-choreic movements as the presenting feature of renal cancer. *Arch Neurol* 2001;58:1133–1135.
 47. Stich O, Jarius S, Kleer B, Rasiah C, Voltz R, Rauer S. Specific antibody index in the cerebrospinal fluid from patients with central and peripheral paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2007;183:220–224.
 48. Samii A, Dahlen DD, Spence AM, Maronian NC, Kraus EE, Lennon VA. Paraneoplastic movement disorder in a patient with non-Hodgkin's lymphoma and CRMP-5 autoantibody. *Mov Disord* 2003;18:1156–1158.
 49. Sansing LH, Tuzun E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:291–296.
 50. Croteau D, Owainati A, Dalmau J, Rogers LR. Response to cancer therapy in a patient with a paraneoplastic choreiform disorder. *Neurology* 2001;57:719–722.
 51. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831–1844.
 52. Matsumoto L, Yamamoto T, Higashihara M, et al. Severe hypokinesia caused by anti-Ma2 encephalitis associated with bilateral intratubular germ cell neoplasm of the testes. *Mov Disord* 2007;22:728–731.
 53. Pruss H, Voltz R, Flath B, et al. Anti-Ta associated paraneoplastic encephalitis with occult testicular intratubular germ cell neoplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:651–652.
 54. Tan JH, Goh BC, Tambyah PA, Wilder-Smith E. Paraneoplastic progressive supranuclear palsy in a patient with B cell lymphoma. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:187–191.
 55. Fahn S, Brin MF, Dwork AJ, Weiner WJ, Goetz CG, Rajput AH. Case 1, 1996: rapidly progressive Parkinsonism, incontinence, impotency, and levodopa-induced moaning in a patient with multiple myeloma. *Mov Disord* 1996;11:298–310.
 56. Golbe LI, Miller DC, Duvoisin RC. Paraneoplastic degeneration of the substantia nigra with dystonia and Parkinsonism. *Mov Disord* 1989;4:147–152.
 57. Schluter E, Domm S, Erdag S. A case of rapidly progressive multiple system degeneration: morphological findings and pathogenic implications. *Acta Neuropathol* 2002;103:395–300.
 58. Josephs KA, Ishizawa T, Tsuboi Y, Cookson N, Dickson DW. A clinicopathological study of vascular progressive supranuclear palsy: a multi-infarct disorder presenting as progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 2002;59:1597–1601.
 59. Meinck HM, Thompson PD. Stiff man syndrome and related conditions. *Mov Disord* 2002;17:853–866.
 60. McHugh JC, Murray B, Renganathan R, Connolly S, Lynch T. GAD antibody positive stiff person syndrome in a patient with renal cell carcinoma. *Mov Disord* 2007;22:1343–1346.
 61. Grimaldi LM, Martino G, Braghi S, Quattrini A, Furlan R, Bosi E, Comi G. Heterogeneity of autoantibodies in stiff man syndrome. *Ann Neurol* 1993;34:57–64.
 62. Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N, Matsuno S, Shoji S. Progressive encephalomyelitis with rigidity associated with anti-amphiphysin antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:661–662.
 63. Levy LM, Levy-Reis I, Fijii M, Dalakis MC. Brain gamma aminobutyric acid changes in Stiff Person Syndrome. *Arch Neurol* 2005;62:970–974.
 64. Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 2005;365:1406–1411.
 65. Manto MU, Laute MA, Aguera M, Rogemond V, Pandolfo M, Honnorat J. Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases. *Ann Neurol* 2007;61:544–551.
 66. Dalakas MC. Advances in the pathogenesis and treatment of patients with Stiff Person Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8:45–55.
 67. Essalmi L, Meaux-Ruault N, Hafsaoui C, Gil H, Curlier E, Dupond JL. Stiff person syndrome with thymoma. Efficacy of thymectomy. *Rev Med Interne* 2007;28:627–630.
 68. Wessig C, Klein R, Schneider MF, Toyka KV, Naumann M, Sommer C. Neuropathology and binding studies in anti-amphiphysin associated stiff person syndrome. *Neurology* 2003;61:195–198.
 69. Newsom-Davis J. Neuromyotonia. *Rev Neurol* 2004;160:S85–S89.
 70. Gutmann L, Gutmann L. Myokymia and Neuromyotonia. *J Neurol* 2004;251:138–142.
 71. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, et al. Autoantibodies detected to expressed potassium channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 1997;41:238–246.
 72. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002;125:1887–1895.
 73. Caress JB, Abend WK, Preston DC, Logigian EL. A case of Hodgkins lymphoma producing neuromyotonia. *Neurology* 1997;49:258–259.
 74. Zifko U, Drlcek U, Machacek E, et al. Syndrome of continuous muscle fiber activity and plasmacytoma with IgM paraproteinemia. *Neurology* 1994;44:560–561.
 75. Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to expressed potassium channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 1997;41:238–246.
 76. Toepfer M, Schroeder M, Unger JM, Lochmüller H, Pongratz D, Müller-Felber W. Neuromyotonia, myoclonus, sensory neuropathy and cerebellar symptoms in a patient with antibodies to neuronal nucleoprotein antibodies (anti-Hu). *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101:207–209.
 77. Alessi G, De Reuck J, De Bleeker J, Vancayzeele S. Successful immunoglobulin treatment in a patient with neuromyotonia. *Clin Neurol Neurosurg* 2000;102:173–175.
 78. Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, myasthenia gravis and other paraneoplastic syndromes. *Haematol Oncol Clin North Am* 2008;22:509–526.
 79. Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995;60:908–913.

Abstract

セロトニンとパーキンソン病： 運動機能，気分，精神疾患との関連

Serotonin and Parkinson's Disease: On Movement, Mood, and Madness

*Susan H. Fox, MRCP, PhD, Rosalind Chuang, MD, and Jonathan M. Brotchie, PhD

*Movement Disorders Clinic, MCL 7-421, University of Toronto, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada

近年、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) においてセロトニン (5-hydroxytryptamine; 5-HT) が果たしうる多面的役割に対する理解が深まってきた。PD に関する初期の病理学的研究では、脳組織における 5-HT の非選択的な減少が証明されたが、ジスキネジアや気分障害などの併存疾患との相互関係についてはほとんど明らかにされなかった。また、セロトニン作動薬による治療はレボドパ (L-ドパ) に比べて有効性が低いとの知見もあり、最近までこの分野はほとんど無視されてきた。脳内には 5-HT 受容体サブタイプが多数存在

することや、他の神経伝達物質系 (ドパミン, GABA, グルタミン酸など) の調節に果たす 5-HT の潜在的機能への理解が深まったことで、PD の運動症状と非運動症状への効果が期待できるセロトニン作動薬の開発に大きな力が注がれるようになった。ただし、未解決の問題もいくつか残されている。今後は、5-HT 神経伝達の変化とあらゆる臨床症状との相互関係に焦点を当て、病理学的ならびに *in vivo* イメージングの両面から研究する必要がある。

Movement Disorders Vol. 24, No. 9, 2009, pp. 1255–1266

Key Word

パーキンソン病, セロトニン, 5-HT, ジスキネジア, 抑うつ, 不安, 精神病, 便秘

Table 1 臨床で利用可能なドパミン受容体アゴニストの 5-HT 受容体に対する相対的親和性

Dopamine agonist		5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}
Non ergoline	Ropinirole	+	0/+	+	0/+	0/+	0/+
	Pramipexole	+	0/+	+	0/+	0/+	0/+
Ergoline	Apomorphine	+	+	+	+	+	+
	Cabergoline	+	+	++	++	++	+
	Pergolide	++	+	+	+	++	+
	Bromocriptine	++	+	++	+	+	+
	Lisuride	+++	+	+++	++	--	++

+ = アゴニスト, - = アンタゴニスト, 0 = 活性なし, 0/+ = 低活性, + ~ + + + + + = + が多いほど効力が高い (Reference 31 より引用)

Table 2 PD の運動症状とレボドパ誘発性ジスキネジアに関するセロトニン作動薬の評価

Drug	5-HT subtype	Effective on PD motor symptoms	Effective on levodopa-induced dyskinesia	Comments
Mirtazapine	5-HT _{1A} agonist; 5-HT ₂ , 5-HT ₃ antagonist	Reduces PD tremor	Yes	Mirtazapine also binds to non 5-HT receptors including acetylcholine and noradrenaline
Clozapine	5-HT _{2A/2C} receptor antagonist	Reduces tremor; no worsening of PD	Yes	Practical issues with regulatory monitoring
Quetiapine	5-HT _{2A/2C} receptor antagonist	At low doses (25–50 mg) no adverse effects seen	No	No studies have been performed using higher doses of quetiapine (>50mg/d)
Buspirone	5-HT _{1A} agonist	No worsening	Possible	Single trial in 10 patients with PD
Sarizotan	5-HT _{1A} agonist	Potential to worsen parkinsonism	Non significant compared to placebo	Sarizotan also has dopamine D2 antagonist binding. Large placebo effect (development has now stopped)
Pimavanserin	5-HT _{2A} inverse agonist	Unknown	Possible	Preliminary reports to date; on going study

Abstract

進行性核上性麻痺における小脳病変：臨床病理学的研究

Cerebellar Involvement in Progressive Supranuclear Palsy: A Clinicopathological Study

*Masato Kanazawa, MD, Takayoshi Shimohata, MD, PhD, Yasuko Toyoshima, MD, PhD, Mari Tada, MD, Akiyoshi Kakita, MD, PhD, Takashi Morita, MD, PhD, Tetsutaro Ozawa, MD, PhD, Hitoshi Takahashi, MD, PhD, and Masatoyo Nishizawa, MD, PhD

*Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の多様な臨床型についてはこれまでも議論がなされ、現在は、古典的な Richardson 症候群 (Richardson's syndrome; RS) と PSP-パーキンソニズム (progressive supranuclear palsy-Parkinsonism; PSP-P) に分類されている。本研究では、PSP の臨床病理学的な多様性を検討するため、病理学的に証明された連続 22 例の日本人 PSP 患者をレトロスペクティブに解析した。臨床像は疾患経過の初期段階と経過中の任意の時点で検討した。グリオースを伴う神経細胞脱落とタウ病変の病理学的重症度も評価した。臨床像に基づき、10 例の患者は RS に分類され、8 例は PSP-P に分類された。小脳性運動失調症または大脳皮

質徴候を呈する残りの 4 例は、分類不能 PSP と判断された。このうち、3 例は小脳性運動失調症が初発および主要症状であった。特記すべき点として、プルキンエ細胞のタウ陽性封入体は、小脳性運動失調症のない患者よりも、小脳性運動失調症のある患者で観察される頻度が有意に高かった。小脳性運動失調症のあるすべての患者は、小脳性運動失調症のない患者に比べ、グリオースを伴う神経細胞脱落が多く、小脳歯状核内のコイル体 (coiled body) の密度も高かった。本研究により、日本人患者を対象として、PSP の幅広い臨床病理学的所見を明示した。小脳性運動失調症は PSP 診断の除外基準の一つに含まれているが、本研究により、PSP 患者は小脳性運動失調症を呈することが実証された。

Movement Disorders Vol. 24, No. 9, 2009, pp. 1312–1318

Key Word

進行性核上性麻痺, 脊髄小脳失調症, パーキンソン病, パーキンソン性障害

Table 2 発症から 2 年以内の PSP 患者の臨床像

Clinical feature	RS	PSP-P	Unclassifiable PSP
Number	10	8	4
Male(%)	80.0	50.0	75.0
Age at onset (yr)	69.3 ± 8.0	64.0 ± 9.4	69.0 ± 4.2
Age at death (yr)	74.4 ± 8.4	74.9 ± 9.9	73.8 ± 3.6
Disease duration (yr)	5.2 ± 2.3 ^a	10.8 ± 2.6	4.8 ± 1.0 ^a
Supranuclear vertical gaze palsy	6/10 (60.0%)	1/6 (25.0%)	2/4 (50.0%)
Gait disturbance	9/10 (90.0%)	7/7 (100%)	3/4 (75.0%)
Falls	10/10 (100%)	2/7 (28.6%)	3/4 (75.0%)
Postural instability	6/9 (66.7%)	1/6 (16.7%)	2/4 (50.0%)
Cognitive decline	5/9 (55.6%)	1/8 (12.5%)	1/4 (25.0%)
Asymmetric onset	1/10 (10.0%)	6/8 (75.0%)	2/4 (50.0%)
L-dopa responsiveness	0/5 (0%)	5/6 (83.3%)	NA
Tremor	0/10 (0%)	5/8 (62.5%)	0/4 (0%)
Cerebellar ataxia	0/10 (0%)	0/6 (0%)	3/4 (75.0%)
Cerebral cortical signs	0/10 (0%)	0/8 (0%)	2/4 (50.0%)

^aPSP-P 患者との比較で $p < 0.01$ 。RS = Richardson 症候群, PSP-P = 進行性核上性麻痺 - パーキンソニズム, NA = 投与せず

Table 3 分類不能 PSP 患者の発症 2 年以内および疾患経過中の任意の時点における臨床像

	Patient			
	1	2	3	4
First 2 yr				
Sex	F	M	M	M
Age at onset (yr)	64	72	73	67
Supranuclear vertical gaze palsy	-	+	+	-
Gait disturbance	+	+	+	-
Falls	+	+	+	-
Postural instability	+	+	-	-
Cognitive decline	-	-	+	-
Asymmetric onset	+	-	+	-
L-dopa responsiveness	NA	NA	NA	NA
Tremor	-	-	-	-
Cerebellar ataxia	T > L	T < L	T > L	-
Cerebral cortical signs	-	-	+	+
Entire disease course				
Disease duration (yr)	5	4	4	6
Supranuclear vertical gaze palsy	+	+	+	+
Gait disturbance	+	+	+	-
Falls	+	+	+	+
Postural instability	+	+	+	-
Cognitive decline	+	-	+	-
L-dopa responsiveness	NA	NA	NA	NA
Tremor	-	-	-	-
Cerebellar ataxia	T = L	T < L	T > L	-
Cerebral cortical signs	-	-	+	+

NA = 投与せず, M = 男性, F = 女性, T = 体幹運動失調症, L = 四肢運動失調症

Table 4 RS 患者, PSP-P 患者, 小脳性運動失調症を伴う PSP 患者の小脳歯状核

		Severe	Moderate	Mild	Absent
Neuronal loss with gliosis					
RS	(N = 10)	3	6	1	0
PSP-P	(N = 8)	4	2	2	0
PSP-Cbll	(N = 3)	3	0	0	0
Densities of coiled bodies					
RS	(N = 10)	0	1	4	5
PSP-P	(N = 8)	0	0	3	5
PSP-Cbll	(N = 3)	1	1	1	0

RS 患者, PSP-P 患者, 小脳性運動失調症を伴う PSP 患者におけるグリオースを伴う神経細胞脱落とコイル体 (coiled body) の密度による病理学的重症度の差を, 4 段階の半定量的尺度を用いて評価した。

PSP-Cbll = 小脳性運動失調症を伴う PSP 患者

Abstract

パーキンソン病患者の衝動性障害・強迫性障害に関する質問票の妥当性検討

Validation of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease

*, **, ***, **** Daniel Weintraub, MD, Staci Hoops, BA, Judy A. Shea, PhD, Kelly E. Lyons, PhD, Rajesh Pahwa, MD, Erika D. Driver-Dunckley, MD, Charles H. Adler, MD, PhD, Marc N. Potenza, MD, PhD, Janis Miyasaki, MD, MEd, FRCPC, Andrew D. Siderowf, MD, MSCE, John E. Duda, MD, Howard I. Hurtig, MD, Amy Colcher, MD, Stacy S. Horn, DO, Matthew B. Stern, MD, and Valerie Voon, MD

*Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

**Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

***Parkinson's Disease Research, Education and Clinical Center (PADRECC), Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA

****Mental Illness Research, Education and Clinical Center (MIRECC), Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA

現在のところ、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD) に関する包括的な評価法は存在しない。本研究の目的は、PD 患者の ICD およびその他の強迫行動に関する自己記入式スクリーニング用質問票をデザインし、その精神測定特性を評価することである。Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP) は次の 3 つのセクションで構成される。セクション 1 では 4 つの ICD (賭博, 性行動, 買い物, 摂食), セクション 2 ではその他の強迫行動 (punding, 趣味への耽溺, 徘徊), セクション 3 では医薬品の強迫的使用について評価する。本質問票の妥当性を検討するため、4 つの運動障害センターで便宜的標本 (convenience sample)* の PD 患者 157 例に QUIP に回答してもらい、その後、研修を受け QUIP の結果を知らされていない評価担当者が診断面接を行った。次いで同質問票の簡易版 (shortened version of QUIP; QUIP-S) についても検討した。QUIP の弁別的妥当性は、

障害または行動の各項目で高かった [受信者動作特性曲線下面積 (receiver operating characteristic area under the curve; ROC AUC) : 賭博 = 0.95, 性行動 = 0.97, 買い物 = 0.87, 摂食 = 0.88, punding = 0.78, 趣味への耽溺 = 0.93, 徘徊 = 0.79]。事後解析の結果、QUIP-S の ICD セクションでも同様の特性が認められた (ROC AUC : 賭博 = 0.95, 性行動 = 0.96, 買い物 = 0.87, 摂食 = 0.88)。障害/行動を複合的に検討すると、何らかの障害を伴う患者を検出する QUIP と QUIP-S の感度はそれぞれ 96% および 94% であった。QUIP のスコアは、PD 患者に生じる様々な ICD およびその他の強迫行動の自己評価式スクリーニング手段として妥当であり、簡易版も完全版と同様の高い効果をもつと考えられる。スクリーニング結果が陽性であれば、続いて包括的な臨床面接を行い、症状の範囲と重症度、臨床管理の必要性を判定すべきである。

*日本語版注釈：研究者の利便性を図るために無作為化を行わず、アクセス可能な対象者から構成された標本。

Movement Disorders Vol. 24, No. 10, 2009, pp. 1461–1467

Key Word

パーキンソン病, 衝動制御障害, ドパミン調節異常症候群 (dopamine dysregulation syndrome), punding, 病的賭博

Table 2 QUIPICD セクションの障害別の妥当性検討

	Cutoff points ^a																			
	Gambling (N = 11)					Sex (N = 14)					Buying (N = 10)					Eating (N = 7)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sensitivity	91	91	82	64	46	100	86	71	50	43	80	60	40	30	30	86	86	57	43	29
Specificity	94	97	99	99	100	89	93	98	98	99	89	97	99	99	100	83	89	94	98	99
PPV	53	71	90	88	100	47	55	77	70	86	33	55	67	75	100	19	26	31	50	67
NPV	99	99	99	97	96	100	99	97	95	95	98	97	96	95	95	99	99	98	97	97
AUC (95% CI)	0.95 (0.85–1.05)					0.97 (0.95–1.00)					0.87 (0.72–1.02)					0.88 (0.72–1.04)				

^a 各 ICD につき質問は 5 項目。

PPV = 陽性適中率, NPV = 陰性適中率, AUC = 曲線下面積

Table 3 その他の強迫行動の妥当性検討

	Introductory questions		
	Hobbyism (N = 23)	Punding (N = 16)	Walkabout (N = 5)
Sensitivity	96	63	60
Specificity	90	93	97
PPV	61	50	43
NPV	99	96	99
AUC (95% CI)	0.93 (0.87–0.98)	0.78 (0.63–0.92)	0.79 (0.52–1.05)

PPV = 陽性適中率, NPV = 陰性適中率, AUC = 曲線下面積

Table 4 QUIP-S ICD セクションの障害別の妥当性検討

	Cutoff points ^a							
	Gambling ^b (N = 11)		Sex ^c (N = 14)		Buying ^d (N = 10)		Eating ^e (N = 7)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Sensitivity	91	73	100	64	80	40	86	43
Specificity	95	99	90	96	91	99	85	96
PPV	59	89	48	60	38	80	21	40
NPV	99	98	100	96	99	96	99	98
AUC (95% CI)	0.95 (0.84–1.05)		0.96 (0.93–0.99)		0.87 (0.72–1.02)		0.88 (0.72–1.04)	

^a 各 ICD につき質問は 2 項目。

^b 質問 1 および 4。

^c 質問 1 および 2。

^d 質問 1 および 5。

^e 質問 1 および 3。

PPV = 陽性適中率, NPV = 陰性適中率, AUC = 曲線下面積

Abstract

代謝比率で評価したパーキンソン病患者の大脳皮質の代謝低下は主に認知機能低下を反映する： $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET

Cortical Hypometabolism Assessed by a Metabolic Ratio in Parkinson's Disease Primarily Reflects Cognitive Deterioration— $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET

*Inga Liepelt, PhD, Matthias Reimold, MD, Walter Maetzler, MD, Jana Godau, MD, Gerald Reischl, PhD, Alexandra Gaenslen, MD, Heinz Herbst, MD, and Daniela Berg, MD

*Hertie Institute for Clinical Brain Research, Department of Neurodegenerative Diseases, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

認知機能が低下したパーキンソン病 (Parkinson's Disease; PD) 患者では、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース陽電子放射断層撮影 (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography; FDG-PET) により大脳皮質の局所的な代謝低下が認められる。本研究の目的は、PD 患者の総体的な代謝低下程度を単一指標で把握できる強力な手法を開発することと、代謝低下と最も高い相関を示す臨床的特徴を明らかにすることである。PD 患者 22 例 (10 例は認知症を伴う) と対照被験者 7 例に FDG-PET を施行した。患者ごとに代謝指数 (metabolic index; MI) (典型的な病変部における相対

的な FDG 取り込みの平均値) を計算し、認知機能 (Minimental State Examination; MMSE), 運動能力 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS Part III), 行動 (Neuropsychiatric Inventory) の各評価スコアと比較した。ステップワイズ線形回帰分析の結果、MI との有意な関連が認められたのは MMSE スコアのみであった ($p < 0.001$)。DSM-IV の基準に照らして診断した認知症に対する MI の推計学的な感度および特異度は高く、それぞれ 91% および 100% であった。今回のデータを総合すると、PD 患者における大脳の代謝低下は主に認知障害と関連することが示された。

Movement Disorders Vol. 24, No. 10, 2009, pp. 1504–1511

Key Word パーキンソン病, PET, 認知症

Table 2 PD 患者 (22 例) の臨床的特徴および代謝指数 (MI および MI*) 間の Spearman 順位相関係数 (ρ)

	MI		MI*	
	ρ	Level of significance	ρ	Level of significance
Age (years)	-0.19	$P = 0.41$	-0.16	$P = 0.49$
Disease duration (years)	-0.15	$P = 0.52$	-0.21	$P = 0.36$
Levodopa (mg/day)	-0.07	$P = 0.75$	-0.006	$P = 0.98$
Unified Parkinson's Disease Rating Scale Motor score	-0.41	$P = 0.06$	-0.42	$P = 0.06$
Minimental State Examination score	0.75	$P < 0.001$	0.75	$P < 0.001$
Neuropsychiatric Inventory-total score	-0.30	$P = 0.17$	-0.38	$P = 0.08$
Neuropsychiatric Inventory-dysphoria score	0.19	$P = 0.40$	0.13	$P = 0.57$
Neuropsychiatric Inventory-hallucination score	-0.64	$P = 0.001$	-0.60	$P = 0.003$

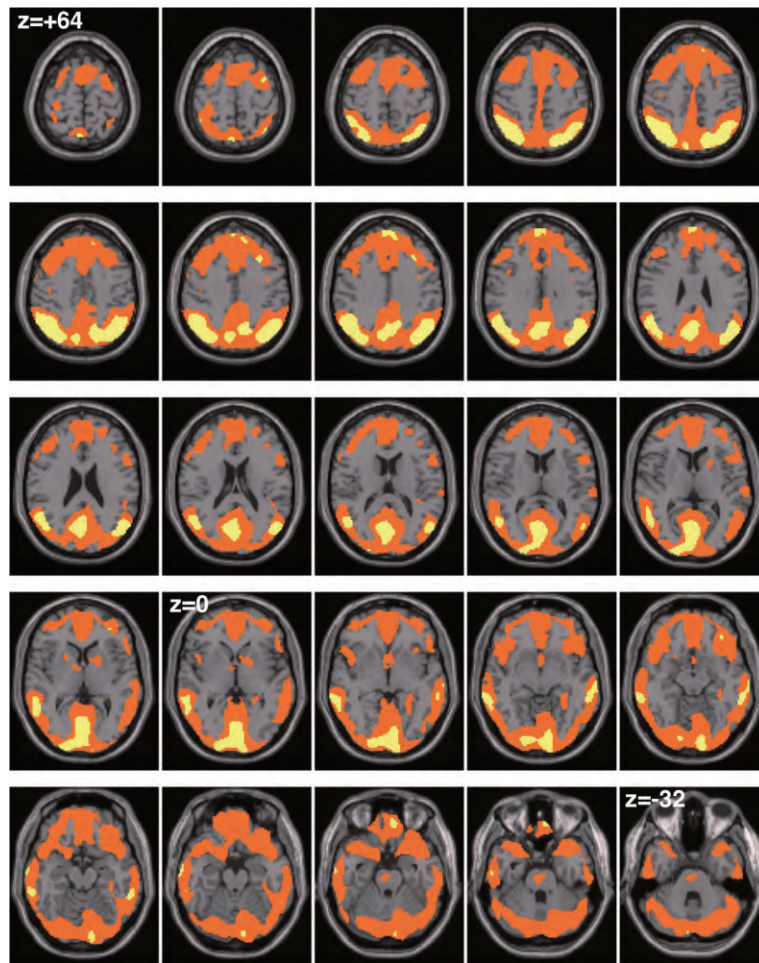


Figure 1 代謝指数 (MI, 黄色) と代替代謝指数 (MI*, オレンジ色) の計算に使用したマスク処理画像 (mask)。これらのマスク処理画像は、認知症を伴わない PD 患者と対照被験者とのボクセル毎の群間比較で作成した (黄色: ボクセル毎で $p < 0.05$, オレンジ色: $t > 0$)。

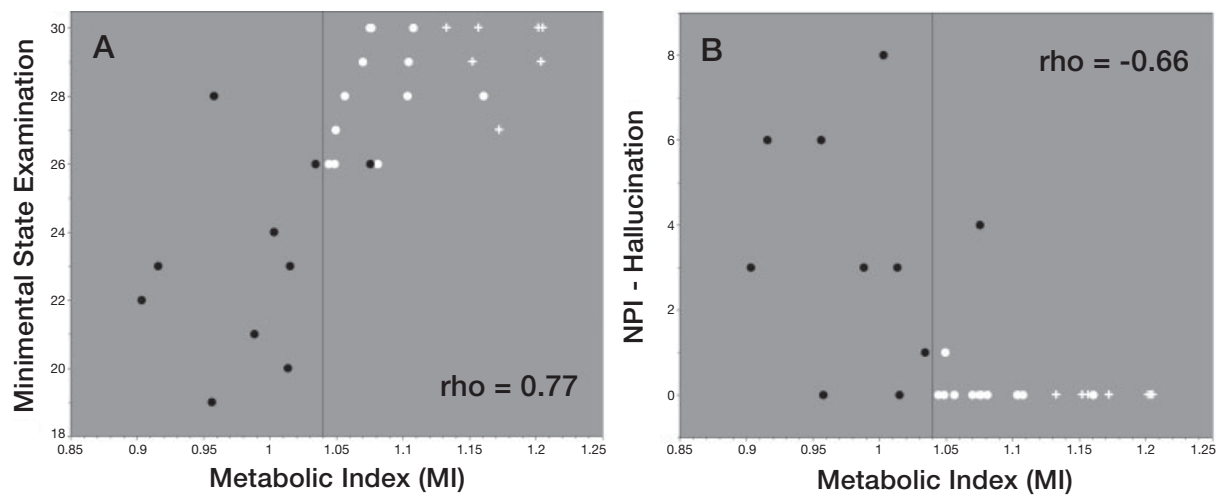


Figure 2 代謝指数 (MI) と Minimal State Examination (MMSE) スコア (上図) および Neuropsychiatric Inventory (NPI) の幻覚関連項目スコア (下図) との Spearman 順位相関解析。黒点は認知症を伴う PD 患者, 白点は認知症のない PD 患者, 白十字は対照被験者を示す。

Abstract

パーキンソン病における衝動行動と強迫行動

Impulsive and Compulsive Behaviors in Parkinson's Disease

*Andrew H. Evans, FRACP, Antonio P. Strafella, MD, Daniel Weintraub, MD, and Mark Stacy, MD

*Department of Neurology, Royal Melbourne Hospital, and Department of Medicine, University of Melbourne, Parkville, Australia

抗パーキンソン病療法は、複雑で抑制の利かない一連の精神運動障害など、様々な非運動症状の主要原因となりうる。これらの非運動症状はいずれも、反復的で、報酬や動機に基づく性質を有する。これらの行動は異常なまたは過剰なドパミン受容体刺激に関連し、衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD), 反復常同行動 (punding), ドパミン調節異常症候群 (dopamine

dysregulation syndrome; DDS) もこれに含まれる。よくみられる ICD には、病的賭博, 性欲過剰, 強迫摂食, 強迫買い物症などがある。本総説では、これらの障害の現象学, 疫学, ならびに同定・評価方法に焦点を合わせて検討する。ドパミン作動薬に関連する強迫行動の管理については、現時点におけるこれらの障害の神経生物学的基質に関する理解を踏まえて考察する。

Movement Disorders Vol. 24, No. 11, 2009, pp. 1561–1570

Key Word

パーキンソン病, 衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD), ドパミン調節異常症候群 (dopamine dysregulation syndrome; DDS), 反復常同行動 (punding), 中脳辺縁系, 報酬, 腹側線条体

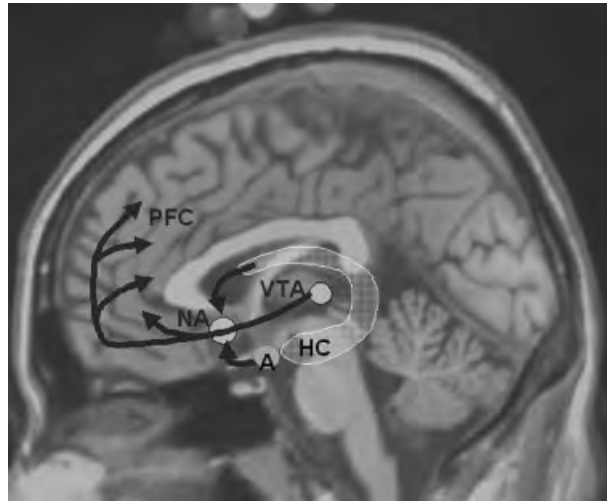


Figure 1 腹側被蓋野 (ventral tegmental area; VTA) から生じ、側坐核 (nucleus accumbens; NA) と前頭前皮質 (prefrontal cortex; PFC) に投射する中脳辺縁系ドーパミン作動系。扁桃体 (amygdala; A) と海馬 (hippocampus; HC) は NA に投射を送る。[カラーの図は www.interscience.wiley.com のオンライン版で閲覧可能]。

Table 1 DDS, ICD, 反復常同行動 (punding) の発現との関連が報告されている薬剤, 疾患, 個人因子

	DDS	ICDs		Punding
		PG	HS	
Medication factors				
Dopamine agonist use	No	Yes	Yes	Yes
Longer agonist therapy		Probable		
Agonist dose		Probable	Probable	Probable
Total medication dose	Yes	Probable	Probable	Yes
Disease factors				
Early PD onset	Yes	Yes	Yes	Yes
Disease duration	9.5 years ⁷⁴	7.8 years ³⁴	9.6 years	Longer
Cognitive dysfunction	Possible			
Individual factors				
Impulsivity	Yes	Yes	Yes	Yes
Male gender	No	Yes	Yes	Modifies phenomenology
Marital status		Yes	Yes	
Prior substance use	Yes	Yes	No	
Depression	Yes	Possible	Yes	Assoc. with poorer disease related QoL
Medication-induced mania		Yes	No	
Family history		Yes		

Abstract

パーキンソン病と多系統萎縮症における胃筋電図所見の違い

Gastric Myoelectrical Differences between Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy

*Yumi Sakakibara, MD, Masato Asahina, MD, PhD, Atsuya Suzuki, MD, PhD, and Takamichi Hattori, MD, PhD

*Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

胃筋電図 (electrogastrogram; EGG) を、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 17 例, 多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) 患者 17 例, 健常対照被験者 8 例で 24 時間にわたって記録し, 両疾患の EGG 所見の違いを検討した。スペクトル解析のため, 全記録から 8 つの EGG セグメント (食前 3, 食後 3, 睡眠時 2) を選択し, 優位周波数 (dominant frequency; DF), DF の不安定性係数 (instability coefficient of dominant frequency; ICDF), 総パワー値に占める低周波数帯域 (ratio of low frequency range; LFR%), 標準周波数帯域 (ratio of normal

frequency range; NFR%), 高周波数帯域 (ratio of high frequency range; HFR%) の割合を求めた。PD 患者では不規則徐波, HFR% 高値, ICDF 高値を認めただけで, MSA 患者では規則的徐波と ICDF 低値を認めた。対照群では食後に DF と NFR% が上昇したが, 両患者群では DF と NFR% の食後の上昇程度は対照群よりも有意に小さかった。PD 患者では, 胃ペースメーカー障害を示す EGG 上の律動不整がみられた。MSA 患者では徐波リズムの変動性が少ない (ICDF 低値の) 規則的徐波が認められたが, これは胃自律神経機能に起因する可能性がある。

Movement Disorders Vol. 24, No. 11, 2009, pp. 1579–1586

Key Word 胃筋電活動, 胃筋電図, パーキンソン病, 多系統萎縮症, 自律神経系

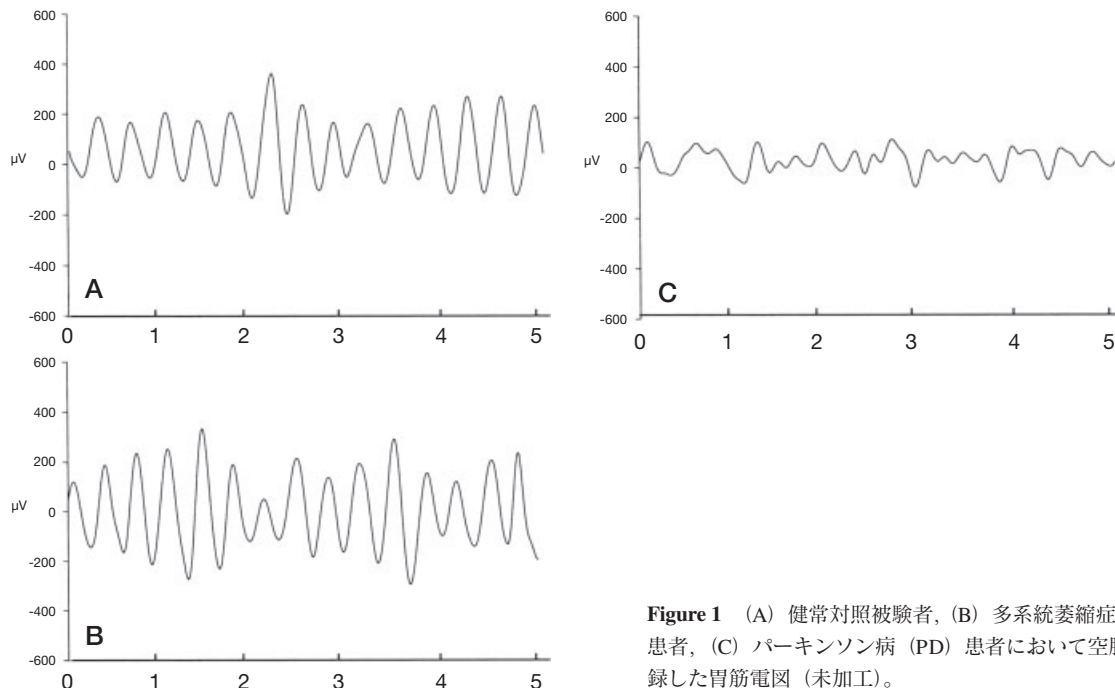
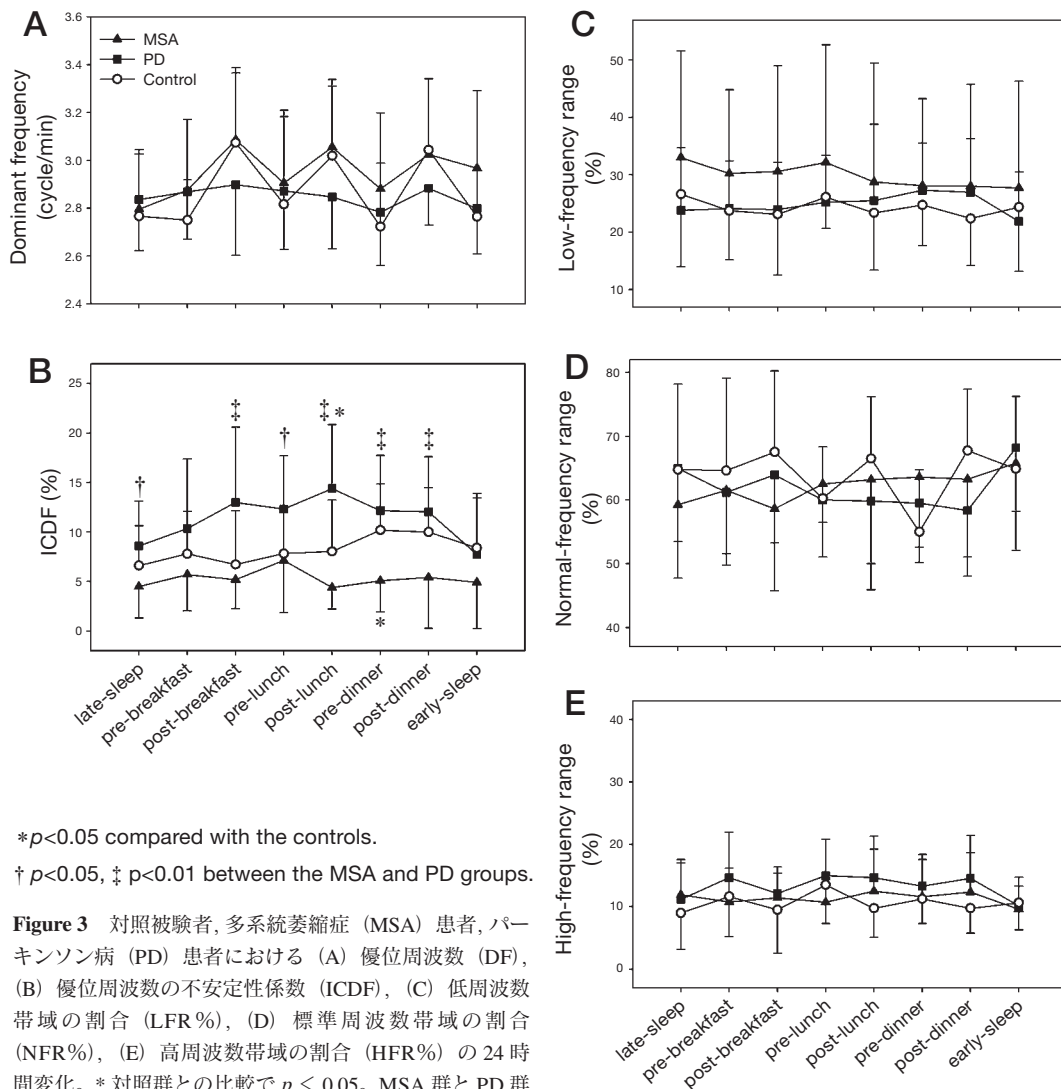
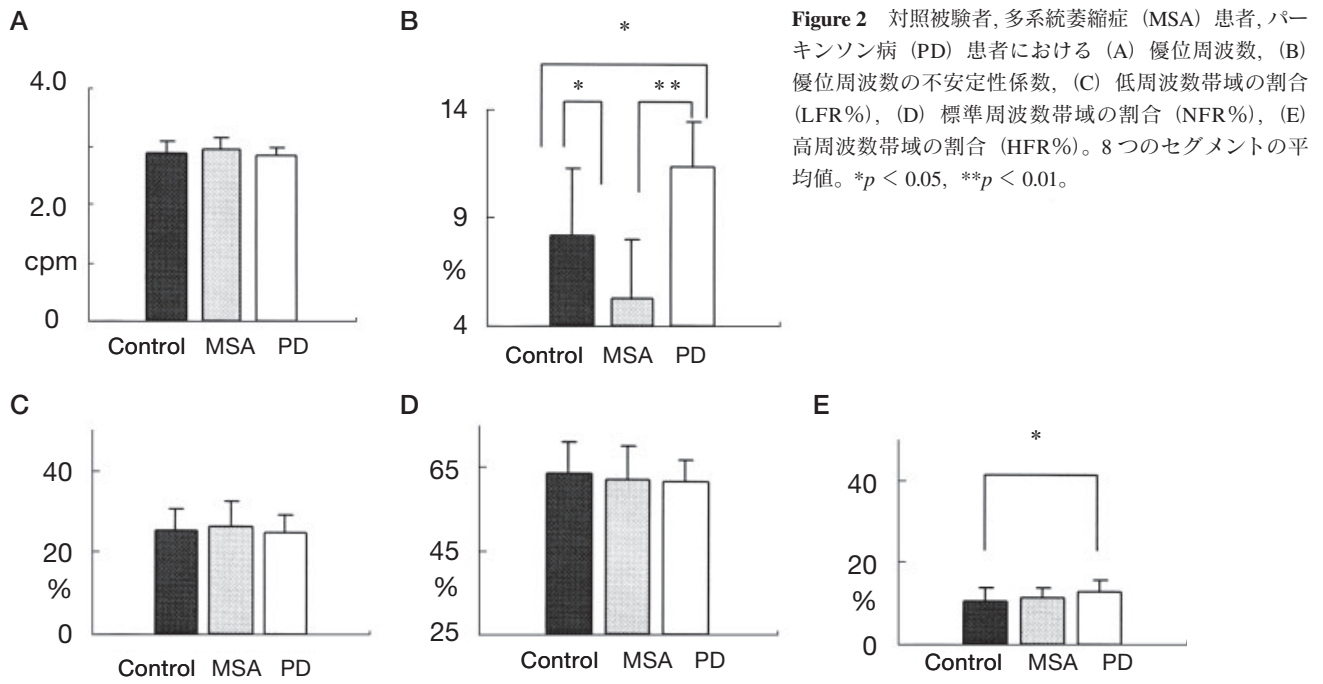


Figure 1 (A) 健常対照被験者, (B) 多系統萎縮症 (MSA) 患者, (C) パーキンソン病 (PD) 患者において空腹時に記録した胃筋電図 (未加工)。



Abstract

早期パーキンソン病における抑うつ症状の経過

The Course of Depressive Symptoms in Early Parkinson's Disease

*Bernard Ravina, MD, MSCE, Jordan Elm, MA, Richard Camicioli, MD, Peter G. Como, PhD, Laura Marsh, MD, Joseph Jankovic, MD, and Daniel Weintraub, MD

*Department of Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York, USA

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者にみられる抑うつ症状の経過についてはほとんど知られていない。本研究では、未治療の早期 PD 患者 413 名を 12 ~ 18 ヶ月間経過観察した 2 つの臨床試験のデータを用いて、臨床的に有意な抑うつ症状の経過を検討した。抑うつ症状は、15 項目の老年期うつ病評価尺度 (15-item geriatric depression scale; GDS-15) を用いて評価した。GDS-15 スコアが 5 以上の場合、臨床的に有意な抑うつ症状ありと判定される。本研究では、抑うつ症状が消失するまでの時間と、患者の人口統計学的変数、PD 重症度、薬剤使用との関連性を、時間依存性 Cox モデルを用いて検討した。患者 413 名中 114 名 (27.6%) が試験期間中のスクリーニングによって抑うつ症状あり

と判定され、GDS-15 スコアの中央値は軽度の抑うつを示す 6 であった。患者の 47% は、6 ヶ月以内に臨床的に有意な抑うつ症状が寛解した。軽度の抑うつ症状がある患者は、それまで抑うつ症状がなかった患者に比べると、中等度~重度の抑うつ症状 (GDS-15 スコア ≥ 10) を発現する傾向があった (相対リスク = 6.16)。抑うつ症状の重症度が高いほど、年齢が高いほど、そして PD 罹病期間が長いほど、症状消失の可能性は低下すると予測された (ハザード比 0.83 ~ 0.92)。軽度の抑うつ症状は様々な経過をたどり、時間の経過とともに寛解することもあれば、さらに持続的かつ重度の症状が発現する場合もある。重症度の高い抑うつ症状は、遷延性の経過をたどることの可能性がある。

Movement Disorders Vol. 24, No. 9, 2009, pp. 1306-1311

Key Word パーキンソン病, 抑うつ, 臨床経過, 予後

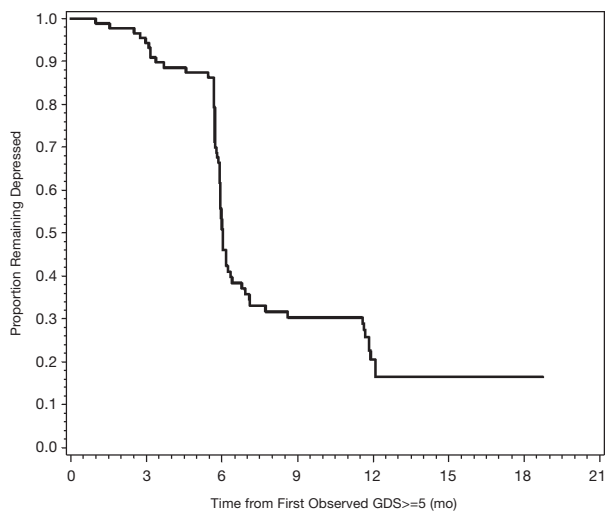


Figure 1 ベースライン時の抑うつ症例および経過観察中の新規発症例における寛解までの期間に関する Kaplan-Meier プロット

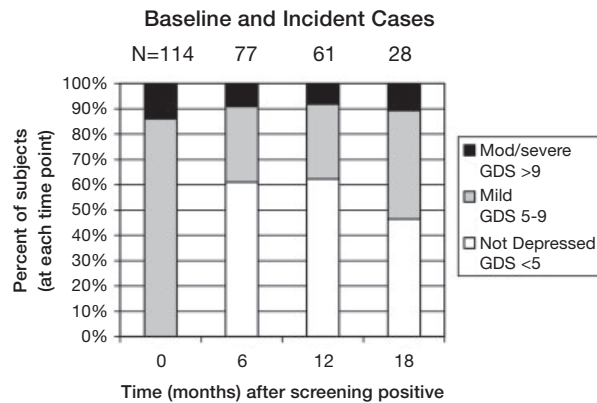


Figure 2 ベースライン時の抑うつ症例および経過観察中の新規発症例における GDS-15 スコアの経時的変化

Table 2 抑うつが寛解 (GDS-15 < 5 に回復) するまでの時間に関する Cox 回帰分析

Variable	Hazard ratio	95% Hazard ratio confidence limits		P value
Age, yr	0.91	0.86	0.96	0.001
Gender (reference is Female)	1.11	0.55	2.26	0.77
Duration of PD Diagnosis, mo	0.92	0.86	0.98	0.01
Baseline GDS	0.83	0.70	0.98	0.03
Baseline UPDRS total	1.02	0.97	1.06	0.52
Baseline Hoehn and Yahr	2.47	1.07	5.73	0.03
Baseline RBANS total score (reverse coded)	1.03	1.01	1.06	0.01
Symptomatic therapy use ^a	1.3	0.51	3.22	0.60
Started antidepressants ^a	0.13	0.37	0.04	0.0002

本モデルでは試験、治療群、表中のすべての変数について補正した。アーバンス (RBANS) 神経心理テスト^{*}は、スコアが高いほど状態が不良となるように数値を逆転させた。他の尺度はいずれもスコアが高いほど状態が不良であることを示す。

^a 時間依存性共変量。モデル全体では $R^2 = 0.4$ 。

^{*} 日本語版注釈：米国の Randolph が開発した Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status の略称。高次脳機能を評価する心理検査。12 種類のテストにより、「即時記憶」「短期記憶」「視空間・構成」「言語」「注意 (集中) 力」の 5 項目が評価できる。

Abstract

パーキンソン病におけるレボドパ空腸内注入：非運動症状および QOL への効果に関する予備的多施設共同試験

Intrajejunal Levodopa Infusion in Parkinson's Disease: A Pilot Multicenter Study of Effects on Nonmotor Symptoms and Quality of Life

*Holger Honig, MD, Angelo Antonini, MD, Pablo Martinez-Martin, MD, Ian Forgacs, FRCP, Guy C. Faye, FRCP, Thomas Fox, MD, Karen Fox, MD, Francesca Mancini, MD, Margherita Canesi, MD, Per Odin, MD, PhD, and K. Ray Chaudhuri, MD, FRCP, DSc

*Department of Neurology, Central Hospital, Bremerhaven, Germany

進行期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では、内服治療からレボドパ (L-ドパ) / カルビドパ・ゲル剤の持続注入に切り替えると、運動合併症が減少する。しかし、非運動症状 (nonmotor symptom; NMS) に対する効果は不明である。今回のプロスペクティブな非盲検観察研究では、Nonmotor Symptoms Scale (NMSS) および Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS Part III (運動能力) および Part IV (合併症)) による標準的評価と、Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) による生活の質 (quality of life; QOL) の評価に基づき、PD の NMS に対する L-ドパ / カルビドパ・ゲル剤空腸内注入の効果について報告する。進行期 PD 患者 22 例 (平均年齢 58.6 歳、罹病期間 15.3 年) を 6 カ月間追跡調査した。NMSS を構成する 9 つの領域のうち 6 つ (心血管系、

睡眠 / 疲労、注意 / 記憶、消化器系、泌尿器系、その他 (疼痛および流涎を含む)) と、NMSS の総合スコア (NMSST) で統計学的に有意な有益効果が認められ、運動症状 ["best on" 状態における UPDRS Part III (運動能力) および Part IV (合併症)] とジスキネジア / motor fluctuation の改善も並行して認められた。さらに、Parkinson's Disease Sleep Scale (PDDS) と PDQ-8 (QOL) でも有意な改善が認められた。PDQ-8 スコアの改善は NMSST の変化ときわめて有意に相関したのに対し、UPDRS の変化との相関は中程度の強さであった。本研究により、L-ドパによる持続性ドパミン刺激は、motor fluctuation とジスキネジアの軽減に加え、PD 患者の NMS ならびに健康関連 QOL に対し、有益な効果を発揮することが初めて実証された。

Movement Disorders Vol. 24, No. 10, 2009, pp. 1468–1474

Key Word パーキンソン病, 非運動症状, QOL, 十二指腸, 注入

Table 1 使用評価尺度のスコアと変化程度

	Baseline score	Follow-up score	P*	Mean Δ in score	Relative change (%)
UPDRS 3-Motor	19.1 (14.0)	11.6 (7.2)	0.002	-7.54	-39
UPDRS 4-Complications	10.5 (2.9)	4.5 (2.2)	0.0000	-5.91	-56
UPDRS-Dyskinesia score ^a	5.6 (2.3)	1.9 (1.5)	0.0001	-3.7	-67
PD Sleep Scale ^b	86.0 (13.2)	114.5 (16.2)	0.002	28.51	33
PDQ-8	44.2 (18.4)	20.7 (12.0)	0.0003	-23.4	-53
NMSS-Total score	89.9 (56.5)	39.4 (33.9)	0.0001	-50.55	-56
Cardiovascular	2.9 (3.6)	0.5 (1.3)	0.0004	-2.41	-81
Sleep/Fatigue	18.1 (15.8)	6.8 (7.7)	0.0001	-11.32	-63
Mood/Cognition	15.3 (15.3)	7.8 (11.2)	0.02 NS	-7.50	-49
Perception/Hallucinations	2.9 (5.2)	1.3 (3.4)	0.1 NS	-1.54	-54
Attention/Memory	7.3 (8.1)	4.0 (5.6)	0.002	-3.27	-45
Gastrointestinal	10.0 (9.3)	3.8 (5.4)	0.0003	-6.23	-62
Urinary	11.4 (10.7)	4.8 (6.1)	0.002	-6.64	-58
Sexual	7.9 (8.2)	3.9 (5.7)	0.03 NS	-3.91	-50
Miscellaneous	14.1 (8.0)	6.4 (6.1)	0.0004	-7.73	-55

*Wilcoxon 検定：平均 (SD)。Bonferroni 補正：0.003。NS = 有意性なし、Δ = ベースライン時と追跡調査時の差、UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

^aUPDRS (ジスキネジア)、UPDRS の項目 32 ~ 35。PD Sleep Scale = Parkinson's Disease Sleep Scale、PDQ-8 = Parkinson's Disease Questionnaire-8 項目、NMSS = Nonmotor Symptoms Scale

^b(_{NPDSS} = 15)。PD Sleep Scale スコアの増加は改善を意味する。使用した他のすべての尺度では、スコアの増加は悪化を意味する。



効能効果追加

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤
レストレスレッグス症候群治療剤

ビ・シフロール[®]錠 0.125mg
0.5mg

BI-Sifrol[®] Tablets 0.125mg・0.5mg (プラミペキソール塩酸塩水和物製剤)

劇薬、処方せん医薬品^{注)}

薬価基準収載

^{注)}注意—医師等の処方せんにより使用すること

※「効果・効能」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、添付文書等をご参照ください。

製造販売 日本ベリンガーインゲルハイム株式会社
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

資料請求先

DIセンター

☎0120-189-779(受付時間: 9:00~18:00土・日・祝日・弊社休業日を除く)



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社