

図2. FLAG陽性細胞中の核内封入体陽性細胞の頻度

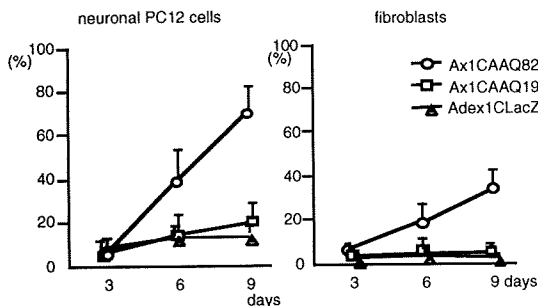


図3. FLAG陽性細胞中のTUNEL陽性細胞の頻度

考察

変異DRPLA蛋白断片を発現させた分化型PC12細胞および線維芽細胞において細胞内に凝集体が形成された。分化型PC12細胞では初期から核内封入体として存在し、線維芽細胞においては核内封入体を有する細胞は発現初期に少なく経時的に徐々に増加したことから、変異蛋白断片は非神経細胞よりも神経細胞において核移送されやすいと考えた。変異蛋白断片を発現させた分化型PC12細胞は、線維芽細胞に比しアポトーシスが高率に誘導された。これらの所見はCAGリピート病のNIIおよび障害の神経特異性と関連する可能性が考えられた。

変異全長蛋白を発現させた細胞では分化型PC12細胞

では核内封入体を認め、線維芽細胞においては細胞質に凝集体を認めた。

変異蛋白断片を化型PC12細胞に発現させると多数の核内封入体が形成されアポトーシスが誘導されたのと異なり、全長蛋白を発現させた分化型PC12細胞の核内封入体は1-2個と少なく、患者剖検脳のNIIと類似していた。また全長蛋白を発現させた分化型PC12細胞ではアポトーシスは誘導されなかったことから、核内封入体の存在が必ずしも細胞死に直結するものではないことを示すと考えられた。

	truncated DRPLAP			full-length DRPLAP		
	expression pattern	aggregates	TUNEL reaction	expression pattern	aggregates	TUNEL reaction
neuronal PC12 cells	Q19	nuclear and cytoplasmic	-	-	nuclear	-
	Q82	nuclear	many/nucleus (nuclear)	++	nuclear	1-2/nucleus (nuclear)
fibroblasts	Q19	cytoplasmic	-	-	dominantly nuclear	-
	Q82	cytoplasmic and nuclear	(cytoplasmic-nuclear)	+++	cytoplasmic and nuclear	(cytoplasmic)

表. DRPLA蛋白の細胞内局在と凝集体形成

文献

- Orr HT, et al: Nature Genet 4: 221-226, 1993
- Sanpei K, et al: Nature Genet 14: 277-284, 1996
- Pulst SM, et al: Nature Genet 14: 269-276, 1996
- Imbert G, et al: Nature Genet 14: 285-291, 1996
- Zhuchenko O, et al: Nature Genet 15: 62-69, 1997
- Lindblad K, et al: Genome Res 6: 965-971, 1996
- Kawaguchi Y, et al: Nature Genet 8: 221-228, 1994
- La Spada AR, et al: Nature 352: 77-79, 1991
- Huntington's Disease Collaborative Research Group.: Cell 72: 971-983, 1993
- Koide R, et al: Nature Genet 6: 9-13, 1994
- Nagafuchi S, et al: Nature Genet 6: 14-18, 1994
- Davis SW, et al: Cell 90: 537-548, 1997
- DiFiglia M, et al: Science 277: 1990-1993, 1997
- Paulson H.L, et al: Neuron 19: 333-344, 1997
- Igarashi S, et al: Nature Genet 18, 111-117, 1998
- Lindblad K, et al: Genome Res 6, 965-971, 1996
- Holmberg M, et al: Hum Mol Gene 7, 913-918, 1997
- Miyake S, et al: Proc Natl Acad Sci USA, 93: 1320-1324, 1996

多系統萎縮症における排尿系および心・循環系自律神経機能の比較検討
 服部 孝道 榊原 隆次 内山 智之 北 耕平 朝比奈 正人

目的

自律神経系は多系統萎縮症(MSA)における好発部位である。この中で心・循環系機能障害、特に起立性低血圧は、MSAの一症候として早くから知られてきた。一方、排尿系機能障害はMSAの原著でも記載がみられるものの、その病態の詳細についての検討は少ない。これまで我々は、各種神経疾患の排尿障害に対して尿流動態検査を用いて検討してきた。今回、多系統萎縮症における排尿系および心・循環系自律神経機能の比較検討を試みた。

対象と方法

対象は多系統萎縮症(MSA)患者 121 名であり、排尿障害を来しうる他の神経疾患や明らかな器質的下部尿路閉塞性疾患を有するものを除外した。このうち男性 74 名、女性 47 名、OPCA(小脳)型が 48 名、SND(パーキンソン)型が 17 名、SDS(自律神経)型が 56 名、経過 1-2 年が 44 名、3-4 年が 39 名、5 年以上が 38 名である。これらの症例に対して、排尿症状および起立性低血圧関連症状について詳細な問診を施行した。さ

らに残尿測定、膀胱内圧測定、外尿道括約筋筋電図およびその波形分析、bethanechol 負荷試験、および起立試験(血漿 noradrenaline[NA]値測定)、CV R-R 値、NA 負荷試験、isoproterenol(IP)負荷試験を施行した。尿流動態検査の方法は国際尿禁制学会(ICS)の基準に従った。

結果

1. 問診結果:

排尿症状を有するものが MSA 患者の 96%にみられ、起立時めまい感の 43%よりも高頻度であり($p < 0.01$)(図 1)、この傾向は MSA3 病型の中では OPCA 型、SND 型において顕著であった($p < 0.01$)(図 2)。これらの中で排尿症状のみを有するものが 53%にみられたが、起立時めまい感のみを有するものはなかった。排尿症状および起立時めまい感の両者を有する 52 名のうち、統計学的有意差はなかったものの、排尿症状が先行して出現したものが 48%と、起立時めまい感が先行したものの(29%)よりも多かった(両者が同時に出現したものは 23%であった)(図 3)。

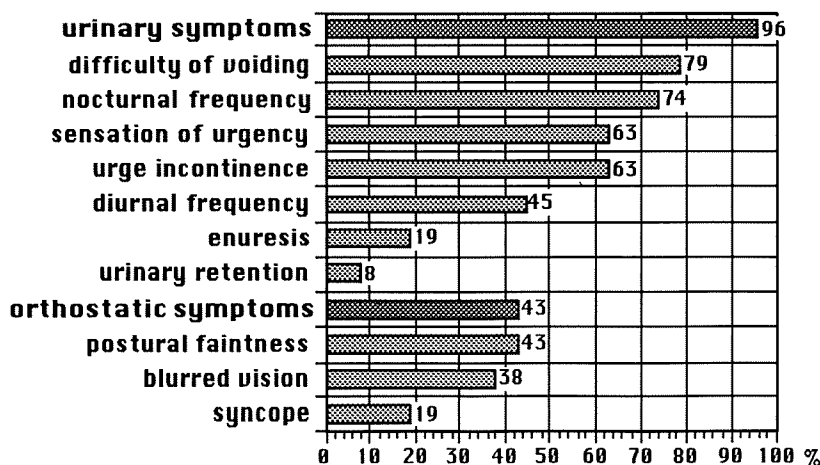


Figure 1 Urinary and orthostatic symptoms in patients with MSA (a)

Urinary and orthostatic symptoms in 3 types of MSA

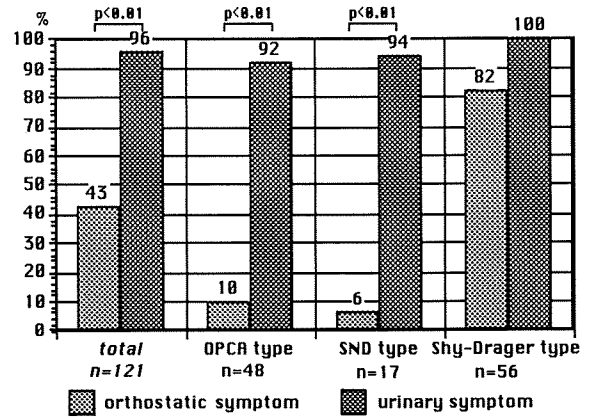
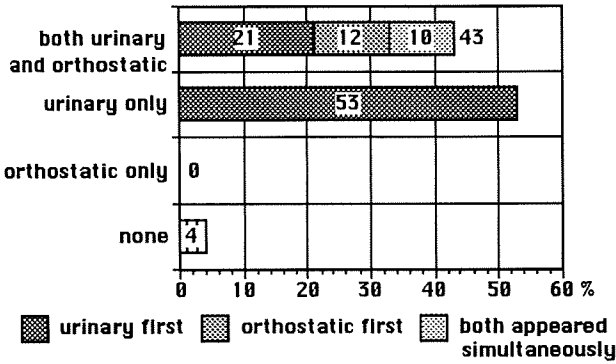
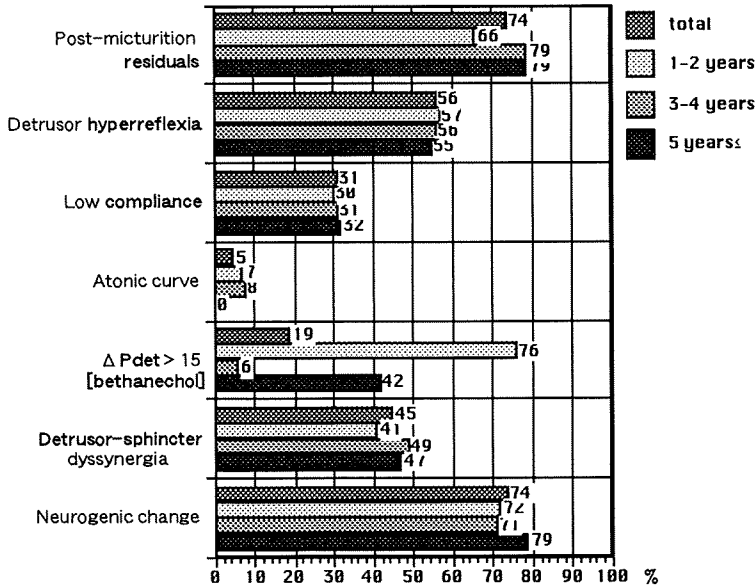
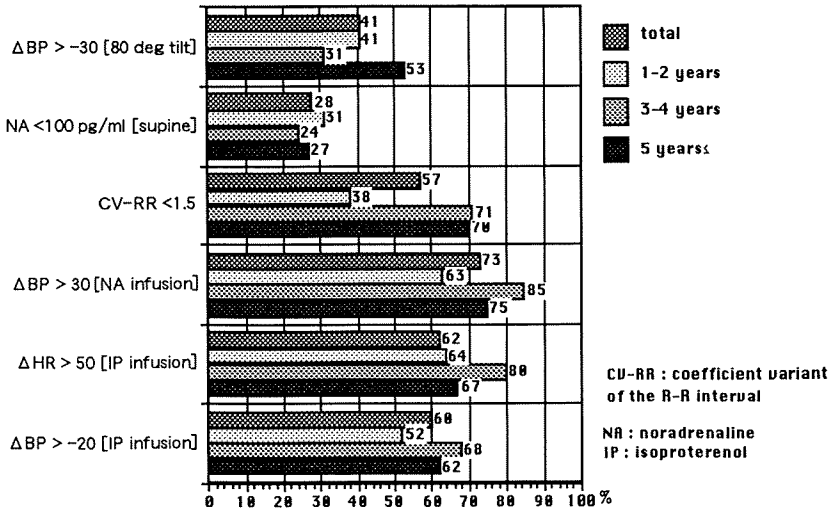


Figure 2 Urinary and orthostatic symptoms in patients with MSA (b)

Urodynamic studies in patients with MSA (n=121)



Cardiovascular tests in patients with MSA (n=121)



2. 尿流動態検査および心・循環系負荷試験の結果:

尿流動態検査の結果、残尿が74%に、排尿筋過反射が56%、低コンプライアンス膀胱が31%、無緊張型が5%、bethanechol 試験での膀胱除神経過敏が19%に、排尿筋外括約筋協調不全が45%、外括約筋の神経原性変化が74%にみられた(図4)。尿流動態検査を一部の患者に繰り返し施行した結果、膀胱内圧曲線は排尿筋過反射から低コンプライアンス膀胱、さらに無緊張型へと移行する傾向があった。心・循環系負荷試験の結果、30mmHg以上の起立性低血圧が41%に、血漿NA値の低値が28%、CV R-Rの低値が57%、NA負荷試験での α 除神経過敏が73%、IP負荷試験での β 1除神経過敏が62%、 β 2除神経過敏が60%にみられた(図5)。これらの負荷試験上の異常所見は、経過1-2年の症例にも高頻度に認められた。

考察とまとめ

以上の結果、排尿症状はMSA患者の96%にみられ、起立時めまい感の43%よりも高頻度であった。さらに排尿および起立時めまいの両症状を有する症例の中で、排尿症状が先行して出現したものが48%と、起立時めまい感が先行したもの(29%)よりも多かった。すなわち、排尿障害は起立性低血圧よりも高頻度に見られる症状といえる。しかし負荷試験上の異常所見は、排尿系のみならず心・循環系においても、発病早期から高頻度に認められた。仙髄よりも高位の病変を示唆する排尿筋過反射、仙髄以下の病変を示唆する低コンプライアンス膀胱、外括約筋の神経原性変化およびbethanechol 膀胱除神経過敏、末梢性病変を示唆する血漿NA値の低値および α 、 β 1、 β 2除神経過敏などが認められたことから、責任病巣として中枢および末梢神経の障害が関与するものと考えられた。

文献

- Blok BFM, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain* 1997; 120: 111-121.
- Low PA, Bannister R. Multiple system atrophy and pure autonomic failure. In *Clinical Autonomic Disorders*, 2nd ed, Edited by Low PA, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 555-75.
- Mathias CJ, Bannister R. Investigation of autonomic disorders. In *Autonomic Failure*, Third ed, Edited by Bannister R, Mathias CJ, Oxford Medical Publications, Oxford, 1992; 255-290.
- Palace J, Chandiramani VA, Fowler CJ. Value of sphincter electromyography in the diagnosis of multiple system atrophy. *Muscle Nerve* 1997;20:1396-1403.
- Sakakibara R, Hattori T, Tojo M, Yamanishi T, Yasuda K, Hirayama K. Micturitional disturbance in multiple system atrophy. *Japanese J Psychiat Neurol* 1993;47:591-98.
- Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy; a review of 203 pathologically proven cases. *Movement Disorders* 1997; 12: 133-147.

長潜時反射による筋トーンスの計測法の検討

柳澤 信夫¹⁾ 林 良一²⁾

目的

視標追跡運動などの接触作業では、対象がもつ力学的環境の変化に応じた筋力を発生させる必要がある(1)。弾性負荷が変化する条件下で視標追跡運動をおこなった場合、健常者では筋の粘弾性を連続的に変化させることによって追跡誤差が小さくなるが、筋トーンスの低下を認める運動失調症患者では追跡運動中の筋のスティフネスを負荷量に応じて調節することが難しく追跡誤差が大きくなることを報告した(2)。

本研究は、運動失調症患者にみられる筋トーンスの変化をスティフネスによって評価する方法を検討する目的で、前腕筋を機械的にステップ状に伸張することにより長潜時反射を誘発し、筋の伸張の変位量と反射の大きさについて健常者と運動失調症患者で比較検討したので報告する。

対象と方法

対象は、健常成人男子11名(20-21歳)と明らかな筋緊張低下を認めた脊髄小脳変性症患者4名(SCD:Holmes type, 55-79歳)とした。被験者を椅子に座らせ、右前腕を固定し、右手関節の回転軸を可変性粘弾性装置のトルクモーターの回転軸と一致させた

(1.2)。被験者にとって最も楽な手の位置を正中位とし、0.7Nmのトルクを手に負荷した状態で正中位を保持させ、2-4秒毎に3.7Nmのトルクを100msまたは500ms間負荷することによって前腕の屈筋を伸張した。被験者には伸張刺激に対して1)抗してすばやく手を屈曲する(active)、2)抗しない(passive)の2種類の動作を行わせた。十分練習を行った後に各々25試行記録した。前腕の屈筋群・伸筋群の筋活動は皿電極を用いて記録し、全波整流後積分した。同時に手関節角度、トルクを測定した。長潜時反射は20-25回の試行を加算平均して求めた。伸張により誘発される筋電図の30-60ms間を短潜時反射、60-120msを長潜時反射とし60-90msを長潜時反射の前期成分、90-120msを長潜時反射の後期成分とした。60-90ms,90-120msの間の積分筋電図量を計測し、各積分値から伸張前の30ms間の筋活動量を引いた値を反射成分とした。筋のスティフネスは筋の長さの変化分に対するトルクの変化分で表される。本実験では、可変性粘弾性装置を用いて一定のトルクを負荷していることから筋のスティフネスは筋の長さの変化分の逆数で表される。手関節角度を伸張刺激後30msおよび50ms、100msで測定し筋のスティフネスを求めた。

表1 手関節角度変位量

	100ms Passive		500ms Passive		100ms Active		500ms Active	
	Normal	SCD	Normal	SCD	Normal	SCD	Normal	SCD
30ms	2.6±0.3	2.7±0.1	2.4±0.4	2.8±0.4*	3.0±0.6	2.8±0.2	2.8±0.5	2.6±0.3
50ms	7.0±1.0	8.4±0.8*	6.5±1.1	8.6±1.8**	7.5±1.2	8.2±1.4	7.2±1.0	8.4±1.7
100ms	20.7±3.0	24.6±2.0*	20.0±2.3	24.6±3.7**	20.6±2.3	23.5±4.4	19.7±2.1	24.3±3.5**

各反応様式における健常者(Normal)と脊髄小脳変性症患者(SCD)の伸張刺激後30ms,50ms,100msの手関節の伸展の大きさを角度の変位量で示す。各反応様式における健常者とSCD患者間の有意差を(*)で表す。*: p<0.05. **: p<0.01.

1) 国立中部病院 長寿医療研究センター

2) 信州大学医療技術短期大学部

表2 短潜時および長潜時反射

	100ms Passive		500ms Passive		100ms Active		500ms Active	
	Normal	SCD	Normal	SCD	Normal	SCD	Normal	SCD
30-60ms	73.4±38.9	100.9±29.6	60.7±29.3	83.7±23.5	86.4±42.1	123.6±80.7	83.2±40.3	93.4±12.2
60-90ms	200.4±80.3	370.1±206.1*	160.6±92.9	327.1±195.3*	470.7±316.7	665.1±247.2	424.0±272.6	565.5±130.4
90-120ms	212.6±124	556.9±390.4*	126.1±113.9	457.2±297.8**	673.8±350.2	1598.8±921.1**	558.9±220.8	1365.3±97.1***

各反応様式における健常者(Normal)と脊髄小脳変性症患者(SCD)の機械的伸張刺激に誘発された短潜時(30-60ms)および長潜時反射の前期成分(60-90ms)及び後期成分(90-120ms)の大きさを示す。

各反応様式における健常者とSCD患者間の有意差を(*)で表す。*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001.

結果

各刺激条件および反応様式における手関節角度の変位量を表1に示す。SCD患者群の手関節角度の変位量は、Passive modeでは50msおよび100msで健常者に比べ有意に大きかった。有意差は100msの伸張刺激(p<0.05)より500msの伸張刺激(p<0.01)の方が大きかった。Active modeでは100msで健常者に比して大きくなる傾向を示し、500msの伸張刺激では有意に大きくなった(p<0.01)。

各刺激条件および反応様式において30-60ms間に認められる短潜時反射の大きさには、SCD患者群と健常者群で有意差を認めなかった(表2)。長潜時反射成分では、SCD患者群の方が大きくなる傾向を認め、特にPassive modeでは長潜時反射の前期成分および後期成分とも有意差を認めた(p<0.05)。Active modeでは後期成分で有意差を認めた(p<0.001)。

考察

今回の実験結果から、機械的伸張に伴う筋のスティフネスの大きさはSCD患者では健常者に比べて小さく、筋のスティフネスの低下の割合は passive modeの方が active modeより大きいことが示された。反射成分では、短潜時反射は健常者とSCD患者間では有意差が認められないこと、および長潜時反射ではSCD患者群は健常者に比べ大きく、有意差はトルクの負荷時間が長いほど大きくなることが明らかになった。

ヒトの一関節を機械的に素早く伸張すると伸張された筋に一連の筋活動が認められ、最初にみられる短潜時成分(M1)は主にgroup Ia線維を介する単シナプス性伸張反射によると考えられている。長潜時成分に関する求心性線維および反射弓については議論があるが、大脳、基底核、小脳等のsupraspinal centerを介するものと

考えられている(3)。長潜時反射は、50ms以上の比較的長い伸張刺激によって誘発され、反射の大きさは筋が伸張される量が大きくなればなるほど、またその伸張速度が大きいほど大きくなること、さらに反応の大きさはactiveに反応するかpassiveに反応するか等被験者の反応に対する準備状態により変わることが報告されている(3,4,5)。今回SCD患者群で長潜時反射が健常者に比べ大きくなった理由としては、健常者に比べ患者群では手関節角度の変位量が增大していたことから、患者群では単位時間当たりの筋の伸張量および伸張刺激の速度が健常者に比べ大きくなり、この増大により長潜時反射が増大したと考えられた。

長潜時反射の機能的役割としては、手関節回りのスティフネスを増加させることによって外乱刺激による手の変位量を最小とし、素早く手を元の位置に戻すために有効な反射と考えられている(5,6)。今回、計測した100ms間の手関節角度の変位量では、SCD患者群では長潜時反射の増大にも拘わらず手の変位量が大きくなったこと、すなわち筋のスティフネスが低下している状態では長潜時反射は変位量を最小にするという機能的役割が減少すると考えられた。

筋トーンスは、臨床的には手関節等を受動的に動かして、そのとき受ける抵抗から主観的に評価されているが、以上の結果から、筋トーンスは筋のスティフネスを測定することによりより定量的に評価できると考えられた。

まとめ

健常者と脊髄小脳変性症患者(SCD)を対象に可変性粘弾性装置を用いて前腕筋をステップ状に伸張することにより長潜時反射を誘発し、長潜時反射と筋のスティフネスとの関係について比較検討した。伸張刺激に対する筋の伸

張量およびは長潜時反射は、健常者に比べSCD患で有意に増大していた。SCD患者群では筋トーンの低下のにより伸張刺激に伴う筋の伸張量は増大しそれに伴って長潜時反射が大きくなったと考えられた。以上の結果から、筋トーンは筋のスティフネスを測定することによりより定量的に評価できると考えられた。

文献

- 1) Kato A, et al: ACC (supplement), 1-6, 1991.
- 2) 林良一,他: 運失調6: 91-93, 1995.
- 3) Lee RG, et al:Cand.J.Neurol.Sci. 2: 285-293,1975.
- 4) Becker WJ et al: J.Physiol.(Lond.) 382: 509-522, 1987.
- 5) Sinkjaer T. & Hayashi R: J.Biomechanics, 22:1133-1140,1989.
- 6) Hayashi R: Neurosci Res, 8: 100-113, 1990.

脊髄小脳失調症 6 型における病変分布と病因遺伝子発現との関連

水澤英洋¹⁾、石川欽也¹⁾、庄司進一²⁾

目 的

脊髄小脳失調症 6 型 (spinocerebellar ataxia type 6: SCA6) は、1997 年米国 Baylor 医科大学の Zhuchenko ら¹⁾により報告された、 α 1A カルシウムチャンネル遺伝子 (CACNA1A) 内の CAG 繰り返し配列 (CAG repeat) が、軽度ながら異常に伸長していることが原因と考えられる常染色体優性遺伝性失調症の一型である。本疾患は、海外諸国に比べ本邦で頻度が高いこと²⁾からばかりではなく、いわゆる CAG repeat 病のなかでも、球脊髄性筋萎縮症のアンドロゲン受容体と共に、 α 1A カルシウムチャンネルという機能が既にかなり知られている蛋白をコードする遺伝子の異常であるため、その病態解明や根本的な治療法の確立という面からも注目されている疾患である。本疾患の臨床的特徴は、多くの例が比較的高齢で発症、緩徐に進行し小脳症状のみに終始する、いわゆる純粋小脳失調症 (pure cerebellar ataxia) を呈すること³⁾であり、本研究班の「脊髄小脳変性症および Shy-Drager 症候群の診断基準」に基づけば、Holmes 型失調症の範疇に最も合致する疾患と考えられる。

SCA6 のもう一つの特徴は、神経病理学的に小脳 Purkinje 細胞が優位に変性脱落すること⁴⁾である。我々は、昨年本研究班で SCA6 脳で特に障害される Purkinje 細胞、小脳顆粒細胞、および延髄下オリーブ核神経細胞の神経細胞数を計測した結果、SCA6 でしばしば見られる顆粒細胞や下オリーブ核神経細胞の神経脱落は、Purkinje 細胞の神経脱落に伴って出現している可能性が挙げられることを指摘した⁵⁾。しかしながら、CACNA1A の CAG repeat の異常伸長が、どのような機序で Purkinje 細胞優位の神経細胞死を来すかは現在のところ不明である。

本研究の目的は、SCA6 における選択的神経細胞変性、すなわち Purkinje 細胞優位の神経細胞変性の機序を解明するため異常遺伝子の脳内の発現を検索することである。

対 象

対象は SCA6 患者 2 名および、対照疾患患者 3 名の剖検脳である⁵⁾。なお、対照患者と SCA6 患者との間には、死亡時の年齢には有意な差は認められなかった。

方法として、各患者の剖検凍結脳より、小脳皮質、前頭葉および後頭葉皮質、海馬、視床、橋底部を選び、全 RNA を抽出し、oligo-dT カラムにより mRNA を精製した。次に mRNA を逆転写後、CACNA1A 内の CAG repeat を含む領域を PCR (RT-PCR) により増幅した。なお、CACNA1A mRNA には、CAG repeat が存在する exon47 の 5' 端に、5 塩基 (GGCAG) 挿入配列が存在するか否かの違いによる alternative splicing が知られている¹⁾。この GGCAG 挿入配列が存在しない場合は、CAG repeat はアミノ酸に翻訳されないが、同挿入配列が存在すると、CAG repeat はグルタミン鎖に翻訳されると考えられている¹⁾。本疾患では他の CAG repeat 病と同じく、CAG の repeat 回数の違いに対応するグルタミン鎖の長さの違いが、疾患の病態に直接関連していると考えられているため^{1,2)}、今回の解析では、CAG repeat のみならず GGCAG 挿入箇所を含む様にプライマーを設定し、同挿入配列の有無と CAG repeat 回数について同時に解析し、最終的にハウスキーピング遺伝子である GAPDH mRNA に対する相対的な mRNA 量として表現した。

また、CAG repeat を含む CACNA1A mRNA 領域の細胞レベルでの発現を解析するため、同領域の約 800 base-pair を RNA probe として、脳および脊髄のホルマリン固定、パラフィン包埋切片を用いて、digoxigenin を用いた系で *in situ* hybridization を行った。

結 果

1. RT-PCR による組織毎の発現分布

RT-PCR 産物の相対的な量について、2 種類の splice variant を合わせて解析すると、図 1 のような結果であった。すなわち、GAPDH mRNA に対する CACNA1A mRNA の比率を組織毎に算定し比較すると、小脳皮質での発現が他の 4 箇所での発現の 10-20 倍と、遥かに多いことが

1) 東京医科歯科大学医学部神経内科
2) 筑波大学臨床医学系神経内科

明らかになった(図1)。一方 SCA6 患者の2名でも同様に、CACNA1A mRNA の発現は小脳皮質で他の部位より高かった。

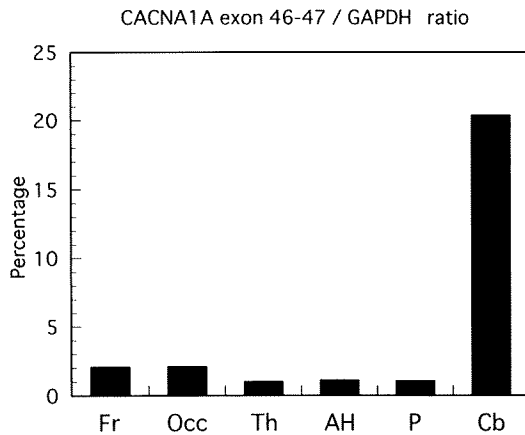


図1 ヒト $\alpha 1A$ カルシウムチャネル遺伝子(CACNA1A) mRNA の脳内発現分布

小脳皮質(Cb)での発現は他の組織(F:前頭葉;O:後頭葉;Th:視床;AH:海馬;P:橋)より遥かに高い。

次に GGCAG 挿入配列の有無に基づく2種類の splice variant について調べてみると、対照患者由来の正常範囲内の CAG repeat は、GGCAG 挿入(-)および挿入(+)の両方の splice variant が明瞭に増幅された(図2)。しかし、そのピークは同挿入配列を有するものの方が挿入を含まないものより常に高く、2種類の splice variant のうち、グルタミン鎖に翻訳される splice variant が健常者でも多いことを示唆する結果であった。

SCA6 患者では、正常範囲の CAG repeat は転写され、健常者と同様に2種類の splice variant として認められた。一方、異常伸長した CAG repeat については、GGCAG 挿入を有する splice variant が明らかに増幅されたのに対し、GGCAG 挿入がない splice variant の増幅は明らかではなかった(図2)。このことから、異常伸長アレル由来の転写産物は、正常アレルで認められた程度よりさらに優位に、GGCAG 挿入配列を有する splice variant が発現している可能性を示唆する結果であった。

2. *in situ* hybridization による細胞レベルでの発現

合成した RNA プローブに対するシグナルは、脊髄を含む広い範囲の神経細胞に認められた。特に、大脳皮質深層の神経細胞、海馬の錐体細胞や歯状回神経細胞、延髄下オリブ核や舌下神経核、脊髄前角などの神経細胞で比較的強いシグナルを認めた。一方、視床や被殻など

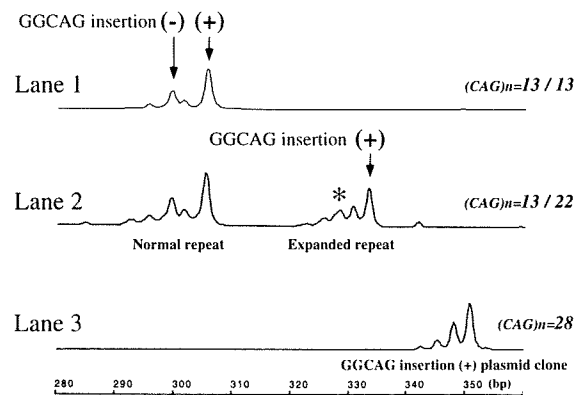


図2 RT-PCR産物の電気泳動所見

レーン1:対照患者;レーン2:SCA6患者;レーン3:CAG28回、GGCAG挿入(+)のプラスミドクローン。GGCAG挿入配列は特にCAG repeatが異常伸長したアレル由来のmRNAで優位であった。

の大脳基底核内の神経細胞では、一般的に弱いシグナルを認めるに留まった。小脳では残存するPurkinje細胞のほぼすべてが強いシグナルを呈し、脳内で最も高い発現があることを示した(図3)。これに対し、顆粒細胞やGolgi細胞、歯状核神経細胞などは軽度から中等度のシグナルを呈した。一方神経細胞以外の、神経膠細胞や血管内皮細胞などには明らかな発現は見られなかった。

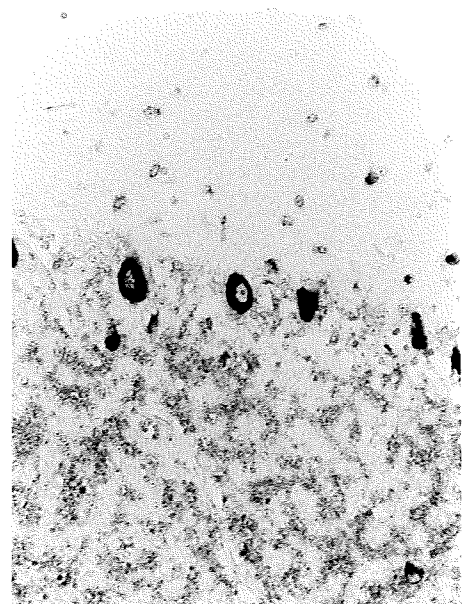


図3 CACNA1A mRNAの細胞レベルでの発現
小脳Purkinje細胞で最も強いシグナルを認める(x88)。

今回我々は CACNA1A mRNA 内の CAG repeat を含む領域は脳内で広い範囲の神経細胞に発現しているものの、小脳、特に Purkinje 細胞で最も強く発現していることを明らかにした。今回、 $\alpha 1A$ カルシウムチャンネル蛋白の発現を直接、それに対する抗体などで解析してはいないが、我々が CACNA1A cDNA 全長をクローニングしてその塩基配列を解析した結果からは、CACNA1A mRNA 内の CAG repeat は、グルタミン鎖に翻訳されていることが予想された。すなわち、異常伸長したグルタミン鎖を有する $\alpha 1A$ カルシウムチャンネル蛋白もまた種々の神経細胞で発現しているものの、Purkinje 細胞で最も強く発現している可能性が高いと考えられる。したがって、SCA6 における選択的神経細胞変性の機序には、異常遺伝子およびその産物である異常蛋白が高く発現していることが関連している可能性があると思われる。この点は、他の CAG repeat 病で認められる選択的神経細胞変性の機序が、異常遺伝子およびその蛋白の発現分布からだけでは説明できないことと異なっており、SCA6 にユニークな所見であると思われた。

- 1) SCA6 の原因である CACNA1A の CAG repeat は正常および異常伸長したアレルのいずれも、脳内の広い範囲で転写されていたが、特に小脳で最も強く発現していた。
- 2) in situ hybridization の結果からさらに、CACNA1A の CAG repeat は小脳 Purkinje 細胞で最も強く発現していた。すなわち SCA6 における選択的神経細胞変性の機序には、異常遺伝子および蛋白が高く発現していることが関連している可能性が挙げられた。
- 3) CACNA1A の CAG repeat は ポリグルタミンに翻訳されていると考えられ、グルタミン鎖の発現が疾患機序に重要である可能性が考えられた。

文 献

- 1) Zhuchenko O. et al. Nat Genet 1997; 15:62-69.
- 2) Ishikawa K. et al. Am J Hum Genet 1997; 61: 336-346.
- 3) Ishikawa K et al. Brain 1996; 119: 1173-1182.
- 4) Subramony SH, et al. Mov Disorders 1996; 11: 174-180.
- 5) 水澤英洋ら、平成 9 年度運動失調症調査研究班報告書、

反応選択と時間制御の神経機構 (fMRI による研究)

坂井 克之*¹

宇川 義一*¹

彦坂 興秀*²

宮内 哲*³

目 的

昨年、我々は運動制御において小脳の内部でも階層的処理が行われていることを示し、特に小脳後葉外側部が運動のタイミングの調節に関与しており、運動実行に近い側面を司る小脳前葉と対比させた。ところがこの考えを証明するためには、2つの点を明らかにする必要がある。1つはregional specificity、すなわちその他の脳領域と比較してこの小脳の後葉外側部がより特異的にタイミングの調節に関係していることの証明である。このためには全脳撮影を行うことにより大脳を含めた他の脳領域と対比させる必要がある。もう1つはfunctional specificity、すなわちこの小脳の後葉外側部がその他の機能よりも特異的にタイミングの調節に関係していることの証明である。運動制御にあたっては運動のタイミングの調節の他に正しい反応の選択が必要なことを考えると、この場合小脳後葉外側部が後者よりも前者により関係していることを証明すればよい。すなわち今回の報告では、運動のタイミングの調節と反応の選択の制御に関連した脳領域を全脳撮影により同定し、小脳後葉外側部の果たす役割をより明確にする。

対象と方法

正常被験者6名に選択反応課題を行わせた。被験者は2種類の刺激に対してできるだけ速く右手の人さし指と中指でボタン押し反応をする。この際2種類の刺激の提示順序が交互に一定の場合とランダムな場合の2通りの条件設定を、また刺激の提示間隔が一定の場合とランダムな場合の2通りの条件設定を行い、合計4つの課題条件を設定した。2種類の刺激の提示順序及び提示間隔が一定のcontrol条件では、次に行なうべき反応の種類及びタイミングが刺激がくる前にわかっ

ている。これに対して刺激の提示順序がランダムなresponse uncertainty条件では、刺激が提示されてはじめてどちらの反応をすべきが決定される、すなわち反応選択の過程が要求される。また提示間隔がランダムなtime uncertainty条件では、刺激が提示されてはじめていつボタンを押すべきかがわかる、すなわちタイミングの調節が要求される。双方がランダムなdual uncertainty条件では反応選択とタイミングの調節双方の同時処理、dual processingが要求される。従ってresponse uncertainty、time uncertainty、dual uncertaintyそれぞれからcontrolをさしひくと反応選択、タイミングの調節、dual processingに対応した神経機構を明らかにすることができる。

各課題条件を行っている間の脳活動を、1.5 teslaのMRI装置 (Siemens Vision) を用いecho-planar imaging法により14スライス全脳撮影を行うことにより測定した (TR/TE/FA: 5000/66/90, inter-scan interval: 5sec)。空間解像度は1.8x1.8x7 mmである。各条件間で脳活動に差がみられた領域をcross-correlation法により同定した¹⁾。

ところが例えばここで音刺激を使うと、音に対する注意の過程もふくまれてしまう。感覚の種類に関わらず反応選択、タイミングの調節の過程に関与している脳領域を同定するため、被験者全員に音及び視覚刺激双方の課題を行なわせ、両者で共通に活動した脳領域をconjunction analysisにより同定した。

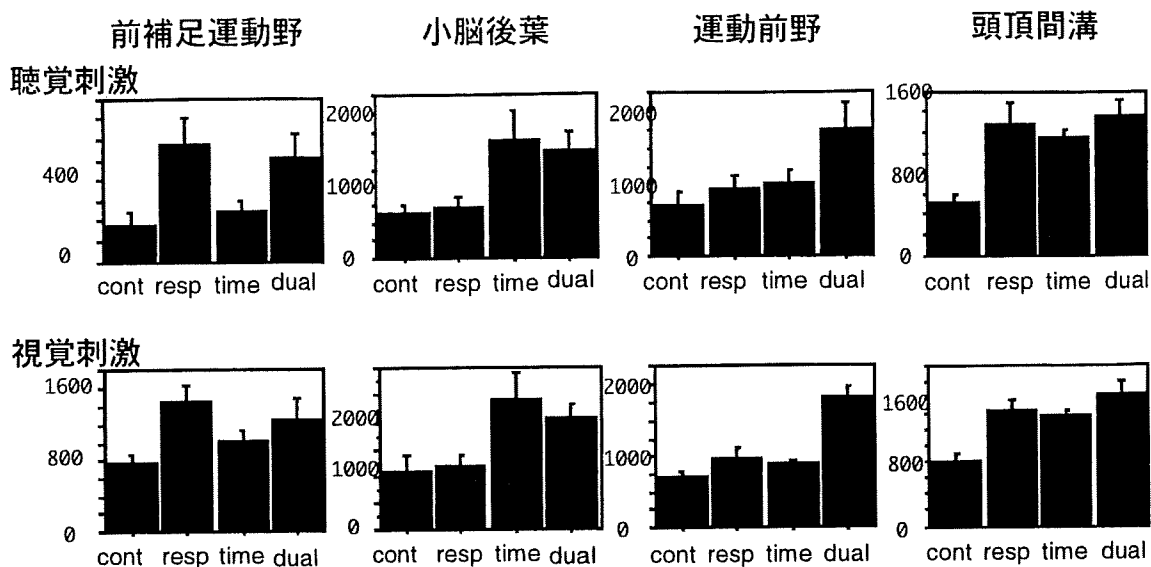
結 果

前補足運動野は反応選択が要求される際に活動し、小脳外側部はタイミングの調節が要求される際に活動した。Dual processingでは双方の領域に活動が認められた。一方外側運動前野の背側部はdual processingで特に強い活動を示した。これに対して頭頂間溝前部は反応選択、タイミングの調節、dual processingで同様の活動を示した。図にrest条件に対して各条件でこの4つの領域がどの程度強く活動したかを、有意な活動を示した体積で示す。音刺激であろうと視覚刺激であろうと同様の活動パターンを示していることが明らかである。

*¹ 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻
神経内科学

*² 順天堂大学第一生理学

*³ 通信総合研究所



図：Control (cont)、response uncertainty (resp)、time uncertainty (time)、dual uncertainty (dual) 各条件における前補足運動野、小脳後葉、運動前野、頭頂間溝の活動体積量をmm³単位で示す。

考 察

まず第1に小脳後葉外側部は頭頂間溝前方部、外側運動前野とともにタイミングの調節に関係していることが明らかになった。さらにこの領域は反応選択過程よりもタイミングの調節により特異的に関係していることが明らかになった。この結果は昨年度我々が報告した小脳後葉外側部の運動のタイミング調節に果たす役割をより明確に示したものと(いえ2)、かつ他のグループとの報告とも一致するものである(3-5)。

これとは対照的に内側運動前野の前方部に存在する前補足運動野は、反応の選択に特異的に関係していることが示された。この結果もこれまでの報告と一致するものである(6-12)。ここで反応選択過程とタイミングの調節過程に対応する脳領域の解剖学的2重乖離現象がみられたことは、両者が独立に制御されていることを示唆する。従来の心理実験でも反応時間に基づいた結果から反応選択とタイミングの調節の独立性が提唱されており(13-15)、今回の研究は神経生物学的基盤から従来の結果を支持するものといえる。

さらに反応選択とタイミングの調節双方を同時に要求される際に最も活動の強くなる外側運動前野は、両者を統合する役割を果たしている可能性が考えられる。実際、外側運動前野神経細胞は次に行うべき運動反応とタイミングの双方の予測性に伴って活動を変化させることが示されている(16)。この考えはひいては反応選択とタイミングの調節の並列処理および統合を示唆

するものと思われる。

反応選択、タイミングの調節のいずれか、あるいは双方同時でも同様な頭頂間溝前方部の活動は、正確な運動制御にあたっての非特異的の注意を反映したものかもしれない(17, 18)。

結 語

1. 小脳外側部は他の領域よりもまた他の機能よりも特異的にタイミングの調節に関係している。
2. 反応選択とタイミングの調節は並列的に処理された後、統合される。

文 献

- 1) Bandettini PA, et al: Magn Reson Med 30:161-173, 1993.
- 2) Sakai K, et al: NeuroReport 9: 2359-2363, 1998.
- 3) Ivry RJ: Exp Brain Res 73: 167-180, 1988.
- 4) Keele SW & Ivry R: Ann NY Acad Sci 608: 179-211, 1991.
- 5) Jueptner M, et al: NeuroReport 7: 2761-2765, 1996.
- 6) Tanji J: Curr Opin Neurobiol 6: 782-787, 1996.
- 7) Picard N & Strick PL: Cereb Cortex 6: 342

- 353, 1996.
- 8) Deiber MP, et al: *Exp Brain Res* 84: 393-402, 1991.
 - 9) Matsuzaka Y & Tanji J: *J Neurophysiol* 76: 2327-2342, 1996.
 - 10) Humberstone M, et al. *Ann. Neurol.* 42, 632-637, 1997.
 - 11) Petit L, et al: *J Neurosci* 18: 9429-9437, 1998.
 - 12) Sakai K, et al: *J Neurosci* 19: in press, 1999
 - 13) Posner MI, et al: *Mem Cogn* 1: 2-12, 1973.
 - 14) Sanders AF: in *Attention and Performance VI* (ed. Dornic S) pp 3-25 (Academic Press, New York, 1977).
 - 15) Frowein HW, et al: in *Attention and Performance IX* (eds. Long J & Baddely A) pp 575-589 (Erlbaum, Hillsdale, 1981).
 - 16) Mauritz KH & Wise SP: *Exp Brain Res* 61: 229-244, 1986.
 - 17) Iacoboni M, et al: *Brain* 121: 2135-2143, 1998.
 - 18) Kalaska JF, et al: *Exp Brain Res* 51: 247-260, 1983.

遺伝子解析によりSCA6と診断した剖検1例を含む3例の臨床像 および眼球運動障害に対する検討—孤発性CCAとの対比—

楠 淳一¹、長谷川一子¹、三富哲郎¹、梁 正淵¹、坂井文彦¹、柳下三郎²

目的

常染色体優性遺伝性小脳皮質萎縮症(Autosomal dominant cerebellar ataxia:ADCA)は、失調性歩行、眼振、筋ト-ヌス低下、四肢協調運動障害などの小脳症状にとどまり、病理学的には小脳皮質プルキンエ細胞脱落のみを主体とした変化を示す一群である。臨床的には、緩徐進行性であり罹病期間が長く臨床経過を継続的に追うことが困難な疾患群の1つに相当する。その大半はGordon Holmesにより記載されたHolmes型遺伝性小脳性運動失調症として総括されてきたが、近年、遺伝子解析によりADCAの中で19P13に位置する α 1Aカルシウムチャンネル遺伝子のCAGリピートの伸長を有する一群がSpinocerebellar ataxia type 6(SCA6)として独立した。

前年度我々は、孤発性小脳皮質萎縮症(cortical cerebellar atrophy:CCA)の眼球運動障害および病理像の特徴について報告したが、孤発性CCAではSCA6と類似の臨床経過を有するが、臨床末期まで平衡機能検査上OKPやETTが保たれ臨床的にも眼振などが出現せず、眼球運動障害が極めて軽微であった。

今回、我々は遺伝子学的に診断したSCA6 3症例と孤発性CCAとの眼球運動障害を中心とした臨床像および病理像との差異について検討を加えた。

方法と対象

SCA6症例は、発症時平均年齢が54.0歳。男性1例、剖検1例を含む女性2例で、その臨床経過のまとめを表1に示す。いずれも遺伝歴を有し体幹失調、呂律障害、眼振などの小脳症状のみを呈し、発症後10年以上の長期間にわたり独歩が可能な症例である。遺伝子解析にて19P13のCAGリピートの伸長が証明された3症例に対して自発眼振検査、運動指標追跡検査(eye tracking test:ETT)、視運動性眼振検査(optokinetic nystagmus:OKP)を施行しその所見を検討した。

CAGリピート数(伸長/正常アリル)は、症例1では30/10、症例2では21/13、剖検例の症例3では20/16であ

り、剖検例の直接死因は胆石胆嚢炎による敗血症であった。

振などの小脳症状のみを呈し、発症後10年以上の長期間にわたり独歩が可能な症例である。遺伝子解析にて19P13のCAGリピートの伸長が証明された3症例に対して自発眼振検査、運動指標追跡検査(eye tracking test:ETT)、視運動性眼振検査(optokinetic nystagmus:OKP)を施行しその所見を検討した。

CAGリピート数(伸長アリル/正常アリル)は、症例1では30/10、症例2では21/13、剖検例の症例3では20/16であり、剖検例の直接死因は胆石胆嚢炎による敗血症であった。

症 例	症例1	症例2	症例3
	O.K.	S.K.	Y.K.
性 別	男性	女性	女性
発症年齢	54歳	48歳	60歳
主 訴	階段下降困難 体幹失調	浮動性めまい 動揺視	呂律障害 歩行障害
経過年	17年	17年	12年
現在の状態	独歩可能	独歩可能	死亡(72歳)
CAGリピート数 (伸長/正常)	30/10	21/13	20/16
その他			胆石胆嚢炎による敗血症

表1. 【剖検例を含む3症例の臨床経過】

結 果

自験3症例の発症時平均年齢は54.0歳でオリブ橋小脳萎縮症やJoseph病などの脊髄小脳萎縮症と比較して比較的高齢発症であり、過去の報告¹とほぼ同様の結果を認めた。

本症例の回帰的眼球運動障害解析の結果は、臨床早期、すなわち軽度体幹失調や失調性言語のみを認める時期から眼球運動はsaccadic patternを呈し、注視方向性眼振を認めた。これは歩行障害や体幹失調症状よりも眼球運動障害が前景に立つ所見であった。平衡機能検査上は症例により若干の差異が存在するものの、早いものでは

1) 北里大学東病院神経内科

2) 神奈川県総合リハビリテーションセンター病理

発症1年以内にETTで著明な dysmetoria、階段状変化、saccadization、OKPでは解発数低下、クシ状やヒゲ状変化を呈した(図・1)。

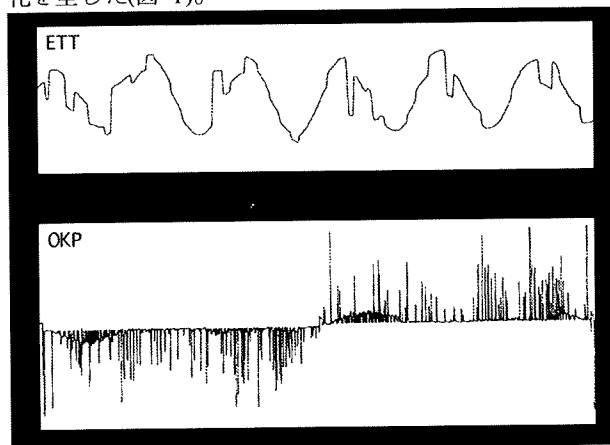


図1. 【症例3 (剖検例) Y.K.】

(発症1年後 (61歳時) のETT, OKP)

昨年度に報告²した孤発性CCAでは、臨床症状は緩徐進行性の小脳症状のみにとどまり10年以上自立歩行が可能で、臨床経過上はSCA-6と類似していた。しかし、孤発性CCAでは発症後10~20年を経過した時期でもOKP、ETTはほぼ正常に保たれる特徴を有しているが、SCA-6では早期にこれらが障害され明らかに異なっていた。

画像所見上は、全例とも両側小脳半球を主体とし虫部にも軽度萎縮を認めた。また、症例2では軽度の脳幹部萎縮を認めたが、症例1、3では橋を含めた脳幹はほぼ正常範囲内の像を呈した。なお、脳幹部萎縮が疑われた症例2でもオリブ橋小脳萎縮症などの脳幹萎縮を呈する症例に比較すると萎縮の程度は極めて軽度であった。

病理学的所見は症例3でのみ得られたが、小脳皮質プルキンエ細胞の脱落は若干の部位差を認めたものの小脳全般で著明な脱落を認め、プルキンエ細胞脱落が高度な部位では顆粒細胞にも軽度細胞脱落、顆粒細胞層の菲薄化が認められた。プルキンエ細胞脱落の部位による検討では、小脳半球でのプルキンエ細胞脱落が極めて強く、虫部では下面、特に片葉や小節での細胞脱落が目立った。また下オリブ核ではグリオーシスと軽度細胞脱落を認め、残存細胞にも全体に萎縮傾向が認められた。その他、歯状核、黒質、赤核、橋核には明らかな異常は認められなかった。

考 察

近年 SCA-6の臨床報告例が相次ぎ、その詳細が徐々に明らかとなりつつある。しかし、剖検例も数例と少なく病理学的検討および眼球運動障害に対する検討は、今だ未解決な部分を多く残している。今回 我々は、遺伝子診断および病理学的所見からSCA-6と診断した3症例の

回帰的な眼球運動障害の特徴は、孤発性CCAとは異なり、発症早期から注視眼振を認め、ETTやOKPの異常が出現しやすいことにある。注視眼振については、SCA-6では眼振の頻度が高いことを矢部³、Geschwind⁴らが記載しているが、彼らと同様の結論を認めた。また、滑動性眼球運動障害および衝動性眼球運動障害も早期から認められ、孤発性CCAとは異なる所見であった。

また、過去に我々は脊髄小脳変性症は滑動性眼球運動障害が衝動性眼球運動障害より早期に障害され、OKP上眼振の解発数低下が出現すると自立歩行困難、クシ状変化を呈すると車椅子レベル、さらにはヒゲ状変化を示すと臥床状態となることが多いことを示し、眼球運動障害の進行程度により患者のADLが低下する可能性を示した。⁵ところが、SCA-6では、OKP所見が発症早期から障害されるにも関わらず、長期間自立歩行が可能であり、他の脊髄小脳変性症とは異なりこれもSCA-6の特徴の1つと考えられた。

SCA-6の病理所見は、オリブ核の変化がprimaryかsecondaryかの議論があるものの、片葉、小節を含む小脳皮質プルキンエ細胞の高度脱落および下オリブ核細胞脱落を主体としたcerebello - olivary atrophyに相当し、プルキンエ細胞脱落のみを認めた孤発性CCAとは異なっている。SCA-6でのプルキンエ細胞脱落部位の部位差についても一定した見解^{1,6,7,8}は得られていないが、症例3では小脳半球、虫部とも下面で細胞脱落が優位であり、中でも扁桃、片葉や小節におけるプルキンエ細胞脱落の程度が高度であった。病理像と臨床的な眼球運動障害の発現のしやすさを対比すると次の様になる。SCA-6に比較して孤発性CCAでは片葉、小節のプルキンエ細胞は比較的保たれ、CCAでは眼球運動障害が生じにくい可能性があることを昨年度に示した。SCA-6では片葉、小節など前庭小脳のプルキンエ細胞脱落が高度で前庭小脳障害による眼球運動障害が早期より出現する可能性が推察された。今回は前庭神経核自体の細胞構築学的検索は行っておらず、これは今後の課題の1つである。

一般にSCA-6以外のCAGリピート病では、リピート数と発症年齢間に逆相関があるとされているが、本症例群では有意な相関は認められず、また、平衡機能検査上で一番軽度の変化であった症例が、伸長アレル数が最も多く、眼球運動障害の程度、重症度とリピート数との相関は明らかではなく、過去の報告例と同様の結果を得た。また、既存の報告例では、SCA-6のCAGリピート数は正常アレル:4~18 伸長アレル:21~33とされているが、症例3での伸長アレルは20であり、21以下でも発症する可能性が示唆され、今後の臨床的症例の蓄積、遺伝子学的検討が重要であると考えた。

結 論

1) 孤発性CCAでは進行期であっても明らかな眼球運動障害が生じないことが特徴の1つであるが、SCA-6では早期より眼振を認める。平衡機能検査上は、SCA-6はCCAと異なりETTやOKPに異常が早期に出現し、これは片葉、小節のプルキンエ細胞脱落が病気学的に高度であることと対比すると、早期からの小脳前庭の機能障害を反映するものと推察された。

2) 孤発性CCAの病理像は前庭小脳を比較的除外した小脳プルキンエ細胞の選択的脱落であるが、SCA-6は全般的な小脳プルキンエ細胞の脱落で下オリーブ核にもグリオーシス、軽度の神経細胞脱落を認めcerebello-olivary atrophyに相当する。

3) 既存の報告例では、SCA-6のCAGリピート数は正常アリル:4~18、伸長アリル:21~33とされていたが、本症例での伸長アリルは20であり、21以下でも発症する可能性が示唆された。

文 献

1) 水澤英洋、石川鉄也ら:SCA6脳における $\alpha 1A$ -Caチャンネル遺伝子異常と神経病理学的特徴.平成9年度運動失調症調査研究班報告書:p18-20,1998.

2) 楠 淳一、長谷川一子ら:小脳皮質萎縮症の眼球運動に関する研究.平成9年度運動失調症調査研究班報告書:p23-25,1998.

3) 矢部一郎、佐々木秀直ら:Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6)の初期症状ならびに神経症候の推移に関する検討.臨床神経38-6:p489-493,1998.

4) Geschwind, D.H. et al : Spinocerebellar ataxia type 6 . Frequency of the mutation and genotype-phenotype correlations . Neurology 49:p 1247-1251,1997.

5) 長谷川一子、加藤知也ら:脊髄小脳変性症の滑動性眼球運動に関する研究(1).平成8年度運動失調症調査研究班報告書:p26-28,1997.

6) Gomez, C.M. et al: Spinocerebellar Ataxia Type 6: Gaze-Evoked and Vertical Nystagmus, Purkinje Cell Degeneration, and Variable Age of Onset. Ann Neurol 42:p933-950, 1997.

7) H, Sasaki, I, Yabe. et al: Neuropathological and molecular studies of spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). Acta Neuropathol 95:p 199-204, 1998.

8) H, Takahashi, T, Ikouchi. et al : Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) : clinical, genetic and neuropathological study in a family. Acta Neuropathol 95:p 333-337, 1998.

「頭痛と失調性歩行を繰り返す一例」 一発作性失調症の考察一

湯浅龍彦¹、西宮 仁¹、吉野 英¹

目的

これまで脊髄小脳変性症の分類について検討してきたが、これまでの検討をまとめると以下ようになる。

表1：脊髄小脳変性症の新しい分類にむけての試案

1. Friedreich型失調症
 - ・Friedreich失調症(FRDA)
 - ・ビタミンE欠乏性失調症
 - ・低アルブミン血症を伴う失調症(FHH)
2. 家族性痙性対麻痺(FSP)
 - ・性染色体性FSP
 - ・劣性遺伝性FSP
 - ・優性遺伝性FSP
3. 皮質性小脳萎縮症(CCA)
 - 遺伝性皮質小脳萎縮症
 - ・Holms型CCA
 - ・SCA6
 - ・オリーブ小脳型CCA
 - 孤発性皮質小脳萎縮症
 - ・孤発性皮質小脳萎縮症
 - ・晩発性皮質小脳萎縮症
4. 多系統萎縮症(MSA)
 - ・オリーブ橋小脳萎縮症
 - ・Shy-Drager症候群
 - ・線条体黒質変性症
5. 優性遺伝性脊髄小脳変性症(SCA)
 - 遺伝性オリーブ橋小脳萎縮症(OPCA)
 - ・SCA1
 - ・SCA2
 - 歯状核赤核型失調症(DRSCA)
 - ・Machado-Joseph病(MJD)
 - ・歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)
 - その他
 - ・SCA4
 - ・SCA5
 - ・SCA7

表1：脊髄小脳変性症の新しい分類にむけての試案(続き)

6. 周期性失調症
 - ・Type 1 EA
 - ・Type 2 EA
7. 小児期の脊髄小脳変性症
 - ・Ataxia teleangiectasia
 - ・Marinesco-Sjögren症候群
 - ・Congenital cerebellar or vermal aplasia
 - ・Dandy-Walker症候群
 - ・Nonne症候群

さて、脊髄小脳変性症のSCA6は染色体19p13のCACNL1A4の遺伝子内のCAG repeat数の延長によって生ずるとされている。この同じ遺伝子内のpoint mutationやdeletionによって、Familiar hemiplegic migraineとepisodic ataxia type-2(EA-2)が生ずるとされている。今回我々は頭痛後に失調性歩行を呈するepisodic ataxiaの1例を経験した。本例はその失調性歩行の持続時間が約3週間と長く、また発作間歇期に痙性が持続すると言った従来の報告にない組み合わせを呈していた。本例の位置づけについて検討する。

対象

症例：29才、女性

現病歴：昭和62年8月(18歳)、頭痛と発熱後に失調性歩行が出現し、プレドニン等の内服等後改善。平成2年12月1日、頭痛、微熱後ふらつき歩行出現、12日に当院受診。失調性歩行、下肢優位の小脳症状、下肢腱反射亢進及びspasticityを認め、パルス療法等を行い全経過約3週間で症状は改善した。その後、平成4年6月6日と平成5年9月9日にも頭痛後失調性歩行出現し、3週間前後で症状は改善した。平成10年9月10日、当科外来を受診し、帰宅後頭痛が出現。9月11日、外来を再受診。この時は以前と同様の下肢の腱反射亢進、spasticityを認め、歩行はややぎくしゃくしているものの独歩可能であった。しかし翌12日にはふらついて、歩行困難となり、9月14日第4回入院。

¹国立精神・神経センター国府台病院神経内科

入院時現症：

意識は清明、高次脳機能に異常なく、脳神経では、瞳孔は左右同大、対光反射は正常、眼球運動に制限なし、眼振は認められず、聴力は正常、左右差なし、Rinne +/+、言語も正常、運動系では、筋トーンは上肢一正常、下肢一spastic、腱反射でも上肢一正常、下肢一亢進、筋力は上下肢に筋力低下なく、歩行は失調性で捉まり歩き、Romberg徴候は認められなかった。小脳症状は、FNTは両側正常、KHTでは両側にdecompositionが認められた。感覚系では、表在覚の触覚・痛覚にも、深部覚の位置覚・振動覚にも異常は認められなかった。

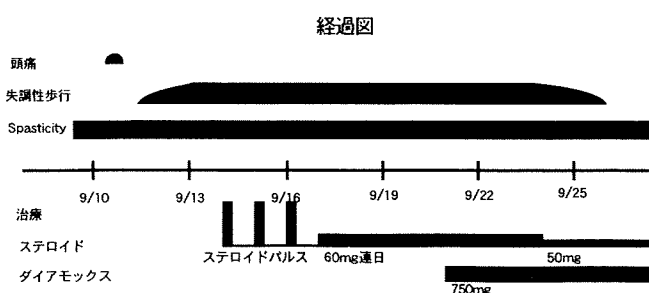
検査成績：

血算；正常、血液生化学；正常、髄液；細胞数 1/3、蛋白 36mg/dl、IgG 3.5mg/dl、IgGindex 0.453、ミエリン塩基性蛋白 0.5ng/dl以下、オリゴクロナルバンド 検出されず。

画像検査：頭部MRI；小脳周囲クモ膜下腔及び小脳半球部裂溝軽度拡大。(平成2年の頭部CTと同程度)白質病変は認められず。

入院後経過；

最初多発性硬化症を疑って、メチルプレドニン1000mgのパルス点滴を3日間施行、4日目からプレドニン60mgの内服を投与したが、髄液検査、画像上多発性硬化症を示す所見が得られず、原因について再検討した。その結果、これまでの失調性歩行のエピソードに毎回頭痛が先行していたとの病歴を得て、episodic ataxiaと考え、入院8日目よりダイアモックス内服を追加、その後5日目、今回の失調性歩行の全経過16日で歩行は正常化した。その後ダイアモックスの内服を継続しつつ、プレドニン内服を漸減しているが、2ヶ月半を経過して失調性歩行エピソードの再出現は今のところ認められていない。



図：1 経過図

考察

本例の特徴をまとめると、1) 頭痛が先行し、頭痛の翌日より失調性歩行がゆっくり出現し、2) 失調性歩行は2-3日でピークに達した後、2-3週間持続する、3) 発作間欠期にも、下肢腱反射亢進、spasticityが持続する。これらの特徴をこれまで報告されているepisodic ataxiaと対比すると以下のようなものである。

表2：周期性失調症の比較表

	EA-1	EA-2	EA-S&C	本例
失調の持続	数分	数時間	数十分	2-3週間
頭痛	-	+	+	+
痙性	-	-	+	+
眼振	-	+		-
異常運動	ミオキミア		舞踏・アテトーゼ	
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性	常染色体優性	孤発
染色体	12p13	19p13	1p	
機能蛋白	KCNA-1	CACNL1A4	KCNA-3?	

EA-1; episodic ataxia type 1 (episodic ataxia with myokymia)

EA-2; episodic ataxia type 2 (episodic ataxia with nystagmus)

EA-S&C; episodic ataxia with spasticity and kinesigenic choreoathetosis

まとめ

以上本例は、先行する頭痛に引き続いて、失調性歩行がゆっくり出現し、2-3日でピークに達した後、2-3週間持続する。発作間欠期にも、下肢腱反射亢進、spasticityが持続する特異なepisodic ataxiaの1例である。本例に見られる個々の症状としては、既報のものと同通する症状が殆どであることから、本例も何らかのチャネル病である可能性が高いと考えている。現在Caチャネルの遺伝子異常について検査中である。

文献

- 1) Greenberg DA. : Ann Neurol 1997; 42 : 275-282
- 2) 清水輝男 : Annual Review神経 1998 p16-29, 中外医学社, 東京, 1998
- 3) Teh BT, Silburn P et al : Am J Hum Genet 1995; 56: 1443-1449
- 4) Auburger G, Ratzlaff T et al : Genomics 1996 ; 31 : 90-94
- 5) Griggs RC, Moxley RT et al : Neurology 1978 ; 28 : 1259-1264
- 6) Lubbers WJ, Brunt ERP et al : J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995 ; 59 : 400-405
- 7) Browne DL, Gancher ST et al : Nature Genet 1994 ; 8 : 136-140
- 8) von Brederlow B, Hahn AF et al : Hum Mol Genet 1995 ; 4 : 279-284

多系統萎縮症における声帯外転麻痺 — 気管切開術の施行時期について —

磯崎英治¹ 高島秀夫¹ 林田哲郎² 神田武政¹ 平井俊策¹

目 的

声帯外転麻痺は、多系統萎縮症では高率に出現し、放置すれば睡眠中に突然死をきたしうる重篤な合併症の一つである。現在のところ、声帯外転麻痺に対するもっとも有効かつ信頼性のある治療法は気管切開術であり、嚥下機能が保たれている場合にはスピーチバルブにより発声することも可能である。我々は、これまで声帯外転麻痺の早期診断という観点から検討してきたが、臨床上問題となるのは、「いつ気管切開術に踏み切ったらよいか」という点であり、これらの一連のテーマに対する研究成果を本学会で発表してきた。すなわち、初年度（平成 8 年度）は喉頭ファイバースコープの所見にもとずく声帯外転麻痺の早期診断及びステージ分類についての検討を、次年度（平成 9 年度）は睡眠中の吸気性喘鳴（“いびき”）の音響学的分析による声帯外転麻痺の重症度評価についての検討を行った。そして今年度（平成 10 年度）は、経皮的終夜動脈血酸素飽和度（SaO₂）モニターを用いた検討を行ったので、その結果を報告する。

対象および方法

対象はファイバースコープにより、声帯外転麻痺を認めた MSA 9 例である（表 1）。

各々の例において、喉頭ファイバースコープ（薬物睡眠負荷試験を含む）による声帯外転麻痺のステージ分類（stage 1, 2a, 2b, 3）および夜間自然睡眠時（21 時～ 9 時）の SaO₂ をパルスオキシメーターにて 5 秒間隔で連続的に記録した。記録された SaO₂ 値をもとに、パーソナルコンピューターにて、階級幅 5% のヒストグラムを作成し、次に述べる %90 と NHI の二つのパラメーターを算出した。

%90：全睡眠時間に対する、SaO₂ < 90%となる時間の割合を百分率で示した数値

NHI：川井らが提唱した夜間低酸素指数（nocturnal hypoxia index）であり、（95% ≥ SaO₂ > 90%となる時間のパーセント） + （90% ≥ SaO₂ > 85%となる時間のパーセント）x2 + （85% ≥ SaO₂ > 80%となる時間のパーセント）x3 + （80% ≥ SaO₂ > 75%となる時間のパーセント）x4 + ... で表される。

結 果

表1に、9例における声帯外転麻痺のステージ分類、%90、NHI および転帰をまとめた。ステージ分類上の 2a とは覚醒時に声帯開大制限を認め、睡眠時には声帯奇異性運動を認めるがまだ後部声門は開存している状態であり、2b とは後部声門も著しく狭窄した状態、また 3 とはほぼ声門が正中位固定の状態にあることを示す。

表 1 終夜 SaO₂ パラメーター値（%90 と NHI）

患者	VCAP	%90	NHI	転帰
1 KI	stage 2a	0	16	2年後に死亡
2 HK	2a	5	30	観察中（5ヶ月）
3 MF	2a	0	28	観察中（7ヶ月）
4 TMO	2a	0	53	転院
5 HM	2a	1	68	観察中（4ヶ月）
6 MO	2a～2b	10	85	観察中（5ヶ月）
7 TM	2b	13	113	7日後に気切
8 TO	2a	8	93	観察中（1ヶ月）
9 SM	3	98	471	直ちに気切

図 2 に、具体例として症例 7 と 9 のヒストグラムを示す。症例 7 と 9 の %90 は、それぞれ 13% および 98% と大きく異なっていた。しかし、喉頭ファイバースコープではそれぞれの声帯外転麻痺のステージは 2b および 3 といずれも進行した状態であった。実際、両者は 7 日以内に気管切開術を行っている。

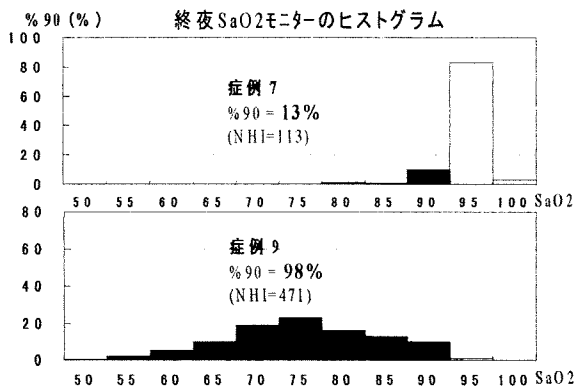


図2 2症例における終夜 SaO2 のヒストグラム

次に、9例における%90とNHIとの相関を示したグラフを示す(図3)。MSA1, 3, 4は、いずれもstage 2aであり、かつ%90も0であったが、NHIは18, 29, 53と分散しており、睡眠中のdesaturationの程度は明らかに異なっていた。

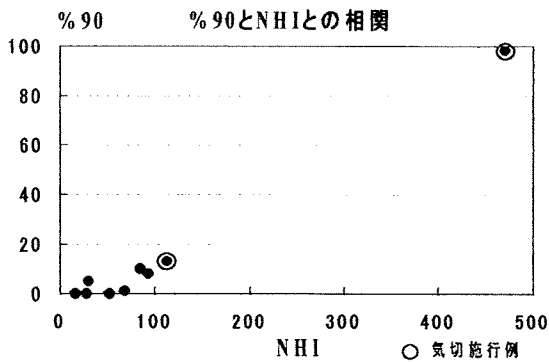


図3 %90とNHIの相関

次に、%90とその測定後の経過月数を示したグラフを示す(図4)。死亡した5例は、自験例1例(症例1)と終夜SaO2を行い%90を算出した文献例4例である。図中の破線は、これらの5例の近似曲線(二次式)であり、その曲線から安全率を見込んで左へshiftさせた曲線(安全曲線)を想定し、それ以下の範囲がいわば安全域(まだ気管切開術を必要としない時期)とみなすことができる。すなわち、図4において%90が70%以上であれば、速やかに気管切開術を行い、50%程度であればその後約2.5ヶ月前後で、また20%程度であればその後約8ヶ月前後で気管切開術を施行すべき時期に至ることを示している。

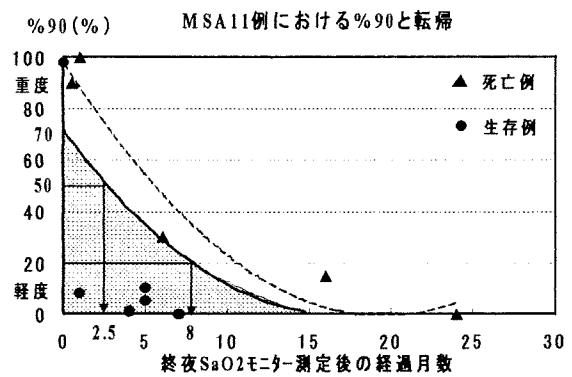


図4 MSA 11例における%90と転帰

考察

MSA患者において、声帯外転麻痺を認めた場合いつ気管切開術にふみきればよいのかは、いまだ明らかな指標がなく、現時点では各々の施設における経験的な判断に任されている。気管切開術の施行時期が早すぎれば患者のQOLを早期から奪うことになり、またその時期が遅すぎれば夜間の突然死を招きうる。声帯外転麻痺による呼吸不全の客観的評価が困難なのは、声帯外転麻痺の発症メカニズムそのものがいまだ明らかでないこと、声帯外転麻痺以外にも呼吸不全をきたす因子(声帯の浮腫や痰などによる声門狭窄)が存在すること、そして声帯外転麻痺といういわば局所の障害から呼吸不全という全身性の障害を評価することの困難さなどが。こうした制約はあるものの、今回検討した睡眠中のSaO2モニターは、喉頭ファイバースコープによるステージ分類と組み合わせることにより、声帯外転麻痺による呼吸不全をより客観的に評価しうる方法と思われた。ここでは、SaO2のヒストグラムから比較的簡単に算出できるパラメーターとして%90とNHIを選んだ。NHIは、Duchenne型筋ジストロフィーの呼吸不全に対し川井らが提唱した呼吸不全の評価パラメーターであり、%90とよく相関する上、%90がまだ低値(すなわち軽度の呼吸不全状態)の場合でも呼吸機能状態を把握しうるとしている。我々はこの評価法を、声帯外転麻痺を伴ったMSAに対して行ったところ、上述したDuchenne型筋ジストロフィーの場合と同様、%90およびNHIはともに呼吸不全の評価上有用と考えられた。なお、症例1, 3, 4の%90がいずれも0である一方、NHIはそれぞれ16, 28, 53と分離されたが、これは両パラメーターの解析法の違いに加え、desaturationの境界が%90ではSaO2<90%、NH