

IではSaO₂<95%と異なるためでもある。この違いは、軽度の呼吸不全状態を評価する上では%90よりNHIの方が有用であることを示している。しかし、本研究の目的は気管切開術の施行時期、換言すればある程度進行した時期における呼吸不全の評価を目的としていることから、ここではNHIでなく%90を用いて検討した。図4における近似曲線およびそれから推定される安全曲線は、対象例が5例と少なくまだpreliminaryな結果ではあるが、%90の値から気管切開術施行までどの位の期間経過観察できるのかを推定しうる点で有用と思われる。すなわち、%90が70以上(高度のdesaturation)であればその時点で速やかに気管切開術を行い、20%以下(軽度のdesaturation)の場合には1ヶ月毎に、また20%~70%(中等度のdesaturation)の場合には2~3ヶ月毎に終夜SaO₂モニターをくり返しながら経過を観察するのである。将来的には、前述した安全曲線の詳細な設定が必要であり、そのためには症例数を増やした上で、統計処理にもとずき信頼帯域をもうけることにならう。ただし、声帯外転麻痺が存在すれば当然声門は狭くなっており、さらにそれに加え痰やだ液などの分泌物があれば容易に声門の強い狭窄を引き起こし、その結果急速に呼吸不全状態が悪化することもある。また、声門が狭窄状態にあれば声帯を始め被裂部などの周囲組織にも種々な程度の炎症や浮腫がおこり、これによりさらに声門は狭窄することになる。このように、第一義的には声門狭窄を招来するのは声帯外転麻痺であるが、間接的あるいは二次的因子により声門狭窄はさらに悪化するため、正確に気管切開術の施行時期を予測することはかなり困難ではある。従来は、気管切開術の施行時期の決定が主として局所の所見(すなわち喉頭ファイバースコープの所見)のみにより決定されるか、あるいは急速な呼吸不全悪化により緊急に気管内挿管あるいは気管切開術が行われてきた。これに対し、我々はもう少し声帯外転麻痺の全身に及ぼす影響(すなわち低酸素血症の程度)に客観性を持たせ、optimalな時期に気管切開術が施行されるよう検討してきた。その結果、上述した不確定要素は存在するものの、従来主観的かつ経験的に行われてきた気管切開術の施行時期は、ある程度客観的な指標に基づいて推定しうると思われる。

まとめ

MSAにおける声帯外転麻痺の早期診断及び重症度評価についてのフローチャートを図5に示す。MSA患

者において”いびき”を認めた場合、まず睡眠負荷試験によりその音源が軟口蓋~舌根部(咽頭)に由来するいびきなのか、声帯(喉頭)に由来する喘鳴なのかを鑑別する。もし声帯由来、すなわち声帯外転麻痺であれば、喉頭ファイバースコープの所見からステージ分類(ステージ1, 2a, 2b, 3)を行う。ステージ1は軽度であるため、経過観察でよく、一方ステージ3(正中位固定)では速やかな気管切開術が必要となる。問題は、中等度の声帯外転麻痺例(すなわちステージ2)であり、これらの段階では次のステップとして終夜SaO₂モニターを行う。それにより得られた%90の値に従って、1~3ヶ月毎に終夜SaO₂モニターをくり返しながら経過をみ、70%前後まで増悪した時点で気管切開術を考慮するのである。

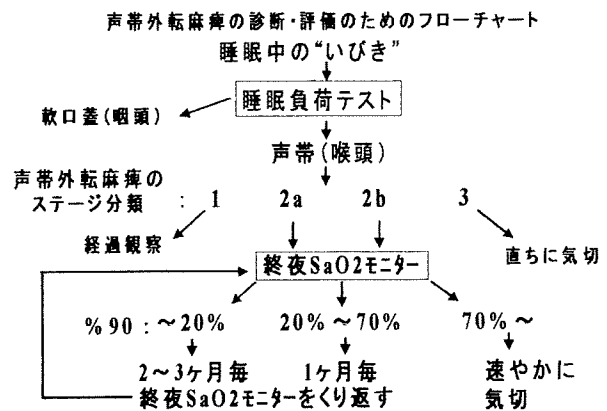


図5 声帯外転麻痺の診断および重症度評価法

文献

- 1) 川井 充, 他: 夜間低酸素指数 一神経筋疾患による夜間低換気に対する夜間動脈血酸素飽和度モニターを用いた新しい指標一. 臨床神経 35:1003-1007, 1995
- 2) Isozaki E, et al: Early diagnosis and stage classification of vocal cord abductor paralysis in patients with multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 60:399-402, 1996
- 3) Kavey NB, et al: Sleep-related laryngeal obstruction presenting as snoring or sleep apnea. Laryngoscope 99:851-854, 1989
- 4) 磯崎英治, 他: 多系統萎縮症における声帯外転麻痺一睡眠中の声帯奇異性運動一. 臨床神経 36:529-533, 1996

運動失調を呈する各種病態での小脳SPECT所見の比較検討 —ヒトにおける小脳求心路の走行ならびに運動失調の責任病巣に関する考察—

岩田 誠 柴垣泰郎

目的

運動失調は、小脳皮質、小脳求心路および遠心路の内のいずれかの部位の障害で出現すると想定される。これらの小脳系の神経機能解剖、あるいは随意運動の生理機構は近年著しく解明されてきた。しかし、小脳求心路、遠心路の走行、および各部位の機能的役割は主に動物実験で証明されたものであり、ヒトにおいても同様であるかはわかっていない。また、臨床症状としての運動失調が、これらのどの部位の障害で出現するかも正確には分かっていない。

今回我々は、運動失調を呈する各種病態での小脳脳血流と病巣とを比較検討し、ヒトにおける小脳求心路の走行を推定し、その結果より運動失調を呈しうる責任病巣に関し考察したので報告する。

対象

対象はmultisystem atrophy(MSA), cerebellar cortical atrophy(CCA), dentatorubral-pallidoluysian atrophy(DRPLA), Machado-Joseph病(MJD), ataxic hemiparesis(AH), Wallenberg症候群(WS), Fisher症候群(FS)である。各疾患の症例数はMSA 11例, CCA 6例, DRPLA 2例, MJD 1例, AH 8例, WS 5例, FS 5例である。対照としてcrossed cerebellar diaschisis(CCD) 12例, 患者対照 7例も使用した。

方法

Single photon emission CT (SPECT) は、使用機器として東芝社製GCA9300-Aを使用した。閉眼安静臥床時に正肘静脈より123I-IMP111MBq もしくは99mTc-HMPAO740MBqを静注し、IMPは20分後より、HMPAOは5分後より30分間脳血流イメージを撮像した。関心領域の設定は、OM-lineに平行に3.4mm間隔でsliceを作成し、径8.5mmの矩形の関心領域を、小脳半球、後頭葉ではその最大カウント数を示す部位に、橋では第4脳室が最大に描出されるsliceより上方6.8mmのsliceの橋中央に設定した。脳血流の指標としては、小脳/後頭葉血流比（平均小脳半球カウント値と平均後頭葉カウント値の比、ただしAH, CCDでは病側小脳半球カウント値と平均後頭葉カウント値の比）を用いた。

結果

小脳半球/後頭葉血流比は、MSA群 0.84 ± 0.11 , CCA群 0.89 ± 0.10 , DRPLA群 0.92 , 1.08 , MJD 0.93 , AH 0.97 ± 0.11 , WS 0.95 ± 0.13 , FS 0.98 ± 0.09 , CCD群 0.89 ± 0.13 , 患者対照群 0.98 ± 0.07 であった。患者対照群に比し、CCA群 ($p < 0.05$), MSA群 ($p < 0.01$), CCD群 ($p < 0.05$) でのみ小脳半球/後頭葉血流比は有意に低下していた (図1)。

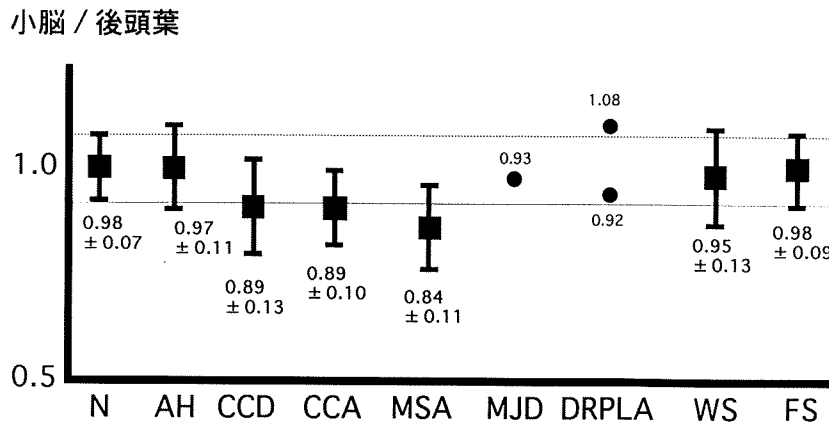


図1：脳血流の指標：小脳/後頭葉血流比

考察

[考察] 今回の検討の結果では、運動失調を呈する疾患のうち小脳脳血流が低下していたのはCCAとMSAのみであった。臨床的には区別できない運動失調を呈するにもかかわらず小脳脳血流の低下の有無に差が生じている理由は、それぞれの病態で障害を受ける部位が異なっているためと推定される。

AHおよびCCDは同じく皮質橋小脳路の障害で出現するが、2年前の班会議で報告したごとく、発症2カ月以上経過したテント上の小梗塞症例では両者が合併することは殆どない。また、AHを呈する病巣はテント上では殆どが内包後脚に存在し、CCDを呈する病巣は内包前脚及びその周辺に存在する。ヒトの皮質橋小脳路の走行は完全には解明されていないが、他の哺乳類では内包前脚を經由する皮質橋小脳路は小脳外側部に至り、内包後脚を經由する皮質橋小脳路は小脳中間部に至るとされている

(図2)。また、Allen-Tsukaharaの随意運動の生理学的機構のモデルによれば、内包前脚を經由し小脳外側部に至る皮質橋小脳路は随意運動のprogrammingに関与し、内包後脚を經由し小脳中間部に至る皮質橋小脳路は随意運動のfeedback機構に関与するとされている(図3)。小脳半球皮質の大部分は小脳外側部であり、SPECTは主に小脳外側部の血流を反映していると想定できる。したがって、内包前脚を經由し小脳外側部に至る皮質橋小脳路の障害では小脳外側部の血流低下すなわちCCDが生じ

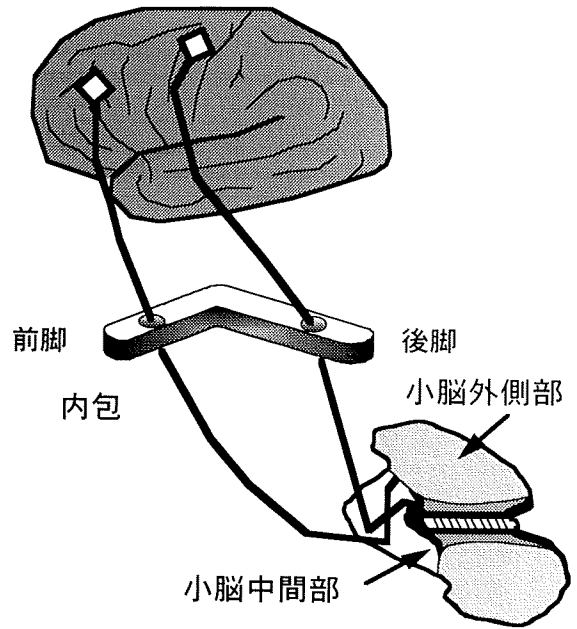


図2：皮質橋小脳路の走行

る。またCCDでは運動失調が生じないことは、小脳外側部の役割が随意運動のprogrammingであるためと想像でき

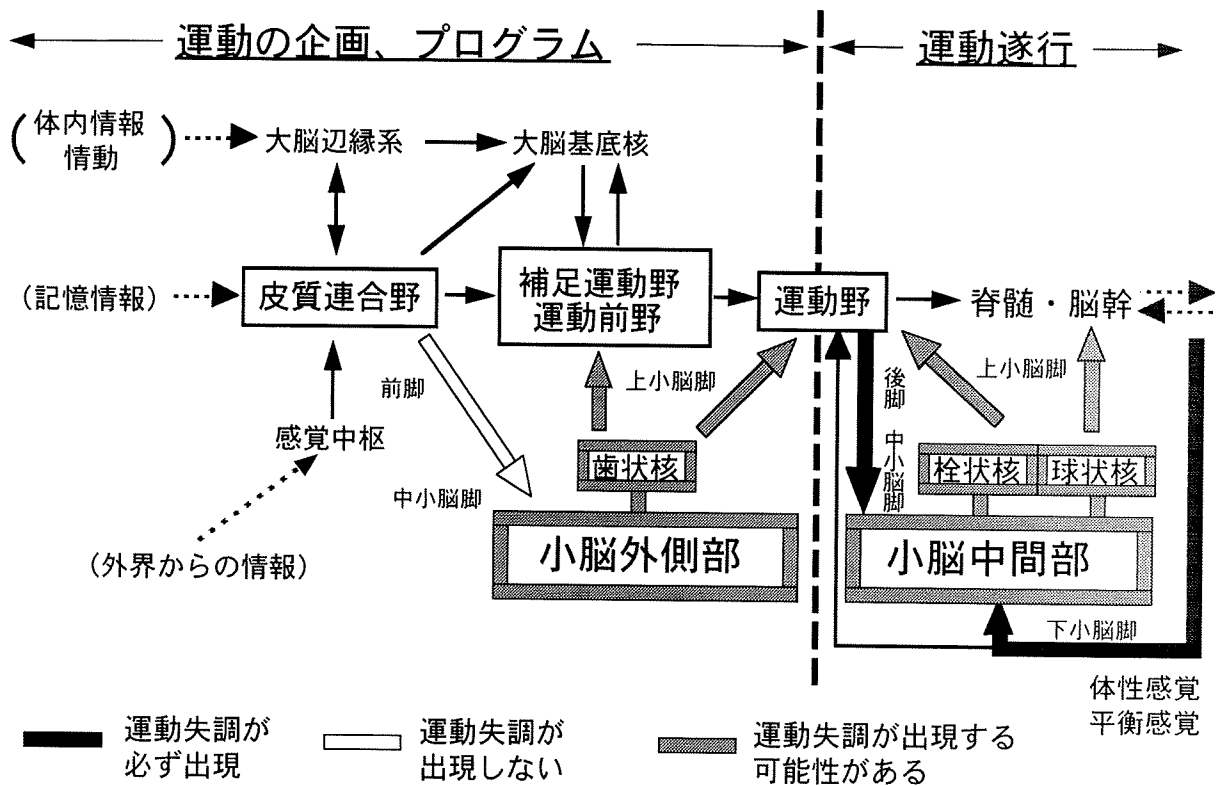


図3：運動失調の責任病巣

る。一方、内包後脚を経由し小脳中間部に至る皮質橋小脳路の障害では、おそらく小脳中間部の血流は低下していると想像されるが、主に小脳外側部の血流を反映しているSPECTでは異常を検出できないと考えられる。またAH、すなわち運動失調が生じることより、小脳中間部の役割である随意運動のfeedback機構が運動失調出現に重要と想定される。このようにヒトの皮質橋小脳路の走行がサルと同様であると仮定すると、AH、CCDの2つの病態の存在を合理的に説明可能である。また、運動失調出現には小脳中間部を経由する経路が重要と想像される。

WS全5例においては、運動失調は存在したが小脳脳血流は低下していなかった。WSでは下小脳脚を通る小脳求心系の経路が障害されて運動失調が出現する。サルなどでは、下小脳脚を通る脊髄よりの情報を伝えるオリブ小脳路、後脊髄小脳路などの小脳求心路は小脳中間部に至るとされている。今回のSPECTの結果でWSでは小脳脳血流が低下していなかったことは、AH、CCDの病態より推測すると、ヒトにおいても下小脳脚を通る脊髄よりの情報は、他の哺乳類と同様、小脳中間部に至ると想像される。そしてAH同様、運動失調出現にはやはり小脳中間部を経由する経路が重要と想像される。

小脳皮質が主に障害される、CCA、MSAでは、全例において小脳脳血流は低下していた。SPECTは小脳外側部の血流を反映しているが、CCA、MSAでは小脳外側部、中間部の両者とも病変が生じており、その結果SPECTでは全例で小脳脳血流は低下していたと想定できる。また、小脳外側部、中間部の両者に病変が存在する以上、CCA、MSAでの運動失調の責任病巣は小脳外側部、小脳中間部のいずれか、あるいは両者ということになる。したがって、小脳外側部の障害のみで運動失調が生じるとは決定できないことになる。

上小脳脚を通る、歯状核、栓状核、球状核以遠の小脳遠心路が障害されるDRPLAでは、小脳脳血流は低下していなかった。同様に歯状核、栓状核、球状核以遠の小脳遠心路が障害されるMJDでも、小脳脳血流は殆ど低下していなかった。小脳遠心路の障害では小脳外側部の皮質は器質的にも機能的にも障害は生じておらず、このため血流は低下せず、小脳外側部の血流を反映するSPECTでは異常を来さないと推定できる。また小脳遠心路は、小脳外側部より入力を受ける歯状核より赤核、視床へと上行する経路、小脳中間部より入力を受ける栓状核より同様に上行する経路、小脳中間部より入力を受ける球状核より脳幹の神経核へ下行する経路の3つがあるが、DRPLA、MJDの運動失調の責任病巣は、これら3つの経路のうちのいずれか、あるいはそのいくつかの組み合わせとということになる。したがって、運動失調が小脳外側部あるいはそこより入力を受ける歯状核以遠の遠心路の障害単独で出現するとは決定できないことになる。

今回の運動失調の責任病巣に関する考察をまとめると、(1)内包後脚、中小脳脚を経由し小脳中間部に至る小脳求心路の障害（AHの病態）および下小脳脚を経由し小脳中間部に至る小脳求心路の障害（WSの病態）、これらでは運動失調が出現する。すなわち小脳中間部に至る主要な小脳求心路の障害では必ず運動失調が出現する。(2)小脳外側部に至る唯一の主要な小脳求心路である、内包前脚、中小脳脚を経由し小脳外側部に至る皮質橋小脳

路の障害（CCDの病態）では運動失調は出現しない。(3)CCA、MSAでは小脳外側部、中間部の両者に病変が存在し、DRPLA、MJDでは小脳外側部より入力を受ける歯状核、小脳中間部より入力を受ける栓状核、球状核のすべてに病変が存在するため、運動失調が小脳外側部あるいはそこより入力を受ける歯状核以遠の遠心路の障害単独で出現するが否かは決定できない。したがって、(4)運動失調出現には小脳外側部を経由する経路よりは小脳中間部を経由する経路の方がより重要な役割を果たしている可能性が高い、以上が示唆されると考える。

結語

(1)ヒトの中小脳脚および下小脳脚を経由する小脳求心路の走行は、他の哺乳類とほぼ同様と推測される

(2)運動失調出現には、小脳中間部およびそこを経由する小脳求心路、遠心路が重要と推測される

文献

- 1)Tredici G et al:Acta Anat 137:320-323, 1990
- 2)水野美邦：神経内科 20:410-422, 1984
- 3)Piero VD et al:Stroke 21:1365-1369, 1990
- 4)Moulin T et al:J Neurol Neurosurg psychiatry 58:422-427, 1995
- 5)Allen GI et al:Physiol Rev 54:957-1006, 1974
- 6)丹治順他：Kinesis preview:2-11, 1995
- 7)藤兼正男他：神経内科 46:121-123, 1997
- 8)Kondo, S.et al: Rinsho Shinkeigaku, 33(10), 1039-46, 1993
- 9)Ohkoshi, N.et al:Eur Neurol, 35(3), 156-61, 1995
- 10)Oriuchi, N.et al:Kaku Igaku, 29(6), 659-65, 1992

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)遺伝子の解析：CAG リピート伸長による神経細胞死の機構と、神経細胞死を生じる部位の特異性の解析を目指して

山田 正夫 宮下 俊之 於保 祐子 禹 麻美
大葉 龍太郎 奥山 虎之 田所 恵子 永淵 成夫

目 的

最近の疾患遺伝子研究から、3塩基からなる反復配列の繰返し数が増加すると発症するという、新しいタイプの変異と発症機構が見出され、これまでに神経に関連する13種類の遺伝性疾患で明らかとされてきた。このうち、CAGリピートの伸長は、ハンチントン舞蹈病(HD)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、脊髄小脳変性症(SCA1, SCA2, SCA3=MDJ, SCA6, SCA7)、脊髄球筋萎縮症(SBMA)の8疾患で見出され、これらは厚生省特定疾患の失調症あるいは神経変性疾患に含まれる。我々はDRPLAのリピート伸長を見出し¹⁾、またDRPLA遺伝子のゲノムとcDNA構造を決定し²⁾、また伸長リピートの起源と創始者染色体を明らかにしてきた^{3,4)}。

これらの疾患はそれぞれ、脳の特定の部位を中心として神経細胞が変性死することによってそれぞれの疾患に特有な症状を呈するが、それぞれの疾患責任遺伝子は一般にどの組織でも発現しているとされる。したがって、疾患を一層理解し、また将来の治療法開発のためには、まず、神経細胞死の分子機構を明らかとし、さらに神経細胞死を生じる部位がどのようにして決定されているのかについて明らかにする必要がある。

最近、垣塚らのグループによって、伸長CAGリピートを培養細胞系に導入し、伸長グルタミン鎖を持つ比較的短いペプチドを強発現させると

培養細胞にアポトーシスが誘導できることが示され⁵⁾、また欧米のグループから、HDに由来する伸長CAGリピートを持ち伸長グルタミン鎖を生成するトランスジェニックマウスではハンチントン舞蹈病様の病態を呈することが報告された⁶⁾。これをきっかけとして、当研究室を含むいくつかの研究グループから一連の報告が続き、神経細胞死機構の研究が著しく進展してきた。特に、伸長グルタミン鎖は凝集体を形成することが示され、さらに疾患モデルマウスに加えて患者脳組織で核内封入体が見出され、これら疾患の発症機構として、凝集体形成によるアポトーシス誘導が中心的課題となってきている。当研究部でも、DRPLAの伸長ポリグルタミン鎖による凝集体形成を報告⁷⁾、さらにDRPLA蛋白質が一定の部位でCaspase-3によって切断を受け⁸⁾、断片化されたDRPLA蛋白質は一層凝集しやすいことなどを報告し、これらの進展に貢献した。

本研究ではこれら細胞死の機構を一層追求し、またDRPLA遺伝子の機能についても解析した。

対象および方法

主としてDRPLA遺伝子を用いて、伸長CAGリピートを強発現することによって培養細胞にアポトーシスを誘導する系を確立し、その反応を解析した。

結 果

(1) 本年度、培養細胞系における CAG リピート強発現実験系について、一層進展させ、次の結果を得た。

(1-1) CAG リピートを含む DNA 断片を発現ベクターに連結し、培養細胞に導入して強発現させた。CAG リピートとして、DRPLA 遺伝子のリピート部分から得た、10 回および 70 回程度の CAG リピートを用いた。翻訳枠を変更し、70 回程度のポリグルタミン、ポリセリン、ポリアラニンとして強発現させたところ、いずれの場合にもアポトーシスを誘導できた。一方、同様に 10 回程度のポリグルタミン、ポリセリン、ポリアラニンとして強発現させた場合にはほとんど変化を認めなかった。また人工的に合成した他種類の 3 塩基配列リピートを用いた実験でも、調べた限り、長い場合には同様にアポトーシスを生じることを認めた。従って、ポリグルタミンに限らず、ポリセリン、ポリアラニンなど、単一のアミノ酸が 70 回程度連続するようなポリペプチド産物は細胞死を誘導できると考えられた。伸長したポリセリン、ポリアラニンを持つペプチドも凝集体を形成しやすいことを確認した。

(1-2) SCA6 の患者では 21-27 回程度の CAG リピートを持つこと、さらには眼咽頭筋ジストロフィーでは PABP2 遺伝子の翻訳領域にある GCG リピートが 6-7 回では正常であり、患者では高々 8-13 回であること、などとを合わせ考え、蛋白質産物が直接影響を及ぼすという仮説に対して、「同一のコドンを連続して、かつ高効率で翻訳すること」自身に細胞死が起因するという仮説も考えられ、それを合わせて検討してきた。

(1-3) トランスフェクションによる DNA 断片導入法では、トランスフェクション自身による細胞

死なども生じるため、実験系の改良を図り、伸長 CAG リピートの誘導発現系を確立した。テトラサイクリン添加あるいは非添加により、誘導的に CAG リピートをグルタミンに翻訳発現できる培養細胞系を作成した。この系で、凝集体形成を確認すると共に、細胞死に先だって Caspase-3, 8, 9 様の活性が上昇することを確認した。各 Caspase はプロ型として生成され、蛋白質分解酵素によって切断されることによって活性化されることが知られている。これら Caspase のうち特に Caspase-8 は伸長グルタミン鎖発現誘導後きわめて早期に切断されることを確認し、伸長ポリグルタミン鎖によるアポトーシス反応で重要な位置を占めていることがわかった。Green Fluorescent Protein (GFP) をタグとしてつけた蛋白質の発現実験で、蛍光顕微鏡による観察では、ポリグルタミン鎖はまず細胞質に比較的均質に発現され、次第に凝集体を形成し、特に細胞核周辺に集まり、さらには細胞核内に観察されるようになってから、細胞核の断片化などアポトーシスが観察される。従って従来は細胞核での凝集体形成が必要ではないかと考えられていた。しかし、Caspase8 の切断が認められる時期には、ほとんどの細胞で大きな凝集体を形成しておらず、さらに核での凝集体は全くといっていいほど認められない。従って、顕微鏡下で認められるような凝集体が形成されるか否か、さらには細胞核に存在するか否かは本質的ではなく、凝集傾向があれば、すなわち顕微鏡下で観察できない程度の凝集体であっても、すでにアポトーシス反応が開始されている点は重要な知見である。

(1-4) 培養細胞系における誘導発現系の構築には多大な労力が必要とされる。一方、大腸菌の系では容易である。そこで、大腸菌の系で、リピートを強制発現させ、成育に及ぼす効果などについて詳細に解析した。大腸菌では細胞死ではなく増殖

遅延となるが、基本的には培養哺乳動物細胞で見られるのと同様の結果を得た。

(2) DRPLA 遺伝子の機構解析

(2-1) 酵母ツーハイブリッド系を用いてヒト胎児脳 cDNA ライブラリーを検索し、DRPLA 蛋白質と結合する約 30 種の結合蛋白候補を得た。そのうち IRSp53 について詳細に解析した。DRPLA がインスリン/IGF の下流で、シグナル伝達に関与していること、またアルギニン-グルタミン酸が交互に繰り返すモチーフを介して、相互に結合することなどを見出した。

考 察

培養細胞で見られるアポトーシスがどの程度、患者での神経細胞死を反映しているかは不明であるが、現段階では最も有力な実験系である。顕微鏡下で見られる凝集体ではなく、もっと微細な凝集体レベルで既にアポトーシスの引き金が引かれていることが判明したのは、本実験系での解明を更に 1 段進めるものであった。

参考文献

- 1) Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K et al.: Dentatorubral and pallidolusian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nature Genet.* 6: 14-18, 1994.
- 2) Nagafuchi S, Yanagisawa H, Ohsaki E et al.: Structure and expression of the gene responsible for triplet repeat disorder, dentatorubral and pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nature Genet.* 8: 177-182, 1994.
- 3) Yanagisawa H, Fujii K, Nagafuchi S et al.: A unique origin and multiple process for generation of expanded DRPLA triplet repeats. *Hum. Mol. Genet.* 5: 373-379, 1996.
- 4) Potter NT, Yanagisawa H, Yamada M: Different origins of expanded repeats for Haw River syndrome and dentatorubral-pallidolusian atrophy. *Lancet* 347: 1271, 1996.
- 5) Ikeda, H., Yamaguchi, M., Sugai, S., Aze, Y., Narumiya, S., and Kakizuka, A: Expanded polyglutamine in the Machado-Joseph disease protein induces cell death in vitro and in vivo. *Nature Genet.* 13: 196-202, 1996.
- 6) Mangiarini L, Sathasivam K, Sellar M, Cozens B, Harper A, Hetherington C, Lawton M, Trotter Y, Lehrach H, Davies SW, Bates GP: Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell* 87:493-506, 1996.
- 7) Miyashita T, Nagao K, Ohmi K, Yanagisawa H, Okamura-Oho T & Yamada M. Intracellular aggregate formation of dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA) protein with the extended polyglutamine. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 249, 96-102, 1998.
- 8) Miyashita T, Okamura-Oho Y, Mito Y, Nagafuchi S, Yamada M: Dentatorubral pallidolusian atrophy (DRPLA) protein is cleaved by caspase-3 during apoptosis. *J Biol Chem* 272:29238-29242, 1997.

脊髄小脳変性症における視覚性事象関連電位： 小脳病変の認知機能に与える影響

黒岩義之，神谷俊明，王 麗紅，李 梅，
高橋竜哉，鈴木ゆめ，長谷川修

目的

脊髄小脳変性症における視覚性事象関連電位の特徴をとらえ、臨床的に類似点のある各種神経変性疾患における P300 と比較する。P300 の異常が変性の進行に伴った変化であるか否かを確認するために、MRI を用いて解剖学的な萎縮の程度を計測し、その値と事象関連電位計測値の間に相関があるか否かを検討する。

対象および方法

対象のうち「脊髄小脳変性症」群は 27 例、「神経変性疾患対照」群は 35 例とし、「健常対照」群は、それぞれの疾患群の年齢とマッチさせた。「脊髄小脳変性症」群の内訳は多系統萎縮症 MSA 17 例 (OPCA 7 例, SND 7 例, SDS 3 例), familial CCA 7 例, LCCA 3 例である。「神経変性疾患対照」群の内訳はパーキンソン病 (PD) 17 例, 進行性核上性麻痺 (PSP) 10 例, 大脳皮質基底核変性症 (CBD) 8 例である。各疾患群の年齢平均は MSA 58 ± 9 歳, familial CCA 59 ± 12 歳, LCCA 66 ± 11 歳, PD 64 ± 11 歳, PSP 67 ± 7 歳, CBD 71 ± 4 歳である。

心理課題として単純オドボール課題, S1-S2 課題, 注意選択・変換オドボール課題を用いた。単純オドボール課題では、3種類の図形の呈示確率を低頻度標的 (20%), 低頻度非標的 (20%), 高頻度非標的 (60%) とし、低頻度標的図形に対してボタン押しをさせ、反応時間を測定した。S1-S2 課題では予告刺激の後に2つの図形(S1,S2)を1.5秒間隔で呈示し、S2がS1と等しいか (S2-identical), S2がS1と異なるか (S2-different) を考えさせた。“S2-identical”の図形に対して右手のボタンを押させ、“S2-different”の図形に対して左手のボタンを押させた。注意選択・変換オドボール課題では「形」と「色」の2要素を含む4種類の図形を呈示した。「形-注意選択課題」では色を無視して標的となる形に対してボタンを押させた。「色-注意選択課題」では形を無視して標的となる色

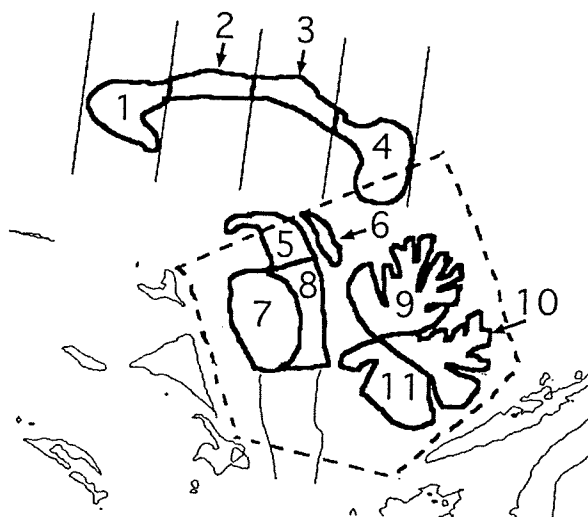


図1. 頭部 MRI 正中矢状断, MRI 上の 1 から 11 の部位の面積を計測。後頭蓋窩の面積で各々の面積を割り面積比を求めた。

1. 脳梁 AP 2. 脳梁 MAP 3. 脳梁 MPP 4. 脳梁 PP 5. 中脳腹側 6. 中脳被蓋 7. 橋腹側 8. 橋被蓋 9. 小脳上部 10. 小脳中部 11. 小脳下部 AP : anterior portion. MAP : middle- anterior portion. MPP : middle-posterior portion. PP : posterior portion.

に対してボタンを押させた。「形・色-注意変換課題」では視覚的 ‘cue’ に従って、2つの注意選択課題を交互に行うものである。上記と同様の選択/変換課題を「色」と「パターン」の二要素の組み合わせについても施行した。

事象関連電位の記録モニターは Cz-A1.A2, Pz-A1.A2, Oz-A1.A2, 眼球運動モニターとした。N200, P300 の潜時と振幅, 反応時間を計測した。

MRI 計測の正中矢状断で、脳梁, 中脳, 橋, 小脳の各面積を後頭蓋窩面積で割った面積比を計測した (図 1)。

結果

1. 単純オドボール課題による事象関連電位と反応時間の変化

(1) P300 潜時の延長：「脊髄小脳変性症」群の OPCA, SND, familial CCA, 「神経変性疾患対照」群の CBD で、「健常対照」群との間に有意差を認めた (Student's t テスト)。

(2) P300 振幅の低下：「脊髄小脳変性症」群の OPCA, familial CCA, LCCA, 「神経変性疾患対照」群の PD, PSP で、「健常対照」群との間に有意差を認めた (Student's t テスト)。

(3) 反応時間の延長：「脊髄小脳変性症」群の SND, familial CCA, LCCA, 「神経変性疾患対照」群の PSP, CBD で、「健常対照」群との間に有意差を認めた (Student's t テスト)。

(4) 刺激呈示間隔 (ISI) による P300 への影響: 3 種類の ISI (1600, 3100, 5100 ms) を用いて比較したところ、「脊髄小脳変性症」群では P300 への有意な影響を認めなかったが、「神経変性疾患対照」群の PD のみで、ISI を延長することによって P300 潜時が有意に延長した。

2. 注意選択・変換オドボール課題による事象関連電位の変化

familial CCA, OPCA などの症例で、注意選択課題は正確にできるが、注意変換課題達成の成功率が不良な例があった。

3. MSA と PD における頭部 MRI 計測値と事象関連電位計測値との相関 (表)

(1) 単純オドボール課題: OPCA, SND では P300 振幅と小脳面積比との間に有意な相関を認めた (図 2)。SND では P300 振幅と脳梁面積比との間にも有意な相関を認めた。PD では P300 振幅は橋面積比・中脳面積比との間に有意な相関を認めた。N200 潜時は PD で小脳面積比・脳梁面積比との間に有意な相関を認めた。P300

表. 事象関連電位と MRI 計測値の間の有意な相関。
○: OPCA, □: SND, △: PD

単純オドボール課題						
	N200潜時		P300潜時		P300振幅	
	Cz	Pz	Cz	Pz	Cz	Pz
脳梁	△	△	△	△	□	
中脳					△	△
橋					△	
小脳	△	△		△	○□	○□
S1-S2課題						
	N200潜時		P300潜時		P300振幅	
	Cz	Pz	Cz	Pz	Cz	Pz
脳梁					○□	
中脳						
橋	□				△	
小脳	○□				○□△	○△

潜時は PD で小脳面積比・脳梁面積比との間に有意な相関を認めた。

(2) S1-S2 課題: OPCA, SND では P300 振幅と小脳面積比・脳梁面積比との間、N200 潜時と小脳面積比との間にそれぞれ有意な相関を認めた (図 3)。SND では N200 潜時と橋面積比との間に有意な相関を認めた。PD では P300 振幅と小脳面積比・橋面積比との間に有意な相関を認めた。

4. MSA と PD における頭部 MRI 計測値どうしの相関: PD では小脳面積比と脳梁面積比の間に有意な正の相関が認められた。

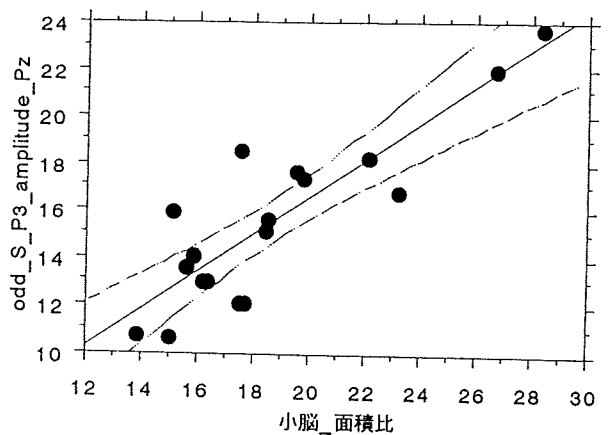


図 2. 単純オドボール課題による MSA 群の P300 振幅 (Pz) と小脳面積比の間の相関. $r=0.87, p<0.0001$

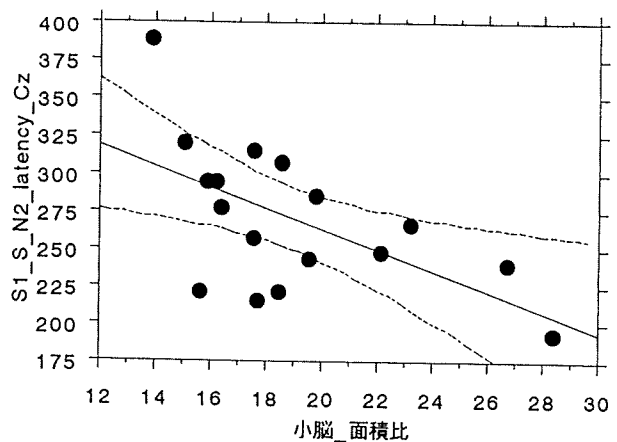


図 3. S1-S2 課題による MSA 群の N200 潜時 (Cz) と小脳面積比の間の相関. $r=-0.58, p=0.01$

考察

近年、小脳は運動の制御、調節に関与するばかりでなく、高次脳機能にも関与すると考えられている。脊髄小脳変性症においても健常者に比し、語想起、

AVLT(adult verbal learning test), WCST, ハノイの塔で誤りなど、言語機能や前頭葉機能の障害が指摘されている。我々の研究では、「脊髄小脳変性症」群で、P300 潜時延長、P300 振幅低下、反応時間延長という特徴が得られたが、これは P300 generator の障害によるのではなく、P300 generator を起動するシステムの一つである cerebrocerebellar circuitry (前頭前野→橋→プルキンエ細胞→歯状核→赤核→視床→大脳連合野) の障害によるものと推定した。多系統萎縮症における P300 振幅と小脳面積比との強い相関も、P300 の異常が小脳変性の進行に伴った変化であることをうかがわせる。小脳疾患では注意選択課題・注意変換課題間で、課題遂行成功率の解離がみられ、小脳の高次機能障害の特徴の一つと考えられた。

一方、「神経変性疾患対照」群における P300 異常は 1)PSP における P300 振幅低下(潜時は保たれる)、2) CBD における P300 潜時延長(振幅は保たれる)、3) PD における ISI のユニークな影響(long ISI での P300 潜時延長)とまとめられる。PSP の所見は、P300 generator 自体の障害、CBD の所見は頭頂・後頭連合野における視覚情報処理プロセスの障害によると推定される。PD の P300 潜時が、long ISI では延長しているが、short ISI では正常化するという奇妙な現象は、visual rhythmic facilitation による思考速度への促進効果と解釈した(phrénie paradoxale)。

まとめ

「脊髄小脳変性症」群では P300 潜時の延長、P300 振幅の低下、反応時間の延長など多彩な異常が認められた。多系統萎縮症では OPCA、SND ともに P300 振幅(単

純オドボール課題、S1-S2 課題)と N200 潜時(S1-S2 課題)が小脳面積比と有意な相関を示した。また P300 振幅(S1-S2 課題)は脳梁面積比とも有意な相関を示した。小脳面積比・脳梁面積比と事象関連電位との相関は PD でも認められた(単純オドボール課題:N200 潜時,P300 潜時)。複数の大脳皮質連合野の活動を異なるモダリティを越えて統合すると考えられている小脳・脳梁が、脳高次機能の指標である事象関連電位に影響を与えていることが明らかにされた。

文献

- 1) Middleton FA et al: Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266: 458-461, 1994
- 2) Gao JH et al: Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science* 272: 545-547, 1996
- 3) Raymond JL et al: The cerebellum: A neuronal learning machine? *Science* 272: 1126-1131, 1996
- 4) Allen G et al: Attentional activation of the cerebellum independent of motor control. *Science* 275: 1940-1943, 1997
- 5) Barker WW et al: Cerebrocerebellar relationship during behavioral activation: a PET study. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 48-54, 1991
- 6) Schmahmann JD : From movement of thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Human Brain Mapping* 4: 174-198, 1996

CAG repeat diseases にみる神経病理学 —数的萎縮、単純萎縮、核内封入体を指標に—

岩淵 潔 児矢野 繁¹⁾ 内原 俊記²⁾

目的

古典的方法に基づいた CAG repeat 病の神経病理学は今、何をどのように整理すべきか、これが当面の課題である。なぜならば、わが国では世界に類をみないほどの数の剖検例が全国諸施設に保管されており、それを有効に再活用することができれば、各疾患の神経病理学に一定の成果が得られると思われるからである。とくに最近注目されている CAG repeat diseases にみる核内封入体の研究を今後着実に進めるためにも、まずその基礎となる病理構造について、共通の理解が必要と考える。今回は SCA1、SCA2、SCA3/MJD、DRPLA の4疾患を対象にして、その神経病理学的な構造上の特徴を明らかにしたい。

対象と方法

対象は SCA1 (5例)、SCA2 (3例)、SCA3/MJD (5例)、DRPLA (5例) の計 13 剖検例である。ホルマリン固定後脳を薄切し、従来の方法で染色した病理標本を用いた。ただし、一部の脊髄については、ホルマリン固定した脊髄を 5mm で切り出し、オスミウムで再固定して薄切してズダンブラック B 染色した。

これらについて、3つ病態を想定して判断した。

第1は神経細胞あるいはその神経線維の脱落を指標とし、それに見合う間葉系の組織反応を伴う

1) 神奈川県総合リハビリテーションセンター
精神神経科 2) 東京都神経研神経病理

ものを数的萎縮 (いわゆる変性に相当) である。

第2は肉眼的に組織は萎縮していても、総じて神経細胞や神経線維の脱落が目立たず、間葉系の組織反応がその組織の萎縮の程度の見合わない、あるいはないものを単純萎縮 (いわゆる小造り) である。

第3は数的萎縮とも単純萎縮とも捉えがたい所見で、なんらかの発達障害が想定されるものである。

これらについて、患者の発病年齢と罹病期間との相関についても検討した。

結果

1) 数的萎縮 (表)

基本病変 遠心系および求心系を含む小脳系病変と錐体外路系病変と眼球運動系病変を基本病変とすると、これは患者の発病年齢にかかわらず、一定していた。ただし、脊髄小脳求心系を除いて、これらは罹病期間に相関して変性の程度は強くなっていた。

複合病変 運動ニューロン、感覚系、視床、大脳皮質や白質などがこれに相当する。これらは各疾患に応じて、罹病期間に相関して変性が強まる。ただし、DRPLA の大脳白質の淡明化は患者の発病年齢にも関連することがある。

2) 単純萎縮

4疾患とも、これは脳幹と脊髄でもっとも強く表出されていた。

同部の単純萎縮は患者の発病年齢と相関して程

度が変化した。すなわち、SCA1 と SCA2 では患者の発病年齢の若年化に相関して、同部の単純萎縮が強まる傾向があった。SCA3/MJD と DRPLA では患者の発病年齢が高齢化するほど、同部の単純萎縮が強まる傾向があった。

オスミウム固定した SCA3/MJD の脊髄の皮質脊髄路ではとくに大径有髄線維が萎縮して、髄鞘が厚くなっていた。しかし、グリアの増生など間葉系の反応は認められなかった。

3) 発達障害

オスミウム固定した SCA1 脊髄標本の皮質脊髄路では、ほぼ選択的に大径有髄線維を認めなかった。グリアなどの出現も確認できなかった。DRPLA や SCA2 では脳室の拡大をみるものの、大脳皮質や白質には明瞭な数的萎縮を示唆する変性を欠いているが、脳重量が 1,000 g 以下に及ぶ症例が複数あった。とくに、DRPLA (2 例) と SCA2 (2 例) の若年発病例でそれが著しかった。これらは頭蓋がいくぶん小さい上に若干頭蓋骨自体が厚い傾向があるが、外観上、脳そのものはもとの形状を保っていた。

考察

CAG repeat diseases において、遺伝子内の CAG repeat の過剰な繰り返しが、疾患の成立に深く関わっているのはほぼまちがいない。問題は、それがどのような形で細胞死と関わっているのかという点にある。ちなみに、細胞死が起きた組織は「数的萎縮」を呈する。これまでの研究で明らかにしてきたように、CAG 病において、数的萎縮としての基本的態度には疾患特異性がある。患者の発病年齢や罹病期間に応じて複合する病変の数的萎縮の様式にもまた疾患特異性がある。しか

し、古典的神経病理学では CAG repeat の延長がそれらとどう関わっているのかは分からない。

単純萎縮の程度は患者の発病年齢と相関する一定の傾向を認めた。しかし、発病年齢の若年化に伴う脳幹と脊髄の単純萎縮の程度は、SCA1 と SCA2 グループと SCA3/MJD と DRPLA グループではまったく反対の態度をとる傾向があることを今回確認した。これら 4 疾患では CAG repeat 数が増加すると、患者の発病年齢は若年化するという負の相関をみることを踏まえると、これら 4 疾患の脳幹と脊髄の単純萎縮の程度は、CAG repeat 数の増加とかならずしも相関しない可能性がある。これが事実であるか否か、多数例について再検討する必要があるが、その結果次第では、過剰な CAG repeat の増幅が生体に及ぼす影響を論じる際には、その組織の数的萎縮と単純萎縮のいずれを対象にしているのか、明示する必要が生じるかもしれない。また、発達障害については単純萎縮との鑑別が不可欠だが、病理学的検査だけでは十分に証明できないこともあるため、患者の電気生理学的検査などを踏まえた検索が必要と考える。

文献

- 1) 岩淵 潔：脊髄小脳変性症。松下正明 編、臨床精神医学講座、第 10 巻 器質・症状性精神障害、p.195-216。中山書店、東京、1997
- 2) Iwabuchi K, Tsuchiya K, Uchiyama T, et al: Autosomal dominant spinocerebellar degeneration. Clinical, pathological, and genetical correlation. Rev Neurol (in press)

	SCA1	SCA2	SCA3/MJD	DRPLA	SCA6
小脳系					
小脳皮質					
分子層	+/-	2+	-~+	-	2+
Purkinje細胞層	+/-~2+	3+	-~+	-	3+
顆粒細胞層	+	2+	-	-	2+
歯状核遠心系	+~2+	-	+/-~2+	+~2+	-
グルモース変性	+	-	+	+	-
橋核小脳求心系	+/-~2+	2+~3+	+~2+	-~+/-	-
下オリーブ核系	+~2+	3+	-	-	-~+
脊髓小脳求心系	3+	-~+	3+	-	-
クラーク柱	2+	-/+~+	2+	-	-
前庭小脳系	+~2+	-~+	+~2+	-~+/-	-
錐体外路系					
黒質	+/-~+	2+~3+	+~2+	-	-
赤核	2+	2+	2+	+/-	-
淡蒼球内節	-	+	3+	-~+	-
淡蒼球外節	+/-~2+	+	+~2+	+~2+	-
視床下核	-~+/-	+	2+~3+	+/-~+	-
線条体	-	-~2+	-	-~+	-
外眼球運動核系	+~3+	-~+/-	+~3+	-	-
脊髓					
前角	+~2+	+~2+	+~2+	-~+/-	-
後索	-~2+	+~3+	-~2+	-	-
大脳					
大脳皮質	-	-~+	-	-	-
大脳白質	-	-~+	-~+	-~+	-
視床	-	+~2+	-~+/-	-~+	-

表 SCA7を除くCAG repeat病の神経病理所見（数的萎縮）文献2から転載
3+ 高度、2+ 中等度、+ 軽度、+/- きわめて軽度
- ほぼ正常

Machado - Joseph 病の脳局所糖代謝所見

永松正明 阿部祐士 新畑 豊 田中章景
加知輝彦 加藤隆司 伊藤健吾 祖父江元

目 的

昨年度は Machado - Joseph 病 (MJD) における脳の形態的变化につき MRI を用いて検討した。その結果、MJD の小脳・脳幹萎縮はすでに発症前から始まっており、年齢とともに進行し、その速度は CAG repeat 数が大きいほど速い、との結論を得た¹⁾。今年度は脳の機能的変化について検討する目的で、¹⁸F-2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET) を用いて、脳局所糖代謝変化を分析した。

対 象

対象は遺伝子診断された MJD14例。年齢は 53.8 ± 14.7 歳。男性4名、女性10名。罹病期間は2年~20年。異常増大した CAG repeat 数は 61~78 であった。健常成人コントロール10例を比較対照とした。

方 法

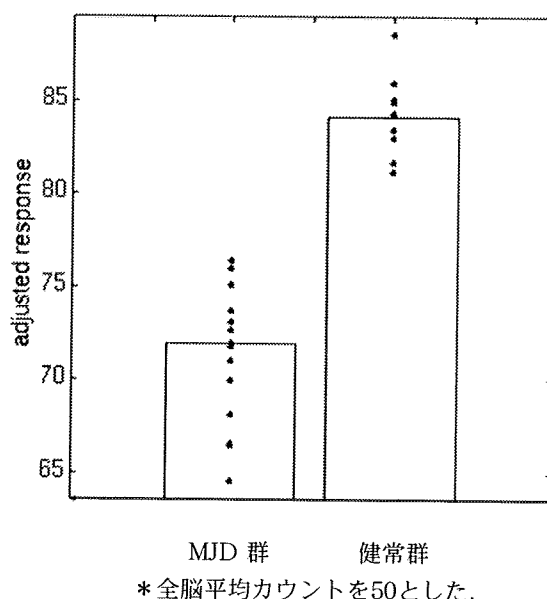
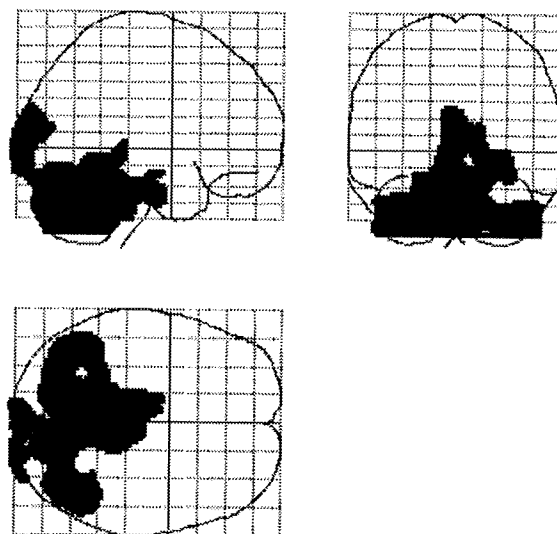
PET は Siemens 社製で高分解能型の ECAT EXACT HR 47 を用いた。Full-width half-maximum (FWHM) は axial resolution 4.8 mm, inplane resolution 3.9 mm である。患者は安静仰臥位、閉眼の状態検査台に寝てもらい、¹⁸F-FDG 370 MBq 静注46分後から24分間撮像した。得られた脳糖代謝分布画像は Statistical Parametric Mapping 96 (SPM 96) を用いて、spatial normalization, FWHM 10 mm の smoothing を施し、statistical analysis を行った。なお、個人間のばらつきを減らすため、全脳平均カウントを reference とした。proportional scaling, global mean = 50, threshold 0.8 と設定し計算した。

結 果

MJD 群と健常群とを比較すると、MJD 群において小

脳虫部、小脳半球皮質、中脳被蓋、橋被蓋、さらに後頭葉で有意な糖代謝分布の低下を認めた ($z > 3.09$, corrected $p < 0.05$) (図1)。後頭葉での低下は比較的一次視覚野に局限していた。

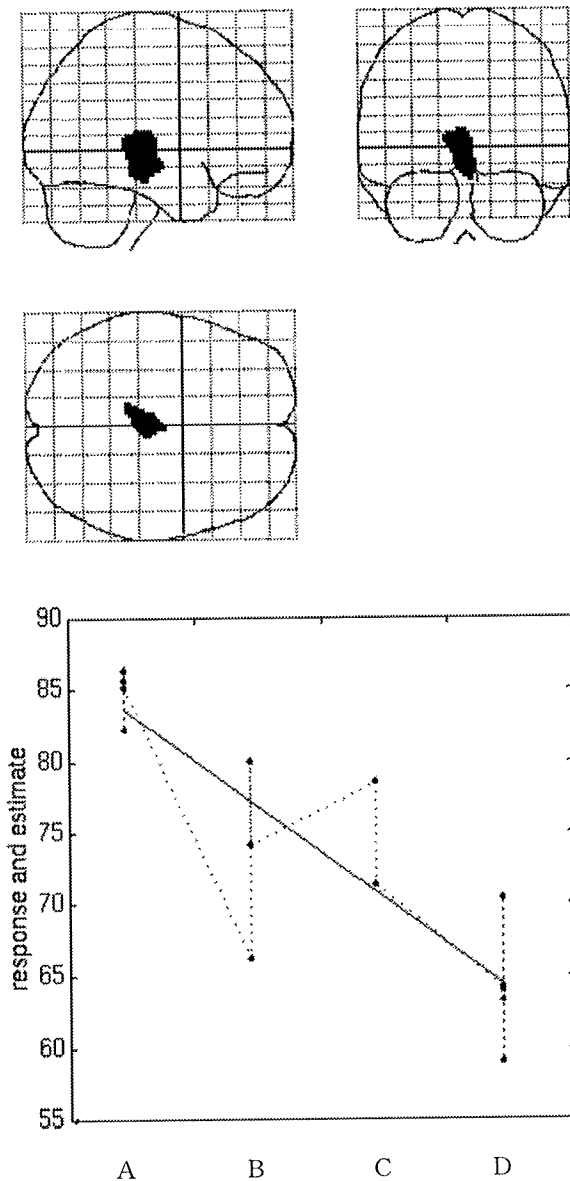
図1. MJD 群における局所糖代謝分布の低下部位



考 察

さらに、歩行障害と局所糖代謝分布の低下との関連性について検索した。歩行障害の程度を、1) 独歩可能、2) 杖歩行、3) 手すり歩行、4) 歩行不可（車椅子）、とランク付けをした場合、歩行障害の重症度と糖代謝分布の低下とが中脳において相関する結果が得られた ($z > 3.09$, corrected $p < 0.05$) (図2)。なお、CAG repeat 数、年齢、罹病期間については、局所糖代謝の低下との間に有意な相関関係はみられなかった。

図2. 歩行障害の重症度と局所糖代謝分布の低下が相関する部位



A) 独歩可能, B) 杖歩行, C) 手すり歩行, D) 歩行不可 (車椅子)

* 全脳平均カウントを50とした。

MJD において小脳虫部、中脳被蓋、橋被蓋は病理学的に神経変性の強い場所であり、糖代謝の低下はその変性所見を直接反映しているものと考えられた。しかし、小脳半球皮質は病理学的に神経変性が軽いとされており、この部位での糖代謝の低下は変性そのものを反映するというよりも、脳幹との神経線維連絡を介しての機能的な低下と考えられる。後頭葉での糖代謝低下は若干の報告例がある²³⁾が、病理学的には神経変性がないとされており、現時点では糖代謝低下の理由ははっきりしない。これまでの報告例では後頭葉全体としての評価に留まり、後頭葉の中のどの領域が低下しているかは不明であった。しかし、今回 SPM を使い、voxel-by-voxel で評価することにより、糖代謝の低下部位が一次視覚野にほぼ局限していることが判明した。このことから後頭葉における糖代謝低下は視神経障害との関連が示唆される。これまでに同じトリプレット病である Friedreich's ataxia において、視覚誘発電位である P100 潜時の延長がみられ、その原因は視神経細胞の変性脱落によるといわれている⁴⁾。MJD においてもパターン反転刺激による視覚誘発電位の P100 潜時の延長が MJD 患者 5 人中 2 人にみられたとの報告があり²⁾、これも視神経障害との関連を示唆するものである。しかし、視神経に関して病理学的に検討した報告例は無く、後頭葉での機能低下に関しては今後検討すべき課題と思われる。

今回の検討で糖代謝低下と歩行障害の関連性が認められた。これは ^{18}F -FDG-PET が忠実に局所の脳機能を表しうる検査法であることを示している。さらに中脳における糖代謝低下が強いと歩行障害が増悪することから、歩行機能に対して中脳被蓋が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

今回、CAG repeat 数と局所糖代謝低下との間に有意な相関関係はみられなかったが、今後は他因子を絡ませながらこの両者の関係を検討していく必要があると考えられる。

ま と め

MJD 群では病理学的に変性の強いとされる小脳虫部、橋被蓋、中脳被蓋に加え、変性の軽い小脳半球皮質、さらには変性がないとされる後頭葉においても糖代謝率の低下が認められた。中脳において糖代謝低下と歩行障害の程度が相関することから、歩行機能に対して中脳被蓋が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

文 献

- 1) Abe Y et al: CAG repeat number correlates with the rate of brainstem and cerebellar atrophy in Machado-Joseph disease. *Neurology* 51: 882-884, 1998
- 2) Soong B et al: Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and metabolic characterization in Chinese kindreds. *Ann Neurol* 41: 446-452, 1997
- 3) Soong B et al: Positron emission tomography in asymptomatic gene carriers of Machado-Joseph disease. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 64: 499-504, 1998
- 4) Pedersen L et al: Visual, auditory and somatosensory pathway involvement in hereditary cerebella ataxia, Friedreich's ataxia and familiar spastic paraplegia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 52: 283-297, 1980
- 5) Colding-Jorgensen E et al: Electrophysiological findings in a Danish family with Machado-Joseph disease. *Muscle Nerve* 19: 743-750, 1996

脊髄小脳変性症に対する methylphenidate の効果 — 上肢機能評価システムによる検討 —

柳本真市¹⁾、杉江美穂¹⁾、錫村明生²⁾、高柳哲也²⁾

はじめに

脊髄小脳変性症 (SCD) については、現在 TRH-T (thyrotropine releasing hormone tartarate) が唯一の治療薬として使用されている。平成 6 年度および 8 年度の本会議で、methylphenidate hydrochloride (methylphenidate) には薬理的に TRH と類似した自発運動亢進作用と覚醒促進作用があり、SCD に対する治療薬となりうることを報告した¹⁾²⁾。

今回、我々は methylphenidate の効果をプラセボとの比較を含めて、平成 9 年度に報告した上肢機能検査システムを用いて検討した³⁾。

対象と方法

対象は脊髄小脳変性症 9 例 (小脳皮質萎縮症: 4 例、オリブ橋小脳萎縮症: 3 例、SCA6: 2 例)、年齢平均 57.7 歳、平均罹病期間は 6.7 年である (表 1)。methylphenidate の投与は一重盲検交叉試験デザインによって行われた。被験者の同意のもとに methylphenidate を 20mg 投与し、投与前と methylphenidate の血中濃度が最大となる投与 2 時間後の 2 回、以下の項目について評価した。また、2 週間以上の間隔をあけてプラセボにより同様に検討した。

1. 患者の印象による判定

服薬後の効果を会話、上肢機能および歩行における患者自身の自覚的判定に基づき評価した。

2. 上肢機能評価システムによる検査

紙面にあらかじめ用意した 12cm の線分および直径 5cm の円図形を、利き手によりボールペンを用いてそれぞれ 6 個追

跡描画させ、そのデータを上肢機能評価システムを用いパーソナルコンコンピューターによって解析した。追跡描画された線の原因図形に対する偏位を服薬前後で統計学的に比較した。各計測値は、線分試験においては最大偏位、平均偏位、初期偏位および終末偏位であり、円試験では最大偏位と平均偏位である。服薬前後における各計測値の変化を症例ごとに paired t 検定で比較し、また、全症例においても同様に検討した。

結果

患者の印象による判定では、プラセボ投与において自覚症状の改善は全例認められなかった。実薬では、会話障害は 3 例で軽快し、また、上肢障害は 4 例、歩行障害は 6 例で改善した (表 1)。

表 1. methylphenidate による自覚症状の変化

症例	性	年齢	経過 (年)	診断	重症度			methylphenidate の効果		
					発語	上肢	下肢	発語	上肢	下肢
1	M	68	13	CCA	II	II	II	不変	不変	改善
2	M	60	16	CCA	III	III	IV	不変	不変	—
3	M	39	6	CCA	II	I	II	不変	不変	不変
4	M	60	1.5	CCA	II	I	II	改善	改善	改善
5	F	53	2	OPCA	III	II	III	不変	不変	不変
6	M	56	2	OPCA	III	II	III	改善	不変	改善
7	F	56	2	OPCA	III	II	III	不変	改善	改善
8	M	78	11	SCA6	II	II	III	不変	改善	改善
9	M	50	7	SCA6	II	II	II	改善	改善	改善

上肢評価システムでの検討においては、プラセボ投与によって SCA6 の 1 例で円試験の最大偏位の低下が認められた。実薬では、線分試験において、最大偏位は 3 例、平均偏位は 1 例、初期偏位は 4 例、終末偏位は 2 例で有意の減少を示した。円試験では、最大偏位は 5 例、平均偏位は 6 例でいずれも有意に低下していた。全例において、各計測値のうち何れかの改善が認められた (表 2)。

1) 奈良県立奈良病院・神経内科

2) 奈良県立医科大学・神経内科

表2. 投薬前後における各測定値の変化

線分試験

症例	服薬	最大偏位(mm)				平均偏位(mm)				初期偏位(mm)				終末偏位(mm)			
		Placebo		MP		Placebo		MP		Placebo		MP		Placebo		MP	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
1	Before	4.2	0.8	2.3	0.6	1.9	0.5	1.0	0.3	1.4	0.7	1.4	0.5	4.2	1.7	2.7	2.4
	After	3.8	1.1	3.9	1.2	1.5	0.6	1.7	1.0	1.8	0.7	1.2	0.6	2.5	1.1	3.4	3.0
2	Before	3.2	0.8	2.4	0.7	1.3	0.5	0.9	0.2	0.9	0.4	1.1	0.3	2.5	1.0	2.0	1.1
	After	2.6	0.9	2.6	0.5	1.1	0.3	0.9	0.2	1.5	0.8	0.2	0.2	3.2	1.8	2.6	1.7
3	Before	2.4	0.5	4.2	1.1	1.1	0.2	2.2	0.4	1.0	0.4	2.5	2.0	1.4	0.7	3.0	0.9
	After	2.3	0.5	3.9 ¹⁾	0.7	1.0	0.3	1.7 ¹⁾	0.5	1.1	0.5	1.2	0.4	1.7	0.4	2.4	0.6
4	Before	2.0	0.6	1.8	0.3	0.7	0.2	0.6	0.2	0.8	0.6	1.2	0.3	1.3	0.4	1.7	0.8
	After	2.0	0.7	1.7	0.5	0.7	0.3	0.6	0.2	1.4	0.6	0.3	0.3	2.0	0.9	2.0	1.9
5	Before	2.1	0.8	2.4	0.9	0.9	0.4	1.0	0.4	1.0	0.4	1.4	0.9	2.5	2.2	2.0	0.8
	After	2.7	0.7	1.7 ¹⁾	0.5	1.0	0.3	0.6	0.2	2.6	1.3	1.0	0.6	2.9	2.3	2.2	1.6
6	Before	2.7	0.5	3.7	1.5	1.0	0.2	1.3	0.4	3.0	1.1	4.4	1.7	1.7	0.9	6.1	2.9
	After	3.1	1.2	4.6	2.0	0.8	0.3	2.0	1.5	2.8	1.5	4.4	1.5	2.4	1.7	1.7 ¹⁾	0.8
7	Before	1.6	0.4	2.3	0.5	0.8	0.3	1.0	0.4	1.0	0.6	1.4	0.5	1.7	0.5	2.7	1.8
	After	2.8	0.7	1.7 ¹⁾	0.5	1.1	0.4	0.6	0.3	2.3	1.0	0.7 ¹⁾	0.7	2.4	0.8	1.8	1.1
8	Before	2.8	0.9	1.8	0.9	1.1	0.5	0.7	0.5	2.6	0.9	1.4	0.5	2.4	1.4	1.3	0.9
	After	3.3	1.1	2.2	0.7	1.4	0.4	0.8	0.2	3.0	0.8	1.1	0.4	7.0	4.2	2.2	1.1
9	Before	1.9	0.6	2.0	0.6	0.9	0.4	1.0	0.4	1.3	1.2	1.3	0.8	4.4	3.1	3.8	2.4
	After	1.9	0.3	1.6	0.6	0.8	0.1	0.6	0.2	1.4	0.8	0.3 ¹⁾	0.3	1.7	0.8	1.7 ¹⁾	0.6

円試験

症例	服薬	最大偏位(mm)				平均偏位(mm)			
		Placebo		MP		Placebo		MP	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
1	Before	5.7	1.1	7.2	1.8	1.9	0.4	2.2	0.5
	After	6.3	1.8	1.7 ¹⁾	1.1	2.2	0.5	1.1 ¹⁾	0.3
2	Before	7.9	1.2	5.3	1.0	2.9	0.4	1.9	0.4
	After	7.2	1.9	6.3	1.1	2.9	0.8	2.1	0.8
3	Before	3.5	0.4	4.5	1.6	1.2	0.3	1.5	0.3
	After	2.9	0.5	2.4 ¹⁾	1.4	0.9	0.1	1.1 ¹⁾	0.3
4	Before	2.6	0.9	2.4	0.5	0.6	0.2	0.6	0.1
	After	2.3	0.5	1.8	0.2	0.6	0.1	0.6	0.1
5	Before	3.5	0.6	3.9	2.1	1.1	0.1	1.1	0.3
	After	5.6	1.5	2.7 ¹⁾	0.4	1.7	0.5	0.9 ¹⁾	0.1
6	Before	4.5	1.2	4.5	1.3	1.5	0.3	1.8	0.5
	After	5.4	1.1	4.5	1.0	2.1	0.4	1.5	0.2
7	Before	5.1	1.1	5.7	1.2	1.7	0.3	1.8	0.3
	After	4.5	0.9	4.4	1.4	1.6	0.4	1.2 ²⁾	0.3
8	Before	7.2	1.1	4.7	1.9	2.6	0.5	1.7	0.8
	After	6.1 ¹⁾	1.5	2.4 ¹⁾	0.7	2.3	0.5	0.7 ²⁾	0.3
9	Before	2.4	0.7	4.3	0.9	0.9	0.3	1.9	0.7
	After	3.3	0.6	2.0 ¹⁾	0.3	1.5	0.3	0.7 ²⁾	0.2

M:平均、SD:標準偏差、1):p<0.05、2):p<0.01

表3. 全例における投薬前後の各測定値

線分試験

服薬	最大偏位(mm)		平均偏位(mm)		初期偏位(mm)		終末偏位(mm)									
	P	MP	P	MP	P	MP	P	MP								
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD								
Before	2.5	0.8	2.5	0.8	1.1	0.3	1.1	0.4	1.4	0.8	1.8	1.0	2.5	1.1	2.8	1.4
After	2.7	0.6	2.6	1.1	1.0	0.3	1.1	0.6	2.0	0.7	1.3 ²⁾	1.1	2.9	1.5	2.2	0.6

円試験

服薬	最大偏位(mm)				平均偏位(mm)			
	Placebo		Methylphenidate		Placebo		Methylphenidate	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Before	4.7	1.8	4.7	1.2	1.6	0.7	1.6	0.5
After	4.8	1.6	3.6 ¹⁾	1.4	1.8	0.7	1.1 ²⁾	0.5

M:平均、SD:標準偏差、1):p<0.05、2):p<0.01

全例における検討では、プラセボによっていずれの指標も統計的に変化が認められなかった。methylphenidate においては、線分試験の初期偏位および円試験の最大偏位と平均偏位が有意に減少していた(表3)。

考察と結論

methylphenidate はSCDにおける上肢機能障害の改善に有用であることが統計的に示された。自覚的に効果が認められなかった症例においても、上肢機能の改善が評価システムによって示され、このシステムがより精細に上肢機能を評価しているものと考えられた。今後、methylphenidate によるリハビリテーションの促進効果などを検討していくことが必要である。

線分試験は従来行われている点打ち試験と線引き試験を定量化したものと考えられる。線分試験における初期偏位は点打ち試験に相当すると考えられ、methylphenidate による改善効果が認められた。最大偏位と平均偏位に関しては、線分試験では有意の改善はなく、直線を引くという平易な課題よりも更に大きな協調機能活動を必要とする円試験で改善が認められた。本薬剤の上肢機能に対する効果の判定は円試験と点打ち試験により施行されることが最も効果的であると考えられた。

文献

- 1) 柳本真市、高柳哲也：脊髄小脳変性症に対する methylphenidate の効果、厚生省特定疾患運動失調研究班平成6年度研究報告書、1995、pp.112-115
- 2) 柳本真市、菊井祥二、森本 茂、眞野行生、錫村明生、高柳哲也：脊髄小脳変性症に対する methylphenidate の効果-歩行分析による検討-、厚生省特定疾患運動失調研究班平成8年度研究報告書、1997、pp.50-51
- 3) 柳本真市、菊井祥二、錫村明生、高柳哲也、眞野行生：脊髄小脳変性症における上肢機能の定量的評価、厚生省特定疾患運動失調研究班平成9年度研究報告書、1998、pp.46-47

脊髄小脳変性症におけるアミノ酸療法

中島健二 1), 森 望美 1), 竹島多賀夫 1), 足立芳樹 1),

柏谷義宏 1), 岡田昭嗣 1), 村上淑子 2), 林原正和 2)

はじめに

脊髄小脳変性症(SCD)は現在 thyrotropin-releasing hormone(TRH)を主体とした治療が試みられているもののその効果は充分とは言えず、また内服による治療はほとんど行われていない。我々は本症の治療薬開発を目的として、培養系を用いた基礎的検討及び志願患者における臨床的検討を行ってきた。

平成8年度、基礎的検討としてマイクロアイランド法によるラット小脳顆粒細胞培養系を確立し、神経成長因子の生存促進効果及びグルタミン酸の神経毒性に対する保護効果を評価した。グルタミン酸は興奮性アミノ酸としてその神経毒性が注目されているが、小脳顆粒細胞からPurkinje細胞への入力系はグルタミン酸を神経伝達物質としており、グルタミン酸代謝を調節することで神経伝達が改善し得る可能性がある。平成9年度、神経細胞内グルタミン酸代謝改善法として、分枝鎖アミノ酸(BCAA)投与を試みた。ラット小脳培養顆粒細胞では、BCAA2.0倍液で生細胞率の有意な上昇を認めた。臨床的検討では単盲検でBCAAの経静脈的投与を行った。自・他覚的に明らかな症状改善が得られたものは11例中5例であり、11例の平均SCDスコアでは治療開始前後で有意な改善がみられた。

平成10年度は、経口BCAA投与による臨床的検討、並びにラット小脳Purkinje細胞培養系の確立とそれらに及ぼすBCAAの影響の検討を課題とした。

対象及び材料と方法

経口アミノ酸投与試験：

志願 SCD 患者において二重盲検交差試験により経口アミノ酸長期投与試験を行った。被検者にはアミノ酸療法の理論的背景、効能の可能性、本試験の期間、方法、予想される危険性とその対応方法について平易に解説し、参加は本人の自由意志によること、本試験を中断した場合にも治療上の不利益を得ないことを十分説明し、文書で同意を得た。対象は男性7名、女性3名の合計10例で、平均年齢63.3±10.6歳、平均罹病期間9.5±7.8年。病型分類ではOPCA5例、CCA1例、SCA11例、SCA61例、DRPLA1例、Menzel型1例であった。バリン、ロイシン、イソロイシン配合処方(合剤)とバリン単独、トレオニン単独処方を一日3g分3回毎食後経口投与し、小脳症状に対する効果を比較検討した。各薬剤の投与期間は2ヶ月間とし、wash out期間は設定していない。薬剤の分包と割付は鳥取大学医学部薬剤部にて行った。臨床的評価項目として International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)⁹⁾(表

表1. International Cooperative Ataxia Rating Scale の評価項目

I. Posture and gait disturbances

1. Walking capacities
2. Gait speed
3. Standing capacities, eyes open
4. Spread of feet in natural position without support, eyes open
5. Body sway with feet together, eyes open
6. : Body sway with feet together, eyes closed
7. Quality of sitting position /posture and gait score: 34

II. Kinetic functions

8. Knee-tibia test
9. Action tremor in the heel-to-knee test
10. Finger-to-nose test: decomposition and dysmetria
11. Finger-to-nose test: intension tremor of the finger
12. Finger-finger test
13. Pronation-supination alternating movements
14. Drawing of the Archimedes' spiral on a predrawn pattern

/Kinetic score: 52

III. Speech disorders

15. Dysarthria: fluency of speech
16. Dysarthria: clarity of speech /Dysarthria score: 8

IV. Oculomotor disorders

17. Gaze-evoked nystagmus
18. Abnormalities of the ocular pursuit
19. Dysarthria of the saccade /Oculomotor movement score: 6

Total score:100

1), 重心動揺検査を2週間ごとに行い、4週間ごとに副作用の監視のため尿・血液検査を行った。

BCAAのラット小脳培養神経細胞に対する効果：

ラット小脳神経細胞(Purkinje細胞)初代培養を用いてBCAAの栄養効果を検討した。胎生15日齢のSDラット小脳を实体顕微鏡下に切り出し離散後、poly-D-lysineでコーティングした8穴チャンバースライドにてマイクロアイランド培養⁹⁾を行った。細胞濃度 0.5×10^6 cells/mlに調整した細胞浮遊液を、1ウェルあたり25 μ lのdropletとしてplatingし、4時間incubateの後1ウェル375 μ lの培養液を加え培養を続けた。培地はNeurobasal/B27(Gibco)⁹⁾を用い、初期条件として培養開始4日目まで25 μ Mグルタミン酸及び0.5mMグルタミンを添加、4日目よりNeurobasal/B27とF12(Gibco)を同量ずつ混合した培養液に変更しBCAA濃度が1.5倍、2.0倍、2.5倍となるよう調節した。グリア細胞の影響を避けるため培養4日目からはグルタミンの添加を中止し、完全無血清培地で培養を行った。培養7日、10日、14日目に小脳Purkinje細胞に対する特異的マーカーであるanti-calbindin-D-28k antibodyを用いて免疫蛍光染色を行い、生存細胞の評価を行った。

結果

経口アミノ酸投与試験の評価:

10人の志願参加者のうち2名が下痢及び症状増悪を理由にdrop outした。両者ともトレオニン投与中であつた。これらの症例は他剤投与の効果が検討されていないため、総合評価から除外し検討した。ICARSの改善度は、治療前を基準値とし、投与8週後で対照、合剤、バリン、トレオニン投与後各 0.0 ± 1.8 , 5.6 ± 2.9 , -2.0 ± 1.9 , 2.0 ± 1.2 点(mean \pm SE)と各群間で有意差はなかったが、自覚的に合剤で最も臨床症状が改善した(図1)。合剤では開始時に比べ8週目で有意にICARSが改善した(図2; one way repeated measures ANOVA, $p=0.043$, post hoc $p<0.005$)。合剤投与の重症度別

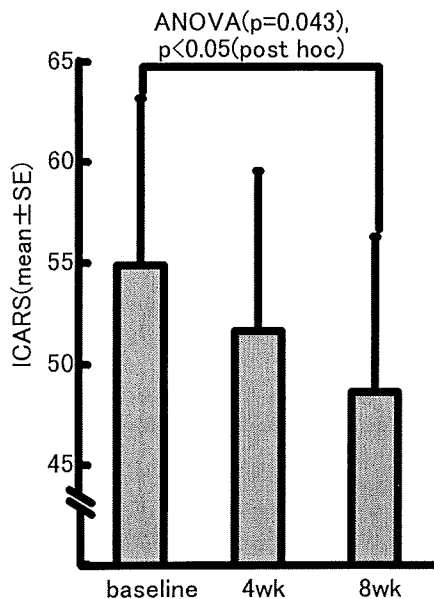


図1. ICARSの推移

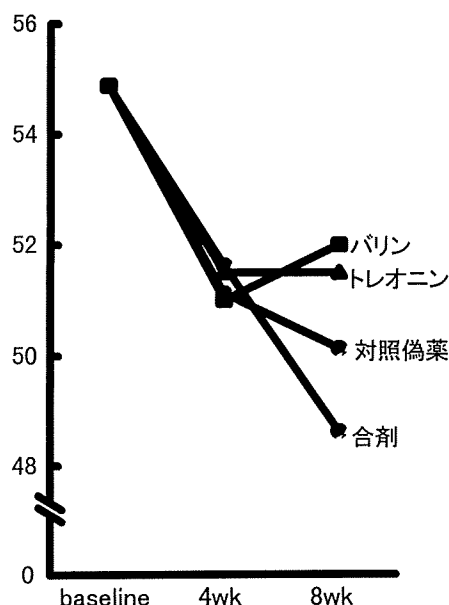


図2. BCAA 合剤投与によるICARSの変化

検討では、Stage1,2の比較的軽症の症例($n=4$)で基準値に比べ8週後ICARSが 7.3 ± 5.7 , Stage3,4の中等度から重症例($n=4$)では 4.0 ± 2.4 と広い重症度で改善が認められた。

BCAAのラット小脳培養神経細胞に対する効果:

マイクロアイランド培養法を用いた初代ラット小脳Purkinje細胞培養では、MAP-2陽性神経細胞のうち100%がcalbindin-D-28k陽性であり、またNeurobasal/B27を用いた完全無血清培養でグリア細胞の混入が少なく($\leq 5\%$)、定量的評価が可能な系を確立した。この系を用いてBCAAの神経栄養効果を検討したところ、培養7日目において、対照、1.5倍液に対し2.0倍液で有意な生細胞率の上昇が認められた(Wilcoxon signed rank test; $p<0.05$)。

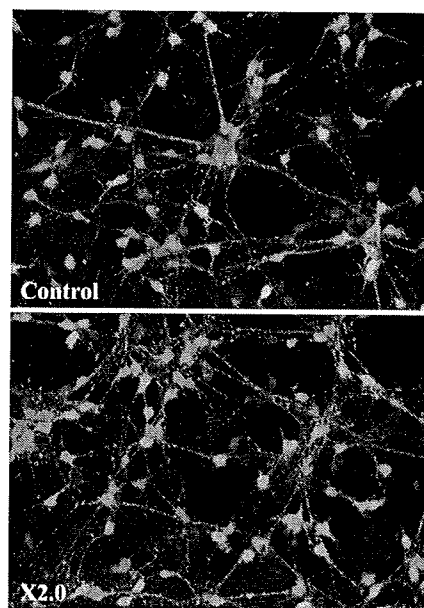


図3. ラット小脳Purkinje細胞マイクロアイランド培養

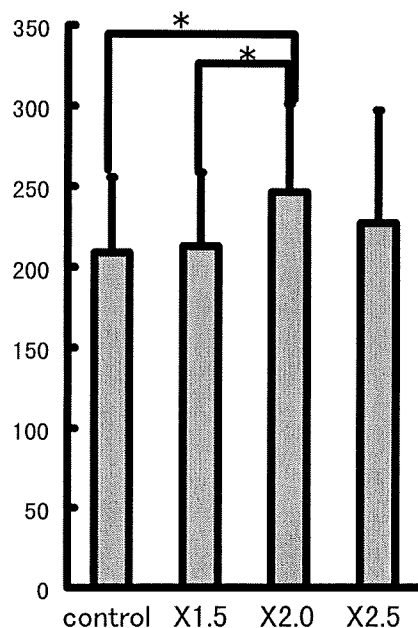


図4. 培養Purkinje細胞に対する分枝鎖アミノ酸の栄養効果