



BIは100点満点であるが100-BIを示した。図BはDRPLAについて同様に示した。両者とめBIとICARSの相関は高かったが回帰直線の傾きは著しく異なっていた。MJDはADLが低下していない状況でも、ICARSで臨床症状の重症度を十分に分離可能であった。DRPLAではICARSが軽度悪化しただけで、ADLは極端に悪化する傾向をしめした。痴呆と不随意運動がICARSでは含まれていないことがDRPLAのデータとMJDが相違している原因のひとつと考えられた。ICARSは自律神経症状、筋萎縮などの評価項目も含まれていないので各種のSCDを評価する際には注意が必要である。

D. 結論

脊髄小脳変性症の病態や臨床機能評価法の研究は治療法の研究と対をなすもので、有効な対症療法を検討する場合や将来、根治療法を目指した薬剤の臨床試験の際に必要であり、今後とも上記分野での研究は有用であると思われる。脊髄小脳変性症における臨床評価としてICARSとBIは有用である。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. T. Nakajima, Y. Kobayashi, and N. Fukuhara, Cerebral lateralization of the human color

center as revealed by functional MRI, p173-175, Ultrafast Magnetic Resonance Imaging in Medicine, S. Naruse and H. Watari, editors, 1999, Elsevier Science B.V.

2. 中島孝、神経内科領域での医療情報システム、臨床医、Vol25(4):445-450, 1999.

3. Atushi Miki, Takashi Nakajima, Haruki Abe, and Grant T. Liu, Occipital lobe dysfunction revealed by functional brain imaging in a patient with traumatic visual field loss, Neuro-ophthalmology, 22(2):127-132, 1999

4. S. Ohara, J. Tsuyuzaki, T. Iwahashi, r. Hayashi, T. Tokuda, T. Nakajima, T. Maruyama, and I. Nonaka, Motor neuron loss in a patient with spinocerebellar ataxia type6: chance co-occurrence or causally related?, Journal of Neurology(in press)

5. 伊藤保彦、中林治夫、井口保之、鈴木正彦、小林正之、中島孝、Spinocerebellar ataxia type6のN-isopropyl-p-[123I]iodoamphetamineを用いたsingle photon emission computed tomography所見の検討、東京慈恵会医科大学雑誌、115:83-91, 2000.

6. 中島孝、けいれん発症のメカニズム細胞内のシグナル伝達、小児内科 31(4):433-438, 1999.

7. 中島孝、鑑別すべき特殊な小脳失調、MERRF Clinical Neuroscience, Vol7(4):443-445, 1999.

8. 渡部弘美、大野清、中島孝、酵素切断に及ぼすフェノールの検討、The official Journal of the Japanese association for chromosome and gene analysis, 18(1):34-37, 2000

遺伝性脊髄小脳変性症 SCA6 の臨床多型について
分担研究者 橋本和季 国立療養所道北病院神経内科医長

研究要旨 当院で遺伝子診断のついた SCA6 患者 4 例の臨床症状を検討したところ 1 例で起立性低血圧やホルター心電図での自律神経機能検査異常が目立ち、画像上も中脳・橋・中小脳脚の萎縮が目立ち孤発型 OPCA と矛盾しない症例が存在した。このように、同じ遺伝子異常でも臨床的に異なった症状を呈することがあることを示した。

A. 研究目的

近年、脊髄小脳変性症の遺伝子異常が次々と見つかかり、遺伝子異常による分類が行われるようになり、その遺伝子異常に特徴的な臨床症状もまとめられてきている。SCA6 は中年以降に発症し、小脳症状が前景にたち比較的緩徐に進行するのが特徴とされている。今回 SCA6 で臨床多型が存在するかどうか検討を行った。

B. 研究方法

当科で 1995 年に作成したデータベースに蓄えられた患者データから、遺伝子診断がついた SCA6 患者を抽出し、その臨床像、画像所見について検討した。

C. 研究結果

108 例の脊髄小脳変性症のうち、遺伝子診断のついた SCA6 は 4 例あった。以下にその 4 例について症例呈示する。

Case1(道北 920525):53 歳、女性

家族歴:兄に同様の疾患あり

臨床経過:45 歳頃から歩行障害が出現。47 歳頃から構音障害が加わり徐々に進行。48 歳時当科初診神経学的には 1)体幹および四肢失調、2)筋緊張低下、3)側方注視時の注視方向性眼振、4)構音障害を認め、頭部 CT で小脳半球の萎縮があり、脊髄小脳変性症(LCCA)として経過観察していた。52 歳時本人の同意を得て遺伝子検査を行ったところ SCA6 の診断が確定した。発症から 8 年経過した時点でロフトランド杖を使用し独歩可能である。

Case2(道北 980833):67 歳、男性

家族歴:母親、5 人の同朋すべて発症

臨床経過:47 歳頃から歩行時のふらつきで発症。書字障害、構音障害が加わり徐々に進行した。65 歳頃から歩行が重い歩きになり、57 歳時精査のため入院。神経学的には 1)体幹および四肢失調、2)滑動性眼球運動、3)断綴性言語 を認めた。脳 MRI では小脳虫部、半球に著明な萎縮を認めるが、脳幹には萎縮はなかった。ホルター心電図のパワースペクトラム解析で副交感成分の指標で

ある PNN50 が 0.6%と著明に低下していた。起立性低血圧や膀胱直腸障害はない。本人の同意を得て遺伝子検査の結果 SCA6 の診断が確定した。

Case3(道北 982005):64 歳、女性

家族歴:なし

臨床経過:62 歳頃から頭がフワーとするようなめまい感が時々あった。64 歳時歩行時のふらつき、つまずきが多くなり、話し方も不明瞭になってきたということで精査のため入院。神経学的に 1)体幹および四肢失調、2)注視方向性眼振、3)深部反射軽度亢進 を認める。脳 MRI 上小脳虫部の萎縮は著明だったが脳幹は保たれていた。起立性低血圧なく、ホルター心電図でも異常を認めなかった。本人の了承を得て行った遺伝子検査で SCA6 の診断が確定した。

Case4(道北 982275):57 歳、女性

家族歴:特記すべきことなし

臨床経過:55 歳頃から歩行時につまずくことが多いのに気づく。その後ろれつの回りも悪くなり、精査のため入院。神経学的に 1)体幹および四肢失調、2)深部反射亢進、3)両側 Babinski 反射陽性、4)滑動性眼球運動、5)構音障害、6)起立性低血圧 を認め、小脳の萎縮のほかにも中脳、橋、中小脳脚の萎縮があった。ホルター心電図でも PNN50 が 0.3%と異常低値を示し臨床的には孤発型 OPCA を考えたが、同意を得て行った遺伝子検査にて SCA6 の診断だった。

D. 考察

4 例中 3 例では緩徐な経過で小脳失調症状が主症状であったが、Case4 のように進行が早く、自律神経症状が強く出る例もあることがわかった。また、臨床症状がなくても Case2 のようにホルター心電図のパワースペクトラム解析で異常が出る症例もあり、SCA6 の自律神経機能について詳しく解析する必要がある。

E. 結論

SCA6 には表現型の多型性のある可能性がある。

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

情報ネットワークを利用した高齢脊髄小脳変性症患者の症例データベースによる
Machado-Joseph 病の痴呆および精神症状に関する研究

分担研究者 乾 俊夫 国立療養所徳島病院神経内科医長

研究要旨 Machado-Joseph 病の部分症状として痴呆および精神症状が合併するかどうか調査検討した。登録患者のうち遺伝子診断で本症と確定した症例 48 名について検討した。痴呆は 4 例に合併していた。4 例のうち 1 例は老年痴呆、1 例は脳血管障害に伴ったものであった。原因の不明な痴呆症例は 2 例（4.2%）存在した。また、長谷川式痴呆スケールで 25 点の症例が 2 例存在した。精神症状は 2 例にみられた。MJD の部分症状としての痴呆および精神症状の合併は稀であった。精神症状を示した症例は遺伝子異常が高度の症例であった。

A. 研究目的

Machado-Joseph 病（以下 MJD）は常染色体優性遺伝型脊髄小脳変性症の中では、我が国で最も頻度の高い疾患である。MJD の主要な病変部位は、脳幹、小脳そして脊髄であり、大脳皮質には病変のないことが特徴とされている。しかし、徳島病院では長谷川式痴呆スケールが 25 点で幻覚、妄想をきたした症例を経験した。加えて当研究事業で構築された症例データベースによれば痴呆の合併例が散見された。そこで、MJD の病態解析を目的に痴呆および精神症状の合併について検討した。

B. 研究方法

情報ネットワークを利用した高齢神経筋難病の症例データベースによる病態解析・治療法・ケア技術についての研究（本分担研究と略）により構築された症例データベースを用いて検討した。症例は遺伝子診断で確定された MJD 症例を用いた。痴呆の合併は、本データベースの痴呆の有無の項目の結果に依った。また、精神症状は、合併症、現病歴、その他の記載項目に依った。痴呆あるいは精神症状を合併した症例と合併しない症例の登録時年齢、発症年齢、罹病期間および異常 CAG 繰り返し数を比較検討した。

C. 研究結果

遺伝子診断で確定された MJD 症例は 48 例であった。痴呆の合併は 4 例にみられた。1 例は (78 歳、女性) 老年痴呆であり、1 例 (85 歳、女性) は脳血管障害に伴うものであった。残り 2 例 (44 歳、男性、84 歳、女性) の痴呆の原因は不明であった。また、長谷川式痴呆スケールで 25 点の症例が 2 例みられた。

精神症状の合併は 2 例にみられた。1 例 (55 歳、女性) では、幻覚、妄想が、1 例 (60 歳、男性) では鬱状態が存在した。

痴呆のない症例の登録時年齢、初発年齢、罹病期間および異常アレルの CAG 繰り返し数はそれぞれ、56.2 歳、42 歳、10.6 年そして 66.8 回であった。原因不明の痴呆症例では、それぞれ 1 例は 84 歳、68 歳、16 年そして 67 回であった。別の 1 例は 61 歳、44 歳、17 年であり、CAG 繰り返し数の記載はなかった。

精神症状を合併した 1 例は、55 歳の女性、33 歳、22 年で CAG 繰り返し数は 69/63 回のホモ接合体であった。別の 1 例は 60 歳男性、46 歳、14 年で、CAG 数は 75 回であった。

D. 考察

痴呆を合併した症例は 4 例あり、そのうち 1 例は老年痴呆、1 例は脳血管障害に伴うものであった。2 例、4.2% に原因不明の痴呆の合併がみられた。

このうち 1 例は 84 歳と高齢であり、老年痴呆である可能性を否定できなかった。したがって、やはり MJD の部分症状として痴呆が存在する可能性は低いと考えられた。ただ、長谷川式痴呆スケールで 25 点の 2 症例の存在を考慮すると、知能に影響する何らかの要因が存在することが推測された。これら症例では、罹病期間が長い傾向であった。CAG 数は、痴呆のない症例と差はなかった。

精神症状の頻度も 4.2% と低かった。これら症例はやはり罹病期間が 22 年、14 年と長く、CAG 数は、1 例は 69/63 回のホモ接合体で、1 例は 75 回と遺伝子異常の程度が強かった。

MJD は MRI での橋被蓋の萎縮が特徴とされ、病理学的には意識の保持、睡眠・覚醒に関わる脳幹網様体、青斑核および縫線核などの神経細胞脱落が報告されている。また、髄液ホモバニリン酸 (HVA) が低値である。これらの変化により意識の変容、睡眠と覚醒の不均衡が生じ、二次的に痴呆をきたす可能性は否定できない。特に睡眠障害は、約半数の症例に存在するとの報告がある。この睡眠障害に伴って幻覚、妄想時にはせん妄などの精神症状が出現する可能性がある。精神症状がみられた症例の CAG 繰り返し数が多かったことは (1 例は 69/63 回のホモ接合体、1 例は 75 回) 遺伝子異常が高度な症例に精神症状

が出現しやすいことを示すものかもしれない。

Machado-Joseph 病のような有病率の低い症例の正確な病態を捉え治療法、ケアの方法を考えるには本分担研究のようなネットワークを利用したデータベースが非常に有用であると考えられた。

E. 結論

今回の検討では、MJD の部分症状としての痴呆および精神症状の合併は稀であった。精神症状を示した症例は遺伝子異常が高度であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 54 回国立病院療養所総合医学会
会 1999 年 11 月 11 日 大阪

神経難病国療データベースを利用した臨床研究に関する考察

国立療養所 西新潟中央病院 神経内科

田中正美

厚生省ではエイズがすでにデータベース化され、順次、他の疾患についてもデータベース化されようとしている。長寿科学総合研究事業「情報ネットワークを利用した高齢神経筋難病の症例データベースによる病態解析・治療法・ケア技術についての研究」(福原班)では、すでに小脳脊髄変性症が入力され、筋萎縮性側索硬化症(ALS)も対象に追加されている。コンピューターに入力された情報だけで、病態解析や治療法、ケア技術を研究しようとするれば、データベースに入力された情報がかぎりなくカルテそのものに近いほどの情報量がないと、解析の対象にはならない。

私たちは、高齢発症のALSがこの1-2年、新潟県下越地区で多発していることから関心を抱いているが、このような患者が全国にどの位いるかを知ることができれば、大変に参考になる。しかしながら、データベースに記載されていることで必要充分であることは、臨床研究上まずあり得ない。であれば、どこにどの位の患者がいて、年次によって変化があるかどうかなどさえ解れば、あとは一般におこなわれている疫学調査のように、二次調査として当該医療施設に問い合わせるしかないのではなかろうか。

新しい学術的な臨床研究データを得ようとするれば、対象項目がデータベースにあらかじめ入力されていないのはむしろ当然であろう。であるなら、データベースに記載するのはできるだけ単純な方がよい。強力に反対はしないが、ALSで抗グングリオシド抗体の測定の有無を記載することに、どれだけ意味があるだろうか？診断上の問題を取り上げるなら、当初ALSあるいはMotor neuron diseaseと診断された患者で、後にCIDPや"congenital myopathy"などと訂正されたケースもいれた方が、診療上有意義であろうと思われる。

しかし、項目は可能な限り簡単で、入力に時間がかからない方が現実的で、データベースとして完成させやすいと思われる。脊髄小脳変性症も項目をより簡単にした方が入力しやすいし、何でもかんでも項目を増やしても、入力に労力を要するだけで徒労に終わりがねない。診断と治療およびその結果をデジタル化すればよいような疾患はデータベース化しやすいけれども、複雑な神経疾患は利用可能なデータベースを作製することはほとんど不可能なように思われる。福原班が複雑な病態を呈する脊髄小脳変性症を最初にしたことは、逆に神経難病のデータベース化の困難さを証明することとなるようにも思われる。結局、神経難病の場合、電子カルテを共有するしか方法はないのではないだろうか。

厚生省 長寿科学総合研究事業

「情報ネットワークを利用した高齢者神経筋難病の症例データベースによる 病態解析・治療法・ケア技術についての研究」班 分担研究報告書

宮城県神経難病ネットワークにおけるパーキンソン病外科手術申し込みシステムの構築

分担研究者：望月 廣 国立療養所宮城病院副院長

研究要旨

宮城県神経難病ネットワークでは、神経内科を持つ参加 24 病院により、パーキンソン病患者の外科手術の紹介システムを構築した。

この紹介システムは、FAX という古いテクノロジーを用いて、年間 25 名の患者紹介を得られ、システムとして十分に機能していた。

この紹介システムによる患者の分析から、パーキンソン病患者の QOL を高めるために早期手術の適応が見直される必要がある点と、手術前に十分な薬物療法を試みる努力が神経内科医師に求められている点が明らかにされた。

A. 研究目的

最近、パーキンソン病の外科的手術が再認識されている。しかし、パーキンソン病の外科手術（定位脳手術）は、脳外科分野でも専門家の少ない特殊分野であるため手術可能な病院施設は限定されているのが現状である。宮城県においても、パーキンソン病の外科の手術が可能なのは国立療養所宮城病院のみである。

宮城県神経難病ネットワーク（事務局：国立療養所宮城病院）では、ネットワーク参加の神経内科を持つ 24 病院に呼びかけて、重症パーキンソン病患者の治療の選択肢を拡げ、多くの患者に外科療法の機会を提供するために、外科手術が適応となるパーキンソン病患者の紹介システムを構築することを目的とした。

B. 研究方法

宮城県神経難病ネットワークに参加する 24 施設に対し、パーキンソン病の外科手術を開始することを連絡宣伝し、同時に、FAX による紹介システム（図 1）と、宮城県神経難病ネットワークのホームページ上にインターネットを介して紹介するシステムの 2 つの方法を公開提供した。

このシステムで紹介され手術適応と判断された患

者群、このシステムで紹介されたが手術適応無しと判断された患者群、院内からの手術患者群の 3 群について、患者群の特性や臨床症状などを比較検討する。また、これらの結果から、臨床現場の神経内科医師のパーキンソン病の外科手術に対する認識度合いについて検討する。

C. 研究結果

平成 10 年 11 月から平成 11 年 12 月の間に、11 病院から 25 名の紹介が得られた。この全てが FAX によるものであり、インターネットを介しての紹介はなかった。

紹介患者 25 名のうち、手術適応で手術された患者（A 群）は 21 名、手術適応無しとされた患者（B 群）は 4 名、院内からの手術患者（C 群）は 13 名であった。

これらの 3 群の患者背景を表 1 に、臨床症状のまとめを表 2 に示す。ここで、L-DOPA 合剤はネオドパストンとマドパーが使用されていたが、その L-DOPA 含有量の平均値を示した。ドパミン作動薬はプロモクリプチンとペルゴライドが投与されていたが、プロモクリプチン 2.5mg がペルゴライド 250 μ g に相当するものと仮定してプロモクリプチン換算の平均値で示した。

表. 1

	例数	男	女	平均 年齢	平均 罹病期間
A群	21	15	6	61.1 歳	11.6 年
B群	4	1	3	71.5 歳	15.0 年
C群	13	8	5	63.2 歳	8.7 年

表. 2

	ヤール (On)	ヤール (Off)	l-DOPA 合剤	作動薬
A群	3.36	4.03	525 mg	8.85 mg
B群	4.50	5.00	650 mg	7.50 mg
C群	3.24	3.81	552 mg	9.63 mg

A・B・C群で比較すると、手術適応無しとされたA群で高齢であり罹病期間が長く重症度も高かった。院内紹介のC群では罹病期間が短い傾向が見られた。A・B・Cの3群ともに平均値でみると、l-DOPA合剤とドパミン作動薬の使用量に大差はないが、必ずしも大量を使用してはいなかった。

D. 考察

パーキンソン病の外科手術の紹介システムは、年間25名の患者紹介が得られ、システムとして十分に機能していた。しかし、その方法としては古いテクノロジーであるFAXが全てであった。e-mailの普及した現在にあって、新しいテクノロジーのインターネットを介する紹介がなかった点は意外であった。しかし、現在でも病院間の連絡は電話とFAXと郵便によるものが大部分であり、患者紹介は診療報酬の裏付けのもとに紹介状（診療情報提供書）と言う文書が流通している現状を反映した結果だと考えられた。

今回のFAXにより紹介する簡便な紹介システム（ちなみにこのシステムでは診療情報提供料は算定していない）が機能し、宮城県内の多くの患者に外科手術という選択肢を与えた効果は大きいものと考ええる。

他方、これまで薬物療法に専念していた神経内科医師に対し、パーキンソン病の外科手術に対する認識を高め、また、パーキンソン病治療の選択肢を拡げたと言う意味でも、紹介システムは有効であった

と考える。

しかし、紹介患者は罹病期間が長く重症の傾向があり、時として手術適応無しの判断をせざるを得ない例があった。このことは、神経内科医師が最後の手段として外科手術を選択する傾向があることを示すものと推察される。労働年齢の患者の能力を高め、また、QOLを維持するためにも早期の外科手術を推奨する点が最近の傾向であることから、今後は早期手術の適応の見直しを多くの神経内科医師に広報する必要がある。

他方、手術患者の平均的なl-DOPA合剤とドパミン作動薬の使用量は、いわゆる常用量の範囲にあり、必ずしも大量ではなかった。この点は、手術前に十分な薬物療法を試みるという神経内科医師の努力が未だ不足しているのではないかと考えられ、反省の材料となった。

E. 結論

宮城県神経難病ネットワークが構築したパーキンソン病の外科手術の紹介システムは、FAXという古いテクノロジーを用いて、システムとして十分に機能していた。

この紹介システムによる患者の分析から、パーキンソン病患者のQOLを高めるために早期手術の適応が見直される必要がある点と、手術前に十分な薬物療法を試みる努力が神経内科医師に求められている点が明らかにされた。

F. 研究発表

望月 廣, 糸山 泰人, 柏木 誠: 宮城県の神経難病総合対策: 宮城システム. 第40回日本神経学会総会, 東京, 1999.5.19-21.

望月 廣, 糸山 泰人, 柏木 誠: 宮城県の神経難病総合対策と宮城県神経難病ネットワークの役割. 厚生省特定疾患調査研究事業 神経難病医療情報整備研究班 平成10年度班会議 東京, 1999.1.15
安藤肇史, 仁村太郎, 岩崎祐三, 望月 廣, 吉本高志: 著明な振戦を主訴としたパーキンソン病に対し淡蒼球凝固術および刺激術が有効であった一例. 第65回日本神経学会東北地方会, 盛岡, 1999.9.11

FAX 宮城病院パーキンソン病手術申し込み

1999.1.21.改訂

宛先： 国立療養所宮城病院 神経内科 望月 廣 宛

FAX: 0223-37-3316

受付日： 月 日

下記項目の適合するものに丸印をづけ、下線に記入し、FAXにて申し込んでください

入院日は、後日、電話などで御連絡申し上げます。

申し込み

年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

施設名： _____

診療科： _____

主治医： _____

連絡先：TEL： _____

連絡先：FAX： _____

患者の希望：

1. 手術を希望して入院する
2. 手術適応の判断のために入院する
3. 外来受診して説明を聞きたい

入院・受診の連絡先

1. 病院・医師に連絡
2. 患者さん宅に連絡

→患者宅 TEL： _____

患者情報

1. 氏 名： _____
 (患者のプライバシー保護の場合はイニシャル(姓名)： _____)

2. 年 齢： _____ 才

3. 姓： _____ 男・女

4. 診 断： パーキンソン病, 本態性振戦, その他： _____

5. 発症年齢： _____ 歳

6. 発症時期： _____ 年

7. 罹病期間： _____ 年

8. CT・MRI所見： 脳血管性病変 : 無・有 (脳梗塞, 脳出血, ラクネ, PVL)
 皮質萎縮・脳萎縮 : 無・有 (軽度, 中等度, 高度)
 その他の病変 : 無・有 : _____

9.現在の薬物療法：現在の使用薬剤に○印をつけ、1日使用量を記入してください

ネオドバトン： _____ mg/日 マドパー： _____ mg/日
 パーロデル： _____ mg/日 ヘルマックス： _____ μg/日 ドミン： _____ mg/日
 アーテン： _____ mg/日 その他の抗コリン剤：薬品名 _____ mg/日
 シンメトレール： _____ mg/日 ドプス： _____ mg/日
 グラマリール： _____ mg/日
 β阻害剤：薬品名 _____ mg/日
 クロナゼパム：薬品名 _____ mg/日

10. 現在の状態

パーキンソン病として

Yahl分類 (on時) : I, II, III, IV, V
 Yahl分類 (off時) : I, II, III, IV, V
 振戦： 無・軽度・中等度・高度
 固縮： 無・軽度・中等度・高度
 無動： 無・軽度・中等度・高度
 姿勢反射障害： 無・軽度・中等度・高度
 精神症状・幻覚： 無・軽度・中等度・高度
 Drug induced dyskinesia : 無・軽度・中等度・高度
 wearing off : 無・有
 on-off : 無・有

合併症・手術の危険因子について

高血圧： 無・有
 糖尿病： 無・有
 高脂血症： 無・有
 不整脈： 無・有
 心房細動： 無・有
 狭心症： 無・有
 心筋梗塞： 無・有
 呼吸器疾患： _____
 その他の疾患： _____

ADL： 自立・部分介助・全介助

痴呆： 無・有 (軽度・中等度・重度) (MMSE : _____ 点, 長谷川式 : _____ 点)

11. その他：(留意点, 当科への要望, 主治医より家族への説明内容など)

情報ネットワークを利用した高齢者神経難病医療3つのプロジェクト

- (1) 山形県における脊髄小脳変性症の病態の特異性について
- (2) 県内医療支援ネットワークによる長期療養支援
- (3) 遠隔医療支援システムによる人工呼吸器装着の重度神経難病患者の読書支援

分担研究者 国立療養所山形病院 神経内科 木村 格

研究要旨：脊髄小脳変性症の症例データベースを利用して、山形県における遺伝子異常を基盤とする発生率、病型、生命予後など病態の特異性について、全国での結果と比較した。高齢者の重度神経難病患者の長期療養（入院および在宅）を支援するために県内神経難病医療ネットワークを構築した。在宅で長期にわたり療養する高齢者重度神経難病患者の生きがいを支援するために、遠隔医療支援システムを開発し、意思伝達パソコンを利用して自由に本をよめる環境を整備した。

研究目的

医療情報ネットワークを利用して、高齢者神経難病の病態解析、社会的な療養支援を含めた生きがいを支援する新しい試みを実施し、その成果を実際の診療体制に応用し、最終的に高齢神経筋難病患者の生活の質を向上させる。

主な研究成果

(1) 東北地域における脊髄小脳変性症の病型特異性について

本班のデータベースに基づいた症例登録・解析によって脊髄小脳変性症の遺伝子異常に基づく病型について研究した。MJDが最も頻度の高い全国データベースと比較し、山形、宮城ではSCA1が最も頻度が高く、この型がほとんど報告されない南九州や沖縄地域と極めて大きな特異性を認めた。SCA1の臨床上的特徴についてまとめて報告した（参考文献-1）。

(2) 高齢者、特に重度の神経筋疾患患者の長期療養環境を整備し、医療と生活の両面での質の向上を計るために、県内の神経内科専門医師が定期的に連絡会をもち、マルチ通信手段を介した医療支援ネットワークを構築して、在宅および長期入院での環境整備を実施した（参考文献-2）。また研

究成果の一部は厚生科学研究費「特定疾患対策の地域支援ネットワークの構築に関する研究班」報告書に掲載した（参考文献-3）。

(3) 神経内科専門病院から遠隔地（約50km）で、人工呼吸器を使用して長期間在宅療養中の患者の自由な読書を遠隔医療支援システムを介して支援した。従来の自動ページめく機での欠点を補い、意志伝達パソコンのソフトを改良し、患者自身で一人で自由に本が読めるシステムを開発し、遠隔地より多くのボランティアの援助で多種多様な電子ブックが提供され、自由に本が読めるという患者の満足が得られた（参考文献-4）。

参考文献

- (1) 亀谷 剛、木村 格（1999）脊髄小脳変性症 SCA1. Spinocerebellar Degeneration Copiled Work(ed. by K.Abe).新興医学出版社、東京、pp.11-18
- (2) 木村 格（1999）治療をめぐる最近の進歩-神経難病ケア・システム。医学のあゆみ特集神経疾患（中村重信編）、医学のあゆみ、東京、pp.389-392
- (3) 木村 格ほか（1999）厚生省厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「特定疾患対策の地域支援ネットワークの構築に関する研究班」平成11年度研究報告書、pp.156-38
- (4) 木村 格（1999）最適な医療があたりまえに受けられ、生きがいをもって過ごせる環境整備がいま全国で進んでいます。日本ALS協会秋田支部会報、pp.18-29

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

情報ネットワークを利用した高齢神経難病の症例データベース化の研究
分担研究者 小牟禮 修 国立療養所宇多野病院神経内科医長

【研究要旨】

国立療養所宇多野病院における優性遺伝性脊髄小脳変性症患者のデータベース作成を行った。当院においては、MJD：30%，DRPLA：28%，SCA6：21%が患者の大半を占め、SCA1：7%，SCA2：5%は低頻度であった。約10%の家系は未知の疾患遺伝子によるものと考えられた。SCA6は他の病型に比べて発症が遅く、CAGリピートの増大が小さかった。表現促進現象は遺伝子学的にはCAGリピート数の増加をとめない、DRPLAで最も顕著であった。SCA6では表現促進現象を認めたものの、CAGリピート数の増加は全例認めなかった。

【目的】

当院における優性遺伝性脊髄小脳変性症患者のデータベース作成を行うとともに、当院での脊髄小脳失調症1型(SCA1)、脊髄小脳失調症2型(SCA2)、Machado-Joseph病(MJD)、脊髄小脳失調症6型(SCA6)、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)の頻度および遺伝学的特徴を分子遺伝学的に明らかにする。

【対象および方法】

当院で診療を受けた優性遺伝性脊髄小脳変性症患者43家系81名について、SCA1、SCA2、MJD、SCA6、DRPLA各原因遺伝子のCAGリピート数をPCR法により解析した。また、各々の病型における発症年齢、CAGリピート数、表現促進現象を比較検討した。

【結果】

43家系の中で、MJD：13家系、DRPLA：12家系、SCA6：9家系、SCA1：3家系、SCA2：2家系が同定され、約10%の家系は未知の疾患遺伝子によるものと考えられた。

SCA1、SCA2、MJD、SCA6、DRPLAの

平均発症年齢および平均CAGリピート数は、各々45.0歳・44.8回(n=4)、40.6歳・42.1回(n=8)、35.8歳・76.1回(n=20)、50.0歳・22.9回(n=14)、27.9歳・63.7回(n=25)であった。

SCA2、MJD、SCA6、DRPLAでは、CAGリピート数と発症年齢との間に有意な負の相関を認めた。表現促進現象はすべての病型で認められ、発症年齢の若年化およびCAGリピート数の変化(平均)は、SCA1(n=1)：14年・+3回、SCA2(n=2)：26年・+7回、MJD(n=4)：18年・+3.0回、SCA6(n=5)：22年・±0回、DRPLA(n=9)：32年・+8.6回であった。

【結論】

当院では、MJD、DRPLA、SCA6の患者が多数を占め、SCA1、SCA2は低頻度であった。SCA6は最も発症が遅く、CAGリピートの増大も小さかった。表現促進現象は遺伝子学的にはCAGリピート数の増加をとめない、DRPLAで最も顕著であった。SCA6では表現促進現象を認めたものの、CAGリピート数の増加は全例認めなかった。

【研究発表】

1. 論文発表

T. Sato, M. Oyake, K. Nakamura, K. Nakao, Y. Fukusima, O. Onodera, S. Igarashi, H. Takano, K. Kikugawa, Y. Ishida, T. Shimohata, R. Koide, T. Ikeuchi, H. Tanaka, N. Futamura, R. Matsumura, T. Takayanagi, F. Tanaka, G. Sobue, O. Komure, M. Takahashi, A. Sano, Y. Ichikawa, J. Goto, I. Kanazawa, M. Katsuki, and S. Tsuji : Transgenic mice harboring a full-length human mutant *DRPLA* gene exhibit age-dependent intergenerational and somatic instabilities of CAG repeats comparable with those in DRPLA patients. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 99-106

Y. Kaseda, H. Kawakami, Z. Matsuyama, R. Kumagai, M. Toji, O. Komure, M. Nishimura, Y. Izumi, F. Udaka, M. Kameyama, T. Nishio, N. Sunohara, Y. Kuroda, and S. Nakamura : Spinocerebellar ataxia type 6 in relation to CAG repeat length. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 209-212

S. Yasuda, K. Inoue, M. Hirabayashi, H. Higashiyama, Y. Yamamoto, H. Fuyuhiko, O. Komure, F. Tanaka, G. Sobue, K. Tsuchiya, K. Hamada, H. Sasaki, K. Takeda, H. Ichijo, and A. Kakizuka : Triggering of neuronal cell death by accumulation of activated SEK1 on nuclear polyglutamine aggregations in PML bodies. *Genes to Cells* 1999; 4: in press

2. 学会発表

小牟禮修, 西村公孝, 中野治子, 齋田恭子 :

Machado-Joseph 病における塩酸トリヘキシフェニジルの治療効果。第40回日本神経学会総会, 1999年5月21日, 東京

多系統萎縮症の機能予後に関する縦断的研究

分担研究者 齋藤由扶子 国立療養所東名古屋病院第二神経内科医長

多系統萎縮症の患者の機能予後を、縦断的に評価した。対象は1999年に当院に入院していた13例の多系統萎縮症患者である。平均発症年齢は59歳で罹病期間は2年から12年であった。車椅子を常時使用する状態、ほぼ臥床状態、食事介助を必要とする状態、経口摂取が困難で経管栄養や胃瘻が必要な状態、おむつが常時必要な状態、排尿障害のため間歇導尿や留置膀胱カテーテルが必要な状態、声帯麻痺の出現した状態、気管切開を施行した時点、以上それぞれの状態に、50%の患者が到達するまでの罹病期間をKaplan-Meier法を用いて求めた。その結果、車椅子となるのは4年、臥床状態は5年、食事介助が必要になるのは5年、経管栄養になるのは6年であった。排尿障害については、おむつを要するようになるのは3年、膀胱カテーテルが必要となるのは5年であった。生命予後に関わると考えられる声帯麻痺は6年で出現、7年目で気管切開を施行された。多系統萎縮症は生命予後が不良であることが知られているが、機能予後も不良で、進行が速いことが示された。

A 研究目的

脊髄小脳変性症の中で、多系統萎縮症(MSA)は最も進行が速く生命予後が不良であることが知られている。しかしながら機能的予後を経時的に評価した報告は少ない。自然経過を正確に把握するために、横断的研究のみでは十分でないと考え縦断的な調査を行った。本研究事業の情報ネットワークへの登録がまだ行えなかったため、今回、我々は予備研究として当院で1999年に入院していた13例の患者を対象に、臨床記録から機能予後を調査した。

B 研究方法

対象はMSA-P9例、MSA-C4例、発症年齢は平均59歳(45-72歳)で罹病期間は2年から12年であった。車椅子を常時使用する時点、ほぼ臥床状態を呈するようになる時点、食事介助を必要とする時点、経口摂取が困難で経管栄養や胃瘻となる時点、おむつが常時必要となる時点、排尿障害のため間歇導尿や留置膀胱カテーテルが必要な時点、声帯麻痺の出現した時点、気管切開を施行した時点、それぞれの段階に50%の患者が到達するまでの罹病期間をKaplan-Meier法を用いて求めた。

C 結果

50%の症例が車椅子となる罹病期間は4年、

臥床状態は5年、食事介助が必要になるのは5年、経管栄養になるのは6年であった。排尿障害については、おむつを要するようになる期間は3年、膀胱カテーテルが必要となるのは5年であった。生命予後に関わると考えられる声帯麻痺は6年で出現、7年で気管切開を施行された。1999年時点で13例全例のADLは車椅子あるいは臥床状態であった。発症年齢が高い者のほうが車椅子の状態になるまでの期間が短い傾向があった。

D 考察

多系統萎縮症の機能予後についての報告は少ない。多系統萎縮症は生命予後が不良であることが知られているが、本調査により機能予後も不良で、進行が速いことが示された。特に発症年齢が高い者のほうが機能障害の進行が速い傾向があり、加齢の影響が推定された。今後さらに症例を増やして検討する必要がある。

またこの他の変性症についてもその病態を明らかにするために、機能障害の進行について同様の検討が重要である。有病率の低い疾患程、本事業のようなネットワークによるデータベースが有用と思われる。

多系統変性症(MSA)に認められた大脳白質病変は老化性動脈硬化によるものか

分担研究者 春原経彦 国立療養所箱根病院副院長

研究協力者 土屋一郎 同上 神経内科医師

研究要旨：脳 MRI 上著明な大脳白質異常を呈した MSA に対し剖検を行い、MSA の典型的所見の他、運動野および前運動野を主とし大脳白質に広汎に及ぶ大脳変性と変性領域で α シヌクレイン陽性のグリア細胞質内および神経細胞内封入体を多数認めた。主要動脈の粥状硬化はなく脳の循環障害所見は軽度であった。MRI でみられた大脳白質病変は MSA の一次変性の反映であることが明らかとなった。

A. 研究目的

脳 MRI 上著明な大脳白質病変を呈した多系統変性症 (MSA) を経験し、本所見に対応する神経病理学的所見を検討した。

B. 研究方法

剖検で得られた中枢神経標本に hematoxylin-eosin, Klüver-Barrera, Holzer 染色に加え、抗コピキチンおよび抗 α シヌクレイン免疫染色を施行した。

C. 結果および結論

症例は死亡時 61 歳の女性で、家族歴は陰性。現病歴は 48 歳時に歩行時のふらつき、翌年話にくさ、尿失禁が生じ、51 歳時に独歩不能となったため当院へ入院した。神経学的所見は、知能低下はなく、眼振、高度の小脳性失調すなわち構音障害、四肢・体幹失調、軽～中等度の鉛管状固縮と自律神経障害すなわち起立性低血圧、尿閉、胸部以下の発汗低下などをみた。深部反射は正常で病的反射はなく、感覚系は異常なかった。頭部 MRI では小脳・脳幹萎縮が著明で、T₂ 強調画像で橋被蓋の十字架状高信号域をみた。加えて本例では脳室拡大と T₂ 強調画像で両側中心前回皮質と同部に連続しびまん性に傍脳室白質全域に及ぶ高信号域を認め、本所見は発症 9 年後までには出現しており、その性状は虚血性変化を疑わせた。患者は 55 歳時に声帯開大不

全を来し気管切開を受け、61 歳時腎盂腎炎からの敗血症で、全経過 13 年で死亡した。

神経病理学的所見は脳重は 1050g で、肉眼的所見は脳内主要動脈の粥状硬化はなく、小脳・脳幹萎縮、剖面で被殻の着色、側脳室拡大の他、運動・前運動野の皮質下白質から半卵円中心に及ぶ著明な萎縮をみた。組織学的には被殻、橋核、小脳皮質、下オリブ核、脊髓中間質外側核等の神経細胞脱落とグリオース、橋横走線維、小脳白質の高度変性を認めた。加えて運動・前運動皮質の小・中型錐体細胞の高度脱落と皮質深部優位の変性を認めた。Betz 細胞は保たれていた。抗コピキチンおよび抗 α シヌクレイン免疫染色で変性部分全域でグリア細胞質内封入体を多数認めた。また橋核、運動野の小・中型錐体細胞内に神経細胞内封入体を認めたが、Betz 細胞ではみられなかった。以上、本例の脳 MRI でみられたびまん性大脳白質病変は MSA の一次変性の反映であることが明らかとなった。

E. 学会発表

著明な白質変性を伴った MSA の 1 剖検例。土屋一郎、岸林 潤、青戸和子、春原経彦 (国療根病院神経内科)、有馬邦正 (都精神研超微形態)、第 146 回日本神経学会関東地方会、1998.9.12、東京。抄録：臨床神経学 38(9): 857, 1998