

2. 死因

死亡例33例の死因を表1に示す。中枢性無呼吸が12例で全体の約3分の1を占めた。中枢性無呼吸による死亡と我々が考える契機となった症例を示す。

症例：62歳，男性(KUEH00-99-481)
 現病歴：45才時に歩行障害にて発症。51才時に当院神経内科を受診。初診時には眼振，協調運動障害，上肢固縮を認めた。小脳症状および錐体外路徴候は緩徐進行性で，55才時に臥床状態となり典型的MSAと診断した。頭部MRI上，小脳および脳幹の高度な萎縮を認め，橋内部にT1強調画像で高信号がみられ横走線維の変性が示唆された。また両側被殻背外側にT1強調・T2強調画像ともに低信号の線状陰影も認めMSAに特徴的な所見を呈していた。

その後，構音障害・嚥下障害を合併し嚥下性肺炎を繰返し，56才時に気管切開術を施行された。術前に喉頭鏡等の精査が行われたが声帯運動は正常であった。本例は長期入院例であるが，経過中に睡眠時無呼吸はみられず，気管切開後には肺炎合併もなく，心不全・腎不全の徴候もなかった。62才時頃から徐々に呼吸が浅く不規則になり，血液ガス分析でもCO₂貯留が著明となり約3カ月後に呼吸停止により死亡した。死亡直前の呼吸状態は徐々に呼吸回数が減少し，胸郭運動が観察できないほど浅い呼吸となり呼吸停止に至った。

剖検では肉眼的に脳幹・小脳の著明な萎縮がみられ，組織学的には橋核のニューロン・橋の横走線維の消失，オリブ核のニューロンの消失，小脳プルキンエ細胞の消失，白質線維の消失に加えて黒質・淡蒼球・被殻のニューロン減少がみられ，典型的なMSAの所見を呈していた。呼吸中枢核周辺は，gliosisが高度なため核の同定が困難であった。長期臥床に伴う四肢の廃用性筋萎縮を除くと，

表1. 自験MSA 33症例の死因

死因	例数	(%)
中枢性無呼吸	12	(36)
窒息	6	(18)
突然死	4	(12)
嚥下性肺炎	2	(6)
脳血管障害	3	(9)
悪性腫瘍	3	(9)
急性心筋梗塞	1	(3)
急性腎不全	1	(3)
自殺	1	(3)

呼吸筋を含む他の臓器には異常所見はなく，中枢性の呼吸抑制による死の転帰と考えた。

症例に示すような経過を示す中枢性無呼吸の12例に次いで多かった死因は，誤嚥による窒息で6例，突然死4例，嚥下性肺炎2例であった。突然死をきたした症例は，嗝声・無声・吸気時の喘鳴などの異常に対して，気管切開等の処置を講じなかった症例であった。

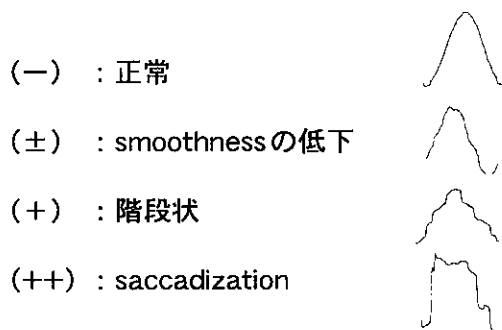
また悪性腫瘍，自殺が死因として一般人口に比して多い傾向が得られた。自殺した1例はうつ状態のため精神科にも通院していた症例であった。

3. 眼球運動障害

眼球運動障害については平衡機能検査結果を指標とした。滑動性眼球運動障害の程度は表2に示すように3段階に分類した。臨床症状と眼球運動障害との関係については，視標追跡検査が階段状を示した症例では車椅子上の生活となることが多く，視運動性眼振検査がひげ状～くし状にかつ，視標追跡検査がsaccadizationとなった症例は臥床状態となる関係が認められた。また，ocular flutterやopsoclonus, macro square wave jerksなどの固視機能障害が発症早期から強い症例では，日常生活動作の

低下が早い傾向が得られた。

表1. 滑動性眼球運動障害の程度(定義)



D. 考察

今回の調査でMSAのうち経過の長い症例では起立性低血圧などの自律神経症状が目立たない傾向があり、自律神経症状の有無が予後と関連していると思われた。

車椅子上の生活や臥床状態となる時期と平衡機能検査結果は一定の傾向があり、MSAの重症度と眼球運動障害との関連が示された。これは前研究班で報告した結果と同様で、症例数が増しても同様の結果が得られ、予後調査には自律神経症状の程度と共に、眼球運動障害の程度を加味することが重要といえる。さらに、ocular flutterやopsoclonus, macro square jerkなどの固視機能障害が発症早期から認められる症例では、病状の増悪傾向が強い傾向が得られたが、これは脳幹(特に橋)・小脳の変性機序を反映しているものと考えられる。

死因については、従来指摘されているような突然死よりも、中枢性無呼吸による死亡例が多数を占めた。これらの症例では中枢性に呼吸が抑制される、もしくは呼吸運動が駆動されなくなるために呼吸停止を来したと考えられ、脳幹の変性が非常に高度となった、長期罹患症例に認められた。一方、突然死例は嗄声・無

声・吸気時喘鳴などの異常を来し、危険性についてインフォームしたものの、本人および、家族の希望により、気管切開などを施行しなかった症例であった。気管切開などの処置はMSA症例の突然死にたいする、生命予後を改善するとされるが、インフォームすることにより、無処置症例も増えることが予測される。これについては、身体にカニューレ等の器具を装着され発声が制限される苦痛とQOLの低下と、突然死の危険性について個々の症例で十分な検討がなされる必要がある。

E. 結論

MSAのnatural courseについて検討した。MSAの重症度と眼球運動障害の程度に関連があることが確かめられた。死因については突然死よりも中枢性無呼吸による死亡例が多かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

臨床神経学に発表予定。

2. 学会発表

日本神経学会で2000年に発表予定。

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

多系統萎縮症の病態縦断像の解析

分担研究者 祖父江 元 名古屋大学医学部神経内科
共同研究者 渡邊宏久¹⁾、渡邊英孝¹⁾、道勇 学²⁾、田中章景¹⁾、饗場郁子²⁾
1)名古屋大学医学部神経内科
2)国立療養所東名古屋病院神経内科

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)の診断基準(Gilman S, et al. J Neurol Sci 163,94-8,1999)でprobable以上を満たす146例(男性86例、女性60例)を対象とし、臨床と画像の縦断像を検討した。死因は突然死が最多であった。一方、経過年数で死因は異なり、5年以内は、突然死、10年以上は呼吸停止が最多であった。平均生存期間は9.9年で、自律神経症状にパーキンソニズムもしくは小脳症状の揃う期間と死亡までの期間は有意差を認め(p<0.001)、病型、性別、発症年齢に有意差はなかった。MRIの検討では、MSA-Cの橋の異常信号は小脳症状出現3年後には100%、MSA-Pの被殻の異常信号はパーキンソニズム出現3年後には88%と高率に認められた。予後の推定に症状が揃うまでの期間を考慮することは有用であると思われた。またphenotypeに応じた橋と被殻病変の進行速度は比較的均一と思われた。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)は、諸外国に比べ本邦に多く、他の脊髄小脳変性症に比べ予後不良の疾患とされており、画像的にはMRIにおける橋や被殻の異常信号の出現が特徴とされ、病理学的にはGlial cytoplasmic inclusionという疾患特異性の高い共通の指標を有している。しかし、その臨床像は多彩であり、臨床経過も2~3年と急激な症例から10年以上に渡り長期生存する症例まで存在し、この生存期間の差異が何によって規定されるかを知ることがMSAを管理する上で極めて重要である。またMRI上の橋や被殻の信号変化は、いつ、どの程度の頻度で出現するかを知ることが、MSAの診断ならびに進行速度を知る上で有用と思われる。そこで、今回我々は、多数例を用

いて臨床経過による死因の違いを検討し、さらに予後を規定する因子が何かについても検討した。また、MRIにおける信号変化の出現時期と臨床経過との関係も検討した。

B. 研究方法

対象は名古屋大学もしくは国立療養所東名古屋病院に1976年から2000年1月までに入院し、神経内科医の診察の下、MSAの診断基準(Gilman S, et al. J Neurol Sci 163(1999)94-8)でprobable以上を満たした146例。自律神経系の異常に加えパーキンソニズムが主体である群をMSA-P、小脳症状が主体である群をMSA-Cとした。各症状の発症時期は、自覚症状の出現した時点とし、自

覚症状を欠く場合は、診察にて診断基準における小項目のcriteriaを満たした時点とした。また気管切開もしくは経管栄養を開始した時期と死亡した時期をカルテにて確認した。頭部MRIにおける信号変化は、静磁場強度1.5Teslaの超電導MRIを用い、前述の診断基準を満たすMSA-C 38例とMSA-P 41例において検討した。橋においては、横走線維の変性を反映するとされるT2強調像で橋底部全体に前後に伸びた高信号病変もしくは前後ならびに左右に伸びた信号変化を認めた場合を陽性とし、被殻においては被殻の萎縮と被殻外側の線状のT2高信号を認めた場合を陽性とした。統計学的解析には χ^2 検定、Fisherの直接法、WilcoxonもしくはMann-Whitney試験、単回帰分析を用い、生存分析はKaplan-Meier法を用いて検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。なお、症状の開始時期、経過、死亡時期がカルテ上で不明瞭な症例は、倫理面の配慮として、本研究の意義と内容につき電話か手紙にて本人もしくは家族に十分説明し、同意を得た上でその時期を確認した。

C. 研究結果

男性86例、女性60例で、MSA-P 85例、MSA-C 61例であった。平均発症年齢は55歳（38歳～75歳）であり、発症年齢に性差はなかった。自律神経症状に加えパーキンソニズムもしくは小脳症状が揃うまでの平均期間は2.6年であった。死亡は67例（剖検11例）で、平均死亡年齢は 61 ± 8 歳（44歳～81歳）であった。死因の明らかなMSA 54例（MSA-C 28例、MSA-P 26例）の検討では、突然死が17例（MSA-C 9例、MSA-P 8例）と最多であり、次いで肺炎が13例（MSA-C 8例、MSA-P 5例）、中枢性呼吸停止症

例が11例（MSA-C 7例、MSA-P 4例）であった。また生存期間による死因の相違の検討では、発症5年以内では突然死が59%であったのに対し、10年以上では呼吸停止が75%と最多であった。

Kaplan-Meier法によるMSAの生存期間の検討では、end pointを気管切開とすると平均7.6年、死亡とすると9.9年であった。病型別の予後ではend pointを気管切開とするとMSA-C 8.2年、MSA-P 6.7年、死亡とするとMSA-C 9.2年、MSA-P 7.8年とMSA-Pの予後はMSA-Cよりも不良な傾向にあったが、統計学的な有意差はなかった。一方、予後を規定する因子について、初発から自律神経系の異常の他にパーキンソニズムもしくは小脳症状のいずれかが揃うまでの期間、および病型、性差、発症年齢について、step wise方式を用いて検討したところ、症状の揃うまでの期間のみが $p < 0.01$ と有意であった。

頭部MRIの検討では、MSA-Cにおける橋の信号変化は小脳症状発現から1年目には83%（12例中10例）、2年目には67%（9例中6例）で認め、3年目以降では100%に認めた。またMSA-Pにおける被殻の信号変化は1年目には57%（7例中4例）、2年目には55%（11例中6例）、3年目には100%（7例中7例）、4年目には78%（9例中7例）、5年目以降は90%（10例中9例）に認めた。また高信号を伴わない場合でも4年目以降は全例で被殻の萎縮を伴っていた。

D. 考察

MSAの死因は、発症から死亡までの期間により異なっていた。早期死亡例では従来より指摘されているように突然死が最多であり、10年以上の長期例では中枢性と思われる呼吸停止が最多であった。

なぜこのような死因の違いが生ずるかについては、今回の検討では明らかとはならなかったが、呼吸停止の原因には、長期生存に伴う脳幹の著しい萎縮と何らかの関連があるものと推察された。また肺炎による死亡例も多く、MSAでは、早期から誤嚥に留意した経口摂取を勧める必要があると思われた。

病型別の予後の検討では、MSA-PがMSA-Cに比し予後不良な傾向にあるものの、phenotypeの違いは大きく予後を左右しなかった。一方、MSAとして初発から自律神経系の異常の他にパーキンソニズムもしくは小脳症状のいずれかが揃うまでの期間が短い症例ほど予後は有意に不良であった。これまでこのような指摘はないが、今後MSAの予後を病初期に推定する上で重要であると思われた。

MRIの検討では、MSA-Cでは横走線維の変性を示唆する橋の異常信号を、MSA-Pでは被殻の異常信号を、それぞれ小脳症状およびパーキンソニズム出現の3年後には高率に認めた。このことは、MSAの病変の進行様式は、症例が異なっても比較的均一であることを反映しているものと考えられた。

橋の異常信号については、近年SCA1やSCA2などでも報告を散見するが、これら報告例は発症長期例における報告がほとんどであり、MSAのように発症3年以内に認めたとする報告はない。このように臨床経過を念頭に画像所見を検討することは、MSAと他の脊髄小脳変性症（SCD）を鑑別する上で有用であると思われた。また橋の異常信号の出現時期の差はMSAと他のSCDにおける小脳-脳幹病変の進行の程度の差を反映しているとも考えられ、今後、他のSCDを含めた多数例による検討が必要であると考えられた。

E. 結論

MSAの死因は突然死が最多であり、次いで肺炎、呼吸停止であった。一方、発症からの経過年数により死因は異なっており、5年以内の症例では突然死が、10年以上の症例では呼吸停止がそれぞれ最多であった。予後を左右する因子として、初発から自律神経系の異常の他にパーキンソニズムもしくは小脳症状のいずれかが揃うまでの期間が有意に関連しており、病型、性別、発症年齢とは有意な関連はなかった。MRIの検討では、MSA-Cにおける橋の異常信号は小脳症状出現3年後には全例で認め、MSA-Pにおける被殻の異常信号もパーキンソニズム出現3年後には88%と高率に認めた。

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

多系統萎縮症における視覚性作業記憶障害と注意変換障害

分担研究者 黒岩義之 横浜市立大学医学部神経内科教授

研究協力者 神谷俊明, 李 梅, 高橋竜哉, 鈴木ゆめ, 長谷川修,
尾本周 (*), 王麗紅 (**)

横浜市立大学医学部神経内科, 同眼科 (*)

岡崎国立共同研究機構生理学研究所統合生理 (**)

多系統萎縮症では軽度の認知機能障害が存在することが神経心理学の領域で従来いわれている。われわれは認知機能のなかでも小脳と前頭葉が関与すると最近考えられている視覚性作業記憶と注意変換機能の2つについて、多系統萎縮症患者で障害があるか否かを、臨床神経生理学的手法で検討した。高次脳機能を評価する方法として視覚性作業記憶または注意変換機能を必要とする心理課題を作成し、被検者が課題施行中の事象関連電位を測定した。また多系統萎縮症における神経変性による脳萎縮の程度と事象関連電位測定値の関係を明らかにするため、MRI を用いて形態学的な脳の計測を行った。これらの検討の結果から多系統萎縮症では視覚性作業記憶および注意変換機能の障害があると考えられた。また視覚性作業記憶に関する課題施行時の事象関連電位と小脳の形態学的変化の間に相関を認めた。これらの結果から視覚性作業記憶および注意変換機能の障害は従来神経心理学的には前頭葉機能の障害とされているが、そのメカニズムとして多系統萎縮症では小脳・橋の障害が重要な役割を果たしていると推測された。

A. 研究目的

多系統萎縮症では軽度の認知機能障害があることが神経心理学の領域で従来いわれている。われわれは認知機能のなかでも小脳と前頭葉が関与すると最近考えられている（1）視覚性作業記憶と（2）注意変換機能の2つについて、多系統萎縮症患者で障害があるか否かを、臨床神経生理学的手法で検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

対象は臨床的に多系統萎縮症と診断した多系統萎縮症（MSA）群と健常成人群（NC）群である。MSA 群には OPCA, SND, Shy-Drager 症候群が含まれる。

[STEP 1=視覚性事象関連電位と定量的 MRI の相関]

24 例の MSA 群（OPCA 12 例, SND 9 例, Shy-Drager 症候群 3 例）と年齢をマッチさせた NC 群 18 例を対象とした。視覚性 odd ball 課題と視覚性 S1-S2 課題を用いて視覚性事象関

連電位 (N200,P300; Cz,Pz 測定) と反応時間を記録した。視覚性 odd ball 課題と視覚性 S1-S2 課題のうち、特に後者は動的な課題である視覚性作業記憶の特徴を有している。また、MSA 群、NC 群両方について定量的 MRI 面積測定を施行し、視覚性事象関連電位・反応時間と定量的 MRI 面積測定との相関を検討した。

[STEP 2 = 視覚性注意選択・注意変換 odd ball 課題]

17 例の MSA 群 (OPCA 10 例, SND 5 例, Shy-Drager 症候群 2 例) と年齢をマッチさせた NC 群 7 例, および若年の NC 群 7 例を対象とした。また、疾患対照として遺伝性皮質性小脳萎縮症 6 例も対象に加えた。課題としては、われわれが作成した視覚性注意選択 odd ball 課題と視覚性注意変換 odd ball 課題を用いて視覚性事象関連電位 (N200,P300; Cz,Pz 測定) と反応時間を測定した。形、色、パターンという 3 つの次元の中から 1 つの次元 (たとえば色) に注目させるのが視覚性注意選択 odd ball 課題である。2 つの異なる次元の間で交互に注目する次元を変換させるのが視覚性注意変換 odd ball 課題である。課題施行状況の評価は IDA (INDEX OF ACCURACY) を用いた。

C. 研究結果

[STEP 1 = 視覚性事象関連電位と定量的 MRI の相関]

MSA 群、NC 群ともに全例、課題を正確に実行可能であった。MSA 群と NC 群の比較において、MSA 群では (1) 臨床神経生理学的には、視覚性 odd ball 課題と視覚性 S1-S2 課題の両方で、P300 潜時の延長、P300 振幅の低下、反応時間の延長を統計学的に有意な所見として認め、(2) 脳全体について検索した定量的 MRI 面積測定では小脳、橋、深部大脳灰白質 (基底

核、視床) のみにおいて統計学的に有意な萎縮を認めた。(1)(2) の相関を調べると、P300 潜時の延長 (視覚性 odd ball 課題と視覚性 S1-S2 課題の両者) と小脳、橋の面積、P300 振幅の低下 (視覚性 S1-S2 課題) と小脳の面積の間にはそれぞれ統計学的に有意な相関を認めた。

[STEP 2 = 視覚性注意選択・注意変換 odd ball 課題]

視覚性注意選択・注意変換 odd ball 課題の施行中における IDA (INDEX OF ACCURACY) を評価した。2 つの NC 群では全例で、両課題の遂行にほとんど誤答はなかった (IDA 95% 以上)。MSA 群と遺伝性皮質性小脳萎縮症では一部の例で (OPCA 4 / 10, SND 1 / 5, Shy-Drager 症候群 0 / 2, 遺伝性皮質性小脳萎縮症 2 / 6), 視覚性注意変換 odd ball 課題の施行中において正確さの低下 (IDA 90% 以下) を認めた。しかし全例で、視覚性注意選択 odd ball 課題の遂行にほとんど誤答はなかった (IDA 95% 以上)。これらの課題遂行中に記録した視覚性事象関連電位では、P300 潜時の延長、P300 振幅の低下、反応時間の延長を統計学的に有意な所見として認めた。

D. 考察

[STEP 1 = 視覚性事象関連電位と定量的 MRI の相関]

MSA 群と正常対照群の事象関連電位計測値に統計学的に有意な差異を認めることから、MSA 群では視覚性作業記憶の障害があることが電気生理学的に示唆される。最近の f-MRI の研究で、視覚性 odd ball 課題と視覚性 S1-S2 課題に近い課題で小脳が活動することや、小脳の障害があると 2 次的に対側の脳の機能 (脳血流) が低下することが知られている。このような背景のもとに、我々の事象関連電位計測値と

MRI における形態学的な計測値の相関を解釈すると、MSA 群における視覚性作業記憶障害の最も重要な責任病巣は小脳ではないかと考察した。

[STEP 2 = 視覚性注意選択・注意変換 odd ball 課題]

年齢をマッチさせた正常対照群と比べ疾患群では注意変換課題施行中の視覚性事象関連電位で、標的に対する正解反応時の P300 潜時・振幅に異常を認めた。MSA では P300(Cz)潜時の遅延を認め、遺伝性皮質性小脳萎縮症では P300(Cz)振幅の低下を認めた。MSA と遺伝性皮質性小脳萎縮症では脳内の神経変性の主座が異なりこのことが P300 所見に差異が生じたと考えられた。注意変換課題に關与する neural system の詳細は不明であるが、Leらは f-MRI を用い注意変換時の脳の賦活状況を検討し、注意選択課題と比べ右小脳半球および頭頂葉の賦活を認めている。また頭頂葉及び小脳については Schmahmann が動物実験の結果から nonmotor process において、前頭前野周辺及び頭頂葉と橋小脳を結ぶ神経結合の重要性を論じている。注意変換障害はこれらの経路が障害された場合に出現する可能性が推測される。MSA 群においては橋小脳路の変性により P300 潜時の遅延が生じ、遺伝性皮質性小脳萎縮症では小脳皮質の障害により P300 振幅の低下が生じた可能性がある。特に MSA では課題施行時の正答率が SND や SDS に比し OPCA で悪いことも MSA 群における注意変換障害と橋小脳路の関係を示唆する所見である。

E. 結論

主に臨床神経生理学的手法で検討した結果、多系統萎縮症では視覚性作業記憶障害と注意変換機能障害がある。これらは従来神経心理学的には前頭葉機能障害とされているが、そのメカ

ニズムとして多系統萎縮症では小脳の障害が重要な役割を果たしていると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Visual event related potential changes at two different tasks in nondemented Parkinson's disease. J neurol Sci 164:139-147,1999
- 2) Effect of interstimulus interval on visual P300 in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67:497-503,1999
- 3) Visual event-related potentials during oddball and delayed matching paradigms with motor response. The NEC Research and Development 40:467-471,1999
- 4) The correlation between P300 alterations and regional cerebral blood flow in non demented Parkinson's disease. Neurosci lett 2000 (in press)
- 5) Multiple equivalent current dipole source localization of event related potentials during oddball paradigm with motor response. Brain Topography 2000 (in press)

2. 学会発表

- 1) 小脳症状を伴う変性疾患における視覚性事象関連電位. 第 40 回日本神経学会総会, 1999.5.20
- 2) 小脳障害を有する神経疾患患者の注意変換障害. 第 29 回日本脳波・筋電図学会学術大会, 1999.11.11

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

多系統萎縮症における排尿障害の videourodynamics による検討

千葉大学神経内科 服部孝道 榊原隆次

研究要旨

MSA の尿流動態検査において、従来、内尿道括約筋(膀胱頸部)機能については十分に検討されていない。我々はこの点について videourodynamics を用いて検討した。対象は MSA 患者 8 例であり、排尿症状が全例にみられた。Videourodynamics の結果、蓄尿期所見として排尿筋過反射 3 名、低コンプライアンス膀胱 1 名、膀胱知覚の低下(FDV>300; MDV>600ml) 2 名、無抑制内括約筋弛緩(膀胱頸部開大 OBN) 7 名、無抑制外括約筋弛緩 3 名がみられ、このうち OBN のみによる尿失禁が 2 名にみられた。排出期所見として排尿筋内括約筋協調不全 2 名、排尿筋外括約筋協調不全 4 名がみられた。無抑制内括約筋弛緩は、膀胱頸部を支配する交感神経の障害を示すものと考えられ、MSA に特徴的な所見と思われる。

研究目的

自律神経系は多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)における好発部位であり、排尿障害を有するものが少なくない。MSA の尿流動態検査において、従来、外尿道括約筋機能については報告がみられるが、内尿道括約筋(膀胱頸部)機能については十分に検討されていない。我々はこの点について videourodynamics を用いて検討した。

研究方法

対象は MSA 患者 8 例で、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。内訳は OPCA(小脳)型が 7 例、SND(パーキンソン)型が 1 例であり、男 6 例、女 2 例、年齢 48-72 歳(平均 61 歳)である。排尿

症状は全例にみられ、内訳は排尿困難 6 名、尿失禁 5 名(切迫性 2 名、腹圧性 2 名、知らず知らず 1 名)、尿意切迫感 4 名、夜間頻尿 2 名であった。残尿は 5 名にみられた(72-500ml, 平均 170ml)。検査を施行する前に、全例に検査の目的と内容を説明して了解(informed consent)を得た。

videourodynamics は Urovision (Lifetech USA, アムコ), videoconverter (島津製作所)を用い、膀胱内圧・尿道内圧測定用 7F 3-way transurethral catheter、直腸内圧測定用 anal catheter、同心円筋電図針、尿流計を設置して施行した。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。

研究結果

蓄尿期所見として排尿筋過反射 3 名、低コ

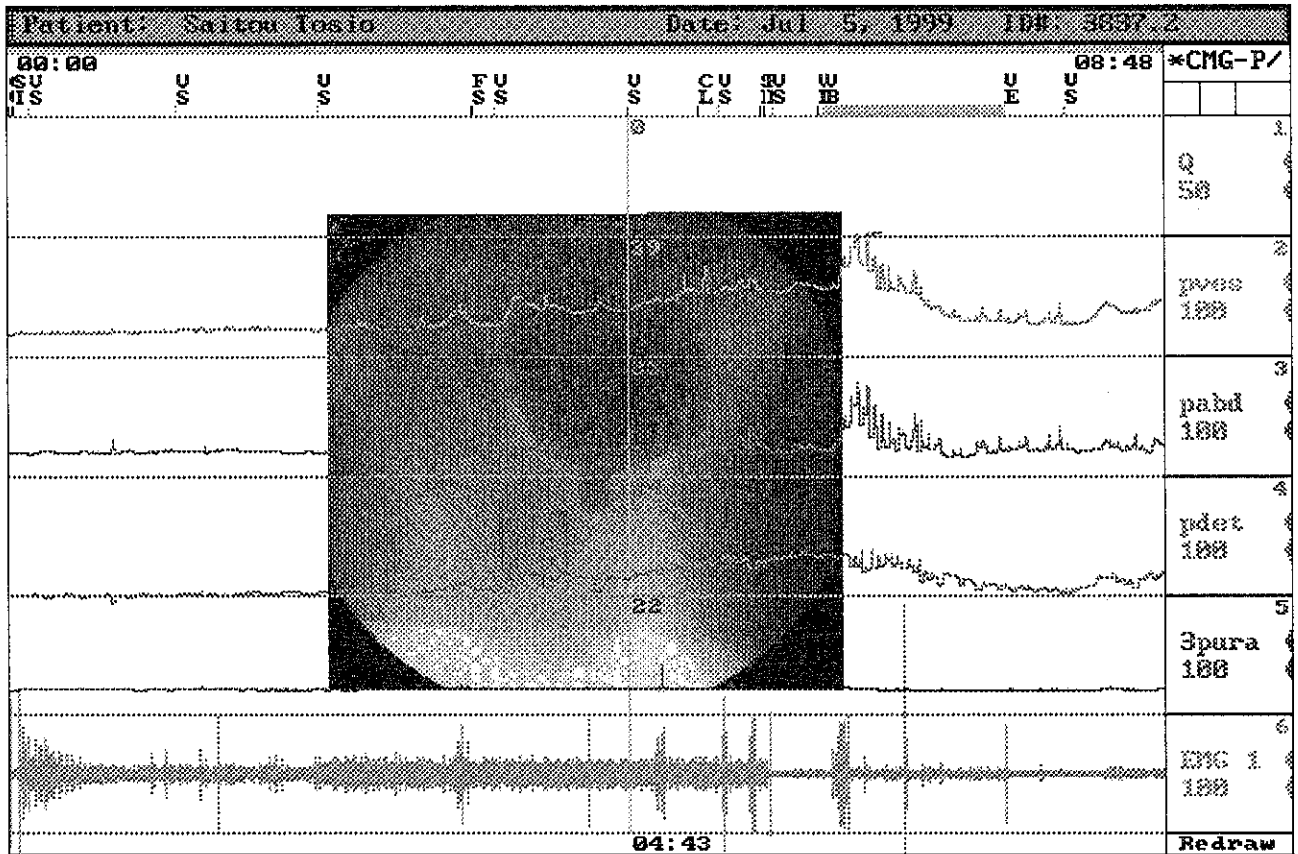


図 videourodynamics 所見-
無抑制内括約筋弛緩(膀胱頸部開大 open
bladder neck: OBN)を示す。

ンプライアンス膀胱 1 名、膀胱知覚の低下
(FDV>300;MDV>600ml) 2 名、無抑制内括
約筋弛緩(膀胱頸部開大 open bladder
neck: OBN) 7 名、無抑制外括約筋弛緩 3
名がみられ、このうち OBN のみによる尿
失禁が 2 名にみられた。排出期所見として
排尿筋内括約筋協調不全 2 名、排尿筋外括
約筋協調不全 4 名がみられた。

結論

videourodynamics はレントゲン透視画像
をとりこみつつ尿流動態検査を行なうも
ので、蓄尿・排出期ともに異常の検出にす
ぐれ有用性が高いと考えられる。MSA で
は無抑制内括約筋弛緩がしばしばみられ
た。無抑制内括約筋弛緩は膀胱頸部を支配

する交感神経の障害を示すものと思われ、
蓄尿障害の病態機序の一つと考えられた。

研究発表

1. 論文発表

Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T,
Yamanishi T. Urinary function in the
elderly with and without leukoaraiosis;
in relation to cognitive and gait function.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67;
658-660.

Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R,
Suda S, Ishikawa N, Hattori T, Hosaka H.
Induction of urethral closure and
inhibition of bladder contraction by

continuous magnetic stimulation.
Neurourol Urodynam 1999; 18: 505-510.

Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, Hattori T, Minamide M, Yuki T, Ito H. Variation in urinary flow according to voiding position in normal males. Neurourol Urodynam 1999; 18: 553-557.

Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Kita K, Asahina M, Suzuki A, Yamanishi T. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy; which is the more common and earlier manifestation? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68 : 65-69.

Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Micturitional disturbance in pure autonomic failure. Neurology 2000; in press.

Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Suenaga T, Takahashi H, Yamanishi T, Egoshi K, Sekita N. Are alpha-blockers involved in lower urinary tract dysfunction in multiple system atrophy? A comparison of prazosin and moxislyte. J Auton Nerv Syst 2000; in press.

Sakakibara R, Fowler CJ, Hattori T, Hussain IF, Swinn MJ, Uchiyama T, Yamanishi T. Pressure-flow study as an evaluating method of neurogenic urethral relaxation failure. J Auton Nerv Syst 2000; in press.

Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Micturitional disturbance in a patient with neurosarcoïdosis. Neurourol Urodynam 2000; in press.

Yamanishi T, Yasuda K, Suda S, Ishikawa N, Sakakibara R, Hattori T. Effect of functional continuous magnetic stimulation Induction for urinary

incontinence. J Urol 2000; 163: 456-459.

2. 学会発表

Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Kita K, Asahina M, Suzuki A, Yamanishi T. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy; which is the more common and earlier manifestation? 51th Annual Meeting of American Society of Neurology, Toronto, Canada, April 19-24, 1999

Sakakibara R, Uchiyama T, Hattori, Yamanishi T, Alpha-adrenergic blocking drugs on neurogenic voiding difficulty due to multiple system atrophy. 29th Annual Meeting of International Continence Society, Denver, USA, 1999

Sakakibara R, Uchiyama T, Hattori, Yamanishi T, Urinary dysfunction in pure autonomic failure. 29th Annual Meeting of International Continence Society, Denver, USA, 1999

榊原隆次、服部孝道、内山智之、朝比奈正人、山西友典。純粋型自律神経機能不全症(PAF)における排尿障害の検討。第40回日本神経学会総会。東京。1999.5月。

榊原隆次、服部孝道、内山智之、朝比奈正人：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。第36回日本臨床生理学会、千葉、1999。

榊原隆次、服部孝道、内山智之、山西友典。多系統萎縮症の排尿障害に対する α 交感神経遮断薬の効果。第6回日本神経因性膀胱学会、新潟、1999。

榊原隆次、服部孝道、内山智之、山西友典。Brown-Sequard 症候群における排尿障害の検討。第34回日本パラプレジア医学会、北九州市、1999。

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

[¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィを用いた Machado-Joseph 病における自律神経障害の検討

分担研究者 神田 武政 東京都立神経病院 神経内科
共同研究者 数田俊成、岩崎 彩、平井俊策 東京都立神経病院 神経内科

目的:ヨード-123-標識メヨードベンジルグアニジン([¹²³I] MIBG)はグアニチン類似物質であり、
[¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィによって、Machado-Joseph 病(MJD)の心臓交感神経機能
を評価する。

方法:対象は遺伝子診断にて確認された MJD19 例(平均 56 歳)で、健常者 20 例(平均 65
歳)を正常対照とした。[¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィは、左室心筋すべてを囲む領域(H)
と上縦隔(M)に関心領域(ROI)を設定し、心筋、上縦隔集積比(H/M)を算出した。

結果、考察: MJD 患者の[¹²³I] MIBG の心筋取り込みは、後期像で正常対照に比し有意に
低下し、心臓交感神経末端の機能異常が示唆された。交感神経性皮膚反応(SSR)異常例
では SSR 正常例に比して、H/M が有意に低下し[¹²³I] MIBG の取り込み低下と SSR 異常と
の間に、関係があると考えられた。[¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィは、MJD 患者におい
て自律神経障害の早期検出に有用と考えられた。

A. 研究目的

ヨード-123-標識メヨードベンジルグアニジン
([¹²³I] MIBG)はグアニチン類似物質であり、
ノルエピネフリン (NE) と同様に Na 依
存性の特異的神経内摂取機構 (uptake-
1) を介して交感神経の前シナプス小胞に取り
込まれると報告され、心疾患、糖尿病
の心臓交感神経機能評価に用いられている。
神経変性疾患においても近年パーキン
ソン病、自律神経障害を伴う多系統萎
縮症等で、[¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィ
の集積が低下すると報告されている。
Machado-Joseph 病(MJD)の自律神経障害
は比較的稀と考えられてきたが、起立性
低血圧、頻脈、発汗障害などの自律神経
障害が生じることが指摘され、MJD の心
臓交感神経機能を [¹²³I] MIBG 心筋シン
チグラフィを用いて評価することは、
有意義と考えられる。今回 [¹²³I] MIBG
心筋シンチグラフィによって、MJD の
心臓交感神経機能を評価したので報告す
る。

B. 研究方法

対象は遺伝子診断にて確認された
MJD19 例(平均 56 歳)で、健常者 20 例(平
均 65 才)を正常対照とした。[¹²³I] MIBG
心筋シンチグラフィは、安静下で
111MBq を右肘静脈より静脈内投与し、15
分後(早期像)と 3 時間後(後期像)に
MultiSPECT3 ガンマカメラでプラナ正面
像、心筋 SPECT を撮影した。プラナ正面
像では、早期像及び後期像においてそれ
ぞれ左室心筋すべてを囲む領域(H)と
上縦隔(M)に関心領域(ROI)を設定し、
各 ROI のピクセルあたりの平均カウント
を求め、心筋、上縦隔集積比(H/M)を算
出した。また交感神経性皮膚反応(SSR)
など他の自律神経検査との比較検討も行
った。結果は、平均±標準偏差(SD)で
表示した。平均値間の差の検討にはスチ
ューデント t 検定を用いた。危険率 p<0.01
の時に有意差があると判断した。実施に
あたっては、本人あるいは家族に十分な
説明をし同意を得た。

C. 研究結果

MJD の H/M 比は、後期像では正常対照

に比べ有意に低下していた（後期像 H/M 比:MJD 1.82 ± 0.39 , 正常対照 2.21 ± 0.23 , $p < 0.01$ ）。後期像では、H/M 比低下（正常対照平均-2SD 以下）が 19 例中 8 例で認められた。

SSR 異常例では SSR 正常例に比して、後期像 H/M が有意に低下していた（後期像: SSR 正常例 H/M 比 2.01 ± 0.31 、SSR 異常例 H/M 比 1.45 ± 0.12 , $P < 0.005$ ）。後期像 H/M 比は SSR が異常であった 6 例全例で低下し、SSR が正常であった 13 例中 2 例でも後期像 H/M 比は低下していた。以上の結果より後期像 H/M 比低下による心交感神経機能異常は、SSR 異常による sudomotor 系の異常よりも、鋭敏に検出できることが示唆された。交感神経優位の支配にある前壁、側壁で、正常対照に比して [^{123}I] MIBG の集積が有意に低下していることから、心臓交感神経機能異常が示唆された。

D. 考察

MJD では交感神経病変は軽微であるか、障害があったとしても中枢性もしくは節前性の障害が中心であるため、19 例中 8 例でのみ心筋の [^{123}I] MIBG 集積が低下していたと考えられる。MJD で [^{123}I] MIBG の集積が低下する原因として、交感神経節前病変の経シナプス効果により機能的な節後障害が生じ、集積が低下した可能性がある。

E. 結論

MJD 患者における [^{123}I] MIBG の心筋への取り込みは、後期像で正常対照に比し有意に低下しており心臓交感神経末端の機能異常が示唆された。また [^{123}I] MIBG の取り込み低下と SSR 異常との間に、関係があると考えられた。 [^{123}I] MIBG 心筋シンチグラフィは、MJD 患者において自律神経障害の早期検出に有用と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

数田俊成、林 理之、吉田光宏、平井俊策:Machado-Joseph 病における Iodine-123-labeled meta-iodobenzylguanidine 心筋シンチグラフィ。臨床神経 38(2):97-101, 1998.

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

脊髄小脳変性症における嚥下障害と咽頭内圧の関係

分担研究者 加知 輝彦 国立療養所中部病院 神経内科

共同研究者 長屋政博¹⁾、鷺見幸彦²⁾、山田孝子²⁾、柳澤信夫²⁾
1)国立療養所中部病院 リハビリテーション科
2)国立療養所中部病院 神経内科

研究要旨

videofluorographyを用いてSCD患者8例における嚥下障害を定性的に評価し、同時に咽頭内圧を測定し、VF所見との関連を調べた。また咽頭内圧と頸部の位置関係についても検討し、誤嚥予防法としてのchin down techniqueの効果を調べた。VF検査の結果で8例中7例で異常所見がみられ、そのうち4例が誤嚥を伴っていた。SCD患者の頸部中間位の咽頭内圧は、 34.8 ± 17.7 mmHgであり、屈曲位では、 62.4 ± 13.8 mmHgであった。対照の頸部中間位の咽頭内圧は、 62.1 ± 14.6 mmHgで、屈曲位は、 82.8 ± 13.8 mmHgであった。SCD患者では、健常者と比較して頸部中間位での咽頭内圧は低かった。それに対して、頸部を屈曲して嚥下させると、健常者の内圧に近づくことがみられた。SCD患者では誤嚥予防法としてchin down techniqueの有効性が、咽頭内圧より確認された。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)患者では、しばしば誤嚥を伴う嚥下障害が認められ、中には誤嚥性肺炎を引き起こす例もある。我々は、これまでも本研究においてvideofluorography(VF検査)上、SCD患者の嚥下障害では口腔期と咽頭期がともに障害され、多彩な所見を呈していたことを報告した。今年度は、VF検査を用いてSCD患者における嚥下障害を定性的に評価し、同時に咽頭内圧を測定し、VF所見との関連を調べた。また咽頭内圧と頸部の位置関係についても検討した。

B. 研究方法

対象はSCD患者8例(男性6例、女性2例)で、年齢は22-67歳、罹病期間は2-24年である。脊髄小脳変性症の臨床病型は、多系統萎縮症(MSA)1名、Spinocerebellar ataxia(SCA)4名、そのうちMachado-Joseph病(MJD)3例、Cortical cerebellar ataxia(CCA)3名、そのうち孤発性皮質小脳萎縮症(Sporadic CCA)1名であった。VF検査は、X線透視装置を用い、被験者は透視台上に垂直坐位をとり、非イオン性造影剤イオメブ

ロールを砂糖水で2倍に希釈した5 mlを嚥下してもらい、口腔・咽頭・喉頭における嚥下第1相から2相を正面像および側面像で観察した。映像はビデオテープに記録し、モニター装置にて再生し、分析評価した。咽頭内圧は、ゲールテック社製圧カトランスデュサーを被検者の右鼻より挿入し、喉頭蓋の高さに留置して、頸部中間位と屈曲位で水5 mlを嚥下したときの内圧を測定した。また対照群として神経学的に異常を認めない健常者男性3例、女性2例にも同様の検査を行った。対照群の年齢は21-54歳であった。

研究等の対象とする個人の人権擁護として、以下の項目を遵守した。1) インフォームドコンセントに基づき、同意を得た場合にのみ検査を行う。2) 測定結果については秘密を厳守し、患者本人から要請があった場合にのみ直接本人に知らせる。3) 患者のプライバシーを尊重し、いかなる個人情報も外部に漏れないように細心の配慮を行う。4) 専門学会あるいは学会誌に発表する場合は患者個人の情報としてではなく、結果全体のまとめとして発表を行う。

C. 研究結果

SCD患者8例全例自覚的嚥下障害がみられた。またSCD患者8例中7例でVF検査にも異常所見が認められた。VF検査において口腔期の異常を示す患者は4例であり、舌の動きの低下1例、造影剤の口腔内保持不良1例、咽頭への少量ずつの嚥下3例であった。咽頭期の異常を示す患者は6例であり、造影剤の喉頭蓋谷

貯留4例、誤嚥4例であった。

SCD患者の頸部中間位の咽頭内圧は、 34.8 ± 17.7 mmHgであり、屈曲位では、 62.4 ± 13.8 mmHgであった(図1)。対照群の頸部中間位の咽頭内圧は、 62.1 ± 14.6 mmHgで、屈曲位は 82.8 ± 13.8 mmHgであった(図2)。

D. 考察

本研究のVF検査結果によるとSCD患者8例中7例で、VF検査で異常所見がみられ、そのうち4例が誤嚥を伴っていた。咽頭内圧の結果から、SCD患者では、健常者と比較して頸部中間位で(通常の食事をする姿勢)での咽頭内圧は低かった。それに対して、頸部を屈曲して嚥下させると、健常者の内圧に近づいた。これまでの本研究で誤嚥予防法として、SCD患者ではchin downの有効性を報告したが、それが咽頭内圧より確認された。本研究では、VF検査結果と咽頭内圧との関連、特に誤嚥との関連は明らかではなかったが、今後症例を増やし検討していく予定である。

E. 結論

SCD患者で、頸部中間位および屈曲位ともに対照群に比して有意に咽頭内圧が低下していた。SCD患者では、嚥下時のタイミングの遅れだけでなく、咽頭内圧の低下が嚥下障害に影響していることが考えられた。

SCD患者では、頸部屈曲により咽頭内圧が上昇することにより、リハビリテーションテクニックとして用いられている

chin down technique が有効である理論的根拠となる可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nagaya M, Kachi T, Yamada T: Effect of swallowing training on swallowing disorders in Parkinson's disease. Scand J Rehab Med 31: 1-6, 1999.

2) 飯野昌樹, 徳田治彦, 近藤紀子, 加知輝彦, 安井章治: 脊髄小脳変性症に合併した原発性副甲状腺機能亢進症の 1 例. 内科 1999; 83: 397-399

3) 堀部賢太郎, 中村昭範, 山田孝子, 加知輝彦, 祖父江元: 良性家族性ミオクローヌスてんかんの体性感覚誘発磁界. 臨床脳波 1999; 41: 256-258

4) 加知輝彦: タルチレリンの変性疾患に対する臨床効果と作用機序. 日本医事新報, 1999, No. 3944, p.105-106

2. 学会発表

1) 阿部祐士, 伊藤健吾, 加藤隆司, 新畑豊, 加知輝彦, 祖父江元, 柳澤信夫: Machado-Joseph 病の局所糖代謝所見. 第 40 回日本神経学会総会, 1999 年 5 月 21 日, 東京

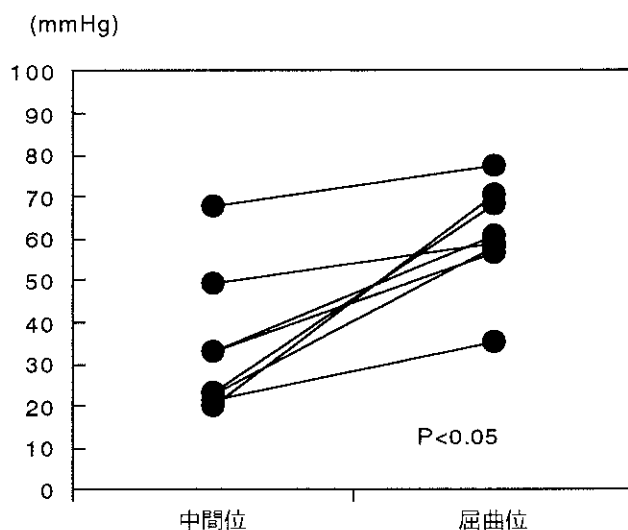


図1 脊髄小脳変性症患者における咽頭内圧

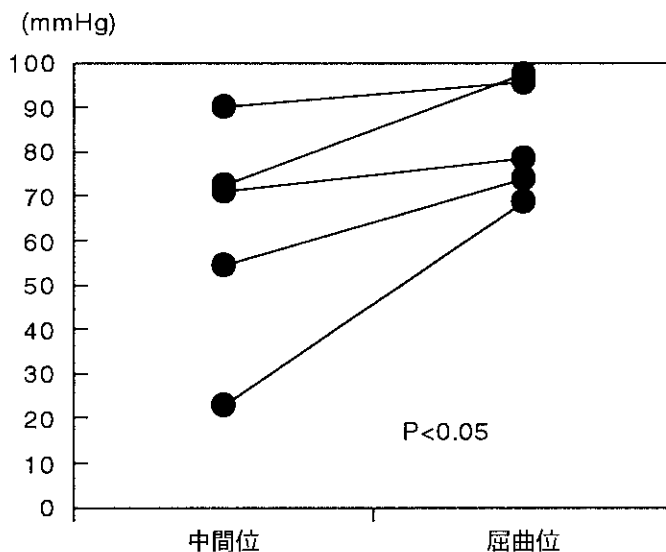


図2 健常者における咽頭内圧

脊髄小脳変性症における臨床機能評価に関する研究

分担研究者 中島 孝 国立療養所犀潟病院神経内科医長、臨床研究部病態生理研究室室長

研究要旨

脊髄小脳変性症では根治的な薬物治療がなく、対症療法が主体である。今後治療法の臨床的有用性を評価するためには、疾患の自然経過を客観的に評価し治療による変化を客観的に有意差検定する方法が必要である。将来、ポリグルタミン病に対する薬剤の臨床的有効性の評価するためにも同様である。今回、症例データを利用し横断的に評価したところ、Mchado-Joseph病、DRPLAにおいて脊髄小脳変性症における定量的臨床評価としてICARSとBIは高い相関を示し、有用であった。今後、ICARSとBIおよび各種エンドポイントデータを縦断的集積し分析すれば自然経過をあきらかにすることが可能であり、将来の治療技術の臨床評価に利用可能と考えられた。脊髄小脳変性症における音響分析はICARSと相関を認め定量的臨床評価に利用可能と考えられた。眼球運動により、fMRIでの小脳活性化領域を認め、fMRIによる小脳機能評価法は脊髄小脳変性症に対しても将来可能性がある方法と考えられた。

A. 研究目的

遺伝性脊髄小脳変性症では根治的な薬物治療がなく、対症療法やリハビリテーションによるアプローチが主体であるが、疾患や患者ごとの自然経過を客観的に評価し対症療法やリハビリテーションをおこなうことによりおきる症状や機能的な変化・経過を客観的に有意差検定する方法が必要である。将来に向けてのポリグルタミン病に対する薬剤の臨床的有効性の評価についても同様である。医学生物学的な評価として遺伝子診断とCAG repeat数の算出を行い、その上で臨床的評価の評価スケールとしてのInternational Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS)と日常生活動作の評価尺度であるBarthel indexに着目して研究を行っている。QOL評価としてはSF36があるが寝たきりになってもQOLの向上を検討するような疾患群においてはスケールアウトしてしまい十分な評価ができない。臨床的な有意性の評価を行う場合rating scaleによる有意差検定とend pointによる生存曲線の一般化ウイルクソン検定などの手法がある。二重盲検法をとらない場合やmulticenter trialの場合critical path, 看護・介護法の同一性が問題となると思われる。今回われわれは実際の脊髄小脳変性症の症例データを利用し、ICARSと日常生活動作の評価尺度であるBarthel indexの横断的な分析を試みた。その他に臨床症状の客観的評価の試みとし

て小胞性構音障害の音響分析、眼球運動のfunctional MRIでの評価をおこなった。

B. 研究方法

1. 臨床症状の評価尺度・ADL評価尺度：ICARS, International Co-operative Ataxia Rating Scale(The ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology, Journal of Neurological Science 145(1997) 205-211)を利用し当院などの脊髄小脳変性症患者を対象に臨床的重症度を数値的に評価可能であるか検討した。また、同時に身体障害の自立度を数値的に評価する目的でBarthelインデックス(BI)も評価した。
2. 小脳性構音障害の音響分析：方法：Machado-Joseph病(MJD)7例、小脳皮質萎縮症(CCA)7例(うちSCA6 4例)、健常者13例の/ka/の単音節繰り返しの構音をデジタル録音(DAT)し、コンピュータ入力した後、音声解析ソフト(Sound Scope)でm-P(mean of period), CV-P(CV of period), CV-A(CV of amplitude)を分析した。
3. ファンクショナルMRI(fMRI)による小脳機能解析：眼球運動のサッケードを利用して主に小脳での賦活部位を測定した。正常被験者5名を対象にした。1.5T、MRI SHIMADZU EPIOSにてfMRIを撮像した(Field

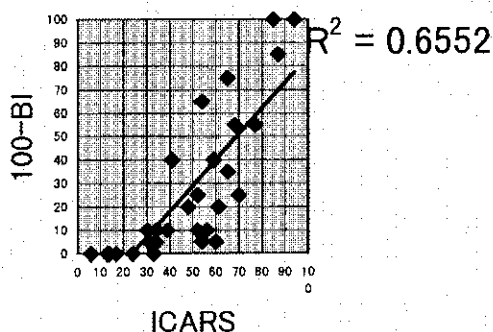
Echo-EPI, TR10秒、5mm pitch, 25slice, 60 acquisition)。画像処理はDr. View 5.05(旭情報システム)、眼球運動刺激と眼球運動測定はOber2 (Permobil, Sweden)を利用した。2秒周期のサッケード刺激 (regular と random) をスクリーンにより提示した。30秒ごとに固視刺激と入れ替えた。眼球運動はOber2により同時測定を行った。ボクセルごとのcross correlationで活性化部位を描出した。

(倫理面での配慮)

協力していただいた被験者にはインフォームドコンセントをおこなった。また、プライバシーを守るため、十分な情報保全をおこなった。

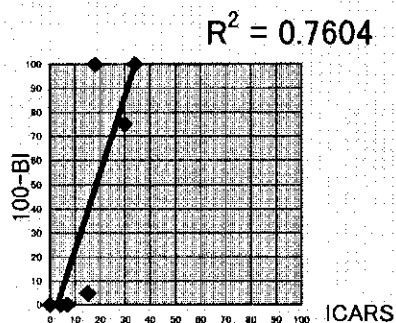
C. 研究結果および考察

1. 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) (長寿科学研究事業H9-H11年) の国立病院等総合情報ネットワークHOSPnetを使った症例データベース研究で、ケア技術・将来の臨床試験を念頭おき、SCD、ALSなどが進められている。その中の当院患者を中心とした一部のデータを再解析した。Machado-Joseph病: 平均年齢55.5歳(n=44, SD=13.1) ICARS=46.3 (SD=23.6) BI=65.3 (SD=36.7) DRPLA: 平均年齢54歳 (n=10, SD=19.1) ICARS=33.8(SD=15.1) BI=46.6(SD=22.3)であり、ICARSはMJDよりもDRPLAの方が低く小脳症状が少なかったがBarthel indexでの自立度は悪かった。それぞれの疾患に対して相関分析をおこなった。左



段図はMachado-Joseph病についてBIとICARSの相関を示した。BIは100点満点であるが100-BIを示した。右段図はDRPLAについて同様に示した。両者とBIとICARSの相関は高かつ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を評価するには注意が必要である。

2. /ka/の繰り返し構音の発声速度 (m-P) は、CCA、MJD、健常者の順に有意に低下しており、CCA群に発声強度の変動 (CV-P) の大きい症例を多く認めた。脊髄小脳変性症全体のICARSスコアと比較したところm-Pでは $p < 0.05$, CV-Pでは $p < 0.01$ の有意差をもって相関直線と対応していた。このため、臨床評価の定量的評価として、薬剤などの有効性の評価に利用できる可能性がある。また、音響分析で疾患単位ごとの特徴も明らかにしうる可能性も示唆された。
3. Ober2による眼球運動解析はfMRI撮像中であってもノイズなく被験者のサッケードによる眼球運動を測定可能だった。しかし、Ober2で眼球運動を同時測定する場合はField Echo-EPIの画像はOber2の装着部位付近の前頭葉画像の描出が不充分になり、画像全体のゆがみも増加した。このため、同時測定によるfMRI画像は前頭葉を中心に十分に評価できない部分があった。Ober2装着、非装着のデータをまとめると、fMRIを利用し、サッケード刺激によりFEF、後頭葉、小脳などの部位で活性化部位が描出された。fMRIのサッケード刺激で有意に小脳に賦活部位が認められた。今後fMRIをもちいて患者群での臨床的な有用性を検討したい。

E. 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な。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。脊髄小脳変性症におけるICARSと音響分析は高い相関を認め定量的臨床評価に利用可能と思われた。眼球運動により、fMRIでの小脳活性化領域を認め、fMRIによる小脳機能評価法は脊髄小脳変性症にたいしても将来可能性がある方法と考えられた。

D. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 神経内科領域での医療情報システム活用，臨床医，1999. 4. 10，中外医学社，中島 孝.
- 2) Ultrafast Magnetic Resonance Imaging in Medicine. Cerebral Lateralization of the Human Color Center as Revealed by Functional MRI., 1999, Elsevier Science. B. V., T. Nakajima, Y. Kobayashi, N. Fukuhara.

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

Machado-Joseph 病に対するテトラヒドロピオプテリン治療 : 1.作用機序に関する一考察

分担研究者 酒井 徹雄 国立療養所筑後病院神経内科
共同研究者 石橋 正敏 久留米大学医学部放射線科核医学部門

研究要旨 : ^{123}I -iomazenil SPECT を 4 名の Machado-Joseph 病患者に施行し統計学的に有意の benzodiazepine 受容体結合の低下を認めた。テトラヒドロピオプテリン治療により、この受容体結合の低下が改善する可能性があり、今後の課題である。

A. 研究目的

我々は、平成 8 年度本班会議以降テトラヒドロピオプテリンがマシャドジョセフ病 (MJD と略) の運動失調を改善させる旨^{1,2}、報告してきた。しかしながらテトラヒドロピオプテリンの作用機序は不明である。今回、benzodiazepine 受容体に対して高い親和性と特異性を有する ^{123}I -iomazenil SPECT を施行し作用機序に関する一考察を試みた。

B. 方法と対象

1. 対象 : 4 名の MJD 患者 (34~57 才、全員男性) と健康男性 6 名 (24~61 才) であり全員、benzodiazepine 系薬剤は服用していない。検査の意義、副作用など説明後に全員より同意書を頂いた。

2. 方法 : SPECT は ^{123}I -iomazenil を 167 MBq 静注後、20 分 (early image)、3 時間後 (delayed

image) に撮影した。ligand-receptor binding を binding potential 計算して調べた。

3. 評価方法 : 二つの方法で評価した。3 名の判定医に事前情報を教えずに目で診た評価 (=visual analysis) と binding potential 計算し統計学的に健康男性群と比較した。

C. 研究結果

1. visual analysis: grade 4 (著明低下) 1 名、grade 3 (中等度低下) 2 名、grade 2 (軽度低下) 1 名であった。

2. Binding Potential: 測定した全ての領域 (前頭~後頭葉、線条体、視床、小脳) において健康成人群と比較して統計学的に有意に約半分にまで低下していた。

D. 考察

我々の予想に反して、小脳以外の大脳皮質、線条体、視床でも Bp の低下を認めたことは、これらの