

#### E. 結論

本生検レポジトリーの活用により、前駆的研究が進められ、一定の成果が上がった。これらの研究は、患者検体を用いなければなしえなかったものであり、本生検レポジトリーの果たした役割は極めて大きい。今後も、神経・筋疾患の病因・病態解明には、患者検体の利用が不可欠と考えられ、本レポジトリーの果たす責務は大きいと思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

- Nishino I, Fu J, Tanji K, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature* 2000; 406: 906-910.
- Yan C, Ikezoe K, Nonaka I. Apoptotic muscle fiber degeneration in distal myopathy with rimmed vacuoles. *Acta Neuropathol* 2001; 101: 9-16.
- Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, et al. Mitochondrial Neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000; 47: 792-800.

#### H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

らい性末梢神経障害における神経周膜の形態学的検討

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：10例のハンセン病患者の生検末梢神経を用い、らい性末梢神経障害における神経周膜の形態学的変化について検討した。光顕では、病変の高度な例で神経周膜の肥厚がみられ、病変の軽度な例では神経周膜下浮腫がみられた。電顕では、病変の高度な例で神経周膜の basal lamina がほぼ完全に消失し、軽度な例で basal lamina の部分的消失や分裂がみられた。らい性末梢神経障害では、病型に関わらず神経周膜の基底膜異常が共通して認められ、その神経障害発生機序に重要な役割を果たしていることが推定された。

A. 研究目的

我々は、これまで種々の末梢神経疾患における神経周膜の異常について、形態的および免疫組織学的に検討してきた。らい性末梢神経障害の末梢神経病理所見では、著明な軸索障害に加え、神経周膜の肥厚も報告されている。今回我々は、らい性末梢神経障害における神経周膜の形態学的変化について検討した。

B. 研究方法

対象は、らい性末梢神経障害患者10例（T群6例、L群4例）の生検末梢神経を用いた。方法は、生検腓腹神経をエポソ包埋し、トルイジンブルー染色および電顕で観察した。本研究を施行するにあたり口頭で informed consent を得た。

C. 研究結果

光学顕微鏡では、病変の高度な例では、神経周膜は高度に肥厚していた。病変の軽度な例では神経周膜下浮腫がみられた。電子顕微鏡では、病変の高度な例では、神経周膜の basal lamina はほぼ完全に消失していた。神経周膜に光顕的にほとんど異常のみられない例でも basal lamina の部分的消失や分裂がみられた。このような basal lamina の異常はT群とL群で共通してみられ、病型に関わらずらい性末梢神経障害に

共通して認められた。

D. 考案

ハンセン病ニューロパチーは神経軸索が破壊される疾患と考えられていたが、今回の検討により、神経周膜の障害がハンセン病ニューロパチーの特徴であることが明らかとなった。神経周膜は神経血管関門として働き、この障害が神経軸索の変性を引き起こす原因と考えられた。

E. 結論

らい性末梢神経障害では、病型をとわず神経周膜の基底膜異常が存在し、本疾患にきわめて特徴的な所見と考えられた。この神経周膜異常は、らい性末梢神経障害の病態に重要な役割を果たしていることが推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

生検末梢神経を用いたハンセン病ニューロパチーにおける病理学的研究。神経進歩 43(6):929-942, 1999.

2. 学会発表

Leprous Neuropathy: Morphological Study Of Biopsied Peripheral Nerves. XIVth International Congress of Neuropathology. 3-6 September 2000, Birmingham, England, UK.

重症型Kearns-Sayre症候群の進行における変異ミトコンドリアDNAの推移

—Quantitative competitive PCRによる解析—

分担研究者 石川幸辰 国立療養所八雲病院小児科 副院長

研究要旨 重症型Kearns-Sayre症候群（KSS）の予後については、不明の点が多いが、急激な意識障害から4年6ヵ月の経過で死亡した重症型KSS自験例では、意識障害の病因は大脳白質病変が進行したためと思われた。変異mtDNAのquantitative competitive PCRの解析から、欠失mtDNAの顕著な増加よりむしろ、野性型mtDNAの減少が病態の進行に関与していることが示唆された。

[はじめに] 慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)に心伝導障害、網膜色素変性症を伴うKearns-Sayre症候群(KSS)の予後については、不明の点が多い。KSSは、通常小児期に発症し、予後については、合併する心障害、腎障害の程度によると言われている。

[研究対象および方法] 対象のKSS患児は、10歳時、筋力低下、眼瞼下垂、難聴、知能低下を主訴に北海道大学小児科受診。低Ca、Mg、K血症、高レニン、アルドステロン血症、低身長、網膜色素変性症を認め、腎生検、筋生検にて偽性Batter症候群を合併したKSSと診断された（文献1：今回の共同研究者である国立精神・神経センター疾病第2部 後藤雄一先生の原著報告）。16歳時に国立療養所八雲病院入所。急激な意識障害から4年6ヵ月の経過で死亡した。変異mtDNAのquantitative competitive PCRの解析により、欠失mtDNAを定量的に解析した。生検で得られた骨格筋(1987)を今回の共同研究者である後藤雄一先生よりご恵与された。また、生検、剖検で得られた大胸筋(1996)、大胸筋(1997)、末梢白血球(1997)、髄液沈渣(1997)での欠失mtDNA率を求めた。

[研究結果] 変異ミトコンドリアDNAの欠失率は、骨格筋(1987)、剖検で得られた大胸筋(1996)、大胸筋(1997)、末梢白血球(1997)、髄液沈渣(1997)は、各々61、39、49、65、60%と著明な増加は認めなかったが、野性型

mtDNAは骨格筋(1987)を100%とすると、各々、58、29、35、46%と有意に減少していた。また、白血球では、欠失mtDNA以外にmtDNAのdirect tandem duplicationが確認された。

[考察] 意識障害は大脳白質病変が進行したためと思われたが、欠失mtDNAの顕著な増加よりむしろ、野性型mtDNAの減少が病態の進行に関与していることが示唆された。KSSでlarge scale deletionを認める場合、欠失により、mtDNAの複製も障害されるため、細胞のturn overの早い組織では、野性型mtDNAの減少となって、さらに、細胞の機能障害に関与するものと推察された。要旨は、第40回日本小児神経学会総会（平成10年6月、横浜）で発表した。また、この成果は、文献2として掲載された。

文献（論文発表）

1. Goto Y-I, Itami N, Kajii N, et al: Renal tubular involvement mimicking Bartter syndrome in a patient with Kearns-Sayre syndrome. J Pediatr 1990;116:904-910.
2. Ishikawa Y, Goto Y-I, Ishikawa Y, Minami R: Progression in a case of Kearns-Sayre syndrome. J Child Neurol 2000;15:750-755.

## 国立Research Resource Bank(BrainBank)の整備とそのネットワーク を利用した神経・筋疾患の臨床研究の推進

分担研究者 木村 格（国立療養所山形病院神経内科）  
研究協力者 亀谷 剛、関 晴朗、清水 洋、高橋健二  
（国立療養所山形病院神経内科）  
木村伯子（東北大学医学部第二病理、東北労災病院病理）

研究要旨：国立精神神経センター武蔵病院を拠点とした全国国立療養所など専門病院の脳バンク・ネットワークの中で、当院は東北地方拠点病院の1つとして、神経難病の病理診断・遺伝子解析および剖検と生検研究材料の登録・管理・追跡システムの基盤整備を行った。単一施設での研究材料の確保と登録症例数の増加は計るために、近傍県の大学研究室、基幹国立療養所神経内科との間で研究連絡会議をもち、支援サブ・ネットワークを構築して、研究材料の共同管理および共同利用への可能性を求めた。

### A. 研究目的

本研究ネットワーク構築の目的に沿って、当病院に東北地方における神経・筋疾患の研究を促進するために必要な剖検・生検材料の登録・管理・再分配のできる脳バンクの機能と施設設備を行う。単一施設での研究材料確保と登録の不足を補うために近隣の大学と基幹病院神経内科施設との間で、研究支援ネットワークを構築し、事業の促進を計る。合わせて、脳バンクを応用した神経・筋疾患を対象にした分子生物学的基礎・応用研究の推進を計り、本研究事業の成果を検証する。

### B. 主な研究成果

#### (1) 拠点病院における機能付与と施設整備

東北大学医学部神経内科、病理学教室、(財)広南病院病理部門、山形大学医学部第三内科、病理学教室に病理解剖および病理診断について契約を締結し、本研究班で定められた運営ガイドラインにもとづいて研究材料の採集と登録・管理を可能な環境を整えた。全国平均に比較して当該地域に特異的に有病率の頻度が高い、脊髄小脳変性疾患を中心とした神経難病を対象にして、遺伝子診断と病態解明のためにDNA, RNA解析など遺伝子研究のできる基盤整備を行った。

#### (2) 東北管内国立療養所神経内科とのサブ・ネットワークの構築

平成12年11月には東北管内の9国立療養所、病院神経内科担当医及びそれらの施設長に

参加を呼び掛け、神経政策医療ネットワーク・東北サブ会議を開催した。その中で当院及び国立療養所宮城病院に機能している本研究班脳バンクを紹介、その共同登録および共同利用を協議した。本年度の他施設との共同利用による研究は、遺伝性脊髄小脳変性症の疫学的調査とその遺伝子診断について山形大学医学部第3内科と国立療養所米沢病院と、神経内分泌腫瘍を対象とする分子生物学的研究を東北大学医学部病理、東北労災病院病理との間で実施した。

### C. 主な発表論文及び学会発表

①Kimura N, Kimura I et al(2000): Immunohistochemical expression of chromogranins A and B, and prohormone convertase 2 and 3, and amidating enzyme in carcinoid tumors and pancreatic endocrine tumors. *Modern Pathology* 13:140-148

②Kimura N, Kimura I et al(2000): Synaptotagmin I expression in mast cells of normal and neoplastic human tissues, and human mast cell line, HMC-1. 3rd International Academy of Pathology 15-20 Oct 2000, Nagoya

③木村 格、亀谷 剛 (1999) Spinocerebellar Type 1(SCA-1) in Spinocerebellar degeneration compiled Work(阿部康二編集) 振興医学出版, pp.11-18

分担研究報告書

筋ジストロフィー遺伝子に関する研究

分担研究者 石原傳幸 国立療養所東埼玉病院 副院長

研究要旨：Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の1/3はジストロフィン遺伝子の微小変異が原因となっている。しかしジストロフィン遺伝子の微小変異は検出が困難なことから微小変異については未検出で残された検体も多く存在する。本年度はこのような筋生検試料について微小変異を検討した。サザンブロット法でジストロフィン遺伝子に異常を検出できなかったDMD 7名の筋生検試料からRNAを抽出し cDNA を直接塩基配列決定し変異の検索を行った。対象検体のうち5例にナンセンス点変異を、また2例に1または2塩基欠失を認めた。本研究の結果より、微小変異の検索がなされずに残されたDMD患者の筋生検検体全例よりジストロフィン遺伝子の微小変異が検出できた。筋生検検体の微小変異の検索にもジストロフィン cDNA の直接塩基配列決定法は有用な手段のひとつと考えられた。

研究目的

現在DMDの約30%の原因とされる微小変異を簡単にスクリーニングする技術はないが、患者からの生体試料を保存管理しておけばこれらの異常も将来の技術によって解明される可能性が高い。実際に以前にジストロフィン遺伝子解析目的で採取された試料が微小変異未検出のまま保存されている場合がある。われわれはこれまで本研究班で凍結保存した脾臓が従来の遺伝子検査に使用できること、またイントロンを含む微小変異の検出が直接塩基配列決定法にて可能であること、微小変異の保因者診断が可能であることを明らかにした。今年度は微小変異が未検出のままのDMD患者の筋生検保存試料のジストロフィン遺伝子の変異について検討する。

研究方法

対象は国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部DNA診断・治療室に保存されているDMD患者の筋生検検体7件で、いずれもジストロフィン cDNA をプローブとした定量的サザンブロット法で変異が検出できなかった患者である。検体からRNAを抽出し逆転写反応でジストロフィン cDNA を合成し、nested PCRで増幅した後、直接塩基配列決定を行った。

研究結果

対象となったDMD患者検体のうち5名でジストロフィン cDNA にナンセンス点変異を認めた。この5例のナンセンス点変異の部位は今まで報告された部

位ではなかった。また残り1例では1塩基欠失を、1例では2塩基欠失を認め、それぞれフレームシフトの原因となっていた。

考察

ジストロフィン遺伝子の変異は多くが1エクソン以上にまたがる欠失または重複であるが、われわれはDMDの約40%は微小変異であることを報告してきた。従来微小変異の検索には効率的な方法がなく、multiplex PCR法やサザンブロット法でジストロフィン遺伝子に異常が検出できない場合はそれ以上微小変異の検索が行われず検体が保存されていることが多い。今回、われわれはスクリーニングで欠失や重複が検出できないDMD患者の筋生検試料について、直接塩基配列決定法を用いて微小変異の検索を行い、7件の全例に微小変異を検出した。また前年度までに検討していた末梢血リンパ球からのRNAと比較して、筋生検検体からのRNAではより効率的に検索を行うことが可能であった。直接塩基配列決定法によるジストロフィン遺伝子の微小変異の検索は凍結保存された筋生検検体の変異の検索にも有効であることが確認できた。

結論

今回の研究からジストロフィン cDNA の直接塩基配列決定法により凍結保存されている筋生検検体からジストロフィン遺伝子の微小変異を検出することが可能であり、微小変異によるDMD家系の遺伝相談や保因者診断に有用な情報をもたらすと考えられた。

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

Marinesco-Shögren 症候群の長期フォロー中に繰り返し施行した筋生検組織像の  
変化に関する研究

分担研究者 宮内 潤 国立小児病院研究検査科長  
研究協力者 二瓶健次 国立小児病院神経科医長

研究要旨

20年間の経過観察中に2度の筋生検を施行した Marinesco-Shögren 症候群を経験し、その生検組織像を比較検討した。第1回の筋生検（2歳7ヶ月）では間質の脂肪変性が著明、筋繊維は大小不同があり一部壊死が見られた。酸性フォスファターゼ染色で酸性フォスファターゼ陽性の rimmed vacuoles が多数認められた。16歳時に2度目の筋生検が施行された。筋所見は間質の線維化、脂肪変性が著明で、筋線維の大小不同も著明であり、筋組織所見の悪化がみられた。Rimmed vacuoles は少数に見られた。この長期フォロー中に運動障害、筋力低下は進行し、病理所見に一致する結果であった。本例では、生検バンクを利用して長期経過症例の臨床像と病理所見の変化をあわせて考えることが可能となった。疾患の病態を知るうえで、生検検体の長期バンク化の有用性が示された。

A. 研究目的

過去3年間で神経、筋生検は当院神経科では21例であった。これに比し、脳の剖検は死亡7例のうち3例であった。近年小児神経疾患のケア技術の進歩により、長期間生存して、気管切開、ときには人工呼吸器を装着されてケアされた後に死亡する例が多くなったので、死亡された時点でこれ以上に体に侵襲的な操作を加えたくないという意志が強く剖検が拒否されるケースが多くなってきた。逆にいえば、脳バンクとして貴重な臓器を蓄積しておくことは重要なことである。一方生検においても、幼少時期に1回目の生

検で診断されても、その後も長く経過を見ている例が多くなり、その後の臨床的な変化やその後の検査技術の進歩により2回目の生検の必要性が出てくる例も多くなってきた。その意味で生検試料のバンクを利用して、組織所見の変化を比較観察しうることは、意義が深い。

B. 研究方法

今回、2歳7ヶ月時と19歳時の2回の生検を行なった Marinesco-Shögren 症候群の1例を経験したので、その2度の生検時の組織所見の違いを比較検討した。

（本研究は診断を目的として採取された

生検標本の観察によるものであるため、倫理面での問題点はない。)

### C. 研究結果

症例は現在 21 歳の男性 (初診時 2 歳)。主訴は筋緊張の低下、精神発達の遅れ。妊娠、分娩時期にはとくに問題はなく。生後しばらくは哺乳も良好で、発達の異常も気づかれなかった。生後 6 ヶ月におなっても頸定がなく検査が施行された。1 歳になっても頸定がないため、当院に来院し、生後 2 歳 7 ヶ月に入院した。顔貌はややミオパチー様で、高口蓋あり、全身の筋緊張は低下していた。関節拘縮はみられていない。深部健反射はみられず、ミオトニー現象も見られていない。血液生化学で、CK : 413IU/l、乳酸 : 7.5mg/dl、ピルビン酸 : 0.63mg/l で CK の軽度上昇が見られた。アミノ酸分析、有機酸分析は正常。筋電図、末梢神経伝導速度。脳波、ABR は正常であった。CT で症の萎縮が軽度に見られた。第 1 回の筋生検 (2 歳 7 ヶ月) では間質の脂肪変性が著明、筋繊維は大小不同があり一部壊死が見られた。酸性フォスファターゼ染色で酸性フォスファターゼ陽性の rimmed vacuoles が多数認められた。臨床的には、その後 7 歳頃から視力障害に気づかれ、白内障が指摘され 8 歳時に手術が施行された。筋症状、小脳萎縮、白内障、筋組織所見から **Marinesco-Shögren** 症候群と診断された。運動発達は 4 歳でつかまり立ち、7 歳で支持歩行、知的には 3 歳で発語、6 歳で 2 語文で、知能障害も見られた。

16 歳時に 2 度目の筋生検が施行された。筋所見は間質の線維化、脂肪変性が著明

で、筋線維の大小不同も著明であった。Rimmed vacuoles は少数に見られた。

Type1 fiber 40%, type 2A fiber 50%, type2C fiber 10% であった。筋組織では進行が見られていた。CK は 3204IU/L 筋 CT では大腿四頭筋、半腱膜様筋の萎縮が見られた。

### D. 考察

本症例は 20 年間の経過観察中に 2 度の筋生検が施行され、運動発達障害、知能障害、白内障、小脳萎縮、筋組織で rimmed vacuoles が見られるなどから、**Marinesco-Shögren** 症候群と診断された。rimmed vacuoles は本症に特徴的な所見であるが、本症のほかにも封入体筋炎、遠位型ミオパチー、眼咽頭遠位型ミオパチー、大腿四頭筋ミオパチーなどにも見られる。筋病理所見では筋ジストロフィーに類似した壊死再生があると考えられるが、自己貪食能が亢進している。rimmed vacuoles の見られた筋線維の核染色質の濃縮、空包化、fragmentation が見られ、核変化と rimmed vacuoles の形成には密接な関係があると示唆されている。核変性により筋線維の変性、破壊が引き起こされ、この変化した筋線維はリソゾームにより貪食され、myelin figure を形成する。これは筋ジストロフィーがマクロファージにより貪食されるのと異なるところであるといわれている。

### E. 結論

20 年間の経過観察中に 2 回の筋生検を施行した **Marinesco-Shögren** 症候群を報告したが、この間に臨床症状の変化、進

行がみられ、筋組織所見の変化とあわせて考えることは疾患の病態を知る上で有用であった。その意味でも生検検体の長期のバンク化が必要であり、バンク化された組織の利用結果が臨床の場にも還元されることによって、より有用なものとなると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(英文)

- 1) Nakajima Y, Kawakubo K, Kuriyama Y, Miyauchi J, Ohyashiki K: A clustered dense body in a patient with splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Haematologica* 2001:86 (in press)
- 2) Saito Y, Oka A, Mizuguchi M, Motonaga K, Mori Y, Becker LE, Arima K, Miyauchi J, Takashima T: The developmental and aging changes of Down's syndrome cell adhesion molecule expression in normal and Down's syndrome brains. *Acta Neuropathol.* 100:654-664, 2000
- 3) Shen L, Tsuchida R, Miyauchi J, Saeki M, Honna T, Tsunematsu Y, Kato J, Mizutani S: Differentiation-associated expression and intracellular localization of cyclin-dependent kinase inhibitor p27<sup>KIP1</sup> and c-Jun co-activator JAB1 in neuroblastoma. *Int. J. Oncol.* 17:749-754, 2000
- 4) Kohda E, Iseki M, Ikawa H, Endoh M, Yokoyama J, Mukai M, Hata J,

Yamazaki H, Miyauchi J, Saeki M: Pancreatoblastoma: Three original cases and review of the literature. *Acta Radiol.* 41:334-337, 2000

- 5) Tsunematsu Y, Yoshizawa Y, Miyauchi J, Iijima T, Konishi M, Miyaki M: A novel case of Wilms' tumor followed by colon cancer, both showing microsatellite instability. *Oncology* 58:159-160, 2000

(和文)

- 1) 松岡健太郎、宮内 潤：肝芽腫を合併した 18 トリソミー症候群の 1 例。こども医療センター医学誌 28：38, 2000
- 2) 松岡健太郎、宮内 潤：分子生物学的研究のための検体処理・保存法。小児外科 [特集：小児固形腫瘍の分子生物学 (その 2)] 32(10):1014-1018, 2000
- 3) 松岡健太郎、宮内 潤：新生児鼻・副鼻腔腫瘍の 1 例。こども医療センター医学誌 28：267, 1999

##### 2. 学会発表

- 1) 金子安比古、並木剛、小林泰文、棚木信男、恒松由記子、宮内 潤、駒田美弘：2q23-q31 領域は肝芽腫で高頻度に増加しており、この領域増加を示した患者の予後は不良である：CGH と染色体による分析。第 59 回日本癌学会総会 (2000 年 10 月 4-6 日、横浜)
- 2) 熊谷昌明、伊藤千賀子、塩田曜子、長山ハルナ、佐伯守洋、本名敏郎、黒田



達夫、田中潔、中野美和子、古村眞、宮内 潤、松岡健太郎、正木英一、恒松由記子：CPM+THP-ADR+VCR、IFO+VP16による化学療法、Bu+L-PAMを前処置とする自家骨髄移植で治療を行った Ewing 肉腫/PNET の3例。第16回日本がん学会総会(2000年11月27-28日、大宮)

3) 熊谷昌明、長谷川有紀、塩田曜子、伊藤千賀子、宮内 潤、清河信敬、藤本純一郎、恒松由記子：初診時CD56陰性であった myeloid/NK 白血病の一例。第42回日本小児血液学会総会

(2000年9月21-22日、大阪)

4) 古村眞、本名敏郎、田中潔、桑島成央、升水康二、松岡健太郎、宮内 潤：小児膵管胆道合流異常症の癌関連遺伝子以上と病理組織学所見の検討。第37回日本小児外科学会総会(2000年5月30~6月1日、福岡)

5) 前沢真理子、五十嵐鐵馬、清水俊一、宮内 潤、上石晶子、関亮：Goldenhar 症候群の1剖検例。第103回日本小児科学会総会(2000年4月14-16日、和歌山)

# 厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業） 分担研究報告書

部分発作重積で発症し、遺伝子解析にて複合ヘテロ変異（R370W/T409I）  
を認めた成人型異染性白質ジストロフィーの1例

分担研究者 齋田 孝彦 国立療養所宇多野病院長

研究要旨：部分発作重積で発症した成人型異染性白質ジストロフィーの1例を報告した。神経学的には痴呆，前頭葉徴候，動作緩慢，四肢の深部腱反射低下を認めたが，成人型の特徴である精神症状，性格変化等の精神障害は全く認めなかった。リンパ球および皮膚線維芽細胞中のアリルスルファターゼ A 活性は，正常の10%以下に低下していた。腓腹神経生検では，有髄線維の減少およびシュワン細胞のリソソーム内に異染性を示す myeloid 物質の蓄積を認めた。遺伝子解析にて，アリルスルファターゼ A 遺伝子の新しい複合ヘテロ変異（R370W/T409I）が明らかになった。

## A. 研究目的

異染性白質ジストロフィー（MLD）は，中枢神経，末梢神経，胆嚢，腎臓，膵臓などにスルファチドが蓄積し，進行性の精神障害，運動障害をきたす疾患であり，発症年齢および臨床像により先天性，乳幼児型，若年型，成人型の4型に分類されている。このうち成人型は思春期以降に痴呆，妄想，性格変化などで発症し，他の神経症状が加わることが多い。今回我々は，部分発作重積で発症し，経過中に精神症状，性格変化等の精神障害を全く認めなかった成人型 MLD の1例を経験し，遺伝子解析により新しい複合ヘテロ変異を見出したので報告する。

## B. 症例報告

患者：36歳，男性，元調理師。

主訴：意識消失を伴う部分発作重積。

既往歴：32歳で胆嚢摘出術を受けた。

家族歴：特記事項はなく，血族結婚

も認めない。

現病歴：30歳で意識消失を伴う右顔面，右上下肢の強直間代痙攣の重積にて発症した。それ以後徐々に計算力が低下した。31歳2度目の部分発作重積を認めた。32歳部分発作重積が年7回と頻回になってきた。この頃にはMMSEは8点と重度の痴呆を認め，頭部MRIではびまん性の脳萎縮，脳室拡大を認めた。34歳より部分発作重積の頻度は減少したが，痴呆，日常生活動作の低下は徐々に進行した。36歳不慮の事故で死亡した。

32歳時の本院入院時現症：一般内科学的には，凹足以外には異常所見を認めない。神経学的には，MMSEが施行できないほどの高度の痴呆を認めるが，精神症状，性格変化などは認めない。脳神経系では特に異常を認めない。運動系では，筋力低下，筋萎縮はなく，動作緩慢を認める以外は異常を認めない。深部腱反射は上下肢ともに

低下し、前頭葉徴候の口尖らし反射が陽性である。バビンスキー反射は認めない。知覚系では明らかな自覚症状は認めず、小脳系でも異常を認めない。歩行は緩慢であった。

検査所見：尿検査、血液一般には異常なし。生化学にて $\gamma$ -GTP 397 U/lの上昇を認めた。血清検査、甲状腺・副腎機能は異常なし。髄液検査では蛋白 157 mg/dl の上昇を認めた。心電図異常は認めない。脳波では全般性の徐波化がみられ、時にびまん性の鋭波を認めた。聴性脳幹反応では両側 II 波以降は導出不能であった。

頭部 MRI では前頭・側頭葉が左優位に中等度萎縮し、小脳も虫部優位に中等度の萎縮、脳幹も軽度～中等度の萎縮を認めた。T2強調画像では、大脳白質のびまん性の高信号化がみられ、特に前頭葉白質で顕著であった。著明な第3脳室、側脳室の拡大、脳梁の菲薄化も認めた。脳血流シンチ ( $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT) では、左優位の両側前頭・側頭葉および左頭頂葉において脳血流の低下を認めた。

末梢神経伝導検査では、上下肢とも感覚神経の活動電位は導出不能であった。運動神経では、正中神経、尺骨神経、脛骨神経のいずれも遠位潜時の延長（それぞれ 7.6ms, 5.1ms, 8.2ms）を認め、運動神経伝導速度（21m/s, 17m/s, 導出不能）および振幅（2.9mV, 3.4mV, 2.3mV）は著明に低下していた。腓腹神経生検では、光顕像にて有髄線維はすべて再生線維（remyelinated fibers）によって置換されており、線維

密度は低下していた。再生線維および血管周囲のマクロファージ内に、異染性物質の沈着がみられた。電顕像では、シュワン細胞のリソソーム内に、光顕像で異染性を示した myeloid 物質の蓄積を認めた。

#### C. 研究方法

患者についてはリンパ球および皮膚線維芽細胞中のアシルスルファターゼ A (ASA) 活性を、両親についてはリンパ球中の ASA 活性を測定した。

患者および両親の末梢血より既報により DNA を抽出した。既知のプライマーを用いた PCR 法により、ASA 遺伝子の 8 つのエクソンおよびエクソン-イントロン境界部を増幅したのち、直接シーケンス法およびクローニング法により同部の塩基配列を決定した。

#### D. 研究結果

患者リンパ球および皮膚線維芽細胞中の ASA 活性は、それぞれ 7, 28 nmol/mg protein/hr であり、いずれも正常 (77 $\pm$ 16, 322 $\pm$ 150 nmol/mg protein/hr) の 10%以下に低下していた。また、患者の父および母のリンパ球中の ASA 活性も、45, 31 nmol/mg protein/hr であり、それぞれ正常の 58%, 40%に低下しており、キャリアと考えられた。

遺伝子解析により、患者では 2097T 変異によりコドン 370 の Arg:CGG が Trp:TGG にミスセンス変異する R370W と、2330T 変異によりコドン 409 の Thr:ACT が Ile:ATT にミスセ

ンス変異する T409I が認められた。一方、患者の父では 2330T 変異による T409I のみが、患者の母では 2097T 変異による R370W のみが認められた。以上より、患者の遺伝子異常は父より T409I 変異、母より R370W 変異と異なった変異を別々に受け継ぐ複合ヘテロ変異であることが明らかになった。

さらに、患者には 1788G 置換によりコドン 350 の Asn : AAT が Ser : AGT に置換する N350S 多型がヘテロで、患者の父には 2161G 置換によりコドン 391 の Thr : ACT が Ser : AGT に置換する T391S 多型がヘテロで、患者の母には N350S 多型がホモで認められた。

#### E. 考察

MLD はリソソーム酵素である ASA 活性の低下により、諸臓器にスルファチドが蓄積することにより発症する。発症年齢により 4 型に分類されており、本症例は 30 歳発症であり成人型に属する。本症例は成人型 MLD の多くの特徴を認めるが、以下のような 2 つの特異な臨床像を有している。第 1 には、意識消失を伴う部分発作重積で発症していることが挙げられる。MLD のてんかん発作については、全般発作、大発作が主体とされている。若年型、成人型ではときに部分発作を認めるものの、部分発作重積の記載は我々が調べた範囲では見あたらなかった。第 2 には、成人型に特徴的とされる精神症状、性格変化などの精神障害を全く認めなかったことが挙げられる。これらの本症例に特徴的な臨床像と、剖検

脳における神経病理学的変化との対応について、現在検討中である。

MLD の遺伝子異常については、ASA 遺伝子の塩基配列が解明されて以来、60 種類以上の変異が報告されている。成人型の遺伝子異常についても、これまでに 10 種類以上の変異が報告されているが、ホモ接合は Thr286Pro (T286P)、Pro426Leu (P426L) の 2 種類のみであり、大部分は複合ヘテロ変異である。本例で認められた R370W 変異をホモで有する症例は重症の乳幼児型を呈すること、G99D/T409I の複合ヘテロ変異を有する症例は成人型を呈するが、G99D 変異をホモで有する症例は重症の乳幼児型を呈することより、T409I 変異は T286P、P426L 変異同様、MLD の発症を遅くしている変異である可能性が考えられる。

成人型における ASA の変異 DNA は、正常 DNA 同様に転写、翻訳は行われるが、遺伝子変異にもとづく蛋白質の構造変化のため、翻訳後のプロセッシングの段階で蛋白質分解酵素による分解を受けやすくなり、蛋白質量の著しい減少および酵素活性の著明な低下をきたす可能性が示唆されている。本症例で認められた ASA 遺伝子変異についても、現在 COS 細胞を用いた発現系で上記の可能性を検討している段階である。

#### F. 結論

部分発作重積で発症した成人型 MLD の 1 剖検例を報告した。本症例では、成人型の特徴である精神症状、

性格変化などの精神障害を全く認めなかった。遺伝子解析により, ASA 遺伝子の新しい複合ヘテロ変異 (R370W/T409I) が明らかになった。

岳, 乾幸治, 沖田竜二: 部分発作重積で初発した異染性白質ジストロフィー (成人型) の1例。日本神経学会第72回近畿地方会, 大阪市, 2000

#### G. 謝辞

最後にリンパ球および皮膚線維芽細胞中の ASA 活性を測定していただきました大阪大学医学部小児科学教室の村松岳先生, 乾幸治先生に深謝いたします。

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Morino H, Kawarai T, Izumi Y, Kazuta T, Oda M, Komure O, Udaka F, Kameyama M, Nakamura S, Kawakami H. : A single nucleotide polymorphism of dopamine transporter gene is associated with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 47, 528-531, 2000

2) Mogi M, Togari A, Kondo T, Mizuno Y, Komure O, Kuno S, Ichinose H, Nagatsu T. : Caspase activities and tumor necrosis factor receptor R1 (p55) level are elevated in the substantia nigra from parkinsonian brain. *J Neural Transm* 107, 335-341, 2000

3) Yasuda M, Komure O, Kuno S, Tanaka C. : A mutation in the microtubule-associated protein tau in pallido-nigro-luysian degeneration. *Neurology* 54, 2028-2030, 2000

##### 2. 学会発表

1) 中野治子, 小牟禮修, 小澤恭子, 小西哲郎, 齋田孝彦, 齋田恭子, 村松

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）  
分担研究報告書

精神・神経・筋疾患の研究資源の活用に関する研究

分担研究者 高橋 桂一 国立療養所兵庫中央病院 院長

研究要旨

神経筋疾患の原因は未だ不明の疾患が多く、また遺伝性のものが少なくない。原因の解明や遺伝相談を的確に行うためには、生検や剖検で得られた資料を適当な条件下で保存し、日進月歩の技術により解析し、患者やその家族に還元することが重要である。RRN登録の実績と、筋強直性ジストロフィーの中核病変について報告した。

A. 研究目的

神経筋疾患には原因の未だ不明の疾患が少なくない。学術の進歩により、既に死亡した症例の原因が保存資料の存在により解明され、また遺伝相談をより正確に行うことが可能となる。当院のResearch Resource Network (RRN) への登録の現状と解析例を述べる。

B. 研究方法

生検および剖検資料のRRNへの登録を行う。筋強直性ジストロフィーの中核病変の内、封入体の頻度、免疫染色特性を検索した。

C. 研究結果

1) 登録の現状

平成12年11月現在で剖検脳および脊髄16例、生検筋45例を登録した。

2) 筋強直性ジストロフィー (MyD) は痴呆、性格変化、睡眠異常などの中枢神経症状を呈する。中枢神経の病理について検討が少なく、我々は脳幹の病変などを報告してきた。今回はMyDで高頻度に出現する視床封入体、黒質封入体について、免疫組織学的に検討した。

MyD8例、対照群としてMyD以外の神経疾患9例である。使用した抗体はubiquitin, neuro-

filament protein, microtubule-associated protein (MAP), GFAP, tubulin  $\alpha$  および  $\beta$ , paired helical filament, phosphorylated epitope of neurofilament, neuron-specific enolase, myelin basic protein, tau および actin である。視床封入体、黒質封入体の頻度はMyDがそれぞれ  $12.8 \pm 5.7\%$ ,  $21.3 \pm 7.9\%$ 、対照群がそれぞれ  $0.7 \pm 0.6\%$ ,  $2.7 \pm 1.5\%$  と有意の差 (いずれも  $p < 0.001$ ) がみられた。免疫組織化学染色の結果は、視床封入体、黒質封入体 いずれも ubiquitin 抗体、MAP 抗体のみに陽性で、その他の抗体ではすべて陰性であり、視床、黒質封入体共に同じ染色性を示した。

D. 考察:

これまでかなり特異な症例を含む生検と剖検材料の登録をすることが出来た。病因の解明に寄与することが期待される。

MyDの上記の封入体の特性は、myotonin kinaseの非翻訳領域のCTG反復の増加がどんな産物をもたらすか病因にせまる重要な所見である。

共同研究者: 尾野精一 (帝京大学医学部付属市原病院 神経内科 助教授)

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）  
分担研究報告書

神経・筋疾患リサーチ・リソース・ネットワーク (RRN) の運用上の問題と今後の課題  
分担研究者 (RRN 委員長) 渋谷統寿 国立療養所川棚病院長

**研究要旨**

2000 年に入り医学研究に関する種々の倫理ガイドラインの設定や個人情報保護基本法の法制化により、生検・剖検データベースのネットワークによる運用が困難になっている。そこで RRN 運用上の問題を探り、今後の課題を検討することにより、これまでに確立された国立医療機関における脳科学研究を継続するための方策について検討した。

**RRN 委員会委員**

埜中征哉	国立精神・神経センター 武蔵病院院長
高嶋幸男	国立精神・神経センター 神経研究所所長
後藤雄一	国立精神・神経センター 神経研究所室長
巻淵隆夫	国立療養所犀潟病院 研究検査科長

**A. 研究目的**

これまでに構築されたネットワーク (HOSPnet のイントラネット) による精神・神経科学研究の環境を倫理ガイドラインや個人情報保護基本法のもとで運用していくための課題について研究する。

**B. 研究方法**

2000 年以降に制定された倫理ガイドライン [ミレニアムプロジェクト研究倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則 (ベルシンキ宣言の修正) など] および個人情報保護基本法に関する大綱を参考にして、RRN の今後の課題について検討した。そして現在の RRN の運用規程およびバンク組織の提供・利用のための倫理上のガイドラインの改訂と今後の課題を検討した。

**C. 研究成果・考察**

2000 年以降に定められたガイドラインとの個人情報保護の概要は①インフォームドコンセントを基本とすること、②倫理審査委員会が適切に構成され運用されること、③個人情報は個人の人格尊重の理念の下に慎重に扱われること、④個人情報はその利用目的が

明確にされ、その利用目的達成に必要な範囲内で適正に取扱われること、⑤研究の適正性と透明性を確保すること、⑥遺伝性疾患に配慮することなどが定められている。

そこで RRN 研究に関してもいくつかの改善すべき事項がある。すなわち同意に関しては診断使用のための資料についての同意のみならず研究使用のための明確な承諾書および保存に関する同意を必要とすること、資料保存に関しては適切な安全保護措置を担保した内容の同意書 (承諾書) を整備することが必要となる。さらにネットワークを利用した研究にはデータベースの登録方法を改良し、組織バンク (検体保存) と患者情報バンクを非連結化すると共に患者情報バンクは匿名化のため二分割化が必須と考えられる。そして通常は共有するバンク情報 (検体・患者情報) は連結不可能匿名化とし、研究使用を可能とすべきである。

しかしながら極めて先駆的研究で患者の診断・治療に画期的成果をもたらすと考えられる資料については規定の審査委員会にて研究の適正性、透明性を担保した上で連結可能匿名化を可能とすることが必要である。これらの手続き上の整備もまた必須である。

RRN 内の共同研究は国立医療機関の政策医療推進のためには必要不可欠である。そこで研究班研究から政策医療としての事業化に向けての今後の課題は、下記の如くである。第 1 は個人情報保護を前提として研究資料に関する取扱いを可能とするために法的基盤に立った同意・承諾、情報の取り扱いなどの手続きや文書の整備、第 2 にバンク資料の信頼性と安全性を保持と適正な管理体制の確立、そして第 3 にバンキングのための倫理ガイドラインの見直しが求められる。

先天性アセチルコリンエステラーゼ欠損症（AChE 欠損症）

分担研究者 渋谷統寿 国立療養所川棚病院長

**研究要旨**

全身型の筋無力症の代表には重症筋無力症や Lambert-Eaton 筋無力症候群があり、抗アセチルコリン受容体抗体（抗 AChR 抗体）や抗 P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル抗体（抗 VGCC 抗体）が診断に有用である。しかし、約 15 % の症例はこれらの抗体が陰性でありその診断は困難である。また先天性筋無力症行群（CMS）のように、異なる機序で発症する例もあり、神経筋接合部の形態や神経筋伝達機能の検討は筋無力症の診断や病態の解析に重要である。

先天性 AChE 欠損症は極めて稀な疾患であり、本研究はネットワークを利用した京都大学医学部神経内科との共同研究である。

**研究協力者**

福留隆泰 国立療養所川棚病院神経内科

幸原伸夫 京都大学医学部神経内科

**A. 研究目的**

先天性 AChE 欠損症は CMS の 1 型であり、抗 AChR 抗体や抗 VGCC 抗体は陰性である。本邦では抗体陰性の筋無力症についての検討は不十分で、確定診断に至った例は本例のみである。本症例を通して、神経筋接合部生検の有用性を検討した。

**B. 研究方法**

症例は 30 歳の女性で、主訴は筋力低下と易疲労性。定額や処女歩行の遅れがあり、歩行開始後も転倒が多く、3 歳頃から小児科を受診している。症状は 15 歳頃まで進行した後やや改善し、現在は約 1 km の歩行ができ 2 階までなんとか昇ることもできる。テンシロンテストは陰性で、抗コリンエステラーゼ阻害剤は無効。10 歳時と 26 歳時に筋生検が行われているが、原因不明の先天性ミオパチーと診断されていた。体型は痩せ型で脊柱の前側彎を認めた。近位筋に強い脱力を認め、上肢の挙上時間は 15 秒以下に低下していた。脳神経系や感覚系に異常なし。検査では抗 AChR 抗体や抗 VGCC 抗体は陰性であった。筋電図では第一背側骨間筋にて repetitive CMAP を認め、三角筋では 3Hz の反復神経刺激で 45 % の waning を認めた。

この症例の外肋間筋生検を行い、神経筋接合部の形態学的検索と微小電極法による神経筋伝達の機能評価を行った。

（倫理面への配慮）

筋生検の実施にあたって、本研究班が提唱する承諾書を用いた。

**C. 研究結果**

形態学的には  $\alpha$ -パンガロトキシンで染色され

る運動終板領域がアセチルコリンエステラーゼ染色で染まらないことから、AChE 欠損症が疑われた。微小電極法では、MEPP の出現頻度の低下と MEPP の減衰時間定数の延長を認め、AChE 欠損症の所見と一致した。最終的に AChE 遺伝子の解析により、ColQ の c-terminal に R410Q と C444Y の二つのミスセンス変異を認め AChE 欠損症の確定診断に至った。

**D. 研究成果**

本例は乳児期発症の全身型の筋無力症で抗コリンエステラーゼ阻害剤が無効であった。抗 AChR 抗体や抗 VGCC 抗体が陰性であること、筋電図で repetitive CMAP を認めることから CMS が疑われた。CMS には成人発症例もあり、その診断は困難な例が多い。全身型の筋無力症で抗体が陰性の場合神経筋接合部生検が有用で、神経筋接合部の形態異常の有無や、アセチルコリンエステラーゼ活性の異常が検索できる。電気生理学的には、神経終末から放出される素量の解析やアセチルコリン受容体チャンネルの動態解析が可能である。このようにして、抗体が陰性の場合でも重症筋無力症や Lambert-Eaton 筋無力症行群の診断が可能になるばかりか、CMS などの筋無力症の診断や病態の検索に役立つ。

**E. 結論**

神経筋接合部生検から得られる情報は有用であり、筋無力症の鑑別診断や発症機序の解明に役立つ。また、神経筋接合部生検を行うことで従来原因不明のミオパチーと診断されていた症例の中に神経筋接合部の異常が認められる可能性がある。保存凍結標本を用いた遺伝子診断も可能であり、過去の症例についても検討できる。

本研究は患者へのインフォームドコンセントのもと、形態学的研究は京大神経内科で電気生理学的研究は川棚病院で実施した。



厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

眼咽頭筋ジストロフィー（OPMD）における DNA 傷害の検出および病態への関与について

分担研究者 岩崎祐三 国立療養所宮城病院長

研究協力者 飛田宗重 国立療養所宮城病院神経内科

研究要旨

本班会議により設立された Research Resource Network 等より凍結筋組織の提供をうけ、筋疾患 9 例（OPMD 4 例、ALS 5 例）および正常筋 5 例について、in situ Nick Translation 法により Single-Strand Breaks (SSB) の検出を試み、DNA 傷害の病態への関与について検討した。SSB は黒色銀粒子として認められるが、OPMD において著明な増加が認められた。一方、神経原性疾患である ALS や正常筋では SSB 増加は認められなかった。SSB 増加は、DNA 損傷および DNA 修復障害を示しており、すなわち本法により OPMD における DNA 傷害が明らかにされ、これらが病態に関与している可能性が示唆された。

A. 研究の目的及び意義

近年、神経・筋細胞の変性機序に DNA 修復障害が関与している可能性が指摘されるようになった。我々は既に、HTLV-1 associated myelopathy (HAM) 脊髄において脊髄実質細胞および血管周囲、髄膜周囲の一部で SSB 増加が著明であり、炎症性脊髄病変での SSB 増加と病態機序との関連性について報告した (Tobita et al, 1999)。さらに筋疾患に応用し、少数例の検討ながら炎症性筋疾患、OPMD 等において SSB 増加を見出した (Tateyama et al, 1998, 2000)。今回は、症例数を増やして OPMD における DNA 傷害の検出、病態への関与について検討した。

B. 研究方法

筋疾患および組織学的に正常と診断された 14 例の凍結生検組織を用いた。内訳は oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) 4

例、ALS 5 例および正常筋 5 例である。凍結筋組織を 10 $\mu$ に薄切し既に報告した in situ Nick Translation 法 (Tobita et al, 1995) により Single-Strand Breaks (SSB) の検出を試みた。

C. 研究結果

SSB は核内の黒色銀粒子として認められた。筋細胞核内に 5 個以上の黒色銀粒子を認めた核を SSB 陽性と定義し、SSB 陽性核を有する筋線維の割合を求めると OPMD : 12.30  $\pm$  4.49%、ALS : 0.76  $\pm$  0.87%、正常筋 : 0.35  $\pm$  0.52%であり、OPMD において著明な増加が認められた。また、ALS、正常筋では SSB 増加は認められなかった。

D. 考察

神経原性疾患である ALS や正常筋では SSB 増加は認められなかったが、OPMD においては著明な SSB 増加が認められた。以上の

結果は、OPMD において SSB 増加すなわち DNA 損傷および DNA 修復障害が生じており病態に何らかの役割を果たしている可能性を示唆していると考えられる。OPMD では PABP2 遺伝子の異常により、polyalanin を含有する核内封入体の蓄積が病態を修飾している可能性が指摘されているが、今後核内封入体が具体的にどのように病態機序に関与しているか DNA 傷害との関連性を検討しながら作業仮説を構築し検討していく予定である。

#### E. 結論

(1) SSB は黒色銀粒子として認められ OPMD において著明な増加が認められた。一方、神経原性疾患である ALS や正常筋では SSB 増加は認められなかった。

(2) OPMD における SSB 増加は、DNA 損傷および DNA 修復障害を示しており、これらが病態に関与している可能性を示唆している。

(3) OPMD の病態機序における DNA 傷害の意義については核内蓄積物質との関連性の見地からさらに検討が必要であり、今後の課題である。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Tobita M., Nagano I., Nakamura S., Itoyama Y., Kogure K.: DNA single-strand breaks in postischemic gerbil brain detected by in situ nick translation procedure. *Neuroscience Letters*, 200:129-132,1995
- 2) Tateyama M., Tobita M., Takeda A., Chida K., Onodera Y., Takahashi T., Itoyama Y.: Analysis of DNA damage in muscle fibers of

oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD). *Neurology*, 50, Suppl.4, A 136, 1998

3) Tobita M., Konno H., Hara H., Tago H., Hinuma Y., Iwasaki Y., Itoyama Y.: DNA Single-strand breaks increase in the spinal cord lesions in HTLV-1 (human t-lymphotropic virus type-1) associated myelopathy / tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Neurology*, 52, Suppl.2, A 427, 1999

4) Tateyama M., Tobita M., Takeda A., Chida K., Onodera Y., Kikuchi A., Aoyagi N., Itoyama Y.: DNA single-strand breaks in muscle diseases with rimmed vacuoles. *Acta Neuropathologica*, 100, 390-394, 2000

5) Tateyama M., Tobita M., Takeda A., Chida K., Onodera Y., Kikuchi A., Aoyagi N., Itoyama Y., Iwasaki Y.: DNA single-strand breaks (SSBs) in muscle diseases with rimmed vacuoles (RVs). *Brain Pathology*, 10, 541, 2000

##### 学会、研究会発表

2000.5.24-26 第 41 回日本神経学会総会、松本  
眼咽頭筋ジストロフィー (OPMD) における  
DNA Single-strand Breaks の検出  
飛田宗重、岩崎祐三、埜中征哉、豎山真規、  
武田篤、糸山泰人、笹野公伸

2000.9.3-6 14th International Congress of  
Neuropathology (Birmingham)

DNA Single Strand Breaks (SSBs) are Increase in  
Muscle Diseases with Rimmed Vacuoles (RVs)

Tateyama M., Tobita M., Takeda A., Chida K.,  
Onodera Y., Kikuchi A., Aoyagi N., Itoyama Y.,  
Iwasaki Y.

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）  
分担研究報告書

RRN資源の活用を目的とした診療情報データベース構築に関する研究

分担研究者 本吉慶史 国立療養所下志津病院神経内科医長

研究要旨：本研究班（以下 RRN）で構築されたデータベース（以下 DB）資源の有効活用のために、リレーショナル型 DB 管理システム（以下 RDBMS）を用いて施設診療情報データベースを構築した。標準の SQL を用いてスキーマを定義したため、市販 RDBMS のいずれでも採用できる汎用性の高いものとなり、診療データを入力する担当者が診療や臨床研究のニーズに応じたアプリケーションを独自に開発することが可能であった。

#### A 研究目的

RRNのDBでは個人情報保護のために患者情報が限定されており、集積されたデータを活用するためにはRRNと相互補完的な診療情報DBが施設毎に整備される必要がある。本研究の目的は、この施設診療情報DBを信頼性と可用性の高いものとするための汎用性のあるDBモデルを開発し、神経・筋疾患ネットワーク診療支援システムの基礎とすることにある。

#### B 研究方法

DBの要件定義では、生検・剖検における患者情報を含む必要な情報を網羅した。論理設計では必要な情報を実体関連（ER）法により解析。これをもとに核となる情報（実体）とその属性を表にまとめて正規化を行い、主キーと外部キー、参照制約や非NULL値制約など制約条件を定めた上で、テーブルとビューの構成要素を決定した。物理設計では標準のSQLによりテーブルとインデックスを定義した。

DBエンジンはSQL準拠RDBMSを用い、Linuxサーバー上ではInprise社 InterBase 5.0、NTサーバー上では Oracle 8i for Workgroupを用いて構築。Inprise社 C++Builderにより Windowsアプリケーション、Apache と PHP3によりWWWサーバー用アプリケーションを開発した。

#### C 研究結果

ER法の実体としては患者、疾患、施設等が挙げられるが、一人の患者が複数の病院で登録される可能性があることから施設によらない患者IDを設けた。疾患名は階層化された不定長データとなるため、大・中・小分類けて疾患コードを付与した。患者と疾患は多対多の関係にあり、生検・剖検では一回の検査で複数の検体が得られ、検体の固定方法も複数にわたる。これら実体の相互関係を表にまとめて

正規化し、病院、患者、疾患、検査、検体、固定方法を主キーとするテーブルと、患者と疾患を外部キーとするテーブル、および不特定多数の閲覧のため患者情報を制限したビューを定義した。

これらのスキーマを用いて、Linuxサーバー、NTサーバーそれぞれでSQL言語によりDBを構築。診療情報の登録を目的としてWindowsアプリケーションを作成。閲覧は、WWWサーバー上のホームページを介して行うこととしたため、先に定義したビューのみが表示されるようにアクセス制限をすることが可能となった。

#### D 考察および結論

平成 12 年より発足した神経・筋疾患ネットワーク支援システム整備の一つの柱は診断システムであり、RRNのDBはその先駆的な役割を果たしているが、もう一つの柱である診療支援システムについては基盤となる診療情報DBの構築が充分になされているとは言い難い。これは各施設でネットワークやDBの専任の管理者が確保できない等の理由によるものであり、個々の施設の負担の少ない診療情報DBが構築されれば、診療支援システムに資するところ大と思われる。

今回のDB構築ではスキーマ定義に標準のSQLを用いたため、どの市販RDBMSでも採用できる汎用性の高いものとなった。また市販開発ツールによりアプリケーションが容易に開発でき、登録と閲覧に別の手法を用いることによって、不特定多数に対する情報公開の範囲を適切に制限することができた。

インターネット技術の進歩に伴って、RDBMSアプリケーションの開発ツールも多数提供されるようになっており、診療データを入力する担当者が、診療や臨床研究のニーズに応じたアプリケーションを独自に開発できるRDBMSは有用と考えられる。

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）  
分担研究報告書

特発性炎症性筋疾患の診断における筋生検の役割

分担研究者 川井 充 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科  
共同研究者 石原傳幸 国立療養所東埼玉病院内科

研究要旨： 特発性炎症性筋疾患（以下筋炎）は成人筋疾患の大部分を占めるものであるが、多くがリウマチ膠原病専門医を受診するため、神経内科医は神経学的診察、筋電図、筋生検に関して診断に関与するにすぎないことが多い。筋炎の診断基準は1) 特異的皮膚症状、2) 上肢または下肢近位筋の筋力低下、3) 筋の自発痛または把握痛、4) 血清筋原性酵素の上昇、5) 筋電図の筋原性変化、6) 骨破壊を伴わない関節炎、関節痛、7) 全身炎症性所見、8) 抗 Jo-1 抗体陽性、9) 筋生検で筋炎の所見（筋線維の変性および細胞浸潤）のうち2) から9) までの4項目によって診断され、1) を伴うものを皮膚筋炎、伴わないものを多発筋炎とする。筋炎が強く疑われる症例 23 名に対して筋生検を行い、筋炎診断基準をあてはめたところ、診断率は61%であった。非特異的である陽性率の高い所見としては壊死線維、再生線維がどちらも64%にみられた。一方炎症性細胞浸潤は筋周膜血管壁および周囲、筋内膜毛細血管周囲にそれぞれ48, 32, 59%あったが、診断に不可欠とするには陽性率が低かった。筋炎の診断基準特に筋生検の判断基準には再考が必要と考えた。

A. 研究目的

皮膚筋炎、多発筋炎の厚生省自己免疫疾患調査研究班の診断基準は1) 特異的皮膚症状、2) 上肢または下肢近位筋の筋力低下、3) 筋の自発痛または把握痛、4) 血清筋原性酵素の上昇、5) 筋電図の筋原性変化、6) 骨破壊を伴わない関節炎、関節痛、7) 全身炎症性所見、8) 抗 Jo-1 抗体陽性、9) 筋生検で筋炎の所見（筋線維の変性および細胞浸潤）のうち2) から9) までの4項目によって診断される。そして1) を伴うものを皮膚筋炎、伴わないものを多発筋炎とする。神経内科および筋病理学の立場からこの診断基準の妥当性を検証する。

B. 方法

臨床的には皮膚筋炎、多発筋炎の可能性が極めて高く、診断確定のために筋生検を行っ

た23名について、診断基準の第2から第9項を満たすか、また筋生検所見における特異的および非特異的所見の有無を調査した。

C. 結果

皮膚所見は9%にみられた。上記2) ないし9) の陽性症例の比率はそれぞれ96, 57, 96, 70, 17, 26, 0, 39%であった。上記の診断基準で39%が診断不能であった。一方、筋病理学的所見の中で非特異的所見である壊死線維、再生線維、筋原線維間網の乱れ、筋内膜毛細血管内幕の肥厚、チトクロームC酸化酵素活性低下はそれぞれ64, 64, 14, 68, 14%、炎症性細胞浸潤は筋周膜血管壁および周囲、筋内幕毛細血管周囲、上記いずれかにそれぞれ48, 32, 59%、特異的所見である筋線維周囲萎縮、非壊死線維への単核細胞浸潤、縁取り空胞と核内封入体、肉芽腫と多核