

伸長グルタミン鎖によるアポトーシス誘導 :カスパーゼ8  
と10の関与

山田正夫  
国立小児病院小児医療研究センター

いくつかの神経変性疾患は、各責任遺伝子の翻訳領域に位置する CAG リピートの伸長が発症要因である。CAG リピート伸長によって神経細胞が死に至る分子機構と、疾患毎に特定領域を中心に神経変性死が生じる分子機構を解析する。また CAG リピート病の 1 つである歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)の責任遺伝子の機能について解析する。伸長グルタミン鎖を持つ蛋白質を誘導的に強発現できる系を構築し、凝集体形成とアポトーシス誘導を観察した。その過程の早期に caspase8 と 10 が活性化されることを見出し、アポトーシス素過程と、その増悪反応過程を明らかとした。RERE および IRSp53 の機能について解析し、DRPLA 遺伝子産物の機能について研究した。本年度外国の研究室から、CAG リピート伸長病の原因としてポリアラニン説が提唱された。当研究室における従来からの単一アミノ酸鎖の発現研究に基づき、この可能性を検証した。

Ataxin-3の機能ドメインと新たな分子種について

西澤 正豊  
国際医療福祉大学臨床医学研究センター

我が国で最も重要な位置を占めるポリグルタミン病である Machado-Joseph 病 ( MJD ) の病態形成におけるMJD遺伝子産物 ataxin-3 の役割を明らかにすることを目的とした。その結果、ataxin-3 のポリグルタミン鎖とそのC末側を欠いた新たな variant が脳、精巣、腎で発現していることを見出した。ataxin-3 にはC末に同定される核外移行シグナルを欠いた variant も存在するので、ataxin-3 の機能解析ではこれらの variants の組織特異的な発現様式を考慮する必要があることが示された。また、ataxin-3 による凝集体はポリグルタミン鎖の伸長の有無に関わらず、主として核の周囲に形成され、こうした細胞では細胞死が誘導されていることを明らかにした。このような凝集体はGolgi装置のマーカーと共存していることから、aggresome よりもむしろ主としてGolgiに形成されると考えられた。

ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の分子解析

垣塚 彰  
(財)大阪バイオサイエンス研究所

Machado-Joseph病(MJD)の原因遺伝子から作られる蛋白質を限定分解する活性をPC12細胞がわずかながら有していることを見いだした。PC12細胞のサブクローンをスクリーニングすることによって、元細胞の300倍以上の活性を持つ細胞株を得た。この細胞では、MJD蛋白質がポリグルタミンのN末側でプロセッシングを受けることを生化学的に明らかにした。今後、本細胞を使いMJD蛋白質のプロセッシング酵素の同定を目指したい。

---

## Ⅲ 分 担 別 報 告

---

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

当施設で遺伝子診断を行った脊髄小脳変性症の疫学的検討（第2報）

分担研究者 川上秀史 広島大学医学部内科学第三

共同研究者 丸山博文、織田雅也、和泉唯信、  
森野豊之、中村重信 広島大学医学部内科学第三

研究要旨 脊髄小脳変性症1211名の遺伝子検索を行い、病型別に比較した。平均発症年齢はSCA1・SCA2・MJD・DRPLAは30歳台半ばであるのに対してSCA6は50歳であった。Kaplan-Meier法を用いた非発症率曲線の解析では、SCA6の曲線は右にシフトし、MSA-Cの曲線は遺伝性のものに比べ右にシフトする傾向にあった。病型によって症状進行や予後が異なることが予想され、病型に応じた対応が求められる。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症の遺伝子診断に基づいた病型別の特徴を明らかにし、疾病対策の資料とする。

B. 研究方法

対象は家族歴のある470家系656名と家族歴のない555例の計1211名で、アルコール、中毒、ビタミン欠乏、血管障害、炎症性、自己免疫性のものは除外した。患者所在地は現住所により分類した。また家族歴がなく遺伝子解析でいずれも陰性であり、臨床的にMultiple system atrophy (MSA)と診断され、小脳症状が優位な87例をMSA-Cとした。

CAG repeatの伸長が知られている歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、Machado-Joseph病(MJD)、Spinocerebellar ataxia type1 (SCA1)、同type2 (SCA2)、同type6 (SCA6)、同type7 (SCA7)、同type12 (SCA12)についての遺伝子診断を行い、病型別に比較した。報告されているように $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ でプライマーをラベリングした後PCR反応を行い、ホルムアミドを含むアクリルアミドゲル電気泳動でCAG繰り返し数を決定した。なお

SCA8については疾患概念が確立していないため今回の検討には含めていない。MJD・DRPLA・SCA6・MSA-CについてはKaplan-Meier法を用いて非発症率曲線の解析を行った。統計学的解析はStatViewを用い、 $p<0.05$ を有意とした。

対象は事前にインフォームドコンセントを行い同意の得られた症例について解析した。

C. 研究結果

表1に全体での頻度を示す。SCA6次いでMJDが20%を越え、多数を占める。SCA12は存在しなかった。家族歴のない群でもSCA6・MJDが多く存在した。

地域別にみると、DRPLAは九州地方ではまれで、MJDは関東・九州地方に多く中国地方に少なく、SCA6は関西・中国地方で多くを占めた。

表2に平均発症年齢およびCAG繰り返し数を示す。平均発症年齢はSCA1・SCA2・MJD・DRPLAが30歳台半ばであるのに対してSCA6は50歳と発症は遅くなっていた。

図にKaplan-Meier法を用いた非発症率曲線を示す。MJDとDRPLAの間に有意差は認めなかったが、SCA6の曲線は有意に右にシフトしていた (Logrank test,  $\chi^2=61, p<10^{-4}$ ) 。

SCA6とMSA-Cの比較ではMSA-Cの方が右にシフトする傾向にあったが、有意ではなかった (Logranktest,  $\chi^2=3.3$ ,  $p=0.069$ )。

#### D. 考察

SCA6の非発症率曲線は他の病型に比し、明らかに異なっていた。SCA6のCAG繰り返し数が例外的に小さいことや伸長したポリグルタミンがP/Q type  $Ca^{+2}$  channelの機能を直接変化させていることが原因と考えられる。今後は一時点のみでなく、病型別の病気の進行速度や予後について継続的な調査検討が必要である。

#### E. 結論

遺伝性脊髄小脳変性症の病型分布には地域差が存在する。さらに病型によって非発症率曲線が異なることから、症状進行や予後が異なることが予想され、病型に応じた対応が求められる。今後は遺伝子解析を組み入れた全国的な病型分布を明らかにし、病型別の進行速度・予後をも調査検討し、その結果に基づいた医療・福祉・介護体制の整備が必要と思われる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kumagai R, Kaseda Y, Kawakami H, Nakamura S. Electrophysiological studies in spinocerebellar ataxia type 6: a statistical approach. Neuroreport 11. 969-972, 2000.

丸山博文, 川上秀史, 中村重信. 中国・四国地方における遺伝性脊髄小脳変性症の特異性. 神経内科 53: 127-129, 2000.

川上秀史, 丸山博文, 森野豊之, 宮地隆史, 中村重信. 神経疾患の遺伝子学. 最新医学 55: 2142-2154, 2000

##### 2. 学会発表

[第41回日本神経学会総会、松本、2000.5.24]

丸山博文, 田路浩正, 森野豊之, 和泉唯信, 川上秀史, 中村重信. 当施設で遺伝子診断を行った脊髄小脳変性症の疫学的検討  
松山善次郎, 岩森実, 森泰生, 川上秀史, 中村重信, 井本敬二. ポリグルタミンによるP/Q型電位依存性カルシウムチャンネルの機

能変化

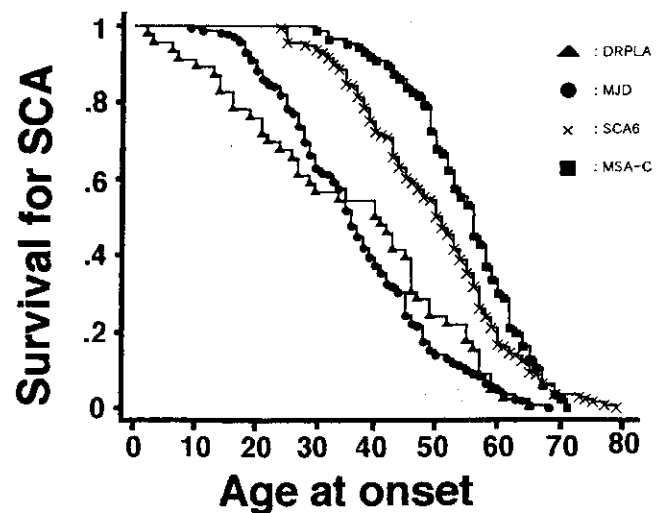
#### G. 知的所有権の取得状況なし。

表 1. 病型別頻度

病型	家族歴あり		なし
	家系数 (%)	症例数	症例数
SCA1	19 (4.1)	20	1
SCA2	9 (1.9)	22	2
MJD	99 (21.1)	170	23
SCA6	111 (23.6)	152	24
SCA7	1 (0.2)	1	0
SCA12	0 (0.0)	0	0
DRPLA	33 (7.0)	45	9
その他	198 (42.1)	249	496

表 2. 病型別の発症年齢およびCAG繰り返し数

病型	症例数	発症年齢 (SD, range)	CAG 繰り返し数 (SD, range)
SCA1	21	39.3 (10.1, 23 - 59)	48.5 (5.5, 40 - 59)
SCA2	20	35.2 (11.6, 17 - 64)	40.7 (3.4, 36 - 51)
MJD	175	36.9 (12.9, 9 - 68)	75.2 (4.1, 61 - 84)
SCA6	160	49.7 (12.5, 24 - 79)	23.2 (1.6, 20 - 30)
DRPLA	48	35.8 (17.8, 2 - 65)	63.4 (4.3, 53 - 76)



# 山陰地方における脊髄小脳変性症の遺伝疫学的検討

分担研究者 中島 健二 鳥取大学医学部脳神経内科

共同研究者 森 昌忠, 足立芳樹, 楠見公義

鳥取大学医学部脳神経内科

## 研究要旨

鳥取県における地域悉皆調査に基づき、遺伝型別有病率を検討した。さらに山陰地方のSCA6における創始者効果をマイクロサテライトマーカを用いて検討した。鳥取県でのSCD有病率は17.8/10万人であった。鳥取県ではSCA6が最も多く有病率は2.40/10万人であった。家族歴のないSCDの11%にSCA6患者を認め遺伝性、弧発性の両方でSCA6の検討が重要であると思われた。また山陰地方におけるCAG22リピート多型を有するSCA6症例では、共通の祖先を持つ可能性が示唆された。

## A. 研究目的

脊髄小脳変性症 (SCD) 遺伝型頻度に関して、地域疫学調査に基づいた報告は少ない。我々は鳥取県における疫学調査を行い、SCA1 (spinocerebellar ataxia type1), SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, DRPLA (dentatorubal-palidolulsian atrophy), FRDA (Friedreich ataxia)について遺伝型別有病率を検討した。さらに山陰地方の脊髄小脳失調症 (SCA6) における創始者効果をマイクロサテライトマーカを用いて検討した。

## B. 研究方法

### 1. 疫学的検討

県内の主要医療機関に行ったアンケート調査などで得た109例の遺伝性・弧発性SCD有病者の内、患者の同意を得て採血が可能であった91例で、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, DRPLA, FRDAについて有病率を算出し、表現型と遺伝型との関連性について検討した (図1)。

### 2. SCA6創始者効果の検討

鳥取、島根、兵庫県北部に在住のSCA6症例17家系、対照51例を対象とした。マイクロサテ

ライトマーカであるD19S1150 (intragenic), D19S221, D19S226を使用した。PCR法にてCAリピート部分を増幅し、フラグメント解析にて産物の塩基数を求めた (図2)。

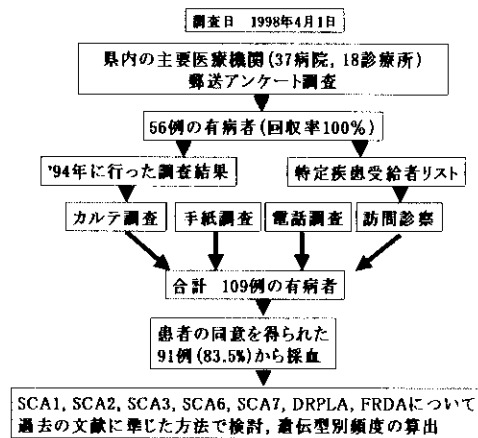


図1. 遺伝型別有病率の検討

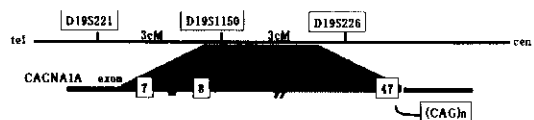


図2. マイクロサテライトマーカ的位置関係

研究結果

1. 疫学的検討

鳥取県でのSCD有病率は17.8/10万人であった。97年を標準人口として算出した訂正有病率は15.8/10万人であった。遺伝性SCDの内ではSCA6が最も多く、有病率は2.4/10万人であった（表1）。家族歴を有するSCD家系（20家系、28例）の50%に既知遺伝子の異常を認めた。そのうちSCA6が25%と最多でSCA1 15%、SCA3 5%、DRPLA 5%を呈した。さらに、家族歴を有さないSCD（63例）の11%にSCA6を認めた。

遺伝型	有病率
SCA6	2.40
SCA1	0.48
DRPLA	0.32
SCA3	0.16

2. SCA6創始者効果の検討

D19S221の199 bp多型、D19S1150の148 bp多型、D19S226の246 bp多型は各々、一般人口の中でも稀なハプロタイプであるにも拘わらず山陰SCA6群に有意であった（表2）。さらに、17家系のうち6家系が同一のハプロタイプ("199-148-246";D19S221-D19S1150-D19S226)を有し、いずれもCAG22リピート多型を呈した（表3）。

表2 マイクロサテライトマーカー多型

D19S221			D19S1150			D19S226		
bp	%		bp	%		bp	%	
	SCA6 34 allele	Normal control 102 allele		SCA6 34 allele	Normal control 102 allele		SCA6 34 allele	Normal control 102 allele
179	5.9	4.9	148	29.4 *	1.9	226	0.0	0.7
181	0.0	0.0	150	0.0	0.0	228	2.9	1.3
183	0.0	0.0	152	0.0	4.8	230	2.9	0.7
185	0.0	1.0	154	11.8	2.9	232	0.0	6.0
187	0.0	1.0	156	26.5	15.4	234	2.9	8.7
189	2.9	3.9	158	20.6	33.7	236	11.8	6.7
191	0.0	0.0	160	2.9	7.7	238	0.0	6.7
193	2.9	2.9	162	2.9	6.7	240	5.9	18.0
195	2.9	2.9	164	8.8	20.2	242	20.6	12.7
197	11.8	15.7	166	0.0	5.8	244	14.7	23.3
199	47.1 *	26.5	168	0.0	1.0	246	32.4 *	8.0
201	2.9	17.6				248	5.9	3.3
203	2.9	2.9				250	0.0	2.7
205	5.9	2.9				252	0.0	0.0
207	11.8	3.9				254	0.0	0.7
209	2.9	3.9				256	0.0	0.0
211	0.0	3.9				258	0.0	0.0
213	0.0	5.9				260	0.0	0.0
						262	0.0	0.0
						264	0.0	0.7

\* p<0.0210 (D19S221), \* p<0.0001 (D19S1150), \* p<0.0001 (D19S226)

表3

山陰地方におけるSCA6 17家系のハプロタイプ

family	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
(n)	(6)	(2)	(2)	(2)	(3)	(3)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
D19S221	199	207	199	201	199	207	199/189	199/198	197/208	197/208	199/179	199/207	199/195	199/209	199/189	199/198	199/197
D19S1150	148	158	156	148	148	156	148/158	148/160	156/158	154/156	148/156	158/164	148/158	148/158	148/158	148/160	154/156
(CAG)n	22	29	25	29	22	23	22	22	21	25	21	22	22	22	22	22	24
D19S226	246	246	242	228	246	246	246/242	246/244	246/248	240/242	240/244	244/246	246/230	246/232	236/242	246/244	236/240

#### D. 考察

人種差や地域差を検討した SCD 遺伝型別頻度の報告は散見されるが、いずれも研究室をベースとした報告である。そこで鳥取県における地域悉皆調査を行い遺伝型別頻度および有病率を明らかにした。その結果、鳥取県での SCD 訂正有病率は 15.8/10 万人であった。これは前回調査 (94 年) 時の 13.4/10 万人とほぼ同様であり今回の調査も鳥取県での有病者数を正確に反映しているものと思われた。有病者の 83.5%にあたる 91 例で遺伝型の検討を行ったところ、鳥取県では SCA6 が最も多く全体の 25%を占め有病率は 2.6/10 万人であった。鳥取県における SCA6 の遺伝型別頻度は他地域と比較しても多くこの地域の特徴であると考えた。一方、東北地方に多いとされる SCA3 および DRPLA は鳥取県では比較的少数であった。また、孤発性 SCD においても SCA6 のリピート延長を認めるものがあり、孤発例における検索も重要であると思われた。

マイクロサテライトマーカーを用いた SCA6 創始者の効果では、D19S221 の 199 bp 多型、D19S1150 の 148 bp 多型、D19S226 の 246 bp 多型は各々、一般人口の中でも稀なハプロタイプであるにも拘わらず SCA6 群に有意に高値であった。17 家系のうち 6 家系が同一のハプロタイプ ("199-148-246"; D19S221-D19S1150-D19S226) を有し、いずれも CAG22 リピート多型を呈した。CAG22 リピート多型を有する SCA6 症例では、共通の祖先を持つ可能性が示唆された。

#### E. 結論

鳥取県での SCD 有病率は 17.8/10 万人であった。鳥取県では SCA6 が最も多く有病率は 2.40/10 万人であった。家族歴のない SCD の 11%に SCA6 患者を認め遺伝性、孤発性の両方で SCA6 の検討が重要であると思われた。また山陰地方における CAG22 リピート多型を有する SCA6 症例では、共通の祖先を持つ可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Mori M., Adachi Y., Kusumi M., Nakashima K. A genetic epidemiological study of spinocerebellar ataxias in Tottori prefecture, Japan. *Neuroepidemiology*, in press.

2) Mori M., Adachi Y., Kusumi M., Nakashima K. Spinocerebellar ataxia type 6: Founder effect in Western Japan. *J. Neurol. Sci.*, in press.

3) 足立芳樹、中島健二. 脊髄小脳変性症と脊椎脊髄疾患. *脊椎脊髄ジャーナル* 13: 357-363, 2000.

4) 森 昌忠, 竹島多賀夫, 結城伸泰, 中島健二. 抗 GQ1b 抗体陽性で外眼筋麻痺をみとめず、内眼筋麻痺、腱反射消失と小脳性運動失調を呈した非典型的 Fisher 症候群. *臨床神経学* 40: 7-10, 2000 (掲載予定).

5) Nakaso K., Kitayama M., Fukuda H., Kimura K., Yanagawa T., Ishii T., Nakashima K., Yamada K. (2000) Oxidative stress-related proteins A170 and heme oxygenase-1 are differently induced in the rat cerebellum under kainate-mediated excitotoxicity. *Neuroscience Letters* 282: 57-60.

##### 2. 学会発表

1) 第 41 回日本神経学会総会 Leukoaraiosis を伴う脊髄小脳変性症の遺伝子解析

2) 第 41 回日本神経学会総会 山陰地方における SCA6 の創始者効果の検討

3) 第 18 回日本神経治療学会総会 脊髄小脳変性症における分枝鎖アミノ酸療法の試み

4) 第 97 回日本内科学会総会 鳥取県における脊髄小脳変性症の遺伝疫学的検討

#### G. 知的所有権の取得状況

該当事項なし。

# 南九州・沖縄地方における脊髄小脳変性症の分子疫学とその自然経過についての検討 —第2報—

分担研究者 中川正法 鹿児島大学医学部第三内科

## 研究要旨

目的：南九州・沖縄地方におけるSCAの分子疫学とその自然経過を解明する。方法：1992年以降にSCAを疑われ当科にて遺伝子診断を行った210家系例について、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, DRPLA, Friedreich失調症の遺伝子検査を行った。また、SCA6の臨床経過を検討した。結果：MJD7家系7例、SCA613家系17例、DRPLA5家系6例をみとめ、既知の異常を示さない例は185家系であった。SCA6例（男：女＝9：8）の平均発症年齢52歳、平均罹病期間12年であった。SCA6の自然経過の検討では、2例が81歳と84歳で肺炎にて死亡し、1例が80歳で入院生活となっていた。3例ともSCDの症状悪化によるものではなく肺炎などの合併症による悪化であった。このことは、SCA6の生命的予後は一般集団における生命的予後とあまり変わらない事を示唆していた。また、網膜変性と痴呆をしめすMJDの1例と運動失調を示しミトコンドリアDNA14510A>G (Val→Ala)を認めたレーベル病の1例を報告した。結論：南九州・沖縄地方におけるSCA分子疫学とSCA6の自然経過の一面を明らかにした。

## 研究協力者

鹿児島大学医学部第三内科

平田圭子 大窪隆一 有村公良 納 光弘

同 付属難治性ウイルス疾患研究センター

伊佐敷 靖

鹿児島市医師会病院神経内科

池田賢一

国立療養所沖縄病院神経内科

末原雅人

## A. 研究目的

南九州・沖縄地方では、北海道・東北地方と異なり、SCA1, 2などは現在までのところ非常にまれである。一方、同地方では、既知の遺伝子異常を認めない脊髄小脳失調症（SCA）家系が多く認められる。本研究では、南九州・沖縄地方におけるSCAの分子疫学を明らかにし、既知の遺伝子異常を示す例についてその自然経過を解明することである。今年度も昨年度に引き続き、SCA6の臨床経過を中心に、南九州・沖縄地方におけるSCAの分子疫学について検討したので報告する。

## B. 研究方法

### 対象と方法

対象は、1992年以降に患者の承諾を得て当科にて遺伝子診断を行ったSCA210家系である。尚、アルコール中毒、薬物中毒、傍腫瘍性などの二次性小脳変性症が疑われた例は除外した。SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, DRPLA, Friedreich失調症の各遺伝子の三塩基反復配列を含む領域をそれぞれの原著報告準じてPCR法にて増幅し、アガロースゲル電気泳動または自動シーケンサーにて解析した。一部の例では、ミトコンドリアDNA異常の有無についても検討した。また、平成11年度末における九州・沖縄8県の脊髄小脳変性（SCD）に対する特定疾患交付件数についても検討した。

SCA6の臨床経過・症状については、昨年度作成した調査票に基づいてこの1年間の症状の変化について調査を行った。更に、可能な例については可能な例については、International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)に基づいて臨床評価を行った。

遺伝子検査のために採血を行う際には、“診断に關すること”と“DNAの保存に關すること”について患者または家族に説明した。具体的には、検



査の意義，方法，その限界，検査をする場所と責任者の明示，プライバシーは最大限守られること，再検査の可能性を考慮し，少なくとも一年間は遺伝子を保存することを説明した．1年以上の保存に関しては，保存はいつでも拒否できること，病気の原因を調べたり，治療法の開発のために用いる可能性のあることを説明した．以上の点についてインフォームドコンセントを得た場合に，検査同意文書に署名捺印を頂いた．以上より，本研究は倫理面で問題はないと判断した．

### C. 研究結果

遺伝子検索の結果，210家系中に SCA3/MJD 7家系 7例，SCA6 13家系 17例，DRPLA 5家系 6例をみとめ，既知の異常を示さない例は180家系であった（表1）．既知の遺伝子異常を示さなかった185家系中には，常染色体優性遺伝と考えられる16家系，常染色体劣性遺伝1家系を認めた．

今回の検討の過程で，視神経障害と運動失調を示す1例にミトコンドリア遺伝子 14511A>G 塩基置換 (Val to Ala) を認めた．この塩基置換は，SCA患者130例および健常対象者100例では認められなかった．また，網膜変性と痴呆をしめす64歳男性の MJD 例を認めた．CAG リピートは64回と7回であった．

表1. SCA 207家系の遺伝子検索の結果

SCA3/MJD	7家系 7例
SCA6	13家系 17例
DRPLA	5家系 6例
既知の異常を示さない例	185家系中
常染色体優性遺伝	16家系
常染色体劣性遺伝	1家系

SCA6 17例（男性9例，女性8例）中，家族例が明らかな例9家系13例，平均発症年齢52歳，罹病期間1-29年（平均11.6年）であった（表2）．

表2. SCA6 14家系19例のプロフィール

男女比	9 : 8
家族歴 あり	9家系 13例 (76%)
なし	4家系 4例 (24%)
調査時年齢	62.8歳 (34-84歳)
発症年齢	51.8歳 (25-72歳)
罹病期間	11.6年 (1-29年)

この1年間の変化では，大多数の例では明らかな進行は認められなかったが，1例で燕下障害が明らかとなり，杖歩行となっていた．また，2例が81歳と84歳で死亡した．死因は1例は感染に伴う肺炎，1例は間質性肺炎であった．また，1例は80歳で60歳頃より罹患していた慢性気管支炎のため入院加療中であり，歩行困難となっていた (ICARS 65点)．

平成11年度末における九州沖縄8県の SCD に対する特定疾患交付件数の検討では，人口10万人に対して，沖縄県が9.2件と最も少なく，長崎県が20.0件と最も高率であった（表）．鹿児島県は15.8人であった．全国平均では（平成10年度末）では，10万人あたり13.6件であり，沖縄を除く九州7県ではやや交付件数が高い傾向を示した．特定疾患としての SCD の中には，遺伝性以外の SCD も含まれており単純には比較できないが，各地域における SCD の頻度がある程度反映しているものと考えられる．

表3. 九州・沖縄8県における脊髄小脳変性症に対する特定疾患交付件数  
(平成12年3月31日現在)

(千人)	人口	SCD交付件数	10万人当たりのSCD
全 国	125 252	17024	13.6
福岡県	4 974	741	14.9
佐賀県	881	137	15.6
長崎県	1 521	304	20.0
熊本県	1 862	366	19.7
大分県	1 222	196	16.0
宮崎県	1 174	170	14.5
鹿児島県	1 786	282	15.8
沖縄県	1 306	120	9.2

#### D. 考察

南九州・沖縄地方における特徴として SCA1、SCA2 の頻度が低いく、岡山および広島からの報告に近いものと考えられる。また、SCA6 の頻度が一番高く、MJD の2倍以上であったが、これは他地域にと比較しても高率であり（または MJD が低率）、南九州沖縄地方のひとつの特徴であった。

一方、既知の遺伝子異常を認めない家系の頻度が半数近くと高く、これは南九州地方における特徴のひとつであると思われ、未知の遺伝子異常を持つ遺伝性脊髄小脳変性症の存在が示唆される。

SCA6 は、発症年齢も高く、進行も緩徐であるためにその自然経過を明らかにする上で困難な点もあるが、今回の調査で2例が81歳と84歳で肺炎で死亡し、1例が80歳で入院生活となっていた。このことは、SCA6 の生命的予後は一般集団における生命的予後とあまり変わらない事を示唆している。今後さらに長期の追跡調査および家系調査を継続的に行い、SCA6 をはじめ他の遺伝性脊髄小脳変性症の南九州・沖縄地方における分子疫学とその自然経過を明らかにして行く必要がある。

#### E. 結論

南九州・沖縄地方における SCA の分子疫学と SCA6 の自然経過について検討した。南九州・沖縄地方では、SCA1 および SCA2 の頻度が低く、SCA6 が SCA6/MJD に比較して高率であり、既知の遺伝子異常を認めない家系例がかなり存在することなどの特徴がみられた。遺伝子診断未施行の家族性 SCA 家系（4家系24名）も確認しており、今後も疫学調査を継続し、同地方における SCA の分子疫学とその自然経過を明らかにして行きたい。

#### F. 研究発表

池田賢一、中川正法、納 光弘。南九州・沖縄地方における遺伝性脊髄小脳変性症の特異性。神経内科 53: 130, 2000

#### G. 知的所有権の取得状況

該当なし

## 既知の Triplet repeat 病が否定された 常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の臨床像の解析

分担研究者 神田武政 東京都立神経病院 神経内科  
協力研究者 青木和子, 川田明広, 須田南美, 平井俊策

**研究要旨** 当院の遺伝子診断にて既知の triplet repeat 病 (SCA1 ~ 3, SCA 6 ~ 8, SCA12, DRPLA) が否定された常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症 (AD-SCD) 症例の臨床像を検討した. この未分類の AD-SCD 症例は, 15 家系 19 症例 (全 AD-SCD136 症例の 14%) 存在し, このうち 13 家系 17 症例 (約 90%) は, 平均発症年齢が 46 歳で, 小脳症状を終始前景とし予後が良好な症例群であった. 残る 2 家系 2 症例は, 小脳系以外の神経系統の障害が目立った. 年齢の早発化現象は, 8 家系で認められた. 画像上, 全例に小脳虫部上部を中心とした小脳萎縮を認め, 経過の長い 3 例のみに軽度の脳幹萎縮を認めた. これらの症例が同じ遺伝子の異常によるものか, 異なる遺伝子の異常による類似した表現型かについての検討が今後の研究課題である.

### A. 研究目的

常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症 (AD-SCD) の多くが, 表現促進現象を示す triplet repeat 病であることが次々と明らかになり, 遺伝子診断が可能となっている. 国内の多くの施設で, 遺伝子診断にもとづいた各種 AD-SCD の分子疫学的検討がなされてきたが, 現在なお, triplet repeat 病の特徴をもちながら既知のいずれの triplet repeat 病にもあてはまらない AD-SCD の症例群が存在することが指摘されている. これらの症例の長期予後を含めた臨床像の報告は未だほとんどみられないため, 当院で経験した既知の triplet repeat 病が否定された AD-SCD (未分類 AD-SCD) 症例の臨床的特徴を明らかにする目的で本研究を行った.

### B. 研究方法

1993 年 11 月 ~ 1999 年 9 月に当院で遺伝子診断を行った AD-SCD 症例 105 家系 136 例を対象とした. なお“遺伝子診断”および“DNA の保存”に関しては, 患者本人または親権者のインフォームドコンセントを得て行った. 末梢白血球から遺伝子 DNA を抽出し, Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1), SCA2,

Machado-Joseph disease (MJD) / SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12 および Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA) のすべてについて, それぞれ既報のプライマーを用いて PCR を行い, 原因遺伝子中の triplet repeat の異常伸長の有無を agarose 電気泳動上判定した. なお判定困難な場合は, gel から DNA 断片を抽出し, 塩基配列を決定することで repeat 数を確認した. 以上の方法で既知の triplet repeat 病が否定された未分類 AD-SCD 症例について, 当院の診療録をもとに病歴・神経学的所見・検査所見を比較検討した.

### C. 研究結果

当院の AD-SCD 症例数の相対頻度は, MJD (38%), DRPLA (20%), SCA6 (19%), SCA1 (5%), SCA2 (4%) の順に高く, SCA7, 8, 12 症例は認めなかった. 既知の triplet repeat 病に当てはまらない症例は, 19 例 (15 家系) で 14% を占め, 未分類 AD-SCD 症例が多いことが示された (図 1). このうち 1 症例では, 1 つの allele で SCA8 遺伝子の CTG repeat が 68 repeats であり, 我々の持つ正常対照 (n=58) の 8 ~ 28 に比べて明らかに伸長していた.

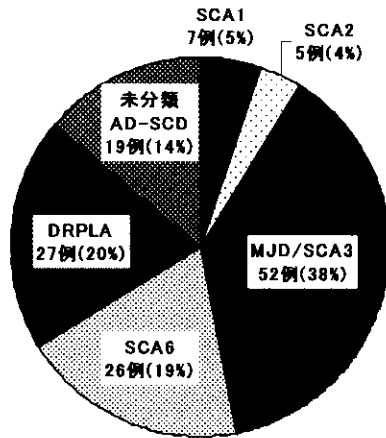


図1 当院の各種AD-SCDの相対頻度

未分類 AD-SCD 19 例の臨床像を表1にまとめた。約 9 割の症例 (症例 1 ~ 17) が小脳症状を終始前景とした比較的予後良好な SCD に属し、残り 1 割の 2 例のみがこれとは若干臨床所見が異なっていた。前者 17 例の平均発症年齢は 46 歳 (20 ~ 74 歳)、平均罹病期間は 15.5 年 (3 ~ 32 年) であり、肢節・体幹運動失調を全例に認めた。その他、小脳失調性言語 (88%)、注視方向性眼振 (41%)、四肢深部反射亢進 (65%)、振戦 (24%)、振動覚低下 (29%)、排尿障害 (18%)、便秘 (12%) を呈する例も存在した。また、複視、四肢深部反射低下、四肢筋トーヌス低下、ミオキミア、線維束性収縮、異常感覚、多幸福感、抑鬱状態、認知障害を呈する例も少数例あった。最終診察段階 (平均罹病期間 15 年) の歩行状態は骨折のための歩行不能 1 例を除き、補助具使用 3 例を含む 16 例は自力歩行可能であった。残る 2 例は、小脳症状以外にそれぞれ筋強剛あるいは筋痙縮に伴う四肢筋緊張が明らかに亢進し、両側とも Babinski 反射を伴う錐体路徴候を認め、1 例には膀胱直腸障害、他の 1 例には myoclonus を認め、前述の症例群より小脳系以外の神経系統の障害が目立った (表 1)。

下 (29%)、排尿障害 (18%)、便秘 (12%) を呈する例も存在した。また、複視、四肢深部反射低下、四肢筋トーヌス低下、ミオキミア、線維束性収縮、異常感覚、多幸福感、抑鬱状態、認知障害を呈する例も少数例あった。最終診察段階 (平均罹病期間 15 年) の歩行状態は骨折のための歩行不能 1 例を除き、補助具使用 3 例を含む 16 例は自力歩行可能であった。残る 2 例は、小脳症状以外にそれぞれ筋強剛あるいは筋痙縮に伴う四肢筋緊張が明らかに亢進し、両側とも Babinski 反射を伴う錐体路徴候を認め、1 例には膀胱直腸障害、他の 1 例には myoclonus を認め、前述の症例群より小脳系以外の神経系統の障害が目立った (表 1)。

#### D. 考察

遺伝子診断から得られた当院の AD-SCD の相対頻度は、MJD が最も多く、次いで DRPLA、SCA6 の順に多かった。未分類 AD-SCD 症例は、それらに次いで多く (14%) 未だ未分類の AD-SCD が多いことが示された。AD-SCD の相対頻度については、日本国内でも地域差が報告されている。当院の症例の出身地は全国にまたがってはいるが、関東・甲信越、次いで東北出身者が多いことから全国的平均と

表1 未分類AD-SCDの臨床像のまとめ

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	症例1~17の まとめ	18	19
家系	A	A	A	B	B	C	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	男7/女10	N	O
性別	男	女	男	女	女	女	女	女	女	男	男	男	女	女	女	女	女	G14/D3	女	男
初発症状	G	D	G	G	G	G	G	G	G	G	D	G	D	G	G	G	G	平均46歳	G	G
発症年齢(歳)	20	25	34	20	45	50	74	56	59	49	55	57	53	62	55	48	20	平均46歳	37	50
罹病期間(年)	3	26	32	27	20	4	13	10	14	15	14	13	19	7	14	4	28	平均15.5年	11	7
肢節運動失調	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100 (%)	+	+
体幹運動失調	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100	+	+
失調性言語	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	88	-	+
眼球運動制限	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	29	+	+
衝動性追従運動	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	88	+	+
注視方向性眼振	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	41	+	+
四肢深部反射亢進	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	65	+	+
Babinski反射	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	12	+	+
筋萎縮	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	-
筋強剛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	-
筋痙縮	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	+
声帯麻痺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-
嚥下障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-
難聴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-
不随意運動:振戦	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	24	-	-
ミオクローヌス	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	+
振動覚低下	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	29	-	-
排尿障害	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	18	+	-
便秘	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	12	+	-
痴呆	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-
頭部CT・MRI:小脳萎縮	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100	+	+
脳幹萎縮	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	18	-	-
末梢神経伝達速度低下	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-

Gは歩行障害を初発症状とした症例。Dは構音障害を初発症状とした症例を示す。

いうよりも地域的バイアスがかかった相対頻度と考えられる。

未分類 AD-SCD のうち 1 症例では、1 つの対立遺伝子で SCA8 遺伝子の CTG リピート数が 68 と、我々の持つ正常対照 (n=58) の 8 ~ 28 に比べて明らかに伸長していた。しかしこの伸長度は、Koob らの SCA8 症例 (107 ~ 127 リピート) と比較すると半分程度であり、病的意義はない可能性が高い。最近 SCA8 遺伝子における CTG repeat の伸長は失調症状の発現と密接に関連しているが、浸透率が低いことや、父親から遺伝した場合 repeat 数が短縮し、反対に母親から遺伝した場合にはより伸長する傾向が報告されている。さらにこの遺伝子中や近傍の塩基配列も病気の発症に関与している可能性が指摘されている。したがって本症例についても、小脳失調を呈した父親を含めたより詳しい遺伝子検索がさらに必要と考えられる。

当院の未分類 AD-SCD 19 例の臨床的検討では、約 9 割の症例が小脳症状を終始前景とした比較的予後良好な SCD に属し、残り 1 割の 2 例のみがこれとは若干臨床所見が異なっていた。前者の小脳症状を主体とする症例群を SCA6 と比較すれば、平均発症年齢 (SCA6 は 45 歳)、緩徐進行性の体幹・肢節失調を主体とした小脳症状、歩行が平均 10 年以上保たれる予後の良さ、小脳虫部あるいは半球の萎縮を中心とした画像所見等は近似しており、両者を臨床的に鑑別することは困難と思われる。またもし、遺伝性が明らかでない場合、非遺伝性の皮質性小脳萎縮症 (CCA) に位置づけられた可能性も考えられる。

AD-SCD には、今回遺伝子検索を行った疾患以外に、原因遺伝子が同定された SCA10 と、疾患遺伝子の遺伝子座が明らかにされた SCA4, SCA5, SCA11, SCA13, SCA14 が報告されている。このうち SCA10 及び SCA13 を除く 4 疾患は pure cerebellar type の臨床像を呈しうるため、臨床像のみから当院の未分類 AD-SCD の多数例との鑑別は出来ないが、今後これらの疾患の原因遺伝子が同定されることによって異同が明らかになるものと思われる。

## E. 結論

既知の triplet repeat 病 (SCA1 ~ 3, SCA 6 ~ 8, SCA12, DRPLA) が否定された AD-SCD の 15 家系 19 症例 (全 AD-SCD 136 症例の 14%) の臨床像を検討した。約 90% を占める 13 家系 17 症例は、小脳症状を終始前景とする予後の良い症例群であり、臨床的には SCA6 症例との鑑別は困難であった。これらの症例が同じ遺伝子中の triplet repeat の伸長や他の変異による疾患に属するのか、あるいは臨床表現型が近似しながらも、異なる遺伝子中の異常による疾患群に属するのかは、今後の研究の進展によって明らかになるものと考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

青木和子、川田明広、須田南美、平井俊策  
既知のトリプレットリピート病が否定された常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の臨床像の解析  
臨床神経学 2001 年 41 巻 1 号 掲載予定

### 2. 学会発表

青木和子、川田明広、須田南美、平井俊策  
既知の Triplet repeat 病が否定された常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の臨床像の解析  
第 41 回日本神経学会総会 2000 年 5 月 24 日、松本

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 病における有痛性筋攣縮の研究

分担研究者 服部 孝道 千葉大学医学部神経内科

共同研究者 新井 公人、桑原 聡、金井 教明、Sung J-Y

研究要旨 Machado-Joseph 病(MJD)の有痛性筋攣縮につき問診および神経生理学的検討を行った。患者 10 名中 9 名が月 2 回以上起こる下腿あるいは手指の筋攣縮を訴え、日常生活動作や睡眠の障害因子になっていた。また正常対照に比べ Na channel conductance の増加を示唆する所見を示し、下位運動ニューロン軸索の興奮性の増大が示唆された。

A. 研究目的

有痛性筋攣縮(muscle cramp)は運動ニューロン疾患や軸索ニューロパチー等の慢性軸索変性・再生下で高頻度に認められる症状である。一方、Machado-Joseph 病(MJD)では、病理学的に脊髄前角細胞の萎縮・減少を認め、慢性的に運動ニューロンの脱落と神経再支配が起こっていることが予想される。MJD における筋攣縮はこれまで注目されていない症状であるが、我々は MJD 患者がしばしば下腿や手指の筋攣縮を訴えることに注目し、その病態を明らかにするために臨床的および神経生理学的検討を行った。これらの検討は、神経難病(脊髄小脳変性症)に対する治療法の確立に資するものであると考えられる。

B. 研究方法

対象は遺伝子検査で確定した MJD 患者 10 名、男性 3 名、女性 7 名(平均年齢  $56.9 \pm 6.0$  才、平均罹病期間  $13.4 \pm 5.7$  年)。International co-operative ataxia rating scale (ICARS)は  $45 \pm 18$

点、CAG リピートは  $66 \pm 3$  であった。方法として問診と神経生理学的検査を行った。問診は、有痛性筋攣縮の頻度、持続時間、部位、日常生活上の障害度を部位別(手、腕、体幹、大腿、下腿、足底、その他)に評価した。神経生理学的検査として、Hugh Bostock が 1999 年に開発した threshold tracking 法による multiple excitability measures<sup>1)</sup>を用いて、運動神経軸索の興奮性を正中神経にて評価した。

(倫理面での配慮)第 52 回世界医師会総会(エジンバラ)でのヘルシンキ宣言修正に則り、MJD 患者に研究上記研究目的を説明し病歴に記載の上口頭同意の下に行った。

C. 研究結果

問診結果を筋攣縮の程度の軽いものから順に並べて示す(表 1)。MJD 患者全例に有痛性筋攣縮が認められ、部位は手と下腿に多く、次いで大腿にみられた。発作頻度は 10 名中 9 名で月に 2 回以上の頻度でみられ、ICARS の一番悪かった症例(TI)のみが 3 ヶ月に 1

回の頻度であった。同例は以前にはもっと高頻度に筋攣縮がみられ、現在は臨床的に筋萎縮や感覚障害等の末梢神経障害を認めている。全例発作の持続は数秒から数分であった。程度は軽い痛みと違和感を伴う軽度が3例、中等度の痛みを伴うものが4例、強い痛みを伴う重度のものが3例であった。程度は ICARS の重症度とは無関係であったが、経過が3年と比較的早期で ICARS が28点の軽症例(NY)においても、既に筋攣縮が認められた。好発時間は就寝中か、日中が多く、日常生活上の障害度はなしが1例、軽度が3例、中等度が3例、高度が3例であった。問診上発作の程度が軽いのに障害度が高度と答えたものもあれば、逆にほぼ毎日強い発作があるにもかかわらず、障害度が軽度としたものもあり、程度と障害度に関連性はなく、むしろ発作の持続時間が障害度を決定づけているようであった。

次に神経生理学的検討について年齢をマッチさせた健常成人10名との比較を示す(図1)。Strength-duration time constant, Recovery cycle, Threshold electrotonus, IV-plotting の4種の軸索機能検査を行ったが、Strength-duration time constant (SDTC)のみ正常対照と有意差がみられた(Mann-Whitney のU検定  $p < 0.05$ )。

#### D. 考察

SDTC は、安静時に開いている Na チャネル(persistent Na channel)のコンダクタンスを反映するパラメータと考えられている。即ちコンダクタンスの高いほど、右へのシフトがみられる。MJD 患者では正常対照と比べて SDTC が右にシフトし、コンダクタンスが有意に高い結

果となった。Na のコンダクタンスは内向きで脱分極の方向に働くので、この所見は MJD 患者運動神経の軸索の興奮性が高い可能性を示している。有痛性筋攣縮は軸索の自発発火であり、興奮性増大を示唆する臨床症状であるので、SDTC が増大していることが、有痛性筋攣縮の病態生理学的基礎である可能性が考えられる。

有痛性筋攣縮は今まで MJD における報告はなく、臨床上注目されて来なかったが、今回の検討からは見逃されてきた症状であり、むしろ主要症状の一つと考えてよいと思われる。今後、その病態生理を把握することにより、治療の可能性がひらけるものと思われる。

#### E. 結論

(1)MJD 患者では四肢の筋攣縮が高頻度に認められ、日常生活動作の障害因子の一つになっていた。

(2)MJD 患者の下位運動ニューロン軸索の興奮性は増大していることがうかがわれた。

#### F. 研究発表

学会発表

金井数明、桑原聡、新井公人、Sung J-Y、服部孝道. MJD における有痛性筋攣縮の研究

第42回日本神経学会総会、東京、2001.5.11-13.

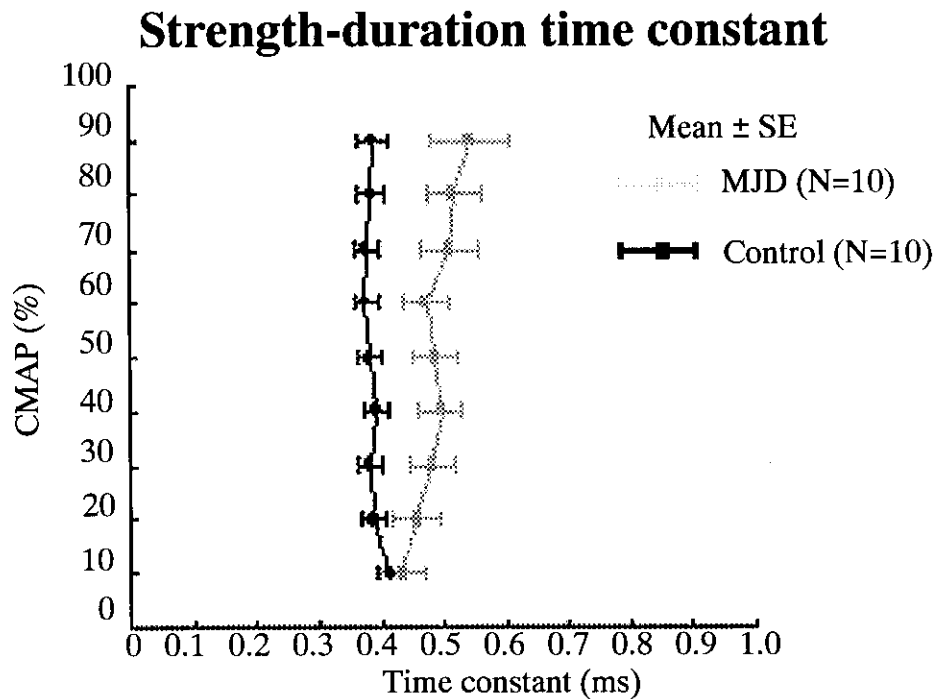
#### References

1. Kiernan MC, Burke D, Andersen K, Bostock H. Multiple measures of axonal excitability: a new approach in clinical testing. *Muscle Nerve* 2000; 23: 399-409.

表 1

症例	年齢	性	罹病期間(Y.)	ICARS	CAG	部位	頻度 (回/Mo)	持続	程度	好発時間	障害度
TI	60	F	16	77	72	大腿、下腿	0.33	数分	軽	不定	中等度
YS	53	M	11	51	67	手、大腿	2	数分	軽	日中	高度
KY	47	F	17	63	64	下腿	2	数秒	軽	不定	なし
KY	65	F	13	37	64	手、腕、大腿、下腿	2	数秒	中	明け方	軽度
YO	49	F	11	41	66	手、下腿	3-4	1分	中	就寝中	中等度
GS	62	M	9	24	66	手、下腿	8-12	数分	中	日中	高度
KT	61	M	14	39	66	手、大腿、下腿	8-12	数分	中	就寝中	高度
NY	53	F	3	28	67	手、下腿	2	1分	重	不定	中等度
AS	61	F	15	28	66	手、下腿	8-12	数秒	重	就寝中	軽度
TY	58	F	25	65	61	体幹、大腿、下腿	30	数秒	重	就寝中	軽度

図 1





## 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によりおきる変化や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有意差検定する方法が必要である。今回、 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECTによる rCBF と臨床的機能スケールである ICARS との比較をおこない、MJD の臨床評価として SPECT が利用できるかどうか検討した。統計的手法として、ROI 解析と標準脳に正規化した Statistical Parametric Mapping 法を用いた。MJD 群において、 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT では橋上部から中脳の被蓋部での rCBF の低下を有意に認めた。rCBF は ICARS と相関せず、SPECT の機能評価としての利用は限定されると考えられたが、この所見は画像上の特徴として診断に有用であり発症年齢との相関が明らかであった。

### A. 緒言

Machado-Joseph 病などの遺伝性脊髄小脳変性症では根治的な薬物治療がなく、緩和医療やリハビリテーションによるアプローチが主体であり、疾患や患者ごとの自然経過、緩和医療・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・経過を客観的に評価する方法が必要である。薬剤の有効性の評価についても同様で病態評価・機能評価から薬剤を客観評価するための指標が必要である。このために、症状・ADL 上の評価方法だけでなく、より客観的で計量的な方法が必要であり、われわれは脳 SPECT、機能的 MRI と小脳性構音障害の音響分析による評価方法を検討している。H12 年度は  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT について臨床機能評価として利用可能かどうかの検討をおこなった。

### B. 方法

対象：遺伝子診断し CAG repeat 数を測定した Machado-Joseph 病 (MJD) 12 人および正常被検者 16 人を対象とした。  
SPECT 検査：リング型 SPECT, SET-080 (SHIMADZU) を使用した。 $^{123}\text{I}$ -IMP (167MBq)

を静注し、中心時間 30 分、120 分。収集時間 20 分で撮像した。ランプ・バターワースフィルタ処理、RPC 補正を行った。

脳血流量および Vd 値 (分配係数) の測定：10 分後の動脈血採血の放射活性から入力関数を推定し、2-compartment model より ARG 法により局所脳血流量 (rCBF) を算出した。また、Table look up 法により早期像と後期像から関心領域 (ROI) の Vd 値を算出した。標準脳への正規化と比較：SGI O2 上の画像解析ソフトである Dr. View (旭化成情報システム) 上に転送し、Analyze format (Mayo clinic) に変換した。Windows NT (Ver. 4), MATLAB 5.23 (The MathWorks Inc.) 上で Statistical Parametric Mapping 99 (SPM99, The Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) を用い統計解析をおこなった。標準脳は正常被験者より作成した。  
臨床評価：International Co-operative Ataxia Rating Scale, ICARS (The ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology, Journal of Neurological Science 145(1997) 205-211) を利用し臨床的重症度を数値的に評価した。また、発症年齢など臨床的な項目を調べた。

### C. 結果および考察

局所脳血流定量はARG法を用いて、正常群とMJD群との比較をおこなった。関心領域 (ROI) を設定して、t-testをおこなった。大脳皮平均脳血流、後頭葉、小脳半球などではrCBFの有意な変化を認めなかった。MJD群では小脳虫部のrCBFはやや低下傾向を示したが有意差はなかった。橋のrCBFはMJD群で有意な低下を認めた( $P < 0.01$ )。TLU法でそれぞれのROIでのVd値を算出した。大脳皮質平均、後頭葉、小脳半球などのrCBFは有意な変化はなく、小脳虫部ではMJD群で低下傾向、橋ではMJD群で有意な低下を認めた( $P < 0.05$ )。発症年齢、CAG repeat数、ICARS、rCBF (橋)、Vd (橋) の項目についてすべての組み合わせで相関分析をおこなった。発症年齢と橋rCBFは1次相関があり( $r = 0.578, P < 0.05$ )、発症年齢が早い患者ほど橋rCBFは低値であった。また、発症年齢と橋Vdも同様の相関があり( $r = 0.59, P < 0.05$ )、発症年齢が早い患者ほどVdは低値であった。ICARSとrCBF、Vdは相関を認めなかった。以上から、MJDの定量的脳SPECTではICARSでの臨床評価とは相関しないが、発症年齢との有意な相関があることがあきらかとなった。SPM99を使用して、正常群の脳SPECT画像と形態画像 (3d-T1WI) から形態画像を既存の標準脳templateに変換するパラメータを利用して、SPECT画像のtemplateとなる標準脳を作成した。次に、このtemplateを用いてMJD群、正常群の脳SPECT画像を正規化した。T-testにより両群を対象にvoxelごとの有意差検定をおこないrandom field theoryにより多重比較補正をおこなった。MJD群では中脳から橋上部の被蓋部の有意なrCBFの低下を認めた。また、小脳虫部、小脳半球の一部、後頭葉、頭頂葉などでもややrCBFが低下する傾向をみとめた。また、それぞれのSPECT画像を再評価したところ小脳の血流低下はMJD群では一定の傾向は示さないが橋などの脳幹部での血流低下は一目瞭然であり、

MJDの臨床診断上有用な所見であることが判明した。

(倫理面での配慮)

医学検査は臨床上の必要性に基づきおこない、データの集計の際は、プライバシーを守るため、十分な情報保全をおこなった。また、症例データの個人情報保護もおこなった。

### 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、有効な緩和医療の方法を検討する場合にも、薬剤の臨床試験の際にも必要である。今回の研究では、MJD群において、 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECTでは橋上部から中脳の被蓋部での血流低下を有意に認めた。この所見は臨床診断にきわめて有用であり発症年齢との相関が明らかであった。しかし、ICARSとSPECTデータは相関しないため、臨床試験の機能評価としての利用は限定されると考えられた。

## 運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究

### 脊髄小脳変性症における嚥下障害と反応時間の関係

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<sup>1)</sup> 鷺見幸彦<sup>2)</sup> 山田孝子<sup>2)</sup>

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 15 名における嚥下障害を定性的に評価し、同時に舌骨上筋群における嚥下時の反応時間を測定し、VF 所見との関連を調べた。SCD 患者の舌骨上筋群での反応時間は、 $292.2 \pm 111.5$ ms であり、健常者では、 $256.7 \pm 72.9$ ms であったが、統計学的には有意な差はみられなかった。誤嚥との関係では、誤嚥のない患者の反応時間は、 $230.5 \pm 45.1$ ms であり、誤嚥がある患者では  $378.6 \pm 123$ ms で、有意に延長していた ( $P < 0.05$ )。舌骨上筋群の嚥下時における反応時間の測定は、嚥下機能の補助的評価手段として有用である可能性が示された。

#### 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、以前本研究において 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、同時に舌骨上筋群における嚥下時の反応時間を測定し、VF 所見との関連を調べた。

#### B. 研究方法

対象は SCD 患者 15 名(男性 6 名、女性 9 名)で、年齢は 38-69 歳(平均 59.7 歳)、罹病期間は 2-22 年である。脊髄小脳変性症の臨床病型は、多系統萎縮症(MSA)4 名、Machado-Joseph 病(MJD)4 名、Cortical cerebellar atrophy(CCA)4 名、Autosomal dominant 未分類 2 名であった。またコントロール群は、健常成人 25 名(男性 13 名、女性 12 名)である。対照群の年齢は 21-92 歳(平均  $53.7 \pm 22.8$  歳)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、造影剤であるイオメロン 300 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。反応時間の測定として、被験者に安静椅子坐位をとってもらい、Ag/AgCl 皿電極の一方を下顎の頤突起よりわずかに後方、他方の電極は頤と舌骨のちょうど中間点に接着し、筋電計を用いて表面双極導出法で舌骨上筋群の筋電図を導出した。実験手順として、はじめに検者の「用意」の合図とともに、被験者に水 5ml を口腔内に保持してもらい、数秒後の光刺激に対してできるかぎりはやく嚥下してもらった。このとき記録された舌骨上筋群の筋電波形より光刺激から筋活動までの潜時 (premotor reaction time) を計測した。

また対照群として神経学的に異常を認めない健常者 25 例(男性 13 例、女性 12 例)にも同様の検査を行った。対照群の年齢は 21-92 歳 (平均  $53.7 \pm 22.8$  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

VF 検査結果では、SCD 患者 15 例のうち 9 例に VF 検査で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 6 例であり、舌運動のコントロール障害 1 例、造影剤の口腔内保持不良 2 例、咽頭への少量ずつの嚥下 4 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、造影剤の梨状窩貯留 1 例、誤嚥 5 例であった。

SCD 患者の舌骨上筋群での反応時間 (図 1) は、 $292.2 \pm 111.5$  ms であり、健常者では、 $256.7 \pm 72.9$  ms であったが、統計学的には有意な差はみられなかった。脊髄小脳変性症の臨床病型と反応時間との関係では、有意な関連はなかった。VF 所見のうち誤嚥との関係では、誤嚥のない患者の反応時間は、 $230.5 \pm 45.1$  ms であり、誤嚥がある患者では  $378.6 \pm 123$  ms で、有意に延長していた ( $P < 0.05$ ) (図 2)。罹病期間と反応時間との関係では、反応時間は、年齢と正の相関がみられ、罹病期間が長いと反応時間も延長した ( $r = 0.307, P < 0.05$ )。

### D. 考察

SCD 患者の嚥下障害を評価した報告は少ない。本研究の VF 検査結果によると SCD 患者の嚥下障害は、口腔期と咽頭期がともに障害され、症例により多彩な所見を呈していた。舌骨上筋群は、嚥下の