

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

京都大学大学院生命科学研究科

近年、種々の神経変性疾患において、変性しつつある神経細胞内に異常蛋白の凝集物や形態的に類似する空胞がかなり普遍的に存在することが判明し、神経が変性・消失する過程には、似通った分子機構が存在するという考えが広まってきた。我々は、異常タンパク質を高発現させると細胞質に空胞化が引き起こされること、細胞内での異常タンパク質蓄積を感知するセンサータンパク質として AAA ATPase ファミリーに属する VCP/p97 を同定したこと、VCP のセカンド ATP 結合領域に変異を導入した変異 VCP タンパク質を過剰発現させると異常蛋白を発現させた時に認められる空胞と同様な空胞化が起こり、続いて細胞死が引き起こされることを見いだした。

III 分担別報告

Machado-Joseph 病の自然経過

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 川田明広, 林 秀明, 平井俊策

研究要旨

遺伝子診断で Machado-Joseph 病 (MJD) と確定された 43 家系 57 例 (男性 26 例, 女性 31 例) を対象とし, MJD の自然経過を検討した。臨床病型は type 1 5 例, type 2 27 例, type 3 17 例, 純粋小脳型 8 例であり, この順に次第に発症年齢が高齢化した。検査所見では, OKP, Caloric test, 頭部 MRI・CT が早期異常の検出に有用であった。車椅子使用, 寝たきり状態, 発声不能状態, 気管切開・喉頭分離手術の施行, 経管栄養の導入, 膀胱留置カテーテルの使用, 死亡等は, 純粋小脳型の患者では車椅子使用の 1 例を除き認めなかったが, type 1, 2, 3 間ではこれらのレベルに達するまでの平均罹病期間には差がなく, 身体機能・生命予後に差を認めなかった。死亡例 11 例の平均罹病期間は 22 年であり, 誤嚥による窒息や肺炎, 中枢性換気不全や呼吸筋麻痺等の呼吸不全が大部分を占めた。

A. 研究目的

Machado-Joseph 病 (MJD) は, 本邦で最も頻度が高い常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症である。これまで, その原因遺伝子 *MJD1* の CAG リピート数の異常伸長が大きいほど発症年齢が早くなり (表現促進現象), 発症年齢に応じて臨床像が異なり, 様々な臨床病型が存在することが報告されている。しかしその経過は 20 年以上に及ぶことから, この疾患の長期にわたる臨床経過や生命予後については, 未だ十分に解明されてはいない。そこで当院での本疾患患者の長期観察をもとに, MJD の自然経過を明らかにする目的で本研究を行った。

B. 研究方法

1980 年から 2000 年まで当院で診療を受け, 遺伝子診断の結果 MJD と確定された 43 家系 57 例 (男性 26 例, 女性 31 例) を対象にした。遺伝子診断のインフォームドコンセントは, 当院倫理委員会で承認を得た, 「遺伝子検査と DNA 保存に関する説明書・同意書」をもとに行われた。当院の診療録を参照し, 神経学的所見から

症例群を Lima and Coutinho の分類 (1980) をもとにした type 1, 2, 3, 4, および他の臨床病型 (純粋小脳失調型, Ishikawa et al, 1996) に分類した。各臨床病型について, 発症年齢 (自覚症状が出現した時点), 各種神経学的異常所見の出現頻度と出現時期, 各種日常生活障害レベル [車椅子使用 (杖やつかまり歩行が不能なレベル), 寝たきり状態, 高度の構音障害による発声不能状態, 気管切開・喉頭分離手術の施行, 経管栄養の導入, 膀胱留置カテーテルの使用] までの経過年数を検討した。また各種検査の異常検出頻度とともに, 発症 5 年以内から観察できた症例について, 検査異常を見いだすまでの期間を検討した。さらに死亡例については, 死因と発症から死亡までの平均罹病期間を検討した。

統計学的解析には, MJD の各臨床病型間の性差や自覚所見出現までの経過年数の有意差検定では, 2 群間には Mann-Whitney 検定, 3 群以上の差の検定には One factor ANOVA あるいは Kruskal-Wallis 検定を用い, 多重比較には Student Newman Keul 検定を用いた。また各臨床症状の出現の差の検定には, Yates $m \times n \times \chi^2$ 検定を行

った。p<0.05 を有意とし、結果は平均 ± 標準偏差で示した。

C. 結果

43 家系 57 症例の内訳は、男性 26 例、女性 31 例であり、性差はなかった。このうち家族歴が不明な 2 例以外は、全例家族発症者があった。

1. 各臨床病型における臨床像の解析

臨床病型は、type 1 5 例、type 2 27 例、type 3 17 例、純粋小脳型 8 例であった。4 例は経過中 type 2 から type 3 へ移行し、2 例は純粋小脳型から type 3 に移行した。他の臨床病型は存在しなかった。発症年齢は、type 1 が 18.8±0.7 歳 (18 歳～20 歳)、type 2 が 38.6±8.1 歳 (24 歳～54 歳)、type 3 が 47.9±7.4 歳 (35 歳～62 歳)、純粋小脳型が 56.4±14.2 歳 (30 歳～79 歳) であり、この順に発症年齢が高齢化した (p<0.05)。各臨床病型および発症年齢において性差を認めなかった。初発症状は、1 例が失調性言語障害、3 例が複視であったが、その他全例は、歩行障害であった。各病型ともに、失調性歩行障害、眼振、眼球運動制限、構音障害を 88% 以上の症例に認め、これらは MJD の中核症状と考えられた。従来の報告のごとく、type 1 では、錐体路徴候としての上下肢の深部反射の亢進、四肢の痙縮、Babinski 反射と、錐体外路徴候としてのジストニアをすべての症例で認めた。type 3 は、四肢筋の萎縮と筋緊張低下、四肢深部反射の低下ないし消失、下肢遠位部を中心とした振動覚の低下等の末梢神経障害の頻度が他の病型に比べて高かった。ジストニアも 62% の症例に認め、type 1 (100%) より少ないが、type 2 (31%) より高く、長期経過後 (発症後平均 17 年後) に認められた。type 2 は、type 1 と type 3 の中間の臨床像を呈した。四肢深部反射は当初上肢優位に亢進していたものが、経過中四肢で低下し、下肢では消失にいたる例が存在した。純粋小脳型に分類した症例も、経過中眼球運動制限、四肢の深部反射減弱ないし消失、下肢振動覚の低下を呈した。なお 10 症例 (全症例の 17.5%、type 1 1 例、type 2 5 例、type 3 4 例) 例に睡眠障害を認めた。内容は、夜間大声を発する、下肢の周期性運動、不

眠、睡眠時無呼吸等であった。3 例の睡眠ポリグラフィの結果では、夜間頻回の覚醒、sleep onset REM, non REM stage での periodic movement in sleep, sleep onset REM での体動増加、tonic REM を含む REM behavior disorder 等が認められた。

2. 各種検査の異常検出頻度

全症例における各種検査の異常出現頻度では、頭部画像検査での小脳・脳幹萎縮、OKP での解発不良、Caloric test の異常、針筋電図での四肢筋における神経原性変化、SEP の異常が 84% 以上の率で異常を検出した。また MRI T2 強調画像上、橋横走線維の高信号化も高率 (78%) に認めた。末梢神経の誘発電位振幅の低下は、MJD type 3 において (85%) 高率に認めた。病初期に Caloric test で明所増強型を認める例が 15 例、Caloric test が廃絶してもなおしばらく前庭頸反射 (VCR) を陽性に認める例が 15 例存在した。

3. 発症 5 年以内の早期から観察できた 16 症例における検査異常検出までの年数

発症から異常検出までの経過年数は、OKP の解発不良 4.2±0.9 (年)、画像上の小脳 (脳幹) 萎縮 4.3±2.5、Caloric test での機能低下 5.4±2.6、筋電図上四肢筋の神経原性変化 5.1±3.1、Sural n. の SNAP 振幅低下 6.9±3.6、MRIT2 強調画像上の橋の高信号 7.2±4.0、ABR の異常 9.4±2.4 であり、EOG 検査と画像検査が早期異常の検出に有用であった。

4. 各種日常生活動作障害レベルに達するまでの経過年数

各臨床病型において、車椅子使用 (自力歩行不能なレベル)、寝たきり状態、発声不能状態、気管切開・喉頭分離手術の施行、経管栄養の導入、膀胱留置カテーテルの使用] までの経過年数を検討した結果、すべての障害カテゴリーにおいて、type 1, 2, 3 間に有意な差は認めなかった (p<0.01)。一方純粋小脳型では、経過 6 年後に車椅子を使用した 1 例を除いて、他の障害を示さなかった。

5. 死亡例における死因と全罹病期間

死亡例は、type 1 2 例、type 2 2 例、type 3 7 例 の計 11 例で、剖検は 10 例で施行された。死

因は、誤嚥性肺炎 4 例、窒息 2 例、突然死 2 例、中枢性換気不全や呼吸筋麻痺に伴う慢性呼吸不全が 3 例であり、誤嚥や呼吸不全での死亡例が多かった。MJD type 1, type 2, type 3 の平均罹病期間はそれぞれ 22.5±2.5 年, 25.5±0.5 年, 21.6±6.0 年であり、3 群間に有意な差を認めなかった ($p < 0.01$)

D. 考察

MJD の type 1, 2, 3, 純粋小脳型は、この順序で次第に発症が高齢化し、CAG repeat の異常伸長の程度は逆に減少化した。しかし純粋小脳型と type 3 間には CAG repeat 数に有意差は認められず、なぜ両者の臨床表現型が異なり、前者がより高齢発症であるのかは今後の問題である。

全臨床病型を通じて、MJD を特徴づける臨床所見は、失調性歩行、眼振、眼球運動制限、構音障害であった。一方各臨床病型は、錐体路徴候、ジストニア、末梢神経障害の程度によって区別できるが、経過中に他の臨床病型にも移行しうる。従来 Type 3 は、ジストニアの頻度が少ないと考えられてきたが、長期経過後（平均 17 年後）には、62% の症例で認めた。純粋小脳型と当初診断した症例も、経過中眼球運動制限（88%）、深部反射の減弱～消失（88%）を高率に認め、検査上も OKP 解発不良（100%）、Caloric test の反応低下（100%）、画像上の小脳・脳幹萎縮（63%）、MRI T2 強調画像上の橋の高信号（38%）を認めることから、脳幹や末梢神経病変を含む広範な障害も示された。このことは、LCCA や SCA6 との鑑別点になると考えられる。

OKP や Caloric test 等の電気眼振図は、早期から高率に異常を認め、MJD と他の疾患の鑑別に有用と考えられる。また MRIT2 強調画像上の橋横走線維の変性像も高率に認め（67%）たが、早期からの観察例では平均 7.2 年後に認めた点は、同時期に被殻外側の高信号も認める多系統萎縮症 (MSA) との鑑別点になると考えられる。経過中に認められた Caloric test (VOR) の消失時点で VCR がまだ残存している現象や、睡眠 polygraphy で認められた REM 睡眠異常は、橋被蓋を中心とした脳幹病変の進行の過程を反映し

ていると考えられ、今後多数例での検討が重要と考えられる。

病型別の予後に関する検討では、MJD type 1, 2, 3 群間に各種日常生活動作障害に至る経過の早さには差がなく、生命予後にも差がないことが明らかとなった。MSA との比較では、MJD は末期まで嚥下機能が保たれ、気管切開・気管喉頭分離術の施行例が少なく（5 例、症例全体の 9%）、発症から死亡までの平均罹病期間も 22 年と長く（当院の剖検 MSA37 例は 10.2 年）、生命予後が良好であった。

MJD の死因は、繰り返す誤嚥性気管支肺炎による新旧肺病変とともに、食物や喀痰による窒息、中枢性換気不全や一部呼吸筋麻痺による慢性呼吸不全が主体と考えられた。気管切開・気管喉頭分離を受けた 5 例とも手術後 2 年以内に死亡しており、今後特に経過 20 年以上の症例では、誤嚥の予防や呼吸器感染症の早期治療による肺組織保護、呼吸不全の早期からの評価が、その後の呼吸管理にとって重要と考えられる。

E. 結論

MJD の type 1, 2, 3, 純粋小脳型は、この順序で次第に発症が高齢化し、MJD1 遺伝子内の CAG repeat の異常伸長の程度は逆に減少化していた。しかし今回の検討では、type 1, 2, 3 の 3 群間に各種日常生活動作障害に至る経過の早さには差がなく、発症から死亡までの平均罹病期間にも差がないことが明らかとなった。一方最も高齢発症の純粋小脳型の身体機能予後は良好であるが、いまだ死亡例はなく生命予後については不明である。MJD の死因は、繰り返す誤嚥性肺炎による新旧肺病変とともに、食物や喀痰による窒息、中枢性換気不全や一部呼吸筋麻痺による慢性呼吸不全が主体である。

F. 研究発表

学会発表

川田明広, 林 秀明, 平井俊策

Machado-Joseph 病 (MJD) の自然経過

第 42 回日本神経学会総会 2001 年 5 月, 東京

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3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・沖縄地方における脊髄小脳変性症(SCD)の分子疫学とその自然経過について検討した。[方法] 対象は、当科にて遺伝子診断を行った245家系である。SCA6の臨床経過を、調査票およびICARSにて評価した。また、当科外来受診歴のある患者へのアンケート調査を行った。[結果・考察] 245家系中にSCA3/MJD9家系9例、SCA614家系18例、DRPLA5家系6例をみとめた。SCA618例(男10例、女8例)の平均発症年齢52歳、平均罹病期間12.4年であった。大多数の例では明らかな進行は認められなかったが、3例が80歳代で死亡していた。患者アンケート調査でも、8割近くの例で症状は不変または軽度の悪化のみであった。[結論] 南九州・沖縄地方では、SCA1・SCA2の頻度が低く、SCA6がSCA3/MJDに比較して高率であった。SCA6の生命的予後は、一般集団の生命的予後と大きな差がないことが示唆された。

研究協力者

鹿児島大学医学部第三内科

平田圭子 有里敬代 有村公良 納 光弘

藤元早鈴病院神経内科

大窪隆一

国立療養所沖縄病院神経内科

末原雅人

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。また、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、International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)に基づいて臨床評価を行った。当科外来受診歴のある患者に対しては、本人あるいは家族にアンケート調査を行った。

遺伝子検査のために採血を行う際には、“診断に関すること”と“DNAの保存に関すること”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。一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

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、SCA2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変性症(SCD)家系が多く認められる。本研究では、昨年度に引き続き、南九州・沖縄地方におけるSCDの分子疫学を明らかにし、既知の遺伝子異常を示す例、特にSCA6を中心にその自然経過を解明することである。

B. 研究方法

対象は、平成4年10月～平成13年10月に鹿児島大学第三内科でSCD疑いでDNA検査を行った総称症例数395例中、薬物中毒等など他の原因が明らかになった例を除いた370例245家系である。

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、245家系中に SCA3/MJD 9家系9例、SCA6 14家系18例、DRPLA 5家系6例をみとめ、既知の異常を示さない例は217家系であった。既知の遺伝子異常を示さなかった217家系中には、常染色体優性遺伝と考えられる20家系、常染色体劣性遺伝1家系を認めた。そのなかには臨床的に SCA6 と類似だが既知の遺伝子をも認めない3家系もみられた（表1）。

表1. 平成4年10月～13年10月に鹿児島大学第三内科でDNA検査を行った370例245家系の結果

SCA1	0例
SCA2	0例
SCA3(Machado-Joseph病)	9例 (9家系)
SCA6	18例 (14家系)
SCA7	0例
SCA12	0例
DRPLA	6例(5家系)
既知の異常を示さない例	217家系
常染色体優性遺伝	20家系
(non-SCA6)	3家系)
常染色体劣性遺伝	1家系

SCA6 18例（男性10例、女性8例）中、家族例が明らかな例は9家系13例、平均発症年齢52歳、罹病期間2-31年（平均12.4年）であった（表2）。

表2. SCA6 14家系18例のプロフィール

男女比	10:8
家族歴	あり 9家系13例(72%) なし 5家系 5例(28%)
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	12.4年(2-31年)

この1年間の変化では、80歳男性が肺炎のため死亡例を認めたが、大多数の例では明らかな進行は認められなかった。昨年度分とあわせて死亡例は3例であり、いずれも80歳代であり、死因は2例が感染性肺炎、1例が間質性肺炎であった。

また、患者アンケートは62例に送付し、41例より回答が得られた。男女比は1:1、平均年齢は61.4±10.3歳(39-80歳)、フォローアップ先は、当科および関連病院が29名、近医(神経内科以外)が12名であった。死亡例が3例あり、2例は肺炎で死亡、1例は自殺であった。症状進行は、不変あるいは軽度悪化33例(80%)であった。回答からは、治療法やリハビリテーションなどに関する関心が高いことが伺えた。なお、アンケート記載者の内訳は本人20名家族21名であった。

今回の疫学調査の中で、口蓋ミオクローヌスと著明な脊髄・延髄萎縮を示す常染色体優性遺伝家系例をみだし、GFAP遺伝子の検討を行った。その結果、GFAP遺伝子エクソン1のVal87Gly変異を見出した。今後のこの変異と病態との関連について検討していく予定である。

D. 考察

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 SCA3/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。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、昨年度の調査で2例が81歳と84歳で肺炎にて死亡し、今回の調査で1例が80歳で慢性気管支炎に併発した肺炎のため死亡されていた。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。症例数が少なく確定的なことは言えないが、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こと示唆された。また、SCA6 疑いの non-SCA6 家系も3家系みられ、今後も疫学調査

を継続し、同地方におけるSCDの分子疫学とその自然経過を明らかにして行きたい。

今回、口蓋ミオクローヌスと著明な脊髄・延髄萎縮を示す常染色体優性遺伝家系例にGFAP遺伝子エクソン1 Val87Gly変異を見いだした。今後、この変異と本家系の疾患病態との関連について検討していく予定である。

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SCA3/MJDに比較して高率であった。SCA6の自然経過の検討では、3例が80歳以上で死亡していたが、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。疫学調査に関連して見いだした特異な家系について報告した。遺伝子診断未施行の家族性SCD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SCD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

- 1) Ikeda K, Kubota S, Isashiki Y, Eiraku N, Osame M, Nakagawa M. Machado-Joseph disease with retinal degeneration and dementia. *Acta Neurologica Scandinavica* 104: 402-405, 2001
- 2) Isashiki Y, Ohba N, Nakagawa M, Izumo S. Optic neuropathy and cerebellar ataxia associated with a rare missense variation (A14510G) of mitochondrial DNA. *British J Ophthalmol* 85: 1009-1010, 2001
- 3) Isashiki Y, Kii Y, Ohba N, Nakagawa M. Retinopathy associated with Machado-Joseph disease (spinocerebellar ataxia 3) with CAG trinucleotide repeat expansion. *Am J Ophthalmol* 131: 808-810, 2001
- 4) Okamoto Y, Mitsuyama H, Jonosono M, Hirata K, Arimura K, Osame M, Nakagawa M. Autosomal dominant palatal myoclonus and spinal cord atrophy. *J Neurol Sci* (in press)

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

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

多系統萎縮症の進展様式と予後；自験 230 例の検討から

分担研究者 祖父江 元 名古屋大学神経内科教授

共同研究者

氏名： 渡辺宏久¹⁾，道勇 学¹⁾，饗場郁子²⁾，寺尾心一³⁾
安藤哲朗⁴⁾，加知輝彦⁵⁾，向井栄一郎⁶⁾

所属：1) 名古屋大学神経内科，2) 国立療養所東名古屋病院神経内科
3) 愛知医科大学総合診療内科，4) 名古屋第二赤十字病院神経内科
5) 国立療養所中部病院神経内科，6) 国立名古屋病院神経内科

研究要旨

多系統萎縮症 (MSA) の機能・生命予後と、それに関与する因子を検討した。診断基準で probable 以上を満たす MSA 230 例 (男性 131 例，女性 99 例，MSA-C 155 例，MSA-P 75 例，平均発症年齢 55.4 歳) を対象とした。発症は，運動もしくは自律神経症状を自覚した時点とした。発症から運動機能異常と自律神経不全の 2 症状の揃う中央値は 2 年で，杖を常用する中央値は 3 年，車椅子は 5 年，寝たきりは 8 年，死亡は 9 年であった。発症から運動機能異常と自律神経不全の 2 症状の揃う期間が短いほど機能予後・生命予後とも，有意に不良であった ($p < 0.01$)。P 群は，C 群に比し，機能予後は不良で (杖歩行， $p = 0.03$ ，車椅子， $p < 0.01$ ，寝たきり， $p < 0.01$)，生命予後に違いはなかった。発症から運動機能異常と自律神経不全の揃う時期への着目は，MSA の管理に重要と思われた。

A. 研究目的

本邦の脊髄小脳変性症では，諸外国に比して，孤発性の割合が，家族性に比べて多いことが特徴とされている。多系統萎縮症 (MSA) は，孤発性脊髄小脳変性症の中でも，最も頻度の高い疾患である。しかし，MSA の機能・生命予後および，それに関与する因子の検討は，まだ十分なされていない。これらを明らかにすることは，MSA の患者に対し，十分な informed consent や，より優れた患者管理を行う上で，また新たな薬物のトライアルを行う上で，きわめて重要と思われる。今回，われわれは，多施設共同研究を行い，230 例の MSA の進展様式と予後につき，検討したので報告する。

B. 研究方法

名古屋大学と関連 5 施設において，診断基準 (Gilman S, et al. J Neurol Sci 1999; 163: 94-98) で probable 以上を満たす MSA 230 例 (男性 131 例，女性 99 例，probable 208 例，definite 22 例，平均発症年齢 55.4 歳，平均観察期間 4.0 年) を対象とし，機能・生命予後および，それに関与する因子が何かを検討した。発症は，運動もしくは自律神経症状を自覚した時点とし，自律神経不全による症状としては，排尿障害および収縮期血圧で 30 mmHg，拡張期血圧で 15 mmHg 以上の低下を伴う起立性低血圧によるふらつき，眼前暗黒感，意識消失を対象とした。陰萎は初発症状として含めなかった。機能・生命予後としては，1. 歩

行器もしくは杖を常用, 2. しては, 1. 歩行器もしくは杖を常用, 2. 車椅子を常用, 3. 寝たきり, 4. 死亡, の4点を end point とし, それぞれに到達する期間を検討した.

解析には, Kaplan-Meier 法を用い, a. 初発症状 (運動機能異常と自律神経不全), b. 発症年齢 (55歳以下と56歳以上), c. 病型 (MSA-C とMSA-P), d. 性 (男性と女性), e. 発症から運動機能の異常と自律神経不全の2症状の揃う期間 (3年以内と3年以降) の違いが予後に及ぼす影響の有無を log-rank 試験を用いて検討した. $p < 0.05$ を有意とした.

C. 研究結果

MSA-C は 155 例, MSA-P は 75 例であった. 発症から運動機能の異常と自律神経不全の2症状の揃う中央値は2年であった. 予後の検討では, 歩行器もし

くは杖を常用する中央値は3年, 車椅子を常用する中央値は5年, 寝たきりの中央値は8年, 死亡の中央値は9年であった.

予後不良因子結果を, 表1に示す. 発症から運動機能の異常と自律神経不全の2症状の揃う期間が3年以内の群は3年以降の群に比べ, 4点に到達する時期はいずれも有意に短かった. 56歳以上発症群は, 55歳以下発症群に比べ車椅子, 寝たきり, 死亡にいたる期間が有意に短かった. MSA-P 群では, MSA-C 群に比べ, 歩行器もしくは杖の常用, 車椅子の常用および寝たきりにいたる期間は有意に短く, 死亡までの期間に有意差はなかった. 初発症状が運動機能異常の群は, 自律神経不全の群に比べ, 歩行器もしくは杖および車椅子を常用するまでの期間が有意に短く, 性差はなかった.

表1. 予後不良因子と end point にいたる期間

	杖歩行		車椅子		寝たきり		死亡	
	中央値	p value	中央値	p value	中央値	p value	中央値	p value
症状の揃う期間								
≤ 3 years	5.0	< 0.01	7.0	< 0.01	10.0	< 0.01	11.0	< 0.01
> 3 years	3.0		4.0		6.0		8.0	
発症年齢								
≤ 55 years	4.0	0.07	5.0	0.05	8.0	0.03	10.0	0.03
> 55 years	3.0		4.0		7.0		8.0	
病型								
MSA-C	4.0	0.03	5.0	< 0.01	8.0	< 0.01	10.0	0.26
MSA-P	3.0		4.0		6.0		8.0	
初発症状								
自律神経不全	4.0	< 0.01	6.0	< 0.01	8.0	0.27	9.0	0.92
運動機能異常	3.0		5.0		7.0		9.0	
性別								
男性	3.0	0.37	5.0	0.23	8.0	0.62	9.0	0.47
女性	3.0		5.0		7.0		9.0	

各中央値の単位は

D. 考察

発症から運動機能の異常と自律神経不全の2症状の揃う期間の程度、すなわち初発からprobable MSAとなるまでの期間の程度は、機能予後とも生命予後とも極めて密接に関連していた。この結果は、idiopathic late onset cerebellar ataxiaにおいて、自律神経不全もしくはパーキンソニズムの加わる群(MSAとなる群)は加わらない群に比べ、有意に不良であるとしたGilmanら(Neurology 2000; 55: 527-32)の結果と類似している。この、発症から運動機能の異常と自律神経不全の揃う時期の違いに着目することは、罹病早期に予後を推測する上で、きわめて重要と思われる。

病型の頻度については、欧米からの比較的多数例の報告では、Schulzら(J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57, 1047-56)とKlockgetherら(Brain 1998; 121, 589-600)の報告を除き、MSA-Pの比率が多い。本邦では、従来、わが国で作成された診断基準に基づき、MSA-C(OPCA)の頻度の多いことが指摘されてきた。このことは、欧米と同じ診断基準を用いて行った本検討でも、同様であった。

西欧と本邦における病型頻度の違いや、症状の揃う速度の違いなどには、遺伝背景や環境要因の相違が関与している可能性もあり、今後、大規模な前向きの検討が必要と考えられた。

E. 結論

発症から運動機能の異常と自律神経不全の2症状の揃う中央値は2年であった。MSAの機能予後・生命予後の何れとも、発症から運動機能の異常と自律神経不全の2症状の揃う期間は、きわめて密接に関連していた。MSA-P群は、MSA-C群に比し、機能予後は不良であるが、生命予後に違いはなかった。また、MSA-CとMSA-Pの頻度の比率は約2:1であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M, Sobue G. Progression and prognosis in multiple system atrophy: An analysis of 230 Japanese patients. Brain. 2001, in press.

2) 渡辺宏久, 平山正昭, 祖父江 元. 多系統萎縮症. 神経・筋疾患の最新治療. 先端医療医学研究所, 東京, 2001, p. 161-168

2. 学会発表

渡辺宏久, 道勇 学, 饗場郁子, 寺尾心一, 加知輝彦, 齋藤由扶子, 満間照典, 祖父江 元: 多系統萎縮症の臨床縦断像の解析第41回日本神経学会総会 松本 2000.

5. 臨床神経学 40: 1407, 2000

G. 知的所有権の獲得状況

特になし。

参考文献

1. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J Neurol Sci 1999; 163: 94-8.

2. Gilman S, Little R, Johanns J, Heumann M, Klun KJ, Junck L, et al. Evolution of sporadic olivopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy. Neurology 2000; 55: 527-32.

3. Sobue G, Terao S, Kachi T, Ken E, Hashizume Y, Mitsuma T, et al. Somatic motor efferents in multiple system atrophy with autonomic failure: a clinico-pathological study. J Neurol Sci 1992; 112: 113-25.

4. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy: an analysis of 100 cases. Brain 1994; 117: 835-45.

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

脊髄小脳変性症の自然歴把握に向けた ICARS 導入の現状と問題

運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班

共同研究者 赤岩 靖久、小野寺 理、辻 省次（新潟大学脳研究所神経内科）

研究要旨

脊髄小脳変性症は、その自然歴に関しては不明瞭な点が多く、疾患ごとにも必ずしも明確になっていない。また、将来、治療研究を思考する上でも、population based の prospective な臨床調査研究による自然歴の把握は必須であると考えられる。平成 13 年度より班員の先生方のご協力で臨床調査個人票を改定するに至ったが、その 1179 例分につき検討し、本邦の現状を把握するとともに、ICARS を用いて臨床経過との相関を検討した。内訳は、遺伝性の脊髄小脳変性症が 22.6%、孤発性が 74.3%で、遺伝性では MJD, SCA6, DRPLA の順で多く認められた。また、ICARS の解析では、歩行及び姿勢に関して OPCA 群、CCA 群共に臨床経過と相関を認めた。ICARS は失調症状の経過を把握する上で有効であると考えられるが、今後、各項目における信頼性、および疾患や経過と相関を再検討し ICARS 自体の改定も必要と考えられた。

A. 研究目的

平成 13 年度の脊髄小脳変性症臨床調査個人票の結果を解析し、本邦における現状を報告するとともに、本年度より導入するにいたった International Cooperative Ataxia Rating Scale (以下 ICARS)について統計的に検討し、現段階での問題点について考察した。

B. 研究方法

厚生労働省より事務局にご提供いただいた本年度新規申請分 1179 例につき統計的に検討した。臨床調査個人票の解析にあたって、研究承諾の得られなかった 152 例は除外した。診断名不記載および基本情報不記載の 91 例も除外した。

また、ICARS の評価者間信頼性を求める

ために、当科入院中および外来通院中の患者 5 例を選び、その診察の様子をビデオに撮影し、そのビデオを当科医局員 8 名が同時に視聴し一定のワークシートに記載したものをを用いた。

ICARS と臨床経過との相関は Spearman の相関係数を用いた。評価者間信頼性は Cronbach の α 係数を用いて評価を行なった。統計解析には、SSPS ソフトを用いた。

(倫理面での配慮)

臨床調査個人票の解析にあたって、研究承諾の得られなかった 152 例は除外した。

患者のビデオ撮影に関しては、事前にインフォームドコンセントを得て行なった。

C. 研究結果

1179 例のうち、上記のものを除外した、

936 例について検討を行った。孤発性のものが 74.3%、遺伝性のは 22.6%であった(図 1)。家族歴の有無での性差は、家族歴ありのもので、男性 57.1%、女性 42.9%とやや男性に多く、ないものは、男性 49.2%、女性 50.8%だった。遺伝性の脊髄小脳変性症では、MJD 23%と最も多く、次いで SCA6 20%、DRPLA 12%だった(図 2)。各病型での性差は、MJD が男性 60.0%、女性 40.0%と男性に多く。SCA6 は男性 55.3%、女性 44.7%、DRPLA は男性 54.2%、女性 45.8%だった。孤発性の脊髄小脳変性症では、OPCA 52%、CCA 37%だった(図 3)。各病型での性差は、OPCA が男性 52.3%、女性 47.7%、CCA が男性 49.8%、女性 50.2%で、どちらも性差を認めなかった。OPCA、CCA とも、55 歳から 75 歳での発症が多く、CCA では OPCA に比べて、高齢での発症がやや多いように思われた(図 4)。

次に ICARS の臨床経過との相関をみるために、OPCA198 例、CCA166 例について、発症後経過年数を 2 年ごとに分け、ICARS の総得点および大項目ごとの合計点の平均をグラフ化した。OPCA の眼球運動以外、どのグループでも発症後経過年数に伴って得点が上昇しており、下肢以外では OPCA よりも CCA で得点がやや低い傾向にあった(図 5)。

発症後経過年数での、歩行障害、立位障害の出現するまでの累積頻度をみると ICARS の歩行能力の項目で 6 点以上、すなわち杖歩行が不能となるのは、OPCA で発症後 6 年までに 50%、CCA では 25%であった。また、立位保持能力の項目で 5 点以上つまり自力立位不能となるのは、発症後 6 年までは 20%程度だが、6 年以降では

OPCA で急に増加する(図 6)。

ICARS の総得点および大項目での合計点と、臨床経過との相関を Spearman の相関係数を用いて求めると、OPCA では眼球運動障害で相関を認めなかったが、その他では、それぞれ有意な相関が認められた(図 7)。各項目間ごとの相関は、歩行及び姿勢に関しては、座位以外は、OPCA、CCA の両群で有意な相関を示しており、踵膝試験、指鼻試験、指指試験では両群で相関が異なっていた(図 8)。眼球運動障害の各項目はどちらも、有意な相関は認めなかった。

各項目における、評価者間の信頼性は、座位の状態、踵-膝試験、衝動性眼球運動で相関係数が低い値を示したが、他は高い評価者間一致率を示し、本法は評価者間でのばらつきは少ないと考えられた。

また、今回の ICARS 記載については、多数の先生方のご協力で、全項目記入は全例中 726 例であった。しかし、記入漏れの例もあり、無記入のものは 235 例認められた。未記入項目が多かったのは、アルキメデスの螺旋で 6.8%、次いで、開眼閉脚での立位時の体の動揺、踵膝試験の動作時振戦、閉眼開脚での立位時の体の動揺が 3.7%であった。

D. 考察

本班会議班員の先生方のご協力をいただき平成 13 年度より脊髄小脳変性症の臨床個人調査票を改定するにいたった。今回の改定の大きな特色は本邦における特定疾患対策事業の特徴をいかし prospective な臨床調査研究を志向した点にある。この目的のため、臨床重症度判定できる国際的な指標として ICARS を導入した。脊髄小脳変

性症は、年単位で進む進行性の疾患であるが、今までの調査では、その自然歴に関して不明瞭な点が多く、疾患ごとにも必ずしも明確になっておらず、また、将来、治療研究を指向する上でも、**population based**の前向き研究による自然歴の把握は必須であると考えられる。

今回、我々は、本年度の臨調査個人票を解析し、本邦における脊髄症脳変性症の現状を把握するとともに、ICARS を用いて臨床経過との相関を検討した。

遺伝性の脊髄小脳変性症が 22.6%、孤発性が 74.3%であった。遺伝性の内訳では MJD, SCA6, DRPLA の順で多く認められ、従来本邦での報告にあるものとはほぼ等しかった。

ICARS の解析で、歩行及び姿勢に関して OPCA 群、CCA 群共に臨床経過と相関を認めた。また、各疾患に共通する臨床経過評価因子と、それぞれ固有の評価因子の存在が推測された。しかし、ICARS の評価上、記入漏れの項目や記入困難な項目があるため、記入用紙の変更や項目の改定が必要と考えられた。ICARS の評価者間信頼性については、ばらつきを認める項目があるため、教育ビデオの作成なども必要であると考えられた。

E. 結論

本年度(平成 13 年度)の脊髄小脳変性症臨床調査個人票 1179 例につき検討し、本邦の現状について報告した。また、ICARS が失調症状の経過を把握する上で有効であると考えられるが、今後、自然歴の把握や治療評価の検討のため、大規模かつ多施設間での評価検討が重要であると考えられた。ICARS 各項目における信頼性、疾患や経過

と相関を再検討し ICARS 自体の改定も必要と考えられた。

F. 研究発表

該当なし

G. 知的所有権の獲得状況

該当なし

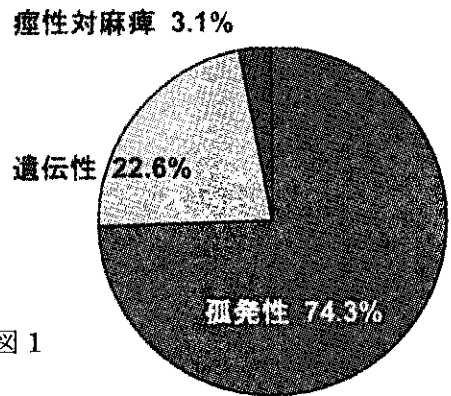


図 1

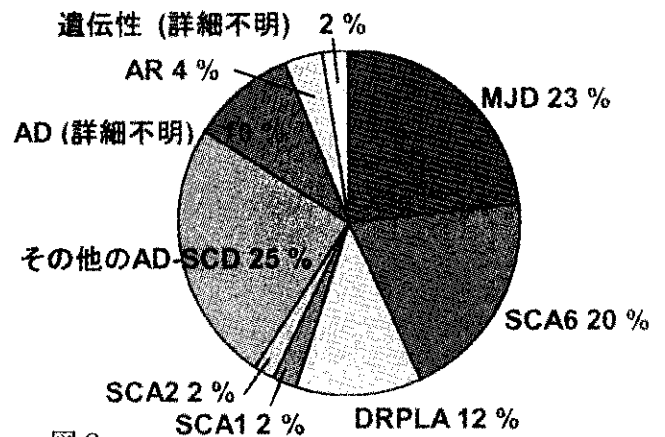


図 2

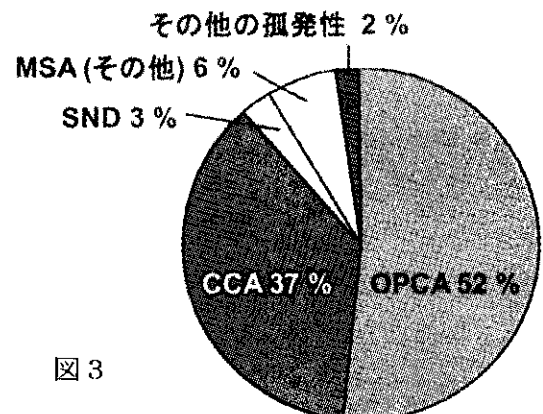
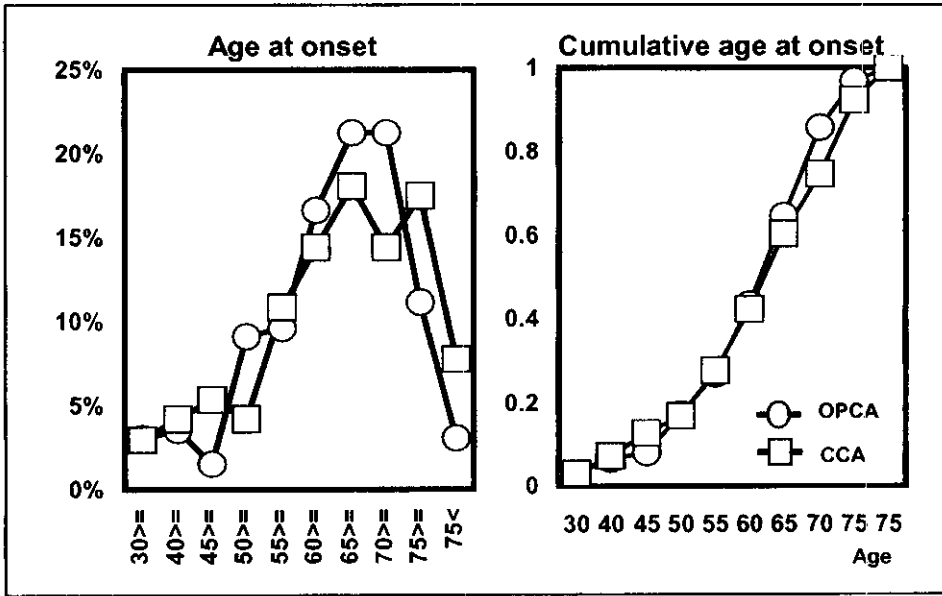


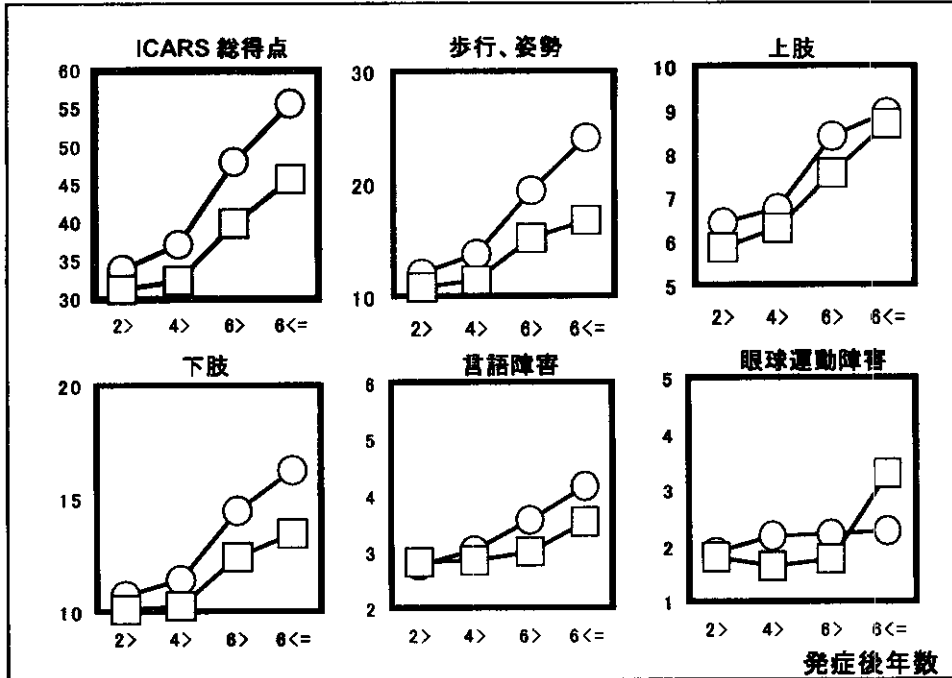
図 3

図4 孤発性SCDの発症年齢分布



孤発性の脊髄小脳変性症では、OPCA、CCAとも、55歳から75歳での発症が多いが、CCAではOPCAに比べて、高齢での発症がやや多いように思われる。

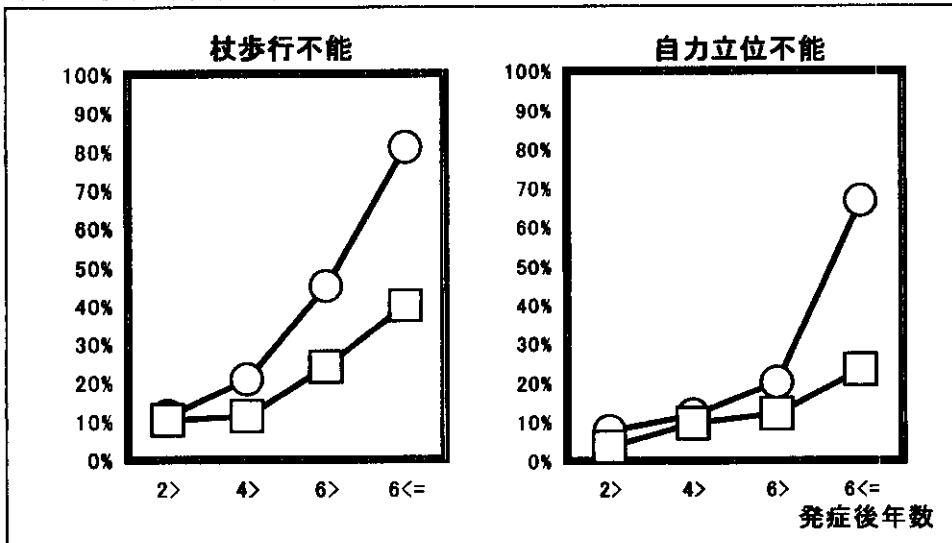
図5 経過年齢によるICARSの合計点の推移



○ OPCA 198例
□ CCA 166例

OPCAの眼球運動以外、どのグループでも発症後経過年数に伴って得点が増加している。下肢以外ではOPCAよりもCCAのほうが得点が増加する傾向にある。

図6 歩行障害、立位障害の出現するまでの発症後経過年数



○ OPCA 198例
□ CCA 166例

ICARSの歩行能力の項目で6以上、すなわち杖歩行が不能となるのは、OPCAで6年までに50%、CCAで25%。立位保持能力で5以上つまり自力立位不能となるのは、発症後6年までは20%で、6年以降はOPCAでは急激に増加する。

図7 臨床経過とICARS大項目との相関

	OPCA	CCA
ICARS総得点	0.31 *	0.29 *
歩行及び姿勢	0.35 *	0.23 *
運動機能	0.20 *	0.25 *
下肢	0.16 **	0.26 *
上肢	0.21 *	0.20 *
言語障害	0.24 *	0.22 *
眼球運動障害	0.11	0.22

ICARS 総得点、および、大項目での合計点と、臨床経過との相関を求めてみると、OPCA では眼球運動障害で相関がみられなかったが、その他ではそれぞれ高い相関が認められた。

Spearman の相関係数 *p<0.01 **p<0.05

図8 孤発性 SCD の発症後経過年数と ICARS 各項目との相関

	OPCA	CCA
1. 歩行能力	0.35 *	0.23 *
2. 歩行速度	0.30 *	0.23 *
3. 開眼での立位保持能力	0.32 *	0.22 *
4. 開眼での立位時の開脚度	0.23 *	0.24 *
5. 開眼、閉脚での立位時の動揺	0.33 *	0.27 *
6. 閉眼、閉脚での立位時の動揺	0.26 *	0.18 **
7. 坐位の状態	0.22 *	0.15
8. 踵-膝試験(運動分解)	0.12	0.27 *
9. 踵-膝試験(動作時振戦)	0.16 **	0.18
10. 指-鼻試験(運動分解)	0.13	0.31 *
11. 指-鼻試験(動作時振戦)	0.17 **	0.16
12. 指-指試験での動揺	0.28 *	0.08
13. 回内-回外変換運動	0.13	0.10
14. アルキメデスの螺旋	0.17 **	0.19 **
15. 発話流暢性	0.24 *	0.21 *
16. 発話の明瞭度	0.20 *	0.14
17. 注視眼振	0.13	0.24 *
18. 追視運動	0.00	0.15
19. 衝動性眼球運動での測定異常	0.10	0.18 **

Spearman の相関係数
*p<0.01 **p<0.05

歩行及び姿勢に関しては座位以外、両群で高い相関を示した。踵膝試験、指鼻試験、指指試験では両群で相関が異なっていた。眼球運動障害の各項目は両群で異なり、相関も高くなかった。各疾患に共通する臨床経過の評価因子と、それぞれ固有の評価因子の存在が推測された。

脊髄小脳変性症における臨床機能評価と機能画像に関する研究
（遺伝子検査、ICARS、音声波形解析、統計学的 SPECT による検討）

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

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薬剤の臨床の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。H13年度は統計学的脳 SPECT による評価方法と小脳性構音障害の音声波形解析による評価方法が臨床利用可能かどうかの検討をおこなった。Taltirelin hydrate (TH) の短期効果が音声波形解析で有意に検出可能であった。3D-SSP による統計学的 SPECT では MSA の早期診断が可能である。

共同研究者：白崎弘恵²、亀井啓史¹、林恒美³、小出隆司¹、坂井健二¹、福原信義¹、1.国立療養所犀潟病院神経内科、2.水原郷病院神経内科、3.新潟大学脳研究所神経内科、4.金沢大学医学部神経内科

A. 緒言

Machado-Joseph 病(MJD)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、治療による機能的な変化・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も同様である。このためには、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る。今年度は統計学的脳 SPECT による方法と小脳性構音障害の音声波形解析による方法が臨床利用可能かどうかの検討をおこなった。

B. 方法

Taltirelin hydrate (TH) は第II, III相臨床試験で、短期、長期にわたる体幹・四肢運動失調、構音障害の改善効果をもとめている。Machado-Joseph病患者において、TH通常量を投与し投与前と4週後に自覚症状、音声波形解析、ICARS, Barthel index (BI)などを計測し治療効果判定の定量的指標として用いられるかどうか検討した。遺伝子診

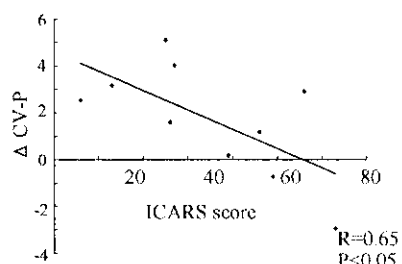
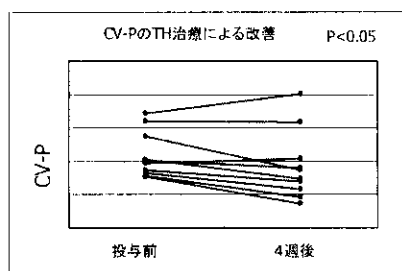
断されたMJD10名（平均年齢52歳）で、説明を十分に行い文書による同意を得た。音声波形解析は石田らの方法に基づき、単音節 /k/の繰り返し構音をデジタル録音し、音響解析ソフト(Sound Scope, GW Instruments Inc.)で解析した。分析には以下の各音声波形のパラメータを用いた。周期平均(mean of period, m-P)、周期の変動係数(coefficient of variant of period, CV-P%)、振幅の変動係数(coefficient of variant of amplitude, CV-A%)。

昨年、定量的脳血流SPECT解析でMJD群の有意な橋の血流低下をみとめた。統計学的画像解析方法のSPM99でも橋、中脳被蓋部の有意な血流低下を示し、この所見がMJDに特徴的と考えた。今回は脊髄小脳変性症の鑑別診断で統計学的脳血流SPECT画像解析が有効化か検討した。統計学的方法として、脳萎縮に対する標準化の誤差がすくない3D-SSP法（Minoshima）を使用した。¹²³I-IMP-SPECTの早期像をAnalyze format (Mayo clinic)に変換し、当院の正常コントロール（n=16名、平均年齢67±12.9歳）に対して3D-SSP解析を行い全脳の平均血流を基準にしておのおののボクセルについて正常コントロール群からの低下部位と上昇部位を8方向の脳表面画像でZ scoreとして描出した。遺伝子検査で確認されたMJDおよびMSAを対象とした。

C. 結果および考察

対象のMJD患者は、平均年齢 52才(32-73才)、罹病期間 11.7年(3-17年)、平均CAGリピート数 70リピート(63-83)、ICARS 平均値 35(6-69)、BI 平均値 85(30-100)であった。音声パラメータ(m-P, CV-P%)とICARS、BI、罹病期間、CAGリピート数とは相関は認めなかった。TH投与前および投与4週後の比較では、ICARS, BI では有意な変化を認めなかった(表)。CV-P%で有意な改善(右グラフ)がみられた。ICARSのうち構音障害スコアに関しては、有意な改善はなかった(表)。CV-P%の改善度(Δ CV-P)とICARS scoreには負の相関(下グラフ)が認められ、小脳症状が軽症な方ほど改善度が高かった。失調性構音障害の特徴である速度の低下と周期・振幅・持続時間の変動性増大のうち、発声周期の変動性に関してTHの有用性が認められた。聴覚印象では十分に評価し得ない構音障害の改善効果が示され、MJDの治療効果判定の感度のよい定量的評価法として、音声波形解析は有用と思われた。

評価尺度	前	4週後
ICARS (total)	35.0±18.6	34.7±
ICARS (構音障害スコア)	3.2±2.0	19.3 3.1± 2.0
Barthel Index	85±25.0	87.5± 23.0



統計学的脳血流SPECT解析により標準化された正常脳血流量とボクセル単位で比較してその正常平均値からの差をZ scoreとして画像化したところ、MJD,MSA

など特徴的なパターンをしめした。MRIで異常をきたす以前に早期からMSAは小脳半球と橋の有意な血流低下が特徴であり、経過や、除外的な遺伝子検査を行わず臨床診断が病早期に可能ともわれた。また、SNDであっても同様に小脳の血流低下によりパーキンソン病と早期に鑑別がつくことがわかった。

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。今回、臨床で使用されているTaltirelin hydrate (TH)の臨床効果を音声波形解析により定量的客観的に評価可能であることをしめした。今後、音声波形解析は治療薬や治療技術の評価に利用可能である。脊髄小脳変性症の鑑別診断において早期から統計学的脳血流SPECT解析におこなうと鑑別可能で、MRIで特徴的な萎縮が起きる前に描出される。

E. 論文発表

1. 林恒美、中島孝、福原信義、マシヤド・ジョセフ病における臨床症状と123I-IMP SPECT所見の評価について、臨床神経学、41、9、2001 (in press)
2. 渡部弘美、大野清、中島孝、制限酵素活性に及ぼすフェノールの影響、医学検査、Vol50、No 5、669-672,2001.
3. 中島孝、亀井啓史、統計学的脳血流SPECTをもちい、鑑別診断の有用性を検討したパーキンソニズムの2例、臨床と薬物治療、臨床と薬物治療、20(7);740-744,2001
4. Fukutake T, Kamitukasa I, Arai K, Hattori T, Nakajima T, A patient homozygous for the SCA6 gene with retinitis pigmentosa, Clin Genet (in press).

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

Shy-Drager 症候群と孤発性および遺伝性脊髄小脳変性症における呼吸機能障害の究明

分担研究者 津田 丈秀 国立山形病院神経内科

共同研究者 小野寺宏²⁾、岡部慎一³⁾、菊池喜博³⁾、木村格¹⁾、糸山泰人²⁾

1) 国立山形病院神経内科

2) 東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野

3) 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染病態学分野

研究要旨：Shy-Drager 症候群と孤発性および遺伝性脊髄小脳変性症における呼吸機能障害を病型別に検討した。Shy-Drager 症候群では低酸素感受性の有意な低下を認め、一方 SCA1 では高炭酸ガス感受性の有意な低下を認めた。この結果は予後不良である両疾患の死亡原因に大きく関与している可能性を示唆した。

A. 研究目的

Shy-Drager 症候群や孤発性および遺伝性脊髄小脳変性症の死亡原因として突然死や重症呼吸器感染症が大きな割合を占めることが報告されている。しかし、これら疾患における呼吸機能障害についての詳細な検討は重要と思われるもいまだない。そこで今回我々は、低酸素や高炭酸ガスに対する感受性障害についての検討を病型別におこなった。

B. 研究方法

孤発例対象は Shy-Drager 症候群：7 例、孤発性 OPCA：14 例。遺伝性脊髄小脳変性症として SCA1：7 例、MJD/SCA3：10 例、SCA6：8 例。吸気中の O₂ 分圧と CO₂ 分圧変化の自動調整可能な精密呼吸機能検査装置を用い各分圧変化後の分時換気量を算出、その後、同一年齢健常群：10 例と比較検討した。尚、本検査は本人同意のうえ施行した。

C. 研究結果

健常群の低酸素感受性の平均値±標準誤差は 0.52 ± 0.13 (L/min ÷ % change in SaO₂) に対し Shy-Drager 症候群における感受性は 0.11 ± 0.37 と有意に低下していた。また、起立性低血圧など自律神経機能不全を伴う孤発性 OPCA の一群 (n=7) においても低酸素感受性は 0.11 ± 0.04 と有意な低下を認めた。

一方、高炭酸ガス感受性をみてみると健常群の

平均値±標準誤差は 1.57 ± 0.26 (L/min ÷ % change in PaCO₂) に対し SCA1 では 0.75 ± 0.14 と有意な低下を認めた。尚、MJD/SCA3 や SCA6 では両感受性ともに異常を認めなかった。

D, E. 考察・結論

以上の結果よりつぎの三つの可能性が示唆された。

- 1) Shy-Drager 症候群の死亡原因には低酸素感受性低下が大きく関与している可能性。
- 2) 孤発性 OPCA の中には低酸素に対する感受性が低下し予後不良な一群が存在する可能性。
- 3) SCA1 の高炭酸ガスに対する感受性の有意な低下は、本疾患が重篤な呼吸器疾患に陥りやすく、予後不良な原因の一つである可能性。

今回の結果は、脊髄小脳変性症各病型ごとに異なる生命予後の原因を考慮するうえで注目に値するとともに介護の面においても重要な所見と思われる。

F. 研究発表

論文発表

1) Shiga, Y., Tsuda, T., Itoyama, Y., Shimizu, H.,

Miyazawa, K., Jin, K. and Yamazaki, T.: Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* (2002) 72: 124-126

2) Abe, T., Abe, K., Tsuda, T., Itoyama, Y. and Tamai,

M.: Ophthalmological findings in patients with spinocerebellar ataxia type1 are not correlated with neurological anticipation. *Graef's Arch Clin Exp Ophthalmol* (2001) 239: 722-728