

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

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>

丹羽央佳<sup>2)</sup> 阿部祐士<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

脊髄小脳変性症(SCD)患者 16名で、嚥下造影検査(Videofluorography, VF検査)、咽頭内圧検査、舌骨上筋群の表面筋電検査を行い、嚥下の定性的および定量的評価を行った。また International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)を用いた臨床的重症度との関連を調べた。その結果、SCD患者での咽頭内圧は、頸部中間位で  $49.5 \pm 31.2$  mmHg で、健常者では、 $73.2 \pm 25.9$  mmHg であり、SCD患者で有意に低下していた。また SCD患者の舌骨上筋群での反応時間は、 $325.1 \pm 102.7$  ms であり、健常者では、 $256.7 \pm 72.9$  ms であった。ICARS と反応時間は、有意に正の相関がみられた ( $r=0.723$ ,  $P<0.005$ )。ICARS と咽頭内圧との間には、有意ではないものの負の相関がみられました。運動失調の重症度が進行するとともに反応時間は遅れ、咽頭内圧が低下する傾向が認められた。

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嚥下造影検査上、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、脊髄小脳変性症患者で、VF検査、咽頭内圧検査、舌骨上筋群の表面筋電検査を行い、嚥下の定性的および定量的評価を行う。また ICARS を用いた臨床的重症度、発症年齢、罹病期間と VF 検査所見、咽頭内圧、反応時間との関連を調べる。

## B. 研究方法

対象は SCD 患者 16 名(男性 8 名、女性 8 名)で、年齢は 24-69 歳(平均 58.5 歳)、罹病期間は平均 6.5 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)6 名、Cortical cerebellar atrophy(CCA)3 名、Autosomal dominant 未分類 3 名であった。また対照群として舌骨上筋群の反応時間の場合は、健常成人 26 名(男性 14 名、女性 12 名)である。対照群の年齢は 21-92 歳(平均  $51.8 \pm 19.8$  歳)であった。咽頭内圧の場合は、健常成人 9 名(男性 5 名、女性 4 名)である。対照群の年齢は 25-66 歳(平均  $54.8 \pm 14.9$  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。咽頭内圧は、ゲーテック社製圧トランスデューサーを被検者の右鼻より、中咽頭に挿入し、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。

(倫理面での配慮) 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

嚥下造影検査検査結果では、SCD 患者 16 例のうち 12 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、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、造影剤の喉頭蓋谷残留 8 例、造影剤の梨状窩残留 1 例、誤嚥 7 例であった。

SCD 患者の舌骨上筋群での反応時間は、 $325.1 \pm 102.7$  msec であり、健常者では、 $256.7 \pm 72.9$  msec であった。ICRAS と反応時間は、有意に正の相関がみられた( $r=0.723$ ,  $P<0.005$ ) (図 1)。SCD 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。SCD患者での咽頭内圧は、頸部中間位で  $49.5 \pm 31.2$  mmHg、頸部屈曲位で  $70.2 \pm 29.7$  mmHg であった。健常者での咽頭内圧は、頸部中間位で  $73.2 \pm 25.9$  mmHg、頸部屈曲位で  $89.0 \pm 22.9$  mmHg であった。ICARS と咽頭内圧との間には、有意ではないものの負の相関がみられました。運動失調の重症度が進行するとともに咽頭内圧が低下する傾向が認められた。VF 検査所見のうち誤嚥の有無との関係では、年齢、罹病期間、反応時間、咽頭内圧には差がみられなかった。

#### D. 考察

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。また咽頭内圧も病型により一定した傾向はみられなかった。舌骨上筋群における反応時間は、SCD 患者の重症度との関連がみとめられた。SCD 患者の嚥下障害に対するリハビリテーションを行う上で、SCD 患者は多彩な症状を呈するため嚥下造影検査、反応時間、咽頭内圧など多方面からの評価が重要であると考えられた。

#### E. 結論

SCD患者16例で、VF検査と舌骨上筋群における反応時間、咽頭内圧を測定した。罹病期間が長い患者で、反応時間の延長がみられた。またVF検査上誤嚥がみられた患者で、有意に舌骨上筋群での反応時間が延長していた。誤嚥がみられない患者では、健常者と差がみられなかった。

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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nagaya M, Kachi T, et al. Effect of swallowing training on swallowing disorders in Parkinson's disease. Focus on Parkinson's disease. 13:10-11,2001.

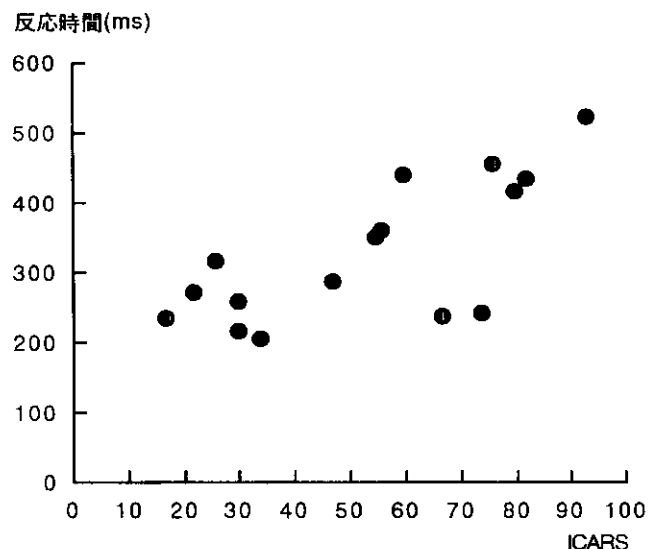


図 1. 脊髄小脳変性症における反応時間と ICARS との関係

視覚性事象関連電位から見た MSA-C と MSA-P の共通点と相違点：  
多系統萎縮症 (MSA) の診断における連続性の確認

分担研究者 黒岩義之 横浜市立大学医学部神経内科  
共同研究者 神谷俊明<sup>1)</sup>、李梅<sup>1)</sup>、尾本周<sup>2)</sup>、宮崎秀健<sup>1)</sup>、児矢野繁<sup>1)</sup>  
高橋竜哉<sup>3)</sup>、鈴木ゆめ<sup>1)</sup>、瀬川文徳<sup>1)</sup>、山田人志<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>横浜市立大学 医学部神経内科  
<sup>2)</sup>横浜市立大学 医学部眼科  
<sup>3)</sup>横浜市立港湾病院神経内科

研究要旨

われわれは、多系統萎縮症(以下 MSA)の診断における2つのサブタイプ、MSA-C [OPCA]と MSA-P [SND]の連続性について臨床神経生理学的な側面から解析し、MSA の各サブタイプの共通点と相違点を明らかにした。MSA-C と MSA-P の共通点 (MSA の病理学的連続性を反映)として、1)シルビウス裂周辺、基底核、橋、小脳の萎縮、2)視覚刺激による早期情報処理過程と識別過程の機能保持、3) P3a に関係する自動的情報処理過程の障害、4) P3b に関係する能動的情報処理障害が橋および小脳の縮小と相関することなどが示された。一方、MSA-C と MSA-P の相違点 (MSA のサブタイプの存在を反映)として、1) MSA-C でより著しい橋の萎縮、2) MSA-P における脳梁の萎縮、3) P3b に関係する能動的情報処理障害は MSA-C により著しく存在し、橋-小脳系の障害に関与していること、4) P3b に関係する能動的情報処理障害は MSA-P で、脳梁の縮小と相関することなどが示された。

A. 研究目的

多系統萎縮症(以下 MSA)の診断における2つのサブタイプ、MSA-C [OPCA]と MSA-P [SND]の連続性については、これまでこれまで主に症候学的、あるいは神経病理学的側面から議論されてきた。そこでわれわれは、臨床神経生理学的な側面から MSA の診断における連続性を確認し、MSA の各サブタイプの共通点と相違点を明らかにする目的で、MSA に関する臨床的研究を行った。

B. 研究方法

対象は MSA 27 例と正常対象(以下 NC) 21 例である。MSA は小脳症候で発症した患者 (MSA-C)と錐体外路症候で発症した患者 (MSA-P)の二つの群に分けた。MSA-C・MSA-PNC の間で男女比、年齢、罹病期間をマッチさせた。

MRI-T1 強調画像を用い、脳の各部位の面積比を計測し、MSA 患者の脳の形態学的変化を検討した。さらに視覚性事象関連電位(以下 visual ERP)を計測し、MRI を用いた脳の形態学的変化と visual ERP の関係を検討した。心理課題としては視覚性 Odd-ball 課題を用い、誘発された visual ERP を頭皮電極 (Cz・Pz・Oz)から記録、眼球運動は EOG でモニターリングした。visual ERP の

計測値について MSA-C・MSA-P・NC の 3 群間で one-way ANOVA を用いて比較した。

C. 研究結果

visual ERP について MSA-C・MSA-P・NC の 3 群間で比較したところ、N1・N2 潜時については 3 群間で有意差を認めなかったが、P3b 潜時については NC・MSA-C 間と MSA-C・MSA-P 間で有意差を認めた。P3a 振幅については、NC・MSA-C 間と NC・MSA-P 間で有意差を認め、P3a 振幅低下は MSA に共通の異常と思われた。P3b 振幅については、NC・MSA-C 間でのみ有意差を認めた。

MRI 面積比について MSA-C・MSA-P・NC の 3 群間で比較したところ、シルビウス裂周辺、基底核部、橋、小脳については、NC・MSA-C 間と NC・MSA-P 間で有意差を認めた。さらに橋では MSA-C・MSA-P 間でも有意差を認め、脳梁では NC・MSA-P 間でのみ有意差を認めた。

MSA-C、MSA-P と全 MSA の 3 つのグループに分けて検討したところ、これら 3 つのグループ全てで橋および小脳的面積比と P3b 潜時の間に逆相関を認めた。MSA-P では脳梁の面積比と P3b 潜時の間にも逆相関を認めた。

#### D. 考察

MSA-C と MSA-P の共通点は MSA の病理学的連続性を反映し、MSA-C と MSA-P の相違点は MSA のサブタイプが存在を反映してものと解釈された。

#### E. 結論

##### MSA-C と MSA-P の共通点:

- 1) シルビウス裂周辺、基底核、橋、小脳が縮小する。
- 2) 視覚刺激による早期情報処理過程と識別過程は保たれる。
- 3) P3a に関係する自動的情報処理過程が障害される。
- 4) P3b に関係する能動的情報処理障害が橋及び小脳の縮小と相関する。

##### MSA-C と MSA-P の相違点:

- 1) 橋は MSA-C でより著しく縮小する。
- 2) 脳梁は MSA-P で縮小する。
- 3) P3b に関係する能動的情報処理障害は MSA-C により著しく存在し、橋-小脳系の障害に関与している。
- 4) P3b に関係する能動的情報処理障害は MSA-P で、脳梁の縮小と相関する。

#### F. 研究発表

##### 2. 論文発表

Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T: Visual event-related potential changes at two different tasks in nondemented parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999 164:139-147.

Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T, Takahashi T, Suzuki Y, Hasegawa O: Effect of interstimulus interval on visual P300 in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 67:497-503.

Yamazaki T, Kuroiwa Y, Kenmochi A, Kamijo K, Yamamoto K: Visual event-related potentials during oddball and delayed matching paradigms with motor responses. *NEC Research and Development* 1999 40:467-471.

Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T, Li M, Takahashi T, Suzuki Y, Shimamura M, Hasegawa O: Visual event-related potentials in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, striatonigral degeneration, and Parkinson's disease. *J Neurol* 2000 247:356-363.

Wang L, Kuroiwa Y, Li M, Kamitani T, Wang J, Takahashi T, Suzuki Y, Ikegami T, Matsubara S: The correlation between P300 alterations and regional cerebral blood flow in nondemented parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2000 282:133-136.

Omoto S, Kuroiwa Y, Li M, Kamitani T: The hemispherical laterality of the visual evoked potentials during simple dot stimulus in normal human subjects. *Neurosci Lett* 2000 292:89-92.

Yamazaki T, Kamijo K, Kenmochi A, Fukuzumi S, Kinuya T, Takaki Y, Kuroiwa: Multiple equivalent current dipole source: Localization of visual event-related potentials during oddball paradigm with motor response. *Brain Topography* 2000 12:159-175.

Do P1 and N1 evoked by the ERP task reflect primary visual processing in Parkinson's disease? *Documenta Ophthalmologica* 102:83-93.

Modulation of event-related potentials in normal human subjects by visual divided attention to spatial and color factors. *Neurosci Lett* 2001 311:198-202.

Yamazaki T, Kamijo K, Kinuya T, Takaki Y, Kuroiwa: Multiple dipole analysis of visual event-related potential during oddball paradigm with silent counting. *Brain Topography* 2001 13:161-168.

Yamazaki T, Kamijo K, Kinuya T, Takaki Y, Kuroiwa, Ochi A, Otsubo H: PC-based multiple equivalent current dipole source localization system and its applications. *Res Adv in Biomedical Eng* 2001 2:97-109.

Kamitani T, Kuroiwa Y, Wang L, Li M, Suzuki Y, Takahashi T, Ikegami T, Matsubara S: Visual event-related potential changes in two subtypes of multiple system atrophy, MSA-C and MSA-P. *J Neurol* 2002 249: in press.

##### 3. 学会発表

尾本周, 黒岩義之, 李梅, 神谷俊明: 視覚誘発電位と認知機能. 第 30 回日本臨床神経生理学学会, 京都市, 2000.12.14.

神谷俊明, 黒岩義之, 李梅, 尾本周: 視覚性 oddball 課題: 小脳/脳梁と事象関連電位の潜時や反応時間との関連. 第 42 回日本神経学会総会, 東京, 2001.5.13.

児矢野繁, 黒岩義之, 岩淵潔, 柳下三郎, 田岡万悟, 内原俊記: SCA1 剖検脳における ataxin-1 結合蛋白 LANP の局在. 第 42 回日本神経学会総会, 東京, 2001.5.12.

高橋竜哉, 鈴木ゆめ, 黒岩義之, 水谷俊雄, 加藤修一, 森松義雄, 新井信隆: 脊髄小脳変性症における籠細胞と接線繊維. 第 42 回日本神経学会総会, 東京, 2001.5.12.

高橋竜哉, 鈴木ゆめ, 児矢野繁, 黒岩義之, 水谷俊雄, 加藤修一, 森松義雄, 新井信隆: プルキンエ細胞の cactus について. 第 42 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 2001.5.26.

神谷俊明, 黒岩義之, 李梅, 王麗紅: 多系統萎縮症の視覚性事象関連電位: MSA-C と MSA-P の相違と共通点. 第 31 回日本臨床神経生理学会, 東京, 2001.11.7.

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

Levodopa-unresponsive parkinsonism, but responsive to trimethoprim in multiple system atrophy

分担研究者 酒井徹雄 国立療養所筑後病院 神経内科医長

研究要旨: *dopa* 抵抗性パーキンソニズムは、しばしばよく脊髄小脳変性症に合併してくる症状であるが今回、2名の線条体黒質変性症患者さんへ *trimethoprim* 320mg/day を4週間投与したところパーキンソニズムの改善を認めた。

A. 研究目的

5年前の本班会議にて我々は Machado-Joseph 病患者さんへ *trimethoprim-sulfamethoxazole* を投与し下肢の rigidity, 上肢の bradykinesia を改善させることを報告した。これにヒントを得て、線条体黒質変性症に認める *dopa* 抵抗性パーキンソニズムに対しても効果が期待できるのではないかと考えた次第である。

B. 研究方法

対象; 2名の線条体黒質変性症患者(67才女性: 61才発症、ヤール5度、66才女性: 64才発症、ヤール3度)。両名共近医の脳外科医によりパーキンソン病と診断され levodopa/carbidopa 500/50 mg を最長3か月内服して改善しなかった為に当院へ紹介された。

方法; *trimethoprim* 320 mg/day を S-T 合剤の形で4週間投与し、1週毎に UPDRS, Hohn-Yahr 分類で評価した。(倫理面での配慮)本研究は院内倫理委員会の承諾を得た後に、両名の患者さんへの十分な説明後に informed consent が得られた。また、ビデオ供覧の専門学会等における供覧も同意書が得られた。

C. 研究結果

症例1(67才)で UPDRS は投与前 104 から2週後に 93, 4週後に 88 まで改善したがヤール5度のままであった。ただ、この患者さんは投与前 平行棒内移動を一人で出来なかったが4週後には出来るまでに改善したのが印象的であった。症例2(66才)では UPDRS 投与前 49で

あったのが4週後には43までに改善した。また、rigidity, bradykinesia はそれぞれ中等度、軽度の改善を示した。

D. 考察

*trimethoprim* が線条体黒質線性症を始めとする多系統萎縮症の *dopa* 抵抗性パーキンソニズムに対して有効である可能性が示唆された訳であるが、そのメカニズムに関しては以前、我々の Machado-Joseph 病患者さんの脳脊髄液 biopterin 濃度測定により証明した脳内 biopterin 濃度の増加が関与していることが一番可能性が高いと思われるが、今回の患者さんでは残念ながら脳脊髄液の検査は同意が得られなかった。今後の課題となると思われる。

E. 結論

2例の多系統萎縮症(線条体黒質変性症)患者さんに認めた *dopa* 抵抗性パーキンソニズムに対して *trimethoprim-sulfamethoxazole* を4週間投与した結果、2例共に rigidity・bradykinesia の中等度ないし軽度の改善を、1例で歩行の改善を認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Miyoshi et al. levodopa-unresponsive parkinsonism, but responsive to trimethoprim in multiple system atrophy. Acta Neurol. Scand.(in submission).

## 進行する小脳症状と小脳萎縮に低セルロプラスミン血症を伴った非 Wilson 病の一例

分担研究者 湯浅 龍彦

国立精神・神経センター国府台病院神経内科部長

### 研究要旨：

分裂病様の症状で初発し、進行性の小脳性失調と網膜電図 electroretinogram(ERG)の異常を呈し、著明な鉄欠乏と血清セルロプラスミン低値を認めた33歳男性例を報告した。脳の画像所見では小脳の著明な萎縮と前頭葉、側頭葉の軽度の萎縮がみられたが、基底核の異常信号は認めなかった。肝生検では銅や鉄の沈着は認めず Wilson 病およびセルロプラスミン欠損症は否定的であった。また入院後、充分量の鉄剤の投与を行ったが10ヶ月経た現在においてもHb値は正常下限のまま横ばいであり、血清鉄、血清フェリチンは一時上昇傾向がみられるも再び正常値に満たない値を推移している。

本症例で認めた小脳萎縮およびERGの異常が、鉄代謝の異常あるいは低セルロプラスミン血症と関連する可能性が疑われ、貴重な症例と考えられた。

研究協力者：木村暁夫<sup>1)</sup>、山田滋雄<sup>1)</sup>、清水教一<sup>2)</sup>、中島孝<sup>3)</sup>、桜川宣男<sup>4)</sup>、宮嶋裕明<sup>5)</sup>、池田修一<sup>6)</sup>

所属：1) 国立精神神経センター国府台病院神経内科、2) 東邦大学医学部附属大橋病院第2小児科、3) 国立療養所犀潟病院神経内科、4) 国立精神神経センター神経研究所第5部、5) 浜松医科大学医学部第1内科、6) 信州大学医学部第3内科

### A. 目的

銅代謝の異常を伴う神経疾患として Wilson 病と Menkes 病が知られている。前者は銅の過剰が、後者は銅の欠乏がその病態と関連していることが示唆されている。また宮嶋らが報告したセルロプラスミン欠損症では中枢神経症候や網膜変性をきたすが、その病態として全身臓器における鉄の過剰な蓄積の関与が指摘されている<sup>1)</sup>。今回我々は、著明な血清鉄・ferritinの低下、低セルロプラスミン血症、小脳萎縮およびERGの異常を認めた症例を経験した。このような症例は過去に報告はなく貴重な症例と思われるので報告する。

### B. 症例

患者：LH 33歳 男性 (NCNP 国府台神経内科入-1054)

主訴：歩行障害

既往歴：特記事項なし

家族歴：弟に左第3-5短指(+)

現病歴：1989年(21歳時)、イライラした様子があり家族が精神科の受診をすすめたところ、自分の胸に果物ナイフを突き刺し某院に入院した。同病院にて精神分裂病と診断され、haloperidol, clocapramine hydrochloride が開始された。その後精神症状は安定し約2年で投薬は中止となった。またその頃から頸部のジストニーが認められるようになった。

1997年9月(28歳時)自分の家の玄関先に倒れているところを発見されて近くの病院へ入院した。その入院中より歩行障害が出現し、夜間徘徊や食欲の異常な亢進があったため、当院精神科へ紹介され、精神分裂病と診断された。その後、2ヶ月程度 haloperidol を内服して精神症状が改善したため、内服を中止した。その一方で歩行障害、頭部および四肢の振戦が出現し増悪した。2001年3月28日近医より当科を紹介され、入院した。

一般身体所見：身長170cm、体重63.4kg、頭囲正常、毛髪は軽度の禿頭あり、表情乏しく顔を頻繁にしかめる。

神経学的所見：意識清明、MMSE27点、脳神経領域では発語は slurred で時おり explosive であった。眼球運動では、全方向注視時に注視方向性眼振あり、また saccadic であった。筋力は正常、筋萎縮はなかった。また感覚系に異常を認めなかった。指鼻指試験および踵膝試験にて hypermetry および



decomposition があり、四肢筋トーンスは低下、四肢および頭部に姿勢時振戦を認めた。腱反射に異常認めず、両側 Babinski 反射は陽性であった。

入院時検査所見：末梢血液像では、赤血球 442 万/ $\mu$ l, Hb 10.8mg/dl, Ht35.1%, MCV 79.4fl, MCH24.4pg と小球性低色素性貧血の所見を認めた。末梢血塗抹標本では赤血球の形態異常や鉄芽球はみられなかった。一般生化学では Ca 8.2mg/dl と軽度の低下を認めた以外は正常範囲であった。甲状腺ホルモン、乳酸、ピルビン酸の値は正常、各種ビタミンではビタミン E が 0.73mg/dl と軽度の低下を認めたものの A,B 群,D は正常であった。血清 Fe26  $\mu$ g/dl(60-140), ferritin 3.6ng/ml(27-320)、尿中鉄 0.03ng/day 以下 (0.1-0.2) と著明な低値を示した。また UIBC は 403  $\mu$ g/dl(57-163) と上昇、血中 transferrin 289ng/dl と尿中 transferrin 0.32mg/day と正常範囲であった。また soluble transferrin receptor は 40nmol/l と上昇を認めた。以上の所見は鉄欠乏性貧血に一致するものであった<sup>29)</sup>。一方銅に関しては血清 Cu が 81  $\mu$ g/dl(60-140) と正常であったが尿中 Cu が 3.6  $\mu$ g/day(4.2-33.0), 血清セルロプラスミンが 18mg/dl(21-37) と軽度低下を示した。また入院2ヶ月後および4ヶ月後に血清セルロプラスミンを測定したがともに 18mg/dl と軽度低下を示した。Penicillamine600mg 負荷後の尿中銅排泄量は投与13日目に 374ng/day と軽度の増加を認めたが Wilson 病でみられる程の量ではなかった。遺伝性脊髄小脳変性症に関連した DNA 検索 (SCA1,2,6,7,8,17, MJD,DRPLA) を実施したが、いずれも異常を認めなかった。肝生検では鉄および銅の沈着はなく、胸骨骨髓穿刺では赤芽球の増加を認めたがヘモジデリンの沈着はなく、鉄芽球もみられなかった。

生理学的検査では、脳波および末梢神経伝導速度検査は正常範囲であった。眼科的所見では、視力は右 0.2 (1.0)、左 0.15 (0.7) であり、眼底は年齢に比し網膜血管の狭小化が目立つもほぼ正常といえる所見であった。ERG では a 波の振幅に比し b 波の振幅が著明に低下する negative ERG の所見を認めた。画像所見では、頭部 MRI にて小脳虫部の declive から tuber にかけて、および半球の後葉に強い萎縮を認めた。大脳半球では年齢に比し軽度の前頭葉の萎縮、Sylvius 裂の開大があったが基底核や視床などに異常信号域はなかった。腹部、骨盤 MRI では異常所見は認めなかった。

十分な食事量および鉄剤の投与にも関わらず血清

鉄および ferritin 値は正常値を満たさず、Hb 値は正常下限のままであった。またクエン酸第一鉄 (鉄として 100mg) 食後単回経口投与したところ血清鉄は投与1時間後から上昇、6時間後にピークに達した後、24時間後に投与前値に復した。以上より鉄の吸収に関しては良好であると考えられた<sup>4)</sup>。また消化管における出血性病変を確認するため上部および下部消化管内視鏡および出血シンチグラフィを施行したが異常はみられなかった。消化管内視鏡時に胃、十二指腸、結腸より生検を施行しており、鉄の沈着は認められなかった。

### C. 考察

本症例は分裂病様の精神症状ではじまり、進行性の小脳性失調症状および本人の自覚はないが ERG の異常をみとめた。今回我々は、遺伝性脊髄小脳変性症をはじめ既知の小脳萎縮をきたす疾患につき検査をすすめたがいずれも否定的であった。また過去に小脳萎縮をきたす薬剤の使用や飲酒歴もなくこれらの影響も否定的である。

検査所見上明らかになったこととして鉄代謝の異常がある。本例における血清鉄低値の意義については、以下の2つの点を考慮する必要がある。第一に血清鉄、ferritin の動態である。通常鉄は十二指腸で吸収され血中で transferrin と結合し造血組織に運ばれる。その一方非造血組織においては ferritin として蓄積される。本症例においては鉄吸収試験にて血清鉄の増加は良好であり、鉄の吸収障害の存在は否定的である。また transferrin および soluble transferrin receptor の量に関しては入院経過中正常もしくは通常より高値を示し、鉄の静脈注射後に一時的であるにせよ血清鉄、ferritin が上昇したことから、これらの蛋白の完全な機能の欠損はないと思われる。また静脈注射後 Hb 値も上昇しており、骨髓においても鉄の利用はおこなわれていると思われる。しかし長期にわたる体内各組織の鉄欠乏状態が存在していたことは事実であり、過去に明らかな飢餓状態もしくは出血を伴う疾患の既往歴がないことから、鉄代謝異常を伴うことは十分考えられる。そのため、ferrokinetics を含めた精査を予定している。第二は鉄欠乏と症状との関連性をいかに説明するかである。鉄は生体内では様々な酵素の活性に必要な物質であることは知られている。とりわけ注目すべき酵素としてヘム蛋白を有する cNOS およびグアニル酸シクラーゼがあげられる。何故なら cNOS は小脳の顆粒細胞およびバスケット細胞に多く存在し、グアニル酸シクラーゼはブルキンエ細胞

に多く発現がみられるからである<sup>9)</sup>。両酵素はともにcGMPの産生に不可欠であり、一方cGMPは、脳内ではそれほど広く分布しておらず網膜の光伝達を仲介し小脳プルキンエ細胞での重要なセカンドメッセンジャーであることが知られている<sup>67)</sup>。よって本症例のERG異常および小脳変性と関連する可能性も考えられる。

本症例では、軽度のセルロプラスミンの低下も伴っていたため、鉄代謝異常および神経症状をきたす疾患であるセルロプラスミン欠損症との関連も疑われる。しかし本症例ではセルロプラスミンは低値であるものの欠損はしていないこと、頭部MRIもしくは腹部MRIにて脳や肝臓に鉄の沈着を疑わせる所見がないこと、血清ferritinが上昇していないことなどの点でセルロプラスミン欠損症とは異なる<sup>1)</sup>。今回セルロプラスミン遺伝子異常につき既知の変異につき検索したが異常なく(現在も検査中)、セルロプラスミンのフェロキシダーゼ活性についても正常範囲であった。しかし最近、宮嶋ら<sup>8)</sup>はセルロプラスミンの軽度低下を伴い小脳萎縮を示す症例を経験し、本例の低セルロプラスミン血症においてもこのような可能性を検討する必要があると考える。

#### E. 結論

本症例は従来の金属代謝障害による神経疾患とは異なる、血清セルロプラスミン、血清鉄、血清フェリチンの低値を伴い、小脳の著明な萎縮およびnegative ERGを特徴とする小脳変性症と考えられ

新しい症候群の可能性が示唆された。

#### F. 文献

- 1) Miyajima H, Nishimura Y, Mizoguchi K, et al: Familial apoceruloplasmin deficiency associated with blepharospasm and retinal degeneration. *Neurology* 37: 761-767, 1987
- 2) Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, et al: Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. *Blood* 70: 1955-1958, 1987
- 3) Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A: Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 89: 1052-1057, 1997
- 4) 宮尾誠一, 岩田展明, 前川正: E-0708の臨床第相試験成績. *臨床と研究* 61: 2049-2064, 1984
- 5) Bredt DS, Snyder SH: Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 8: 3-11, 1992
- 6) Collier J, Vallance P: Second messenger role for NO widens to nervous and immune systems. *Trends Pharmacol Sci* 10: 427-431, 1989
- 7) Garbers D L: The guanylyl cyclase receptor family. *New Biol* 2: 499-504, 1990
- 8) Miyajima H, Kono S, Takahashi Y, et al: Cerebellar ataxia associated with heteroallelic ceruloplasmin gene mutation. *Neurology* 57: 2205-2210, 2001

脳梁・小脳虫部萎縮を伴い Charcot-Marie-Tooth 病様末梢神経障害を呈した  
spastic ataxia の 1 家系 - autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay  
(ARSACS) との類似性について -

分担研究者 久野 貞子 国立療養所宇多野病院臨床研究部・神経内科  
共同研究者 小牟禮 修, 真田 充, 岩村 京子, 小澤 恭子

研究要旨：症例 1：発端者は 43 歳女性，症例 2：弟は 39 歳男性。2 症例とも幼少時より運動機能の低下を自覚，20 歳代より足関節背屈困難と歩行困難を認め，30 歳以降には構音障害も合併した。身体所見では手指の変形，凹足，下垂足を認め，神経学的には構音障害，眼振，四肢遠位部優位の筋力低下・筋萎縮および知覚障害，膝蓋腱反射亢進・アキレス腱反射消失，Babinski 徴候陽性，小脳性運動失調を認めた。網膜有髄線維の増加を認め，頭部 MRI で脳梁・小脳虫部の萎縮を認めた。電気生理学的検査では軸索障害型末梢神経障害と錐体路障害を示し，腓腹神経生検で大径有髄線維の減少を認めた。本家系は劣性遺伝と考えられ，その臨床像はカナダ・ケベック州の autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) に極めて類似していた。

#### A. 研究目的

劣性遺伝性の小脳失調症としては，欧米では Friedreich 失調症 (FRDA) が，本邦では眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型小脳失調症が比較的多い疾患と考えられている。一方，FRDA とは異なる病型として，深部腱反射の保たれた早発型小脳失調症 early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes (EOCA) が知られている。今回我々は，Charcot-Marie-Tooth 病様末梢神経障害と錐体路障害を有する EOCA 類似症例において，頭部 MRI で脳梁・小脳虫部の萎縮を，眼底検査で網膜有髄線維の増加を認めた。本疾患の臨床像は，autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) と類

似しており，その異同について報告する。

#### B. 症例報告

症例 1 の発端者は 43 歳女性。5 歳頃より走るのが遅い，ウサギ跳びができないなどの運動機能の低下を自覚していたが，とくに医療機関を受診することなく経過していた。24 歳頃よりつま先が上がりにくく，階段の昇降が難しくなってきたことを自覚するようになった。歩行障害は緩徐に進行し，30 歳頃より補助歩行となった。34 歳頃より構音障害も出現してきた。

症例 2 は発端者の弟で，39 歳男性。姉同様に，小学生時代より走るのが極端に遅く，中学生時代には歩行時

のふらつきも指摘されていた。28歳頃よりつま先が上がりやすく、階段の昇降が難しくなってきたことを自覚するようになり、32歳頃より補助歩行となった。同時期より構音障害も出現してきた。

入院時現症は症例1・2とも同様であり、一般身体所見上、手指の変形、凹足、下垂足を認めた。神経学的所見では、構音障害、水平性眼振・複視、四肢（特に下肢）遠位部優位の筋力低下、筋萎縮および深部覚優位の知覚障害、上肢・体幹の小脳性運動失調を認めた。アキレス腱反射は消失していたが、膝蓋腱反射は亢進し、Babinski徴候陽性であった。

検査所見についても症例1・2とも同様であり、検尿、検血、一般生化学、血清、免疫、内分泌、髄液検査では異常は認めず、乳酸・ピルビン酸、血中ビタミンE値も正常であった。リソソーム酵素活性、極長鎖脂肪酸についても検索したが、異常は認めなかった。

頭部MRIでは両症例ともに、脳梁の萎縮、虫部優位の小脳萎縮、後頭葉を除く大脳皮質の萎縮を認めた。神経伝導検査では両症例ともに、知覚神経優位・下肢優位の軸索障害型末梢神経障害の所見を認め、腓腹神経生検にて大径有髄線維を中心とした神経脱落を認めた。磁気刺激法にて両症例ともに、両側錐体路障害を認めた。眼底検査にて、両症例に網膜有髄線維の増加を認めた。

両親が無症状であることより、本

家系の遺伝形式は常染色体劣性遺伝と考えられた。

### C. 考察

本家系の臨床的特徴は、常染色体劣性遺伝、軸索障害型 Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）様の末梢神経障害、錐体路障害、小脳性運動失調、頭部MRIでの脳梁・小脳虫部の萎縮、網膜有髄線維の増加に要約される。鑑別診断として、まず錐体路障害を伴う常染色体劣性 CMT が考えられたが、小脳失調および脳梁・小脳虫部の萎縮を認めることより否定的と思われる。次に脳梁の菲薄化を伴う複合型劣性遺伝性痙性対麻痺が考えられたが、痴呆・精神発達遅滞を認めないことよりこれも否定的と思われる。

カナダ・ケベック州に、autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay（ARSACS）と呼ばれる疾患がある。その特徴は、1) 処女歩行は遅延しないが、最初から不安定である、2) 四肢の spastic ataxia、3) 構音障害（slurred speech）、4) 著明な四肢遠位部の筋萎縮、5) 25歳以上でのアキレス腱反射消失、6) アキレス腱反射を除く深部腱反射亢進、7) Babinski 徴候陽性、8) 下肢振動覚低下～消失、9) 網膜有髄線維の増加、10) 頭部MRIでの小脳の上虫部萎縮、11) 神経伝導検査における知覚神経優位の軸索障害型ニューロパチーの所見、12) 神経生検での大径有髄線維の脱落であり、発症年齢および脳梁萎

縮を認めない点を除けば、本家系と極めて類似している。

ARSACS の原因遺伝子 (SACS) は第 13 番染色体長腕 (13q11-12) 上にあり、蛋白質 saccin をコードしている。その遺伝子異常としては、1 塩基欠失によるフレームシフト変異およびナンセンス変異が報告されている。

最近、発症年齢が 3～20 歳と ARSACS より遅く、網膜有髄線維の増加を認めないチュニジアの EOCA の 1 家系で、原因遺伝子座が ARSACS と同一部位であることが示されており、ARSACS がカナダ・ケベック州のみの疾患でない可能性ならびに発症年齢等にバラツキのある可能性が示唆されている。現在本家系においても、SACS 遺伝子の解析を進めているところである。

#### D. 結論

ARSACS と臨床像が極めて類似した 1 家系を報告した。現在遺伝子学的解析を進めているところである。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

真田充, 小牟禮修, 小澤恭子ら: 脳梁・小脳萎縮を伴い Charcot-MarieTooth 病様末梢神経障害を呈した spastic ataxia の 1 家系, 日本神経学会第 75 回近畿地方会, 大阪, 2001.12.8.

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

Spinocerebellar ataxia 17 の検討

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：織田雅也<sup>1)</sup>，丸山博文<sup>1)</sup>，寺澤英夫<sup>1)</sup>，和泉唯信<sup>1)</sup>，森野豊之<sup>1)</sup>，鳥居剛<sup>1)</sup>，  
宮地隆史<sup>1)</sup>，中村重信<sup>1)</sup>，市川桂二<sup>2)</sup>，小牟禮修<sup>3)</sup>，小川雅文<sup>4)</sup>

所属：<sup>1)</sup>広島大学医学部第3内科，<sup>2)</sup>兵庫県立尼崎病院神経内科，<sup>3)</sup>国立療養所宇多野病院  
神経内科，<sup>4)</sup>国立精神神経センター武蔵病院，

SCA17の原因であるTBP遺伝子のCAG/CAAリピートの伸長の正常・異常  
範囲を検討するため，SCA群685例（発症年齢1～83歳，平均46±19歳），  
正常対照群162例（56～94歳，平均68±9.4歳）および疾患対照群Alzheimer  
病（AD）患者195例（45～93歳，平均70±11歳），パーキンソン病（PD）  
患者216例（41～80歳，平均62±8.9歳）においてスクリーニングを行っ  
た結果，正常：43以下，異常：48以上（44～47リピートは中間群）とい  
う区分が推測された

#### A. 研究目的

Autosomal dominant cerebellar ataxias (ADCAs) の中で，近年，遺伝子の転写を調節する TATA-binding protein (TBP) の遺伝子内に存在する CAG/CAA triplet リピートの異常伸長を有する家系が認められ，spinocerebellar ataxia (SCA) 17 として認識されている。これまでの報告例<sup>1-4)</sup>では，正常リピート数は 42 以下とされているが，SCA17 患者の異常リピートの最小数は 46 であり<sup>3)</sup>，正常域と異常域との境界は狭く不明瞭である。今回，TBP 遺伝子 triplet の正常・異常域について検討するため，SCA 患者につき TBP 遺

伝子の CAG/CAA リピート伸長のスクリーニングを行い，正常対照および他の神経疾患患者についても同様の解析を行い，アレル分布を比較した。

#### B. 研究方法

当科で遺伝子解析を行い，SCA1，SCA2，Machado-Joseph病，SCA6，SCA7，SCA8，歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症を除外されたSCD患者685例（発症年齢1～83歳，平均46±19歳）を対象とした。また，正常対照（NC）162例（56～94歳，平均68±9.4歳），および疾患対照としてAlzheimer病（AD）患者195例（45～93歳，平均70±11歳），パーキンソン病（PD）患者216

例 (41~80歳, 平均62±8.9歳) についても検査を実施した. すべての対象者から研究に関するインフォームドコンセントを得た. TBP遺伝子のCAG/CAAリピートを含む領域について polymerase chain reaction (PCR) 法により増幅した. プライマーは5'-(6FAM)CCTTATGGCACTGGACTGAC-3', 5'-GTTCCCTGTGTTGCCTGCTG-3' として, 総反応量10  $\mu$ l (DNA 10-20 ng, 各プライマー5 pmol, dNTPs 200  $\mu$ mol/l, MgCl<sub>2</sub> 1.5 mmol/l, 10% DMSO, TaKaRa Ex Taq™ DNA polymerase 0.5 U)で, 95 °C 5分の変性ステップの後, PCRサイクルを95 °C 1分・60 °C 1分・72 °C 1分の40サイクルとし, 最後に72 °C 10 分の伸長反応を加えた. その PCR 産物を ABI 3100 Genetic Analyzer, GeneScan ver. 3.7 software で解析した. CAG/CAA unit 数を BigDye™ Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction を用いて Sequencing Analysis softwareにより確認した.

### C. 研究結果

各群におけるアレル分布を表1に示す. SCA群では27~56リピートの範囲に分布し, CAG/CAAリピートが43以上であった症例を7例認めた(表2). 患者III (47/44) は軽度に伸長した triplet の homozygote の形で, 20歳時発症で, 失調の他に痴呆, myoclonusを呈した. 父親(44/36) および母親(47/36) は軽度に伸長した triplet を有するが神経学的所見に異常を認めず, 両親の兄弟にも発症者

はなかった. 患者VII (43/33) は47歳時発症で小脳性運動失調に錐体路症候を呈した. 40歳時発症で同様の臨床像を呈する弟がいるが, 弟は正常 allele のみ保有しており, この家系では43 repeat allele は病的意義がないと考えられた. 非SCA群では, NCで29~45, PD患者で29~43, AD患者で29~42リピートまでの範囲にアレルが分布した. 43 リピート 以上のアレルの保有者をNCで3名(66歳男性, 45/37; 66歳女性, 44/33; 63歳男性, 43/36), PD患者で2名(50歳女性, 43/38; 67歳男性, 43/37) 認めた. SCA例・非SCA例の両者間でCAG/CAAの基本的な構成に差異は認められなかった.

### D. 考察

SCA17最初の報告例は, 部分重複による63 unitsを有した6歳発症女兒(日本人)例で, 両親は正常アレルを有する健常者であった. ドイツ人での検索では50リピート以上のアレルを有する家系が認められた. 神経病理学的に, 48リピートを有する患者の剖検脳において免疫組織化学的検索で抗ユビキチン, TBP, 1C2抗体陽性の核内封入体を認め, 発症への寄与が示唆された. 4世代にわたり継代されたADCAのベルギー一家系において, 6名の発症者のうち2名が46リピートを保有することが確認され, うち1名は同様の神経病理学的所見を認めたが, 非罹患者の中にも46リピートの保有者が存在した. 本検討にお

いては、SCA群でSCA17と考えられる症例ではCAG/CAAが45, 48, 56に伸長したアレルがみられた。47/44を有する患者は、臨床像はSCA17と考えられたが、軽度の伸長アレルを有する両親は健常であった。44リピートを有する孤発例患者がみられたが、既報告にも同様の症例がある。43リピートを有する患者は、同胞発症者が正常アレルのみを有しており病的意義はないと考えられた。一方、非SCA群では、NCの3名、PD患者の2名で、43~45リピートの軽度伸長アレルを認めた。これら軽度伸長アレルを有しながら小脳失調などを伴わない例は、今後発症する可能性はあるが、本検討で該当する対象者はほぼ全例比較的高齢であることから非罹患者である可能性の方が高いと考えられた。これらの結果を総括するとSCA17の可能性がある検体でCAG/CAA unitが43以下のアレルは認めず、これは正常域と考えられ、また、44~47リピートはSCA17の可能性のある検体と非SCA検体との双方で認められ、中間的な領域と考えられた。

#### E. 結論

SCA17の原因であるTBP遺伝子のCAG/CAAリピートの伸長の正常・異常範囲を検討するため、SCA群、正常対照群および疾患対照群においてスクリーニングを行った結果、正常：43以下、異常：48以

上（44~47リピートは中間群）という区分が推測された

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Masataka Nishimura, Hideshi Kawakami, Hirofumi Maruyama, Yuishin Izumi, Sadako Kuno, Ryouji Kaji, Shigenobu Nakamura  
Influence of interleukin-1beta gene polymorphism on age-at-onset of spinocerebellar ataxia 6(SCA6) *Neurosci Lett.* 2001 13;307(2): 128-30.  
和泉唯信 丸山博文 川上秀史.  
Spinocerebellar ataxia type 8(SCA8) *脳と神経* 53(1) 34-40, 2001

##### 2. 学会発表

[第98回日本内科学会講演会、横浜、2001.4.12-14]  
丸山博文、織田雅也、和泉唯信、田路浩正、森野豊之、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  
[第42回日本神経学会総会、東京、2001.5.11-13]  
西村公孝、小牟礼 修、久野貞子、川上秀史、中村重信。多系統萎縮症(MSA)におけるサイトカイン遺伝子型の役割

#### G. 知的所有権の取得状況

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

小脳性運動失調の重量可変型靴型装具  
—適切な重量負荷による歩行安定性の改善—

分担研究者 上野 聡 奈良県立医科大学神経内科

共同研究者 安東範明 国立療養所西奈良病院神経内科

研究要旨

脊髄小脳変性症（SCD）の歩行は下肢末梢への重り負荷で改善される。片手介助歩行の症例に対し、細かな重量調節が可能で、歩行訓練の進行状況に応じて重量を変えることのできる、重量可変型靴型装具を開発した。対象は48から77歳のSCD 8例。靴型装具は、踵部をくりぬき、ウレタン性の重量調節板を着脱できるようにした。この重量調節板には7つの円形の穴をあけ、それぞれに80 gの円柱状の鉛製の重りを挿入し、重り0個から7個で、300 gから860 gまでを、80 g単位で調節できるようにした。最初の至適負荷重量は、症例によって異なり、片足460から620 gだった。その後、症例によって80から240 gの重量の増加が得られた。4週から10週で増加は停止し、その後24週まで重量の変化はなかった。歩行分析では、平均歩幅の拡大とともに、歩幅と立脚期の変動係数が減少し、歩行安定性が改善したものと考えられた。

A. 研究目的

以前、我々は、脊髄小脳変性症（SCD）の失調性歩行を改善する重量負荷型靴型装具を開発した。このときは、①重量負荷の場所としては、踵部が最適であること、②踵に500 gの重量負荷をし、靴全体の重量を800 gとすることで、歩容の最大の改善が得られることがわかった<sup>1) 2)</sup>。しかし、

その際の症例7例は、全例独歩可能であり、また、重量の調節は250 g単位で行ったため、症例ごとの適切な重量に差がなかったものと考えられた。

その後、より重度の失調性歩行で、独歩困難な症例の場合、軽度の下肢筋力低下を伴うことが多く、片足800 gの負荷は重すぎる場合がでてきた。そこで我々は、より

細かな重量調節が可能で、歩行訓練の進行状況に応じて、重量を変えることのできる、重量可変型靴型装具を新たに開発した。

## B. 研究方法

対象は 48 から 77 歳の SCD 8 例。内訳はオリブ橋小脳萎縮症 (OPCA) 2 例、晩発性小脳皮質萎縮症 (LCCA) 2 例、遺伝性小脳萎縮症 2 型 (SCA2) 2 例、遺伝性小脳萎縮症 3 型 (SCA3) 1 例、遺伝性小脳萎縮症 6 型 (SCA6) 1 例。全例独歩は困難で、片手介助で歩行していた。靴型装具は、対象の足にあわせてオーダーメイドで作成し、靴底はフラットタイプとし、5 mm の外側フレアーをつけた。踵部をくりぬき、ウレタン性の重量調節板を着脱できるようにした。この重量調節板には 7 つの円形の穴をあけ、それぞれに 80 g の円柱状の鉛製の重りを挿入できるようにした。靴と重り無しの重量調節板の合計重量は 300 g とした。従って、重り 0 個から 7 個で、300 g から 860 g までを、80 g 単位で調節できるようにした。

最適な重量の設定には、歩行分析装置「ゲイトスキャン」(ニッタ株式会社)を用いた。

まず、各症例で適切な重量を設定した。重りの数を 0 個からひとつずつ増やしていき、自由歩行させた。歩幅と歩隔を計測し、30 歩分の平均歩幅が最も大きく、平均歩隔が最も小さくなった重量を初期の最適重

量と考えた。この靴型装具を用いて連日の歩行訓練を行った。12 週までは、2 週間ごとに歩行分析を行い、適切な重量の変化について検討した。自由歩行を測定し、検討項目は、30 歩についての平均歩幅の変化と、安定性の指標として 30 歩分の歩幅と立脚期の変動係数(標準偏差/平均)の変化を解析した。長期使用による変化を見る目的で、その後 24 週後にも歩行分析を行った。

## C. 研究結果

症例 1 においては、重複歩幅は重り 2 個すなわち 160 g の負荷までは増加し、3 個で短縮し、4 個で歩容が乱れ、歩行不能となった。歩隔も重り 2 個までは短縮し、3 個で再び拡大した。ケーデンスはほぼ一定だったため、歩行速度も重り 2 個で最大だった。この症例の場合、踵に負荷する重りは 2 個すなわち 160 g で、靴の自重 300 g と合わせて片足 460 g の重量が最適であると考えられた。

同様の測定結果で、残りの 7 例についても適切な重量設定が成された。全ての症例で平均歩幅が最大の時に平均歩隔は最小の値を示した。最初の至適負荷重量は、症例によって異なり、片足 460 から 620 g だった。この負荷により、全例で独歩が可能となった。この靴型装具を用いて連日の歩行訓練を行い、2 週間ごとの重量の変化をみた結果では、症例によって 80 から 240 g

の重量の増加が得られた。4週から10週で増加は停止し、その後24週まで重量の変化はなかった。歩行分析では、平均歩幅の拡大とともに、歩幅と立脚期の変動係数が減少し、歩行安定性が改善したものと考えられた。

#### D. 考察

重量負荷が歩行を改善する機序としては、筋紡錘求心線維の発射が増加し、小脳を含む運動制御のための中枢プログラムに影響を及ぼし、運動失調が改善されることや、慣性の増加、モーメントの増加による拮抗筋の緊張の増加などが考えられる。

過去の検討においては、対象が独歩可能な軽症例であったことと、重量調節を250g単位という大まかな幅で行ったためか、適切な重量は個人で差がでず、全例片足800gという結果になった<sup>1)2)</sup>。その後、より重度の失調性歩行を呈し、歩行に際し介助が必要な症例に対して、この重さを負荷したところ、2次的筋力低下のためか歩容は改善せず、また、自覚的にも重すぎる感想を述べる症例が多かった。

そこで今回、より軽めの負荷から開始し、さらに、細かな単位で随時重量調節が可能な靴型装具を開発した。今回検討した8症例では、最初の至適負荷重量は460から620gで、症例によって異なった値を示した。この負荷により、全例で独歩が可能となった。

訓練によって至適重量は全ての症例で増加していった。これは、歩行時間が増加したことで下肢の筋力が回復し、より重い重量負荷が可能となり、本来、歩行の制御に適切な重量の負荷が可能になったと考えられた。増加の幅は個人差があったが、遅くとも10週でプラトーになると考えられた。この靴型装具の歩行改善効果は、歩行分析により客観的に確認された。すなわち歩幅の増加は歩容の改善を示し、歩幅と立脚期の変動係数の減少しは、距離因子と時間因子の双方で歩行安定性が改善したことを示していた。

#### E. 結論

SCDの薬物治療は、未だ充分とはいえない。薬物以外の治療法として、今回の靴型装具は意義あるものとする。

#### F. 文献

- 1) Ando N, Ando M, Mano Y, Takayanagi T, Ueno S: New corrective shoes to improve ataxic gait in patients with cerebellar ataxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 110: 207-214, 2000
- 2) 安東範明、安東美波留、真野行生、錫村明生、高柳哲也、竹内孝仁：小脳性運動失調に対する新しい靴型装具の開発—歩行解析による臨床効果の検討—。リハ医学 35: 100-105, 1998

## 脊髄小脳変性症におけるクエン酸タンドスピロン療法

分担研究者 中島健二 鳥取大学医学部脳神経内科教授

共同研究者 栗原彩子, 矢野英隆, 足立芳樹

鳥取大学医学部脳神経内科

### 研究要旨

近年、セロトニン代謝と小脳性運動失調との関連を示唆する研究結果が散見される。本年度我々は、脊髄小脳変性症の志願患者を対象に、5HT<sub>1A</sub> 作動薬であるクエン酸タンドスピロン療法のオープン試験および二重盲検交差試験を行った。クエン酸タンドスピロン（セデイール, 住友製薬）60mg/日を目標として経口投与し、その前後で ICARS, Barthel ADL index および SDS で評価した。クエン酸タンドスピロン投与群に有意差を認めなかったものの、中には失調症状の改善に伴い独歩可能になる例を3例認めた。また小脳性運動失調を主体とする CCA 型が、OPCA 型に比較してより ICARS の改善を認めた。これらの結果より、今後 CCA 型に対する有効性を評価する必要があると考え、症例数の蓄積および長期期間での評価の必要性があると考えた。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration ; SCD) の治療法開発として、近年オリーブ橋小脳萎縮症 (olivopontocerebellar atrophy ; OPCA) や小脳梗塞における小脳性運動失調症状に有効性が報告されている 5HT<sub>1A</sub> 作動薬の効果を検討した。

### B. 研究方法

まず、当科外来通院中の脊髄小脳変性症患者のうち自由意志により参加を志願した7名（男性4名, 女性3名；平均年齢 66.6 ± 17.9 歳 (mean ± s.d.) ; 皮質性小脳萎縮症 (cortical cerebellar atrophy ; CCA ) 3名, 遺伝性脊髄小脳失調症1型 (Spinocerebellar Ataxia type 1 ; SCA1) 1名, SCA6 3名, SCA6 1

名, Menzel 型 1名) に対し、オープン試験を施行した。投与方法は、クエン酸タンドスピロン（セデイール<sup>®</sup>, 住友製薬）を 30mg/日、分3で10日間経口投与し、その後 60mg/日、10日間経口投与とした。評価方法は、International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), Barthel ADL index および Self-rating Depression Scale (SDS) を各投薬量終了後に行い、同時に副作用の監視のため尿・血液検査を行った。

つぎに、オープン試験参加者以外で当科外来通院中の脊髄小脳変性症患者のうち、自由意志により参加を志願した11名（男性5名, 女性6名；平均年齢 59.3 ± 12.7 歳 (mean ± s.d.) ; CCA 3名, OPCA 3名, SCA3 1名, SCA6 4名) に対し、二重盲検交差試験を施行した。小脳症状に対する効果を比較検討した。クエ