

小脳障害の徴候として、Dysmetria of thought という概念もあり、我々の研究は小脳の生理機能の一面を捉えたものかも知れない。

今回の発表では、小脳障害に起因する小脳性運動失調ならびに運動学習記憶障害を、非侵襲的、定量的、かつ簡便に測定しうる「ノートパソコンを用いる生理検査」を考案したので、これについても予報的に報告した。

E. 研究発表

1. 論文発表

Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T, Li M, wang J ; Do P1 and N1 evoked by the ERP task reflect primary visual processing in Parkinson's disease? Documenta Ophthalmologica 2001 102:83-93.

Omoto S, Kuroiwa Y, Li M, Doi H, Shimamura M, Koyana S, Segawa F, Suzuki Y: 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.

Yamada H, Momose T, Okada M, Kuroiwa Y: Anticholinergic drugs:response of parkinsonism not responsive to levodopa. J Neurol Neurosurg psychiatry 2002 72:111-113.

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: 975—982

Kamijo K, Yamazaki T, Kinuya T, Takaki Y, Kuroiwa: Visual event-related potentials during movement imagery and the dipole analysis. Brain Topography 2002 14:279-292.

Yamazaki T, Kamijo K, Kinuya T, Takaki Y, Kuroiwa: Multiple-dipole analysis of visual event-related

potential during oddball paradigm.
International Congress Series 2002
1232:863-870.

Li M, Kuroiwa Y, Wang L, Kamitani
T, Takahashi T, Suzuki Y, Omoto S:
Early sensory information processes
are enhanced on visual oddball and
S1-S2 tasks in Parkinson's disease.
A visual event-related potentials
study. Parkinsonism and Related
Disorders 2003(in press).

2. 学会発表

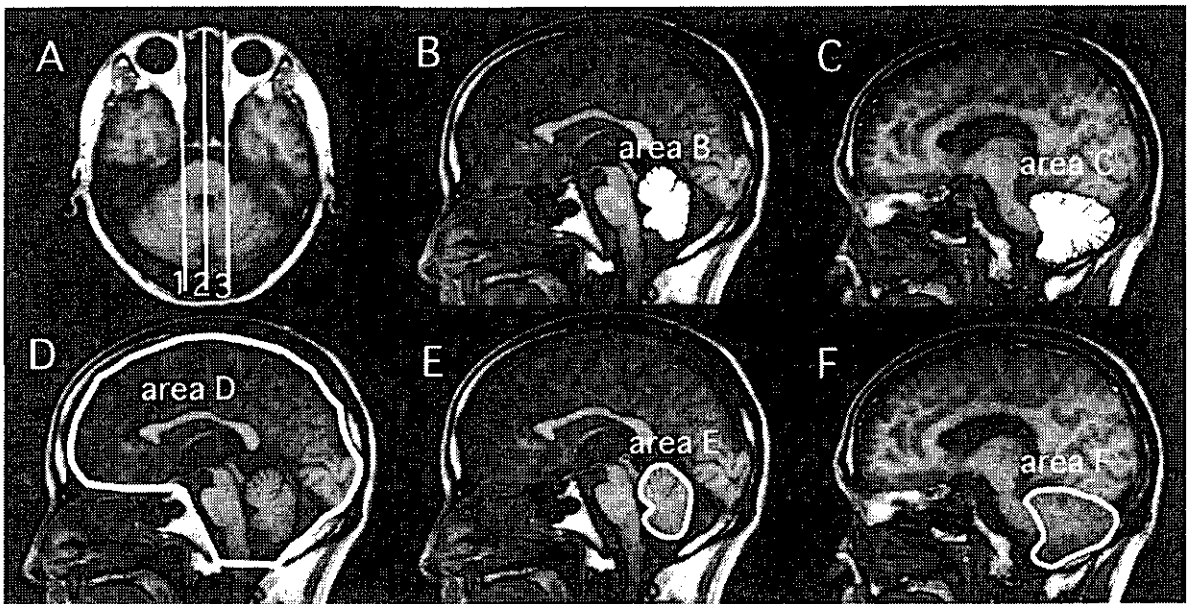
尾本周, 黒岩義之, 李梅, 神谷俊明:
視覚誘発電位と認知機能. 第30回日本
臨床神経生理学学会, 京都市,
2000.12.14.

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.

第42回日本神経学会総会, 東京,
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学会, 東京,
2001.11.7.



厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

多系統萎縮症の長期臨床経過の解析

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 川田明広, 磯崎英治, 須田 南美, 飛澤晋介, 加藤修一, 林 秀明

研究要旨

多系統萎縮症 (MSA) 患者死亡例 37 例 (男性 17 例, 女性 20 例, 含剖検例 32 例) を対象とし, MSA の長期臨床経過を解析した。自律神経障害に加え小脳症状を主体とする MSA-C は 21 例, Parkinsonism を主体とする MSA-P は 16 例であった。MSA-C, MSA-P ともに, 動作障害に前駆して自律神経障害が 2 年以上認められる症例が 1 例ずつみられた。なお当院で現在観察中の生存例 9 例を含めると, 自律神経障害が 2 年～ 14 年にわたって小脳症状や Parkinsonism に前駆する症例 (いわゆる Shy-Drager 型の MSA) が存在した。死亡した全 MSA の平均発症年齢は 54.2 歳 (39 ～ 71 歳), 以下の事象までの平均経過年数は, ①車椅子使用開始 (5.1 年), ②膀胱留置カテーテル導入 (6.5 年), ③経管栄養導入 (7.1 年), ④寝たきり (7.5 年), ⑤気管切開 (7.8 年), ⑥死亡 (10.2 年, 気切例 12.5 年, 非気切例 8.1 年) で, ②と④のみ MSA-P が MSA-C より有意に短かった。頭部 MRI, OKP は異常検出率が高く, Caloric test は眼振の明所開眼固視での抑制消失後増強が平均 7.6 年後から高率に認められた (51.4%)。死因は気切前は声帯麻痺, 誤嚥, 嚥下性肺炎を含む突然死, 気切後は無呼吸に至る中枢性呼吸障害, 突然死, 肺炎が多く, 自律神経障害が予後に大きく関与していた。

A. 研究目的

多系統萎縮症 (MSA) の長期経過についての報告はこれまでもみられるが, 死亡時まで詳細に経過を追えた報告は少ない。今回我々は, MSA 患者の死亡時までの長期観察によって, 病型の違いによるこの疾患の臨床・検査所見の推移, 身体機能・生命予後を明らかにする目的で本研究を行った。また近年欧米では MSA を, 経過中出现する動作障害のうち小脳症状と Parkinsonism のいずれが優位であったかという観点から, MSA-C, MSA-P という用語で大別する傾向にある。一方自律神経障害は多くは動作障害の出現前後 2 年以内に伴うことから, 従来の Shy-Drager 症候群という病名を用いない方向になりつつある。しかし我々は, 日常の临床上, 動作障害が出現する前に長期にわたって自律神経障害のみを呈し, 純粋自律神経不全症 (Pure autonomic failure) と区別困難な症例も存在するこ

とを経験している。したがって今回の研究では, 個々の症例の臨床経過を詳細に検討することによって, Shy-Drager 型 MSA という疾患概念, 病型分類の存続の妥当性についても検証した。

B. 研究方法

1980 年から 2001 年まで当院で診療を受け, 死亡された MSA 患者 37 例 (男性 17 例, 女性 20 例) を対象にした。これらの症例は, Gilman らの診断基準 (J Neurol Sci 1999; 163: 94-98) で probable MSA を満たす 5 例と, 剖検で確定診断された definite MSA 32 例を含んでいた。当院の診療録を参照し, 症例群を自律神経症状に加え小脳症状が主体の MSA-C と, 自律神経症状に加え Parkinsonism が主体の MSA-P に分類した。各臨床病型について, 各種神経学的所見の出現頻度と出現時期, 各種検査の異常検出頻度の検討を行った。なお起立性低血圧は, 収縮期血圧

で 30 mmHg, 拡張期血圧で 15 mmHg 以上の低
下と定義した。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, 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]および死亡までの経過年数と死因も検
討した。MSA-C と MSA-P 群間の各種神経学的
所見や異常検査所見の出現までの経過年数の有
意差検定には, Mann-Whitney 検定, 各臨床症状
の出現の差の検定には, Yates 補正 χ^2 検定を行
った。また機能・生命予後の解析には,
Kaplan-Meier 法を用い, 病型の違いが予後に及
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. 結果

1. 各臨床病型の頻度, 発症年齢

MSA-C は 18 例(男 12 例, 女 6 例, 剖検 15
例), MSA-P は 19 例(男 5 例, 女 14 例, 剖検 17
例)で, 前者では男性例が多く, 後者では女性
例が多かった。発症年齢は, MSA-C は 53.2 ± 8.4
歳, MSA-P は 55.0 ± 8.4 歳で両者に有意差はな
かった。

2. 各臨床病型における自律神経障害, 小脳症状, Parkinsonism, 錐体路徴候の発現時期と推移

MSA-C 症例は, 自律神経障害で発症した 1 例
を除き, 残り全例が小脳症状による動作障害で
発症した。MSA-P 症例は, 1 例が自律神経障害
が Parkinsonism 出現に前駆し, 3 例は小脳症状
で発症後 Parkinsonism が優性となったが, 残り
全例は Parkinsonism で発症し, 終始症状の前景
に立った。なお当院で Shy-Drager 症候群の診断
がついた probable 以上の MSA 症例 11 例(剖
検 2 例, 生存例 9 例)には, 自律神経症状のみが 2
年~14 年以上前駆する症例が存在した。
MSA-C, MSA-P とともに, 経過中全例に自律神経
症状と錐体路徴候を認めた。

3. 各種神経学的所見の出現頻度と発現時期

自律神経障害, 小脳症状, Parkinsonism, 錐
体路徴候以外の神経症候においては, 安静時振
戦は両病型ともに約半数の症例に認められ,

MSA-P 症例では, 姿勢時振戦やミオクローヌス
(リズミックミオクローヌス等)の出現頻度が
高かった。排尿障害は両病型に高率に認められ,
起立性低血圧は, MSA-C でより高率に認められ
た。なお起立性低血圧の自覚症状は, 多くは排
尿障害後に発生した。さらに 9 年以上経過した
MSA-P の 4 例では, 腸管運動が完全に麻痺し,
中心静脈栄養を必要とした。

4. 各種検査の異常検出頻度

検査所見では, CT/MRI での小脳脳幹萎縮所
見, OKP での解発不良, 自律神経機能検査とし
ての CV-RR, SSR の異常は, 両病型において 90%
以上に認められた。また Caloric test において,
経過中 VS の減弱, 明所開眼固視での眼振の増
強, 完全消失へと変化する症例が存在した。明
所開眼固視での抑制消失後増強は, 平均 7.6 年
後から高率に認められた(51.4%)。

5. 各種身体機能障害レベルに達するまでの経過 年数と死亡までの罹病期間(身体的機能予後と 生命予後に関する検討)

身体機能予後と生命予後に関しては, MSA-P
群では MSA-C 群に比べ, 膀胱カテーテル導入
(5.3 ± 2.2 年 vs 7.7 ± 3.4 年)と寝たきり($6.0 \pm$
 2.2 年 vs 8.9 ± 3.4 年)にいたる期間が有意に短
かかった(p<0.05)。しかし, 車椅子使用(MSA-P
 4.3 ± 1.9 年 vs MSA-C 5.8 ± 3.3 年), 気管切開
・喉頭分離手術の施行(7.5 ± 3.0 年 vs 8.4 ± 3.9
年), 経管栄養の導入(6.3 ± 2.4 年 vs 8.7 ± 3.7
年)および死亡(10.1 ± 5.7 年 vs 10.4 ± 4.1 年)
までの経過年数には, 両者に差がなかった。

6. Kaplan-Meier法による生存期間の検討

MSA-P 群と MSA-C 群の, それぞれの発症か
ら死亡までの中央値は, 8 年と 10 年であったが,
両者に有意差は認めなかった。気管切開群と非
気管切開群の, それぞれの発症から死亡までの
中央値は, 7 年と 11 年であり, 両者に有意差を
認めた(p<0.01)。

7. 死因についての検討

MSA 症例の死因は, 気切前は声帯麻痺(6例),
嚥下性肺炎(4例), 中枢性呼吸不全(4例), 突然
死(2例), 窒息・悪性腫瘍・脳出血・敗血症(そ
れぞれ 1 例)の順に多く, 気切後は無呼吸にいた

る中枢性呼吸不全(7例), 突然死(4例), 各種自律神経不全(2例), 肺炎・窒息・悪性腫瘍・腎不全(それぞれ1例)の順に多かった。

D. 考察

MSA 死亡例において, MSA-C と MSA-P は, ほぼ同数存在したが, 前者では男性例が多く, 後者では女性例が多く認められた。しかし病型の頻度, 病型と性差との関係は, より多数例での検討が必要である。

MSA-C, MSA-P 症例において, それぞれ Parkinsonism と小脳症状がとらえられない場合においても, 経過中全例に自律神経症状と錐体路徴候を認めた点は, 自律神経障害と錐体路徴候が MSA の診断に必要な基本所見であることを示唆している。

小脳症状で発症しながら, 経過中に Parkinsonism が優位になる症例や, 各種動作障害に前駆して2年から14年自律神経症状が存在する症例が存在し, MSA の診断基準には, 臨床経過の要素を考慮する必要性がある。

振戦は, 表面筋電図上リズミックミオクローヌスに属する例が多く, 今後表面筋電図での評価が重要と考えられる。

起立性低血圧の自覚症状は, 多くは排尿障害後に発生した。陰萎の頻度が欧米例に比較して低いのは, 積極的な問診が不十分であった可能性がある。

9年以上経過した MSA-P の4例では, 腸管運動が完全に麻痺し中心静脈栄養を必要としたことは, これまで報告がみられない長期経過後の病態と考えられる。

CT/MRI と OKP は, 小脳脳幹障害の検出率が高く, CV-RR と SSR も自律神経障害を検出する上で診断上有用である。経過中 caloric test の VS test で, VS の減弱後明所開眼固視で眼振の増強を認めた例が半数存在したことは, 病変の伸展課程を反映していることが考えられ, 今後多数例で検討するとともに, その臨床的意義を明らかにする必要がある。

MSA-P 群では, MSA-C 群に比べ, 膀胱カテーテル導入と寝たきりにいたる期間が有意に短

かったが, 他の機能予後や生命予後には, 両者に差がないことが明かとなった。気管切開は, 予後を改善する上で有用であった。

MSA 症例の死因は, 気切前は声帯麻痺, 嚥下性肺炎, 中枢性呼吸不全の順に多く, 気切後は無呼吸にいたる中枢性呼吸不全, 突然死が多かった。突然死の原因として, 主に呼吸循環中枢障害が考えられ, 気管切開後も夜間を含めた呼吸・血圧等の自律神経系の継続的評価が重要と考えられる。

E. 結論

MSA 死亡例において, MSA-C, MSA-P に分類した症例群の臨床・検査所見の推移, 身体機能・生命予後を明らかにした。MSA-P 群では MSA-C 群に比べ, 膀胱カテーテル導入と寝たきりにいたる期間が有意に短かったが($p<0.05$), 他の身体機能や生命予後に関しては, 両者に差はなかった。近年 MSA は, 動作障害を主体に MSA-C と MSA-P に大別されるが, 各種動作障害出現に前駆して2年から14年間自律神経症状が持続するいわゆる Shy-Drager 型の MSA 症例(MSA-S ともいうべき症例)も認めることから, 従来 of Shy-Drager 型の MSA という病型分類を残すことは妥当であり, 今後とも MSA の診断の上で, 各種臨床症状の時間的推移を考慮することが重要と考える。

F. 研究発表

学会発表

川田明広, 加藤修一, 須田南美, 小出玲爾, 磯崎英治, 神田武政, 林 秀明, 平井俊策

多系統萎縮症の自然経過

第43回日本神経学会総会 2001年5月, 札幌

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

脊髄小脳変性症の臨床評価方法の整備および大規模臨床治験の方向性の検討

分担研究者 服部 孝道 千葉大学大学院 医学研究院 神経病態学教授
共同研究者 新井 公人、桑原 聡、小河原一恵、金井数明、Sung Jia-Ying

研究要旨：本研究班班員に International cooperative ataxia rating scale (ICARS) の再評価、標準化に関するアンケートを行い、11 名から回答を得た。歩行能力の段階分けが多い一方で、姿勢・歩行の総点が少ないこと、上肢の企図振戦や動作時振戦の項が過剰であること、錐体外路系、自律神経系、ADL 評価を加えた重症度評価尺度を作成する必要があることが指摘された。さらに臨床評価方法の設定に関連して、Machado-Joseph 病 (MJD) 患者に対するタルチレリン水和物の効果を ICARS を用いて判定した。投与群 13 名の運動失調は、非投与群 7 名に比し 6~18 ヶ月目まで有意に軽度であり ($p < 0.05$)、ICARS は薬物効果判定に有用と思われた。MJD に対しては、今後有痛性筋攣縮に対する塩酸メキシレチンの大規模臨床治験を行う予定であり、医師主導の治験について予備調査を行った。

A. 研究目的

本研究班の活動計画に挙げられている脊髄小脳変性症の臨床評価方法の整備 - International cooperative ataxia rating scale (以下 ICARS と略す) の再評価、標準化と、より感度の高いもしくはより簡便な臨床評価方法の設定について検討する。また大規模臨床治験の可能性 (臨床上の課題設定について、大規模臨床研究を構築する) についても今後の方向性を検討する。

B. 研究方法

臨床評価方法の整備については本研究班構成員に ICARS の再評価、標準化に関するアンケートを行った。ICARS の内容に対して、重み付け、必要度、軽度及び中等度の境界、評

価者、運動失調以外の評価、今後の課題について質問し、傾向を検討した。また Machado-Joseph 病 (MJD) 患者 13 名 (平均年齢 51 才、男性 5 名、女性 8 名、平均罹病期間 13 年) にタルチレリン水和物 10mg/day を 24 ヶ月間投与し、運動失調を ICARS で 6 ヶ月毎に評価した。タルチレリン非投与 MJD 群 7 名 (同 59 才、男性 5 名、女性 2 名、同 9 年) を対照とし ANOVA を用いて検定した。大規模臨床治験の可能性については MJD の有痛性筋攣縮に対する塩酸メキシレチンの効果に関する大規模臨床治験を行うため、薬事法の改正点を踏まえて医師・医療機関が主体となる治験の可能性について検討した。

(倫理面での配慮)タルチレリン水和物の効果に関する臨床研究については、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、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

アンケートには 11 名の班員から有効回答を得た。ICARS の内訳では重み付けについて四肢運動機能の総点が多いという指摘がなされた(図 1)。必要度については、立位時の動揺や指鼻試験での企図振戦の必要性に疑問が出された。重症度の境界は軽度が 20 点まで、中等度が 40 点までとする意見が多かった。今後評価者内および評価者間の信頼性の検討が必要との指摘がなされた。運動失調以外の評価として錐体外路系、自律神経系を加え、さらに ADL 評価を加えた重症度評価尺度が望まれた(図 2)。記入項目を改定した簡略版の作成を求める声が多かった。

タルチレリン水和物の効果について、ICARS 全体では治療前対照群 41、投与群 35、18 ヶ月後対照群 48、投与群 36 であり投与後 18 ヶ月まで前後の群間有意差を認めた ($p<0.05$)。24 ヶ月では有意差は消失した。細項目では上肢動作について投与群で 24 ヶ月目まで有意差を持って改善を認めた ($p<0.05$)。

大規模臨床治験の可能性について、平成 14 年 7 月に成立した「薬事法の一部を改正する法律」においては、医師(医療機関)が主体となって実施する治験制度が規定された。本制度は平成 15 年 7 月までに施行される予定となっており、現在省令制定に

向けての準備が行われている。

D. 考察

ICARS は運動失調に対する薬物治療の効果判定に有用であるが、ADL 評価を含まず重症度分類としては不十分であると思われた。今後さらに簡便な評価尺度の設定が必要である。改正薬事法により、治験届出制が拡大し企業等外部からの未承認薬物・機器等の提供が可能となるが、既承認薬物の提供・治験の副作用被害に対する補償・多施設で行う場合の治験調整委員会の設置等問題が残っている。

E. 結論

ICARS は運動失調評価尺度としては有用であるが、ADL 評価を含めた脊髄小脳変性症の重症度分類が必要と考えられる。医師・医療機関が主体となる治験に関しては、参加しやすい体制の整備が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kanai K, Kuwabara S, Arai K, Sung J-Y, Ogawara K, Hattori T. Muscle cramp in Machado-Joseph disease: Altered motor axonal excitability properties and mexiletine treatment. Brain 2003 in press.

2. 学会発表

金井数明、桑原聡、新井公人、宋家瑩、服部孝道. Machado-Joseph 病における運動神経軸索興奮性と筋痙攣 第 42 回日本神経学会総会、東京、2001.5.11-13. (臨床神経 41: 861, 2001)

	少ない	妥当	多い
歩行能力		5	6
歩行速度		8	3
開眼での立位保持能力		7	4
開眼での立位時の開脚度		7	4
開眼閉脚での体の動揺		8	3
閉眼閉脚での体の動揺		8	2
坐位の状態		10	1
踵膝試験		6	5
踵膝試験での振戦		6	5
指鼻試験		8	3
指鼻試験での企図振戦		5	6
指指試験での動揺や動作時振戦		5	6
回内回外変換運動		9	2
アルキメデスの螺旋		8	3
発話流暢性	1	7	3
発話の明瞭度	2	8	1
注視障害	1	8	2
追視運動	1	8	2
衝動性眼球運動での測定異常	3	7	1
姿勢及び歩行で34点は	3	4	2
運動機能で52点は		3	6
言語障害で8点は	1	8	
眼球運動障害で6点は	1	7	1

図1 ICARSの重み付けについてのアンケート（数字は回答数）

運動失調以外の神経症候評価の必要性	不要	必要
意識・覚醒度	10	
高次脳機能	6	5
錐体路系	4	6
錐体外路系	1	10
自律神経系	1	10
末梢神経系	7	4
眼症状(運動失調以外)	5	5
ADL評価を加えることは	2	8

図2 ICARSについて運動失調以外の項目の必要性に関するアンケート

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

ALD症例のMRIセントラルレビュー

分担研究者 加藤俊一 東海大学総合医学研究所教授
研究協力者 柳町徳春 東海大学医学部放射線科

研究要旨 全国のALD症例のMRIを読影して、Loes scoreを付けた。対象は14例で、MRIは合計68回の撮影分を検討した。観察期間は移植前から、移植後最短2月から最長5年であった。

Loes score採点に際して画像評価のばらつきの原因となるものとして、
①画像に由来するもの（体動、シーケンス、filmingやcopyの条件等）、
②観察者によるもの（retrospectiveな観察によるバイアス、限局性萎縮の評価等）、とが考えられた。

このようなばらつきは内在するもののLoes scoreはALDの脳病変の評価方法として有用であると結論づけられたが、施設間、読影者間の偏りを少なくするためのセントラルレビューは必要であると考えられる。

A. 研究目的

当研究班においては副腎白質ジストロフィー（以下ALD）症例における頭部MRI写真の評価を標準化する目的で、昨年度からセントラルレビューを開始した。昨年度は新潟大学の小野寺理班員を中心にしたレビューが行われたが、評価者による偏りの有無をみるために本年度は東海大学の放射線科診断医によるレビューを実施した。

B. 研究方法

対象は全国のALD症例14例で合計68回のMRIのLoes法によるscoringを行った。これらのMRI写真は昨年度と同一のものを利用した。

観察期間は移植前 最大32ヶ月（2年8ヶ月）、移植後 最大133ヶ月（11年1ヶ月）で、scoringはLoesの元法にしたがった。

対象となった症例を匿名化することによりプライバシーの保護に努めた。

C. 研究結果

1. scoringの結果

14例におけるscoringの結果を図1に示す。昨年度の小野寺班員の報告と同様に、移植後1年まではALDの脳病変が進行するが、その後は安定して経過していることが確認された。

2. 画像評価のばらつき

scoringをする際に評価のばらつきが発生することが問題となるが、その原因として以下のようなものがあげられる。

1) 画像に由来するもの

アーチファクト（体動、flow）、撮像条件（シーケンス、断面）、filming、copyの条件などがあつた。

たとえば、体動によるアーチファクトが大きい画像では、両側の橋外側部の異常信号像が不明瞭となる。この影響は脳幹部で最も強くでることになる。

また、白質の病変の評価には通常FLAIRの方が優れているが、脳幹部ではプロトン密度強調画像の方が濃度分解能が良い。このため、プロトン密度強調画像で描出されている両側橋外側部の異常信号像がFLAIRでは不明瞭となることがある。

他の例として、FLAIRではCSF flowによるアーチファクトが著明な場合がある。FLAIRでは両側基底核に異常信号があるように見えるが、第3脳室のCSF flowによるアーチファクトであるような例があつた。

2) 観察者に由来するもの

retrospectiveな観察に由来するバイアスや限局性萎縮の評価（客観的基準なし）などは、主に観察者に由来するものと考えられた。

同じ症例の異なった時期のMRIを比較すると、ある時期の記録では脳室の拡大がありglobal atrophyがあることがわかるものの、別の時期に記録では前頭葉白質のfocal atrophyの有無は、右側では明瞭だが左側では評価が困難であることがあつた。Loes法ではfocal atrophyの評価には客観的基準が定められていないので、主観的要素が入りうることをしめしている。

D. 考察

1. 達成度

平成14年度の調査研究としての目標を達成することができた。

2. 研究成果の学術的・社会的意義

今回の研究はMR I評価における問題点を明確にし、Loes scoreの有用性を示したといえる。しかし、セントラルレビューを行う評価者間での標準化が必要であることも明らかになった。

3. 今後の展望

今回の研究により明らかにされた成果をもとにして、今後はわが国におけるセントラルレビューシステムを普及させるために、関連する医療施設や医療者に周知する必要がある、当研究班の今後の課題として計画しているところである。

E. 結論

ALD症例における頭部MR I記録の評価を標準化するためにセントラルレビューの意義が高いことが確認された。今後は未評価の症例を含めて、全国的なセントラルレビューを実施できる態勢の確立が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 著書

加藤俊一：先天性免疫不全症に対する骨髄非破壊的造血幹細胞移植。「Annual Review 血液 2002」高久史磨他編、中外医学社 137-142、2002。

加藤俊一：造血幹細胞移植。「血液・造血器疾患の治療と看護」堀田知光他編、南江堂 242-272、2002。

2. 論文発表

Tsuchiya T, Hagihara M, Shimakura Y, Ueda Y, Gansuud B, Munkhbat B, Inoue H, Tazume K, **Kato S**, Hotta: The generation of immunocompetent dendritic cells from CD34+ acute myeloid or lymphoid leukemia cell. *Int J Hematology*, 2002; 75:55-62.

Gansuud B, Hagihara M, Ying Y, Inoue H, Ueda Y, Tsuchiya T, Masui A, Ando K, Nakamura Y, Munkhtuvshin N, **Kato S**, Thomas JM, Hotta T: Human umbilical cord blood NK T cells kill tumors by multiple cytotoxic mechanisms. *Human Immunology*, 2002; 63:164-175.

Hagihara M, Gansuud B, Ueda Y, Tsuchiya T,

Masui A, Tazume K, Inoue H, **Kato S**, Hotta T: Killing activity of human umbilical cord blood-derived TCRValpha24+ NKT cells against normal and malignant hematological cells in vitro: a comparative study with NK cells or OKT3 activated T lymphocytes or with adult peripheral blood NKT cells. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2002; 51: 1-8.

Yahata T, Ando K, Nakamura Y, Ueyama Y, Shimamura K, Tamaoki N, **Kato S**, Hotta T: Functional human T lymphocyte development from cord blood CD34+ cells in nonobese diabetes/Shi-scid, IL-2 receptor γ null mice. *J Immunol*, 2002; 169:204-209.

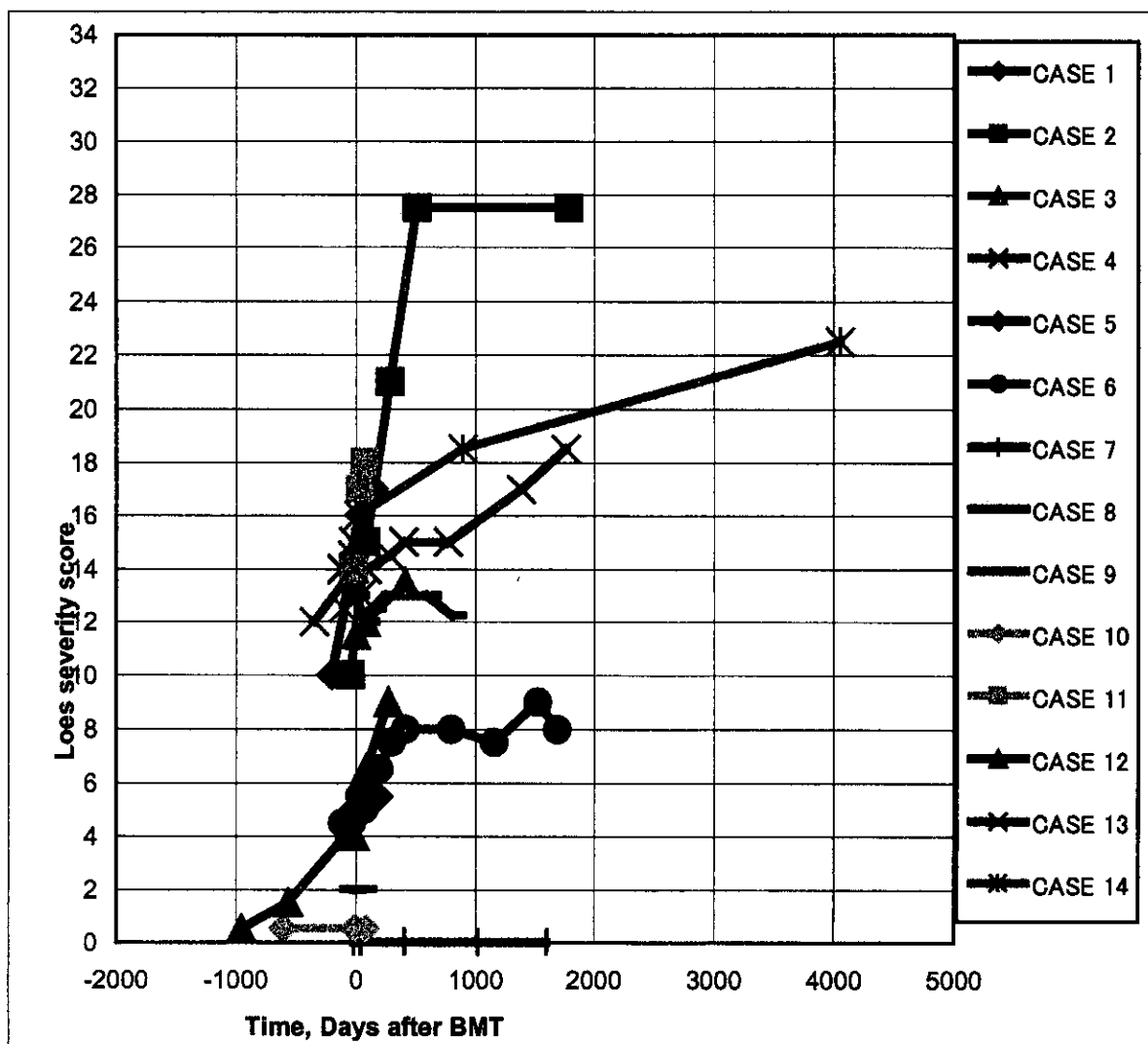
Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, Juji T, Akaza T, Ishikawa Y, **Kato S**, Sao H, Sakamaki H, Kawa K, Hamajima N, Asano S, Kodera Y: The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood*, 2002; 99:4200-4206.

Li C, Ando K, Kametani Y, Oki M, Hagihara M, Shimamura K, Habu S, **Kato S**, Hotta T.: Reconstitution of functional human B lymphocytes in NOD/SCID mice engrafted with ex vivo expanded CD34(+) cord blood cells. *Exp Hematol*, 2002; 30:1036-43.

Kojima S, Matsuyama T, **Kato S**, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta K, Kodera Y.: Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood*, 2002; 100:799-803.

Saijo M, Yasuda Y, Yabe H, **Kato S**, Suzutani T, De Clercq E, Niikura M, Maeda A, Kurane I, Morikawa S: Bone marrow transplantation in a child with Wiskott-Aldrich syndrome latently infected with acyclovir-resistant (ACV^r) herpes simplex virus type 1: emergence of Foscarnet-resistant virus originating from the ACV^r virus. *Journal of Medical Virology*, 2002; 68:99-104.

図1. 14例における移植前から移植後のMRI Loes scoreの推移.



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

本邦に於ける小児大脳型ALD例での造血幹細胞移植後のMRI変化についての検討

分担研究者 辻 省次 東京大学大学院医学系研究科神経内科学
研究協力者 副腎白質ジストロフィーの治療法開発のための臨床的及び基礎的研究班
小野寺理¹⁾、加藤俊一²⁾、加藤剛二³⁾、鈴木康之⁴⁾、藤田直人⁵⁾
宗形光敏⁶⁾、大橋十也⁷⁾、衛藤義勝⁷⁾、小田 慈⁸⁾、柳町徳春⁹⁾
加我牧子¹⁰⁾、岡本浩一郎¹¹⁾

¹⁾新潟大学脳研究所神経内科 ²⁾東海大学医学部小児科 ³⁾名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科 ⁴⁾岐阜大学医学部医学教育開発研究センター ⁵⁾広島赤十字原爆病院小児科 ⁶⁾東北大学医学部小児科 ⁷⁾東京慈恵会医科大学小児科/DNA医学研究所遺伝子研究部門 ⁸⁾岡山大学医学部小児科 ⁹⁾東海大学医学部放射線科 ¹⁰⁾国立精神神経センター小児科 ¹¹⁾新潟大学医学部附属病院放射線科

研究要旨

小児大脳型ALD(CCALD)に対する造血幹細胞移植(HSCT)の有効性に関してMRI像による検討を加えた。本邦に於ける14例のHSCT後CCALD症例のMRI像につき、3 reviewerにより後ろ向きに検討を加えた。評価者間変動はCronbach's α 係数にて検討し、概ね良好な値を得た。2者の平均によるLoes scoreの変化は昨年と同様、HSCT後1.5年ほぼ不変となることが確認された。

A. 研究目的

昨年度の『副腎白質ジストロフィーの治療法開発のための臨床的及び基礎的研究班』において、我々は、小児大脳ALD(CCALD)に対する造血幹細胞移植(HSCT)の有効性に関し、MRI-Loes scoreを用いcentral reviewによる検討を加え、CCALD症例ではHSCT後1.5年から低下を示し2年以上の例ではMRI上の変化はほぼ停止する事を示し、本治療法の有用性につき論じた。本年度はより客観的な評価を行うため、独立した3名のreviewerによる検討を行った。

B. 研究方法

HSCT後CCALD14症例につき共同研究施設より、以下の条件に最も近接するMRI像のコピーフィルムを得O.O. K.O. T.Y.の3名がLoes法に基づきスコア化した。

MRI像は①診断時 ②HSCT直前 ③HSCT直後 ④6ヵ月後 ⑤1年後 ⑥2年後 ⑦最も最近のものについて検討するよう計画した。しかし、後ろ向き研究であるため、撮像時期に関しては上記の条件に最も近接するものを対象とした。症例によっては、それ

以上詳細な間隔でのMRI像を検討した。

（倫理面での配慮）

本研究で対象となった患者情報に関しては研究過程及び研究成果発表の段階に於いて厳密に守られた。

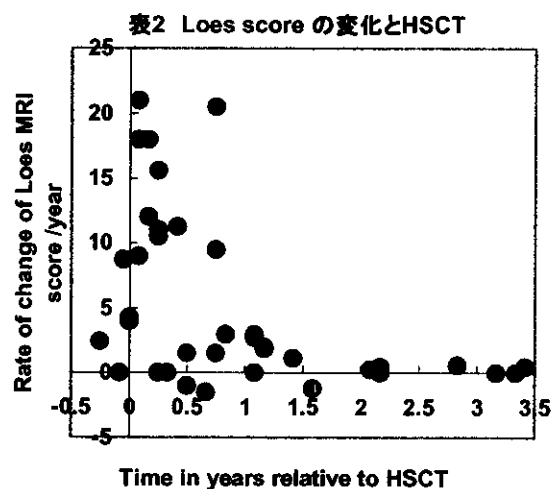
C. 研究結果

14例の経時的MRI像を検討した。まずLoes scoreの尺度としての信頼性をCronbach係数を用い検討した。Cronbach係数は尺度としての変動と3者以上の評価者間の一致率を評価できる係数である。Loes scoreのうちCronbach係数による検討から、表1のイタリック字で示す各項目は評価者間変動が多い、もしくは尺度として不適切な項目として挙げられた。しかし、その他の項目ではCronbach係数は高値を示し、尺度としても適切で、また評価者間変動も小さいと考えられた。

表1 Loes score 各パラメーターのCronbach's α 係数

部位	α
PARIETAL OCCIPITAL WHITE MATTER	0.81
ATROPHY	0.84
ANT TEMPORAL WHITE MATTER	0.85
ATROPHY	0.70
FRONTAL WHITE MATTER	0.95
ATROPHY	0.74
CORPUS CALLOSUM	0.90
GENU	0.98
ATROPHY SP	0.73
ATROPHY G	0.78
VISUAL PATHWAY	0.99
OPTIC RADIATIONS	0.94
MEYER'S LOOP	0.98
LAT GEN BODY	0.65
OPTIC TRACT	0.96
AUDITORY PATHWAY	0.96
MED GEN BODY	0.94
BRANCH TO INF COLI	0.96
LATERAL LEMNICUS	0.85
PONS	0.70
PYRAMIDAL SYSTEM	0.76
INTERNAL CAPSULE	0.70
BRAINSTEM	0.76
CEREBELLUM	0.00
ATROPHY	0.61
BASAL GANGLIA	0.38
ANTERIOR THALAMUS	0.76
ATROPHY	0.79
CEREBRUM	0.82
BRAINSTEM	0.82

次に、2者(O.O, K.O.)のscoreを元に、各症例毎の経時的経過を検討した。Loes score の変化率はHSCT後、徐々に低下し、移植後1.5年以降はMRI上の変化はほぼ停止した(表2)。



D.E. 考察と結果

昨年度の本研究において今後の課題として、①複数のreviewerによる評価を加えこの結果の普遍性を確認する、②CCALD例非移植例での経時的Loes scoreと比較する、③HSCT例のMRI像に関してprospectiveな調査を検討する、を挙げた。これらの課題のうち、今年度は①の複数のreviewerによる検討を行った。

Loes scoreは各項目で概ね良好な評価者間一致を見、scoreとして十分に有用と判断した。しかし、一部の項目では、評価者間変動が高く、特に錐体路病変のとらえ方については、評価者間のconsensus作りが必要であった。これらの問題になる項目については、各評価者間で、所見のとらえ方を検討し、より客観的、かつ統一した評価ができるようにした。経時的評価は2者にり行った。結果は、昨年度と同様に、移植後1.5年で画像上の変化が減少することが確認された。

今回の結果はCCALDに於けるHSCTの有効性に関して、それを示唆する結果ととらえられる。今後は、特に非移植例の画像変化と比較することにより、本治療法の有効性につき検討を加える必要があると考える。

Loes DJ, *et al.* Adrenoleukodystrophy: A Scoring Method for Brain MR Observations. *AJNR* 15:1761-1766, Oct 1994

Shapiro E, *et al.* Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet*. 356(9231):713-8 Aug 2

F. 論文発表

小野寺理ら 副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy:ALD)-治療法研究の進歩 *Annual Review 神経* 2002: 197-208, 2002

G. 知的財産の所有権

なし

小児副腎白質ジストロフィー症への神経心理・生理学的アプローチ

---継時的検査を行えた症例を中心に---

分担研究者 加我牧子 国立精神・神経センター精神保健研究所部長

研究要旨 小児期発症の副腎白質ジストロフィー症の臨床指標として考案した本邦における検査バッテリーを用い骨髄移植前又は後の男児11例にのべ18回評価を行い、継時的検査可能であった症例を中心に検討した。詳細な検査により、視覚・視空間認知、記憶、前頭葉機能、聴覚認知などの障害が抽出され、MRI 所見から推測されるより広範囲な認知障害が確認された。

継時的検査でIQが保たれているのは発症年齢が遅い群と思われた。術前PIQが80以上でも術後、著しい低下を示す場合があった。発症群は知能検査下位項目のうち算数の低下を示す者が目立った。動作性課題の低下項目は症例差があり、符号・記号探しは注意障害の評価に役立った。Wechsler 系知能検査以外で特別な器械や器具が不要で、短時間にできる項目としてレイの複雑図形、レイのAVLT、人物描画検査、立方体透視図模写をあげた。それ以外は更に専門的施設で実施を考慮すべきと考えられた。

A. 研究目的

小児期副腎白質ジストロフィー症(ALD)は遺伝性の稀少疾患であり、診断治療研究には施設間共同研究が欠かせない。発病初期の骨髄移植の有用性が確立されつつあり、私たちは本邦で実施可能かつ有用な検査バッテリーをすでに提案し、臨床例への応用を進めてきた。そこで本年度は1.このバッテリーによる検査ならびに経過観察の意義を明らかにすること、2 各移植施設で定期健診に際して実施可能な検査を検討し、提案することを目的に研究を行った。

B. 研究方法

既提案のテストバッテリー(後述)を骨髄移植前あるいは後の男児11例(年齢4.0歳~18.0歳、平均12.8歳)にのべ18回適用した。このうち3症例は発症者の親族として血液検査を受け極長鎖脂肪酸高値により診断された未発症例である。このうち当センターにおいて複数回の検査を実施した4症例(検査回数にのべ11回)について特に検討した。4例は4歳から10歳の間に国内3施設で骨髄移植または臍帯血移植を受けていた。4症例中3症例で家族歴が明らかであった。

1) 神経心理学的検査

Wechsler 系の知能検査、失語症検査、トークンテスト、レイの複雑図形、Benton 視覚記銘検査、レイの auditory verbal learning test(AVLT)、レーヴン色彩マトリクス検査、K-ABC、人物描画検査、立方体透視図描画、顔や斜線の認知、Dichotic listening test、線分二等分検査、線分抹消検査、線分二等分検査、時計や花などの描画、音像定位検査、環境音認知検査、ストループテスト、WisconsinCard Sorting Test などを用いて、全般的知能、言語能力、視覚認知、視空間認知、視

覚的推理、視覚と運動の協応、視覚性記憶・言語性記憶、注意機能、記憶機能、学習機能、聴覚認知機能等の評価を行った。視力の評価、純音ならびに語音聴力検査も実施した。

2) 神経生理学的検査

中耳および内耳機能の評価のためインピーダンスオージオメトリー、鍍骨筋反射、耳音響放射を実施した。感覚伝導路機能評価のため聴性脳幹反応 ABR、視覚誘発電位 VEP、知覚誘発電位、大脳における情報処理過程の評価のため mismatch negativity、P300 等の検査を本人の状態にあわせて実施した。

(倫理面での配慮)一連の検査の実施に際しては、紹介医から十分な説明を受け、当センターを受診しての検査について本人・保護者が同意して来院された方を対象とした。また来院時にも検査実施に際して検査内容の説明を充分に行い、保護者ならびに本人の了解を得て行った。

C. 研究結果

i) IQ の経時的変化(図)

図の上段は手術前後の経過年数とFIQ, PIQの推移を表し、下段には発症年齢と最近のIQ,PIQをプロットした。

FIQとPIQの経過はほぼ同様の傾向を示し、移植後長期に安定している群と下がってきている群が認められた。一方PIQ80以上で治療してもIQが悪くなる群もあり、1例は1年程度は安定していたがその後急速に悪化した。他の1例は術後急速に悪化がみられた。

知能が安定しているグループではWechsler系の知能検査の下位項目の検討で複数回の検査でもプロフィールの変化はほとんどなかった。経時的観察で発症に際して算数の項目の低下がみら

れていた症例が4例中3例認められた。動作性課題では絵画完成、絵画配列、組み合わせなど低下項目は症例による差があり、また符号・記号探しは注意障害の評価に役立った。

2) MRI 病変と神経心理検査の評価の関係

神経心理学的検査によって、視覚認知、視空間認知、記憶、前頭葉機能、聴覚認知などの障害が抽出され、MRI 所見から推測されるよりも広範囲に認知機能が障害されていることがしばしばあることが示された。

3) 神経生理学的検査

一例にアニメーションキャラクターを課題として用いた P300 の検討を移植前後で行えた。その結果、術前は潜時 700msec、振幅 13.2 μ V であったのに対し、術後6ヶ月で潜時 319msec、振幅 32.9 μ V と著しい改善を見た。また加算原波形の出現率も 60%から 90%に増加した。

D. 考察

IQ の推移を検討すると FIQ と PIQ の経過はほぼ同様の傾向を示した。移植後長期に安定している群と低下する群が認められた。Shapiro らの報告の通り PIQ80 以下は結果が悪く、特に治療前に PIQ が 50 以下の者は予後が悪かった。従ってこの群での移植は社会的適応に限られると思われた。一方 80 以上で治療しても IQ が悪化する群もあった。悪化は術後急速で有る場合と1年程度経過した後の場合があった。発症年齢と予後には関係があり、発症の遅い者は知能が保たれやすいと思われた。発症が遅く知能が比較的良好に保たれていた症例では WISC-III の下位検査項目の変動はほとんどないことが判明した。また発症のサインとして算数の項目の低下には注意を払う必要があるのではないかと考えられた。

MRI 所見から推測されるよりも広範囲に認知機能が障害されていることがしばしばあることが示された。これは潜在的に病態が進行しており、それを神経・生理検査により、MRI 所見から推測できない機能異常を検出できるため、治療時期決定・効果判定に有用であると考えられる。

発症群は Wechsler 系知能検査言語性課題のうち算数の低下を示すものが目立った。

Wechsler 系知能検査のみでは十分評価できない課題として言語性記憶・視覚性記憶・視覚的推理・視空間認知・構成能力・聴覚認知・聴空間認知などがあげられる。この点を意識して検査を実施する必要がある。移植施設における定期健診での評価を考えると特別な器械や器具が不要で、短時間にできる項目としてレイの複雑図形、レイの AVLT、人物描画テスト、立方体透視図模写があげられる。各施設での検査実施者の数や質、常

備されている器具や機器の差を考慮して国立精神・神経センターにおける検査との分担を考える必要があることを示した。

E. 結論

ALD 児に対しすでに提案した神経心理学的・神経生理学的検査バッテリーを応用して継時的評価の意義を検討した。また他施設でも実施可能な検査の試案を提起した。

研究協力者：稲垣真澄，堀口寿広，中村雅子，白根聖子，佐々木匡子，羽鳥誉之，小穴信吾，加藤俊一

F. 論文発表

- 1) Kaga M. et al.: Auditory perception in auditory neuropathy: Clinical similarity with auditory verbal agnosia. *Brain and Development* 24:197-202, 2002.
- 2) 白根聖子ら：小児の中枢性聴覚障害. *JOHNS18:1822-1824*, 2002.
- 3) 佐田佳美ら：漢字および図形に対する認知機能評価第1報 刺激別視覚性事象関連電位 P300 の発達変化. *脳と発達* 34: 300-306, 2002.
- 4) 佐田佳美ら：漢字および図形に対する認知機能評価—第2報 精神遅滞児における視覚性事象関連電位 P300—. *脳と発達* 34: 491-497, 2002.
- 5) 加我牧子：小児神経疾患と中枢性聴覚障害. *医学のあゆみ* 200:181-185, 2002.

2. 学会発表

- 1) 羽鳥誉之ら：副腎白質ジストロフィー症 (ALD) における視覚性 P300 の評価. 第 44 回日本小児神経学会, 仙台, 2002. 6. 27.
- 2) 佐々木匡子ら：副腎白質ジストロフィー症 (ALD) 児への神経心理学的診断アプローチ. 第 44 回日本小児神経学会, 仙台, 2002. 6. 28.

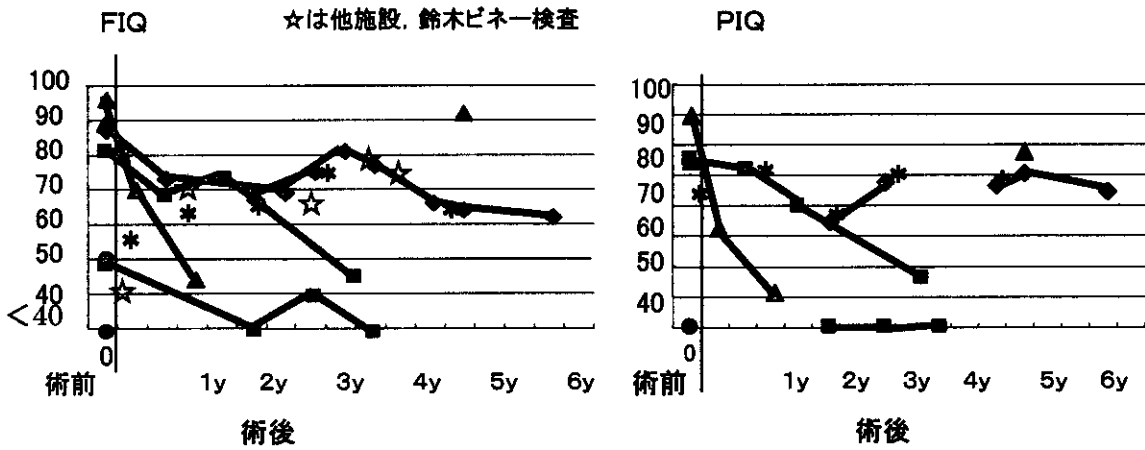
H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

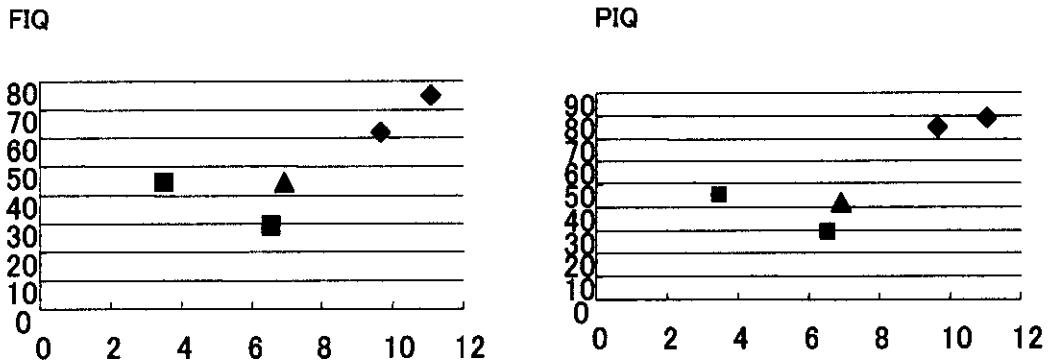
図

術前術後のIQの推移

*は他施設での検査



発症年齢と最近のIQ



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

副腎白質ジストロフィー症に対する非血縁者間臍帯血移植成績
分担研究者 加藤剛二 名古屋第一赤十字病院 小児科

研究要旨：非血縁者間臍帯血移植は緊急的に実施可能なため国内では進行性の副腎白質ジストロフィー症7例に対してこれまでに9回実施された。生着は4例にみられ内3例が生存中である（1例は自己回復）が、今後は生着率の向上及び移植関連合併症の低減のために努力が必要であると考えられる。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー症（以下ALD）は進行性の遺伝性神経疾患であり、現時点では有効な薬物療法がなく造血幹細胞移植が唯一の治療法である。ALDはその病状の進行が早くかつ非可逆的なため実施時期としては診断後なるべく早期が望ましい。造血幹細胞移植を行うにあたってはHLA一致同胞が得られる場合が少ないため非血縁者にドナーを求める事が多いが骨髄移植と異なって臍帯血移植は緊急的な移植に対応可能なため近年小児悪性疾患に対して多数実施されている。これまでALDに対する非血縁者間臍帯血移植の症例は少ないがその有用性を検討するためにこれまでに国内でALD症例に対して実施された非血縁者間臍帯血移植の成績を評価した。

B. 研究方法及び対象

本研究においては日本さい帯血バンクネットワークに集積された国内の非血縁者間臍帯血移植データより副

腎白質ジストロフィー症の症例を抽出して解析した。すなわち1997年から2001年までに5歳から10歳のALD症例7例に対して9回の非血縁者間臍帯血移植がなされた。移植前処置は症例毎に異なりBU, CY, 照射等が用いられており、移植細胞数の中央値は $4.5 \times 10^7/\text{kg}$ であり、血清学的HLA適合度は6/6, 5/6, 4/6がそれぞれ1, 5, 3例であった（表1）。なお、本研究においては個人のプライバシーに対しては十分配慮がなされた。

C. 研究結果

生着は7例中4例にみられ生着不全（すべて自己造血回復）の3例中2例では再移植がなされたが肺炎とEB-LPDにて死亡した。生着が得られた4例中1例はVODにて死亡しており現在この7例中3例が生存中である（1例は自己回復）。

（表2）

D. 考察

副腎白質ジストロフィー症に対して

は早期の造血幹細胞移植が最も望ましくその意味でも非血縁者間臍帯血移植に対する期待は大きいが生着不全や移植後の合併症等によってその成績向上が阻まれている。今後は移植前処置や移植後の合併症対策等多くの課題を克服しなければその臨床的予後の改善は困難と考えられる。

E. 知的所有権の取得状況

本研究に関わる知的所有権はない。

F. 謝辞

本稿を纏めるにあたり日本さい帯血バンクネットワーク会長斎藤英彦氏及び日本さい帯血バンクネットワークに参画する北海道臍帯血バンク、特定非営利活動法人宮城さい帯血バンク、東京都赤十字血液センター臍帯血バンク、東京臍帯血バンク、神奈川臍帯血バンク、東海大学さい帯血バンク、特定非営利活動法人兵庫さい帯血バンク、中国四国臍帯血バンク、福岡赤十字血液センター臍帯血バンクの諸氏に深謝致します。

表1 移植前処置、HLA一度及び移植細胞数

症例	前処置	HLA	移植細胞数 (x10e7/kg)	生着
1	BU, CY, Fludara	5	5.6	あり
2	CY, TBI, ATG	4	2.7	なし (再移植)
	BU, CY, VP16	5	8.9	あり
3	BU, CY, ATG	4	5.2	あり
4	BU, CY, Fludara	5	4.5	あり
5	CY, ATG, TAI	5	2.8	なし (再移植)
	BU, CY, ATG, TLI	4	2.6	あり
6	BU, CY, ATG	5	2.3	あり
7	BU, CY, TEPA, ALG	6	4.2	なし

表2 移植後結果

症例	生着及び血液学的回復			GVHD		結果		
	生着	好中球数 \geq 500 (日)	血小板数 \geq 5万 (日)	急性	慢性	生存/死亡	生存期間 (月)	死因
1	あり	24	n. d	0	0	生存	5+	-
2	なし (再移植)	-	-	-	-	死亡	2	EB-LPD
	あり	38	72	II	あり		39	
3	あり	24	121	0	-	死亡	4	ARDS
4	あり	n. d	n. d	0	0	生存	10+	-
5	なし (再移植)	40	40	-	-	死亡	4	-
	あり	26	89	0	0		3	肺炎
6	あり	19	44	II	-	死亡	2	VOD
7	なし	-	-	-	-	生存	4+	-

厚生労働科学研究費補助金（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班
赤血球膜極長鎖脂肪酸値のみ高値を呈した白質脳症が疑われる2例

分担研究者 古谷博和 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科
研究協力者 新納信江、吉良潤一（九州大学医学部神経内科）
高倉由佳、山口通子、三好 甫（大牟田労災病院神経内科）

研究要旨 血漿極長鎖脂肪酸(pVLCFA)値が正常であった白質ジストロフィーが疑われる2症例を経験したので、白質脳症を起こす既知の酵素の活性と、赤血球膜極長鎖脂肪酸(rVLCFA)の測定、および ALD-P 遺伝子の解析を行った。これらの症例は、rVLCFA のみの高値を認め、その他の酵素活性に異常は認めなかった。また、2症例とも ALD-P 遺伝子のエクソン10 領域にアミノ酸置換を認めた。これらの症例が ALD の類縁疾患かどうかはまだ検討の余地があるが、今後 ALD の発症機序や、極長鎖脂肪酸の代謝機序を考える上で、重要な症例と考えられた。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー(ALD)の病態機序に関しては、未だに不明な点が多く、その診断に関しても、血漿極長鎖脂肪酸(pVLCFA)の測定と、頭部MRI の所見が重要な役目を果たしている。

今回我々は、pVLCFA 値が正常で、赤血球膜極長鎖脂肪酸(rVLCFA)値が高値であった白質ジストロフィー2症例を経験し、白質脳症を起こす既知の酵素の活性と、rVLCFA の測定、および ALD-P 遺伝子の解析を行い、rVLCFA のみの高値を認めた。これらの症例は今後 ALD の発症機序や、極長鎖脂肪酸の代謝機序を考える上で、重要と考えられたので、報告を行った。

B. 研究方法

pVLCFA 値が正常であった白質ジストロフィーが疑われる2症例に関して、まず臨床神経学的所見、電気生理学的検査、生化学検査、画像所見の検討を行った。

次にこの2症例のpVLCFA を測定し、それに加えて、赤血球膜をPBCで洗浄後、凍結融解で赤血球膜を破壊し、液体クロマトグラフィー法で赤血球膜のVLCFA を測定した。

また、症例の末梢血白血球から抽出したゲノムDNAより、ALD-P 遺伝子のエクソン・イントロンジャンクションを含むエクソン領域をPCR後、ダイレクトシーケンスにてALD-P 遺伝子を解析した。

(倫理面での配慮)

この研究では患者さん自身もしくはその家族の方から、検査及び遺伝子解析に関する承諾を得ており、特に倫理面での問題は無いと考えられる。

C. 研究結果

1. 症例検討

症例1

42歳男性。偶然撮影された頭部MRIで、白質ジストロフィーを発見され、精査のために来院。知能低下、性格変化、痙性対麻痺などの神経学的な異常なし。家族歴なし。頭部MRI検査で両側後頭葉から頭頂部の白質に、T2強調画像およびFLAIR画像で高吸収域、T1強調画像で低吸収域、ガドリニウム造影法で病変周辺が淡く造影される領域を認めた。WAIS-RIQ 115 (VIQ 114, PIQ 112)。血算、血液生化学検査で異常なし。髄液検査正常。特殊生化学検査では、 β -D-galactosidase 161.4 nmol/mg/hr (n. 102.3 - 180.7), β -D-N-acetylglucosaminidase 1064.8 nmol/mg/hr (n. 857 - 1269), β -D-N-acetylglucosaminidase A% 69.2 % (n. 68.4 - 82.4), Arylsulfatase A 66.0 nmol/mg/hr (n. 58 - 91), galactosylceramidase (GALC) 3.42 nmol/mg/hr (n. 1.93 - 5.58)と、全てに異常を認めなかった。

脳波、末梢神経伝導速度、SPECT、PET、SEP検査で異常なし。下肢記録のMEP検査で下肢scalp刺激のamplitudeに左右差を認めたが、latencyは正常であった。